

# THÈSE

présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur en Sciences  
de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

Spécialité : Chimie Organique

par

**Steve TISSERAND**  
**Ingénieur E.N.S.C.C.F.**

---

**Contribution à la Chimie du Chrome  
&  
Synthèses Totales de Produits Naturels et de Composés d'Intérêts  
Thérapeutiques**

---

Soutenance le 06 février 2004 devant les membres du Jury :

Rapporteur externe : Docteur Christian Marazano  
Rapporteur externe : Professeur Gérard Cahiez  
Rapporteur interne : Professeur Patrick Pale  
Examineur : Docteur Marc Nicolas  
Membre invité : Professeur Yves Troin  
Directeur de thèse : Docteur Charles Mioskowski



# THÈSE

présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur en Sciences  
de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

Spécialité : Chimie Organique

par

**Steve TISSERAND**  
**Ingénieur E.N.S.C.C.F.**

---

**Contribution à la Chimie du Chrome  
&  
Synthèses Totales de Produits Naturels et de Composés d'Intérêts  
Thérapeutiques**

---

Soutenance le 06 février 2004 devant les membres du Jury :

Rapporteur externe : Docteur Christian Marazano  
Rapporteur externe : Professeur Gérard Cahiez  
Rapporteur interne : Professeur Patrick Pale  
Examineur : Docteur Marc Nicolas  
Membre invité : Professeur Yves Troin  
Directeur de thèse : Docteur Charles Mioskowski



*À mes parents*



## REMERCIEMENTS

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués dans le Laboratoire de Synthèse Bioorganique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, sous la direction du Docteur Charles Mioskowski, Directeur de Recherche au CNRS. Je lui exprime ici toute ma gratitude pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ces années. J'aimerais aussi le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa passion pour la Synthèse Organique qu'il m'a fait partager.

Je souhaiterais également exprimer toute ma reconnaissance au Docteur Alain Wagner, qui a su me donner de précieux conseils et je lui souhaite bonne chance pour sa start-up Novalyst.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux Laboratoires Pierre Fabre ainsi qu'au Centre National pour la Recherche Scientifique pour leur soutien financier durant ces trois années.

Je remercie vivement le Docteur Christian Marazano (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette), le Professeur Gérard Cahiez (ESCOM, Paris), Marc Nicolas (Pierre Fabre Santé, Plantes et Industries, Gaillac), le Professeur Patrick Pale (Université Louis Pasteur, Strasbourg) ainsi que le Professeur Yves Troin (Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand) pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à Jean Fabre (Pierre Fabre Santé, Plantes et Industries, Gaillac), Alain Valleix, Responsable du Service de Spectrométrie de Masse du CEA à Saclay et Cyril Antheaume, Responsable du Service de RMN de la Faculté de Pharmacie d' Illkirch.

Je remercie tout particulièrement Corinne, Romain, Sonia, Sandra, Rachid, Sylvain, Michel, Liliane, Marc et Caroline pour la lecture attentive et la correction de ce manuscrit ou tout simplement pour leur soutien.

Un grand merci à mon voisin de paillasse, Jean-Michel pour sa sagesse et son aide pendant mes deux premières années de thèse, ainsi qu'à tous mes autres compagnons de laboratoire que je ne cite pas nommément et qui ont rendu très agréables ces quelques années passées en leur compagnie.

Pour finir, je tiens à remercier mes parents pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'apportent chaque jour.



# **TABLE DES MATIERES**

---



<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE PREMIERE : Contribution à la Chimie du Chrome</b>	<b>27</b>
<b>I. Introduction à la chimie du chrome(III)</b>	<b>29</b>
<b>A. Historique et développement de l'utilisation du chrome(II) en synthèse organique</b>	<b>29</b>
1. <i>Système catalytique en CrC<sub>2</sub> de Fürstner</i>	<b>30</b>
2. <i>Synthèses énantiosélectives d'alcools homoallyliques</i>	<b>31</b>
3. <i>Synthèse catalytique et énantiosélective d'alcools homoallyliques</i>	<b>32</b>
<b>B. Réaction des trihalogéno-alcanes géminaux en présence de CrCl<sub>2</sub></b>	<b>33</b>
1. <i>Réactions décrites dans la littérature</i>	<b>33</b>
2. <i>Réactions nouvelles en chimie du chrome(II)</i>	<b>37</b>
<b>II. Etude des conditions réactionnelles de formation de liaison carbone-carbone avec des organochromiques</b>	<b>38</b>
<b>A. Mise au point sur une réaction modèle</b>	<b>38</b>
1. <i>Obtention de chlorure chromeux</i>	<b>39</b>
a) <i>Préparation de CrCl<sub>2</sub> anhydre à partir d'un CrCl<sub>2</sub> commercial</i>	<b>39</b>
b) <i>Préparation de CrCl<sub>2</sub> par réduction de CrCl<sub>3</sub> par un métal</i>	<b>41</b>

c) Préparation de $\text{CrCl}_2$ anhydre par oxydation par $\text{HCl}$ sec	46
d) Préparation de $\text{CrCl}_2$ anhydre par réduction de $\text{CrCl}_3$ par $\text{LiAlH}_4$	47
2. Modification du nombre d'équivalents des différents réactifs	49
<b>B. Conclusion</b>	<b>50</b>
<b>III. Réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine : une nouvelle voie de synthèse d'alcools propargyliques</b>	<b>51</b>
<b>A. Préparation et utilisation des alcools propargyliques en synthèse organique</b>	<b>51</b>
1. Synthèses d'alcools propargyliques par réduction d'ynones	52
a) Réduction d'ynones par un hydrure de métal	52
b) Réduction enzymatique d'ynones	53
c) Réduction d'ynones par un complexe oxazaborolidine-borane	53
d) Réduction d'ynones par transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de ruthénium	54
2. Synthèse d'alcools propargyliques par addition d'un alcynyle métallé sur une fonction carbonyle	54
a) Alcynyl-sodium, potassium, magnésium, aluminium et lithium	54
b) Alcynyl-bore et chrome	55
c) Alcynyle-zinc	56
3. Synthèse d'alcools propargyliques par $\alpha$ -chlorovinylation d'aldéhydes et élimination de $\text{HCl}$ par une base	56
4. Conclusion et remarques	57
<b>B. Nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine</b>	<b>58</b>
1. Etude mécanistique	59
2. Mécanisme postulé de condensation en présence de triéthylamine d'un vinylidène carbénoïde sur un aldéhyde	61

3.	<b>Formation d'un alcynyle de chrome(III) via le réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel</b>	<b>62</b>
	a) Réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel (FBW)	62
	b) Formation d'alcynyl-chrome(III) à partir d'un alcyne	64
	c) Conclusion	66
4.	<b>Mise en évidence du mécanisme de formation d'alcynyl-chrome(III) à partir du vinylidène carbénoïde de chrome(III)</b>	<b>66</b>
	a) Etude de l'effet de l'incorporation d'eau deutérée dans le milieu réactionnel	66
	b) Etude de l'effet de l'incorporation d'eau sur la réaction mettant en jeu un trichloroalcane perdeutééré	68
5.	<b>Conclusion</b>	<b>69</b>
6.	<b>Application à la synthèse d'alcools propargyliques</b>	<b>70</b>
C.	<b>Conclusion</b>	<b>72</b>
IV.	<b>Réactivité du 2,2,2-trichloroéthanol et de ses dérivés</b>	<b>73</b>
A.	<b>Réactivité du 2,2,2-trichloroéthanol</b>	<b>73</b>
1.	<b>Réaction du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub></b>	<b>73</b>
	a) Mécanisme postulé	74
	b) Etudes mécanistiques	76
	c) Conclusion	77
2.	<b>Réaction du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub> et de LiI</b>	<b>77</b>
	a) Etude des conditions réactionnelles	78
	b) Mécanisme postulé	79
	c) Etude mécanistique	80
	d) Conclusion	82

<b>B.</b>	<b>Réactivité des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol</b>	<b>83</b>
1.	<i>Réaction des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub></i>	<b>83</b>
a)	<i>Mécanisme postulé</i>	84
b)	<i>Etude mécanistique</i>	85
c)	<i>Conclusion</i>	86
2.	<i>Réaction de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub> et de LiI</i>	<b>87</b>
a)	<i>Mécanisme postulé</i>	87
b)	<i>Conclusion</i>	88
<b>C.</b>	<b>Réactivité des esters du 2,2,2-trichloroéthanol</b>	<b>89</b>
1.	<i>Réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub></i>	<b>89</b>
a)	<i>Mécanisme postulé</i>	90
b)	<i>Etude mécanistique</i>	91
c)	<i>Conclusion</i>	92
2.	<i>Réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub> et d'aldéhyde</i>	<b>92</b>
a)	<i>Mécanisme postulé</i>	93
b)	<i>Conclusion</i>	94
<b>D.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>95</b>
<b>V.</b>	<b>Réactivité des trichloroalcanes secondaires β-halogénés</b>	<b>97</b>
<b>A.</b>	<b>Synthèses des substrats de départ</b>	<b>97</b>
1.	<i>Réaction de kharasch</i>	<b>97</b>
a)	<i>Synthèses décrites dans la littérature</i>	98
b)	<i>Préparation des substrats de départ</i>	99
2.	<i>Conclusion</i>	<b>100</b>

<b>B.</b>	<b>Réaction d'un trichloroalcane secondaire <math>\beta</math>-halogéné avec un aldéhyde en présence de <math>\text{CrCl}_2</math></b>	<b>101</b>
1.	<i>Réaction du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane avec un aldéhyde en présence de <math>\text{CrCl}_2</math></i>	<b>101</b>
2.	<i>Réaction du 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane avec un aldéhyde en présence de <math>\text{CrCl}_2</math></i>	<b>103</b>
3.	<i>Mécanisme postulé</i>	<b>103</b>
a)	<i>Réaction de Nozaki, Hiyama et Kishi (NHK)</i>	105
b)	<i>Conclusion</i>	107
4.	<i>Etude mécanistique</i>	<b>107</b>
a)	<i>Préparation du 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane deutéré en positions 5 et 6</i>	107
b)	<i>Réaction avec le 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane</i>	109
<b>C.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>110</b>
<b>VI.</b>	<b>Réactivité de <math>\text{CCl}_4</math> en présence de <math>\text{CrCl}_2</math> et <math>\text{LiI}</math></b>	<b>111</b>
<b>A.</b>	<b>Mécanisme postulé</b>	<b>112</b>
<b>B.</b>	<b>Etude mécanistique</b>	<b>113</b>
<b>C.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>114</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>115</b>

**PARTIE DEUXIEME : Synthèses de Produits d'Intérêts Biologiques** 123

---

**I. Synthèse totale des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub>** 127

**A. Généralités** 127

*1. Origine et intérêt biologique des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub>* 127

*2. Structure et nomenclature des prostaglandines* 127

*3. Voies de synthèses décrites des prostaglandines PG* 129

**B. Synthèse des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> par la méthode de Corey actualisée** 132

*1. Projet de synthèse* 132

*2. Stratégie de synthèse utilisée* 134

*3. Synthèse des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> à partir du diol P-24* 135

*4. Conclusion* 139

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES** 141

**II. Synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein** 147

**A. Généralités** 147

*1. Le traitement de l'arthrose* 147

*a) Structure du cartilage* 147

*b) Moyens thérapeutiques actuels* 149

*c) Cibles thérapeutiques pour la recherche d'antiarthrosiques* 149

*2. Structures, origines et propriétés de la Rhein et de la Diacerhein* 150

<b>3. Synthèses décrites dans la littérature</b>	<b>151</b>
a) Synthèse de Hauser	151
b) Synthèse de Bloomer	152
c) Synthèse de Lemli	152
d) Synthèse de Ayyangar	153
e) Synthèse de Gallagher	154
f) Autres voies de synthèse d'anthraquinones	154
<b>B. Stratégie de synthèse de la Rhein</b>	<b>155</b>
1. Première stratégie de synthèse via le réarrangement de Fries	155
2. Seconde stratégie de synthèse via l'ortho-méallation	156
<b>C. Synthèse de la Rhein via le réarrangement de Fries</b>	<b>157</b>
1. Synthèse du 3,5-dibromophénol	157
2. Réaction d'estérification	157
3. Réarrangement de Fries	159
a) Réarrangement de Fries appliqué à l'ester dibromé <u>R-42</u>	160
b) Problèmes liés à la transposition en milieu industriel du réarrangement de Fries	163
4. Bis-carbonylation	164
a) Préparation du produit de Fries pour effectuer la bis-carbonylation	164
b) Mise au point de la bis-carbonylation	164
c) Conclusion	167
5. Cyclisation	168
a) Préparation du produit dicarboxylé pour effectuer la cyclisation	168
b) Mise au point des conditions de cyclisation	168
c) Conclusion	170
6. Diacétylation de la Rhein	170

7.	<i>Conclusion et bilan de la synthèse de la Rhein et Diacerhein obtenue via le réarrangement de Fries</i>	171
<b>D.</b>	<b>Synthèse de la Rhein via une réaction d'ortho-métallation</b>	<b>173</b>
1.	<i>Rappel de la stratégie de synthèse via la réaction d'ortho-métallation</i>	173
2.	<i>La réaction d'ortho-métallation</i>	173
3.	<i>Synthèses d'éthers de phénol disubstitués</i>	175
4.	<i>Etude de la réaction d'ortho-métallation</i>	176
5.	<i>Réaction d'ortho-métallation sur l'éther méthylique <u>R-63</u></i>	178
	a) <i>Couplage avec un amide de Weinreb</i>	178
	b) <i>Couplage avec l'anisaldéhyde</i>	179
6.	<i>Hydrogénation catalytique de la lactone benzylique <u>R-70</u></i>	180
7.	<i>Synthèse du noyau anthraquinonique</i>	181
8.	<i>Déprotection finale et obtention de la Rhein et Diacerhein</i>	181
9.	<i>Conclusions des synthèses de la Rhein et de la Diacerhein obtenues par réaction d'ortho-métallation</i>	182
<b>E.</b>	<b>Conclusion générale sur les synthèses de la Rhein et de la Diacerhein via le réarrangement de Fries et via une réaction d'ortho-métallation</b>	<b>184</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>185</b>
<b>III.</b>	<b>Synthèse du Milnacipran</b>	<b>193</b>
<b>A.</b>	<b>Structure et propriétés du Milnacipran</b>	<b>193</b>
<b>B.</b>	<b>Synthèse du Milnacipran</b>	<b>193</b>
1.	<i>Synthèse industrielle du Milnacipran</i>	193

2. <i>Synthèses asymétriques du Milnacipran</i>	194
a) <i>Synthèse de Mioskowski</i>	194
b) <i>Synthèse de Shuto</i>	195
c) <i>Synthèse de Doyle</i>	196
<b>C. Stratégie de synthèse du Milnacipran</b>	<b>197</b>
<b>D. Synthèse du Milnacipran à partir du (R)-glycidol</b>	<b>199</b>
1. <i>Ouverture du glycidol sans activation</i>	199
2. <i>Ouverture du glycidol avec activation par un acide de Lewis</i>	200
3. <i>Optimisation des conditions d'ouverture du glycidol par activation avec Ti(OiPr)<sub>4</sub></i>	200
4. <i>Monotosylation régiosélective du diol (2S)-<u>M-10</u></i>	202
5. <i>Réaction de cyclopropanation</i>	202
6. <i>Réaction « one pot »</i>	203
<b>E. Conclusion</b>	<b>205</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>207</b>
<b><u>PARTIE TROISIEME : Conclusion Générale</u></b>	<b>211</b>
<b><u>PARTIE QUATRIEME : Partie Expérimentale</u></b>	<b>217</b>
<b>Indications Générales</b>	<b>219</b>
<b>Partie Expérimentale de la Chimie du Chrome</b>	<b>225</b>
<b>Partie Expérimentale des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub></b>	<b>271</b>
<b>Partie Expérimentale de la Rhein et de la Diacerhein</b>	<b>283</b>
<b>Partie Expérimentale du Milnacipran</b>	<b>303</b>



## **ABBREVIATIONS**

---



ABSA : *p*-acétamidobenzène-sulfonylazide

aq : aqueux(se)

Ar : groupement aryle

Bn : groupement benzyle

*n*-Bu : groupement *n*-butyle

*t*-Bu : groupement tert-butyle

Bz : groupement benzoyle

°C : degré centigrade

cat : quantité catalytique

CCM : chromatographie sur couche mince

de : excès diastéréomérique

2D, 3D : bidimensionnel, tridimensionnel

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppp : 1,3-bis(diphénylphosphino)propane

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> : [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II)

ee : excès énantiomérique

éq. : équivalent

Et : groupement éthyle

*et coll.* : et collaborateurs

g : gramme

h : heure

HMPA : hexaméthylphosphoramide

IPR : reprotonation interne (Internal Proton Return)

IR : infrarouge

*J* : constante de couplage

LDA : diisopropyl amidure de lithium

MHz : méga-hertz

min : minute

mL : millilitre

mmol : millimole

Ms : groupement mésyle

NHK : réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

p. : page

P : pression

Ph : groupement phényle

PhMe : toluène

Pht : phtalimide potassique

ppm : partie par million

Py : pyridine

Rdt : rendement

Réf : référence

$R_f$  : rapport frontal d'élution

RMN : résonance magnétique nucléaire

RX : rayons X

sat : saturé(e)

SM : spectrométrie de masse

T : température

ta : température ambiante

TBDMSCl : tert-butyldiméthylsilyle

TFA : acide trifluoroacétique (*TriFluoroAcetic acid*)

TFAA : anhydride trifluoroacétique (*TriFluoroAcetic Anhydride*)

THF : tétrahydrofurane

TMSDEA : diéthylaminotriméthylsilane

TMSCl : chlorure de triméthylsilyle

Ts : groupement tosyl

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

---



De nos jours le développement de nouvelles méthodologies et la synthèse totale de molécules actives sont les deux axes majeurs de la recherche en synthèse organique.

Dans un premier temps nous étudierons de nouvelles réactions basées sur la chimie du chrome(III). Puis nous développerons plusieurs synthèses totales de molécules d'intérêt biologique.

Dans la première partie de ces travaux, nous discuterons tout d'abord des problèmes de reproductibilité liés à la qualité du chlorure chromeux utilisé et nous développerons des méthodes de préparation de ce réactif.

Durant cette mise au point, une nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïde de chrome(III) en présence de triéthylamine a été découverte et a permis d'accéder à une nouvelle voie de synthèse d'alcools propargyliques à partir de trichloroalcanes géminés.

Nous avons ensuite réalisé une étude mécanistique des différentes réactions ou réarrangements du 2,2,2-trichloroéthanol et de ces dérivés. Lors de cette étude, l'influence du LiI sur la réaction a pu être mise en exergue à travers différents exemples.

En parallèle de ces travaux, une seconde étude mécanistique a été effectuée sur les trichloroalcanes secondaires  $\beta$ -halogénés.

Et enfin, nous avons étudié le mécanisme de la réaction du tétrachlorure de carbone avec un aldéhyde en présence de chlorure chromeux et de iodure de lithium.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, les synthèses totales de produits d'intérêts biologiques ont été étudiées en collaboration avec les Laboratoires Pierre Fabre: les prostaglandines très connues  $\text{PGF}_{2\alpha}$  et  $\text{PGE}_2$ , la Rhein et la Diacerhein utilisées dans le traitement de l'arthrose, ainsi que le Milnacipran qui est un antidépresseur.

---

# **PARTIE PREMIERE**

---

**Contribution à la Chimie du Chrome**

---



# I. La chimie du chrome(III)

## A. Historique et développement de l'utilisation du chrome(II) en synthèse organique

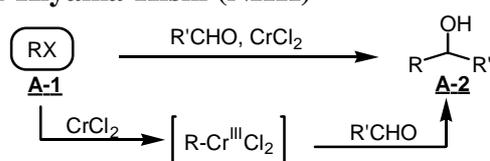
Historiquement, les premières transformations chimiques impliquant du chrome(II) utilisent son pouvoir réducteur pour la réduction d'halogénures, de composés insaturés (alcènes et alcynes), d'époxydes, et de dérivés nitrés, laissant intactes les fonctions cétones.<sup>1,2</sup>

Suite à la découverte des premières réactions de couplages dans les années 1970, les organochromiques vont connaître un réel développement.<sup>2</sup> La valorisation des organométalliques de chrome pour la formation de liaisons carbone-carbone est associée aux différents auteurs que sont Nozaki, Hiyama, Kishi puis Takai (schéma 1).<sup>3-6</sup>

Les réactions de formation de liaisons carbone-carbone développées en chimie du chrome(III) peuvent se résumer par des couplages impliquant des monohalogénures allyliques, propargyliques, vinyliques **A-1** ou des dihalogénures **A-3** avec des aldéhydes principalement (schéma 1).

Schéma 1. Réaction de couplage au chrome(II).

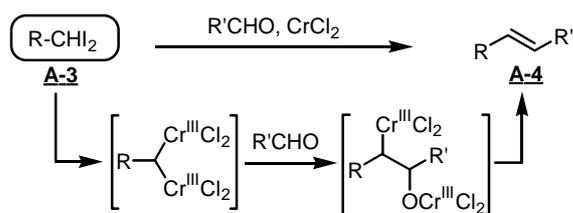
### Réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK)



X = halogène, OTf, OTs

R = allyle, vinylyle, phényle, alcyne, alkyle

### Réaction de Takai

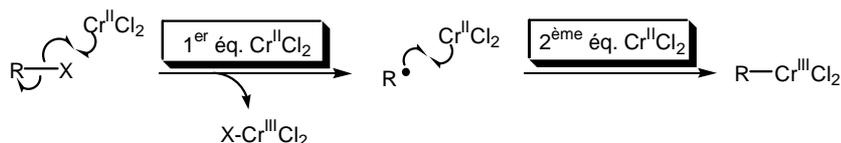


Des études cinétiques et spectroscopiques menées par Kochi *et coll.*<sup>7, 8</sup> sur la formation d'organométalliques de chrome(III) ont montré que l'addition oxydante de Cr(II) dans les liaisons C-X procède par deux transferts successifs d'un électron (S.E.T : Single Electron Transfert) via la formation d'une espèce radicalaire intermédiaire (schéma 2).

Le chrome (II) est un réducteur monoélectronique, ce qui justifie l'utilisation de deux équivalents de sels de chrome pour la formation de l'organochromique (schéma 2).

---

**Schéma 2. Réduction d'une liaison carbone-halogène par CrCl<sub>2</sub>.**



Comparés aux autres organométalliques, les organochromiques présentent une chimiosélectivité remarquable, ce qui justifie l'intérêt croissant accordé aux réactions de NHK et de Takai en synthèse.<sup>2, 9</sup>

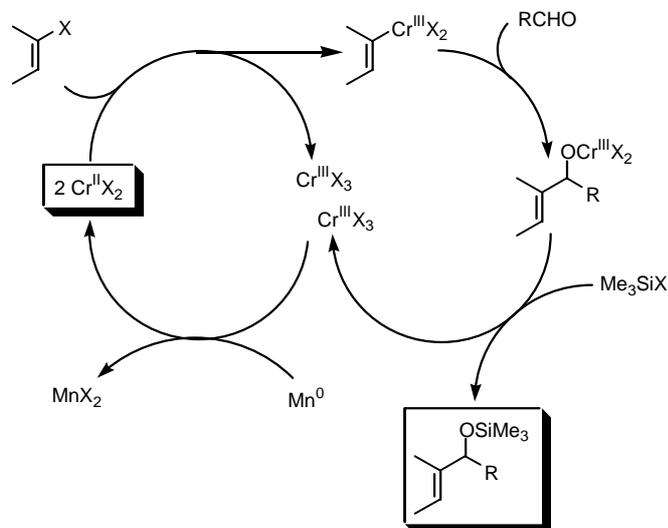
Parmi les développements ultérieurs de la réaction de NHK, il faut noter l'effet catalytique des sels de nickel décrit en 1986 par Kishi<sup>6</sup> et Nozaki<sup>5</sup>, qui augmente les rendements des réactions en favorisant la formation de la liaison C(sp<sup>2</sup>)-Cr(III). Les recherches sur la réaction de NHK se sont ensuite orientées vers la mise au point d'une version catalytique en chrome(II) rapportée par Fürstner<sup>10-12</sup> en 1996 et le développement de réactions énantio-sélectives.<sup>13-17</sup>

### 1. Système catalytique en CrCl<sub>2</sub> de Fürstner

Fürstner *et coll.*<sup>9-12</sup> ont décrit un système permettant de réaliser des réactions avec une quantité catalytique de chlorure de chrome(II) (schéma 3).

Le concept de ce système catalytique repose sur la substitution du Cr(III) de l'alcoolate formé durant la réaction par un atome de silicium plus oxophile provenant du chlorure de triméthylsilyle. Le Cr(III) libéré peut alors être réduit *in situ* en Cr(II) par le manganèse(0).

## Schéma 3. Réactions de NHK catalytiques en Cr(II).

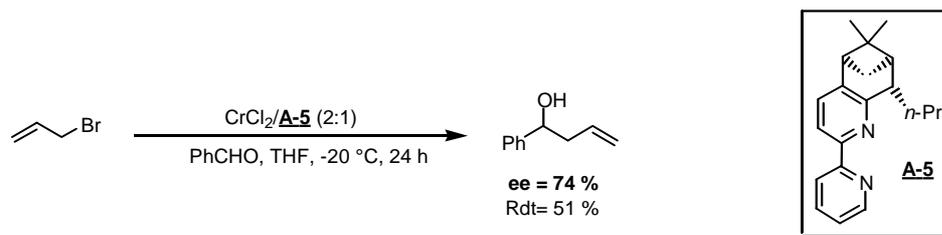


## 2. Synthèses énantiosélectives d'alcools homoallyliques

Au début des années 1980, le groupe de Goré<sup>13</sup> réalise les premiers travaux sur l'addition énantiosélective d'organométalliques de chrome(III) sur des aldéhydes. Il utilise un équivalent d'éphédrinate de lithium comme ligand chiral et obtient des excès énantiomériques de l'ordre de 29 % avec des rendements inférieurs à 20 %.

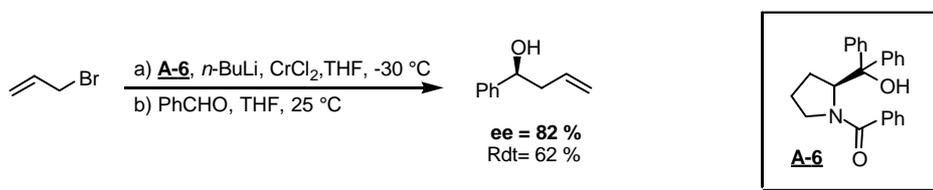
En 1995, Kishi *et coll.*<sup>14</sup> développent un système qui utilise des ligands chiraux dérivés de bipyridines, ce qui permet d'améliorer de façon notable l'énantiosélectivité de cette réaction. Ainsi, lorsque le benzaldéhyde est mis en réaction avec le bromure d'allyle en présence de chlorure de chrome(II) et du ligand **A-5** dans un rapport 2/1, le produit d'addition est obtenu avec un rendement chimique de 51% et un excès énantiomérique de 74% (schéma 4).

## Schéma 4. Alkylation énantiosélective du benzaldéhyde.



L'allylation du benzaldéhyde, décrite par Sugimoto<sup>15</sup> en 1997, en présence de ligand **A-6** dérivé de la proline sous forme d'alcoolate, permet d'obtenir l'alcool homoallylique de stéréochimie absolue (*R*) avec un excès énantiomérique de 82 % et un rendement chimique de 62% (schéma 5).

Schéma 5. Allylation énantiosélective du benzaldéhyde.

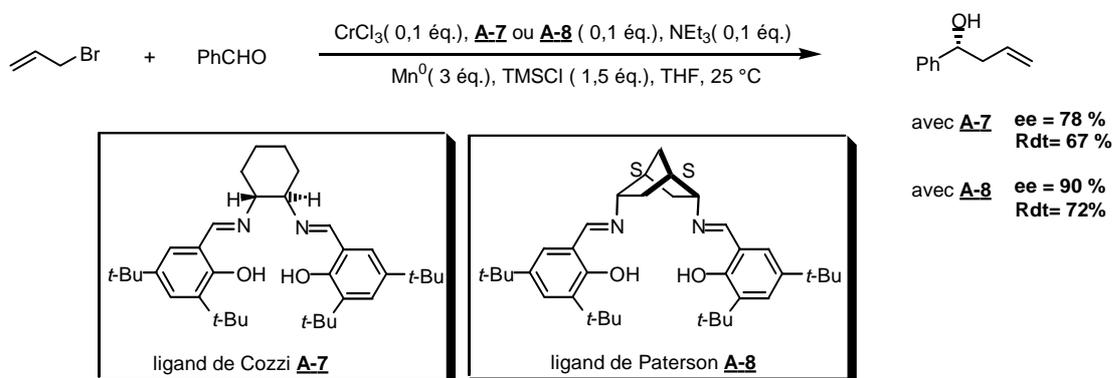


### 3. Synthèse catalytique et énantiosélective d'alcools homoallyliques

Après de nombreux efforts, une version catalytique et asymétrique de cette réaction a été développée par le groupe de Cozzi<sup>16</sup> en 1999. Ainsi les premières allylations catalytiques et stéréosélectives d'aldéhydes à partir d'halogénures allyliques, en utilisant le système catalytique de Fürstner en présence du dérivé du salen **A-7** comme ligand chiral, ont pu être obtenues avec des excès énantiomériques compris entre 65 et 89% (schéma 6).

En 2003, Paterson *et coll.*<sup>17</sup> étendent cette réaction aux halogénures et triflates vinyliques et améliorent les rendements d'allylations en utilisant le nouveau ligand **A-8** (schéma 6).

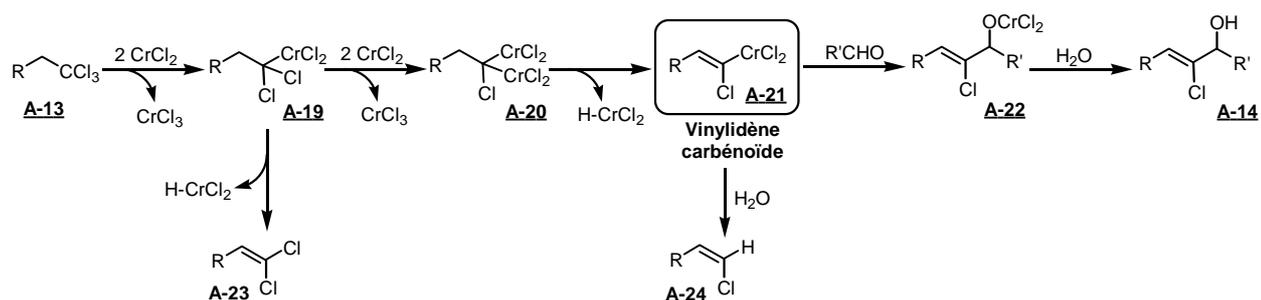
Schéma 6. Synthèse catalytique et stéréosélective d'alcools homoallyliques





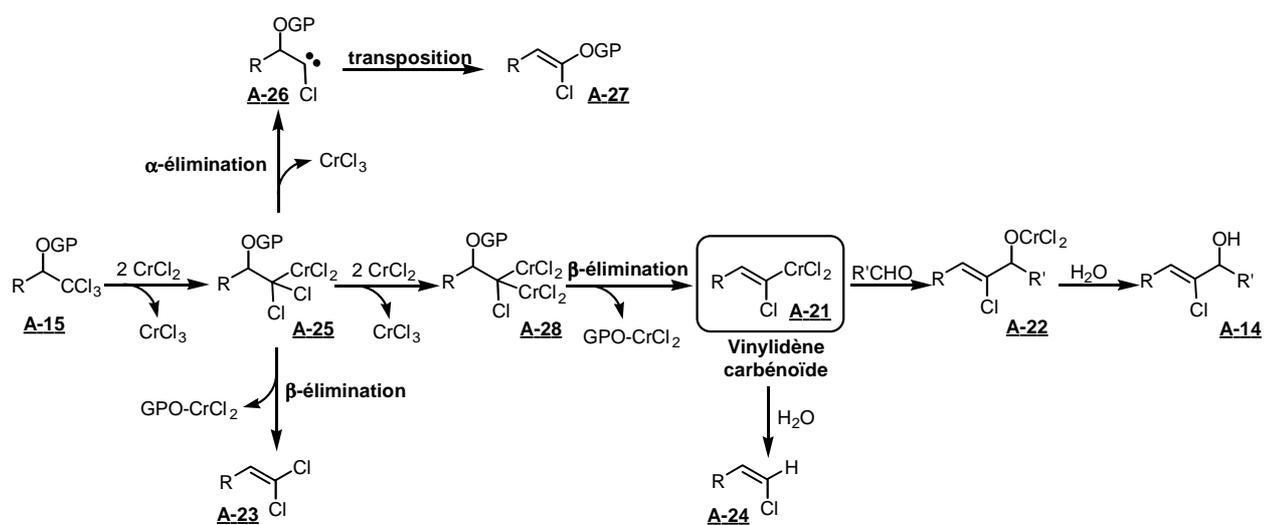
Les investigations menées sur les aspects mécanistiques de ces réactions ont montré que le composé *gem*-trihalogéné **A-13** subit une double insertion de chrome(II) pour former l'intermédiaire 1-chloro-1,1-bis-chromé **A-20** (schéma 9). Cette espèce bis-chromée subit alors une rapide  $\beta$ -*syn*-élimination d'hydrure de chrome conduisant à la formation d'un vinylidène carbénoïde de chrome(III) **A-21**. La condensation avec un aldéhyde, suivie d'une hydrolyse, conduit directement à la formation des alcools allyliques **A-14**.

Schéma 9. Mécanisme de couplage de dérivés *gem*-trichlorés **A-13**.



Concernant les trichlorométhylcarbinols protégés **A-15**, la formation concomitante d'autres produits est observée.<sup>25</sup> Le groupe O-protégé a une propension à se comporter comme un groupement partant, et des proportions variables de produits de  $\beta$ -élimination ou de produits de transposition **A-27** sont obtenues selon la nature du groupement utilisé (schéma 10).

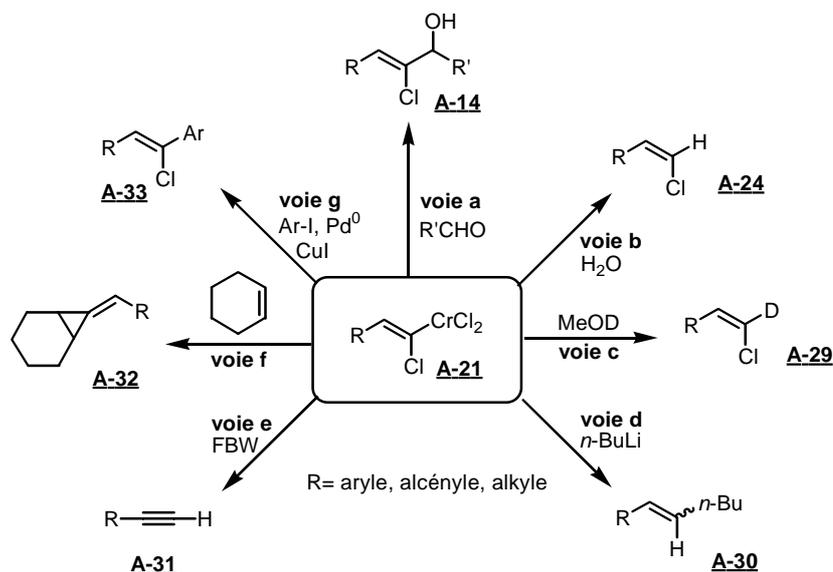
Schéma 10. Réactivité des trichlorocarbinols **A-15** en présence de  $\text{CrCl}_2$ .



L'étude des vinylidènes carbénoïdes a pu mettre en évidence leurs propriétés suivantes :

- Ils peuvent être générés stéréosélectivement et quantitativement, à température ambiante dans des conditions douces, et sont stables à température ambiante pendant plusieurs heures.
- Ils sont nucléophiles et peuvent réagir avec les aldéhydes pour donner des alcools allyliques chlorés de stéréochimie Z, avec des rendements élevés (schéma 11, voie a).
- Ils réagissent avec l'eau pour former stéréosélectivement des 1-chloro oléfines Z avec de bons rendements (schéma 11, voie b).
- Ils peuvent être générés dans le THF, même en présence d'eau ou d'alcool et présentent une chimiosélectivité prononcée pour les aldéhydes.
- Ils donnent des réactions de deutération par reprotonation interne (IPR) détaillées au paragraphe suivant (schéma 11, voie c).
- Ils présentent un caractère électrophile et peuvent additionner des lithiens (schéma 11, voie d).
- Ils ont une réactivité de type carbène et subissent à haute température un réarrangement de Fritsch, Buttemberg et Wiechel (FBW) (schéma 11, voie e). Ce mécanisme sera explicité en détail au chapitre III.B.3.
- Ils donnent des réactions de cyclopropanation (schéma 11, voie f).
- Ils permettent des couplages croisés dans des conditions douces avec des iodures d'aryles en présence de  $\text{Pd}^0$  et de  $\text{CuI}$  avec des rendements supérieurs à 85 % (schéma 11, voie g).

Schéma 11. Transformations possibles des vinylidènes carbénoïdes **A-21**.

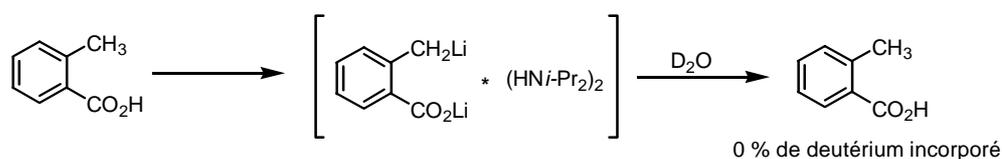


En particulier, il a été mis en évidence un phénomène de reprotonation interne<sup>26</sup> auquel nous serons confrontés un peu plus loin lors de nos études mécanistiques.

Les premières manifestations de reprotonation interne ont été découvertes par Creger *et coll.*<sup>26</sup> en 1974 lors de la réaction entre un dianion de l'acide orthotoluïque et l'eau lourde, où aucune incorporation de deutérium n'a été observée (schéma 12).

Pour expliquer ce résultat, Creger propose la formation d'agrégats moléculaires entre le dianion, les atomes de lithium et la diisopropylamine. L'ajout de D<sub>2</sub>O déclenche alors le retour quantitatif du proton de l'amine sur le dianion. Lors du retour des « protons préalablement arrachés » par l'amidure, ceux-ci se trouvent spatialement très proches du dianion, évitant ainsi toute compétition avec D<sub>2</sub>O.

### Schéma 12. Phénomène de reprotonation interne.



Quelques années plus tard, Seebach *et coll.*<sup>27</sup> rapporteront une observation similaire pour la deutération d'un énolate de lactone et lui donneront alors le nom de « Internal Proton Return » ou IPR.

Ce phénomène de reprotonation interne sera ensuite utilisé en 1991 par Vedejs<sup>28-30</sup> pour effectuer des protonations asymétriques d'énolates.

Récemment dans notre laboratoire<sup>23</sup>, ce phénomène a été mis en évidence dans le cas des réactions de deutération des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en faisant intervenir les molécules d'eau coordonnées aux atomes de chrome (III) (schéma 13).

### Schéma 13. Reprotonation interne des agrégats moléculaires de chrome(II).



Une étude thermogravimétrique et des analyses aux rayons X ont montré que le chlorure chromeux commercial avait une composition de formule CrCl<sub>2</sub>.xH<sub>2</sub>O. Les atomes de chrome

hexacoordinés existent probablement sous la forme d'agrégats moléculaires dimériques, tétramériques ou oligomériques.

L'ajout de D<sub>2</sub>O déclenche le retour quantitatif des protons issus de l'eau présente dans ces agrégats. Ces protons se trouvent spatialement plus proches du vinylidène carbénoïde que les molécules de D<sub>2</sub>O additionnées dans le milieu réactionnel et empêchent la deutération du produit.

## ***2. Réactions nouvelles utilisant du chrome(II)***

Dans le but d'étendre cette étude et le champ d'application des trichloroalcanes, nous avons envisagé l'étude de substrats plus fonctionnalisés.

Il nous a paru intéressant d'étudier la réactivité des substrats possédant à la fois la fonction trichlorométhyle, et une fonction alcool. Le 2,2,2-trichloroéthanol, commercialement disponible, nous a semblé intéressant à étudier ainsi que ses dérivés.

Cette étude avait déjà été commencée au laboratoire<sup>31</sup> et nous avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité, attribués probablement à la qualité du chlorure chromeux commercial utilisé.

Ceci nous a tout d'abord conduit à mettre au point des méthodes efficaces de préparation du chlorure chromeux.

---

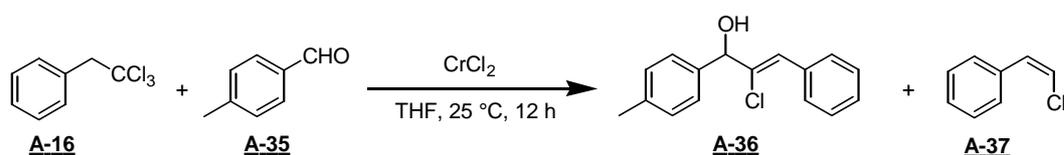
## II. Etude des conditions réactionnelles de formation de liaisons carbone-carbone avec les organochromiques

Les problèmes de reproductibilité de la chimie du chrome(II) sont bien connus.<sup>9, 32, 33</sup> En effet, le chlorure chromeux étant très sensible à l'air et à l'humidité<sup>34</sup>, les rendements des réactions sont dépendants de la qualité du chrome. Des problèmes de reproductibilité des résultats décrits<sup>24, 31</sup> et de nos propres résultats, nous ont conduit à effectuer une étude sur une réaction modèle et à développer des méthodes efficaces de synthèses de chrome anhydre.

### A. Mise au point sur une réaction modèle

En théorie, la réaction entre le 2-phényl-1,1,1-trichloroéthane **A-16** et le *p*-tolualdéhyde nécessite 4 équivalents de CrCl<sub>2</sub> (schéma 14). Des études préliminaires ont montré que le nombre d'équivalents optimal pour une bonne conversion est de 6.

Schéma 14. Réaction entre le 2-phényl-1,1,1-trichloroéthane et le *p*-tolualdéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub>.



La formation du produit de couplage **A-36** est décrite avec 80 % de rendement.

Lors de nos premiers essais, les rendements obtenus ont été de 15 à 25 %.

Le principal produit secondaire est le (*Z*)-2-phényl-1-trichloroéthène **A-37**. Cet alcène provient de l'hydrolyse du vinylidène carbénoïde **A-21** par des molécules d'eau pouvant être présentes dans la sphère de coordination du chrome (schéma 9).<sup>23</sup> La qualité du chrome utilisé est donc très importante.

Dans un premier temps nous avons testé le chlorure chromeux des différents fournisseurs : ACROS, Lancaster, Aldrich, et Strem. C'est avec ce dernier que les meilleurs résultats ont été obtenus. Les essais effectués avec ce chrome ont permis d'obtenir des rendements de 16 % à 40 % en produit de couplage avec jusqu'à 53 % de produit secondaire (tableau 1, entrée 1).

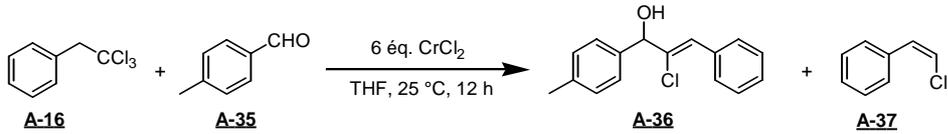
Afin d'éviter la formation de produits secondaires et les problèmes de taux de conversion dus à la présence d'eau adsorbée ou ligandée au chrome, nous avons envisagé d'utiliser un chlorure chromeux le plus anhydre possible. Pour cela nous avons testé deux voies. D'une part, le chlorure chromeux commercial a été traité de différentes façons afin de le rendre plus anhydre et d'autre part, nous avons nous même synthétisé le chlorure chromeux de différentes manières. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Corinne Baehr, Célia Billaud et Romain Bejot au cours de leur DEA.

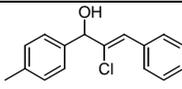
## 1. Obtention de chlorure chromeux

### a) Préparation de $\text{CrCl}_2$ anhydre à partir d'un $\text{CrCl}_2$ commercial

Plusieurs méthodes ont été testées pour la préparation de chrome anhydre : séchage par chauffage (tableau 1, entrées 2 et 3), par co-évaporation (tableau 1, entrées 4, 5 et 6), par utilisation de desséchants (tableau 1, entrées 7 et 8), et par échange de ligands (tableau 1, entrées 9 et 10).

**Tableau 1. Test des différents prétraitements du chrome (STREM).**



Entrée	Prétraitement de $\text{CrCl}_2$	 Rendement <sup>a</sup>	 Rendement <sup>b</sup>
1	aucun	16-40 %	53 %
2	Séchage du $\text{CrCl}_2$ 100 °C sous 0,3 mmbar de 15 min à 12 h	25-44 %	38 %
3	Séchage du $\text{CrCl}_2$ >300 °C sous 0,3 mmbar de 5 à 20 min	13- 40 %	46 %

4	Co-évaporation avec du toluène	29-41 %	30 %
5	Co-évaporation au toluène/HMDS	31 %	29 %
6	Co-évaporation au HMDS	31-44 %	27 %
7	Séchage du CrCl <sub>2</sub> par ajout de CaH <sub>2</sub> , agitation 1 h	40 %	20 %
8	Séchage du CrCl <sub>2</sub> par ajout de NaH, agitation 1 h	35-40 %	8 %
9	Echange de ligands par ajout de 2 éq. de MeOH	30 %	50 %
10	Echange de ligands par ajout de 2 éq. de NEt <sub>3</sub>	Autre produit <sup>c</sup>	0 %

<sup>a</sup> rendement isolé.

<sup>b</sup> rendement estimé par RMN.

<sup>c</sup> Le produit isolé est l'alcool propargylique correspondant avec 79 % de rendement.

---

Les rendements obtenus restent approximativement tous du même ordre de grandeur et sont au maximum de 44 % au lieu des 80 % décrits. Il est à noter que :

- Le produit secondaire est assez volatile et sa proportion dans le brut réactionnel peut varier en fonction du temps passé sous la pompe lors de l'évaporation des solvants d'extractions. Les proportions indiquées sont donc les quantités minimales observées dans les bruts réactionnels.
- Un chrome séché par chauffage à des températures de l'ordre de 300 °C (tableau 1, entrée 3) donne en moyenne des résultats moins bons que les autres chromes prétraités ou non. Il est préférable de chauffer doucement le chrome jusqu'à voir un petit crépitement où le chrome prend alors une teinte légèrement grisée.
- Un prétraitement du chrome au HMDS semble plus efficace que celui au toluène et donne des résultats assez reproductibles. Une étude plus poussée nous a permis de remarquer que, bien que le HMDS n'améliore pas les rendements, il permet d'obtenir un chrome de qualité assez constante et/ou de retrouver la qualité d'origine d'un chrome laissé à l'air.
- L'utilisation d'un desséchant tel que CaH<sub>2</sub> ou NaH ne permet pas d'améliorer le rendement, mais semble donner des résultats équivalents aux meilleurs résultats obtenus par les autres méthodes.

- La réaction effectuée en présence de triéthylamine (tableau 1, entrée 10) fournit l'alcool propargylique correspondant avec un rendement de 79 %. Cette observation va nous permettre de développer une nouvelle méthode pour la synthèse d'alcools propargyliques (chapitre III). Il est intéressant de remarquer l'absence de produit secondaire **A-37**.

### **Conclusion :**

Ces essais n'améliorant pas de manière significative notre rendement, nous nous sommes orientés vers une synthèse de chlorure chromeux anhydre au sein du laboratoire.

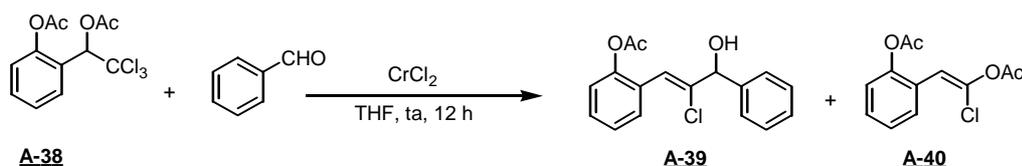
### ***b) Préparation de $\text{CrCl}_2$ par réduction de $\text{CrCl}_3$ par un métal***

Le chlorure chromeux peut être synthétisé par réduction de  $\text{CrCl}_3$  par un métal.<sup>12, 35</sup>

Cette étude a été réalisée en parallèle par Corinne Baehr sur un trichlorocarbinol protégé en vue d'une application à la synthèse de polyphénols.<sup>36</sup>

La réaction d'un trichlorométhylcarbinol protégé avec un aldéhyde en présence de chrome(II) permet la formation de deux produits majoritaires : un produit de couplage ainsi qu'un produit de migration du groupement O protégé (schémas 10 et 15).

**Schéma 15. Réaction entre l'acétate de 1-(2-acétoxyphényl)-2,2,2-trichloroéthyle et le benzaldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ .**



Pour cette étude, le chrome(II) utilisé a été préparé par réduction de chrome(III) par un métal dans un solvant approprié. La réaction de couplage a ensuite été réalisée dans ce même solvant ou dans un autre solvant. Les différentes réactions ont été comparées par rapport à leur taux de conversion du trichlorométhylcarbinol de départ (tableau 2). Le meilleur résultat a été ensuite appliqué à la réaction témoin avec le trichlorobenzyle **A-16** (schéma 16).

L'idéal est d'utiliser le chrome métal pour réduire le chrome(III) et former ainsi uniquement comme produit de réaction du  $\text{CrCl}_2$ . Différents essais ont été effectués dans le THF, solvant communément utilisé dans nos réactions de couplage, en vue d'un usage direct en un pot.

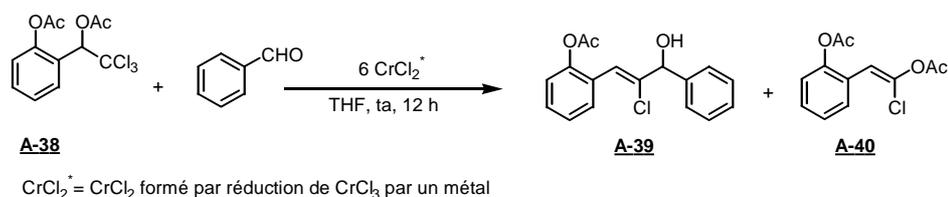
Nos premiers essais ont été menés dans le THF à reflux avec des temps de réaction de 12 à 60 heures (tableau 2 entrées 1, 2, 3, 4, 5 et 6).

Lorsque la réduction est terminée, la couleur du milieu réactionnel passe du violet à une couleur grise parfois légèrement verte ou noire et il a été constaté que la réduction s'effectue dans un délai compris entre 12 à 24 heures. Au-delà de ce temps, le chrome semble se dégrader et on observe des pertes de rendements voire une perte totale de réactivité pour des temps supérieurs à 36 h, le milieu réactionnel devient alors noir homogène (tableau 2 entrées 4, 5).

Les résultats obtenus avec un chrome(II) préparé dans le THF à reflux sont assez aléatoires. En effet les taux de conversions de **A-38** sont aléatoires et varient de 0 à 58 % (tableau 2 entrées 1, 2 et 3). Ce phénomène est dû au problème de stabilité des complexes Chrome-THF.<sup>37</sup>

La réaction a donc été tentée dans l'acétonitrile mais, même après 36 h à reflux aucune réduction n'est observée (tableau 2 entrée 6).

**Tableau 2. Synthèse d'un chrome anhydre par réduction de CrCl<sub>3</sub> par un métal.**



Entrée	Métal	Solvant utilisé pour la réduction	Temps	θ	Résultats et observations	Solvant de la réaction de couplage	Taux de conversion
1	Cr <sup>0</sup>	THF	12 h	68 °C	milieu noir avec suspension grise	THF	aléatoire de 0 à 58 %
2	Cr <sup>0</sup>	THF	24 h	68 °C	milieu noir avec suspension grise	THF	aléatoire de 0 à 57 %
3	Cr <sup>0</sup>	THF	36 h	68 °C	milieu noir avec suspension grise	THF	aléatoire de 0 à 53 %
4	Cr <sup>0</sup>	THF	48 h	68 °C	milieu noir homogène <b>dégradation ?</b>	THF	pas de conversion
5	Cr <sup>0</sup>	THF	60 h	68 °C	milieu noir homogène <b>dégradation ?</b>	THF	pas de conversion

6	Cr <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	36 h	82 °C	milieu violet <b>pas de réaction.</b>	-	-
7	Mn <sup>°</sup>	THF	24 h	68 °C	suspension grise	THF	conversion faible
8	Mn <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	30 min.	25 °C	suspension grise-verte	CH <sub>3</sub> CN	mauvaise conversion
9	Mn <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	30 min.	25 °C	suspension grise-verte	DMF	pas de conversion
10	Mn <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	30 min.	25 °C	suspension grise-verte	DME	mauvaise conversion
<b>11</b>	<b>Mn<sup>°</sup></b>	<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	<b>30 min.</b>	25 °C	<b>suspension grise-verte</b>	<b>THF</b>	<b>conversion totale</b>
12	Mn <sup>°</sup>	DMSO	30 min.	25 °C	milieu homogène vert foncé	DMSO	Pas de conversion
13	Zn <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	30 min.	25 °C	suspension grise	CH <sub>3</sub> CN	pas de conversion
14	Zn <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	30 min.	25 °C	suspension grise	THF	pas de conversion
15	Mg <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	24 h	25 °C	milieu violet <b>pas de réaction.</b>	-	-
16	Al <sup>°</sup>	CH <sub>3</sub> CN	24 h	25 °C	milieu violet <b>pas de réaction.</b>	-	-

Inspirés par les travaux de Fürstner<sup>9, 12</sup>, nous avons en parallèle testé la réduction de Cr(III) par le manganèse. Après 24 h à reflux dans le THF, on obtient un CrCl<sub>2</sub> sous la forme d'une suspension grise mais la réaction avec le trichlorométhylcarbinol **A-38** donne lieu à une mauvaise conversion (tableau 2 entrée 7).

Cette réduction réalisée dans l'acétonitrile s'effectue dans des conditions très douces puisqu'une agitation de 30 minutes à température ambiante suffit pour donner du chrome réduit sous forme d'un mélange gris très visqueux. Par contre, la réaction de couplage effectuée « one pot » dans l'acétonitrile ne permet pas une bonne conversion du trichlorométhylcarbinol de départ (tableau 2 entrée 8).

Nous avons renoncé à l'idée d'effectuer la préparation du chrome et la réaction de couplage en un pot. Nous avons alors effectué la réduction par  $Mn^0$  dans l'acétonitrile puis évaporé à sec et essayé différents solvants tels que le DME, le DMF et le THF.

Dans le DMF, le mélange réactionnel obtenu est homogène mais aucune réaction avec le trichlorocarbinol n'est observé (tableau 2 entrée 9). Il est à noter que la réaction de réduction effectuée dans le DMSO donne lieu, elle aussi, à une solution homogène verte foncée, mais là aussi aucune réaction avec le trichlorocarbinol n'est observée (tableau 2 entrée 12).<sup>25</sup>

Dans le DME, le couplage a lieu mais avec une mauvaise conversion (tableau 2 entrée 10). Par contre dans le THF, la conversion du trichlorocarbinol est totale et fourni 56 % de produit de couplage **A-39** et 35 % de produit de migration **A-40** (tableau 2 entrée 11).

D'autres métaux ont également été testés :

Le zinc métal permet comme dans le cas du manganèse, de réduire le Cr(III) en 30 minutes dans l'acétonitrile à température ambiante (tableau 2 entrées 13 et 14). On peut donc remarquer que la réduction de  $CrCl_3$  en  $CrCl_2$  ne dépend pas uniquement du pouvoir réducteur du métal puisque cette même réaction effectuée en présence de  $Cr^0$ , ayant un potentiel d'oxydoréduction plus élevé que celui de  $Zn^0$ , ne permet pas la réduction. (tableau 2 entrée 6).

Le zinc permet donc de réduire le Cr(III) mais aucun produit de réaction avec le trichlorocarbinol n'est observé, que la réaction soit effectuée dans l'acétonitrile ou le THF (tableau 2 entrées 13 et 14).

L'aluminium(0) et le magnésium(0), bien qu'ayant des potentiels redox plus élevés (tableau 3 entrées 4 et 5) que le manganèse ou le zinc, ne permettent pas la réduction du chrome(III) dans l'acétonitrile (tableau 2 entrées 15 et 16).

**Tableau 3. Potentiel d'oxydoréduction des différents métaux utilisés.**



Entrée	Métal	Réactions d'oxydoréduction	Potentiel redox
1	$Zn^0$	$Zn^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Zn^0$	- 0,760 V
2	$Cr^0$	$Cr^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Cr^0$	- 0,910 V
3	$Mn^0$	$Mn^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Mn^0$	- 1,185 V
4	$Al^0$	$Al^{3+} + 3e^- \rightleftharpoons Al^0$	- 1,662 V
5	$Mg^0$	$Mg^{2+} + 2e^- \rightleftharpoons Mg^0$	- 2,370 V

**Conclusion :**

Le  $Mn^0$  s'est révélé expérimentalement le métal le plus adéquat pour la réduction du Cr(III) en Cr(II).

La réduction semble ne pas dépendre seulement du métal utilisé mais du couple métal-solvant. Si on regarde la constante diélectrique des différents solvants, il apparaît qu'une réduction rapide nécessite un solvant ayant une constante diélectrique élevée comme dans le cas du DMF, DMSO et  $CH_3CN$  (tableau 4). Le solvant qui nous semblé le plus approprié pour la réduction de Cr(III) en Cr(II) est l'acétonitrile. Il possède une constante diélectrique élevée et un point d'ébullition acceptable permettant une évaporation du chrome(II) à sec.

La réaction de couplage semble quant à elle nécessiter des solvants ayant une constante diélectrique assez faible.

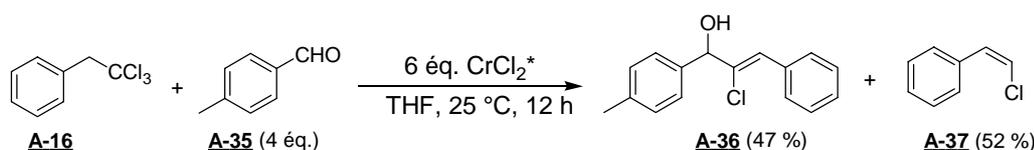
**Tableau 4. Constante diélectrique et point d'ébullition de solvants.**

Entrée	Solvants	Constante diélectrique	Point d'ébullition
1	DMSO	$\epsilon = 48,9$	T= 189 °C
2	<b><math>CH_3CN</math></b>	<b><math>\epsilon = 37,5</math></b>	<b>T= 82 °C</b>
3	DMF	$\epsilon = 36,7$	T= 153 °C
4	<b>THF</b>	<b><math>\epsilon = 7,4</math></b>	<b>T= 68 °C</b>
5	DME	$\epsilon = 7,0$	T= 85 °C
6	Toluène	$\epsilon = 2,4$	T= 110 °C

En parallèle, des travaux d'optimisation du nombre d'équivalents des réactifs engagés dans la réaction de couplage ont été réalisés au chapitre II.A.2. Ces conditions optimisées ont été utilisées avec les meilleures conditions de formation de  $CrCl_2$  développées dans ce chapitre II.A.1.b., c'est à dire par réduction du Cr(III) par le manganèse dans l'acétonitrile.

Cette méthode a permis d'obtenir de manière reproductible un rendement de 47 % en produit de couplage (schéma 16).

**Schéma 16. Conditions optimisées appliquées au système  $CrCl_3/Mn^0$ .**



$CrCl_2^* = CrCl_2$  formé par réduction de  $CrCl_3$  par  $Mn^0$  dans  $CH_3CN$

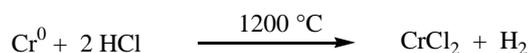
Toutefois, le produit d'hydrolyse **A-37** a été observé avec un rendement de 52 %. La formation de ce produit peut être due à la présence d'eau dans le CrCl<sub>3</sub> engagé au départ. En effet, bien que celui-ci ait été obtenu par sublimation (CrCl<sub>3</sub> Aldrich), une exposition à l'air ambiant a pu permettre l'absorption de molécules d'eau.

### c) Préparation de CrCl<sub>2</sub> anhydre par oxydation par HCl sec

Une des plus anciennes méthodes de formation du chlorure chromeux consiste à oxyder le chrome métallique à 1200 °C dans une atmosphère de HCl sec (schéma 17).<sup>38</sup>

---

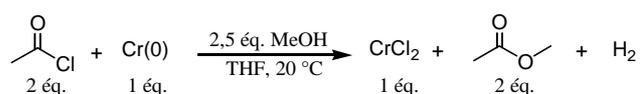
#### Schéma 17. Oxydation du chlorure chromique par HCl.



A partir de ce principe, une nouvelle méthode d'oxydation du chrome(0) a été développée au laboratoire dans des conditions douces.<sup>31</sup> La réaction d'oxydo-réduction a été réalisée dans le THF ou dans l'acétate d'éthyle par de l'acide chlorhydrique sec formé *in situ*, par réaction du chlorure d'acétyle avec un léger excès de méthanol (schéma 18). Le solvant, l'acétate de méthyle et l'excès de réactif sont ensuite évaporés sous pression réduite.

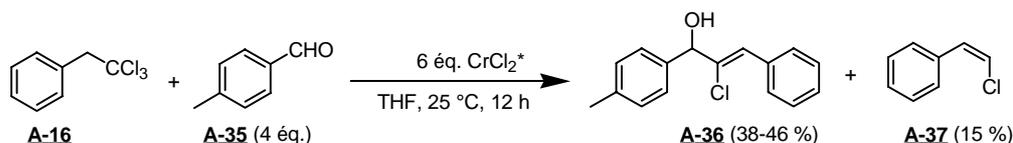
---

#### Schéma 18. Oxydation du chrome(0) par HCl sec généré *in situ*.



Le chlorure chromeux ainsi généré est ensuite testé sur notre réaction témoin et permet d'obtenir le produit de couplage avec 46 % de rendement (schéma 19).

Le produit secondaire a été observé dans de faibles proportions mais cela peut être dû à son évaporation lors du séchage du brut réactionnel sous vide.

**Schéma 19. Conditions optimisées appliquées au système Cr<sup>0</sup>/HCl sec.**

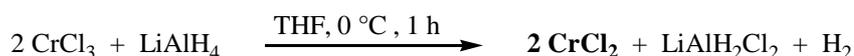
CrCl<sub>2</sub>\* = CrCl<sub>2</sub> obtenu par oxydation de 6 \u00e9q. Cr<sup>0</sup> par 15 \u00e9q. HCl sec form\u00e9 par r\u00e9action de 15 \u00e9q. de AcOCl avec 18 \u00e9q. de MeOH

**Conclusion :**

Cette m\u00e9thode permet d'obtenir des rendements \u00e9quivalents au meilleur rendement obtenu avec la m\u00e9thode de r\u00e9duction du chrome par un m\u00e9tal.

***d) Pr\u00e9paration de CrCl<sub>2</sub> anhydre par r\u00e9duction de CrCl<sub>3</sub> par LiAlH<sub>4</sub>***

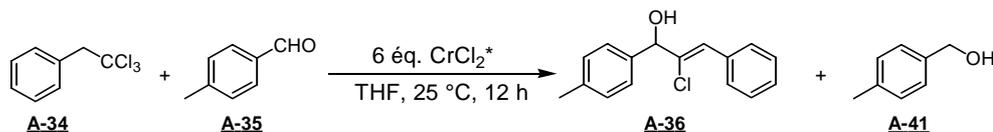
Le chlorure chromeux peut \u00eatre pr\u00e9par\u00e9 par la m\u00e9thode de Nozaki<sup>32, 39</sup>, qui consiste \u00e0 r\u00e9duire le chlorure chromique par LiAlH<sub>4</sub> dans le THF (sch\u00e9ma 20). Le rapport CrCl<sub>3</sub>/LiAlH<sub>4</sub> optimal d\u00e9crit dans la litt\u00e9rature est de 2/1.<sup>32</sup> Une mise au point des conditions r\u00e9actionnelles d\u00e9crites a cependant \u00e9t\u00e9 n\u00e9cessaire (tableau 5).

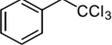
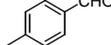
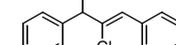
**Sch\u00e9ma 20. R\u00e9duction du chlorure chromique par la m\u00e9thode d\u00e9crite par Nozaki.**

Dans les conditions d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature, nous avons observ\u00e9 une r\u00e9duction totale de l'ald\u00e9hyde **A-35** en alcool et aucune conversion du compos\u00e9 de d\u00e9part **A-16** (tableau 5, entr\u00e9e 1). Nous nous sommes alors plac\u00e9s \u00e0 temp\u00e9rature ambiante et en pr\u00e9sence d'un exc\u00e8s d'ald\u00e9hyde. Dans ces conditions une r\u00e9duction quasi totale de l'ald\u00e9hyde et aucun produit de couplage n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. (tableau 5, entr\u00e9e 2).

La r\u00e9duction de CrCl<sub>3</sub> par LiAlH<sub>4</sub> a alors \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 50 \u00b0C (tableau 5, entr\u00e9e 3). Dans ces conditions seulement 7 % de l'ald\u00e9hyde ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9duits et le produit de couplage a pu \u00eatre observ\u00e9 avec 90 % de rendement sans aucune pr\u00e9sence de produits secondaires.

**Tableau 5. Mise au point d'un chrome anhydre par réduction de CrCl<sub>3</sub> par LiAlH<sub>4</sub>.**



Entrée			Conditions de préparation de CrCl <sub>2</sub> *		
1	1 \u00e9q.	1 \u00e9q.	0 °C, 60 min	0 % <sup>a</sup>	0 %
2	1 \u00e9q.	4 \u00e9q.	20 °C, 60 min	0 % <sup>a</sup>	0 %
3	<b>1 \u00e9q.</b>	<b>4 \u00e9q.</b>	<b>50 °C, 60 min</b>	<b>90 %<sup>a</sup></b>	<b>0 %</b>

<sup>a</sup> Rendement estimé sur le brut réactionnel.

CrCl<sub>2</sub>\* = CrCl<sub>2</sub> formé par réduction de 6 \u00e9q. CrCl<sub>3</sub> par 3 \u00e9q. LAH dans le THF.

### Conclusion :

L'utilisation d'un chlorure chromeux formé par la méthode de Nozaki a permis d'obtenir le produit de couplage avec 90 % de rendement estimé par RMN sur le brut réactionnel.

La réduction du chlorure chromique par LiAlH<sub>4</sub> permet d'obtenir un chlorure chromeux parfaitement anhydre et aucune trace de produit secondaire **A-37** n'a été observée lors de la réaction de couplage.

Une question pourtant subsiste : est-ce que l'augmentation de rendement est due à l'utilisation de CrCl<sub>2</sub> anhydre ou à la présence d'un excès d'aldéhyde ?

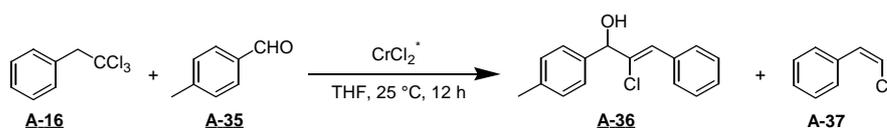
Des essais faisant varier le nombre d'équivalents d'aldéhyde engagés dans la réaction ont donc été menés au chapitre suivant II.A.2.

## 2. Modification du nombre d'équivalents des différents réactifs engagés

Nous avons constaté au chapitre II.A.1 qu'à l'inverse de l'aldéhyde, le trichloroalcane est généralement totalement consommé. Le nombre d'équivalents de trichloroalcane a donc été augmenté dans un premier temps en utilisant un équivalent d'aldéhyde (tableau 6 entrées 2 et 3). Une augmentation de 10 % de rendement a été observée en utilisant deux équivalents de trichloroalcane mais curieusement ce rendement chute à 35 % dès que trois équivalents sont utilisés.

Bien que dans nos premiers essais l'aldéhyde était encore présent en fin de réaction, nous avons tenté de mettre ce dernier en excès (tableau 6 entrée 4).

**Tableau 6. Variation du nombre d'équivalents en  $\text{RCCl}_3$  ou  $\text{RCHO}$ .**



Entrée	<chem>c1ccc(cc1)CCCl3</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C=O</chem>	$\text{CrCl}_2^*$	<chem>c1ccc(cc1)C(O)C=Cc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C=C(Cl)</chem>
1	1 éq.	1 éq.	6 éq.	25-44 % <sup>a</sup>	38 % <sup>b</sup>
2	2 éq.	1 éq.	6 éq.	43-50 % <sup>a</sup>	31 % <sup>b</sup>
3	3 éq.	1 éq.	6 éq.	31-35 % <sup>a</sup>	43 % <sup>b</sup>
<b>4</b>	<b>1 éq.</b>	<b>4 éq.</b>	<b>6 éq.</b>	<b>46-80 %<sup>a</sup></b>	<b>13 %<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> rendement isolé.

<sup>b</sup> rendement estimé par RMN.

$\text{CrCl}_2^*$  :  $\text{CrCl}_2$  commercial (STREM)

### Conclusion :

Ces conditions nous ont permis d'obtenir jusqu'à 80 % de produit de couplage mais un problème de reproductibilité des expériences persiste toujours puisque l'on observe des variations de rendements allant de 46 à 80 % en produit isolé.

## **B. Conclusion**

Pour obtenir un rendement du même ordre de grandeur que celui décrit dans la littérature (82 %), nous avons dû optimiser les conditions réactionnelles. Les conditions optimales sont obtenues en utilisant 1 équivalent de trichloroalcane, 4 équivalents d'aldéhyde et 6 équivalents de chrome(II) commercial. Ces conditions permettent d'obtenir un rendement maximum de 80 % mais de manière peu reproductible puisque, entre deux expériences effectuées dans les mêmes conditions, des variations de 34 % de rendements sont observées.

La méthode de formation du chlorure chromeux par réduction du chlorure chromique par  $\text{LiAlH}_4$  a permis d'obtenir 90 % de produit de couplage sans produit secondaire. Malheureusement ces résultats n'ont été connus qu'en fin de thèse et par manque de temps, nous n'avons pas pu les appliquer à la plupart des expériences effectuées par la suite. La reproductibilité des réactions avec ce chlorure chromeux n'a pas été étudiée, mais cette méthode de préparation pourrait être une méthode de choix s'il n'y a pas de fluctuations de rendements.

La méthode de préparation de  $\text{CrCl}_2$  par réduction de  $\text{CrCl}_3$  par le manganèse a permis d'obtenir des rendements reproductibles de 47 %. Ce mode de préparation du chrome(II) reste toutefois dépendant de la qualité du chrome(III) engagé et de son anhydricité.

La méthode développée par oxydation de  $\text{Cr}^0$  par  $\text{HCl}$  sec a permis d'obtenir des rendements assez reproductibles de l'ordre de 46 %. Ce mode de préparation du chrome(II) sera également utilisé lors d'une étude ultérieure portant sur le trichloroéthanol (chapitre IV.A.2.c).

Durant la mise au point de la préparation du chlorure chromeux anhydre, une nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine a pu être observée et a permis d'ouvrir une nouvelle voie de synthèses des alcools propargyliques (chapitre III).

### III. Réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine : une nouvelle voie de synthèse d'alcools propargyliques

De nombreux travaux ont été effectués pour développer la synthèse d'alcools propargyliques. Ces derniers sont utilisés comme précurseurs dans de nombreuses synthèses de produits organiques.

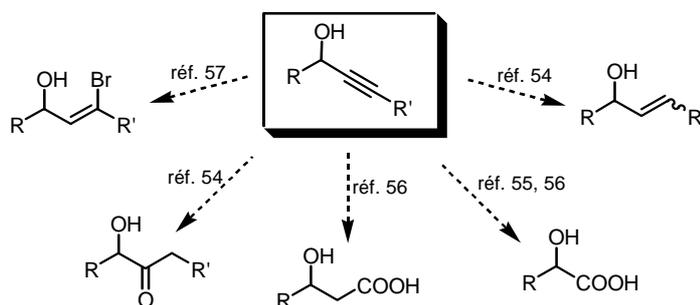
Nos travaux présentent une voie de synthèse originale d'alcools propargyliques « one pot », basée sur la chimie du chrome(III) en partant de trihalogénures d'alcanes géminés.

#### A. Préparation et utilisation des alcools propargyliques en synthèse organique

Les alcools propargyliques sont des précurseurs très souvent utilisés pour la synthèse de structures intéressantes<sup>40-45</sup> et de molécules d'intérêt biologique.<sup>46-56</sup>

L'intérêt de ces composés réside dans leur possibilité à être transformés en un grand nombre de fonctionnalités (schéma 21).<sup>57-60</sup>

Schéma 21. Transformations possibles des alcools propargyliques.



Les deux principales méthodes existantes pour la formation d'alcools propargyliques sont, la réduction de la fonction carbonyle d'ynones ou la formation d'une liaison C-C par addition d'un alcynyle de métal sur un aldéhyde ou une cétone. Récemment, une méthode en deux étapes basée sur la chimie du chrome(III) a été développée au laboratoire et permet la synthèse d'alcools propargyliques terminaux.

## 1. Synthèses d'alcools propargyliques par réduction d'ynones

Les principales synthèses d'alcools propargyliques à partir d'ynones ont été réalisées par réduction de ces derniers par un hydrure de métal, par transformation enzymatique, ou par transfert d'hydrogène catalysé par un complexe oxazaborolidine-borane ou de ruthénium.

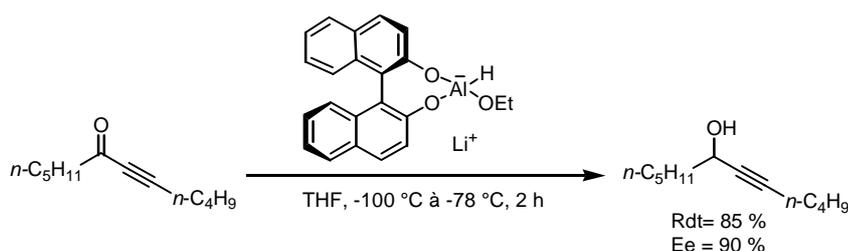
### a) Réduction d'ynones par un hydrure de métal

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'une ynone en présence d'un hydrure de métal tel que  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ .

L'utilisation d'hydrures d'aluminium modifiés permet d'obtenir des alcools propargyliques avec de bons excès énantiomériques (schéma 22).<sup>61</sup>

---

**Schéma 22. Réduction d'une ynone par un hydrure d'aluminium modifié.**



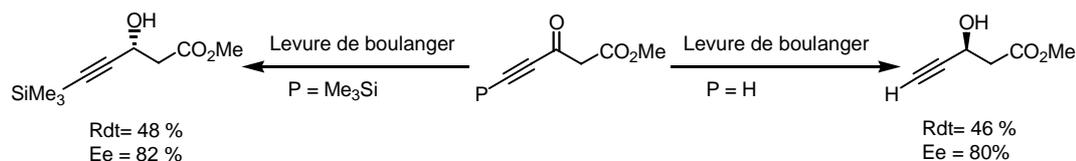
---

Cette méthode, qui nécessite des températures très basses, est difficilement transposable en milieu industriel.

### b) Réduction enzymatique d'ynones

Les alcools propargyliques peuvent également être obtenus par transformation enzymatique (schéma 23).<sup>62, 63</sup>

**Schéma 23. Réduction d'une ynone par la levure de boulanger.**

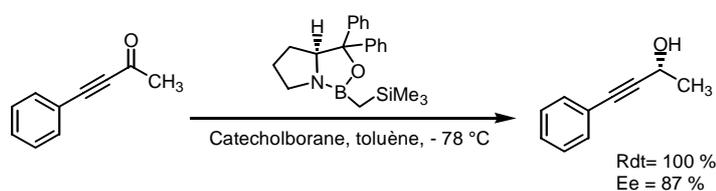


Dans certains cas, cette chimie peut donner d'excellents résultats. Elle ne peut cependant pas s'appliquer à tous les substrats car elle nécessite une forte différenciation entre les parties « est » et « ouest » de la molécule. Les rendements, ainsi que les excès énantiomériques, sont généralement moins bons que ceux obtenus par les autres méthodes.

### c) Réduction d'ynones par un complexe oxazaborolidine-borane

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'ynones par des complexes oxazaborolidine-borane (schéma 24).<sup>64-67</sup>

**Schéma 24. Réduction d'une ynone par un complexe oxazaborolidine-borane.**



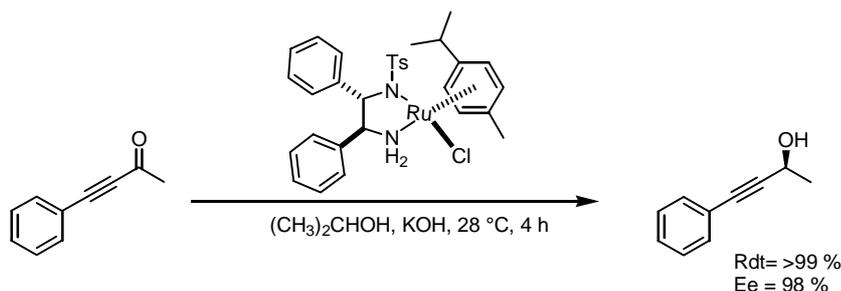
Cette méthode permet d'obtenir des alcools propargyliques avec d'excellents rendements et de bons excès énantiomériques. On peut cependant remarquer que ces réactions n'ont pas été décrites pour des substrats portant des substituants aromatiques de chaque côté de la fonction ynone.

**d) Réduction d'ynones par transfert d'hydrogène catalysée par un complexe de ruthénium**

Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par réduction d'ynones par transfert d'hydrogène catalysé par un complexe de ruthénium (schéma 25).<sup>68</sup>

---

**Schéma 25. Réduction d'une ynone par un complexe de ruthénium.**



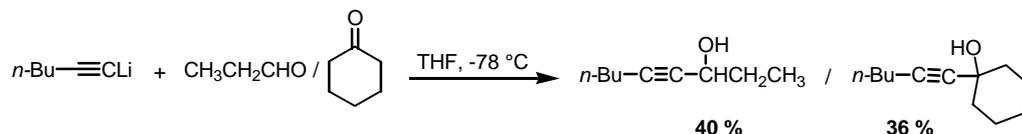
Cette réduction conduit à des alcools propargyliques avec de très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. A notre connaissance, cette méthode n'a également pas été décrite pour les ynones ayant des substituants aromatiques de chaque côté de la fonction carbonyle.

**2. Synthèse d'alcools propargyliques par addition d'un alcynyle métallé sur une fonction carbonyle**

Les organométalliques les plus communément utilisés pour la synthèse d'alcools propargyliques sont les organométalliques de sodium, de potassium, de magnésium, d'aluminium, de lithium, de bore, et particulièrement de zinc.

**a) Alcynyl-sodium, potassium, magnésium, aluminium et lithium**

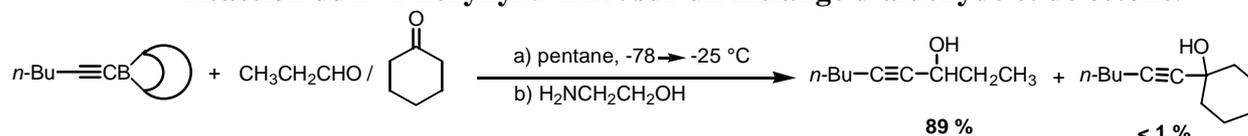
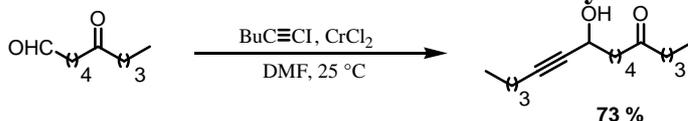
Les alcools propargyliques peuvent être obtenus par formation d'une liaison C-C issue de l'addition d'un alcynyl-sodium, potassium<sup>69</sup>, magnésium<sup>70, 71</sup>, aluminium, ou lithium<sup>72-75</sup> sur un aldéhyde ou une cétone (schéma 26).

**Schéma 26. Addition d'un alcyne-lithium sur une fonction carbonyle.**

Les organométalliques utilisés sont très nucléophiles et peuvent réagir avec de nombreuses fonctionnalités. Cette méthode ne permet pas de différencier par exemple, une fonction aldéhyde d'une fonction cétone (schéma 26). De plus, ces additions ne sont généralement pas énantiosélectives.

**b) Alcyne-bore et chrome**

Les dérivés du bore<sup>72, 76</sup> et du chrome<sup>33, 77</sup> sont moins nucléophiles que les organométalliques précédents et permettent dans certains cas de différencier les fonctions aldéhyde et cétone. (schéma 27)

**Schéma 27.****Réaction du B-1-hexynyl-9-BBN sur un mélange d'aldéhyde et de cétone.****Réaction du butynyle de chrome (III) sur une molécule possédant une fonction aldéhyde et une fonction cétone.**

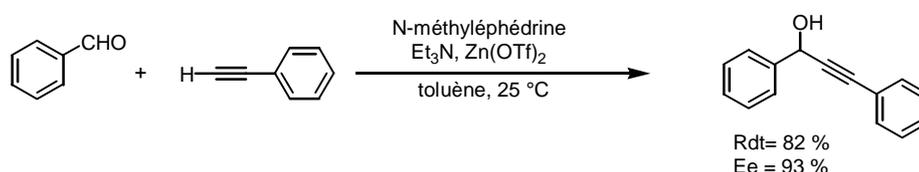
Contrairement aux autres alcynes de métaux (Li, Na, K, Mg, Zn et Al), qui sont très nucléophiles et qui peuvent réagir avec une large variété de fonctionnalités, les organoboranes et les organochromiques permettent d'introduire des fonctions alcynes sur des molécules sensibles. En effet, les B-alcynyl-9-BBN par exemple, sont inertes à 25 °C vis-à-vis des fonctions halogénures d'alkyles, des chlorures d'acides, des amides, des anhydrides, des esters, des nitriles, des acétals et des cétals.<sup>72</sup>

### c) Alcynyl-zinc

De très nombreux travaux ont été effectués pour développer l'addition catalytique énantiosélective d'alcynyl-zinc sur des aldéhydes.<sup>78-87</sup> Ces études ont conduit à des synthèses très efficaces d'alcools propargyliques avec d'excellents excès énantiomériques compris entre 91 % et 99 %.

Les travaux de Carreira *et coll.*<sup>85-88</sup> par exemple, ont permis une synthèse énantiosélective d'alcools propargyliques facile à mettre en œuvre et ne nécessitant pas d'atmosphère anhydre (schéma 28).

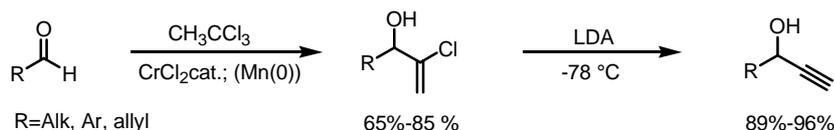
Schéma 28. Addition énantiosélective d'alcynyl-zinc sur un aldéhyde.



### 3. Synthèse d'alcools propargyliques par $\alpha$ -chlorovinylation d'aldéhydes et élimination de HCl par une base

L' $\alpha$ -chlorovinylation d'aldéhydes utilisant le 1,1,1-trichloroéthane commercial en présence de  $\text{CrCl}_2$  permet d'obtenir des alcools 2-chloropropényles.<sup>22</sup> Ceux-ci peuvent aisément être transformés en alcools propargyliques terminaux par action d'une base telle que le LDA (schéma 29).

Schéma 29. Formation d'alcools propargyliques à partir du trichloroéthane.



#### ***4. Conclusion et remarques***

Ces dernières années, de nombreuses synthèses ont été développées et ont fourni des moyens d'accès efficaces aux alcools propargyliques.

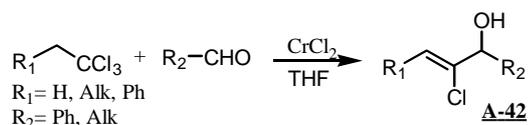
Les deux principales synthèses existantes utilisent comme substrat de départ, soit l'ynone correspondante, soit l'alcyne vrai ou son halogénure.

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse d'alcools propargyliques basée sur la chimie du chrome(III) à partir de trihalogénures d'alcanes géminés (chapitre III.B).

## B. Nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine

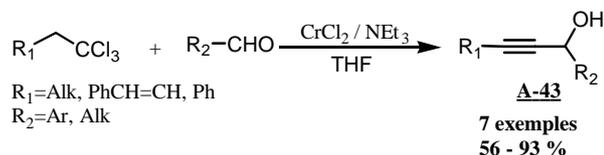
La réaction classique entre un trichloroalcane et un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  permet la formation stéréospécifique de l'alcool allylique **A-42** de configuration *Z* (schéma 30).<sup>24</sup>

Schéma 30. Réaction entre un trichloroalcane et un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ .



Cette même réaction effectuée en présence de triéthylamine permet d'obtenir l'alcool propargylique **A-43** (schéma 31).

Schéma 31. Réaction entre un trichloroalcane et un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et de triéthylamine.



Nous avons pu montrer qu'il ne s'agit pas d'une simple élimination de  $\text{HCl}$  sur la chloroléfine **A-42** mais de la formation d'un alcynyl-chrome(III), suivie de l'addition sur un aldéhyde pour former l'alcool propargylique correspondant **A-43**.

L'application de cette nouvelle réaction pour la synthèse de différents alcools propargyliques a ensuite été montrée sur un large panel d'aldéhydes avec des rendements compris entre 22 et 90 %.

## 1. Etude mécanistique

La formation de l'alcool propargylique **A-43** pourrait être dûe à l'élimination de HCl sur l'alcool allylique correspondant **A-42**, comme décrit dans le cas des alcools du 2-chloropropényle, après traitement par une base forte de type LDA (chapitre III, A, 3).

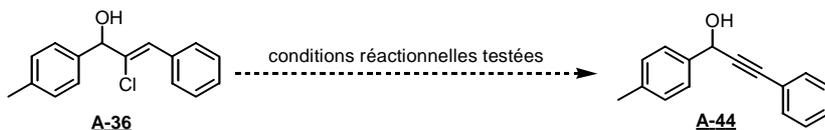
En traitant l'alcool allylique **A-36** par le LDA, nous avons observé la formation de l'alcool propargylique **A-44** avec un rendement de 91 % (tableau 7, entrée 1).

Cette réaction d'élimination peut être étendue aux produits de couplage obtenus par réactions des trichloroalcanes géminaux avec divers aldéhydes et offrir ainsi une alternative intéressante pour la synthèse des alcools propargyliques.

Dans le cas de la réaction mettant en jeu la triéthylamine (schéma 31), il n'y a pas de base forte mais l'alcool allylique pourrait être formé dans un premier temps et subir *in situ* une élimination d'HCl dans les conditions réactionnelles utilisées.

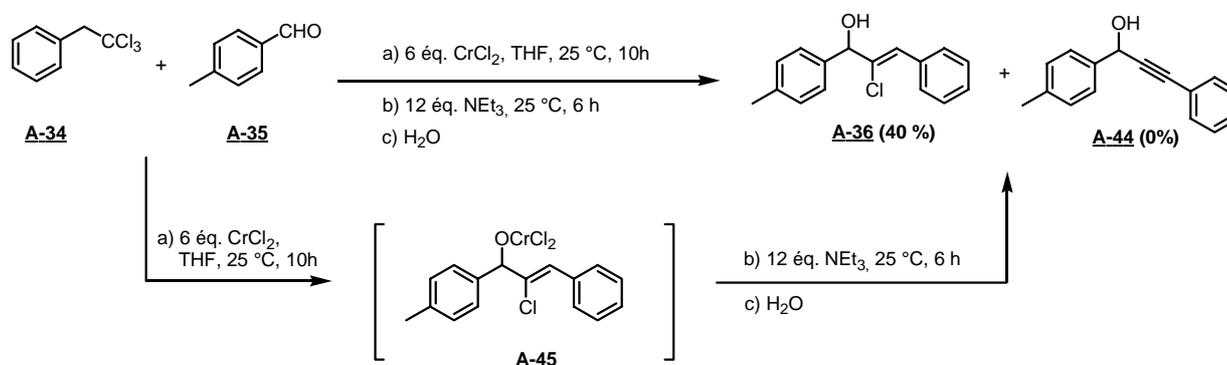
Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons effectué différents tests :

- La triéthylamine seule ne permet pas l'élimination de HCl sur la molécule **A-36** (tableau 7, entrée 2). Il en est de même pour le couple  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$  (tableau 7, entrée 3).
  - Lors de la réaction de couplage à partir du trichloroalcane, quatre molécules de  $\text{CrCl}_3$  sont formées et le milieu réactionnel est en fait constitué d'un mélange  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3/\text{CrCl}_3$ . L'alcool allylique **A-36** a donc été mis à réagir pendant 12 heures à température ambiante avec 6 équivalents de chrome(II), 12 équivalents de triéthylamine et 4 équivalents de chrome(III). Aucune transformation n'a également été observée dans ces conditions (tableau 7, entrée 4).
-

**Tableau 7. Essais de conversion de l'alcool allylique A-36 en alcool propargylique A-44.**


Entrée	Conditions réactionnelles testées					Rendements	
		LDA	CrCl <sub>2</sub>	NEt <sub>3</sub>	CrCl <sub>3</sub>		
1	1 éq.	3 éq.	-	-	-	91 %	0 %
2	1 éq.	-	-	12 éq.	-	0 %	100 %
3	1 éq.	-	6 éq.	12 éq.	-	0 %	100 %
4	1 éq.	-	6 éq.	12 éq.	4 éq.	0 %	100 %

Dans les conditions testées précédemment (tableau 7, entrées 2, 3 et 4), la transformation de l'alcool allylique en alcool propargylique n'a pas été observée. Une autre possibilité serait que l'élimination de HCl ait lieu sur l'alcoolate de chrome A-45 formé intermédiairement au cours de la réaction. Afin de vérifier cette hypothèse, le 2-phényl-1,1,1-trichloroéthane et le *p*-tolualdéhyde ont été mis en réaction en présence de 6 équivalents de CrCl<sub>2</sub>. Après 10 heures de réaction à température ambiante, tout le trichloroalcane a été consommé pour former l'alcoolate de chrome(III) A-45. 12 équivalents de triéthylamine ont alors été additionnés et après 6 heures de réaction le produit obtenu est l'alcool allylique A-36 sans aucune trace d'alcool propargylique A-44 (schéma 32).

**Schéma 32. Essais d'élimination de HCl sur l'alcoolate de chrome(III) A-45.**


**Conclusions :**

La triéthylamine ne permet pas d'éliminer HCl sur l'alcool allylique **A-36** ou sur l'alcoolate de chrome(III) **A-45**. Ces résultats laissent donc envisager que l'action de la triéthylamine ait lieu avant le couplage, probablement sur le vinylidène carbénoïde.

Cette élimination d'HCl n'est possible qu'en présence d'une base forte telle que le LDA.

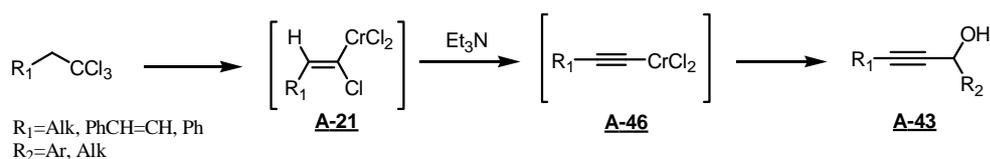
La synthèse d'alcools allyliques  $\alpha$ -chlorés a déjà été décrite sur un grand nombre de trichloroalcanes géminaux avec divers aldéhydes par notre laboratoire.<sup>24</sup>

Le traitement par le LDA de ces produits de couplage pourrait permettre d'obtenir les alcools propargyliques correspondants comme pour l'exemple décrit dans le tableau 7 entrée 1.

## 2. Mécanisme postulé de condensation en présence de triéthylamine d'un vinylidène carbénoïde sur un aldéhyde

La formation d'une liaison C-C par addition d'un alcynyl-métal sur un aldéhyde permet la synthèse d'alcool propargylique. L'alcynyl-chrome(III) **A-46** pourrait être formé à partir du vinylidène carbénoïde **A-21** par action de la triéthylamine (schéma 33).

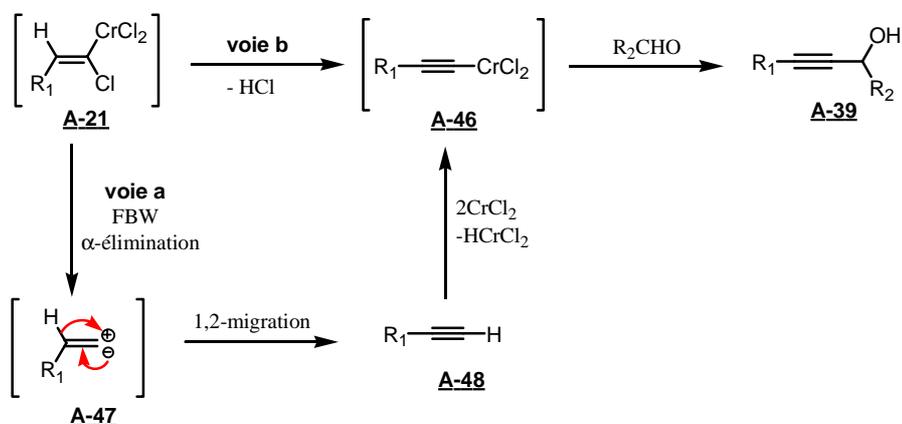
### Schéma 33. Formation de l'alcynyl-chrome(III) à partir du vinylidène carbénoïde de chrome (III).



Cet alcynyl-chrome(III) peut cependant être obtenu par deux voies à partir du vinylidène carbénoïde **A-21** (schéma 34).

Le vinylidène carbénoïde **A-21** peut subir un réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel (FBW)<sup>89-91</sup> pour former le carbène **A-47** (voie a), qui conduit à l'alcyne **A-48** par migration 1,2 d'hydrogène. L'alcyne est ensuite métallé par CrCl<sub>2</sub> pour former alors l'alcynyl-chrome **A-46**.

L'autre voie possible est que le vinylidène carbénoïde **A-21** pourrait aussi subir une élimination directe de HCl pour former directement l'alcynyl-chrome **A-46** (voie b).

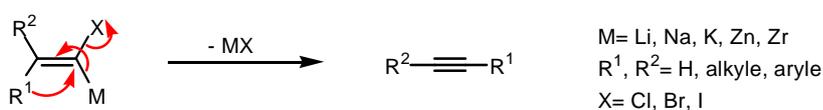
**Schéma 34. Mécanismes possibles de formation d'un alcynyl-chrome(III) en présence de Et<sub>3</sub>N.**


L'hypothèse de formation de l'alcynyl-chrome **A-42** via le réarrangement de FBW sous-entend que les vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) peuvent subir des réarrangements de FBW pour former des alcynes et que, le couplage d'un alcyne avec un aldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> et Et<sub>3</sub>N est possible. Nous avons donc, dans un premier temps, vérifié ces hypothèses.

### 3. Formation d'un alcynyl-chrome(III) via le réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel (voie a)

#### a) Réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel (FBW)

Ce réarrangement des vinylidènes carbénoïdes a été découvert simultanément et de manière indépendante par Fritsch<sup>89</sup>, Buttenberg<sup>90</sup> et Wiechel<sup>91</sup> en 1894. Cette transformation intramoléculaire permet de préparer des alcynes disubstitués ainsi que des alcynes vrais (schéma 35).

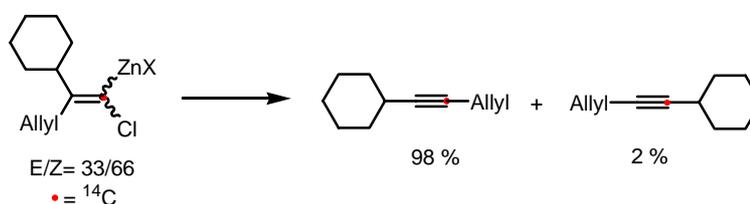
**Schéma 35. Réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel.**


### • Stéréochimie du réarrangement

Le mécanisme et le déroulement stéréochimique du réarrangement de FBW a été étudiée grâce à l'utilisation de substrats marqués au carbone  $^{14}\text{C}$ , ainsi que par la détermination de structures des vinylidènes carbénoïdes de lithium par rayons X.<sup>94, 95</sup> Le groupement  $\text{R}^1$ , en *trans* du groupement partant X, est généralement le groupement qui migre au cours de la transposition (schéma 35).

Un contre exemple où le groupement migrant est en *cis* par rapport à l'halogène, a été récemment rapporté<sup>96, 97</sup> dans le cas de vinylidènes carbénoïdes zinciques (schéma 36).

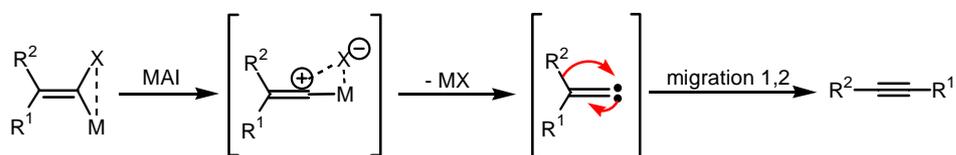
Schéma 36. Migration sélective du groupement allyle.



### • Mécanisme du réarrangement de FBW

Le réarrangement FBW fait intervenir le carbène libre formé par un mécanisme d'ionisation assistée (MAI : metal assisted ionisation).<sup>92, 93, 98, 99</sup> Ce carbène instable se réarrange alors rapidement sous la forme de l'alcyne via une migration 1,2 du groupement  $\text{R}^1$  ou  $\text{R}^2$  (schéma 37).

Schéma 37. Mécanisme du réarrangement de FBW.



Dans le cas des vinylidènes carbénoïdes de lithium et de zirconium les réarrangements s'opèrent entre  $-80^\circ\text{C}$  et  $-70^\circ\text{C}$  avec des rendements compris généralement entre 80 et 90%.

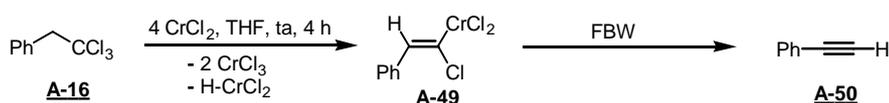
Les réarrangements de vinylidènes carbénoïdes zinciques s'effectuent à des températures plus élevées,  $-20^\circ\text{C}$ , et avec des rendements chimiques de l'ordre de 70%.<sup>97</sup>

• **Réarrangement de FBW des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III)**

Le réarrangement de FBW des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) a fait l'objet d'études au laboratoire.<sup>23</sup>

Le traitement thermique d'un vinylidène carbénoïde de chrome(III) conduit à la formation de l'alcyne correspondant (tableau 8, entrée 2). Cet alcyne est déjà présent sous forme de traces à température ambiante (tableau 8, entrée 1) et des conditions optimisées, utilisant un disulfure pour piéger le H-CrCl<sub>2</sub> formé au cours de la réaction, ont permis de l'obtenir avec un rendement de 69 % (tableau 8, entrée 3).

**Tableau 8. Réarrangement de FBW des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III).**



Entrée	Conditions réactionnelles de la FBW			Ph-C≡CH
1	25 °C	12 h	-	0-2 %
2	120 °C	12 h	-	26 %
3	120 °C	12 h	3 éq. ( <i>n</i> -Pr) <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	69 %

**b) Formation d'alcyne-chrome(III) à partir d'un alcyne**

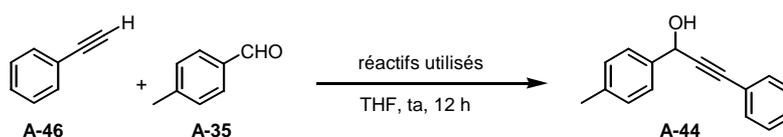
A température ambiante, la formation de l'alcyne, à partir du trichloroalcane correspondant, a lieu mais dans de faibles proportions (tableau 8, entrée 1).

La triéthylamine pourrait faciliter la formation de l'alcyne-chrome **A-46** à partir d'alcyne **A-48** et donc déplacer la réaction dans ce sens (schéma 34, voie a).

Pour valider l'hypothèse que le chemin réactionnel passe par la formation de l'alcyne *via* le réarrangement de FBW, il faut également montrer que la réaction de couplage entre un alcyne vrai et un aldéhyde ait lieu en présence du couple CrCl<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub>.

Le phénylacétylène **A-50** et le *p*-tolualdéhyde ont donc été mis en présence de 6 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  et 12 équivalents de  $\text{NEt}_3$ . L'alcool propargylique correspondant **A-44** a été obtenu dans ces conditions avec un rendement de 60 % (tableau 9, entrée 1). Cette même réaction réalisée en l'absence de  $\text{CrCl}_2$  ou de  $\text{Et}_3\text{N}$  ne donne pas de couplage (tableau 9, entrées 2 et 3). De même la réaction réalisée en substituant  $\text{CrCl}_2$  par  $\text{CrCl}_3$  ne permet pas d'obtenir le produit désiré (tableau 9, entrée 4).

**Tableau 9. Couplage d'un alcyne vrai avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$**



Entrée	Réactifs utilisés			Rendement <b>A-44</b>
	$\text{CrCl}_2$	$\text{NEt}_3$	$\text{CrCl}_3$	
1	6 éq.	12 éq.	-	60 % <sup>a</sup>
2	6 éq.	-	-	pas de réaction
3	-	12 éq.	-	pas de réaction
4	-	12 éq.	6 éq.	pas de réaction

<sup>a</sup>rendement isolé

Des essais préliminaires avec 3 et 1 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  en présence de 12 équivalents de triéthylamine ont conduit à des rendements respectifs de 30 % et 0 % en produit de couplage **A-44**.

### **Conclusions :**

Les synthèses d'alcools propargyliques mettant en jeu un alcynyl-chrome ont généralement pour produit de départ l'halogénure d'alcyne correspondant. Ici, nous avons montré qu'en utilisant le couple  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$ , une réaction de couplage de l'alcyne avec un aldéhyde a lieu et ce, probablement par la formation intermédiaire d'un alcynyl-chrome(III).

La synthèse d'alcools propargyliques s'enrichit donc d'une nouvelle voie par le couplage d'alcynes vrais avec des aldéhydes en présence du couple  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$ .

Il est intéressant de remarquer que chacun des deux réactifs  $\text{CrCl}_2$  et  $\text{NEt}_3$  est nécessaire et que  $\text{CrCl}_3$  ne permet pas cette réaction. Cette dernière remarque sera utile lors de l'étude du mécanisme réactionnel.

### *c) Conclusion*

Le réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel est connu pour les vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) et nous avons vu que la formation d'un alcynyl-chrome(III) à partir d'un alcyne par action conjuguée de la triéthylamine et du chlorure chromeux était possible. On peut donc en conclure que la voie postulée *via* le réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel, est possible.

## **4. Mise en évidence du mécanisme de formation d'alcynyl-chrome(III) à partir du vinylidène carbénoïde de chrome(III)**

Deux voies sont possibles pour former l'alcynyl-chrome(III) à partir du vinylidène carbénoïde de chrome(III): la voie (a) *via* le réarrangement de FBW et la voie (b) *via* l'élimination de HCl (schéma 34).

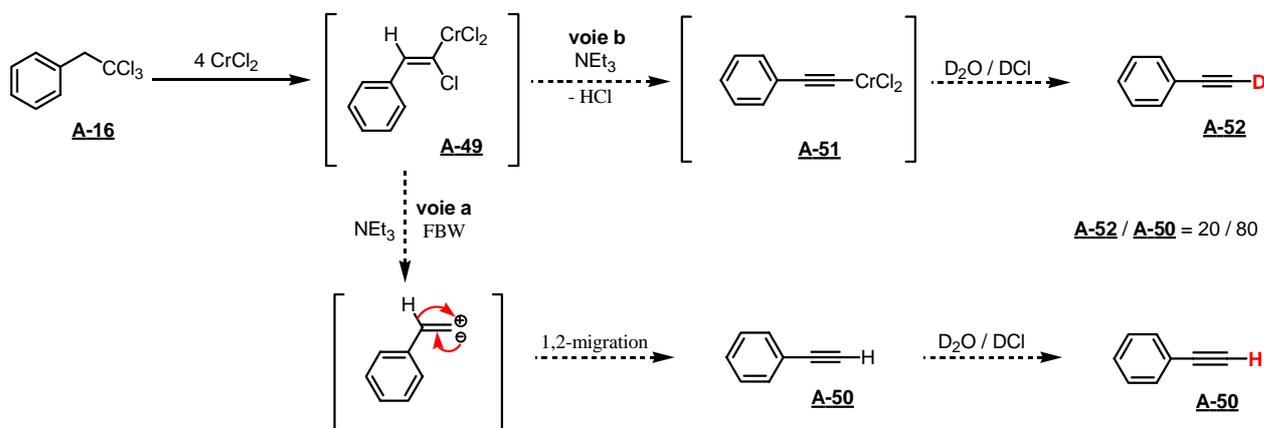
### ***a) Etude de l'effet de l'incorporation d'eau deutérée dans le milieu réactionnel***

A partir d'un trichloroalcane, quatre équivalents de  $\text{CrCl}_2$  sont nécessaires pour la formation d'un vinylidène carbénoïde. Si le mécanisme passe par le réarrangement de FBW, au moins un nouvel équivalent de  $\text{CrCl}_2$  est nécessaire pour former l'alcynyl-chrome(III).

Dans les conditions où uniquement 4 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  sont engagés au départ, l'insertion d'une nouvelle molécule de  $\text{CrCl}_2$  sur l'alcyne **A-50** n'est donc plus possible.

L'arrêt de la réaction par addition de  $\text{D}_2\text{O}$  devrait donc, dans le cas où c'est le réarrangement de FBW qui a lieu, fournir l'alcyne protoné **A-50** et dans l'autre cas, fournir l'alcyne deutéré **A-52** (schéma 38).

## Schéma 38. Mise en évidence du mécanisme de formation d'un alcynyl-chrome(III).



Cette hypothèse a pourtant une limitation. En effet le phénomène de reprotonation interne pourrait abaisser la proportion de composé deutéré obtenu.

La reprotonation interne (IPR)<sup>23, 27</sup>, présentée au chapitre I, est un mécanisme impliquant les molécules d'eau coordonnées aux atomes de chrome (III). Ces molécules d'eau se manifestent lors des réactions de deutérolise et réagissent avec les espèces chromiques à la place des molécules de  $\text{D}_2\text{O}$ .

Le 2-*p*-tolyl-1,1,1-trichloroéthane a donc été mis en réaction avec 4 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  préparés par réduction de  $\text{CrCl}_3$  par  $\text{Mn}^0$ . Dans le but de consommer totalement le chrome (II) engagé, la réaction a été poursuivie pendant 4 h avant d'ajouter la triéthylamine. La réaction a ensuite été stoppée par l'ajout de  $\text{D}_2\text{O}$ . Cette hydrolyse a permis d'obtenir un mélange des deux composés **A-52** et **A-50** dans un rapport de 20/80 (rendement de 33 % avec un taux de conversion de 61 % déterminé par GC-MS).

Ce résultat est en accord avec un mécanisme de formation de l'alcynyl-chrome(III) passant préférentiellement par le réarrangement de FBW.

Le phénomène parasite de reprotonation interne peut être dû à la présence d'eau dans le  $\text{CrCl}_3$  engagé au départ. En effet, bien que celui-ci ait été obtenu par sublimation, une exposition à l'air ambiant a pu permettre l'absorption de molécule d'eau. Pour limiter ce phénomène de reprotonation interne, des essais seront ultérieurement effectués avec un chrome anhydre, synthétisé par réduction de  $\text{CrCl}_3$  par LAH présenté au chapitre II.

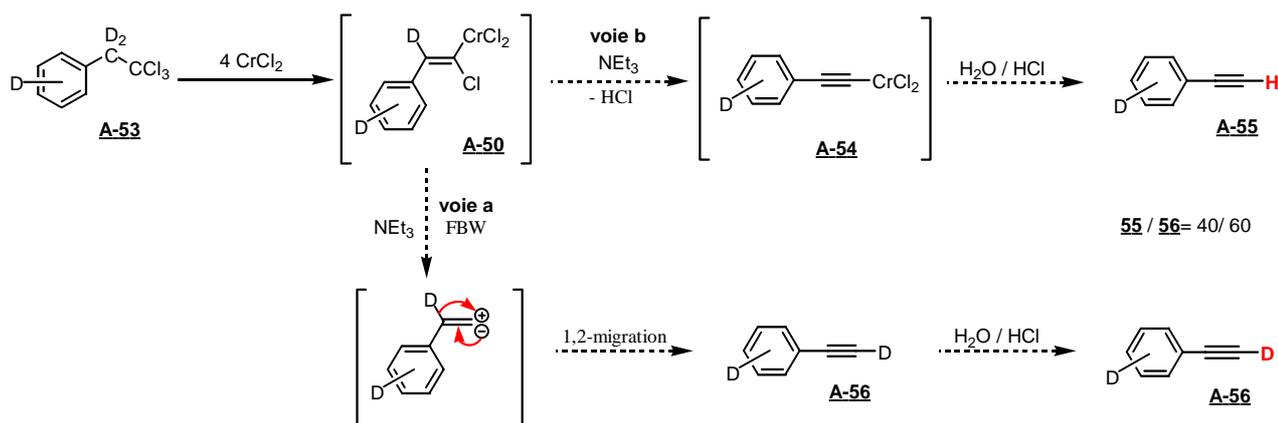
**b) Etude de l'effet de l'incorporation d'eau sur la réaction mettant en jeu un trichloroalcane perdeutééré.**

Une autre possibilité pour vérifier cette hypothèse est d'effectuer cette même réaction mais avec le trichloroalcane perdeutééré **A-53** et en stoppant la réaction par H<sub>2</sub>O (schéma 39).

De la même manière, dans les conditions où uniquement 4 équivalents de CrCl<sub>2</sub> sont engagés au départ, l'insertion d'une nouvelle molécule de chrome(II) sur l'alcyne **A-56** n'est donc plus possible. L'arrêt de la réaction par addition de H<sub>2</sub>O cette fois-ci, devrait fournir l'alcyne deutéré **A-56** dans le cas du réarrangement de FBW (schéma 39, voie a) et dans l'autre cas, l'alcyne protoné **A-55** (schéma 39, voie b).

Etant donné que la réaction est arrêtée par H<sub>2</sub>O, le phénomène de reprotonation interne n'a pas d'influence sur la proportion de chaque composé obtenu.

**Schéma 39. Mise en évidence du mécanisme de formation d'alcynyl-chrome(III).**



Le 2,2,2-trichloro-1,1-perdeutéro-éthyl-benzène **A-53** a donc été mis en réaction avec 4 équivalents de CrCl<sub>2</sub> pendant 4 heures, avant d'ajouter la triéthylamine. La réaction a ensuite été arrêtée par ajout de H<sub>2</sub>O et a permis d'obtenir un mélange des deux composés **A-55** et **A-57** dans un rapport de 40/60 (rendement de 57 % avec taux de conversion de 58 % déterminé par GC-MS).

La migration de deutérium observée a été de 60 %. Si le mécanisme empruntait uniquement la voie de FBW, la proportion de composé deutéré **A-56** aurait dû être de 100 %.

La forte proportion de 40 % en composé hydrogéné **A-55** peut s'expliquer par la consommation non totale du CrCl<sub>2</sub> engagé au départ et à son insertion dans la liaison C-D du

composé **A-56**. L'hydrolyse de l'alcynyl-chrome(III) fournit alors le composé hydrogéné **A-55** augmentant ainsi sa proportion.

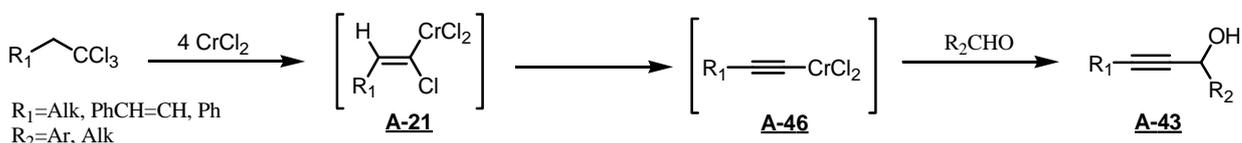
L'obtention du produit totalement deutéré aurait permis de conclure que le mécanisme passe entièrement par la voie de FBW. A la vue des proportions des deux produits obtenus, on ne peut omettre la possibilité d'une compétition entre les deux voies a et b, bien que la voie a *via* le réarrangement de FBW soit là encore majoritaire dans cette expérience.

## 5. Conclusion

Une nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes en présence de triéthylamine a été mise en évidence.

Le mécanisme de condensation en présence de triéthylamine et de chlorure de chrome(II) d'un trichloroalcane avec un aldéhyde se décompose en trois étapes principales : la formation d'un vinylidène carbénoïde de chrome(III) **A-21**, puis d'un alcynyl-chrome(III) **A-46**, et enfin la condensation sur un aldéhyde pour former l'alcool propargylique correspondant (schéma 40).

**Schéma 40. Mécanisme de condensation en présence de triéthylamine et de chlorure de chrome(II) d'un trichloroalcane avec un aldéhyde.**



Les deux mécanismes peuvent expliquer la formation de l'alcynyl-chrome(III) à partir du vinylidène carbénoïde **A-21**.

Le vinylidène carbénoïde **A-21** peut subir un réarrangement de FBW, suivi d'une migration 1,2 d'un atome d'hydrogène pour former l'alcyne, qui peut alors réagir avec une (ou plusieurs) nouvelle(s) molécule(s) de chrome(II) pour former l'alcynyl-chrome **A-46**. Le mécanisme d'insertion du chrome(II) pour former l'alcynyl-chrome(III) n'est pas établi pour l'instant.

Le vinylidène carbénoïde **A-21** peut aussi subir une élimination de HCl pour former directement l'alcynyl- chrome **A-46**.

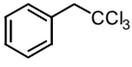
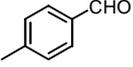
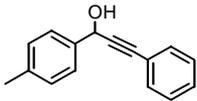
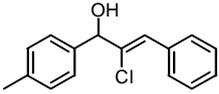
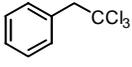
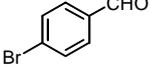
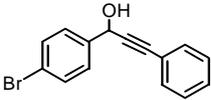
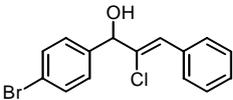
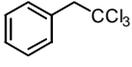
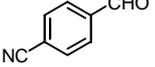
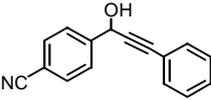
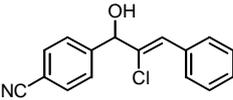
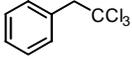
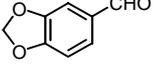
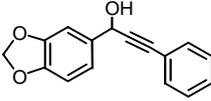
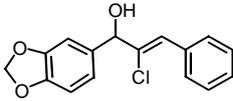
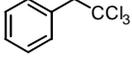
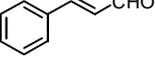
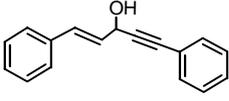
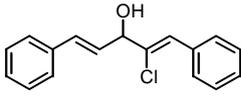
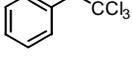
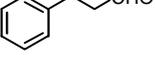
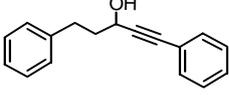
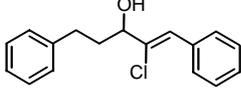
L'étude mécanistique effectuée pour le moment a confirmé le passage du mécanisme par la voie de FBW, mais n'a pas permis d'écarter la possibilité d'une compétition avec l'élimination directe de HCl sur le vinylidène carbénoïde.

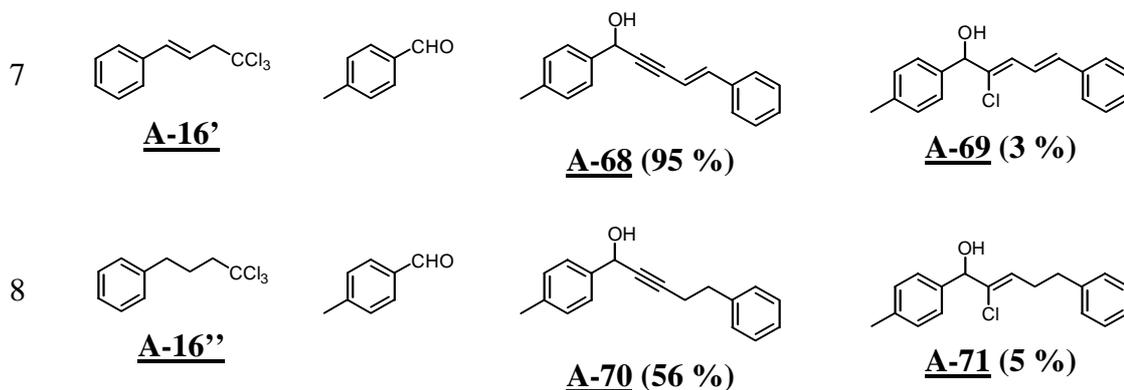
## 6. Application à la synthèse d'alcools propargyliques

Cette nouvelle méthodologie en présence de triéthylamine et de chlorure chromeux commercial (STREM) peut être appliquée à des trichloroalcanes aliphatiques, allyliques, et benzyliques. La réaction avec un large panel d'aldéhydes a permis la synthèse d'alcools propargyliques avec des rendements allant de 22 à 90 % en produits isolés (tableau 10).

**Tableau 10. Synthèses d'alcools propargyliques.**

$$R_1-CH_2-CCl_3 + R_2-CHO \xrightarrow[THF, 20^\circ C, 12 h]{6 \text{ \u00e9q. } CrCl_2, 12 \text{ \u00e9q. } NEt_3} R_1-C\equiv C-CH(OH)-R_2 + R_1-CH=CH-CH(OH)-R_2$$

Entr\u00e9e	$R_1-CH_2-CCl_3$	$R_2-CHO$	$R_1-C\equiv C-CH(OH)-R_2$	$R_1-CH=CH-CH(OH)-R_2$
1	 <b>A-16</b>		 <b>A-44 (79 %)</b>	 <b>A-36 (4 %)</b>
2	 <b>A-16</b>		 <b>A-58 (90 %)</b>	 <b>A-59 (8 %)</b>
3	 <b>A-16</b>		 <b>A-60 (64 %)</b>	 <b>A-61 (11 %)</b>
4	 <b>A-16</b>		 <b>A-62 (78 %)</b>	 <b>A-63 (1 %)</b>
5	 <b>A-16</b>		 <b>A-64 (64 %)</b>	 <b>A-65 (1 %)</b>
6	 <b>A-16</b>		 <b>A-66 (22 %)</b>	 <b>A-67 (10 %)</b>



Cette nouvelle méthodologie basée sur la chimie du chrome(II) rend possible l'introduction d'une fonction alcynyle sur des molécules sensibles contenant des groupements halogénures, nitriles ou acétals (tableau 10, entrées 2, 3 et 4).

Elle peut être appliquée à des trichloroalcanes aliphatiques, allyliques, et benzyliques (tableau 10, entrées 1 et 8).

Elle est compatible avec des aldéhydes aromatiques et allyliques mais donne des rendements plus faibles avec les aldéhydes aliphatiques (tableau 10, entrées 1, 5 et 6). La présence d'un hydrogène énoisable semble limiter la réaction.

Le couplage par cette méthode du 1,1,1-trichloroéthane commercial avec des aldéhydes devrait permettre d'obtenir en une étape des alcools propargyliques du 2-chloropropényle identiques à ceux décrits par Mioskowski en deux étapes au schéma 29.

Cette méthode pourrait être aussi étendue à la synthèse d'alcynes vrais à partir de trichloroalcanes en présence de  $\text{CrCl}_2$  et de  $\text{NEt}_3$ .

## C. Conclusion

Une nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine, faisant intervenir un alcynyl-chrome(III), a été mise en évidence (schéma 41, voie 1).

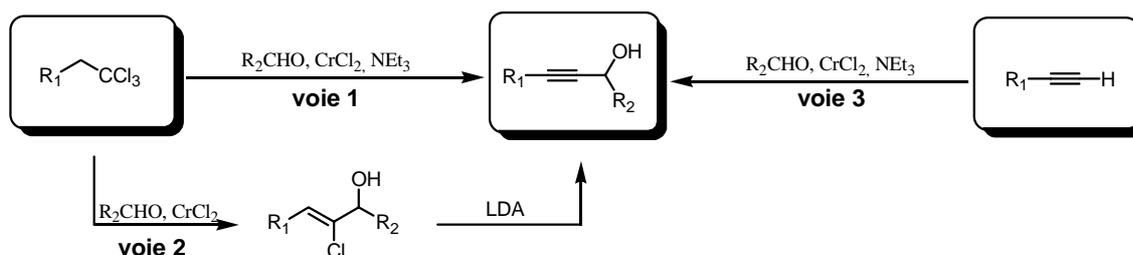
Elle ouvre une nouvelle voie d'accès aux alcools propargyliques à partir d'un trihalogénure d'alcane géminé.

Une étude visant à utiliser le chrome(II) en quantités catalytiques devrait encore être effectuée pour rendre cette méthode plus attractive. Plusieurs systèmes catalytiques ont déjà été développés pour le chrome(II), le plus utilisé étant le système de Fürstner présenté en introduction (schéma 3). De même une version stéréosélective de cette synthèse pourrait être étudiée. Une approche possible serait l'utilisation de composés type salen commercialement disponibles et déjà utilisés pour la synthèse catalytique et stéréosélective d'alcools homoallyliques (schéma 6).

Dans ce chapitre, deux autres voies de synthèses d'alcools propargyliques ont pu être mises en évidence :

- Les alcools propargyliques peuvent être obtenus en deux étapes par une réaction de couplage entre un trichloroalcane géminé et un aldéhyde, suivie par une réaction d'élimination de HCl par action du LDA (schéma 41, voie 2). La synthèse d'alcools allyliques  $\alpha$ -chlorés, a déjà été décrite sur un grand nombre de trichloroalcanes géminaux avec divers aldéhydes au laboratoire<sup>24</sup>, et offre donc une alternative à la synthèse « one pot » développée ici.
- La synthèse d'alcools propargyliques est aussi possible par le couplage d'alcynes vrais avec des aldéhydes en présence du couple  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$  (schéma 41, voie 3). Une étude visant à rendre cette voie catalytique et stéréosélective devrait être étudiée de la même manière que pour la synthèse « one pot » décrite précédemment.

Schéma 41. Synthèse d'alcools propargyliques basée sur la chimie du chrome(II).



## IV. Réactivité du 2,2,2-trichloroéthanol et de ses dérivés

Le but de ces travaux est l'étude mécanistique des différentes réactions ou réarrangements du 2,2,2-trichloroéthanol et de ses dérivés ainsi qu'une étude de l'effet de l'iodure de lithium sur la réaction.

### A. Réactivité du 2,2,2-trichloroéthanol

Ce travail présente une nouvelle voie de synthèse d'alcénals et de  $\alpha$ -chloroalcénals, ainsi que les premiers exemples de formation de  $\beta$ -oxydo vinylidènes carbénoïdes de chrome(III).

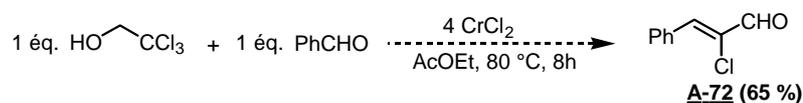
#### 1. Réaction du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de $\text{CrCl}_2$

La réaction du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  à 80 °C en tube scellé a été rapportée avec une dizaine d'aldéhydes<sup>31</sup> et conduit à la formation exclusive du stéréoisomère *Z* d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -chlorés avec des rendements compris entre 55 et 65 % (schéma 42).

Ces résultats préliminaires intéressants rapportés dans la thèse de R. Baati<sup>31</sup> avaient été communiqués par D. K. Barma du laboratoire du professeur J.R. Falck, et n'avaient jamais été publiés. Notre but était de confirmer et comprendre ces résultats.

---

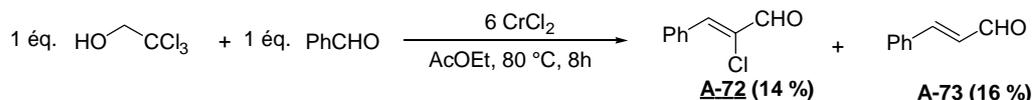
#### Schéma 42. Réaction décrite entre le 2,2,2-trichloroéthanol et le benzaldéhyde à 80 °C.<sup>31</sup>



---

Lors de nos premiers essais, nous n'avons pas réussi à reproduire ces résultats. Un mélange d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -chlorés a été obtenu avec un rendement global variant de 5 à 30 % (schéma 43).

---

**Schéma 43. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthanol et le benzaldéhyde à 80 °C.**

Suite à ces résultats, deux études parallèles ont été menées : l'une portant sur le 2,2,2-trichloroéthanol et l'autre sur une réaction modèle présentée au chapitre II.

Bien que des solutions aient été trouvées pour la réaction modèle, aucune de ces conditions réactionnelles n'a pu donner des résultats identiques aux rendements décrits pour le 2,2,2-trichloroéthanol. En effet, malgré la modification des divers paramètres réactionnels tels que les quantités de réactifs, le type de solvant (organique et ionique), le chrome(II) utilisé, la température et la présence ou non d'éventuels additifs, le taux de conversion de l'aldéhyde de départ reste faible et le meilleur rendement global obtenu est de 30% du mélange des deux aldéhydes **A-72** et **A-73**.

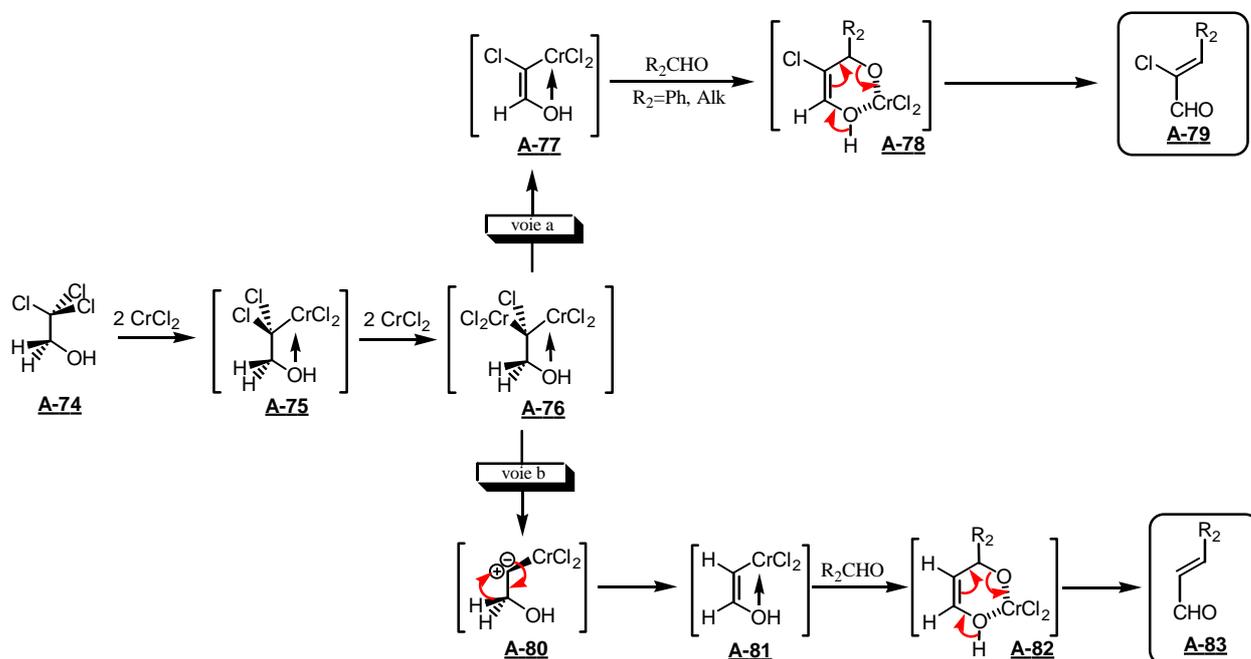
**a) Mécanisme postulé**

Le traitement du 2,2,2-trichloroéthanol **A-74** avec quatre équivalents de CrCl<sub>2</sub> à reflux dans le THF ou l'acétate d'éthyle conduit à la formation de l'intermédiaire 1-chloro-1,1-bis-chrome **A-76**, qui peut évoluer selon deux mécanismes différents (voies a et b), permettant d'expliquer la formation des deux produits observés.

L'intermédiaire **A-76** peut subir une  $\beta$ -syn-élimination d'hydrure de chrome, comme dans le cas des trichloroalcanes classiques décrit au schéma 9 dans le chapitre I, pour former le  $\beta$ -oxydo-vinylidène carbénoïde **A-77** (schéma 44, voie a). L'addition nucléophile du carbénoïde **A-77** avec un aldéhyde conduit à la formation d'un alcoolate allylique de chrome(III) **A-78**, qui se transforme, après élimination d'un alkoxyde de chrome(III), en  $\alpha$ -chloroalcénal **A-79** de configuration Z (schéma 44, voie a).

L'intermédiaire **A-76** peut aussi subir une  $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub> pour former un carbène métallique **A-80**. Ce carbène instable peut se réarranger pour former un  $\beta$ -oxydo-vinylidène carbénoïde **A-81** via une migration 1,2 d'hydrogène. Une addition nucléophile de **A-81** sur un aldéhyde fournit l'alcoolate allylique de chrome(III) **A-82**, qui conduit à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé **A-83** de configuration E (schéma 44, voie b).

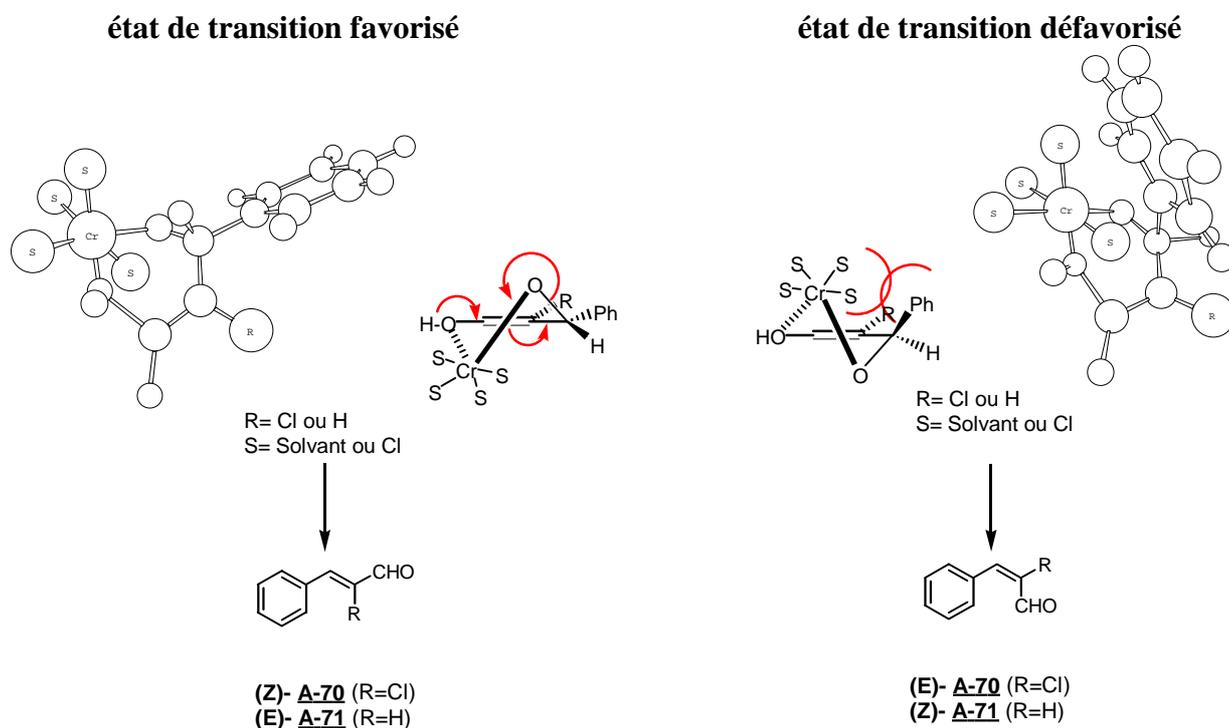
**Schéma 44. Mécanisme de formation des  $\alpha$ -chloroalcénals et alcénals *via* une élimination de H-CrCl<sub>2</sub> (voie a) ou *via* une  $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub> (voie b).**



L'unique configuration du produit **A-79** (ou **A-83**) peut s'expliquer par la formation de deux intermédiaires, issus de l'addition nucléophile du carbénoïde **A-77** (ou **A-81**) sur les deux faces Si et Ré du benzaldéhyde pris comme exemple dans le schéma 45. Ces intermédiaires forment, avec les deux oxygènes ligandés à l'organochromique, un cycle à six chaînons.

Pour des raisons d'encombrement stérique, l'état de transition formé par addition sur la face Si du benzaldéhyde est favorisé par rapport à la face Ré, et explique donc la formation exclusive des stéréoisomères **A-79** (ou **A-83**) observés expérimentalement.

Schéma 45. Intermédiaire **A-78** et **A-82** formés par condensation sur le benzaldéhyde.



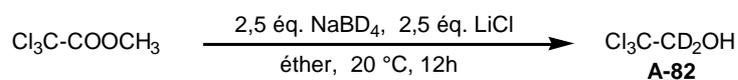
### b) Etudes mécanistiques

Le déroulement mécanistique de formation des deux aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -chlorés a été étudié avec le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol.

#### • Préparation du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol

Le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol **A-84** peut être aisément préparé par réduction du 2,2,2-chloroéthanoate de méthyle par NaBD<sub>4</sub> dans l'éther (schéma 46).

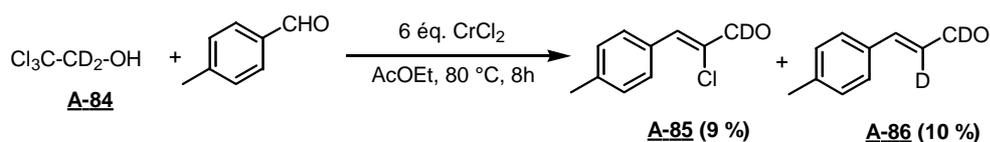
Schéma 46. Synthèse du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol.



• **Réaction avec le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol**

En travaillant en série deutérée, deux produits ont pu être isolés : le *Z*-2-chloro-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1-*d*-al **A-85** et le *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1,2-*d*<sub>2</sub>-al **A-86** (schéma 47).

**Schéma 47. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol et le *p*-tolualdéhyde à 80 °C.**



L'obtention de ces deux produits deutérés valident donc les deux mécanismes postulés précédemment, et en particulier la migration 1,2 d'hydrogène ou de deutérium.

**c) Conclusion**

La réaction du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol avec un aldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> à 80 °C permet d'obtenir un mélange d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés et  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -chlorés avec un rendement global de 5 à 30 %. Les deux mécanismes postulés de formation de ces aldéhydes *via* l'élimination de H-CrCl<sub>2</sub> (voie a) et *via* l' $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub> et la migration 1,2 d'hydrogène (voie b) ont été validés.

La réaction a ensuite été étudiée en utilisant de l'iodure de lithium et a permis d'améliorer la synthèse d'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé.

**2. Réaction du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol en présence de CrCl<sub>2</sub> et de LiI**

La réaction du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol avec un aldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> et d'iodure de lithium, permet de former exclusivement des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés de stéréochimie *E* sans trace d'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé  $\alpha$ -chloré.

## a) Etude des conditions réactionnelles

La réaction de 1 équivalent de 2,2,2-trichloroéthanol avec 1 équivalent de *p*-tolualdéhyde en présence de 6 équivalents de CrCl<sub>2</sub> et 12 équivalents d'iodure de lithium dans l'acétate d'éthyle, permet d'obtenir le *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** avec un rendement de 37 % (tableau 11, entrée 1). Lors de la réaction le taux de conversion de l'aldéhyde de départ est de 40 % et la formation d'un second produit, le (*E,E*)-5-(4-méthylphényl)-2,4-pentadièneal **A-88**, est observée dans des proportions de 1 à 2 %. Ce produit secondaire provient de la réaction de couplage du *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** formé avec un nouvel équivalent de  $\beta$ -oxydo-vinylidène carbénoïde **A-81** (schéma 48).

Une augmentation de la quantité de trichloroéthanol engagée n'a pas permis d'augmenter le rendement en *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** (tableau 11, entrée 2). En effet, bien que le taux de conversion de l'aldéhyde de départ ait augmenté de quelques pour-cents, une proportion plus importante de produit secondaire **A-88** a été observée.

Dans le but de convertir tout l'aldéhyde de départ, les quantités de tous les autres réactifs ont été augmentées. Le taux de conversion de l'aldéhyde est resté limité à 50 % et un mélange des deux aldéhydes **A-87** et **A-88** a été obtenu dans des rendements respectifs de 38 % et 12% (tableau 11, entrée 3).

Dans le cas de l'étude effectuée au chapitre II.A.2 sur la réaction modèle, nous avons vu que, bien que l'aldéhyde n'ait pas été converti entièrement, l'augmentation des quantités d'aldéhyde engagées avait permis d'améliorer largement le rendement. Dans notre cas, un rendement de 11 % en *E-p*-méthylcinnamaldéhyde a été observé sans produit secondaire (tableau 11, entrée 4).

**Tableau 11. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthanol et le *p*-tolualdéhyde.**

Entrée			CrCl <sub>2</sub>	LiI		
<b>1</b>	<b>1 éq.</b>	<b>1 éq.</b>	<b>6 éq.</b>	<b>12 éq.</b>	<b>37 %<sup>a</sup></b>	<b>&lt;3 %<sup>a</sup></b>
2	3 éq.	1 éq.	6 éq.	12 éq.	37 % <sup>a</sup>	9 % <sup>a</sup>
3	3 éq.	1 éq.	12 éq.	24 éq.	38 % <sup>a</sup>	12 % <sup>a</sup>
4	1 éq.	2 éq.	6 éq.	12 éq.	11 % <sup>a</sup>	0 % <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Rendement calculé par rapport au réactif  
limitant

---

Une étude portant sur les températures de réaction et sur différents solvants (tétrahydrofurane, acétonitrile, dioxane) a été effectuée, mais aucune amélioration de rendement n'a été observée.

Seule une étude sur les temps de réaction a permis de montrer que 8 heures de réaction n'étaient pas nécessaires et qu'au-delà de 3 heures, la réaction n'évoluait plus.

### **Conclusion :**

La conversion du *p*-tolualdéhyde de départ reste faible et le rendement en *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** est limité à 37 % et ce, malgré l'augmentation des quantités de réactifs engagés.

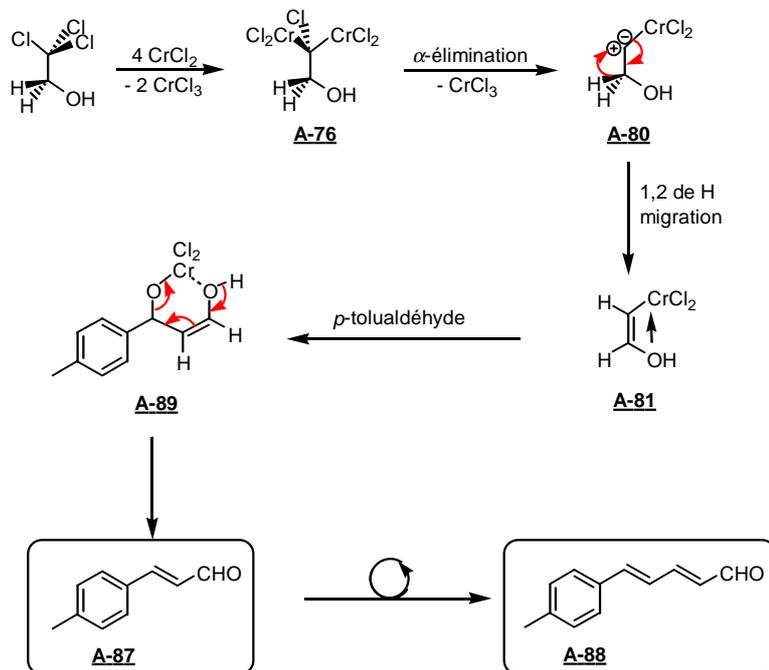
Ces observations peuvent être expliquées par la compétition entre la réaction de formation du produit désiré et sa consommation dans une nouvelle réaction de couplage avec une autre molécule de trichloroéthanol. Elles peuvent aussi être la conséquence de la réaction des espèces carbénoïdes formées lors de la réaction avec un proton pouvant provenir soit de l'alcool du trichloroéthanol, soit des molécules d'eau adsorbées, rendant ainsi inactifs ces intermédiaires réactionnels.

### ***b) Mécanisme postulé***

L'espèce réactive lors de l'ajout de LiI est probablement un chromate de type  $\text{Li}_2\text{CrCl}_2\text{I}_2^{100}$  plus soluble dans les solvants organiques que le chlorure chromeux, cette espèce présente dans le cas du 2,2,2-trichloroéthanol, une réactivité spécifique favorisant l' $\alpha$ -élimination au niveau du composé bischromé **A-76** (schéma 44, voie b), expliquant ainsi l'absence d'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé  $\alpha$ -chloré présent dans la réaction avec LiI. En effet, il est possible que la présence de LiI permette des échanges d'halogènes au niveau du trichloroéthanol ou du chlorure chromeux formant ainsi avec l'iode de meilleurs groupes partants.

L'espèce réactive serait donc le carbène **A-80**, obtenu après  $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$  sur l'intermédiaire bischromé **A-76**. La migration 1,2 d'un atome d'hydrogène conduit alors à la formation de l'énol métallé **A-81** qui réagit avec l'aldéhyde pour conduire au produit observé **A-87**. L'aldéhyde **A-87** formé est susceptible de réagir à nouveau pour donner l'aldéhyde **A-88** (schéma 48).

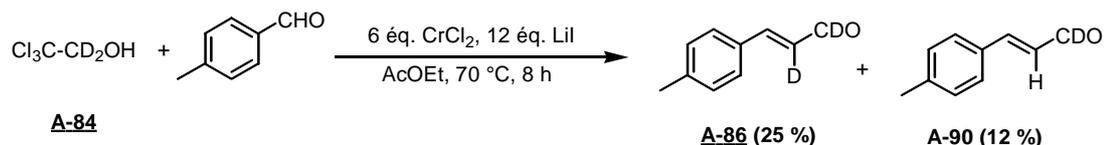
Schéma 48. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthanol et le *p*-tolualdéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et  $\text{LiI}$ .



### c) Etude mécanistique

La mise en évidence du mécanisme de formation d'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé *via* la migration 1,2 d'hydrogène a été confirmée en effectuant la réaction avec le trichloroéthanol perdeutééré. En effet, le *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1,2- $d_2$ -al **A-86** et le *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1- $d$ -al **A-90** ont été obtenus dans un rapport 2/1 (schéma 49).

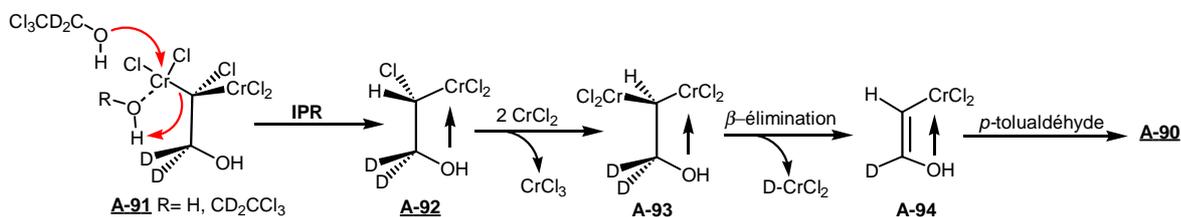
Schéma 49. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol et le *p*-tolualdéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et  $\text{LiI}$ .



Afin de rationaliser la présence de l'aldéhyde mono deutéré **A-90**, un chlorure chromeux plus anhydre, préparé à partir de  $\text{Cr}(0)$  oxydé par  $\text{HCl}$ , a été utilisé. Les quantités de **A-90**

diminuent et le rapport **A-86/A-90** passe de 2/1 à 5/1. La formation du composé mono deutéré **A-90** peut s'expliquer par le phénomène de reprotonation interne (IPR)<sup>23</sup> impliquant les molécules d'eau, de méthanol ou de 2,2,2-trichloroéthanol coordonnées aux atomes de chrome(III) (schéma 50). Ces molécules ne se manifestent pas lors de l'addition sur des aldéhydes, mais seulement lors des réactions de protonation. Ainsi, l'alcool présent dans le milieu réactionnel favoriserait la protonation de l'espèce bischromée **A-91** par un mécanisme de reprotonation interne. L'addition oxydante de chrome(II) sur la dernière liaison C-Cl, suivie d'une  $\beta$ -élimination de H-CrCl<sub>2</sub> conduit à l'organométallique **A-94** qui réagit alors avec l'aldéhyde.

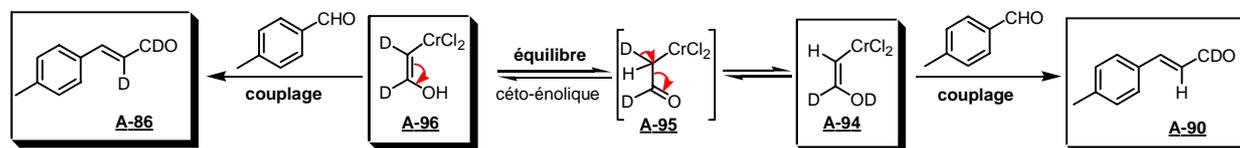
**Schéma 50. Mécanisme de formation de l'aldéhyde **A-90** via un mécanisme de reprotonation interne (IPR).**



Une autre possibilité pour expliquer la formation du composé **A-90** est la reformation partielle de la cétone à partir de la forme énol du vinylidène carbénoïde **A-96** (schéma 51).

En effet un équilibre des formes énoliques du carbénoïde **A-96**, peut donner lieu à la formation du carbénoïde **A-94**, qui par une réaction de couplage avec le *p*-tolualdéhyde forme le composé **A-90** observé.

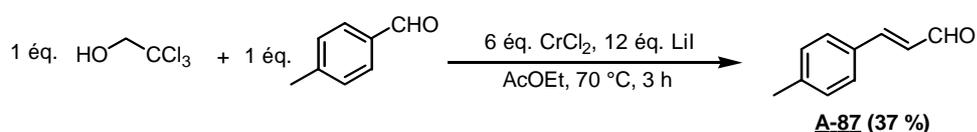
**Schéma 51. Mécanisme de formation de l'aldéhyde **A-90** via un mécanisme d'énolisation du carbénoïde **A-96**.**



### d) Conclusion

La réaction de 1 équivalent de 2,2,2-trichloroéthanol avec 1 équivalent de *p*-tolualdéhyde en présence de 6 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  et 12 équivalents d'iodure de lithium dans l'acétate d'éthyle à 70 °C pendant 3 heures, permet d'obtenir le *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** avec un rendement de 37 % (schéma 52).

**Schéma 52. Réaction entre le 2,2,2-trichloroéthanol et le *p*-tolualdéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et LiI.**



Le mécanisme de formation des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés via une  $\alpha$ -élimination de  $\text{Cl-CrCl}_2$  et une migration 1,2 d'hydrogène a été démontré en série deutérée. Les premiers intermédiaires carbènes **A-80** portant une liaison carbone-métal ont été postulés pour interpréter ces résultats (schémas 44 et 48).

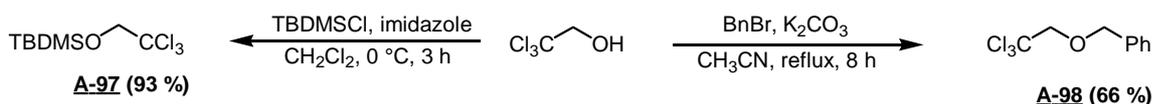
Une étude visant à étendre cette réaction à des aldéhydes plus complexes et à améliorer les rendements est en cours au sein du laboratoire. En effet il a été découvert, lors de la mise au point effectuée sur le système sans LiI, que certains liquides ioniques tels que le bromure et l'iodure de 1-butyl-3-méthylimidazolium donnent des résultats identiques à ceux de la réaction effectuée en présence de LiI.

## B. Réactivité des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol

### 1. Réaction des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de $\text{CrCl}_2$

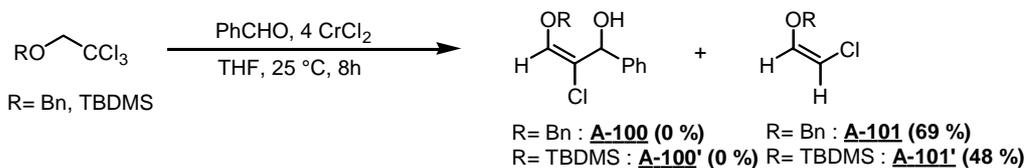
Cette étude a été réalisée sur les éthers benzyliques et silylés du trichloroéthanol synthétisés par des réactions classiques de protection d'alcools<sup>101</sup> (schéma 53).

Schéma 53. Synthèse de l'éther benzylique et du *tert*-butyldiméthylsilyle du 2,2,2-trichloroéthanol.

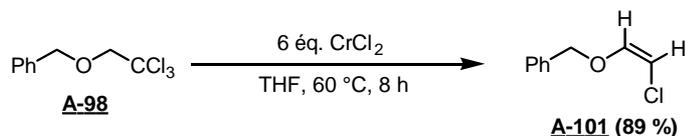


Les éthers du 2,2,2-trichloroéthanol ne permettent pas de réaction de couplage avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ . Le seul produit obtenu, avec ou sans aldéhyde, est l'éther d'énol chloré de stéréoisomérisation *Z* (schéma 54).

Schéma 54. Réaction entre un éther du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de benzaldéhyde et de  $\text{CrCl}_2$ .



La suite de l'étude a été réalisée avec l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol **A-98**. En présence d'un excès de 6 équivalents de  $\text{CrCl}_2$  à 60 °C dans le THF, il a permis la formation de l'éther benzylique du *Z*-2-chloroéthénol **A-101** avec un rendement de 89 % (schéma 55).

Schéma 55. Réaction de l'éther benzylique du trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub>.

La st\u00e9reochimie de l'\u00e9ther benzylique du *Z*-2-chloro\u00e9th\u00e9nol **A-101** a \u00e9t\u00e9 mise en \u00e9vidence par une \u00e9tude de r\u00e9sonance magn\u00e9tique nucl\u00e9aire du proton. La constante de couplage des deux protons port\u00e9s par la double liaison est de 4,4 Hz, caract\u00e9ristique de la st\u00e9reochimie *Z*. Cette observation a \u00e9t\u00e9 confirm\u00e9e par une \u00e9tude des effets NOE en r\u00e9sonance magn\u00e9tique nucl\u00e9aire qui montre la proximit\u00e9 spatiale des deux hydrog\u00e8nes port\u00e9s par la double liaison, qui n'aurait pas \u00e9t\u00e9 visible si celle-ci avait \u00e9t\u00e9 de st\u00e9reochimie *E*. Elle a aussi prouv\u00e9 la proximit\u00e9 spatiale de l'hydrog\u00e8ne du carbone portant la fonction \u00e9ther, avec les hydrog\u00e8nes du CH<sub>2</sub> et du cycle aromatique de la fonction benzyle, effet non visible avec l'hydrog\u00e8ne du carbone portant le chlore.

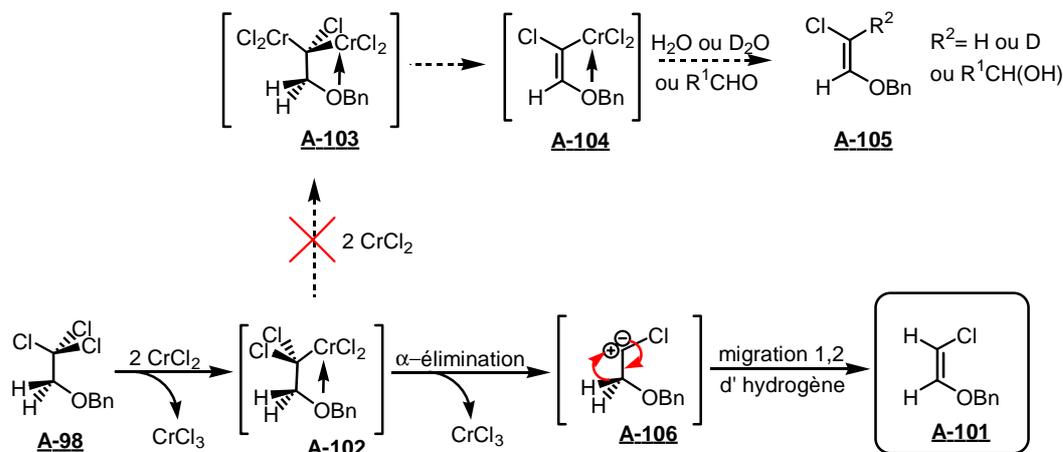
a) *M\u00e9canisme postul\u00e9*

Lors de la r\u00e9action aucun produit de couplage n'est observ\u00e9 avec l'ald\u00e9hyde. Il n'y a donc pas de deuxi\u00e8me insertion de chrome au niveau de l'esp\u00e8ce monochrom\u00e9e **A-102**, qui conduirait \u00e0 la formation du vinyld\u00e8ne carb\u00e9no\u00efde **A-104**. Par ailleurs si cette voie avait \u00e9t\u00e9 permise, elle aurait conduit \u00e0 un compos\u00e9 de st\u00e9reochimie *E* **A-105** (sch\u00e9ma 56).

La d\u00e9composition du milieu r\u00e9actionnel en fin de r\u00e9action par D<sub>2</sub>O, ne permet aucune insertion de deut\u00e9rium dans l'alc\u00e8ne obtenu. La seule possibilit\u00e9 est donc que l'hydrog\u00e8ne du carbone portant le chlore provienne d'une migration intramol\u00e9culaire. Une autre possibilit\u00e9 aurait \u00e9t\u00e9 l'intervention d'un m\u00e9canisme de reprotonation interne (IPR) mais auquel cas, une deut\u00e9ration partielle aurait d\u00fb \u00eatre observ\u00e9e.

Le m\u00e9canisme propos\u00e9 diff\u00e8re donc du m\u00e9canisme classiquement observ\u00e9 pour les trichloroalcanes primaires (sch\u00e9ma 50). L'\u00e9ther benzylique du 2,2,2-trichloro\u00e9thanol r\u00e9agit avec deux mol\u00e9cules de chlorure chromeux pour former l'interm\u00e9diaire monochrom\u00e9 **A-102**. Cette esp\u00e8ce subit alors une  $\alpha$ -\u00e9limination de Cl-CrCl<sub>2</sub> pour former le nouveau carb\u00e8ne m\u00e9tallique **A-106**. Ce carb\u00e8ne instable se r\u00e9arrange *via* une migration 1,2 d'hydrog\u00e8ne pour former l'\u00e9ther benzylique du 2-chloro\u00e9th\u00e9nol **A-101** de configuration *Z* (sch\u00e9ma 56).

Schéma 56. Mécanisme de formation de l'éther benzylique du Z-2-chloroéthénol.



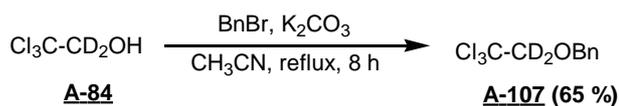
b) Etude mécanistique

La mise en évidence du mécanisme de formation de l'éther benzylique du Z-2-chloroéthénol a été effectuée en travaillant avec l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol.

• Préparation de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol

L'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol a été préparé par réaction du 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol, avec 1,5 équivalents de bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium à reflux dans l'acétonitrile pendant 8 heures (schéma 57).

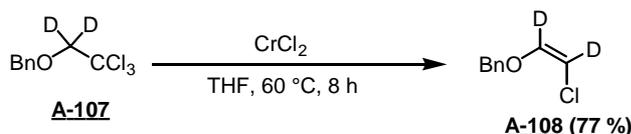
Schéma 57. Synthèse de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol-1,1- $d_2$ -ol.



- **Réaction avec l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol**

En travaillant en série deutérée, le seul produit obtenu est l'éther benzylique du Z-2-chloroéthén-1,2-d<sub>2</sub>-ol **A-108**, validant ainsi la migration du deutérium du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol (schéma 58).

**Schéma 58. Migration 1,2 du deutérium de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-d<sub>2</sub>-ol.**



### c) Conclusion

La réaction des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub> dans le THF à température ambiante, permet d'obtenir les éthers correspondants du 2-chloroéthénol de stéréochimie Z.

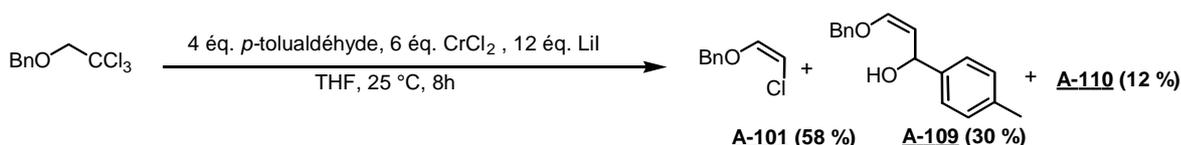
Le mécanisme de formation de ces éthers d'énols a été démontré. Il s'agit d'une mono insertion de chrome au niveau d'une liaison C-Cl du 2,2,2-trichloroéthanol, suivi d'une  $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub> conduisant à un carbène. Ce dernier subit alors une migration 1,2 d'hydrogène pour former l'éther du Z-2-chloroéthénol (schéma 56).

Une ambiguïté pourtant persiste car le mécanisme postulé *via* le carbène **A-106** ne permet pas d'expliquer l'obtention exclusive de composé de stéréochimie Z.

## 2. Réaction de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de $\text{CrCl}_2$ et $\text{LiI}$

La réaction de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  et de  $\text{LiI}$  dans le THF à température ambiante, permet d'obtenir des produits de couplage avec l'aldéhyde. Outre l'éther benzylique du (Z)-2-chloroéthénol **A-101**, on retrouve deux autres produits majoritaires dans le brut réactionnel, dont le (Z)-3-benzyloxy-1-(4-méthylphényl)-prop-2-ènol **A-1109**, ainsi qu'un autre produit de couplage avec l'aldéhyde encore non caractérisé **A-110** (schéma 59).

Schéma 59. Réaction de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  et  $\text{LiI}$ .

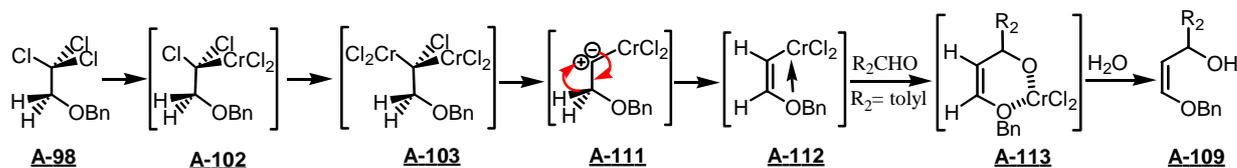


Un seul essai a été effectué pour le moment avec un chlorure chromeux commercial (STREM) et a permis d'obtenir les composés **A-101**, **A-109** et **A-110** avec respectivement 58 %, 30 % et 12 % de rendements basés sur un taux de conversion de 50 % (schéma 59).

### a) Mécanisme postulé

Une étude complémentaire est en cours au sein du laboratoire mais on peut d'ores et déjà émettre un mécanisme de formation du produit de couplage **A-109**.

Le traitement de l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol par  $\text{CrCl}_2$  peut conduire à la formation de l'intermédiaire 1-chloro-1,1-bis-chrome **A-103**. L'intermédiaire **A-103** peut ensuite subir une  $\alpha$ -élimination de  $\text{Cl-CrCl}_2$  pour former le nouveau carbène métallique **A-111**. Ce carbène instable se réarrange sous la forme d'un Z- $\beta$ -benzyloxydo-vinylidène carbénoïde **A-112** via une migration 1,2 d'hydrogène. Une addition nucléophile de **A-112** sur un aldéhyde fournit l'alcoolate allylique de chrome (III) **A-113**, qui s'hydrolyse en alcool allylique **A-109** de configuration Z (schéma 60).

Schéma 60. Mécanisme de formation de l'alcool allylique **A-109**.*b) Conclusion*

L'essai effectué sur l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de CrCl<sub>2</sub> et de LiI dans le THF à température ambiante, a permis d'observer la formation de produits de couplage avec l'aldéhyde tels que l'alcool allylique **Z A-109** (schéma 59).

La présence de LiI dans le milieu réactionnel favorise la deuxième insertion d'une molécule de chrome au niveau de l'intermédiaire **A-102** avant l' $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub>. On retrouve alors le même mécanisme postulé que pour le trichloroéthanol non protégé en présence de LiI (schéma 48).

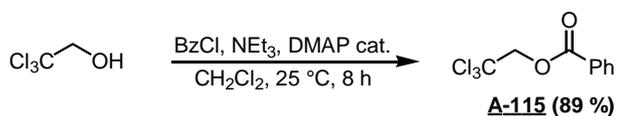
Le mécanisme de formation du **Z-3-benzyloxy-1-(4-méthylphényl)-prop-2-ènol**, *via* la migration 1,2 d'hydrogène, devrait être démontré ultérieurement en effectuant une étude en série deutérée.

## C. Réactivité des esters du 2,2,2-trichloroéthanol

### 1. Réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de $\text{CrCl}_2$

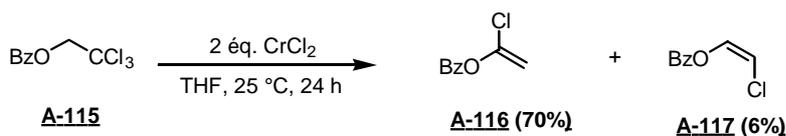
Cette étude a été réalisée sur l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol synthétisé par des réactions classiques d'estérification d'alcools<sup>101</sup> (schéma 61).

Schéma 61. Synthèse de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol.



La réaction de l'ester benzoïque **A-115** en présence de  $\text{CrCl}_2$ , permet d'obtenir le benzoate du 1-chloroéthénol **A-116** avec 70 % de rendement (schéma 62).

Schéma 62. Réaction de l'ester benzoïque de 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$ .



Une petite proportion de benzoate de Z-2 chloroéthénol **A-117** de l'ordre de 6 % est aussi observée.

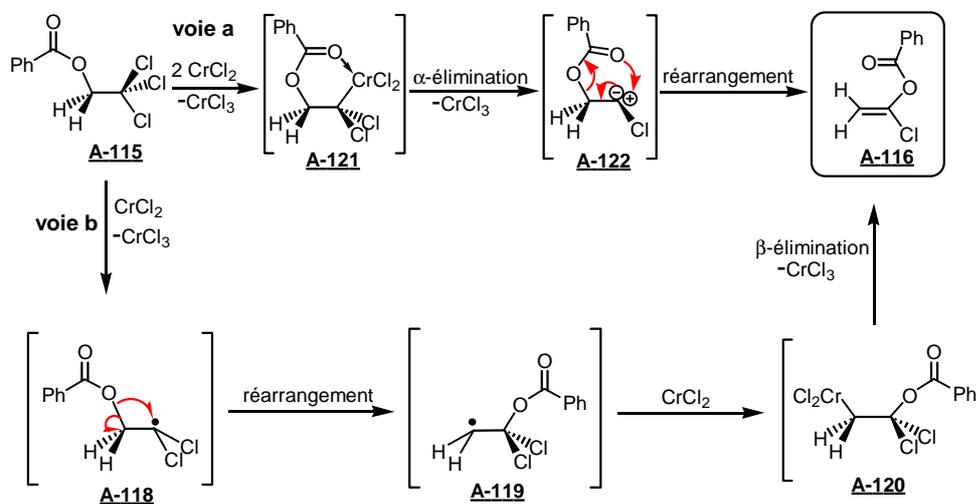
## a) Mécanisme postulé

La formation du benzoate du 1-chloroéthénol **A-116** peut s'expliquer par deux mécanismes (schéma 63, voies a et b).

Récemment, il a été montré que le benzoate du trichloroéthanol forme, dans des conditions radicalaires ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN)<sup>102</sup> le radical dichloré **A-118** (schéma 63, voie b). Ce dernier peut alors se réarranger rapidement sous la forme du radical **A-119**, avant de former avec une nouvelle molécule de chrome l'organométallique **A-120**, qui par une  $\beta$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$  fournit le benzoate du 1-chloroéthénol **A-116**.

L'autre mécanisme possible fait intervenir une première insertion de chrome dans une liaison C-Cl du trichloroéthanol formant ainsi l'espèce monochromée **A-121** (schéma 63, voie a). Cette espèce **A-121** peut alors subir une  $\alpha$ -élimination de  $\text{Cl-CrCl}_2$  pour former, comme dans le cas du benzyle (schéma 56), le carbène **A-122**. Ce carbène instable se réarrange *via* une migration 1,2 du groupement benzoyle en benzoate du 1-chloroéthénol **A-116**.

Schéma 63. Mécanismes possibles de formation du benzoate du 1-chloroéthénol.



Le benzoate de Z-2 chloroéthénol **A-117**, obtenu comme produit secondaire, pourrait provenir de la migration 1,2 d'un atome d'hydrogène au lieu du groupement benzoate au niveau des espèce **A-122** et **A-118**.

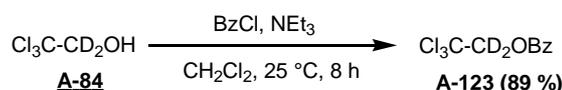
*b) Etude mécanistique*

L'utilisation de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **A-123** ne permet pas de valider l'une ou l'autre voie utilisée dans le mécanisme de formation du benzoate **A-116**. Elle permet cependant de vérifier que les deux hydrogènes portés par la double liaison du produit final proviennent bien du substrat de départ et non d'une hydrolyse ou d'une reprotonation interne (IPR).

• *Préparation de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol*

L'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **A-123** a été préparé comme précédemment par réaction du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol, avec 2,5 équivalents de chlorure d'acide benzoïque en présence de 5 équivalents de triéthylamine dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante pendant 8 heures (schéma 64).

Schéma 64. Synthèse de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol.

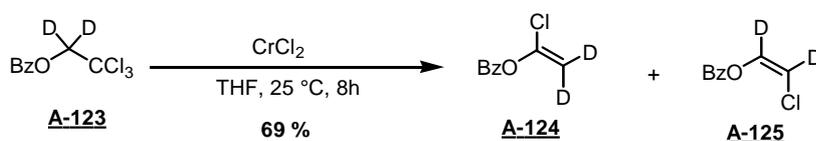


• *Réaction avec l'éther benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol*

En travaillant en série deutérée, les produits obtenus sont le benzoate de 1-chloroéthén-2,2- $d_2$ -ol **A-124** ainsi que benzoate de Z-2 chloroéthén-1,2- $d_2$ -ol **A-125** avec un rendement global de 69 % (schéma 65).

Cette observation permet de valider le mécanisme postulé de migration 1,2 du groupement benzoyle pour le produit majoritaire et de migration 1,2 du proton pour le produit minoritaire.

Schéma 65. Migration 1,2 du groupement benzoyle de l'ester benzoïque.



### c) Conclusion

La réaction de l'ester benzoïque du trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  permet la formation très majoritaire du benzoate du 1-chloroéthénol **A-116** avec 70 % de rendement.

Deux mécanismes peuvent expliquer la formation de ce produit : un mécanisme radicalaire ou un mécanisme passant par un intermédiaire monochromé **A-121** conduisant à un carbène, qui peut alors évoluer pour conduire au composé **A-116**.

Ce dernier mécanisme est en accord avec le mécanisme postulé précédemment pour l'éther benzylique du trichloroéthanol (schéma 60).

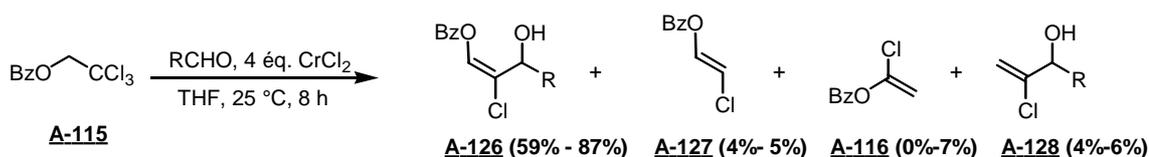
D'autre part, lors de la réaction en présence d'aldéhyde présentée au chapitre suivant, deux produits de couplages sont observés et proviennent d'un mécanisme impliquant cet intermédiaire monochromé **A-121**.

Le mécanisme réactionnel passe donc très probablement par la voie *a via* la formation du carbène **A-122**.

## 2. Réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de $\text{CrCl}_2$ et d'aldéhyde

La réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  à température ambiante a été décrite avec une dizaine d'aldéhydes comme formant majoritairement le produit de couplage correspondant avec des rendements compris entre 59 % et 87 %, ainsi que trois sous-produits avec des rendements respectifs d'environ 5 % (schéma 66).

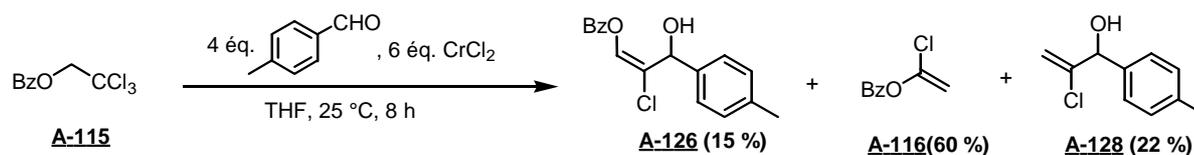
**Schéma 66. Réaction décrite avec l'ester benzoïque de 2,2,2-trichloroéthanol en présence d'aldéhyde et  $\text{CrCl}_2$ .**



Malgré l'étude systématique des quantités de réactifs, du type de solvant, du chrome(II) utilisé, de la température et l'addition d'éventuels additifs, il n'a pas été possible de reproduire

ces résultats. Le meilleur rendement en produit de couplage a été obtenu en effectuant la réaction en présence d'un excès d'aldéhyde et de  $\text{CrCl}_2$  (schéma 67). En effet, le produit majoritaire observé lors de la réaction en présence de *p*-tolualdéhyde, a été le benzoate du 1-chloroéthénol **A-116** avec un rendement 60 %. Deux autres produits ont aussi pu être isolés : le produit de couplage **A-126** et le 2-chloro-1-*p*-tolyl-prop-2-èn-1-ol **A-128** avec des rendements respectifs de 15 % et 22 %.

**Schéma 67. Réaction de l'ester benzoïque de 2,2,2-trichloroéthanol en présence d'aldéhyde et  $\text{CrCl}_2$ .**



### a) Mécanisme postulé

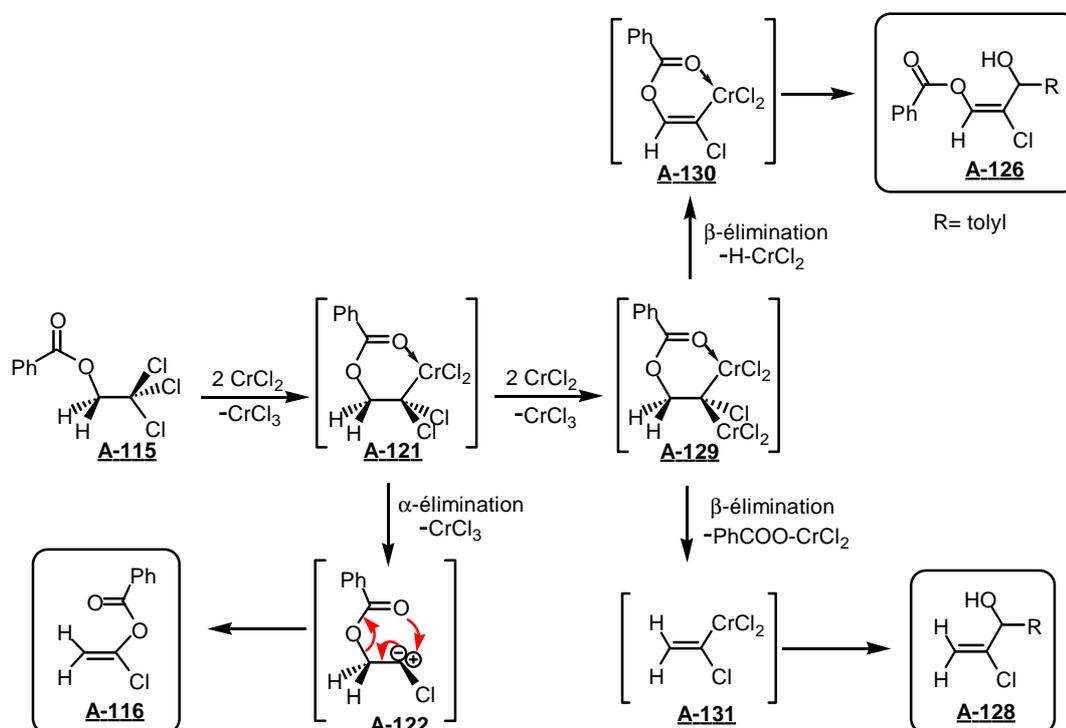
La formation des différents produits obtenus par réaction de l'ester benzoïque du trichloroéthanol en présence de *p*-tolualdéhyde et de chlorure chromeux peut s'expliquer par les mécanismes décrits dans le schéma 68.

Le benzoate du *Z*-2-chloro-3-(4-méthylphényl)-prop-1-èn-3-ol **A-126** peut être formé par réaction de couplage du *p*-tolualdéhyde avec le vinylidène carbénoïde **A-130**, provenant lui-même de la  $\beta$ -élimination de  $\text{H-CrCl}_2$  sur l'espèce bischromée **A-129**. L'intermédiaire **A-129** est issu de la double insertion de  $\text{CrCl}_2$  au niveau de deux liaisons C-Cl du benzoate **A-115** de départ.

La formation du 2-chloro-1-*p*-tolyl-prop-2-èn-1-ol **A-128** peut s'expliquer par la réaction de couplage du vinylidène carbénoïde **A-131** avec le *p*-tolualdéhyde, provenant lui-même de la  $\beta$ -élimination de la fonction benzoate sur l'espèce bischromée **A-129**.

Comme explicité précédemment, le benzoate du 1-chloroéthénol **A-116** peut provenir de la migration du groupement benzoyle sur le carbène **A-122**, formé par  $\alpha$ -élimination de  $\text{Cl-CrCl}_2$  sur l'espèce monochromée **A-121**, issue quant à elle, de l'insertion d'une seule molécule de chrome dans une des liaisons C-Cl du produit de départ.

**Schéma 68. Mécanisme de formation des produits de la réaction de l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de *p*-tolualdéhyde et de  $\text{CrCl}_2$ .**



### b) Conclusion

Lors de la réaction du benzoate de trichloroéthanol avec un aldéhyde, le produit majoritaire obtenu est le benzoate du 1-chloroéthénol **A-116**.

Il a été possible aussi d'isoler deux produits de couplage avec l'aldéhyde : le benzoate du Z-2-chloro-3-(4-méthylphényl)-prop-1-èn-3-ol **A-126** et le 2-chloro-1-*p*-tolyl-prop-2-èn-1-ol **A-128**.

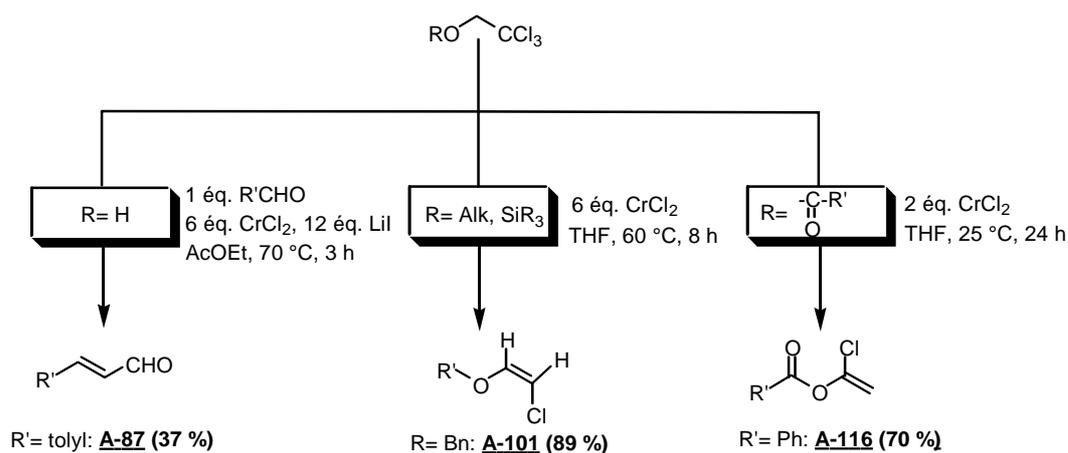
Cette dernière observation a été rationalisée par un mécanisme passant par le benzoate bis-chromé **A-129**, provenant lui-même de l'insertion d'une nouvelle molécule de chrome sur l'espèce monochromée **A-121**.

## D. Conclusion

Les études effectuées sur le 2,2,2-trichloroéthanol et ses dérivés ont permis d'ouvrir de nouvelles voies de synthèses (schéma 69) et pour chacune de ces nouvelles réactions, les mécanismes ont été étudiés:

- La réaction mettant en jeu le 2,2,2-trichloroéthanol avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et  $\text{LiI}$  permet la synthèse d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés de stéréochimie *E*.
- La réaction des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$ , permet d'obtenir les éthers correspondants au 2-chloroéthénol de stéréochimie *Z*.
- La réaction des esters du trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  permet la formation des esters correspondants du 1-chloroéthénol.

Schéma 69. Transformations possibles du 2,2,2-trichloroéthanol et de ses dérivés.



L'influence du  $\text{LiI}$  sur la réaction a pu être mise en évidence à travers différents exemples. Il a permis d'augmenter les rendements de réactions, mais aussi de favoriser certains chemins réactionnels par rapport à d'autres.

Son mécanisme d'action exact n'est pas encore connu, mais il est certain que son rôle n'est pas seulement une simple solubilisation du chrome dans les solvants organiques comme décrit jusqu'à présent. En effet, la présence de  $\text{LiI}$ , peut donner lieu à des échanges d'halogènes au niveau du trichloroéthanol ou du chlorure chromique, formant ainsi avec l'iode de meilleurs groupes partants ou de nouveaux ligands.

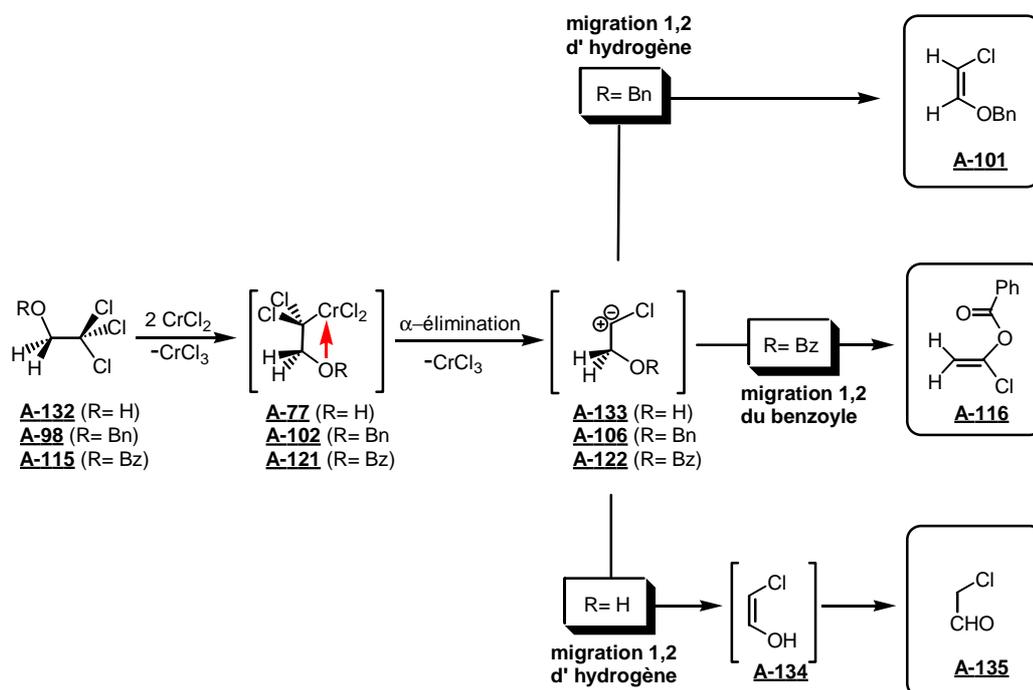
Dans le cas des réactions avec le trichloroéthanol protégé sous la forme d'éther de benzyle ou d'ester de benzoyle en présence d'aldéhyde, la réaction de couplage n'a pas lieu, ou alors dans de faibles proportions. En effet, dans les deux cas, le mécanisme de réarrangement de

l'espèce monochromée sous la forme d'un carbène est plus rapide que l'insertion d'une nouvelle molécule de chrome qui conduit au couplage.

Le point commun de ces réactions est la chélation du chrome par l'oxygène situé en  $\beta$  sur l'intermédiaire monochromé (schéma 70).

Le trichloroéthanol non protégé, permet lui aussi cette chélation. Il est probable que dans ce cas, il se forme le 2-chloroéthanol **A-134**, qui se réarrange rapidement sous la forme du chloroacétaldéhyde **A-135** comme décrit dans le schéma 70.

**Schéma 70. Transformations possibles du 2,2,2-trichloroéthanol et de ses dérivés.**



Ce composé **A-135** n'est pas apparu dans nos spectres du brut car, en plus de son bas point d'ébullition, il est très soluble dans l'eau et donc dans les phases aqueuses lors des extractions.

Une étude du brut réactionnel par chromatographie sur couche mince ou par HPLC devrait permettre de vérifier cette hypothèse en utilisant comme référence le chloroacétaldéhyde commercial. Un piégeage par la dinaphtylamine est actuellement en cours au laboratoire.

Lors d'une étude effectuée au laboratoire, il était apparu que les trichloroalcane secondaires  $\beta$ -chlorés avaient une réactivité différente des autres trichloroalcane secondaires. Une étude plus approfondie, présentée au chapitre suivant, a donc été réalisée.

## V. Réactivité des trichloroalcanes secondaires $\beta$ -halogénés

Cette étude a été réalisée avec le 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** et le 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane **A-137** (schéma 71).

---

Schéma 71. 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** et 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane **A-137**.



---

Ces produits ont été synthétisés à partir du cyclohexène et du 5-décène en utilisant la réaction de Kharasch.<sup>103, 104</sup>

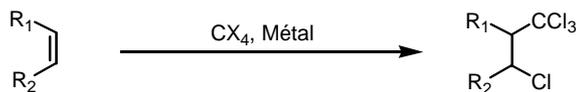
### A. Synthèses des substrats de départ

#### 1. Réaction de Kharasch

Cette réaction consiste à additionner dans des conditions radicalaires, un tétrahalogénure de carbone sur une oléfine avec une catalyse métallique (schéma 72).

---

Schéma 72. Réaction de Kharasch.



## a) Synthèses décrites dans la littérature

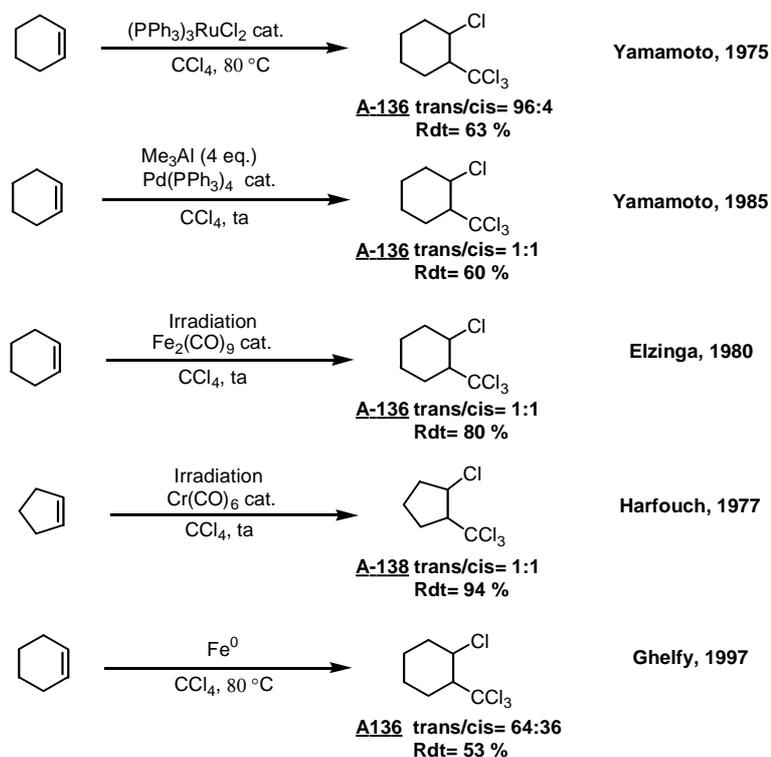
Il existe dans la littérature plusieurs voies d'accès aux trichloroalcanes secondaires  $\beta$ -halogénés.

En 1975, Matasumoto<sup>105</sup> a décrit la synthèse du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** en effectuant une réaction de Kharasch à partir du cyclohexène en présence de  $(PPh_3)_3RuCl_2$  et a obtenu un rendement de 63 % (schéma 73). En 1985, Yamamoto<sup>106</sup> publie une nouvelle version de cette synthèse dans des conditions douces en présence de triméthylaluminium et de  $Pd(PPh_3)_4$ . Il obtient alors un rendement de 60 % (schéma 73).

Elzinga<sup>107</sup> a effectué, en 1980, cette synthèse par irradiation d'un mélange de cyclohexène et tétrachlorure de carbone en présence de  $Fe_2(CO)_9$ . Il a obtenu le 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** avec un rendement de 80 % (schéma 73). Une autre synthèse sous irradiation utilisant comme catalyseur  $Cr(CO)_6$ , développée par Harfouch<sup>108</sup> et appliquée au cyclopentène, permet d'obtenir le composé de Kharasch correspondant **A-138** avec 94 % de rendement (schéma 73).

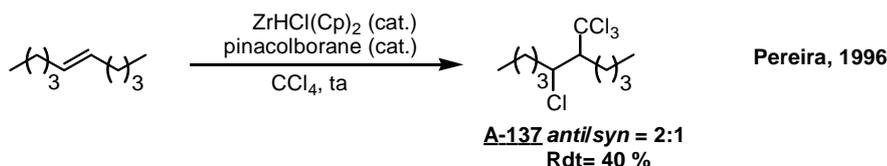
En 1997, Ghelfi<sup>104</sup> a décrit la synthèse du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** à partir du cyclohexène en présence de  $Fe^0$  et obtient un rendement de 53 % (schémas 73 et 75)

## Schéma 73. Réactions de Kharasch.



Récemment, Pireira<sup>109</sup> a décrit la synthèse du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **A-138** dans des conditions très douces à partir de 5-décène en utilisant en quantité catalytique du pinacolborane et  $ZrHCl(Cp)_2$ . Il obtient alors un mélange trans/cis de 75/25 avec un rendement global de 40 % (schéma 74).

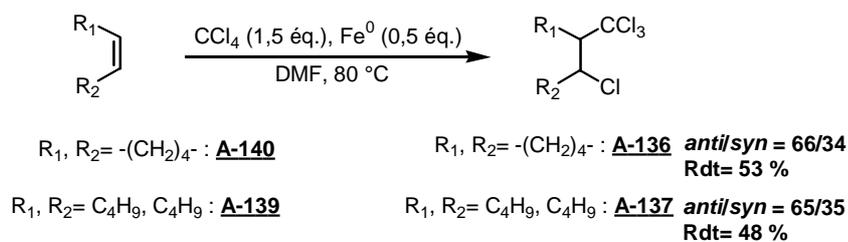
**Schéma 74. Réaction de Kharasch.**



*b) Préparation des substrats de départ*

La synthèse du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** a été reproduite dans les conditions décrites par Ghelfi<sup>104</sup> avec un rendement global de 53 % d'un mélange 66/34 de composés trans/cis (schéma 75).

**Schéma 75. Préparation des substrats de départ.**



Cette même méthode a été appliquée au 5-décène **A-139** et a fourni un mélange érythro/thréo 65/35 du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane avec un rendement global de 48 % (schéma 75).

## 2. Conclusion

Les synthèses des deux trichloroalcane secondaires  $\beta$ -halogénés **A-136** et **A-137** ont été effectuées en suivant le protocole décrit par Ghelfi.<sup>104</sup> Les composés **A-136** et **A-137** ont alors été obtenus sous la forme de mélanges 2/1 de diastéréoisomères avec des rendements respectifs de 53 % et 48 %.

Pour ces synthèses, une purification des composés **A-136** et **A-137** très peu polaires a été mise au point et a permis la séparation des diastéréoisomères obtenus par chromatographie en phase inverse.

Les substrats **A-136** et **A-137** ont ensuite été mis en réaction avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ .

---

## B. Réaction d'un trichloroalcane secondaire $\beta$ -halogéné avec un aldéhyde en présence de $\text{CrCl}_2$

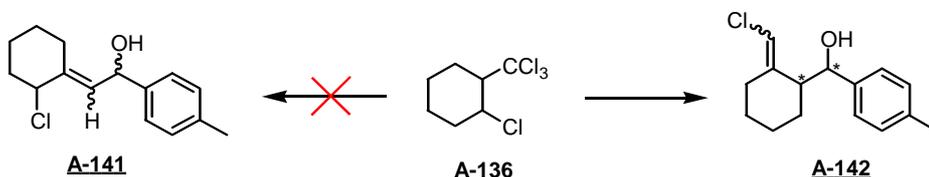
### 1. Réaction du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane avec un aldéhyde en présence de $\text{CrCl}_2$

Cette étude a été réalisée dans un premier temps sur le 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136**.

La réaction du trichloroalcane secondaire  $\beta$ -halogéné **A-136** avec le *p*-tolualdéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  avait été décrite<sup>31</sup> comme formant un mélange 1:1 de stéréoisomères du produit de couplage **A-141** avec un rendement de 72 % (schéma 76).

Après une étude plus approfondie par RMN et par diffraction des RX, le produit obtenu s'est révélé être en fait le (2-chlorométhylène-cyclohexyl)-*p*-tolyl-méthanol **A-142** (schéma 76).

Schéma 76. Produit de couplage obtenu à partir du composé **A-136**.



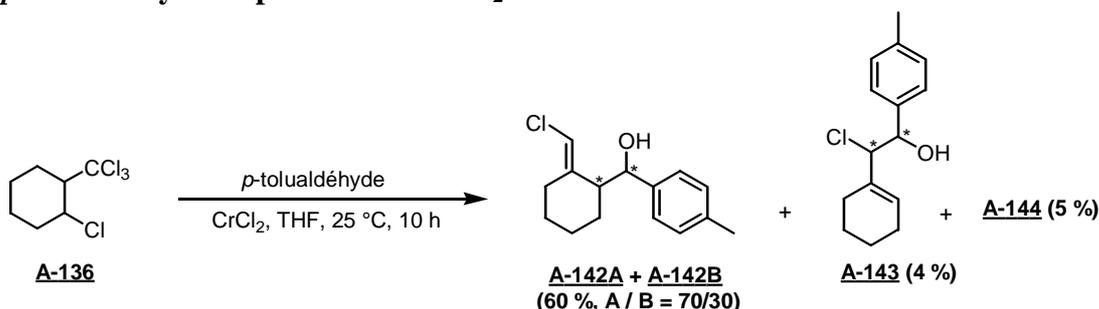
Une étude systématique sur les quantités de réactifs, le type de solvant, le chrome(II) utilisé, a été réalisée.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par réaction de 1 équivalent de 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** avec 2 équivalents d'aldéhyde en utilisant 6 équivalents d'un chrome formé par réduction de  $\text{CrCl}_3$  par  $\text{Mn}^0$  (schéma 77).

Dans ces conditions réactionnelles, il a été possible d'obtenir un mélange 70:30 des deux diastéréomères **A-142** avec un rendement de 60 %. De faibles proportions de l'ordre de 4% de 2-chloro-2-cyclohex-1-ényl-1-*p*-tolyl-éthanol **A-143** ont pu être observées ainsi que 5 % d'un autre produit de couplage peu polaire **A-144** non caractérisé.

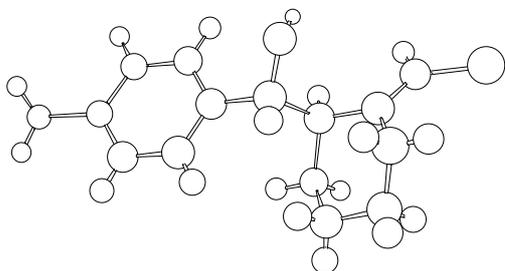
La réaction effectuée à partir du diastéréoisomère *trans* **A-136** pur, n'a pas permis de modifier de manière significative la proportion des deux diastéréomères **A-142** obtenus.

**Schéma 77. Réaction de couplage du 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane A-136 avec le *p*-tolualdéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ .**



Par purification sur gel de silice, il a été possible d'isoler l'un des deux diastéréomères A-142 pur avec un rendement de 30 %. Ce produit cristallise sous forme d'aiguilles incolores qui ont permis une analyse par diffraction des rayons X. Cette étude a conduit à la caractérisation du *anti*-(*Z*-2-chlorométhylène-cyclohexyl)-*p*-tolyl-méthanol A-142A (schéma 78).

**Schéma 78. *anti*-(*Z*-2-chlorométhylène-cyclohexyl)-*p*-tolyl-méthanol A-142A.**

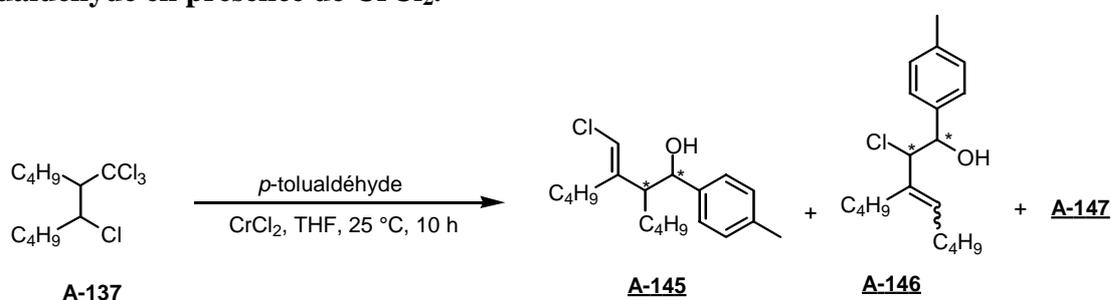


Le second stéréoisomère A-142B n'a pas pu être isolé avec une pureté suffisante pour être cristallisé. En effet la fraction purifiée correspondante au produit A-142B est contaminée par le composé A-143. La caractérisation exacte de la configuration du deuxième stéréoisomère n'a donc pas pu être effectuée. Une étude des effets NOE par résonance magnétique nucléaire a cependant montrée que la stéréochimie de la double liaison A-142B est *Z*.

## 2. Réaction du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane avec un aldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub>

La réaction du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **A-137** avec le *p*-tolualdéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> fournit un mélange de diastéréoisomères **A-145A** et **A-145B** du 2,3-dibutyl-4-chloro-1-*p*-tolyl-but-3-èn-1-ol avec un rendement global de 40 % (schéma 79). De faibles proportions de l'ordre de 2 % de 3-Butyl-2-chloro-1-*p*-tolyl-oct-3-en-1-ol **A-146** ont pu être observées ainsi que 20 % d'un autre produit de couplage **A-147** non caractérisé.

**Schéma 79.** Réaction de couplage du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **A-137** avec le *p*-tolualdéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub>.



Le mélange (60 : 40) de diastéréomères **A-145** et l'impureté **A-147** n'ont pas pu être séparés et leurs configurations exactes n'ont pas pu être confirmées par diffraction de rayons X.

## 3. Mécanisme postulé

Le  $\beta$ -chloro- $\alpha$ -trichlorométhylalcane **A-148** subit une première insertion de CrCl<sub>2</sub> pour former l'intermédiaire monochromé **A-149** (schéma 80).

Dans le cas du trichloroéthanol et de ses dérivés présentés au chapitre IV, l'atome d'oxygène en position  $\beta$  permet la chélation du chrome présent dans l'espèce monochromée, favorisant ainsi l' $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub>, et la formation d'un carbène instable qui se réarrange *via* une migration 1,2 d'hydrogène.

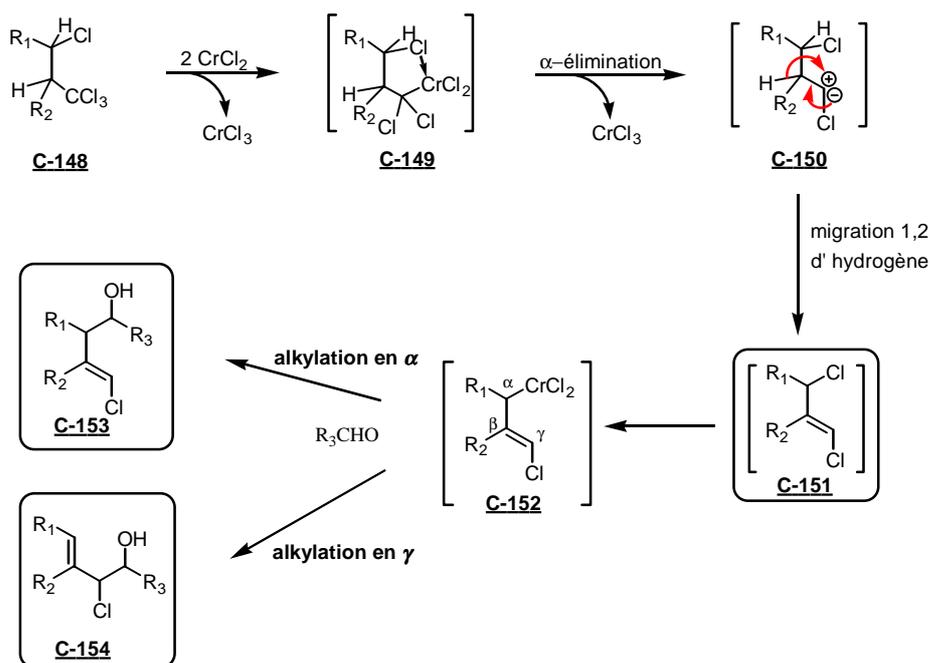
Dans le cas de l'espèce monochromée **A-149**, le chlore en position  $\gamma$  permet également une chélation du chrome. L'intermédiaire **A-149** subit une  $\alpha$ -élimination de Cl-CrCl<sub>2</sub> pour

former le carbène **A-150**. Ce carbène instable se réarrange *via* une migration 1,2 d'hydrogène pour former le chlorure allylique intermédiaire **A-151** (schéma 80).

Les halogénures allyliques sont connus pour former en présence de  $\text{CrCl}_2$ , des produits de couplage avec les aldéhydes. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de NHK (Nozaki-Hiyama-Kishi) et a été brièvement présentée dans l'introduction sur la chimie du chrome(II).

Le chlorure allylique du composé **A-151** réagit avec  $\text{CrCl}_2$  pour donner l'allyl-chrome **A-152** (schéma 80). Cet intermédiaire peut alors se condenser directement sur l'aldéhyde pour former l'alcool  $\gamma$ -allylique **A-153**, soit se condenser par addition 1,3 sur l'aldéhyde pour former l'alcool  $\gamma$ -allylique **A-154**.

### Schéma 80. Mécanisme de formation des produits de couplage observés.

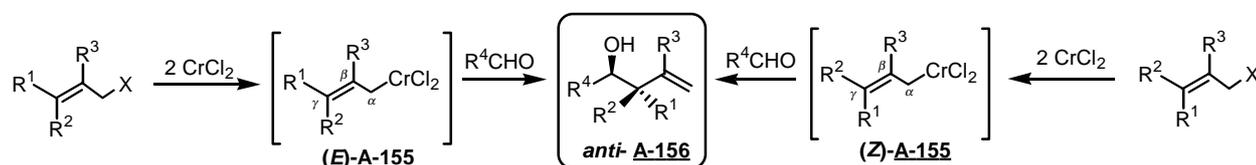


Dans notre cas, le produit majoritaire observé est l'alcool  $\gamma$ -allylique **A-153** obtenu par alkylation en  $\alpha$  de l'espèce organométallique **A-152** sur l'aldéhyde, contrairement aux réactions de NHK classiques.<sup>9, 32, 110-113</sup>

a) *Réaction de Nozaki, Hiyama et Kishi (NHK)*

De nombreux auteurs<sup>9, 32, 110-113</sup> décrivent que les chlorures allyliques  $\gamma$ -monosubstitués,  $\gamma\gamma$ -disubstitués et  $\beta,\gamma\gamma$ -trisubstitués s'additionnent sur les aldéhydes en présence de chrome(II) de manière sélective (schéma 81). Cette réaction conduit très majoritairement à l'alcool homoallylique **A-156** provenant d'une alkylation en  $\gamma$ . La stéréochimie *Z/E* du produit de départ n'a pas d'influence sur les produits formés. (schéma 81).

**Schéma 81. Réaction des chlorures allyliques  $\gamma$ -monosubstitués,  $\gamma\gamma$ -disubstitués et  $\beta,\gamma\gamma$ -trisubstitués avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$ .**



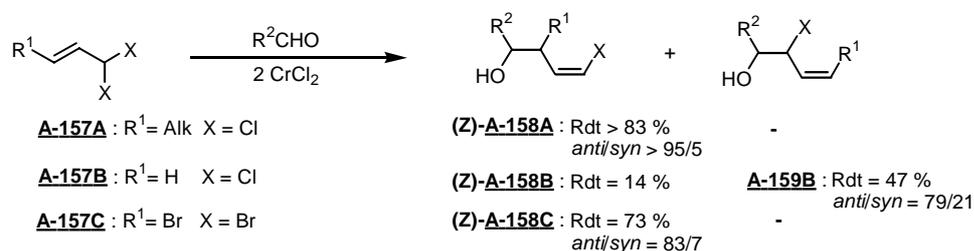
$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{alkyle}, \text{allyle}, \text{alcényle}, \text{aryle}, \text{propargyle}, \text{silyle}, \text{halogène}$      $\text{R}^4 = \text{alkyle}, \text{allyle}, \text{alcényle}, \text{aryle}$   
 $\text{X} = \text{halogène}, \text{phosphate}, \text{triflate}$

Dans notre cas, le produit majoritaire obtenu provient de l'alkylation en  $\alpha$  de l'organométallique **A-155**.

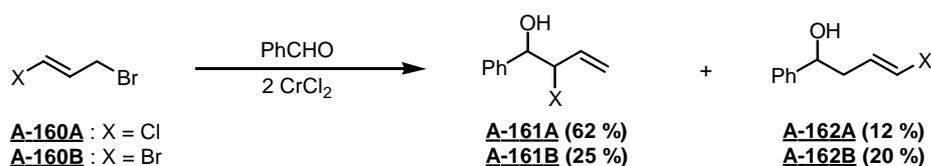
Très peu d'exemples de ce type sont décrits dans la littérature.

En 1989, Takai<sup>114</sup> étudie la réaction des dérivés du 1,1-dichloro-prop-2-ène substitués **A-157A** par un groupement alkyle en position 3, et remarque que seul le 1,1-dichloro-prop-2-ène non substitué **A-157B** conduit majoritairement au produit d'alkylation en  $\alpha$  **A-159B** (schéma 82).

Au contraire, Augé<sup>115</sup> décrit la réaction du 1,1,3-tribromo-prop-2-ène **A-157C**, qui possède comme dans notre cas un groupement halogène en position  $\alpha$  et  $\gamma$ , mais observe le produit de couplage **A-158C** issu du réarrangement de l'espèce organochromique (schéma 82).

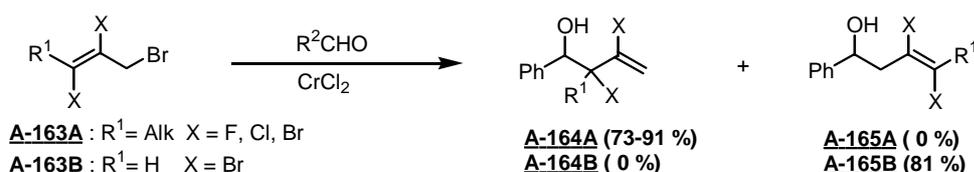
**Schéma 82. Réaction de NHK des dérivés du 1,1-dihalogéno-propène.**


En 1990, Wender<sup>116</sup> observe la formation d'un mélange d'alkylation en  $\alpha$  et en  $\beta$  **A-161** et **A-162** dans la réaction mettant en jeu des dérivés  $\gamma$ -halogénés du 1-bromo-prop-2-ène **A-160A** et **A-160B** (schéma 83).

**Schéma 83. Réaction de NHK du 1,3-dihalogéno-propène.**


Plus récemment au laboratoire, un exemple d'addition directe de l'organométallique sans réarrangement a été observé lors de l'étude de la réaction de NHK sur une série de chlorures allyliques *trans*-dihalogénés.<sup>117</sup>

Le 1,2,3-tribromo-propène **A-163B** a fourni de manière surprenante, le produit d'addition directe **A-165B** avec 81 % de rendement contrairement aux dérivés  $\gamma$ -substitués **A-163A** (schéma 84).<sup>117</sup>

**Schéma 84. Réaction de NHK des dérivés du 1,2,3-trihalogéno-propène.**


## *b) Conclusion*

La formation des produits observés par traitement des composés **A-136** et **A-137** par  $\text{CrCl}_2$  peut s'expliquer par un mécanisme conduisant aux intermédiaires de type chlorures allyliques **A-151** (schéma 80). Ces intermédiaires n'ont jamais pu être isolés car ils réagissent très rapidement avec  $\text{CrCl}_2$  présent pour conduire aux organochromiques allyliques correspondants **A-152** qui réagissent ensuite avec les aldéhydes avec ou sans réarrangement.

Dans notre cas, le produit de couplage sans réarrangement est majoritaire, contrairement à ce qui est généralement observé.

Ce type de comportement inhabituel se retrouve dans la littérature sous forme de remarques et n'a pas encore été très étudié.

Le mécanisme de formation des produits de couplages **A-153** et **A-154** à partir des trichloroalcanes secondaires  $\beta$ -halogénés **A-136** et **A-137**, via une migration 1,2 d'hydrogène, a ensuite été mis en évidence.

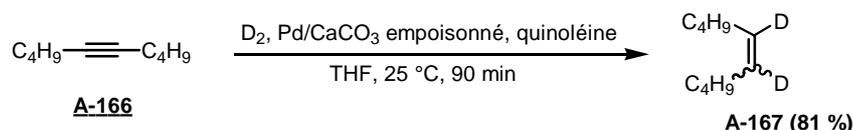
## *4. Etude mécanistique*

La mise en évidence du mécanisme de formation *via* une migration 1,2 d'hydrogène des composés **A-136** et **A-137** a été effectuée avec du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **A-168** deutéré en positions 5 et 6 au pied de chacun des deux carbones tertiaires.

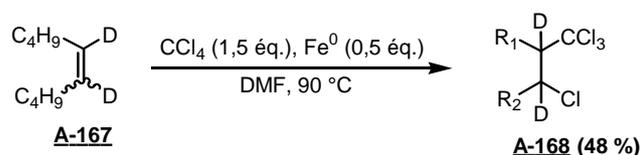
### *a) Préparation du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré en positions 5 et 6*

Le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré **A-168** a été préparé par la réaction de Kharasch à partir du 5,6- $d_2$ -5-décène **A-167**.

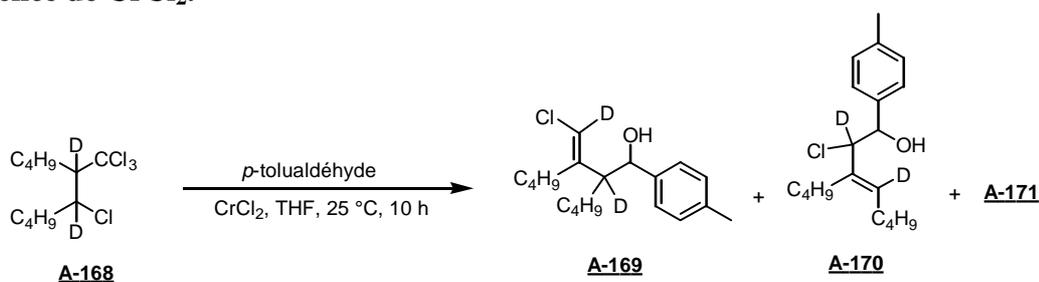
Ce décène deutéré a été synthétisé par réduction pallado-catalysée avec  $\text{D}_2$  du 5-décyne **A-166** avec un rendement de 81 % (schéma 85). Cette réaction a été effectuée en présence de 5 % de catalyseur de Lindlar ( $\text{Pd}/\text{CaCO}_3$  empoisonné avec de l'acétate de plomb) et 30 % de quinoléine, dans le THF sous une pression de 1 bar de  $\text{D}_2$ .

**Schéma 85. Synthèse du 5,6-*d*<sub>2</sub>-déc-5-ène.**


La réaction de Kharasch sur l'alcène deutéré **A-166** a été effectuée dans les mêmes conditions<sup>104</sup> que la synthèse de son homologue non deutéré **A-139**, et a fourni le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré **A-168** avec un rendement de 48 % (schéma 86).

**Schéma 86. Synthèse du 5-chloro-6-trichlorométhyldéc-5,6-*d*<sub>2</sub>-ane **A-168**.**

***b) Réaction avec le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré en positions 5 et 6***

Le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré **A-168** a été mis en réaction avec 2 équivalents de *p*-tolualdéhyde en présence de 6 équivalents d'un chrome formé par réduction de CrCl<sub>3</sub> par Mn<sup>0</sup> (schéma 87).

**Schéma 87. Réaction du 5-chloro-6-trichlorométhyldécane deutéré avec le *p*-tolualdéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub>.**


L'étude RMN du proton des composés obtenus, a révélé la disparition des signaux attribués au proton du carbone portant le chlore. Cette observation permet de valider totalement le mécanisme de migration 1,2 postulé précédemment au schéma 80.

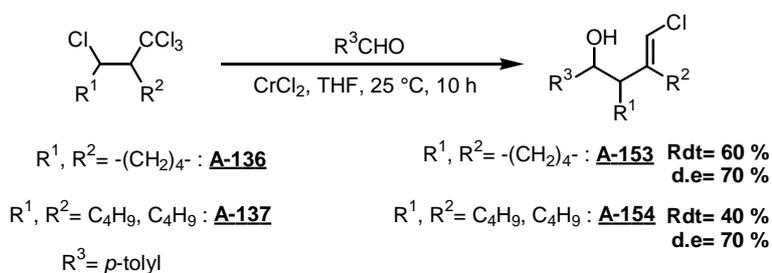
## C. Conclusion

A travers cette étude réalisée sur le 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136** et le 5-chloro-6-trichlorométhyl-décane **A-137**, la réactivité particulière des trichloroalcanes secondaires  $\beta$ -halogénés a pu être mise en évidence.

En présence de chrome(II) et d'aldéhyde, ils forment des produits de couplage de type alcool homoallylique possédant un chlore en position 1 sur la double liaison (schéma 88).

---

### Schéma 88. Réaction des trichloroalcanes secondaires $\beta$ -halogénés en présence d'aldéhyde et de chlorure chromeux.



Le mécanisme de formation est différent de celui des trichloroalcanes primaires et secondaires non halogénés en position  $\beta$ .

Le trichloroalcane secondaire  $\beta$ -halogéné subit dans un premier temps une mono-insertion de  $\text{CrCl}_2$ , suivie d'une  $\alpha$ -élimination de chlorure de chrome(III), puis d'une migration 1,2 d'hydrogène fournit alors un chlorure allylique. Celui-ci réagit avec  $\text{CrCl}_2$  pour donner régiosélectivement un allyl-chrome(III), qui se condense alors immédiatement avec l'aldéhyde, pour former majoritairement des alcools homoallyliques.

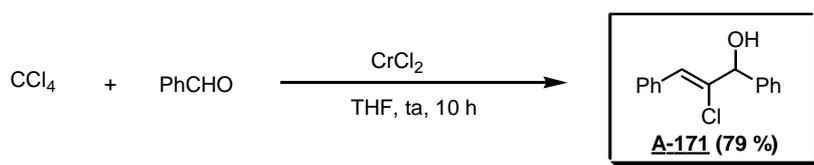
L'allyl-chrome(III) s'additionne directement sur l'aldéhyde sans réarrangement ce qui est un comportement inhabituel pour les réactions de NHK.

---

## VI. Réactivité de CCl<sub>4</sub> en présence de CrCl<sub>2</sub> et LiI

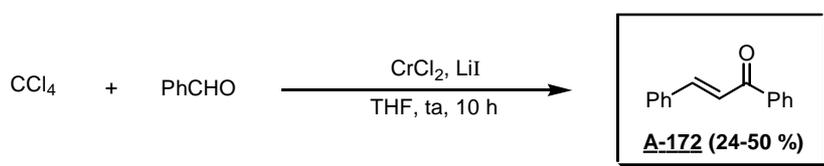
Le traitement de 1 équivalent de tétrachlorure de carbone par 6,5 équivalents de CrCl<sub>2</sub> en présence de 2 équivalents de benzaldéhyde dans le THF à température ambiante, permet la formation de l'alcool allylique chloré **A-171** de stéréochimie exclusivement *Z* avec un rendement de 79 %<sup>118</sup> (schéma 89).

Schéma 89. Réaction de CCl<sub>4</sub> avec le benzaldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub>.



En présence de LiI et de CrCl<sub>2</sub>, cette même réaction permet d'obtenir la cétone allylique **A-172** de stéréochimie *Z* (schéma 90).

Schéma 90. Réaction de CCl<sub>4</sub> avec le benzaldéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> et de LiI



En présence d'un équivalent de benzaldéhyde, de 3 équivalents de CCl<sub>4</sub>, de 6 équivalents de CrCl<sub>2</sub> (STERM) et 6 équivalents de LiI, dans le THF à température ambiante, nous avons pu isoler jusqu'à 50% de *trans*-chalcone **A-172**.

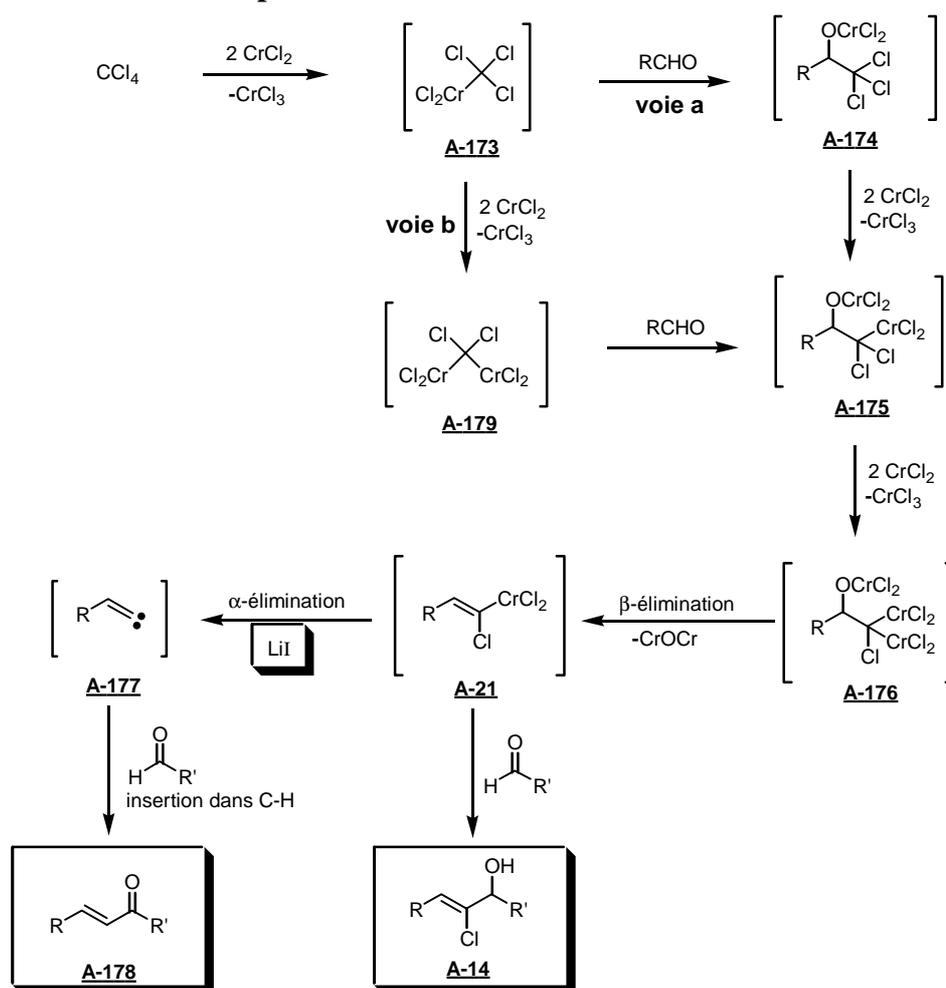
Suite à ces premiers résultats, nous avons effectué une étude mécanistique.

## A. Mécanisme postulé

Le mécanisme postulé de la réaction sans LiI du tétrachlorure de carbone avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  a déjà été décrite par notre laboratoire.<sup>118</sup> Il fait intervenir la formation d'une première espèce monochromée **A-173**, qui s'additionne directement sur l'aldéhyde pour former l'alcoolate **A-174** (schéma 91, voie a). Une nouvelle insertion de  $\text{CrCl}_2$  au niveau d'une liaison C-Cl permet d'obtenir l'intermédiaire **A-175** qui peut à nouveau insérer une molécule de chrome(II) pour former l'espèce **A-176**. La  $\beta$ -élimination de  $\text{CrOCr}$  conduit alors à la formation du vinylidène carbénoïde **A-21** qui se condense sur l'aldéhyde pour former l'alcool allylique  $\alpha$ -chloré **A-14**.

Une autre voie peut être postulée pour la formation de l'intermédiaire **A-175** via l'addition sur l'aldéhyde du dicarbénoïde **A-179**, issu d'une double insertion de chrome(II) au niveau du tétrachlorure de carbone (schéma 91, voie b).

Schéma 91. Mécanisme postulé.



La réaction effectuée en présence de LiI permet la formation de dérivés de type chalcone **A-178**.

La présence de LiI dans le milieu peut favoriser les échanges d'halogènes au niveau des intermédiaires réactionnels ou du chlorure chromeux, formant ainsi avec l'iode de meilleurs groupes partants et modifiant la sphère de coordination du chrome.

Ce phénomène pourrait donc favoriser une  $\alpha$ -élimination de  $X-CrX_2$  ( $X=Cl, I$ ) au niveau du vinylidène carbénoïde **A-21**, conduisant à la formation du carbène **A-177**. L'insertion de ce carbène dans la liaison C-H de l'aldéhyde permet alors la formation des dérivés observés **A-178** (schéma 91).

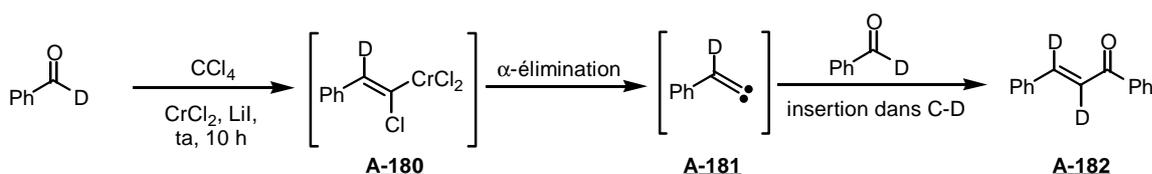
## B. Etude mécanistique

Le mécanisme de formation des dérivés de type chalcone **A-178** a été effectué en utilisant du benzaldéhyde deutéré sur la fonction aldéhyde.

Dans les conditions réactionnelles, l'intermédiaire deutéré **A-180** devrait être obtenu et subir une  $\alpha$ -élimination, pour former le carbène  $\alpha$  deutéré **A-181** (schéma 92). L'insertion de ce carbène dans la liaison C-D d'une nouvelle molécule de benzaldéhyde deutéré devrait alors permettre la formation de la chalcone bisdeutérée **A-182**.

---

**Schéma 92. Etude du mécanisme d'insertion.**




---

Le benzaldéhyde a donc été mis en réaction avec 3 équivalents de  $CCl_4$  en présence de 6 équivalents de  $CrCl_2$  et 6 équivalents de LiI, dans le THF à température ambiante pendant 10 heures.

L'analyse RMN du produit montre très clairement la formation de la chalcone bisdeutérée **A-182**, validant ainsi le mécanisme postulé.

## C. Conclusion

Le traitement d'un aldéhyde par  $\text{CCl}_4$  en présence de  $\text{CrCl}_2$  et de  $\text{LiI}$  permet la synthèse de dérivés du prop-2-ènone. Dans le cas du benzaldéhyde, il a été possible de former la *trans*-chalcone avec un rendement de 50 %.

L'étude mécanistique effectuée a permis de confirmer le mécanisme postulé, *via* l'insertion d'un carbène formé intermédiairement dans la liaison C-H de l'aldéhyde.

Des études visant à optimiser le rendement de réaction et à l'étendre à un large panel d'aldéhydes, seront ultérieurement effectuées au sein de notre laboratoire.

---

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

---



1. Hanson, J. R.; *Synthesis*, **1972**, 1;
2. Wessjohann, L. A., Scheid, G.; *Synthesis*, **1999**, 1;
3. Okude, Y., Hirano, S., Hiyama, T., Nozaki, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3179;
4. Takai, K., Kimura, K., Kuroda, T., Hiyama, T., Nozaki, H.; *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 5281;
5. Takai, K., Tagashira, M., Kuroda, T., Oshima, K., Utimoto, K., Nozaki, H.; *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, 108, 6048;
6. Jin, H., Uenishi, J., Christ, W. J., Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5644;
7. Kochi, J. K., Davis, D. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5264;
8. Kochi, J. K., Singelton, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1582;
9. Furstner, A.; *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 991;
10. Furstner, A., Shi, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 2533;
11. Furstner, A., Shi, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12349;
12. Furstner, A.; *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1071;
13. Cazes, B., Verniere, C., Gore, J.; *Synthetic Communications*, **1983**, 13, 73;
14. Chen, C., Tagami, K., Kishi, Y.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5386;
15. Sugimoto, Y., Aoyagi, S., Kibayashi, C.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2322;
16. Bandini, M., Cozzi, P. G., Melchiorre, P., Umani-Ronchi, A.; *Angewandte Chemie, International Edition*, **1999**, 38, 3357;
17. Berkessel, A., Menche, D., Sklorz, C. A., Schroder, M., Paterson, I.; *Angewandte Chemie, International Edition*, **2003**, 42, 1032;
18. Takai, K., Kataoka, Y., Okazoe, T., Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 1443;
19. Takai, K., Shinomiya, N., Kaihara, H., Yoshida, N., Moriwake, T.; *Synlett*, **1995**, 963;
20. Takai, K., Hikasa, S., Ichiguchi, T., Sumino, N.; *Synlett*, **1999**, 1769;
21. Takai, K., Ichiguchi, T., Hikasa, S.; *Synlett*, **1999**, 1268;
22. Falck, J. R., Barma, D. K., Mioskowski, C., Schlama, T.; *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 2091;
23. Baati, R., Barma, D. K., Falck, J. R., Mioskowski, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9196;
24. Barma, D. K., Baati, R., Valleix, A., Mioskowski, C., Falck, J. R.; *Organic Letters*, **2001**, 3, 4237;
25. Takai, K., Kokumai, R., Nobunaka, T.; *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, **2001**, 1128;

26. Creger, P. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1396;
  27. Seebach, D., Boes, M., Naef, R., Schweizer, W. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5390;
  28. Vedejs, E., Kruger, A. W., Lee, N., Sakata, S. T., Stec, M., Suna, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4602;
  29. Vedejs, E., Lee, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5483;
  30. Vedejs, E., Lee, N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 891;
  31. Baati, R.; "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", *Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2000**,
  32. Hiyama, T., Okude, Y., Kimura, K., Nozaki, H.; *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1982**, *55*, 561;
  33. Cintas, P.; *Synthesis*, **1992**, 248;
  34. *Gmelin Handbook Inorg. Chem.*, **1962**, *52*, 190;
  35. Betz, P., Jolly, P. W., Krueger, C., Zakrzewski, U.; *Organometallics*, **1991**, *10*, 3520;
  36. Briot, A.; *Contribution à la chimie des flavonoïdes. Nouvelles stratégie de synthèse par couplage organométallique. Thèse de l' Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2003**,
  37. Kern, R. J.; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, **1962**, *24*, 1105;
  38. Fischer, W.; *Z. anorg. allgem. Chem.*, **1935**, *222*, 309;
  39. Okuda, Y., Nakatsukasa, S., Oshima, K., Nozaki, H.; *Chemistry Letters*, **1985**, 481;
  40. Corey, E. J., Boaz, N. W.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3055;
  41. Henderson, M. A., Heathcock, C. H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4736;
  42. Burger, A., Hetru, C., Luu, B.; *Synthesis*, **1989**, *2*, 93;
  43. Marshall, J. A., Wang, X.-j.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1242;
  44. Myers, A. G., Zheng, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4492;
  45. Botta, M., Summa, V., Corelli, F., Pietro, G. D., Lombardi, P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1263;
  46. Vigneron, J. P., Bloy, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1735;
  47. Kluge, A. F., Kertesz, D. J., O-Yang, C., Wu, H. Y.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2860;
  48. Johnson, W. S., Brinkmeyer, R. S., Kapoor, V. M., Yarnell, T. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8341;
  49. Bell, K. L., Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1851;
  50. Cheon, S. H., Christ, W. J., Hawkins, L. D., Kishi, Y., Jin, H., Taniguchi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4759;
  51. Cohen, N., Lopresti, R. J., Neukom, C., Saucy, G.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 582;
-

52. Stork, G., Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5510;
53. Gibbs, R. A., Okamura, W. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4062;
54. Kim, H. Y., Stein, K., Toogood, P. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1683;
55. Zhu, G., Lu, X.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1087;
56. Roush, W. R., Sciotti, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6457;
57. Mukai, C., Kataoka, O., Hanaoka, M.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2946;
58. Midland, M. M., Lee, P. E.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3933;
59. Corey, E. J., Helal, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9153;
60. Ohmori, K., Nishiyama, S., Yamamura, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6519;
61. Noyori, R., Tomino, I., Yamada, M., Nishizawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717;
62. Bradshaw, C. W., Hummel, W., Wong, C.-H.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1532;
63. Ansari, M. H., Kusumoto, T., Hiyama, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8271;
64. Helal, C. J., Magriotis, P. A., Corey, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10938;
65. Corey, E. J., Cimprich, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3151;
66. Parker, K. A., Ledebor, M. W.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3214;
67. Alemany, C., Bach, J., Garcia, J., Lopez, M., Rodriguez, A. B.; *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9305;
68. Matsumura, K., Hashiguchi, S., Ikariya, T., Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8738;
69. Babler, J. H., Liptak, V., Phan, N.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 416;
70. Micalizio, G. C., Schreiber, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 152;
71. Trost, B. M., Krische, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6131;
72. Brown, H. C., Molander, G. A., Singh, S. M., Racherla, U. S.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1577;
73. Lee, K., Choi, Y. H., Joo, Y. H., Kim, J. K., Shin, S. S., Byun, Y. J., Kim, Y., Chung, S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 1137;
74. Regas, D., Afonso, M. M., Galindo, A., Palenzuela, J. A.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 6781;
75. Jeevanandam, A., Narkunan, K., Ling, Y.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 6014;
76. Bach, J., Berenguer, R., Garcia, J., Loscertales, T., Vilarrasa, J.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9021;
77. Takai, K., Kuroda, T., Nakatsukasa, S., Oshima, K., Nozaki, H.; *Tetrahedron Letters*, **1985**, *26*, 5585;
78. Li, X., Lu, G., Kwok, W. H., Chan, A. S. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12636;

79. Lu, G., Li, X., Chen, G., Chan, W. L., Chan, A. S. C.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 449;
  80. Gao, G., Moore, D., Xie, R.-G., Pu, L.; *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4143;
  81. Pu, L., Yu, H. B.; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757;
  82. Nakamura, M., Hirai, A., Sogi, M., Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*,
  83. Jiang, B., Si, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*,
  84. Frantz, D. E., Fässler, R., Tomooka, C. S., Carreira, E. M.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 373;
  85. Frantz, D. E., Fässler, R., Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1806;
  86. Anand, N. K., Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9687;
  87. Boyall, D., Frantz, D. E., Carreira, E. M.; *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2605;
  88. Frantz, D. E., Fässler, R., Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11245;
  89. Fritsch, P.; *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 279, 319;
  90. Buttenberg, W. P.; *ibid.*, **1894**, 279, 324;
  91. Wiechell, H.; *ibid.*, **1894**, 279, 337;
  92. Bothner-By, A. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*,
  93. Curtin, D. Y., Flynn, E. W., Nystrom, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4599;
  94. Maercker, A.; *Angewandte Chemie, International Edition*, **1993**, *105*, 1072;
  95. Boche, G., Marsch, M., Müller, A., Harms, K.; *Angewandte Chemie, International Edition*, **1993**, *105*, 1081;
  96. Creuton, I., Rezaï, H., Marek, I., Normant, J. F.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1899;
  97. Rezaï, H., Yamanoi, S., Chemla, F., Normant, J. F.; *Org. Lett.*, **2000**, *4*, 419;
  98. Duraisamy, M., Walborski, H. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5035;
  99. Walborski, H. M., Duraisamy, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2743;
  100. Wessjohann, L., Gabriel, T.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3772;
  101. Greene, T. W., Wuts, P. G.; *Protective Groups in Organic Chemistry*, **1999**, Wiley:NY, chapitre 2;
  102. Ram, R. N., Meher, N. K.; *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 145;
  103. Kharasch, M. S., Jensen, E. V., Urry, W. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1104;
  104. Bellesia, F., Forti, L., Pagnoni, U. M.; *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 961;
  105. Matsumoto, H., Nikaido, T., Nagai, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 899;
  106. Maruoka, K., Sano, H., Fukutani, Y., Yamamoto, H.; *Chem. Lett.*, **1985**, 1689;
  107. Elzinga, J., Hogeveen, H.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3957;
  108. Tanielian, C., Kieffer, R., Harfouch, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *52*, 4589;
-

109. Pereira, S., Srebnik, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 909;
110. Okude, Y., Hirano, S., Hiyama, T., Nozaki, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3179;
111. Hiyama, T., Kimura, K., Nozaki, H.; *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 1037;
112. Schrekker, H., de Bolster, M. W. G., Orru, R. V. A., Wessjohann, L. A.; *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1975;
113. Nowotny, S., Tucker, C. E., Jubert, C., Knochel, P.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2762;
114. Takai, K., Kataoka, Y., Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4389;
115. Auge, J.; *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 6107;
116. Wender, P. A., Grissom, J. W., Hoffmann, U., Mah, R.; *Tetrahedron Letters*, **1990**, *31*, 6605;
117. Baati, R., Gouverneur, V., Mioskowski, C.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1235;
118. Baati, R., Barma, D. K., Falck, J. R., Mioskowski, C.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2179;

## **PARTIE DEUXIEME**

---

### **Synthèses Totales de Produits Naturels et de Composés d'Intérêts Thérapeutiques**



**Synthèse totale des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub>**



# **I. Synthèse totale des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub>**

## **A. Généralités**

### ***1. Origine et intérêt biologique des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub>***

Les prostaglandines sont des acides gras insaturés à 20 atomes de carbone. Elles font partie de la famille des eicosanoïdes, dérivés de l'acide arachidonique.

Elles interviennent dans de très nombreux mécanismes biologiques. En particulier elles agissent sur la coagulation sanguine, l'appareil digestif, cardio-vasculaire, respiratoire et reproducteur.

Les prostaglandines PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2α</sub> sont les plus abondantes dans l'organisme.

La prostaglandine PGE<sub>2</sub> est un hypotenseur qui permet la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Elle entraîne aussi des modifications hémodynamiques (biochimiques et structurelles) du tissu cervical qui conduisent à sa maturation ce qui induit la relaxation des fibres musculaires lisses du col de l'utérus et qui permet le passage du fœtus dans la filière génito-pelvienne.

La prostaglandine PGF<sub>2α</sub> est un hypertenseur et exhibe l'activité lutéinique (production d'hormones indispensable à la nidification de l'œuf et la gestation). Elle permet également de déclencher des contractions rythmiques de l'utérus et des muscles lisses du tractus gastro-intestinal.

Dans le milieu vétérinaire, ces prostaglandines permettent de maîtriser le cycle de reproduction des cheptels. Elles sont utilisées pour libérer l'oestrus (phase d'ovulation et de rut chez les animaux) pour permettre de synchroniser les périodes de chaleurs. Elles entraînent également les mises bas.

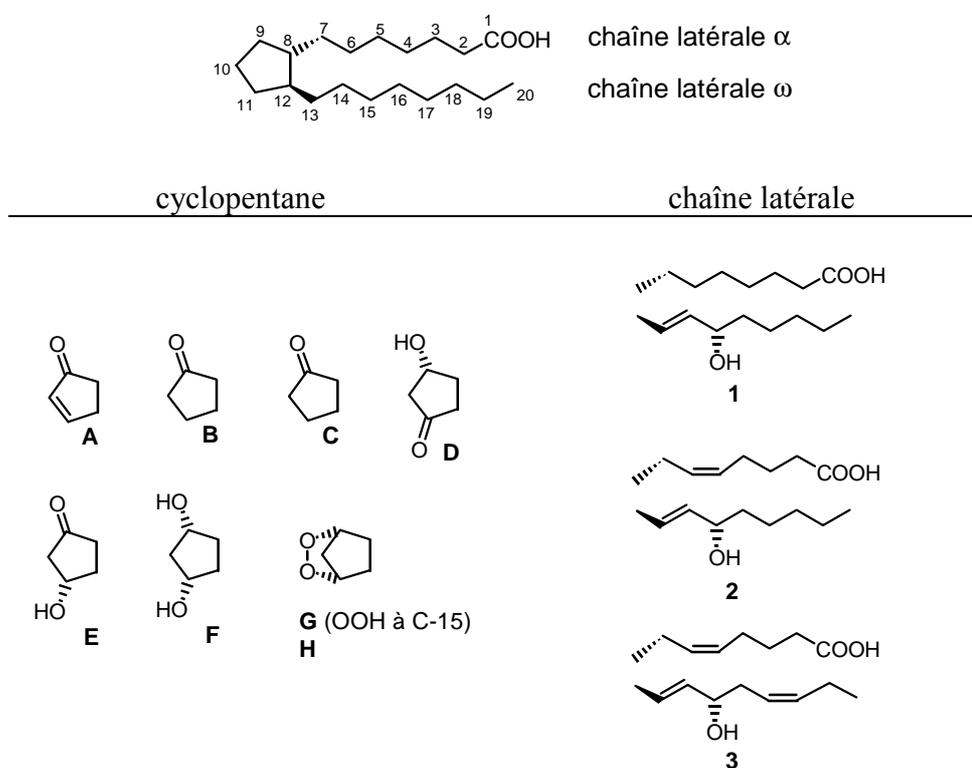
### ***2. Structure et nomenclature des prostaglandines***

Les prostaglandines PG sont constituées d'un cyclopentane sur lequel deux chaînes latérales en C<sub>7</sub> et C<sub>8</sub> sont fixées et sont nommées respectivement α et ω.

La désignation alphabétique (A, B, C...) dans la série des prostaglandines PG réfère aux différentes fonctionnalités des oxygènes du cyclopentane. Le numéro en indice indique le nombre de liaisons oléfines présentes sur les chaînes latérales (schéma 99).

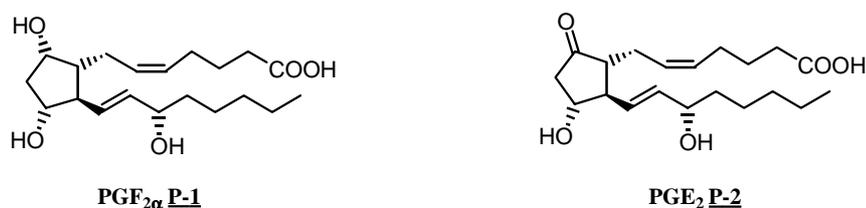
La dénomination  $\alpha$  dans la série  $PGF$  indique l'orientation  $\alpha$  du groupement hydroxyle sur le carbone C-9 (schéma 99).

**Schéma 99. Structures et nomenclatures des prostaglandines.**



La structure de la prostaglandine  $PGF_{2\alpha}$  **P-1**, ou acide 7-[3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-1-octényl)-cyclopentyl]-5-hepténoïque, ainsi que la prostaglandine  $PGE_2$  **P-2**, ou acide 7-[3-hydroxy-2-(3-hydroxy-1-octényl)-5-oxocyclopentyl]-5-hepténoïque, sont représentées au schéma 100.

**Schéma 100. Structures des prostaglandines  $PGF_{2\alpha}$  **P-1** et  $PGE_2$  **P-2**.**

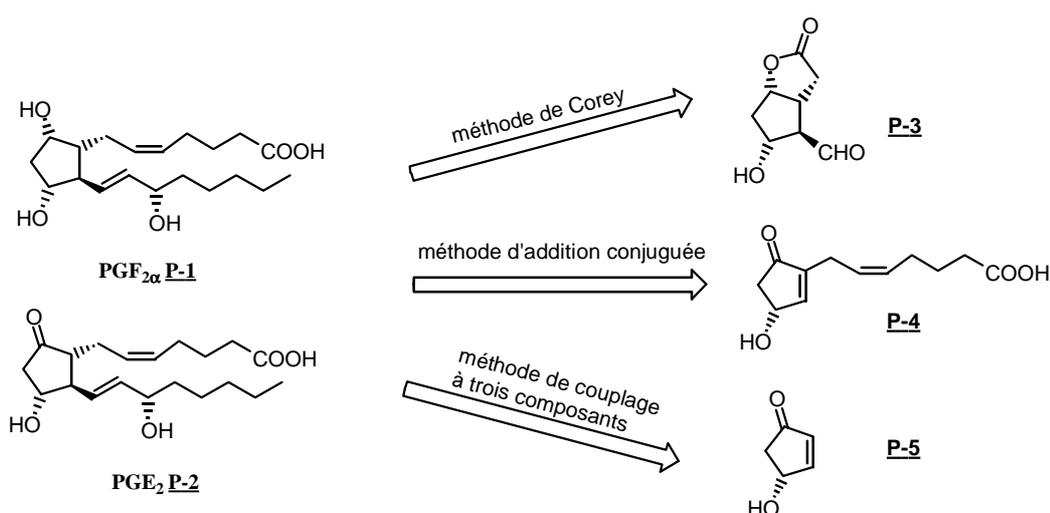


### 3. Voies de synthèse décrites des prostaglandines PG

La synthèse des prostaglandines PG a fait l'objet de très nombreuses recherches depuis ces trente dernières années. Trois principales méthodes ont été développées (schéma 101).

- La méthode de Corey qui est une double extension de chaîne type Wittig à partir de la lactone **P-3** possédant déjà quatre centres stéréogéniques définis.<sup>1-6</sup> Cette méthode est la plus couramment utilisée et possède l'avantage d'avoir des conditions réactionnelles facilement transposables en milieu industriel.
- Une méthode d'addition conjuguée à 2 composants qui consiste en une addition nucléophile de la chaîne latérale oléfinique  $\omega$  sur un dérivé de la cyclopentanone **P-4** possédant déjà la chaîne latérale  $\alpha$ .<sup>7-9</sup> Cette voie souffre d'un faible rendement global inférieur à 5 % et se révèle, peu adaptée à la synthèse des prostaglandines  $PGF$  car elle nécessite la réduction asymétrique de la fonction cétone présente sur le cyclopentane.
- Une méthode de couplage à trois composants qui permet d'ajouter les deux chaînes latérales  $\alpha$  et  $\omega$  sur un dérivé de la cyclopenténone **P-5**.<sup>10-16</sup> Cette voie est la plus directe et la plus flexible des voies de synthèse des prostaglandines PG, mais nécessite comme dans le cas précédent pour la synthèse des prostaglandines  $PGF$ , la réduction asymétrique de la fonction cétone présente sur le cyclopentane.

Schéma 101. Analyse rétrosynthétique des prostaglandines  $PGF_{2\alpha}$  **P-1** et  $PGE_2$  **P-2**.



D'autres voies de synthèses originales des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> ont aussi été développées.<sup>17-25</sup>

En particulier on peut noter l'utilisation de la chimie du cuivre<sup>26</sup>, du nickel<sup>27</sup> et du rhodium<sup>28</sup> ainsi que les travaux récents de Chen *et coll.*<sup>15, 16</sup> en chimie supportée.

### *Synthèse de Corey*

Pour nos travaux, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la méthode développée par Corey (schéma 102).<sup>1, 3</sup>

L'addition du cyclopentadiène monosodé sur le chlorométhoxyméthane fournit le 1-méthoxyméthyl-2,4-cyclopentadiène, qui peut alors subir une réaction de Diels-Alder avec le 2-chloroacrylonitrile pour former le composé bicyclique **P-6**.

Ce dernier est ensuite traité par de la potasse à chaud pour former la cétone bicyclique **P-7** avec 80 % de rendement.

L'oxydation de Bayer-Villiger de ce composé **P-7** permet ensuite la formation de la lactone **P-8** avec 95 % de rendement.

La saponification de cette lactone suivie d'un traitement par du triiodure de potassium fournit la iodolactone **P-9** avec un rendement de 80 %.

L'acétylation de la fonction alcool, suivie d'une déiodination en utilisant de l'hydruure de tributylzinc permet d'obtenir l'acétoxy-méthyl éther **P-11** avec un rendement de 99 %.

L'alcool **P-12**, obtenu par déméthylation du composé **P-11**, est oxydé en aldéhyde **P-13**, puis engagé dans une réaction de Wittig avec le diméthyl-2-oxoheptylphosphonate de sodium. La *trans*-énone lactone **P-14** est alors obtenue avec 63 % de rendement.

Le traitement de cette énone par un excès de borohydrure de zinc permet ensuite d'obtenir un mélange 1:1 d'isomères 15*R* et 15*S* du composé **P-15** avec un rendement de 97 %.

La saponification du groupement acétyle fournit le diol **P-16**, qui est alors protégé sous la forme d'éther de tétrahydropyranyle. Il est ensuite réduit par le DIBAL-H en lactol **P-18** et condensé avec l'ylure de Wittig de l'acide triphénylphosphonopentanoïque. Le diéther **P-19** de la prostaglandine PGF<sub>2α</sub> est alors obtenu avec un rendement global sur ces 4 étapes de 80 %.

L'hydrolyse du composé **P-19** fournit alors la prostaglandine PGF<sub>2α</sub> **P-1** avec 90 % de rendement.

La prostaglandine PGE<sub>2</sub> **P-2** est obtenue avec 70 % de rendement par oxydation du composé **P-19**, suivie de l'hydrolyse de ses groupements éthers.



## **B. Synthèse des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> par la méthode de Corey actualisée**

### ***1. Projet de synthèse***

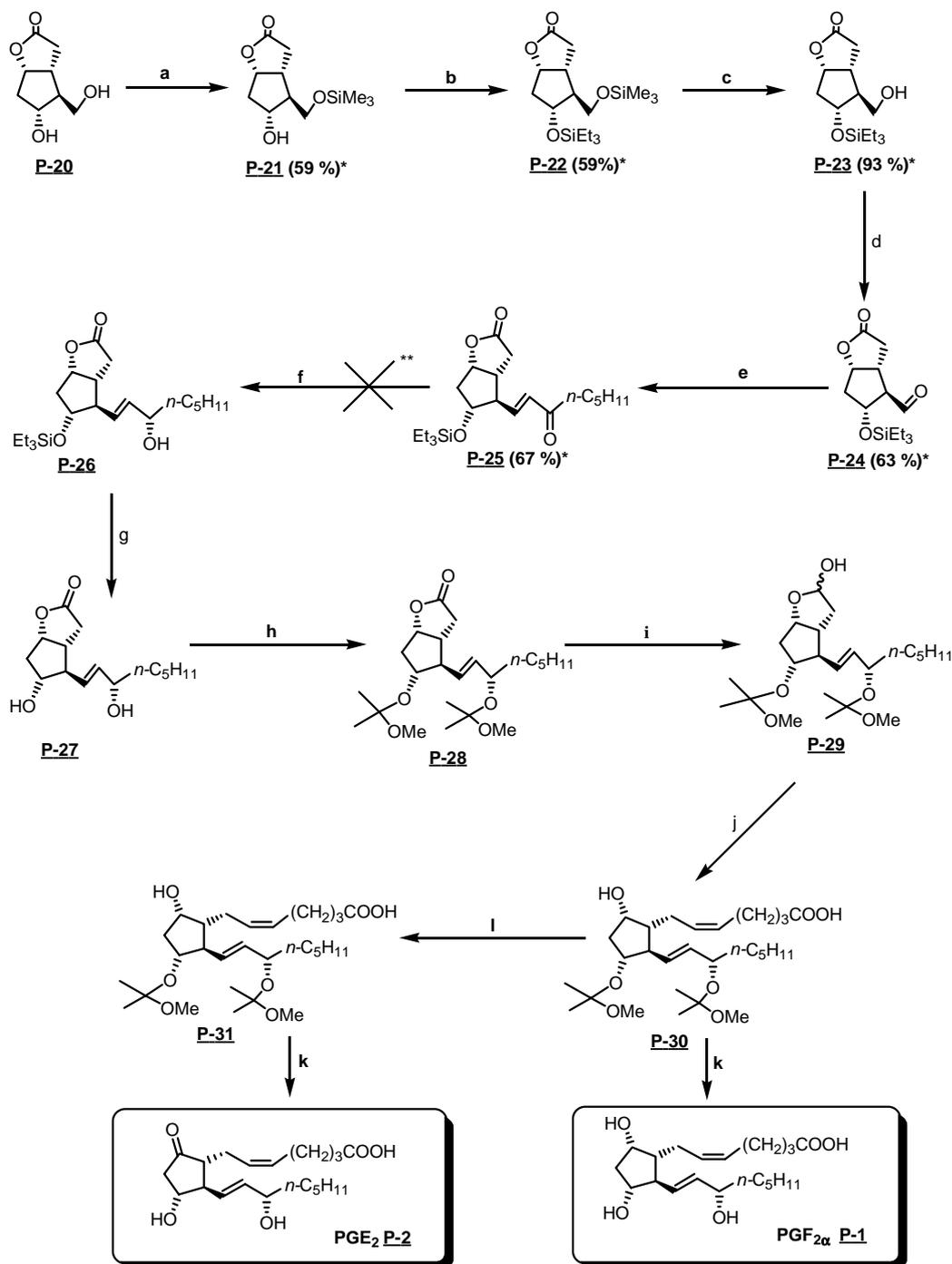
La société Pierre Fabre a envisagé la synthèse des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> en se basant sur un brevet russe<sup>29</sup> utilisant la méthode de Corey. Le schéma réactionnel est représenté au schéma 103.

Les expériences décrites dans ce brevet se sont avérées difficilement reproductibles et en particulier l'étape clef de réduction de la cétone de la chaîne latérale ω utilisant un trioxyde d'aluminium n'a jamais donné le résultat attendu.

Nous avons alors repris ces travaux dans le but de réaliser une synthèse courte et efficace des prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> en utilisant une voie de synthèse facilement transposable à l'échelle industrielle.

Le produit de départ qui nous a été fourni est le diol **P-20**.

Nous nous sommes donc basé sur ce brevet<sup>29</sup> et sur les travaux de Corey<sup>1, 3</sup>, que nous avons actualisés, en nous inspirant des différentes améliorations reportées ces trente dernières années dans la littérature.

Schéma 103. Brevet Russe de synthèse des prostaglandines  $PGF_{2\alpha}$  et  $PGE_2$ .


**a** = TMSDEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 20 °C, 16 h ; **b** = TESCl, toluène, pyridine, 0 °C, 3 h. ; **c** = TEA, MeOH, 0°C, 3 h. ; **d** =  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ , DMSO,  $\text{NEt}_3$ , 0 °C  $\rightarrow$  20 °C, 3 h. ; **e** = diméthyl(oxo-2-heptyl)phosphonate, LiCl, DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 30 °C, 3 h. ; **f** = diisobornyloxaluminium isopropoxyde, toluène; **g** =  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF, 20 °C, 10 min. ; **h** = 2-méthoxypropène,  $\text{Py}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -20 °C, 1 h. ou 2-méthoxypropène,  $\text{POCl}_3$  cat., 20 °C, 30 min. ; **i** = DiBal-H, toluène, -70 °C, 20 min. ; **j** = bromure de (4 carboxybutyl)phosphonium, base, THF, 20 °C ; **k** = 20% AcOH, 20 °C, 10 min. ou pyridinium *p*-toluènesulfonate, 5°C, 1h. ; **l** = réactif de Collins,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°  $\rightarrow$  20 °C, 2 h.

\* rendements obtenus par les Laboratoires Pierre Fabre

\*\* non reproductible selon les Laboratoires Pierre Fabre

## **2. Stratégie de synthèse utilisée**

Nous avons envisagé d'obtenir les prostaglandines PGF<sub>2α</sub> et PGE<sub>2</sub> à partir d'un intermédiaire commun **P-32** par simple déprotection des groupements alcools pour la PGF<sub>2α</sub> et par oxydation<sup>4</sup> et déprotection pour la PGE<sub>2</sub>.

Ce composé **P-32** peut être obtenu par une réaction de Wittig à partir du lactol **P-33** dérivé l'alcool allylique **P-26**.<sup>30</sup>

Ce composé **P-26** peut provenir d'une réduction asymétrique de l'énone **P-25** par la méthode de réduction au CBS<sup>31-33</sup> qui possède l'avantage d'être très facilement transposable en milieu industriel.

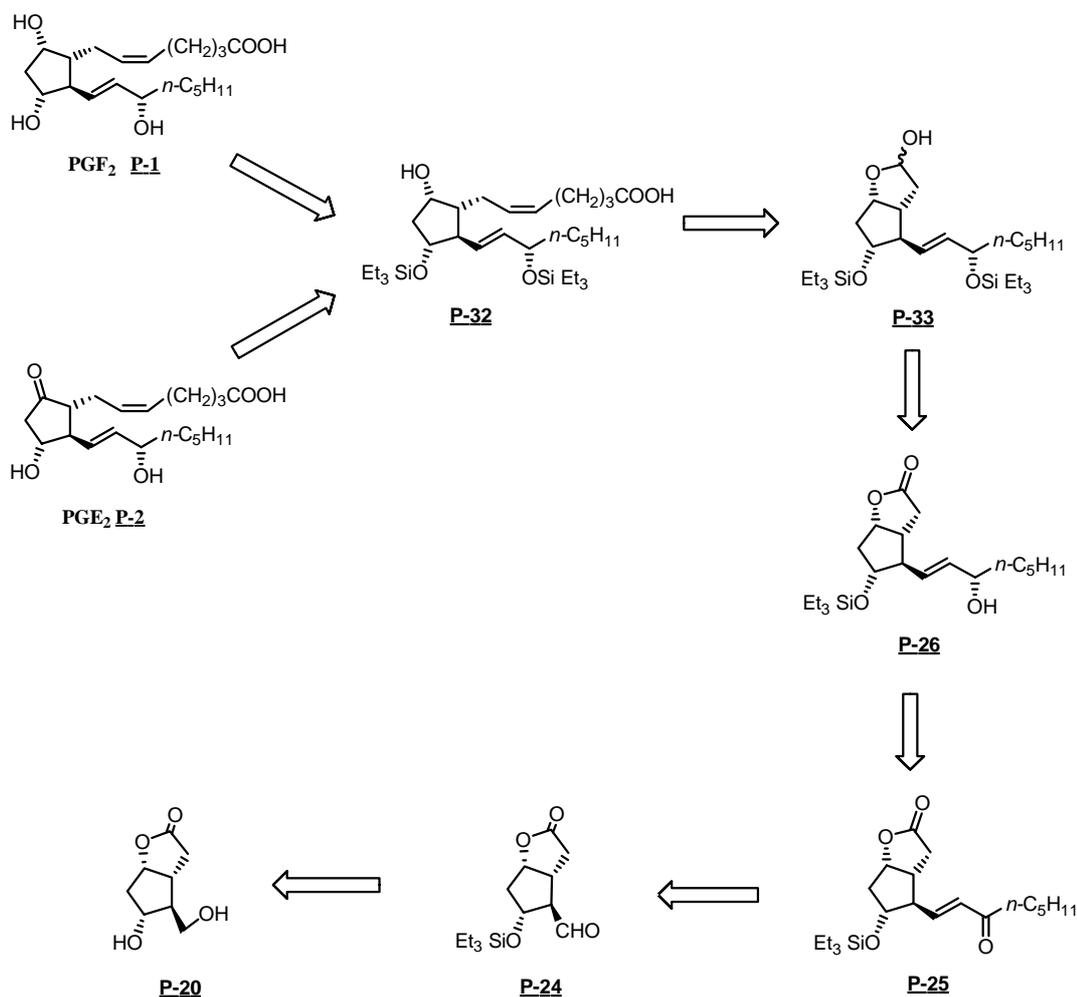
Cette énone peut être obtenue à partir de l'aldéhyde **P-24** par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence de LiCl qui permet le contrôle de la stéréochimie de la double liaison formée.<sup>34</sup>

L'aldéhyde **P-24** peut être aisément obtenu à partir du diol **P-20** en seulement deux étapes par une méthode décrite par Tolstikov.<sup>35</sup>

Cette stratégie de synthèse reste donc proche de celle utilisée dans le cas du brevet<sup>29</sup> et de la synthèse de Corey.<sup>1,3</sup>

Son avantage est d'utiliser les dernières innovations décrites dans la littérature permettant le meilleur contrôle de la stéréochimie des intermédiaires de synthèse dans des conditions facilement transposables en milieu industriel.

Le nombre d'étapes de synthèse envisagées est aussi fortement réduit par l'utilisation du même groupement protecteur silylé tout au long de la synthèse. Le choix s'est porté sur les éthers triéthylsilylés qui possèdent l'avantage d'être stables dans les conditions réactionnelles envisagées.

Schéma 104. Analyse rétrosynthétique des prostaglandines  $PGF_{2\alpha}$  et  $PGE_2$ .


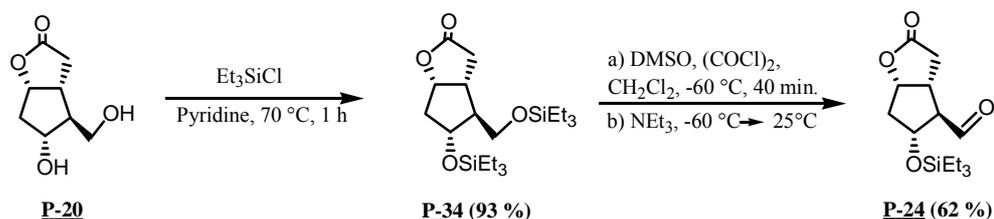
### 3. Synthèse des prostaglandines $PGF_{2\alpha}$ et $PGE_2$ à partir du diol **P-24**

La synthèse de l'éther de triéthylsilyle de la lactone de Corey **P-24** a été décrite par Tolstikov *et coll.*<sup>35</sup> en 1989 en deux étapes avec 58 % de rendement global (schéma 105).

Le diol **P-24** est tout d'abord disilylé de manière quasi quantitative par réaction avec le chlorure de triéthylsilyle dans la pyridine à 70 °C pendant 1 heure.

L'oxydation sélective de la fonction alcool primaire protégée du composé **P-34** dans les conditions de Swern permet ensuite d'obtenir la lactone de Corey protégée **P-24** avec 62 % de rendement.

Schéma 105. Synthèse de l'éther triéthylsilyle de la lactone de Corey décrite par Tolstikov.

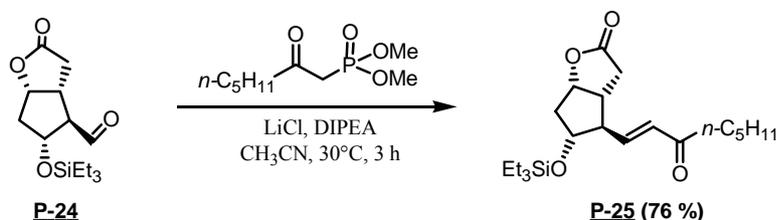


L'aldéhyde **P-24** est peu stable et a été engagé immédiatement dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).<sup>36</sup>

La méthode employée est une version modifiée de la réaction de HWE.<sup>34</sup> En effet, l'oléfination a été réalisée dans des conditions douces en présence de DIPEA (pK<sub>a</sub> = 10,5) et de chlorure de lithium. La stabilisation de l'ylure de phosphonium intermédiaire par la formation d'un cycle à 6 chaînons avec le lithium permet d'obtenir la double liaison avec un bon contrôle stéréochimique.

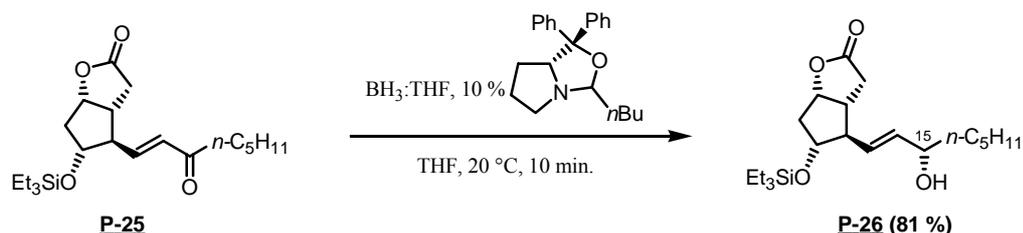
L'énone **P-25** a été obtenue dans ces conditions réactionnelles avec un rendement de 76 % et un contrôle total de la stéréochimie de la double liaison (schéma 106).

Schéma 106. Réaction de HWE de l'aldéhyde **P-26** en présence de LiCl.



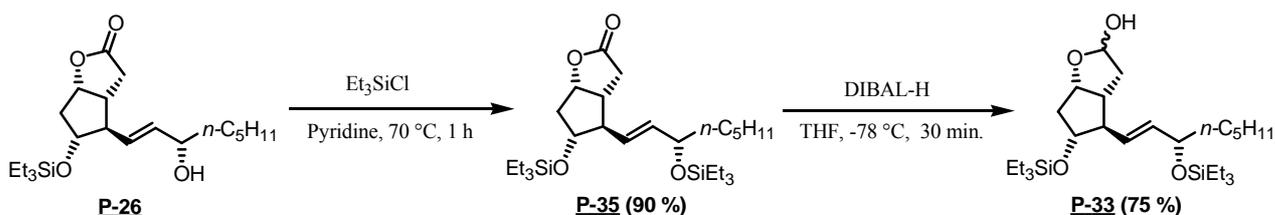
L'énone **P-25** a ensuite été réduite par le borane en présence d'oxazaborolidine chirale (CBS).<sup>32, 33</sup> Cette réduction a été décrite par Corey *et coll.*<sup>31</sup> en 1987 sur cette même prostaglandine protégée par un groupement THP au lieu du groupement silyle.

L'action du borane en présence de 10 % de *n*Bu-CBS permet de convertir totalement l'énone **P-25** en alcool allylique avec un ratio de 84/16 en composé 15*S*/15*R*, soit un rendement isolé en alcool allylique 15*S* désiré **P-26** de 81 % (schéma 107).

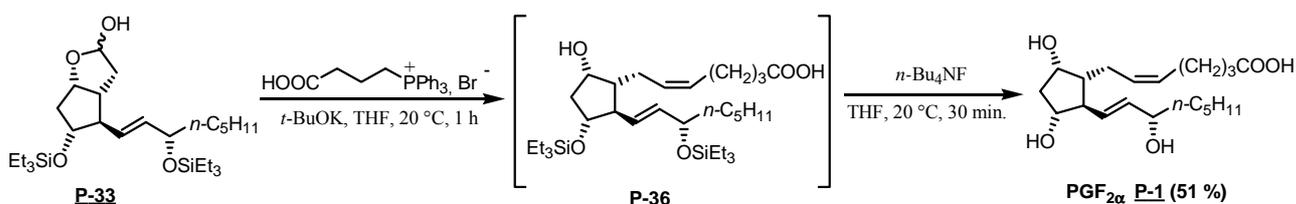
Schéma 107. Réduction asymétrique et catalytique de l'énone **P-25**.

Une protection standard de l'alcool **P-26** sous la forme d'un éther de triéthylsilyle, suivie d'une réduction de la lactone par le DIBAL-H a fourni le lactol **P-33** avec un rendement sur deux étapes de 68 % (schéma 108).<sup>30</sup>

## Schéma 108. Protection de la fonction alcool en C(15) et réduction de la fonction lactone.



Le composé **P-33** a ensuite été engagé dans une réaction de Wittig pour former le produit de couplage **P-36** qui par simple déprotection de ses fonctions alcools a fourni la prostaglandine  $PGF_{2\alpha}$  **P-1** avec un rendement non optimisé sur les deux étapes de 51 % (schéma 109). Cette réaction a été décrite par Roland *et coll.*<sup>30</sup> en 1996 sur un composé similaire avec un rendement de 70 %.

Schéma 109. Réaction de Wittig à partir du lactol **P-33**.

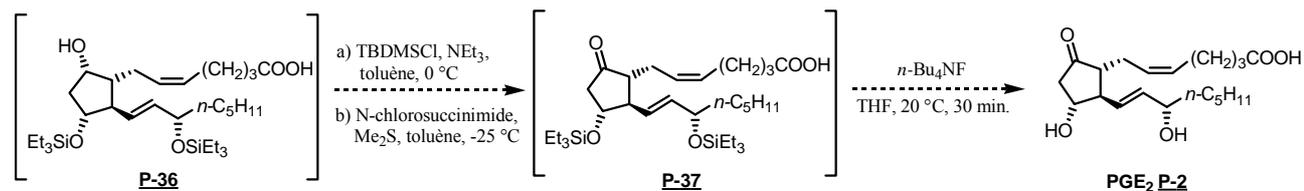
L'oxydation de l'alcool non protégé de l'intermédiaire **P-36** en cétone peut être réalisée en suivant le protocole décrit par Corey *et coll.* en 1973 utilisant le *N*-chlorosuccinimide<sup>4</sup>

(schéma 110). Cette oxydation a été décrite sur l'éther 11,15-bistétrapyranyle de la  $PGF_{2\alpha}$  avec 90 % de rendement.<sup>4</sup>

La déprotection des groupements silylés permet alors d'obtenir la prostaglandine  $PGE_2$  **P-2**.

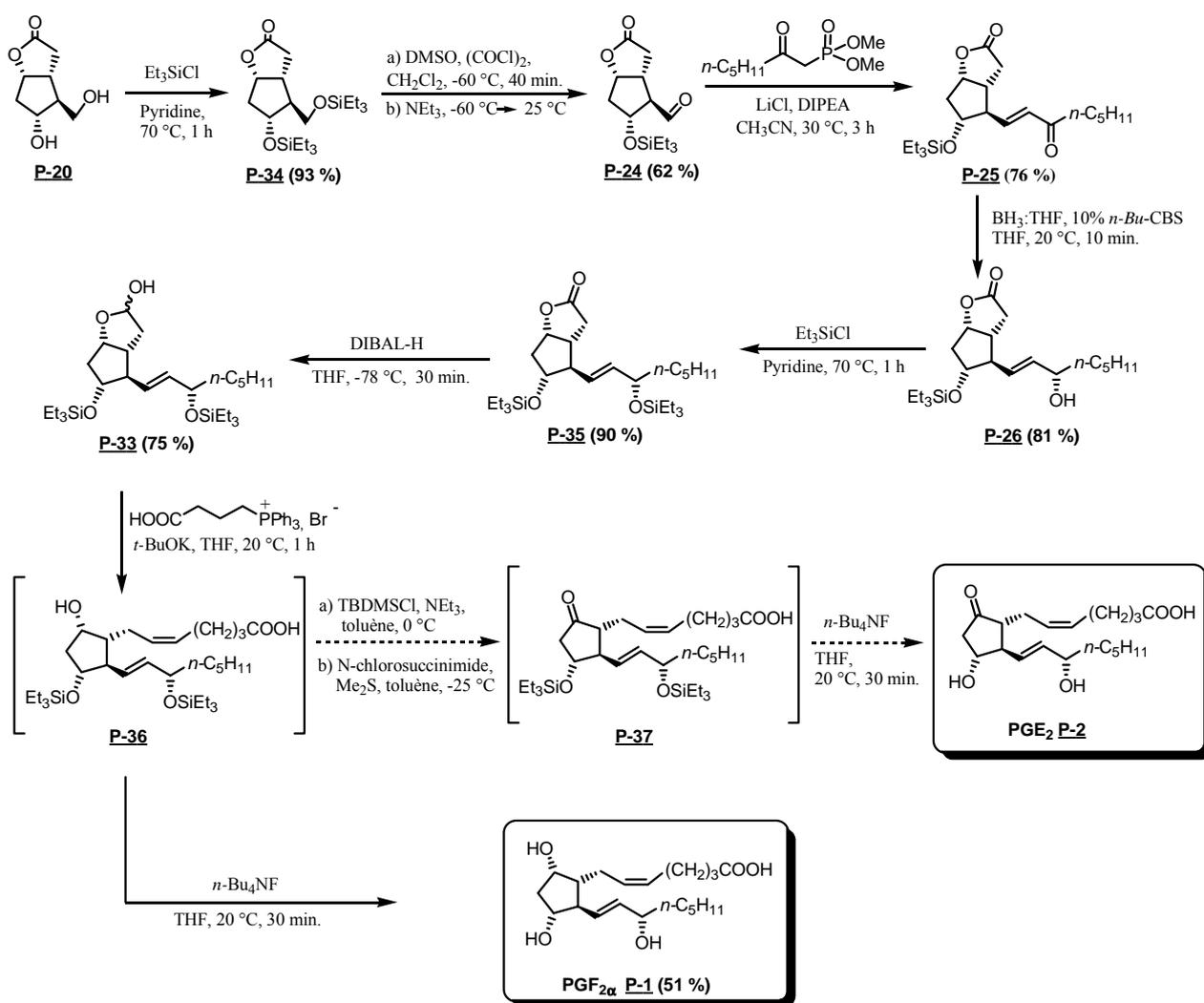
---

**Schéma 110. Oxydation et déprotection du diéther silylé de la  $PGF_{2\alpha}$  en  $PGE_2$ .**



## 4. Conclusion

La voie de synthèse développée *via* la méthode actualisée de Corey à partir du diol **P-20**, et le choix judicieux des groupements protecteurs silylés, a permis d'aboutir à la synthèse de la prostaglandine  $\text{PGF}_{2\alpha}$  **P-1** en seulement 8 étapes avec un rendement global de 12 % (schéma 111).

Schéma 111. Synthèse totale des prostaglandines  $\text{PGF}_{2\alpha}$  et  $\text{PGE}_2$ .

Une nette amélioration a donc été apportée par rapport au brevet de référence.<sup>29</sup>

De plus le rendement global de la synthèse de la prostaglandine PGF<sub>2α</sub> **P-1** peut encore être optimisé. En effet les deux dernières étapes, d'extension de chaîne de Wittig et de déprotection, n'ont été effectuées qu'une seule fois avec un rendement de 51 % en PGF<sub>2α</sub>. Une étude complémentaire devrait permettre d'obtenir un rendement de l'ordre de 70 % identique à celui-ci décrit par Roland pour un composé similaire.<sup>30</sup>

De même, l'étape d'oxydation du composé **P-36** en prostaglandine PGE<sub>2</sub> peut être réalisée selon Corey avec un rendement de l'ordre de 90 %.<sup>4</sup>

Au cours de notre étude, l'accessibilité au produit de départ sur des quantités industrielles n'a plus été possible ou à des prix très prohibitifs par rapport au prix des prostaglandines déjà présentes sur le marché. Le projet a donc été commercialement abandonné par la société Pierre-Fabre et les mises au point nécessaires des dernières étapes ont été abandonnées au profit des synthèses de la Rhein et du Milnacipran présentées dans les chapitres suivants.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---



1. Corey, E. J., Weinshenker, N. M., Schaaf, T. K., Huber, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5675;
2. Corey, E. J., Arnold, Z., Hutton, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *4*, 307;
3. Corey, E. J., Schaaf, T. K., Huber, W., Koelliker, U., Weinshenker, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 387;
4. Corey, E. J., Kim, C. U.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1233;
5. Woodward, R. B., Gosteli, J., Ernest, I., Friary, R. J., Nestler, G., Raman, H., Sitrin, R., Suter, C., Whitesell, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6853;
6. Hwang, S. W., Adiyaman, M., Khanapure, S., Schio, L., Rokach, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10829;
7. Sih, C. J., Price, P., Sood, R., Salomon, R. G., Peruzzotti, G., Casey, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3643;
8. Fried, J., Sih, J. C., Lin, C. H., Dalven, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4343;
9. Heather, J. B., Sood, R., Price, P., Peruzzotti, G. P., Lee, S. S., Lee, L.-F. H., Sih, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *25*, 2313;
10. Danishefsky, S. J., Cabal, M. P., Chow, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3457;
11. Lipshutz, B. H., Wood, M. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11689;
12. Suzuki, M., Yanagisawa, A., Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4718;
13. Johnson, C. R., Penning, T. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4726;
14. Davis, R., Untch, K. G.; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3755;
15. Chen, S., Janda, K. D.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3943;
16. Chen, S., Janda, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8724;
17. Bundy, G. L., Schneider, W. P., Lincoln, F. H., Pike, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2123;
18. Schneider, W. P.; *Chem. Commun.*, **1969**, 304;
19. Schneider, W. P., Murray, H. C.; *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 397;
20. Schneider, W. P., Bundy, G. L., Lincoln, F. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, 254;
21. Stork, G., Isobe, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4745;
22. Stork, G., Takahashi, T., Kawamoto, I., Suzuki, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8272;
23. Lee, T. V., Roberts, S. M., Dimsdale, M. J., Newton, R. F., Rainey, D. K., Webb, C. F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1176;
24. Cave, R. J., Newton, R. F., Reynolds, D. P., Roberts, S. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 646;

25. Takahashi, T., Shimayama, T., Miyazawa, M., Nakazawa, M., Yamada, H., Takatori, K., Kajiwar, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5973;
26. Kondo, K., Umamoto, K., Yako, K., Tunemoto, D.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *41*, 3927;
27. Sato, Y., Takimoto, M., Mori, M.; *Synlett*, **1997**, 734;
28. Taber, D. F., Hoerrner, R. S.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 441;
29. Khristoforov, V. L., Serebriany, V. A., Fikhte, B. B., Vokova, O., B, Samokhvolov, G. I.; **1977**, US 4016184;
30. Roland, A., Durand, T., Rondot, B., Vidal, J.-P., Rossi, J.-C.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, *133*, 1149;
31. Corey, E. J., Bakshi, R. K., Shibata, S., Chen, C.-P., Singh, V. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7925;
32. Corey, E. J., Shibata, S., Bakshi, R. K.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2861;
33. Corey, E. J., Helal, C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986;
34. Blanchette, M., Choy, W., Davies, J., Essensfeld, A., Masamune, S., Roush, W. R., Sakai, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2183;
35. Tolstikov, G. A., Miftahov, M. S., Alder, M. E., Komissarova, N. G., Kuznetsov, O. M., Vostrikov, N. S.; *Synthesis*, **1989**, 940;
36. Maryanoff, B. E., Reitz, A. B.; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863;

## **Synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein**

---



## II. Synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein

Le but de ces travaux a été de réaliser une nouvelle synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein bien connues pour leurs applications dans le traitement de l'arthrose et de l'arthrite.

Notre étude a abouti à une synthèse efficace de la Rhein à partir du 1,3,5-tribromobenzène et de l'acide anisique en utilisant une approche basée sur un réarrangement de Fries et une stratégie de bis-carbonylation catalytique.

Une seconde voie de synthèse de la Rhein est en cours d'étude *via* une stratégie d'orthomé-tallation d'un substrat correctement substitué.

### A. Généralités

#### 1. *Le traitement de l'arthrose*

L'arthrose est une affection chronique dégénérative des articulations. Le diagnostic actuel de l'arthrose (osteoarthritis) repose essentiellement sur son évaluation radiologique : pincement de l'interligne articulaire avec le développement anormal de l'os sous-jacent (sclérose, kystes, ostéophytes). Mais cette évaluation ne représente que la conséquence d'une dégradation articulaire originelle, et il n'existe qu'une faible corrélation entre l'importance de l'atteinte radiologique et les symptômes cliniques (douleur, raideur, handicap fonctionnel). De plus, plusieurs difficultés propres à cette pathologie en compliquent l'évaluation et le suivi : le manque d'une définition claire des conditions pathologiques, l'absence de critères de diagnostic, les différences selon les articulations touchées ainsi que l'évolution lente du processus.

L'importance de l'impact et du coût de cette pathologie en font l'une des trois causes majeures de souffrance et d'invalidité dans les pays développés avec le cancer et les maladies cardiovasculaires. Parmi les facteurs de risques, on peut citer l'âge, les prédispositions génétiques, l'obésité, les traumatismes.

##### *a) Structure du cartilage*

Le cartilage est un tissu conjonctif dont la structure est spécifiquement adaptée à la charge. Il est caractérisé par une absence d'innervation et de vascularisation (figure 1).

Sa cellule, le chondrocyte, dont le volume atteint à peine 1 % du volume total, est isolé dans sa matrice dont il assure le renouvellement et la qualité par son activité métabolique.

La matrice est formée d'eau (75 %) et d'éléments fibreux : collagène (80-90 %) et protéoglycanes (figure 2).

Le collagène, essentiellement de type II, qui donne sa forme et sa résistance au tissu, est constitué d'un fin réseau de fibres entrelacées, emprisonnant les agrégats de protéoglycanes. Ceux-ci, agrégés en masse sous forme d'agrécans, sont spécialisés dans les propriétés biochimiques et biomécaniques du cartilage et, par leur forte concentration en charges négatives, contrôlent la teneur ionique. Ils servent de détecteur au chondrocyte, très sensible à tout changement de son environnement physicochimique (hydratation, ionisation, pH, pression osmotique). C'est ainsi, que sous l'effet d'une charge, une déshydratation de la matrice se produit, entraînant une augmentation de la concentration en protéoglycanes, suivie d'une augmentation de la pression osmotique péricellulaire et d'une diminution du pH intracellulaire.

---

**Figure 1 : Cartilage articulaire adulte.<sup>1</sup>**

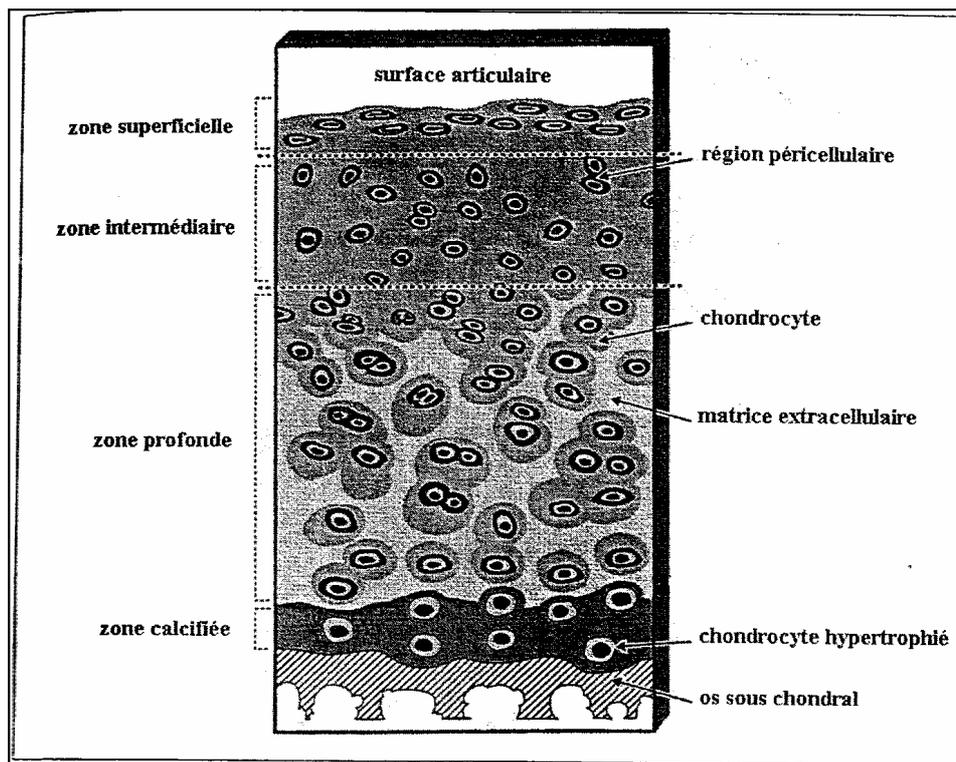
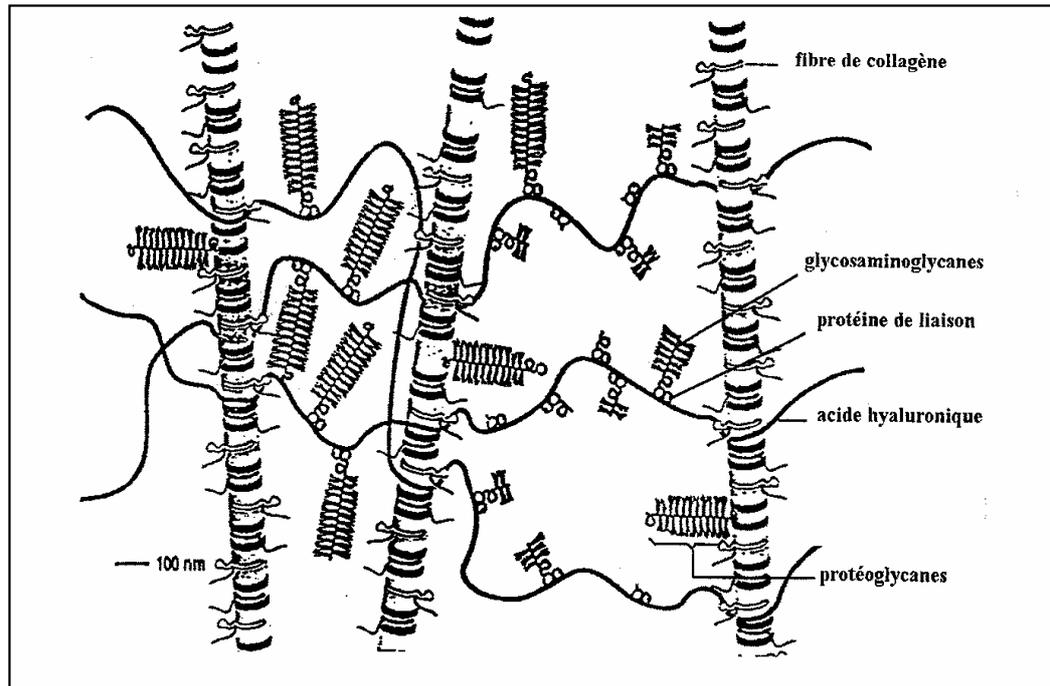


Figure 2 : Les deux principaux constituants de la matrice du cartilage : les fibres de collagène et les agrégats de protéoglycanes.<sup>1</sup>



### *b) Moyens thérapeutiques actuels*

Faute de traitements médicamenteux véritablement efficaces, un ensemble de moyens thérapeutiques sont utilisés : réduction de la masse corporelle, utilisation d'une canne, exercices physiques. La symptomatologie de l'arthrose étant dominée par la douleur, les **antalgiques** et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** sont largement prescrits, bien que pour certains, un effet nocif sur l'évolution de la pathologie ait été rapporté. En intra-articulaire, on administre des **corticoïdes**, mais également des **lubrifiants articulaires** comme l'acide hyaluronique. Les **agents chondroprotecteurs** (glycosaminoglycanes, extraits de cartilage, glucosamine sulfate) ont un intérêt controversé.

Enfin les **dérivés du 5-imidazol-1-yl-benzimidazole** ont récemment été découverts et décrits pour leurs effets anticataboliques du cartilage et leurs propriétés inhibitrices de la production de l'Interleukine-1.

### *c) Cibles thérapeutiques pour la recherche d'antiarthrosiques*

Il existe théoriquement deux possibilités d'intervention thérapeutique :

- Freiner le catabolisme excessif du cartilage arthrosique entraînant sa dégradation.
- Réparer le cartilage altéré par une stimulation appropriée de l'anabolisme.

Deux types de cibles biologiques peuvent être aujourd'hui raisonnablement envisagées pour une recherche d'agents capables de freiner la dégradation :

- Les cytokines, en particulier l'interleukine-1<sup>2-4</sup> et le TNF (Tumor Necrosis Factor), facteurs de régulation de l'homéostasie du cartilage, en particulier en situation inflammatoire.
- Les métalloprotéases, dont l'activité se trouve augmentée dans le cartilage arthrosique, sont en majeure partie responsables de sa dégradation. Un déséquilibre entre leur sécrétion par le chondrocyte et celle de leurs inhibiteurs naturels serait à l'origine de ce catabolisme anormal. Les collagènes sont les métalloprotéases les plus spécifiques du tissu conjonctif.

Les substances reconnues pour stimuler l'anabolisme du cartilage altéré sont principalement des facteurs de croissance comme l'IGF-1 ou le TGF  $\beta$  (qui stimule la prolifération des chondrocytes), des hormones comme la calcitonine, ou encore des glycosaminoglycanes ou des sucres polysulfatés.

## 2. Structures, origines et propriétés de la Rhein et de la Diacerhein

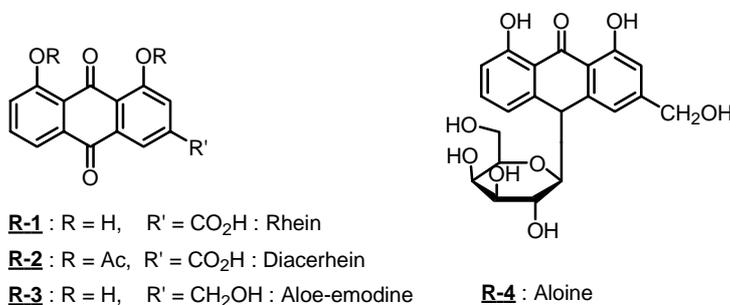
La Rhein **R-1** et Diacerhein **R-2** ont une activité anticatabolique<sup>4</sup> du cartilage et des propriétés inhibitrices de la production de l'Interleukine-1.<sup>2,3</sup>

Elles sont déjà couramment utilisées dans le traitement de l'arthrite et de l'arthrose et une préparation pharmaceutique de la Diacerhein existe sur le marché sous le nom d'Artrodar®.

La Rhein **R-1**, ou acide 1,8-dihydroxyanthraquinone-3-carboxylique<sup>5-7</sup>, peut être isolé à l'état naturel et sous forme de glucoside **R-4** dans un certain nombre de végétaux tels que la *Polygonaceae* (rhubarbe).

---

Schéma 115. Structure de la Rhein (1), Diacerhein (2), Aloe-emodine (3) et Aloïne (4).



La principale méthode de production industrielle est réalisée par hémisynthèse à partir d'extraits végétaux de rhubarbe chinoise.

L'extrait brut végétal contient des sennosides<sup>8</sup> et de l'Aloïne **R-4**. Ce mélange est oxydé pour conduire à la Rhein et l'obtention de la Diacerhein se fait ensuite par acétylation.

Outre le fait de comporter des étapes d'extractions fastidieuses, ce procédé industriel conduit généralement à un mélange très difficile à purifier et contenant des impuretés très cancérigènes telles que l'Aloé-émuline **R-3**.

Pour palier à ce problème, la synthèse totale par voie chimique ne faisant jamais intervenir une étape pouvant former ces sous-produits cancérigènes a été développée.

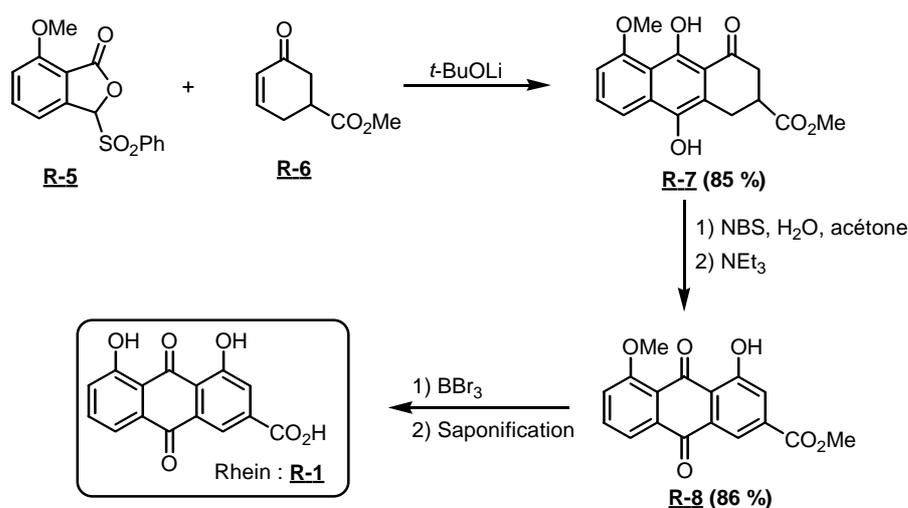
Cinq synthèses totales<sup>9-13</sup> de cette molécule ont été décrites jusqu'à présent et un brevet<sup>14</sup> a été déposé.

### 3. Synthèses décrites dans la littérature

#### a) Synthèse de Hauser

En 1982, Hauser *et coll.*<sup>9</sup> décrivent la synthèse de la Rhein à partir de la sulfone<sup>15</sup> **R-5** et la cyclohexénone<sup>16</sup> **R-6** (schéma 116). Bien que cette synthèse soit courte et convergente, la préparation des produits de départ nécessite des séquences réactionnelles difficiles à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

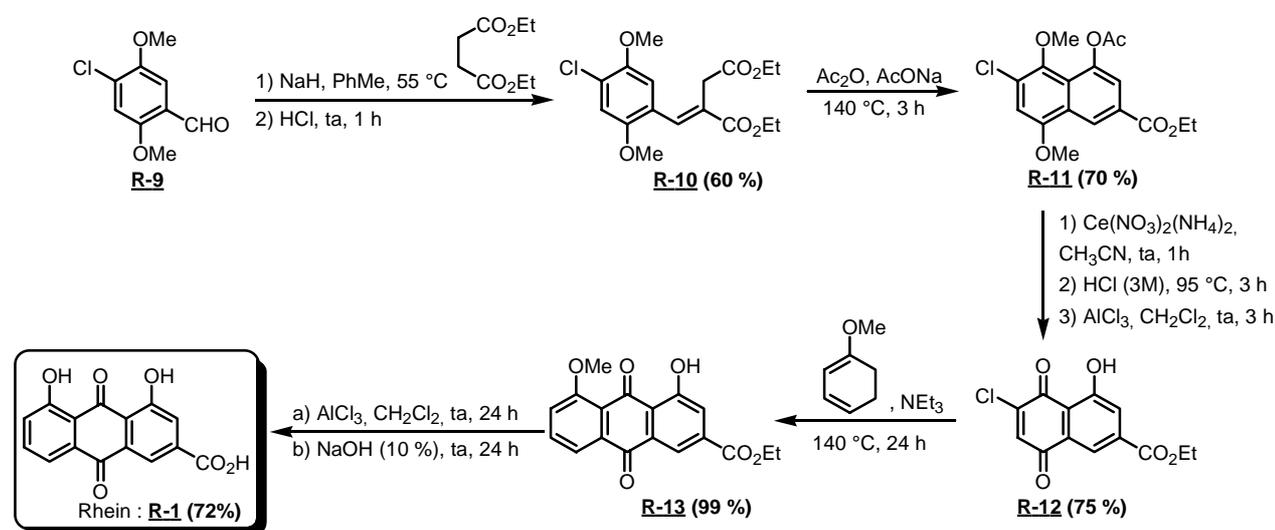
Schéma 116. Synthèse de la Rhein selon Hauser.



## b) Synthèse de Bloomer

La synthèse<sup>6</sup> décrite par Bloomer *et coll.*<sup>10</sup> en 1993, utilise une réaction de Diels-Alder entre la chlorojuglone<sup>17</sup> **R-12** et un diène (schéma 117). Elle présente l'avantage de pouvoir accéder à un nombre important d'antraquinones en fonction des diènes utilisés. Cependant, cette méthode nécessite la préparation en quatre étapes du substrat **R-9**, à partir de la 2-méthylhydroquinone.

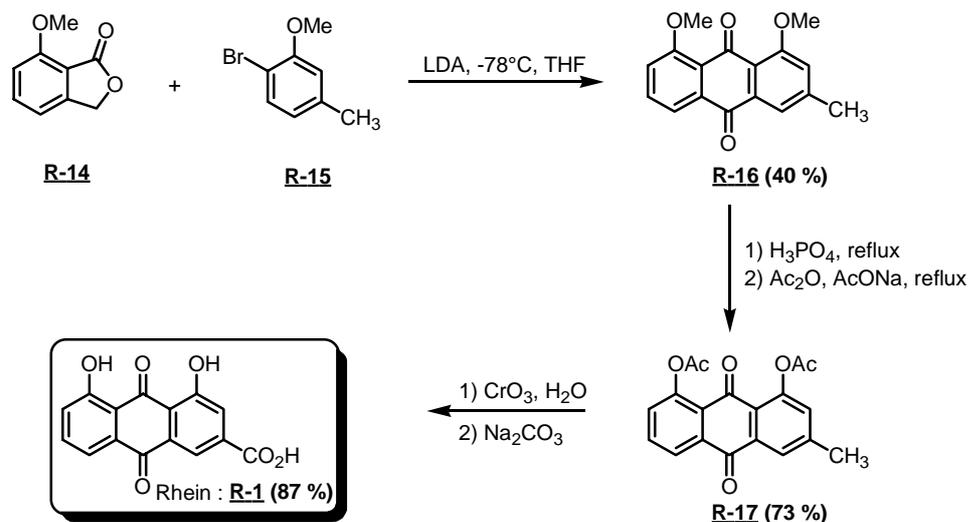
Schéma 117. Synthèse de la Rhein selon Bloomer.



## c) Synthèse de Lemli

Lemli *et coll.*<sup>11</sup> décrivent en 1987, la synthèse de la Rhein à partir de la 6-bromo-3-méthylanisole **R-15** et de la 7-méthoxyphthalide **R-14** avec un rendement de 25 % (schéma 118). Cette voie de synthèse nécessite la fabrication des produits de départ par une séquence réactionnelle avec de faibles rendements et qui sont difficilement transposables en milieu industriel.

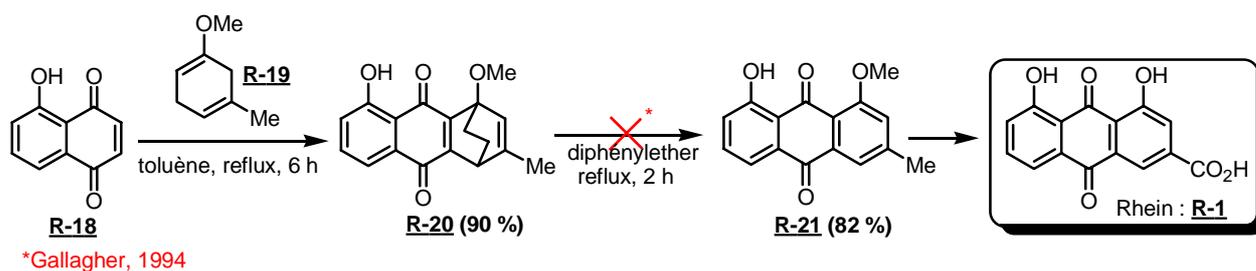
## Schéma 118. Synthèse de la Rhein selon Lemli.



## d) Synthèse de Ayyangar

La synthèse de la Rhein décrite par Ayyangar *et coll.*<sup>12</sup> en 1988 fait intervenir une réaction régiosélective de Diels-Alder à partir de la 5-hydro-1,4-naphthoquinone **R-18** et du diène **R-19** (schéma 119).

## Schéma 119. Synthèse de la Rhein selon Ayyangar.

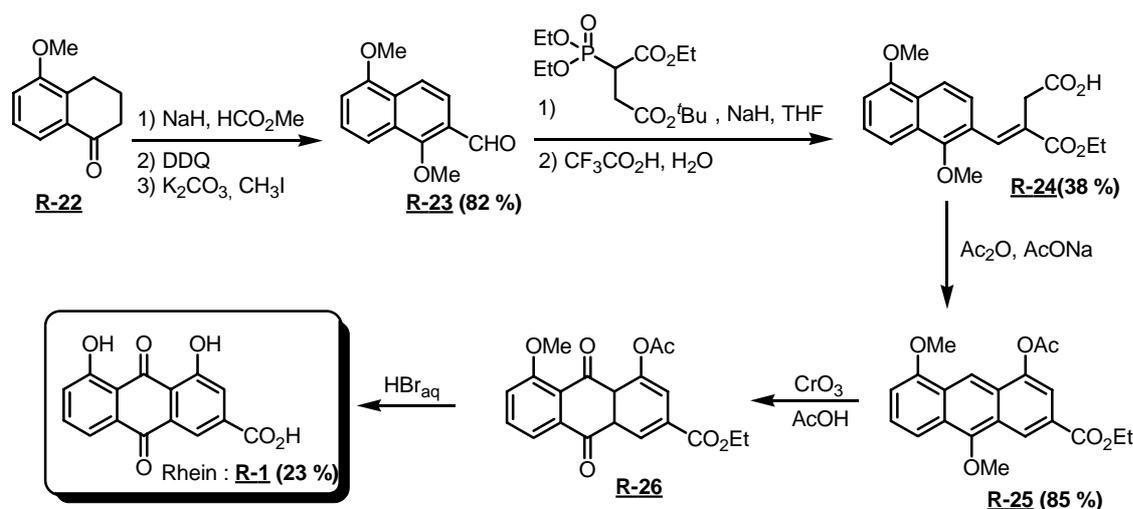


Gallagher *et coll.*<sup>13</sup> décrivent en 1994, leur incapacité à reproduire ces résultats et développent une nouvelle voie de synthèse pour la Rhein.

e) Synthèse de Gallagher

Gallagher *et coll.*<sup>13</sup> décrivent en 1994, la synthèse de la Rhein à partir de la 5-méthoxytétralone<sup>18, 19</sup> **R-22** avec un rendement global de 6%. La séquence réactionnelle utilisée fait intervenir une réaction de Stobbe<sup>20</sup> avec un ylure de phosphore stabilisé, suivie d'une cyclisation (schéma 120).

Schéma 120. Synthèse de la Rhein selon Gallagher.



f) Autres voies de synthèse d'anthraquinones

Les principales stratégies décrites dans la littérature pour la synthèse des anthraquinones et des anthracyclines sont basées soit sur des réactions de Diels-Alder, soit sur des réactions de Friedel-Crafts.<sup>21-31</sup>

D'autres voies ont été récemment développées telles que l'*ortho*-métallation des aromatiques décrite par Snieckus *et coll.*<sup>32-35</sup>, la réaction d'oxydation des composés aromatiques polycycliques par les dioxiranes ou le trioxyde de chrome<sup>36</sup> et le réarrangement de Fries<sup>27, 37-39</sup>.

## B. Stratégies de synthèse de la Rhein

Deux stratégies différentes ont été développées pour mener à bien la synthèse totale de la Rhein :

- Une première voie est basée sur le réarrangement de Fries. Elle a permis de mettre au point une nouvelle synthèse générale du motif anthraquinonique en vue d'être étendue à la préparation d'anthraquinones naturelles<sup>33-35b</sup> à partir de réactifs de départ faciles d'accès.
- La deuxième stratégie est basée sur les réactions d'*ortho*-métallation et se veut plus ciblée vers la Rhein pour sa transposition en milieu industriel.

### 1. Première stratégie de synthèse via le réarrangement de Fries

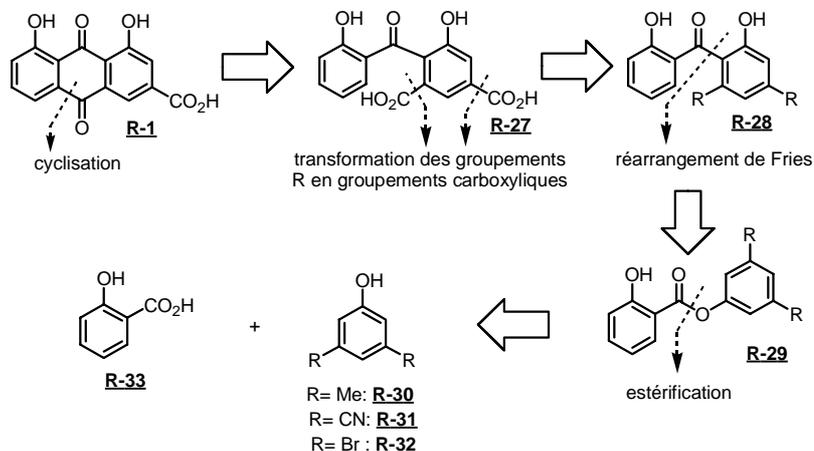
Le squelette anthraquinonique de la Rhein peut être obtenu par cyclisation intramoléculaire du diacide **R-27** (schéma 121).

L'intermédiaire **R-27** peut être synthétisé à partir du composé **R-28** comportant des groupements facilement convertibles en groupements carboxyliques.

L'intermédiaire clef **R-28** peut être obtenu *via* un réarrangement de Fries à partir de l'ester correspondant **R-29**. Les groupements portés par cette molécule doivent donc pouvoir supporter les conditions réactionnelles de formation de **R-28**. Notre choix s'est porté sur les groupements nitrile, méthyle et bromo.

L'ester **R-29** peut provenir de la condensation de l'acide salicylique **R-33** avec un phénol 3,5-disubstitué.

**Schéma 121. Analyse rétrosynthétique de la Rhein (1) faisant intervenir le réarrangement de Fries.**



L'étude des dérivés diméthyle **R-30** et dinitrile **R-31** a déjà été effectuée au laboratoire sans succès (schémas 121).<sup>40</sup> En effet, la voie utilisant les groupements nitriles semblait dans un premier temps la plus courte mais a donné de très mauvais rendements lors de l'étape clef du réarrangement de Fries.

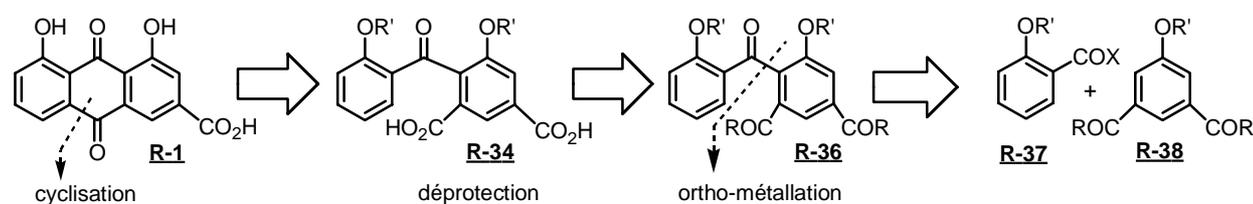
Au contraire la voie utilisant des groupements méthyles a donné de très bons rendements pour le réarrangement de Fries.<sup>40</sup> Cependant la transformation de ces groupements méthyles en fonctions carboxyliques *via* une bromation radicalaire suivie d'une oxydation<sup>41</sup>, n'a pu être menée à bien.<sup>40</sup>

Une nouvelle voie a donc été développée à partir du dérivé dibromé **R-32**, l'introduction des groupements carboxyliques devant dans ce cas s'effectuer par une réaction de bis-carbonylation pallado-catalysée.

## 2. Seconde stratégie de synthèse *via* l'*ortho*-métallation

De la même manière que précédemment, la Rhein peut être synthétisée par cyclisation du diacide **R-34**. Cet intermédiaire clef peut être obtenu par déprotection du produit d'*ortho*-métallation du phénol protégé disubstitué **R-38** (schéma 122).

**Schéma 122. Analyse rétrosynthétique de la Rhein (1) faisant intervenir une réaction d'*ortho*-métallation.**



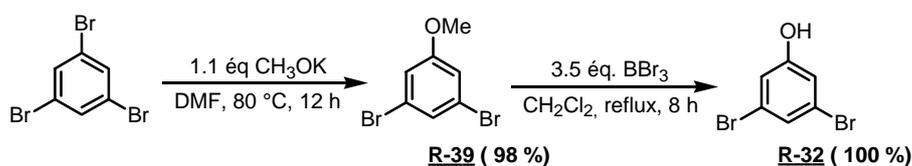
R = OMe, OEt, NEt<sub>2</sub> ; R' = Me, Bn ; X = NHOMe, H.

## C. Synthèse de la Rhein *via* le réarrangement de Fries

### 1. Synthèse du 3,5-dibromophénol

Le 3,5-dibromophénol a été synthétisé à partir du 1,3,5-tribromobenzène commercialement disponible (schéma 123). La réaction de substitution réalisée sur le 1,3,5-tribromobenzène en présence de méthylate de potassium dans le DMF à 80 °C, suivie de la déprotection de l'éther méthylique par un traitement avec BBr<sub>3</sub> à reflux dans le dichlorométhane, fournit le 3,5-dibromophénol **R-32** avec 98 % de rendement global.

Schéma 123. Préparation du 3,5-dibromophénol **R-32**.



### 2. Réaction d'estérification

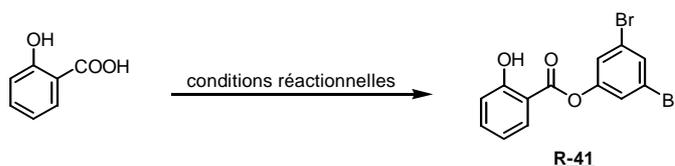
L'estérification du 3,5-dibromophénol a été réalisée dans un premier temps avec l'acide salicylique.

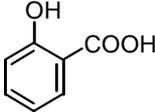
La condensation directe par la méthode de Dean-Stark n'a pas permis la formation de l'ester **R-41** (tableau 15, entrée 1). Par contre, le traitement du 3,5-dibromophénol en présence d'acide salicylique et de DCC dans le DMF a permis d'isoler jusqu'à 28 % d'ester **R-41** (tableau 15, entrée 2).

La réaction optimisée du chlorure de l'acide salicylique avec le phénol **R-32** en présence de triéthylamine, a fourni l'ester **R-41** avec un rendement de 40 % (tableau 15, entrée 5). Cette même réaction réalisée avec le phénate du composé **R-32** n'a pas permis d'améliorer ce rendement (tableau 15, entrée 6).

Le meilleur résultat a été obtenu par réaction du 3,5-dibromophénol **R-32** avec l'acide salicylique en présence d'anhydride trifluoroacétique qui a conduit au produit désiré, avec un rendement de 45 % (tableau 15, entrée 7).

Tableau 15. Mise au point de la réaction d'estérification avec l'acide salicylique.



Entrée	Acide utilisé	Conditions réactionnelles	Ester <b>R-41</b>
1		Dean-Stark <b>R-32</b> , toluène, 110 °C, 12 h	0 %
2		<b>R-32</b> , DCC, DMAP, DMF, 80 °C, 12 h	28 %
3		1) (COCl) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMF <sub>cat</sub> , ta, 3 h 2) <b>R-32</b> , NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta, 12 h	22 %
4	 acide salicylique	1) (COCl) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMF <sub>cat</sub> , ta, 3 h 2) <b>R-32</b> , NEt <sub>3</sub> , THF, 60 °C, 12 h	14 %
5		1) (COCl) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMF <sub>cat</sub> , ta, 3 h 2) <b>R-32</b> , NEt <sub>3</sub> , DMF, 80 °C, 12 h	40 %
6		1) (COCl) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMF <sub>cat</sub> , ta, 3 h 2) <b>R-32</b> , NaH, DMF, 80 °C, 12 h	40 %
7		<b>R-32</b> , TFAA, benzène, ta, 24 h	45 %

Ces rendements relativement faibles, peuvent être dus à la présence de la fonction phénol libre de l'acide salicylique. L'estérification a donc été réalisée avec l'acide anisique.

La condensation directe par la méthode de Dean-Stark, n'a pas permis là non plus, la formation de l'ester **R-42** avec de bons rendements (tableau 16, entrée 1).

Le traitement du 3,5-dibromophénol en présence d'acide anisique et de DCC dans le DMF a fourni l'ester **R-42** avec un rendement bien meilleur de 63 % (tableau 16, entrée 2).

La réaction du chlorure de l'acide anisique avec le phénate du composé **R-32** dans le DMF a permis la formation de l'ester **R-42** avec un rendement de 60 % (tableau 16, entrée 3).

Par contre, la réaction dans le DMF du chlorure de l'acide anisique avec le phénol **R-32** en présence de 4-DMAP et de pyridine, a permis d'obtenir jusqu'à 90 % d'ester **R-42** (tableau 16, entrée 4).

Un rendement quantitatif en ester **R-42** a été obtenu par couplage du 3,5-dibromophénol **R-32** avec l'acide anisique en présence d'anhydride trifluoroacétique (tableau 16, entrée 5).



Les acides de Lewis les plus communément utilisés sont  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$ ,  $\text{SnCl}_4$  et  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .<sup>44-46</sup> Les acides protiques tels que l'acide fluorhydrique, perchlorique, polyphosphorique et sulfonique permettent également d'effectuer cette transformation<sup>44</sup>. Il est aussi possible de promouvoir la réaction dans des conditions photochimiques<sup>47</sup>. Une version anionique a été développée récemment par Snieckus.<sup>34, 48-50</sup>

### a) Réarrangement de Fries appliqué à l'ester dibromé **R-42**

Une mise au point des conditions réactionnelles du réarrangement de Fries sur l'ester 3,5-diméthylphénol **R-30** a été réalisée au sein du laboratoire. Pour cette étude, de nombreux acides de Lewis ont été testés et seul  $\text{ZrCl}_4$  a donné des rendements intéressants.

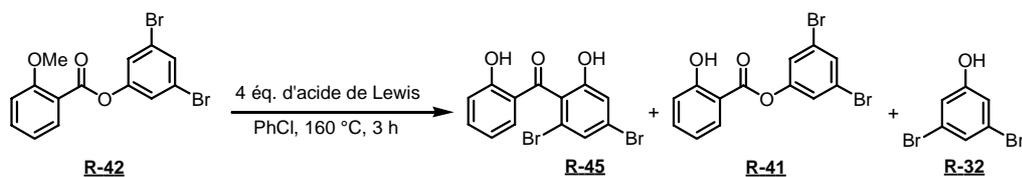
Après une optimisation des conditions de réaction (effet de température, de solvant, quantité de  $\text{ZrCl}_4$ ), il a été possible d'obtenir un rendement quantitatif en produit de Fries. En effet, le traitement de 1 équivalent de l'ester du 3,5-diméthylphénol **R-30** par 4 équivalents de  $\text{ZrCl}_4$  dans le chlorobenzène à 160 °C pendant 1 heure, conduit exclusivement au composé *ortho* du réarrangement de Fries avec 100 % de rendement.<sup>40</sup>

Nous avons donc appliqué ces conditions optimales au 3,5-dibromophénol **R-42**, et testé le réarrangement de Fries de cet ester dans le chlorobenzène avec différents acides de Lewis tels que  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et  $\text{ZrCl}_4$  (tableau 17).

Seul  $\text{ZrCl}_4$  a permis la formation du produit de réarrangement de Fries. En effet, le traitement de 1 équivalent de l'ester du 3,5-dibromophénol **R-42** par 4 équivalents de  $\text{ZrCl}_4$  dans le chlorobenzène à 160 °C pendant 3 heures, permet la formation du produit *ortho* de Fries avec 36 % de rendement (tableau 17, entrée 5). Il est intéressant de noter que le produit obtenu a subi une déprotection du groupement phénol au cours de la réaction.

Plusieurs autres produits ont aussi été observés : l'ester de départ sous forme déprotégée, le 3,5-dibromophénol **R-32** issu du clivage de la fonction ester, et parfois une impureté non caractérisée (tableau 17).

Ce manque de réactivité du composé **R-42** est dû à la nature des substituants de la partie phénolique de la molécule. En effet, il est bien connu que les substrats comportant des groupements électroattracteurs tels que les groupements nitrile, ester et halogène se réarrangent difficilement dans la réaction de Fries.

Tableau 17. Réarrangement de Fries de l'ester **R-42** avec différents acides de Lewis.

Entrée	Acide de Lewis	Produit de Fries <b>R-45</b>	Ester de départ déprotégé <b>R-41</b>	Phénol <b>R-32</b>	Ester de départ <b>R-42</b>
1	AlCl <sub>3</sub>	- <sup>a</sup>	2 %	-	2 %
2	Sc(Tf) <sub>3</sub>	0 %	0 %	100 %	0 %
3	BF <sub>3</sub> (OEt <sub>2</sub> )	2 %	-	55 %	45 %
4	SnCl <sub>4</sub>	0 %	3 %	30 %	67 %
5	ZrCl <sub>4</sub>	36 %	1 %	30 %	35 %

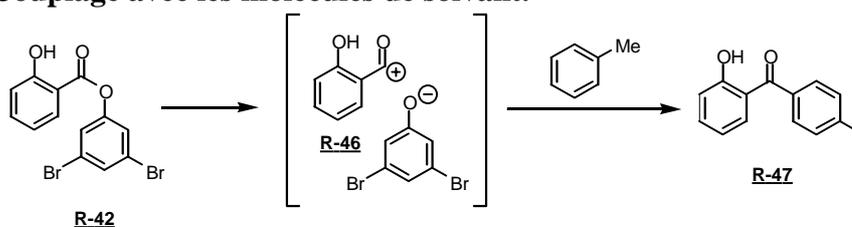
<sup>a</sup>autre produit non caractérisé.

L'effet du solvant sur le réarrangement de Fries de l'ester du 3,5-dibromophénol **R-42** a ensuite été testé.

Dans l'acétonitrile, le taux de conversion de l'ester de départ reste faible et on observe uniquement le produit de clivage **R-32** (tableau 18, entrée 2).

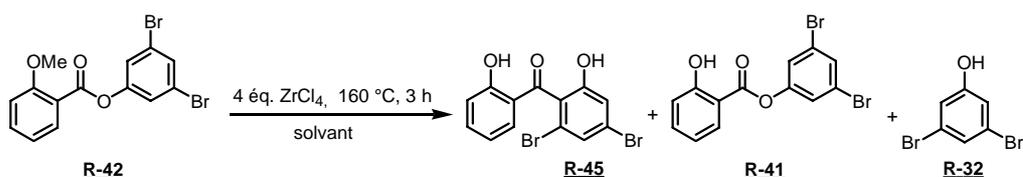
Dans le toluène, un autre produit a pu être isolé résultant du couplage du carbocation **R-46** formé intermédiairement avec le toluène (tableau 18, entrée 3). Au lieu que la réaction de Friedel-Crafts ait lieu de façon intramoléculaire avec le dibromophénate libéré, celle-ci semble être en compétition avec la Friedel-Crafts intermoléculaire avec les molécules de solvant conduisant au composé **R-47** issu du couplage en *para* avec le toluène (schéma 125).

Schéma 125. Couplage avec les molécules de solvant.



Des essais ont été effectués dans les liquides ioniques (chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium et chlorure de *n*-butylpyridinium) et ont fourni quantitativement des produits de clivage de l'ester sous leurs formes déprotégées, c'est à dire l'acide salicylique et le 3,5-dibromophénol (tableau 18, entrées 4 et 5). Les liquides ioniques semblent donc être des milieux trop dissociants pour permettre le réarrangement intramoléculaire des deux espèces chargées **R-46** (schéma 125).

**Tableau 18. Effet de solvant sur le réarrangement de Fries de l'ester **R-42**.**

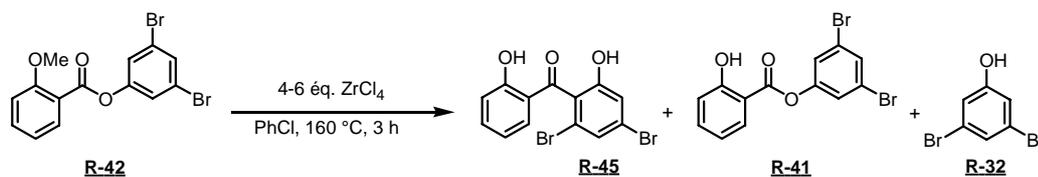


Entrée	Solvant	Produit de Fries <b>R-45</b>	Ester de départ déprotégé <b>R-41</b>	Phénol <b>R-32</b>	Ester de départ <b>R-42</b>
1	PhCl	36 %	20 %	30 %	-
2	CH <sub>3</sub> CN	0 %	25 %	0 %	75 %
3	PhMe	Autre produit <sup>a</sup>	-	80 % <sup>b</sup>	-
4		0 %	0 %	100 %	0 %
5		0 %	0 %	100%	0 %

<sup>a</sup>Produit de couplage avec le toluène ; <sup>b</sup>estimé par RMN

Une étude sur les quantités de ZrCl<sub>4</sub> engagées dans le réarrangement de Fries, a ensuite été effectuée.

L'augmentation de 4 équivalents à 5 équivalents de ZrCl<sub>4</sub> engagés permet de convertir plus de produit de départ et d'augmenter le rendement de 10 %. Par contre l'utilisation de 6 équivalents de ZrCl<sub>4</sub> n'a pas permis d'augmenter le taux de conversion de l'ester mais permet de fournir le composé **R-45** avec un rendement de 63 %.

Tableau 19. Optimisation de la quantité de ZrCl<sub>4</sub>.

Entrée	ZrCl <sub>4</sub>	Produit de Fries <b>R-45</b>	Ester déprotégé <b>R-46</b>	Phénol <b>R-32</b>
1	4 éq.	36 % <sup>a</sup>	40 %	20 %
2	5 éq.	50 % <sup>a</sup>	20 %	20 %
3	6 éq.	63 % <sup>a</sup>	20 %	17 %

<sup>a</sup>Rendement isolé, <sup>b</sup>Rendement estimé par RMN

### *b) Problèmes liés à la transposition en milieu industriel du réarrangement de Fries*

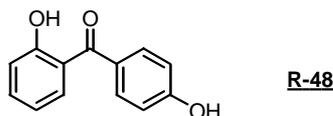
Les conditions réactionnelles du réarrangement de Fries sont difficilement transposables en milieu industriel. La température est élevée (160 °C) et elle doit être appliquée de manière rapide : « flash ». En effet, des observations expérimentales montrent que le milieu réactionnel doit être amené le plus rapidement possible à 160 °C, si l'on veut favoriser le réarrangement Fries par rapport au simple clivage de l'ester. Par manque de temps, l'étude de l'influence de la température sur la réaction n'a pas pu être effectuée et des températures plus basses pourraient peut être permettre le réarrangement de Fries.

Un autre problème se pose quand le réarrangement de Fries est effectué sur de grandes quantités. La réaction effectuée sur petit, 200 mg de substrat de départ, permet d'obtenir les rendements cités précédemment. Par contre, lorsque l'on passe à des échelles de l'ordre du gramme, la formation d'un autre produit, qui était jusqu'ici minoritaire, devient alors majoritaire.

L'analyse de la structure de ce nouveau produit par RMN tendrait à croire à la formation d'un produit de couplage en *para* avec le chlorobenzène, comme cela avait été le cas de la réaction effectuée dans le toluène (schéma 125). Par contre, le spectre de masse indique une masse de 214 g.mol<sup>-1</sup> et l'absence d'atomes de chlore ou de brome dans la molécule.

En croisant les informations des spectres RMN et de masse, le produit obtenu semble être le composé **R-48**, dont la formation n'a pas encore été élucidée (schéma 126).

Schéma 126. Produit secondaire observé **R-48**.



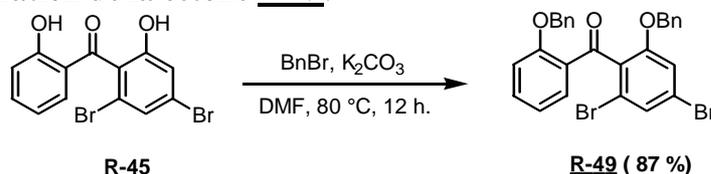
#### 4. Bis-carbonylation

##### a) Préparation du produit de Fries pour effectuer la bis-carbonylation

La mise au point des conditions réactionnelles de bis-carbonylation a été effectuée sur la cétone **R-49**.

Le composé **R-45** a été dibenzylé avec du bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF à 80 °C avec un rendement de 87 % (schéma 127).

Schéma 127. Préparation de la cétone **R-49**.



##### b) Mise au point de la bis-carbonylation

Différents catalyseurs au palladium ont été testés pour la réaction de bis-carbonylation :

- Le diacétate de palladium(II) (**Pd(OAc)<sub>2</sub>**) en présence de 1,3-bis(diphénylphosphino)-propane (**dppp**)
- Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (**Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>**)
- Le [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium(II) (**Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>**) en présence de **dppp** ou de **dppf**.

La dibenzoyloxyarylcétone **R-49** a été mise en réaction en présence de 10 % catalyseur dans un mélange DMF/MeOH/NEt<sub>3</sub> sous une pression de 1 bar de monoxyde de carbone (tableau 20).

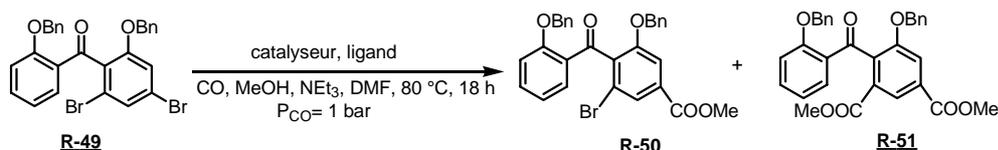
L'utilisation de Pd(OAc)<sub>2</sub> n'a pas permis d'obtenir le produit dicarboxylé désiré (tableau 20, entrée 1)

La réaction effectuée en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> permet d'obtenir au maximum 40 % de produit dicarboxylé (tableau 20, entrée 2).

Cette même réaction effectuée en présence de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et de dppp, permet la conversion quasi totale du composé dibromé de départ **R-49** et fournit un rendement de 50 % en composé dicarboxylé (tableau 20, entrée 3).

Une conversion totale du composé dibromé **R-49** a pu être observée lors de l'utilisation de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et de dppf. Les rendements alors obtenus en produit monocarboxylé et dicarboxylé ont été respectivement de 14 % et 86 % (tableau 20, entrée 4).

**Tableau 20. Test de différents catalyseurs au palladium.**

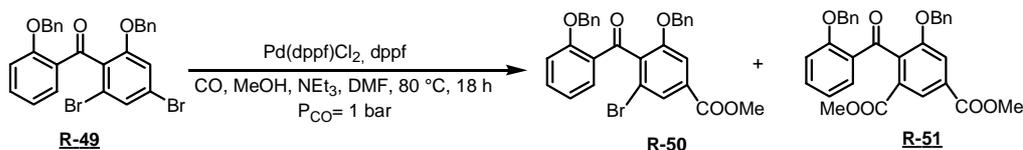


Entrée	catalyseur		ligand		dibromo	monoester	diester
					<b>R-49</b>	<b>R-50</b>	<b>R-51</b>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	10%	dppp	20%	50 %	50 %	0 %
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10%	-	-	15 %	45 %	40 %
3	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	10%	dppp	10%	5 %	45 %	50 %
<b>4</b>	<b>Pd(dppf)Cl<sub>2</sub></b>	<b>10%</b>	<b>dppf</b>	<b>10%</b>	<b>0 %</b>	<b>14 %</b>	<b>86 %</b>

L'optimisation des quantités de catalyseurs engagées dans la réaction a ensuite fait l'objet d'une étude (tableau 21).

L'utilisation de 5 % de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et 5 % de dppf permet la conversion totale du dibromo **R-49** mais fournit un mélange mono/dicarboxylé de 40/60 (tableau 21, entrée 1).

Cette même réaction effectuée avec 20 % de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et 20 % de dppf permet d'obtenir 92 % de produit dicarboxylé et 8 % de produit monocarboxylé (tableau 21, entrée 3).

**Tableau 21. Optimisation des quantités de catalyseur.**

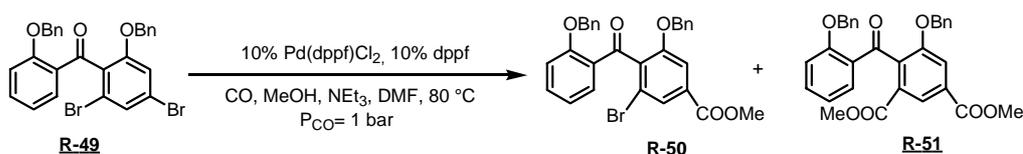
Entrée	catalyseur		ligand		dibromo	monoester	diester
					<b><u>R-49</u></b>	<b><u>R-50</u></b>	<b><u>R-51</u></b>
1	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	5%	dppf	5%	0 %	40 %	60 %
2	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	10%	dppf	10%	0 %	14 %	86 %
3	<b>Pd(dppf)Cl<sub>2</sub></b>	<b>20%</b>	<b>dppf</b>	<b>20%</b>	<b>0 %</b>	<b>8 %</b>	<b>92 %</b>

Une étude des temps de réaction de la bis-carbonylation a été effectuée (tableau 22).

Au bout de 2 h, tout le produit de départ est consommé et un mélange équimolaire de composé mono et dicarbonylé est observé (tableau 22, entrée 1).

Par contre la deuxième insertion de palladium est plus lente et le rendement de formation du composé dicarbonylé atteint son maximum au bout de 18 heures de réaction.

Au delà de ce temps, une dégradation partielle des produits de réaction est observée.

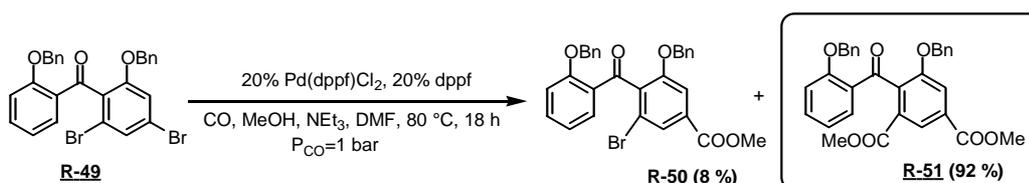
**Tableau 22. Mise au point des temps de réaction.**

Entrée	Temps de réaction	dibromo	monoester	diester
		<b><u>R-49</u></b>	<b><u>R-50</u></b>	<b><u>R-51</u></b>
1	2 h	0 %	50 %	50 %
2	4 h	0 %	40 %	60 %
3	8 h	0 %	22 %	78 %
<b>4</b>	<b>18 h</b>	<b>0 %</b>	<b>14 %</b>	<b>86 %</b>
5	24 h	0 %	10 %	84 %

c) *Conclusion*

Le traitement du dérivé dibromé **R-49** en présence de 20 % de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et 20 % de dppf, dans un mélange DMF/MeOH/NEt<sub>3</sub> à 80 °C et sous une pression de 1 bar de monoxyde de carbone, permet d'obtenir 92 % de produit dicarbonylé et 8 % de dérivé monocarbonylé (schéma 128).

Schéma 128. Bis-carbonylation du dérivé di bromé **R-49**.



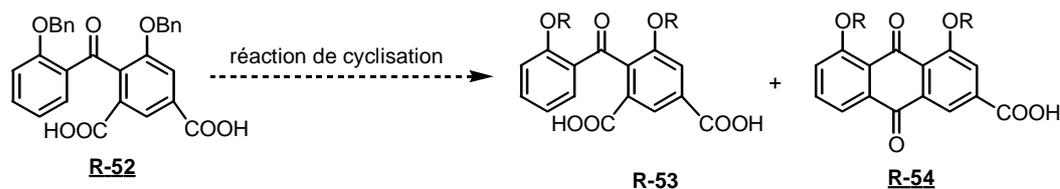
La dicarbonylation utilise un catalyseur au palladium ligandé par deux diphénylphosphinoferrrocènes assez onéreux. L'utilisation de 20 % de catalyseur est nécessaire pour obtenir 92 % de rendement en produit dicarbonylé. 10 % de catalyseur peuvent être aussi employés et donnent alors un rendement de 86 % en produit désiré et 14 % de produit monocarbonylé, qui peuvent être recyclés et ainsi donner un rendement quantitatif à la réaction.

Une autre alternative serait d'effectuer des essais de bis-carbonylation sous des pressions plus importantes ce qui pourrait permettre l'utilisation de catalyseurs moins onéreux tels que Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

## 5. Cyclisation

La réaction de cyclisation a tout d'abord été menée sur le composé dibenzylé **R-51** ayant les groupements carbonyles déprotégés sous forme acide (schéma 129).

### Schéma 129. Réaction de cyclisation.



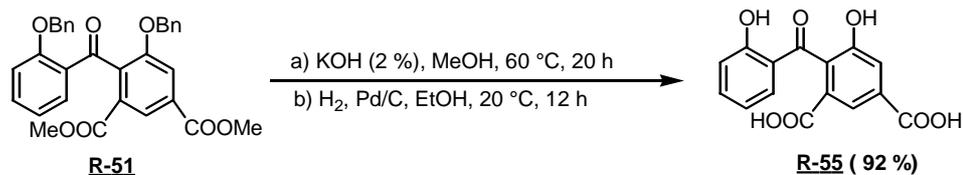
Dans les conditions testées, il se forme des mélanges complexes de produits très polaires, partiellement ou totalement débenzylés, très difficiles à purifier. Il faut ajouter que les produits obtenus sont très peu solubles dans les solvants organiques usuels. La Rhein est très peu soluble dans l'éther, AcOEt, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH et pratiquement insoluble dans H<sub>2</sub>O.

Pour palier à ces problèmes, la mise au point des conditions de cyclisation a été effectuée sur le composé **R-55** totalement déprotégé ne pouvant alors former qu'un seul composé cyclisé : la Rhein.

### a) Préparation du produit dicarbonylé pour effectuer la cyclisation

La saponification du composé **R-51** par KOH dans le méthanol suivie d'une débenzylation (Pd/C, H<sub>2</sub>) a fourni le diacide **R-55** avec un rendement sur les deux étapes de 92 % (schéma 130).

### Schéma 130. Déprotection totale du composé **R-51**.

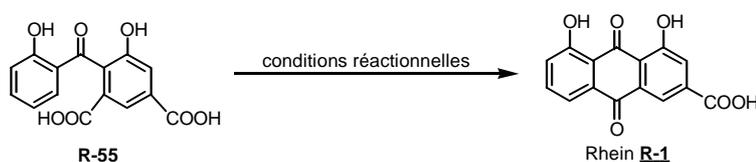


*b) Mise au point des conditions de cyclisation*

De nombreuses méthodes permettant la formation du squelette anthraquinonique par cyclisation intramoléculaire ont été décrites dans la littérature.<sup>51-54</sup> La plus communément employée consiste en un traitement dans des conditions acides.

Dans un premier temps, la stabilité de la Rhein a été testée dans les différentes conditions réactionnelles avant de réaliser les essais de cyclisation sur le diacide **R-55** (tableau 23).

**Tableau 23. Test de stabilité de la Rhein et réaction de cyclisation du diacide **R-55**.**



Entrée	Composé utilisé	Conditions réactionnelles			Rhein <b>R-1</b>
1		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	70 °C	1 h	stable
2		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	120 °C	1 h	stable
3		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	100°C	1 h	stable
4		Oléum	25 °C	1 h	stable
5	<b>Rhein <b>R-1</b></b>	AlCl <sub>3</sub> /NaCl	150 °C	1 h	stable
6		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	70 °C	0,5 h	trace
7		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	120 °C	0,5 h	dégradation
8		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	100°C	1,5 h	dégradation
9		Oléum	25 °C	4 h	dégradation
10		Oléum	70 °C	0,5 h	dégradation
<b>11</b>	<b>diacide <b>R-55</b></b>	<b>AlCl<sub>3</sub> /NaCl</b>	<b>150 °C</b>	<b>2 h</b>	<b>50 %</b>

Bien que la Rhein soit stable dans les conditions réactionnelles testées, la cyclisation du diacide **R-55** conduit à des produits de dégradation lors de son traitement par des acides protiques.

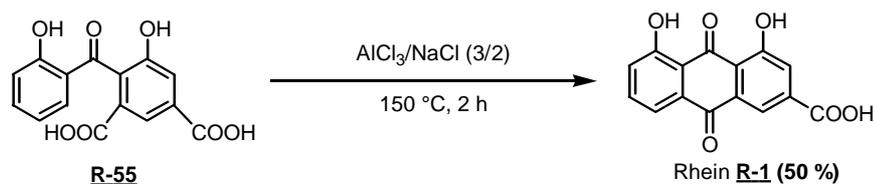
Un essai effectué avec un acide de Lewis (AlCl<sub>3</sub>)<sup>51</sup> a permis la cyclisation du diacide **R-55** avec un rendement de 50 % (tableau 23, entrée 11).

### c) Conclusion

Le traitement du diacide **R-55** par un mélange de sel fondu  $\text{AlCl}_3 / \text{NaCl}$  (3/2) à 150 °C, a permis d'obtenir la Rhein **R-1** avec un rendement de 50 % (schéma 131).

---

#### Schéma 131. Cyclisation du diacide **R-55** en milieu sel fondu.



L'optimisation des conditions réactionnelles de la cyclisation doit encore être effectuée et devrait permettre d'augmenter les rendements de réaction.

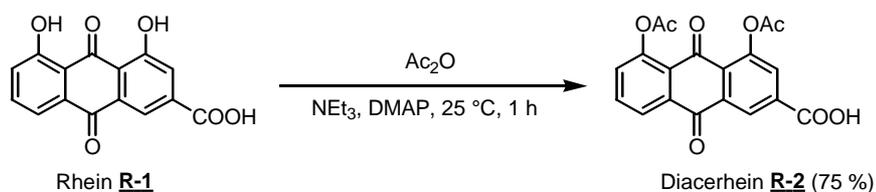
De même une étude de réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire dans des conditions plus douces peut être envisagée.

## 6. Diacétylation de la Rhein

La diacétylation de la Rhein par réaction avec l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de DMAP, fournit enfin la Diacerhein avec un rendement de 75 % (schéma 132).

---

#### Schéma 132. Diacétylation de la Rhein.



## ***7. Conclusion et bilan de la synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein obtenue via le réarrangement de Fries***

La synthèse totale de la Rhein **R-1** et de la Diacerhein **R-2** débute par la préparation du 3,5-dibromophénol **R-32** à partir du 1,3,5-tribromobenzène par réaction avec le méthanoate de potassium dans le DMF à 80 °C, suivie de la déprotection de l'éther méthylique obtenu par traitement avec BBr<sub>3</sub> à reflux dans le dichlorométhane (98 % de rendement sur les deux étapes) (schéma 133).

Le phénol **R-32** ainsi obtenu a ensuite été couplé avec l'acide anisique dans une réaction d'estérification en présence d'anhydride trifluoroacétique conduisant ainsi à l'ester **R-42** avec un rendement quantitatif.

Cet ester **R-42** a été converti en présence de ZrCl<sub>4</sub> (6 éq.) dans le chlorobenzène à 160 °C en diarylcétone **R-45** avec un rendement de 63 %.

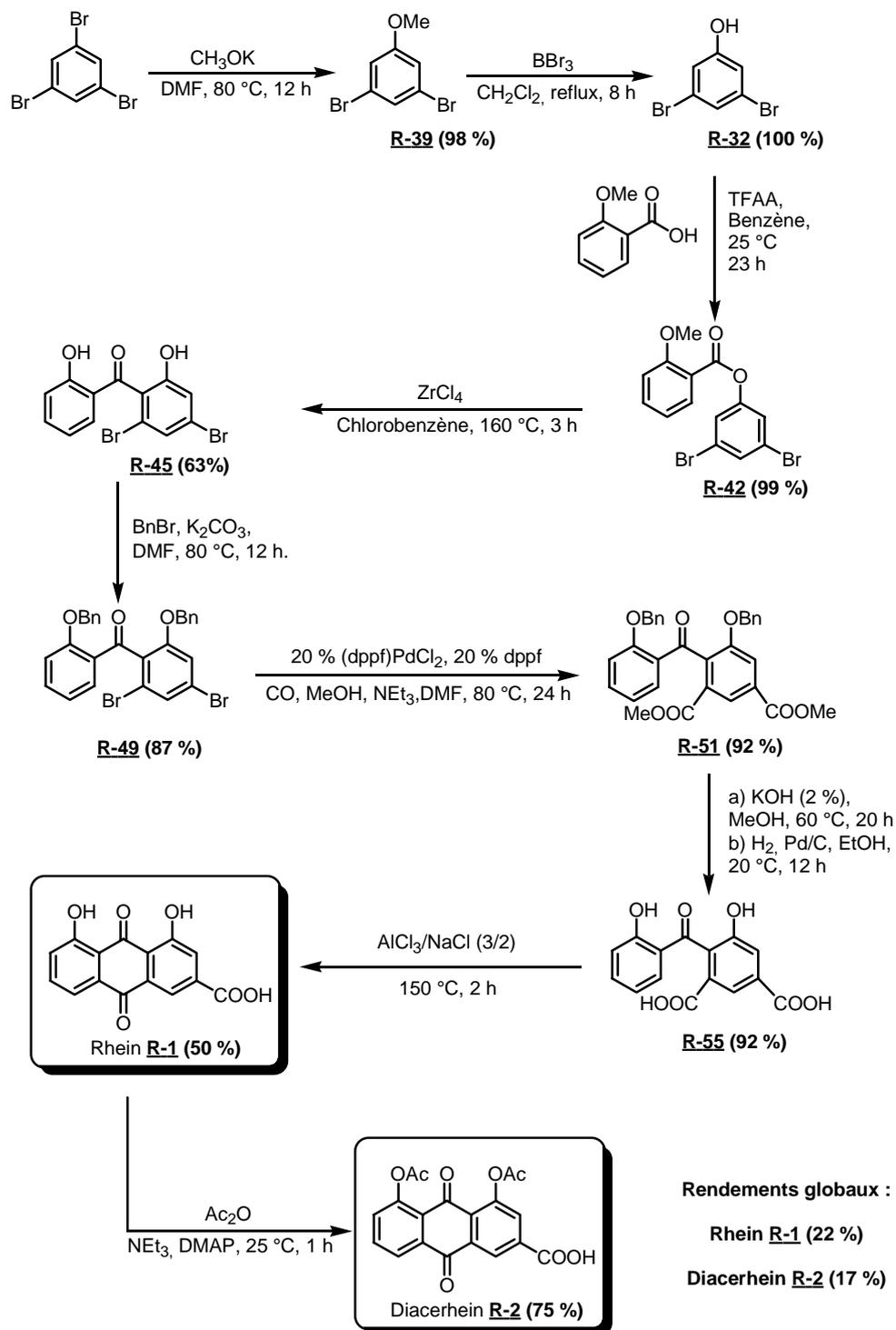
Le composé **R-45** a ensuite été dibenzylé avec du bromure de benzyle en présence de carbonate de potassium dans le DMF avec un rendement de 87 %, avant d'être dicarbonylé en utilisant comme catalyseur du Pd(dppf)<sub>2</sub> avec un rendement de 92 % en diester **R-51** (8% de produit monocarbonylé peuvent être récupérés et recyclés).

La saponification des deux esters méthyliques par KOH, dans le méthanol du composé **R-51** suivie d'une débenzylation (Pd/C, H<sub>2</sub>) a fourni le diacide **R-55** avec un rendement sur les deux étapes de 92 %. Ce dernier a été ensuite cyclisé en milieu sel fondu AlCl<sub>3</sub>/NaCl pour donner la Rhein **R-1** avec un rendement de 50 %.

La diacétylation de la Rhein dans des conditions standard fournit enfin la Diacerhein avec un rendement de 75 %.

**Le rendement global de la synthèse de la Rhein en 9 étapes est de 22 % et celui de la Diacerhein en une étape supplémentaire est de 17 %.**

Schéma 133. Synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein.

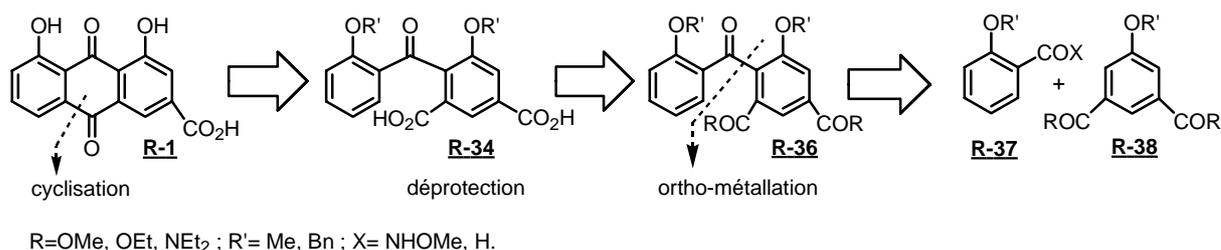


## D. Synthèse de la Rhein via une réaction d'*ortho*-métallation

### 1. Rappel de la stratégie de synthèse via la réaction d'*ortho*-métallation

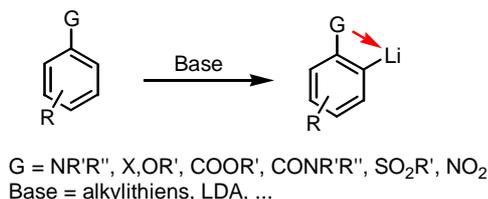
La Rhein peut être synthétisée par cyclisation du diacide **R-34**. Cet intermédiaire clef peut être obtenu par déprotection du produit d'*ortho*-métallation du phénol protégé disubstitué **R-38** (schéma 134).

Schéma 134. Analyse rétrosynthétique de la Rhein **R-1** faisant intervenir une réaction d'*ortho*-métallation.



### 2. La réaction d'*ortho*-métallation

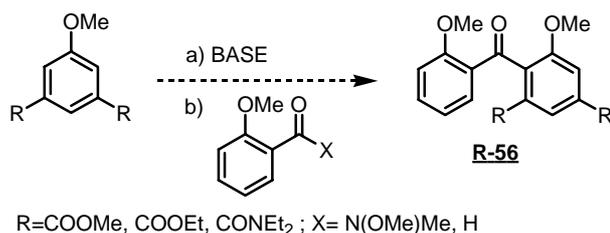
La réaction d'*ortho*-métallation occupe une place importante dans la chimie des dérivés aromatiques.<sup>34, 55</sup> Elle consiste à traiter un dérivé aromatique par une base très forte telle qu'un alkylolithien.<sup>56</sup> L'*ortho*-sélectivité de cette réaction est assurée par la coordination du contre-ion de la base utilisée à une base de Lewis, telle qu'un atome d'oxygène ou d'azote porté par le groupement *ortho*-directeur (schéma 135).

Schéma 135. Réaction d'*ortho*-métallation.

Historiquement, Wittig<sup>57</sup> et Gilman<sup>58</sup> ont été les premiers à montrer le pouvoir *ortho*-directeur de la fonction éther. De nombreuses autres fonctions organiques peuvent jouer ce rôle comme les amines<sup>59</sup>, les halogènes<sup>60</sup>, les alcools<sup>61</sup>, le groupement oxazoline<sup>62</sup>, les amides<sup>63</sup> et les acides carboxyliques. Des groupements au premier abord incompatibles avec la présence d'espèces organolithiées comme les aldéhydes<sup>64</sup>, les sulfones<sup>65</sup>, et les dérivés nitrés aromatiques<sup>62</sup> peuvent également être *ortho*-métallés dans des conditions adéquates.

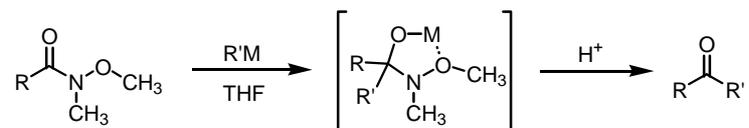
Il est intéressant de noter que les rendements ne sont pas affectés par la nature donneur ou attracteur du groupement *ortho*-directeur et la vitesse d'*ortho*-métallation dépend de l'agent de métallation utilisé, ainsi que de la nature des substituants sur le dérivé aromatique.

Dans notre cas, une réaction d'*ortho*-métallation sur un éther de phénol correctement disubstitué permettrait d'accéder directement à un composé **R-56** très proche structurellement du composé **R-55** (schémas 133 et 136). Cette voie de synthèse serait plus directe et permettrait d'éviter les problèmes liés au réarrangement Fries et à la bis-carbonylation.

Schéma 136. Condensation d'une espèce *ortho*-métallée avec un amide de Weinreb.

L'utilisation d'un amide de Weinreb ( $X = N(OMe)Me$ ) comme électrophile, pourrait permettre d'accéder directement à la diarylcétone disymétrique **R-56**.

En effet, l'amide de Weinreb contient des ligands qui stabilisent par chélation l'intermédiaire tétraédrique formé après addition de l'organométallique (schéma 137). L'hydrolyse de cet intermédiaire conduit alors à la cétone correspondante.

Schéma 137. *Ortho*-métallation d'un amide de Weinreb.

Dans le cas où l'électrophile utilisé dans la réaction d'*ortho*-métallation est un aldéhyde, une étape supplémentaire d'oxydation sera nécessaire.

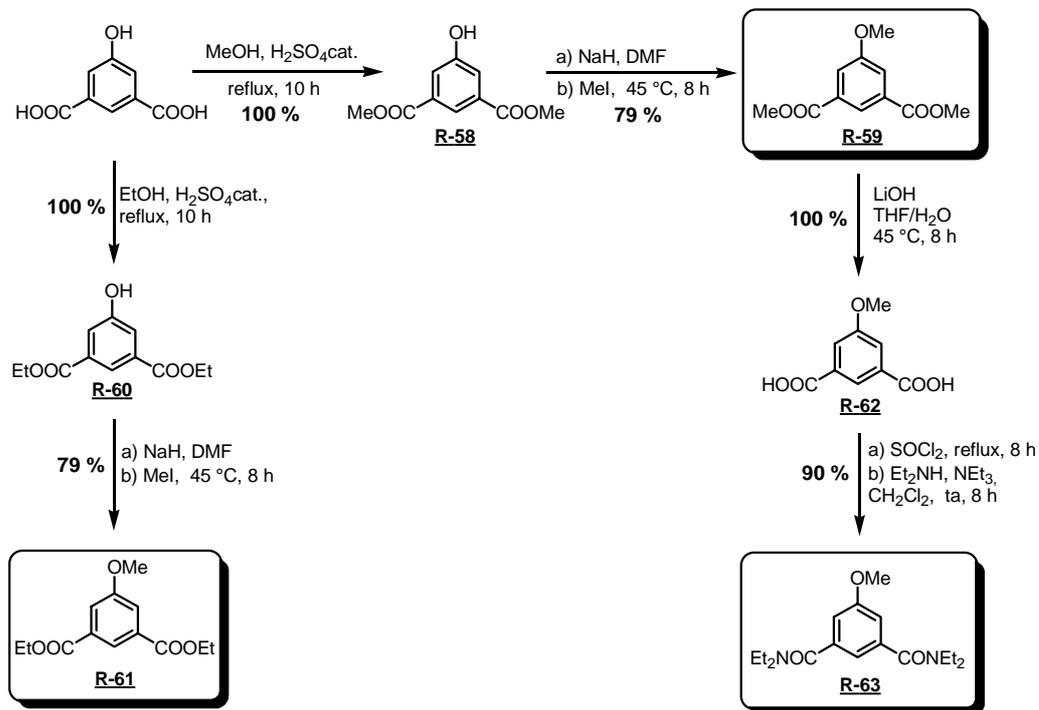
Dans un premier temps, différents éthers méthyliques disubstitués ont été préparés et ont ensuite été utilisés pour la mise au point de la réaction d'*ortho*-métallation.

### 3. Synthèses d'éthers de phénol disubstitués

Trois éthers méthyliques de phénol ont été préparés : l'ester diméthylique de l'acide 5-méthoxy-isophthalique **R-59**, ainsi que de son ester diéthylique **R-61** et le diéthylidamide **R-63**.

Ces éthers **R-59**, **R-61** et **R-63** ont été synthétisés à partir de l'acide 5-hydroxyisophthalique commercial avec des rendements respectifs de 79 %, 79 % et 72 % (schéma 138).

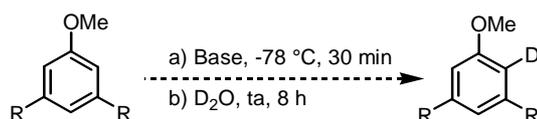
Schéma 138. Synthèses des éthers de phénol **R-59**, **R-61** et **R-63**.



#### 4. Etude de la réaction d'ortho-méallation

Les tests de faisabilité de la réaction d'ortho-méallation sur les différents éthers **R-59**, **R-61** et **R-63** ont été effectués en visualisant le taux d'incorporation de deutérium dans la molécule, lors de la réaction de ces éthers, préalablement traités par une base à -78 °C pendant 30 minutes, avec D<sub>2</sub>O. Par la même, la stabilité des différents substituants a pu être testée (tableau 24).

Tableau 24. Etude de l'ortho-méallation.



Entrée	R	Base	Additifs ou conditions particulières	Résultats observés
1	COOMe	<i>n</i> BuLi		Dégradation des esters
2	COOMe	<i>sec</i> BuLi		Dégradation des esters
3	COOMe	<i>t</i> BuLi		Dégradation des esters
5	COOMe	LDA		<b>Deutération partielle</b>
6	COOMe	LDA	-40 °C	Dégradation des esters
7	COOMe	LDA	HMPA	<b>Deutération partielle et légère dégradation</b>
8	COOEt	<i>n</i> BuLi		Dégradation des esters
9	COOEt	<i>sec</i> BuLi		Dégradation des esters
10	COOEt	<i>t</i> BuLi		<b>Deutération partielle et dégradation partielle</b>
11	CONEt <sub>2</sub>	<i>n</i> BuLi		Dégradation des amides
12	CONEt <sub>2</sub>	<i>sec</i> BuLi		Dégradation des amides
13	CONEt <sub>2</sub>	<i>t</i> BuLi		<b>Deutération quantitative régiosélective</b>

Dans les conditions réactionnelles testées, l'incorporation de deutérium dans les composés **R-59** et **R-61** n'a pas été possible sans une dégradation partielle des groupements esters.

Par contre, le diéthylidamide **R-63** traité par 1,1 équivalents de *t*BuLi, a permis d'obtenir un taux d'incorporation de deutérium supérieur à **93 %**.

De plus l'étude RMN du composé ainsi obtenu, a montré que cette incorporation de deutérium s'effectue régiosélectivement en position *ortho* par rapport au groupement méthoxy.

## 5. Réaction d'*ortho*-métallation sur le diéthylamide **R-63**

Les conditions de formation de l'anion aromatique étant maintenant définies, des réactions d'*ortho*-métallation ont été tentées avec différents électrophiles.

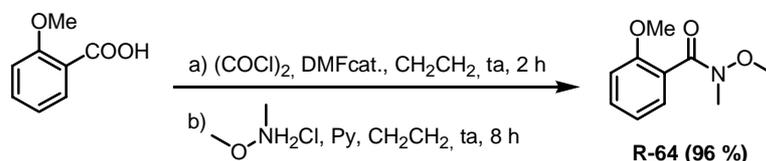
### a) Couplage avec un amide de Weinreb

#### • Préparation de l'amide de Weinreb **R-64**

L'amide de Weinreb **R-64** a été préparé à partir de l'acide anisique.

Le traitement de cet acide par 3 équivalents de chlorure d'oxalyle en présence de DMF catalytique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 2 heures permet d'obtenir le chlorure d'acide anisique. Ce dernier est mis en présence de 1,1 équivalent de chlorhydrate de *N,O*-diméthyl-hydroxylamine et de 2,2 équivalents de pyridine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 8 heures. Le 2,*N*-diméthoxy-*N*-méthyl-benzamide **R-64** est alors obtenu avec un rendement de 96 % (schéma 139).

Schéma 139. Synthèse l'amide de Weinreb **R-64**.

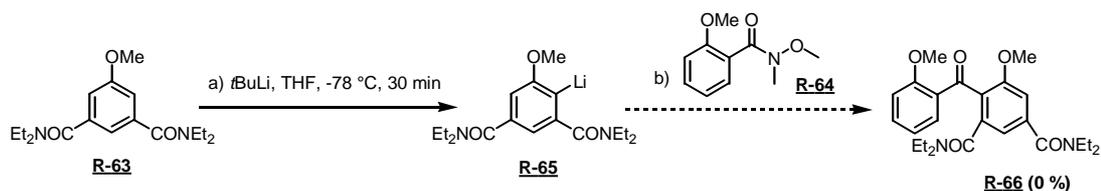


#### • Réaction de couplage entre l'amide de Weinreb et le dérivé *ortho*-métallé

La réaction de couplage de l'éther méthylique **R-63** avec le composé **R-64** a été effectuée en deux temps : préformation de l'aryllithien par réaction avec le *t*BuLi à -78 °C, puis addition de l'amide de Weinreb et remontée de la température à l'ambiante. Dans ces conditions réactionnelles, aucun produit de couplage n'a été observé (tableau 25, entrée 1).

Le chauffage de la réaction à 60 °C après addition de l'amide de Weinreb (tableau 25, entrée 2) ou l'ajout de HMPA dans le milieu réactionnel (tableau 25, entrée 3), n'ont également pas permis la formation de produit de couplage.

Tableau 25. Couplage avec l'amide de Weinreb.



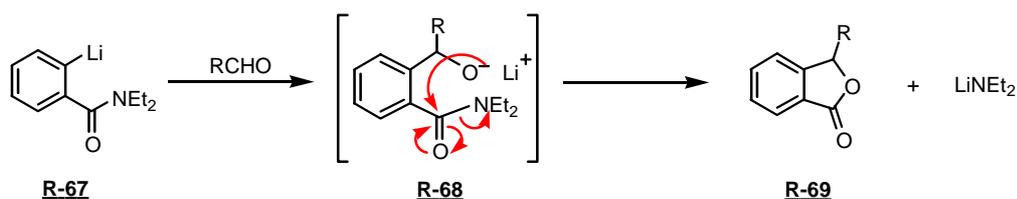
Entrée	Conditions réactionnelles de l'étape b	Résultats observés
1	<b>R-64</b> , THF, -78°C → 25 °C, 1 h puis 25 °C, 12 h	pas de réaction
2	<b>R-64</b> , THF, -78°C → 25 °C, 1 h puis 60 °C, 12 h	pas de réaction
3	<b>R-64</b> , HMPA (10 %), THF, -78°C → 25 °C, 1 h puis 25 °C, 12 h	pas de réaction

Dans les conditions réactionnelles testées, aucune réaction de couplage n'a pu être observée. Ce manque de réactivité pourrait s'expliquer par un problème d'encombrement stérique lors de l'approche de l'électrophile.

Parallèlement à cette étude, des réactions de couplage ont été effectuées avec l'anisaldéhyde avec succès.

### b) Couplage avec l'anisaldéhyde

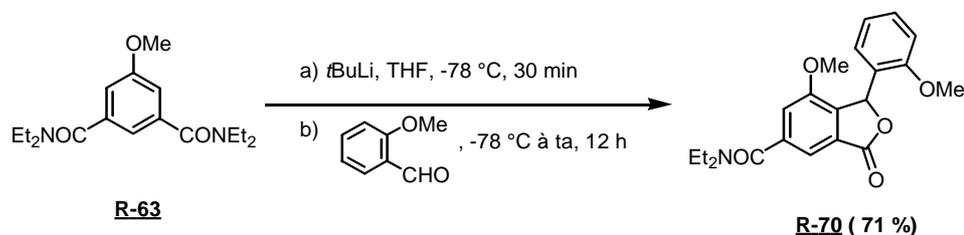
L'addition du *N,N*-diéthyl-benzamide *ortho* lithié **R-67** avec un aldéhyde, ne conduit pas à la formation d'un alcool mais directement à une lactone **R-69**. En effet l'alcoolate de lithium **R-68** formé après l'addition de l'organolithien sur l'aldéhyde, réagit avec la fonction carbonyle du groupement amide et libère une molécule de diéthylamine pour former une lactone à cinq chaînons (schéma 140).

Schéma 140. Couplage d'un aldéhyde avec le *N,N*-diéthyl-benzamide *ortho* lithié.

La réaction de couplage réalisée entre le composé **R-63** et l'anisaldéhyde permet la formation de la lactone **R-70** avec un rendement de 71 % (schéma 141).

---

**Schéma 141. Réaction de couplage avec l'anisaldéhyde.**



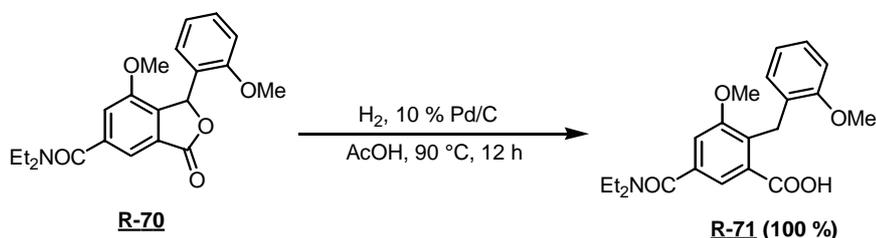
Le composé **R-70** ainsi obtenu, possède l'avantage d'avoir deux fonctions acides protégées de manières différentes. En particulier, l'oxygène benzylique de la fonction lactone est aisément clivable par hydrogénation pallado-catalysée.

## 6. Hydrogénation catalytique de la lactone benzylique **R-70**

Le traitement de la lactone **R-70** en présence de 10 % de Pd/C avec l'acide acétique à 90°C pendant 12 h sous une pression de 1 bar d'hydrogène, permet d'obtenir quantitativement l'acide carboxylique **R-71** (schéma 142).<sup>66, 67</sup>

---

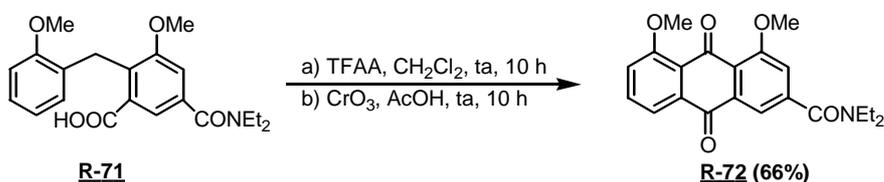
**Schéma 142. Hydrogénation catalytique de la lactone benzylique **R-70**.**



## 7. Synthèse du noyau anthraquinonique

La synthèse du squelette anthraquinonique a ensuite été réalisée en deux étapes sans purification intermédiaire.<sup>67-70</sup> L'acide **R-71** a été cyclisé par une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire en présence de TFAA dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 10 h. Le brut réactionnel obtenu est évaporé à sec, puis oxydé par action de CrO<sub>3</sub> dans l'acide acétique à température ambiante pendant 10 heures. L'anthraquinone **R-66** est alors obtenue avec un rendement de 66 % (schéma 143).

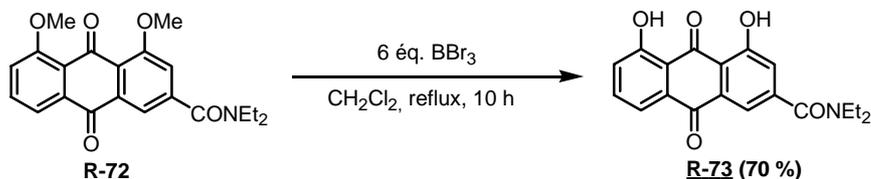
Schéma 143. Cyclisation et oxydation de l'acide carboxylique **R-71**.



## 8. Déprotection finale et obtention de la Rhein et Diacerhein

La déprotection totale des éthers méthyliques de l'anthraquinone **R-72** a été réalisée par traitement avec 6 équivalents de BBr<sub>3</sub> dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 10 h avec un rendement de 70 % (schéma 144).

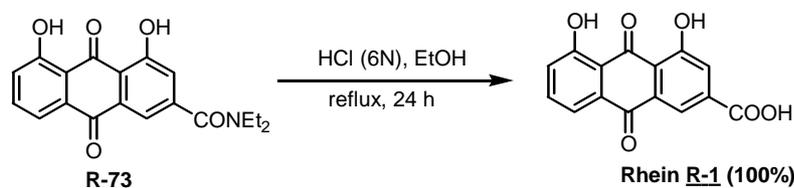
Schéma 144. Déprotection des éthers méthyliques.



L'hydrolyse finale du groupement amide du composé **R-73** peut être réalisée quantitativement par traitement avec HCl (6 N) à reflux pendant 48 heures en présence d'éthanol (schéma 145).<sup>71</sup>

---

**Schéma 145. Déprotection du groupement amide.**



---

Comme dans le cas précédent, la Diacerhein **R-2** peut être obtenue par diacétylation de la Rhein **R-1** avec un rendement de 75 % (schéma 132).

## 9. Conclusions des synthèses de la Rhein et de la Diacerhein obtenues par réaction d'ortho-méallation

La synthèse totale de la Rhein **R-1** et de la Diacerhein **R-2** débute par la préparation du 3,5-diéthylidamide du méthoxyphénol **R-63** à partir de l'acide 5-hydroxyisophtalique commercial avec un rendement de 72 % sur 5 étapes (schéma 146).

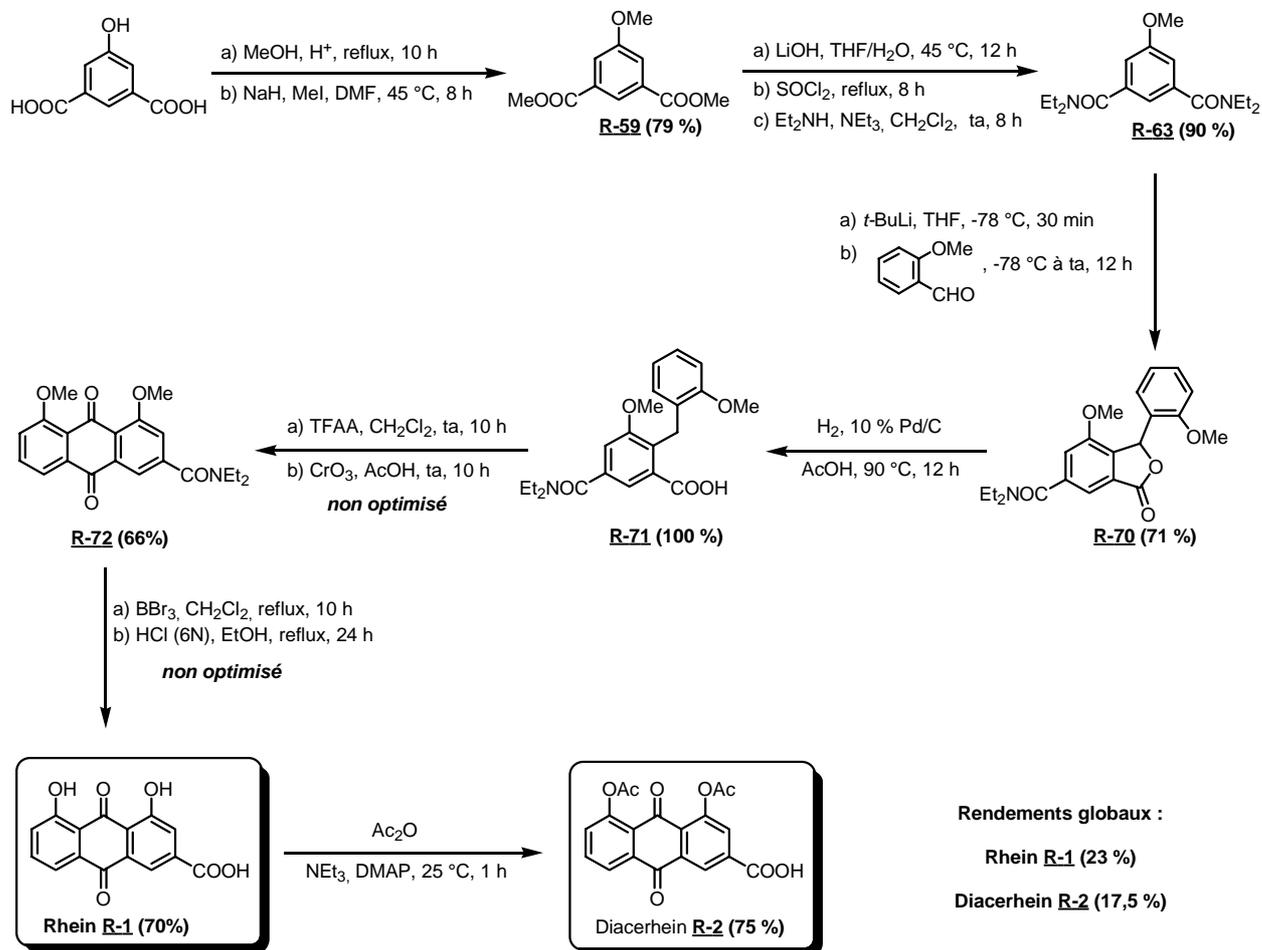
Ce diamide **R-63** a été ensuite *ortho*-méallé régiosélectivement, puis condensé avec l'anisaldéhyde pour former la lactone **R-70** avec 71 % de rendement.

L'hydrogénation pallado-catalysée de cette lactone fournit ensuite quantitativement l'acide **R-71**, qui est alors cyclisé en présence de TFAA, puis oxydé par  $\text{CrO}_3$  pour former l'antraquinone **R-72** avec 66 % de rendement.

La déprotection des fonctions éthers méthyliques, suivie de l'hydrolyse de la fonction amide du composé **R-72** fournissent alors la Rhein avec 70 % de rendement.

La diacétylation de la Rhein dans des conditions standard fournit enfin la Diacerhein avec un rendement de 75 %.

**Schéma 146. Synthèse totale de la Rhein et de la Diacerhein obtenues par réaction d'*ortho*-méallation régiosélective.**



Le rendement global de la synthèse de la Rhein en 11 étapes est de 23 % et celui de la Diacerhein, avec une étape supplémentaire, est de 17,5 %.

Pour l'instant, seule la température de -78 °C de l'*ortho*-méallation est rédhibitoire pour sa transposition en milieu industriel. Une étude de la faisabilité de la réaction d'*ortho*-méallation à des températures plus élevées va donc être effectuée.

## **E. Conclusion générale sur les synthèses de la Rhein et de la Diacerhein *via* le réarrangement de Fries et *via* une réaction d'*ortho*-métallation**

Au cours de ces travaux, deux synthèses totales de la Rhein et Diacerhein ont été réalisées.

La première approche est basée sur un réarrangement de Fries d'un ester phénolique dibromé, suivi d'une bis-carbonylation.

**Le rendement global de la synthèse est de 22 % pour la Rhein et de 17 % pour la Diacerhein.**

La transposition en milieu industriel n'est pour le moment pas rendue possible, du fait de la haute température utilisée pour le réarrangement de Fries et de l'utilisation de 20 % d'un catalyseur onéreux pour la bis-carbonylation. C'est pourquoi une autre voie a été envisagée.

La seconde approche fait intervenir une réaction d'*ortho*-métallation d'un éther méthylique de l'isophthalamide. Cette voie conduit à une synthèse efficace de la Rhein. La seule difficulté à sa transposition en milieu industriel est la réaction clef d'*ortho*-métallation qui est effectuée à une température de -78 °C.

**Le rendement global de la synthèse est de 23 % pour la Rhein et de 17,5 % pour la Diacerhein.**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---



1. Poole, A. R., Rizkalla, G., Reiner, A., Ionescu, M., Bogoch, E.; *Trends in Research and Treatment of Joint Diseases*, **1992**, 3;
2. Pelletier, J.-P., Caron, J. P., Evans, C., Robbins, P. D., Georgescu, H. I., Jovanovic, D., Fernandes, J. C., Martel-Pelletier, J.; *Arthritis Rheum.*, **1997**, 40, 1012;
3. Caron, J. P., Fernandes, J. C., Martel-Pelletier, J., Tardif, G., Mineau, F., Geng, C., Pelletier, J.-P.; *Arthritis Rheum.*, **1996**, 39, 1535;
4. Dingle, J. T.; *Research Laboratory. Annual Report*, **1986**, 22;
5. Merck index, R. i. é. p.; 8176;
6. Hauptmann, H., Nazario, L. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1492;
7. Habib, A. A., El-Sebakhy, N. A.; *J. Nat. Prod.*, **1980**, 452, 43;
8. Dictionary of Plant Toxins, J. B. H. F., Herbert Baxter, John Wiley & Sons Ltd; **1998**, 337;
9. Hauser, F. M., Prasanna, S.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 383;
10. Bloomer, J. L., Stagliano, K. W., Gazzillo, J. A.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7906;
11. Lemli, J., De Witte, P.; *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1987**, XXV, 23;
12. Zope, U. R., Pandey, B., Ayyangar, N. R.; *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, **1988**, 124;
13. Gallagher, P. T., Hicks, T. A., Lightfoot, A. P., Owton, W. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 289;
14. Brevet Européen: EP 0 822 177 A1;
15. Hauser, F. M., Rhee, R. P.; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 178;
16. Hauser, F. M., Prasanna, S.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2596;
17. Bloomer, J. L., Gazzillo, J. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1201;
18. Alcaide, B., Fernandez, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1670;
19. Bilger, C., Demerseman, J., Rozer, R.; *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, 22, 363;
20. Wadsworth, W. S. J., Emmons, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733;
21. Banville, J., Grandmaison, J. L., Lang, G., Brassard, P.; *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 80;
22. Brisson, C., Brassard, P.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1810;
23. Benfaremo, N., Cava, M. P.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 139;
24. Natura, Y., Nishigaichi, Y., Maruyama, K.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1192;
25. Grunwell, J. R., Karipides, A., Wigal, C. T., Heinzman, S. W., Parlow, J., Surso, J. A., Clayton, L., Fleitz, F. J., Daffner, M., Stevens, J. E.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 91;

26. Affarinkia, K., Vinader, V., Nelson, T. D., Posner, G. H.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9111;
27. Huot, R., Brassard, P.; *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 838;
28. Sartori, G., Casnati, G., Bigi, F., Foglio, F.; *Gazzetta Chimica Italiana*, **1990**, *120*, 13;
29. Swenton, J. S., Anderson, D. K., Coburn, C. E., Haag, A. P.; *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4633;
30. Sartori, G., Bigi, F., Tao, X., Porta, C., Maggi, R., Predieri, G., Lanfranchi, M., Pellinghelli, M. A.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6588;
31. Werner, W., Gräfe, U., Ihn, W., Tresselt, D., Winter, S., Paulus, E.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 109;
32. Watanabe, M., Snieckus, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 1733;
33. Mills, R. J., Horvath, R. F., Sibi, M. P., Snieckus, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1145;
34. Snieckus, V.; *Chem. Rev.*, **1990**, *40*, 879;
35. Wang, X., Snieckus, V.; *Synlet.*, **1990**, 313;
36. Mello, R., Ciminale, F., Fiorentino, M., Fusco, C., Prencipe, T., Curci, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6097;
37. Miller, D. G., Trenbeath, S., Sih, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *20*, 1637;
38. Gleim, R. D., Trenbeath, S., Mittal, R. S. D., Sih, C. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3385;
39. Rama-Rao, A. V., Mehendale, A. R., Bal-Reddy, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2415;
40. Baati, R.; "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", *Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2000**,
41. Matt, C., Wagner, A., Mioskowski, C.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 234;
42. Fries, K., Fink, G.; *Ber.*, **1908**, *41*, 4271;
43. Fries, K., Pfaffendorf, W.; *Ber.*, **1910**, *43*, 212;
44. Martin, R.; *Org. Prep. Proc. Int.*, **1992**, *24*, 369;
45. Harrowven, D. C., Dainty, R. F.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7659;
46. Kobayashi, S., Morikawi, M., Hachita, I.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1527;
47. Banu, H. S., Pitchumani, K., Srinivasan, C.; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9601;
48. Sibi, M. P., Snieckus, V.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1935;
49. Mandal, S. S., Samanta, S. S., Deb, C., De, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2559;
50. Dennis, M. R., Woodward, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1081;
51. Wei, B.-L., Wu, S.-H., Chung, M.-I., Won, S.-J., Lin, C.-N.; *J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 1089;

52. Lee, H.,Harvey, R.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3502;
53. Witiak, D.,Milo, G. E.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4499;
54. Smith, C. W., Ambeler, S.,Steggles, D. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7447;
55. Snieckus, V.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 67;
56. Gschwend, H. W.,Rodriguez, H. R.; *Organic Reactions*, **1979**, *26*, 1;
57. Wittig, G., Pockels, U.,Dröge, H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1938**, *71*, 1903;
58. Gilman, H., Langham, W.,Jacoby, A. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 106;
59. Schlosser, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1559;
60. Coe, P. L., Waring, A. J.,Yarwood, T. D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2729;
61. Posner, G.,Canella, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2571;
62. Gschwend, H. W.,Hamdan, A.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2008;
63. Beak, P.,Brown, R. A.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1823;
64. Comins, D. L., Brown, J. D.,Mantlo, N. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3979;
65. Gais, H. J.,Vollhardt, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1529;
66. Iio, H., Zenfuku, K.,Tokoroyama, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5921;
67. Krapcho, A. P., Getahun, Z.,Avery, K. J. J.; *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2139;
68. Patil, M. L., Borate, H. B., Ponde, D. E., Bhawal, B. M.,Deshpande, V. H.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4437;
69. Townsend, C. A., Christensen, S. B.,Davis, S. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 839;
70. Mills, R. J.,Snieckus, V.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4386;
71. Bon, E., Bigg, B. C. H.,Bertrand, G.; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1904;

## **Synthèse du Milnacipran**

---

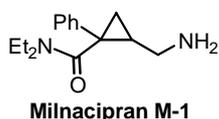


### III. Synthèse du Milnacipran

#### A. Structure et propriétés du Milnacipran

Le Milnacipran **M-1**, ou (Z)-2-(aminométhyl)-1-phényl-*N,N*-diéthylcyclopropane carboxamide (schéma 147), est un antidépresseur utilisé actuellement en clinique sous forme racémique lors du traitement des troubles dépressifs. C'est un antagoniste du récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)<sup>1</sup> qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans le système nerveux central.<sup>2-4</sup>

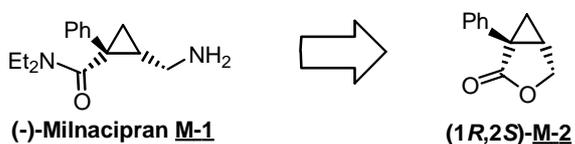
Schéma 147. Structure du Milnacipran **M-1**.



#### B. Synthèse du Milnacipran

La voie classique de préparation du Milnacipran fait intervenir un intermédiaire clef : la 1-phényl-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-2-one **M-2** (schéma 148).<sup>1,5</sup>

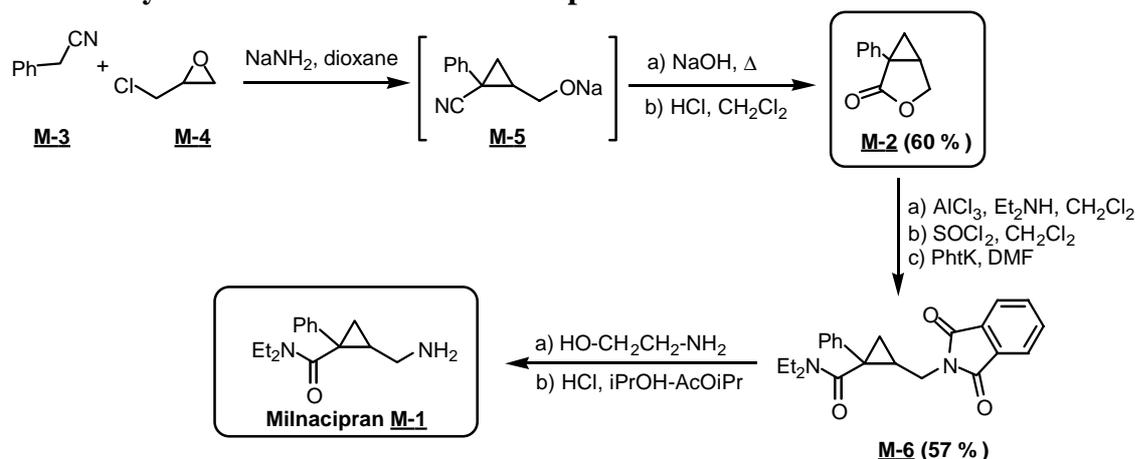
Schéma 148. Stratégie de synthèse du Milnacipran **M-1**.



##### 1. Synthèse industrielle du Milnacipran

La méthode de production industrielle du Milnacipran racémique est réalisée à partir de l'épichlorhydrine **M-4** et du phénylacétonitrile **M-3** (schéma 149).

**Schéma 149. Synthèse industrielle du Milnacipran.**



Très récemment, des synthèses du Milnacipran énantiomériquement pur ont été rapportées dans la littérature.

## 2. Synthèses asymétriques du Milnacipran

A notre connaissance, seules trois synthèses asymétriques du Milnacipran ont été développées :

### a) Synthèse de Mioskowski

Une synthèse du (-)-Milnacipran est décrite par Mioskowski et Doris<sup>6</sup> à partir du (S)-solketal **M-7**.

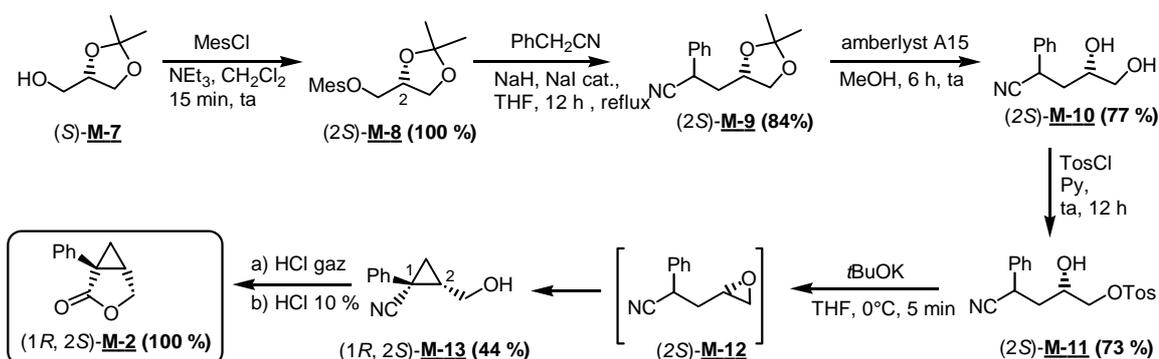
Cet isopropylidène glycérol peut être obtenu par résolution enzymatique catalysée par une lipase<sup>7</sup> ou à partir du L-mannitol, ainsi que d'autres produits naturels.<sup>8</sup>

La condensation du phénylacétonitrile sur le mésylate du (S)-solketal, suivie de la déprotection des groupements alcools, permet d'obtenir le diol (2S)-**M-10** avec un rendement de 65 % (schéma 150).

Le tosylate (2S)-**M-11** est ensuite synthétisé de manière stéréosélective avec un rendement de 73 %. En présence d'une base, il se transforme intermédiairement en époxyde qui, dans les conditions réactionnelles, cyclise spontanément en cyclopropane (68 %, cis/trans : 65/35).

La lactone clef (1R,2S)-**M-2** est obtenue ensuite quantitativement par un traitement par  $\text{HCl}$  gazeux, suivi d'une hydrolyse.

Le rendement global de la synthèse de la lactone (1R,2S)-**M-2** est de 21 %.

Schéma 150. Synthèse de la lactone **M-2** à partir du solketal.

La synthèse du (-)-Milnacipran a ensuite été réalisée en suivant la méthode industrielle présentée au schéma 3.

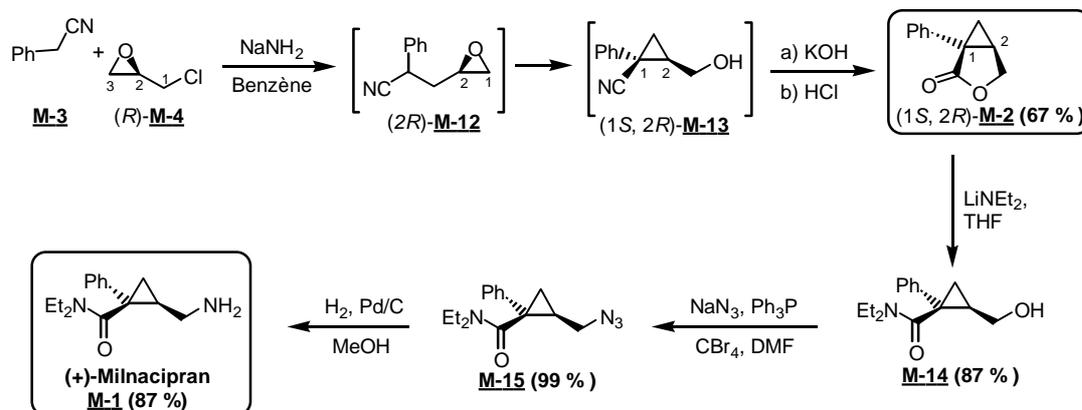
## b) Synthèse de Shuto

La synthèse développée par Shuto *et coll.*<sup>9, 10</sup> en 1996, fait intervenir l'épichlorhydrine énantiomériquement pur (*R*)-**M-4** et le phénylacétonitrile **M-3** (schéma 151). La condensation de l'anion du composé **M-3** sur l'épichlorhydrine peut avoir lieu en positions 1 ou 3. Dans les conditions réactionnelles décrites, l'addition s'effectue majoritairement en position 3 et la lactone (1*S*,2*R*)-**M-2** est alors obtenue avec un rendement de 67 %.

Il développe ensuite une séquence réactionnelle très efficace de synthèse du Milnacipran par ouverture de la lactone **M-2** par LiNEt<sub>2</sub>, suivie de la formation d'un azide et d'une hydrogénation catalytique. Le rendement obtenu sur ces trois dernières étapes est de 75%.

Le rendement global de cette synthèse du (+)-Milnacipran est de 50 %.

Schéma 151. Synthèse du (+)-Milnacipran à partir de la (R)-épichlorhydrine **M-4**.



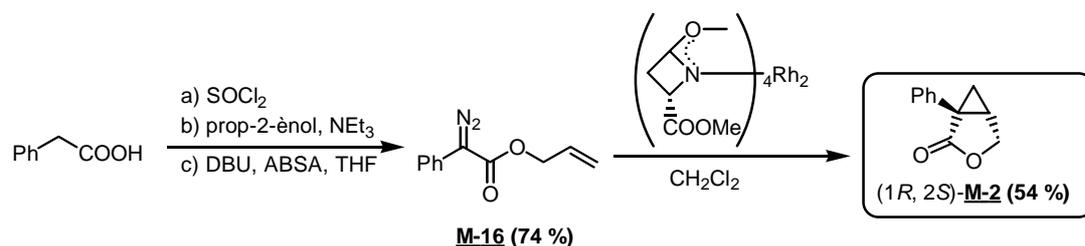
c) Synthèse de Doyle

En 2001, Doyle *et coll.*<sup>11</sup> décrivent la synthèse de la lactone **M-2** préparée par une séquence réactionnelle courte à partir de l'acide benzoïque (schéma 152).

L'étape clef de cette synthèse est la réaction énantiosélective de cyclopropanation catalytique du phényldiazoacétate **M-16** par un catalyseur chiral de carboxamide de dirhodium(II).

Le rendement global de la synthèse de la lactone **M-2** est de 40 %.

Schéma 152. Synthèse du Milnacipran à partir de l'acide benzoïque.

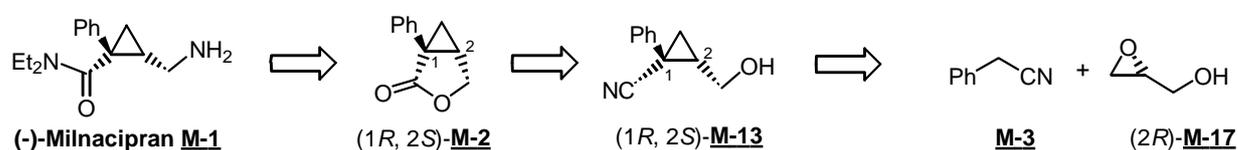


Pour la suite de la synthèse du (-)-Milnacipran, Doyle utilise la synthèse développée par Shuto *et coll.* présentée au schéma 151.

## C. Stratégie de synthèse du Milnacipran

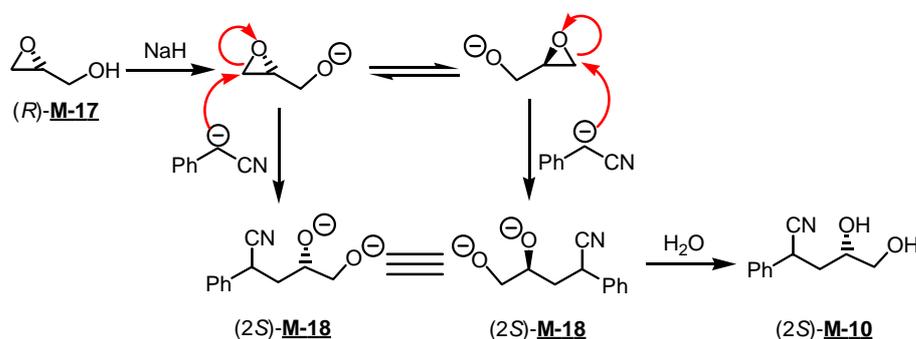
Dans le cadre d'une étude portant sur la synthèse du Milnacipran énantiomériquement pur, nous avons étudié une approche visant à obtenir en un pot, à partir du (*R*)-glycidol commercial **M-17**, un intermédiaire avancé de la synthèse : le (1*R*, 2*S*)-2-hydroxyméthyl-1-phényl-1-cyanocyclopropane **M-13** (schéma 153). Ce composé peut être ensuite transformé en lactone (1*R*,2*S*)-**M-2** quantitativement par les méthodes explicitées plus haut (schémas 150 et 151).

Schéma 153. Nouvelle stratégie envisagée pour la synthèse du Milnacipran.



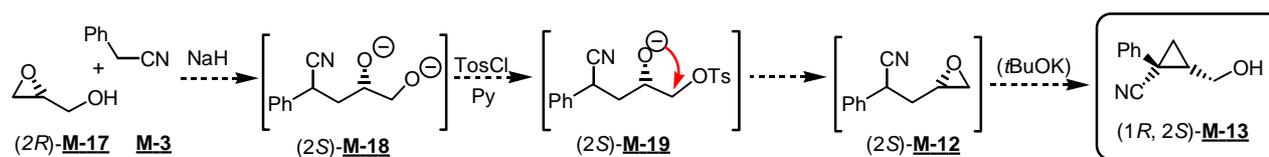
Par rapport à la voie utilisant l'épichlorhydrine, le glycidol possède l'avantage majeur de ne pas avoir deux sites électrophiles conduisant à la formation des deux époxydes de chiralité opposée. Dans le cas du glycidol, l'attaque de l'anion du phénylacétonitrile en position 1 ou 3 sur l'alcoolate du (*R*)-glycidol ne permet d'obtenir qu'un seul des énantiomères : le dialcoolate du (2*S*)-4-cyano-4-phénylbutan-1,2-diol **M-18** (schéma 154).

Schéma 154. Addition de l'anion du phénylacétonitrile sur l'alcoolate du (*R*)-glycidol.



L'addition lente de chlorure de tosyloxy sur le dialcoolate (2S)-**M-18** devrait permettre la formation intermédiaire du tosylate (2S)-**M-19**, qui, dans les conditions réactionnelles, cyclise spontanément pour former l'époxyde (2S)-**M-12** (schéma 155). L'utilisation d'un excès de base engagée au départ, ou le traitement du milieu réactionnel par une base telle que *t*-BuOK, devrait ensuite permettre la formation du cyclopropane (1R, 2S)-**M-13**, comme cela était le cas dans la méthode développée par Mioskowski *et coll.* au schéma 150.<sup>6</sup>

Schéma 155. Synthèse « one pot » du cyclopropane (1R, 2S)-**M-13**.



## D. Synthèse du Milnacipran à partir du (*R*)-glycidol

### 1. Ouverture du glycidol sans activation

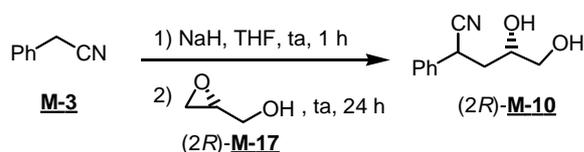
Nous avons dans un premier temps mis au point la première étape d'ouverture de l'époxyde (tableau 26).

Pour ces réactions, deux équivalents de base sont au minimum nécessaires. En effet, un premier équivalent permet de générer l'anion du phénylacétonitrile et un deuxième équivalent est consommé pour arracher le proton du glycidol.

Différentes conditions ont été testées :

Le glycidol a été additionné tout d'abord sur un milieu réactionnel contenant 1 équivalent de phénylacétonitrile en présence de 2 équivalents de NaH (tableau 26, entrée 1), puis sur un milieu réactionnel contenant 2 équivalents d'anion du phénylacétonitrile (tableau 26, entrée 3), et enfin sur un milieu contenant un excès de 3 équivalents de l'anion du phénylacétonitrile (tableau 26, entrée 3).

**Tableau 26. Ouverture du glycidol sans activation.**



Entrée	$\text{Ph-CH}_2\text{-CN}$	NaH	$\text{Oxirane-OH}$	Résultats
1	1 éq.	2 éq.	1 éq.	Rendements faibles
2	2 éq.	2 éq.	1 éq.	30 %
3	3 éq.	3 éq.	1 éq.	<b>45 %</b>

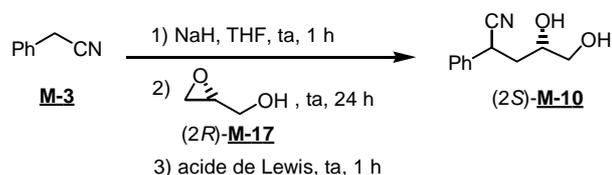
Le meilleur rendement obtenu à température ambiante est de 45 % en utilisant 3 équivalents de l'anion dérivé du cyanure de benzyle.

## 2. Ouverture du glycidol avec activation par un acide de Lewis

Une autre possibilité, pour favoriser l'ouverture de l'époxyde, est l'activation par un acide de Lewis.<sup>12-14</sup>

En se plaçant dans les meilleures conditions obtenues précédemment, deux acides de Lewis ont été testés :  $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$  et  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ .

**Tableau 27. Ouverture du glycidol par le phénylacétonitrile en présence d'acides de Lewis.**

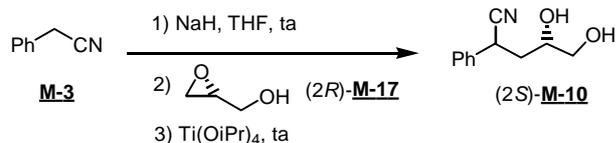


Entrée	$\text{Ph-CH}_2\text{-CN}$	NaH		Acide de Lewis	Résultats
1	3 éq.	3 éq.	1 éq.	1 éq. $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$	Dégradation
2	3 éq.	3 éq.	1 éq.	1 éq. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	<b>91 %</b>

L'activation par le tétraisopropoxyde de titane a permis d'obtenir 91 % de rendement en diol (2S)-**M-10**, tandis que le trifluorure de bore n'a fourni que des produits de dégradation dans les conditions réactionnelles testées (tableau 27, entrées 1 et 2).

## 3. Optimisation des conditions d'ouverture du glycidol par activation avec $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$

Une étude de l'influence des quantités de réactifs engagées dans la réaction d'ouverture de l'époxyde en présence  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  a ensuite été effectuée, ainsi qu'une optimisation des temps de réaction (tableau 28).

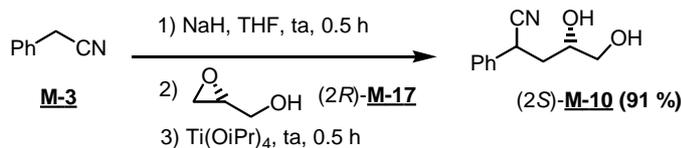
**Tableau 28. Ouverture du glycidol par le phénylacétonitrile en présence de Ti(OiPr)<sub>4</sub>.**

Entrée	Ph-CH <sub>2</sub> -CN	NaH	T °C, t		Ti(OiPr) <sub>4</sub>	T °C, t	Résultats
1	1 éq.	2 éq.	ta, 1 h	1 éq.	1 éq.	ta, 1 h	49 %
2	2 éq.	2 éq.	ta, 1 h	1 éq.	1 éq.	ta, 1 h	61 %
3	3 éq.	3 éq.	ta, 1 h	1 éq.	1 éq.	ta, 1 h	91 %
<b>4</b>	<b>3 éq.</b>	<b>3 éq.</b>	<b>ta, 0.5 h</b>	<b>1 éq.</b>	<b>1 éq.</b>	<b>ta, 0.5 h</b>	<b>91 %</b>

L'addition du glycidol sur un milieu réactionnel contenant 1 équivalent de phénylacétonitrile en présence de 2 équivalents de NaH (tableau 28, entrée 1), et sur un milieu contenant 2 équivalents d'anion du phénylacétonitrile (tableau 28, entrée 2) a donné des rendements inférieurs à celui obtenu avec un milieu réactionnel contenant un excès de 3 équivalents de l'anion du cyanure de benzyle (tableau 28, entrée 3).

Il a aussi été possible de diviser par deux, les temps de réaction de formation de l'anion du phénylacétonitrile de la réaction de couplage en présence de Ti(OiPr)<sub>4</sub> (tableau 28, entrée 4).

Le meilleur rendement obtenu est de 91 %, en utilisant 3 équivalents de l'anion dérivé du phénylacétonitrile, préformé par un traitement par NaH à température ambiante pendant 30 minutes. La réaction de couplage a ensuite lieu avec 1 équivalent de glycidol et de Ti(OiPr)<sub>4</sub> à température ambiante pendant 30 min (schéma 156).

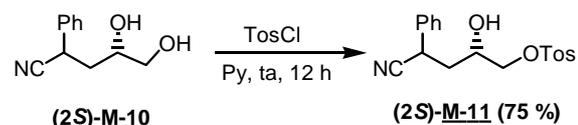
**Schéma 156. Ouverture du glycidol par activation avec Ti(OiPr)<sub>4</sub>.**

#### 4. Monotosylation régiosélective du diol (2S)-M-10

Il est possible de convertir l'alcool primaire de façon régiosélective en tosylate (2S)-M-11, avec 75 % de rendement (schéma 157).

Cette sélectivité est due à la différence de réactivité entre les deux alcools primaire et secondaire, ainsi qu'au problème d'encombrement stérique de la position 2.

Schéma 157. Monotosylation régiosélective du diol (2S)-M-10.

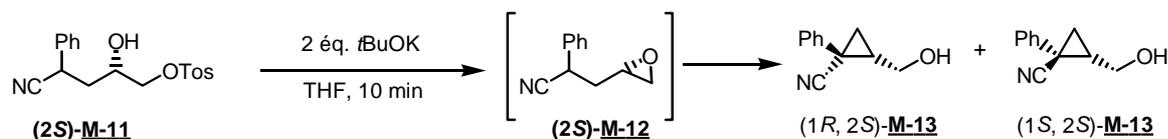


#### 5. Réaction de cyclopropanation

En présence d'une base telle que *t*BuOK, le tosylate (2S)-M-11 forme intermédiairement un époxyde (2S)-M-12, qui cyclise spontanément en cyclopropane M-13 (schéma 150).

Une étude de l'influence de la température sur la sélectivité de la réaction de cyclopropanation a été effectuée (tableau 29).

Tableau 29. Réaction de cyclopropanation à partir du tosylate M-11.



Entrée	Base utilisée	Température	(1R, 2R)- <u>M-13</u>	(1R, 2R)- <u>M-13</u>
1	<i>t</i> BuOK solide	+ 20 °C	76 %	21 %
2	<b><i>t</i>BuOK solide</b>	<b>0 °C</b>	<b>84 %</b>	<b>16 %</b>
3	<i>t</i> BuOK solide	- 5 °C	82 %	18 %
4	<i>t</i> BuOK solide	-20 °C	82 %	13 %
5	<i>t</i> BuOK solide	-55 °C	-	-
6	<i>t</i> BuOK 1M dans le THF	0 °C	75 %	25 %

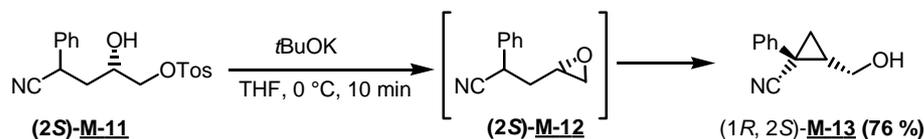
La meilleure sélectivité de formation du composé *cis* est obtenue à une température de 0°C (tableau 29, entrée 2).

Au delà et en deçà de cette température, une diminution de la sélectivité est observée (tableau 29, entrées 1, 3 et 4). A une température de - 55°C, aucune réaction de cyclopropanation n'est observée (tableau 29, entrée 5).

Expérimentalement, il a été remarqué qu'une sélectivité moins bonne est obtenue lors de l'utilisation de *t*BuOK en solution dans le THF (tableau 29, entrée 5).

En présence d'une base telle que *t*BuOK solide à une température de 0°C, il a été possible d'isoler 90 % du cyclopropane **M-13** avec un ratio *cis/trans* de 84/16, soit un rendement en produit pur (1*R*, 2*S*)-**M-13** de 76 % (schéma 158).

### Schéma 158. Réaction de cyclopropanation.



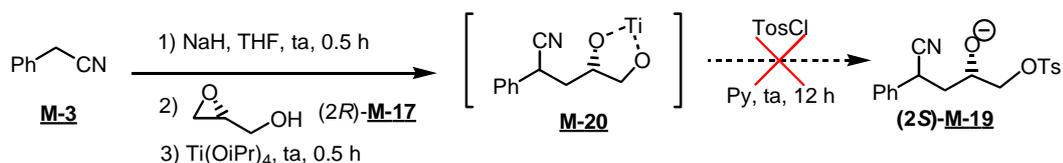
## 6. Réaction « one pot »

Les réactions « one pot » tentées sur ce système n'ont pas encore permis d'obtenir des intermédiaires avancés dans la synthèse.

En effet, l'utilisation d'acides de Lewis tels que les alcoolates de titane, forment avec le dialcoolate un complexe **M-20** très stable qui ne permet pas la formation du tosylate et bloque donc la réaction (schéma 159).

L'utilisation de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  en quantités catalytiques ou l'ouverture du glycidol sans activation mais à des températures plus élevées pourrait permettre de résoudre ce problème.

### Schéma 159. Ouverture du glycidol par activation avec $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ .



Il n'a pas été non plus possible pour le moment de réaliser « one pot » les deux étapes suivantes, c'est à dire la réaction de tosylation et directement la formation du cyclopropane par l'action d'une base (**M-10** → **M-13**). Ces études sont encore en cours au laboratoire.

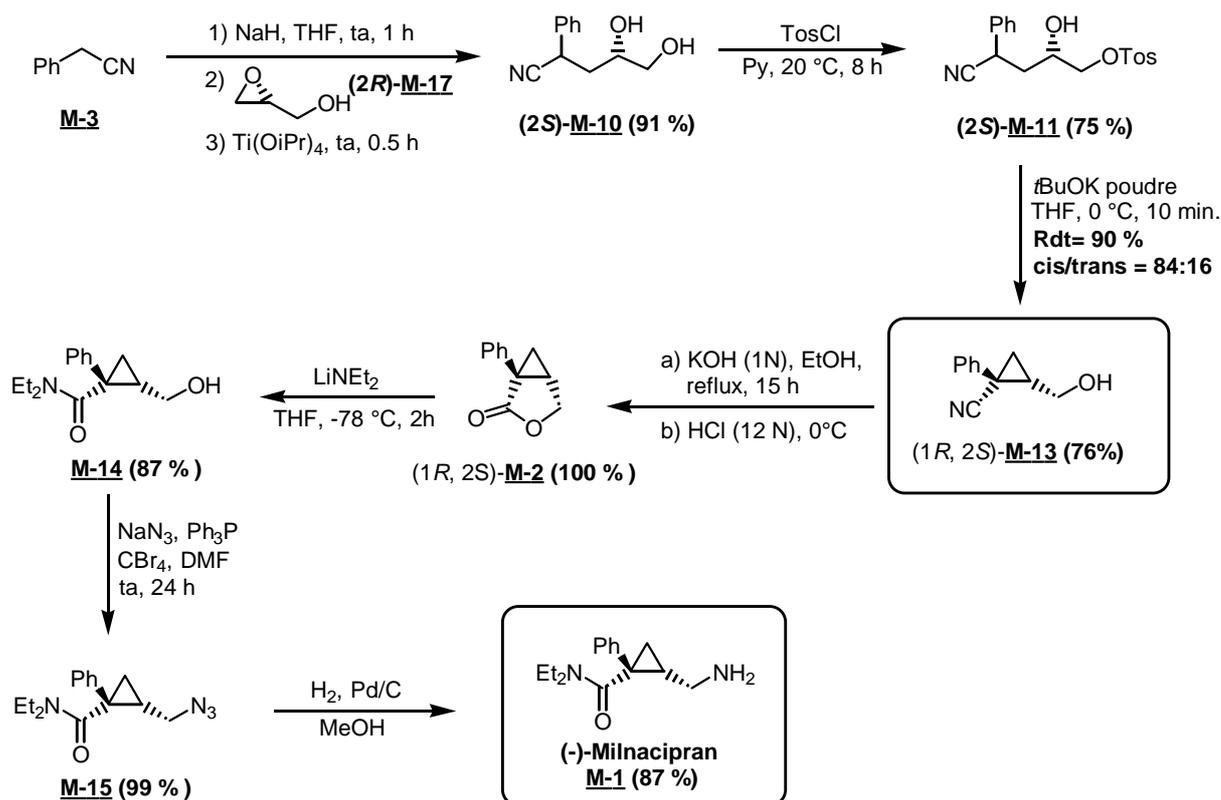
## E. Conclusion

La synthèse asymétrique du (-)-Milnacipran à partir (*R*)-glycidol a été réalisée.

L'intermédiaire clé, le (1*R*, 2*S*)-2-hydroxyméthyl-1-phényl-1-cyano-cyclopropane **M-13** a été obtenu avec un rendement global **52 %** à partir du (*R*)-glycidol commercialement disponible (schéma 160). Le Milnacipran est ensuite accessible par la séquence réactionnelle développée par Shuto<sup>9, 10</sup> (schéma 151).

**Le rendement global de la synthèse asymétrique du (-)-Milnacipran à partir du (*R*)-glycidol est de 39 %.**

**Schéma 160. Synthèse du cyclopropane (1*R*, 2*S*)-**M-13** à partir du (*R*)-glycidol.**



La réaction « one pot » de formation du cyclopropane (1*R*, 2*S*)-**M-13** à partir du glycidol n'a pu aboutir pour le moment. En effet, le complexe de titane formé avec le dialcoolate intermédiaire **M-18** est très stable et ne permet pas la réaction de tosylation.

Une étude de l'influence des quantités  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  sur l'ouverture de l'époxyde devrait être effectuée en vue de son utilisation en quantités catalytiques.

De même une étude de l'influence des températures de réaction sur l'ouverture de l'époxyde sans activation par un acide de Lewis devrait être effectuée. En effet, l'obtention d'une condensation avec de bons rendements sans activation par un acide de Lewis, pourrait permettre ensuite de réaliser la réaction « one pot » décrite aux schémas 154 et 155.

La voie de synthèse développée à partir du glycidol comporte de nombreuses similitudes avec la voie décrite par Mioskowski *et coll.*<sup>6</sup> (schéma 150).

Une très nette amélioration de la synthèse a cependant été effectuée, puisqu'il est possible d'obtenir le diol **M-10** commun aux deux synthèses avec 91 % de rendement en une étape d'une durée d'une heure, au lieu de 64% de rendement en 3 étapes d'une durée totale de 19 heures (schéma 150). De même, la cyclisation réalisée dans les conditions décrites ici, a permis d'obtenir 90 % de rendement avec un ratio de 84/16 en composé **M-13** au lieu de 68 % avec un ratio de 65/35.

Les rendements globaux de ces deux synthèses *via* le glycidol et *via* le solketal sont respectivement de 52 % et 21 %, soit une amélioration de plus de 30 % de rendement.

Une autre amélioration de la synthèse pourrait être effectuée au niveau de la cyclopropanation. En effet, la formation du cyclopropane pourrait être réalisée en présence d'un acide de Lewis oxophile et aminophile, de façon à orienter la cyclisation vers le composé *cis* possédant le groupement cyano et alcool du même côté.

Les résultats préliminaires obtenus en présence  $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)$  et  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  n'ont pas permis pour le moment d'augmenter la sélectivité de la cyclopropanation.

D'un point de vue industriel, la voie développée par Shuto<sup>9, 10</sup> reste la meilleure en terme de rendements, de facilité de mise en œuvre et surtout de coût matière, puisque la (*R*)-épichlorhydrine est de 63 % moins chère que le (*R*)-glycidol depuis quelques temps.

En effet, la production industrielle de la (*R*)-épichlorhydrine par le procédé de Jacobsen a beaucoup diminué le prix de revient. Les inconvénients majeurs de l'épichlorhydrine restent sa toxicité et sa sensibilité à l'humidité.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

---



1. Shuto, S., Takada, H., Mochizuki, D., Tsujita, R., Hase, Y., Ono, S., Shibuya, N., Matsuda, A.; *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2964;
2. Spencer, C. M., Wilde, M. I.; *Drugs*, **1998**, 56, 405;
3. Moret, C., Charveron, M., Finberg, J. P. M., Cozinier, J., Briley, M.; *Neuropharmacology*, **1985**, 24, 1211;
4. Bonnaud, B., Cousse, H., Mouzin, G., Briley, M., Stenger, A., Fauran, F., Couzinier, J.-P.; *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 318;
5. Mouzin, G., Cousse, H., Bonnaud, B.; *Synthesis*, **1978**, 304;
6. Mioskowski, C., Doris, E.; *résultats non publiés*, **1994**,
7. Pallavicini, M., Valoti, E., Piccolo, O.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1751;
8. Jurczak, J., Pikul, S., Bauer, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 42, 447;
9. Shuto, S., Ono, S., Hase, Y., Kamiyama, N., Takada, H., Yamashita, K., Matsuda, A.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 915;
10. Shuto, S., Ono, S., Hase, Y., Kamiyama, N., Matsuda, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 641;
11. Doyle, M. P., Hu, W.; *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 299;
12. Caron, M., Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1557;
13. Ahn, K. H., Kim, J. S., Jin, C. S., Kang, D. H., Han, D. S., Shin, Y. S., Kim, D. H.; *Synlett*, **1992**, 306;
14. Canas, M., Poch, M., Vergaguer, X., Moyano, A., Pericas, M. A., Riera, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6931;

## **CONCLUSION GENERALE**

---



Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis le développement et une meilleure compréhension de réactions impliquant la chimie du chrome(III).

Ils ont également permis la synthèse de différentes molécules d'intérêt biologique en collaboration avec les Laboratoires Pierre Fabre.

Lors de notre étude sur la chimie du chrome(III), nous avons été confronté à des problèmes de reproductibilité. Ceci nous a conduit à mettre au point des méthodes de préparation de chlorure chromeux par réduction du chlorure chromique par du manganèse et par le tétrahydure d'aluminium lithium, ainsi que par oxydation de chrome métal par HCl sec généré in situ.

Les résultats obtenus par ces différentes méthodes sont restés inférieurs au meilleur résultat observé avec un chlorure chromeux commercial (STREM), sauf dans le cas de la réduction du chrome(III) par un hydrure, où des tests de reproductibilité doivent encore être effectués.

Lors de la mise au point des méthodes de préparation de chlorure chromeux, une nouvelle réactivité des vinylidènes carbénoïdes de chrome(III) en présence de triéthylamine a été mise en évidence. Elle ouvre une nouvelle voie d'accès aux alcools propargyliques à partir d'un trihalogénure d'alcane géminé.

Le mécanisme de cette réaction se décompose en trois étapes principales : la formation d'un vinylidène carbénoïde de chrome(III), puis d'un alcynyl-chrome(III), et enfin la condensation sur un aldéhyde pour former l'alcool propargylique correspondant.

L'alcynyl-chrome(III) peut être obtenu à partir du vinylidène carbénoïde par deux mécanismes faisant intervenir dans un cas, un réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechel, et dans l'autre cas, une élimination directe de HCl sur le vinylidène carbénoïde.

L'étude mécanistique effectuée pour le moment a confirmé le passage du mécanisme par la voie de FBW, mais n'a pas permis d'écarter la possibilité d'une compétition avec l'élimination directe de HCl.

Au cours de cette étude, deux autres voies de synthèses d'alcools propargyliques ont pu être mises en évidence :

- Ils peuvent être obtenus en deux étapes par une réaction de couplage entre un trichloroalcane géminé et un aldéhyde, suivie par une réaction d'élimination de HCl par une base forte. La synthèse d'alcools allyliques  $\alpha$ -chlorés, a déjà été décrite sur un grand nombre de trichloroalcanes géminaux avec divers aldéhydes au laboratoire, et offre donc une alternative à la synthèse « one pot » développée en présence de triéthylamine.
- La synthèse d'alcools propargyliques est aussi possible par le couplage d'alcynes vrais avec des aldéhydes en présence du couple  $\text{CrCl}_2/\text{NEt}_3$ .

Par ailleurs, des études effectuées sur le 2,2,2-trichloroéthanol et ses dérivés ont permis d'accéder à de nouvelles voies de synthèses, et pour chacune de ces nouvelles réactions, les mécanismes ont été étudiés :

- La réaction mettant en jeu le 2,2,2-trichloroéthanol avec un aldéhyde en présence de  $\text{CrCl}_2$  et de  $\text{LiI}$  permet la synthèse d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés de stéréochimie *E*.
- La réaction des éthers du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$ , permet d'obtenir les éthers correspondants au 2-chloroéthénol de stéréochimie *Z*.
- La réaction des esters du 2,2,2-trichloroéthanol en présence de  $\text{CrCl}_2$  permet la formation des esters correspondants du 1-chloroéthénol.

La réaction de couplage du trichloroéthanol et de ses dérivés avec un aldéhyde n'a pas lieu, ou alors dans de faibles proportions en présence de chlorure chromeux et sans iodure de lithium.

Dans le cas des dérivés benzylique et benzoyle du trichloroéthanol, il a été montré que le mécanisme de réarrangement de l'espèce monochromée sous la forme d'un carbène est plus rapide que l'insertion d'une nouvelle molécule de chrome qui conduit au couplage.

On peut donc supposer que ce phénomène est identique dans le cas du trichloroéthanol non protégé, expliquant ainsi les rendements faibles en produit de couplage. Le produit majoritaire serait alors le chloroacétaldéhyde. La vérification de cette hypothèse est en cours au laboratoire.

En parallèle de ces travaux, la réactivité particulière des trichloroalcane secondaires  $\beta$ -halogénés a été étudiée. En présence de chrome(II) et d'aldéhyde, il se forme des produits de couplage de type alcool homoallylique possédant un chlore en position 1 sur la double liaison.

Le mécanisme réactionnel est totalement différent de celui des trichloroalcane primaires et secondaires non halogénés en position  $\beta$ . Il passe par la formation intermédiaire d'un allyl-chrome(III) qui s'additionne alors directement sur l'aldéhyde pour former majoritairement des alcools homoallyliques.

Cette addition sans réarrangement de l'allyl-chrome(III) est un comportement inhabituel par rapport aux réactions de NHK classiques.

Enfin, le traitement d'aldéhydes par le tétrachlorure de carbone en présence de chlorure chromeux et de iodure de lithium a été étudié. Il permet d'obtenir des dérivés de type chalcone.

L'étude mécanistique effectuée a permis de confirmer le mécanisme postulé, faisant intervenir l'insertion d'un carbène intermédiaire dans la liaison C-H de l'aldéhyde.

Lors de nos différentes études, l'influence du LiI sur la réaction a pu être mise en exergue à travers différents exemples. Il a permis d'augmenter les rendements de réactions, mais aussi de favoriser certains chemins réactionnels par rapport à d'autres.

Son mécanisme d'action exact n'est pas encore bien défini, mais il est certain que son rôle n'est pas seulement une simple solubilisation du chrome dans les solvants organiques comme décrit jusqu'à présent dans la littérature. En effet, la présence de LiI peut donner lieu à des échanges d'halogènes au niveau du trichloroéthanol ou du chlorure chromeux, formant ainsi avec l'iode de meilleurs groupes partants ou de nouveaux ligands.

Dans la deuxième partie de ces travaux, les synthèses totales de quatre produits d'intérêts biologiques ont été étudiées en collaboration avec les Laboratoires Pierre Fabre: les prostaglandines très connues  $\text{PGF}_{2\alpha}$  et  $\text{PGE}_2$ , la Rhein (traitement de l'arthrose et de l'arthrite), ainsi que le Milnacipran (antidépresseur).

Nous avons pu réaliser la synthèse totale en seulement 8 étapes de la prostaglandine  $\text{PGF}_{2\alpha}$  avec 12 % de rendement global et obtenu un intermédiaire très avancé à la synthèse de la prostaglandine  $\text{PGE}_2$ .

Nous avons aussi développé deux voies de synthèses de la Rhein et de la Diacerhein.

La première approche est basée sur un réarrangement de Fries d'un ester phénolique dibromé, suivi d'une bis-carbonylation. Elle a permis d'obtenir un rendement global de 22 % pour la Rhein et de 17 % pour la Diacerhein.

Sa transposition en milieu industriel n'a pas été rendue possible du fait de la haute température utilisée pour le réarrangement de Fries et de l'utilisation de 20 % d'un catalyseur onéreux pour la bis-carbonylation.

La seconde stratégie fait intervenir une réaction d'*ortho*-métallation d'un éther méthylique de l'isophthalamide. Elle a conduit à une synthèse totale avec un rendement global 23 % de la Rhein et de 17,5 % pour la Diacerhein.

Pour l'instant, seule la température de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  de l'*ortho*-métallation est rédhibitoire pour sa transposition en milieu industriel. Une étude de la faisabilité de la réaction d'*ortho*-métallation à des températures plus élevées devrait être effectuée.

Et enfin nous avons pu obtenir de manière très efficace l'intermédiaire clef de la synthèse du (-)-Milnacipran : le (1*R*, 2*S*)-2-hydroxyméthyl-1-phényl-1-cyano-cyclopropane avec un rendement global 52 % à partir du glycidol commercialement disponible.

Une étude complémentaire sur l'ouverture du glycidol avec un acide de Lewis en quantités catalytiques ou sans catalyseur est encore nécessaire pour la réalisation de cette synthèse « one pot ».

## **PARTIES EXPERIMENTALES**

---

---



## **Indications Générales**

---

---



## Solvants et Réactifs

Les solvants anhydres utilisés ont été préparés par distillation en continu sous argon en présence de leurs agents déshydratants respectifs :

Solvant	Déshydratant
THF	sodium/benzophénone
Ether	sodium/benzophénone
Dichlorométhane	CaH <sub>2</sub>
Acétonitrile	CaH <sub>2</sub>

Les autres solvants ou co-solvant anhydres utilisés ont été préparés à partir de solvants commerciaux de qualité HPLC par ajout de sodium filé ou de tamis moléculaire 4 Å préalablement chauffé sous vide à 120°C pendant 12 h :

Fil de sodium	Tamis Moléculaire 4 Å
Benzène	Méthanol
Toluène	DMF
Xylène	Pyridine
Triéthylamine	Acétate d'éthyle
	Chloroforme
	Tétrachlorure de carbone
	HMPA

Les produits commerciaux ont été achetés auprès des fournisseurs Aldrich, Avocado, Lancaster, Acros, Fluka, Strem et ont été utilisés sans aucune purification à l'exception des composés suivants :

Composés	Méthode de purification
Benzaldéhyde	Distillation sous vide
4-Cyanobenzaldéhyde	Distillation sous vide
<i>p</i> -Tolualdéhyde	Distillation sous vide
Pipéronal	Distillation sous vide
<i>trans</i> -Cinnamaldéhyde	Distillation sous vide
Hydrocinnamaldéhyde	Distillation sous vide
<i>o</i> -Anisaldéhyde	Distillation sous vide

## Matériels et Méthodes

### Chromatographie

Les chromatographies analytiques ou préparatives sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silices Merck 0,25 mm (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 40-60  $\mu\text{m}$ , 230-400 mesh ASTM). La révélation des plaques a été effectuée par illumination ultraviolette à 254 ou 365 nm puis par pulvérisation d'un révélateur (acide phosphomolybdique, vanilline, ou ninhydrine) suivi d'un chauffage à 200°C ou par exposition de la plaque à des vapeurs d'iode. Le facteur de rétention frontal ( $R_f$ ) ainsi que la nature de l'éluant sont indiqués entre parenthèse.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées en employant de la silice Merck Kieselgel 60 (40-60  $\mu\text{m}$ , 230-400 mesh ASTM). L'éluant est précisé pour chaque purification.

### Spectroscopie Infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer 2000 FT-IR. Les échantillons ont été examinés soit en solution solide (pastille de bromure de potassium), soit en film déposé sur une pastille d'iodure de césium. Les longueurs d'ondes sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

### Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse ont été effectués par Alain Valleix du Service des Molécules Marquées du CEA de Saclay sur un appareil Finnigan 4600 quadrupôle. Le mode d'ionisation (IC : ionisation chimique, IE : impact électronique) est indiqué entre parenthèse suivis par la liste des pics de masse ( $m/z$ ) détectés, de leur attribution respective et de leur intensité relative à celle du pic majoritaire. Pour les composés comportant un ou plusieurs isotopes d'une abondance très caractéristique nous indiquons la répartition isotopique observée et théorique (théorique).

### Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Brücker WP-200 SY (200 MHz), équipé d'une sonde  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  5 mm (Dual) pour le carbone-13 et le proton ou d'une sonde large bande X/ $^1\text{H}$  10 mm (BB) pour le phosphore-31, et Brücker DPX 300 (300 MHz), équipé d'une sonde  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  5 mm (Dual) pour le carbone-13 ou le proton ou d'une sonde large bande à détection inverse et gradients-z 5 mm (BBigr) pour le proton et toutes les expériences de RMN bidimensionnelle. Les spectres  $^{13}\text{C}$  ont été découplés du proton pendant l'acquisition.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence dont le déplacement chimique est connu, et est utilisé à la place de la référence standard :

---

Noyau	Solvant	Référence	Déplacement chimique (ppm)
-------	---------	-----------	----------------------------

---

<sup>1</sup> H	CDCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	7,27
	MeOH <i>d4</i>	CD <sub>2</sub> HOD	3,31
	DMSO <i>d6</i>	CD <sub>2</sub> HSOCD <sub>3</sub>	2,50
	D <sub>2</sub> O	HDO	4,63
<sup>13</sup> C	CDCl <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	77,0
	MeOH <i>d4</i>	CD <sub>3</sub> OD	49,0
	DMSO <i>d6</i>	CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub>	39,7
	D <sub>2</sub> O	CD <sub>3</sub> OD	49,0

Les déplacements chimiques et les constantes de couplages  $J$  (exprimées en Hz) ont été lus directement sur le spectre (systèmes de spins du premier ordre). Les abréviations suivantes ont été utilisées :

<b>s</b>	singulet	<b>q</b>	quadruplet
<b>d</b>	doublet	<b>quin</b>	quintuplet
<b>t</b>	triplet	<b>m</b>	multiplet

Le signe des constantes de couplage spécifié dans les descriptions de spectres de RMN n'a pas été déterminé expérimentalement. Celui-ci correspond au signe généralement observé pour la structure considérée. Dans les cas limites, la valeur absolue de la constante de couplage est explicitement indiquée par la notation mathématique  $|J|$ .

Les attributions des signaux des spectres ont été effectuées dans la mesure du possible, par comparaison aux données de la littérature, ou à des molécules de structure voisine, ou encore grâce à des expériences complémentaires (DEPT135, irradiations, COSY, HMBC, HMQC, NOESY).

La numérotation des atomes d'un composé donné n'est pas forcément liée à la nomenclature de celui-ci, mais se réfère à l'exploitation des spectres RMN. Cependant, pour faciliter la lecture, les molécules qui possèdent le même squelette, conservent la numérotation de la première molécule décrite dans la série. Pour les spectres RMN du proton, le numéro attribué à un proton correspond au numéro du carbone qui le porte (par exemple : protons H<sub>3</sub> portés par C<sub>3</sub>).

## Température de Fusion

Les températures de fusion ( $T_f$ ) ont été mesurées à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert-Jung modèle Thermo Galen.

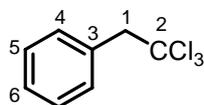


## **Partie Expérimentale de la Chimie du Chrome**

---

---



**A-16 (2, 2, 2-Trichloroéthyl)-benzène**

$C_8H_7Cl_3$   
209,50 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

\*Référence : thèse de Rachid Baati : "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

**MODE OPERATOIRE\***

Dans 150 mL de DMF anhydre, sont dissous 5,00 mL (42,2 mmol, 1 éq.) de bromure de benzyle et 5,05 mL (63,3 mmol, 1,5 éq.) de chloroforme. On ajoute ensuite à 0°C par petite portion, 2,52 g (63,3 mmol, 1,5 éq.) d'hydruure de sodium à 60 %. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante jusqu'à consommation totale du réactif de départ. Lorsque la réaction est terminée, on ramène le milieu à 0°C puis on rajoute 150 mL d'une solution aqueuse de HCl à 5 %. On extrait deux fois avec 75 mL d'hexane. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice fournit 8,49 g de composé **A-16** (40,5 mmol, 96 %)\* d'une huile jaune claire. On isole également 401 mg du composé **A-23** (2,32 mmol, 4 %). Nous n'avons pas réussi à reproduire ces résultats. Le meilleur rendement obtenu a été de 59 %.

**ANALYSES\***

CCM :  $R_f = 0,95$  (éluant : hexane).

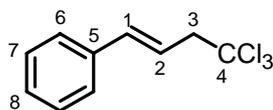
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,62-7,31 (m, 5 H, H<sub>4-2</sub>), 3,95 (s, 2 H, H<sub>1</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 132,9 (C<sub>3</sub>), 131,3 (C<sub>4</sub>), 128,1 (C<sub>5</sub>), 128,0 (C<sub>6</sub>), 99,1 (C<sub>2</sub>), 59,5 (C<sub>1</sub>).

IR ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>) : 3090, 3035, 2928, 1496, 1456, 1428, 1206, 1032, 946, 854, 772, 740.

SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 210, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 227.

### **A-16'** (4, 4, 4-Trichloro-but-1-ényl)-benzène



$C_{10}H_9Cl_3$   
235,54 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune pâle

\*Référence : thèse de Rachid Baati : "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

### **MODE OPERATOIRE\***

Le même mode opératoire décrit lors de la transformation du bromure de benzyle en (2, 2, 2-trichloroéthyl)-benzène **A-16** est utilisé à partir de 4,29 g (21,8 mmol, 1 éq.) de bromure de cinnamyl, de 2,59 mL (32,7 mmol, 1,5 éq.) de chloroforme et de 1,31 g (32,7 mmol, 1,5 éq.) de NaH à 60 % dans 75 mL de DMF. On obtient ainsi 4,47 g (18,9 mmol, **87 %**)\* d'une huile jaune pâle.

Nous n'avons pas réussi à reproduire ces résultats. Le meilleur rendement obtenu a été de 30 %.

### **ANALYSES\***

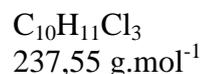
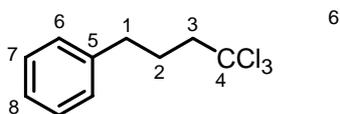
**CCM** :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,55-7,21 (m, 5 H, H<sub>6-7</sub>), 6,69 (d,  $J(H_1-H_2) = 15,5$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 6,37 (dt,  $J(H_2-H_1) = 15,5$  Hz,  $J(H_2-H_3) = 7,2$  Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 3,59 (d,  $J(H_3-H_2) = 7,2$  Hz, 2 H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 136,8 (C<sub>5</sub>), 136,2 (C<sub>1</sub>), 128,6 (C<sub>6</sub>), 128,1 (C<sub>2</sub>), 126,5 (C<sub>7</sub>), 121,3 (C<sub>8</sub>), 98,7 (C<sub>4</sub>), 58,1 (C<sub>3</sub>).

**IR (v en cm<sup>-1</sup>)** : 3084, 3060, 2913, 1655, 1496, 1449, 1428, 1214, 1029, 965, 843, 786, 708.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** : [M-HCl] = 198, [M+H]<sup>+</sup> = 236.

**A16'' (4, 4, 4-Trichloro-butyl)-benzène**

Huile jaune

\*Référence : thèse de Rachid Baati : "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

**MODE OPERATOIRE\***

Dans 5 mL de méthanol anhydre sont dissous 1,5 g (6,4 mmol, 1 éq.) de (4, 4, 4-trichloro-but-1-ényl)-benzène **A-16'**. A la solution homogène, on additionne 100 mg de charbon contenant 10% de Pd(0) en masse. Le milieu réactionnel est ensuite placé dans une atmosphère de dihydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche. Après une demi-heure d'agitation à température ambiante, on filtre sur célite. Le filtrat est évaporé à sec pour conduire à 1,5 g (6,4 mmol, **100 %**)\* d'une huile jaune.

**ANALYSES\***

CCM :  $R_f = 0,9$  (éluant : hexane).

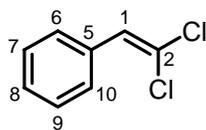
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,40-7,15 (m, 5 H,  $\text{H}_{6-8}$ ), 2,82-2,66 (m, 4 H,  $\text{H}_1, \text{H}_3$ ), 2,25-2,02 (m, 2 H,  $\text{H}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 141,3 ( $\text{C}_5$ ), 129,1 ( $\text{C}_6$ ), 128,9 ( $\text{C}_7$ ), 126,8 ( $\text{C}_8$ ), 100,5 ( $\text{C}_4$ ), 55,1 ( $\text{C}_3$ ), 34,9 ( $\text{C}_1$ ), 28,4 ( $\text{C}_2$ ).

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3086, 3064, 2961, 1602, 1496, 1454, 788, 750, 698.

SM (IC  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$ ,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 255$ .

**A-23 (2, 2-Dichloro-vinyl)-benzène**



$C_8H_6Cl_2$   
173,04 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

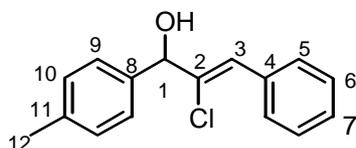
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,98$  (éluant : hexane).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,50-7,40 (m, 2 H, H<sub>6</sub> et H<sub>10</sub>), 7,30-7,20 (m, 3 H, H<sub>7-9</sub>), 6,87 (s, 1 H, H<sub>1</sub>).

**IR (v en cm<sup>-1</sup>)** : 3085, 2928, 1564, 1485, 1425, 1180, 1032, 946, 885.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** :  $[M+NH_4]^+ = 191$ .

**A36 (Z)-2-Chloro-1,3-diphényl-prop-2-èn-1-ol**

$C_{16}H_{15}ClO$   
258,7 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**Mode de préparation du chlorure chromeux****Procédure A :** réduction de  $CrCl_3$  par  $Mn^0$ 

On place dans un ballon sous argon, 323 mg de  $CrCl_3$  (2,0 mmol, 6 équ.) et 56 mg de  $Mn^0$  (1,0 mmol, 3 équ.) dans 3 mL de  $CH_3CN$ . On place alors la réaction sous ultrason pendant quelques minutes jusqu'à ce que le milieu réactionnel devient gris et très visqueux. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 min puis et évaporé à sec. On obtient alors le chlorure chromeux sous la forme d'une poudre grise. Ce chrome(II) est ensuite engagé dans la réaction de couplage.

**Procédure B :** réduction de  $CrCl_3$  par LAH

On place dans un ballon sous argon, 323 mg de  $CrCl_3$  (2,0 mmol, 6 équ.) dans 5 mL de THF. A 0°C, 38,8 mg de  $LiAlH_4$  (1 mmol, 3 équ.) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité à 50 °C pendant 1 h. Après retour à la température ambiante, on obtient alors le chlorure chromeux sous forme d'une suspension noire dans le THF utilisé directement pour la réaction de couplage.

**Procédure C :** oxydation de  $Cr^0$  par HCl sec généré in situ

On place dans un ballon sous argon, 323 mg de  $CrCl_3$  (2,0 mmol, 6 équ.) et 365 mL de chlorure d'acétyle (5,1 mmol, 15 équ.) dans 5 mL de THF. On additionne alors lentement 0,2 mL de méthanol (6,1 mmol, 18 équ.) en maintenant la température du milieu réactionnel à 20 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h puis et évaporé à sec. On obtient alors le chlorure chromeux sous la forme d'une poudre grise claire. Ce chrome(II) est ensuite engagé dans la réaction de couplage.

**Mode opératoire générale de la réaction de couplage :**

Dans une suspension de 250 mg (2,0 mmol, 6 équ.) de chlorure chromeux à température ambiante dans 5 mL de THF sous argon, on additionne 150  $\mu$ L de *p*-tolualdéhyde (1,35 mmol, 4 équ.) et 71,1 mg de (2,2,2-trichloroéthyl)-benzène **A-16** (0,34 mmol, 1 équ.). Le milieu réactionnel est agitée pendant 12 h à température ambiante, puis on décompose la combinaison chromique par

une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (5 mL) diluée à 5 %. On extrait avec 2 portions d'éther, puis la phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtré sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (95/5 hexane/éther) fournit **A-36** sous la forme d'un solide incolore.

CrCl <sub>2</sub> utilisé	Meilleur résultat observé
Commercial	80 % <sup>a</sup>
Procédure A	47 % <sup>a</sup>
Procédure B	90 % <sup>b</sup>
Procédure C	46 % <sup>a</sup>

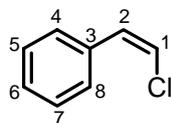
<sup>a</sup> rendement isolé. <sup>b</sup> rendement estimé par RMN.

## ANALYSES

**CCM** :  $R_f = 0,35$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,70-7,29 (m, 10 H, H<sub>5-7</sub>, H<sub>9-11</sub>), 7,00 (s, 1 H, H<sub>3</sub>), 5,46 (d,  $J(\text{H}_1\text{-OH}) = 5$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 2,40 (s, 3 H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 140,2 (C<sub>8</sub>), 134,7 (C<sub>4</sub>), 134,1 (C<sub>3</sub>), 131,7 (C<sub>10</sub>), 129,3 (C<sub>6</sub>), 128,6 (C<sub>9</sub>), 128,3 (C<sub>5</sub>), 128,2 (C<sub>7</sub>), 128,1 (C<sub>11</sub>), 125,5 (C<sub>2</sub>), 78,1 (C<sub>1</sub>), 23,8 (C<sub>12</sub>).

**A-37 (Z)-2-Chloro-vinyl-benzène**

$C_8H_7Cl$   
138,59 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

**MODE OPERATOIRE**

Produit secondaire obtenu lors de la formation de **A-36** ou par addition d'eau sur le vinylidène carbénoïde correspondant **A-49**.

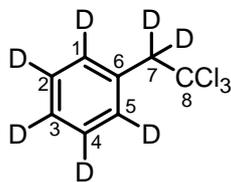
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,98$  (éluant : hexane).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,55-7,25 (m, 5 H, H<sub>4-8</sub>), 6,65 (d,  $J(H_2-H_1) = 8$  Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 6,28 (d,  $J(H_1-H_2) = 8$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 135,2 (C<sub>3</sub>), 129,5 (C<sub>2</sub>), 128,7 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>), 127,9 (C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>), 126,6 (C<sub>6</sub>), 118,7 (C<sub>1</sub>).

SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z :  $[M+H]^+ = 140$ .

**A-53 (2, 2, 2-Trichloro-1,1-perdeutéro-éthyl)-benzène**

$C_8D_7Cl_3$   
216,5 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune

\*Référence : thèse de Rachid Baati : "*Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*", Doctorat en sciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

**MODE OPERATOIRE**

Dans 50 mL de CCl<sub>4</sub> anhydre, on dissout 2,5 mL (23,6 mmol, 1 éq.) de toluène perdeutééré. On ajoute ensuite 4,19 g (23,6 mmol, 1 éq.) de NBS et 50 mg d'AIBN. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux de CCl<sub>4</sub> pendant 8h. A la fin de la réaction, on ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée à sec. Le bromure de benzyle perdeutééré est obtenu avec un rendement quantitatif brut. Pour la préparation du trichloroalcane **A-53** correspondant, on utilise la même procédure que celle décrite pour la synthèse du composé **A-16**, à partir de (23,6 mmol, 1 éq.) de bromure de benzyle perdeutééré, 5,75 mL (35,4 mmol, 1,5 éq.) de CHCl<sub>3</sub> et 1,42 g (35,4 mmol, 1,5 éq.) de NaH, et l'on obtient 4,6 g (21,2 mmol, **90 %**)\* d'une huile jaune.

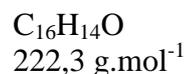
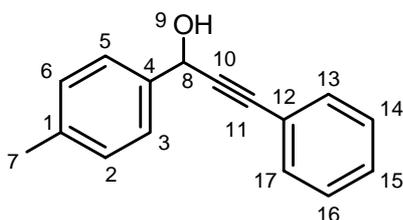
**ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,95 (éluant : hexane).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 132,5-124,5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 99,7 (C<sub>8</sub>), 59,4 (C<sub>7</sub>).

IR (ν en cm<sup>-1</sup>) : 3078, 2958, 1496, 1465, 1435, 854, 772, 740.

SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 218.

**A-44****MODE OPERATOIRE**

Dans une suspension de 368 mg de  $\text{CrCl}_2$  (3 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on additionne 0,85 mL de triéthylamine anhydre (6 mmol, 12 éq.), puis une solution de 60  $\mu\text{L}$  de *p*-tolualdéhyde (0,5 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de THF et enfin une solution de 105 mg de (2, 2, 2-trichloroéthyl)-benzène **C-16** (0,5 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de THF. Le milieu réactionnel est agitée pendant 12 h à température ambiante, puis on décompose la combinaison chromique par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (5 mL) diluée à 5 %. On extrait avec 2 portions d'éther, puis la phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtré sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (95/5 hexane/éther) fournit 95 mg un mélange **A-44/A-36** (95/5) soit un rendement en **A-44** de 79 %.

**ANALYSES**

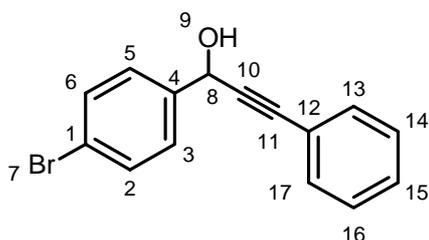
**CCM** :  $R_f = 0,35$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,42-7,08 (m, 9 H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{15}$ ,  $\text{H}_{16}$ ,  $\text{H}_{17}$ ), 5,54 (s, 1 H,  $\text{H}_8$ ), 2,43 (s, 1 H,  $\text{H}_9$ ), 2,26 (s, 3 H,  $\text{H}_7$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 138,18 ( $\text{C}_1$ ), 137,76 ( $\text{C}_4$ ), 131,69, 129,26, 128,46, 128,22, 126,67 ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ ), 122,45 ( $\text{C}_{12}$ ), 88,90 ( $\text{C}_{11}$ ), 86,37 ( $\text{C}_{10}$ ), 64,86 ( $\text{C}_8$ ), 21,12 ( $\text{C}_7$ ).

**SM (TOF)  $m/z$**  :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 245$ .

### A-58



$C_{15}H_{11}BrO$   
287,2 g.mol<sup>-1</sup>

### MODE OPERATOIRE

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour A-44 avec le 4-bromobenzaldéhyde (93 mg, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient 150 mg de mélange A-58/A-59 (88/12), soit un rendement en A-58 de **90 %**.

### ANALYSES

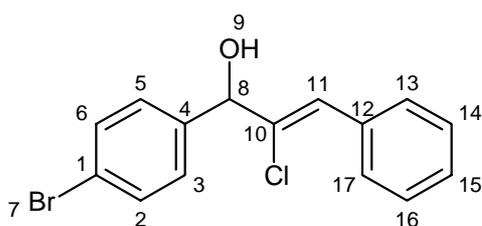
CCM :  $R_f = 0,34$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,43-7,33 (m, 6 H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>), 7,27-7,18 (m, 3 H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>15</sub>), 5,53 (s, 1 H, H<sub>8</sub>), 2,64 (s, 1 H, H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 139,53 (C<sub>4</sub>), 131,67 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 128,73, 128,37, 128,31 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>), 122,32 (C<sub>12</sub>), 122,03 (C<sub>1</sub>), 88,14 (C<sub>11</sub>), 86,89 (C<sub>10</sub>), 64,31 (C<sub>8</sub>).

SM (TOF) m/z : [M+Na]<sup>+</sup> = 310

### A-59

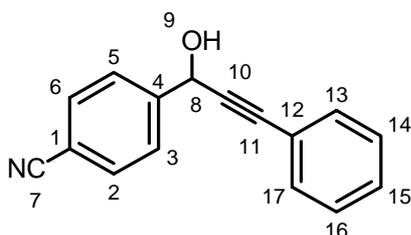


$C_{15}H_{12}BrClO$   
323,6 g.mol<sup>-1</sup>

### ANALYSES

CCM :  $R_f = 0,34$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,45-7,14 (m, 9 H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>), 6,84 (s, 1 H, H<sub>11</sub>), 5,26 (s, 1 H, H<sub>8</sub>), 2,64 (s, 1 H, H<sub>9</sub>).

**A-60**

$C_{16}H_{11}NO$   
233,3 g.mol<sup>-1</sup>

solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-44** avec le 4-cyanobenzaldéhyde (66 mg, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient 90 mg de mélange **A-60/A-61** (85/15), soit un rendement en **A-60** de 64 %.

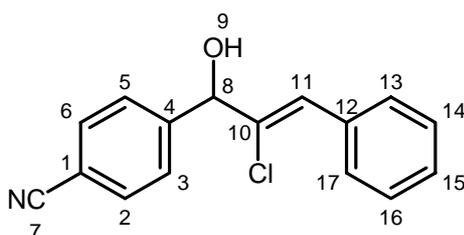
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,15$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,63-7,52 (m, 4 H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>), 7,37-7,33 (m, 2 H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 7,27-7,21 (m, 3 H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 5,64 (s, 1 H, H<sub>8</sub>), 3,09 (s, 1 H, H<sub>9</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 145,64 (C<sub>4</sub>), 132,33, 131,15 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>17</sub>), 128,89, 128,32, 127,19 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>), 121,74 (C<sub>12</sub>), 118,58 (C<sub>2</sub>), 111,75 (C<sub>1</sub>), 87,52 (C<sub>11</sub>), 87,28 (C<sub>10</sub>), 64,01 (C<sub>8</sub>).

SM (TOF) m/z : [M+Na]<sup>+</sup> = 256

**A-61**

$C_{16}H_{12}ClNO$   
269,7 g.mol<sup>-1</sup>

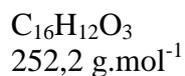
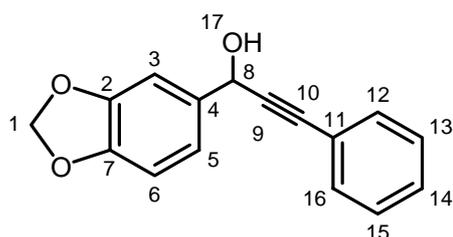
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,15$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,63-7,22 (m, 9 H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>), 6,90 (s, 1 H, H<sub>11</sub>), 5,39 (s, 1 H, H<sub>8</sub>), 3,09 (s, 1 H, H<sub>9</sub>).

SM (TOF) m/z : [M+Na]<sup>+</sup> = 292

## A-62



## MODE OPERATOIRE

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour A-44 avec le pipéronal (77 mg, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient 98 mg de mélange A-62/A-63 (99/1), soit un rendement en A-62 de 78 %.

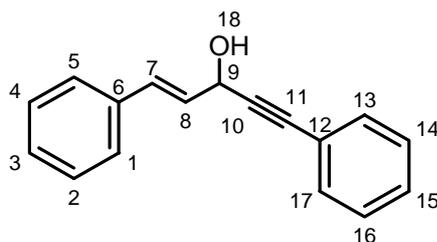
## ANALYSES

CCM :  $R_f = 0,25$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,51-7,37 (m, 2 H,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 7,35-7,31 (m, 3 H,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{16}$ ), 7,14-7,06 (m, 2 H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 6,82 (d, 1 H,  $^3J(\text{H}_6-\text{H}_5) = 7,82 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_6$ ), 5,98 (s, 2 H,  $\text{H}_1$ ), 5,61 (s, 1 H,  $\text{H}_8$ ), 2,38 (s, 1 H,  $\text{H}_{17}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 147,8, 147,71 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_7$ ), 131,73, 128,62, 128,29 ( $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{16}$ ), 120,40 ( $\text{C}_{11}$ ), 108,16, 107,45 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ), 101,20 ( $\text{C}_1$ ), 88,64 ( $\text{C}_{10}$ ), 86,55 ( $\text{C}_9$ ), 64,89 ( $\text{C}_8$ ).

SM (TOF)  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 275$

**A-64**

$C_{17}H_{14}O$   
234,3 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-44** avec le cinnamaldéhyde (66 mg, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient 75 mg de mélange **A-64/A-65** (99/1), soit un rendement en **A-64** de **64 %**.

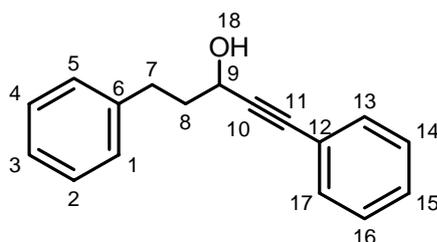
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,32$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,40-7,36 (m, 2 H, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>), 7,32-7,30 (m, 2 H, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 7,24-7,16 (m, 6 H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 6,73 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub>) = 10,49 Hz, H<sub>7</sub>), 6,28 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>9</sub>) = 4,02 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub>) = 10,49 Hz, H<sub>8</sub>), 5,18 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>9</sub>-H<sub>8</sub>) = 4,02 Hz, H<sub>9</sub>), 2,43 (s, 1 H, H<sub>18</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 136,02(C<sub>6</sub>), 131,91, 131,69, 128,53, 128,25, 128,02, 127,98, 126,76 (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>), 122,32 (C<sub>12</sub>), 87,94 (C<sub>10</sub>), 86,33 (C<sub>11</sub>), 63,32 (C<sub>9</sub>).

SM (TOF) m/z : [M+Na]<sup>+</sup> = 257.

**A-66**

$C_{17}H_{16}O$   
236,3 g.mol<sup>-1</sup>

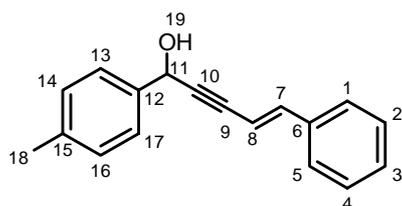
**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même que celui décrit pour **A-44** avec l' hydrocinnamaldéhyde (67 mg, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient 72 mg un mélange assez complexe dont le rapport est estimé à **A-66/A-67** (75/25), soit un rendement en **A-66** de **22 %**.

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,33$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,38-7,18 (m, 10 H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>), 4,35-4,29 (m, 1 H, H<sub>9</sub>), 2,96-2,80 (m, 2 H, H<sub>7</sub>), 2,24-2,10 (m, 2 H, H<sub>8</sub>).

**A-68**

$C_{18}H_{16}O$   
248,3 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

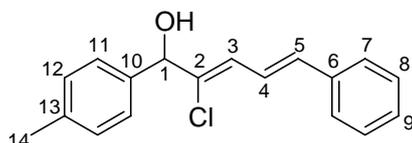
On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-44** avec le (4, 4, 4-trichloro-but-1-ényl)-benzène **A-16'** (118 mg, 0,5 mmol, 1 équ.) et le *p*-tolualdéhyde (60 mg, 0,5 mmol, 1 équ.). On obtient 124 mg de mélange **A-68/A-69** (97/3), soit un rendement en **A-68** de **95 %**.

**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,30$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm)** : 7,51-7,10 (m, 9 H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>), 6,74 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*(H<sub>7</sub>-H<sub>8</sub>) = 10,76 Hz, H<sub>7</sub>), 6,72 (d, 1 H, <sup>3</sup>*J*(H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub>) = 10,76 Hz, H<sub>8</sub>), 5,36 (s, 1 H, H<sub>11</sub>), 2,57 (s, 1 H, H<sub>19</sub>), 2,40 (s, 3 H, H<sub>18</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm)** : 138,07, 137,14, 136,75, 136,05, 135,87 (C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>15</sub>), 129,20, 128,64, 128,17, 126,71, 126,59 (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>), 125,79, 123,22 (C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>), 77,07 (C<sub>11</sub>), 21,15 (C<sub>18</sub>).

**A-69**

$C_{17}H_{15}ClO$   
284,5 g.mol<sup>-1</sup>

Solide incolore

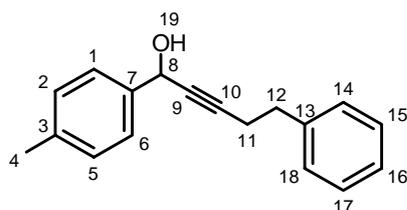
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,30$  (éluants : hexane/éther : 8/2).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 7,55-7,25 (m, 10 H, H<sub>11-13</sub>, H<sub>7-9</sub>), 7,13 (dd, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>5</sub>) = 16 Hz, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub>) = 11 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 6,75 (d, *J*(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 16 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 6,70 (d, *J*(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 11 Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 5,41 (d, 1 H, H<sub>1</sub>), 2,40 (s, 3 H, H<sub>14</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 140,1 (C<sub>10</sub>), 136,7 (C<sub>6</sub>), 136,1 (C<sub>4</sub>), 135,8 (C<sub>2</sub>), 128,7 (C<sub>3</sub>), 128,5 (C<sub>11</sub>), 128,3 (C<sub>7</sub>), 128,2 (C<sub>12</sub>), 126,7 (C<sub>8</sub>), 126,6 (C<sub>13</sub>), 126,1 (C<sub>9</sub>), 77,6 (C<sub>1</sub>), 21,15 (C<sub>14</sub>).

**SM (TOF) m/z** : [M+Na]<sup>+</sup> = 307.

**A-70**

$C_{18}H_{18}O$   
250,3 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-44** avec le (4,4,4-trichloro-butyl)-benzène **A-16'** (119 mg, 0,5 mmol, 1 éq) et le *p*-tolualdéhyde (60  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 éq.). On obtient **A-70** avec un rendement isolé de **56 %** et **A-71** avec un rendement isolé de 5 %.

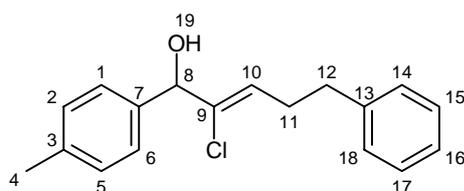
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,32$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,45-7,21 (m, 9 H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 5,43 (s, 1 H, H<sub>8</sub>), 2,93 (t, 2 H,  $^3J(H_{11}-H_{12}) = 7,08$  Hz, H<sub>11</sub>), 2,64 (t, 2 H,  $^3J(H_{12}-H_{11}) = 7,08$  Hz, H<sub>12</sub>), 2,41 (s, 3 H, H<sub>4</sub>), 2,36 (s, 1 H, H<sub>19</sub>).

**RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 140,44 (C<sub>3</sub>), 138,18, 137,87 (C<sub>7,13</sub>), 129,09, 128,43, 128,32, 126,53, 126,24 (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 86,40 (C<sub>9</sub>), 80,90 (C<sub>10</sub>), 64,47 (C<sub>8</sub>), 34,81 (C<sub>4</sub>), 21,09, 20,90 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>).

**SM (TOF) m/z** :  $[M+Na]^+ = 273$ .

**A-71**

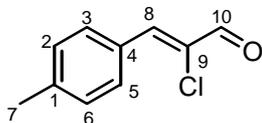
$C_{18}H_{19}ClO$   
286,80 g.mol<sup>-1</sup>

**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,32$  (éluant : hexane/éther : 8/2).

**RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,38-7,17 (m, 9 H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 5,99 (t, 1 H,  $^3J(H_{10}-H_{11}) = 6,84$  Hz, H<sub>10</sub>), 5,27 (d, 1 H,  $^3J(H_8-H_{19}) = 3,9$  Hz, H<sub>8</sub>), 2,81 (dt, 2 H,  $^3J(H_{11}-H_{12}) = 7,02$  Hz,  $^3J(H_{11}-H_{10}) = 6,84$  Hz, H<sub>11</sub>), 2,64 (t, 2 H,  $^3J(H_{12}-H_{11}) = 7,02$  Hz, H<sub>12</sub>), 2,39 (s, 3 H, H<sub>4</sub>), 2,29 (d, 1 H,  $^3J(H_{19}-H_8) = 3,9$  Hz, H<sub>19</sub>).

**SM (TOF) m/z** :  $[M+Na]^+ = 309$ .

**A-72 E- $\alpha$ -chlorocinnamaldéhyde**

$C_{10}H_9OCl$   
 $180.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile jaune clair.

**MODE OPERATOIRE**

Dans un tube, à une solution de  $CrCl_2$  (310,0 mg, 2,6 mmol, 6 éq.) dans l'acétate d'éthyle anhydre (5 mL), sont ajoutés à température ambiante et sous argon, le *p*-tolualdéhyde (50  $\mu\text{L}$ , 0,42 mmol, 1 éq.) et le 2,2,2-trichloroéthanol (40,3  $\mu\text{L}$ , 0,42 mmol, 1 éq.). Le tube est scellé et la solution est agitée à 65 °C pendant 8 h. Le milieu réactionnel est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et extrait par de l'éther. Après lavage à la saumure et une solution saturée de  $Na_2S_2O_3$ , les phases organiques sont séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées sur Florisil et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther/hexane : 1/9). On obtient alors 21 mg d'un mélange (1 :1) de *E*- $\alpha$ -chloro-*p*-méthylcinnamaldéhyde **A-72** (soit 14 % de rendement) et de *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** (soit 16 % de rendement).

**ANALYSES DE A-72**

**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 9,50 (s, 1 H,  $H_{10}$ ), 7,88 (d, 2 H,  $J(H_2-H_3) = 8,1 \text{ Hz}$ ,  $H_2$ ,  $H_6$ ), 7,52 (s, 1 H, 1  $H_7$ ), 7,30 (d, 2 H,  $J(H_3-H_5) = 8,1 \text{ Hz}$ ,  $H_3$ ,  $H_5$ ), 2,43 (s, 3 H,  $H_7$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 186,6 ( $C_{10}$ ), 145,6 ( $C_8$ ), 142,4 ( $C_1$ ), 131,3, 129,6, 128,6 ( $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ), 131,1 ( $C_4$ ), 127,8 ( $C_9$ ), 21,6 ( $C_7$ ).

**SM (IC)  $m/z$**  :  $[M+H]^+ = 181$ .

**A-82 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol**



$\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_3\text{OH}$   
151,5 g.mol<sup>-1</sup>  
liquide incolore  
P<sub>eb</sub>=152 °C

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 2,2,2-chloroéthanoate de méthyl (3 mL, 24,4 mmol, 1 éq.) dans 100 mL de diéthyléther sont additionnés 2,2 g de LiCl (50mmol, 2,5 éq.), puis par portion NaBD<sub>4</sub> (2,0 g, 50 mmol, 2,5 éq.). Le milieu réactionnel est agitée à 25 °C pendant 12 h, puis dilué lentement avec HCl (5 %) et extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées. Le produit brut est distillé sous vide (P<sub>eb</sub>=70 °C sous 45 mmHg). On obtient alors le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol (2,8 g) avec 77 % de rendement.

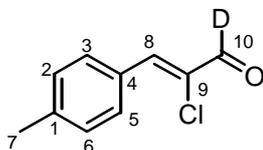
**ANALYSES**

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) :** 3,24 (sl, 1 H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm) :** 99,2 (CCl<sub>3</sub>), 75,9 (m, CD<sub>2</sub>).

**RMN <sup>2</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 46 MHz) δ (ppm) :** 4,14 (sl).

**A-85** *E*- $\alpha$ -chloro-*p*-méthylcinnam(aldéhyde-*d*)



$C_{10}H_8OCID$   
181.5 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

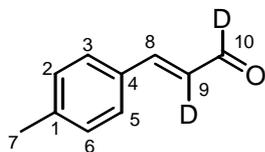
On utilise le même que celui décrit pour **A-72** avec le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-84** (64 mg, 0,42 mmol). On obtient alors 20 mg d'un mélange (1 :1) de *E*- $\alpha$ -chloro-*p*-méthylcinnam(aldéhyde-*d*) **A-85** et de *E*-*p*-méthylcinnam(aldéhyde-*d*) **A-86**, soit respectivement 9 % et 10 % de rendement.

**ANALYSES DE A-85**

**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,88 (d, 2 H,  $J(H_2-H_3) = 8,1$  Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 7,52 (s, 1 H, 1 H<sub>8</sub>), 7,30 (d, 2 H,  $J(H_3-H_5) = 8,1$  Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 2,43 (s, 3 H, H<sub>7</sub>).

**SM (IC) m/z** :  $[M+ NH_4]^+ = 199$ ,  $[M+ N_2H_7]^+ = 216$ .

**A-86** *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1,2-*d*<sub>2</sub>-al

$C_{10}H_8OD_2$   
148 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-87** avec le 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-84** (191  $\mu$ L, 2,0 mmol). On obtient alors 23 mg de mélange de *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1,2-*d*<sub>2</sub>-al **A-86** et de *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1-*d*-al **A-90** dans un rapport 2/1, soit respectivement 25 % et 12 % de rendement.

**ANALYSES DE A-86**

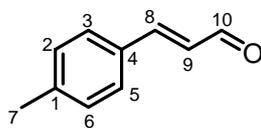
**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,47-7,20 (m, 5 H, Ar, H<sub>8</sub>), 2,38 (s, 3 H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 153,2 (C<sub>8</sub>), 142,0 (C<sub>1</sub>), 131,4 (C<sub>4</sub>), 129,9, 128,7 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 21,6 (C<sub>7</sub>).

**RMN <sup>2</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 46 MHz)  $\delta$  (ppm) : 9,62 (m, D<sub>10</sub>), 6,64 (m, D<sub>9</sub>).

**SM (IC) m/z** : [M+ NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 166, [M+ N<sub>2</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> = 183

**A-87** *E-p*-méthylcinnamaldéhyde

$C_{10}H_{10}O$   
146,2 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune clair.

**MODE OPERATOIRE**

Dans un tube, à une solution de  $CrCl_2$  (310,0 mg, 2,6 mmol, 6 éq.) et de LiI (675 mg, 5 mmol, 12 éq.) dans l'acétate d'éthyle anhydre (10 mL), sont ajoutés à température ambiante et sous argon, le *p*-tolualdéhyde (50  $\mu$ L, 0,42 mmol, 1 éq.) et le 2,2,2-trichloroéthanol (40,3  $\mu$ L, 0,42 mmol, 1 éq.). Le tube est scellé et la solution est agitée à 65 °C pendant 8 h. Le milieu réactionnel est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % et extrait par de l'éther. Après lavage à la saumure et une solution saturée de  $Na_2S_2O_3$ , les phases organiques sont séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées sur Florisil et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther/hexane : 1/9) pour donner le *E-p*-méthylcinnamaldéhyde **A-87** (23 mg) avec 37 % de rendement.

**ANALYSES**

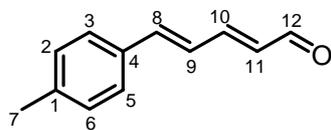
**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 9,67 (d, 1 H,  $J(H_{10}-H_9) = 8,0$  Hz,  $H_{10}$ ), 7,47-7,20 (m, 5 H, Ar,  $H_8$ ), 6,67 (dd, 1 H,  $J(H_9-H_8) = 16,0$  Hz,  $J(H_9-H_{10}) = 8,0$  Hz,  $H_9$ ), 2,38 (s, 3 H,  $H_7$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 193,8 ( $C_{10}$ ), 153,0 ( $C_8$ ), 142,1 ( $C_1$ ), 131,4 ( $C_4$ ), 129,9, 128,6 ( $C_2, C_3, C_5, C_6$ ), 127,8 ( $C_9$ ), 21,6 ( $C_7$ ).

**IR** ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ ) : 1685.

**SM (IC)**  $m/z$  :  $[M+H]^+ = 147$ .

**A-88** (E,E)-5-(4-méthylphényl)-2,4-pentadiène

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O  
172,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide jaune.

**ANALYSES**

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,3 (éluant : éther/hexane : 2/8).

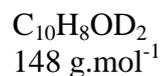
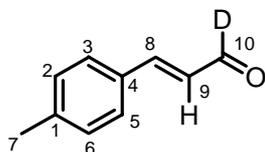
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm)** : 9,59 (d, 1 H, J(H<sub>12</sub>-H<sub>11</sub>) = 8,0 Hz, H<sub>12</sub>), 7,42-6,97 (m, 7 H, Ar, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>), 6,24 (dd, 1 H, J(H<sub>11</sub>-H<sub>10</sub>) = 15,0 Hz, J(H<sub>11</sub>-H<sub>12</sub>) = 8,0 Hz, H<sub>11</sub>), 2,36 (s, 3 H, H<sub>7</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm)** : 193,6 (C<sub>12</sub>), 152,4 (C<sub>10</sub>), 142,6 (C<sub>8</sub>), 140,1 (C<sub>1</sub>), 132,9 (C<sub>4</sub>), 131,1 (C<sub>11</sub>), 129,7-127,5 (C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 125,2 (C<sub>9</sub>), 21,4 (C<sub>7</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 1683.

**SM (IC) m/z** : [M+H]<sup>+</sup> = 173.

**A-90** *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1-*d*-al **A-90**



**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-87** avec le 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **A-84** (191  $\mu\text{L}$ , 2,0 mmol). On obtient alors 23 mg de mélange de *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1,2- $d_2$ -al **A-86** et de *E*-3-(4-méthylphényl)-2,4-propèn-1-*d*-al **A-90** dans un rapport 2/1, soit respectivement 25 % et 12 % de rendement.

**ANALYSES DE A-90**

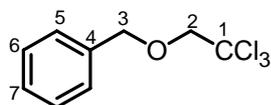
**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,47-7,20 (m, 5 H, Ar,  $H_8$ ), 6,67 (m, 1 H,  $H_9$ ), 2,38 (s, 3 H,  $H_7$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 153,2 ( $C_8$ ), 142,0 ( $C_1$ ), 131,4 ( $C_4$ ), 129,9, 128,7 ( $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ), 127,8 ( $C_9$ ), 21,6 ( $C_7$ ).

**RMN  $^2\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 46 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 9,62 (m,  $D_{10}$ ).

**SM (IC)  $m/z$**  :  $[M + \text{NH}_4]^+ = 166$ ,  $[M + \text{N}_2\text{H}_7]^+ = 183$

**A-98 (2, 2, 2-Trichloro-éthoxy-méthyl)-benzène**

$C_9H_9Cl_3O$   
 $239,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile légèrement jaune

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 4,0 mL de 2,2,2-trichloroéthanol (41,7 mmol, 1 éq.) dans 150 mL d'acétonitrile sont ajoutés 18 g de  $K_2CO_3$  (125 mmol, 3 éq.), puis goutte à goutte 7,5 mL de bromure de benzyle (62,5 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est alors porté à reflux pendant 8 h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré, puis dilué dans HCl (5 %) et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur  $MgSO_4$  et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) et fourni l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthanol **A-98** (6,6 g) avec 66 % de rendement.

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,8$  (éluants : hexane/éther : 95/5).

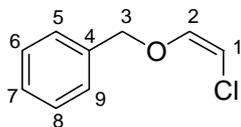
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,49-7,29 (m, 5 H,  $H_5, H_6, H_7$ ), 4,87 (s, 2 H,  $H_3$ ), 4,10 (s, 2 H,  $H_1$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 136,8 ( $C_4$ ), 128,6 ( $C_5$ ), 128,1 ( $C_7$ ), 127,7 ( $C_6$ ), 97,0 ( $C_2$ ), 82,0 ( $C_1$ ), 74,3 ( $C_3$ ).

IR ( $\nu$  en  $cm^{-1}$ ) : 3021, 3002, 2986, 1671, 1456, 1423, 1356, 795, 781, 732.

SM (IC  $NH_3$ )  $m/z$  :  $[M+H]^+ = 240$ ,  $[M+NH_4]^+ = 257$ .

### **A-101** (Z)-2-chloro-vinyloxyméthyl-benzène



C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO  
168,6 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

### **MODE OPERATOIRE**

Dans une suspension de 310 mg de CrCl<sub>2</sub> (2,5 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 100 mg (0,42 mmol, 1 éq.) d'éther benzylique du trichloroéthanol **A-98**. Le milieu réactionnel est agité pendant 8 h à 60 °C. On ajoute ensuite HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) fournit 63 mg (**89 %**) d'une huile incolore **A-101**.

### **ANALYSES**

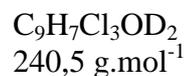
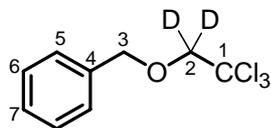
**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,90 (éluant : hexane).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 7,50-7,35 (m, 5 H, H<sub>5-9</sub>), 6,41 (d, J(H<sub>2</sub>-H<sub>1</sub>)= 4,4 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 5,19 (d, J(H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub>)= 4 Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 4,96 (s, 2 H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 145,3 (C<sub>2</sub>), 136,6 (C<sub>4</sub>), 128,8 (C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>), 128,5(C<sub>7</sub>), 127,7 (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>), 96,0 (C<sub>1</sub>), 74,7 (C<sub>3</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 3089, 2985, 2891, 1652, 1476, 1351, 1280, 895, 789.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 186.

**A-107** éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol.**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-98** avec 0,3 mL de 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **A-84** (3,1 mmol, 1 éq.), 0,6 mL de bromure de benzyle (4,7 mmol, 1,5 éq.), et 1,3 g de carbonate de potassium (9,3 mmol, 3 éq.), dans 20 mL d'acétonitrile. On obtient alors l'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **A-107** avec 66 % de rendement.

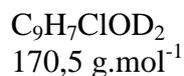
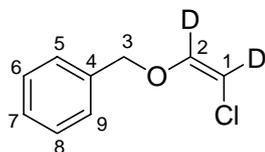
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,8$  (éluants : hexane/éther : 95/5).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,49-7,29 (m, 5 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ), 4,87 (s, 2 H,  $\text{H}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 136,6 ( $\text{C}_4$ ), 128,8 ( $\text{C}_5$ ), 128,4 ( $\text{C}_7$ ), 127,8 ( $\text{C}_6$ ), 82,0 ( $\text{C}_1$ ), 74,2 ( $\text{C}_3$ ).

**SM (IC  $\text{NH}_3$ )**  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 258$ .

**A-108** éther benzylique du *Z*-2-chloroéthén-1,2-*d*<sub>2</sub>-ol**MODE OPERATOIRE**

Dans une suspension de 310 mg de  $\text{CrCl}_2$  (2,5 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 100 mg (0,42 mmol, 1 éq.) d'éther benzylique du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-107**. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 h à 60 °C. On ajoute ensuite HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) fournit 55 mg (77 %) d'une huile incolore **A-108**.

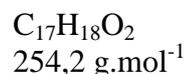
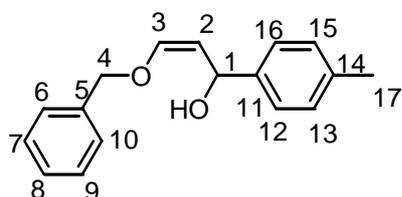
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,50-7,30 (m, 5 H, H<sub>5-9</sub>), 4,96 (s, 2 H, H<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 136,4 (C<sub>4</sub>), 128,6 (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>), 128,3 (C<sub>7</sub>), 127,5 (C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>), 74,7 (C<sub>3</sub>).

SM (IC NH<sub>3</sub>)  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 188$ .

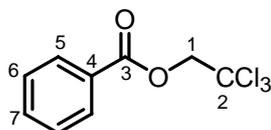
**A-109****MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de  $\text{CrCl}_2$  (1,0 g, 6,0 mmol, 6 éq.) et de LiI (1,6 g, 12 mmol, 12 éq.) dans le THF anhydre (10 mL), sont ajoutés à température ambiante et sous argon, le *p*-tolualdéhyde (470  $\mu\text{L}$ , 4 mmol, 4 éq.) et l'éther benzylique du trichloroéthanol **A-98** (240 mg, 1 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 8 h à température ambiante. On ajoute ensuite HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Le brut obtenu comporte trois produits majoritaires : les composés **A-101**, **A-109** et **A-110** avec respectivement 58 %, 30 % et 12 % de rendements basés sur un taux de conversion de 50 % estimé par RMN.

**ANALYSES DE A-109**

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 7,50-7,22 (m, 9 H,  $\text{H}_{6-10}$ ,  $\text{H}_{12-13}$ ), 6,63 (d,  $J(\text{H}_3-\text{H}_2)=4,4$  Hz, 1 H,  $\text{H}_3$ ), 4,96 (m, 1 H,  $\text{H}_2$ ), 4,93 (s, 2 H,  $\text{H}_4$ ), 4,92 (m, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 2,35 (s, 3 H,  $\text{H}_{17}$ ).

### **A-115 Benzoate du 2, 2, 2-trichloroéthanol**



$C_9H_7Cl_3O_2$   
253,5 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

### **MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 4,0 mL de 2,2,2-trichloroéthanol (41,7 mmol, 1 éq.) dans 150 mL de dichlorométhane sont ajoutés à 0 °C, 12 mL de chlorure de benzoyle (104 mmol, 2,5 éq.), puis goutte à goutte 30 mL de triéthylamine (208 mmol, 5 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 8 h, puis filtré et dilué lentement avec de l'eau puis avec une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 %) et extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane 5/95) et fourni l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol **A-115** (9,4 g) avec 89 % de rendement.

### **ANALYSES**

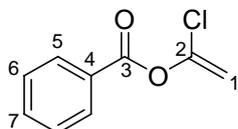
**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,85 (éluants : éther /hexane: 5/95).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 8,20-8,09 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 7,70-7,48(m, 3 H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>), 4,99 (s, 2 H, H<sub>1</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 164,4 (C<sub>3</sub>), 133,7 (C<sub>4</sub>), 130,2 (C<sub>5</sub>), 128,7 (C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>), 95,0 (C<sub>2</sub>), 74,3 (C<sub>1</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 3021, 2982, 1720, 1665, 1456, 1302, 799, 762, 735.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** : [M+H]<sup>+</sup> = 254, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 271.

**A-116 Benzoate du 1-chloroéthénol**

$C_9H_7ClO_2$   
182,6 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

**MODE OPERATOIRE**

Dans une suspension de 103 mg de  $CrCl_2$  (0.84 mmol, 2 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 106 mg (0,42 mmol, 1 éq.) l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol **A-115**. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à 25 °C. On ajoute ensuite de HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) fournit 56 mg d'un mélange **A-116/A-117** (96/4), soit un rendement en **A-116** de 70 %.

**ANALYSES DE A-116**

**CCM** :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

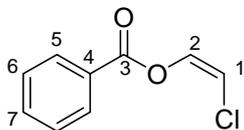
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 8,10 (d, 2 H,  $J(H_5-H_6) = 7,8$  Hz, H<sub>5</sub>), 7,68-7,40 (m, 3 H, H<sub>6-7</sub>), 5,23 (d,  $J(H_1-H_1') = 2,8$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 5,19 (d,  $J(H_1-H_1') = 2,8$  Hz, 1 H, H<sub>1'</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 162,7 (C<sub>3</sub>), 149,5 (C<sub>2</sub>), 135,4 (C<sub>7</sub>), 132,4 (C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>), 131,7 (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>), 129,1 (C<sub>4</sub>), 103,5 (C<sub>1</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 3137, 3065, 2927, 2855, 1758, 1642, 1601, 1453, 1261.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** :  $[M+NH_4]^+ = 200$ .

**A-117 Benzoate du (Z)-2-chloroéthénol**



$C_9H_7ClO_2$   
182,60 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

**MODE OPERATOIRE**

Produit secondaire observé dans la réaction de formation du composé **A-116**.

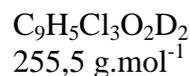
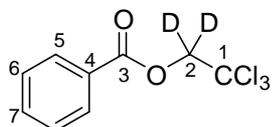
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 8,17 (d, 2 H,  $J(H_5-H_6) = 7,8$  Hz, H<sub>5</sub>), 7,73 (d,  $J(H_2-H_1) = 4,0$  Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 7,68-7,40 (m, 3 H, H<sub>6-7</sub>), 5,75 (d,  $J(H_1-H_2) = 2,8$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 162,6 (C<sub>3</sub>), 135,5 (C<sub>2</sub>), 134,2 (C<sub>7</sub>), 130,4 (C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>), 128,8 (C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>), 128,3 (C<sub>4</sub>), 104,1 (C<sub>1</sub>).

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** :  $[M+NH_4]^+ = 200$ .

**A-123** ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol.**MODE OPERATOIRE**

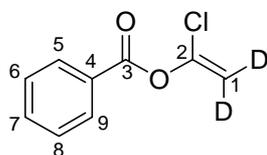
On utilise le même mode opératoire que celui décrit pour **A-115** avec 0,65 mL de 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-84** (6,7 mmol, 1 éq), 2,0 mL de chlorure de benzoyle (17 mmol, 2,5 éq.) et 4,5 mL de triéthylamine (34 mmol, 5 éq.). On obtient alors l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-123** (1,51 g) avec 89 % de rendement.

**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,85$  (éluants : éther /hexane: 5/95).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 8,20-8,09 (m, 2 H, H<sub>5</sub>), 7,70-7,48 (m, 3 H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>).

**SM (IC NH<sub>3</sub>)**  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 272$ .

**A-124**

$C_9H_5Cl O_2D_2$   
184,60 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

**MODE OPERATOIRE**

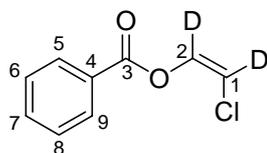
Dans une suspension de 310 mg de  $CrCl_2$  (4,2 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 107 mg (0,42 mmol, 1 éq.) l'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthan-1,1-*d*<sub>2</sub>-ol **A-123**. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à 25 °C. On ajoute ensuite de HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) fournit 53 mg d'un mélange **A-124/A-125** soit un rendement global de 69 %.

**ANALYSES DE A-124**

CCM :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 8,12 (d, 2 H,  $J(H_5-H_6) = 7,8$  Hz, H<sub>5</sub>), 7,65 (t, 1 H, H<sub>7</sub>), 7,50 (t, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z :  $[M+NH_4]^+ = 202$ ,  $[M+N_2H_7]^+ = 219$ ,  $[2M+NH_4]^+ = 386$ .

**A-125**

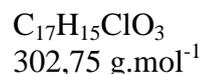
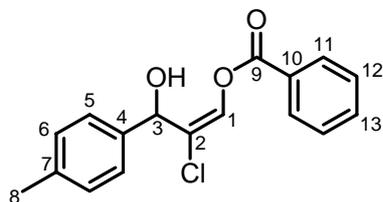
$C_9H_5Cl O_2D_2$   
184,60 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore

**ANALYSES DE A-125**

CCM :  $R_f = 0,90$  (éluant : hexane).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 8,19 (d, 2 H,  $J(H_5-H_6) = 7,8$  Hz, H<sub>5</sub>), 7,65-7,35 (m, 3 H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>).

**A-126 Benzoate du (E)-2-chloro-3-*p*-tolyl-prop-1-èn-3-ol****MODE OPERATOIRE**

Dans une suspension de 310 mg de  $\text{CrCl}_2$  (4,2 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 200  $\mu\text{L}$  de *p*-tolualdéhyde (1,68 mmol, 4 éq.) et 106 mg (0,42 mmol, 1 éq.) d'ester benzoïque du 2,2,2-trichloroéthanol **A-115**. Le milieu réactionnel est agité pendant 8 h à 25 °C. On ajoute ensuite de HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane 9/1) fournit 45 mg (60 %) de **A-116**, 19 mg (15 %) de **A-126** et 17 mg (22 %) de **A-128**.

**ANALYSES DE A-126**

CCM :  $R_f = 0,35$  (éluants : hexane/éther : 95/5).

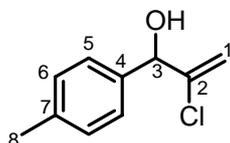
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 8,35-8,15 (m, 2 H,  $\text{H}_{11}$ ), 7,96 (s, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 7,70-7,15 (m, 7 H,  $\text{H}_{12}$ ,  $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), 5,43 (d,  $J(\text{H}_3\text{-OH}) = 5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_3$ ), 2,40 (s, 3 H,  $\text{H}_8$ ), 2,39 (d,  $J(\text{OH-H}_3) = 5 \text{ Hz}$ , 1 H, OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 160,1 ( $\text{C}_9$ ), 136,6 ( $\text{C}_1$ ), 135,1 ( $\text{C}_4$ ), 134,5 ( $\text{C}_2$ ), 133,3 ( $\text{C}_7$ ), 132,9 ( $\text{C}_{13}$ ), 132,2 ( $\text{C}_5$ ), 130,9 ( $\text{C}_6$ ), 129,6 ( $\text{C}_{12}$ ), 129,1 ( $\text{C}_{11}$ ), 118,7 ( $\text{C}_{10}$ ), 74,8 ( $\text{C}_3$ ), 20,9 ( $\text{C}_8$ ).

IR ( $\nu$  en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3472, 2924, 1741, 1667, 1601, 1514, 1452, 1264, 1178, 1149, 1121, 707.

SM (IC  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 320$ .

**A-128 2-Chloro-1-*p*-tolyl-prop-2-èn-1-ol**



$C_{10}H_{11}ClO$   
182,65 g.mol<sup>-1</sup>

Solide incolore

**MODE OPERATOIRE**

Composé isolé lors de la synthèse de **A-128**

**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,45$  (éluants : hexane/éther : 95/5).

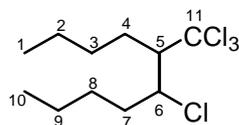
**Point de fusion** : 63-64 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,30 (d,  $J(H_5-H_6) = 8$  Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 7,14 (d,  $J(H_6-H_5) = 8$  Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 5,63 (d,  $J(H_1-H_1') = 2$  Hz, 1 H, H<sub>1</sub>), 5,43 (d,  $J(H_1-H_1') = 2$  Hz, 1 H, H<sub>1'</sub>), 5,25 (d,  $J(H_3-OH) = 5$  Hz, 1 H, H<sub>3</sub>), 2,36 (s, 3 H, H<sub>8</sub>), 2,26 (d,  $J(OH-H_3) = 5$  Hz, 1 H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 142,2 (C<sub>2</sub>), 137,2 (C<sub>4</sub>), 134,9 (C<sub>7</sub>), 132,5 (C<sub>5</sub>), 128,7 (C<sub>6</sub>), 123,6 (C<sub>1</sub>), 82,4 (C<sub>3</sub>), 21,6 (C<sub>8</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 3445, 3001, 2924, 1626, 1512, 1445, 1380, 1252, 1041, 996.

**SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z** :  $[M+NH_4]^+ = 200$ .

**A-137 5-chloro-6-trichlorométhyldécane**

$C_{11}H_{20}Cl_4$   
294,0 g.mol<sup>-1</sup>

liquide incolore

**MODE OPERATOIRE**

ATTENTION : les proportions quantités de matière/volume de la verrerie doivent être respectées car la réaction démarre très violemment.

Dans un ballon de 250 mL muni d'un puissant réfrigérant, on place 3,1 g de 5-décène (22,1 mmol, 1 éq.), 1,2 g de limaille de fer (44,2 mmol, 2 éq.), 18 mL de CCl<sub>4</sub> (176 mmol, 8 éq.) et 5 mL de DMF. Le milieu réactionnel est alors chauffé doucement jusqu'à 90 °C. Au bout de quelques minutes à cette température, la réaction démarre violemment. Cette réaction est très exothermique. Le milieu réactionnel de couleur très sombre est ensuite agité à 80 °C pendant 2 h. A température ambiante, le milieu réactionnel est alors dilué dans HCl (5 %), puis extrait avec de l'hexane très propre. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées à sec.

La purification est ensuite réalisée sur une colonne C-18 flash (H<sub>2</sub>O/EtOH 2/8) et fournit le composé **A-137** avec 48 % de rendement sous la forme d'un mélange anti/syn = 65/35

**ANALYSES**

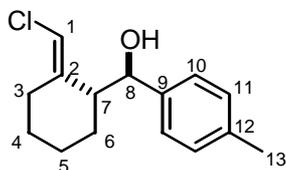
CCM : R<sub>f</sub> = 0,52 et 0,62 (éluant : H<sub>2</sub>O/EtOH 1/9 sur silice C-18)

R<sub>f</sub> = 0,55 et 0,61 (éluant : hexane sur silice)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 4,75-4,60 (m, 2 H, H<sub>6anti</sub>, H<sub>6syn</sub>), 3,08-2,9 (m, 1 H, H<sub>5anti</sub>), 2,59-2,53 (m, 1 H, H<sub>5syn</sub>), 2,3-1,2 (m, 24 H, H<sub>2anti, syn</sub>, H<sub>3anti, syn</sub>, H<sub>4anti, syn</sub>, H<sub>7anti, syn</sub>, H<sub>8anti, syn</sub>, H<sub>9anti, syn</sub>), 0,96 (t, J=7 Hz, H<sub>1anti, syn</sub>, H<sub>10anti, syn</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 104,1 (C<sub>11syn</sub>), 103,1 (C<sub>11anti</sub>), 65,4 (C<sub>5anti</sub>), 63,3 (C<sub>5syn</sub>), 62,6 (C<sub>6anti</sub>), 62,3 (C<sub>6syn</sub>), 39,0 (C<sub>7syn</sub>), 32,7 (C<sub>7anti</sub>), 32,2 (C<sub>4syn</sub>), 31,9 (C<sub>4anti</sub>), 29,4 (C<sub>3anti</sub>), 29,1 (C<sub>3syn</sub>), 28,5 (C<sub>8syn</sub>), 27,5 (C<sub>8anti</sub>), 22,9 (C<sub>2anti, syn</sub>), 22,0 (C<sub>9anti, syn</sub>), 14,0, 13,8 (C<sub>1anti, syn</sub>, C<sub>10anti, syn</sub>).

SM (IC NH<sub>3</sub>) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 295, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 312.

**A-142A** *anti*-(*Z*-2-chlorométhylène-cyclohexyl)-*p*-tolyl-méthanol

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO  
250,8 g.mol<sup>-1</sup>

Aiguilles translucides.

**MODE OPERATOIRE**Réduction de CrCl<sub>3</sub> par Mn<sup>0</sup>

On place dans un ballon sous argon, 481 mg de CrCl<sub>3</sub> (3,0 mmol, 6 éq.) et 109 mg de Mn<sup>0</sup> (2,0 mmol, 3 éq.) dans 4 mL de CH<sub>3</sub>CN. On place alors la réaction sous ultrason pendant quelques minutes jusqu'à ce que le milieu réactionnel devient gris et très visqueux. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 min puis est évaporé à sec. On obtient alors le chlorure chromeux sous la forme d'une poudre grise.

\*Ce chrome(II) est ensuite engagé dans la réaction de couplage.

Réaction de couplage

Dans une suspension de CrCl<sub>2</sub><sup>\*</sup> (3,0 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 120 µL de *p*-tolualdéhyde (1,0 mmol, 2 éq.) et 118 mg (0,5 mmol, 1 éq.) de 1-chloro-2-trichlorométhyl-cyclohexane **A-136**. Le milieu réactionnel est agité pendant 10 h à 25 °C. On ajoute ensuite de HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane 95/5) fournit 76 mg (60 %) d'un mélange de **A-142A/A-142B/A-143** (68/29/4).

Il est possible d'isoler partiellement **A-142A** (fraction de tête) avec un rendement isolé de 30 %.

**ANALYSES DE A-142A**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,3 (éluant : éther/hexane : 1/9).

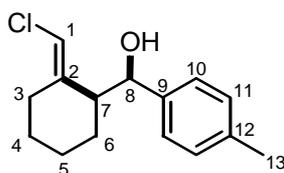
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ (ppm) : 7,26 (d, 2 H, <sup>3</sup>J(H<sub>10</sub>-H<sub>11</sub>) = 8,1 Hz, H<sub>10</sub>), 7,20 (d, 2 H, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>-H<sub>10</sub>) = 8,1 Hz, H<sub>11</sub>), 6,10 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>-H<sub>3a'</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>1</sub>), 4,75 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub>) = 10,3 Hz, H<sub>8</sub>, θ<sub>8-7</sub> = 50°), 2,80 (dt, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3a</sub>-H<sub>4</sub>) = 4,0 Hz, <sup>2</sup>J(H<sub>3a</sub>-H<sub>3a'</sub>) = 14,1 Hz, H<sub>3a</sub>), 2,44 (dt, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>7</sub>-H<sub>6</sub>) = 4,0 Hz, H<sub>7</sub>), 2,38 (s, 3 H, H<sub>13</sub>), 2,17 (ddt ~ m, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3a'</sub>-H<sub>4</sub>) = 4,8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3a'</sub>-H<sub>1</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>3a'</sub>), 1,86 (dquin, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>4a</sub>-H<sub>5</sub>) = 4,0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>4a</sub>-H<sub>3</sub>) = 4,0 Hz, <sup>2</sup>J(H<sub>4a</sub>-H<sub>4a'</sub>) = 12,8 Hz, H<sub>4a</sub>), 1,64-1,56 (m, 1 H, H<sub>5a</sub>), 1,49 (dquin, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>5a'</sub>-H<sub>4a</sub>) = <sup>3</sup>J(H<sub>5a'</sub>-H<sub>4a'</sub>) = 4,0 Hz, <sup>2</sup>J(H<sub>5a'</sub>-H<sub>5a</sub>) = 13,4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5a</sub>-H<sub>6</sub>) = 4,0 Hz, H<sub>5a'</sub>), 1,41 (qt, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>4a'</sub>-H<sub>5a'</sub>) = 4,0 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>4a'</sub>-H<sub>3a</sub>) = 4,0 Hz, <sup>2</sup>J(H<sub>4a'</sub>-H<sub>4a</sub>) = 12,8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>4a'</sub>-H<sub>3a'</sub>) = 4,8 Hz, H<sub>4a'</sub>), 1,37-1,27 (m, 2 H, H<sub>6</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 142,3 ( $\text{C}_2$ ), 139,6 ( $\text{C}_9$ ), 138,1 ( $\text{C}_{12}$ ), 129,7 ( $\text{C}_{11}$ ), 127,2 ( $\text{C}_{10}$ ), 112,3 ( $\text{C}_1$ ), 73,2 ( $\text{C}_8$ ), 51,3 ( $\text{C}_7$ ), 29,6 ( $\text{C}_6$ ), 27,0 ( $\text{C}_4$ ), 25,9 ( $\text{C}_3$ ), 22,6 ( $\text{C}_5$ ), 21,7 ( $\text{C}_{13}$ ).

**IR (v en  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3442, 2928, 2857, 1743, 1703, 1685, 1607, 1514, 1449, 1296, 1175, 1041, 890, 820, 803, 561, 509.

**SM (TOF) m/z :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 273$

**A-142 B syn-(Z-2-chlorométhylène-cyclohexyl)-p-tolyl-méthanol**



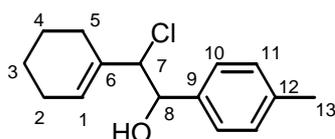
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}$   
250,8  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**ANALYSES**

**CCM :**  $R_f = 0,25$  (éluant : éther/hexane : 1/9).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 7,33 (d, 2 H,  $^3J(\text{H}_{10}-\text{H}_{11}) = 8,1$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 7,21 (d, 2 H,  $^3J(\text{H}_{11}-\text{H}_{10}) = 8,1$  Hz,  $\text{H}_{11}$ ), 6,12 (d, 1 H,  $^4J(\text{H}_1-\text{H}_{3a'}) = 1,3$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 4,81 (d, 1 H,  $^3J(\text{H}_8-\text{H}_7) = 10,3$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 3,38-3,30 (m, 1 H,  $\text{H}_{3a}$ ), 2,49-2,3 (m, 4 H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 2,30-1,80 (m, 2 H,  $\text{H}_{3a'}$ ,  $\text{H}_{4a}$ ), 1,70-0,95 (m, 5 H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_{4a'}$ ,  $\text{H}_6$ ).

**A-143 2-chloro-2-cyclohex-1-ényl-1-p-tolyl-éthanol**



$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}$   
250,8  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

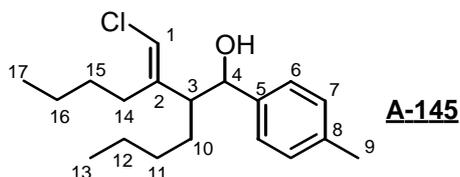
**ANALYSES**

**CCM :**  $R_f = 0,25$  (éluant : éther/hexane : 1/9).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 5,95 (s, 1 H,  $\text{H}_1$ ), 5,56 (dd, 1 H,  $^3J(\text{H}_8-\text{H}_7) = 7,8$  Hz,  $^4J(\text{H}_7-\text{H}_1) = 4,0$  Hz,  $\text{H}_7$ ), 4,50 (d, 1 H,  $^3J(\text{H}_8-\text{H}_7) = 7,8$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 2,78 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ).

**A-145****A-147**

mélange



$C_{19}H_{29}ClO$   
308,9 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**Réduction de CrCl<sub>3</sub> par Mn<sup>0</sup>

On place dans un ballon sous argon, 481 mg de CrCl<sub>3</sub> (3,0 mmol, 6 éq.) et 109 mg de Mn<sup>0</sup> (2,0 mmol, 3 éq.) dans 4 mL de CH<sub>3</sub>CN. On place alors la réaction sous ultrason pendant quelques minutes jusqu'à ce que le milieu réactionnel devient gris et très visqueux. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 min puis et évaporé à sec. On obtient alors le chlorure chromeux sous la forme d'une poudre grise.

\*Ce chrome(II) est ensuite engagé dans la réaction de couplage.

Réaction de couplage

Dans une suspension de CrCl<sub>2</sub><sup>\*</sup> (3,0 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF sous argon, on ajoute 120 µL de *p*-tolualdéhyde (1,0 mmol, 2 éq.) et 147 mg (0,5 mmol, 1 éq.) de 5-chloro-6-trichlorométhyldecane **A-137**. Le milieu réactionnel est agité pendant 10 h à 25 °C. On ajoute ensuite HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane 95/5) fournit 83 mg d'un mélange de **A-145AB/A-147** (75/25) avec un ratio entre les deux diastéréoisomère anti/syn **A-145A/A-145B** de 60 :40. (Une étude complémentaire est en cours afin de caractériser l'espèce **A-147**).

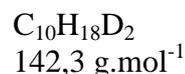
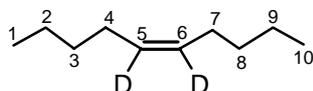
**ANALYSES du mélange A-145(a) A-147 (b)**

CCM : R<sub>f(a,b)</sub> = 0,3 (éluant : éther/hexane : 1/9).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 7,4-6,9 (m, 16 H, H<sub>6a</sub>, H<sub>6a'</sub>, H<sub>7a</sub>, H<sub>7a'</sub>, H<sub>6b</sub>, H<sub>6b'</sub>, H<sub>7b</sub>, H<sub>7b'</sub>), 6,12 (s, 1 H, H<sub>1a</sub>), 5,98 (s, 2 H, H<sub>1a'</sub>, H<sub>1b'</sub>), 5,78 (s, 1 H, H<sub>1b</sub>), 4,61 (d, 1 H, J(H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub>)=5,5 Hz, H<sub>4b</sub>), 4,47 (d, 3 H, J(H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub>)=8,8 Hz, H<sub>4a</sub>, H<sub>4a'</sub>, H<sub>4b'</sub>), 3,3 (m, 1 H, H<sub>3a</sub>), 2,0-0,7 (m, 92 H, H<sub>9a,a'</sub>,b,b' - 17a,a',b,b').

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm) : 142,8, 142,7, 141,8, 140,1, 139,9, 139,5, 137,6, 137,5, 136,9, 129,1, 129,0, 128,8, 127,0, 126,8, 126,1, 125,5, 116,4,116,2, 115,8 (C<sub>1</sub>), 75,9, 75,9, 75,7 (C<sub>4</sub>), 54,5, 52,8 (C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 48,4, 31,9, 31,1, 30,3, 29,7, 29,5, 29,3, 29,2, 29,1, 29,0, 28,9, 28,3, 27,5, 23,3, 22,9, 22,8, 22,7, 22,5, 22,4, 21,1, 21,0, 14,1, 14,0, 13,9, 13,7.

SM (TOF) m/z du mélange **A-145/A-147**: [M+Na]<sup>+</sup> = 331.

**A-167 5,6-*d*<sub>2</sub>-déc-5-ène****MODE OPERATOIRE**

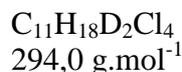
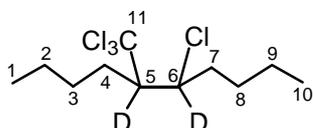
Une solution de 5 mL de 5-décyne (27,9 mmol, 1 éq.), 148 mg de Pd/CaCO<sub>3</sub>/AcOPb (catalyseur de Lindlar) et 1 mL de quinoléine (8,4 mmol, 0,3 éq.) dans 60 mL d'éther est agité pendant 90 minutes à température ambiante sous une pression de 1 bar de D<sub>2</sub> puis filtré sur célite. La phase organique est séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane) et fourni le 5,6-*d*<sub>2</sub>-déc-5-ène (3,2 g) avec 81 % de rendement

**ANALYSES**

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,95 (éluants : hexane).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 2,1-1,9 (m, 4 H, H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>), 1,4-1,2(m, 8 H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>), 1,0-0,8 (m, 6 H, H<sub>1</sub>, H<sub>10</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm)** : 142,6, 142,7, 141,8, 140,1, 139,9, 139,5, 137,6, 137,5, 136,9, 129,1, 129,0, 128,8, 127,0, 126,8, 126,1, 125,5, 116,4, 116,2, 115,8 (C<sub>1</sub>), 75,9, 75,9, 75,7 (C<sub>4</sub>), 54,5, 52,8 (C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 48,4, 31,9, 31,1, 30,3, 29,7, 29,5, 29,3, 29,2, 29,1, 29,0, 28,9, 28,3, 27,5, 23,3, 22,9, 22,8, 22,7, 22,5, 22,4, 21,1, 21,0, 14,1, 14,0, 13,9, 13,7.

**A-168** 5-chloro-6-trichlorométhyl-déc-5,6-*d*<sub>2</sub>-ane**MODE OPERATOIRE**

ATTENTION : les proportions quantités de matière/volume de la verrerie doivent être respectées car la réaction démarre très violemment.

Dans un ballon de 250 mL muni d'un puissant réfrigérant, on place 2,1 g de 5-décène (15 mmol, 1 éq.), 5 g de limaille de fer (90 mmol, 6 éq.), 35 mL de  $\text{CCl}_4$  (360 mmol, 24 éq.) et 20 mL de DMF. Le milieu réactionnel est alors chauffé doucement jusqu'à 90 °C. Au bout de quelques minutes à cette température, **la réaction démarre violemment**. Cette réaction est très exothermique. Le milieu réactionnel de couleur très sombre est ensuite agité à 80 °C pendant 4 h. A température ambiante, le milieu réactionnel est alors dilué dans HCl (5 %), puis extrait avec de l'hexane très propre. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées à sec.

La purification est ensuite réalisée sur une colonne C-18 ( $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  2/8) et fournit le composé **A-168** (2,1 g) avec un rendement de 48 %. Lors de la purification il a été possible d'isoler le diastéréoisomère *anti*-**A-168** avec un rendement de 7 % et une pureté de 90 % (déterminé par GC).

**ANALYSES DE *anti*-A-168**

CCM :  $R_f = 0,52$  et  $0,62$  (éluant :  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  1/9 sur silice C-18)  
 $R_f = 0,55$  et  $0,61$  (éluant : hexane sur silice)

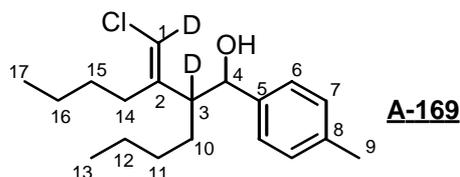
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 2,3-1,2 (m, 12 H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_9$ ), 0,96 (m,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{10}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 103,0 ( $\text{C}_{11}$ ), 65,4 (t,  $\text{C}_5$ ), 62,6 (t,  $\text{C}_6$ ), 32,6 ( $\text{C}_7$ ), 31,9 ( $\text{C}_4$ ), 29,3 ( $\text{C}_3$ ), 27,4 ( $\text{C}_8$ ), 22,9 ( $\text{C}_2$ ), 22,0 ( $\text{C}_9$ ), 14,0, 13,8 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_{10}$ ).

SM (IC  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297$ ,  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 314$ .

**A-169****A-171**

mélange



$C_{19}H_{29}ClO$   
308,9 g.mol<sup>-1</sup>

**MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que pour la synthèse du composé **A-145** en utilisant comme composé de départ le 5-chloro-6-trichlorométhyl-déc-5,6-*d*<sub>2</sub>-ane **A-168**.  
Après purification, on obtient alors un mélange de produit **A-169/A-171** (75/25).

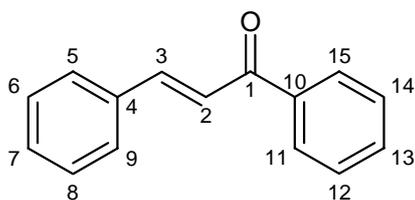
**ANALYSES du mélange A-169 A-171**

CCM :  $R_f = 0,3$  (éluant : éther/hexane : 1/9).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,4-6,9 (m, 16 H, H<sub>Ar</sub>), 4,63 (sl, 1 H, H<sub>4b</sub>), 4,47 (sl, 3 H, H<sub>4a</sub>, H<sub>4a'</sub>, H<sub>4b'</sub>), 2,0-0,7 (m, 92 H, H<sub>9a,a',b,b'</sub> - 17a,a',b,b').

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 142,7, 142,6, 141,6, 140,1, 140,0, 139,5, 137,5, 137,4, 136,9, 129,1, 129,0, 128,8, 127,0, 126,8, 126,1, 125,5, -, -, -, 75,9, 75,8, 75,6, -, -, 50,2, 31,9, 31,1, 30,3, 30,0, 29,9, 29,7, 29,5, 29,3, 28,9, 28,2, 27,4, 23,3, 22,9, 22,8, 22,7, 22,5, 22,4, 21,1, 21,0, 14,0, 13,9, 13,8.

SM (IC) m/z du mélange **A-145/A-147**: [M+Na]<sup>+</sup> = 333,

**A-172** $C_{15}H_{12}O$   
208,26 g.mol<sup>-1</sup>**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 100  $\mu$ L de benzaldéhyde (1 mmol, 1 éq.), 0,3 mL de  $CCl_4$  (3 mmol, 3 éq.) et 803 mg de LiI (6 mmol, 6 éq.) dans 5 mL de THF, est additionné à température ambiante 728 mg de  $CrCl_2$  (6 mmol, 6 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 10 h à 25 °C. On ajoute ensuite de HCl (5 %) et on extrait à l'éther. La phase organique est traitée par de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées sur Florisil et évaporée à sec. Une purification du résidu par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane 95/5) permet d'obtenir 104 mg de composé **A-172**, soit un rendement de 50 %.

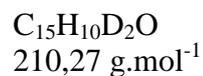
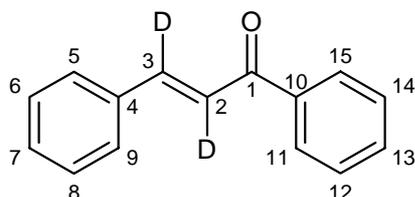
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,24$  (éluant : éther/hexane : 1/9).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 8,06-8,02 (m, 2 H, H<sub>11</sub>, H<sub>15</sub>), 7,83 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 15,64 Hz, H<sub>3</sub>), 7,69-7,42 (m, 8 H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>14</sub>), 7,55 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) = 15,64 Hz, H<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 190,08 (C1), 144,50 (C3), 137,92 (C4), 134,61 (C10), 132,56, 130,30 (C11, C15), 128,71, 128,39, 128,27, 128,24, 127,98 (C5, C6, C7, C8, C9, C12, C13, C14), 121,75 (C2).

**SM (IC) m/z** : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 226

**A-182****MODE OPERATOIRE**

On utilise le même mode opératoire que pour la synthèse du composé **A-172** en utilisant comme composé de départ le benz(aldéhyde-*d*). On obtient alors 101 mg de composé bis deutéré **A-182** soit un rendement de 48 % de rendement.

**ANALYSES**

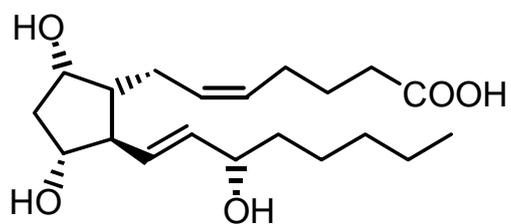
**CCM** :  $R_f = 0,24$  (éluant : éther/hexane : 1/9).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 8,04 (d,  $^3J(\text{H}_{11}\text{-H}_{12}, \text{H}_{15}\text{-H}_{14}) = 7,17 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{H}_{11}, \text{H}_{15}$ ), 7,68-7,28 (m, 8 H,  $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$ ).

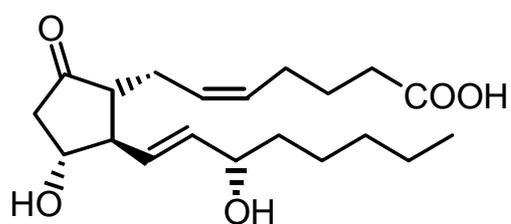
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 190,54 ( $\text{C}_1$ ), 144,20 (t,  $\text{C}_3$ ), 138,19 ( $\text{C}_4$ ), 134,78 ( $\text{C}_{10}$ ), 132,75, 130,52 ( $\text{C}_{11}, \text{C}_{15}$ ), 128,95, 128,74, 128,60, 128,20, 128,11 ( $\text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{11}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}$ ), 121,99 (t,  $\text{C}_2$ ).

## **Partie Expérimentale des prostaglandines $\text{PGF}_{2\alpha}$ et $\text{PGE}_2$**

---

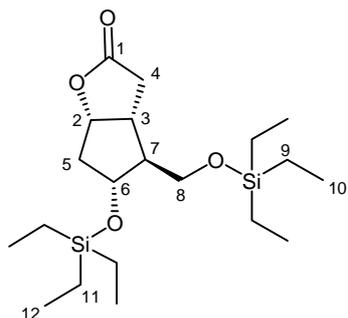


**$\text{PGF}_{2\alpha}$**



**$\text{PGE}_2$**



**P-34**

C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>  
400,7 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune claire

**Référence :** Tolstikov *et al.*, Synthesis, 940-942 (1989)

**MODE OPERATOIRE**

Une solution de diol **P-20** (2,0 g, 11,6 mmol, 1 éq.) et de chlorure de triéthylsilyle (5,5 mL, 32 mmol, 2,8 éq.) dans 20 mL de pyridine anhydre est agitée à 70 °C pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec H<sub>2</sub>O et extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice prétraitée à la NEt<sub>3</sub> (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 2/8). Rendement **P-34**: 4,55 g (93 %).

**ANALYSES**

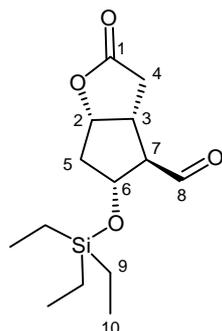
**CCM :** R<sub>f</sub> = 0,53 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) :** 4,91-4,86 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 4,09 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>5</sub>) = 9,82 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>6</sub>-H<sub>7</sub>) = 4,68 Hz, H<sub>6</sub>), 3,48 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub>) = 5,31 Hz, H<sub>8</sub>), 2,77-2,48 (m, 3 H, H<sub>7</sub>, H<sub>4</sub>), 2,23-2,40 (m, 1 H, H<sub>5b</sub>), 1,97-1,92 (m, 2 H, H<sub>5a</sub>, H<sub>3</sub>), 0,95-0,88 (m, 18 H, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>), 0,58-0,50 (m, 12 H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) :** 177,29 (C<sub>1</sub>), 84,07 (C<sub>2</sub>), 74,27 (C<sub>6</sub>), 62,35 (C<sub>8</sub>), 56,95 (C<sub>7</sub>), 40,97 (C<sub>5</sub>), 39,20 (C<sub>3</sub>), 35,50 (C<sub>4</sub>), 6,54 (C<sub>10</sub>), 4,54 (C<sub>9</sub>).

**SM (IC) m/z :** [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 418.

**P-24**



$C_{14}H_{24}O_4Si$   
284,4 g.mol<sup>-1</sup>

Huile visqueuse.

**Référence :** Tolstikov *et al.*, *Synthesis*, 940-942 (1989)

## MODE OPERATOIRE

Une solution de DMSO (0,44 mL, 6,25 mmol, 2,5 éq.) dans  $CH_2Cl_2$  anhydre est additionnée à une solution sous agitation de chlorure d'oxalyle (0,28 mL, 3,25 mmol, 1,25 éq.) à  $-60^\circ C$ . Après 2 min, une solution de **P-34** (1,00 g, 2,5 mmol, 1 éq.) dans  $CH_2Cl_2$  est additionnée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est alors agité à cette température pendant 40 min avant d'y additionner  $NEt_3$  (1,90 mL, 13,5 mmol), on laisse alors revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec  $H_2O$  et extrait avec  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de NaCl, avant d'être séchées sur  $MgSO_4$  et concentrées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice prétraitée à la  $NEt_3$  (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7). Rendement **P-24**: 440 mg (62%).

### Observations et remarques :

Cette lactone de Corey n'est pas stable doit être engagée directement dans la réaction suivante.

## ANALYSES

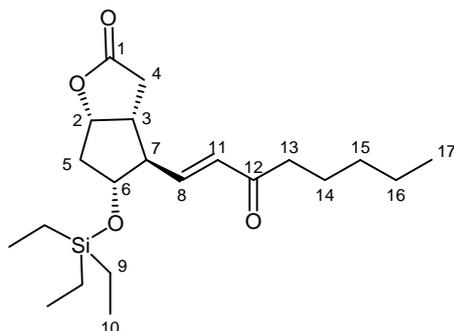
CCM :  $R_f = 0,53$  (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7)

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 9,69 (s, 1 H,  $H_8$ ), 5,03-4,98 (m, 1 H,  $H_2$ ), 4,57-4,54 (m, 1 H,  $H_6$ ), 3,38-3,29 (m, 1 H,  $H_7$ ), 2,95-2,81 (m, 2 H,  $H_3$ ,  $H_{4a}$ ), 2,53-2,45 (m, 1 H,  $H_{4b}$ ), 2,14-2,01 (m, 1 H,  $H_{5b}$ ), 1,89-1,80 (m, 1 H,  $H_{5a}$ ), 0,96-0,83 (m, 9 H,  $H_{10}$ ), 0,63-0,55 (m, 6 H,  $H_9$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 199,90 ( $C_8$ ), 176,89 ( $C_1$ ), 84,50 ( $C_2$ ), 73,75 ( $C_6$ ), 68,28 ( $C_7$ ), 41,44 ( $C_3$ ), 36,80 ( $C_5$ ), 36,02 ( $C_4$ ), 6,98 ( $C_{10}$ ), 4,87 ( $C_9$ ).

IR(v en  $cm^{-1}$ ) : 1768, 1122, 10.

SM (IC) m/z :  $[M+NH_4]^+ = 302$ .

**P-25**

$C_{21}H_{36}O_4Si$   
380,6 g.mol<sup>-1</sup>

Huile visqueuse jaune claire.

**Référence :** Blanchette *et al.*, *Tetrahedron. Lett.*, 2183-2186 (1984)

**MODE OPERATOIRE**

A une suspension de LiCl (89,0 mg, 2,1 mmol, 1,2 éq.) dans 10 mL d'acétonitrile, on additionne 0,44 mL (2,1 mmol, 1,2 éq.) de diméthyl(oxo-2-heptyl)phosphonate, puis 0,31 mL (1,8 mmol, 1 éq.) d'isopropyléthylamine. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 500 mg (1,8 mmol, 1 éq.) d'aldéhyde **P-24** dans 10 mL d'acétonitrile. Le milieu réactionnel ainsi obtenu est agité à 30 °C pendant 3h. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec H<sub>2</sub>O et extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de NaCl saturée puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> avant d'être évaporée. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice prétraitée à la NEt<sub>3</sub> (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 2/8). Rendement **P-25**: 530 mg (76 %).

**ANALYSES**

**CCM :** R<sub>f</sub> = 0,55 ( éluant : acétate d'éthyle/hexane : 4/6)

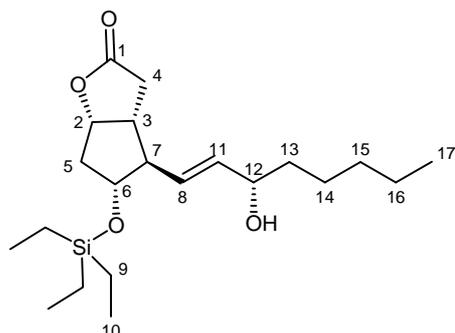
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm) :** 6,55 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>11</sub>) = 15,6 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>7</sub>) = 8,32 Hz, H<sub>8</sub>), 6,12 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>11</sub>-H<sub>8</sub>) = 15,6 Hz, H<sub>11</sub>), 4,96-4,88 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 4,12-3,96 (m, 1 H, H<sub>6</sub>), 2,81-2,63 (m, 2 H, H<sub>3</sub>, H<sub>7</sub>), 2,56-2,26 (m, 5 H, H<sub>4</sub>, H<sub>5b</sub>, H<sub>13</sub>), 2,01-1,90 (m, 1 H, H<sub>5a</sub>), 1,63-1,49 (m, 2 H, H<sub>15</sub>), 1,28-1,17 (m, 4 H, H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>), 0,92-0,81 (m, 12 H, H<sub>10</sub>, H<sub>17</sub>), 0,77-0,46 (m, 6 H, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm) :** 199,91 (C<sub>12</sub>), 176,40 (C<sub>1</sub>), 144,24 (C<sub>8</sub>), 131,28 (C<sub>11</sub>), 82,75 (C<sub>2</sub>), 77,09 (C<sub>6</sub>), 56,84 (C<sub>7</sub>), 41,84 (C<sub>3</sub>), 41,12, 40,91 (C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>), 34,65 (C<sub>4</sub>), 31,49 (C<sub>15</sub>), 23,81 (C<sub>14</sub>), 22,52 (C<sub>16</sub>), 13,99 (C<sub>17</sub>), 6,73 (C<sub>10</sub>), 4,71 (C<sub>9</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>) :** 2956, 2876, 1774, 1697, 1673, 1461, 1168, 1127.

**SM (IC) m/z :** [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 398.

**P-26**

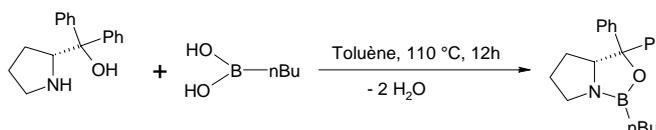


$C_{21}H_{38}O_4Si$   
382,6 g.mol<sup>-1</sup>

**Références :** Corey, *J.Org. Chem.*, 2861-2863 (1988)

**MODE OPERATOIRE**

Formation du catalyseur *n*Bu-CBS :



Un mélange de R-diphénylprolinol (1 éq.) et d'acide *n*-butylboronique (1,1 éq.) dans le toluène est chauffé à reflux pendant 16 h dans un ballon muni d'un piège à eau contenant du tamis moléculaire 4Å. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec et dilué avec du THF de façon à obtenir une solution à 0,1 M de catalyseur *n*Bu-CBS. ( **Solution A** )

Réduction de la cétone :

Dans un ballon, on place sous agitation 1 éq. de  $BH_3:THF$  et 0,1 éq. de catalyseur issu de la **solution A**. On additionne alors **goutte à goutte** une solution 1 M de cétone **4** (1 éq.) dans le THF à température ambiante. On stoppe ensuite la réaction en ajoutant **très lentement** du MeOH. Le mélange réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice prétraitée à la  $NEt_3$  (éluant : éther/hexane : 2/8). Rendement **P-26**: **90%** Ratio 15S/15R : **84:16**.

**ANALYSES**

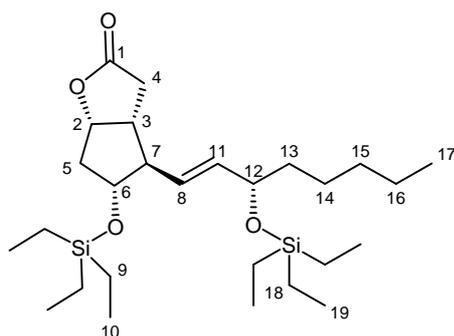
**CCM :**  $R_f(15R) = 0.40 < R_f(15S) = 0.50$  (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 5,55-5,44 (m, 2 H, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>), 4,98-4,90 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 4,09-3,93 (m, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>), 2,83-2,24 (m, 5 H, H<sub>3</sub>, H<sub>5b</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>13</sub>), 2,04-1,92 (m, 1 H, H<sub>5a</sub>), 1,49-1,26 (m, 8 H, H<sub>4</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 0,98-0,89 (m, 12 H, H<sub>10</sub>, H<sub>17</sub>), 0,58 (q, 6 H, <sup>3</sup> $J(H_9-H_{10}) = 7,82$  Hz, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 176,88 (C<sub>1</sub>), 135,38 (C<sub>8</sub>), 129,80 (C<sub>11</sub>), 83,03 (C<sub>2</sub>), 77,48 (C<sub>6</sub>), 72,51 (C<sub>12</sub>), 56,65 (C<sub>7</sub>), 42,09 (C<sub>3</sub>), 10,74 (C<sub>5</sub>), 37,33 (C<sub>13</sub>), 34,81, 31,67 (C<sub>4</sub>, C<sub>15</sub>), 25,10 (C<sub>14</sub>), 22,56 (C<sub>16</sub>), 13,97 (C<sub>17</sub>), 6,72 (C<sub>10</sub>), 4,69 (C<sub>9</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>) :** 3449, 3936, 2876, 1768, 1460, 1378.

**SM (IC) m/z :**  $[M+NH_4]^+ = 400$ .

**P-35**

$C_{27}H_{52}O_4Si_2$   
496,9 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune claire.

**MODE OPERATOIRE**

Une solution d'alcool **P-26** (200 mg, 0,52 mmol, 1 équ.) et de  $Et_3SiCl$  (0,2 mL, 1,2 mmol, 2,3 équ.) dans 1 mL de pyridine anhydre est agitée à 70 °C pendant 1 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec  $H_2O$  et extrait avec  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques sont ensuite séchées sur  $MgSO_4$  et évaporées. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice prétraité à la  $NEt_3$  (éluant : éther/hexane : 1/9). Rendement **P-35**: 235 mg (90 %).

**Observations :**

MR hétérogène : précipitation du sel de pyridine formé.

**ANALYSES**

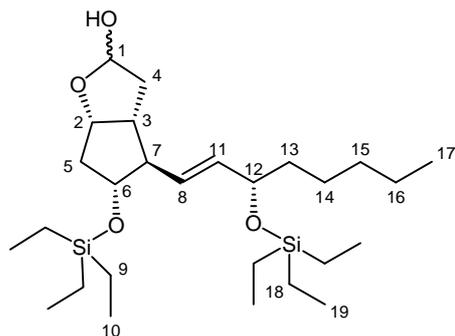
CCM :  $R_f = 0,38$  (éluant : éther/hexane : 3/7).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 5,57-5,33 (m, 2 H,  $H_8$ ,  $H_{11}$ ), 5,00-4,92 (m, 1 H,  $H_2$ ), 4,09-3,96 (m, 2 H,  $H_6$ ,  $H_{12}$ ), 2,84-2,18 (m, 5 H,  $H_3$ ,  $H_{5b}$ ,  $H_7$ ,  $H_{13}$ ), 2,05-1,95 (m, 1 H,  $H_{5a}$ ), 1,59-1,26 (m, 8 H,  $H_4$ ,  $H_{14}$ ,  $H_{15}$ ,  $H_{16}$ ), 0,99-0,91 (m, 21 H,  $H_{10}$ ,  $H_{17}$ ,  $H_{19}$ ), 0,64-0,52 (m, 12 H,  $H_9$ ,  $H_{18}$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 176,92 ( $C_1$ ), 135,54 ( $C_8$ ), 128,47 ( $C_{11}$ ), 83,34 ( $C_2$ ), 77,73 ( $C_6$ ), 72,87 ( $C_{12}$ ), 56,69 ( $C_7$ ), 42,13 ( $C_3$ ), 40,65 ( $C_5$ ), 38,31 ( $C_{13}$ ), 35,01, 31,68 ( $C_4$ ,  $C_{15}$ ), 24,90 ( $C_{14}$ ), 22,51 ( $C_{16}$ ), 13,87 ( $C_{17}$ ), 6,71, 6,58 ( $C_{10}$ ,  $C_{19}$ ), 4,87, 4,61 ( $C_9$ ,  $C_{18}$ ).

SM (IC) m/z :  $[M+NH_4]^+ = 514$ .

**P-33**



C<sub>27</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>  
498,9 g.mol<sup>-1</sup>

Huile jaune

**Référence :** Roland *et al.*, *Bull. Soc. Chim. F.*, 1149-1154 (1996)

**MODE OPERATOIRE**

A une solution de 200 mg (0,4 mmol, 1 éq.) de lactone **P-35** dans 2,5 mL de THF à -78 °C, est additionnée goutte à goutte une solution de DIBAL-H (1 M dans l'hexane, 2 mL, 2 mmol, 5 éq.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à -78 °C pendant 20 min., puis stoppé par addition de MeOH et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées avec H<sub>2</sub>O puis avec une solution de NaCl saturée et enfin séchées sur MgSO<sub>4</sub>. La phase organique est ensuite concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice prétraitée à la NEt<sub>3</sub> (éluant : éther/hexane : 2/8). Rendement **P-33**: 150 mg (75 %).

**Observations :**

Le lactol doit être conservé au froid (-15 °C).

**ANALYSES**

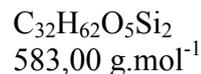
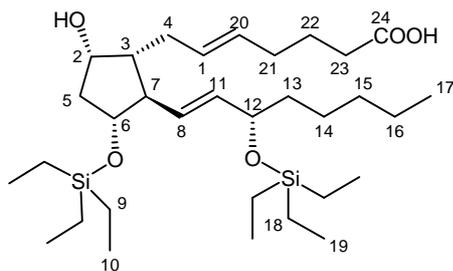
**CCM :** R<sub>f</sub> = 0,48 (éluant : éther/hexane : 4/6).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) :** 5,63-5,16 (m, 3 H, H<sub>1</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>), 4,70-4,56 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 4,03-3,63 (m, 2 H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>), 3,07, 2,76-2,73 (m, 1 H, OH), 2,50-1,93 (m, 5 H, H<sub>3</sub>, H<sub>5a</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>13</sub>), 1,80-1,65 (m, 1 H, H<sub>5b</sub>), 1,49-1,25 (m, 8 H, H<sub>4</sub>, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub>), 0,99-0,85 (m, 21 H, H<sub>10</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>19</sub>), 0,64-0,52 (m, 12 H, H<sub>9</sub>, H<sub>18</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) :** 134,58, 133,87 (C<sub>8</sub>), 130,68, 129,64 (C<sub>11</sub>), 101,42, 100,04 (C<sub>1</sub>), 84,85, 80,29, 80,18, 78,42 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 73,25, 73,16 (C<sub>12</sub>), 57,69, 56,14 (C<sub>7</sub>), 47,09, 44,57, 43,17, 41,19, 41,08, 39,22, 38,50, 38,44 (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>), 31,80 (C<sub>15</sub>), 25,11, 25,02 (C<sub>14</sub>), 22,60 (C<sub>16</sub>), 13,99 (C<sub>17</sub>), 6,83, 6,76, 6,63, (C<sub>10</sub>, C<sub>19</sub>), 4,97, 4,81, 4,48 (C<sub>9</sub>, C<sub>18</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>) :** 3419, 2955, 1668, 1461, 1239.

**SM (TOF) m/z :** [M+Na]<sup>+</sup> = 521.

**P-36**

**Référence :** Roland *et al.*, *Bull. Soc. Chim. F.*, 1149-1154 (1996).

**MODE OPERATOIRE**

Une solution de *t*-BuOK (1 M dans le THF, 0,85 mL, 0,85 mmol, 8,5 éq.) est additionnée goutte à goutte à température ambiante à une suspension de bromure de (4-carboxybutyl)triphénylphosphonium (173 mg, 0,4 mmol, 4 éq.) dans 1,5 mL de THF. L'ylure orange obtenu est laissé sous agitation pendant 5 min. Une solution de lactol **P-33** (50 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) dans 0,5 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 1 h puis traité avec un excès d'eau. La phase aqueuse est progressivement acidifiée et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporées. On obtient alors un brut sous la forme d'une huile jaune qui sera utilisé telle quelle pour les étapes suivantes.

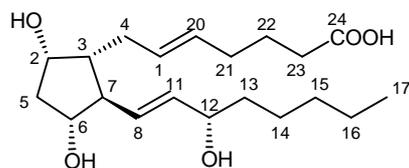
**Remarque :**

Pour la synthèse de la prostaglandine PGF<sub>2α</sub>, la phase aqueuse est directement acidifiée et extraite à l'acétate d'éthyle.

**ANALYSES**

**CCM :** R<sub>f</sub> = 0,34 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7).

## **P-1** $PGF_{2\alpha}$



$C_{20}H_{34}O_5$   
354,48  $g \cdot mol^{-1}$

Solide blanc

**Référence :** Roland *et al.*, *Bull. Soc. Chim F.*, 1149-1154 (1996)

## **MODE OPERATOIRE**

Une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1 M dans le THF, 0,5 mL, 0,5 mmol, 5 éq.) est additionnée à température ambiante à une solution du brut **P-36** dans 1 mL de THF.

Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min, puis traité par HCl 5 %. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur  $MgSO_4$ . La phase organique obtenue est ensuite concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : Hexane/AcOEt/AcOH : 2/8/1). Rendement **P-1** : 18 mg (**51 %**).

## **ANALYSES**

**CCM :**  $R_f = 0,23$  (éluant : hexane/AcOEt/AcOH : 2/8/1).

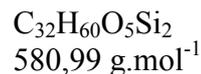
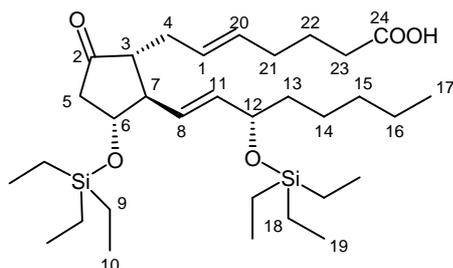
**HPLC (Zorbax C18 stablebond) :**  $t_r = 16,17$  min. (éluant :  $CH_3CN/H_2O/AcOH$  : 32/68/0.3).

La  $PGF_{2\alpha}$  doit être conservée à l'abri de la lumière.

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 5,56-5,38 (m, 4 H,  $H_1, H_8, H_{11}, H_{20}$ ), 4,87 (s, 4 H, OH), 4,17-4,05 (m, 2 H,  $H_2, H_6$ ), 3,94 (m, 1 H,  $H_{12}$ ), 2,37-2,08 (m, 8 H,  $H_4, H_{5b}, H_7, H_{21}, H_{23}$ ), 1,77-1,21 (m, 12 H,  $H_3, H_{5a}, H_{13}, H_{14}, H_{15}, H_{16}, H_{22}$ ), 0,89 (t, 3 H,  $^3J(H_{17}-H_{16}) = 6.36$  Hz,  $H_{17}$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 177,32 ( $C_{24}$ ), 134,94 ( $C_{11}$ ), 132,62 ( $C_8$ ), 129,57, 129,17 ( $C_1, C_{20}$ ), 75,4 ( $C_6$ ), 73,13 ( $C_2$ ), 72,51 ( $C_{12}$ ), 55,35 ( $C_7$ ), 50,24, 42,73 ( $C_3, C_{23}$ ), 36,91, 32,91, 31,70, 26,26 ( $C_4, C_5, C_{13}, C_{21}$ ), 25,22, 24,47 ( $C_{14}, C_{15}, C_{22}$ ), 22,60 ( $C_{16}$ ), 14,02 ( $C_{17}$ ).

**SM (TOF) m/z :**  $[M+Na]^+ = 377$ .

**P-37****Oxydationsdécrites :**

Réactif de Jones (E.J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 397-398 (1969))

N-chlorosuccinimide (E.J. Corey *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1233-1234 (1973))

Réactif de Collins (E.L. Cooper *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 5876-5893 (1974))

**MODE OPERATOIRE****Protection de la fonction acide :**

A une solution de 5 mL de toluène anhydre contenant le brut **P-36** (0,2 mmol, 1 éq.) et de 30 mg (0,2 mmol, 1 éq.) de chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle, est ajoutée goutte à goutte à 0 °C 28 µL (0,2 mmol, 1 éq.) de triéthylamine dans 0,5 mL de toluène. Ce mélange réactionnel (solution A) sera utilisé immédiatement pour l'oxydation.

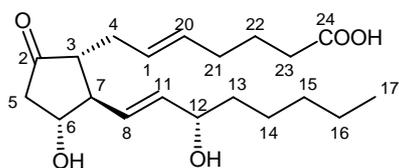
**Oxydation :**

A une solution de 134 mg (1,0 mmol, 5 éq.) de N-chlorosuccinimide dans 4 mL de toluène, sont ajoutés 88 µL (1,2 mmol, 6 éq.) de diméthylsulfite à 0 °C. Le mélange oxydant est ensuite refroidi à -25 °C. La solution A est alors ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu sous agitation à -25 °C pendant 2 h, puis une solution de 280 µL (2 mmol, 10 éq.) de triéthylamine dans 1 mL de pentane est ajoutée goutte à goutte. La réaction est ensuite agitée 5 min. à température ambiante. On ajoute alors une solution de HCl 5% et on extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. On obtient alors un brut **P-37** sous la forme d'une huile pâteuse qui est alors engagé dans une réaction de déprotection pour former **P-2**.

**Remarque :**

La réaction doit être reproduite dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour éviter les problèmes d'insolubilité dans le toluène.

## P-2     $PGE_2$



$C_{20}H_{32}O_5$   
352,47  $g \cdot mol^{-1}$

solide

## MODE OPERATOIRE

Une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1 M dans le THF, 0,5 mL, 0,5 mmol, 5 éq.) est additionnée à température ambiante à une solution du brut **P-37** dans 1 mL de THF.

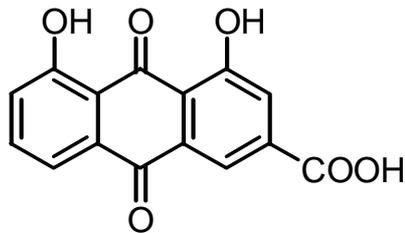
Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min, puis traité par HCl 5 %. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur  $MgSO_4$ . La phase organique obtenue est ensuite concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : Hexane/AcOEt/AcOH : 2/8/1). Aucun produit correspondant à la prostaglandine  $PGE_2$  n'a pu être isolé (1 seul essai a été effectué).

### Analyses RMN de la $PGE_2$ commerciale :

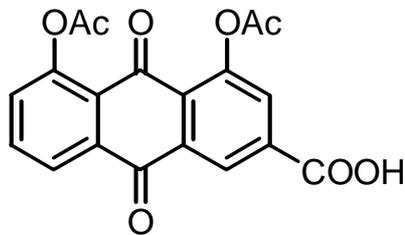
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 5,74-5,41 (m, 4 H,  $H_1$ ,  $H_8$ ,  $H_{11}$ ,  $H_{20}$ ), 4,15-3,40 (m, 2 H,  $H_6$ ,  $H_{12}$ ), 2,82-2,69 (m, 1 H,  $H_7$ ), 2,39-2,09 (m, 9 H,  $H_3$ ,  $H_4$ ,  $H_5$ ,  $H_{21}$ ,  $H_{23}$ ), 1,73-1,30 (m, 10 H,  $H_{13}$ ,  $H_{14}$ ,  $H_{15}$ ,  $H_{16}$ ,  $H_{22}$ ), 0,90 (m, 3 H,  $H_{17}$ ).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) :** 214,29 ( $C_2$ ), 177,56 ( $C_{24}$ ), 136,51 ( $C_{11}$ ), 131,01, 130,78, 126,74 ( $C_1$ ,  $C_8$ ,  $C_{20}$ ), 73,11 ( $C_6$ ), 72,25 ( $C_{12}$ ), 54,48 ( $C_7$ ), 53,44 ( $C_3$ ), 46,18 ( $C_{23}$ ), 36,94, 33,03, 31,66, 26,24 ( $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{21}$ ), 25,19, 24,41 ( $C_{22}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ ), 22,62 ( $C_{16}$ ), 14,02 ( $C_{17}$ ).

## Partie Expérimentale de la Rhein et de la Diacerhein

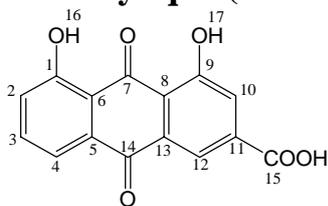


**Rhein**



**Diacerhein**



**R-1** Acide 9,10-dihydro-4,5-dihydroxy-9,10-dioxo-anthracene-2-carboxylique (Rhein)

$C_{15}H_8O_6$   
284,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide brun-orange.

**MODE OPERATOIRE**

Dans un sel fondu de  $AlCl_3$  (8 g) et  $NaCl$  (5g) à 150 °C, sont additionnés 15 mg de diacide **R-55** (0,05 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est alors agité pendant 2 h. Il est ensuite refroidi et hydrolysé **très lentement** avec  $H_2O$  (**hydrolyse très exothermique**). La suspension ainsi obtenue est ensuite centrifugée et le solide récupéré. Après plusieurs lavages à l'eau, le solide est lyophilisé. Rendement **R-1** : 7,6 mg (**50 %**).

**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,36$  (éluant : acétate d'éthyle/MeOH/ $H_2O$  : 81/11/8).

**Point de fusion** : 317-319 °C ( lit.<sup>xx</sup> Pf = 319-321 °C).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 11,87 (s, 2 H,  $H_{16}$ ,  $H_{17}$ ), 8,10 (d, 1 H,  $^4J(H_{12}-H_{10}) = 1,5$  Hz,  $H_{12}$ ), 7,81 (t, 1 H,  $^3J(H_3-H_2) = 7,5$  Hz,  $^3J(H_3-H_4) = 7,8$  Hz,  $H_3$ ), 7,73 (d, 1 H,  $^4J(H_{10}-H_{12}) = 1,5$  Hz,  $H_{10}$ ), 7,71 (dd, 1 H,  $^4J(H_4-H_2) = 0,9$  Hz,  $^3J(H_4-H_3) = 7,8$  Hz,  $H_4$ ), 7,39 (dd, 1 H,  $^3J(H_2-H_3) = 7,5$  Hz,  $^4J(H_2-H_4) = 0,9$  Hz,  $H_2$ ).

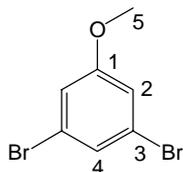
**RMN <sup>13</sup>C (DMSO, 75 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 192,0 ( $C_7$ ), 181,6 ( $C_{14}$ ), 166,1 ( $C_{15}$ ), 162,2 ( $C_1$ ), 161,8 ( $C_9$ ), 138,9 ( $C_{11}$ ), 138,3 ( $C_3$ ), 134,5 ( $C_{13}$ ), 133,9 ( $C_5$ ), 125,3 ( $C_2$ ), 124,8 ( $C_{10}$ ), 120,2 ( $C_4$ ), 119,6 ( $C_{12}$ ), 119,3 ( $C_8$ ), 116,8 ( $C_6$ ).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>)** : 3198, 3035, 3065, 1698, 1630, 1610, 1454, 1268, 1192.

**SM (IC) m/z** :  $[M+H]^+ = 285$ .

<sup>xx</sup> : Hauser, F.M ; Prasanna,S. *J.Org.Chem.* **1982**, 47(2), 383-384

### **R-39 1,3-Dibromo-5-méthoxy-benzène**



C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O  
265,9 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

### **MODE OPERATOIRE**

A une solution de 1,3,5-tribromo-benzène (10,0 g, 31,7 mmol, 1 éq.) dans 100 mL de DMF est ajoutée 2,45 g de méthanolate de potassium (35,0 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à 80 °C, puis traité par une solution de HCl à 5 % et extrait par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. Le solide brun obtenu est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane). Rendement **R-39** : 8,3 g (**98 %**).

### **ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,5 (éluant : hexane).

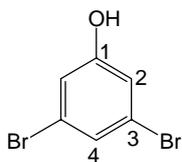
Point de fusion : 38-45 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 7,24 (t, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 1,6 Hz, H<sub>4</sub>), 6,99 (d, 2 H, H<sub>2</sub>), 3,78 (s, 3 H, H<sub>5</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 160,6 (C<sub>1</sub>), 126,3 (C<sub>4</sub>), 123,0 (C<sub>3</sub>), 116,3 (C<sub>2</sub>), 55,6 (C<sub>5</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 3080, 2962, 2840, 1721, 1582, 1554, 1456, 1413, 1298, 1251, 1233, 1100, 1035, 982, 860, 835, 737, 665, 572.

SM (IC) m/z : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 284.

**R-32** 3,5-Dibromo-phénol $C_6H_4Br_2O$   
 $252 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 

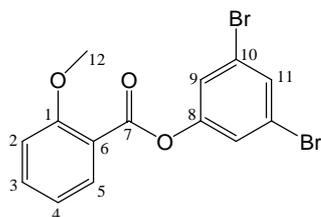
Aiguilles blanches

**MODE OPERATOIRE**

Une solution de  $BBr_3$  (0,1 mL, 1,1 mmol, 3,5 éq.) est additionnée à une solution de 1,3-dibromo-5-méthoxybenzène **R-39** (80 mg, 0,3 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de  $CH_2Cl_2$ . Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 8 h puis est hydrolysé par une solution de HCl à 5 % et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite traitée par de la saumure, séchée sur  $MgSO_4$  et évaporée. Le solide brun ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. (éluant : éther/hexane : 1/9). Rendement **R-32** : 75,9 mg (100 %).

**ANALYSES****CCM** :  $R_f = 0,5$  (éluant : éther/hexane : 2/8).**Point de fusion** : 87-89 °C.**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,26 (t, 1 H,  $^4J(H_4-H_2) = 2,0$  Hz,  $H_4$ ), 6,96 (t, 2 H,  $H_2$ ), 4,92 (s, 1H, OH).**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 156,7 ( $C_1$ ), 126,7 ( $C_4$ ), 123,1 ( $C_3$ ), 117,9 ( $C_2$ ).**IR**(v en  $cm^{-1}$ ) : 3254, 3065, 2998, 1632, 1089, 789, 765.**SM (IC)** m/z :  $[M+NH_4]^+ = 270$ .

## **R-42** Ester 3,5-dibromo-phénolique de l'acide anisique



$C_{14}H_{10}Br_2O_3$   
386,0 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

### **MODE OPERATOIRE**

A un mélange d'acide anisique (1,3 g, 8,3 mmol, 1,1 éq.) et d'anhydride trifluoroacétique (2,2 mL, 15 mmol, 2 éq.) dans 8 mL de benzène est additionnée une solution d'alcool **R-32** (1,9 g, 7,5 mmol, 1 éq) dans 2 mL de benzène. Le milieu réactionnel est agité pendant 23 h à température ambiante. La réaction est alors arrêtée par ajout d'une solution de NaOH (2 N) et le mélange réactionnel est extrait à l'éther. La phase organique est ensuite lavée par une solution de NaOH (2N) et H<sub>2</sub>O puis par de la saumure et enfin séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 1/9). Rendement **R-42** : 2,8 g (99 %).

### **ANALYSES**

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,50 (éluant : éther/hexane : 1/9).

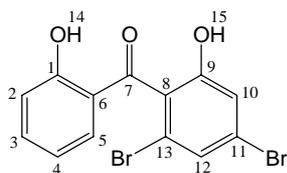
**Point de fusion** : 88-91 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 7,99 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>) = 1,9 Hz, H<sub>5</sub>), 7,62-7,53 (m, 2 H, H<sub>3</sub>, H<sub>11</sub>), 7,39 (d, 2 H, <sup>4</sup>J(H<sub>9</sub>-H<sub>11</sub>) = 1,6 Hz, H<sub>9</sub>), 7,09-7,02 (m, 2 H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>), 3,95 (s, 3 H, H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 163,3 (C<sub>7</sub>), 160,1 (C<sub>1</sub>), 151,7 (C<sub>8</sub>), 134,9 (C<sub>3</sub>), 132,3 (C<sub>5</sub>), 131,4 (C<sub>11</sub>), 124,4 (C<sub>9</sub>), 122,6 (C<sub>10</sub>), 120,2 (C<sub>4</sub>), 117,8 (C<sub>6</sub>), 112,2 (C<sub>2</sub>), 56,0 (C<sub>12</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>)** : 3080, 2941, 2840, 1752, 1574, 1489, 1462, 1426, 1294, 1234, 1206, 1026, 897, 858.

**SM (IC) m/z** : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 404.

**R-45 (2,4-Dibromo-6-hydroxy-phényl)-(2-hydroxy-phényl)-méthanone**

$C_{13}H_8Br_2O_3$   
372,0 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

Dans un tube scellé, une solution d'ester **R-42** (200 mg, 0,52 mmol, 1 éq.) et de  $ZrCl_4$  (780 mg, 3,1 mmol, 6 éq.) dans 2 mL de PhCl est placée rapidement à 160 °C sous agitation pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, hydrolysé lentement par ajout d'une solution de HCl à 5 % et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite lavée par une solution de HCl à 5 % et  $H_2O$ , traitée par de la saumure, séchée sur  $MgSO_4$  et évaporée. Le solide rougeâtre obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 2/8). Rendement **R-45** : 120,9 mg (63 %).

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,25$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

Point de fusion : 180-183 °C.

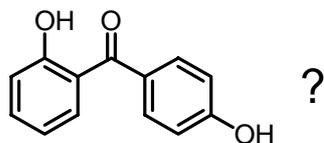
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 11,66 (s, 1 H, H<sub>14</sub>), 7,58 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 5,9 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>3</sub>), 7,44 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>-H<sub>10</sub>) = 1,3 Hz, H<sub>12</sub>), 7,36 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 8,1 Hz, H<sub>5</sub>), 7,17-7,05 (m, 2 H, H<sub>2</sub>, H<sub>10</sub>), 6,91 (ddd, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>4</sub>), 6,49 (sl, 1 H, H<sub>15</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 199,9 (C<sub>7</sub>), 163,0 (C<sub>1</sub>), 155,0 (C<sub>9</sub>), 137,7 (C<sub>3</sub>), 133,1 (C<sub>5</sub>), 127,5 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>), 125,7 (C<sub>8</sub>), 124,8 (C<sub>13</sub>), 120,6 (C<sub>6</sub>), 119,5 (C<sub>4</sub>), 119,2 (C<sub>10</sub>), 118,4 (C<sub>2</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 3226, 2929, 1620, 1580, 1479, 1455, 1402, 1307, 1242, 1156, 937, 757.

SM (IC) m/z : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 390.

**R-48**    **Produit inconnu**



Solide blanc

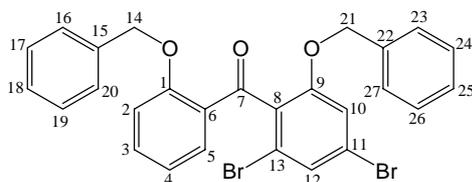
**ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,25$  (éluant : éther/hexane : 2/8).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 11,95 (s, 1 H, OH), 7,68 (d, 2 H,  $J = 5,8$  Hz), 7,64 (dd, 1 H,  $J = 1,0$  Hz,  $J = 5,4$  Hz), 7,50 (ddd, 1 H,  $J = 1,1$  Hz,  $H_5$ ), 7,07 (d, 1 H,  $J = 0,5$  Hz,  $J = 5,5$  Hz), 6,95 (d, 2 H,  $J = 5,8$  Hz), 6,81 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H, OH ?).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 200,4, 162,7, 159,6, 136,1, 133,4, 132,1, 130,2, 119,3, 118,7, 118,3, 115,3.

**SM (IC)  $m/z$**  :  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 215, 232, 250$ .

**R-49** (2-Benzyloxy-4,6-dibromo-phényl)-(2-benzyloxy-phényl)-méthanone

$C_{27}H_{20}Br_2O_3$   
552,3 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

A une solution hétérogène de cétone **R-45** (2,0 g, 5,4 mmol, 1 éq.) et de  $K_2CO_3$  (4,5 g, 32 mmol, 6 éq.) dans 40 mL de DMF sont ajoutés goutte à goutte 1,9 mL de bromure de benzyle (16 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à 80 °C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec 50 mL d'HCl à 5 % et extrait à l'éther. La phase organique est ensuite lavée plusieurs fois avec une solution de HCl à 5 %, puis avec une solution de  $Na_2CO_3$  saturée. Après un dernier lavage avec  $H_2O$ , la phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  et évaporée. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 1/9). Rendement **R-49** : 2,6 g (87 %).

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,76$  (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7).

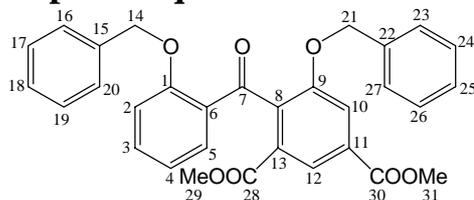
Point de fusion : 111-114 °C .

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 8,07 (dd, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>) = 1,7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 7,8 Hz, H<sub>5</sub>), 7,58 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 8,4 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 5,5 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>) = 1,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,50 – 6,95 (m, 13 H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>23</sub>, H<sub>24</sub>, H<sub>25</sub>, H<sub>26</sub>, H<sub>27</sub>), 6,81 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>-H<sub>12</sub>) = 1,7 Hz, H<sub>12</sub>), 4,84 (d, 4 H, H<sub>14</sub>, H<sub>21</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 191,8 (C<sub>7</sub>), 158,7 (C<sub>1</sub>), 156,0 (C<sub>9</sub>), 135,4 , 135,0 (C<sub>15</sub>, C<sub>22</sub>), 134,8 (C<sub>3</sub>), 133,4 (C<sub>11</sub>), 131,5 (C<sub>5</sub>), 128,2, 128,0, 127,8, 12,7, 127,0, 126,6, 126,4 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>25</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>), 122,3 (C<sub>8</sub>), 120,7 (C<sub>4</sub>), 119,1 (C<sub>6</sub>), 114,4 (C<sub>10</sub>), 112,5 (C<sub>2</sub>), 70,4, 70,1 (C<sub>14</sub>, C<sub>21</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 3064, 3031, 2925, 2877, 1656, 1595, 1576, 1557, 1483, 1448, 1397, 1376, 1298, 1250, 1163, 1109, 1011, 927, 751, 697.

SM (IC) m/z : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 570.

**R-51** Ester diméthylique de l'acide 5-benzyloxy-4-(2-benzyloxy-benzoyl)-isophthalique

$C_{31}H_{26}O_7$   
510,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

Dans un mélange contenant 0,5 mL de NEt<sub>3</sub>, 10 mL de MeOH, 10 mL de DMF et 100 mg du dibromo **R-49** (0,18 mmol, 1 éq.), du monoxyde de carbone est mis à buller pendant quelques minutes. Après avoir saturé la solution en monoxyde de carbone, 30 mg de (dppf)PdCl<sub>2</sub> (0,04 mmol, 0,2 éq.) et 23 mg de dppf (0,04mmol, 0,2 éq.) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 18 h à 80 °C sous une atmosphère de CO (1 bar). La réaction est ensuite hydrolysée par une solution de HCl à 5 % et le brut réactionnel est extrait à l'éther. La phase organique obtenue est traitée par de la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 2/8). Rendement **R-51** : 82 mg (**92 %**). 8 mg de produit mono carbonylé **R-50** est aussi isolé (**8 %**).

**ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> (**R-51**) = 0,52, R<sub>f</sub> (**R-50**) = 0,61 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7).

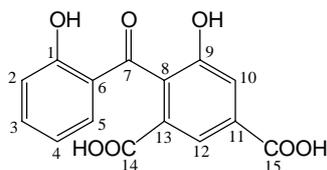
Point de fusion : 151-155 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 8,20 (dd, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>) = 1,7 Hz, <sup>2</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 7,9 Hz, H<sub>5</sub>), 7,87 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>-H<sub>10</sub>) = 1,3 Hz, H<sub>12</sub>), 7,54 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 8,1 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>) = 1,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,49 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>-H<sub>12</sub>) = 1,3, H<sub>10</sub>), 7,26–6,75(m, 12 H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>16</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>19</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>23</sub>, H<sub>24</sub>, H<sub>25</sub>, H<sub>26</sub>, H<sub>27</sub>), 4,98 (s, 1 H, H<sub>14</sub>), 4,66 (s, 1 H, H<sub>21</sub>), 3,95 (s, 1 H, H<sub>29</sub>), 3,75 (s, 1 H, H<sub>31</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 192,9 (C<sub>7</sub>), 165,7, 65,6 (C<sub>28</sub>, C<sub>30</sub>), 158,8 (C<sub>1</sub>), 154,7 (C<sub>9</sub>), 140,3, 136,1, 135,0, 134,6, 131,1, 130,2, 128,4, 128,3, 128,2, 127,9, 127,8, 126,9, 126,4 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>22</sub>, C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>25</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>), 123,7 (C<sub>12</sub>), 120,9 (C<sub>10</sub>), 116,6 (C<sub>4</sub>), 112,4 (C<sub>2</sub>), 70,5, 70,3 (C<sub>14</sub>, C<sub>21</sub>), 52,2 (C<sub>29</sub>, C<sub>31</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>)** : 3067, 3033, 2930, 1659, 1593, 1576, 1483, 1450, 1396, 1378, 1298, 1249, 1014, 925, 750, 697.

**SM (IC) m/z** : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 528.

**R-55 Acide 5-hydroxy-4-(2-hydroxy-benzoyl)-isophthalique**

$C_{15}H_{10}O_7$   
302,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**a) Saponification

Le diester **R-51** (760 mg, 1,5 mmol, 1 éq.) est dissout dans 70 ml d'une solution de 2 % de KOH dans le MeOH et agité à 60 °C pendant 20 h. Le mélange réactionnel est ensuite concentré et le résidu est repris avec H<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther, puis acidifiée jusqu'à pH= 2. On extrait alors la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique ainsi obtenue est lavée avec H<sub>2</sub>O et de la saumure puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. On obtient alors le diacide sous la forme d'un solide blanc.

b) Débenzylation

Le diacide précédemment obtenu est mis en solution dans 50 ml d'éthanol et agité pendant 12 h à 20 °C en présence de Pd/C (10 %) sous une pression de H<sub>2</sub> de 1 bar. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite.

Le filtrat obtenu est évaporé à sec. On obtient alors le diacide totalement déprotégée **R-55** sous la forme d'une poudre blanche. Rendement **R-55** : 414 mg (92 %).

**ANALYSES**

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,40 (éluant : acétate d'éthyle/méthanol/H<sub>2</sub>O : 81/11/8).

**Point de fusion** : 285-286 °C (carbonisation).

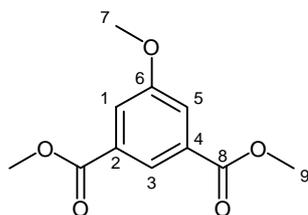
**RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 300 MHz) δ (ppm)** : 8,20 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>12</sub>-H<sub>10</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>12</sub>), 7,74 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>-H<sub>12</sub>) = 1,5 Hz, H<sub>10</sub>), 7,43 (ddd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 8,6 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 6,8 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>) = 1,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,13 (dd, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>) = 1,7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>5</sub>-H<sub>4</sub>) = 7,9 Hz, H<sub>5</sub>), 6,94 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>4</sub>) = 1,3 Hz, H<sub>2</sub>), 6,77 (ddd, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 1,3 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub>) = 6,8 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>5</sub>) = 7,9 Hz, H<sub>4</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (MeOD, 75 MHz) δ (ppm)** : 193,9 (C<sub>7</sub>), 158,8 (C<sub>15</sub>), 158,4 (C<sub>14</sub>), 153,5 (C<sub>1</sub>), 146,7 (C<sub>9</sub>), 127,6 (C<sub>3</sub>), 124,8 (C<sub>11</sub>), 123,6 (C<sub>5</sub>), 123,3 (C<sub>13</sub>), 122,5 (C<sub>8</sub>), 114,1 (C<sub>12</sub>), 112,8 (C<sub>6</sub>), 112,2 (C<sub>10</sub>), 110,6 (C<sub>4</sub>), 109,1 (C<sub>2</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>)** : 3569-2689, 2624, 2361, 1706, 1624, 1488, 1417, 1303, 1242, 995, 943, 909,826, 759.

**SM (IC) m/z** : [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 320.

## R-59 Ester diméthyle de l'acide 5-méthoxy-isophthalique



C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>  
224,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc.

### MODE OPERATOIRE

#### a) Estérfication

Une solution d'acide 5-hydroxy-isophthalique (20 g, 11 mmol) dans 100 mL de méthanol en présence de 3 mL d'acide sulfurique concentré est chauffée à reflux pendant 10 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et 100 mL d'eau sont ajoutés. Le produit précipite alors sous la forme d'un solide blanc qui est récupéré par filtration sur Büchner, puis lavé avec de l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres. Le produit obtenu est ensuite placé dans 100 mL d'éthanol puis évaporé à sec. Cette opération est répétée trois fois.

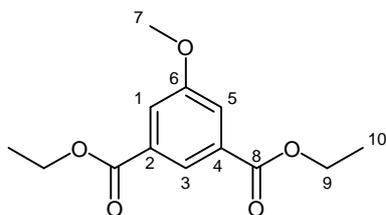
#### b) Méthylation

Le solide blanc obtenu (23 g) est ensuite dissout dans 200 mL de DMF. Ce mélange est ensuite refroidi à 0 °C et NaH (11 g, 28 mmol, 2,5 éq.) est alors ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h, puis 41 mL de iodométhane (66 mmol, 6 éq.) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est alors agité à 40 °C pendant 8 h, puis traité par une solution de HCl à 5 % et extrait par de l'éther. Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution de soude à 5 %, puis avec de l'eau, traitées par de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. Le solide jaune clair obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 2/8). Rendement **R-59** : 19,5 g (79 %).

### ANALYSES

CCM : R<sub>f</sub> = 0,23 (éluant : éther/hexane : 2/8)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 8,28 (t, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>1</sub>,H<sub>5</sub>) = 2,19 Hz, H<sub>3</sub>), 7,75 (d, 2 H, <sup>4</sup>J(H<sub>1</sub>,H<sub>5</sub>-H<sub>3</sub>) = 2,19 Hz, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 3,95 (s, 6 H, H<sub>9</sub>), 3,90 (s, 3 H, H<sub>7</sub>).

**R-61** Ester diéthylique de l'acide 5-méthoxy-isophthalique

$C_{13}H_{16}O_5$   
 $252,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

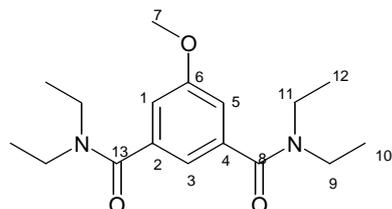
Le même mode opératoire que celui décrit pour le composé **R-59** est utilisé en remplaçant le méthanol par de l'éthanol. Rendement **R-61** : 21,8 g (79 %).

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,35$  (éluant : éther/hexane : 2/8)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 8,28 (t, 1 H,  $^4J(\text{H}_3-\text{H}_1, \text{H}_5) = 2,22 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3$ ), 7,75 (d, 2 H,  $^4J(\text{H}_1, \text{H}_5-\text{H}_3) = 2,19 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1, \text{H}_5$ ), 4,41 (q, 4 H,  $^3J(\text{H}_9-\text{H}_{10}) = 10,65 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_9$ ), 3,90 (s, 3 H,  $\text{H}_7$ ), 1,42 (t, 6 H,  $^3J(\text{H}_{10}-\text{H}_9) = 10,65 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{10}$ ).

## **R-70** Diéthylldiamide de l'acide 5-méthoxy-isophthalique



$C_{17}H_{26}N_2O_3$   
306,4 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

### **MODE OPERATOIRE**

#### a) Saponification

Une solution de diester **R-59** (10 g, 44,6 mmol, 1 éq.) et d'hydroxyde de lithium (12,8 g, 53,5 mmol, 12 éq.) dans 200 mL d'un mélange THF/H<sub>2</sub>O (1/1) est chauffée à 45 °C pendant 8 h. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. On obtient alors le diacide sous la forme d'un solide blanc.

#### b) Formation du diamide

Le diacide précédemment obtenu est alors chauffé à reflux dans 150 mL de SOCl<sub>2</sub> pendant 8 h. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec. Le solide obtenu est dissout dans 300 mL de dichlorométhane et refroidi à 0 °C. 23 mL de diéthylamine (446 mmol, 10 éq.) sont alors ajoutés, suivies de 60 mL de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 8 h puis évaporé à sec puis remis en solution dans 200 mL de dichlorométhane. Cette phase organique est alors lavée par une solution de NH<sub>4</sub>Cl (20 %), puis traitée par de la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. L'huile pâteuse obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/99). Rendement **R-63** : 12,3 g (90 %).

### **ANALYSES**

**CCM** :  $R_f = 0,23$  (éluant : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 2/98) ;  $R_f = 0,07$  (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1)

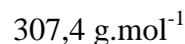
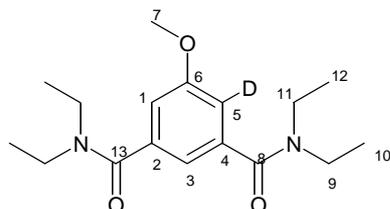
**Point de fusion** : 48-50 °C

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 6,79 (m, 3 H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 3,70 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 3,40 (m, 4 H, H<sub>9</sub> ou H<sub>11</sub>), 3,14 (m, 4 H, H<sub>9</sub> ou H<sub>11</sub>), 1,10 (m, 6 H, H<sub>10</sub> ou H<sub>12</sub>), 0,98 (m, 6 H, H<sub>10</sub> ou H<sub>12</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 169,61 (C<sub>8</sub>, C<sub>13</sub>), 159,14 (C<sub>6</sub>), 138,34 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 115,61 (C<sub>3</sub>), 112,16 (C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>), 55,01 (C<sub>7</sub>), 42,81, 38,77 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 13,73, 12,34 (C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>).

**IR (ν en cm<sup>-1</sup>)** : 2973, 1635, 1592, 1421.

**SM (IC) m/z** : [M+H]<sup>+</sup> = 307, [2M+H]<sup>+</sup> = 613.

**R-63-D** Diéthylldiamide de l'acide 5-méthoxy-isophthalique mono deutéré**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 122 mg de diéthylldiamide **R-63** (0,4 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de THF, on ajoute goutte à goutte 0,3 mL de *t*BuLi (1,6 M dans le THF, 0,48 mmol, 1,2 éq.) à -78 °C. Le milieu réactionnel de couleur jaune est agité à cette température pendant 30 minutes, puis 0,1 mL de D<sub>2</sub>O est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors remonté progressivement à température ambiante puis agité pendant 8 h. 10 mL d'une solution de NaCl (10 %) est alors ajoutée et le milieu réactionnel est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. Rendement **R-63-D** : 121 mg (99 %).

**ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,23 (éluant : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 2/98)

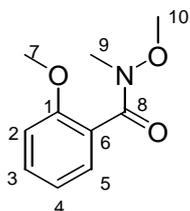
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 6,87 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 6,86 (s, 1 H, H<sub>1</sub>), 3,78 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 3,5-3,21 (m, 8 H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>), 1,18-1,05 (m, 12 H, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 170,01 (C<sub>8</sub>, C<sub>13</sub>), 159,45 (C<sub>6</sub>), 138,65, 138,58 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 115,96 (C<sub>3</sub>), 112,56, 112,52 (C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>), 55,36 (C<sub>7</sub>), 43,12, 39,04 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 14,08, 12,69 (C<sub>10</sub>, C<sub>12</sub>).

SM (IC) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 308

Enrichissement isotopique : 93,37 %

## **R-64** 2,*N*-diméthoxy-*N*-méthyl-benzamide



C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
195,2 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

## **MODE OPERATOIRE**

Un mélange d'acide anisique (14,2 g, 93 mmol, 1 éq.) et de chlorure d'oxalyle (16 mL, 187 mmol, 2 éq.) en présence de DMF catalytique dans 300 mL de dichlorométhane est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et fournit le chlorure de l'acide anisique. Ce chlorure d'acide est ensuite mis en solution avec 10 g de chlorhydrate de *N,O*-diméthyl-hydroxylamine (103 mmol, 1,1 éq.) dans 500 mL de dichlorométhane. 18 mL de pyridine (226 mmol, 2,2 éq.) sont alors additionnés à 0 °C, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. Il est ensuite évaporé à sec et extrait avec un mélange dichlorométhane/éther : 1/1. La phase organique est alors traitée par de la saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée sous vide.

Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1). Rendement **R-64** : 17,5 g (**96 %**).

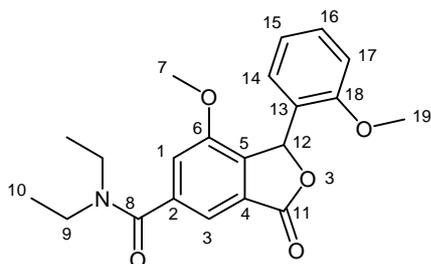
## **ANALYSES**

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,40 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm)** : 7,40 (dt, 1 H, H<sub>4</sub>), 7,28 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 6,99 (t, 1 H, H<sub>3</sub>), 6,93 (d, 1 H, H<sub>2</sub>), 3,86 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 3,54 (s, 3 H, H<sub>10</sub>), 3,32 (s, 3 H, H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 155,51 (C<sub>1</sub>, C<sub>8</sub>), 130,37 (C<sub>5</sub>), 127,4 (C<sub>6</sub>), 120,2 (C<sub>3</sub>), 110,87 (C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>), 60,74 (C<sub>7</sub>), 55,45 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>).

**SM (IC) m/z** : [M+H]<sup>+</sup> = 196.

**R-70** Lactone **R-70**

$C_{21}H_{23}NO_5$   
369,4 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de 122 mg de diéthylamide **R-63** (0,4 mmol, 1 éq.) dans 4 mL de THF, on ajoute goutte à goutte 0,3 mL de *t*BuLi (1,6 M dans le THF, 0,48 mmol, 1,2 éq.) à -78 °C. Le milieu réactionnel de couleur jaune est agité alors à cette température pendant 30 minutes, puis une solution de 66 mg d'anisaldéhyde (0,48 mmol, 1,2 éq.) dans 2 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors remonté progressivement à température ambiante puis agité pendant 12 h. 10 mL d'une solution de NaCl (10 %) sont alors ajoutés et le milieu réactionnel est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée. L'huile pâteuse obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 8/2). Rendement **R-70** : 105 mg (71 %).

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,15$  (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1)

Point de fusion : 130-133 °C

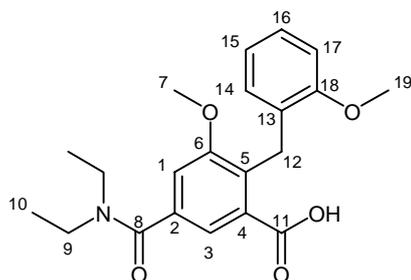
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,48 (d, 1 H, H<sub>3</sub>), 7,36-7,27 (m, 1 H, H<sub>16</sub>), 7,12 (d, 1 H, H<sub>1</sub>), 6,96-6,84 (m, 3 H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>), 6,78 (s, 1 H, H<sub>12</sub>), 3,81 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 3,73 (s, 3 H, H<sub>19</sub>), 3,55, 3,31 (m, 4 H, H<sub>9</sub>), 1,24 (m, 6H, H<sub>10</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 169,95 (C<sub>8</sub>), 169,49 (C<sub>11</sub>), 157,93 (C<sub>18</sub>), 154,70 (C<sub>6</sub>), 140,26 (C<sub>2</sub>), 137,64 (C<sub>4</sub>), 130,62 (C<sub>1</sub>), 128,55 (C<sub>5</sub>), 128,39 (C<sub>3</sub>), 122,84 (C<sub>13</sub>), 120,36 (C<sub>15</sub>), 114,21 (C<sub>14</sub>), 113,96 (C<sub>16</sub>), 111,12 (C<sub>17</sub>), 77,19 (C<sub>12</sub>), 55,80 (C<sub>7</sub>), 55,59 (C<sub>19</sub>), 43,39, 39,46 (C<sub>9</sub>), 14,22, 12,75 (C<sub>10</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 2976, 1771, 1634, 1496, 1602, 1289.

SM (IC) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 370.

**R-71** Acide *N,N*-diéthyl-5-méthoxy-6-(2-méthoxybenzyl)-isophthalamique



$C_{21}H_{25}NO_5$   
371,4 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

Une solution de la lactone **R-70** (300 mg, 0,81 mmol) dans 20 mL d'acide acétique en présence de Pd/C (10 %) est agitée pendant 12 h à 90 °C sous une pression de 1 bar d'hydrogène. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et évaporé à sec. On obtient alors quantitativement l'acide **R-71** sous la forme d'une poudre blanche. Rendement **R-71** : 303 mg (**100 %**).

**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,26$  (éluant : acétate d'éthyle)

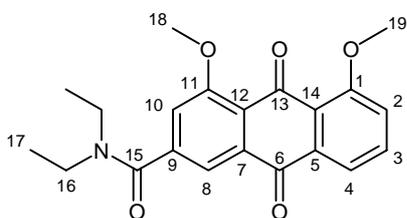
Point de fusion : 188-190 °C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,26 (s, 1 H, H<sub>3</sub>), 7,08 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>-H<sub>15</sub>) = 6,93 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>16</sub>-H<sub>17</sub>) = 7,38 Hz, H<sub>16</sub>), 6,99 (s, 1 H, H<sub>1</sub>), 6,89 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>17</sub>-H<sub>16</sub>) = 7,38 Hz, H<sub>17</sub>), 6,70 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>-H<sub>16</sub>) = 6,93 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>15</sub>-H<sub>14</sub>) = 6,93 Hz, H<sub>15</sub>), 6,51 (d, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>14</sub>-H<sub>15</sub>) = 6,93 Hz, H<sub>14</sub>), 4,26 (s, 2 H, H<sub>12</sub>), 3,80 (s, 3 H, H<sub>19</sub>), 3,69 (s, 3 H, H<sub>7</sub>), 3,26, 3,21 (m, 4 H, H<sub>9</sub>), 1,12 (m, 6 H, H<sub>10</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  (ppm) : 172,12 (C<sub>11</sub>), 169,48 (C<sub>8</sub>), 157,72 (C<sub>6</sub>), 156,81 (C<sub>18</sub>), 135,69 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>), 129,01 (C<sub>13</sub>), 127,82 (C<sub>5</sub>), 127,72 (C<sub>14</sub>), 126,29 (C<sub>16</sub>), 119,79 (C<sub>15</sub>), 118,97 (C<sub>3</sub>), 109,86 (C<sub>1</sub>, C<sub>17</sub>), 55,86 (C<sub>19</sub>), 55,07 (C<sub>7</sub>), 38,43, 38,60 (C<sub>9</sub>), 25,71 (C<sub>12</sub>), 13,45 (C<sub>10</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 2969, 2938, 1717, 1599, 1492, 1459, 1267, 1243, 1063, 753.

SM (IC) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 372 .

**R-72** Diéthylamide de l'acide 9,10-dihydro-4,5-méthoxy-9,10-dioxo-anthracène-2-carboxylique

$C_{21}H_{21}NO_5$   
367,4 g.mol<sup>-1</sup>

Solide jaune

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution d'acide **R-71** (100 mg, 0,27 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane, on ajoute à 0 °C, 0,25 mL de TFAA (1,6 mmol, 6 éq.) et 4 gouttes de TFA. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 10 h, puis évaporé à sec. L'huile jaune obtenue est ensuite dissoute dans 2 mL d'acide acétique. 1 mL de solution de Storck\* y est additionné ainsi qu'une goutte d'eau. Le mélange est alors agité sous air pendant 2 h puis 1 mL de solution de Storck est à nouveau additionnée (cette opératoire est répétée 2 fois). Après 10 h de réaction, le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis repris dans une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 %) et extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. Le solide jaune obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle). Rendement **R-72** : 66 g (66 %).

\* *solution de Storck* : 580 mg de CrO<sub>3</sub> dans 10 mL d'acide acétique.

**ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,25 (éluant : acétate d'éthyle)

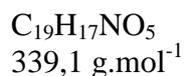
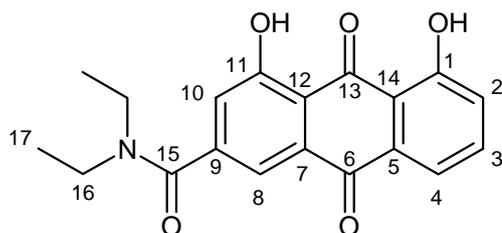
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) : 7,75 (t, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J(H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub>) = 7,7 Hz, H<sub>3</sub>), 7,69 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub>) = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 1,2 Hz, H<sub>4</sub>), 7,55 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub>) = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J(H<sub>2</sub>-H<sub>4</sub>) = 1,2 Hz, H<sub>2</sub>), 7,54 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>8</sub>-H<sub>10</sub>) = 1,35 Hz, H<sub>8</sub>), 7,45 (d, 1 H, <sup>4</sup>J(H<sub>10</sub>-H<sub>8</sub>) = 1,35 Hz, H<sub>10</sub>), 3,94 (s, 3 H, H<sub>18</sub>), 3,92 (s, 3 H, H<sub>19</sub>), 3,47, 3,20 (m, 4 H, H<sub>16</sub>), 1,18-1,07 (m, 6 H, H<sub>17</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) : 182,8 (C<sub>6</sub>), 180,7 (C<sub>13</sub>), 168,0 (C<sub>15</sub>), 158,9 (C<sub>11</sub>), 158,8 (C<sub>1</sub>), 142,8 (C<sub>9</sub>), 134,4 (C<sub>3</sub>), 134,2 (C<sub>7</sub>), 134,0 (C<sub>5</sub>), 123,3 (C<sub>12</sub>), 123,2 (C<sub>14</sub>), 119,1 (C<sub>2</sub>), 118,2 (C<sub>4</sub>), 115,9 (C<sub>10</sub>), 115,8 (C<sub>8</sub>), 56,7 (C<sub>19</sub>), 56,3 (C<sub>18</sub>), 42,5, 38,6 (C<sub>16</sub>), 13,8, 12,6 (C<sub>17</sub>).

IR(v en cm<sup>-1</sup>) : 2926, 1674, 1632, 1588, 1458, 1287, 1238, 1067, 992, 752.

SM (IC) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 368.

### **R-73**



### **MODE OPERATOIRE**

Une solution de  $BBr_3$  (100  $\mu$ L, 1 mmol, 6 eq.) est additionnée à une solution de diéther **R-72** (66 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) dans 3 mL de  $CH_2Cl_2$ . Le mélange réactionnel est agité pendant 8 h puis est hydrolysé avec une solution de HCl à 5 % et extrait au dichlorométhane et à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite traitées par de la saumure, séchées sur  $MgSO_4$  et évaporée. Le solide orange ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle). Rendement **R-73** : 40,5 mg (70 %).

### **ANALYSES**

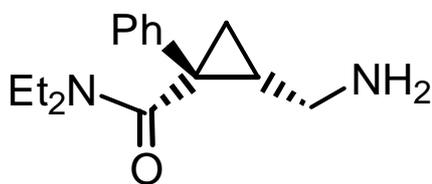
**CCM** :  $R_f = 0,8$  (éluant : acétate d'éthyle).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 7,8-7,5 (m, 3 H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>), 7,69 (m, 2 H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>), 3,7, 3,2 (m, 4 H, H<sub>16</sub>), 1,1, 1,4 (m, 6 H, H<sub>17</sub>).

**SM (IC) m/z** :  $[M+H]^+ = 340$

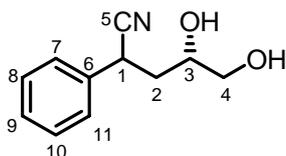
## Partie Expérimentale du Milnacipran

---



**Milnacipran**



**(2S)-M-10**      **4,5-Dihydroxy-2-phényl-1-cyanopentane**

$C_{11}H_{13}NO_2$   
191,0 g.mol<sup>-1</sup>

Solide blanc

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de cyanure de benzyle **M-3** (1,05 mL, 9 mmol, 3 éq.) dans 8 mL de THF, est ajouté par portions à 0 °C de l'hydruure de sodium (360 mg, 9 mmol, 3 éq.). Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 30 min. Une solution de (R)-(+)-glycidol **M-17** (0,2 mL, 3 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de THF est ensuite ajoutée, suivi de 1 mL de tétraisopropoxyde de titane (1 mL, 3,3 mmol, 1,1 éq.). Sur grande quantité, lors de cette dernière addition, il est préférable de refroidir le milieu réactionnel et d'ajouter le complexe de titane très lentement. Après 30 min. d'agitation à température ambiante, la réaction est quenchée par l'ajout de 10 mL d'une solution HCl 5 %. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1). Le diol **M-10** est alors obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de **91 %** (530 mg).

**ANALYSES**

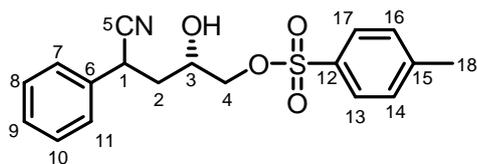
**CCM** :  $R_f = 0,3$  (éluants : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 5/95 ou acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

**RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 300 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 4,25 (dd, 1 H,  $J(H_{1a}-H_{2a}) = 4,5$  Hz,  $J(H_{1a}-H_{2a'}) = 11,7$  Hz, H<sub>1a</sub>), 4,16 (dd, 1 H,  $J(H_{1b}-H_{2b}) = 8,2$  Hz,  $J(H_{1b}-H_{2b'}) = 7,4$  Hz, H<sub>1b</sub>), 3,94-3,83 (m, 1 H, H<sub>3b</sub>), 3,60-3,29 (m, 3 H, H<sub>4ab</sub> et H<sub>3a</sub>), 2,20-2,03 (m, 2 H, H<sub>2a</sub>), 1,90-1,80 (m, 2 H, H<sub>2b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm)** : 135,7 (C<sub>6a</sub>), 135,0 (C<sub>6b</sub>), 129,2, 128,4, 128,2, 127,7, 127,2 (C<sub>7ab</sub>, C<sub>8ab</sub>, C<sub>9ab</sub>, C<sub>10ab</sub>, C<sub>11ab</sub>), 121,3 (C<sub>5b</sub>), 120,6 (C<sub>5a</sub>), 69,5 (C<sub>3a</sub>), 68,3 (C<sub>3b</sub>), 66,5 (C<sub>4A</sub>), 66,2 (C<sub>4b</sub>), 39,3 (C<sub>2a</sub>), 38,5 (C<sub>2b</sub>), 34,0 (C<sub>1a</sub>), 33,2 (C<sub>1b</sub>).

**IR**( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>) : 3424, 2244.

**SM (TOF) m/z** : [M+Na]<sup>+</sup> = 214.

**(2S)-M-11**

$C_{18}H_{19}NO_4S$   
345,4 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore.

**MODE OPERATOIRE**

A une solution de diol **(2S)-M-10** (1,0 g, 5,2 mmol, 1 éq.) dans 50 mL de pyridine anhydre est additionné par portions du chlorure de *p*-toluène sulfonyle (1,2 g, 6,2 mmol, 1,2 éq.). Après 8 h d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le milieu réactionnel est ensuite lavé plusieurs fois par une solution HCl 5 %, séché sur MgSO<sub>4</sub> est évaporé. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7). Le monotosylate **(2S)-M-11** est alors obtenu sous la forme d'une huile ou d'un solide blanc avec un rendement de 75 % (1,35 g).

**ANALYSES**

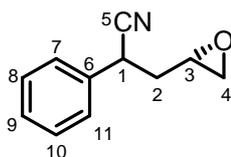
CCM : R<sub>f</sub> = 0,5 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 1/1).

**RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 300 MHz) δ (ppm) :** 7,90-7,75 (m, 2 H, H<sub>13ab</sub> et H<sub>17ab</sub>), 7,50-7,30 (m, 7 H, H<sub>7ab</sub>, H<sub>8ab</sub>, H<sub>9ab</sub>, H<sub>10ab</sub>, H<sub>11ab</sub>, H<sub>14ab</sub>, H<sub>16ab</sub>), 4,20 (dd, 1 H, *J*(H<sub>1a</sub>-H<sub>2a</sub>) = 4,5 Hz, *J*(H<sub>1a</sub>-H<sub>2a'</sub>) = 10,9 Hz, H<sub>1a</sub>), 4,11 (dd, 1 H, *J*(H<sub>1b</sub>-H<sub>2b</sub>) = 4,5 Hz, *J*(H<sub>1b</sub>-H<sub>2b'</sub>) = 10,9 Hz, H<sub>1b</sub>), 4,08-3,9 (m, 3 H, H<sub>4ab</sub> et H<sub>3a</sub>), 3,59-3,45 (m, 1 H, H<sub>3b</sub>), 2,45 (s, 3 H, H<sub>18ab</sub>), 2,1-1,9 (m, 2 H, H<sub>2a</sub>), 1,88-1,73 (m, 2 H, H<sub>2b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (MeOD, 75 MHz) δ (ppm) :** 146,6 (C<sub>15</sub>), 137 (C<sub>6</sub>), 133,9 (C<sub>12</sub>), 131,9, 131,0, 130,2, 129,3, 129,0, 128,5, 128,3, 128,3, 128,1, 127,3 (C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>), 122,5 (C<sub>5b</sub>), 121,5 (C<sub>5a</sub>), 74,5 (C<sub>4a</sub>), 74,4 (C<sub>4b</sub>), 67,5 (C<sub>3b</sub>), 66,4 (C<sub>3a</sub>), 40,0 (C<sub>2a</sub>), 39,2 (C<sub>2b</sub>), 34,9 (C<sub>1a</sub>), 34,3 (C<sub>1b</sub>), 21,7 (C<sub>18a</sub>), 21,5 (C<sub>18b</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>) :** 3495, 2253, 1598, 1496, 1455, 1363, 1179, 1098, 979, 914, 816, 557.

**SM (IC) m/z :** [M+H]<sup>+</sup> = 346.

**(2S)-M-12**

$C_{11}H_{11}NO$   
 $173,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore.

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de tosylate **(2S)-M-11** (68 mg, 0,2 mmol, 1 éq.) dans 3 mL de THF à 0 °C, est additionné goutte à goutte 0,2 mL de *t*-BuOK (1 M dans le THF, 0,2 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min, puis dilué avec de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de NaOH (2 N) traitée par de la saumure, séchée sur  $MgSO_4$  anhydre, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est alors purifié sur gel de silice (éluant : éther/hexane : 3/7). Rendement **(2S)-M-12** : 27,7 mg (**80 %**).

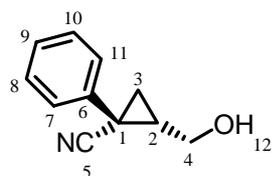
**ANALYSES**

CCM :  $R_f = 0,93$  (éluant : éther/hexane : 3/7).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 7,55-7,25 (m, 10 H,  $H_{7ab}$ ,  $H_{8ab}$ ,  $H_{9ab}$ ,  $H_{10ab}$ ,  $H_{11ab}$ ), 4,05 (dd, 1 H,  $J(H_{1a}-H_{2a}) = 5,1 \text{ Hz}$ ,  $J(H_{1a}-H_{2a'}) = 10,5 \text{ Hz}$ ,  $H_{1a}$ ), 3,99 (t, 1 H,  $J(H_{1b}-H_{2b}) = 7,3 \text{ Hz}$ ,  $H_{1b}$ ), 3,19 (m, 1 H,  $H_{4b}$ ), 2,95-2,75 (m, 3 H,  $H_{4a}$ ,  $H_{4a'}$ ,  $H_{4b'}$ ), 2,64-2,52 (m, 2 H,  $H_{3ab}$ ), 2,35-1,8 (m, 4 H,  $H_{2ab}$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 135,5 ( $C_{6a}$ ), 134,5 ( $C_{6b}$ ), 129,2 ( $C_{8ab}$ ), 128,4 ( $C_{9b}$ ), 128,3 ( $C_{9a}$ ), 127,4 ( $C_{7b}$ ), 127,0 ( $C_{7a}$ ), 120,3 ( $C_{5a}$ ), 119,9 ( $C_{5b}$ ), 49,4 ( $C_{3a}$ ), 48,8 ( $C_{3b}$ ), 47,4 ( $C_{4a}$ ), 47,2 ( $C_{4b}$ ), 39,3 ( $C_{2a}$ ), 38,3 ( $C_{2b}$ ), 34,9 ( $C_{1a}$ ), 34,3 ( $C_{1b}$ ).

SM (TOF)  $m/z$  :  $[M+Na]^+ = 196$ .

**(1R,2S)-M-13 (1R, 2S)-2-hydroxyméthyl-1-phényl-1-cyanocyclopropane**

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO  
173,2 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore.

**MODE OPERATOIRE**

Dans une solution de tosylate **(2S)-M-11** (200 mg, 0,58 mmol, 1 éq.) dans 6 mL de THF à 0 °C, est additionné en deux portions *t*-BuOK en poudre (160 mg, 1,4 mmol, 2,4 éq.). Après 10 min d'agitation, la réaction est neutralisée par l'ajout de 20mL d'une solution à demi saturée de NH<sub>4</sub>Cl. Le mélange est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. Le brut réactionnel présente deux diastéréoisomères (1R,2S)/(1S,2S) dans un rapport 82/16 déterminé par HPLC sur colonne ZORBAX SIL (éluant : hexane/éthanol : 98/2 *t*<sub>(1R,2S)</sub> = 29,5min. et *t*<sub>(1S,2S)</sub> = 43,3 min.). La purification sur gel de silice de ce brut (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7) permet d'obtenir 90,3 mg du mélange des deux cyclopropanes (**90 % de rendement**) avec un ratio (1R,2S)/(1S,2S) identique au brut. Le cyclopropane **(1R,2S)-M-13** diastéréomériquement pur est donc obtenu avec un rendement de **74 %**.

**ANALYSES**

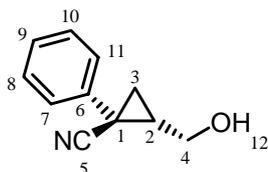
**CCM** : R<sub>f</sub> = 0,2 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm)** : 7,50-7,20 (m, 5 H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 4,09 (dd, 1 H, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>4'</sub>) = 8,0 Hz, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 3,5 Hz, H<sub>4</sub>), 3,83 (dd, 1 H, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>4'</sub>) = 8,0 Hz, *J*(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 5,3 Hz, H<sub>4'</sub>), 2,5 (sl, 1 H, OH), 2,05-1,85 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1,72-1,53 (m, 2 H, H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm)** : 135,7 (C<sub>6</sub>), 129,1 (C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>), 127,8 (C<sub>9</sub>), 126,0 (C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>), 120,7 (C<sub>5</sub>), 63,1 (C<sub>4</sub>), 31,5 (C<sub>2</sub>), 21,3 (C<sub>3</sub>), 19,2 (C<sub>1</sub>).

**IR(v en cm<sup>-1</sup>)** : 3423, 2235.

**SM (TOF) m/z** : [M+Na]<sup>+</sup> = 196.

**(1S,2S)-M-13 (1S, 2S)-2-hydroxyméthyl-1-phényl-1-cyanocyclopropane**

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO  
173,2 g.mol<sup>-1</sup>

Huile incolore.

**ANALYSES**

CCM : R<sub>f</sub> = 0,16 (éluant : acétate d'éthyle/hexane : 3/7).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) :** 7,58-7,30 (m, 5 H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>), 3,53 (dd, 1 H, J(H<sub>4</sub>-H<sub>4'</sub>) = 8,0 Hz, J(H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>) = 4,0 Hz, H<sub>4</sub>), 3,17 (dd, 1 H, J(H<sub>4'</sub>-H<sub>4</sub>) = 8,0 Hz, J(H<sub>4'</sub>-H<sub>2</sub>) = 5,8 Hz, H<sub>4'</sub>), 2,25-2,10 (m, 1 H, H<sub>2</sub>), 1,76 (dd, 1 H, J(H<sub>3</sub>-H<sub>3'</sub>) = 4,0 Hz, J(H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>) = 6,3 Hz, H<sub>3</sub>), 1,65-1,48 (m, 2 H, H<sub>3'</sub>, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm) :** 131,6 (C<sub>6</sub>), 129,3 (C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub>), 128,9 (C<sub>9</sub>), 128,6 (C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>), 122,79 (C<sub>5</sub>), 60,8 (C<sub>4</sub>), 29,7 (C<sub>2</sub>), 18,4 (C<sub>1</sub>), 16,0 (C<sub>3</sub>).

**IR(ν en cm<sup>-1</sup>) :** 3427, 2232.

**SM (TOF) m/z :** [M+Na]<sup>+</sup> = 196.