



.Thèse présentée pour obtenir le grade de  
Docteur de l'Université de Strasbourg

.  
.  
Discipline : Chimie Organique

.  
par **Vincent RIETSCH**

Titre de la thèse  
Nouvelles réactions en cascade au  
départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques.  
Synthèse du squelette tricyclique  
présent dans le Mangicol

Soutenance le 19 mai 2009 devant la Commission d'Examen :

Rapporteur Interne :  
Rapporteur Externe :  
Rapporteur Externe :  
Examineur :  
Directeur de Thèse :  
Co-Directeur de Thèse :

Pr. M. ROHMER  
Pr. R. CHAUVIN  
Dr. R. DODD  
Pr. D. CRAIG  
Dr. M. MIESCH  
Dr. L. MIESCH

*À mes parents*

*À Amandine*

*À ma famille*

*À tous mes amis*

J'adresse ma plus profonde gratitude et reconnaissance à mes parents qui m'ont soutenu durant ces longues années d'études.

Je tiens à remercier également tout mon entourage pour ses encouragements et sa compréhension.

Je vous remercie très chaleureusement.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Synthétique à l'Institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction des Dr. Michel MIESCH, Directeur de Recherche, et Laurence MIESCH, Chargée de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens tout particulièrement à les remercier de m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire, de m'avoir guidé tout au long de ce travail en me faisant profiter de leur expérience et de leurs compétences. Ils m'ont fait confiance durant ces 4 ans et demi passés auprès d'eux.

Je remercie le Pr. Donald CRAIG, Professeur à l'Imperial College de Londres, le Dr. Robert DODD, Directeur de Recherche à l'ICSN-CNRS à Gif-sur-Yvette, le Pr. Rémi CHAUVIN, Professeur à l'Université de Toulouse III, et le Pr. Michel ROHMER, Professeur à l'Université de Strasbourg, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également le Dr. Philippe GEOFFROY pour ses précieux conseils tant chimiques que gastronomiques.

Je n'oublierai pas de remercier tous les autres membres du Laboratoire, mes camarades de paillasse, présents et passés :

- Tania WELSCH, pour son écoute, sa disponibilité et sa gentillesse,
- Marie-Paule BALLET et Pauline GUILINI, pour la lecture de ce manuscrit et pour leur sympathique collaboration pendant ces deux années passées ensemble au laboratoire,
- Diane JULIEN-DAVID, pour sa bonne humeur quotidienne,
- Aurélie KLEIN et Marc SCHUMACHER, pour leurs conseils et leur encadrement,
- et tous les autres membres du laboratoire qui se sont succédés : Thomas Bura, Marie Duchêne, Sidonie Finck, Pascal Kadjané, Delphine Kalsch, Michel Keller, Alexandre Lecointre, Laure Monnereau, Anh-Thu Nguyen Trung, Song-Lin Niu, Raoul Osowiecki, Anne-Marie Reckinger, Blandine Ressault, Alexandre Steffen, Manon Thévenin, Daisuke Yamashita.

Merci pour la bonne ambiance qui a régné au sein du Laboratoire.

Mes remerciements vont également à Gilbert RITZLER et à Christian MEIER pour leur aide au sein du laboratoire et leur gentillesse.

Et je n'oublie pas tout le personnel des Services Communs de l'Institut de Chimie, et plus particulièrement :

- Céline DESVIGNES pour les analyses élémentaires, sa réactivité et sa gentillesse.
- Laurent LEVEQUE pour les analyses élémentaires et sa sympathie.
- Jean-Daniel SAUER, Maurice COPPE et Lionel ALLOUCHE pour les spectres RMN, leur disponibilité et leur amabilité.
- Alain DECIAN et Lydia BRELOT pour les structures de rayons X.

- Raymonde BALTENWECK-GUYOT pour les spectres de masse.
- Tout le personnel du Magasin de Chimie.

Par ailleurs, j'exprime ma gratitude envers le Pr. Gérard JENNER, pour l'appareillage de haute pression et sa grande expertise dans ce domaine, le Dr. Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ pour son aide précieuse pour les analyses CLHP phase chirale réalisées au Laboratoire DECOMET (Densité Electronique et Composés OrganoMETalliques).

Enfin, j'adresse un grand merci à tous mes amis et à tous mes camarades de l'Institut de Chimie, en particulier à Aurélien ALIX, Morgan DONNARD, Jean-Thomas ISSENHUTH, et Thomas SPANGENBERG.

## ABREVIATIONS

$[\alpha]_D$	:	pouvoir rotatoire mesuré à 20°C
Å	:	angström
Ac <sub>2</sub> O	:	anhydride acétique
AcOH	:	acide acétique
AcOEt	:	acétate d'éthyle
APTS	:	acide paratoluènesulfonique
Ar	:	aromatique
atm.	:	atmosphérique
<i>n</i> -Bu	:	groupement <i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	:	groupement tert-butyle
<i>n</i> -BuLi	:	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuOK	:	tertiobutanolate de potassium
Bz	:	benzyle
°C	:	degré Celsius
<i>c</i>	:	concentration exprimée en g/100ml pour les pouvoirs rotatoires
C15-5	:	éther couronne 15-5
C18-6	:	éther couronne 18-6
cat.	:	quantité catalytique
CCM	:	chromatographie sur couche mince
δ	:	déplacement chimique
DBU	:	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
de	:	excès diastéréomérique
dia	:	diastéréomère
DIBAL	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMF	:	diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
Eb	:	température d'ébullition
Ee	:	excès énantiomérique
Enantiopur	:	énantiomériquement pur
éq.	:	équivalent
Et	:	groupement éthyle
Et <sub>2</sub> O	:	diéthyléther
EtOH	:	éthanol
g	:	gramme
GP	:	groupement partant
h	:	heure
HMPA	:	hexaméthylphosphore triamide
HPLC	:	chromatographie liquide haute pression
Hz	:	Hertz
IR	:	Infrarouge
<i>J</i>	:	constante de couplage (exprimée en Hertz)
KHMDS	:	hexaméthyldisilazamide de potassium
L	:	litre
LDA	:	diisopropylamide de lithium
liq.	:	liquide
M	:	molarité (concentration exprimée en mol.L <sup>-1</sup> )
Me	:	groupement méthyle

MeOH	:	méthanol
MHz	:	mégaHertz
min	:	minute
mL	:	millilitre
MM	:	masse molaire calculée, indiquée en gramme par mol
mmHg	:	millimètre de mercure
mmol	:	millimole
Ms	:	groupement méthanesulfonyle (mésylate)
MsCl	:	chlorure de mésyle
$\eta$	:	rendement
NaOEt	:	éthylate de sodium
NEt <sub>3</sub>	:	triéthylamine
P	:	pression
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Pd/C	:	palladium sur charbon
PDC	:	dichromate de pyridinium
Ph	:	groupement phényle
pol	:	polaire
ppm	:	partie par million
<i>i</i> -Pr	:	groupement isopropyle
quant.	:	quantitatif
rac	:	racémique
rdt	:	rendement
RMN	:	résonance magnétique nucléaire
Sn(OTf) <sub>2</sub>	:	triflate d'étain
sys.	:	système
TBAF	:	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBATB	:	tribromure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS	:	groupement tertibutyldiméthylsilyle
TBDMSOTf ou TBSOTf	:	triflate de tertibutyldiméthylsilyle
Tf	:	groupement trifluorométhanesulfonate (triflate)
TFA	:	acide trifluoroacétique
THF	:	tétrahydrofurane
TMS	:	groupement triméthylsilyle
TMSCl	:	chlorure de triméthylsilyle
TMSOTf	:	triflate de triméthylsilyle
Ts	:	groupement paratoluènesulfonyle
TsCl	:	chlorure de tosyle
<i>p</i> -TsOH, APTS	:	acide paratoluènesulfonique
W	:	watt
$\Delta v$	:	non équivalence
$\eta$	:	rendement

**Introduction générale..... 1**

**CHAPITRE I .....  
Tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au  
départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques .....**

<b>1 Introduction .....</b>	<b>2</b>
1.1 Rappel concernant les travaux effectués par Aurélie Klein .....	2
1.2 Nos objectifs .....	3
1.3 Stratégies de synthèse de dérivés spiraniques énantiomériquement purs .....	4
1.3.1 L'utilisation de sels métalliques .....	4
1.3.2 Les réactions d'alkylation .....	5
1.4 Synthèse énantiosélective de carbones quaternaires par addition de Michaël intramoléculaire au départ d'imines chirales : les travaux de d'Angelo et coll. ....	5
<b>2 Résultats .....</b>	<b>7</b>
2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques 1 et 22 de départ .....	7
2.2 Obtention des imines chirales 30 et 31 .....	8
2.3 Réactivité des imines chirales 30 et 31 .....	10
2.3.1 Par activation thermique .....	10
2.3.2 Par activation aux micro-ondes .....	11
2.3.3 Par activation sous haute pression .....	13
2.4 Accès direct aux dérivés spiraniques exo 4 et endo 35 au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 1 et de la ( <i>S</i> )-(-)-1-phényléthylamine .....	14
2.4.1 Par activation thermique .....	14
2.4.1.1 Avec le toluène .....	14
2.4.1.2 En liquide pur .....	15
2.4.1.3 Avec la DMF .....	15
2.4.2 Par activation aux micro-ondes .....	16
2.4.3 Par activation sous haute pression .....	17
2.5 Obtention du dérivé tricyclique 2 .....	19
2.5.1 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ 1 et de la ( <i>S</i> )-(-)-1- phényléthylamine .....	19
2.5.1.1 Avec le toluène .....	19
2.5.1.2 Avec le mésitylène .....	19
2.5.2 Au départ des dérivés spiraniques exo 4 et endo 35 .....	20
2.5.2.1 Au départ du mélange des dérivés spiraniques .....	20
2.5.2.2 Au départ des dérivés spiraniques seuls .....	20
2.5.3 Détermination des excès énantiomériques .....	22
<b>3 Tentatives d'explications mécanistiques .....</b>	<b>23</b>
<b>4 Conclusion et perspectives .....</b>	<b>27</b>

**CHAPITRE II.....  
Aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par  
TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques.....**

<b>1 Introduction : contexte et objectifs</b> .....	<b>28</b>
1.1 Contexte.....	28
1.2 La réactivité des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques.....	30
1.2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques.....	30
1.2.2 Réactivité des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques vis-à-vis de TBSOTf/NEt <sub>3</sub> .....	31
<b>2 Les <math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques</b> .....	<b>33</b>
2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques .....	33
2.1.1 Construction du système bicyclique .....	33
2.1.2 Obtention des $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques.....	34
2.2 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 120 .....	36
2.2.1 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 120 par TBSOTf/NEt <sub>3</sub> .....	36
2.2.2 Mécanismes postulés pour l'obtention du dérivé spiranique 129 et du dérivé tricyclique 128.....	37
2.2.2.1 Mécanisme postulé pour le dérivé spiranique 129.....	37
2.2.2.2 Mécanisme postulé pour le dérivé tricyclique 128.....	37
2.2.3 Validation du mécanisme postulé pour l'obtention du dérivé tricyclique 128.....	39
2.2.4 L'aldolisation intermoléculaire alcynylogue de Mukaiyama .....	40
2.3 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 155 .....	42
2.4 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 121 .....	44
2.5 Le cas des $\omega$ -cétoesters acétyléniques 124-126.....	44
<b>3 Les <math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique</b> 46	
3.1 Vers l'emploi d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique .....	46
3.2 Obtention des $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique.....	46
3.3 Obtention des dérivés tricycliques.....	48
<b>4 Annexe</b> .....	<b>49</b>
4.1 Déprotection du dérivé tricyclique 128 .....	49
4.2 Déprotection des dérivés tricycliques aromatiques .....	50
<b>5 Application : la synthèse formelle d'intermédiaires appartenant à la famille des Hamigérans</b> .....	<b>54</b>
<b>6 Conclusion et perspectives</b> .....	<b>55</b>
6.1 Conclusion.....	56
6.2 Perspectives : les allylations énantiosélectives catalysées par le Palladium .....	57
<b>CHAPITRE III</b> .....	
<b>Condensations de Dieckmann au départ d'<math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques.</b>	
<b>Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol</b> .....	
<b>1 Introduction</b> .....	<b>58</b>
1.1 Traitement d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques dérivant de monocycloalcanones par le <i>t</i> -BuOK.....	58
1.1.1 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 1 .....	58
1.1.2 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 3 .....	59



1.1.3 Mécanismes postulés .....	59
<b>2 Nos objectifs .....</b>	<b>60</b>
2.1 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de <i>t</i> -BuOK .....	61
2.2 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de NaOEt .....	63
2.3 Possibilités et limitations de cette nouvelle réaction en cascade .....	65
2.4 Conclusion .....	65
<b>3 La condensation de Dieckmann .....</b>	<b>67</b>
3.1 Généralités .....	67
3.2 Condensation de Dieckmann en présence de bases .....	68
3.3 Condensation de Dieckmann en présence de TBSOTf/NEt <sub>3</sub> .....	68
3.4 Tentatives d'isomérisation de l'acétal mixte 260 .....	70
3.4.1 Tentative d'isomérisation directe .....	71
3.4.2 Tentatives d'isomérisations indirectes .....	72
<b>4 Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol .....</b>	<b>74</b>
4.1 Isolement et propriétés biologiques .....	74
4.2 Synthèse de la sous-structure tricyclique présente dans la famille des Mangicols .....	75
4.2.1 Etude modèle réalisée par Uemura et coll. ....	75
4.2.2 Etudes modèles réalisées par Paquette et coll. ....	77
4.2.2.1 Par une cycloaddition de type Diels-Alder .....	77
4.2.2.2 Par des additions conjuguées .....	78
4.3 Stratégie de synthèse .....	79
4.4 Vers la synthèse de la sous-structure tricyclique présente dans le Mangicol .....	80
4.4.1 Synthèse de l'hydroxycétone 315 .....	80
4.4.2 Tentatives d'obtention de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 311 .....	81
4.4.2.1 Protection de l'hydroxycétone 315 .....	81
4.4.2.2 Tentatives d'alkylation de l'hydroxycétone protégée 316 .....	81
4.4.2.3 Tentatives d'estérification du composé 319 .....	82
4.4.3 Tentatives de déshydratation de l'hydroxycétone 315 .....	83
4.4.3.1 Tentatives de déshydratation par syn-élimination thermique .....	83
4.4.3.2 Tentatives directes de déshydratation .....	84
4.4.3.3 Tentatives d'élimination d'un groupement mésylate .....	84
4.4.3.4 Par alkylation/élimination du dérivé mésylé 324 .....	84
4.4.3.5 Tentative d'explication mécanistique .....	85
4.4.3.6 Protection de la bicyclocétone alkylée 325 .....	85
4.4.3.7 Estérification du 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane 327 .....	85
4.4.3.8 Formation du diester 329 .....	86
4.4.3.9 Obtention de l'acétal mixte 333 .....	86
4.4.3.10 Obtention de la $\beta$ -hydroxycétone 335 .....	87
<b>5 Conclusion et perspectives .....</b>	<b>87</b>
5.1 Conclusion .....	87
5.2 Perspectives .....	89
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>90</b>

<b>Publications - Communications .....</b>	<b>91</b>
<b>Partie expérimentale : indications générales .....</b>	<b>92</b>
<b>Partie expérimentale : chapitre I .....</b>	
<b>Tentatives d'additions de Michael intramoléculaires énantiosélectives au départ d'<math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques .....</b>	<b>94</b>
<b>Partie expérimentale : chapitre II .....</b>	
<b>Aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'<math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques.....</b>	<b>110</b>
<b>Partie expérimentale : chapitre III.....</b>	
<b>Condensations de Dieckmann au départ d'<math>\omega</math>-cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol.....</b>	<b>163</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>186</b>

L'apport des réactions en cascade (ou réactions tandem ou réactions domino) en chimie organique n'est plus à démontrer. La possibilité d'effectuer plusieurs transformations en une seule opération synthétique est d'un intérêt particulier dans la perspective de développer une chimie verte. En effet, un seul solvant réactionnel, un seul protocole de traitement et de purification sont nécessaires pour préparer un produit dont la synthèse nécessiterait théoriquement plusieurs étapes individuelles. Ce sont généralement des réactions propres et rapides en raison de leur nature intramoléculaire et qui évoluent à travers des intermédiaires hautement réactifs. Par conséquent, elles donnent lieu à une importante économie d'atomes [Walton 2001].

Contrairement à la synthèse organique classique, les réactions en cascade créent de la complexité en limitant le nombre d'étapes nécessaires [Nicolaou 2000]. Le substrat de départ contient plusieurs fonctionnalités différentes qui prennent part successivement aux transformations chimiques. D'autres groupements sont générés *in situ* à partir de ces différentes réactions. Elles se distinguent des réactions multicomposantes par leur nature intramoléculaire.

De nombreux exemples de réactions en cascade existent, parmi lesquels on peut citer la réaction ZIP, la réaction de Diels-Alder, la Pauson-Khand, etc...

Dans une première partie, nous nous sommes intéressé à une réaction d'addition de Michaël intramoléculaire au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques et à l'aide d'une amine chirale. Ceci dans le but d'effectuer une synthèse énantiosélective d'un dérivé tricyclique, précurseur potentiel d'un intermédiaire clé de la synthèse de l'Hispidospermidine.

Toujours au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques, nous avons également mis au point une nouvelle réaction d'aldolisation intramoléculaire alcynylogue de Mukaiyama permettant d'accéder à des dérivés tricycliques polyfonctionnalisés. Sa variante intermoléculaire a également été brièvement étudiée, ce qui a mis en évidence un intermédiaire réactionnel qui a pu confirmer le mécanisme impliqué dans cette réaction. Ces résultats ont permis de déboucher sur la synthèse de sous-structures appartenant à la famille des Hamigérans.

Finalement, nous avons développé une nouvelle réaction de condensation de Dieckmann au départ d'un diester provenant d'une réaction en cascade originale. Cette méthodologie a été employée dans le but d'accéder à la synthèse du squelette tricyclique présent dans les dérivés issus de la famille des Mangicols.

L'ensemble de nos résultats sera décrit dans les trois chapitres ci-dessous :

- I - Tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques.
- II - Aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques.
- III - Condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol.

## CHAPITRE I

### Tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

#### 1 Introduction

##### 1.1 Rappel concernant les travaux effectués par Aurélie Klein

[Klein 2003, 2005]

Dans le cadre du développement de nouvelles réactions en cascade au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques vis-à-vis de bases de Brønsted, les travaux développés par A. Klein au laboratoire avaient permis de montrer qu'il était possible d'obtenir avec un rendement de 42% le dérivé tricyclo[6.3.1.0<sup>1,5</sup>]dodécannique fonctionnalisé **2** à partir de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** par addition de *t*-BuOK dans le THF à température ambiante (schéma 1).

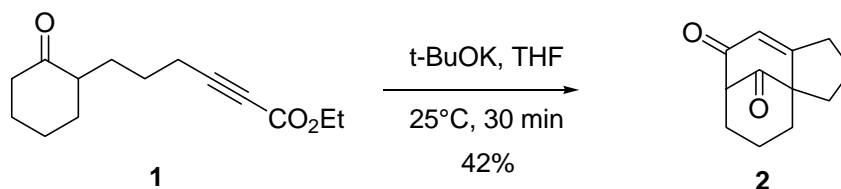


schéma 1

Pour expliquer la formation du dérivé tricyclique **2**, il est raisonnable de postuler que l'addition de *t*-BuOK sur **1** conduit à l'énolate **3** qui réagit par une addition de Michael intramoléculaire sur une triple liaison électrophile pour donner le dérivé spiranique **4a**. Ce dernier évolue par prototropie et conduit à l'énolate **5** qui par condensation de Claisen sur la fonction ester conduit au dérivé tricyclique **2** avec libération d'éthylate de potassium. Dans ces conditions réactionnelles, le dérivé spiranique **4**, résultant de l'hydrolyse de **4a** n'a jamais été isolé.

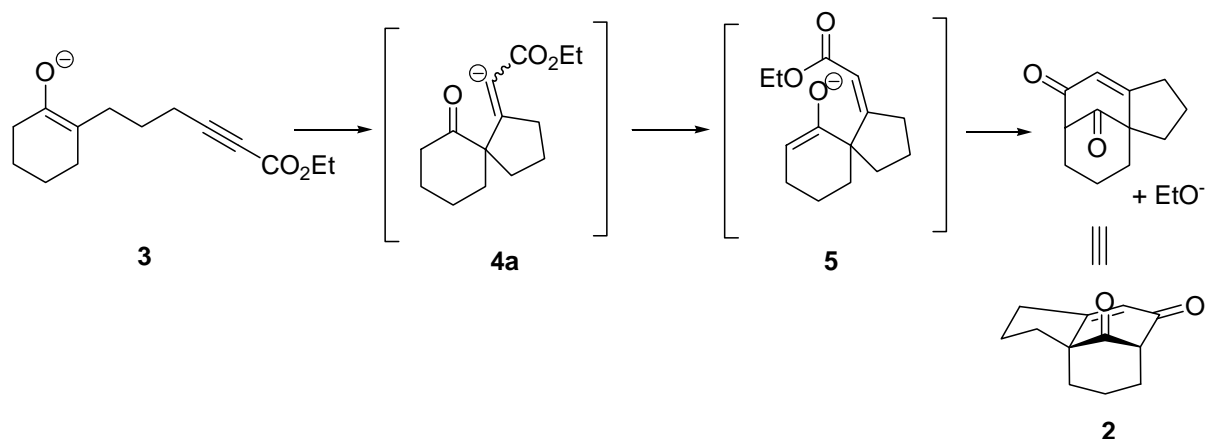


schéma 2

## 1.2 Nos objectifs

Nous avons voulu reprendre ces travaux en nous fixant les objectifs suivants :

- augmenter le rendement global de formation du dérivé tricyclique 2
- effectuer une synthèse énantiosélective du dérivé tricyclique 2
- utiliser ce résultat pour développer une approche énantiosélective du composé 6, un intermédiaire clé de la synthèse de l'Hispidospermidine 7, obtenu en série racémique par Danishefsky et coll. [Danishefsky 1997, 2000] (schéma 3).

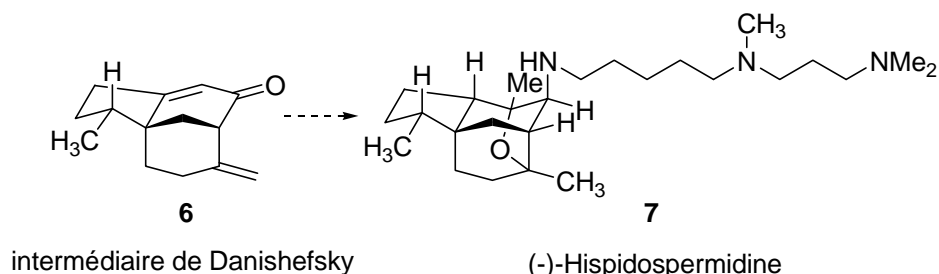


schéma 3

Pour ce faire, au vu du mécanisme présenté dans le schéma 2, nous nous sommes proposés dans un premier temps d'accéder exclusivement au dérivé spiranique 4 énantiomériquement pur puis d'effectuer la cyclisation intramoléculaire de ce dernier afin d'obtenir le dérivé tricyclique 2 de manière diastéréosélective et énantiospécifique (schéma 4).

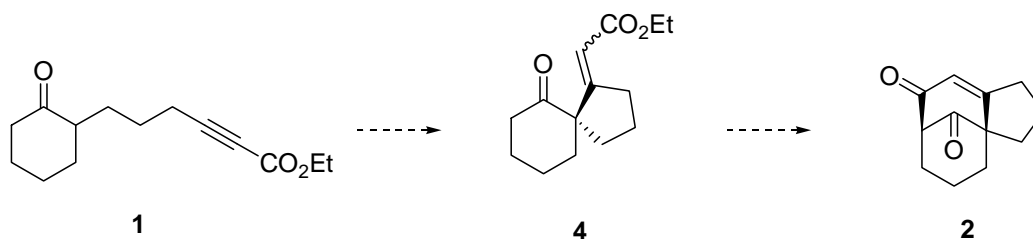


schéma 4

Avant de présenter les résultats de nos travaux, nous allons faire un bref rappel bibliographique concernant l'accès à des dérivés spiraniques chiraux.

### 1.3 Stratégies de synthèse de dérivés spiraniques énantiomériquement purs

[Sannigrahi 1999]

[Behera 2006]

La littérature mentionne de nombreuses voies générales d'accès aux dérivés spiraniques. Ce paragraphe ne prétend pas être exhaustif et regroupe principalement les méthodes d'obtention des dérivés spiraniques grâce à des réactions intramoléculaires à partir de dérivés acétyléniques ou vinyliques. Ces méthodes peuvent être regroupées en deux thématiques que sont l'utilisation de sels métalliques et les réactions d'alkylation.

#### 1.3.1 L'utilisation de sels métalliques

Les sels de mercure (II) sont des catalyseurs efficaces pour la cyclisation de composés carbonylés énolisables [Conia 1985]. Ainsi, dans les synthèses stéréosélectives des sesquiterpènes (-)-spirojatamol et (-)-erythrodiene, le traitement de l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone substituée **8** par  $\text{HgCl}_2$  suivi d'une protodémercuration, permet de générer un mélange 2.2 : 1 de spirocétones **9** et **10** respectivement avec un rendement de 94% (schéma 5).

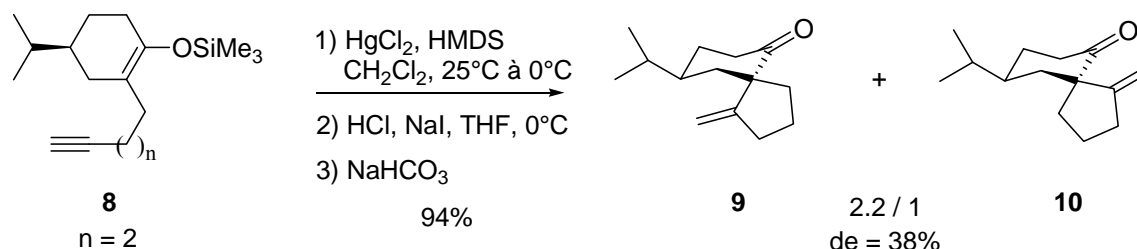
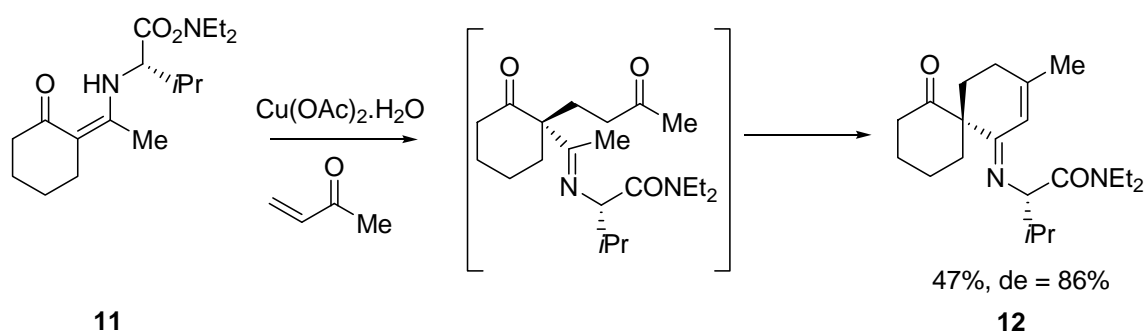


schéma 5

### 1.3.2 Les réactions d'alkylation

Les études concernant l'utilisation d'alkylations intramoléculaires, et plus particulièrement les réactions d'alkylation ayant lieu en  $\alpha$  d'une cétone libre ou d'une cétone masquée, représentent sans doute la manière la plus fréquente d'obtenir des dérivés spiraniques.

En effet, des spirocétones ont été synthétisées de manière énantiosélective au départ d'énamines chirales par une réaction de Michaël intermoléculaire [Christoffers 2005]. Ainsi, l'énamine **11** en présence de méthyl vinyl cétone et d'une quantité catalytique de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  conduit à la formation de l'imine spiranique **12** avec un rendement de 47% et un excès diastéréomérique de 86% (schéma 6).



### 1.4. Synthèse énantiosélective de carbones quaternaires par addition de Michaël intramoléculaire au départ d'imines chirales : les travaux de d'Angelo et coll.

[d'Angelo 1985, 1989, 1996, 2001]

Afin d'accéder à des dérivés spiraniques énantiomériquement purs, d'Angelo et coll. ont mis au point une méthode permettant la synthèse de cycloalkanones 2,2-disubstituées **15**, obtenues avec d'excellents excès énantiomériques [d'Angelo 1985, 2001]. Pour ce faire, il a été montré que les imines **14**, synthétisées à partir des cycloalkanones  $\alpha$ -substituées racémiques correspondantes **13** et de la (*S*)-(-)-1-phényléthylamine, s'additionnent aux oléfines électrophiles pour former après hydrolyse acide les cycloalkanones 2,2-disubstituées **15** (schéma 7). Ces résultats étaient obtenus avec de bons rendements, une très bonne régiosélectivité (l'alkylation a lieu en général de façon prédominante sur l'atome de carbone le plus substitué) et une bonne stéréosélectivité sur le centre quaternaire nouvellement créé ( $90\% < ee < 98\%$ ). De plus, la copule chirale est facilement régénérée à l'issue de la réaction, et ceci sans perte d'activité optique [d'Angelo 1996].

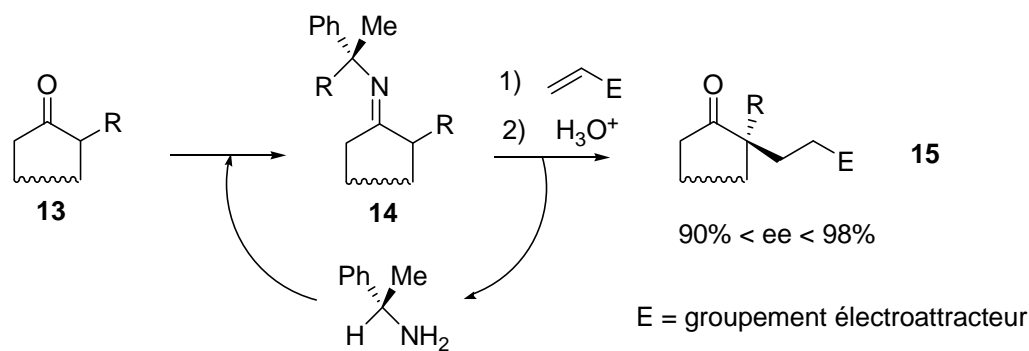


schéma 7

Lors de ces travaux, les oléfines électrophiles  $\beta$ -substituées se sont montrées fortement désactivées par rapport aux oléfines  $\alpha$ -substituées. Ainsi, toutes les tentatives pour condenser l'énamine réagissante avec le crotonate de méthyle dans des conditions thermiques standard ont échoué. Dès lors, afin de contourner cet inconvénient, l'accepteur de Michaël a été rendu plus électroattracteur.

Ce type d'addition de Michaël entre une imine chirale et des alcènes électrophiles constitue une excellente méthode pour introduire de façon stéréocontrôlée un centre stéréogénique supplémentaire en position  $\alpha$  ou  $\beta$  du centre quaternaire existant. La régiosélectivité ainsi que les énantio- et diastéréosélectivités sont en général excellentes.

Par ailleurs, d'Angelo et coll. ont également montré qu'il était possible d'effectuer une variante intramoléculaire de cette réaction, avec un très bon contrôle des configurations relatives et absolues des deux centres asymétriques adjacents nouvellement formés [d'Angelo, 1989]. Cette réaction est également hautement régiosélective puisque seul le dérivé spiranique est formé. Ainsi, l'imine (*E*)-**17** est préparée à partir du cétoester (*E*)-**16** et de la (*S*)-(-)-1-phényléthylamine (reflux 3h dans le cyclohexane en présence d'un catalyseur activé). La cyclisation de l'imine (*E*)-**17** (DMF, 120°C, 12h) conduit au dérivé spiranique **18** dont l'hydrolyse fournit quantitativement le cétoester **19**. Il est à noter que cette suite de réactions peut s'effectuer "en un seul pot" en chauffant le cétoester (*E*)-**16** avec l'amine chirale suivie d'une hydrolyse acide (schéma 8).



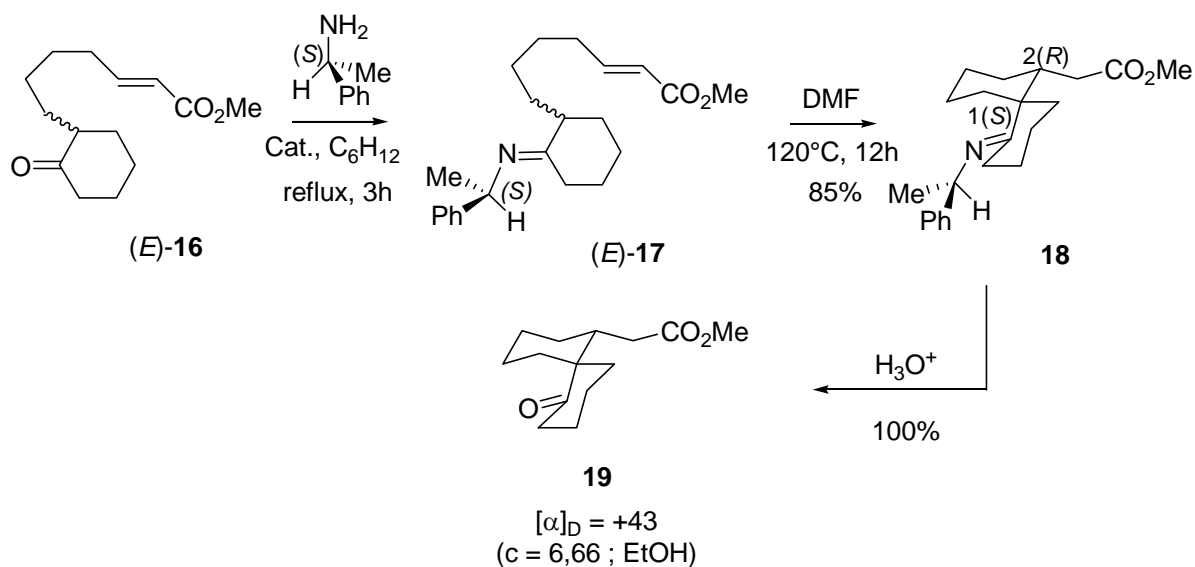


schéma 8

Afin de s'assurer de la pureté énantiomérique du composé **19**, d'Angelo et coll. ont effectué un dédoublement de cet ester en utilisant respectivement le (*R*)-1-phenyléthanol et la (*R*)-1-phenyléthylamine comme agent chiral pour préparer l'ester **20** et l'amide **21**. L'analyse par CLHP pour l'ester **20** et l'analyse par diffraction de rayons X pour l'amide **21** ont montré qu'ils étaient énantiomériquement purs (schéma 9).

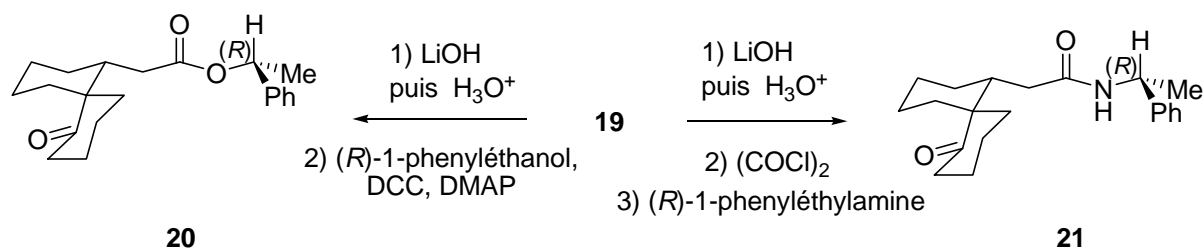


schéma 9

## 2 Résultats

Afin d'accéder exclusivement au dérivé spiranique **4** énantiomériquement pur, il nous fallait en tout premier lieu effectuer la synthèse des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques de départ.

### 2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques **1** et **22** de départ

[Klein 2005 ; Miesch 2005]

En ce qui concerne la préparation des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques de départ **1** et **22**, elle s'appuie sur des travaux développés préalablement au laboratoire. Ainsi, l'hydrazone **23** est obtenue par traitement de la cyclohexanone avec la N,N-diméthylhydrazine en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique dans le benzène à reflux. L'addition de *n*-butyllithium suivie de l'ajout de 5-iodo-1-pentyne **24** ou de 6-iodo-1-hexyne **25** [Oehlschlager 1995] conduit respectivement aux dérivés alkylés **26** et **27** après hydrolyse en milieu acide de l'hydrazone. Après protection du groupement carbonyle résultant à l'aide de 2,2-diméthylpropane-1,3-diol en présence d'acide para-toluène sulfonique en quantité catalytique dans le benzène à reflux, formation de l'acétylure à l'aide de *n*-butyllithium et addition de chloroformate d'éthyle [Hirao 1983], l' $\omega$ -cétoester acétylénique est obtenu avec un rendement global de 73 % sur les 4 étapes lorsque  $n=1$  et de 66 % lorsque  $n=2$  (schéma 10).

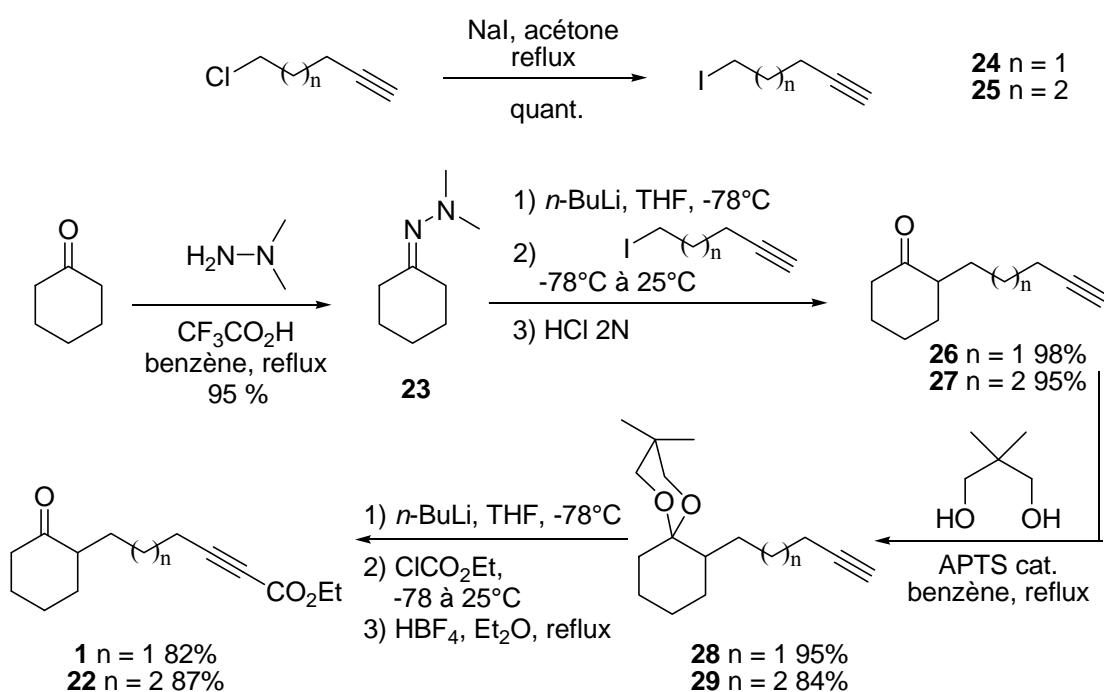


schéma 10

Cette méthode présente l'intérêt d'obtenir des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques avec de très bons rendements et ce, quelque soit la longueur de la chaîne. D'autre part, la fonction carbonyle a été protégée avec un acétal cyclique sous forme de 2,2-diméthyl-1,3-dioxolane ce qui permet d'effectuer des purifications par chromatographie sur colonne de silice sans observer de déprotection.

## 2.2 Obtention des imines chirales **30** et **31**

[d'Angelo 1989 ; van Bekkum 1972]

Afin d'obtenir les imines chirales dérivant des  $\omega$ -cétoesters **1** et **22**, nous avons appliqué dans un premier temps les conditions de d'Angelo en faisant réagir **1** ou **22** avec la (*S*)-(-)-1-

phényléthylamine dans le cyclohexane à reflux en présence de tamis moléculaire 4Å. Cependant, après une filtration sur célite, nous avons uniquement récupéré les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques de départ **1** et **22** ainsi que la copule chirale (schéma 11).

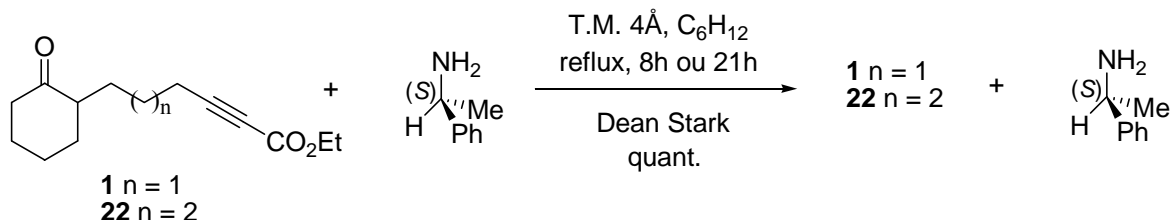


schéma 11

La modification des conditions opératoires comme par exemple l'augmentation du temps de chauffage, l'utilisation d'autres catalyseurs (acide para-toluène sulfonique) ainsi que la modification du solvant (toluène), ne nous ont pas permis d'accéder à l'imine souhaitée.

Dans ce contexte, des travaux développés par van Bekkum et coll. [van Bekkum 1972] ont montré que la vitesse de réaction entre la cyclohexanone **32** et la diéthylamine **33** était augmentée lorsque la réaction était effectuée en présence de tamis moléculaire 4Å et de silice-alumine commerciale (schéma 12).

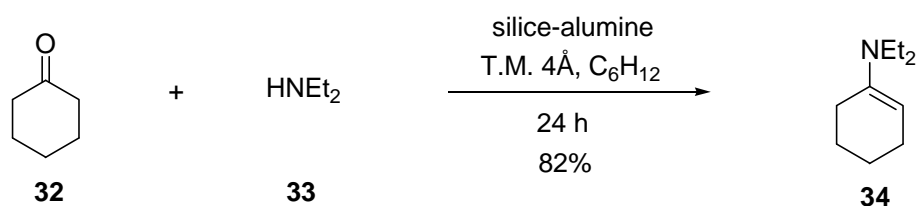


schéma 12

En comparant l'efficacité de divers catalyseurs, la silice-alumine commerciale est apparue comme la plus réactive. Sa réactivité est attribuée à ses sites acides [Goldstein 1968], à sa large surface de contact et à sa grande porosité.

En appliquant ces conditions aux  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **1** et **22**, nous sommes cette fois-ci parvenus à obtenir les imines chirales attendues **30** et **31** de manière quantitative, en tant que mélange équimolaire de deux diastéromères (schéma 13).

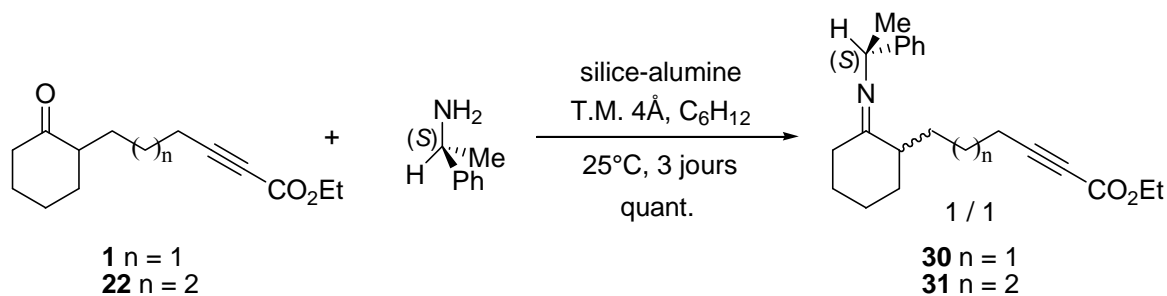


schéma 13

Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter nos différentes tentatives d'accès aux dérivés spiraniques et au dérivé tricyclique énantiomériquement purs.

## 2.3 Réactivité des imines chirales 30 et 31

### 2.3.1 Par activation thermique

En premier lieu, les conditions de d'Angelo utilisant un chauffage à 120°C dans le DMF ont été appliquées. Dans le cas de l'imine chirale **30**, un mélange non séparable de dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** a été obtenu après un traitement acide avec un faible rendement de 15%, accompagné de produits de dégradation (schéma 14).

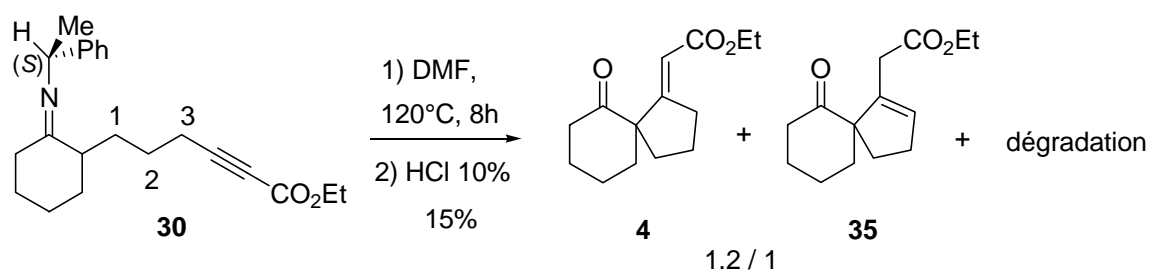
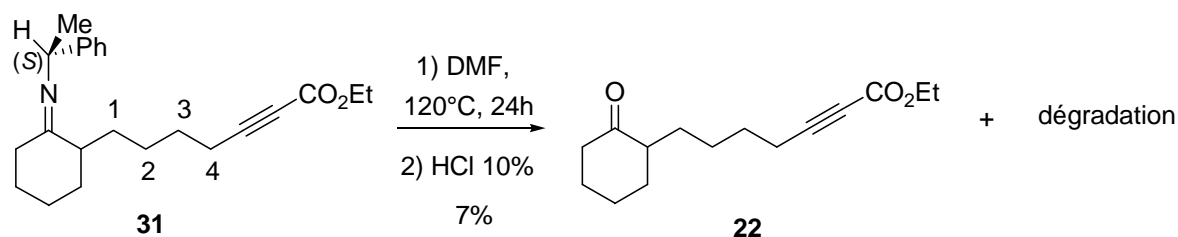


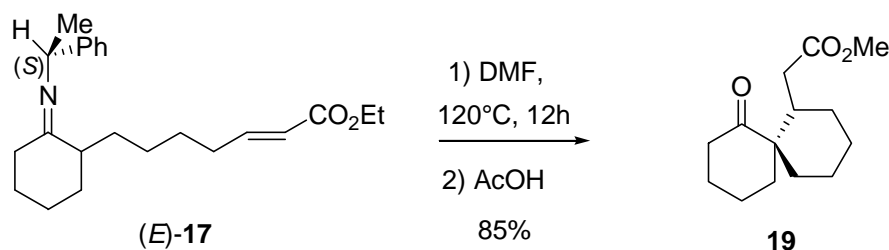
schéma 14

Etant donné que nous avons obtenu un mélange de produits non séparables, nous n'avons pas indiqué de mesures du pouvoir rotatoire.

Dans le cas de l'imine chirale **31**, nous avons récupéré une très faible quantité d' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ **22** (rendement de 7%) accompagné majoritairement de produits de dégradation (schéma 15).



Nous remarquons une grande différence de réactivité entre l'imine chirale (*E*)-17 obtenue par d'Angelo et coll., qui conduit facilement au dérivé spiranique 19 (schéma 16), et les imines chirales 30 et 31 obtenues au départ des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques correspondants 1 et 22 qui conduisent majoritairement à des produits de dégradation (schémas 14 et 15).



Pour tenter d'améliorer ces résultats, nous avons utilisé une méthode d'activation faisant appel aux micro-ondes.

### 2.3.2 Par activation aux micro-ondes

[Loupy 2006 ; Soufiaoui 2001]

[Dumas 2002, 2003]

Les effets des micro-ondes sont attribués à une combinaison de deux facteurs :

- les effets thermiques, résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique ;
- les effets spécifiques des ondes, d'origine électrostatique. Il s'agit d'une interaction dipôle-dipôle entre les molécules polaires et le champ électrique. Ce sont ces effets qui sont à l'origine de la différence de résultat avec des conditions uniquement thermique à la même température.

Ces effets sont dépendants des conditions réactionnelles. Lorsque le solvant utilisé est polaire (DMF), l'interaction principale a lieu entre les micro-ondes et le solvant, et un transfert d'énergie se produit entre les molécules du solvant et les réactifs. Ainsi, par exemple, il est possible de porter 50 mL de DMF à 130°C en moins d'une minute, ce qui a pour avantage de réduire le séjour à haute température. Par contre, lorsque le solvant est apolaire (toluène), le contraire se produit, avec transfert d'énergie des réactifs (s'ils sont polaires) vers le solvant.

De plus, sous irradiation, les molécules polaires vont s'aligner dans la direction du champ électrique, entraînant une diminution de l'entropie initiale (création d'un ordre moléculaire), provoquant une accélération de la vitesse de réaction. Ces effets sont également dépendants du mécanisme réactionnel. En effet, l'apparition de charges dans l'état de transition entraîne une stabilisation sous irradiation micro-onde. Ainsi, un effet direct sur la cinétique a lieu par la diminution de l'énergie d'activation ( $\Delta_r G^{\ddagger}$ ), ce qui entraîne l'accélération de la réaction (schéma 17).

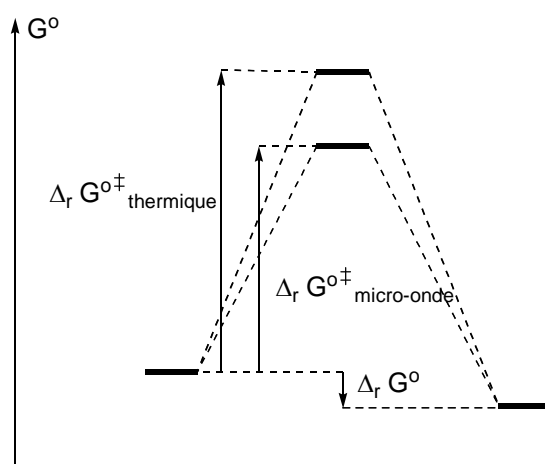


schéma 17

### Comparaison des énergies d'activation entre une réaction thermique et une réaction sous activation aux micro-ondes.

D'autre part, les travaux de Dumas et coll. [Dumas 2003] ont mis en avant une activation par les micro-ondes dans une réaction asymétrique de Michaël entre une imine chirale **36** et l'acrylate de méthyle. Par rapport à la condensation thermique, les mêmes rendements ainsi que la même régio- et stéréosélectivité ont été obtenus. Cependant, la vitesse de réaction a été augmentée de manière significative ; elle est passée de 5 jours pour l'activation thermique à 15 minutes pour l'activation par les micro-ondes (schéma 18).

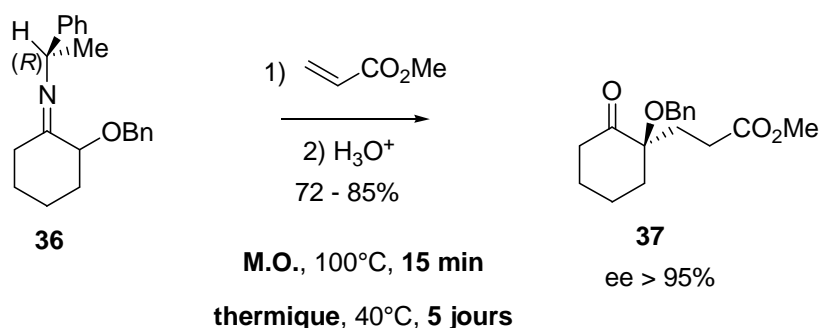


schéma 18

Ainsi, l'imine chirale **30** en solution dans la DMF conduit, après trois heures d'activation par les micro-ondes, à un mélange très difficilement séparable de dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (ce qui ne nous a pas permis d'obtenir des valeurs de pouvoirs rotatoires très fiables) avec un rendement de 39% accompagné de produits de dégradation (schéma 19). Rappelons que dans le cas de l'activation thermique, le mélange de dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** a été isolé avec 15% de rendement.

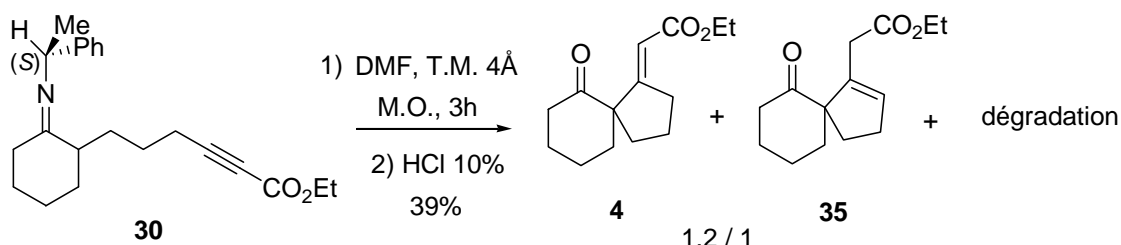


schéma 19

Afin d'optimiser ces résultats, nous avons voulu utiliser une autre méthode d'activation faisant cette fois-ci appel à la haute pression.

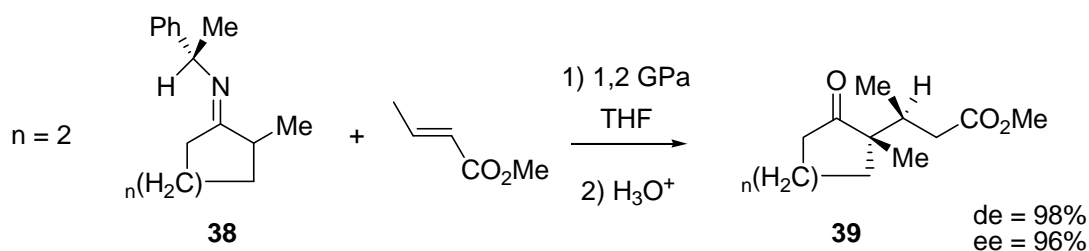
### 2.3.3 Par activation sous haute pression

[Jenner 1997]

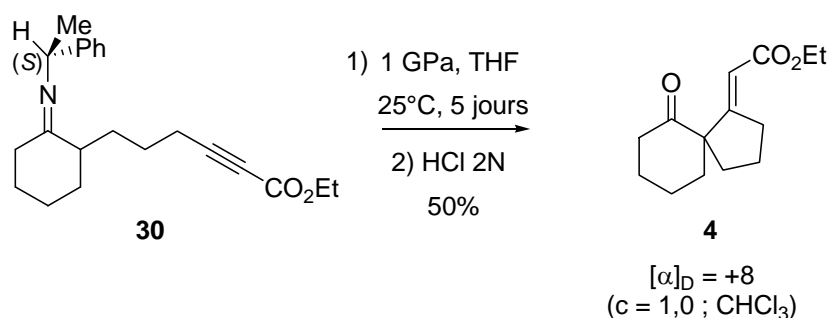
[Dumas 2002]

Jusqu'à présent, tous les dérivés spiraniques ont été obtenus sous forme d'un mélange exo **4** et endo **35**. Or, il a été montré à de maintes reprises que les réactions de cyclisation intramoléculaires menées sous haute pression pouvaient conduire à une importante modification de la stéréosélectivité [Jenner 1997].

Par ailleurs, d'Angelo et coll. ont montré que le facteur entropique pouvait jouer un rôle important dans la variante intramoléculaire de l'addition de Michaël entre une imine chirale et un alcène  $\beta$ -substitué. Afin d'augmenter la réactivité de ces derniers (cf. § 1.4 p.5), les auteurs ont étudié l'effet de la haute pression dans cette réaction [Dumas 2002]. En effet, l'équation de Evans-Polanyi prédit une augmentation du rendement si l'état de transition occupe un plus petit volume que le volume des réactifs ce qui permet parfois à la réaction de se produire malgré les contraintes stériques. La condensation de l'imine **38** a ainsi pu être réalisée sur le crotonate de méthyle à 1,2 GPa (~12000 atm) à 20°C pendant 20 heures permettant d'obtenir après hydrolyse le cétoester **39** avec un bon rendement (70%) et d'excellents excès diastéréomériques et énantiomériques (de = 98%, ee = 96%, schéma 20).



En nous appuyant sur ces résultats, nous avons soumis l'imine **30** à une pression de 1 GPa (~10000 atm) à l'aide d'une presse pendant 5 jours à température ambiante dans le THF. Ceci a permis d'accéder de manière exclusive au dérivé spiranique exo **4** avec un rendement de 50% (schéma 21).



Suite à ces résultats, nous avons voulu voir s'il était possible d'accéder directement aux dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** sans isoler l'imine chirale **30**.

## 2.4 Accès direct aux dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** et de la (S)-(-)-1-phényléthylamine

### 2.4.1 Par activation thermique

#### 2.4.1.1 Avec le toluène

Pour ce faire, nous avons chauffé à reflux le toluène contenant un mélange d' $\omega$ -cétoester acétylénique **1**, d'amine chirale et de *p*-TsOH en quantité catalytique pendant 21 heures. Par la suite, ce mélange réactionnel a été directement distillé ce qui nous a permis de récupérer les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** avec un rendement de 69% et non pas les imines correspondantes (schéma 22).



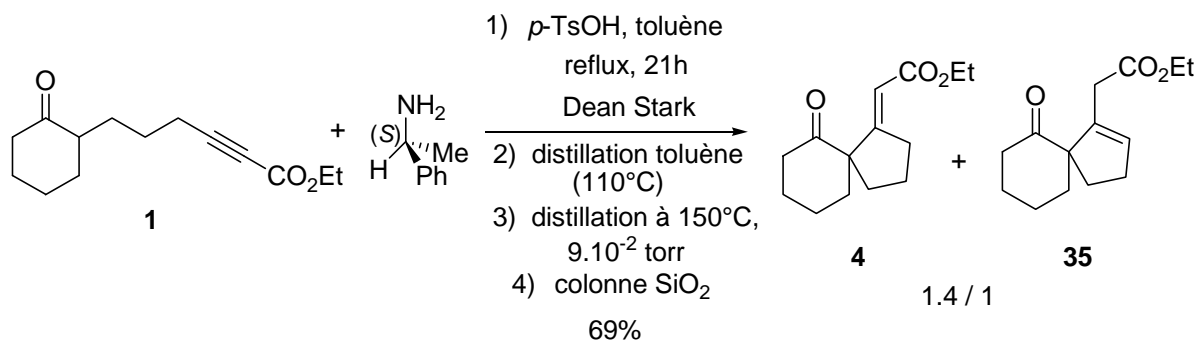


schéma 22

Ces résultats très encourageants nous ont poussés à effectuer une étude plus détaillée de cette réaction. Afin de cerner les conditions optimales de celle-ci, nous l'avons effectuée en absence de solvant.

#### 2.4.1.2 En liquide pur

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **1**, en présence de la (*S*)-(-)-1-phényléthylamine, a été chauffé à 160°C en liquide pur. Dans ces conditions, nous obtenons à nouveau les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (schéma 23) avec toutefois un rendement moindre (30%).

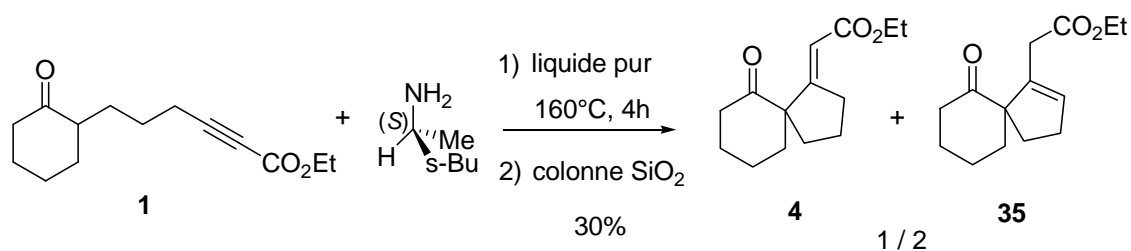


schéma 23

Etant donné que dans cette réaction la température semblait être un facteur essentiel à l'obtention des dérivés spiraniques, nous avons voulu connaître l'influence de la polarité du solvant en l'effectuant dans le DMF.

#### 2.4.1.3 Avec le DMF

En chauffant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** à reflux dans le DMF pendant 24 heures, les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** ont été formés avec un rendement de 45% (schéma 24), rendement nettement plus élevé que celui obtenu au départ de l'imine chirale correspondante **30** (15%, cf. schéma 14).

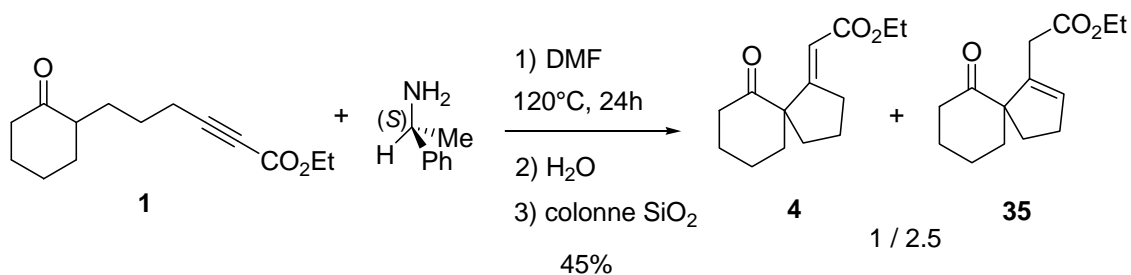


schéma 24

Dans le but d'optimiser cette réaction, nous avons également voulu tester comme dans le cas des imines chirales, l'activation à l'aide des micro-ondes.

### 2.4.2 Par activation aux micro-ondes

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **1**, en présence de la (S)-(-)-1-phényléthylamine en solution dans la DMF, a conduit après trois heures d'activation par les micro-ondes aux dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** avec un rendement de 61% (schéma 25).

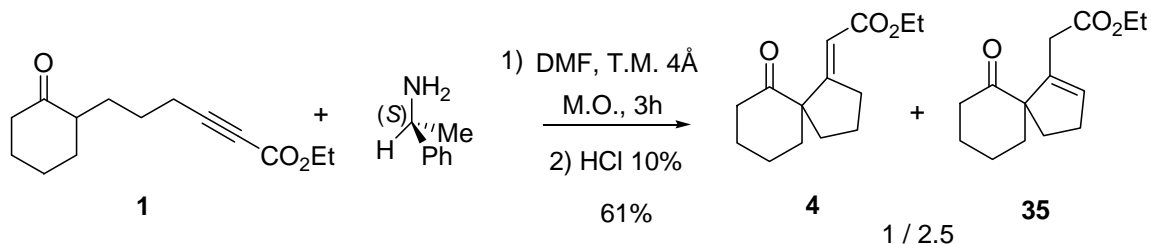


schéma 25

Lorsque cette même réaction a été effectuée en liquide pur, le seul dérivé spiranique exo **4** est isolé avec un rendement très modeste de 5% accompagné essentiellement de produit de départ (52%).

Nous avons également effectué cette réaction en l'absence d'amine chirale afin de voir si l'activation par les micro-ondes était susceptible de favoriser la formation des dérivés spiraniques. Effectivement, en soumettant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** à l'action des micro-ondes pendant 4 heures dans la DMF en présence de tamis moléculaire, nous avons obtenu les composés **4** et **35** sous forme d'un mélange équimolaire avec un rendement de 18% (schéma 26).

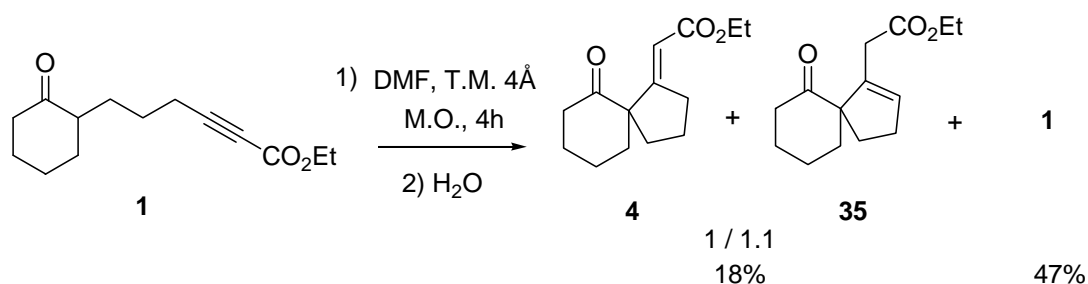


schéma 26

Au vu de ce résultat, il semblerait que l'amine soit indispensable au bon déroulement de cette réaction.

Afin de compléter notre étude en vue de la formation exclusive des dérivés spiraniques, nous avons effectué cette réaction sous haute pression.

### 2.4.3 Par activation sous haute pression

Lorsqu'une solution de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** et de la (*S*)-(-)-1-phényléthylamine dans le THF est soumise à une pression de 1 GPa pendant 6 jours à température ambiante, le dérivé spiranique exo **4** est exclusivement obtenu avec un rendement de 61% (schéma 27). Ce rendement est légèrement supérieur à celui obtenu au départ de l'imine chirale correspondante (50%, cf. schéma 21).

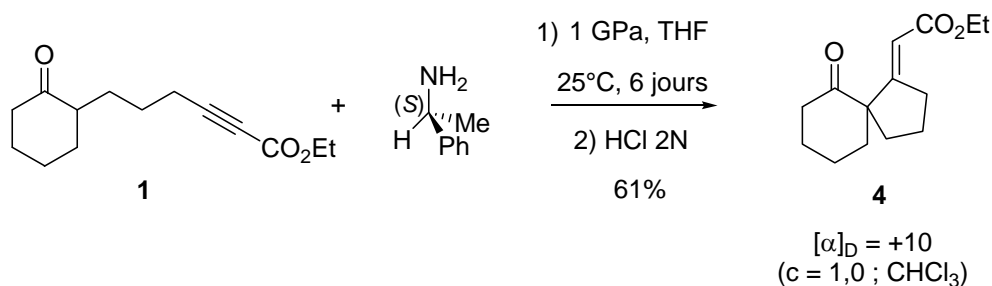


schéma 27

Une recrystallisation du dérivé spiranique exo **4** dans un mélange dichlorométhane-hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction des rayons X, ce qui a confirmé la structure de ce composé (schéma 28).

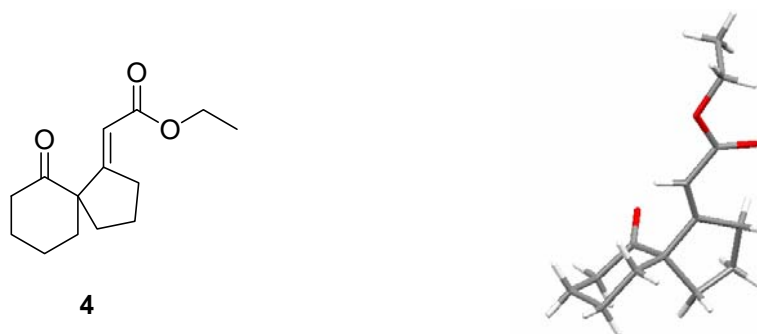


schéma 28

Les différents résultats obtenus pour la formation des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Entrée	Produit de départ	Conditions	<b>4 (exo) / 35 (endo)</b> ( $\eta$ %, rapport)	<b>1</b> ( $\eta$ %)
1	imine chirale <b>30</b>	1) DMF, 120°C 2) HCl 10%	15% (1.2 / 1)	/
2	imine chirale <b>30</b>	1) DMF, M.O., T.M. 4Å 2) HCl 10%	39% (1.2 / 1)	/
3	imine chirale <b>30</b>	1) 1 GPa, 25°C, THF, 5 jours 2) HCl 2N	50% ( <b>4</b> )	/
4	<b>1</b> + (S)-(-)-1- phényléthylamine	1) toluène, reflux 2) distillation toluène 3) distillation 150°C 4) SiO <sub>2</sub>	69% (1.4 / 1)	/
5	<b>1</b> + (S)-(-)-1- phényléthylamine	1) DMF, 120°C, 24h 2) H <sub>2</sub> O	45% (1 / 2.5)	/
6	<b>1</b> + (S)-(-)-1- phényléthylamine	1) liquide pur, 160°C 2) SiO <sub>2</sub>	30% (1 / 2)	/
7	<b>1</b> + (S)-(-)-1- phényléthylamine	1) DMF, M.O., T.M. 4Å, 3h 2) HCl 10%	61% (1 / 2.5)	/
8	<b>1</b>	1) DMF, M.O., T.M. 4Å, 4h 2) H <sub>2</sub> O	18% (1 / 1.1)	47%
9	<b>1</b> + (S)-(-)-1- phényléthylamine	1) 1 GPa, 25°C, THF, 6 jours 2) HCl 2N	61% ( <b>4</b> )	/

tableau 1

Il apparaît donc que le mélange  $\omega$ -cétoester acétylénique **1** - amine chirale (entrées 4, 7 et 9) conduit aux dérivés spiraniques avec des rendements plus élevés qu'au départ de l'imine chirale **30** (entrées 1, 2 et 3). L'amine chirale n'est pas indispensable à la formation des dérivés spiraniques mais le rendement chute fortement en absence d'amine (entrée 8). Par ailleurs, la réaction est stéréospécifique lorsqu'elle est effectuée sous haute pression et conduit exclusivement au dérivé spiranique exo **4**.

## 2.5 Obtention du dérivé tricyclique **2**

### 2.5.1 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ **1** et de la (S)-(-)-1-phényléthylamine

#### 2.5.1.1 Avec le toluène

Lors de nos investigations en vue de l'obtention des dérivés spiraniques, nous avons chauffé le mélange contenant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** et l'amine chirale dans du toluène à reflux pendant 4 heures et nous avons pu remarquer que si le solvant était distillé à sec au cours de la réaction, les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** accompagnés du dérivé tricyclique **2** étaient formés avec respectivement 23% et 13% de rendement (schéma 29).

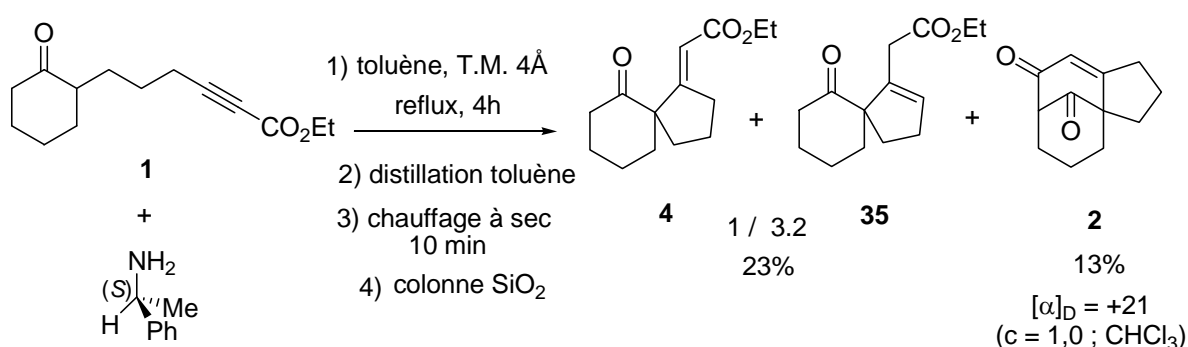


schéma 29

#### 2.5.1.2 Avec le mésitylène

Comme dans le cas de l'obtention des dérivés spiraniques où il était apparu évident qu'une activation thermique à haute température permettait d'accéder à de meilleurs rendements, nous avons voulu tester l'influence d'un solvant à plus haut point d'ébullition. Pour ce faire, le toluène a été substitué par le mésitylène ( $t_{eb} = 153^\circ\text{C}$ ). En appliquant les mêmes conditions réactionnelles que précédemment (schéma 29), les proportions en dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (13%) et en dérivé tricyclique **2** (25%) ont été inversées (schéma 30), mais avec un rendement global voisin de celui obtenu lorsque le toluène était utilisé comme solvant (38% au lieu de 36%).

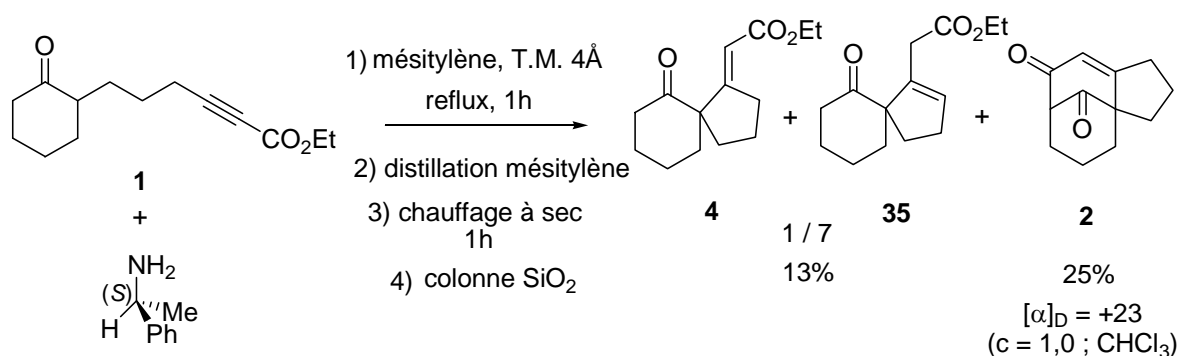


schéma 30

Etant donné que le rendement en dérivé tricyclique **2** avait été amélioré en utilisant le mésitylène comme solvant celui-ci a été conservé comme solvant de référence pour les réactions suivantes.

## 2.5.2 Au départ des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35**

### 2.5.1.1 Au départ du mélange des dérivés spiraniques

Ces mêmes conditions opératoires ont été appliquées aux dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** obtenus par activation thermique (cf. § 2.4.1.3 p.15). Le dérivé tricyclique **2** est formé avec un rendement de 55% (schéma 31).

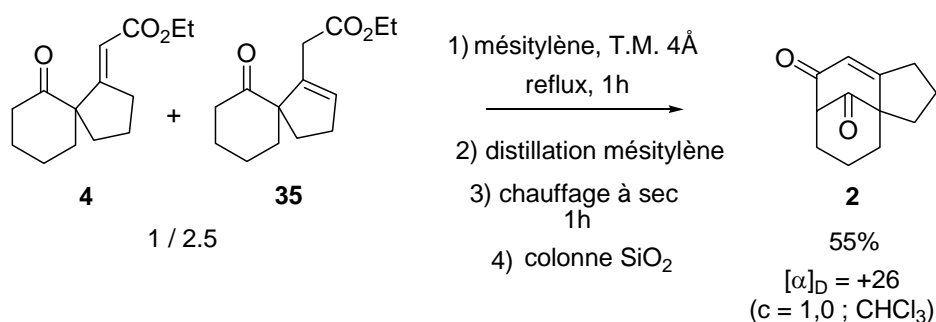


schéma 31

### 2.5.1.2 Au départ des dérivés spiraniques seuls

Les conditions opératoires définies précédemment ont également été reproduites sur chacun des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** séparément. De façon surprenante, les rendements en dérivé tricyclique **2** sont nettement moins élevés que dans le cas du mélange puisqu'il a été obtenu respectivement avec 28% et 32% de rendement (schéma 32).

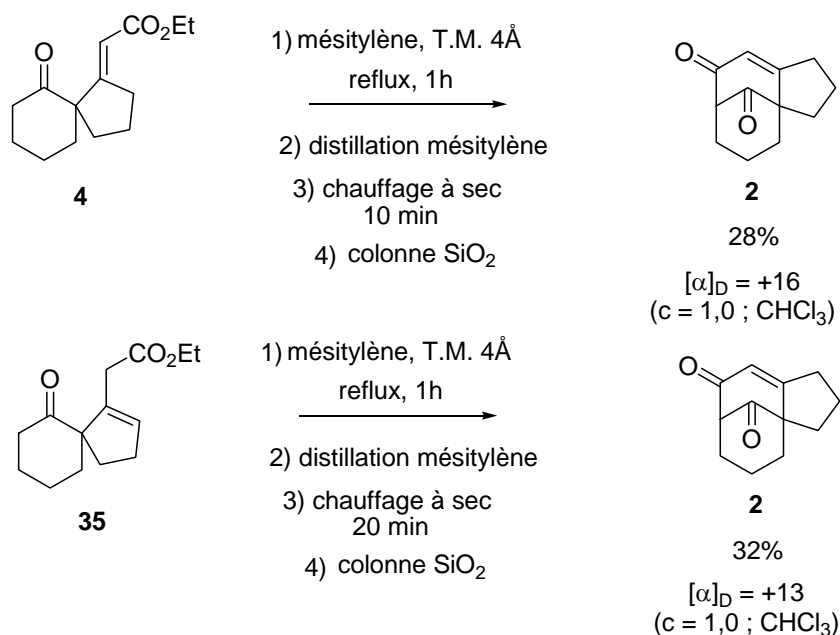


schéma 32

Les différents résultats obtenus pour la formation du dérivé tricyclique **2** sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Produit de départ	Solvant	Conditions	<b>4 (exo)</b> ( $\eta$ %)	<b>35 (endo)</b> ( $\eta$ %)	<b>2</b> ( $\eta$ %)
1	<b>1</b> + (S)-(-)-1-phényléthylamine	toluène	T.M. 4Å, reflux, 4h, sec, 10 min	5	18	13
2	<b>1</b> + (S)-(-)-1-phényléthylamine	mésitylène	T.M. 4Å, reflux, 1h, sec, 1h	2	11	25
3	<b>4 (exo)</b> + <b>35 (endo)</b>	mésitylène	T.M. 4Å, reflux, 1h, sec, 1h	3	6	55
4	dérivé spiranique exo <b>4</b>	mésitylène	T.M. 4Å, reflux, 1h, sec, 10 min	/	/	28
5	dérivé spiranique endo <b>35</b>	mésitylène	T.M. 4Å, reflux, 1h, sec, 20 min	/	/	32

tableau 2

Ce tableau permet de mettre en évidence la nécessité d'utiliser un solvant aromatique à haut point d'ébullition, le toluène et le mésitylène étant des solvants de choix. L'avantage de préparer le dérivé tricyclique **2** en un seul pot est cependant contrebalancé par le fait que le meilleur rendement obtenu (25%) reste faible et ne parvient pas à excéder celui du traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** par du *t*-BuOK (42%, schéma 1).

### 2.5.3 Détermination des excès énantiomériques

[Taber 2002, 2007]

Nous avons constaté que les pouvoirs rotatoires des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** obtenus varient de +5 à +10 ( $c = 1,0$  ;  $\text{CHCl}_3$ ). Cependant, nous n'avons pas été en mesure de déterminer l'excès énantiomérique malgré diverses tentatives de séparation par HPLC chirale. Pour remédier à cela, nous avons dédoublé le dérivé spiranique exo **4** à l'aide de la (*R,R*)-(+)-hydrobenzoïne [Taber 2002, 2007] en présence d'APTS et d'orthoformiate d'éthyle dans le chlorure de méthylène ce qui conduit, après une nuit à température ambiante, à un mélange d'acétals **40** avec un rendement de 47% (schéma 33). Le spectre RMN du mélange indique clairement que deux diastéréomères se sont formés dans un rapport 1.3 / 1. Cependant, aucune séparation des diastéréoisomères n'a été possible, ni par chromatographie sur colonne de silice, ni par recristallisation.

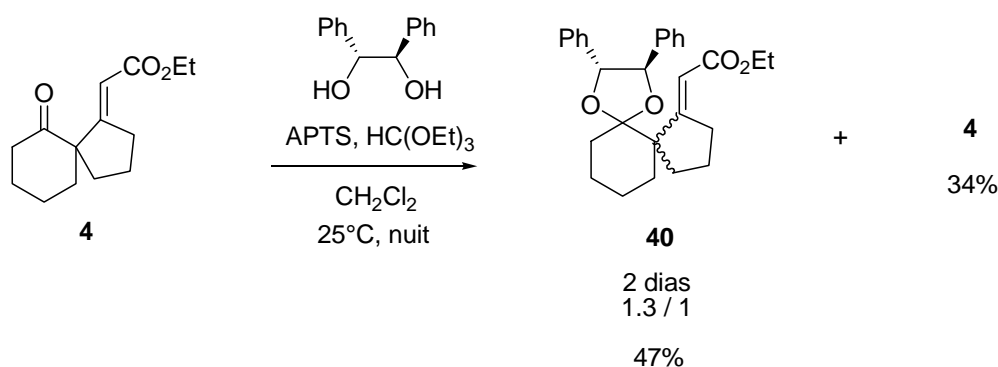
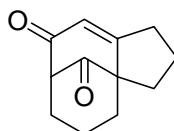


schéma 33

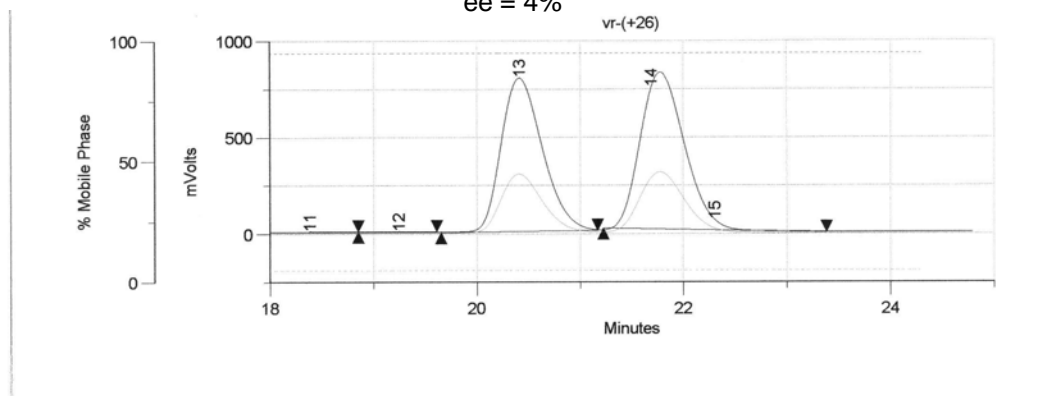
Ce résultat indique clairement qu'il y a eu une très faible énantiosélectivité lors de la formation du dérivé spiranique exo **4** obtenu par activation sous haute pression (cf. § 2.4.3 p.17). Ce résultat a été confirmé par la détermination de l'excès énantiomérique lors de la formation du dérivé tricyclique **2**. En effet, une CLHP chirale (colonne OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit 0,5 mL/min) nous a permis de séparer les deux énantiomères, l'excès énantiomérique étant de 4% (cf. chromatogramme ci-dessous).





**2**

ee = 4%



En conclusion, nous pouvons dire que notre stratégie de synthèse s'est avérée inadéquate pour l'obtention de dérivés spiraniques et tricycliques énantiomériquement purs.

Pour tenter de mieux comprendre nos résultats, nous allons proposer une explication faisant appel au mécanisme probable impliqué dans la formation des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** et du dérivé tricyclique **2**.

### 3 Tentatives d'explications mécanistiques

Afin d'éclaircir les résultats obtenus, plusieurs explications sont possibles. En effet, d'Angelo et coll. [d'Angelo 1996] ont reporté dans un premier temps que dans le cas des condensations de type Michaël de l'imine chirale **41** sur le propiolate de méthyle, les oléfines correspondantes (*E*)-**42** et (*Z*)-**42** étaient obtenues avec de bons rendements (70%) en large faveur de l'isomère (*E*)-**42** (ratio 13:1).

Cependant, ils ont également observé une importante diminution de l'énantiosélectivité comparé aux oléfines électrophiles. Ainsi, l'excès énantiomérique du cétoester saturé **43**, obtenu après hydrogénation catalytique de l'isomère (*E*)-**42** est seulement de 43% (schéma 34).

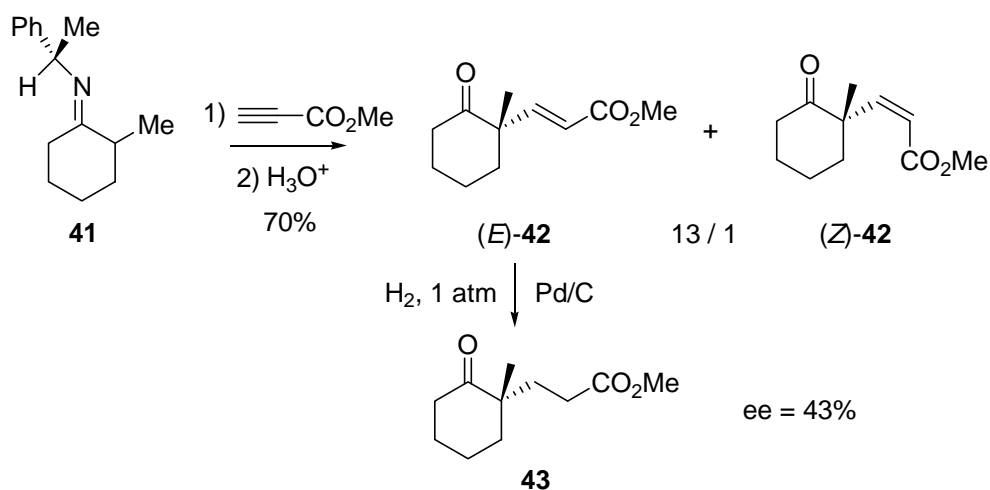


schéma 34

Une explication raisonnable pour ces faibles excès énantiomériques réside probablement dans la différence d'hybridation  $\text{sp}^2$  et  $\text{sp}$  entre les oléfines et les acétylènes électrophiles. Par ailleurs, le traitement thermique de l'imine chirale **31** (comportant un bras espaceur composé de quatre atomes de carbone) ne formant pas de dérivé spiranique, l'emploi de l'imine chirale **30** qui possède une chaîne composée seulement de trois atomes de carbone constitue une différence importante par rapport à la chaîne composée de quatre atomes de carbone dans le cas de l'imine de d'Angelo (*E*)-**17**. L'état de transition concerté à six centres **44** décrit par d'Angelo et coll. ne peut plus se faire. L'amine chirale étant beaucoup plus éloignée de l'acétylène sur l'état de transition **45**, aucune stéréosélectivité n'est alors possible (schéma 35).

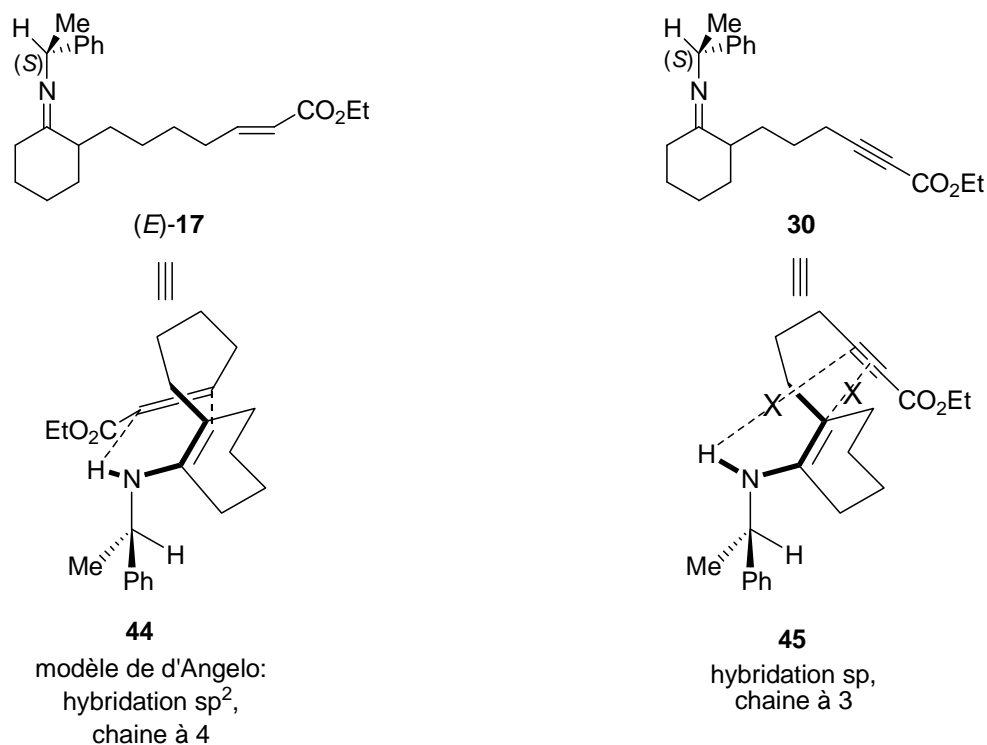
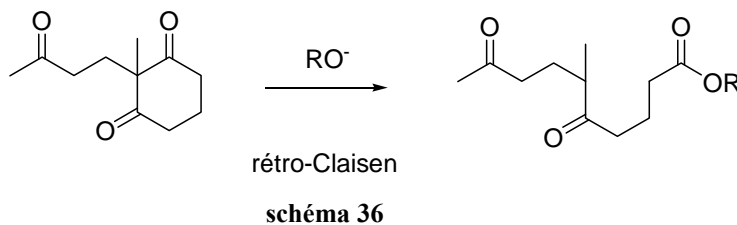
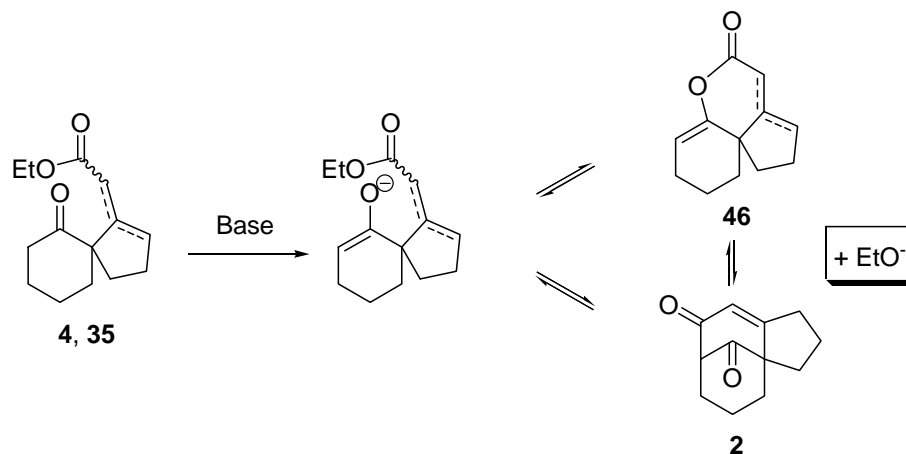


schéma 35

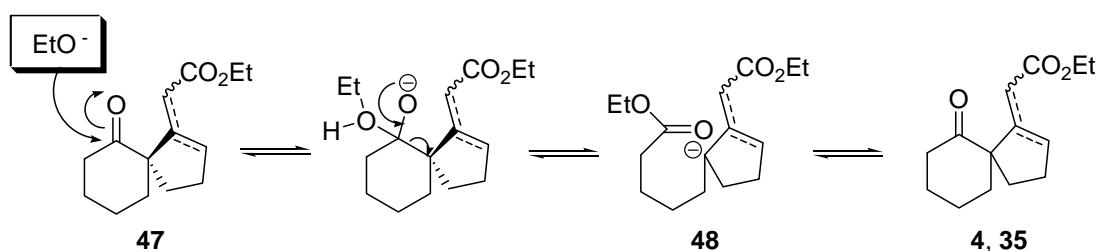
Il est également possible d'envisager qu'une molécule d'éthylate, libérée au cours de la réaction, pourrait procéder à une réaction de rétro-Claisen décrite par Coates et coll. [Coates 1985] (schéma 36).



En effet, cette molécule d'éthylate pourrait provenir de la condensation intramoléculaire des énolates des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35**, pour former soit la lactone **46**, soit le dérivé tricyclique **2**, et libérer une molécule d'éthylate (schéma 37).



Cette molécule d'éthylate pourrait effectuer une réaction vinylogue de rétro-Claisen sur le dérivé spiranique énantiomériquement enrichi **47** et conduire à la forme ouverte anionique du diester **48**. Il y aurait à ce stade épimérisation du centre asymétrique et perte de l'information stéréochimique pour mener aux dérivés spiraniques racémiques exo **4** et endo **35** (schéma 38).



La formation d'un diester de ce type (**48**) a en effet été observée lors des travaux d'A. Klein [Klein 2005] où l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** en présence de *t*-BuOK conduisait, parallèlement au dérivé tricyclique **2** (42%) et à l'acide **50** (8%), au diester **49** avec un rendement de 10% (schéma 39).

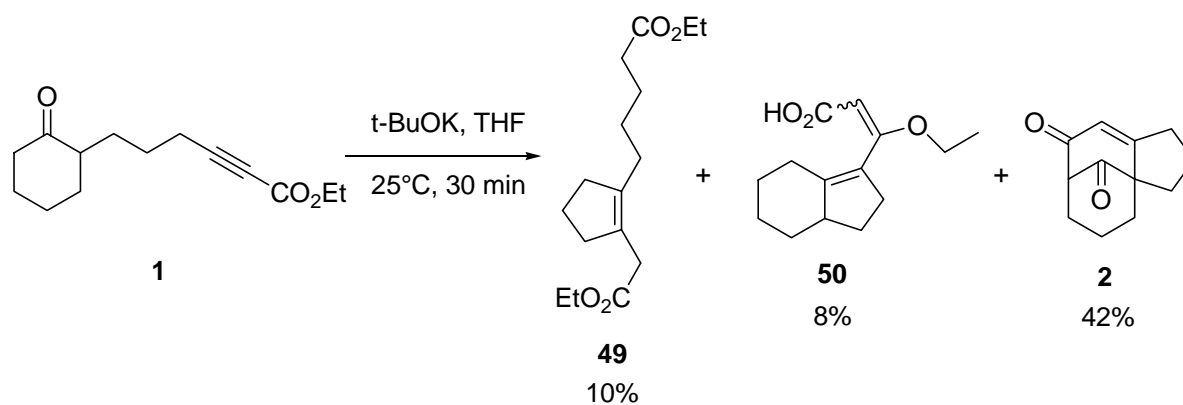


schéma 39

## 4 Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la grande diversité des conditions réactionnelles utilisées nous ont permis d'une part d'obtenir les dérivés spiraniques souhaités avec de bons rendements, et d'autre part de diriger sous haute pression la stéréosélectivité de cette réaction vers l'unique formation du dérivé spiranique exo **4**. Par ailleurs, le dérivé tricyclique **2** a été obtenu avec un bon rendement au départ du mélange des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** par distillation des solvants à sec. Cependant, tous les dérivés spiraniques synthétisés sont racémiques et de fait, le dérivé tricyclique **2** a été isolé uniquement sous forme racémique (schéma 40).

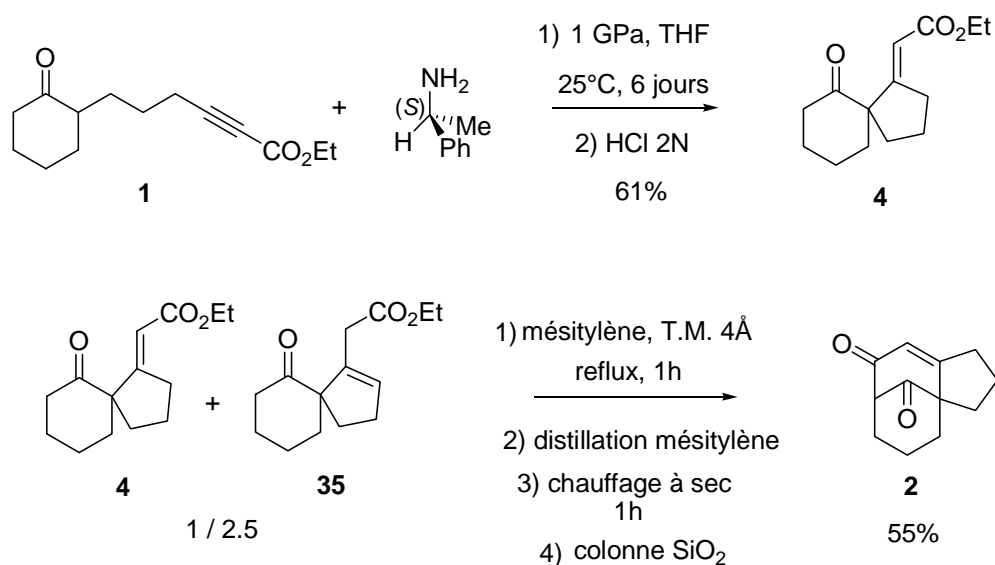


schéma 40

Nous avons par conséquent décidé de modifier notre axe de recherche en focalisant notre attention sur la réactivité d'esters acétyléniques liés à des bicycloalcanones.

## CHAPITRE II

# Aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

## 1 Introduction : contexte et objectifs

### 1.1 Contexte

Objets de nombreuses études menées au laboratoire, les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques sont à l'origine du développement de nouvelles réactions intramoléculaires en cascade conduisant à des synthons particulièrement intéressants pour la synthèse totale de composés bioactifs.

Une des originalités de ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques réside principalement dans le fait que le proton porté par le carbone tertiaire adjacent à la fonction carbonyle et ceux placés en position propargylique ont une constante d'acidité très voisine ( $pK_a \sim 26$ ) [Welsch 2008] (schéma 41).

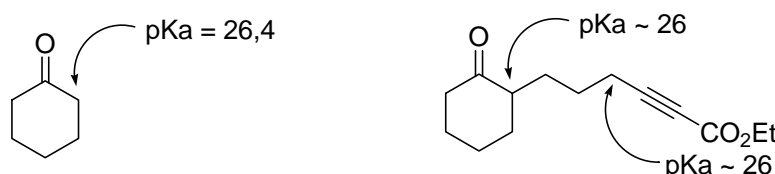


schéma 41

Il en résulte ainsi que, vis-à-vis de différentes bases, ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques conduisent à des composés présentant des structures très différentes. Il avait ainsi été montré [Miesch 2001] que ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **51** pouvaient réagir de manière intramoléculaire en présence de *t*-BuOK pour former des oxétanes hautement fonctionnalisés **52** ou former en présence de TBAF des allènes électrophiles **53** accompagnés des dérivés sipraniques correspondants **54** avec des rendements allant de modérés à très bons (schéma 42).

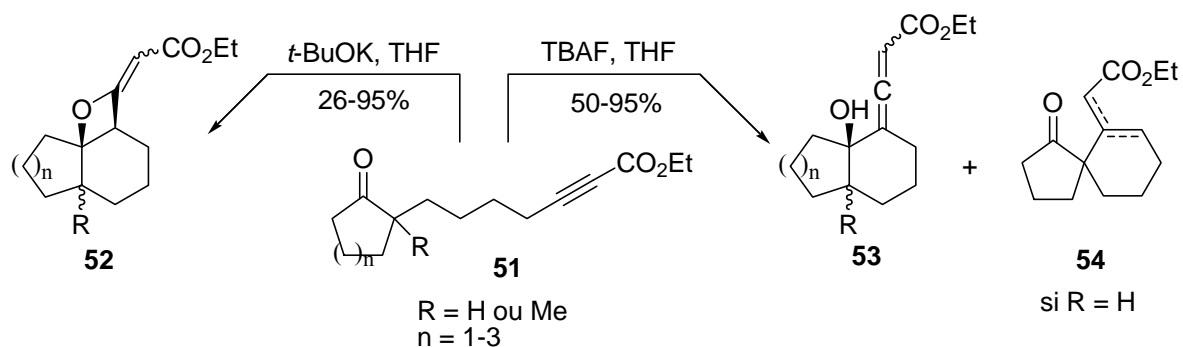


schéma 42

D'autre part, les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **56** ont également été préparés de manière énantiomériquement pure au départ de l'imine chirale **55** [d'Angelo 1985, 1992, 2001], ce qui a permis d'obtenir les allènes électrophiles correspondants **57** avec d'excellents excès diastéréomériques (schéma 43) et d'accéder à la synthèse formelle énantiosélective de l'Iphionane C **58**, produit naturel sesquiterpénique isolé de plantes appartenant à la famille des *Asteraceae* [Miesch 2006].

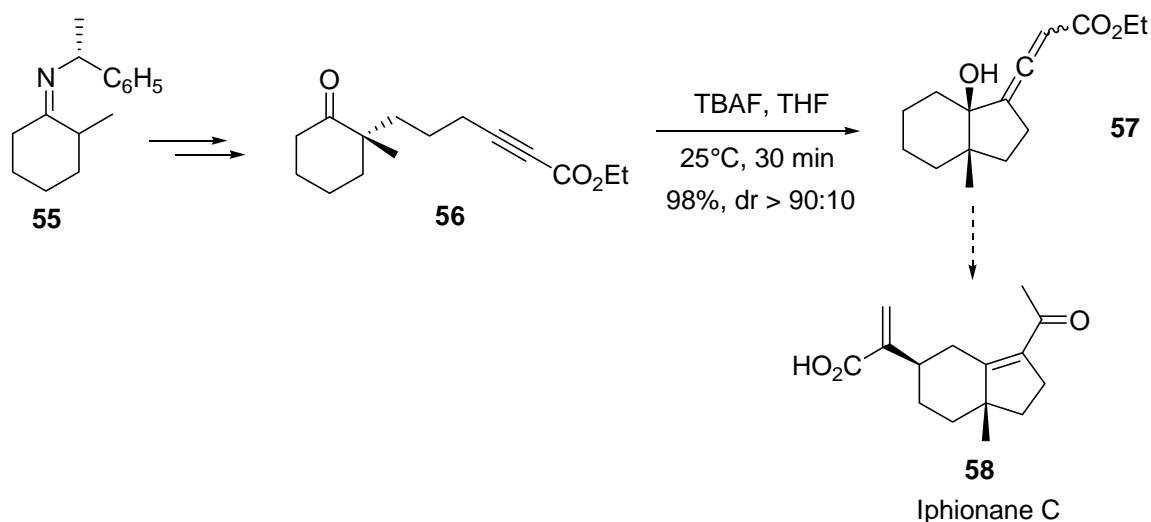


schéma 43

Dans le but d'élargir l'étude de réactivité menée sur ces composés, nous nous sommes fixés comme objectif le traitement de ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques par des acides de Lewis. Dans ce contexte, il faut noter que Fukumoto et coll. [Fukumoto 1993] avaient mis au point une nouvelle réaction tandem Michaël-aldol en faisant réagir des  $\omega$ -cétoesters oléfiniques **59** en présence d'acide de Lewis comme par exemple le TBSOTf. Ceci leur avait permis de mettre en évidence des systèmes polycycliques tendus originaux **60** accompagnés des éthers d'énol silylés correspondants **61** (schéma 44).

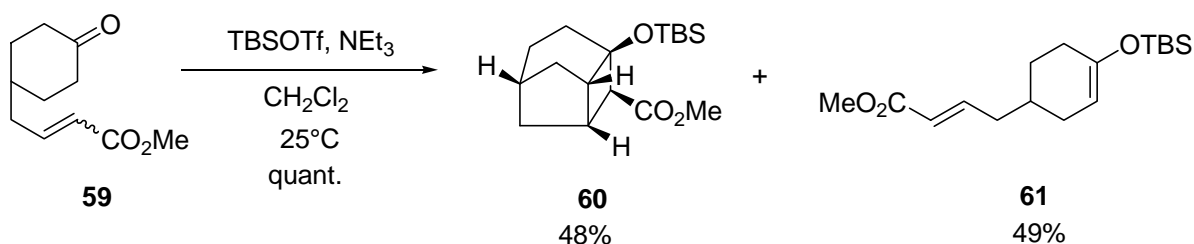


schéma 44

A priori, au départ des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **62**, nous devrions donc accéder à des dérivés tricycliques **64**, via les éthers d'énols silylés correspondants **63**, dont l'étude de la réactivité pourrait donner accès aux dérivés spiraniques **65** par réaction de type rétro-aldol ou à des systèmes bicycliques **66** par réaction d'agrandissement de cycle (schéma 45).

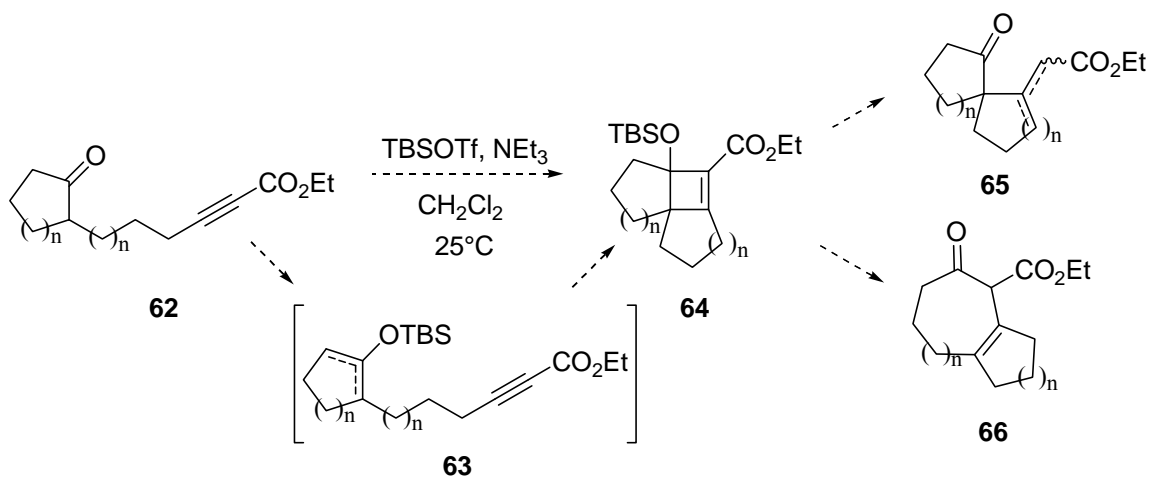


schéma 45

## 1.2 La réactivité des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques

### 1.2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques

[Klein 2005 ; Miesch 2005]

Les différents  $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques ont été préparés de la même manière que ceux décrits dans le chapitre I (cf. § 2.1 p.7), seul l' $\omega$ -cétoester acétylénique **71** étant préalablement protégé par l'éthylène glycol (schéma 46). Les rendements sur ces deux étapes permettent de former ces produits de départ très facilement quelque soit la longueur de chaîne ou la taille de cycle.



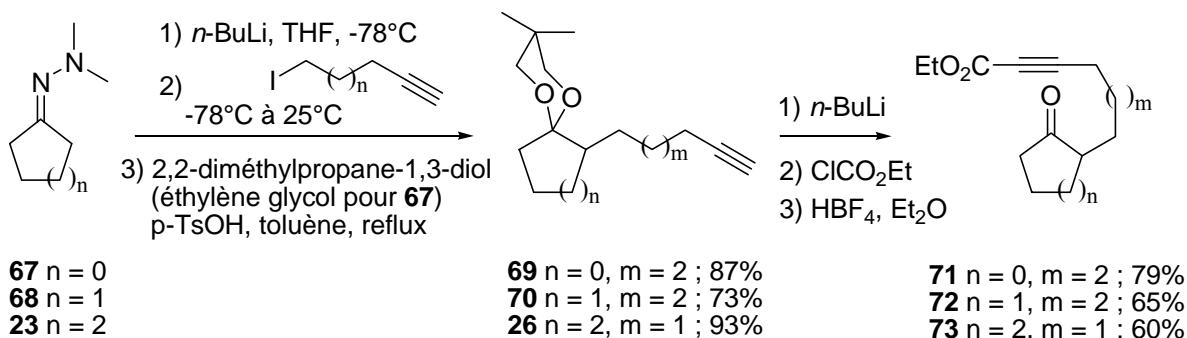


schéma 46

### 1.2.2 Réactivité des $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques vis-à-vis de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

[Miesch 2001]

Les conditions opératoires de Fukumoto et coll. ont été appliquées à ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques monocycliques. Nous avons uniquement observé la formation des éthers d'énol silylés correspondants **74-76** sous forme d'un mélange de produits thermodynamiques et cinétiques. A aucun moment nous avons isolé les composés voulus, à savoir les cyclobutènes électrophiles **77** (schéma 47).

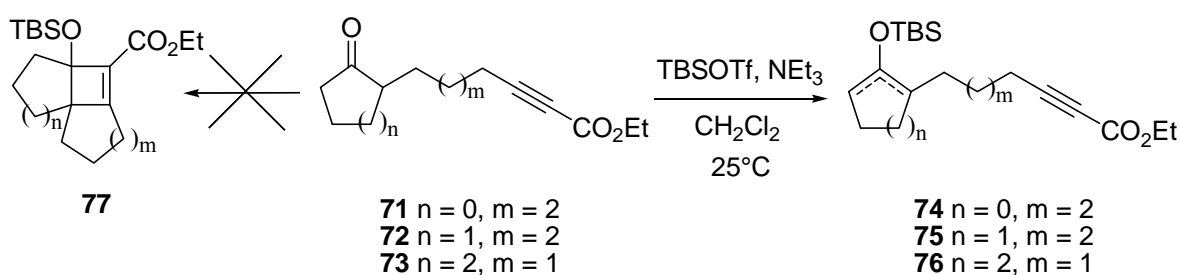


schéma 47

Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	$\omega$ -Cétoester acétylénique	Ether d'énol silylé	Thermodynamique ( $\eta$ %)	Cinétique ( $\eta$ %)
1	<b>71</b>	<b>74</b>	28%	55%
2	<b>72</b>	<b>75</b>	50%	25%
3	<b>73</b>	<b>76</b>	86%	/

tableau 3

Ces résultats sont différents de ceux obtenus par Fukumoto et coll. qui avaient isolé au départ de l' $\omega$ -cétoester oléfinique **59**, le dérivé cyclobutanique **60** (48% de rendement)

accompagné de l'éther d'énol silylé correspondant **61** (49% de rendement). Par contre, ces auteurs avaient également montré qu'il était possible d'obtenir de façon exclusive le produit **79** résultant d'une réaction tandem Michaël-aldol au départ du système bicyclique tendu (**E**)-**78** (schéma 48).

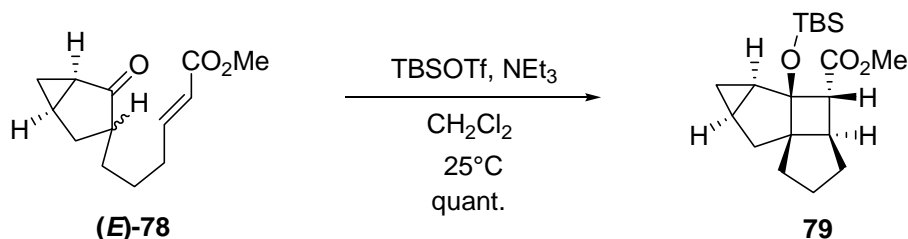


schéma 48

En tenant compte de ces observations, nous avons décidé d'étudier la réactivité des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques dérivant des bicyclo[n.2.0] alcanones vis-à-vis du TBSOTf. Ce choix a été motivé par les critères suivants :

- l'utilisation de systèmes tendus (cf. schéma 48).
- la réactivité intermoléculaire d'éther d'énol silylé dérivant de bicyclo[3.2.0]heptanones **80** vis-à-vis du propiolate d'éthyle **81** en présence d'acide de Lewis comme ZrCl<sub>4</sub> avait été étudiée au laboratoire [Cotté 1993]. Ceci avait permis d'effectuer la synthèse totale de produits naturels diterpéniques appartenant à la famille des Spatanes [Cotté 1994] (schéma 49).

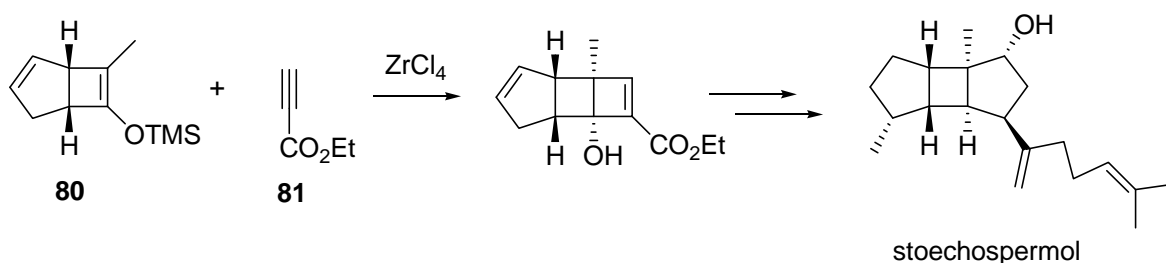


schéma 49

Nous devrions donc être en mesure d'accéder aux produits **84** résultant d'une réaction de Michaël-aldol, précurseur potentiel de dérivés spiraniques **85** et de dérivés polycycliques **86** (schéma 50).

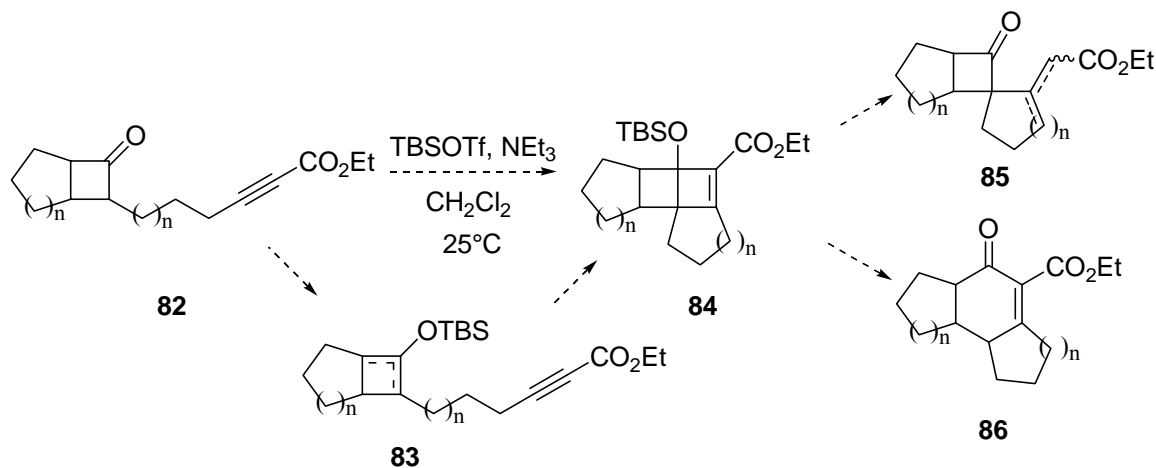


schéma 50

## 2 Les $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques

### 2.1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques

#### 2.1.1 Construction du système bicyclique

Les différentes bicyclo[n.2.0]alcanones **91-94** sont aisément accessibles en grande quantité selon un mode opératoire développé par Stevens et coll. [Stevens 1965] et par Ghosez et coll. [Ghosez 1971]. Le dichlorocétène, formé *in situ* par l'action de la triéthylamine sur le chlorure de dichloroacétyle, réagit par cycloaddition [2+2] sur le cycloalcène correspondant pour donner les chlorocétones **87-90** correspondantes. Ces dernières sont ensuite déhalogénées à chaud à l'aide d'une suspension de zinc dans l'acide acétique pour donner les bicyclocétones **91-94** (schéma 51).

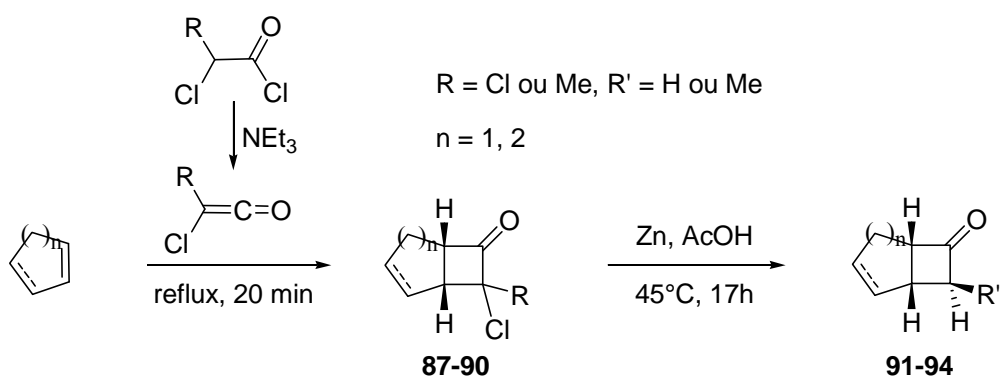


schéma 51

Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Cycloalcène	R	R'	Chlorocétone ( $\eta$ %)	Bicyclocétone ( $\eta$ %)
1	n = 1	Cl	H	<b>87</b> (72%)	<b>91</b> (98%)
2	n = 1	Me	Me	<b>88</b> (67%)	<b>92</b> (93%)
3	n = 1*	Cl	H	<b>89</b> (84%)	<b>93</b> (97%)
4	n = 2	Cl	H	<b>90</b> (55%)	<b>94</b> (92%)

(\* au départ de la bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one)

tableau 4

Cependant, au départ du cycloheptène **95**, nous avons dû faire appel à la méthode développée par Hassner et coll. [Hassner 1978] pour accéder à la bicyclocétone **97** voulue. Elle consiste au traitement à reflux du cycloheptène **95** dans le chlorure de trichloroacétyle en présence de trichlorure de phosphore et de zinc activé avec du CuSO<sub>4</sub>. Le cétène généré *in situ* réagit avec le cycloheptène **95** pour former la dichlorocétone **96** avec 73% de rendement. La réaction de déhalogénéation effectuée en présence de zinc dans l'acide acétique conduit à la bicyclocétone **97** avec 82% de rendement (schéma 52).

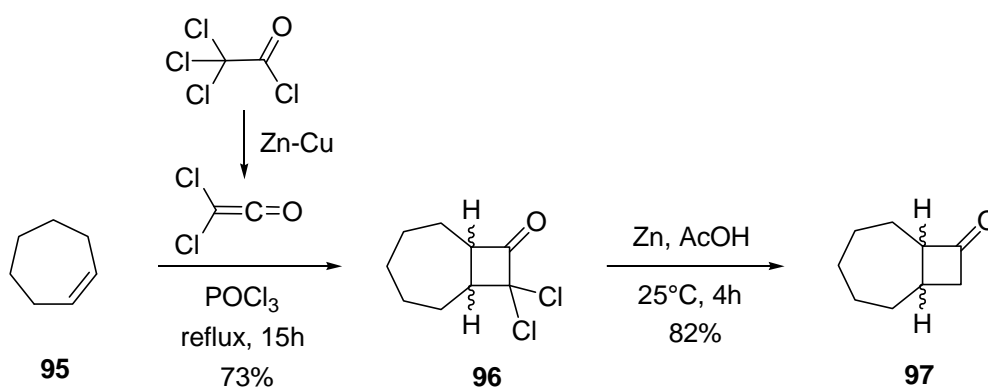


schéma 52

### 2.1.2 Obtention des $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques

[Klein 2005 ; Miesch 2005]

Les différents  $\omega$ -cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques suivants ont été préparés de la même manière que dans le chapitre I (cf. § 2.1 p.7). Les rendements sur ces quatre étapes permettent de former ces produits de départ très facilement quelque soit la longueur de chaîne ou la taille de cycle (schéma 53).

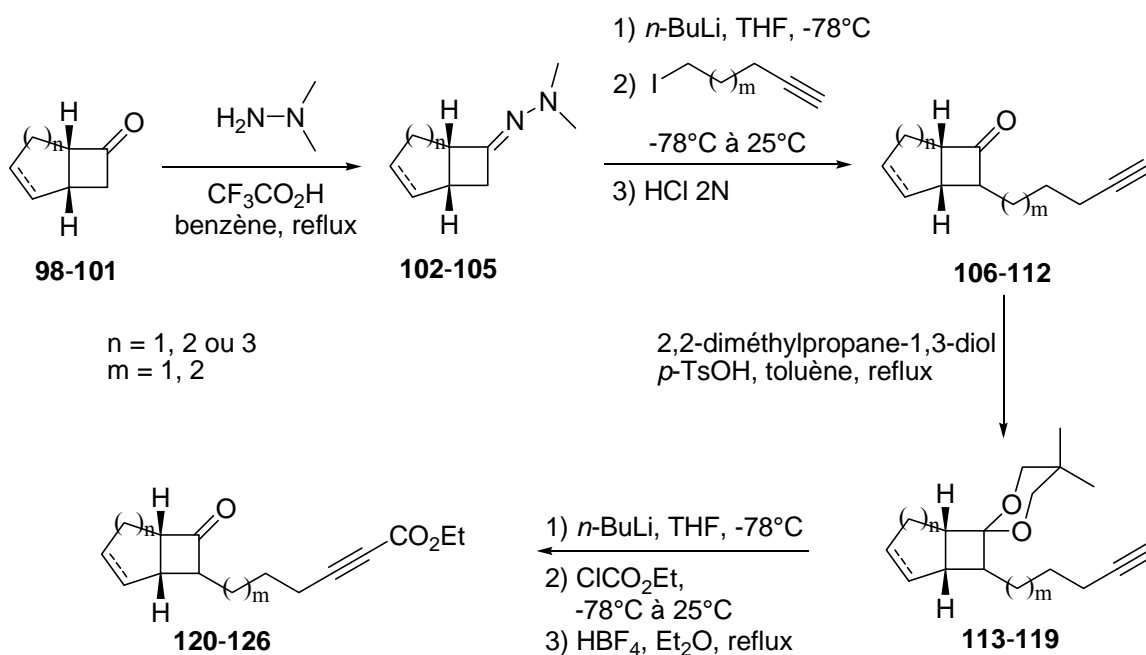


schéma 53

Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Bicyclo cétone	Hydrazone ( $\eta$ %)	Bicyclocétone alkylée ( $\eta$ %)	Dioxolane ( $\eta$ %)	$\omega$ -Cétoester ( $\eta$ %)
1	<b>98</b> , <i>n</i> = 1	<b>102</b> (quant.)	<b>106</b> ( <i>m</i> = 1, 86%)	<b>113</b> ( <i>m</i> = 1, 86%)	<b>120</b> ( <i>m</i> = 1, 67%)
2	<b>98</b> , <i>n</i> = 1	<b>102</b> (quant.)	<b>107</b> ( <i>m</i> = 2, 79%)	<b>114</b> ( <i>m</i> = 2, 80%)	<b>121</b> ( <i>m</i> = 2, 60%)
3	<b>99</b> , <i>n</i> = 1*	<b>103</b> (quant.)	<b>108</b> ( <i>m</i> = 1, 61%)	<b>115</b> ( <i>m</i> = 1, 94%)	<b>122</b> ( <i>m</i> = 1, 75%)
4	<b>99</b> , <i>n</i> = 1*	<b>103</b> (quant.)	<b>109</b> ( <i>m</i> = 2, 63%)	<b>116</b> ( <i>m</i> = 2, 85%)	<b>123</b> ( <i>m</i> = 2, 68%)
5	<b>100</b> , <i>n</i> = 2	<b>104</b> (quant.)	<b>110</b> ( <i>m</i> = 1, 66%)	<b>117</b> ( <i>m</i> = 1, 90%)	<b>124</b> ( <i>m</i> = 1, 54%)
6	<b>100</b> , <i>n</i> = 2	<b>104</b> (quant.)	<b>111</b> ( <i>m</i> = 2, 54%)	<b>118</b> ( <i>m</i> = 2, 86%)	<b>125</b> ( <i>m</i> = 2, 34%)
7	<b>101</b> , <i>n</i> = 3	<b>105</b> (quant.)	<b>112</b> ( <i>m</i> = 1, 64%)	<b>119</b> ( <i>m</i> = 1, 95%)	<b>126</b> ( <i>m</i> = 1, 57%)

(\* au départ de la bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one)

tableau 5

Les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **120-126** forment vraisemblablement un mélange de deux isomères *cis,anti,cis* et *cis,syn,cis*. Toutefois, nous avons été en mesure de déterminer le rapport des deux isomères uniquement dans le cas des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **122** et **123** (3 / 1 et 6 / 1 respectivement, en faveur de l'isomère *cis,anti,cis*). Nous n'avons jamais cherché à séparer les deux isomères étant donné que dans la réaction suivante, nous devons former l'éther d'énol silylé correspondant.

## 2.2 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 120

### 2.2.1 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 120 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** a été traité par les conditions de Fukumoto utilisant la NEt<sub>3</sub> comme base et le TBSOTf comme acide de Lewis. Cependant, ni l'éther d'énol silylé intermédiaire, ni le cyclobutène électrophile **127** attendu ont été observés. Deux nouveaux composés ont été formés : le dérivé allénique tricyclique **128** obtenu avec 36% de rendement (dans un rapport 3/1 en faveur du diastéréomère de configuration S\* au niveau de l'allène) et un mélange de dérivés spiraniques **129** exo et endo non séparables avec un rendement de 35% (schéma 54).

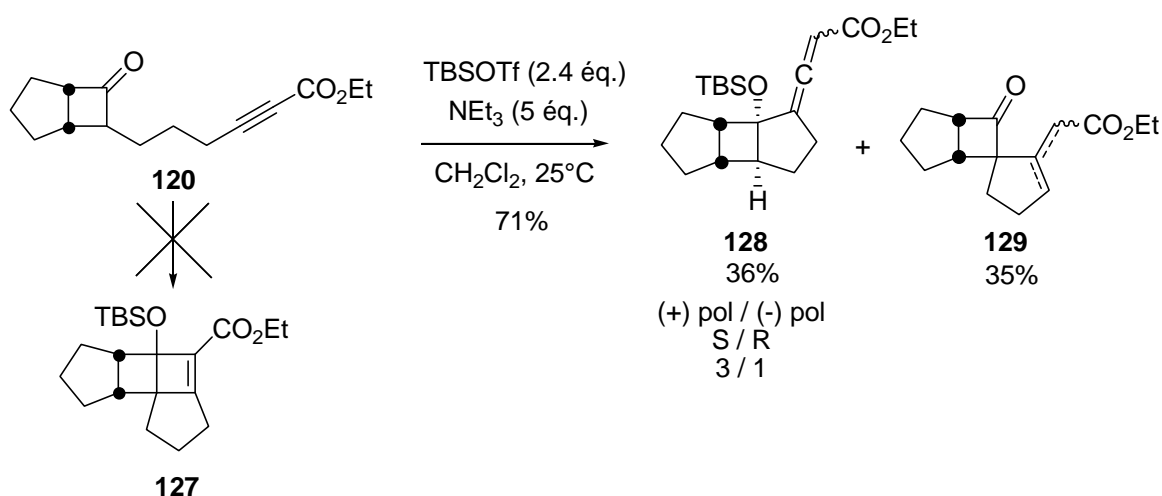


schéma 54

Une recrystallisation du diastéréomère le plus polaire du dérivé allénique **128** dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction de rayons X. La structure tricyclique de ce composé a été confirmée ainsi que la conformation cis,anti,cis pour ce diastéréomère majoritaire (schéma 55).

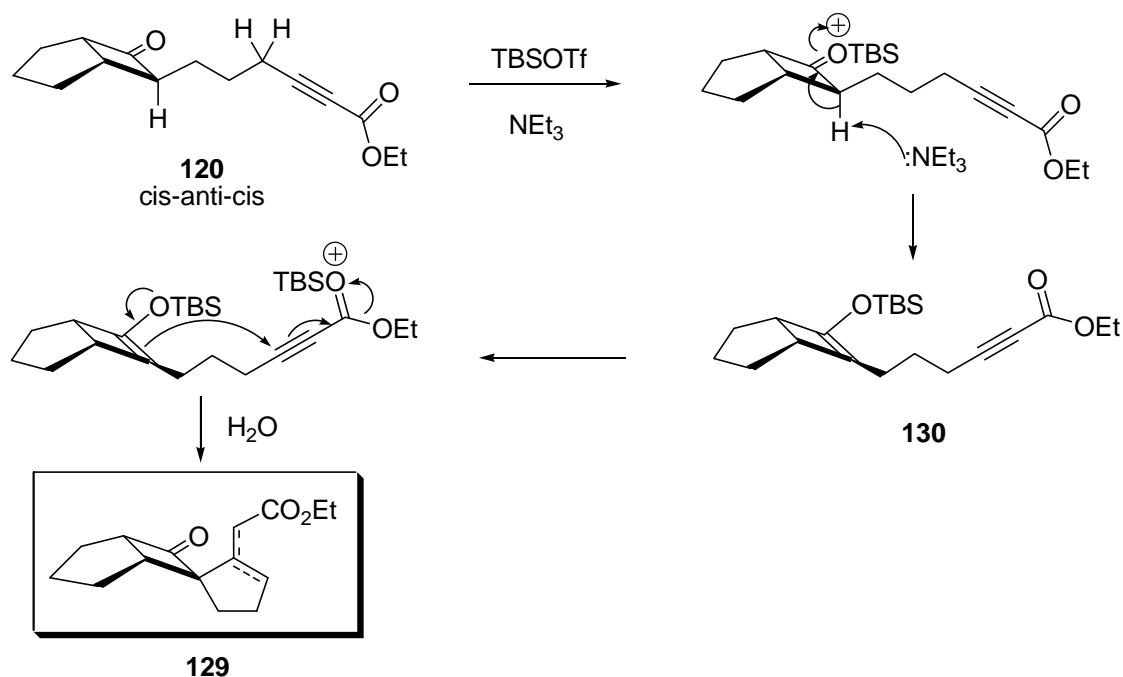


schéma 55

## 2.2.2 Mécanismes postulés pour l'obtention du dérivé spiranique 129 et du dérivé tricyclique 128

### 2.2.2.1 Mécanisme postulé pour le dérivé spiranique 129

Pour expliquer la formation du dérivé spiranique **129**, nous proposons le mécanisme suivant : formation de l'éther d'énol silylé **130** dérivant de la cyclobutanone, suivie d'une addition de Michaël intramoléculaire sur l'acétylène électrophile (schéma 56).



### 2.2.2.2 Mécanisme postulé pour le dérivé tricyclique 128

Pour expliquer la formation du dérivé tricyclique **128**, nous proposons le mécanisme suivant : en présence d'un équivalent de triéthylamine, l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** pourrait être en équilibre avec l'ester  $\alpha$ -allénique **131**. Après activation du groupement ester par le TBSOTf, un deuxième équivalent de NEt<sub>3</sub> pourrait conduire à la formation de l'acétal silylé de cétène **132** correspondant. Puis, l'activation de la cyclobutanone de cet acétal silylé de cétène **132** par un second équivalent de TBSOTf, conduirait à une  $\gamma$ -aldolisation intramoléculaire alcynylogue de Mukaiyama qui, après hydrolyse, mènerait au dérivé tricyclique **128** (schéma 57).

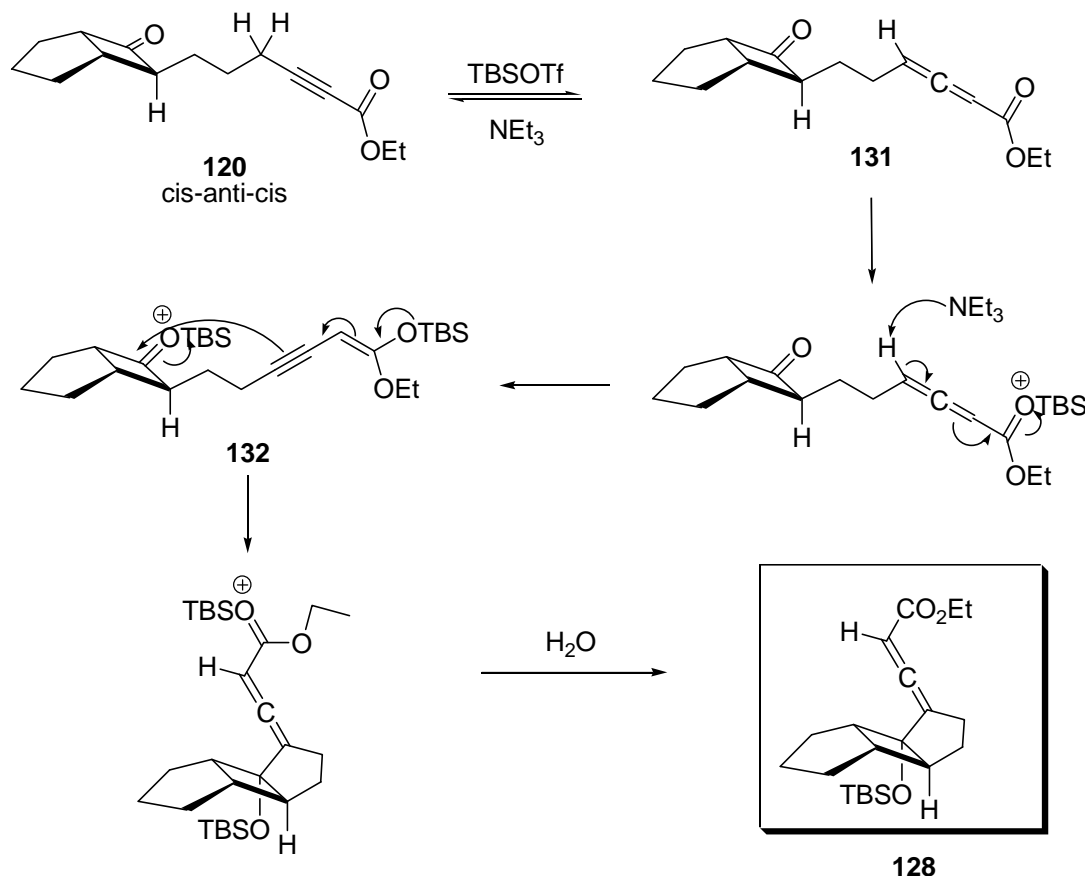


schéma 57

Ainsi, ces deux mécanismes montrent bien que les valeurs de pKa entre les protons propargyliques et celles des protons en  $\alpha$  de la cétone de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** sont très proches, entraînant une compétition entre la formation du dérivé tricyclique **128** et celle du dérivé spiranique **129**.

Ce mécanisme de formation du dérivé tricyclique **128** est en accord avec les données de la littérature. En effet, d'après Lepore et coll. [Lepore 2004], l'obtention d'esters  $\alpha$ -alléniques **134** au départ d'esters  $\alpha$ -acétyléniques **133** peut être en compétition avec la formation de son isomère correspondant, l'ester acétylénique déconjugué **135**, selon les conditions opératoires utilisées (schéma 58).

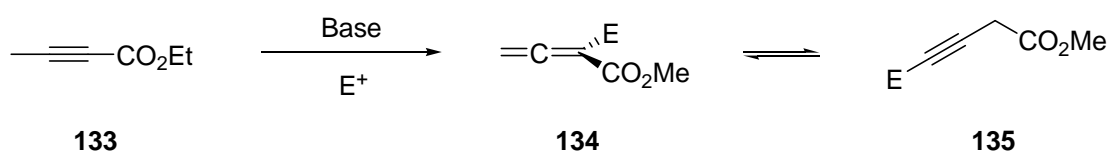


schéma 58

Ainsi, Lepore et coll. expliquent que lors du traitement de l'ester  $\alpha$ -acétylénique **136** par un équivalent de LDA à -98°C, l'ester cumulénolate **137** se forme dans un premier temps. Ce dernier est en équilibre avec le cétène correspondant **138** susceptible de procéder à des



réactions de condensation sur lui-même (schéma 59). Ce cumulénolate a également été décrit par Petasis et coll. [Petasis 1992], mais au départ de cétones  $\alpha$ -alléniques.

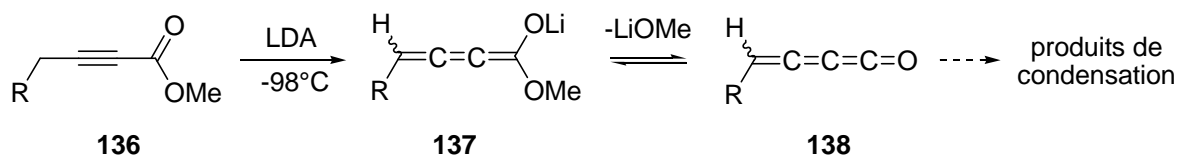


schéma 59

Par la suite, un deuxième équivalent de LDA pourrait quant à lui déprotoner la position en  $\gamma$  de l'ester cumulénolate **137** pour donner le dianion cumulénolate **139** qui serait plus stable que **137**. Enfin, le dianion **139** peut se réarranger et serait en équilibre avec le dianion ynénolate **140** plus stable en raison d'une meilleure délocalisation de la charge (schéma 60). Ce dianion ynénolate **140** peut être considéré comme un analogue de structure de l'acétal silylé de cétène **132**.

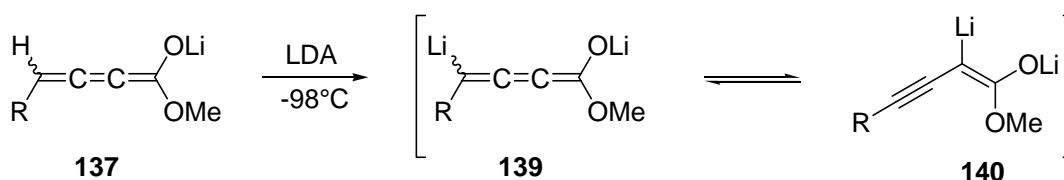


schéma 60

### 2.2.3 Validation du mécanisme postulé pour l'obtention du dérivé tricyclique **128**

Afin de prouver l'existence de l'acétal silylé de cétène, la réactivité de l'hexynoate d'éthyle **141** vis-à-vis des conditions employant TBSOTf/NEt<sub>3</sub> a été étudiée car un tel substrat est un analogue de structure de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** (cf. p.38). Il permet d'éviter toute cyclisation intramoléculaire et plus généralement la formation intermédiaire d'éthers d'énol silylés sur un groupement carbonyle adjacent. Ainsi, dans ces conditions et à une température inférieure à 15°C, l'acétal silylé de cétène (*E*)-**142** a été obtenu de manière quantitative. Les données spectroscopiques sont en accord avec celles décrites par les travaux de Lepore et coll., la configuration (*E*) de la double liaison ayant été déterminée par des expériences NOE (schéma 61).

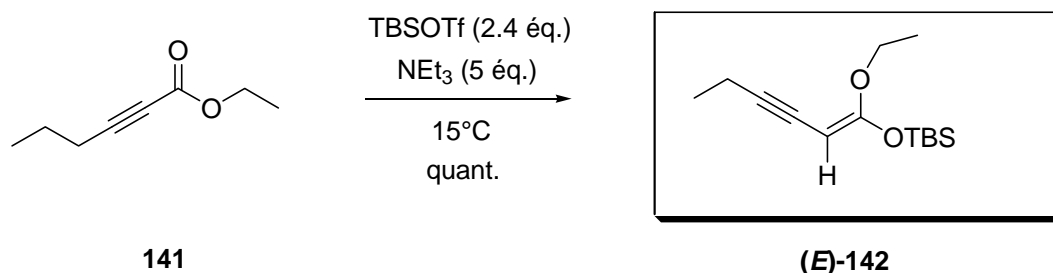


schéma 61

D'autre part, l'hydrolyse de l'acétal silylé de cétène **(E)-142** utilisant les conditions de Conia et coll. [Conia 1978], nous a permis d'isoler un mélange non séparable d'ester propargylique **143** et d'ester  $\alpha$ -allénique **(E)-144** dans un rapport 3/1 en faveur du dérivé acétylénique **143** (schéma 62). La configuration de la double liaison (*E*) du dérivé allénique a été déterminée par comparaison du déplacement chimique du proton allénique avec les données de la littérature [Kwon 2007]. Ceci permet par conséquent de confirmer la structure de l'acétal silylé de cétène **(E)-142**.

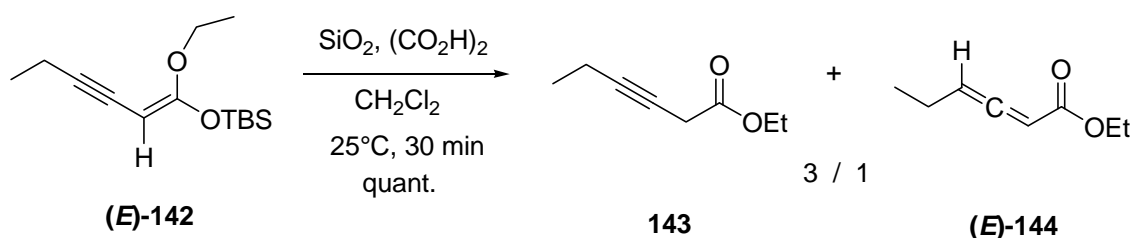


schéma 62

Une autre façon de prouver la formation de **142** serait de piéger ce dernier à l'aide de benzaldéhyde, c'est-à-dire en effectuant une réaction intermoléculaire alcynylogue de Mukaiyama.

## 2.2.4 L'aldolisation intermoléculaire alcynylogue de Mukaiyama

Pour ce faire, du benzaldéhyde a été ajouté à 0°C à l'acétal silylé de cétène **(E)-142** intermédiaire. Ceci a permis d'obtenir l'ester  $\alpha$ -allénique **145** sous forme d'un mélange équimolaire de deux isomères (dont les stéréochimies n'ont pu être attribuées) avec un rendement de 8% (schéma 63). Il est à noter que l'alcool formé est directement protégé par le groupement silylé.

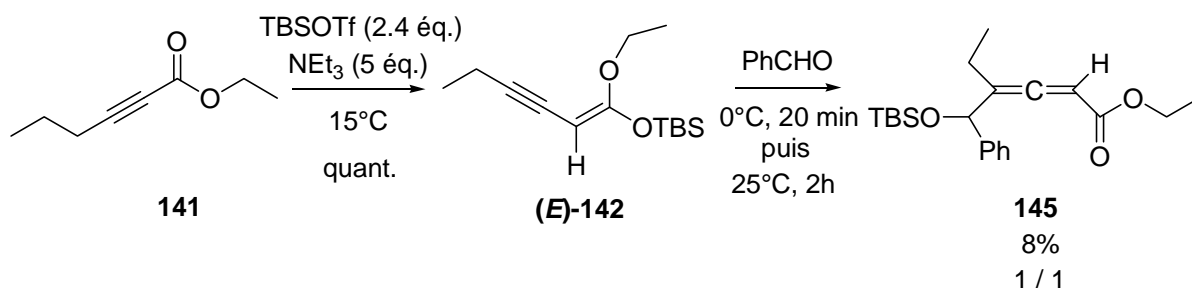


schéma 63

La formation de cet ester  $\alpha$ -allénique **145** implique que l'aldolisation ait lieu en position  $\gamma$  par rapport au groupement carbéthoxy. Or, l'acétal silylé de cétène **146** peut évoluer de cette manière mais d'autre part, l'aldolisation pourrait également avoir lieu en position  $\alpha$  par rapport à l'ester. Par ailleurs, cette position étant d'une densité électronique plus élevée [Hammond 2008], l'ester propargylique **147** correspondant peut être considéré comme le produit cinétique alors que le produit de  $\gamma$ -aldolisation **148** est thermodynamiquement plus stable en raison de la conjugaison possible entre l'allène et le groupement ester (schéma 64).

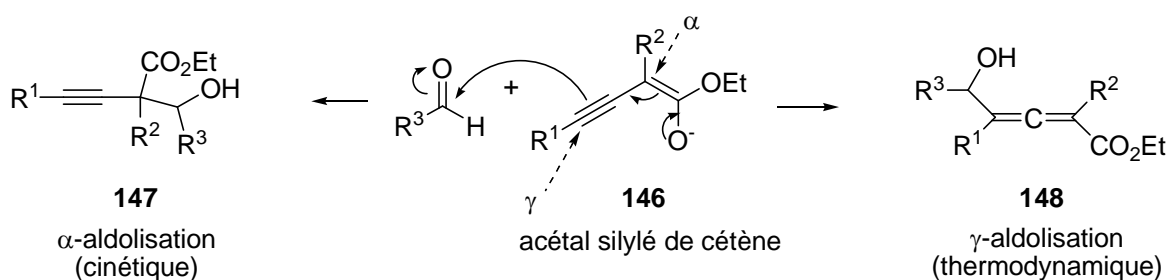


schéma 64

Hammond et coll. [Hammond 2008] considèrent également que la formation du produit de  $\gamma$ -aldolisation **148** n'est pas favorable. En effet, celui-ci a été isolé uniquement en employant des conditions très spécifiques utilisant deux équivalents de TBAF au départ des esters propargyliques **149** et/ou alléniques **150** (schéma 65), puisque toutes les autres bases qui ont été employées ont uniquement permis de former majoritairement les produits d' $\alpha$ -aldolisation.

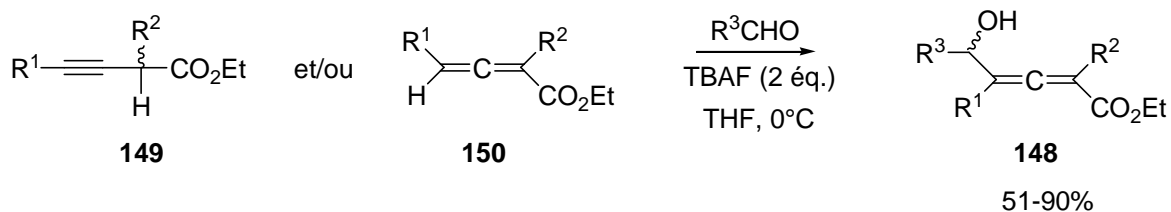


schéma 65

Afin d'améliorer le rendement de formation du composé **145**, nous avons modifié les conditions opératoires (température, sens d'addition, etc...) sans succès toutefois. C'est

pourquoi nous avons focalisé notre attention sur les possibilités et les limitations de la réaction de  $\gamma$ -aldolisation intramoléculaire alcynylogue de Mukaiyama.

### 2.3 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155**

Pour empêcher l'addition de Michaël intramoléculaire sur la triple liaison électrophile, la solution la plus simple consiste à synthétiser l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155** qui possède un carbone quaternaire méthylé en  $\alpha$  du groupement carbonyle (schéma 66).

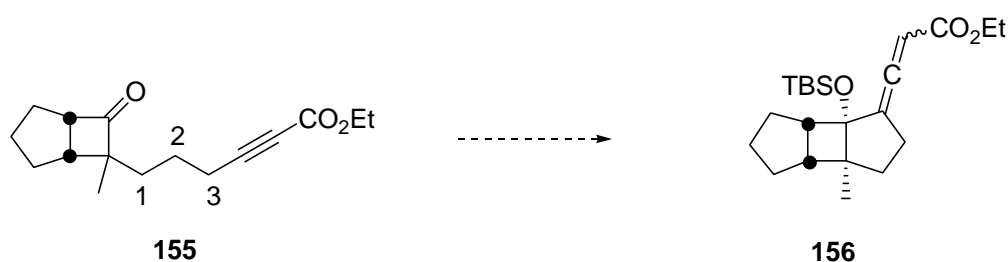


schéma 66

Pour accéder à ce dernier, nous avons voulu dans un premier temps utiliser la suite de réactions mise au point pour la synthèse des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **120-126** (cf. § 2.1.2 p.34). Toutefois, si la formation de la N,N-diméthylhydrazone **151** a bien lieu, nous n'avons jamais été en mesure d'effectuer l'alkylation de cette hydrazone **151** (schéma 67).

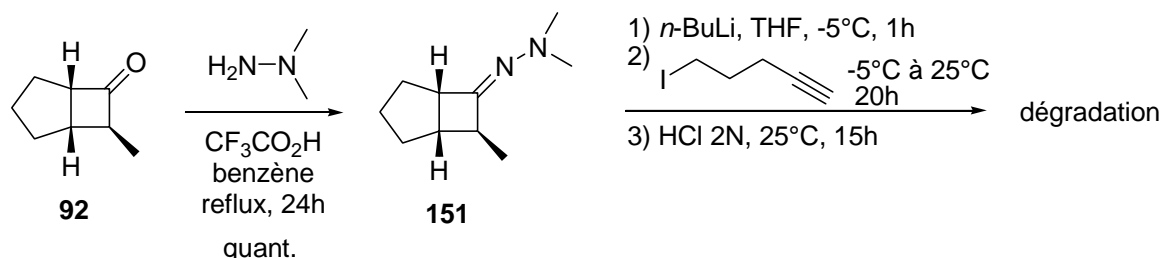


schéma 67

C'est pourquoi nous avons mis au point une nouvelle route synthétique permettant d'accéder à l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155**. Pour ce faire, la bicyclicénone **92** a été directement alkylée par activation aux micro-ondes en présence de iodopentyne et de *t*-BuOK dans la DMF selon les méthodes décrites par Clive et Wang [Clive 2004] et T. Welsch [Welsch 2008]. Le traitement de la bicyclicénone alkylée **152** par du 2,2-diméthylpropane-1,3-diol et du *p*-TsOH en quantité catalytique dans le toluène n'ayant pas fonctionné, celle-ci a été protégée en utilisant les conditions de Patel et coll. [Patel 2002]. Ces conditions emploient de l'éthylène glycol (qui joue également le rôle de solvant) en présence de tribromure de tétrabutylammonium (TBATB) en quantité catalytique et de l'orthoformiate d'éthyle pour former le dioxolane **154** correspondant (schéma 68). L' $\omega$ -cétoester acétylénique

méthylé **155** est finalement obtenu en faisant appel à la méthode permettant d'introduire le groupement carbéthoxy précédemment utilisée (cf. § 2.1.2 p.34).

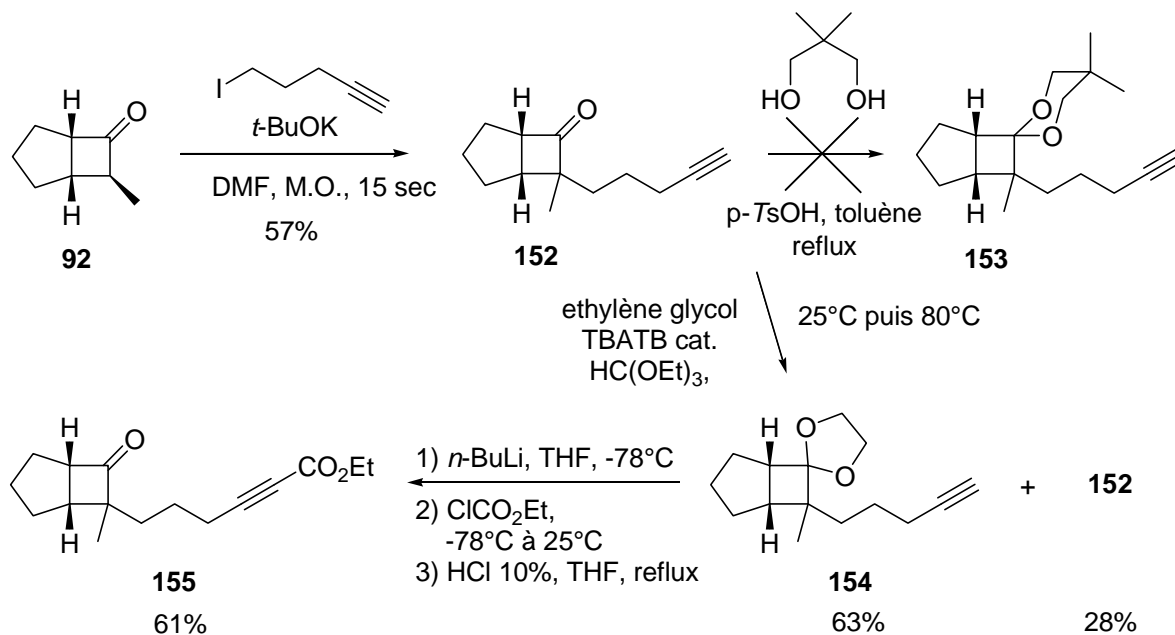


schéma 68

En traitant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155** par le TBSOTf et la NEt<sub>3</sub>, le dérivé tricyclique **156** a bien été formé, mais seulement avec un rendement de 33% (dans un rapport 2/1 en faveur du diastéréomère de configuration S\* au niveau de l'allène). Par contre, nous avons isolé l'adduit de Michaël **157** (rendement de 30%, un seul isomère) issu de la formation de l'éther d'énol silylé **158** en jonction de cycle, formant ainsi un système ponté comprenant un cycle composé de sept atomes de carbone (schéma 69).

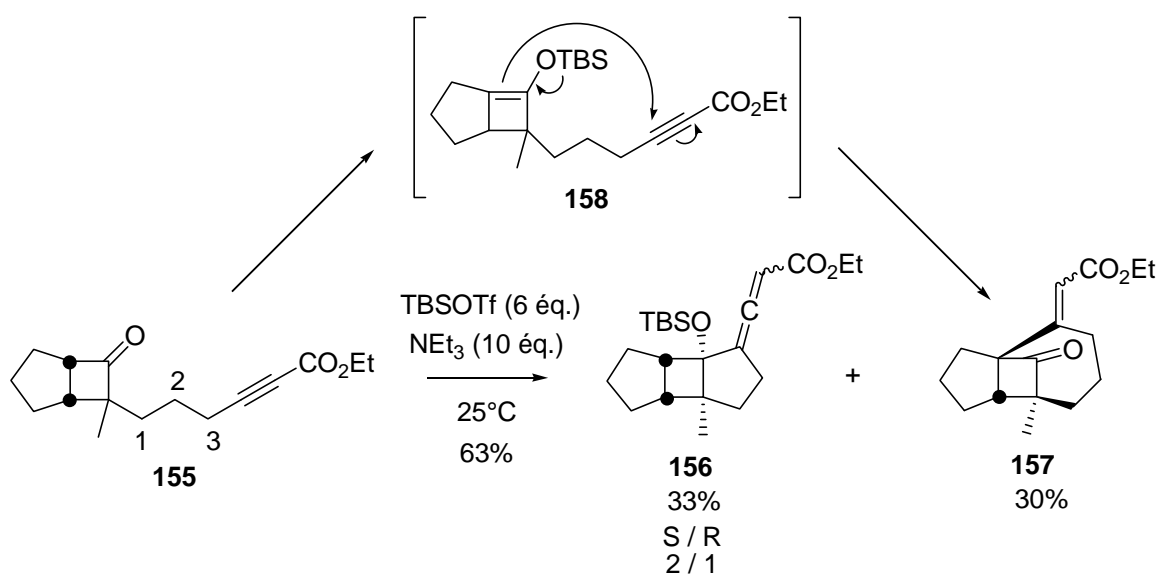


schéma 69

## 2.4 Le cas de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 121

Dans la mesure où la synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ est facilement modifiable, la longueur de la chaîne a ensuite été modifiée afin d'observer son influence.

En traitant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **121** toujours par ces mêmes conditions, nous avons obtenu le dérivé tricyclique **159** (42% de rendement) accompagné du dérivé spiranique **162** (15% de rendement) et un mélange non séparable d'éther d'énol silylé **160** et d'acétal silylé de cétène **161** (schéma 70). Si les rendements en dérivé tricyclique **159** et en dérivé spiranique **162** sont assez similaires par rapport à ceux obtenus au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** (cf. § 2.2.1 p.36), la formation des composés **160** et **161** implique qu'avec une chaîne composée de quatre atomes de carbone, la cyclisation n'a plus entièrement lieu.

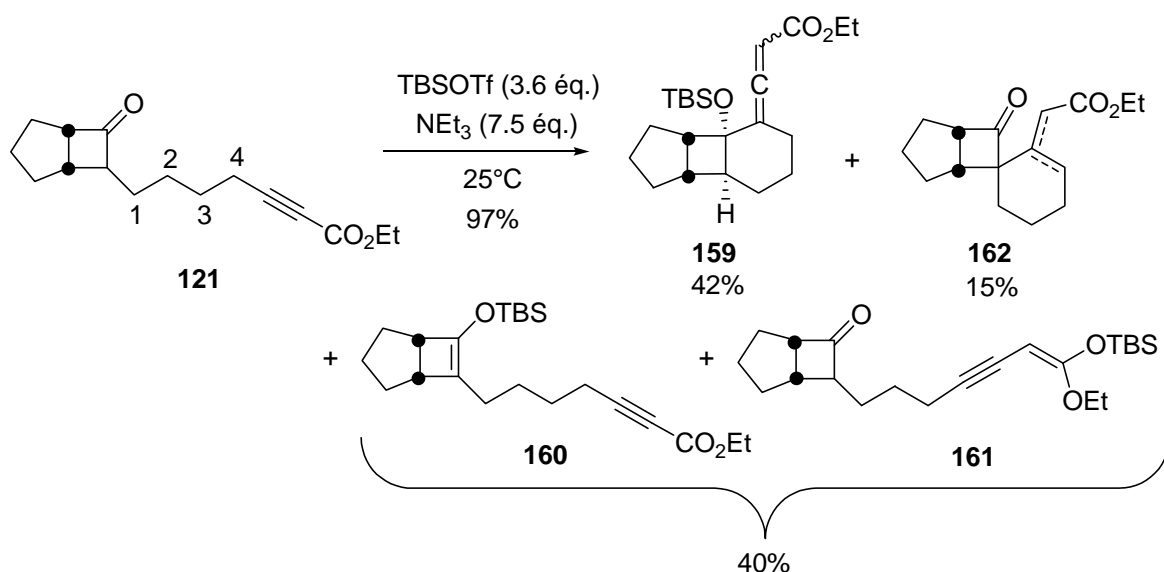
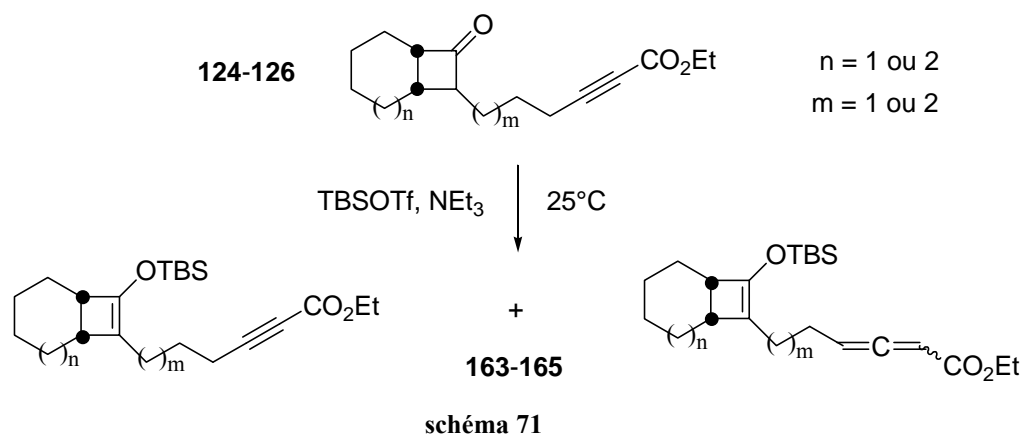


schéma 70

## 2.5 Le cas des $\omega$ -cétoesters acétyléniques 124-126

Comme le rendement de la réaction de cyclisation a diminué sous l'influence de l'augmentation de la longueur de la chaîne, nous avons cherché à savoir si la modification de la taille de cycle pouvait également jouer un rôle. Ainsi, les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **124-126** ont également été traités par le triflate de *t*-butyldiméthylsilyle et la triéthylamine ce qui a permis d'obtenir les éthers d'énol silylés acétyléniques et alléniques correspondants, mais plus aucun produit de cyclisation, ni de dérivé spiranique. Il apparaît donc que lorsque la taille de cycle augmente, la réaction de cyclisation n'est plus favorisée. D'autre part, plus la taille de cycle et la longueur de la chaîne augmentent, et plus la proportion d'éther d'énol silylé allénique augmente (schéma 71).



Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	$\omega$ -cétoester acétylénique	Equivalents (TBSOTf ; NEt <sub>3</sub> )	Ether d'énol silylé ( $\eta$ %)	Acétylénique / Allénique
1	<b>124</b> (n = 1, m = 1)	(1.2 ; 2.5)	<b>163</b> (quant.)	6 / 1
2	<b>125</b> (n = 1, m = 2)	(1.8 ; 3.8)	<b>164</b> (quant.)	3 / 1
3	<b>126</b> (n = 2, m = 1)	(2.1 ; 4.3)	<b>165</b> (quant.)	1 / 1

tableau 6

Nous avons également remarqué que lorsque la proportion d'éther d'énol silylé allénique des dérivés **163-165** augmentait, la quantité de réactifs nécessaire pour que la réaction parvienne à son terme devait également être augmentée. L'influence du nombre d'équivalents a ainsi été étudiée au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **124**.

En effet, nous avons constaté que lors de l'addition d'un très large excès de TBSOTf/NEt<sub>3</sub> (9.6 éq. / 20 éq.) sur **124**, le seul dérivé disilylé **169** était obtenu avec un excellent rendement de 83%. En effet, lorsqu'un large excès de réactifs est ajouté, l'équilibre est alors totalement déplacé vers la formation du seul produit de C-silylation **169** en position  $\gamma$  par rapport au groupement carbéthoxy (schéma 72), qui correspond au produit thermodynamiquement le plus stable comme cela a été souligné précédemment (cf. § 2.2.4 p.40).

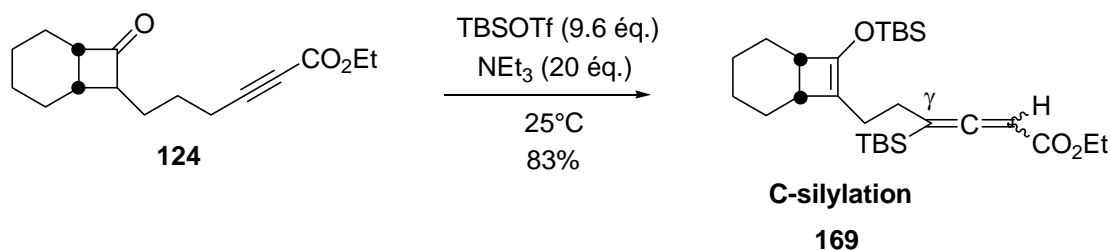


schéma 72

Dans ce contexte, Hoyer et coll. [Hoyer 2006] ont examiné la réaction de silylation du propionate de méthyle **166** en présence de triflate de triméthylsilyle et la triéthylamine. En suivant l'évolution de cette conversion par <sup>1</sup>H RMN, ils ont observé un mélange d'acétal silylé de cétène **167** provenant d'une O-silylation et de l'ester  $\alpha$ -silylé **168** provenant quant à lui de la C-silylation. En partant ainsi de deux équivalents de chacun des réactifs, le système s'équilibre à un mélange **166:167:168** dans un rapport ~5 : traces : 1 (schéma 73).

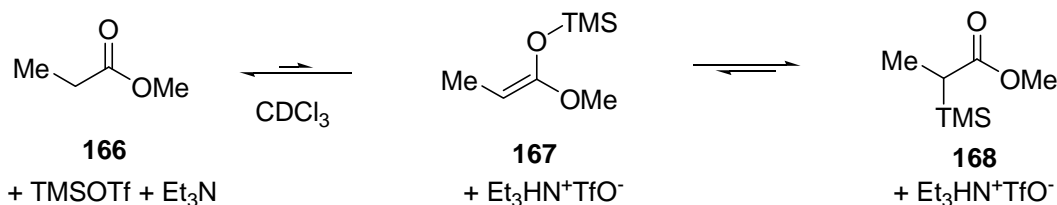


schéma 73

Devant l'ensemble de ces résultats, il est apparu évident qu'il fallait bloquer les deux positions en  $\alpha$  de la cyclobutanone afin d'empêcher la formation des éthers d'énol silylés intermédiaires correspondants, et de favoriser ainsi uniquement celle du dérivé tricyclique désiré. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux  $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique.

### 3 Les $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique

#### 3.1 Vers l'emploi d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique

La façon la plus simple d'éviter la déprotonation en  $\alpha$  et  $\alpha'$  de la cyclobutanone, ou plus généralement d'une cycloalcanone, est de substituer les carbones adjacents par des carbones quaternaires. Ainsi, l'apport d'un système aromatique condensé à une cycloalcanone pourrait être adéquat. Les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques correspondants **180-183** dérivant de la 2-méthyl-1-tétralone et de la 2-méthyl-1-indanone ont donc été préparés.

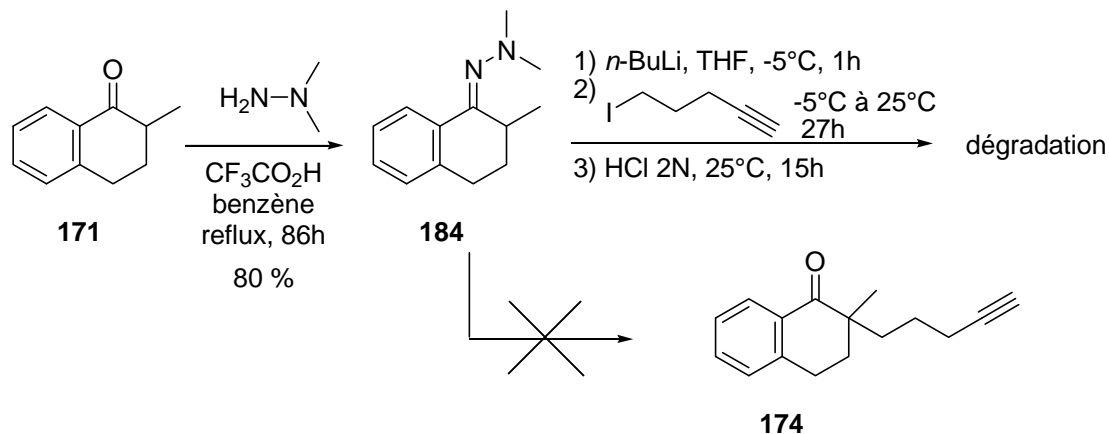
#### 3.2 Obtention des $\omega$ -cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique

[Welsch 2008]

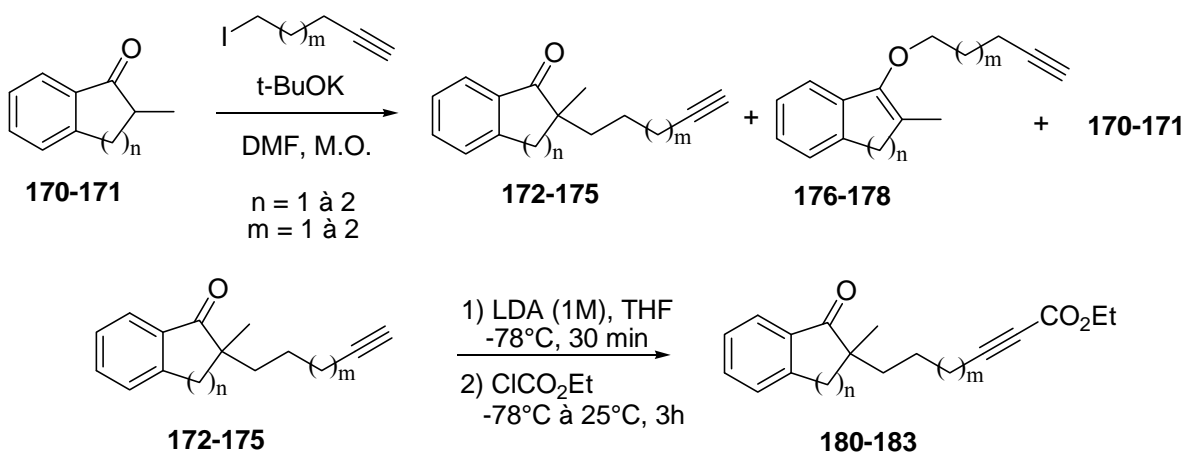
Dans un premier temps, c'est la méthode d'alkylation décrite précédemment qui a été employée, à savoir l'alkylation de la N,N-diméthylhydrazone dérivant de la 2-méthyltétralone



**171** [Welsch 2008]. Cependant, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le produit d'alkylation désiré **174**. En effet, après formation de l'hydrazone **184** dérivant de la 2-méthyltétralone **171**, l'alkylation à l'aide de *n*-butyllithium et de 5-iodo-1-pentyne ne génère que des produits de dégradation (schéma 74).



En tenant compte des travaux effectués par Clive et Wang [Clive 2004] et en effectuant la réaction d'alkylation sous activation par les micro-ondes comme précédemment (cf. p.16), nous avons formé lors de l'addition de 1-iodopentyne sur la 2-méthylindanone **170**, le composé **172** voulu (71% de rendement) accompagné du produit de O-alkylation **176** (10% de rendement) et du produit de départ **170** n'ayant pas réagi. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le 1-iodohexyne comme agent alkylant et au départ de la 2-méthyltétralone **171**. L'estérification de ces tétralones ou indanones C-alkylées **172-175** s'effectue grâce au traitement par du N,N-diisopropylamide de lithium à -78°C dans le tétrahydrofur et conduit, après addition de chloroformiate d'éthyle, aux  $\omega$ -cétoesters acétyléniques désirés **180-183** (schéma 75), un traitement au moyen de *n*-BuLi et en présence de chloroformiate d'éthyle laissant le produit de départ inchangé.



Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	Bicyclo cétone	C-alkylée ( $\eta$ %)	O-alkylée ( $\eta$ %)	165-166 ( $\eta$ %)	$\omega$ -Cétoester ( $\eta$ %)
1	<b>170</b> , n = 1	<b>172</b> (m = 1, 71%)	<b>176</b> (m = 1, 10%)	<b>170</b> (11%)	<b>180</b> (m = 1, 63%)
2	<b>170</b> , n = 1	<b>173</b> (m = 2, 61%)	<b>177</b> (m = 2, 12%)	<b>170</b> (14%)	<b>181</b> (m = 2, 51%)
3	<b>171</b> , n = 2	<b>174</b> (m = 1, 64%)	<b>178</b> (m = 1, 6%)	<b>171</b> (17%)	<b>182</b> (m = 1, 67%)
4	<b>171</b> , n = 2	<b>175</b> (m = 2, 50%)	<b>179</b> (m = 2, 16%)	<b>171</b> (32%)	<b>183</b> (m = 2, 75%)

tableau 7

### 3.3 Obtention des dérivés tricycliques

Finalement, le traitement de ces  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **180-183** par un excès de triflate de *t*-butyldiméthylsilyle et de triéthylamine a permis d'obtenir les dérivés tricycliques alléniques correspondants **188-191** mais cette fois-ci de manière exclusive et avec de très bons rendements quelque soit la taille de cycle ou la longueur de la chaîne (schéma 76).

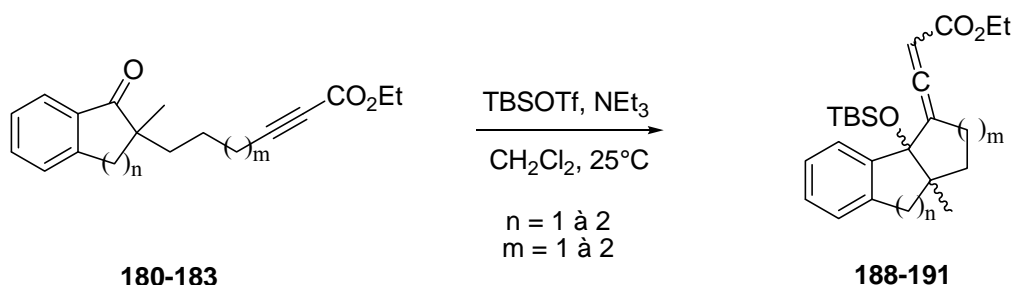


schéma 76

Une légère diastéréosélectivité a été observée en faveur des isomères avec l'allène de configuration S\*. Par ailleurs, des études de RMN bidimensionnelle (NOESY) ont également montré qu'il existait une relation *cis* en jonction de cycles entre les groupements méthyle et silyloxy de ces dérivés tricycliques, sauf dans le cas du dérivé **191** où elle est *trans* entre les deux cycles à six atomes de carbone.

Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	$\omega$ -Cétoester ( $\eta$ %)	Dérivé tricyclique ( $\eta$ %)	S / R (configuration allène)	Jonction de cycle
1	<b>180</b> (n = 1, m = 1)	<b>188</b> (m = 1, 79%)	2.6 / 1	Cis
2	<b>181</b> (n = 1, m = 2)	<b>189</b> (m = 2, 89%)	1.4 / 1	Cis
3	<b>182</b> (n = 2, m = 1)	<b>190</b> (m = 1, 90%)	1.7 / 1	Cis
4	<b>183</b> (n = 2, m = 2)	<b>191</b> (m = 2, 86%)	1.4 / 1	Trans

tableau 8

Au final, nous avons mis au point un nouveau type de réaction d'aldolisation de Mukaiyama, à savoir la variante intramoléculaire alcynylogue, qui reste très peu connue notamment vis-à-vis de la variante vinylogue [Mahrwald 2004].

## **4 Annexe**

Au cours de la mise au point de la réaction alcynylogue de Mukaiyama, nous avons été confrontés à des problèmes de détermination de structure des composés **128** (cf. p.37) et **188-191** (cf. p.48). En effet, les études spectroscopiques "classiques" (RMN, IR...) apportaient de fortes présomptions quant à la structure de ces derniers. Cependant, afin de lever toute ambiguïté, nous voulions effectuer une analyse par diffraction de rayons X de ces composés. Or, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des monocristaux de ces produits. Pour tenter de résoudre ce problème, nous avons décidé de déprotéger les éthers silylés présents dans les dérivés tricycliques **128** et **188-191** afin d'obtenir les alcools correspondants. Ces composés plus polaires pourraient cristalliser de façon adéquate. D'autre part, ils pourraient offrir la possibilité d'introduire d'autres groupements protecteurs, comme par exemple le nitrobenzoate, connus pour leur aptitude à faciliter cette cristallisation.

### **4.1 Déprotection du dérivé tricyclique 128**

Traité par le TBAF, le dérivé tricyclique **128** restait inchangé. Cependant, en présence d'acide fluorhydrique aqueux, une très faible quantité d'hydroxy-ester allénique **192** a été isolée, accompagnée du dérivé tricyclique **128** de départ. Finalement, une solution aqueuse d'acide tétrafluoroborique dans l'éthanol, dont l'efficacité dans ce type de déprotection avait été montrée au laboratoire par G. Mislin [Mislin 1998], a été employée. Ceci a permis d'obtenir l'hydroxy-ester allénique **192** avec un rendement de 71% (schéma 77).

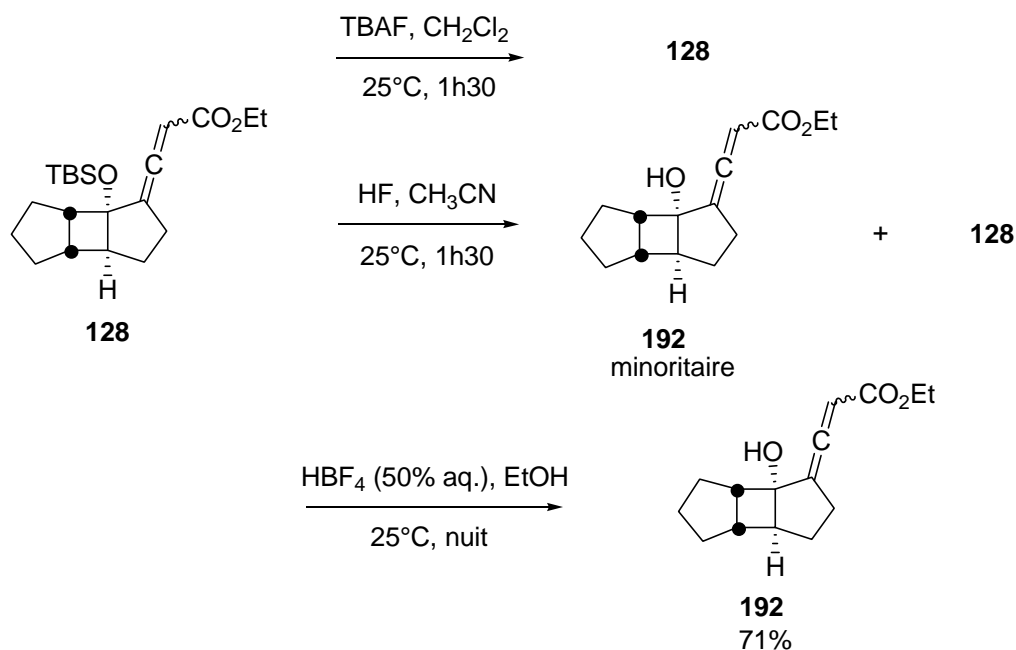


schéma 77

Toutefois, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des monocristaux de **192**. Heureusement, le dérivé tricyclique **128** a cristallisé de façon adéquate après une conservation de plusieurs mois à 4°C. Ceci nous a donc permis de confirmer par l'analyse de diffraction des rayons X la structure de ce dernier (cf. § 2.2.1 p.36).

## 4.2 Déprotection des dérivés tricycliques aromatiques

Comme dans le cas du dérivé tricyclique **128**, nous avons cherché à déprotéger l'éther silylé situé en jonction de cycle des dérivés tricycliques aromatiques. La méthode employant une solution aqueuse d'acide tétrafluoroborique dans l'éthanol a été appliquée au dérivé tricyclique **191**. Dans ces conditions, nous avons obtenu le  $\beta$ -cétoester **193** et sa forme énolique correspondante **194** (mélange cétone/énol : 43 / 1) avec un rendement de 14%, accompagné d'un produit majoritaire que nous n'avons pu caractériser. Par contre, l'hydroxy-ester allénique correspondant **195** n'a pas été isolé (schéma 78).

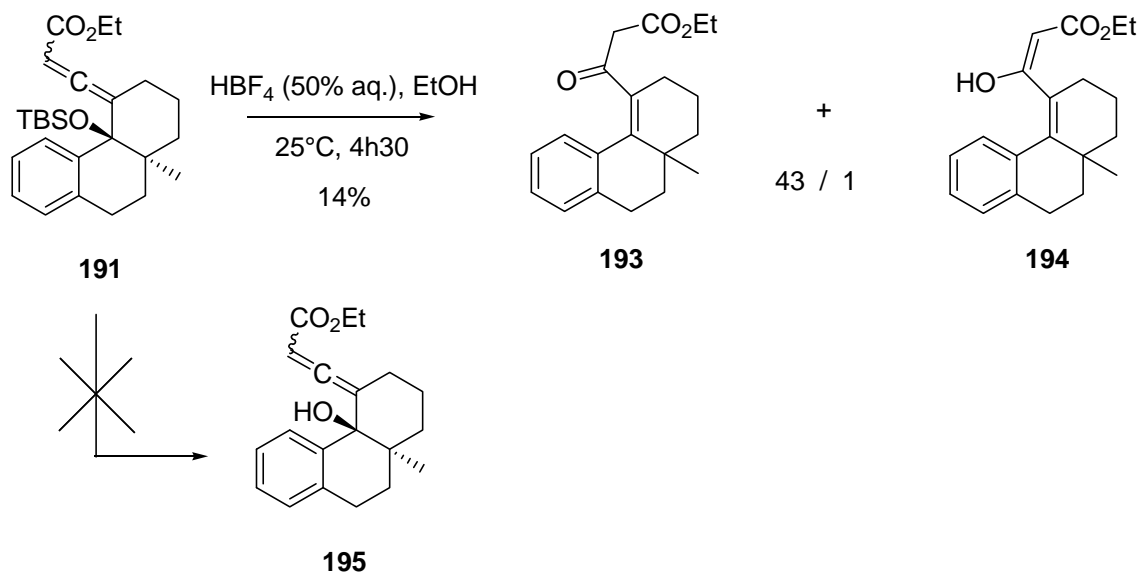


schéma 78

La formation de ce  $\beta$ -cétoester peut s'expliquer dans un premier temps par l'activation acide du groupement silyloxy puis par l'addition nucléophile d'une molécule d'eau sur l'allène électrophile du dérivé tricyclique **191**. Il s'en suit alors le départ du groupement silyloxy après formation d'une double liaison endocyclique qui est ainsi stabilisée. Le  $\beta$ -cétoester **193** et son énol correspondant **194** sont ensuite obtenus après déprotonation (schéma 79).

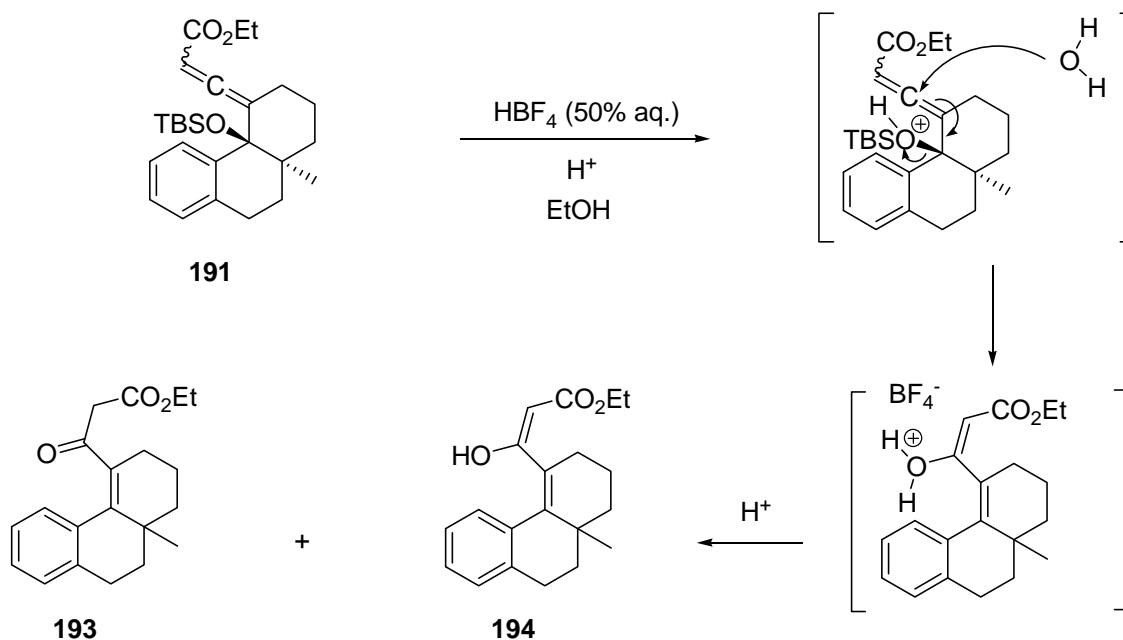


schéma 79

Afin d'obtenir l'hydroxy-ester allénique voulu **195**, nous avons synthétisé avec de très bons rendements les dérivés tricycliques **196** et **197** portant un éther triméthylsilylé plus facile à déprotéger que le groupement TBS correspondant (schéma 80).

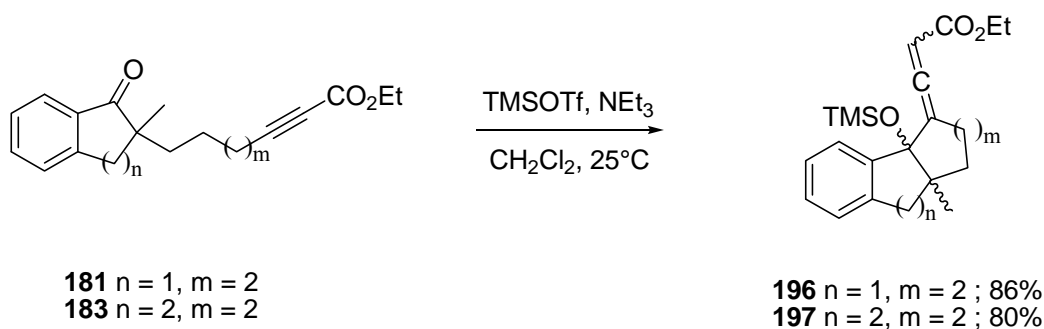


schéma 80

Puis, le traitement par le TBAF, qui dans le cas du dérivé tricyclique **128** avait permis d'obtenir uniquement le produit de départ (cf. p.23), a été employé. Ainsi, à partir du dérivé tricyclique **197** et en présence d'un excès de TBAF, le seul oxétane **198** a été isolé avec 32% de rendement (schéma 81). A nouveau, nous n'avons pas observé la formation de l'hydroxy-ester allénique voulu **196**.

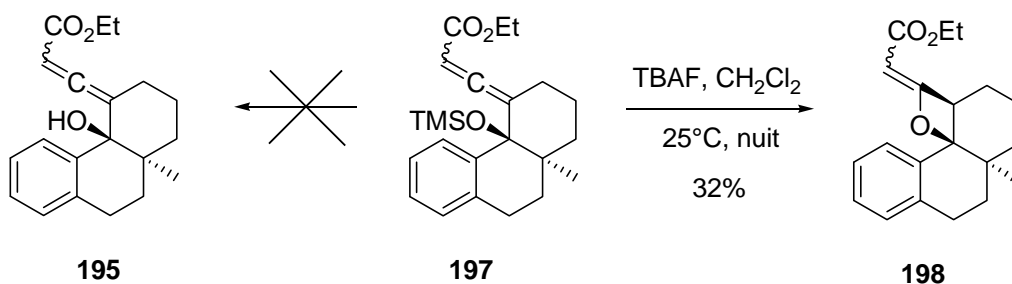


schéma 81

La formation de l'oxétane **198** peut s'expliquer dans un premier temps par la déprotection du groupement silyloxy du dérivé tricyclique **197** ce qui conduit à l'alcoolate **A**. Ce dernier joue le rôle d'une base et arrache le proton allénique pour parvenir au cumulénolate **B** qui évolue vers le carbanion propargylique **C**. Finalement, une prototropie conduisant à l'alcoolate **D**, suivie d'une addition de Michaël sur la triple liaison électrophile permet d'accéder à l'oxétane **198** (schéma 82).

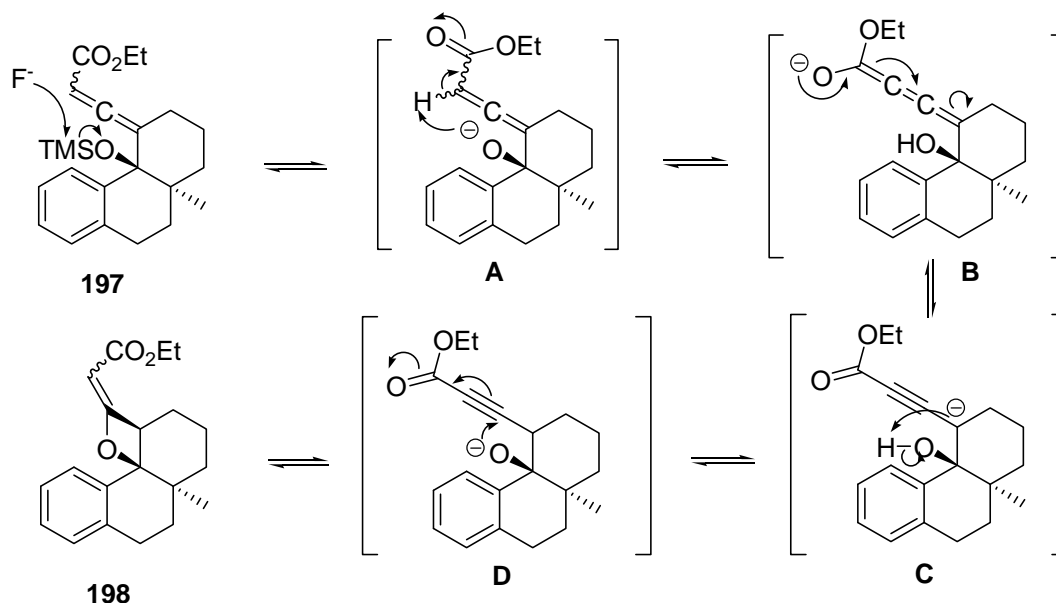
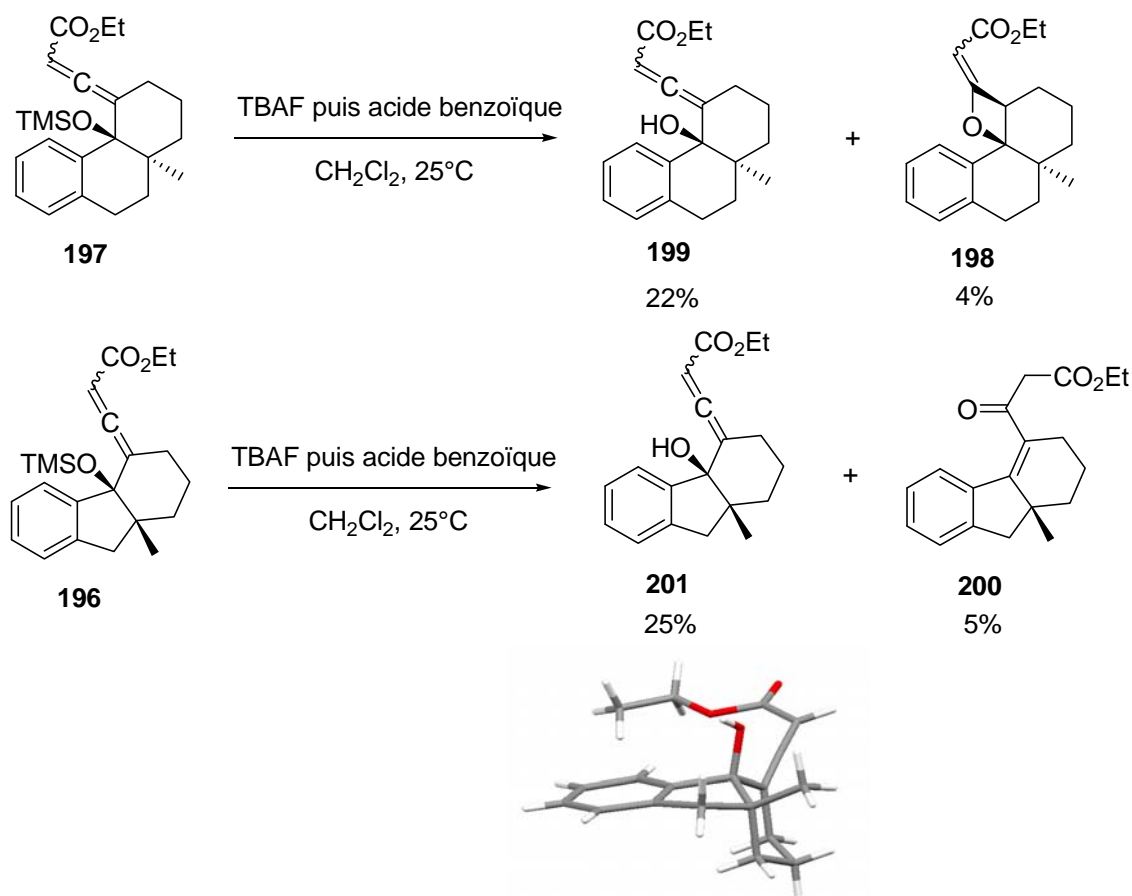


schéma 82

Afin d'empêcher l'addition nucléophile de l'alcoolate sur la triple liaison électrophile pour former l'oxétane **198**, de l'acide benzoïque a été ajouté après l'addition de TBAF pour protoner l'alcoolate formé *in situ* avant qu'il ne puisse réagir. En appliquant ces conditions, l'hydroxy-ester allénique **199** désiré est obtenu avec 22% de rendement, accompagné de l'oxétane **198** isolé cette fois-ci avec seulement 4% de rendement. Dans le cas du dérivé tricyclique **196**, l'hydroxy-ester allénique **201** est isolé avec un rendement de 25%. Une recristallisation de ce dernier dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction de rayons X ce qui a confirmé la structure de ce composé **201** ainsi que la relation *cis* en jonction de cycles entre les groupements méthyle et silyloxy. Il est intéressant de constater que ces mêmes conditions conduisent également à la formation du  $\beta$ -cétoester **200** (schéma 83).



Nous avons donc constaté que la déprotection des dérivés tricycliques **128** (cf. p.50) et **196-197** n'est pas une réaction triviale. Nous avons à chaque fois pu obtenir les dérivés hydroxylés correspondants avec des rendements faibles (cas des cycloalcanones condensées à un cycle aromatique) ou bons (cas du dérivé tricyclique **128**). Ceci nous a permis de mettre en évidence de nouvelles réactions en cascade et de confirmer par diffraction des rayons X la structure de l'hydroxy-ester allénique **201**.

## 5 Application : la synthèse formelle d'intermédiaires appartenant à la famille des Hamigérans

Une fois mise au point, cette aldolisation intramoléculaire alcynylogue de Mukaiyama a été employée par T. Welsch au laboratoire pour effectuer une synthèse formelle de l'Hamigéran B **202** [Welsch 2008], et plus particulièrement d'un intermédiaire synthétisé par Trost et ses collaborateurs [Trost 2004], ainsi que la synthèse d'un intermédiaire non fonctionnalisé des Hamigérans C **203** et D **204** (schéma 84).



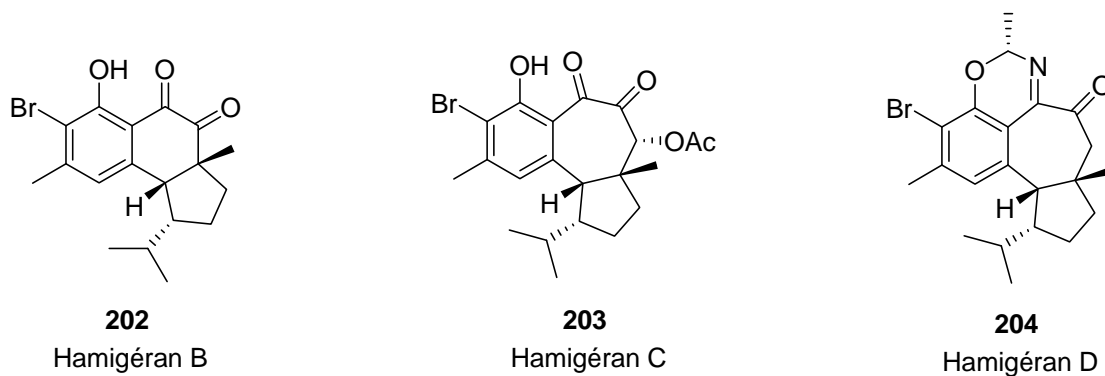


schéma 84

En résumé, le dérivé tricyclique **207**, intermédiaire clé de la synthèse de l'Hamigéran B, a été obtenu en 7 étapes à partir de la 2-méthyltétralone fonctionnalisée **205** après passage par l' $\omega$ -cétoester acétylénique **206**. Cette synthèse s'effectue avec un rendement global de 19 %. Finalement, le cétole **208** a été synthétisé en deux étapes à partir du tricycle **207**, après oxydation benzylique et réaction de déméthylation.

Le squelette tricyclique présent dans les Hamigéran C et D, le tricycle **212**, a également été synthétisé en 7 étapes à partir de la 2-méthylbenzosubérone **209** avec un rendement global de 11 % (schéma 85).

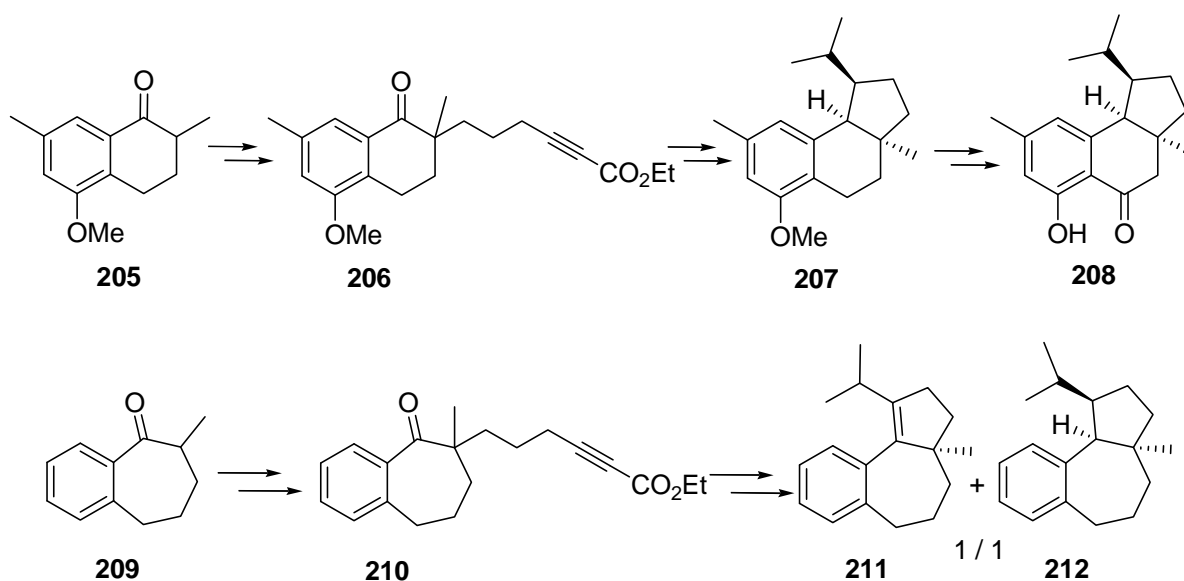


schéma 85

## 6 Conclusion et perspectives

## 6.1 Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle réaction d'aldolisation alcynylogue de Mukaiyama au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques en présence de triflate de *t*-butyldiméthylsilyle et de triéthylamine. Celle-ci peut s'effectuer de manière intramoléculaire et nous a permis d'accéder à des dérivés tricycliques polyfonctionnalisés **188-191** avec des rendements allant de 79% à 90%. Nous avons également étudié très brièvement la version intermoléculaire de la réaction alcynylogue de Mukaiyama et nous avons obtenu un résultat encourageant. Toutefois, une mise au point nettement plus efficace de cette dernière réaction est à faire. Au cours de ces travaux, nous avons également pu mettre en évidence le composé (*E*)-**143** qui permet de confirmer le mécanisme impliqué dans la réaction alcynylogue de Mukaiyama. Finalement, cette méthodologie a permis de mettre en place la synthèse formelle de sous-structures appartenant à la famille des Hamigéran (schéma 86).

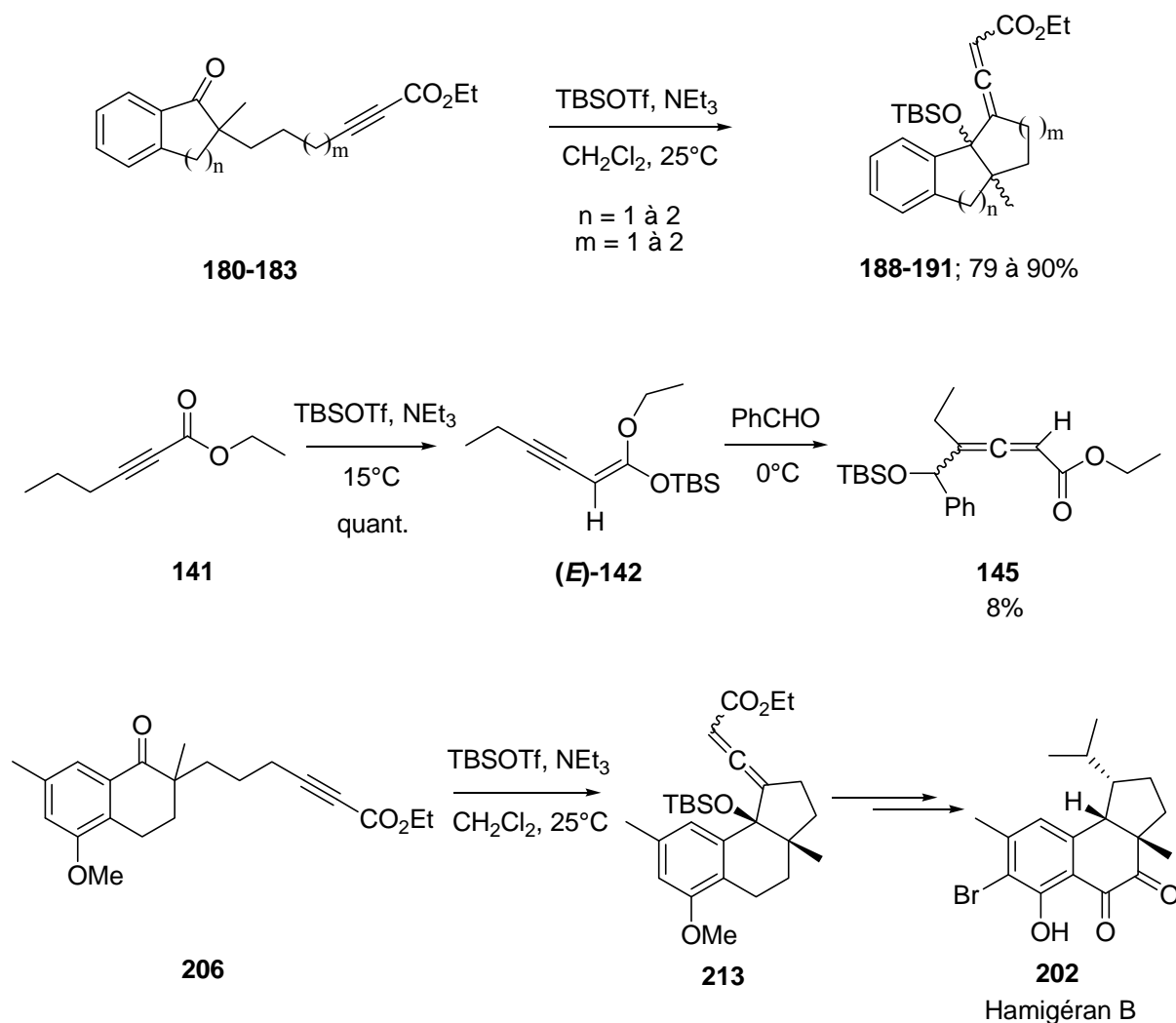


schéma 86

Si cette méthodologie s'est montrée compatible avec différents types de substrat, il serait également intéressant de pouvoir la réaliser de manière énantiomériquement pure. L'étape clé pour introduire de la chiralité pourrait probablement venir de la réaction d'alkylation.

## 6.2 Perspectives : les allylations énantiosélectives catalysées par le Palladium

[Trost 1999, 2005]

[Zhu 2001]

En effet, en utilisant la méthodologie développée par Trost et coll. [Trost 1999], il serait possible d'accéder à la tétralone allylée **216** énantiomériquement pure par une réaction d'allylation asymétrique en présence d'un complexe du Palladium et d'une bis-phosphine chirale **215** comme ligand. Une suite de réactions classiques devrait ensuite nous donner accès à l' $\omega$ -cétoester acétylénique **219** énantiomériquement pur. En appliquant notre méthodologie, nous devrions être en mesure d'accéder à l'Hamigéran B **202** énantiomériquement pur (schéma 87).

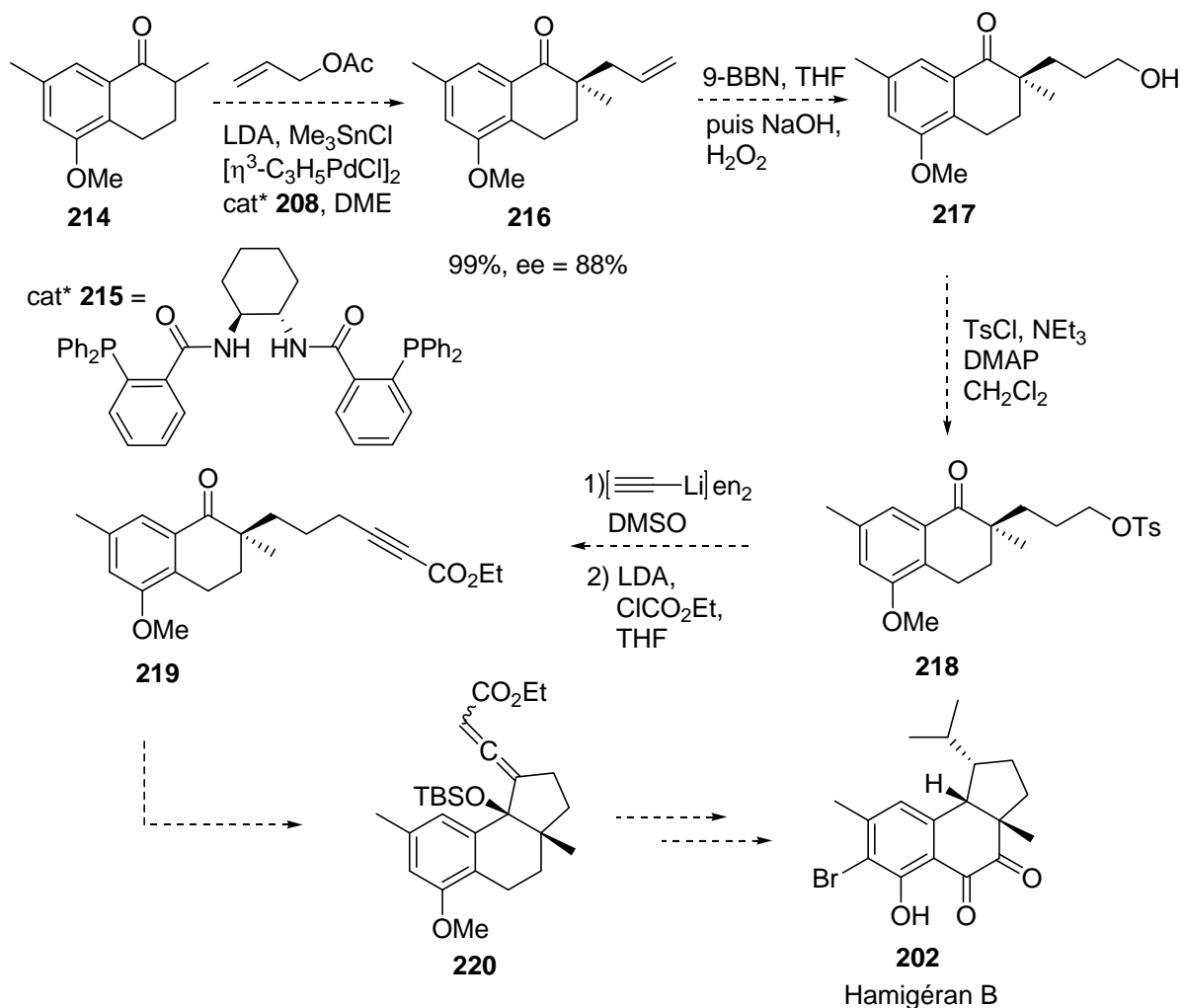


schéma 87

## CHAPITRE III

# Condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol

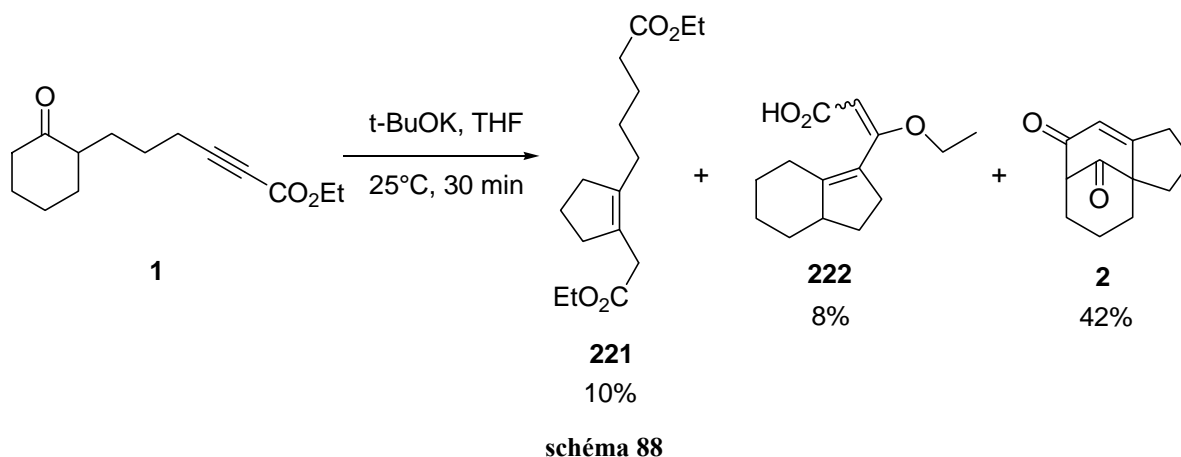
## 1 Introduction

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de diverses bases en nous appuyant sur différents résultats obtenus précédemment au Laboratoire et plus particulièrement à ceux concernant les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des monocycloalcanones.

### 1.1 Traitement d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques dérivant de monocycloalcanones par le *t*-BuOK

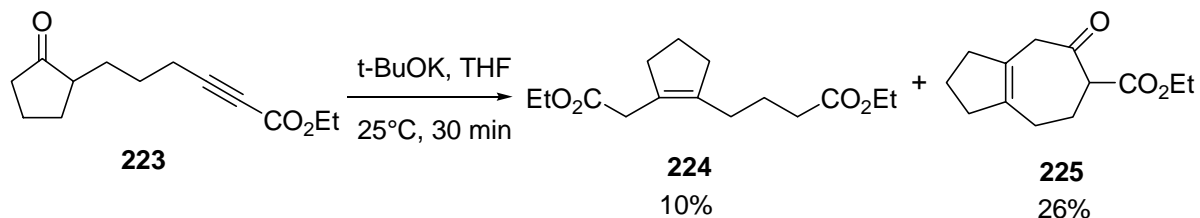
#### 1.1.1 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 1

Au laboratoire, A. Klein [Klein 2005] avait montré que l'addition de *t*-BuOK sur l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** dans le THF à température ambiante conduisait à la formation de trois produits : le dérivé tricyclique **2**, le diester **221** et l'acide **222** avec respectivement des rendements de 42%, 10% et 8% (schéma 88).



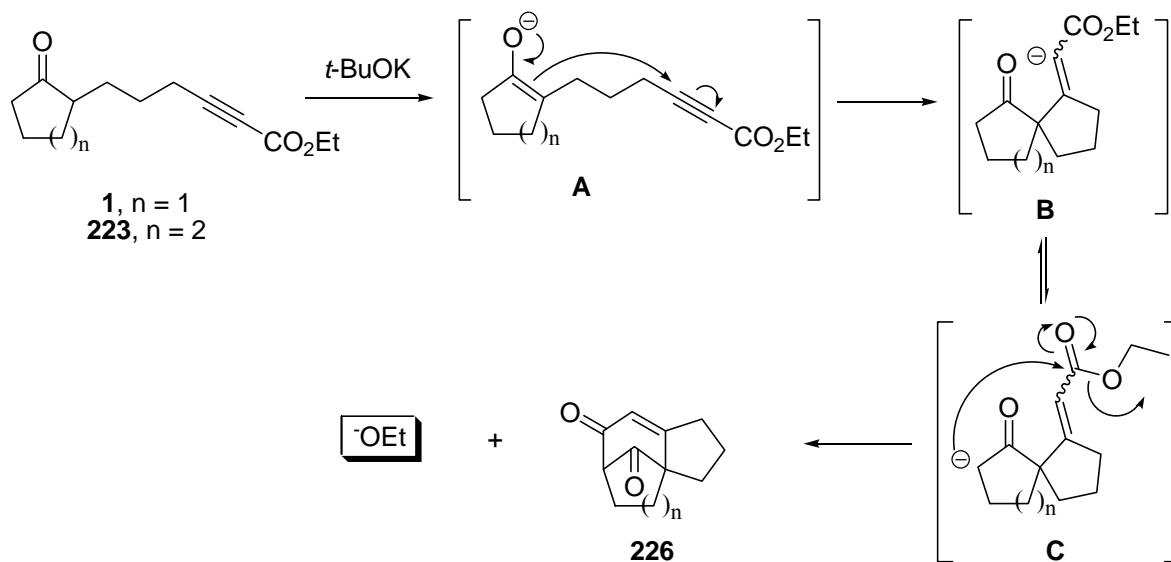
### 1.1.2 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 3

En utilisant ces conditions réactionnelles au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **223**, A. Klein avait constaté que seuls deux produits se formaient, le diester **224** et le composé **225** isolés avec 10% et 26% de rendement respectivement (schéma 89).

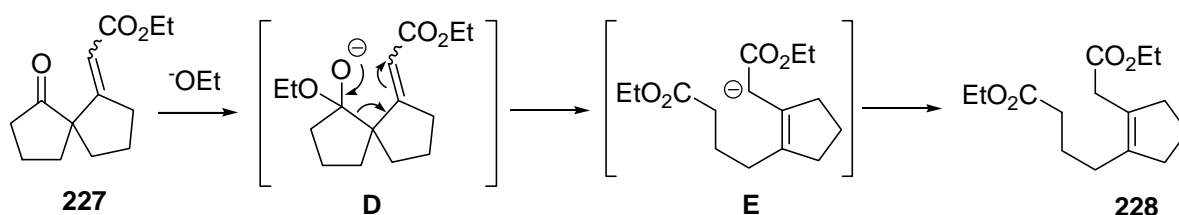


### 1.1.3 Mécanismes postulés

Pour expliquer la formation de ces différents produits, les mécanismes suivants avaient été proposés : l'addition de *t*-BuOK sur les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **1** et **223** conduit à la formation de l'énolate **A** qui réagit par addition de Michaël intramoléculaire sur la triple liaison électrophile pour conduire à l'intermédiaire **B**. Une prototropie conduit ensuite à l'intermédiaire **C** qui évolue par addition nucléophile intramoléculaire sur le groupement carbéthoxy pour donner le dérivé tricyclique **226** (schéma 90).

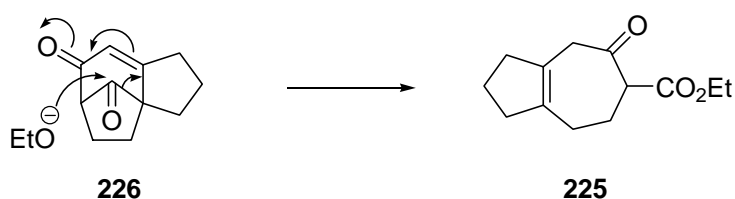


Au cours de ce processus, il y a formation d'éthylate qui peut s'additionner sur le groupement carbonyle du dérivé spiranique **227** pour former l'intermédiaire **D** qui évolue par ouverture de cycle pour donner l'intermédiaire **E** puis finalement le diester **228** (schéma 91).

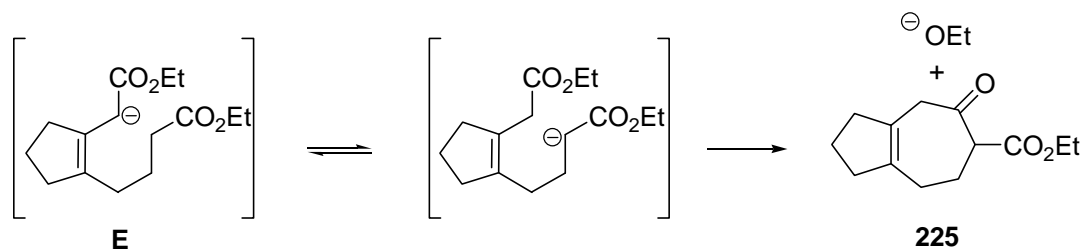


La formation du dérivé bicyclique **225** peut quant à elle s'expliquer de deux façons :

- soit par addition d'éthylate sur le groupement carbonyle situé en tête de pont du dérivé tricyclique **226**, ce qui conduit au composé **225** (schéma 92).

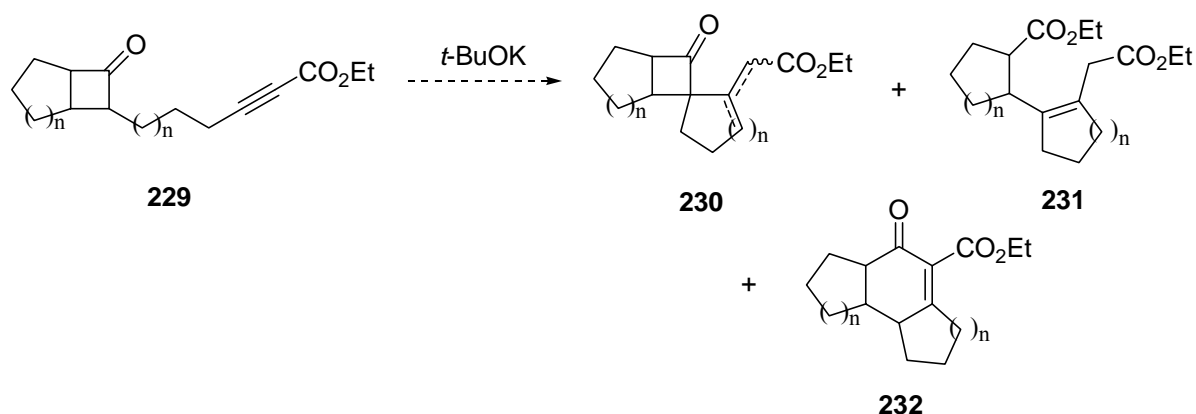


- soit au départ de l'intermédiaire **E** qui réagit par condensation de Dieckmann intramoléculaire pour conduire au composé **225** (schéma 93).



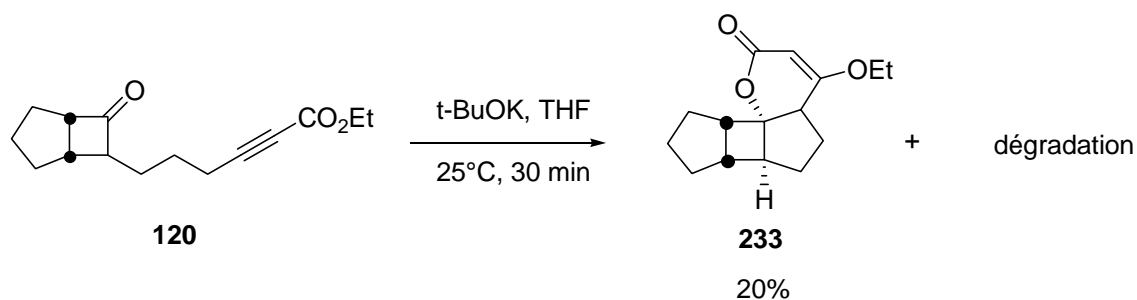
## 2 Nos objectifs

Ces résultats nous ont poussé à étudier la réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones **229** vis-à-vis de *t*-BuOK. En tenant compte des mécanismes réactionnels explicités ci-dessus nous pourrions accéder à des dérivés spiraniques **230** et (ou) à des diesters **231** et (ou) à des dérivés tricycliques **232**. Nous voulions également voir si il était possible d'accéder de façon chimiosélective à chacun de ces composés (schéma 94).

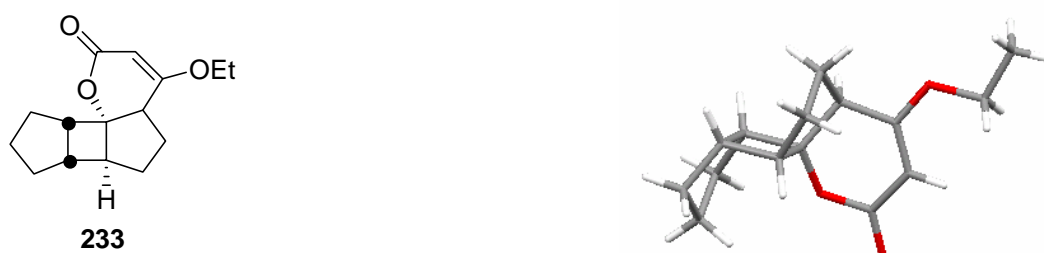


## 2.1 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de *t*-BuOK

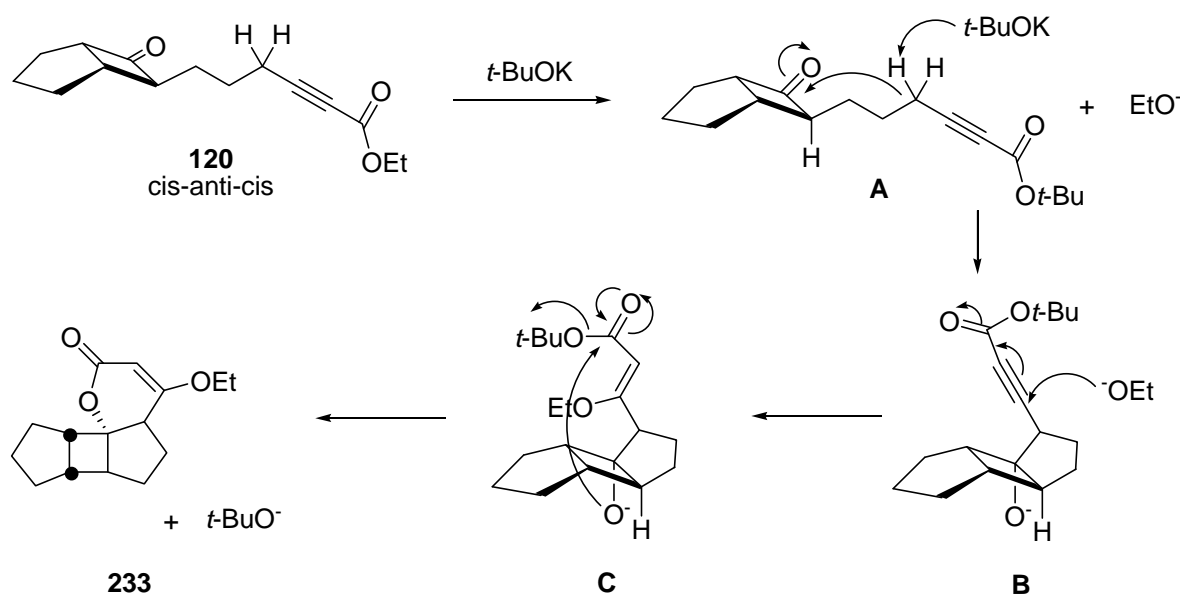
Nous avons tout d'abord traité l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** par *t*-BuOK dans le THF. Ceci nous a permis d'isoler le dérivé tétracyclique **233** avec un faible rendement de 20% à côté de nombreux produits non identifiés (schéma 95).



Une recrystallisation de cette lactone **233** dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction de rayons X. Ceci a permis de confirmer la structure tétracyclique de ce composé ainsi que sa conformation *cis,anti,cis* (schéma 96).



Pour expliquer la formation de ce composé **233**, nous proposons le mécanisme suivant : il y a vraisemblablement une réaction de transestérification entre le *t*-BuOK et l'ester éthylique ce qui conduit à l'ester *t*-butylique **A**. L'addition de *t*-BuOK (ou EtOK) sur ce dernier conduit à la formation du carbanion propargylique qui réagit par addition nucléophile intramoléculaire sur le groupement carbonyle de la bicycloheptanone pour donner l'alcoolate **B**. Une addition de Michaël d'éthylate sur la triple liaison électrophile a ensuite lieu pour donner l'intermédiaire **C**. Finalement, une addition intramoléculaire de l'alcoolate **C** fournit le composé tétracyclique **233** (schéma 97). Le rendement en produit isolé est faible (20%), mais il ne faut pas oublier que la réaction en cascade provoquée par *t*-BuOK comporte 5 étapes.



Nous avons toutefois tenté d'améliorer ce rendement en utilisant d'autres bases comme par exemple l'éthylate de sodium. En effet, selon la théorie HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) de Pearson [Pearson 1963], il existe une importante différence de réactivité entre le *t*-BuOK et le NaOEt : le Na<sup>+</sup> est un ion plus dur que le K<sup>+</sup> dans la mesure où sa charge partielle est plus localisée. Cette propriété favorise l'interaction avec des groupes fonctionnels selon des forces électrostatiques, ce qui dans le cas du NaOEt rend l'éthylate plus disponible et donc plus nucléophile. Par ailleurs, l'encombrement stérique du groupement *t*-butyl ne favorise pas cette disponibilité dans le cas du *t*-BuOK. Par conséquent, le NaOEt est plus susceptible d'engendrer des réactions nucléophiles et donc l'ouverture de cyclobutanones pour conduire aux diesters correspondants tandis que le *t*-BuOK va plutôt réagir en tant que base et favoriser la formation de dérivés spiraniques ou tricycliques.

Dans ce contexte, Ghosez et coll. [Ghosez 1974] avaient montré qu'il était possible d'effectuer l'ouverture de la cyclobutanone du dérivé 1,3-dithiane **234** en présence de méthanolate de sodium pour conduire au cyclopentène fonctionnalisé **235** de manière quantitative (schéma 98).



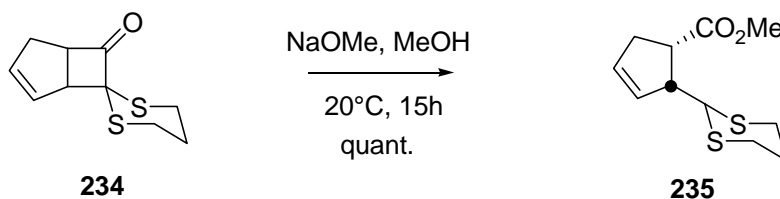


schéma 98

## 2.2 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de NaOEt

En traitant l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** par de l'éthylate de sodium (1.5 éq.) dans l'éthanol pendant 8 heures à température ambiante, nous avons exclusivement isolé le diester **236** avec un rendement de 58%. En modifiant les conditions réactionnelles (température à  $-78^\circ\text{C}$ , nombre d'équivalents de NaOEt, inversion du sens d'addition, etc...), nous n'avons pas été en mesure d'augmenter ce rendement. Grâce à la RMN bidimensionnelle (NOESY), nous avons observé qu'il existait une relation *cis* entre le groupement ester et le dérivé cyclopenténique du diester **236** (schéma 99).

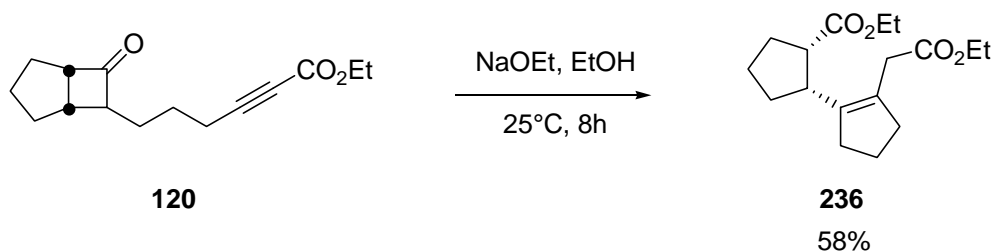


schéma 99

Pour expliquer la formation de ce produit, nous pouvons invoquer le mécanisme impliqué pour la formation du diester **228** (cf. § 1.1.3 p.59), à savoir formation de l'énolate **237**, addition de Michaël intramoléculaire de ce dernier sur la triple liaison électrophile pour former le dérivé spiranique **238** et addition nucléophile d'éthylate sur la cyclobutanone (schéma 100).

Chapitre III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol

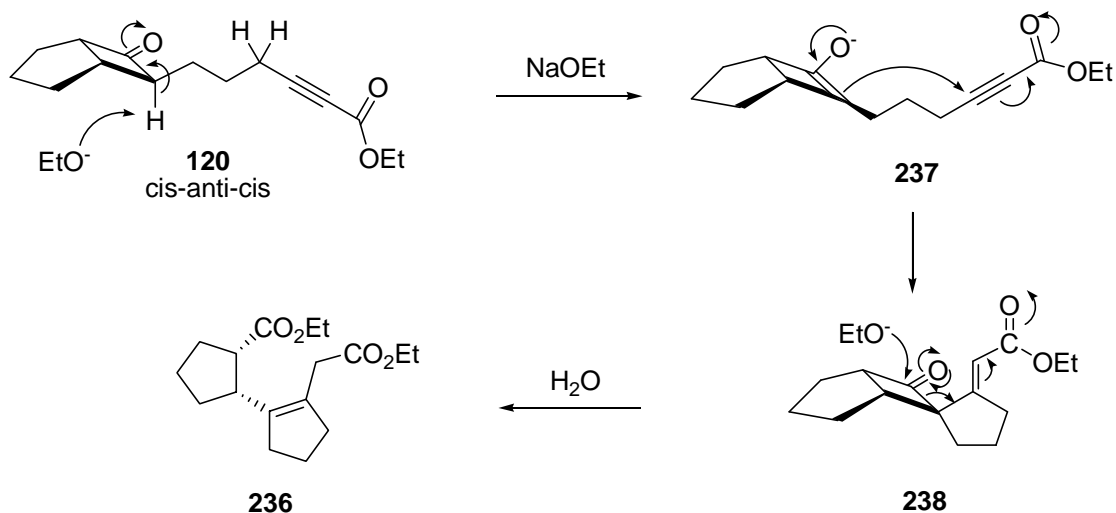


schéma 100

Pour confirmer que le dérivé spiranique **238** est bien l'intermédiaire formé au cours de cette réaction, nous avons réduit le temps de réaction (30 minutes au lieu de 8 heures) et nous avons bien obtenu un mélange de diester **236** (36% de rendement) et de dérivé spiranique **238** avec 7% de rendement (schéma 101).

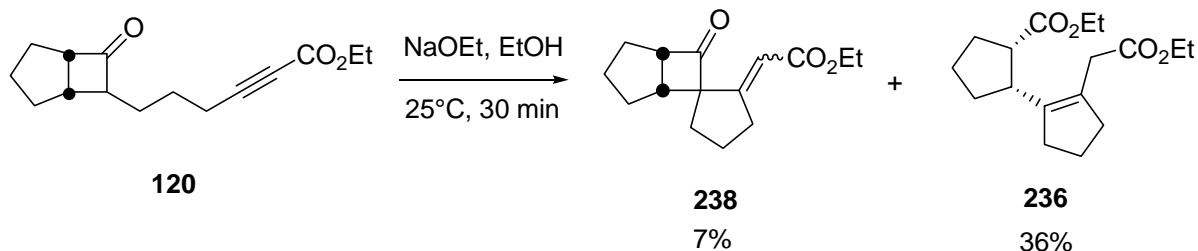


schéma 101

Nous avons également montré que le dérivé spiranique **238** traité par  $\text{NaOEt}$  conduit après 2 heures à température ambiante au diester **236** avec 52% de rendement (schéma 102). Le passage par le dérivé spiranique **238** en tant qu'intermédiaire a donc été confirmé.

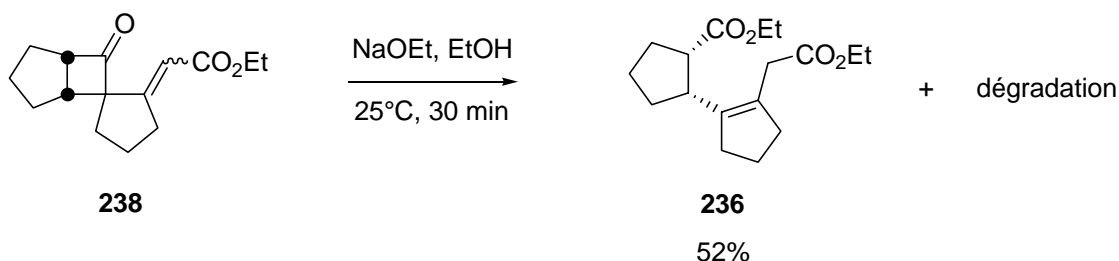


schéma 102

A ce stade, nous pouvons constater que le comportement en milieu basique de cet  $\omega$ -cétosters acétylénique condensé à une bicycloalcanone **120** est nettement différent de celui

des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des cycloalcanones et que les intermédiaires réactionnels réagissent avec une totale chemosélectivité. Nous avons donc voulu étudier les possibilités et les limitations de ces nouvelles réactions en cascade.

### 2.3 Possibilités et limitations de cette nouvelle réaction en cascade

Afin d'explorer les potentialités de cette réaction, nous avons traité les composés **120-126** par du NaOEt dans l'éthanol (schéma 103) :

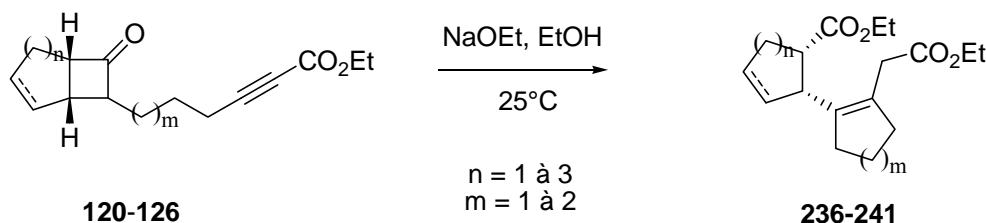


schéma 103

Les différents résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Entrée	$\omega$ -cétoester acétylénique	Temps de réaction (heures)	Diester ( $\eta$ %)
1	<b>120</b> ( $n = 1, m = 1$ )	8h	<b>236</b> (58%)
2	<b>122</b> ( $n = 1^*, m = 1$ )	9h	<b>239</b> (77%)
4	<b>124</b> ( $n = 2, m = 1$ )	15h	<b>240</b> (32%)
5	<b>126</b> ( $n = 3, m = 1$ )	15h	<b>241</b> (63%)
3	<b>123</b> ( $n = 1^*, m = 2$ )	72h	/

(\* au départ de la bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one)

tableau 9

Cette réaction nous a permis d'accéder à différents diesters **236-241** avec des rendements moyens à bons. Toutefois, une limitation de cette méthode provient du fait que pour le moment nous n'avons pas été en mesure d'obtenir des composés provenant d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques de type **123**, c'est-à-dire possédant un bras espaceur de 4 liaisons carbone - carbone.

### 2.4 Conclusion

Nous avons montré que l'addition de NaOEt sur des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques dérivant de bicycloalcanones conduit à la formation de diesters. Toutefois ce résultat nous paraissait surprenant : en effet, la réaction en cascade impliquée dans ce mécanisme indique le passage par l'intermédiaire **242**. Etant donné que nous avons à faire à un  $\alpha,\omega$ -diester, il était

raisonnable de prévoir qu'une condensation de Dieckmann pouvait avoir lieu *in situ* pour conduire directement au dérivé tricyclique **243** (schéma 104).

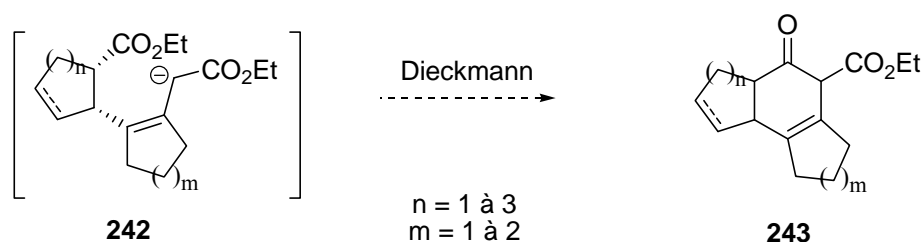


schéma 104

Or, nous n'avons jamais constaté la formation de ce type de composé quelque soit le substrat de départ utilisé. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à promouvoir la condensation de Dieckmann au départ des diesters **242** pour accéder à ce type de dérivés tricycliques **243**.

En effet, le squelette tricyclique [n-6-5] est présent dans de nombreux produits naturels bioactifs comme par exemple le Taiwaniastérol A **244** (squelette 5-6-5), issu de feuilles de *Taiwania cryptomerioides* [Fang 1998], ou le Mangicol A **245** (squelette 5-6-5) isolé à partir d'un champignon marin, le *Fusarium heterosporum* [Fenical 2000]. D'autres dérivés tricycliques de ce type existent comme la Walsucochin B **246** extraite de *Walsura cochinchinensis* de la famille des Méliacées (squelette 6-6-5) [Yue 2008], le triterpène Lancifodilactone F **247** isolé de l'herbe *Schisandra* (squelette 7-6-5) [Chen 2008] ou le diterpène Cyanthiwigin F **248** obtenu à partir de l'éponge marine *Myrmekeioderma styx* et qui possède également un squelette 7-6-5 [Wright 1992, Stoltz 2008] (schéma 105).

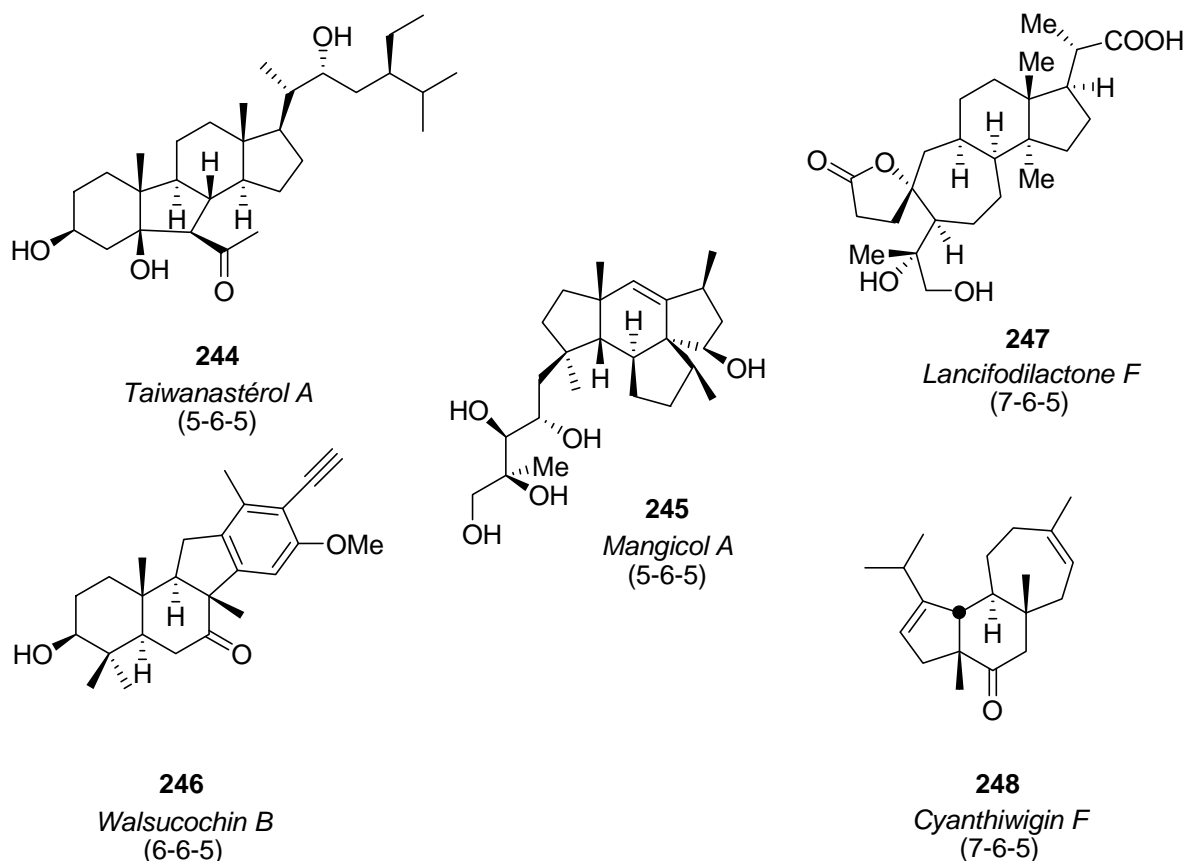


schéma 105

### 3 La condensation de Dieckmann

#### 3.1 Généralités

La réaction de condensation de Dieckmann est la variante intramoléculaire de la condensation de Claisen. Elle a été découverte par Dieckmann en 1894 [Dieckmann 1894] et permet donc de former des  $\beta$ -cétosters cycliques. La formation de ces cycles devient cependant toujours plus difficile au fur et à mesure que la taille de cycle augmente.

Par exemple, dans leur synthèse énantiospécifique de la (-)-cocaine à partir de l'acide glutamique racémique, Rapoport et coll. [Rapoport 1998] ont employé la réaction de condensation de Dieckmann. En effet, le traitement du diester **249** par du KHMDS à  $-78^{\circ}\text{C}$  permet d'obtenir le  $\beta$ -cétostère **250** (prédominant sous sa forme énol) avec 90% de rendement (schéma 106).

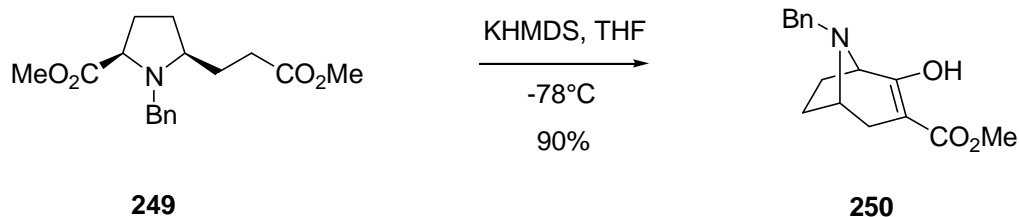


schéma 106

Powers et coll. [Powers 2007] ont par ailleurs montré qu'il était possible d'effectuer une double réaction de Michaël suivie d'une condensation de Dieckmann au départ du dérivé aromatique **251** et en présence de *t*-BuOK pour conduire au  $\beta$ -cétoester cyclohexanique **252** (schéma 107).

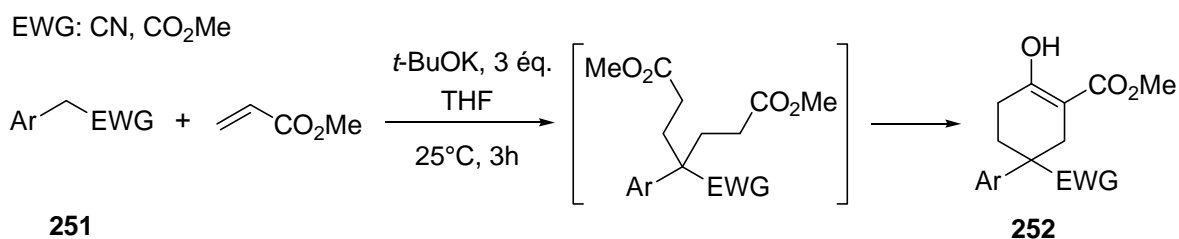


schéma 107

### 3.2 Condensation de Dieckmann en présence de bases

Afin de promouvoir la condensation de Dieckmann, nous avons dans un premier temps employé des conditions basiques utilisant de l'éthylate de sodium dans l'éthanol à reflux ou bien encore du N,N-diisopropylamidure de lithium dans le THF à  $-78^\circ\text{C}$  puis à température ambiante. Mais dans ces deux cas, au départ du diester **236**, nous avons uniquement obtenu un mélange complexe de produits (schéma 108).

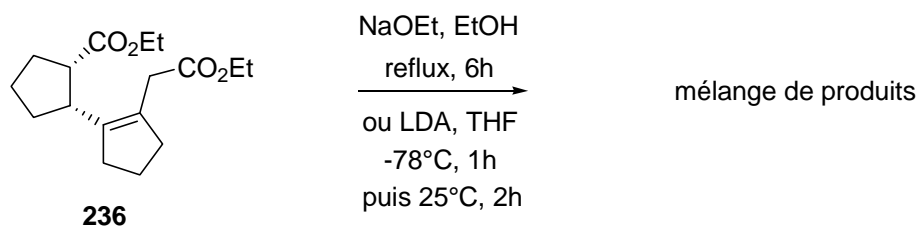


schéma 108

### 3.3 Condensation de Dieckmann en présence de TBSOTf/ $\text{NEt}_3$

Les travaux de Hoye et coll. [Hoye 2006] ont mis en évidence qu'il était possible d'effectuer la condensation de Dieckmann au départ des diméthyl  $\alpha,\omega$ -dicarboxylates **253** et **254** en les traitant par TMSOTf/ $\text{NEt}_3$ . Dans ces conditions, les acétals mixtes **255** et **256** ont

été formés avec d'excellents rendements. Cependant, Hoye et coll. ont également relevé qu'aucune cyclisation n'avait lieu lors de tentatives de formation de dérivés cyclobutaniques, cycloheptaniques ou cyclooctaniques (schéma 109).

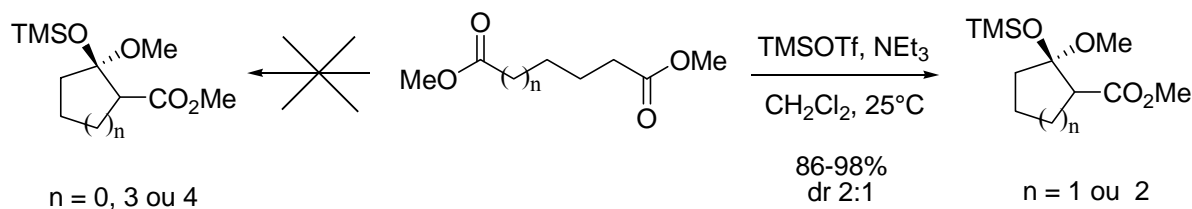


schéma 109

Pour expliquer la formation de ces acétals mixtes, Hoye et coll. ont proposé le mécanisme suivant : le traitement des esters méthyliques **257** par TMSOTf/NEt<sub>3</sub> donnerait les acétals silylés de cétène **258** qui évolueraient par condensation intramoléculaire et protection concomitante de l'alcoolate formé *in situ* par le groupement TBS pour donner les acétals mixtes correspondants **259** (schéma 110).

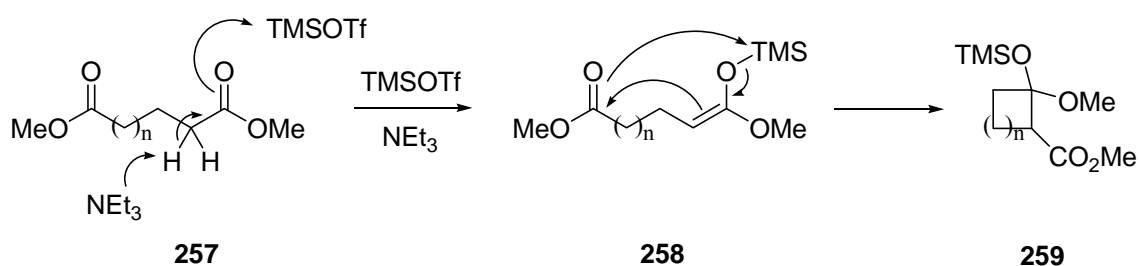
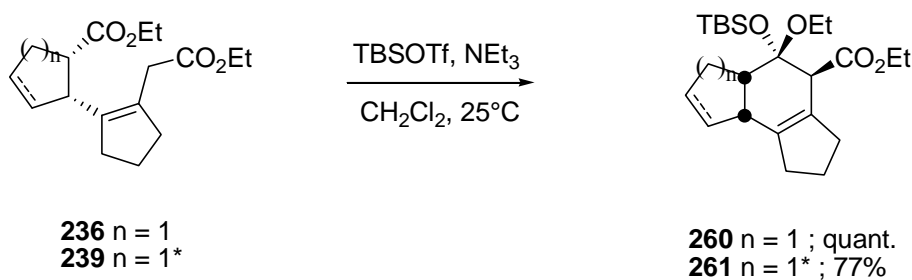


schéma 110

Nous avons utilisé les conditions réactionnelles de Hoye et coll. au départ des diesters **236** et **239** en utilisant TBSOTf comme acide de Lewis et non pas TMSOTf. Dans ces conditions, nous pensions pouvoir isoler plus facilement l'acétal mixte correspondant. Effectivement, dans ces conditions, nous obtenons les dérivés tricycliques correspondants **260** et **261** avec de bons rendements (schéma 111).



(\* au départ de la bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one)

schéma 111

D'autre part, traité dans les mêmes conditions, le diester **241** ( $n = 3$ ) n'a pas conduit à l'acétal mixte correspondant mais uniquement à de la décomposition (schéma 112).

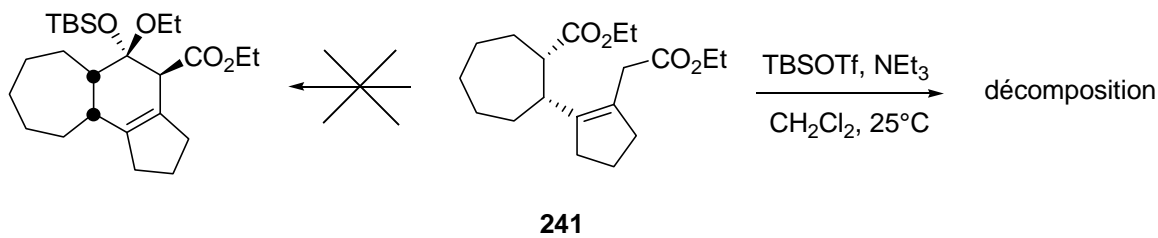
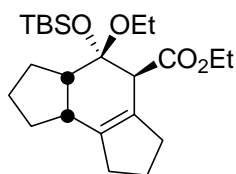


schéma 112

Une recrystallisation de l'acétal mixte **260** dans un mélange éther-hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction de rayons X. Ceci a permis de confirmer la structure tricyclique de ce composé (schéma 113).



**260**

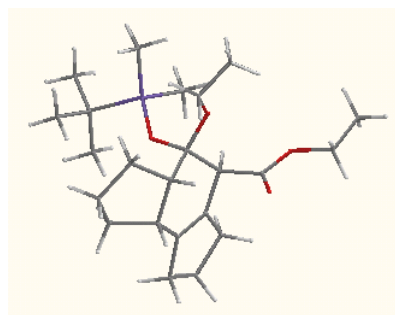


schéma 113

### 3.4 Tentatives d'isomérisation de l'acétal mixte **260**

A ce stade, nous voulions voir s'il était possible d'isomériser la double liaison située en jonction de cycle pour accéder à l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **262** afin d'étudier sa réactivité (schéma 114).

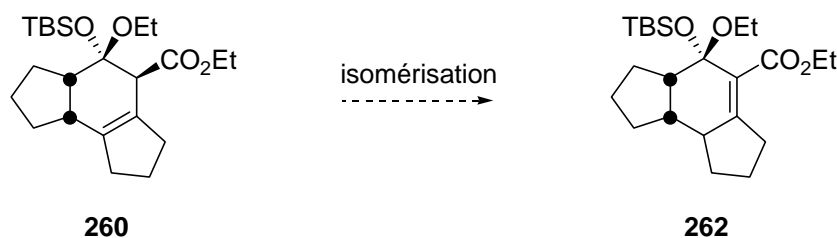


schéma 114

Pour effectuer cette réaction d'isomérisation, nous nous sommes appuyés sur des travaux développés par Paquette et coll. [Paquette 1980]. Ceux-ci avaient montré qu'il était



possible d'isomériser la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **263** en cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **264** en présence de Rh(III) à reflux dans l'éthanol avec 55% de rendement (schéma 115).

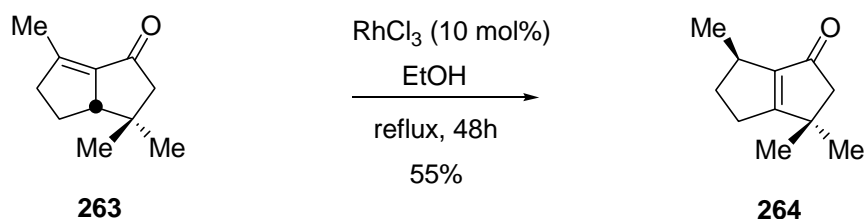


schéma 115

### 3.4.1 Tentative d'isomérisation directe

Dans un premier temps, nous avons entrepris d'effectuer cette réaction d'isomérisation directement au départ de l'acétal mixte **260**. Celui-ci a été traité par le trichlorure de rhodium à une concentration de 10% molaire dans l'éthanol à reflux. Toutefois, seul le dérivé aromatique **267** a été isolé avec 22% de rendement (schéma 116). En effet, le trichlorure de rhodium doit provoquer dans un premier temps une réaction d'isomérisation pour donner **265** qui évolue par déprotection vers **266** puis vers **267** après aromatisation.

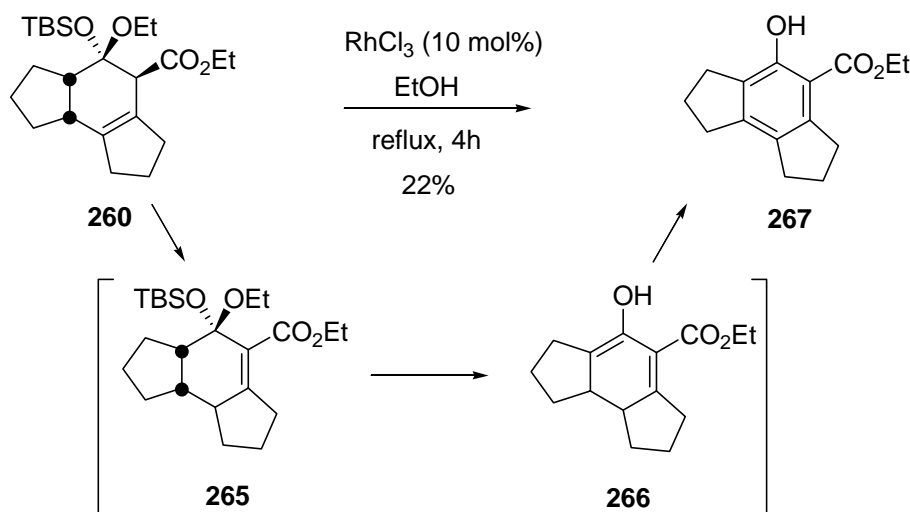


schéma 116

Par ailleurs, lorsque l'acétal mixte **260** est traité par du  $\text{HBF}_4$  aqueux en milieu éthanol, le dérivé aromatique **267** est également isolé avec un faible rendement (schéma 117). D'autres conditions ont été utilisées ( $\text{HCl}$  10%,  $\text{NH}_4\text{F}$ , TBAF) conduisant toutes au dérivé aromatique **267**. Ce produit d'aromatisation **267** résulte vraisemblablement d'une oxydation à l'air du  $\beta$ -cétoester **268** formé dans un premier temps et qui est en équilibre avec la forme énol **269**, la force motrice évidente de cette réaction étant l'aromatisation du système.

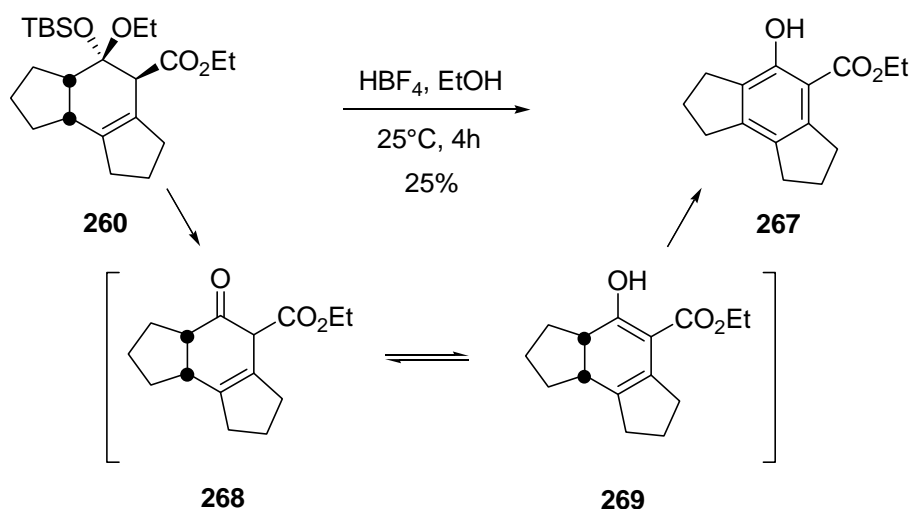


schéma 117

Une recrystallisation du dérivé aromatique **267** dans l'hexane a permis d'obtenir des monocristaux pouvant être analysés par diffraction de rayons X et de confirmer cette structure (schéma 118).



schéma 118

Par ailleurs, le dérivé aromatique **267** a également été décrit dans la littérature par Sepiol [Sepiol 1986]. Nos données spectroscopiques sont en accord avec celles décrites.

### 3.4.2 Tentatives d'isomérisations indirectes

Dans le but d'éviter cette réaction d'aromatisation, le groupement ester de l'acétal mixte **260** a dans un premier temps été réduit de manière quantitative en groupement hydroxyle en présence de DIBAL dans l'éther pour former l'acétal mixte **270**. Dans un deuxième temps, l'acétal a été déprotégé également de manière quantitative en utilisant les conditions acides de Conia pour donner la  $\beta$ -hydroxycétone **271**. Finalement, en traitant celle-ci par le trichlorure de rhodium dans l'éthanol, nous avons obtenu le dérivé aromatique méthylé **272** de manière quantitative (schéma 119).

Chapitre III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol

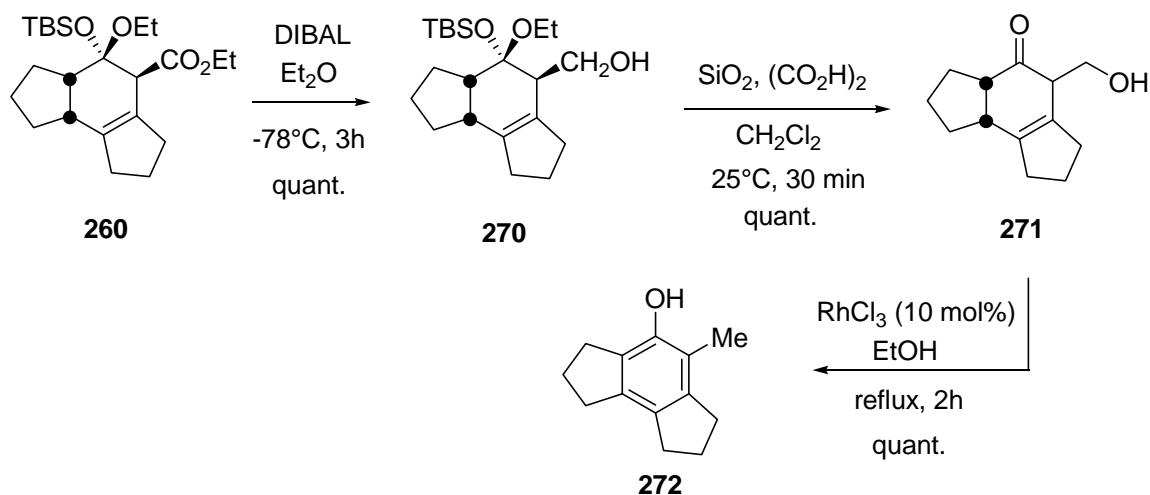


schéma 119

Pour expliquer ce résultat, nous proposons le mécanisme suivant : le trichlorure de rhodium étant un acide de Lewis faible, il peut activer le groupement hydroxyle et conduire à l'intermédiaire **A** qui évolue par perte d'une molécule d'eau pour donner **B**. L'isomérisation de celui-ci pourrait mener au dérivé aromatique méthylé **272** (schéma 120).

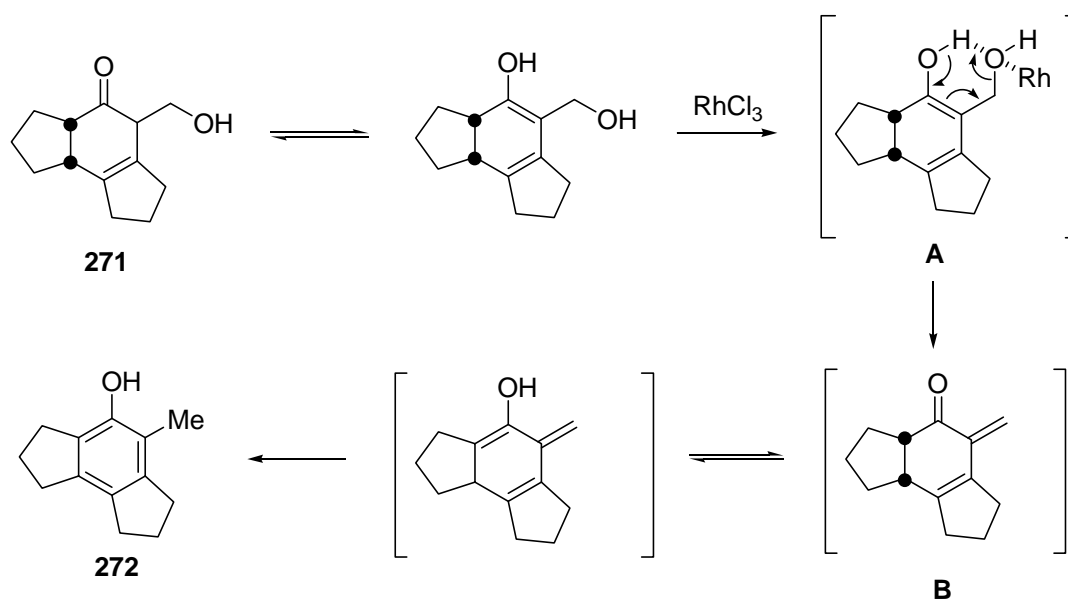


schéma 120

D'autre part, nous avons également voulu protéger le groupement hydroxyle de l'acétal mixte réduit **270** par TBSOTf/ $\text{NEt}_3$ . Mais, étonnement, c'est le dérivé protégé **273** qui a été obtenu avec 59% de rendement (accompagné de 17% de la  $\beta$ -hydroxycétone **271**), résultant de la déprotection concomitante de l'acétal mixte. Comme précédemment, après traitement par le trichlorure de rhodium, seul le dérivé aromatique méthylé **272** a été isolé de manière quantitative (schéma 121).

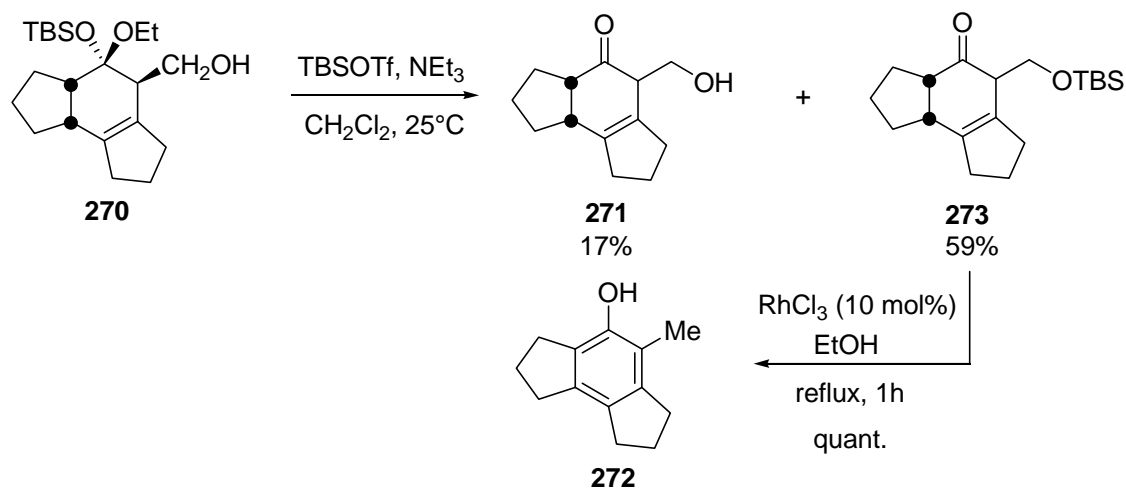


schéma 121

Comme nous l'avons mentionné précédemment (cf. § 2.4 p.65), le squelette tricyclique [n-6-5] est présent dans de nombreux produits naturels bioactifs. L'obtention des dérivés tricycliques **260** et **261** nous a plus particulièrement poussé à approfondir ces réactions en cascade pour développer une voie d'accès originale à une sous-structure caractéristique présente dans la famille des Mangicols et plus précisément le Mangicol A **275** (schéma 122).

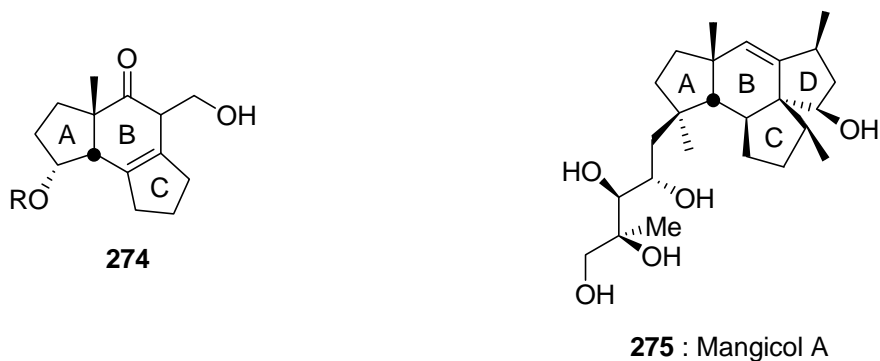


schéma 122

## 4 Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

### 4.1 Isolement et propriétés biologiques

Les Mangicols A-G (Mangicol A **275**, Mangicol B **276**, Mangicol C **277**, Mangicol D **278**, Mangicol E **279**, Mangicol F **280**, Mangicol G **281**) appartiennent à une famille de métabolites bioactifs extraits par Fenical et coll. [Fenical 2000] à partir d'un champignon marin, le *Fusarium heterosporum* qui a été découvert dans une mangrove à Sweetings Cay aux Bahamas. Il s'agit d'une nouvelle classe de polyols sesterterpéniques qui possèdent un

squelette spiranique tétracyclique original comprenant 11 centres stéréogéniques incluant plusieurs carbones quaternaires. Ces composés présentent une cytotoxicité modeste vis-à-vis d'une variété de cellules cancéreuses, de plus les Mangicols A et B présentent une activité anti-inflammatoire significative (schéma 123).

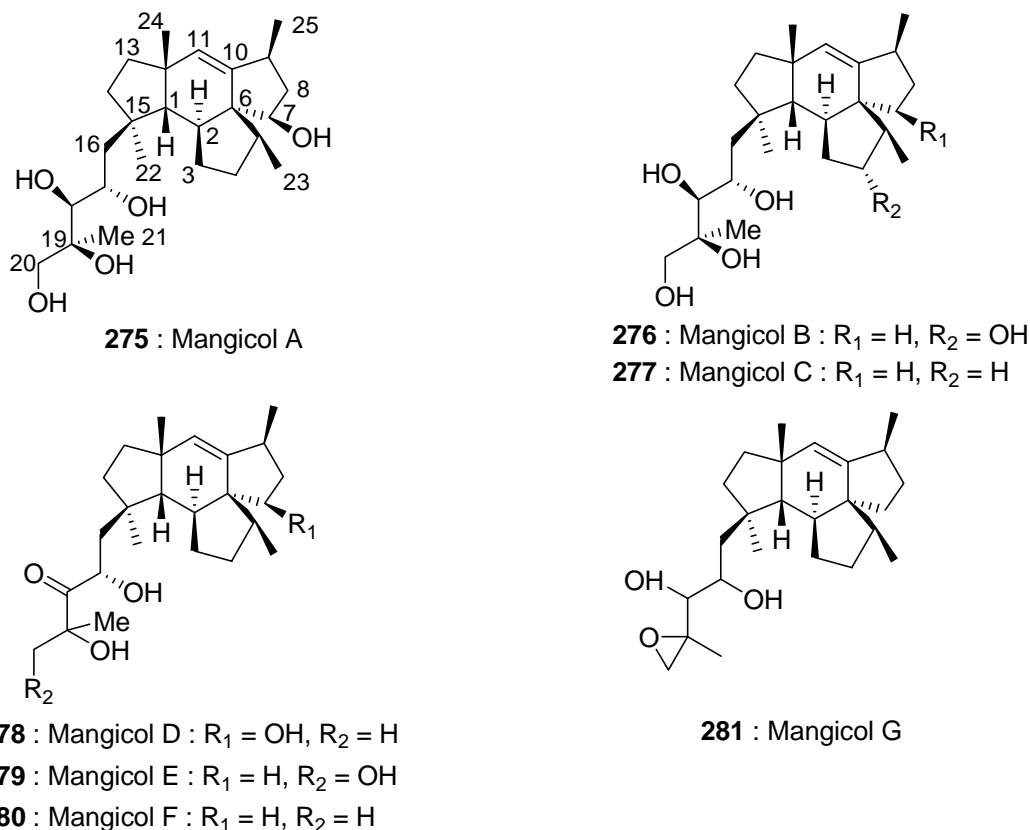


schéma 123

## 4.2 Synthèse de la sous-structure tricyclique présente dans la famille des Mangicols

A l'heure actuelle, aucune synthèse totale des Mangicols n'a été effectuée. Seules deux approches ont été décrites dans la littérature, respectivement par les groupes de Uemura et de Paquette.

### 4.2.1 Etude modèle réalisée par Uemura et coll.

[Uemura 2004]

Uemura et coll. ont effectué la synthèse énantiosélective du dérivé spiranique tétracyclique **289** en 30 étapes. Cette synthèse s'effectue au départ du composé trityle **282**, obtenu à partir du méthyle (*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate en 2 étapes. Ce composé trityle **282** est ensuite homologué d'un carbone puis réduit pour obtenir l'aldéhyde **283**. Celui-ci est à l'origine de la formation des intermédiaires **284** et **286**. Une réaction de couplage de Stille

Chapitre III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol

entre ces deux composés permet de conduire à la diénone **287** qui est finalement transformée en triénone **288a** et **288b** (schéma 124).

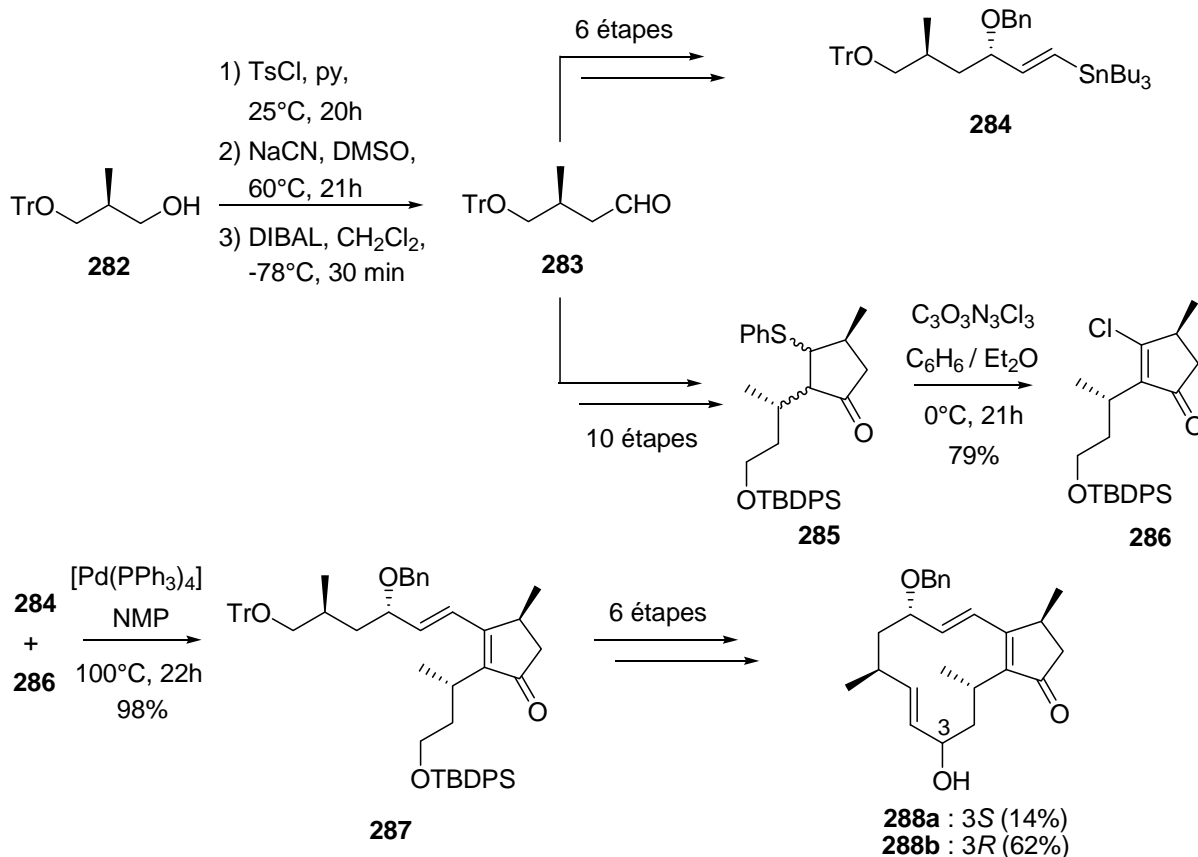


schéma 124

La sous-structure tricyclique **289** est obtenue quantitativement grâce à une réaction de Diels-Alder transannulaire (TADA) effectuée dans le toluène à reflux. Cette réaction est à l'origine de la mise en place du noyau cyclohexénique central (schéma 125).

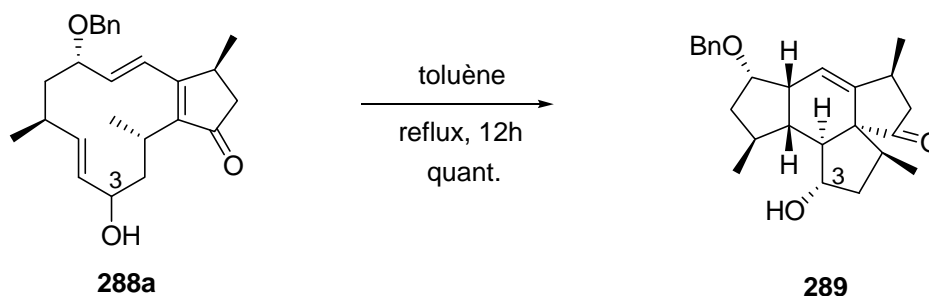


schéma 125

#### 4.2.2 Etudes modèles réalisées par Paquette et coll.

[Paquette 2006]

Paquette et coll. ont effectué plusieurs tentatives d'accès au Mangicol A. Pour ce faire, ils se sont basés sur deux stratégies distinctes : l'une employant une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire, l'autre étant dédiée à des additions conjuguées.

##### 4.2.2.1 Par une cycloaddition de type Diels-Alder

Comme dans la synthèse réalisée par Uemura et coll., l'étape-clé consiste en la construction du noyau cyclohexénique central par une réaction de cycloaddition [4+2] intramoléculaire. Le cétoester **291**, précurseur de l'acide **292**, a été obtenu par une résolution cinétique du cétoester racémique **290** par une estérase avec un excès énantiomérique de 91%. Le diène **295** est quant à lui isolé à partir de l'acide ascorbique **293** en 22 étapes (schéma 126).

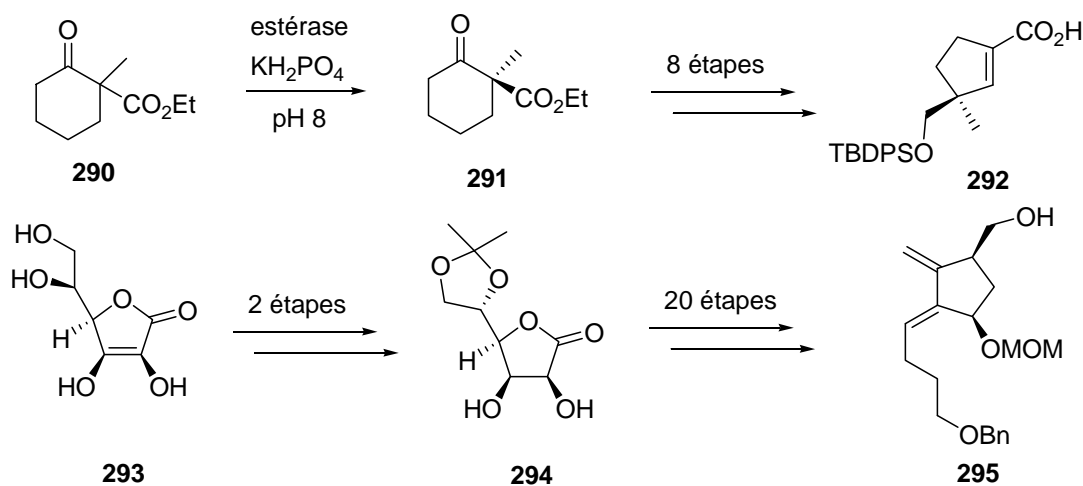


schéma 126

Une réaction de couplage entre les dérivés **292** et **295** forme l'ester **296**. Cependant, ni les conditions thermiques, ni celles utilisant un acide de Lewis n'ont permis d'effectuer la réaction de Diels-Alder pour obtenir le dérivé **297**, précurseur potentiel pour la synthèse totale du Mangicol A (schéma 127).

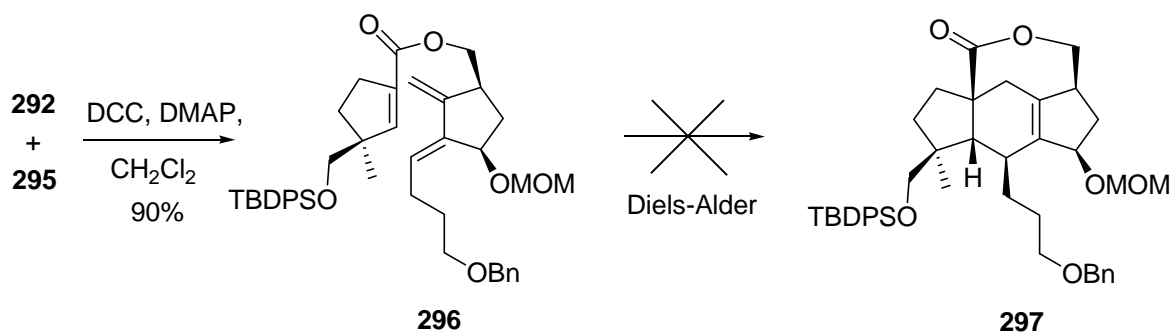


schéma 127

#### 4.2.2.2 Par des additions conjuguées

Deux approches distinctes de réaction d'addition conjuguée ont été employées. D'une part, l'iodure **298** a été en préparé en 13 étapes au départ du 1,4-butanediol. Une réaction d'addition 1,4 entre cet iodure **298** et le cyclopenténone carboxylate **299** énantiopur, au moyen de *t*-BuLi et de CuI pour former le cuprate, a permis d'isoler le cétoester **300**. Cependant, après formation du dérivé tricyclique **301**, l'alkylation de ce composé a échoué (schéma 128).

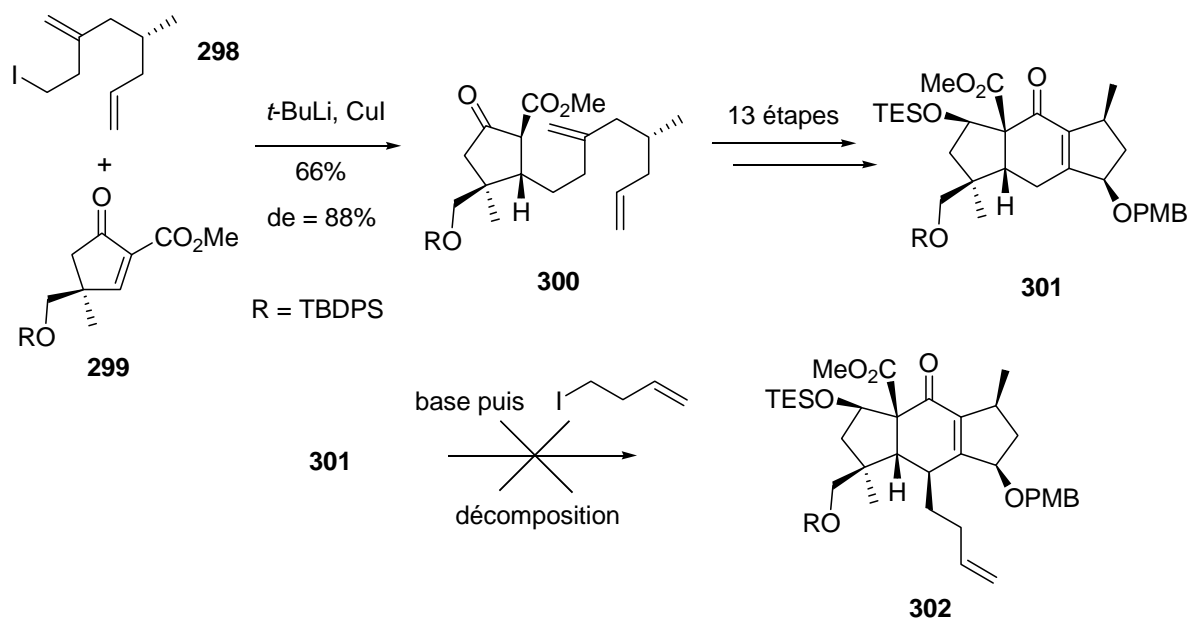


schéma 128

Afin de contourner ce problème, Paquette et coll. ont tenté d'introduire la chaîne latérale butényle avant de mettre en place le noyau cyclohexénique central. Pour ce faire, ils ont préparé la cétone **304** au départ de la (*S*)-(-)-citronellol **303** en 10 étapes. Une addition de Michael de l'énolate correspondant sur le cyclopenténone carboxylate **299** a permis d'isoler le cétoester **305** en tant qu'unique diastéréomère. Celui-ci a permis de générer l'aldéhyde **306** en 2 étapes, au départ duquel la double condensation aldolique pour former le dérivé tricyclique **307** n'a pu se faire (schéma 129).



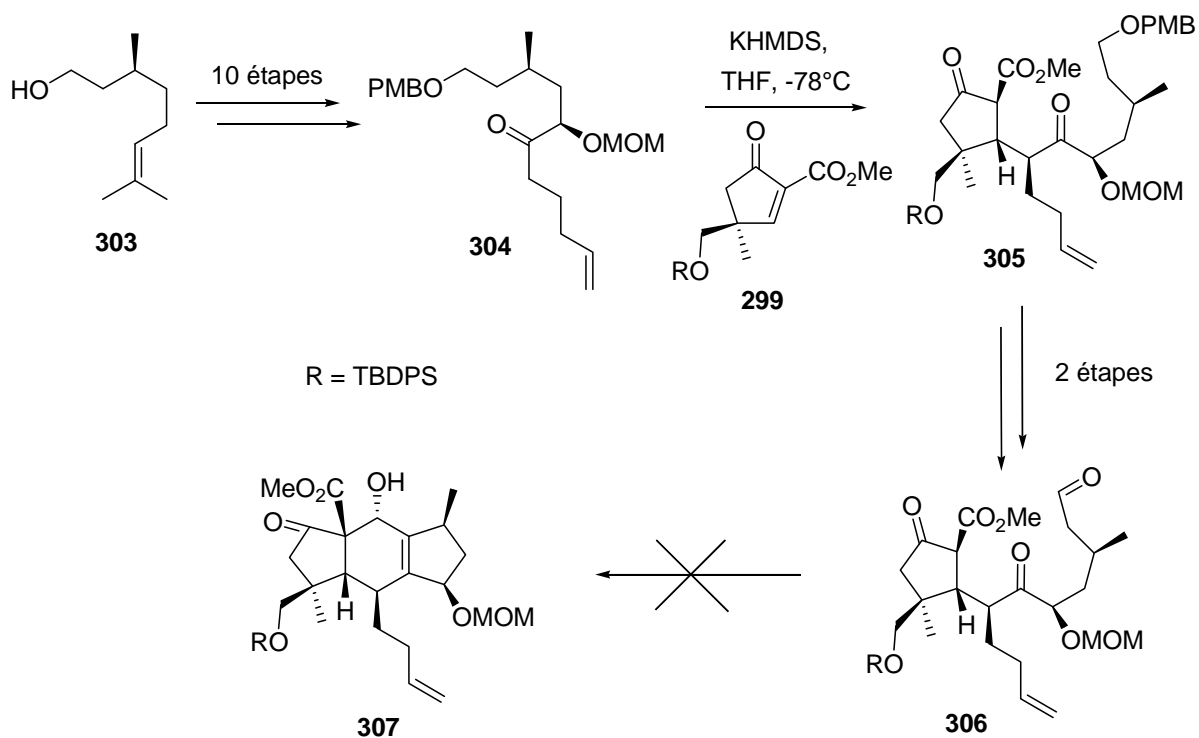
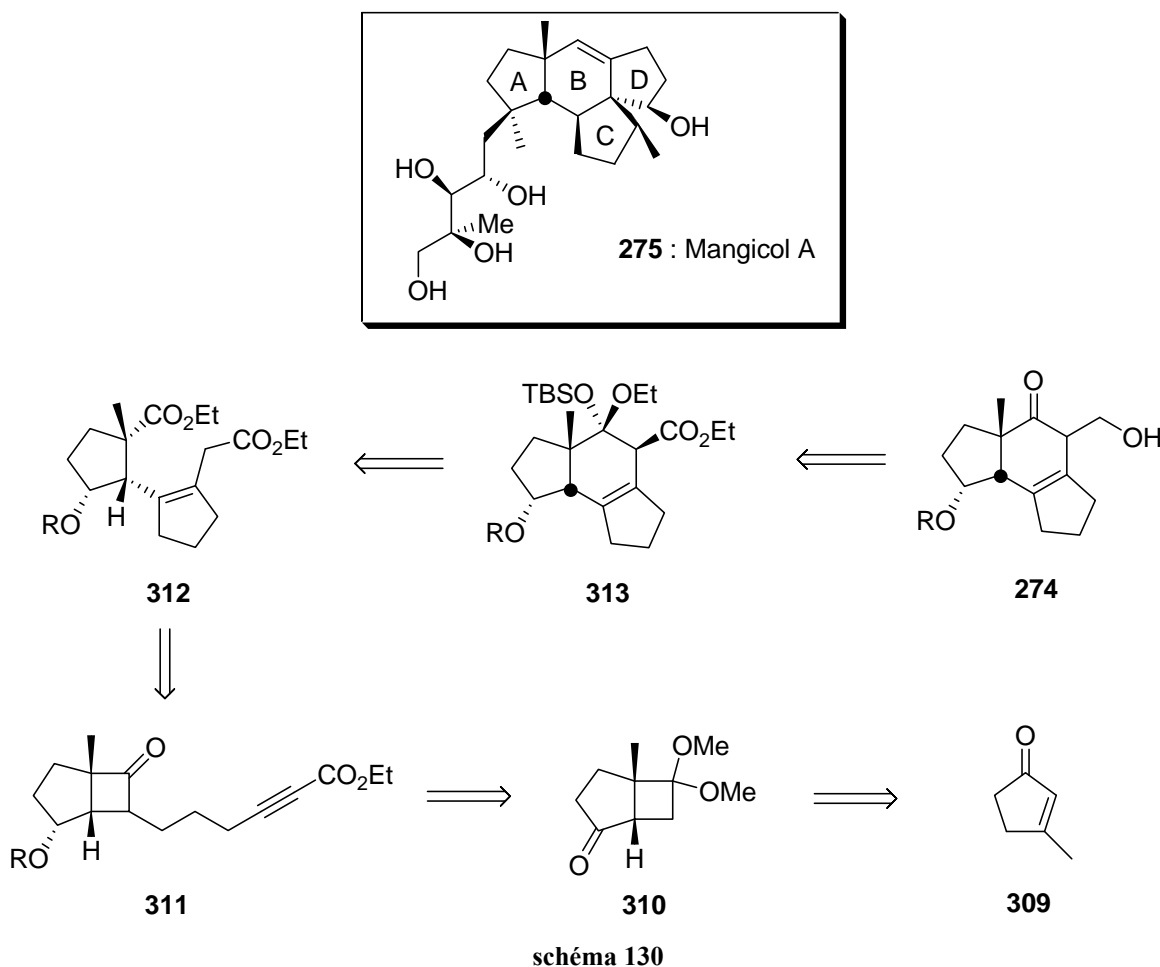


schéma 129

### 4.3 Stratégie de synthèse

De notre côté, nous nous sommes proposé d'étudier le schéma rétrosynthétique suivant : nous nous sommes fixé comme objectif la synthèse de la sous-structure tricyclique **274** qui pourrait provenir de la réduction et la déprotection de l'acétal mixte **313**. Grâce à la condensation intramoléculaire de Dieckmann développée précédemment, celui-ci pourrait résulter du diester **312**, lui-même accessible au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **311**. En effet, une réaction de cycloaddition [2+2] entre la 3-méthyl-2-cyclopenténone **309** et l'acétal diméthyle de cétène **308** devrait conduire au cycloadduit **310** selon une méthode développée par Smith et coll. [Smith 1984] (schéma 130).



#### 4.4 Vers la synthèse de la sous-structure tricyclique présente dans le Mangicol

##### 4.4.1 Synthèse de l'hydroxycétone 315

[Smith 1984]

Une photolyse à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure (250 W) de la 3-méthyl-2-cyclopenténone **309** et de l'acétal diméthylque de cétène **308** en présence de benzène permet d'isoler le cycloadduit **310** avec 57% de rendement. La réduction du groupement carbonyle s'effectue dans les conditions de Luche [Luche 1978] en présence de borohydrure de sodium et une solution 0.4 M de chlorure de cérium dans le méthanol, ce qui conduit à l'attaque du groupement carbonyle par la face convexe moins encombrée du système bicyclique. L'alcool **314** est obtenu en tant que seul diastéréomère, puis celui-ci est traité par les conditions acides de Conia pour former l'hydroxycétone **315** avec 81% de rendement sur les deux étapes (schéma 131).

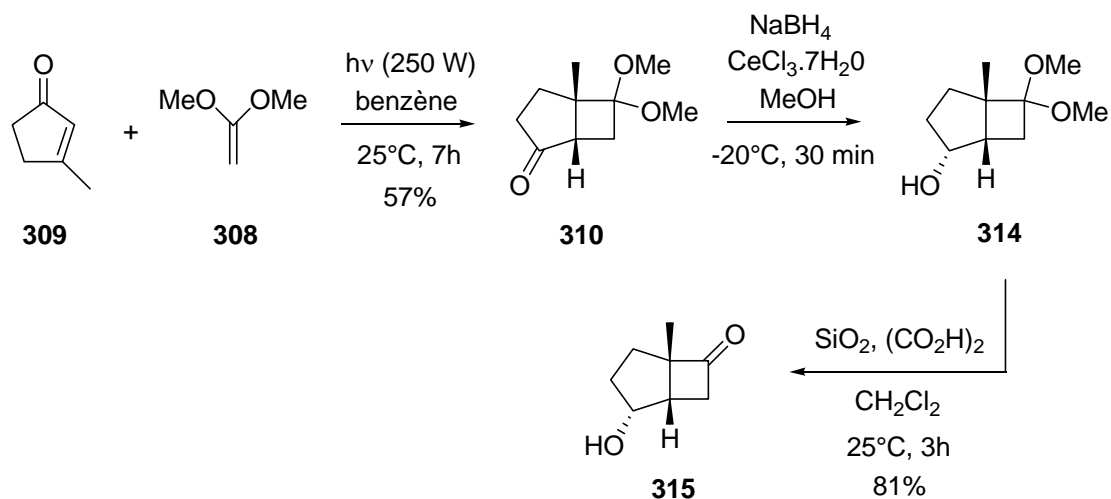


schéma 131

#### 4.4.2 Tentatives d'obtention de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 311

##### 4.4.2.1 Protection de l'hydroxycétone 315

Dans un premier temps, le groupement carbonyle de l'hydroxycétone **315** a été protégé à l'aide de TBSCl en présence d'imidazole dans la DMF. L'hydroxycétone protégée **316** est isolée avec 96% de rendement (schéma 132).

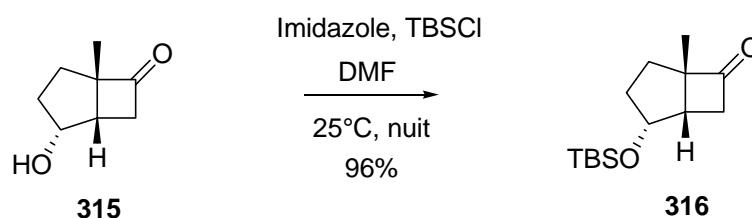


schéma 132

##### 4.4.2.2 Tentatives d'alkylation de l'hydroxycétone protégée 316

Nous avons tenté d'effectuer l'alkylation de l'hydroxycétone protégée **316**. Dans un premier temps, nous avons utilisé la suite de réactions mise au point pour la synthèse des  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **120-126** (cf. chap. II § 2.1.2 p.34). Toutefois, si la formation de la N,N-diméthylhydrazone **317** a bien lieu, nous n'avons jamais été en mesure d'effectuer l'alkylation de celle-ci (schéma 133).

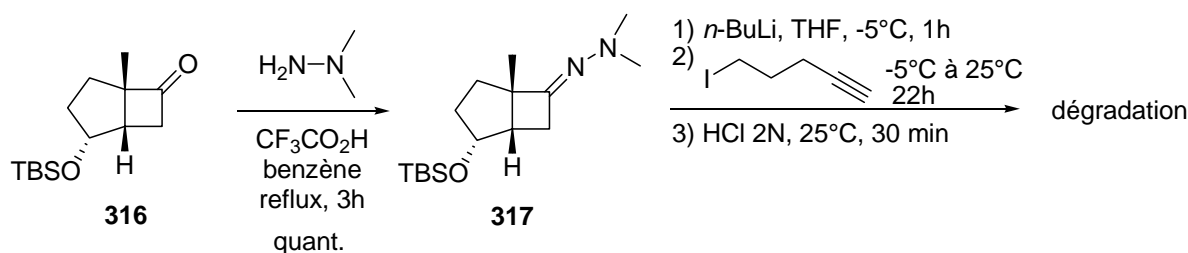


schéma 133

Nous avons donc utilisé la méthode décrite au chap. II § 2.3 p.43, ce qui a permis d'alkyler directement l'hydroxycétone protégée **316** par activation aux micro-ondes en présence de iodopentyne et de *t*-BuOK dans la DMF. La bicyclocétone alkylée **318** a été isolée avec un rendement modeste de 21% (schéma 134).

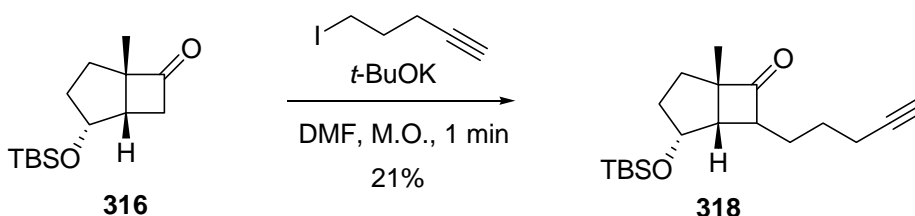


schéma 134

Afin de procéder à la réaction d'estérification, nous avons alors tenté de protéger la bicyclocétone alkylée **318** avec le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol en présence de *p*-TsOH. Dans ces conditions, il y a non seulement protection du groupement carbonyle mais également déprotection de l'éther silylé ce qui nous a permis d'accéder au composé **319** avec 67% de rendement. Et dans le but d'éviter la formation d'un carbonate lors de l'étape d'estérification ultérieure, nous avons traité le composé **319** par du TBSCl en présence d'imidazole dans la DMF. Cependant, nous avons uniquement isolé le produit de départ **319** (schéma 135).

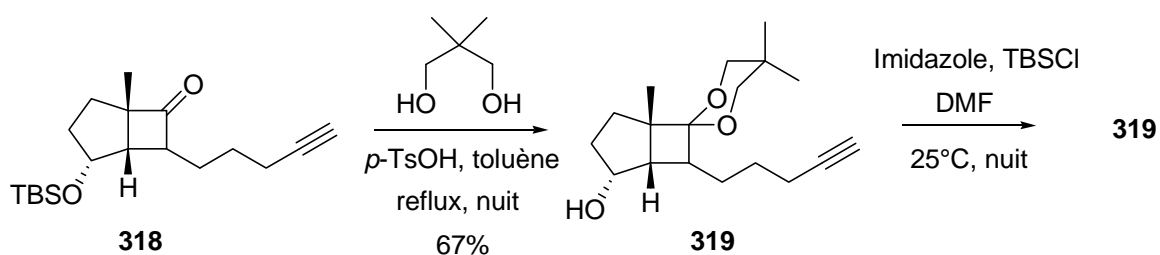


schéma 135

#### 4.4.2.3 Tentatives d'estérification du composé 319

Nous avons donc cherché à estérifier directement l'alcyne terminal du dérivé **319**. En employant les conditions utilisant le chloroformiate d'éthyle en présence de *n*-butyllithium

puis hydrolyse acide, le produit de départ déprotégé **320** est récupéré de façon très majoritaire à côté de traces du produit d'estérification **321** (schéma 136).

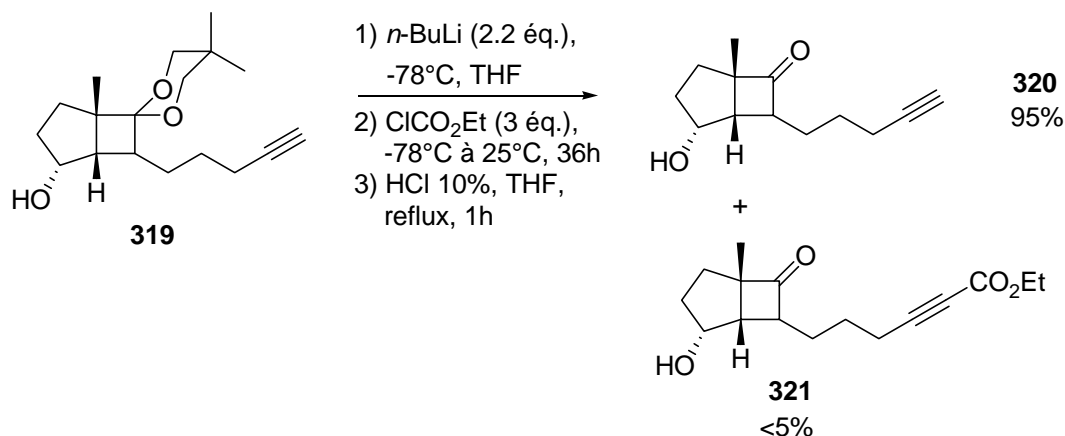


schéma 136

Afin de contourner ce problème d'estérification, nous avons entrepris d'éliminer le groupement hydroxyle.

#### 4.4.3 Tentatives de déshydratation de l'hydroxycétone **315**

##### 4.4.3.1 Tentatives de déshydratation par syn-élimination thermique

Dans un premier temps, pour éliminer le groupement hydroxyle, nous avons utilisé la méthode mise au point par Gerlach et Müller [Gerlach 1972], à savoir le traitement de l'hydroxycétone **315** par du chlorothioformate de *O*-*p*-tolyle, ce qui permet de former le thiocarbonate **322** avec 86% de rendement. Toutefois, les tentatives de syn-élimination thermique en chauffant à reflux le 1,2,5-trichlorobenzène ou le 1,3,5-trichlorobenzène ont conduit exclusivement à de la dégradation, aucune trace du composé **323** voulu n'a été observée (schéma 137).

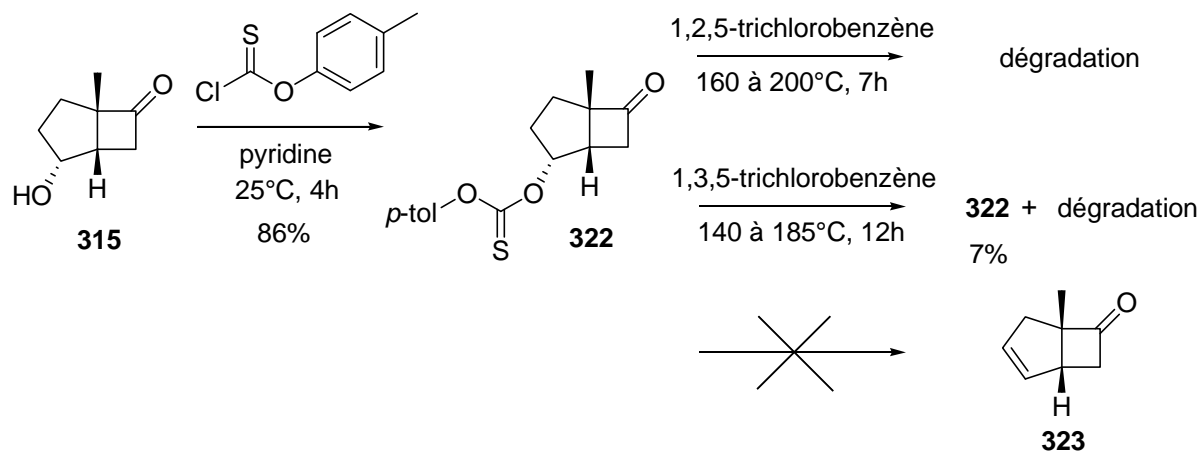


schéma 137

#### 4.4.3.2 Tentatives directes de déshydratation

Par la suite, nous avons entrepris d'effectuer cette réaction de déshydratation directement au départ de l'hydroxycétone **315**. Mais quelque soit la méthode utilisée (sel de Burgess, APTS, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, conditions de Conia, PPTS, silice...), nous avons uniquement récupéré du produit de départ ou de la dégradation.

#### 4.4.3.3 Tentatives d'élimination d'un groupement mésylate

Une méthode alternative consiste à former un mésylate intermédiaire suivi d'une élimination de celui-ci à l'aide d'une base. Pour ce faire, l'hydroxycétone **315** a été traitée par du chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à -20°C pour former le dérivé mésylé **324** de manière quantitative (schéma 138).

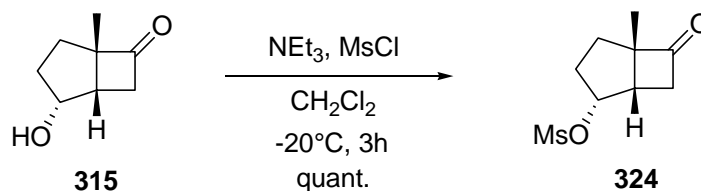


schéma 138

Cependant, aucune condition (*t*-BuOK dans différents solvants, alumine neutre, basique...) n'a permis d'obtenir le produit d'élimination voulu.

#### 4.4.3.4 Par alkylation/élimination du dérivé mésylé 324

Dans le but de contourner ce problème, nous avons décidé d'effectuer la réaction d'alkylation concomitamment à cette réaction d'élimination. Après plusieurs essais en variant les quantités de réactifs employés, nous sommes parvenus au produit d'alkylation et d'élimination **325** avec 61% de rendement après traitement du dérivé mésylé **324** par du *t*-BuOK et de l'iodopentyne **24** dans la DMF à 140°C. Par contre, étonnamment, ce même traitement en absence de iodopentyne **24** donne exclusivement de la dégradation (schéma 139).

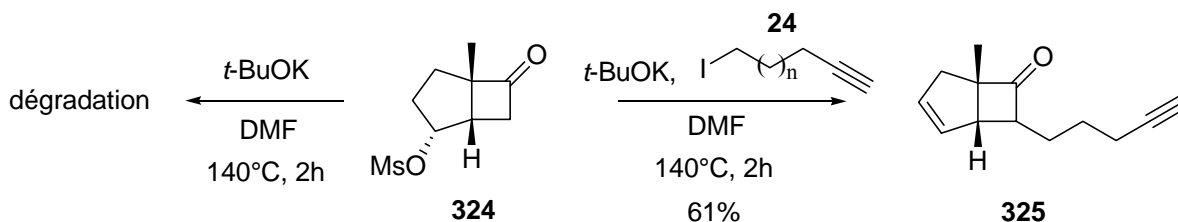


schéma 139

#### 4.4.3.5 Tentative d'explication mécanistique

D'après ces résultats, l'étape d'alkylation constitue un préalable à la réaction d'élimination. En effet, si l'énolate **326** est représenté sous forme d'un conformère de type "cage" afin de minimiser la répulsion stérique, il est tout à fait possible d'imaginer que la réaction d'alkylation permette un changement de conformation du cycle pentanique. Par conséquent, le groupement mésylate et le proton correspondant pourraient être dans ces conditions dans une configuration trans-antipériplanaire, ce qui rendrait l'élimination du groupement mésylate plus favorable (schéma 140).

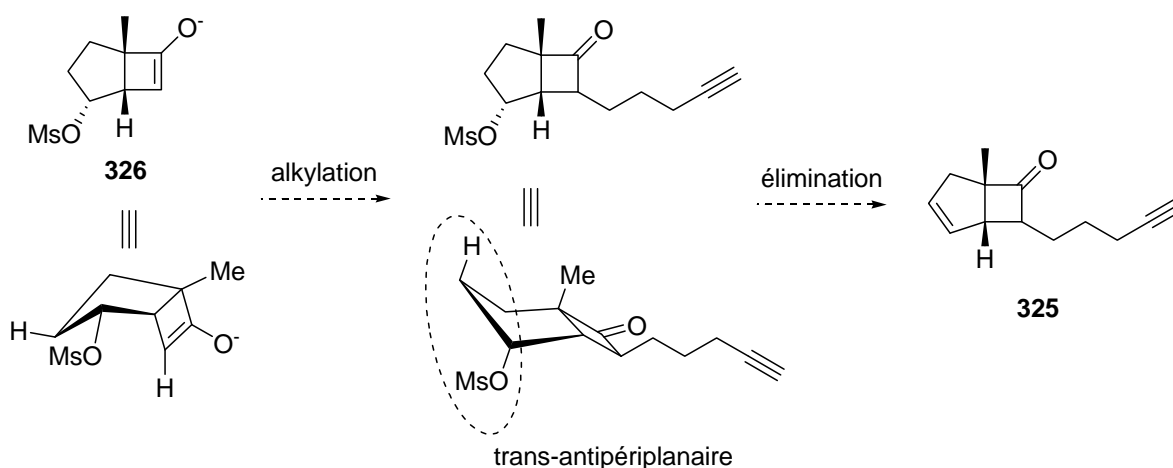


schéma 140

#### 4.4.3.6 Protection de la bicyclocétone alkylée 325

La suite de la synthèse consiste dans un premier temps à protéger la bicyclocétone alkylée **325**. Les conditions employant le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol et de l'APTS en quantité catalytique dans le toluène permettent de former le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **327** correspondant avec 67% de rendement (schéma 141).

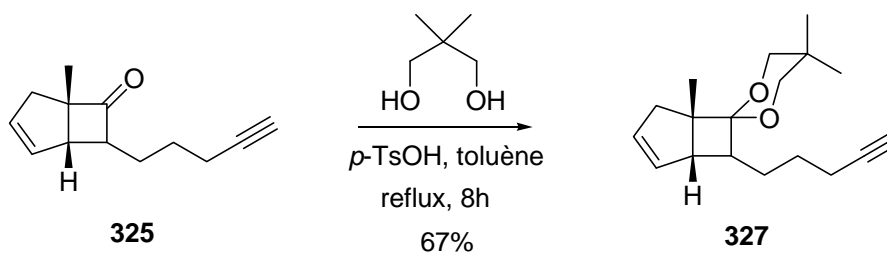


schéma 141

#### 4.4.3.7 Estérification du 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane 327

Au départ du 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **327**, en employant les conditions utilisant le chloroformiate d'éthyle en présence de *n*-butyllithium, l' $\omega$ -cétosters acétylénique **328** a été

isolé, après hydrolyse acide, sous forme d'un mélange de deux diastéréomères avec un rendement de 42% (schéma 142).

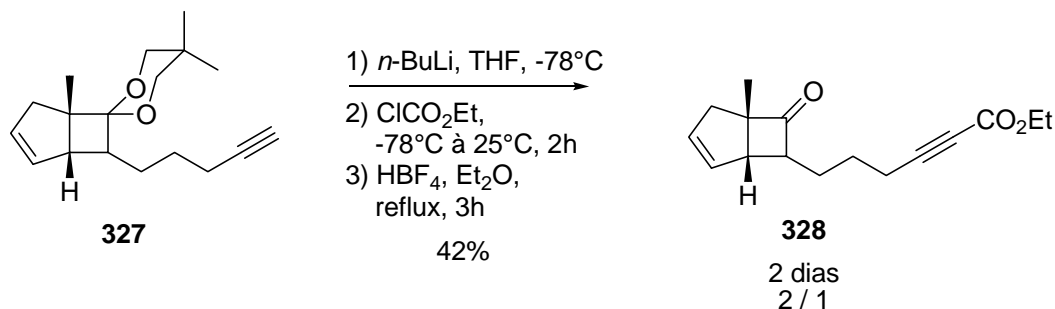


schéma 142

#### 4.4.3.8 Formation du diester 329

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **328** a ensuite été traité par 4 équivalents d'éthylate de sodium dans l'éthanol pour donner le diester **329** avec 74% de rendement, accompagné du dérivé spiranique exo **330** avec 21% de rendement (schéma 143).

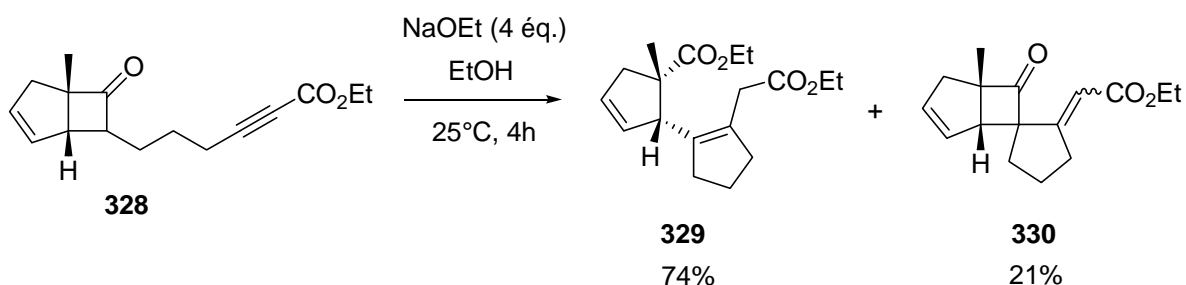


schéma 143

#### 4.4.3.9 Obtention de l'acétal mixte 333

Afin de former l'acétal mixte **332** à partir du diester **329**, nous avons employé TBSOTf comme acide de Lewis en présence de triéthylamine. Toutefois, à notre grande surprise, nous avons isolé uniquement l'acétal silylé de cétène correspondant **331** de manière quantitative, sans la moindre trace de l'acétal mixte **332** désiré (schéma 144).

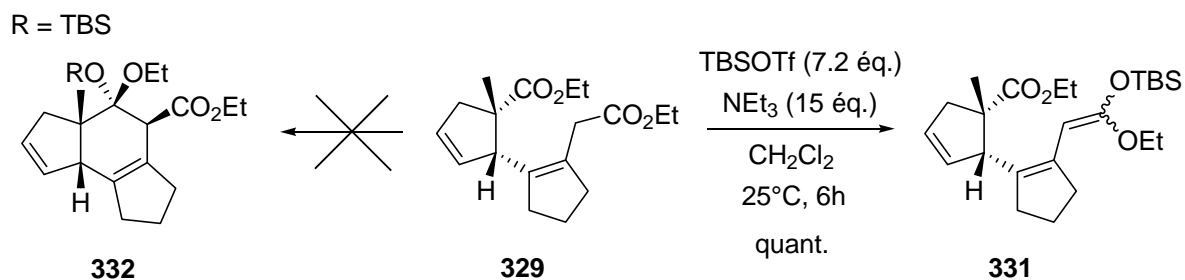


schéma 144



Par contre, en nous référant aux travaux de Hoye et coll. [Hoye 2006] utilisant TMSOTf comme acide de Lewis en présence de triéthylamine, nous sommes cette fois-ci parvenus à obtenir l'acétal mixte **333** avec 43% de rendement, accompagné du diester **329** de départ avec 57% de rendement (schéma 145).

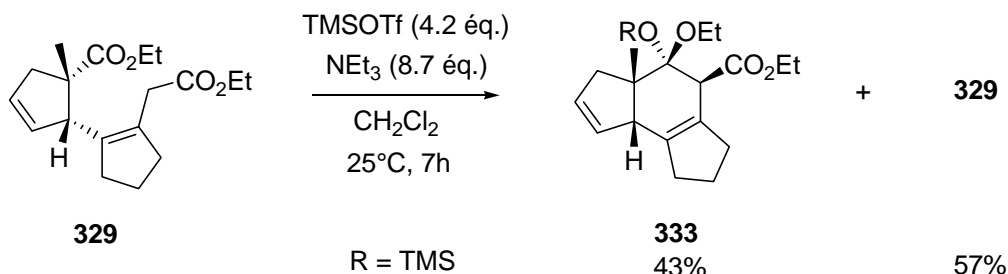


schéma 145

#### 4.4.3.10 Obtention de la $\beta$ -hydroxycétone **335**

En tenant compte des résultats obtenus précédemment, le groupement ester de l'acétal mixte **333** a été réduit en groupement hydroxyle en présence de DIBAL pour former l'acétal mixte **334**. L'acétal mixte a ensuite été déprotégé en utilisant les conditions acides de Conia pour donner la  $\beta$ -hydroxycétone **335** de manière quantitative sur les deux étapes (schéma 146).

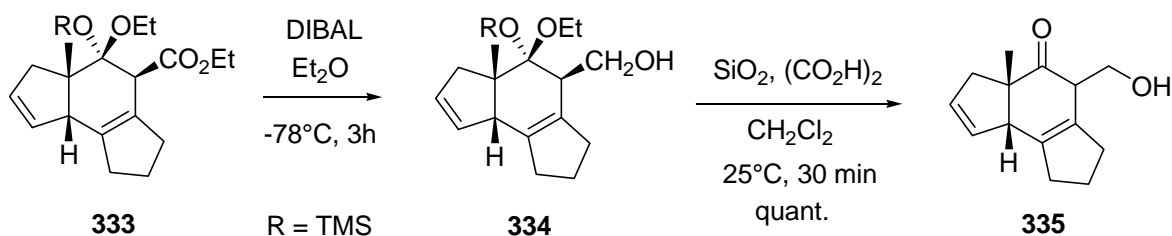


schéma 146

Cependant, par manque de temps, nous n'avons pas été en mesure de terminer la synthèse en vue d'obtenir la sous-structure tricyclique présente dans le Mangicol.

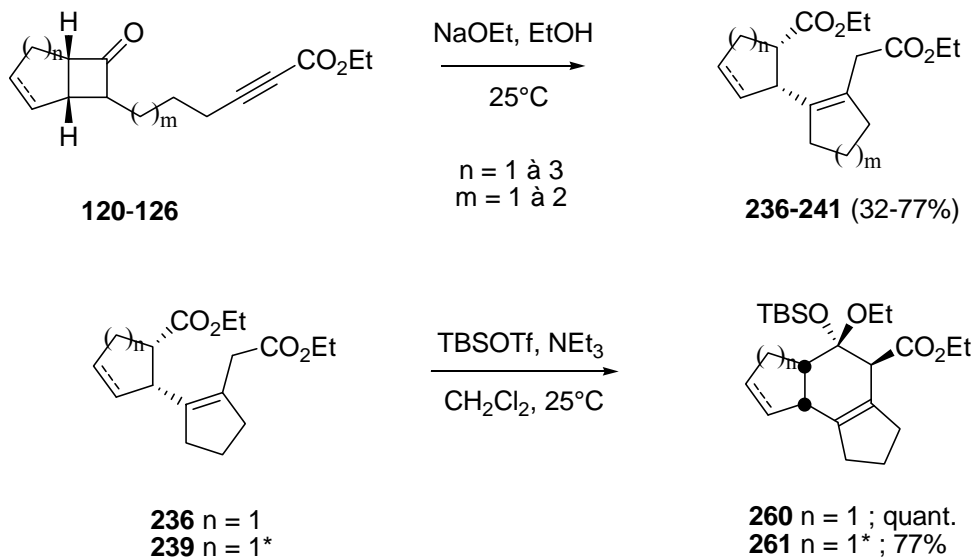
## 5 Conclusion et perspectives

### 5.1 Conclusion

Nous avons mis au point de nouvelles réactions en cascade au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques condensés à des bicyclo[3.2.0]heptanones. Ceci nous a permis d'accéder à des

Chapitre III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol

systèmes tricycliques qui représentent des sous-structures intéressantes de produits naturels bioactifs comme par exemple le Mangicol (schéma 147).



(\* au départ de la bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one)

schéma 147

Par la suite, au départ de la 3-méthyl-2-cyclopenténone **309**, nous sommes parvenus à obtenir l'acétal mixte tricyclique **333** et la  $\beta$ -hydroxycétone **335** (schéma 148).

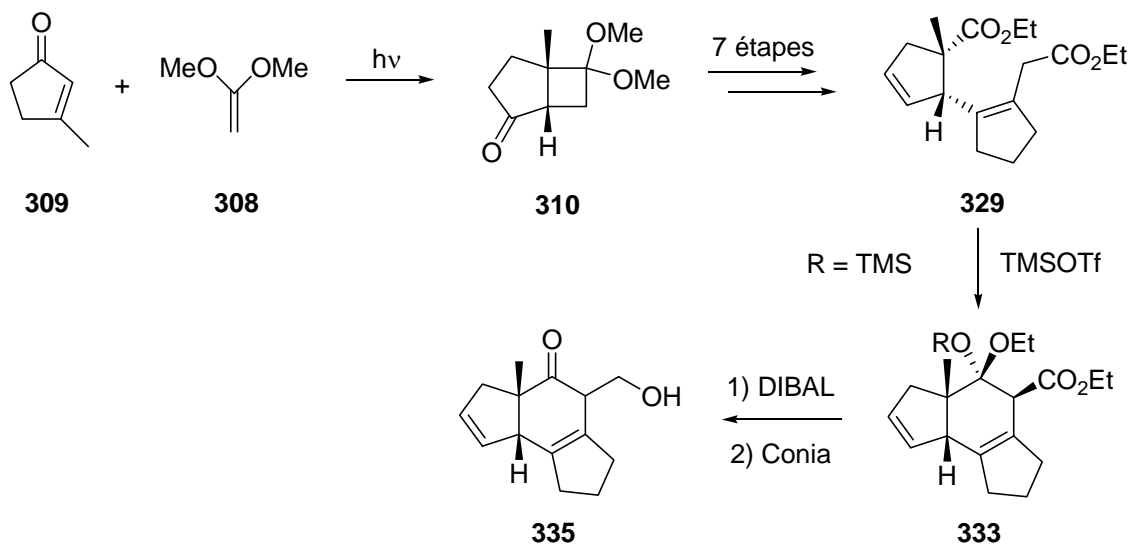


schéma 148

Ces dérivés tricycliques représentent des sous-structures fonctionnalisées de manière adéquate qui devraient permettre d'accéder au squelette tétracyclique présent dans le Mangicol.

## 5.2 Perspectives

En effet, pour accéder au squelette tétracyclique présent dans le Mangicol, il faudrait oxyder l'alcool **334** en aldéhyde **336**. Une réaction de Grignard d'un vinylsilane sur ce dernier suivie d'une oxydation permettrait d'obtenir le dérivé **337**. En présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , après isomérisation dans ces conditions acides de la double liaison située en jonction de cycle, une cyclisation intramoléculaire de Nazarov [Nazarov 1942, Miesch 1997] de la divinyl cétone **338** pourrait avoir lieu pour former le dérivé tétracyclique **339** (schéma 149).

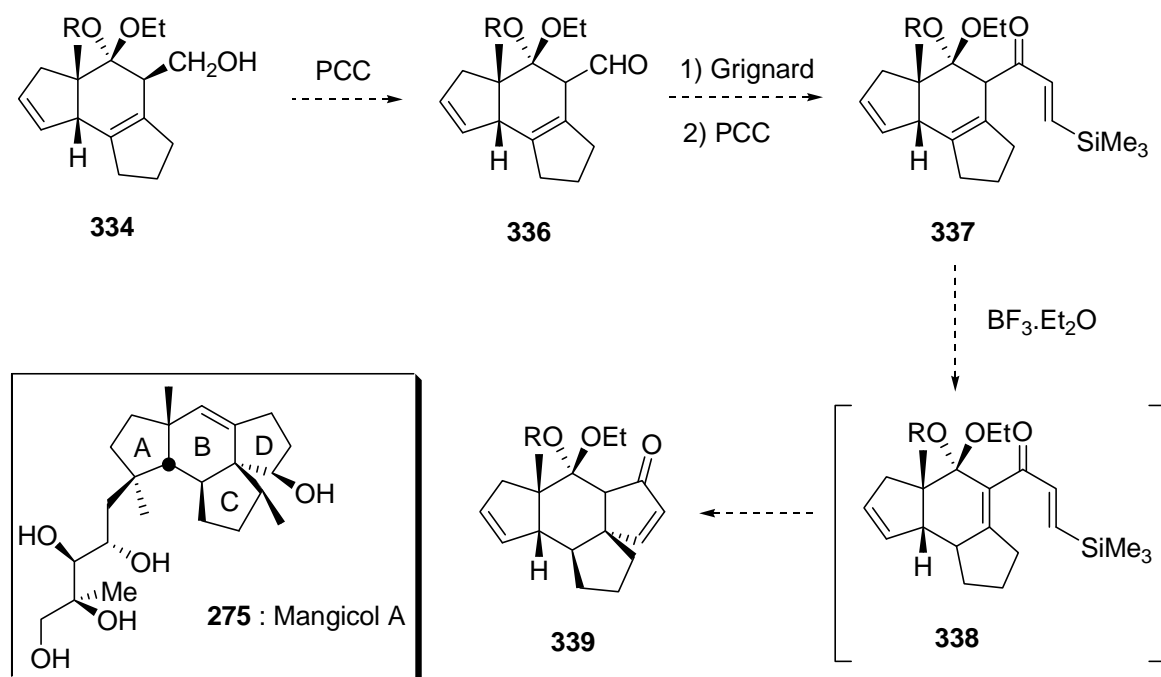


schéma 149

Des travaux sont actuellement en cours au laboratoire pour effectuer cette synthèse.

## *Conclusion générale*

Ce travail a porté sur l'étude de nouvelles réactions en cascade au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques.

Au cours du premier chapitre, nous avons mis en exergue la possibilité de former des dérivés spiraniques au moyen de plusieurs types d'activation que ce soit à partir d'une imine chirale ou de l' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ accompagné de l'amine chirale correspondante. Par activation sous haute pression, un dérivé spiranique exo a été formé de manière stéréospécifique. Un dérivé tricyclique précurseur potentiel dans la synthèse de l'Hispidospermidine a été isolé à partir d'un mélange de dérivés spiraniques par distillation des solvants à sec. Bien que de tels composés soient racémiques, cette stratégie présente l'avantage d'être stéréospécifique et donne lieu à une importante économie d'étapes.

Dans le second chapitre de ce travail, une réaction d'aldolisation intramoléculaire alcynylogue de Mukaiyama induite par une double activation à l'aide de TBSOTf/ $\text{NEt}_3$  d'un  $\omega$ -cétoester acétylénique nous a permis d'accéder à des allènes électrophiles tricycliques polyfonctionnalisés avec des rendements moyens à très bons. Leur déprotection a conduit à une variété de composés en fonction de la nature du substrat et des réactifs employés. Par ailleurs, le mécanisme de cette réaction a été élucidé dans la mesure où un intermédiaire réactionnel de type acétal silylé de cétène a pu être isolé. Des études préliminaires ont également été entamées sur la variante intermoléculaire de cette réaction.

Le troisième chapitre a été consacré à la synthèse du squelette tricyclique présent dans le Mangicol. Une réaction en cascade originale, dont l'intermédiaire est un dérivé spiranique, suivie d'une condensation de Dieckmann sur le diester ainsi formé constitue l'étape clé de cette synthèse. Cette méthode offre d'importantes perspectives comme nouvelle voie d'accès au dérivé spiranique tétracyclique présent dans le Mangicol.

## **PUBLICATIONS**

“Intramolecular alkynylogous Mukaiyama aldol type reaction mediated by TBSOTf/NEt<sub>3</sub>”  
Miesch, L.; Rietsch, V.; Welsch, T.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5053-5055.

“Intramolecular alkynylogous Mukaiyama aldol reaction starting from bicyclic alkanones tethered to alkynyl esters: formal total synthesis of (±)-Hamigeran B”  
Miesch, L.; Welsch, T.; Rietsch, V.; Miesch, M. *Chem. Eur. J.* (10.1002/chem.200802309).

## **COMMUNICATIONS ORALES**

“Nouvelles réactions en cascades au départ d’ $\omega$ -cétoesters acétyléniques”  
Journée des Doctorants en Chimie  
11 mai 2007 - Université Louis Pasteur, Strasbourg

“Nouvelles réactions en cascades au départ d’ $\omega$ -cétoesters acétyléniques”  
Semaine d’Etudes de Chimie Organique, SECO 44  
Du 20 au 26 mai 2007 - Port Barcarès

“Nouvelles réactions en cascades au départ d’ $\omega$ -cétoesters acétyléniques”  
Séminaire Jeunes Chercheurs  
17 juin 2008 - Université Louis Pasteur, Strasbourg

## **COMMUNICATION PAR AFFICHE**

“Nouvelles réactions en cascades initiées par une bis-activation au TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d’ $\omega$ -cétoesters acétyléniques”  
Forum JSPS, "Chemistry Contributing to the Society : Green Sustainable Chemistry"  
24 novembre 2006 - ISIS, Strasbourg

## PARTIE EXPERIMENTALE : INDICATIONS GENERALES

Toutes les réactions ont été effectuées dans des montages anhydres, flambés sous atmosphère d'argon et sous agitation magnétique.

Les solvants utilisés sont distillés de la manière suivante :

- le chlorure de méthylène est distillé sur le pentoxyde de phosphore,
- l'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur le couple sodium-benzophénone,
- le méthanol est distillé sur du magnésium en tournures,
- le diméthylformamide est distillé sous vide (40 mbar,  $\theta = 63^{\circ}\text{C}$ ) et est recueilli sur du tamis moléculaire (4Å) activé : chauffage au bain métallique ( $\theta = 250^{\circ}\text{C}$ ) sous vide ( $P = 1.10^{-2}$  torr) pendant une journée.

La triéthylamine, la diisopropylamine et la pyridine sont distillées et conservées sur des pastilles de potasse.

Le *n*-butyllithium (solution commerciale à 1.6 M dans l'hexane) est dosé avant chaque utilisation par l'acide diphenylacétique dans le THF anhydre.

Le fluorure de tétra-*n*-butylaluminium (TBAF) est une solution commerciale 1.0 M dans le THF.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur des plaques de gel de silice MERCK 60F<sub>254</sub>. Celles-ci sont ensuite révélées par UV, puis vaporisées soit par un mélange vanilline-éthanol-eau-acide sulfurique 95%, soit par un mélange acide phosphomolybdique, suivi de chauffage au décapeur thermique. Le suivi des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés grâce à de telles plaques.

Les séparations par chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées au moyen de colonnes de tailles variables, soit sous moyenne pression avec de la silice Merck (MERCK Si60, 40-63  $\mu\text{m}$ ) ou de la Florisil Alfa Aesar (60-100 mesh) à l'aide d'un groupement de pompage CFG, soit par gravitation avec de la silice Merck (MERCK Si60, 63-200  $\mu\text{m}$ ). Cinq tailles de colonnes de chromatographie sont actuellement disponibles au laboratoire :

- la microcolonne : hauteur 160 mm,  $\varnothing$  11 mm, pouvant contenir 3.5 g de silice,
- la petite colonne : hauteur 300 mm,  $\varnothing$  16 mm, pouvant contenir 15 g de silice,
- la colonne moyenne : hauteur 350 mm,  $\varnothing$  16 mm, pouvant contenir 28g de silice,
- la grande colonne : hauteur 600 mm,  $\varnothing$  20 mm, pouvant contenir 75 g de silice,
- la très grande colonne : hauteur 780 mm,  $\varnothing$  32 mm, pouvant contenir 200 g de silice.

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-881 dans le tétrachlorure de carbone puis à l'aide d'un appareil BRUKER ALPHA.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés par le Service Commun de RMN de l'Institut de Chimie de Strasbourg.

Les spectres de RMN du proton (<sup>1</sup>H RMN) ont été mesurés à 300 MHz (BRUKER AC-300), à 400 MHz (BRUKER AC-400) ou à 500 MHz (BRUKER ARX-500) dans le chloroforme ou le benzène deutérés. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré donné comme référence interne. Les abréviations s, d, t, q, qi et m désignent respectivement les multiplicités : singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet et multiplet. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

## Partie expérimentale : indications générales

Les spectres de *RMN du carbone* ( $^{13}\text{C}$  RMN) ont été mesurés à 75 MHz (BRUKER AC-300), à 100 MHz (BRUKER AC-400) ou à 125 MHz (BRUKER ARX-500) dans le chloroforme ou le benzène deutérés. Les *déplacements chimiques* ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré donné comme référence interne. L'ordre des carbones est confirmé par une *séquence DEPT* afin de faciliter l'interprétation du spectre.

La mesure des *pouvoirs rotatoires*  $[\alpha]_D$  a été effectuée à une température de 20°C, à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer modèle 341, dans une cuve en verre d'une capacité de 1 mL, en utilisant une lampe à onde continue à la raie D du Sodium (589 nm). Les concentrations des échantillons dont nous avons mesuré le pouvoir rotatoire sont exprimées en g.100 mL<sup>-1</sup>.

Les *chromatographies en phase gazeuse et chromatographies HPLC sur phase chirale* ont été effectuées au Laboratoire DECOMET (Densité Electronique et Composés OrganoMETalliques, Institut Le Bel, Strasbourg) :

- en phase gazeuse, sur un appareil GC-14B Shimadzu, équipé d'une colonne chirale BPN  $\beta$ -cyclodextrine. La température initiale de la colonne est de 40°C (maintenue pendant 4 minutes), puis la colonne est programmée pour atteindre la température de 150°C avec une vitesse de 10°C par minute. Le volume d'injection est de 0,1  $\mu\text{L}$ .

- par HPLC, sur un appareil Gilson (Colonne Daicel OD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, débit 0,5 mL/min)

Les *microanalyses* ont été effectuées par le Service Commun de Microanalyse du C.N.R.S à Strasbourg. L'erreur admise sur les résultats est de  $\pm 0,3\%$ .

La détermination des structures par *diffraction des rayons X* (vues ORTEP) a été effectuée au Service Commun des Rayons X à l'Institut de Chimie de Strasbourg, soit sur un diffractomètre Enraf-Nonius-CAD4, soit sur un diffractomètre KappaCCD.

Les réactions nécessitant l'emploi d'un *micro-ondes* ont été effectuées grâce à un appareil Start System de Milestone d'une puissance de 400 W.

Les *réactions sous haute pression* ont été effectuées à l'aide d'une enceinte LV 30/16 et d'une presse U 101 du "High Pressure Research Center" à la "Polish Academy of Sciences" à Varsovie, Pologne.

La *silice-alumine* provient de chez Sigma Aldrich en tant que "silica-alumina catalyst support, grade 135".

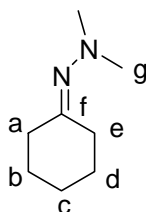
## CHAPITRE I

### Tentatives d'additions de Michael intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

#### 1 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques **1** et **22** de départ

##### 1.1 Mode opératoire pour la préparation de la N,N-diméthylhydrazone **23**

A température ambiante, la N,N-diméthylhydrazine (7.336 g, 9.30 mL, 122 mmol, 1.2 éq.) puis 6 gouttes d'acide trifluoroacétique sont ajoutés à une solution de cyclohexanone (10 g, 102 mmol, 1 éq.) dans 150 mL de benzène puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (25 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler la N,N-diméthylhydrazone **23** (12.873 g, 918 mmol,  $\eta$  = 95%).



N,N-diméthylhydrazone **23**  
C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
MM = 140,226 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1634 (C=N).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  2.40 (t, 2H,  $J$  = 5.5 Hz, H-a ou H-e), 2.32 (s, 6H, H-g), 2.13 (t, 2H,  $J$  = 5.7 Hz, H-a ou H-e), 1.65-1.43 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  170.1 (C-f), 47.5 (C-g), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>). Anal.: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> calc.: %C : 68.52 ; %H : 10.50 ; trouvé: volatil.

##### 1.2 Mode opératoire pour la préparation des iodoalcynes **24** et **25**

A une solution de chloroalcyne (1 éq.) dans l'acétone (250 mL) est ajouté, à température ambiante, l'iodure de sodium (1.8 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite, puis lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (2 x 150 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl (2 x 50 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et



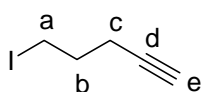
*Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques*

filtrées. Compte tenu de la grande volatilité de ces dérivés iodés, les solvants sont ensuite éliminés par distillation. Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler les iodoalcynes **24** et **25**.

### 1.2.1 Synthèse du 5-iodo-1-pentyne **24**

Le 5-iodo-1-pentyne a été obtenu selon la procédure générale décrite ci-dessus avec les quantités suivantes :

5-chloro-1-pentyne	8.297 g	80.9 mmol	
iodure de sodium	21.826 g	145 mmol	
5-iodo-1-pentyne	15.695 g	80.9 mmol	$\eta = 100 \%$



dérivé iodé **24**

$C_5H_7I$

MM = 194,014 g.mol<sup>-1</sup>

liquide incolore, Eb = 65°C / 30 mbar

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3312 ( $\equiv C-H$ ).

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.31 (t, 1H,  $J = 6.78$  Hz, H-a), 2.34 (td, 2H,  $J = 6.6, 2.58$  Hz, H-c), 2.01 (m, 3H, H-b et H-e).

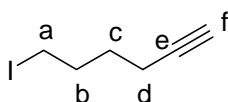
**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  82.39 (C-d), 69.59 (C-e), 31.94 (C-b), 19.58 (C-c), 5.24 (C-a).

**Anal.:**  $C_5H_7I$  calc.: %C : 30.95 ; %H : 3.64 ; trouvé: volatil.

### 1.2.1 Synthèse du 6-iodo-1-hexyne **25**

Le 6-iodo-1-hexyne a été obtenu selon la procédure générale décrite ci-dessus avec les quantités suivantes :

6-chloro-1-hexyne	14.110 g	121 mmol	
iodure de sodium	21.826 g	217 mmol	
5-iodo-1-pentyne	15.695 g	105 mmol	$\eta = 87 \%$



dérivé iodé **25**

$C_6H_9I$

MM = 208,040 g.mol<sup>-1</sup>

liquide incolore, Eb = 82°C / 30 mbar

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3312 ( $\equiv C-H$ ).

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.21 (t, 2H,  $J = 6.93$  Hz, H-a), 2.23 (td, 2H,  $J = 6.93, 2.73$  Hz, H-d), 1.95 (m, 3H, H-f et H-c ou H-b), 1.64 (m, 2H, H-c ou H-b).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  83.75 (C-f), 69.02 (C-e), 32.38 (C-b ou C-c), 29.22 (C-b ou C-c), 17.53 (C-d), 6.16 (C-a). **Anal.:**  $\text{C}_6\text{H}_9\text{I}$  calc.: %C : 34.64 ; %H : 4.36 ; trouvé: volatil.

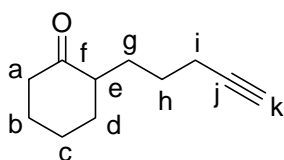
### 1.3 Introduction du bras espaceur : mode opératoire général pour l'alkylation de la N,N-diméthylhydrazone **23**

A  $-30^\circ\text{C}$ , une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.2 éq.) est additionnée au goutte à goutte sur une solution de N,N-diméthylhydrazone (1 éq.) dans le THF distillé (75 mL). Après 45 minutes d'agitation à  $-5^\circ\text{C}$ , le dérivé iodé (1.1 éq.) est additionné au goutte-à-goutte en solution dans le THF distillé. Après 6 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution d'HCl 2N (30 mL) puis est agité pendant 4 heures. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (5 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec des solutions saturées de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 x 50 mL), de  $\text{NaHCO}_3$  et de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (75 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les cyclohexanones alkylées **26** et **27**.

#### 1.3.1 Synthèse de la cyclohexanone alkylée **26**

La cyclohexanone alkylée **26** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>23</b>	3.444 g		24.6 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.4M dans hexane)		21 mL	29.5 mmol	
5-iodopentyne	5.243 g		27.0 mmol	
cyclohexanone alkylée <b>26</b>	3.959 g		24.1 mmol	$\eta = 98\%$



cyclohexanone alkylée **26**  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$   
MM = 164,250  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

**IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3312 ( $\equiv\text{C}-\text{H}$ ), 1714 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  2.43-2.21 (m, 3H, H-a et H-e), 2.17 (tdd, 2H,  $J = 7.1, 2.6, 1.5$  Hz, H-i), 1.93 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-k), 2.13-1.26 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  213.2 (C-f), 84.5 (C-k), 68.5 (C-j), 50.4 (C-e), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 (C-i).

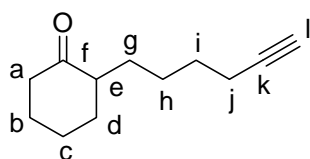
#### 1.3.2 Synthèse de la cyclohexanone alkylée **27**

La bicyclocétone alkylée **27** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>23</b>	1.309 g		9.3 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.35M dans hexane)		8.62 mL	11.2 mmol	

Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives  
au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

6-iodohexyne	2.136 g	10.3 mmol	
cyclohexanone alkylée <b>27</b>	1.586 g	8.9 mmol	$\eta = 95\%$



cyclohexanone alkylée **27**  
 $C_{12}H_{18}O$   
 $MM = 178,275 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

IR ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3312 ( $\equiv C-H$ ), 1714 ( $C=O$ ).

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  2.41-2.23 (m, 3H, H-a et H-e), 2.18 (td, 2H,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, H-j), 2.13-1.96 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.92 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-l), 1.87-1.15 (m, 10H,  $CH_2$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.5 (C-f), 84.7 (C-l), 68.3 (C-k), 50.8 (C-e), 42.2 ( $CH_2$ ), 34.0 ( $CH_2$ ), 29.0 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_2$ ), 28.2 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 25.1 ( $CH_2$ ), 18.4 (C-j).

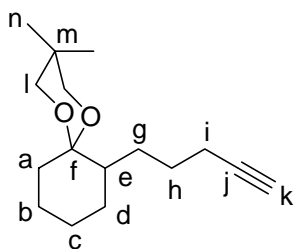
## 1.4 Protection des cyclohexanones alkylées : mode opératoire général pour la préparation des 5,5-diméthyl-1,3-dioxolanes **28** et **29**

A température ambiante, le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (1.5 éq.) ainsi que l'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique sont ajoutés à une solution de cyclohexanone alkylée dans le toluène (70 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures, puis est refroidi à 0°C et est hydrolysé avec une solution de NaOH 10% (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g  $SiO_2$ , éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les 5,5-diméthyl-1,3-dioxolanes **28** et **29**.

### 1.4.1 Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **28**

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **28** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

cyclohexanone alkylée <b>26</b>	2.409 g	14.7 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	2.291 g	22 mmol	
dioxolane <b>28</b>	3.497 g	14 mmol	$\eta = 95\%$



dioxolane **28**  
 $C_{16}H_{26}O_2$   
 $MM = 250,380 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

IR ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3313 ( $\equiv C-H$ ).

*Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques*

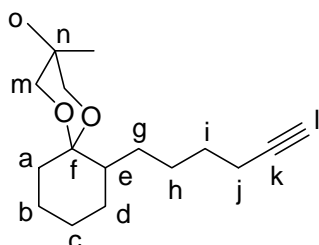
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.64 (syst. AB, 2H,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $\Delta\nu = 41.8$  Hz,  $\rho_A = 3.55$  ppm,  $\rho_B = 3.69$  ppm, H-l), 3.33 (syst. ABX, 2H,  $J_{AB} = 11.3$  Hz,  $J_{AX} = 2.4$  Hz,  $J_{BX} = 2.2$  Hz,  $\Delta\nu = 1.9$  Hz,  $\rho_A = 3.31$  ppm,  $\rho_B = 3.35$  ppm, H-l), 2.53-2.47 (m, 1H, H-e), 2.22-2.15 (m, 2H, H-i), 1.93 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-k), 1.71-1.17 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 1.13 (s, 3H, H-n), 0.77 (s, 3H, H-n).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  99.2 (C-f), 85.1 (C-k), 69.8 (C-l), 69.6 (C-l), 68.1 (C-j), 44.7 (C-e), 30.1 (C-m), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 (C-n), 22.6 (C-n), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_2$ ).

### 1.4.2 Synthèse du 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane 29

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane 29 a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

cyclohexanone alkylée 27	1.535 g	8.6 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	1.345 g	12.9 mmol	
dioxolane 29	1.917 g	7.3 mmol	$\eta = 84\%$



dioxolane 29  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$   
MM = 264,409  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

**IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3313 ( $\equiv\text{C}-\text{H}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.63 (syst. AB, 2H,  $J_{AB} = 11.3$  Hz,  $\Delta\nu = 41.6$  Hz,  $\rho_A = 3.62$  ppm,  $\rho_B = 3.44$  ppm, H-m), 3.35-3.28 (m, 2H, H-m), 2.54-2.45 (m, 1H, H-e), 2.18 (td, 2H,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, H-j), 1.92 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-l), 1.89-1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.44 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.36-1.16 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.12 (s, 3H, H-o), 0.76 (s, 3H, H-o).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  99.2 (C-f), 85.0 (C-l), 69.7 (C-m), 69.6 (C-m), 68.1 (C-k), 44.9 (C-e), 30.1 (C-n), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 (C-o), 22.5 (C-o), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**Anal.:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  calc.: %C : 77.22 ; %H : 10.67 ; trouvé : %C : 76.57 ; %H : 11.07.

### 1.5 Mode opératoire général pour la préparation des $\omega$ -cétoesters acétyléniques 1 et 22

A  $-78^\circ\text{C}$ , une solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.2 éq.) est ajoutée au goutte-goutte à une solution de dioxolane (1 éq.) dans le THF distillé (100 mL). Le milieu réactionnel est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (2 éq.). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (20 mL) et le THF est éliminé à l'évaporateur rotatif ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut ainsi obtenu est repris avec un mélange éther /  $\text{HBF}_4$  (50 mL / 16 mL), puis chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut réactionnel est

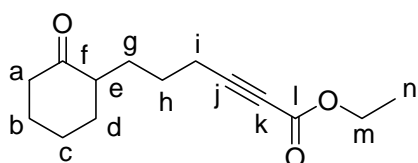
*Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques*

ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **1** et **22**.

### 1.5.1 Synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1**

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>28</b>	3.323 g		13.3 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.4M dans hexane)		11.4 mL	15.9 mmol	
chloroformiate d'éthyle	2.881 g	2.54 mL	26.5 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		16 mL		
$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	2.567 g		10.9 mmol	$\eta = 82\%$



$\omega$ -cétoester acétylénique **1**  
C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 236,311 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2239 (C≡C), 1714 (C=O).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-m), 2.22-2.13 (m, 1H, H-e), 1.88-1.63 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39-0.95 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-n).

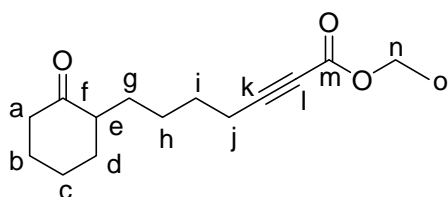
**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  212.9 (C-f), 153.9 (C-l), 89.1 (C-j), 73.5 (C-k), 61.9 (C-m), 50.3 (C-e), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (C-n).

**Anal.**: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 71.16 ; %H : 8.53 ; trouvé: %C : 70.78 ; %H : 8.32.

### 1.5.2 Synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **22**

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **22** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>29</b>	1.880 g		7.1 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.35M dans hexane)		6.32 mL	8.5 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.543 g	1.36 mL	14.2 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		8 mL		
$\omega$ -cétoester acétylénique <b>22</b>	1.555 g		6.2 mmol	$\eta = 87\%$



$\omega$ -cétoester acétylénique **22**  
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 250,338 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2238 (C≡C), 1714 (C=O).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.20 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-n), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz, H-j), 2.41-1.95 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-e), 1.87-1.33 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-o).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  213.3 (C-f), 154.0 (C-m), 89.4 (C-k), 73.4 (C-l), 61.9 (C-n), 50.7 (C-e), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 (C-o).

**Anal.:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$  calc.: %C : 71.97 ; %H : 8.86 ; trouvé: %C : 71.81 ; %H : 9.16.

## 2 Préparation des imines chirales 30 et 31

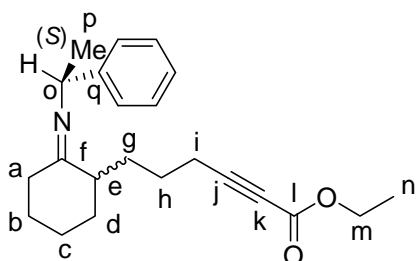
### 2.1 Mode opératoire général pour la préparation des imines chirales 30 et 31

A température ambiante, la (*S*)-(-)-1-phényléthylamine (2 éq.), le tamis moléculaire 4Å et la silice-alumine sont ajoutés à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** ou **22** (1 éq.) dans l'hexane (10 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 jours puis est filtré sur célite et est abondamment lavé à l'éther de pétrole et finalement concentré sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). L'imine chirale **30** ou **31** est obtenue sans purification supplémentaire.

#### 2.1.1 Synthèse de l'imine chirale 30

L'imine chirale **30** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	1.342 g		5.7 mmol	
( <i>S</i> )-(-)-1-phenylethylamine	1.376 g	1.46 mL	11.4 mmol	
tamis moléculaire 4Å	1.750 g			
silice-alumine	0.430 g			
imine chirale <b>30</b>	2.326 g		6.8 mmol	$\eta = \text{quant.}$



imine chirale **30**  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$   
MM = 339,479  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

mélange équimolaire de 2 diastéréomères

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2239 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1714 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  7.50-7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.30-7.06 (m, 8H, H-Ar), 4.62 (q, 1H,  $J = 6.5$  Hz, H-o), 3.91 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz, H-m), 3.81 (q, 1H,  $J = 6.5$  Hz, H-o), 2.20-0.95 (m, 30H, H-e et  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (d, 6H,  $J = 6.5$  Hz, H-p), 0.87 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz, H-n).

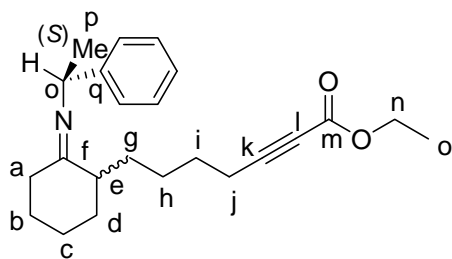
*Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques*

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125 MHz, ppm):**  $\delta$  171.4 (C-f), 171.2 (C-f), 153.9 (C-l ou C-q), 148.7 (C-l ou C-q), 147.6 (C-l ou C-q), 147.5 (C-l ou C-q), 128.6 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 125.8 (C-Ar), 89.3 (C-j), 89.3 (C-j), 74.4 (C-k), 74.4 (C-k), 61.5 (C-m), 61.4 (C-m), 58.4 (C-o), 58.3 (C-o), 47.3 (C-e), 47.2 (C-e), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 (C-p), 26.0 (C-p), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 18.8 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 (C-n), 14.0 (C-n).

### 2.1.2 Synthèse de l'imine chirale 31

L'imine chirale **31** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétostere acétylénique <b>22</b>	0.818 g		3.3 mmol	
(S)-(-)-1-phényléthylamine	0.792 g	0.84 mL	6.5 mmol	
tamis moléculaire 4Å	1 g			
silice-alumine	0.250 g			
imine chirale <b>31</b>	1.310 g		3.7 mmol	$\eta = \text{quant.}$



imine chirale **31**  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$   
MM = 353,566  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

mélange équimolaire de 2 diastéréomères

**IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2239 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1714 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  7.53-7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.29-7.07 (m, 8H, H-Ar), 4.62 (q, 1H,  $J = 6.5$  Hz, H-p), 3.91 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz, H-n), 3.82 (q, 1H,  $J = 6.5$  Hz, H-p), 2.35-0.91 (m, 34H, H-e et  $\text{CH}_2$ ), 1.17 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz, H-q), 0.88 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz, H-o).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125 MHz, ppm):**  $\delta$  171.6 (C-f), 171.5 (C-f), 153.9 (C-m ou C-r), 148.7 (C-m ou C-r), 147.7 (C-m ou C-r), 147.6 (C-m ou C-r), 128.9 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 126.9 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 89.1 (C-k), 89.1 (C-k), 74.4 (C-l), 74.4 (C-l), 61.4 (C-n), 61.4 (C-n), 58.4 (C-p), 58.3 (C-p), 47.7 (C-e), 47.6 (C-e), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 (C-q), 26.1 (C-q), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 (C-o), 14.0 (C-o).

## 3 Réactivité des imines chirales **30** et **31** et du mélange $\omega$ -cétostere acétylénique **1** - (S)-(-)-1-phényléthylamine

### 3.1 Par activation thermique

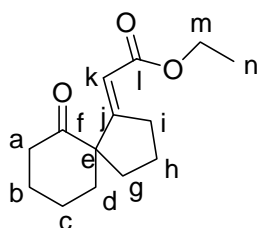
#### 3.1.1 Mode opératoire général pour l'activation thermique des imines **30** et **31**

Les imines chirales **30** ou **31** (1 éq.), en solution dans la DMF, sont chauffées à 120°C pendant 8 heures (imine chirale **30**) ou 24 heures (imine chirale **31**). Le milieu est ensuite hydrolysé avec du HCl 10% (2 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec des solutions saturées de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 30/70 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (imine chirale **30**) ou l' $\omega$ -cétoester acétylénique **22** (imine chirale **31**).

##### 3.1.1.1 Activation thermique de l'imine chirale **30**

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** ont été obtenus selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

imine chirale <b>30</b>	0.549 g		1.62 mmol	
DMF		20 mL		
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.058 g		0.25 mmol	$\eta = 15\%$ (1.2 / 1)



dérivé spiranique exo **4**  
C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 236.311 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1709 (C=O), 1657 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.68 (t, 1H,  $J = 2.58$  Hz, H-k), 4.15 (q, 2H,  $J = 6.96$  Hz, H-m), 2.95-2.81 (m, 2H, H-i), 2.62-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18-1.53 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.11$  Hz, H-n).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  211.3 (C-f), 168.8 (C-j ou C-l), 166.9 (C-j ou C-l), 114.5 (C-k), 63.6 (C-e), 59.8 (C-m), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (C-n).

La représentation MERCURY du dérivé spiranique exo **4** a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans un mélange dichlorométhane-hexane.

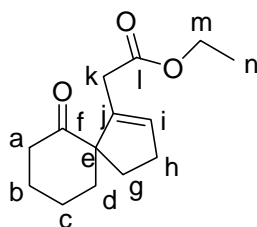
#### Données cristallographiques :

Formula	:	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>
Molecular weight	:	236.30
Crystal system	:	monoclinic
Space group	:	P21/c



Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives  
au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

a (Å)	:	11.4750(5)
b (Å)	:	10.8530(6)
c (Å)	:	10.2330(9)
$\alpha$ (deg)	:	90.00
$\beta$ (deg)	:	94.878(2)
$\gamma$ (deg)	:	90.00
V (Å <sup>3</sup> )	:	1269.78(14)
Z	:	4
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.16 * 0.16 * 0.06
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,236
F000	:	512
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.085
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoK $\alpha$ graphite monochromated
Diffractionmeter	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-15,15 / -14,13 / -13,14
Theta limits (deg)	:	1.78 / 29.13
Number of data meas.	:	3405
Number of data with I > 2 $\sigma$ (I)	:	2084
Number of variables	:	154
R	:	0.1069
Rw	:	0.1271
GOF	:	1.028
Largest peak in final difference (eÅ <sup>-3</sup> )	:	1.028



dérivé spiranique endo **35**

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>

MM = 236.311 g.mol<sup>-1</sup>

huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1739 (C=O, cétone), 1709 (C=O, ester).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.76 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-i), 4.12 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-m), 3.04 (syst. ABXYZ, 2H,  $J_{AX} = J_{AY} = J_{AZ} = 2.0$  Hz,  $J_{BX} = J_{BY} = J_{BZ} = 1.6$  Hz,  $J_{AB} = 15.9$  Hz,  $\Delta\nu = 0.28$  ppm,  $\partial_A = 3.18$  ppm,  $\partial_B = 2.90$  ppm, H-k), 2.49-2.18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.09-1.53 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-n).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.2 (C-f), 171.8 (C-l), 138.2 (C-j), 130.3 (C-i), 64.6 (C-e), 60.5 (C-m), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (C-n).

### 3.1.1.2 Activation thermique de l'imine chirale **31**

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **22** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

imine chirale <b>31</b>	0.415 g		1.17 mmol
DMF		20 mL	

*Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques*

$\omega$ -cétoester acétylénique **22**                      0.022 g                      0.09 mmol                       $\eta = 7\%$

$\omega$ -cétoester acétylénique **22** : voir description § 1.4.2.

### **3.1.2 Mode opératoires pour l'activation thermique du mélange $\omega$ -cétoester acétylénique 1 - (S)-(-)-1-phényléthylamine**

#### **3.1.2.1 Activation thermique dans le toluène**

---

A température ambiante, à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** (0.950 g, 4.02 mmol, 1 éq.) et de (S)-(-)-1-phényléthylamine (0.536 g, 0.57 ml, 4.42 mmol, 1.1 éq.) dans 50 mL de toluène est ajouté du *p*-TsOH (0.070 g, 0.40 mmol, 0.1 éq.). Le milieu est ensuite chauffé à reflux pendant 21 heures puis le toluène est distillé à 110°C à l'aide du Dean Stark puis le brut résultant est distillé sous pression réduite ( $E_b = 150^\circ\text{C} / 9.10^{-2}$  torr). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 8/92 éther/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (0.658 g, 2.78 mmol,  $\eta = 69\%$ , 1.4 / 1).

---

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

#### **3.1.2.2 Activation thermique en liquide pur**

---

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** (0.673 g, 2.85 mmol, 1 éq.) et la (S)-(-)-1-phényléthylamine (0.380 g, 0.40 ml, 3.13 mmol, 1.1 éq.) sont chauffées à 160°C pendant 4 heures. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 4/96 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (0.196 g, 0.83 mmol,  $\eta = 30\%$ , 1 / 2).

---

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

#### **3.1.2.3 Activation thermique dans la DMF**

---

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** (0.603 g, 2.55 mmol, 1 éq.) et la (S)-(-)-1-phényléthylamine (0.340 g, 0.36 ml, 2.80 mmol, 1.1 éq.) sont chauffés à reflux dans la DMF (30 mL) pendant 24 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé avec de l'eau (50 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 10/90 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** (0.273 g, 1.15 mmol,  $\eta = 45\%$ , 1 / 2.5).

---

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

## **3.2 Par activation aux micro-ondes**

### 3.2.1 Mode opératoire général pour l'activation aux micro-ondes

L'imine chirale **30** (1 éq.), ou le mélange  $\omega$ -cétoester acétylénique **1** - (*S*)-(-)-1-phényléthylamine (1 éq.), ou l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** seul (1 éq.), en solution dans 8 mL de DMF et en présence d'une spatule de tamis moléculaire 4Å, est soumis aux micro-ondes (400 W, 150°C) pendant 3 heures (4 heures pour l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** seul). Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec 2 mL de HCl 10% (de l'eau pour l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** seul) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec des solutions saturées de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35**.

#### 3.2.1.1 Activation aux micro-ondes de l'imine chirale **30**

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** ont été obtenus selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

imine chirale <b>30</b>	0.423 g	1.25 mmol	
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.115 g	0.48 mmol	$\eta = 39\%$ (1.2 / 1)

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

#### 3.2.1.2 Activation aux micro-ondes du mélange $\omega$ -cétoester acétylénique **1** - (*S*)-(-)-1-phényléthylamine

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** ont été obtenus selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.823 g	0.49 mL	3.48 mmol	
( <i>S</i> )-(-)-1-phényléthylamine	0.464 g		3.83 mmol	
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.501 g		2.12 mmol	$\eta = 61\%$ (1 / 2.5)

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

#### 3.2.1.3 Activation aux micro-ondes de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1**

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** ont été obtenus selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.272 g		1.15 mmol	
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.048 g		0.20 mmol	$\eta = 18\%$ (1 / 1.1)
$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.127 g		0.54 mmol	$\eta = 47\%$

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

dérivé spiranique endo **35** : voir description § 3.1.1.1

### 3.3 Par activation sous haute pression

#### 3.3.1 Mode opératoire général pour l'activation sous haute pression

---

A température ambiante, l'imine chirale **30** (1 éq.), ou le mélange  $\omega$ -cétoester acétylénique **1** - (S)-(-)-1-phényléthylamine (1 éq.), dans le THF (12 mL), est placée dans le tube réactionnel qui est lui-même placé dans la presse pendant 5 jours (6 jours dans le cas du mélange) à température ambiante à 1 GPa. Le milieu est ensuite hydrolysé avec du HCl 2N (5 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 30 mL) et au dichlorométhane (2 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec des solutions saturées de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 8/92 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé spiranique **4**.

---

##### 3.3.1.1 Activation sous haute pression de l'imine chirale **30**

Le dérivé spiranique exo **4** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

imine chirale <b>30</b>	0.523 g	1.54 mmol	
dérivé spiranique exo <b>4</b>	0.048 g	0.78 mmol	$\eta = 50\%$

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

##### 3.3.1.2 Activation sous haute pression du mélange $\omega$ -cétoester acétylénique **1** - (S)-(-)-1-phényléthylamine

Le dérivé spiranique exo **4** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.446 g	1.89 mmol	
(S)-(-)-1-phényléthylamine	0.252 g	0.27 mL	2.08 mmol
dérivé spiranique exo <b>4</b>	0.271 g	1.15 mmol	$\eta = 61\%$

dérivé spiranique exo **4** : voir description § 3.1.1.1

## 4 Obtention du dérivé tricyclique **2**

### 4.1 Mode opératoire général pour l'obtention du dérivé tricyclique **2**

---

A température ambiante, à l' $\omega$ -cétoester acétylénique **1** ou aux dérivés spiraniques exo **4** et/ou endo **35** (1 éq.), en solution dans le toluène ou le mésitylène (20 mL), est ajoutée une spatule de tamis moléculaire 4Å. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure puis le solvant est distillé par le Dean Stark jusqu'à ce que le milieu soit à sec. Le milieu est encore chauffé à sec puis il est filtré sur célite et abondamment lavé au dichlorométhane et finalement concentré sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** et/ou le dérivé tricyclique **2**.

---

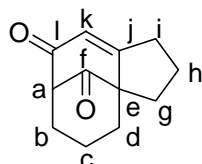
### 4.1.1 Au départ de l' $\omega$ -cétoester acétylénique de départ **1** et de la (S)-(-)-1-phényléthylamine

#### 4.1.1.1 Avec le toluène

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** et le dérivé tricyclique **2** ont été obtenus selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes (le milieu étant chauffé à sec pendant 10 minutes) :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.338 g		1.64 mmol	
(S)-(-)-1-phényléthylamine	0.219 g	0.23 mL	1.81 mmol	
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.087 g		0.37 mmol	$\eta = 23\%$ (1 / 3.2)
dérivé tricyclique <b>2</b>	0.040 g		0.21 mmol	$\eta = 13\%$

dérivé spiranique exo **4** et **35** : voir description § 3.1.1.1



dérivé tricyclique **2**  
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O  
MM = 190.242 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1733 (C=O), 1673 (C=O), 1634 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  6.34 (s, 1H, H-k), 3.22 (t, 1H,  $J = 3.27$  Hz, H-a), 2.82-2.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (td, 1H,  $J = 13.14, 8.94$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.19 (tdd, 1H,  $J = 13.35, 6.39, 3.09$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.97-1.56 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  208.1 (C-l), 199.1 (C-f), 172.0 (C-j), 126.0 (C-k), 61.5 (C-a), 60.5 (C-e), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>).

#### 4.1.1.2 Avec le mésitylène

Les dérivés spiraniques exo **4** et endo **35** et le dérivé tricyclique **2** ont été obtenus selon la mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes (le milieu étant chauffé à sec pendant 1 heure) :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>1</b>	0.329 g		1.39 mmol	
(S)-(-)-1-phényléthylamine	0.185 g	0.20 mL	1.53 mmol	
dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b>	0.047 g		0.20 mmol	$\eta = 13\%$ (1 / 7)
dérivé tricyclique <b>2</b>	0.073 g		0.38 mmol	$\eta = 25\%$

dérivé spiranique exo **4** et **35** : voir description § 3.1.1.1

dérivé tricyclique **2** : voir description § 4.1.1.1

### 4.1.2 Au départ des dérivés spiraniques exo **4** et endo **35**

#### 4.1.2.1 Au départ du mélange des dérivés spiraniques

Le dérivé tricyclique **2** a été obtenu selon la mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes (le milieu étant chauffé à sec pendant 1 heure) :

dérivés spiraniques exo <b>4</b> et endo <b>35</b> (1 / 2.5)	0.235 g	0.99 mmol	
dérivé tricyclique <b>2</b>	0.104 g	0.55 mmol	$\eta = 55\%$

dérivé tricyclique **2** : voir description § 4.1.1.1

#### 4.1.2.2 Au départ des dérivés spiraniques seuls

- au départ du dérivé spiranique exo **4**

Le dérivé tricyclique **2** a été obtenu selon la mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes (le milieu étant chauffé à sec pendant 10 minutes) :

dérivé spiranique exo <b>4</b>	0.055 g	0.23 mmol	
dérivé tricyclique <b>2</b>	0.012 g	0.06 mmol	$\eta = 28\%$

dérivé tricyclique **2** : voir description § 4.1.1.1

- au départ du dérivé spiranique endo **35**

Le dérivé tricyclique **2** a été obtenu selon la mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes (le milieu étant chauffé à sec pendant 20 minutes) :

dérivé spiranique endo <b>35</b>	0.043 g	0.18 mmol	
dérivé tricyclique <b>2</b>	0.011 g	0.06 mmol	$\eta = 32\%$

dérivé tricyclique **2** : voir description § 4.1.1.1

## 5 Détermination des excès énantiomériques

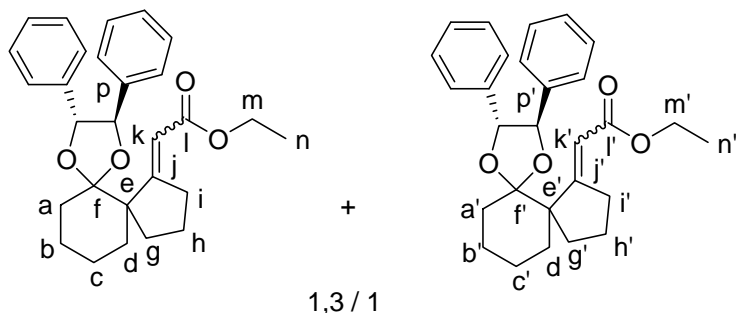
### 5.1 Mode opératoire pour la préparation de l'acétal **40**

---

A température ambiante, l'acide *p*-toluènesulfonique (0.005 g, 0.03 mmol, 0.1 éq.) est ajouté au milieu réactionnel contenant le dérivé spiranique exo **4** (0.062 g, 0.26 mmol, 1 éq.), la (*R,R*)-(+)-hydrobenzoïn (0.084 g, 0.39 mmol, 1.5 éq.) et le triéthylorthoformate (0.051 g, 0.06 mL, 0.34 mmol, 1.3 éq.) dans 8 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant une nuit puis le milieu est alors hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 4/96 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'acétal **40** (0.053 g, 0.12 mmol,  $\eta = 47\%$ , 1.3 / 1) et le dérivé spiranique exo **4** de départ (0.021 g, 0.09 mmol,  $\eta = 34\%$ ).

---

Partie expérimentale I : tentatives d'additions de Michaël intramoléculaires énantiosélectives  
au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



acétal **40**  
 $C_{28}H_{32}O_4$   
 $MM = 432,56 \text{ g.mol}^{-1}$   
 huile incolore  
 $[\alpha]_D = +41$  ( $c = 1.0$  ;  $CHCl_3$ )

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 1710 (C=O), 1645 (C=C).

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.35-7.25 (m, 14H, H-Ar et H-Ar'), 7.17-7.10 (m, 6H, H-Ar et H-Ar'), 6.29 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-k), 6.26 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-k'), 4.72 (dd, 2H,  $J = 24.3, 8.7$  Hz, H-o et H-o'), 4.61 (dd, 2H,  $J = 52.5, 9$  Hz, H-o et H-o'), 4.26 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz, H-m), 4.18 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz, H-m'), 3.34-3.20 (m, 2H, H-i et H-i'), 3.00-2.87 (m, 1H, H-i'), 2.79-2.66 (m, 1H, H-i), 2.33-1.47 (m, 24H,  $CH_2$ ), 1.38 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, H-n), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-n').

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  171.6 (C-j' ou C-l'), 171.3 (C-j ou C-l), 167.6 (C-j' ou C-l'), 167.4 (C-j ou C-l), 138.3 (C-p'), 137.7 (C-p), 136.3 (C-p), 135.6 (C-p'), 128.7 (C-Ar), 128.6 (C-Ar'), 128.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar'), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar'), 128.1 (C-Ar), 127.3 (C-Ar'), 126.7 (C-Ar), 126.3 (C-Ar'), 116.6 (C-k), 115.5 (C-k'), 113.7 (C-f'), 112.4 (C-f), 86.4 (C-o'), 85.2 (C-o), 85.1 (C-o), 84.7 (C-o'), 59.6 (C-m et C-m'), 56.2 (C-e), 55.8 (C-e'), 36.5 ( $CH_2'$ ), 35.9 ( $CH_2$ ), 35.2 ( $CH_2'$ ), 34.8 ( $CH_2$ ), 34.3 ( $CH_2$  et  $CH_2'$ ), 34.2 ( $CH_2'$ ), 33.4 ( $CH_2$ ), 24.0 ( $CH_2'$ ), 23.6 ( $CH_2$ ), 23.4 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2'$ ), 22.3 ( $CH_2'$ ), 21.9 ( $CH_2$ ), 14.7 (C-n), 14.5 (C-n').

## CHAPITRE II

# Aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques

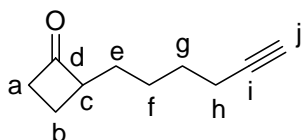
## 1 Synthèse des éthers d'énol silylés 74-76

### 1.1 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 71

#### 1.1.1 Introduction du bras espaceur : mode opératoire pour l'alkylation de la N,N-diméthylhydrazone 67

L'alkylation de la N,N-diméthylhydrazone **67** a été effectuée selon le mode opératoire général décrit dans la partie expérimentale I (cf. § 1.3) avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>67</b>	7.796 g		69.5 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.5M dans hexane)		55.6 mL	83.5 mmol	
6-iodohexyne	15.894 g		76.5 mmol	
cyclohexanone alkylée	9.500 g		63.2 mmol	η = 91%



cyclobutanone alkylée  
C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O  
MM = 150,221 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore, Eb = 55°C / 3.10<sup>-2</sup> torr

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 (≡C—H), 1782 (C=O).

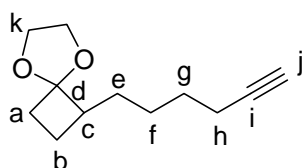
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.15 (m, 1H, H-c), 2.75 (m, 2H, H-a), 2.25-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (t, 1H, J = 2.65 Hz, H-i), 1.75-1.35 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 212.1 (C-d), 84.3 (C-h), 68.4 (C-i), 60.4 (C-c), 44.5 (C-a), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>).



### 1.1.2 Mode opératoire pour l'obtention du 1,3 dioxolane **69**

A température ambiante, l'éthane-1,2-diol (0.596 g, 9.6 mmoles, 1.5 éq.) ainsi que l'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique sont ajoutés à une solution de cyclobutanone alkylée (0.960 g, 6.4 mmoles, 1 éq.) dans le toluène (70 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures, puis est refroidi à 0°C et est hydrolysé avec une solution de NaOH 10% (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler le 1,3-dioxolane **69** (1.193 g, 6.1 mmoles,  $\eta$  = 96%).



1,3-dioxolane **69**  
 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>  
 MM = 194,274 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H).

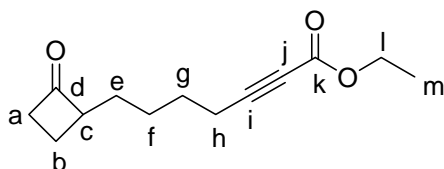
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.85-3.70 (m, 4H, H-k), 2.55-2.30 (m, 1H, H-c), 2.05 (td, 2H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, H-h), 1.83 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-j), 1.80-1.60 (m, 2H, H-a), 1.50-1.05 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  110.0 (C-d), 84.6 (C-i), 68.1 (C-j), 64.3 (C-k), 64.1 (C-k), 47.5 (C-c), 33.3 (C-a), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>).

### 1.1.3 Mode opératoire pour la préparation de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **71**

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **71** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit dans la partie expérimentale I (cf. § 1.5) avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>69</b>	1.100 g		5.7 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.5M dans hexane)		4.50 mL	6.8 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.231 g	1.08 mL	11.4 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		6 mL		
$\omega$ -cétoester acétylénique <b>71</b>	1.210 g		5.4 mmol	$\eta$ = 96%



$\omega$ -cétoester acétylénique **71**  
 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 222,284 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2241 (C $\equiv$ C), 1782 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.18 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-l), 3.35-3.16 (m, 1H, H-c), 3.15-2.75 (m, 2H, H-a), 2.31 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz, H-h), 1.75-1.65 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-m).

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 212.0 (C-d), 153.8 (C-k), 88.9 (C-i), 73.5 (C-j), 61.8 (C-l), 60.2 (C-c), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (C-a).

Anal.: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 70.24 ; %H : 8.16 ; trouvé: %C : 70.51 ; %H : 8.22.

## 1.2 Synthèse des éthers d'énol silylés 74 et 76

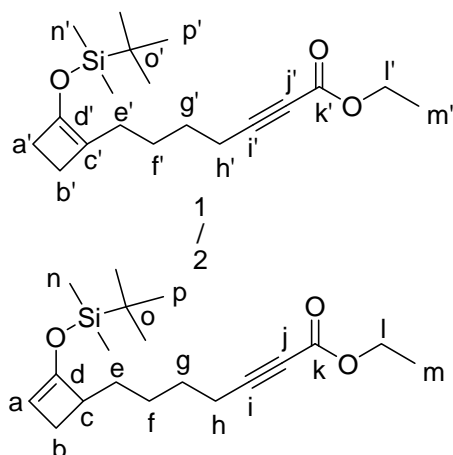
### 1.2.1 Mode opératoire général pour la synthèse des éthers d'énol silylés 74 et 76

A température ambiante, la triéthylamine (2.5 éq.) est ajoutée à une solution d'ω-cétoester acétylénique (1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. 2 mL de NEt<sub>3</sub> sont ajoutés puis le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est versée dans 15 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, 5 mL d'eau et 5 mL d'éther de pétrole à 0°C. La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole (3 x 5 mL) puis les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de Florisil (15 g Florisil, éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les éthers d'énol silylés correspondants.

#### 1.2.1.1 Synthèse de l'éther d'énol silylé 74

L'ω-cétoester acétylénique 71 est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir l'éther d'énol silylé 74 :

ω-cétoester acétylénique 71	0.082 g		0.37 mmol	
triéthylamine	0.093 g	0.13 mL	0.92 mmol	
TBSOTf	0.117 g	0.10 mL	0.44 mmol	
éther d'énol silylé 74	0.103 g		0.31 mmol	η = 83%



éther d'énol silylé 74  
C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 336,548 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2240 (C≡C), 1716 (C=O), 1621 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): δ 4.57 (s, 1H, H-a), 3.91 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-l), 3.90 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-l'), 2.78-2.73 (m, 1H, H-b), 2.48-2.42 (m, 1H, H-b), 2.20-2.15 (m, 1H, H-c), 1.90-1.79 (m, 6H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 1.61-1.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>'), 1.40-1.15 (m, 10H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 0.97 (s, 18H, H-p et H-

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

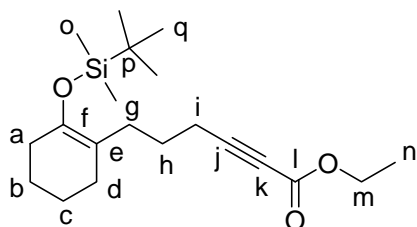
p'), 0.88 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-m), 0.87 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-m'), 0.15 (s, 6H, H-n), 0.10 (s, 6H, H-n').

**RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  153.9 (C-d'), 153.2 (C-d), 141.2 (C-k'), 141.1 (C-k), 116.9 (C-c'), 100.2 (C-a), 88.8 (C-i et C-i'), 74.3 (C-j et C-j'), 61.4 (C-l et C-l'), 46.9 (C-c), 32.4 (CH<sub>2</sub>'), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>'), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>'), 26.1 (CH<sub>2</sub>'), 25.8 (C-p et C-p'), 22.2 (CH<sub>2</sub>'), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>'), 18.3 (C-o et C-o'), 14.0 (C-m et C-m'), -4.0 (C-n'), -4.6 (C-n), -4.7 (C-n).

### 1.2.1.2 Synthèse de l'éther d'énol silylé 76

L'ω-cétoester acétylénique **73** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir l'éther d'énol silylé **76** :

ω-cétoester acétylénique <b>73</b>	0.105 g		0.44 mmol	
triéthylamine	0.112 g	0.15 mL	1.1 mmol	
TBSOTf	0.141 g	0.12 mL	0.53 mmol	
éther d'énol silylé <b>76</b>	0.134 g		0.38 mmol	$\eta = 86\%$



éther d'énol silylé **76**  
C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 350,575 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2240 (C≡C), 1716 (C=O), 1661 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.19 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-m), 2.28 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, H-i), 2.28-2.10 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.03-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-n), 0.92 (s, 9H, H-p), 0.10 (s, 6H, H-o).

**RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  154.0 (C-f), 144.3 (C-l), 113.8 (C-e), 89.9 (C-j), 73.2 (C-k), 61.8 (C-m), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-q), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C-p), 14.2 (C-n), -3.5 (C-o).

## 2 Synthèse des ω-cétoesters acétyléniques bicycliques aliphatiques 120-126 et 156

### 2.1 Synthèse des bicyclocétones 91-94 et 97

#### 2.1.1 Mode opératoire général pour la synthèse des dichlorocétones 87, 89 et 90

Le chlorure de dichloroacétyle (1 éq.) dans le cycloalcène (14.5 éq.) est chauffé à reflux pendant 15 minutes puis la triéthylamine (1.15 éq.) est additionnée au goutte à goutte pendant 30 minutes et le

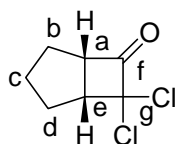
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 minutes supplémentaires. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution de HCl 5%, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler les dichlorocétone **87**, **89** et **90**.

### 2.1.1.1 Synthèse de la dichlorocétone **87**

La dichlorocétone **87** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

chlorure de dichloroacétyle	22.979 g	15 mL	156 mmol	
cyclopentène	154.200 g	200 mL	2.264 mol	
triéthylamine	18.150 g	25 mL	179 mmol	
dichlorocétone <b>87</b>	20.144 g		113 mmol	η = 72 %



dichlorocétone **87**  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O  
MM = 179,044 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore, Eb = 60°C / 3.10<sup>-1</sup> torr

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1808 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 4.04 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-a), 3.38 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-e), 2.30-2.16 (m, 2H, H-b), 1.88-1.74 (m, 2H, H-c ou H-d), 1.70-1.42 (m, 2H, H-c ou H-d).

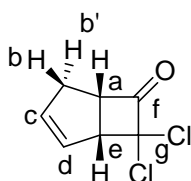
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 199.7 (C-f), 88.7 (C-g), 62.3 (C-a), 52.6 (C-e), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>).

Anal.: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O calc.: %C : 46.96 ; %H : 4.50 ; trouvé: volatil.

### 2.1.1.2 Synthèse de la dichlorocétone **89**

La dichlorocétone **89** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

chlorure de dichloroacétyle	24.669 g	16.1 mL	167 mmol	
cyclopentadiène	160.432 g	200 mL	2.427 mol	
triéthylamine	19.479 g	26.83 mL	192 mmol	
dichlorocétone <b>89</b>	24.934 g		141 mmol	η = 84 %



dichlorocétone **89**  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O  
MM = 177,028 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore, Eb = 75°C / 3,6.10<sup>-1</sup> torr

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques*

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1812 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  6.04 (dt, 1H,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, H-c ou H-d), 5.80 (dt, 1H,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, H-c ou H-d), 4.26 (td, 1H,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, H-a), 4.07 (ddt, 1H,  $J = 8.0, 2.5$  Hz, H-e), 2.69 (ABXYZ syst., 2H,  $J_{AB} = 17.4$  Hz,  $J_{AX} = 8.8$  Hz,  $J_{AY} = 4.2$  Hz,  $J_{AZ} = 2.0$  Hz,  $\Delta\nu = 0.06$  ppm,  $\delta_A = 2.77$  ppm,  $\delta_B = 2.63$  ppm, H-b et H-b').

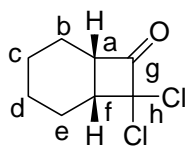
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  197.9 (C-f), 137.0 (C-c ou C-d), 128.6 (C-c ou C-d), 88.2 (C-g), 59.7 (C-a ou C-e), 58.7 (C-a ou C-e), 35.3 (C-b).

**Anal.:** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>O calc.: %C : 47.49 ; %H : 3.42 ; trouvé: volatil.

### 2.1.1.3 Synthèse de la dichlorocétone **90**

La dichlorocétone **90** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

chlorure de dichloroacétyle	10.023 g	6.54 mL	68 mmol	
cyclohexène	80.996 g	100 mL	986 mmol	
triéthylamine	7.913 g	10.9 mL	78.2 mmol	
dichlorocétone <b>94</b>	7.245 g		37.5 mmol	$\eta = 55 \%$



dichlorocétone **90**  
C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O  
MM = 193,073 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pale, Eb = 65°C / 3.10<sup>-1</sup> torr

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1808 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  2.89 (td, 1H,  $J = 17.5, 9.0$  Hz, H-a), 2.40 (td, 1H,  $J = 14.4, 4.6$  Hz, H-f), 2.20-1.15 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).

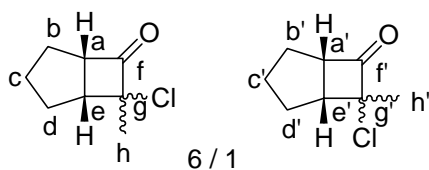
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  194.9 (C-g), 75.1 (C-h), 66.0 (C-a), 41.3 (C-f), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>).

**Anal.:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O calc.: %C : 49.77 ; %H : 5.22 ; trouvé: volatil.

### 2.1.2 Mode opératoire pour la synthèse de la méthylchlorocétone **88**

Le chlorure de 2-chloropropionyle (8 mL, 82.4 mmol, 1 éq.) dans le cyclopentène (100 mL, 1.132 mol, 13.7 éq.) est chauffé à reflux pendant 20 minutes puis la triéthylamine (1.15 éq.) est additionnée au goutte à goutte pendant 20 minutes et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 20 minutes supplémentaires. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (200 mL). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 50 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution de HCl 5%, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler la méthylchlorocétone **88** (8.758 g, 55.2 mmol,  $\eta = 67\%$ ).

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



méthylchlorocétone **88**  
 $C_8H_{11}ClO$   
 $MM = 158,628 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 liquide incolore,  $E_b = 33^\circ\text{C} / 1.10^{-1} \text{ torr}$

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 1794 (C=O).

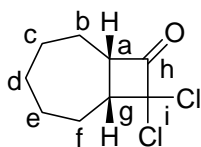
**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.03 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-a), 3.69 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-a'), 3.06 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-e), 2.85 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-e'), 2.25-1.29 (m, 15H,  $CH_2$ ,  $CH_2'$  et H-h'), 1.43 (s, 3H, H-h).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  209.2 (C-f), 76.1 (C-g), 63.2 (C-a), 47.5 (C-e), 29.0 ( $CH_2$ ), 28.6 ( $CH_2$ ), 26.5 ( $CH_2$ ), 17.5 (C-h).

**Anal.:**  $C_8H_{11}ClO$  calc.: %C : 60.57 ; %H : 6.99 ; trouvé: volatil.

### 2.1.3 Mode opératoire pour la synthèse de la dichlorocétone 96

A température ambiante, le zinc activé (13.932 g, 213 mmol, 1.1 éq.) est ajouté à une solution de cycloheptène (18.631 g, 194 mmol, 1 éq.) dans l'éther. Une solution de chlorure de trichloroacétyle (37 g, 203 mmol, 1.05 éq.) et de  $POCl_3$  (31.189 g, 203 mmol, 1.05 éq.) dans 50 mL d'éther est additionnée au goutte à goutte pendant 1 heure puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux toute la nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et lavé abondamment à l'éther. Le filtrat est ensuite concentré au quart de son volume et le même volume de pentane est ajouté. La solution est agitée quelques minutes pour faire précipiter le zinc puis elle est décantée du résidu noir. La solution est ensuite hydrolysée à l'eau puis avec une solution saturée de  $NaHCO_3$ . La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $NaCl$ , séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut réactionnel ainsi obtenu est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler la dichlorocétone **96** (29.385 g, 142 mmol,  $\eta = 73 \%$ ).



dichlorocétone **96**  
 $C_9H_{12}Cl_2O$   
 $MM = 207,097 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore,  $E_b = 60^\circ\text{C} / 1,4.10^{-1} \text{ torr}$

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 1806 (C=O).

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.89 (ddd, 1H,  $J = 12.1, 11.3$  Hz, H-a), 3.09 (ddd, 1H,  $J = 12.6, 11.3$  Hz, 4.2 Hz, H-g), 2.15-1.75 (m, 5H,  $CH_2$ ), 1.68-1.45 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.35-1.10 (m, 3H,  $CH_2$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  197.5 (C-h), 86.8 (C-i), 59.8 (C-a ou C-g), 51.3 (C-a ou C-g), 31.5 ( $CH_2$ ), 28.6 ( $CH_2$ ), 28.5 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ).

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**Anal.:** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O calc.: %C : 52.20 ; %H : 5.84 ; trouvé: %C : 51.44 ; %H : 5.65.

## 2.2 Synthèse des bicyclocétone 91-94 et 97

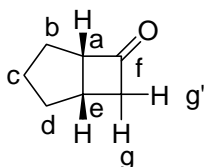
### 2.2.1 Mode opératoire général pour la synthèse des bicyclocétone 91, 93 et 94

A température ambiante, la dichlorocétone (1 éq.) dans 20 mL d'AcOH est additionnée au goutte à goutte sur le zinc (5 éq.) en suspension dans 150 mL d'AcOH puis le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et lavé abondamment au dichlorométhane. Le filtrat est ensuite lavé à l'eau (3 x 30 mL) puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg) ce qui permet d'isoler les bicyclocétone **91**, **93** et **94** sans purification supplémentaire.

#### 2.2.1.1 Synthèse de la bicyclocétone 91

La bicyclocétone **91** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dichlorocétone <b>87</b>	20.144 g	113 mmol	
Zn	36.777 g	562 mmol	
bicyclocétone <b>91</b>	12.003 g	109 mmol	η = 98 %



bicyclocétone **91**  
C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O  
MM = 110,154 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1779 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.59-3.48 (m, 1H, H-a), 3.19 (ddd, 1H, J = 18.5, 9.3, 4.6 Hz, H-g'), 2.92-2.84 (m, 1H, H-e), 2.49 (ddd, 1H, J = 18.5, 4.4, 3.5 Hz, H-g), 1.90-1.50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 215.2 (C-f), 65.0 (C-a), 51.7 (C-g), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (C-e), 24.9 (CH<sub>2</sub>).

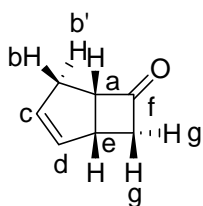
**Anal.:** C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O calc.: %C : 76.33 ; %H : 9.15 ; trouvé: volatil.

#### 2.2.1.2 Synthèse de la bicyclocétone 93

La bicyclocétone **93** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dichlorocétone <b>89</b>	24.752 g	140 mmol	
Zn	45.708 g	699 mmol	
bicyclocétone <b>93</b>	14.667 g	136 mmol	η = 97 %

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



bicyclocétone **93**  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O  
MM = 108,138 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1782 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.87-5.76 (m, 2H, H-c et H-d), 3.88-3.80 (m, 1H, H-a), 3.51-3.42 (m, 1H, H-g), 3.32 (ddd, 1H,  $J = 17.4, 8.6, 2.9$  Hz, H-g), 2.80-2.40 (m, 3H, H-b et H-e).

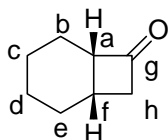
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.44 (C-f), 133.0 (C-c ou C-d), 132.4 (C-c ou C-d), 62.1 (C-a), 54.5 (C-g), 37.0 (C-e), 35.1 (C-b).

Anal.: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O calc.: %C : 77.75 ; %H : 7.46 ; trouvé: volatil.

### 2.2.1.3 Synthèse de la bicyclocétone 94

La bicyclocétone **94** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dichlorocétone <b>90</b>	11.624 g	60.2 mmol	
Zn	19.681 g	301 mmol	
bicyclocétone <b>94</b>	6.861 g	55.2 mmol	$\eta = 92 \%$



bicyclocétone **94**  
C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O  
MM = 124,180 g.mol<sup>-1</sup>  
liquide incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1795 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.26 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-h), 3.12 (ddd, 1H,  $J = 16.5, 9.1, 2.9$  Hz, H-h), 2.49-2.38 (m, 2H, H-a et H-f), 2.20-1.05 (m, 8H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  210.2 (C-g), 56.8 (C-a), 52.2 (C-h), 29.6 (C-e), 22.7 (C-f), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 21.33 (CH<sub>2</sub>). Anal.: C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O calc.: %C : 77.38 ; %H : 8.12 ; trouvé: volatil.

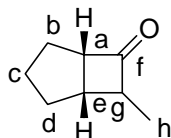
### 2.2.2 Mode opératoire pour la synthèse de la bicyclocétone 92

A température ambiante, la méthylchlorocétone **88** (8.711 g, 54.9 mmol, 1 éq.) dans 30 mL d'AcOH est additionnée au goutte à goutte sur le zinc (17.951 g, 274.6 mmol, 5 éq.) en suspension dans 150 mL d'AcOH puis le milieu réactionnel est agité à 45°C pendant 13 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et lavé abondamment au dichlorométhane. Le filtrat est ensuite lavé à l'eau (3 x 30 mL) puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 mL), les phases



*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg) ce qui permet d'isoler la méthylbicyclocétone **92** (6.340 g, 51.1 mmol, η = 93%) sans purification supplémentaire.



méthylbicyclocétone **92**



$$\text{MM} = 124,180 \text{ g.mol}^{-1}$$

huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1777 (C=O).

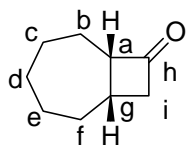
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.57 (td, 1H, *J* = 7.3, 3.3 Hz, H-a), 3.36 (tdd, 1H, *J* = 7.5, 3.5 Hz, H-e), 2.93 (q, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-g), 2.05-1.15 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.94 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-h).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 219.1 (C-f), 63.4 (C-a ou C-g), 55.1 (C-a ou C-g), 34.0 (C-e), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 7.6 (C-h).

**Anal.:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O calc.: %C : 77.38 ; %H : 9.74 ; trouvé: volatil.

### 2.2.3 Mode opératoire pour la synthèse de la bicyclocétone **97**

A température ambiante, la dichlorocétone **96** (6.435 g, 31.1 mmol, 1 éq.) dans 20 mL d'AcOH est additionnée au goutte à goutte sur le zinc (10.157 g, 155 mmol, 5 éq.) en suspension dans 150 mL d'AcOH puis le milieu réactionnel est agité à 25°C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et lavé abondamment au dichlorométhane. Le filtrat est ensuite lavé à l'eau (3 x 30 mL) puis la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg) ce qui permet d'isoler la bicyclocétone **97** (3.522 g, 25.5 mmol, η = 82 %) sans purification supplémentaire.



bicyclocétone **97**



$$\text{MM} = 138,207 \text{ g.mol}^{-1}$$

huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1780 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.48-3.35 (m, 1H, H-a ou H-g), 3.22-3.08 (m, 1H, H-a ou H-g), 2.68-2.50 (m, 2H, H-i), 2.08-1.72 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38-1.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 213.2 (C-h), 63.6 (C-a), 50.2 (C-i), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (C-g), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>).

**Anal.:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O calc.: %C : 78.22 ; %H : 10.21 ; trouvé: volatil.

## 2.3 Synthèse des N,N-diméthylhydrazones 102-105

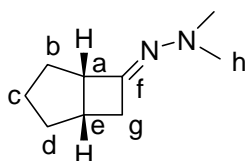
### 2.3.1 Mode opératoire général pour la synthèse des N,N-diméthylhydrazones 102-105

A température ambiante, la N,N-diméthylhydrazine (1.2 éq.) puis 6 gouttes d'acide trifluoroacétique sont ajoutées à une solution de bicyclocétone (1 éq.) dans 150 mL de benzène puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (25 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite ce qui permet d'isoler les N,N-diméthylhydrazones **102-105**.

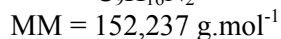
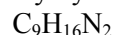
#### 2.3.1.1 Synthèse de la N,N-diméthylhydrazone **102**

La N,N-diméthylhydrazone **102** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone <b>98</b>	3.003 g		27.3 mmol	
N,N-diméthylhydrazine	1.966 g	2.49 mL	32.7 mmol	
N,N-diméthylhydrazone <b>102</b>	4.156 g		27.3 mmol	$\eta$ = quant.



N,N-diméthylhydrazone **102**



liquide incolore, Eb = 90°C / 7,7.10<sup>-1</sup> torr

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.49-3.38 (t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, H-a), 3.05 (dd, 1H,  $J$  = 17.4, 8.9 Hz, H-g), 2.80-2.70 (m, 1H, H-g), 2.59 (s, 6H, H-h), 2.39 (tdd, 1H,  $J$  = 17.4, 4.4, 1.5 Hz, H-e), 1.90-1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  162.5 (C-f), 52.5 (C-a), 46.9 (C-h), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (C-e), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>).

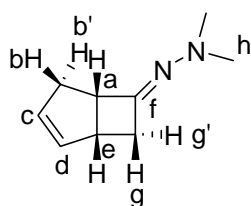
**Anal.:** C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> calc.: %C : 71.00 ; %H : 10.59 ; trouvé: volatil.

#### 2.3.1.2 Synthèse de la N,N-diméthylhydrazone **103**

La N,N-diméthylhydrazone **103** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone <b>99</b>	8.055 g		74.5 mmol	
N,N-diméthylhydrazine	5.372 g	6.80 mL	89.4 mmol	
N,N-diméthylhydrazone <b>103</b>	11.190 g		74.5 mmol	$\eta$ = quant.

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



N,N-diméthylhydrazone **103**  
 $C_9H_{14}N_2$   
 MM = 150,221 g.mol<sup>-1</sup>  
 liquide jaune pâle, Eb = 60°C / 1,3.10<sup>-1</sup> torr

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.78-5.70 (m, 2H, H-c et H-d), 3.82-3.65 (m, 1H, H-a), 3.36-3.22 (m, 1H, H-e), 3.17-3.03 (m, 1H, H-g), 2.68-2.46 (m, 3H, H-b, H-b' et H-g), 2.55 (s, 6H, H-h).

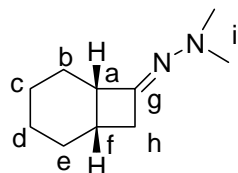
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  162.7 (C-f), 132.9 (C-c ou C-d), 132.3 (C-c ou C-d), 49.8 (C-a), 46.9 (C-h), 42.2 (C-g), 40.9 (C-e), 37.8 (C-b).

**Anal.:** C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> calc.: %C : 71.96 ; %H : 9.39 ; trouvé: volatil.

### 2.3.1.3 Synthèse de la N,N-diméthylhydrazone **104**

La N,N-diméthylhydrazone **104** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone <b>100</b>	1.567 g		12.6 mmol	
N,N-diméthylhydrazine	0.910 g	1.15 mL	15.1 mmol	
N,N-diméthylhydrazone <b>104</b>	2.098 g		12.6 mmol	$\eta$ = quant.



N,N-diméthylhydrazone **104**  
 $C_{10}H_{18}N_2$   
 MM = 166,263 g.mol<sup>-1</sup>  
 liquide incolore, Eb = 65°C / 1,2.10<sup>-1</sup> torr

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.20-3.08 (m, 1H, H-a), 2.91 (dd, 1H,  $J$  = 15.4, 8.3 Hz, H-h), 2.60-2.50 (m, 1H, H-h), 2.55 (s, 6H, H-i), 2.38-2.26 (m, 1H, H-e), 1.92-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.20 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  162.6 (C-g), 47.2 (C-i), 45.2 (C-a), 40.5 (C-h), 28.3 (C-e), 27.0 (C-f), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>).

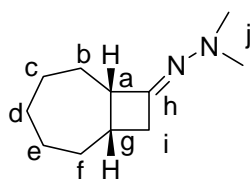
**Anal.:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> calc.: %C : 72.24 ; %H : 10.91 ; trouvé: volatil.

### 2.3.1.4 Synthèse de la N,N-diméthylhydrazone **105**

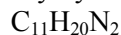
La N,N-diméthylhydrazone **105** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone <b>101</b>	2.213 g		16.0 mmol	
N,N-diméthylhydrazine	1.155 g	1.46 mL	19.2 mmol	
N,N-diméthylhydrazone <b>105</b>	2.887 g		16.0 mmol	$\eta$ = quant.

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



N,N-diméthylhydrazone **105**



$$\text{MM} = 180,290 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

liquide jaune pâle, Eb = 45°C / 6.10<sup>-2</sup> torr

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.26-3.17 (m, 1H, H-a), 3.02 (dd, 1H, *J* = 18.5, 10.6 Hz, H-i), 2.56 (s, 6H, H-j), 2.55-2.43 (m, 2H, H-e et CH<sub>2</sub>), 1.92-1.70 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.66-1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.09 (m, 3H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  162.3 (C-h), 51.9 (C-a), 47.0 (C-j), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (C-g), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>).

**Anal.:** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> calc.: %C : 73.28 ; %H : 11.18 ; %N : 15.54 ; trouvé: %C : 73.05 ; %H : 11.21, %N : 15.22.

## 2.4 Synthèse des bicyclocétones alkylées 106-112

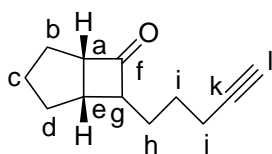
### 2.4.1 Mode opératoire général pour la synthèse des bicyclocétones alkylées 106-112

A -30°C, le *n*-butyllithium (1.05 éq.) est additionné au goutte à goutte sur une solution de N,N-diméthylhydrazone (1 éq.) dans le THF distillé (75 mL). Après 45 minutes d'agitation à -5°C, une solution de dérivé iodé (1.2 éq.) dans le THF distillé est additionnée au goutte à goutte. Après 6 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution d'HCl 2N (30 mL) puis est agité pendant 4 heures. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (5 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (2 x 50 mL), de NaHCO<sub>3</sub> et de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les bicyclocétones alkylées **106-112**.

#### 2.4.1.1 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 106

La bicyclocétone alkylée **106** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>102</b>	2.000 g		13.1 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		9.32 mL	13.8 mmol	
5-iodopentyne	3.058 g		15.8 mmol	
bicyclocétone alkylée <b>106</b>	1.991 g		11.3 mmol	$\eta = 86\%$



bicyclocétone alkylée **106**



$$\text{MM} = 176,255 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

liquide jaune pâle

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3312 (≡C-H), 1773 (C=O).

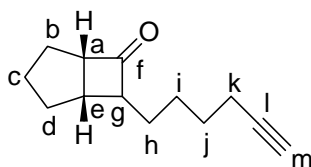
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 3.47 (td, 1H, *J* = 9.3, 3.3 Hz, H-a), 2.61-2.48 (m, 2H, H-e et H-g), 2.20 (td, 2H, *J* = 6.4, 2.5 Hz, H-j), 1.95 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-l), 1.90-1.50 (m, 10H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 217.2 (C-f), 84.0 (C-l), 68.8 (C-k), 63.6 (C-a ou C-g), 61.9 (C-a ou C-g), 36.6 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-j).

### 2.4.1.2 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 107

La bicyclocétone alkylée **102** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>102</b>	1.758 g		11.2 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		10.36 mL	12.1 mmol	
6-iodohexyne	2.883 g		13.9 mmol	
bicyclocétone alkylée <b>107</b>	1.673 g		8.8 mmol	η = 79%



bicyclocétone alkylée **107**  
 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O  
 MM = 190,281 g.mol<sup>-1</sup>  
 liquide jaune pâle

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3312 (≡C-H), 1775 (C=O).

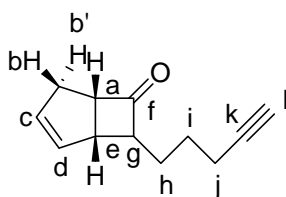
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 3.45 (td, 1H, *J* = 9.5, 2.7 Hz, H-a), 2.63-2.43 (m, 2H, H-e et H-g), 2.18 (td, 2H, *J* = 6.6, 2.7 Hz, H-k), 1.94 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-m), 1.85-1.40 (m, 12H, CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 217.5 (C-f), 84.4 (C-m), 68.5 (C-l), 64.0 (C-a ou C-g), 61.8 (C-a ou C-g), 36.6 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-k).

### 2.4.1.3 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 108

La bicyclocétone alkylée **108** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>103</b>	2.101 g		14.0 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		13.11 mL	14.7 mmol	
5-iodopentyne	3.256 g		16.8 mmol	
bicyclocétone alkylée <b>108</b>	1.488 g		8.5 mmol	η = 61%



bicyclocétone alkylée **108**  
 C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O  
 MM = 174,239 g.mol<sup>-1</sup>  
 liquide jaune pâle

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1777 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.86-5.81 (m, 1H, H-c ou H-d), 5.77-5.72 (m, 1H, H-c ou H-d), 3.88-3.80 (m, 1H, H-a), 3.18-3.10 (m, 1H, H-g), 2.86-2.78 (m, 1H, H-e), 2.75-2.40 (m, 2H, H-b), 2.21 (td, 2H,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, H-j), 1.95 (t, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-l), 1.84-1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

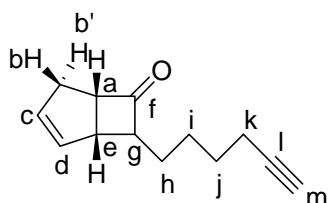
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  216.1 (C-f), 132.7 (C-c ou C-d), 132.0 (C-c ou C-d), 83.9 (C-l), 68.9 (C-k), 67.4 (C-a ou C-g), 59.3 (C-a ou C-g), 43.7 (C-e), 35.0 (C-b), 29.3 (C-h ou C-i), 26.3 (C-h ou C-i), 18.3 (C-j).

Anal.: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O calc.: %C : 82.72 ; %H : 8.10 ; trouvé: %C : 82.45 ; %H : 8.15.

#### 2.4.1.4 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 109

La bicyclocétone alkylée 109 a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone 103	2.253 g		15.0 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		15 mL	18 mmol	
6-iodohexyne	3.432 g		16.5 mmol	
bicyclocétone alkylée 109	1.779 g		9.5 mmol	$\eta = 63\%$



bicyclocétone alkylée 109

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O  
MM = 188,266 g.mol<sup>-1</sup>  
liquide jaune pâle

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1777 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.86-5.82 (m, 1H, H-c ou H-d), 5.78-5.72 (m, 1H, H-c ou H-d), 3.88-3.80 (m, 1H, H-a), 3.18-3.10 (m, 1H, H-g), 2.86-2.78 (m, 1H, H-e), 2.75-2.40 (m, 2H, H-b), 2.19 (td, 2H,  $J = 6.7, 2.7$  Hz, H-k), 1.94 (t, 1H,  $J = 2.6$  Hz, H-m), 1.75-1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  216.5 (C-f), 132.8 (C-c ou C-d), 132.0 (C-c ou C-d), 84.3 (C-m), 68.6 (C-l), 67.9 (C-a ou C-g), 59.3 (C-a ou C-g), 43.7 (C-e), 35.0 (C-b), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C-k).

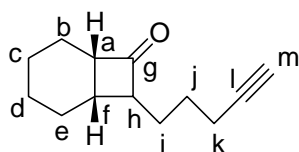
Anal.: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O calc.: %C : 82.94 ; %H : 8.57 ; trouvé: %C : 83.16 ; %H : 8.61.

#### 2.4.1.5 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 110

La bicyclocétone alkylée 110 a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone 104	0.876 g		5.3 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		7.05 mL	9.0 mmol	
5-iodopentyne	1.533 g		7.9 mmol	
bicyclocétone alkylée 110	0.665 g		3.5 mmol	$\eta = 66\%$

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



bicyclocétone alkylée **110**

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O  
MM = 190,281 g.mol<sup>-1</sup>  
liquide incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1777 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.30-3.20 (m, 1H, H-a), 3.18-3.07 (m, 1H, H-h), 2.50-2.46 (m, 1H, H-f), 2.22-2.10 (m, 2H, H-k), 1.94 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz, H-m), 1.80-1.00 (m, 12H, CH<sub>2</sub>).

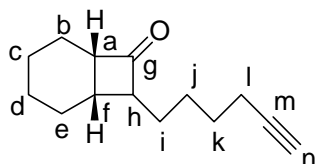
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.2 (C-g), 84.0 (C-m), 68.8 (C-l), 62.7 (C-a), 53.6 (C-h), 29.3 (C-f), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-k).

Anal.: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O calc.: %C : 82.06 ; %H : 9.54 ; trouvé: %C : 81.81 ; %H : 9.76.

#### 2.4.1.6 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 111

La bicyclocétone alkylée **111** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>104</b>	0.669 g	4.0 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		3.96 mL	4.8 mmol
6-iodohexyne	0.921 g	4.4 mmol	
bicyclocétone alkylée <b>111</b>	0.445 g	2.2 mmol	$\eta$ = 54%



bicyclocétone alkylée **111**

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O  
MM = 204,308 g.mol<sup>-1</sup>  
liquide incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1771 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.28-2.92 (m, 2H, H-a et H-h), 2.50-2.40 (m, 1H, H-f), 2.17-2.09 (m, 2H, H-l), 1.93 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-n), 1.70-1.10 (m, 14H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.5 (C-g), 84.4 (C-n), 68.5 (C-m), 63.1 (C-a), 53.5 (C-h), 29.6 (C-e), 29.3 (C-f), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C-l).

Anal.: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O calc.: %C : 82.30 ; %H : 9.87 ; trouvé: %C : 82.50 ; %H : 10.07.

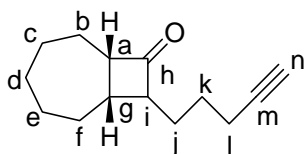
#### 2.4.1.7 Synthèse de la bicyclocétone alkylée 112

La bicyclocétone alkylée **112** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

N,N-diméthylhydrazone <b>105</b>	0.739 g	4.1 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		5.36 mL	7.0 mmol

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

5-iodopentyne	1.193 g	6.2 mmol	
bicyclocétone alkylée <b>112</b>	0.534 g	2.6 mmol	η = 64%



bicyclocétone alkylée **112**  
 $C_{14}H_{20}O$   
 $MM = 204,313 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 liquide incolore

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3312 ( $\equiv C-H$ ), 1775 ( $C=O$ ).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm): δ 3.47-3.25 (m, 1H, H-a), 3.20-3.08 (m, 1H, H-i), 2.80-2.52 (m, 1H, H-g), 2.22-2.16 (m, 2H, H-l), 1.94 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-n), 2.05-1.10 (m, 14H,  $CH_2$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm): δ 213.2 (C-h), 84.0 (C-n), 68.8 (C-m), 63.5 (C-a), 61.4 (C-i), 37.1 (C-g), 32.1 ( $CH_2$ ), 29.9 ( $CH_2$ ), 29.2 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 26.0 ( $CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 18.4 (C-l).

**Anal.**:  $C_{14}H_{20}O$  calc.: %C : 82.30 ; %H : 9.87 ; trouvé: %C : 82.14 ; %H : 10.06.

## 2.5 Synthèse des dioxolanes 113-119

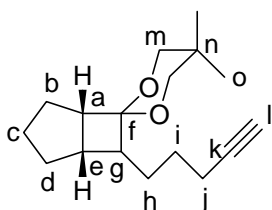
### 2.5.1 Mode opératoire général pour la synthèse des dioxolanes 113-119

A température ambiante, le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (1.5 éq.) et l'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique sont ajoutés à une solution de bicyclocétone alkylée dans le toluène (100 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, puis est refroidi à 0°C et est hydrolysé avec une solution de NaOH 10% (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g  $SiO_2$ , éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les 5,5-diméthyl-1,3-dioxolanes **113-119**.

#### 2.5.1.1 Synthèse du dioxolane 113

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **113** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>106</b>	1.638 g	9.3 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	1.452 g	13.9 mmol	
dioxolane <b>113</b>	2.100 g	8 mmol	η = 86%



dioxolane **113**  
 $C_{17}H_{26}O_2$   
 $MM = 262,387 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 liquide incolore



Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3313 ( $\equiv$ C-H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.40-3.14 (m, 5H, H-a et H-m), 2.76 (t, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, H-g), 2.12-2.04 (m, 2H, H-j), 1.95-1.30 (m, 11H, H-e et CH<sub>2</sub>), 1.78 (t, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, H-l), 1.13 (s, 3H, H-o), 0.36 (s, 3H, H-o).

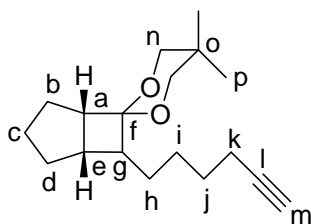
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  99.2 (C-f), 84.7 (C-l), 72.1 (C-m), 70.7 (C-m), 68.8 (C-k), 49.5 (C-a ou C-g), 44.6 (C-a ou C-g), 38.8 (C-e), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (C-n), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (C-o), 21.9 (C-o), 19.0 (CH<sub>2</sub>).

Anal.: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> calc.: %C : 77.82 ; %H : 9.99 ; trouvé: %C : 77.60 ; %H : 10.06.

### 2.5.1.2 Synthèse du dioxolane 114

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **114** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>107</b>	1.496 g	7.9 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	1.228 g	11.8 mmol	
dioxolane <b>114</b>	1.741 g	6.3 mmol	$\eta$ = 80%



dioxolane **114**  
C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 276,414 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3313 ( $\equiv$ C-H).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.58-3.27 (m, 5H, H-a et H-n), 2.79 (t, 1H,  $J$  = 6.5 Hz, H-g), 2.18 (td, 2H,  $J$  = 5.3, 1.9 Hz, H-k), 1.91 (t, 1H,  $J$  = 1.9 Hz, H-m), 1.80-1.25 (m, 13H, H-e et CH<sub>2</sub>), 1.16 (s, 3H, H-p), 0.72 (s, 3H, H-p).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  99.1 (C-f), 84.8 (C-m), 72.2 (C-n), 70.5 (C-n), 67.9 (C-l), 49.3 (C-a ou C-g), 44.1 (C-a ou C-g), 38.6 (C-e), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (C-o), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (C-p), 22.1 (C-p), 18.4 (CH<sub>2</sub>).

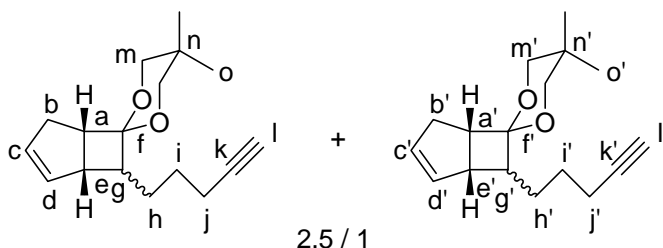
Anal.: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> calc.: %C : 78.21 ; %H : 10.21 ; trouvé: %C : 77.97 ; %H : 10.22.

### 2.5.1.3 Synthèse du dioxolane 115

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **115** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>108</b>	1.228 g	7.1 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	1.101 g	10.6 mmol	
dioxolane <b>115</b>	1.720 g	6.6 mmol	$\eta$ = 94%

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*



dioxolane **115**  
 $C_{17}H_{24}O_2$   
 $MM = 260,371 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3313 ( $\equiv C-H$ ).

**RMN  $^1H$**  ( $C_6D_6$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.79-5.74 (m, 2H, H-c ou H-d et H-c' ou H-d'), 5.70-5.66 (m, 1H, H-c ou H-d), 5.56-5.51 (m, 1H, H-c' ou H-d'), 3.37-3.20 (m, 8H, H-m et H-m'), 3.04-2.96 (m, 2H, H-a et H-a'), 2.70-2.45 (m, 4H, H-b et H-b'), 2.43-2.35 (m, 2H, H-e ou H-g et H-e' ou H-g'), 2.24-2.16 (m, 1H, H-e ou H-g), 2.05-2.00 (m, 4H, H-j et H-j'), 1.95-1.85 (m, 1H, H-e' ou H-g'), 1.77 (t, 2H,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , H-l et H-l'), 1.75-1.35 (m, 8H,  $CH_2$  et  $CH_2'$ ), 1.10 (s, 3H, H-o), 1.01 (s, 3H, H-o'), 0.46 (s, 3H, H-o'), 0.39 (s, 3H, H-o).

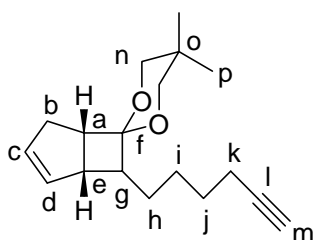
**RMN  $^{13}C$**  ( $C_6D_6$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  134.3 (C-c' ou C-d'), 134.1 (C-c ou C-d), 132.1 (C-c ou C-d), 129.8 (C-c' ou C-d'), 101.2 (C-f'), 100.3 (C-f), 84.6 (C-l et C-l'), 72.9 (C-m'), 72.3 (C-m), 71.0 (C-m'), 70.7 (C-m), 68.9 (C-k et C-k'), 55.1 (C-a), 50.5 (C-a'), 44.9 (C-e ou C-g), 43.1 (C-e ou C-g), 42.2 (C-e' ou C-g' et C-e' ou C-g'), 34.0 ( $CH_2'$ ), 33.5 ( $CH_2$ ), 30.2 (C-n et C-n'), 27.8 ( $CH_2$ ), 27.3 ( $CH_2$ ), 25.3 ( $CH_2'$  et  $CH_2'$ ), 22.7 (C-o), 22.6 (C-o'), 22.0 (C-o'), 21.9 (C-o), 18.8 (C-j et C-j').

**Anal.**:  $C_{17}H_{24}O_2$  calc.: %C : 78.42 ; %H : 9.29 ; trouvé: %C : 78.36 ; %H : 9.30.

#### 2.5.1.4 Synthèse du dioxolane 116

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **116** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>109</b>	1.019 g	5.4 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	0.846 g	8.1 mmol	
dioxolane <b>116</b>	1.256 g	4.6 mmol	$\eta = 85\%$



dioxolane **116**  
 $C_{18}H_{26}O_2$   
 $MM = 274,398 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3313 ( $\equiv C-H$ ).

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.82-5.77 (m, 1H, H-c ou H-d), 5.72-5.69 (m, 1H, H-c ou H-d), 3.59-3.32 (m, 4H, H-n), 3.03 (td, 1H,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , H-a), 2.55-2.50 (m, 3H, H-b et H-e ou H-g), 2.18 (td, 2H,  $J = 7.1, 2.7 \text{ Hz}$ , H-k), 2.04-1.95 (m, 1H, H-e ou H-g), 1.91 (t, 1H,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , H-m), 1.70-1.20 (m, 6H,  $CH_2$ ), 1.15 (s, 3H, H-p), 0.75 (s, 3H, H-p).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  133.9 (C-c ou C-d), 132.1 (C-c ou C-d), 100.2 (C-f), 84.9 (C-m), 72.5 (C-n), 70.9 (C-n), 68.2 (C-l), 55.0 (C-a), 44.6 (C-e ou C-g), 42.8 (C-e ou C-g), 33.3 ( $CH_2$ ), 30.4 (C-o), 28.7 ( $CH_2$ ), 27.6 ( $CH_2$ ), 26.9 ( $CH_2$ ), 22.7 (C-p), 22.2 (C-p), 18.5 (C-k).

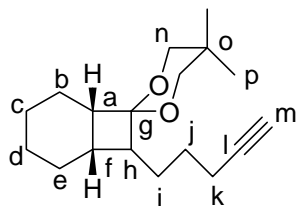
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**Anal.:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> calc.: %C : 78.79 ; %H : 9.55 ; trouvé: %C : 78.75 ; %H : 9.52.

### 2.5.1.5 Synthèse du dioxolane 117

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **117** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>110</b>	0.079 g	0.42 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	0.065 g	0.62 mmol	
dioxolane <b>117</b>	0.103 g	0.38 mmol	η = 90%



dioxolane **117**  
C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 276,414 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 (≡C—H).

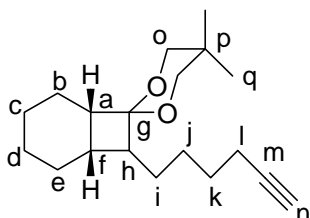
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.60-3.23 (m, 4H, H-n), 2.52-2.44 (m, 1H, H-h), 2.25-1.99 (m, 3H, H-a et H-k), 1.92 (t, 1H, J = 2.6 Hz, H-m), 1.80-1.25 (m, 11H, CH<sub>2</sub> et H-f), 1.20-1.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.97 (s, 3H, H-p), 0.93 (s, 3H, H-p).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 101.2 (C-g), 85.1 (C-m), 72.2 (C-n), 71.9 (C-n), 68.1 (C-l), 45.6 (C-a ou C-h), 40.8 (C-a ou C-h), 35.0 (C-e), 31.3 (C-f), 30.1 (C-o), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (C-p), 22.6 (C-p), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (C-k).

### 2.5.1.6 Synthèse du dioxolane 118

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **118** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>111</b>	0.425 g	2.1 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	0.325 g	3.1 mmol	
dioxolane <b>118</b>	0.519 g	1.8 mmol	η = 86%



dioxolane **118**  
C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 290,440 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3313 (≡C—H).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 3.58-3.22 (m, 4H, H-o), 2.58-2.44 (m, 1H, H-h), 2.26-1.98 (m, 3H, H-a et H-l), 1.91 (t, 1H, J = 2.7 Hz, H-n), 1.80-1.20 (m, 15H, CH<sub>2</sub> et H-f), 0.96 (s, 3H, H-q), 0.92 (s, 3H, H-q).

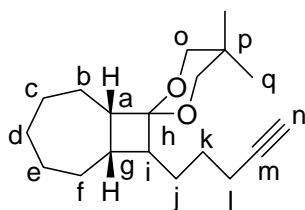
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 101.2 (C-g), 85.0 (C-n), 72.2 (C-o), 71.9 (C-o), 68.1 (C-m), 45.6 (C-a ou C-h), 40.8 (C-a ou C-h), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (C-f), 30.1 (C-p), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (C-q), 22.6 (C-q), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (C-l).

### 2.5.1.7 Synthèse du dioxolane 119

Le 5,5-diméthyl-1,3-dioxolane **119** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

bicyclocétone alkylée <b>112</b>	0.434 g	2.1 mmol	
2,2-diméthylpropane-1,3-diol	0.332 g	3.2 mmol	
dioxolane <b>112</b>	0.586 g	2.0 mmol	η = 95%



dioxolane **119**  
C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 290,447 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3313 (≡C-H).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 3.64-3.32 (m, 4H, H-o), 2.51 (td, 1H, J = 9.3, 3.1 Hz, H-i), 2.35-2.25 (m, 1H, H-a), 1.92 (t, 1H, J = 2.8 Hz, H-n), 1.90-0.90 (m, 17H, CH<sub>2</sub> et H-g), 1.09 (s, 3H, H-q), 0.77 (s, 3H, H-q).

**Anal.:** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> calc.: %C : 78.57 ; %H : 10.41 ; trouvé: %C : 78.01 ; %H : 10.64.

## 2.6 Synthèse des ω-cétoesters acétyléniques 120-126

### 2.6.1 Mode opératoire général pour la synthèse des ω-cétoesters acétyléniques 120-126

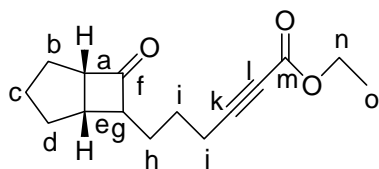
A -78°C, le *n*-butyllithium (1.5 éq.) est ajouté au goutte à goutte à une solution de dioxolane (1 éq.) dans le THF distillé (100 mL). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (2 éq.). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (20 mL) et le THF est éliminé à l'évaporateur rotatif (25°C, 15 mm Hg). Le brut ainsi obtenu est repris avec un mélange éther / HBF<sub>4</sub> (100 mL / 30 mL), puis chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les ω-cétoesters acétyléniques **120-126**.

#### 2.6.1.1 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 120

L'ω-cétoester acétylénique **120** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

dioxolane <b>113</b>	1.958 g		7.5 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		6.05 mL	8.9 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.620 g	1.42 mL	15 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		24 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>120</b>	1.248 g		5 mmol	η = 67%



ω-cétoester acétylénique **120**  
 $C_{15}H_{20}O_3$   
 MM = 248,318 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2241 (C≡C), 1775 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

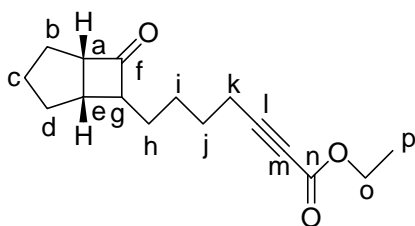
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-n), 3.51-3.44 (m, 1H, H-a), 2.60-2.50 (m, 2H, H-e et H-g), 2.33 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, H-j), 1.95-1.50 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-o).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 216.8 (C-f), 153.9 (C-m), 88.6 (C-l), 73.7 (C-k), 63.4 (C-a ou C-g), 62.0 (C-a ou C-g), 62.0 (C-n), 36.5 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (C-j), 14.2 (C-o).

### 2.6.1.2 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique **121**

L'ω-cétoester acétylénique **121** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>114</b>	1.355 g		4.9 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		5.02 mL	5.9 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.064 g	0.93 mL	9.8 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		16 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>121</b>	0.772 g		3 mmol	η = 60%



ω-cétoester acétylénique **121**  
 $C_{16}H_{22}O_3$   
 MM = 262,344 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2240 (C≡C), 1773 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-o), 3.46 (td, 1H, *J* = 9.5, 2.9 Hz, H-a), 2.60-2.47 (m, 2H, H-e et H-g), 2.33 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, H-k), 1.90-1.40 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-p).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 217.3 (C-f), 153.1 (C-n), 89.1 (C-m), 73.5 (C-l), 63.8 (C-a ou C-g), 62.0 (C-a ou C-g), 61.9 (C-o), 36.6 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (C-k), 14.2 (C-p).

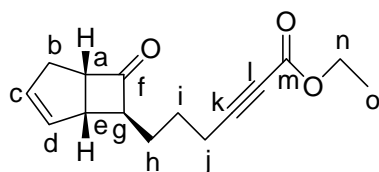
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**Anal.:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.25 ; %H : 8.45 ; trouvé: %C : 73.09 ; %H : 8.46.

### 2.6.1.3 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique **122**

L'ω-cétoester acétylénique **122** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>115</b>	1.580 g		6.1 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.3M dans hexane)		11.4 mL	18.2 mmol	
chloroformiate d'éthyle	2.634 g	2.31 mL	24.3 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		2 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>122</b>	1.127 g		4.6 mmol	η = 75%



(-) pol / (+) pol  
3 / 1

ω-cétoester acétylénique **122** (-) polaire

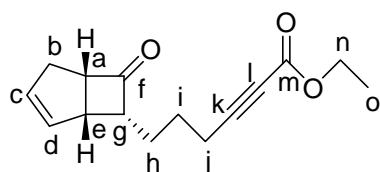
C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 246,302 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2238 (C≡C), 1770 (C=O, cétone), 1705 (C=O, ester).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 5.86-5.83 (m, 1H, H-d), 5.80-5.73 (m, 1H, H-c), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-n), 3.85-3.77 (m, 1H, H-a), 3.18-3.10 (m, 1H, H-e), 2.83-2.78 (m, 1H, H-g), 2.70-2.40 (m, 2H, H-b), 2.35 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, H-j), 1.85-1.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-o).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 215.8 (C-f), 153.8 (C-m), 132.6 (C-d), 132.2 (C-c), 88.4 (C-k), 73.8 (C-l), 67.2 (C-g), 62.0 (C-n), 59.4 (C-a), 43.6 (C-e), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C-j), 14.1 (C-o).

**Anal.:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.15 ; %H : 7.37 ; trouvé: %C : 73.12 ; %H : 7.46.



(-) pol / (+) pol  
3 / 1

ω-cétoester acétylénique **122** (+) polaire

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 246,302 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2240 (C≡C), 1777 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 5.88-5.82 (m, 1H, H-d), 5.78-5.73 (m, 1H, H-c), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-n), 3.90-3.76 (m, 1H, H-a), 3.64-3.56 (m, 1H, H-e), 3.48-3.40 (m, 1H, H-g), 2.70-2.40 (m, 2H, H-b), 2.40-2.25 (m, 2H, H-j), 1.85-1.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-o).

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

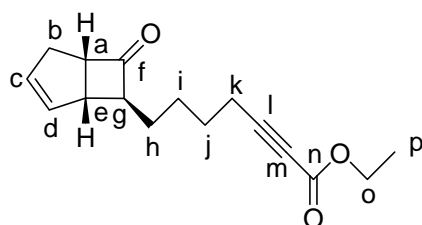
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 215.0 (C-f), 153.8 (C-m), 132.3 (C-d), 129.4 (C-c), 88.7 (C-k), 73.6 (C-l), 64.2 (C-g), 61.9 (C-n), 59.5 (C-a), 42.2 (C-e), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (C-j), 14.1 (C-o).

**Anal.:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.15 ; %H : 7.37 ; trouvé: %C : 73.12 ; %H : 7.46.

### 2.6.1.4 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique **123**

L'ω-cétoester acétylénique **123** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>116</b>	1.487 g		5.4 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.2M dans hexane)		6.89 mL	8.1 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.176 g	1.03 mL	10.8 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		2 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>123</b>	0.960 g		3.7 mmol	η = 68%



(-) pol / (+) pol  
6 / 1

ω-cétoester acétylénique **123** (-) polaire

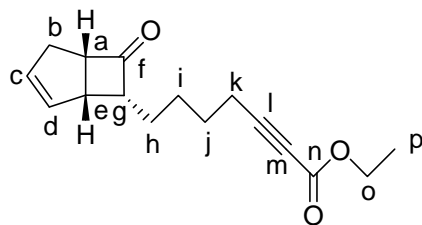
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 260,328 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2240 (C≡C), 1770 (C=O, cétone), 1716 (C=O, ester).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 5.86-5.82 (m, 1H, H-d), 5.77-5.72 (m, 1H, H-c), 4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-o), 3.87-3.80 (m, 1H, H-a), 3.15-3.10 (m, 1H, H-e), 2.83-2.77 (m, 1H, H-g), 2.71-2.45 (m, 2H, H-b), 2.34 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-k), 1.75-1.45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-p).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 216.3 (C-f), 153.9 (C-n), 132.7 (C-d), 132.0 (C-c), 88.9 (C-l), 73.5 (C-m), 67.7 (C-g), 61.9 (C-o), 59.3 (C-a), 43.7 (C-e), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C-k), 14.2 (C-p).

**Anal.:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.82 ; %H : 7.74 ; trouvé: %C : 73.70 ; %H : 7.77.



(-) pol / (+) pol  
6 / 1

ω-cétoester acétylénique **123** (+) polaire

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 260,328 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2239 (C≡C), 1778 (C=O, cétone), 1712 (C=O, ester).

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 5.85-5.79 (m, 1H, H-d), 5.73-5.68 (m, 1H, H-c), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-o), 3.80-3.70 (m, 1H, H-a), 3.60-3.50 (m, 1H, H-e), 3.45-3.35 (m, 1H, H-g), 2.65-2.30 (m, 2H, H-b), 2.30 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, H-k), 1.70-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-p).

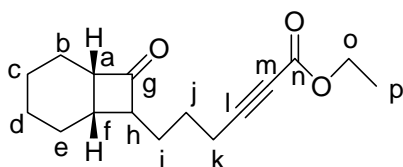
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 215.4 (C-f), 153.8 (C-n), 135.0 (C-d), 129.5 (C-c), 89.0 (C-l), 74.4 (C-m), 64.7 (C-g), 61.8 (C-o), 59.4 (C-a), 42.1 (C-e), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (C-k), 14.1 (C-p).

**Anal.:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.82 ; %H : 7.74 ; trouvé: %C : 73.70 ; %H : 7.77.

### 2.6.1.5 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 124

L'ω-cétoester acétylénique **124** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>117</b>	0.125 g		0.45 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		1.60 mL	2.0 mmol	
chloroformiate d'éthyle	0.294 g	0.26 mL	2.7 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		6 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>124</b>	0.64 g		0.24 mmol	η = 54%



ω-cétoester acétylénique **124**  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 262,344 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2240 (C≡C), 1775 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-o), 3.19 (tdd, 1H, *J* = 7.5, 2.0 Hz, H-a), 3.02-2.93 (m, 1H, H-h), 2.34 (td, 2H, *J* = 6.8, 1.6 Hz, H-k), 2.12-2.08 (m, 1H, H-f), 1.99-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.60 (m, 7H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-p).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 212.8 (C-g), 153.9 (C-n), 88.6 (C-l), 64.2 (C-m), 62.4 (C-a ou C-h), 62.0 (C-o), 53.6 (C-a ou C-h), 29.3 (C-f), 29.2 (C-e), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (C-k), 14.2 (C-p).

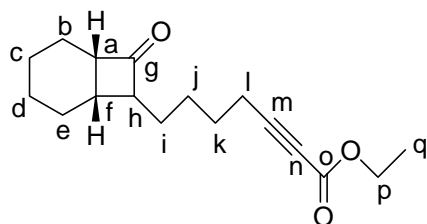
### 2.6.1.6 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 125

L'ω-cétoester acétylénique **125** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>118</b>	0.374 g		1.29 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		1.58 mL	1.9 mmol	
chloroformiate d'éthyle	0.279 g	0.25 mL	2.6 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		5 mL		
ω-cétoester acétylénique <b>125</b>	0.120 g		0.43 mmol	η = 34%



Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



$\omega$ -cétoester acétylénique **125**  
 C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 276,371 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2240 (C≡C), 1774 (C=O, cétone), 1714 (C=O, ester).

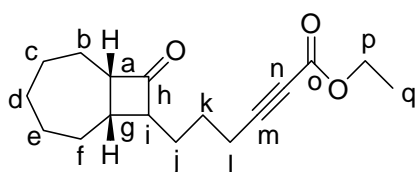
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-p), 3.16 (td, 1H, *J* = 7.3, 2.4 Hz, H-h), 3.05-2.90 (m, 1H, H-a), 2.33 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, H-l), 2.20-2.05 (m, 1H, H-f), 2.00-1.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.20 (m, 13H, CH<sub>2</sub>), (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-q).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.3 (C-g), 153.9 (C-o), 89.0 (C-m), 73.5 (C-n), 62.8 (C-a ou C-h), 61.9 (C-p), 53.5 (C-a ou C-h), 29.4 (C-e), 29.3 (C-f), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C-l), 14.2 (C-q).

### 2.6.1.7 Synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 126

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **126** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

dioxolane <b>119</b>	0.529 g		1.8 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		6.30 mL	8.2 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.186 g	1.04 mL	10.9 mmol	
HBF <sub>4</sub> (50% aq.)		5 mL		
$\omega$ -cétoester acétylénique <b>126</b>	0.287 g		1.0 mmol	$\eta$ = 57%



$\omega$ -cétoester acétylénique **126**  
 C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 276,376 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2239 (C≡C), 1774 (C=O, cétone), 1716 (C=O, ester).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.21 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-p), 3.50-3.10 (m, 1H, H-a ou H-i), 2.70-2.80 (m, 1H, H-a ou H-i), 2.33 (m, 2H, H-l), 2.07-1.95 (m, 1H, H-g), 1.90-1.35 (m, 14H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-q).

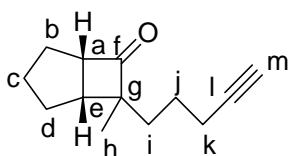
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  215.3 (C-h), 153.9 (C-o), 88.6 (C-m), 73.7 (C-n), 62.8 (C-a ou C-i), 62.0 (C-p), 61.5 (C-a ou C-i), 37.1 (C-g), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (C-l), 14.2 (C-q).

Anal.: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 73.88 ; %H : 8.75 ; trouvé: %C : 73.86 ; %H : 9.06.

## 2.7 Synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 155

### 2.7.1 Mode opératoire pour la synthèse de la bicyclocétone alkylée 152

A température ambiante, le *t*-BuOK (0.684 g, 6.1 mmol, 1.5 éq.) est ajouté par petites portions à une solution de bicyclocétone **92** (0.505 g, 4.1 mmol, 1 éq.) et de iodopentyne **24** (1.184 g, 6.1 mmol, 1.5 éq.) dans 8 mL de DMF contenant quelques pierres ponce, puis le milieu réactionnel est soumis aux micro-ondes pendant 15 secondes. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution de HCl 10% (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 1/99 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler la bicyclocétone alkylée **152** (0.441 g, 2.3 mmol,  $\eta$  = 57%).



bicyclocétone alkylée **152**  
C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O  
MM = 190,281 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1771 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.63 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-a), 2.56 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-e), 2.19 (td, 2H, *J* = 6.8, 2.6 Hz, H-k), 1.95 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, H-m), 1.90-1.30 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (s, 3H, H-h).

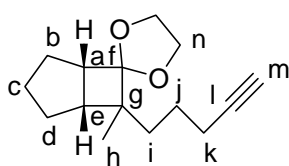
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  221.0 (C-f), 84.0 (C-m), 68.9 (C-l), 63.1 (C-g), 61.6 (C-a), 40.8 (C-e), 37.5 (C-i), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (C-k), 13.0 (C-h).

Anal.: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O calc.: %C : 82.06 ; %H : 9.54 ; trouvé: %C : 81.94 ; %H : 9.70.

### 2.7.2 Mode opératoire pour la synthèse du dioxolane 154

A température ambiante, l'éthylène glycol (1 mL, 18.1 mmol, 50 éq.), l'orthoformiate d'éthyle (0.07 mL, 0.40 mmol, 1.1 éq.) et le tetrabutylammonium tribromide (0.002 g, 0.004 mmol, 0.01 éq.) sont ajoutés à la bicyclocétone alkylée **152** (0.069 g, 0.36 mmol, 1 éq.), puis le milieu réactionnel est agité 45 minutes à température ambiante. L'orthoformiate d'éthyle (3 éq.) et le Bu<sub>4</sub>NBr<sub>3</sub> (0.1 éq.) sont alors rajoutés. Le milieu est agité à température ambiante toute la nuit puis est chauffé à 80°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dioxolane **154** (0.073 g, 0.31 mmol,  $\eta$  = 86%).

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



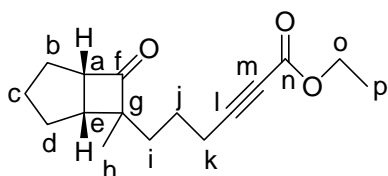
dioxolane **154**  
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 234,334 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  3.86-3.70 (m, 4H, H-n), 2.88 (t, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, H-a), 2.23-2.15 (m, 2H, H-k), 2.10 (td, 1H,  $J$  = 8.6, 1.3 Hz, H-e), 1.95 (t, 1H,  $J$  = 2.6 Hz, H-m), 1.80-1.25 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 0.82 (s, 3H, H-h).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  110.9 (C-f), 85.0 (C-m), 68.2 (C-l), 65.0 (C-n), 64.0 (C-n), 49.0 (C-a), 48.4 (C-g), 40.8 (C-e), 37.9 (C-i), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (C-k), 13.7 (C-h).

### 2.7.3 Mode opératoire pour la synthèse de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155**

A -78°C, le *n*-butyllithium (0.60 mL, 0.79 mmol, 3 éq.) est ajouté au goutte à goutte à une solution de dioxolane **154** (0.062 g, 0.26 mmol, 1 éq.) dans le THF distillé (8 mL). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (0.10 mL, 1.1 mmol, 4 éq.). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, du chloroformiate d'éthyle (4 éq.) est rajouté. Après 2 heures d'agitation supplémentaires à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (5 mL) et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut ainsi obtenu est repris avec un mélange THF / HCl 10% (5 mL / 2 mL), puis agité à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155** (0.042 g, 0.16 mmol,  $\eta$  = 61%).



$\omega$ -cétoester acétylénique **155**  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 262,344 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

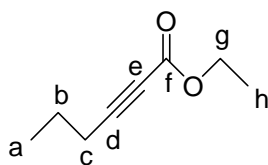
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.20 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, H-o), 3.63 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-a), 2.54 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-e), 2.37-2.28 (m, 2H, H-k), 2.05-1.30 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, H-p), 0.92 (s, 3H, H-h).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  220.6 (C-f), 153.8 (C-n), 88.5 (C-l), 73.8 (C-m), 63.0 (C-g), 62.0 (C-o), 61.6 (C-a), 40.9 (C-e), 37.5 (C-i), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (C-k), 14.1 (C-h ou C-p), 13.0 (C-h ou C-p).

## 2.8 Synthèse de l'hexynoate d'éthyle 141

### 2.8.1 Mode opératoire pour la synthèse de l'hexynoate d'éthyle 141

A -78°C, le *n*-butyllithium (40.8 mL, 59.9 mmol, 1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte à une solution de pentyne (3.400 g, 4.92 mL, 50 mmol, 1 éq.) dans le THF distillé (100 mL). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 15 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (1.621 g, 1.43 mL, 14.9 mmol, 2 éq.). Après 3 heures d'agitation toujours à -78°C, le milieu est hydrolysé avec du HCl 2N jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 20 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (75 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'hexynoate d'éthyle **141** (4.327 g, 30.8 mmol,  $\eta$  = 62%).



hexynoate d'éthyle **141**  
C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
MM = 140,182 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2231 (C≡C), 1709 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.91 (q, 2H,  $J$  = 7.11 Hz, H-g), 1.73 (t, 2H,  $J$  = 6.96 Hz, H-c), 1.14 (sextuplet, 2H,  $J$  = 7.20 Hz, H-b), 0.88 (t, 3H,  $J$  = 7.14 Hz, H-h), 0.67 (t, 3H,  $J$  = 7.32 Hz, H-a).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  153.83 (C-f), 88.56 (C-d), 74.51 (C-e), 61.41 (C-g), 21.23 (C-b), 20.36 (C-c), 13.95 (C-a), 13.27 (C-h).

## 3 Traitement des $\omega$ -cétoesters acétyléniques aliphatiques et de l'hexynoate d'éthyle 141 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

### 3.1 Mode opératoire général pour le traitement des $\omega$ -cétoesters acétyléniques aliphatiques et de l'hexynoate d'éthyle 141 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

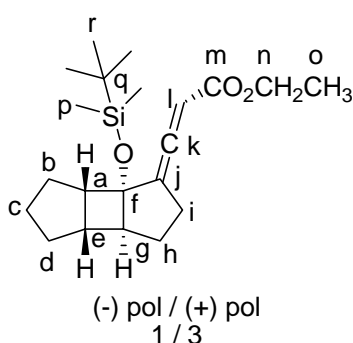
A température ambiante, la triéthylamine (5 éq.) est ajoutée à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** (1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (3 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 3 heures. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.5 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 1 heure supplémentaire à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) puis à l'éther (5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut

réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de Florisil (15 g Florisil, éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les produits correspondants.

### 3.1.1 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir les dérivés tricycliques **128** et les dérivés spiraniques **129** :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>120</b>	0.089 g		0.36 mmol	
triéthylamine	0.182 g	0.26 mL	1.8 mmol	
TBSOTf	0.228 g	0.20 mL	0.86 mmol	
dérivés tricycliques <b>128</b>	0.044 g		0.12 mmol	$\eta = 35\%$
dérivés spiraniques <b>129</b>	0.031 g		0.12 mmol	$\eta = 36\%$

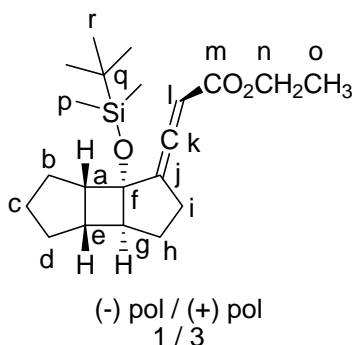


dérivé tricyclique **128** (-) polaire  
C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 362,578 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1962 (C=C=C), 1721 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.62 (dd, 1H,  $J = 5.1, 2.4$  Hz, H-l), 4.17 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB} = 10.7$  Hz,  $J_{AX} = 7.1$  Hz,  $J_{BX} = 7.1$  Hz,  $\Delta\nu = 12.1$  Hz,  $\partial_A = 4.13$  ppm,  $\partial_B = 4.21$  ppm, H-n), 2.94 (dddd, 1H,  $J = 12.2, 7.5, 2.4$  Hz, H-e), 2.78 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-a ou H-g), 2.68 (dd, 1H,  $J = 15.9, 7.9$  Hz, H-a ou H-g), 2.16-1.96 (m, 4H, H-i et CH<sub>2</sub>), 1.75-1.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-o), 0.88 (s, 9H, H-r), 0.06 (s, 3H, H-p), 0.00 (s, 3H, H-p).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  206.8 (C-k), 167.0 (C-m), 117.1 (C-j), 91.2 (C-l), 82.7 (C-f), 60.7 (C-n), 52.6 (C-a ou C-g), 49.9 (C-a ou C-g), 37.3 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-r), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (C-q), 14.4 (C-o), -2.7 (C-p), -2.9 (C-p).



dérivé tricyclique **128** (+) polaire  
C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 362,578 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1962 (C=C=C), 1721 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.65 (dd, 1H,  $J = 4.9, 2.4$  Hz, H-l), 4.15 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB} = 10.4$  Hz,  $J_{AX} = 7.1$  Hz,  $J_{BX} = 7.1$  Hz,  $\Delta\nu = 30.6$  Hz,  $\partial_A = 4.1$  ppm,  $\partial_B = 4.2$  ppm, H-n), 3.01-2.87 (m, 1H, H-e), 2.78 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-a ou H-g), 2.64 (dd, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-a ou H-g), 2.15-1.91 (m,

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

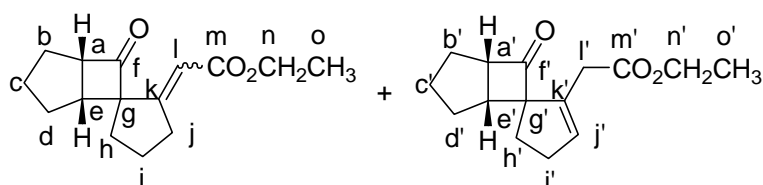
4H, H-i et CH<sub>2</sub>), 1.75-1.34 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-o), 0.86 (s, 9H, H-r), 0.14 (s, 3H, H-p), 0.12 (s, 3H, H-p).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 205.5 (C-k), 166.1 (C-m), 117.1 (C-j), 90.8 (C-l), 82.3 (C-f), 60.6 (C-n), 52.2 (C-a ou C-g), 49.9 (C-a ou C-g), 37.6 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-r), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-q), 14.5 (C-o), -2.5 (C-p), -3.5 (C-p).

La représentation MERCURY du dérivé tricyclique **128** (+) polaire a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans l'hexane.

**Données cristallographiques :**

Formula	:	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> Si
Molecular weight	:	362.57
Crystal system	:	triclinic
Space group	:	P -1
a (Å)	:	8.0610(7)
b (Å)	:	10.1190(11)
c (Å)	:	13.4600(13)
α (deg)	:	80.535(7)
β (deg)	:	82.113(7)
γ (deg)	:	85.610(4)
V (Å <sup>3</sup> )	:	1071.09(18)
Z	:	2
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.16 * 0.14 * 0.06
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,124
F000	:	396
μ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.125
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoKα graphite monochromated
Diffractometer	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-9,11 / -14,13 / -18,18
Theta limits (deg)	:	3.15 / 30.07
Number of data meas.	:	6254
Number of data with I > 2 σ(I)	:	3313
Number of variables	:	226
R	:	0.1419
Rw	:	0.1595
GOF	:	1.025
Largest peak in final difference (e <sup>4</sup> Å <sup>-3</sup> )	:	1.025



dérivés spiraniques **129**  
 C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 248,318 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

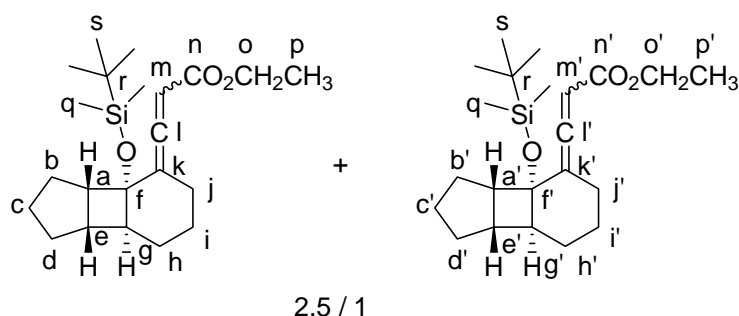
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 5.86 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-l), 5.68 (t, 1H, *J* = 2 Hz, H-j') 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-n'), 4.12 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-n), 3.25-3.15 (m, 1H, H-a'), 3.08 (ABX syst, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.3 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 3.5 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 2.2 Hz, Δ*v* = 66.4 Hz, δ<sub>A</sub> = 2.97 ppm, δ<sub>B</sub> = 3.19 ppm, H-l'), 2.95-2.85 (m, 1H, H-a), 2.60-1.50 (m, 24H, H-e, H-e' et CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-o), 1.17 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-o').

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 220.1 (C-f'), 216.7 (C-f), 171.1 (C-m'), 165.9 (C-k ou C-m), 165.7 (C-k ou C-m), 135.9 (C-j'), 131.3 (C-k'), 118.0 (C-l), 73.7 (C-g'), 71.8 (C-g), 64.9 (C-a), 64.1 (C-a'), 61.0 (C-n), 60.0 (C-n'), 43.8 (C-e), 42.7 (C-e'), 38.8 (CH<sub>2</sub>'), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>'), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>'), 28.9 (CH<sub>2</sub>'), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>'), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>'), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (C-o), 14.3 (C-o').

### 3.1.2 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique **121** par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L'ω-cétoester acétylénique **121** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le mélange contenant les dérivés tricycliques **159**, l'éther d'énol silylé **160** et l'acétal silylé de cétène **161**, ainsi que les dérivés spiraniques **162** :

ω-cétoester acétylénique <b>121</b>	0.110 g		0.42 mmol	
triéthylamine	0.106 g	0.15 mL	1.05 mmol	
TBSOTf	0.133 g	0.50 mL	0.50 mmol	
mélange <b>159</b> , <b>160</b> et <b>161</b>	0.130 g		0.34 mmol	η = 82%
dérivés spiraniques <b>162</b>	0.017 g		0.06 mmol	η = 15%



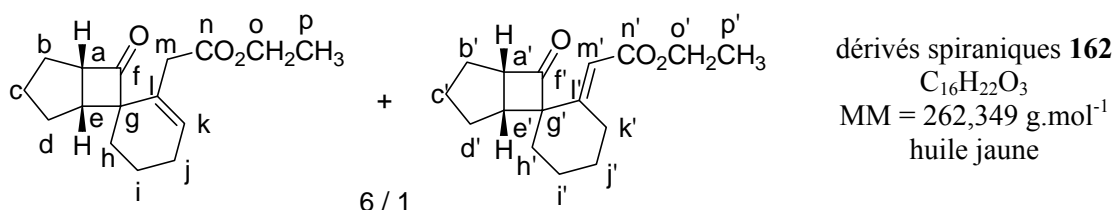
dérivés tricycliques **159**  
 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si  
 MM = 376,613 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1959 (C=C=C), 1716 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 5.71 (dd, 1H, *J* = 3.1 Hz, H-m'), 5.49 (dd, 1H, *J* = 3.6 Hz, H-m), 4.25-4.05 (m, 4H, H-o et H-o'), 3.25-1.45 (m, 30H, CH<sub>2</sub>), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-p), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-p'), 0.90 (s, 9H, H-s), 0.88 (s, 9H, H-s'), 0.16 (s, 3H, H-q'), 0.12 (s, 3H, H-q), 0.04 (s, 3H, H-q'), 0.01 (s, 3H, H-q).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 211.1 (C-l), 166.4 (C-n), 112.2 (C-k), 95.4 (C-f), 88.8 (C-m), 60.7 (C-o), 49.7 (C-a ou C-g), 47.4 (C-a ou C-g), 36.4 (C-e), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (C-s), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-r), 14.4 (C-p), -3.4 (C-q), -3.9 (C-q).

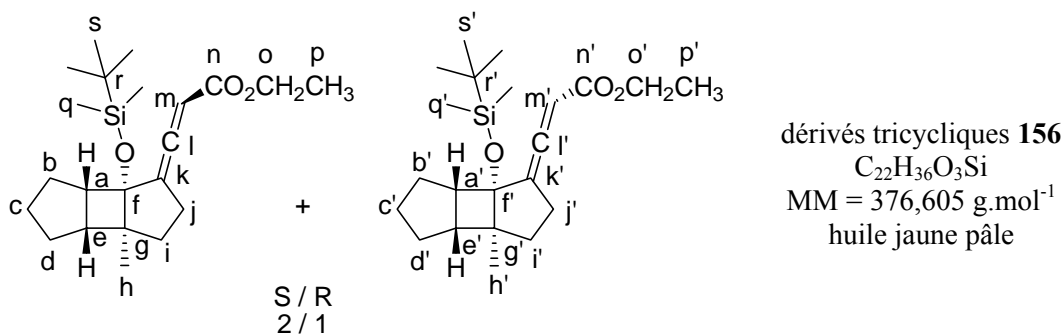
Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.67 (t, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-m'), 5.59 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-k) 4.27-4.10 (m, 4H, H-o et H-o'), 3.50-1.40 (m, 32H, CH et CH<sub>2</sub>), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-p'), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, H-p).

### 3.1.3 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **155** par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

A température ambiante, la triéthylamine (0.087 g, 0.12 mL, 0.86 mmol, 5 éq.) est ajoutée à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **155** (0.045 g, 0.17 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (0.136 g, 0.12 mL, 0.51 mmol, 3 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. La NEt<sub>3</sub> (5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (3 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 3 heures supplémentaires à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) puis à l'éther (5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de Florisil (15 g Florisil, éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés tricycliques **156** (0.020 g, 0.05 mmol,  $\eta = 33\%$ ) et l'adduit de Michaël **157** (0.011 g, 0.04 mmol,  $\eta = 30\%$ ).



**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1963 (C=C=C), 1717 (C=O).

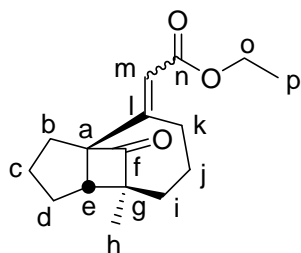
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.69 (dd, 1H,  $J = 3.3$  Hz, H-m), 5.59 (dd, 1H,  $J = 3.3$  Hz, H-m'), 4.21-4.09 (m, 4H, H-o et H-o'), 2.87-2.46 (m, 4H, H-a, H-a', H-e et H-e'), 2.18-1.24 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz, H-p), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-p'), 0.93 (s, 3H, H-h'), 0.92 (s, 3H, H-h), 0.89 (s, 9H, H-s), 0.88 (s, 9H, H-s'), 0.18 (s, 3H, H-q'), 0.09 (s, 3H, H-q'), 0.07 (s, 3H, H-q), 0.05 (s, 3H, H-q).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  207.1 (C-l), 205.5 (C-l'), 166.6 (C-n), 166.2 (C-n'), 116.8 (C-k), 116.6 (C-k'), 90.9 (C-m), 90.4 (C-m'), 84.9 (C-f), 84.0 (C-f'), 60.7 (C-o'), 60.7 (C-o), 51.8 (C-g), 51.5 (C-g'), 50.1 (C-a), 49.9 (C-a'), 44.3 (C-e'), 44.0 (C-e), 42.8 (C-i'), 42.8 (C-i), 31.6 (CH<sub>2</sub>'), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>'), 26.3 (C-s et C-s'), 19.1 (C-r'),



*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

19.1 (C-r), 16.5 (C-h), 16.5 (C-h'), 14.5 (C-p'), 14.4 (C-p), -2.2 (C-q'), -2.3 (C-q), -3.0 (C-q), -3.1 (C-q').



adduit de Michaël **157**  
 $C_{16}H_{22}O_3$   
 $MM = 262,344 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile jaune pâle

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 1774 (C=O, cétone), 1724 (C=O, ester).

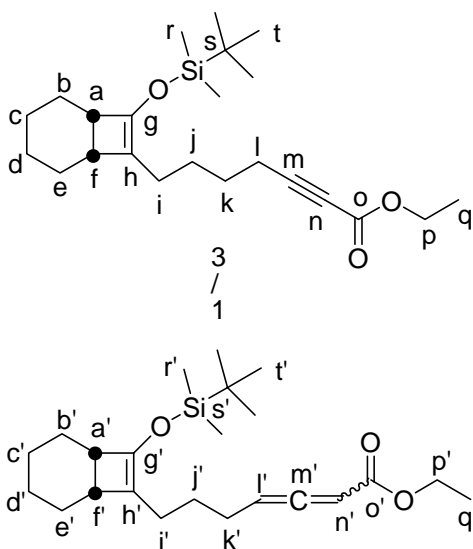
**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.78 (s, 1H, H-m), 4.22-4.10 (m, 2H, H-o), 2.80-2.60 (m, 2H, H-k), 2.37-2.23 (m, 2H, H-b), 1.95-1.85 (m, 1H, H-e), 1.80-1.40 (m, 8H, H-c, H-d, H-i et H-j), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , H-p), 1.02 (s, 3H, H-h).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  218.1 (C-f), 174.4 (C-n), 163.8 (C-l), 117.6 (C-m), 64.6 (C-a), 60.7 (C-o), 58.8 (C-g), 46.5 ( $CH_2$ ), 38.6 ( $CH_2$ ), 36.1 (C-e), 31.1 ( $CH_2$ ), 27.0 ( $CH_2$ ), 26.7 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $CH_2$ ), 15.5 (C-h), 14.3 (C-p).

### 3.1.4 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique **125** par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L'ω-cétoester acétylénique **125** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le mélange contenant les éthers d'énol silylés **164** :

ω-cétoester acétylénique <b>125</b>	0.130 g		0.47 mmol	
triéthylamine	0.119 g	0.17 mL	1.18 mmol	
TBSOTf	0.149 g	0.13 mL	0.56 mmol	
éthers d'énol silylés <b>164</b>	0.183 g		0.47 mmol	$\eta = \text{quant.}$



éthers d'énol silylés **164**  
 $C_{23}H_{38}O_3Si$   
 $MM = 390,632 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile jaune pâle

**RMN <sup>1</sup>H** ( $C_6D_6$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.69 (q, 1H,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ , H-n'), 5.29 (dq, 1H,  $J = 6.9, 1.6 \text{ Hz}$ , H-l'), 4.03 (dq, 2H,  $J = 6.9, 0.9 \text{ Hz}$ , H-p'), 3.91 (dq, 2H,  $J = 7.1, 0.9 \text{ Hz}$ , H-p), 2.32 (m, 8H, H-a, H-f, H-l, H-a', H-f' et H-k'), 2.05-1.80 (m, 4H, H-i et H-i'), 1.70-1.25 (m, 22H,  $CH_2$  et  $CH_2'$ ), 1.00 (s, 18H,

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

H-t et H-t'), 0.87 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz, H-q et H-q'), 0.18 (s, 3H, H-r'), 0.17 (s, 3H, H-r'), 0.16 (s, 6H, H-r).

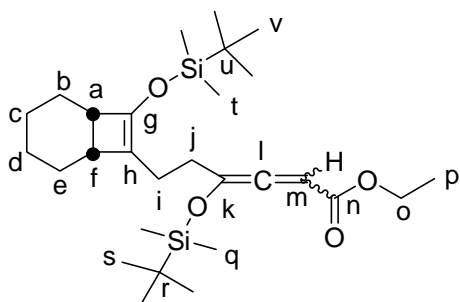
**RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 212.6 (C-m'), 166.0 (C-o'), 154.7 (C-g'), 153.8 (C-g), 140.3 (C-o), 117.4 (C-h), 111.3 (C-h'), 95.3 (C-l'), 88.8 (C-m), 88.8 (C-n'), 77.4 (C-n), 61.4 (C-p), 60.6 (C-p'), 53.6 (C-a), 53.6 (C-a'), 39.0 (C-f), 39.0 (C-f'), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>'), 28.3 (CH<sub>2</sub>'), 28.0 (CH<sub>2</sub>'), 28.0 (CH<sub>2</sub>'), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>'), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (C-t'), 25.8 (C-t), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>'), 25.5 (CH<sub>2</sub>'), 18.8 (C-s), 18.3 (C-s'), 14.3 (C-q'), 14.0 (C-q), -4.0 (C-r), -4.0 (C-r), -4.3 (C-r'), -4.6 (C-r').

**Anal.:** C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si calc.: %C : 70.72 ; %H : 9.81 ; trouvé: %C : 70.78 ; %H : 9.92.

### 3.1.5 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique **124** par un large excès de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L'ω-cétoester acétylénique **124** est mis en réaction avec le TBSOTf (9.6 éq. au total) et la NEt<sub>3</sub> (20 éq. au total) selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le produit de C-silylation **169** :

ω-cétoester acétylénique <b>124</b>	0.086 g		0.33 mmol	
triéthylamine	0.083 g	0.12 mL	0.82 mmol	
TBSOTf	0.104 g	0.09 mL	0.39 mmol	
produit de C-silylation <b>169</b>	0.133 g		0.27 mmol	η = 83%



produit de C-silylation **169**  
C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>  
MM = 490,877 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

mélange équimolaire de 2 diastéréomères

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1962 (C=C=C), 1717 (C=O).

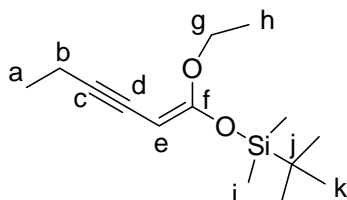
**RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 5.70-5.66 (m, 1H, H-m), 5.33 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz, H-m), 4.03 (q, 4H,  $J = 7.0$  Hz, H-o), 2.40-1.05 (m, 28H, H-a, H-f et CH<sub>2</sub>), 0.97 (s, 18H, H-s ou H-v), 1.00 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz, H-p), 0.91 (s, 18H, H-s ou H-v), 0.14 (s, 12H, H-q ou H-t), 0.01 (s, 12H, H-q ou H-t).

**RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):** δ 212.7 (C-l), 212.7 (C-l), 165.6 (C-g), 165.6 (C-g), 140.1 (C-n), 140.1 (C-n), 117.6 (C-h), 117.5 (C-h), 95.5 (C-k), 95.4 (C-k), 88.8 (C-m), 88.7 (C-m), 60.6 (C-o), 60.6 (C-o), 53.0 (C-a), 52.9 (C-a), 38.8 (C-f), 38.6 (C-f), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (C-s ou C-v), 25.9 (C-s ou C-v), 25.8 (C-s ou C-v), 25.8 (C-s ou C-v), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C-s), 18.2 (C-s), 14.3 (C-p), 14.3 (C-p), -3.3 (C-q ou C-t), -3.3 (C-q ou C-t), -3.3 (C-q ou C-t), -3.3 (C-q ou C-t), -4.0 (C-q ou C-t), -4.0 (C-q ou C-t), -4.4 (C-q ou C-t), -4.4 (C-q ou C-t).

**Anal.:** C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> calc.: %C : 68.51 ; %H : 10.27 ; trouvé: %C : 68.67 ; %H : 10.19.

### 3.1.6 Mode opératoire pour la préparation de l'acétal silylé de cétène (*E*)-142

A température ambiante, la triéthylamine (0.788 g, 1.09 mL, 7.8 mmol, 2.5 éq.) est ajoutée à une solution de pentyne estérifiée **141** (0.337 g, 3.1 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (0.988 g, 0.86 mL, 3.7 mmol, 1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante puis le milieu est hydrolysé à froid (pas plus de 15°C) avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl froide, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (15°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par distillation sous pression réduite (Eb = 15°C / 1,1.10<sup>-2</sup> torr) ce qui permet d'isoler l'acétal silylé de cétène (*E*)-**142** (0.789 g, 3.1 mmol,  $\eta$  = quant.).



acétal silylé de cétène (*E*)-**142**  
C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si  
MM = 254,446 g.mol<sup>-1</sup>  
huile orange

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2221 (C≡C), 1636 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.86 (t, 1H,  $J$  = 2.1 Hz, H-e), 3.20 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-g), 2.31 (dq, 2H,  $J$  = 7.5, 2.1 Hz, H-b), 1.12 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz, H-h), 1.08 (s, 9H, H-k), 0.83 (t, 3H,  $J$  = 6.9 Hz, H-a), 0.27 (s, 6H, H-i).

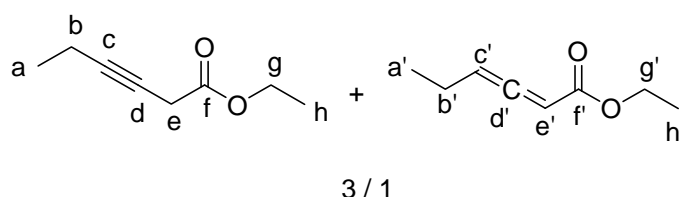
RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):  $\delta$  164.0 (C-f), 90.5 (C-c), 76.6 (C-d), 63.7 (C-g), 62.1 (C-e), 25.8 (C-k), 18.4 (C-j), 14.9 (C-h), 14.1 (C-a), 14.0 (C-b), -4.1 (C-i).

HRMS (ESI)  $m/z$  calc. C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>Si [(M+H)<sup>+</sup>] 255.454, trouvé 255.177.

### 3.1.7 Traitement de l'acétal silylé de cétène (*E*)-142 par la méthode de Conia

La silice (40-63  $\mu$ m, 250 g) et 2 gouttes d'une solution 10% aqueuse d'acide oxalique sont ajoutés à une solution d'acétal silylé de cétène (*E*)-**142** (0.060 g, 0.24 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante puis le milieu réactionnel est filtré sur célite et lavé abondamment au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler un mélange inséparable d'ester propargylique **143** et d'ester  $\alpha$ -allénique (*E*)-**142** (0.032 g, 0.23 mmol,  $\eta$  = 95%).

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*



ester propargylique **143**  
 ester α-allénique (*E*)-**142**  
 C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
 MM = 140,180 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

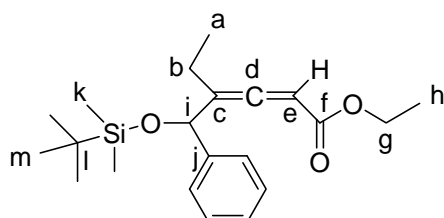
**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2256 (C≡C), 1959 (C=C=C), 1736 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 5.66 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, H-e'), 5.62-5.52 (m, 1H, H-c'), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-g ou H-g'), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-g ou H-g'), 3.23 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, H-e), 2.18 (m, 4H, H-b et H-b'), 1.27 (t, 6H, *J* = 6.9 Hz, H-h et H-h'), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-a), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-a').

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 212.2 (C-d'), 169.1 (C-f), 166.5 (C-f'), 97.2 (C-c'), 89.0 (C-c), 85.3 (C-e'), 71.0 (C-d), 61.6 (C-g'), 60.9 (C-g), 26.2 (C-b'), 21.0 (C-e), 14.4 (C-h'), 14.3 (C-h), 14.0 (C-a), 13.2 (C-a'), 12.6 (C-b).

### 3.1.8 Traitement de l'acétal silylé de cétène (*E*)-142 par le benzaldéhyde

A température ambiante, la triéthylamine (0.935 g, 1.29 mL, 9.2 mmol, 2.5 éq.) est ajoutée à une solution de pentyne estérifiée **141** (0.400 g, 3.7 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (1.173 g, 1.02 mL, 4.44 mmol, 1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante puis le milieu est placé à 0°C et le benzaldéhyde (0.470 g, 0.45 mL, 4.44 mmol, 1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu est placé à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est hydrolysé avec quelques gouttes de HCl 10% et le milieu est agité toujours à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, benzène), ce qui permet d'isoler l'ester α-allénique **145** (0.092 g, 0.25 mmol, η = 8%).



ester α-allénique **145**  
 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si  
 MM = 360,57 g.mol<sup>-1</sup>

mélange équimolaire de 2 diastéréomères

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1961 (C=C=C), 1716 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 7.56-7.22 (m, 10H, H-Ar), 5.75-5.69 (m, 2H, H-e), 5.41 (s, 1H, H-i), 5.34 (s, 1H, H-i), 4.25-4.17 (m, 4H, H-g), 2.16-1.94 (m, 4H, H-b), 1.86-1.60 (m, 6H, H-a), 1.33

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

(t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, H-h), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-h), 0.93 (s, 9H, H-m), 0.92 (s, 9H, H-m), 0.14 (s, 3H, H-k), 0.09 (s, 3H, H-k), 0.04 (s, 3H, H-k), 0.01 (s, 3H, H-k).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  210.2 (C-d), 209.9 (C-d), 166.6 (C-f), 166.4 (C-f), 142.7 (C-j), 142.3 (C-j), 128.2 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 126.2 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 115.0 (C-c), 114.4 (C-c), 90.9 (C-e), 90.0 (C-e), 75.1 (C-i), 74.9 (C-i), 60.8 (C-g), 60.7 (C-g), 25.9 (C-m), 25.9 (C-m), 19.6 (C-b), 19.1 (C-b), 18.4 (C-l), 18.4 (C-l), 14.5 (C-h), 14.5 (C-h), 11.9 (C-a), 11.8 (C-a), -4.8 (C-k), -4.8 (C-k), -5.1 (C-k), -5.2 (C-k).

## 4 Les ω-cétoesters acétyléniques de cycloalcanones condensées à un cycle aromatique

### 4.1 Synthèse des 2-méthylindanones et des 2-méthyltétralones C-alkylées 172, 173 et 175

#### 4.1.1 Mode opératoire général pour la synthèse des indanones et des tétralones C-alkylées 172, 173 et 175

---

A température ambiante, le *t*-BuOK (1.5 éq.) est ajouté par petites portions à une solution de 2-méthylindanone **170** ou de 2-méthyltétralone **171** (1 éq.) et de iodopentyne **24** ou de iodohexyne **25** (1.5 éq.) dans 8 mL de DMF contenant quelques pierres ponce, puis le milieu réactionnel est soumis au micro-ondes pendant environ 2 minutes. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution de HCl 10% (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le produit de départ, les 2-méthylindanones ou 2-méthyltétralones O-alkylées **176**, **177** et **179** et les 2-méthylindanones ou 2-méthyltétralones C-alkylées **172**, **173** et **175**.

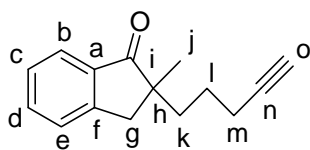
---

##### 4.1.1.1 Synthèse de la 2-méthylindanone C-alkylée 172

La 2-méthylindanone C-alkylée **172** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthylindanone <b>170</b>	1.009 g	6.9 mmol	
<i>t</i> -BuOK	1.162 g	10.4 mmol	
5-iodopentyne <b>24</b>	2.009 g	10.4 mmol	
2-méthylindanone <b>170</b>	0.114 g	0.78 mmol	$\eta = 11\%$
2-méthylindanone O-alkylée <b>176</b>	0.144 g	0.68 mmol	$\eta = 10\%$
2-méthylindanone C-alkylée <b>172</b>	1.039 g	4.9 mmol	$\eta = 71\%$

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques



2-méthylindanone C-alkylée **172**

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O  
MM = 212,287 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3313 (≡C-H), 1717 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 7.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-b), 7.57 (ddd, 1H, J = 7.5, 1.1 Hz, H-d), 7.42 (dd, 1H, J = 7.7, 0.7 Hz, H-e), 7.35 (ddd, 1H, J = 7.8, 0.9 Hz, H-c), 3.00 (syst. AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 17.2 Hz, Δν = 65.5 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.11 ppm, δ<sub>B</sub> = 2.88 ppm, H-g), 2.13 (td, 2H, J = 7.0, 2.6 Hz, H-m), 1.91 (t, 1H, J = 2.5 Hz, H-o), 1.74-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, H-j).

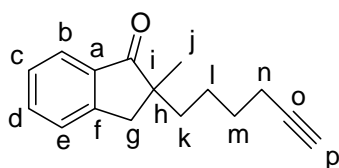
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 211.1 (C-i), 152.7 (C-a ou C-f), 136.1 (C-a ou C-f), 135.0 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 124.3 (CH-Ar), 84.1 (C-o), 68.7 (C-n), 48.8 (C-h), 40.3 (C-g), 37.5 (C-k), 24.1 (C-j), 23.9 (C-l), 18.9 (C-m).

Anal.: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O calc.: %C : 83.87 ; %H : 7.58 ; trouvé: %C : 83.56 ; %H : 7.74.

#### 4.1.1.2 Synthèse de la 2-méthylindanone C-alkylée **173**

La 2-méthylindanone C-alkylée **173** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthylindanone <b>170</b>	1.034 g	7.0 mmol	
t-BuOK	1.190 g	10.6 mmol	
6-iodohexyne <b>25</b>	2.207 g	10.6 mmol	
2-méthylindanone <b>170</b>	0.143 g	1.0 mmol	η = 14%
2-méthylindanone O-alkylée <b>177</b>	0.189 g	0.84 mmol	η = 12%
2-méthylindanone C-alkylée <b>173</b>	0.970 g	4.3 mmol	η = 61%



2-méthylindanone C-alkylée **173**

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O  
MM = 226,314 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 (≡C-H), 1713 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 7.74 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H-b), 7.59 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, H-d), 7.43 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-e), 7.36 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, H-c), 3.00 (syst. AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 17.4 Hz, Δν = 72.5 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.12 ppm, δ<sub>B</sub> = 2.88 ppm, H-g), 2.14 (td, 2H, J = 6.7, 2.6 Hz, H-n), 1.91 (t, 1H, J = 2.7 Hz, H-p), 1.70-1.25 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, H-j).

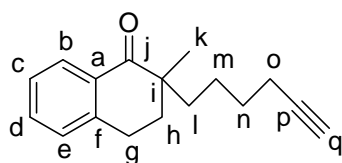
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 211.5 (C-i), 152.8 (C-a ou C-f), 136.2 (C-a ou C-f), 135.0 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 84.4 (C-p), 68.5 (C-o), 49.1 (C-h), 40.3 (C-g), 37.8 (C-k), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (C-j), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C-n).

Anal.: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O calc.: %C : 84.91 ; %H : 8.02 ; trouvé: %C : 84.79 ; %H : 7.98.

### 4.1.1.3 Synthèse de la 2-méthyltétralone C-alkylée 175

La 2-méthyltétralone C-alkylée **175** a été obtenue selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthyltétralone <b>171</b>	0.969 g	6.1 mmol	
t-BuOK	1.018 g	9.1 mmol	
6-iodohexyne <b>25</b>	1.887 g	9.1 mmol	
2-méthyltétralone <b>171</b>	0.317 g	2.0 mmol	$\eta = 32\%$
2-méthyltétralone O-alkylée <b>179</b>	0.233 g	0.97 mmol	$\eta = 16\%$
2-méthyltétralone C-alkylée <b>175</b>	0.698 g	3.0 mmol	$\eta = 50\%$



2-méthyltétralone C-alkylée **175**

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O  
MM = 240,340 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3312 ( $\equiv$ C-H), 1687 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  8.07 (dd, 1H,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, H-b), 7.45 (ddd, 1H,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, H-d), 7.29 (dd, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-c), 7.21 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-e), 2.97 (m, 2H, H-g), 2.18 (td, 2H,  $J = 6.8, 2.5$  Hz, H-o), 2.11-1.88 (m, 2H, H-h), 1.92 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-q), 1.75-1.35 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (s, 3H, H-k).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  202.6 (C-j), 143.4 (C-a ou C-f), 133.1 (CH-Ar), 131.8 (C-a ou C-f), 128.8 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 84.5 (C-q), 68.4 (C-p), 44.8 (C-i), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (C-k), 18.4 (C-o).

Anal.: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O calc.: %C : 84.96 ; %H : 8.39 ; trouvé: %C : 84.67 ; %H : 8.46.

## 4.2 Synthèse des $\omega$ -cétoesters acétyléniques **180**, **181** et **183**

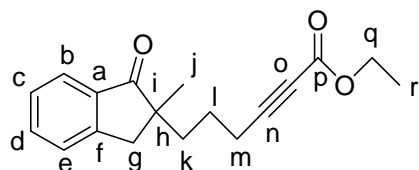
### 4.2.1 Mode opératoire général pour la préparation des $\omega$ -cétoesters acétyléniques **180**, **181** et **183**

A -78°C, le *n*-butyllithium (1.6 éq.) est ajouté d'un coup à une solution de diisopropylamine (1.7 éq.) dans le THF distillé (1M). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes, puis la 2-méthylindanonone ou 2-méthyltétralone alkylée **172**, **173** ou **175** (1 éq.) est ajoutée dans 10 mL de THF au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, le chloroformiate d'éthyle est ajouté au goutte à goutte puis le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 heure, à 0°C pendant 45 minutes puis à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu est hydrolysé avec du HCl 10% (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (28 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les  $\omega$ -cétoesters acétyléniques **180**, **181** et **183**.

#### 4.2.1.1 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 180

L'ω-cétoester acétylénique **180** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthylindanone alkylée <b>172</b>	0.552 g		2.6 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		3.20 mL	4.2 mmol	
diisopropylamine	0.447 g	0.62 mL	4.4 mmol	
chloroformiate d'éthyle	0.847 g	0.75 mL	7.8 mmol	
ω-cétoester acétylénique <b>180</b>	0.465 g		1.6 mmol	η = 63%



ω-cétoester acétylénique **180**

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 284,350 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2241 (C≡C), 1716 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 7.74 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-b), 7.59 (ddd, 1H, *J* = 7.7, 1.3 Hz, H-d), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-e), 7.37 (dd, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-c), 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-q), 3.00 (syst. AB, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 17.4 Hz, Δ*v* = 57.8 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.10 ppm, δ<sub>B</sub> = 2.90 ppm, H-g), 2.29 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-m), 1.75-1.36 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-r), 1.22 (s, 3H, H-j).

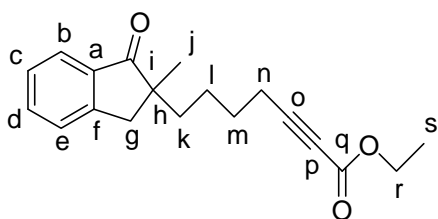
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 210.9 (C-i), 153.9 (C-p), 152.6 (C-a ou C-f), 136.0 (C-a ou C-f), 135.1 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 88.6 (C-n), 73.6 (C-o), 61.9 (C-q), 48.8 (C-h), 40.3 (C-g), 37.7 (C-k), 24.2 (C-j), 23.1 (C-l), 19.2 (C-m), 14.1 (C-r).

Anal.: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 76.03 ; %H : 7.09 ; trouvé: %C : 75.66 ; %H : 7.17.

#### 4.2.1.2 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 181

L'ω-cétoester acétylénique **181** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthylindanone alkylée <b>173</b>	0.910 g		4.0 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		5 mL	6.4 mmol	
diisopropylamine	0.692 g	0.96 mL	6.8 mmol	
chloroformiate d'éthyle	1.309 g	1.15 mL	12.1 mmol	
ω-cétoester acétylénique <b>181</b>	0.607 g		2.0 mmol	η = 51%



ω-cétoester acétylénique **181**

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 298,376 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2240 (C≡C), 1716 (C=O).



*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 7.74 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-b), 7.59 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, H-d), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H-e), 7.37 (dd, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-c), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-r), 3.00 (syst. AB, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 17.2 Hz, Δ*v* = 68.6 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.11 ppm, δ<sub>B</sub> = 2.88 ppm, H-g), 2.28 (td, 2H, *J* = 7.3, 2.0 Hz, H-n), 1.65-1.35 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-s), 1.21 (s, 3H, H-j).

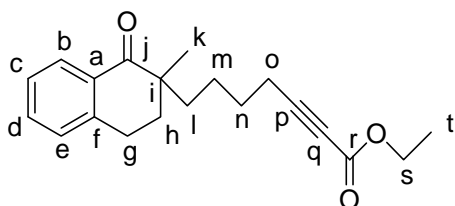
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 211.3 (C-i), 153.9 (C-a ou C-f), 152.8 (C-q), 136.1 (C-a ou C-f), 135.0 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 126.7 (CH-Ar), 124.4 (CH-Ar), 89.1 (C-o), 73.4 (C-p), 61.9 (C-r), 49.0 (C-h), 40.3 (C-g), 37.7 (C-k), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (C-j), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (C-n), 14.2 (C-s).

**Anal.:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 76.48 ; %H : 7.43 ; trouvé: %C : 76.08 ; %H : 7.23.

### 4.2.1.3 Synthèse de l'ω-cétoester acétylénique 183

L'ω-cétoester acétylénique **183** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

2-méthyltétralone alkylée <b>175</b>	0.460 g		1.9 mmol	
<i>n</i> -BuLi (1.6M dans hexane)		1.91 mL	3.1 mmol	
diisopropylamine	0.329 g	0.46 mL	3.3 mmol	
chloroformiate d'éthyle	0.623 g	0.55 mL	5.7 mmol	
ω-cétoester acétylénique <b>183</b>	0.448 g		1.4 mmol	η = 75%



ω-cétoester acétylénique **183**

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 312,403 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2239 (C≡C), 1712 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 8.02 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz, H-b), 7.45 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.4 Hz, H-d), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-c), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-e), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-s), 2.97 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-g), 2.32 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-o), 2.13-1.88 (m, 2H, H-h), 1.74-1.32 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-t), 1.18 (s, 3H, H-k).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 202.5 (C-j), 154.0 (C-r), 143.4 (C-a ou C-f), 133.2 (CH-Ar), 131.7 (C-a ou C-f), 128.8 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 126.8 (CH-Ar), 89.2 (C-p), 73.4 (C-q), 61.9 (C-s), 44.7 (C-i), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (C-k), 18.7 (C-p), 14.2 (C-t).

**Anal.:** C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 76.89 ; %H : 7.74 ; trouvé: %C : 76.03 ; %H : 8.13.

## 4.3 Traitement des ω-cétoesters acétyléniques 180, 181 et 183 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

### 4.3.1 Mode opératoire général pour le traitement des ω-cétoesters acétyléniques 180, 181 et 183 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

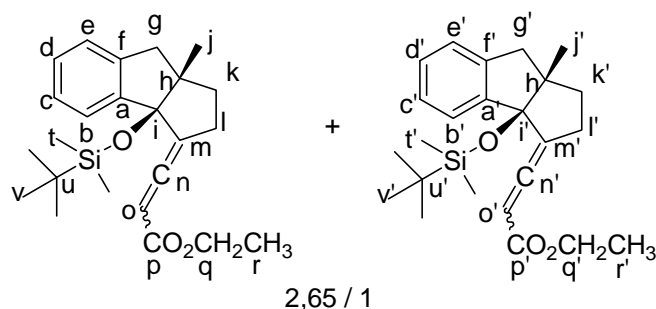
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

A température ambiante, la triéthylamine (2.5 éq.) est ajoutée à une solution d'ω-cétoester acétylénique **180**, **181** ou **183** (1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante puis de la NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est encore rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité 2 heures à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL) puis à l'éther (5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les dérivés tricycliques **188**, **189** et **191**.

#### 4.3.1.1 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique **180** à l'aide de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L'ω-cétoester acétylénique **188** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le dérivé tricyclique **188** :

ω-cétoester acétylénique <b>180</b>	0.110 g		0.37 mmol	
triéthylamine	0.093 g	0.13 mL	0.92 mmol	
TBSOTf	0.117 g	0.10 mL	0.44 mmol	
dérivé tricyclique <b>188</b>	0.136 g		0.33 mmol	η = 86%



dérivé tricyclique **188**  
 C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si  
 MM = 398,619 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1963 (C=C=C), 1716 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 7.68-7.65 (m, 1H, H-Ar), 7.38-7.35 (m, 1H, H-Ar'), 7.29-7.16 (m, 6H, H-Ar et H-Ar'), 5.84 (t, 1H, J = 4.2 Hz, H-o), 5.75 (t, 1H, J = 4.0 Hz, H-o'), 4.36-4.08 (m, 4H, H-q et H-q'), 2.78 (syst. AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 8.4 Hz, Δν = 31.0 Hz, ∂<sub>A</sub> = 2.84 ppm, ∂<sub>B</sub> = 2.72 ppm, H-g), 2.86-2.66 (m, 2H, H-g'), 2.50-1.35 (m, 8H, H-k et H-k' et H-l et H-l'), 1.34 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-r), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-r'), 1.27 (s, 3H, H-j'), 1.23 (s, 3H, H-j), 0.81 (s, 9H, H-u), 0.80 (s, 9H, H-u'), -0.11 (s, 3H, H-s'), -0.15 (s, 3H, H-s), -0.60 (s, 3H, H-s), -0.61 (s, 3H, H-s').

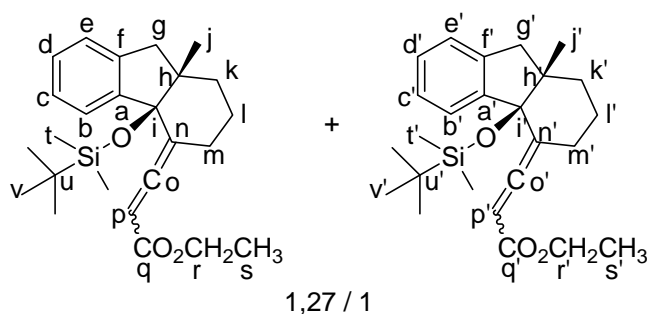
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 209.1 (C-n), 208.9 (C-n'), 167.1 (C-p), 166.3 (C-p'), 145.2 (C-a'), 145.0 (C-a), 143.6 (C-f'), 143.4 (C-f), 129.1 (C-Ar et C-Ar'), 126.9 (C-Ar), 126.9 (C-Ar'), 126.4 (C-Ar), 126.1 (C-Ar'), 125.8 (C-Ar'), 125.5 (C-Ar), 113.7 (C-m'), 113.4 (C-m), 94.5 (C-i), 93.7 (C-i'), 91.7 (C-o), 91.3 (C-o'), 60.8 (C-q), 60.7 (C-q'), 54.9 (C-h), 54.9 (C-h'), 43.1 (C-g), 43.1 (C-g'), 36.2 (C-k'), 36.1 (C-k), 26.8 (C-l'), 26.5 (C-l), 26.1 (C-u'), 26.0 (C-u), 19.8 (C-j'), 19.5 (C-j), 18.7 (C-t), 18.6 (C-t'), 14.5 (C-r), 14.4 (C-r'), -2.2 (C-s'), -2.3 (C-s), -3.9 (C-s), -4.0 (C-s').

**Anal.:** C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si calc.: %C : 72.32 ; %H : 8.60 ; trouvé: %C : 72.47 ; %H : 8.52.

#### 4.3.1.2 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **181** à l'aide de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **181** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le dérivé tricyclique **189** :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>181</b>	0.110 g		0.37 mmol	
triéthylamine	0.093 g	0.13 mL	0.92 mmol	
TBSOTf	0.117 g	0.10 mL	0.44 mmol	
dérivé tricyclique <b>189</b>	0.136 g		0.33 mmol	$\eta = 89\%$



dérivé tricyclique **189**

C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 412,637 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1966 (C=C=C), 1716 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.51-7.48 (m, 1H, H-Ar), 7.30-7.18 (m, 7H, H-Ar et H-Ar'), 5.72 (d, 1H,  $J = 3.4$  Hz, H-p), 5.64 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-p'), 4.27-4.13 (m, 4H, H-r et H-r'), 2.69 (ABX syst., 4H,  $J_{AB} = 14.8$  Hz,  $J_{AX} = 3.3$  Hz,  $J_{BX} = 5.8$  Hz, Hg et Hg'), 2.38-2.28 (m, 2H, H-m et H-m'), 1.99-1.82 (m, 2H, H-m et H-m'), 2.00-1.35 (m, 8H, H-k et H-k' et H-l et H-l'), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-s), 1.35 (s, 3H, H-j'), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-s'), 1.27 (s, 3H, H-j), 0.80 (s, 9H, H-v), 0.78 (s, 9H, H-v'), -0.05 (s, 3H, H-t'), -0.19 (s, 3H, H-t), -0.83 (s, 3H, H-t), -0.98 (s, 3H, H-t').

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  210.8 (C-o), 210.6 (C-o'), 167.0 (C-q), 166.9 (C-q'), 145.5 (C-a'), 145.1 (C-a), 144.4 (C-f'), 144.3 (C-f), 129.1 (C-Ar), 128.9 (C-Ar'), 126.3 (C-Ar'), 126.3 (C-Ar), 125.9 (C-Ar'), 125.8 (C-Ar), 125.2 (C-Ar), 125.1 (C-Ar'), 111.3 (C-n), 111.2 (C-n'), 90.2 (C-p'), 89.8 (C-p), 85.7 (C-i'), 85.5 (C-i), 60.7 (C-r), 60.6 (C-r'), 52.1 (C-h'), 51.2 (C-h), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>'), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>'), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>'), 26.3 (C-v), 26.1 (C-v'), 23.6 (CH<sub>2</sub>'), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (C-u), 18.9 (C-j), 18.7 (C-u'), 18.5 (C-j'), 14.5 (C-s), 14.3 (C-s'), -2.4 (C-t'), -2.7 (C-t), -4.6 (C-t), -5.1 (C-t').

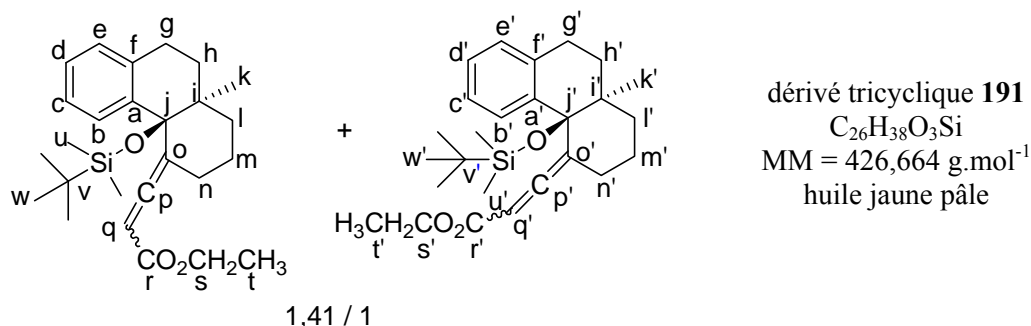
Anal.: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si calc.: %C : 72.77 ; %H : 8.79 ; trouvé : %C : 69.08 ; %H : 8.20.

#### 4.3.1.3 Traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **183** à l'aide de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

L' $\omega$ -cétoester acétylénique **183** est mis en réaction avec le TBSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le dérivé tricyclique **191** :

$\omega$ -cétoester acétylénique <b>183</b>	0.118 g		0.41 mmol	
triéthylamine	0.105 g	0.14 mL	1.0 mmol	
TBSOTf	0.132 g	0.11 mL	0.50 mmol	
dérivé tricyclique <b>191</b>	0.130 g		0.33 mmol	$\eta = 79\%$

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1965 (C=C=C), 1716 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.84-7.82 (m, 1H, H-b), 7.47-7.43 (m, 1H, H-b'), 7.25-7.17 (m, 3H, H-Ar), 7.12-7.08 (m, 3H, H-Ar'), 5.71 (d, 1H,  $J = 3.4 \text{ Hz}$ , H-q), 5.69 (d, 1H,  $J = 3.2 \text{ Hz}$ , H-q'), 4.28-4.13 (m, 4H, H-s et H-s'), 3.00-2.73 (m, 4H, H-g et H-g'), 2.35-2.12 (m, 4H, H-n et H-n'), 1.90-1.40 (m, 12H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 1.38 (t, 3H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , H-t'), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , H-t), 1.28 (s, 3H, H-k'), 1.15 (s, 3H, H-k), 0.81 (s, 9H, H-w), 0.78 (s, 9H, H-w'), -0.08 (s, 3H, H-u'), -0.22 (s, 3H, H-u), -0.80 (s, 3H, H-u), -0.91 (s, 3H, H-u').

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  210.6 (C-p), 210.3 (C-p'), 167.3 (C-r), 167.1 (C-r'), 137.3 (C-a'), 137.2 (C-a), 136.5 (C-f'), 136.4 (C-f), 130.5 (C-Ar), 129.8 (C-Ar'), 129.7 (C-Ar'), 129.3 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.2 (C-Ar'), 126.1 (C-Ar), 126.0 (C-Ar'), 113.1 (C-o), 113.0 (C-o'), 90.1 (C-q'), 89.6 (C-q), 79.1 (C-j), 79.0 (C-j'), 60.7 (C-s'), 60.6 (C-s), 39.9 (C-i'), 39.6 (C-i), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>'), 30.8 (CH<sub>2</sub>'), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>'), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (C-w), 26.1 (C-w'), 25.8 (CH<sub>2</sub>'), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-k'), 22.6 (C-k), 22.3 (CH<sub>2</sub>'), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (C-v), 18.9 (C-v'), 14.5 (C-t), 14.3 (C-t'), -2.0 (C-u'), -2.5 (C-u), -4.4 (C-u), -4.8 (C-u').

Anal.: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si calc.: %C : 73.19 ; %H : 8.98 ; trouvé: %C : 73.05 ; %H : 8.93.

## 5 Annexe

### 5.1 Déprotection du dérivé tricyclique 128

#### 5.1.1 Mode opératoire pour la tentative de déprotection du dérivé tricyclique 128 à l'aide de TBAF

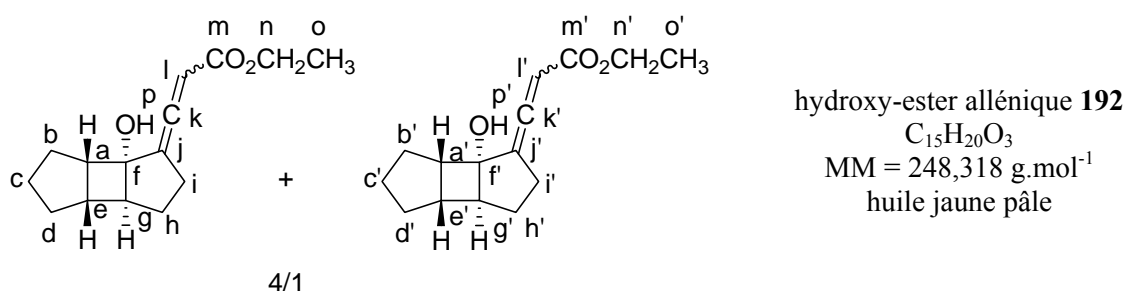
A température ambiante, une solution 1M de TBAF (1.65 mL, 1.65 mmol, 6 éq.) est ajoutée à une solution de dérivé tricyclique **128** (0.095 g, 0.26 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg) ce qui permet de récupérer le dérivé tricyclique **128** (0.093 g, 0.26 mmol,  $\eta = \text{quant.}$ ).

### 5.1.2 Mode opératoire pour la déprotection du dérivé tricyclique **128** à l'aide de HF

A température ambiante, le dérivé tricyclique **128** (0.137 g, 0.38 mmol, 1 éq.), évaporé à sec, est dissout dans une solution à 10% de HF 40% aq. (0.5 mL) dans l'acétonitrile (4.5 mL). Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (5 mL) et du chloroforme (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg) ce qui permet de récupérer le dérivé tricyclique **128** (0.100 g, 0.28 mmol,  $\eta$  = 74%) et une très faible quantité d'hydroxy-ester allénique **192**.

### 5.1.3 Mode opératoire pour la déprotection du dérivé tricyclique **128** à l'aide de HBF<sub>4</sub>

A température ambiante, une solution de HBF<sub>4</sub> 50% aq. en large excès (5 mL) est ajoutée à une solution de dérivé tricyclique **128** (0.154 g, 0.42 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (10 mL). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 10/90 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'hydroxy-ester allénique **192** (0.075 g, 0.30 mmol,  $\eta$  = 71%).



**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3412 (OH), 1963 (C=C=C), 1717 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.77 (dd, 1H,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, H-l), 5.66 (dd, 1H,  $J$  = 5.1, 2.0 Hz, H-l'), 4.24-4.09 (m, 4H, H-n et H-n'), 2.99-2.85 (m, 2H, H-e et H-e'), 2.78 (dd, 2H,  $J$  = 8.4, 5.5 Hz, H-a ou H-g et H-a' ou H-g'), 2.68 (dd, 2H,  $J$  = 14.5, 6.2 Hz, H-a ou H-g et H-a' ou H-g'), 2.10-1.35 (m, 22H, H-p, H-p' et CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, H-o), 1.24 (t, 3H,  $J$  = 4.9 Hz, H-o').

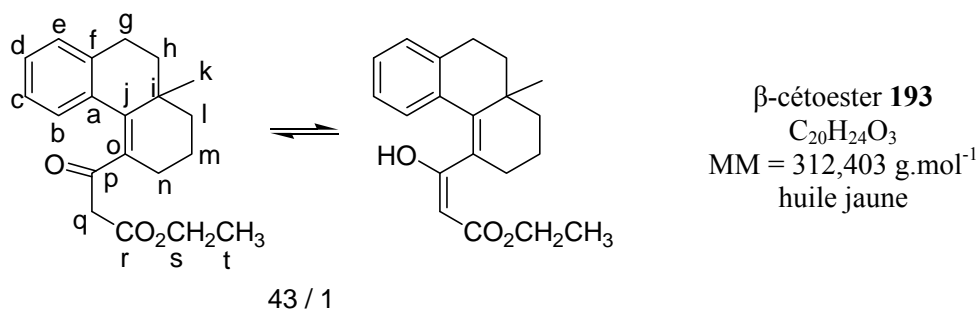
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  204.6 (C-k), 204.5 (C-k'), 166.6 (C-m et C-m'), 118.6 (C-j'), 117.3 (C-j), 91.6 (C-l), 91.4 (C-l'), 80.6 (C-f), 80.5 (C-f'), 61.0 (C-n'), 60.8 (C-n), 52.6 (C-a' ou C-g'), 52.1 (C-a ou C-g), 47.7 (C-a ou C-g), 47.2 (C-a' ou C-g'), 37.1 (C-e'), 37.1 (C-e), 33.1 (CH<sub>2</sub>'), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>'), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>'), 26.9 (CH<sub>2</sub>'), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>'), 14.3 (C-o), 14.2 (C-o').

**Anal.:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> calc.: %C : 72.55 ; %H : 8.12 ; trouvé: %C : 72.14 ; %H : 8.44.

## 5.2 Déprotection des dérivés tricycliques aromatiques

### 5.2.1 Mode opératoire pour le traitement du dérivé tricyclique **191** à l'aide de HBF<sub>4</sub>

A température ambiante, une solution de HBF<sub>4</sub> 50% aq. en large excès (4 mL) est ajoutée à une solution de dérivé tricyclique **191** (0.135 g, 0.32 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (8 mL). Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le  $\beta$ -cétoester **193** et sa forme énolique correspondante **194** (0.014 g, 0.04 mmol,  $\eta$  = 14%).



IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1743 (C=O), 1682 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.25 (ddd, 1H,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, H-d), 7.14 (dd, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, H-b), 7.08 (ddd, 1H,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, H-e), 7.01 (dd, 1H,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, H-e), 4.13-4.00 (m, 2H, H-s), 3.14 (syst. AB, 2H,  $J_{AB}$  = 15.5 Hz,  $\Delta\nu$  = 12.2 Hz,  $\delta_A$  = 3.18 ppm,  $\delta_B$  = 3.11 ppm, H-q), 2.94-2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76-2.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.24-2.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.90-1.25 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, H-t), 0.98 (s, 3H, H-k).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  203.3 (C-p), 167.7 (C-r), 146.9 (C-j), 137.4 (C-Ar ou C-o), 135.4 (C-Ar ou C-o), 134.1 (C-Ar ou C-o), 130.5 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 61.1 (C-s), 49.2 (C-q), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (C-i), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (C-k), 18.7 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (C-t).

### 5.2.2 Mode opératoire général pour la formation des dérivés tricycliques **196** et **197** à l'aide de TMSOTf/NEt<sub>3</sub> puis de TBAF/acide benzoïque

A température ambiante, la triéthylamine (2.5 éq.) est ajoutée à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **181** ou **183** (1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TMSOTf (1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 2 heures supplémentaires à température ambiante puis de la NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est encore rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité 2 heures à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé tricyclique **196** ou **197**. Ceux-ci n'étant pas propres, une solution de TBAF (1.2 éq.) et d'acide benzoïque (1.2 éq.)

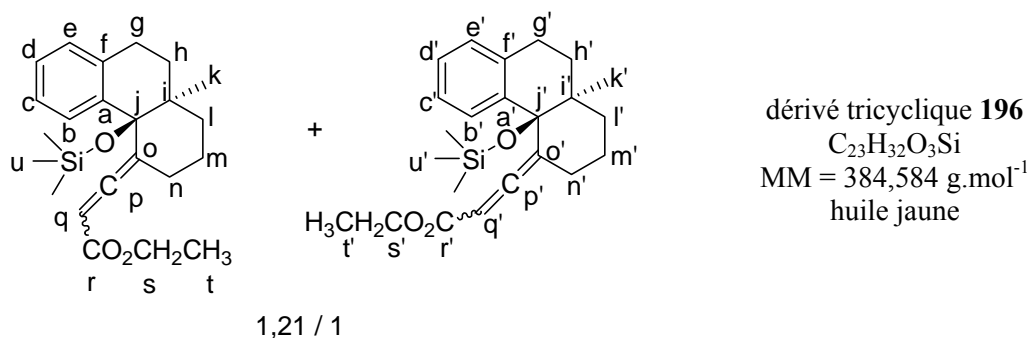
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) est ajoutée au dérivé tricyclique **196** ou **197** en solution dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis successivement lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 3/97 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé tricyclique **196** ou **197**.

**5.2.2.1 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique 181 à l'aide de TMSOTf/NEt<sub>3</sub> puis de TBAF/acide benzoïque**

L'ω-cétoester acétylénique **181** est mis en réaction avec le TMSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le dérivé tricyclique **196** :

ω-cétoester acétylénique <b>181</b>	0.096 g		0.30 mmol	
triéthylamine	0.078 g	0.11 mL	0.77 mmol	
TMSOTf	0.082 g	0.07 mL	0.37 mmol	
TBAF		0.34 mL	0.34 mmol	
acide benzoïque	0.040 g		0.34 mmol	
dérivé tricyclique <b>196</b>	0.095 g		0.25 mmol	η = 80%



**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1965 (C=C=C), 1940 (C=C=C), 1714 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 7.90-7.85 (m, 1H, H-b), 7.45-7.41 (m, 1H, H-b'), 7.25-7.07 (m, 6H, H-Ar et H-Ar'), 5.72 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H-q), 5.68 (d, 1H, J = 3.1 Hz, H-q'), 4.33-4.10 (m, 4H, H-s et H-s'), 3.00-2.72 (m, 4H, H-g et H-g'), 2.36-2.03 (m, 4H, H-n et H-n'), 1.93-1.42 (m, 12H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-t'), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-t), 1.19 (s, 3H, H-k'), 1.07 (s, 3H, H-k), -0.31 (s, 9H, H-u'), -0.33 (s, 9H, H-u).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 210.6 (C-p), 210.3 (C-p'), 167.3 (C-r), 167.1 (C-r'), 137.1 (C-a' ou C-f'), 136.9 (C-a ou C-f), 136.9 (C-a' ou C-f'), 136.8 (C-a ou C-f), 130.2 (C-Ar), 129.7 (C-Ar'), 129.5 (C-Ar'), 129.3 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.1 (C-Ar'), 126.2 (C-Ar), 126.0 (C-Ar'), 113.2 (C-o), 113.1 (C-o'), 89.5 (C-q'), 89.1 (C-q), 79.5 (C-j), 79.4 (C-j'), 60.7 (C-s), 60.6 (C-s'), 39.5 (C-i), 39.2 (C-i'), 32.3 (CH<sub>2</sub>'), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>'), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>'), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>'), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-k), 22.5 (C-k'), 22.3 (CH<sub>2</sub>'), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (C-t), 14.4 (C-t'), 1.5 (C-u'), 1.5 (C-u).

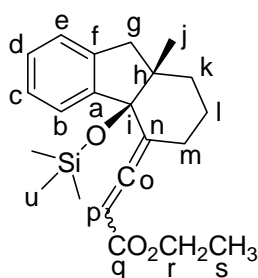
**Anal.:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si calc.: %C : 71.83 ; %H : 8.39 ; trouvé: %C : 71.59 ; %H : 8.54.

**5.2.2.2 Traitement de l'ω-cétoester acétylénique 183 à l'aide de TMSOTf/NEt<sub>3</sub> puis de TBAF/acide benzoïque**

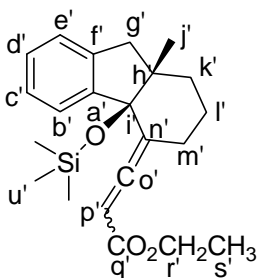
*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

L'ω-cétoester acétylénique **183** est mis en réaction avec le TMSOTf selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir le dérivé tricyclique **197** :

ω-cétoester acétylénique <b>183</b>	0.149 g		0.50 mmol	
triéthylamine	0.126 g	0.17 mL	1.25 mmol	
TMSOTf	0.133 g	0.12 mL	0.60 mmol	
TBAF		0.58 mL	0.58 mmol	
acide benzoïque	0.071 g		0.58 mmol	
dérivé tricyclique <b>197</b>	0.159 g		0.43 mmol	η = 86%



+



dérivé tricyclique **197**  
 $C_{22}H_{30}O_3Si$   
 $MM = 370,557 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile jaune

1,05 / 1

**IR** ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 1965 (C=C=C), 1716 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm): δ 7.54 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-Ar), 7.25 (m, 7H, H-Ar et H-Ar'), 5.75 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H-p), 5.64 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-p'), 4.32-4.11 (m, 4H, H-r et H-r'), 2.97 (d, 2H,  $J = 4.4$  Hz, H-g'), 2.92 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz, H-g), 2.48-2.31 (m, 4H, H-m et H-m'), 2.00-1.40 (m, 8H, H-k, H-l, H-k' et H-l'), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-s'), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, H-s), 1.27 (s, 3H, H-j'), 1.22 (s, 3H, H-j), -0.32 (s, 9H, H-t'), -0.33 (s, 9H, H-t).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm): δ 210.9 (C-o), 210.7 (C-o'), 167.1 (C-q), 166.9 (C-q'), 145.3 (C-a' ou C-f'), 144.7 (C-a ou C-f), 144.7 (C-a ou C-f), 144.4 (C-a' ou C-f'), 129.1 (C-Ar), 128.9 (C-Ar'), 126.4 (C-Ar'), 126.1 (C-Ar), 126.1 (C-Ar'), 125.8 (C-Ar), 125.8 (C-Ar'), 125.2 (C-Ar), 111.4 (C-n), 111.3 (C-n'), 89.6 (C-p), 89.4 (C-p'), 85.2 (C-i'), 85.0 (C-i), 60.8 (C-r), 60.6 (C-r'), 51.6 (C-h), 50.6 (C-h'), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>'), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>'), 29.1 (CH<sub>2</sub>'), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>'), 18.9 (C-j), 18.2 (C-j'), 14.5 (C-s), 14.5 (C-s'), 1.3 (C-t'), 1.2 (C-t).

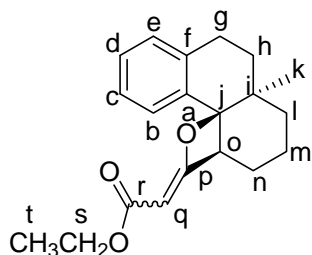
**Anal.**:  $C_{22}H_{30}O_3Si$  calc.: %C : 71.31 ; %H : 8.16 ; trouvé: %C : 69.08 ; %H : 8.20.

### 5.2.3 Mode opératoire pour la formation de l'oxétane **198** à l'aide de TBAF

Le TBAF (2 mL, 2 mmol, 17 éq.) est ajouté à une solution de dérivé tricyclique **197** (0.045 g, 0.12 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane (5 mL). Le milieu est agité une nuit à température ambiante puis hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis successivement lavées avec une solution saturée de  $NaHCO_3$  puis de  $NaCl$ , séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g  $SiO_2$ , éther de pétrole puis 3/97  $AcOEt$ /éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'oxétane **198** (0.012 g, 0.04 mmol, η = 32%).



Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



oxétane **198**  
 $C_{20}H_{24}O_3$   
 $MM = 312,403 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1709 (C=O), 1659 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.64-7.62 (m, 1H, CH-Ar), 7.30-7.20 (m, 2H, CH-Ar), 7.11 (dd, 1H,  $J = 7.0$  Hz, CH-Ar), 5.39 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-q), 4.24-4.06 (m, 2H, H-s), 3.59 (td, 1H,  $J = 6.4, 2.0$  Hz, H-o), 3.00-2.76 (m, 2H, H-g), 2.15-1.30 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-t), 0.95 (s, 3H, H-k).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  182.3 (C-p), 167.8 (C-r), 137.9 (C-Ar), 135.9 (C-Ar), 128.5 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 92.2 (C-j), 90.8 (C-q), 59.5 (C-o), 51.9 (C-s), 35.0 (C-i), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (C-k), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (C-t), 14.6 (CH<sub>2</sub>).

## 5.2.4 Traitement des dérivés tricycliques **196** et **197** par TBAF/acide benzoïque

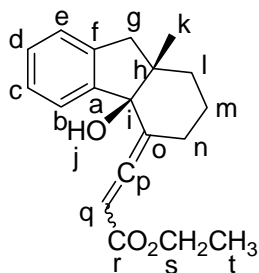
Une solution de TBAF (1.2 éq.) est ajoutée au dérivé tricyclique **196** ou **197** en solution dans le dichlorométhane (8 mL). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante puis du TBAF est rajouté (1.2 éq.). Le milieu est encore agité toute une nuit à température ambiante puis de l'acide benzoïque (1.5 éq.) est rajouté et le milieu est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis successivement lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'hydroxy-ester allénique **201** et le  $\beta$ -cétester **200**.

### 5.2.4.1 Traitement du dérivé tricyclique **196** par TBAF/acide benzoïque

Le dérivé tricyclique **196** est traité par le TBAF puis l'acide benzoïque selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir l'hydroxy-ester allénique **201** et le  $\beta$ -cétester **200** :

dérivé tricyclique <b>196</b>	0.055 g		0.15 mmol	
TBAF		0.18 mL	0.18 mmol	
acide benzoïque	0.027 g		0.22 mmol	
hydroxy-ester allénique <b>201</b>	0.011 g		0.04 mmol	$\eta = 25\%$
$\beta$ -cétester <b>200</b>	0.002 g		0.006 mmol	$\eta = 5\%$

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



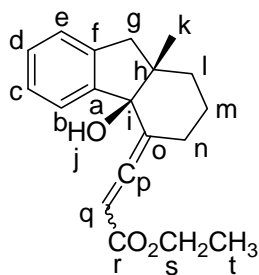
(-) pol / (+) pol  
1 / 1

hydroxy-ester allénique **201** (-) polaire

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 298,382 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3598 (OH), 1963 (C=C=C), 1718 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.58-7.54 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.23 (m, 3H, H-Ar), 5.81 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-q), 4.31-4.12 (m, 2H, H-s), 2.82 (syst. AB, 2H,  $J_{AB} = 15.2$  Hz,  $\Delta\nu = 151.1$  Hz,  $\delta_A = 3.08$  ppm,  $\delta_B = 2.57$  ppm, H-g), 2.45-2.37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.78 (s, 1H, H-j), 1.50-1.70 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-t), 1.28 (s, 3H, H-k).



(-) pol / (+) pol  
1 / 1

hydroxy-ester allénique **201** (+) polaire

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 298,382 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3598 (OH), 1963 (C=C=C), 1718 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.30-7.20 (m, 4H, H-Ar), 5.74 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-q), 4.22 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-s), 2.81 (syst. AB, 2H,  $J_{AB} = 15.0$  Hz,  $\Delta\nu = 155.5$  Hz,  $\delta_A = 3.08$  ppm,  $\delta_B = 2.55$  ppm, H-g), 1.95-1.50 (m, 7H, H-j et CH<sub>2</sub>), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-t), 1.29 (s, 3H, H-k).

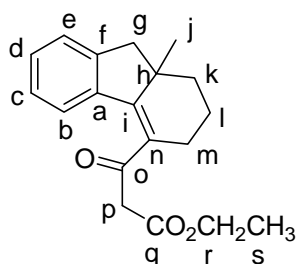
La représentation MERCURY de l'hydroxy-ester allénique **201** a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans un mélange dichlorométhane-hexane.

Données cristallographiques :

Formula	:	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>
Molecular weight	:	298.37
Crystal system	:	monoclinic
Space group	:	P21/c
a (Å)	:	23.939(2)
b (Å)	:	9.2340(11)
c (Å)	:	15.3750(16)
$\alpha$ (deg)	:	90.00
$\beta$ (deg)	:	108.692(6)
$\gamma$ (deg)	:	90.00

*Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d'ω-cétoesters acétyléniques*

V (Å <sup>3</sup> )	:	3219.4(6)
Z	:	8
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.30 * 0.25 * 0.20
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,231
F000	:	1280
μ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.082
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoKα graphite monochromated
Diffractionmeter	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-31,30 / -10,11 / -19,19
Theta limits (deg)	:	1.80 / 27.45
Number of data meas.	:	6791
Number of data with I > 2 σ(I)	:	2456
Number of variables	:	401
R	:	0.3539
Rw	:	0.5664
GOF	:	1.669
Largest peak in final difference (eÅ <sup>-3</sup> )	:	1.669



**β-cétoester 200**  
 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
 MM = 298,382 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile jaune

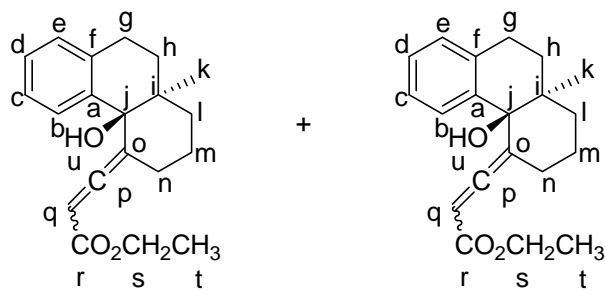
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 7.56-7.45 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.08 (m, 4H, H-Ar), 4.27-4.07 (m, 2H, H-r), 3.59 (syst. AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 15.7 Hz, Δν = 6.9 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.62 ppm, δ<sub>B</sub> = 3.56 ppm, H-p), 2.78-2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54-2.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.97-1.25 (m, 7H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-s), 1.07 (s, 3H, H-j).

#### 5.2.4.2 Traitement du dérivé tricyclique 197 par TBAF/acide benzoïque

Le dérivé tricyclique **197** est traité par le TBAF puis l'acide benzoïque selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes, ce qui permet d'obtenir l'hydroxy-ester allénique **199** et l'oxétane **198** :

dérivé tricyclique <b>197</b>	0.090 g		0.23 mmol	
TBAF		0.28 mL	0.28 mmol	
acide benzoïque	0.043 g		0.35 mmol	
hydroxy-ester allénique <b>199</b>	0.016 g		0.05 mmol	η = 22%
oxétane <b>198</b>	0.003 g		0.01 mmol	η = 4%

Partie expérimentale II : aldolisations intramoléculaires alcynylogues de Mukaiyama par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques



hydroxy-ester allénique **199**

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>

MM = 312,409 g.mol<sup>-1</sup>

huile jaune

1 / 1

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  7.86-7.82 (m, 2H, H-Ar), 7.45-7.10 (m, 6H, H-Ar), 5.72 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-q), 5.68 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, H-q), 4.30-4.13 (m, 4H, H-s), 3.00-2.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.20-1.40 (m, 16H, H-u et CH<sub>2</sub>), 1.34 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-t), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-t), 1.22 (s, 3H, H-k), 1.12 (s, 3H, H-k).

## CHAPITRE III

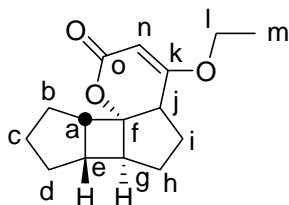
# Condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

## 1 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de *t*-BuOK et de NaOEt

### 1.1 Réactivité d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de *t*-BuOK

#### 1.1.1 Mode opératoire pour le traitement de l' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** par le *t*-BuOK

A température ambiante, le *t*-BuOK (0.106 g, 0.94 mmol, 1.1 éq.) est ajouté à une solution d' $\omega$ -cétoester acétylénique **120** (0.213 g, 0.86 mmol, 1 éq.) dans le THF (10 mL). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante puis hydrolysé avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) puis de HCl 10% jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 20/80 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé tétracyclique **233** (0.043 g, 0.17 mmol,  $\eta$  = 20%).



dérivé tétracyclique **233**  
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 248,328 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1716 (C=O), 1628 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.11 (s, 1H, H-n), 3.89 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB}$  = 10.4 Hz,  $J_{AX}$  = 7.1 Hz,  $J_{BX}$  = 7.1 Hz,  $\Delta\nu$  = 30 Hz,  $\partial_A$  = 3.94 ppm,  $\partial_B$  = 3.84 ppm, H-l), 2.64-2.60 (m, 1H, H-a ou H-f), 2.54 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, H-j), 2.30-2.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, H-e et H-a ou H-f), 2.00-1.40 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-m).

*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d'ω-cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 171.5 (C-k), 166.2 (C-o), 91.4 (C-n), 85.2 (C-g), 64.6 (C-l), 50.4 (CH), 47.1 (CH), 45.7 (CH), 39.1 (C-e), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (C-m).

La représentation MERCURY du dérivé tétracyclique **233** a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans l'hexane.

**Données cristallographiques :**

Formula	:	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>
Molecular weight	:	248.31
Crystal system	:	monoclinic
Space group	:	P21/c
a (Å)	:	7.2292(3)
b (Å)	:	10.7690(11)
c (Å)	:	9.5664(4)
α (deg)	:	90.00
β (deg)	:	97.561(3)
γ (deg)	:	90.00
V (Å <sup>3</sup> )	:	1286.73(11)
Z	:	4
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.40 * 0.30 * 0.20
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,282
F000	:	536
μ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.088
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoKα graphite monochromated
Diffractionmeter	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-9,7 / -24,22 / -12,12
Theta limits (deg)	:	2.17 / 27.49
Number of data meas.	:	3949
Number of data with I > 2 σ(I)	:	1928
Number of variables	:	164
R	:	0.0928
Rw	:	0.1569
GOF	:	1.073
Largest peak in final difference (eÅ <sup>-3</sup> )	:	1.073

## **1.2 Réactivité d'ω-cétoesters acétyléniques condensés à des bicycloalcanones vis-à-vis de NaOEt**

### **1.2.1 Mode opératoire général pour la préparation des diesters 236, 239, 240 et 241**

A température ambiante, le sodium (1.5 équ.) est dissout dans l'éthanol (10 mL). L'ω-cétoester acétylénique (1 équ.) dans l'éthanol (10 mL) est ajouté au goutte à goutte à cette solution puis est agité pendant 9 heures toujours à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec du HCl dilué (5 mL d'eau et 1 ml de HCl 10%) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases

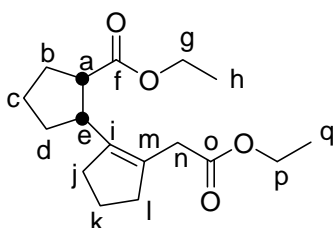
Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 6/94 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les diesters **236**, **239**, **240** et **241**.

### 1.2.1.1 Synthèse du diester **236**

Le diester **236** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

$\omega$ -cétosteur acétylénique <b>120</b>	0.473 g	1.9 mmol	
sodium	0.066 g	2.9 mmol	
diester <b>236</b>	0.324 g	1.1 mmol	$\eta = 58\%$



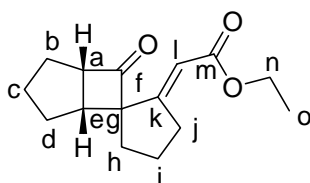
diester **236**  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$   
MM = 294,386  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1733 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.10 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, H-g ou H-p), 3.98 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB} = 11.5$  Hz,  $J_{AX} = 6.8$  Hz,  $J_{BX} = 7.3$  Hz,  $\Delta\nu = 9$  Hz,  $\partial_A = 4.00$  ppm,  $\partial_B = 3.97$  ppm, H-g ou H-p), 3.19-3.13 (m, 1H, H-e), 3.08 (AB syst, 2H,  $J_{AB} = 15.2$  Hz,  $\Delta\nu = 66$  Hz,  $\partial_A = 3.19$  ppm,  $\partial_B = 2.97$  ppm, H-n), 2.93-2.85 (m, 1H, H-a), 2.45-2.15 (m, 4H, H-j et H-l), 2.01-1.15 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-h ou H-q), 1.16 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, H-h ou H-q).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  175.2 (C-f), 171.4 (C-o), 139.6 (C-i), 130.3 (C-m), 60.5 (C-g ou C-p), 60.1 (C-g ou C-p), 48.4 (C-a), 41.8 (C-e), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 (C-h et C-q).

Anal.:  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$  calc.: %C : 69.36 ; %H : 8.90 ; trouvé: %C : 69.97 ; %H : 8.97.



dérivé spiranique **238**  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$   
MM = 248,322  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1771 (C=O, cétone), 1723 (C=O, ester), 1644 (C=C).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5.86 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-l), 4.04-3.92 (m, 2H, H-n), 3.20-1.50 (m, 14H, H-a, H-e et  $\text{CH}_2$ ), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-o).

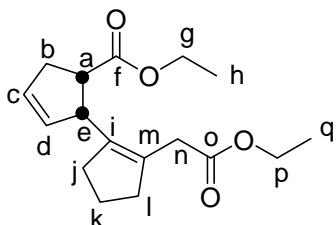
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  214.3 (C-f), 165.9 (C-k ou C-m), 165.7 (C-k ou C-m), 113.2 (C-l), 71.8 (C-g), 64.9 (C-a), 60.0 (C-n), 43.8 (C-e), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 (C-o).

*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d'ω-cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

### 1.2.1.2 Synthèse du diester 239

Le diester **239** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

ω-cétoester acétylénique <b>122</b>	0.121 g	0.49 mmol	
sodium	0.017 g	0.74 mmol	
diester <b>239</b>	0.111 g	0.38 mmol	η = 77%



**diester 239**  
 $C_{17}H_{24}O_4$   
 MM = 292,375 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR** (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1729 (C=O).

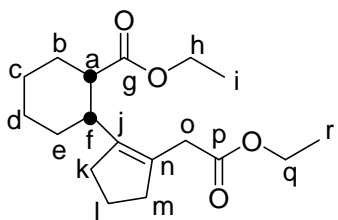
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 5.79-5.83 (m, 1H, H-d), 5.50-5.47 (m, 1H, H-c), 4.12 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-g ou H-p), 4.02 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-g ou H-p), 3.34-3.22 (m, 1H, H-e), 3.14 (AB syst, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15.3 Hz, Δ*ν* = 102 Hz, δ<sub>A</sub> = 2.97 ppm, δ<sub>B</sub> = 3.31 ppm, H-n), 2.91-2.80 (m, 1H, H-a), 2.51-2.43 (m, 2H, H-b), 2.34-2.16 (m, 4H, H-j et H-l), 1.84-1.61 (m, 2H, H-k), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-h ou H-q), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-h ou H-q).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): δ 173.7 (C-f ou C-o), 171.5 (C-f ou C-o), 138.8 (C-i), 131.4 (C-c ou C-d), 130.7 (C-m), 130.5 (C-c ou C-d), 60.6 (C-g ou C-p), 60.3 (C-g ou C-p), 47.3 (C-a ou C-e), 46.8 (C-a ou C-e), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (C-h et C-q).

### 1.2.1.3 Synthèse du diester 240

Le diester **240** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

ω-cétoester acétylénique <b>124</b>	0.034 g	0.13 mmol	
sodium	0.005 g	0.19 mmol	
diester <b>240</b>	0.013 g	0.04 mmol	η = 32%



**diester 240**  
 $C_{18}H_{28}O_4$   
 MM = 308,418 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): δ 4.11 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-h ou H-q), 4.10-3.97 (m, 2H, H-h ou H-q), 3.12-3.01 (m, 1H, H-f), 2.69 (AB syst, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 4.5 Hz, Δ*ν* = 227 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.07 ppm, δ<sub>B</sub> = 2.31 ppm, H-o), 2.75-2.61 (m, 2H, H-k ou H-m), 2.35-2.25 (m, 3H, H-a et H-k ou H-m), 2.05-1.30 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-i ou H-r), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-i ou H-r).



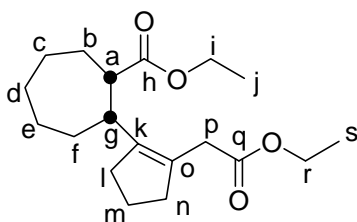
*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d'ω-cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 175.2 (C-g), 171.6 (C-p), 142.1 (C-j), 129.1 (C-n), 60.6 (C-h ou C-q), 59.9 (C-h ou C-q), 44.1 (C-o), 38.2 (C-a), 36.3 (C-f), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (C-i ou C-r), 14.3 (C-i ou C-r).

#### 1.2.1.4 Synthèse du diester 241

Le diester **241** a été obtenu selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

ω-cétoester acétylénique <b>126</b>	0.076 g	0.27 mmol	
sodium	0.010 g	0.41 mmol	
diester <b>241</b>	0.055 g	0.17 mmol	η = 63%



diester **241**  
C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>  
MM = 322,445 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1735 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 4.08 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-i ou H-r), 3.96 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 11.5 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 7.2 Hz, Δ*ν* = 27 Hz, δ<sub>A</sub> = 3.92 ppm, δ<sub>B</sub> = 4.01 ppm, H-i ou H-r), 3.15 (m, 1H, H-g), 3.05 (AB syst, 2H, *J*<sub>AB</sub> = 15 Hz, Δ*ν* = 90 Hz, δ<sub>A</sub> = 2.90 ppm, δ<sub>B</sub> = 3.20 ppm, H-p), 2.73-2.67 (m, 1H, H-a), 2.40-2.10 (m, 4H, H-l et H-n), 2.00-1.95 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-j ou H-s), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-j ou H-s).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** δ 175.8 (C-h), 171.5 (C-q), 141.7 (C-k), 129.2 (C-o), 60.5 (C-i ou C-r), 60.1 (C-i ou C-r), 48.5 (C-p), 39.2 (C-a), 36.1 (C-g), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (C-m), 14.3 (C-j ou C-s), 14.3 (C-j ou C-s).

## 2 La condensation de Dieckmann

### 2.1 Synthèse des acétals mixtes 260 et 261

#### 2.1.1 Mode opératoire général pour la préparation des acétals mixtes 260 et 261 à l'aide de TBSOTf/NEt<sub>3</sub>

A température ambiante, la triéthylamine (2.5 éq.) est ajoutée à une solution de diester (1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 4 heures. La NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est alors rajoutée et le milieu est agité 20 minutes supplémentaires puis le TBSOTf (1.2 éq.) est également rajouté. Le milieu est encore agité pendant 1 heure supplémentaire à température ambiante puis le milieu est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur

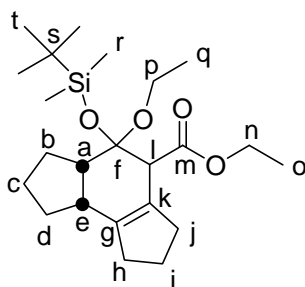
*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétocesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, 5/95 NEt<sub>3</sub>/éther de pétrole puis 3/3/94 NEt<sub>3</sub>/AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler les acétals mixtes **260** et **261**.

### 2.1.1.1 Synthèse de l'acétal mixte **260**

Le diester **236** est traité par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

diester <b>236</b>	0.083 g		0.28 mmol	
triéthylamine	0.142 g	0.20 mL	1.4 mmol	
TBSOTf	0.178 g	0.16 mL	0.68 mmol	
acétal mixte <b>260</b>	0.116 g		0.28 mmol	$\eta$ = quant.



acétal mixte **260**  
 C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si  
 MM = 408,655 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1736 (C=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.16-4.05 (m, 2H, H-n), 3.53 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB}$  = 14.1 Hz,  $J_{AX}$  = 6.9 Hz,  $J_{BX}$  = 7.2 Hz,  $\Delta\nu$  = 24 Hz,  $\partial_A$  = 3.49 ppm,  $\partial_B$  = 3.57 ppm, H-p), 3.30 (s, 1H, H-l), 2.91-2.83 (m, 1H, H-a ou H-e), 2.59-2.47 (m, 1H, H-a ou H-e), 2.25-1.30 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-o), 1.07 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-q), 0.83 (s, 9H, H-t), 0.13 (s, 3H, H-r), 0.11 (s, 3H, H-r).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  171.9 (C-m), 140.1 (C-g ou C-k), 128.6 (C-g ou C-k), 102.0 (C-f), 60.3 (C-p ou C-n), 58.9 (C-p ou C-n), 56.2 (C-l), 43.4 (C-a ou C-e), 41.7 (C-a ou C-e), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-t), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (C-s), 15.8 (C-q ou C-o), 14.5 (C-q ou C-o), -2.7 (C-r), -2.9 (C-r).

La représentation MERCURY de l'acétal mixte **260** a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans un mélange éther-hexane.

#### Données cristallographiques :

Formula	:	C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> Si
Molecular weight	:	408.64
Crystal system	:	triclinic
Space group	:	P -1
a (Å)	:	9.6612(5)
b (Å)	:	11.0453(5)
c (Å)	:	12.2949(6)
$\alpha$ (deg)	:	85.240(3)
$\beta$ (deg)	:	69.371(3)
$\gamma$ (deg)	:	77.735(3)
V (Å <sup>3</sup> )	:	1199.80(10)
Z	:	2
Color	:	colorless

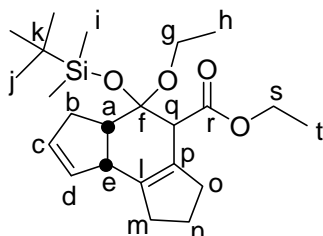
*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

Crystal dim (mm)	:	0.30 * 0.25 * 0.20
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,131
F000	:	448
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.122
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoK $\alpha$ graphite monochromated
Diffractometer	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-13,13 / -13,15 / -16,17
Theta limits (deg)	:	1.77 / 30.05
Number of data meas.	:	7014
Number of data with $I > 2 \sigma(I)$	:	4456
Number of variables	:	260
R	:	0.1106
Rw	:	0.0636
GOF	:	1.046
Largest peak in final difference (eÅ <sup>-3</sup> )	:	1.046

### 2.1.1.2 Synthèse de l'acétal mixte 261

Le diester **239** est traité par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> selon le mode opératoire général décrit ci-dessus avec les quantités suivantes :

diester <b>239</b>	0.054 g		0.18 mmol	
triéthylamine	0.094 g	0.12 mL	0.92 mmol	
TBSOTf	0.118 g	0.10 mL	0.44 mmol	
acétal mixte <b>261</b>	0.073 g		0.18 mmol	$\eta$ = quant.



**acétal mixte 261**  
 C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si  
 MM = 406,639 g.mol<sup>-1</sup>  
 huile incolore

**RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.68-5.58 (m, 2H, H-c et H-d), 4.02 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB}$  = 10.7 Hz,  $J_{AX}$  = 7.0 Hz,  $J_{BX}$  = 7.0 Hz,  $\Delta\nu$  = 21 Hz,  $\partial_A$  = 4.05 ppm,  $\partial_B$  = 3.99 ppm, H-s), 3.63 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-g), 3.45-3.37 (m, 1H, H-q), 2.78-2.74 (m, 1H, H-a ou H-c), 2.72-2.68 (m, 1H, H-a ou H-c), 2.5-2.00 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.12 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-t), 1.00 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-h), 0.95 (s, 9H, H-j), 0.19 (s, 3H, H-i), 0.18 (s, 3H, H-i).

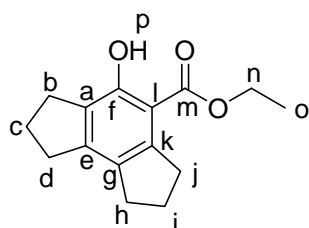
**RMN <sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  170.7 (C-r), 138.5 (C-l ou C-p), 130.3 (C-c ou C-d), 130.0 (C-c ou C-d), 129.4 (C-l ou C-p), 102.6 (C-f), 60.3 (C-s), 58.8 (C-g), 54.6 (C-q), 48.7 (C-a), 42.1 (C-e), 35.2 (C-m ou C-o), 35.1 (C-m ou C-o), 34.2 (C-b), 26.2 (C-j), 22.6 (C-n), 18.7 (C-k), 15.9 (C-h ou C-t), 14.4 (C-h ou C-t), -2.4 (C-i), -2.6 (C-i).

## 2.2 Tentatives d'isomérisation de l'acétal mixte 260

### 2.2.1 Tentative d'isomérisation directe de l'acétal mixte 260

#### 2.2.1.1 Mode opératoire pour le traitement de l'acétal mixte 260 par $\text{RhCl}_3$

A température ambiante, l'acétal mixte **260** (0.105 g, 0.26 mmol, 1 éq.) est dissout dans l'éthanol (5 mL) préalablement dégazé à l'argon pendant 20 minutes. Le  $\text{RhCl}_3$  est ajouté puis le milieu est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le milieu est hydrolysé avec de l'eau (5 mL) puis la phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 2/98 éther/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé aromatique **267** (0.014 g, 0.06 mmol,  $\eta = 22\%$ ).



dérivé aromatique **267**



MM = 246,306 g.mol<sup>-1</sup>

huile jaune pâle

IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3123 (OH), 1661 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  11.25 (s, 1H, H-p), 4.39 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz, H-n), 3.18 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.16-2.00 (m, 4H, H-c et H-i), 1.41 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-o).

RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  171.8 (C-m), 157.6 (C-f), 148.2 (C-Ar), 145.2 (C-Ar), 131.4 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 107.9 (C-l), 61.1 (C-n), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 (C-o).

#### 2.2.1.2 Mode opératoire pour la déprotection de l'acétal mixte 260 à l'aide de $\text{HBF}_4$

A température ambiante, une solution de  $\text{HBF}_4$  50% aq. (0.016 mL, 0.26 mmol, 2 éq.) est ajoutée à une solution d'acétal mixte **260** (0.052 g, 0.13 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (10 mL). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis du  $\text{HBF}_4$  est rajouté (2 éq.) et le milieu est encore agité pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 10/90 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé aromatique **267** (0.008 g, 0.003 mmol,  $\eta = 25\%$ ).

La représentation MERCURY du dérivé aromatique **267** a été obtenue après une expérience de diffraction des rayons X sur des monocristaux préparés par cristallisation dans l'hexane.

*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**Données cristallographiques :**

Formula	:	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>
Molecular weight	:	246.29
Crystal system	:	triclinic
Space group	:	P -1
a (Å)	:	8.8441(6)
b (Å)	:	9.0768(6)
c (Å)	:	9.1594(4)
$\alpha$ (deg)	:	78.989(4)
$\beta$ (deg)	:	79.529(4)
$\gamma$ (deg)	:	61.010(2)
V (Å <sup>3</sup> )	:	627.90(7)
Z	:	2
Color	:	colorless
Crystal dim (mm)	:	0.50 * 0.20 * 0.15
Dcalc(g.cm <sup>-3</sup> )	:	1,303
F000	:	264
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	:	0.090
Temperature (K)	:	173(2)
Wavelength (Å)	:	0.71073
Radiation	:	MoK $\alpha$ graphite monochromated
Diffractionmeter	:	KappaCCD
Scan mode	:	phi scans
hkl limits	:	-12,11 / -12,12 / -12,12
Theta limits (deg)	:	2.28 / 30.25
Number of data meas.	:	3654
Number of data with $I > 2 \sigma(I)$	:	2381
Number of variables	:	168
R	:	0.1052
Rw	:	0.1498
GOF	:	1.019
Largest peak in final difference (eÅ <sup>-3</sup> )	:	1.019

## **2.2.2 Tentatives d'isomérisations indirectes de l'acétal mixte 260**

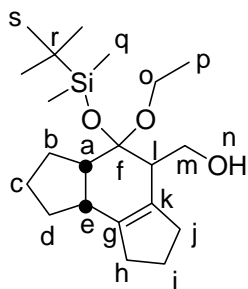
### **2.2.2.1 Mode opératoire pour la réduction de l'acétal mixte 260 par le DIBAL**

---

L'acétal mixte **260** (0.183 g, 0.45 mmol, 1 éq.) est dissout dans l'éther (10 mL) puis la solution est placée à -78°C. Le DIBAL (1 M dans l'hexane, 0.99 mL, 2.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte puis le milieu est agité à -78°C pendant 2 heures. Du DIBAL est rajouté (2.2 éq.) puis le milieu est encore agité à -78°C pendant 2 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé avec un mélange d'eau (2.8 mL) et de méthanol (1.2 mL) puis le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes et est alors filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 4/96 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'acétal mixte **270** (0.161 g, 0.44 mmol,  $\eta$  = quant.).

---

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol



acétal mixte **270**  
 $C_{21}H_{38}O_3Si$   
 $MM = 366,618 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

IR ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3547 (OH).

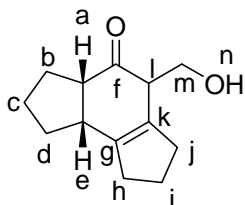
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.12-4.06 (m, 1H, H-m), 3.82-3.74 (m, 1H, H-m), 3.43 (ABX<sub>3</sub> syst, 2H,  $J_{AB} = 15.3$  Hz,  $J_{AX} = 6.9$  Hz,  $J_{BX} = 7.2$  Hz,  $\Delta\nu = 51$  Hz,  $\delta_A = 3.52$  ppm,  $\delta_B = 3.34$  ppm, H-o), 2.72-2.60 (m, 1H, H-a, H-e ou H-l), 2.51 (s large, 1H, H-n), 2.37-1.25 (m, 14H, CH<sub>2</sub> et CH), 0.94 (s, 9H, H-s), 0.86 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-p), 0.18 (s, 3H, H-q), 0.13 (s, 3H, H-q).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  137.6 (C-g ou C-k), 133.0 (C-g ou C-k), 106.0 (C-f), 61.8 (C-o ou C-m), 57.4 (C-o ou C-m), 48.7 (C-a, C-e ou C-l), 44.8 (C-a, C-e ou C-l), 41.8 (C-a, C-e ou C-l), 34.2 (C-h ou C-j), 33.9 (C-h ou C-j), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (C-s), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (C-r), 15.7 (C-p), -2.4 (C-q), -2.7 (C-q).

### 2.2.2.2 Mode opératoire pour la déprotection de l'acétal mixte 270 selon les conditions de Conia

La déprotection de l'acétal mixte **270** a été effectuée selon le mode opératoire général décrit dans la partie expérimentale II (cf. § 3.1.5) avec les quantités suivantes :

acétal mixte <b>270</b>	0.019 g		0.05 mmol	
silice (40-63 $\mu$ m)	250 g			
acide oxalique 10% aq.		10 gouttes		
$\beta$ -hydroxycétone <b>271</b>	0.011 g		0.05 mmol	$\eta = \text{quant.}$



$\beta$ -hydroxycétone **271**  
 $C_{13}H_{18}O_2$   
 $MM = 206,285 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3549 (OH), 1702 (C=O).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.83-3.79 (m, 1H, H-m), 3.61-3.55 (m, 1H, H-m), 2.84-2.80 (m, 1H, H-a, H-e ou H-l), 2.70-2.63 (m, 1H, H-a, H-e ou H-l), 2.53-2.46 (m, 1H, H-a, H-e ou H-l), 2.24-0.83 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 0.62 (s large, 1H, H-n).

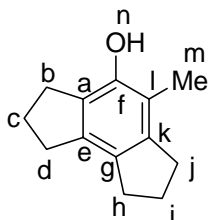
$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  213.6 (C-f), 139.4 (C-g ou C-k), 131.9 (C-g ou C-k), 62.1 (C-m), 51.0 (C-a ou C-l), 50.6 (C-a ou C-l), 43.7 (C-e), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**2.2.2.3 Mode opératoire pour le traitement de la  $\beta$ -hydroxycétone 271 par  $\text{RhCl}_3$**

La traitement de la  $\beta$ -hydroxycétone **271** par  $\text{RhCl}_3$  a été effectué selon le mode opératoire décrit § 2.2.1.1 de ce chapitre avec les quantités suivantes :

$\beta$ -hydroxycétone <b>271</b>	0.010 g	0.05 mmol	
$\text{RhCl}_3$	0.001 g	0.005 mmol	
dérivé aromatique méthylé <b>272</b>	0.008 g	0.05 mmol	$\eta = \text{quant.}$



dérivé aromatique méthylé **272**

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$   
MM = 188,27 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** ( $\text{CCl}_4$ , cm<sup>-1</sup>): 3615 (OH).

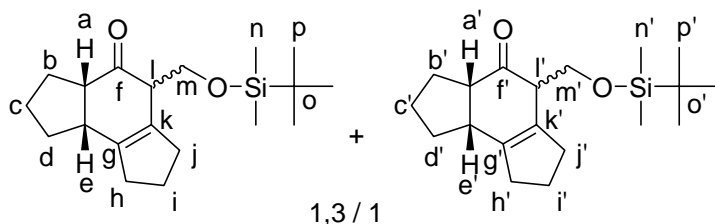
**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.95 (s, 1H, H-n), 2.75-2.65 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2.53 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, H-m), 1.98-1.82 (m, 4H, H-c et H-i).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  149.1 (C-f), 142.8 (C-e ou C-k), 137.7 (C-e ou C-k), 130.7 (C-g), 126.6 (C-a ou C-l), 116.6 (C-a ou C-l), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (C-c ou C-i), 25.1 (C-c ou C-i), 11.9 (C-m).

**2.2.2.4 Mode opératoire pour le traitement de l'acétal mixte 270 par TBSOTf/NEt<sub>3</sub>**

Le traitement de l'acétal mixte **270** par TBSOTf/NEt<sub>3</sub> a été effectué selon le mode opératoire décrit § 2.1.1 de ce chapitre avec les quantités suivantes :

acétal mixte <b>270</b>	0.052 g	0.018 mL	0.14 mmol	
triéthylamine	0.013 g	0.018 mL	0.13 mmol	
TBSOTf	0.017 g	0.015 mL	0.06 mmol	
dérivé protégé <b>273</b>	0.027 g		0.08 mmol	$\eta = 59\%$
$\beta$ -hydroxycétone <b>271</b>	0.005 g		0.02 mmol	$\eta = 14\%$



dérivé protégé **273**  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$   
MM = 320,549 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** ( $\text{CCl}_4$ , cm<sup>-1</sup>): 1714 (C=O).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.93-3.87 (m, 2H, H-l'), 3.69-3.63 (m, 2H, H-l), 2.94-1.03 (m, 30H, CH<sub>2</sub> et CH), 0.92 (s, 9H, H-p), 0.90 (s, 9H, H-p'), 0.01 (s, 3H, H-n), 0.00 (s, 3H, H-n), -0.02 (s, 3H, H-n'), -0.03 (s, 3H, H-n').

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétocesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  210.7 (C-f), 202.3 (C-f'), 140.8 (C-g ou C-k), 139.3 (C-g ou C-k), 135.7 (C-g' ou C-k'), 132.6 (C-g' ou C-k'), 63.6 (C-m'), 63.2 (C-m), 57.6 (C-a' ou C-l'), 55.4 (C-a' ou C-l'), 52.9 (C-a ou C-l), 50.5 (C-a ou C-l), 45.1 (C-e'), 43.9 (C-e), 34.8 ( $\text{CH}_2'$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2'$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2'$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 (C-p), 26.0 (C-p'), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2'$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2'$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2'$ ), 18.4 (C-o), 18.4 (C-o'), -5.3 (C-n), -5.4 (C-n'), -5.4 (C-n), -5.5 (C-n').

### 2.2.2.5 Mode opératoire pour le traitement du dérivé protégé 273 par $\text{RhCl}_3$

La traitement du dérivé protégé 273 par  $\text{RhCl}_3$  a été effectué selon le mode opératoire décrit § 2.2.1.1 de ce chapitre avec les quantités suivantes :

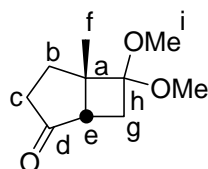
dérivé protégé 273	0.016 g	0.05 mmol	
$\text{RhCl}_3$	0.001 g	0.005 mmol	
dérivé aromatique méthylé 272	0.010 g	0.05 mmol	$\eta = \text{quant.}$

## 3 Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

### 3.1 Synthèse de l'hydroxycétone 315

#### 3.1.1 Mode opératoire pour la photolyse entre la 3-méthyl-2-cyclopenténone 309 et l'acétal diméthylque de cétène 308

L'acétal diméthylque de cétène 308 (29.5 g, 0.312 mmol, 2 éq.) et la 3-méthyl-2-cyclopenténone 309 (15 g, 0.156 mmol, 1 éq.) en solution dans le benzène (500 mL) sont placés dans le pyrex. Le milieu est ensuite dégazé pendant 20 minutes avec de l'argon puis il est irradié avec une lampe de 250 W pendant 7 heures. Le benzène est alors évaporé sous pression réduite (35°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (200 g  $\text{SiO}_2$ , 10/90 AcOEt/éther de pétrole puis 20/80 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le cycloadduit 310 (16.403 g, 89.03 mmol,  $\eta = 57\%$ ).



cycloadduit 310  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$   
MM = 184,235  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

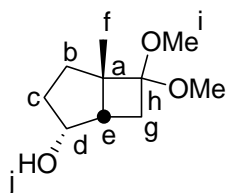
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  3.21 (s, 3H, H-i), 3.16 (s, 3H, H-i), 2.65-2.30 (m, 3H, H-e et H-g), 2.14-2.01 (m, 4H, H-b et H-c), 1.30 (s, 3H, H-f).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  220.8 (C-d), 101.9 (C-h), 52.6 (C-a), 49.3 (C-i), 49.3 (C-i), 44.3 (C-e), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 (C-f).



### 3.1.2 Mode opératoire pour la préparation de l'alcool 314

Le cycloadduit **310** (16.402 g, 89.0 mmol, 1 éq.) est dissout dans une solution de  $\text{CeCl}_3$  (33.160 g, 89.0 mmol, 1 éq.) 0.4M dans le MeOH (222.6 mL) et le milieu réactionnel est placé à  $-20^\circ\text{C}$  puis le  $\text{NaBH}_4$  est ajouté (3.370 g, 89.0 mmol, 1 éq.). Le milieu est alors agité à  $-20^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes puis il est hydrolysé avec de l'eau (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (5 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg), ce qui permet d'isoler l'alcool **314** (16.576 g, 89.0 mmol,  $\eta = \text{quant.}$ ) sans purification supplémentaire.



alcool **314**  
 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$   
 $\text{MM} = 186,251 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

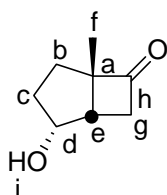
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.28-4.17 (m, 1H, H-d), 3.17 (s, 3H, H-i), 3.12 (s, 3H, H-i), 2.05-1.72 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ , H-e et H-j), 1.14 (s, 3H, H-f).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  101.8 (C-h), 74.1 (C-d), 53.7 (C-a), 49.5 (C-i), 49.0 (C-i), 41.0 (C-e), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 (C-f).

### 3.1.3 Mode opératoire pour la déprotection de l'acétal 314 selon les conditions de Conia

La déprotection de l'acétal **314** a été effectuée selon le mode opératoire général décrit dans la partie expérimentale II (cf. § 3.1.5) avec les quantités suivantes :

acétal <b>314</b>	16.576 g		89.0 mmol	
silice (40-63 $\mu\text{m}$ )	50 g			
acide oxalique 10% aq.		10 gouttes		
hydroxycétone <b>315</b>	10.100 g		72.05 mmol	$\eta = 81\%$



hydroxycétone **315**  
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$   
 $\text{MM} = 140,182 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388 (OH), 1760 (C=O).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.42 (dt, 1H,  $J = 13.5, 6.6 \text{ Hz}$ , H-d), 3.22 (s large, 1H, H-i), 2.92 (ABX syst, 2H,  $J_{AB} = 18.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{AX} = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{BX} = 9 \text{ Hz}$ ,  $\Delta\nu = 60 \text{ Hz}$ ,  $\delta_A = 2.82 \text{ ppm}$ ,  $\delta_B = 3.02 \text{ ppm}$ , H-g), 2.46-2.40 (m, 1H, H-e), 2.00-1.80 (m, 2H, H-b ou H-c), 1.66-1.52 (m, 1H, H-b ou H-c), 1.36-1.23 (m, 1H, H-b ou H-c), 1.13 (s, 3H, H-f).

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

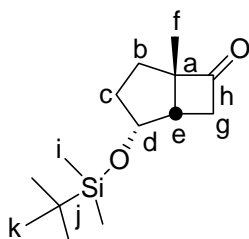
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  216.9 (C-h), 73.7 (C-d), 69.6 (C-a), 42.8 (C-g), 39.4 (C-e), 32.2 (C-b ou C-c), 32.0 (C-b ou C-c), 18.7 (C-f).

Anal.:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  calc.: %C : 69.55 ; %H : 8.63 ; trouvé: %C : 69.66 ; %H : 8.58.

### 3.2 Tentatives d'obtention de l' $\omega$ -cétoester acétylénique 311

#### 3.2.1 Mode opératoire pour la protection de l'hydroxycétone 315

A température ambiante, l'imidazole (0.198 g, 2.91 mmol, 3 éq.) est ajouté à une solution d'hydroxycétone **315** (0.136 g, 0.97 mmol, 1 éq.) dans la DMF (10 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSCl (0.219 g, 1.46 mmol, 1.5 éq.) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante pendant 18 heures puis le milieu est hydrolysé avec de l'eau (10 mL). La phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (45°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 5/95 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'hydroxycétone protégée **316**.



hydroxycétone protégée **316**

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$   
MM = 254,446  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

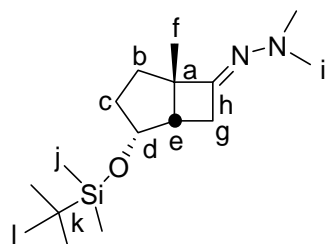
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.43 (dt, 1H,  $J = 10.2, 6.6$  Hz, H-d), 2.98 (ABX syst, 2H,  $J_{AB} = 18.9$  Hz,  $J_{AX} = 4.8$  Hz,  $J_{BX} = 9.3$  Hz,  $\Delta\nu = 84$  Hz,  $\partial_A = 3.12$  ppm,  $\partial_B = 2.84$  ppm, H-g), 2.45-2.38 (m, 1H, H-e), 1.97-1.86 (m, 2H, H-b ou H-c), 1.72-1.58 (m, 1H, H-b ou H-c), 1.37-1.26 (m, 1H, H-b ou H-c), 1.19 (s, 3H, H-f), 0.87 (s, 9H, H-k), 0.05 (s, 3H, H-i), 0.04 (s, 3H, H-i).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):  $\delta$  216.8 (C-h), 74.5 (C-d), 69.2 (C-a), 43.3 (C-g), 40.1 (C-e), 33.3 (C-b ou C-c), 32.0 (C-b ou C-c), 25.9 (C-k), 19.0 (C-f), 18.2 (C-j), -4.6 (C-i), -4.7 (C-i).

#### 3.2.2 Mode opératoire pour la synthèse de la N,N-diméthylhydrazone 317

La synthèse de la N,N-diméthylhydrazone **317** a été effectuée selon le mode opératoire général décrit dans la partie expérimentale II (cf. § 2.3.1) avec les quantités suivantes :

hydroxycétone protégée <b>316</b>	0.187 g		0.73 mmol	
N,N-diméthylhydrazine	0.053 g	0.07 mL	0.88 mmol	
N,N-diméthylhydrazone <b>317</b>	0.225 g		0.75 mmol	$\eta = \text{quant.}$



hydrazone **317**  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{ON}_2\text{Si}$   
MM = 296,531  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

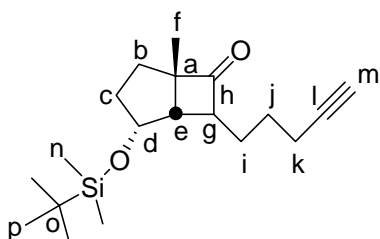
*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.29 (dt, 1H,  $J = 10.2, 7.2$  Hz, H-d), 2.87 (ABX syst, 2H,  $J_{AB} = 17.7$  Hz,  $J_{AX} = 4.5$  Hz,  $J_{BX} = 9$  Hz,  $\Delta\nu = 42$  Hz,  $\rho_A = 3.01$  ppm,  $\rho_B = 2.73$  ppm, H-g), 2.60 (s, 6H, H-i), 2.28-2.21 (m, 1H, H-e), 1.91-1.67 (m, 3H, H-b ou H-c), 1.43-1.20 (m, 1H, H-b ou H-c), 1.26 (s, 3H, H-f), 0.87 (s, 9H, H-k), 0.04 (s, 3H, H-j), 0.02 (s, 3H, H-j).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  165.7 (C-h), 74.5 (C-d), 57.2 (C-a), 47.0 (C-i), 43.3 (C-e), 34.5 (C-b ou C-c), 33.4 (C-b ou C-c), 30.8 (C-g), 26.0 (C-l), 22.4 (C-f), 18.3 (C-k), -4.6 (C-j), -4.7 (C-j).

### 3.2.3 Mode opératoire pour la synthèse de la bicyclocétone alkylée **318**

A température ambiante, le *t*-BuOK (0.198 g, 1.77 mmol, 1.5 éq.) est ajouté par petites portions à une solution d'hydroxycétone protégée **316** (0.300 g, 1.18 mmol, 1 éq.) et d'iodopentyne **24** (0.343 g, 1.77 mmol, 1.5 éq.) dans 8 mL de DMF contenant quelques pierres ponce, puis le milieu réactionnel est soumis aux micro-ondes pendant 30 secondes. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution de HCl 10% (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler la bicyclocétone alkylée **318** (0.079 g, 0.25 mmol,  $\eta = 21\%$ ).



bicyclocétone alkylée **318**

C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si

MM = 320,549 g.mol<sup>-1</sup>

huile incolore

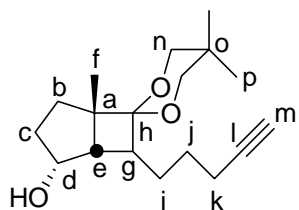
**$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  4.46-4.37 (m, 1H, H-d), 3.22-3.16 (m, 1H, H-g), 2.24-2.08 (m, 3H, H-e et H-k), 2.04-1.76 (m, 5H, CH<sub>2</sub> et H-m), 1.72-1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (s, 3H, H-f), 0.89 (s, 9H, H-p), 0.07 (s, 6H, H-h).

**$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):**  $\delta$  218.8 (C-h), 84.1 (C-m), 74.7 (C-d), 68.7 (C-l), 55.8 (C-e), 51.1 (C-a), 47.7 (C-g), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 26.43 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-p), 19.8 (C-f), 18.3 (C-k), 18.2 (C-o), -4.6 (C-n), -4.7 (C-n).

### 3.2.4 Mode opératoire pour la synthèse du dioxolane **319**

A température ambiante, le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (0.036 g, 0.35 mmol, 1.5 éq.) et l'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique sont ajoutés à une solution de bicyclocétone alkylée **318** (0.074 g, 0.23 mmol, 1 éq.) dans le toluène (20 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit puis est refroidi à 0°C et est hydrolysé avec une solution de NaOH 10% (30 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 15/85 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dioxolane **319** (0.045 g, 0.15 mmol,  $\eta = 67\%$ ).

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétocesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol



dioxolane **319**  
 $C_{18}H_{28}O_3$   
MM = 292,419 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

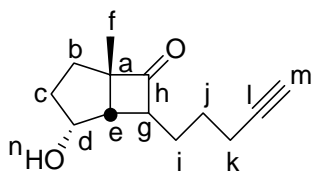
IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3403 (OH), 3309 ( $\equiv C-H$ ).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz ppm):  $\delta$  4.29-4.20 (m, 1H, H-d), 3.50 (AB syst, 2H,  $J_{AB} = 10.8$  Hz,  $\Delta\nu = 18$  Hz,  $\delta_A = 3.54$  ppm,  $\delta_B = 3.47$  ppm, H-n), 3.38 (s, 2H, H-n), 2.24-2.15 (m, 3H, H-k et H-q), 2.06-1.98 (m, 1H, H-e ou H-g), 1.95-1.89 (m, 1H, H-e ou H-g), 1.92 (t, 1H,  $J = 2.7$  Hz, H-m), 1.85-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.40 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, H-f), 1.05 (s, 3H, H-p), 0.81 (s, 3H, H-p).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  99.7 (C-h), 85.0 (C-l), 74.2 (C-d), 73.2 (C-n), 72.0 (C-n), 68.3 (C-m), 52.4 (C-a), 48.5 (C-e), 42.3 (C-g), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (C-o), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (C-k).

### 3.2.5 Mode opératoire pour la tentative d'estérification du dioxolane 319

A -78°C, le *n*-butyllithium (0.17 mL, 0.24 mmol, 2.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte à une solution de dioxolane **319** (0.032 g, 0.11 mmol, 1 éq.) dans le THF distillé (8 mL). Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 30 minutes, puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (0.03 mL, 0.33 mmol, 3 éq.). Après 36 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (20 mL) et le THF est éliminé à l'évaporateur rotatif (25°C, 15 mm Hg). Le brut ainsi obtenu est repris avec un mélange HCl 10% / THF (1 mL / 9 mL), puis chauffé à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 30 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 30/70 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler un mélange contenant l'hydroxycétone alkylée **320** (0.022 g, 0.11 mmol,  $\eta = 95\%$ ) et l' $\omega$ -cétocester acétylénique **321** ( $\eta < 5\%$ ).



hydroxycétone alkylée **320**  
 $C_{13}H_{18}O_2$   
MM = 206,285 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3468 (OH), 3313 ( $\equiv C-H$ ), 1771 (C=O).

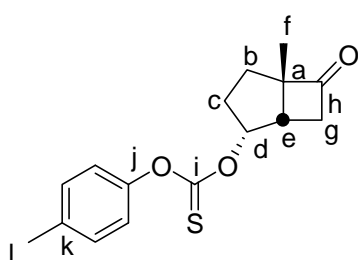
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  4.56-4.48 (m, 1H, H-d), 3.20-3.14 (m, 1H, H-g), 2.24-2.18 (m, 3H, H-k et H-h), 2.15-2.01 (m, 1H, H-e), 1.94 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-m), 1.97-1.57 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (td, 2H,  $J = 13.2, 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, H-f).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  218.2 (C-h), 84.2 (C-l), 74.4 (C-d), 68.8 (C-m), 66.8 (C-a), 55.5 (C-e), 47.3 (C-g), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (C-f), 18.2 (C-k).

### 3.3 Tentatives de déshydratation de l'hydroxycétone 315

#### 3.3.1 Mode opératoire pour la formation du thiocarbonate 322

L'hydroxycétone **315** (0.193 g, 1.38 mmol, 1 éq.), en solution dans la pyridine (6 mL), est placée à 0°C puis le chlorothioformate de *O-p*-tolyle (0.308 g, 0.25 mL, 1.65 mmol, 1.2 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures puis est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution de HCl 10%, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 4/96 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le thiocarbonate **322** (0.343 g, 1.18 mmol,  $\eta$  = 86%).



thiocarbonate **322**  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S  
MM = 290,383 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune

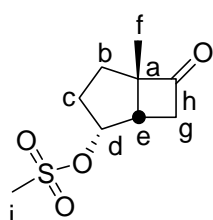
IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1775 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  7.21 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz, H-Ar), 6.98 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, H-Ar), 5.73 (td, 1H,  $J$  = 10.2, 6.9 Hz, H-d), 3.18-3.05 (m, 2H, H-g), 3.02-2.95 (m, 1H, H-e), 2.47-2.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, H-l), 2.12-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.28 (s, 3H, H-f).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  214.2 (C-h), 194.9 (C-i), 151.3 (C-j), 136.6 (C-k), 130.2 (CH-Ar), 121.6 (CH-Ar), 85.1 (C-d), 69.9 (C-a), 44.2 (C-g), 36.88 (C-e), 31.5 (C-b ou C-c), 29.1 (C-b ou C-c), 21.1 (C-l), 18.8 (C-f).

#### 3.3.2 Mode opératoire pour la formation du dérivé mésylé 324

A -20°C, la NEt<sub>3</sub> (0.137 g, 0.19 mL, 1.36 mmol, 2 éq.) est ajoutée à une solution d'hydroxycétone **315** (0.095 g, 0.68 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Après 20 minutes d'agitation, le chlorure de mésyle (0.116 g, 0.08 mL, 1.02 mmol, 1.5 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à -20°C pendant 2 heures puis le milieu est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 40/60 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dérivé mésylé **324** (0.150 g, 0.68 mmol,  $\eta$  = quant.).



dérivé mésylé **324**  
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S  
MM = 218,273 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

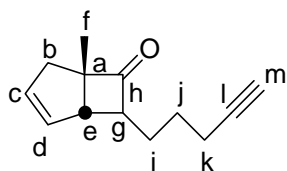
*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.24-5.16 (m, 1H, H-d), 3.17-2.96 (m, 2H, H-g), 3.02 (s, 3H, H-i), 2.82-2.75 (m, 1H, H-e), 2.32-1.85 (m, 4H, H-b et H-c), 1.23 (s, 3H, H-f).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  213.6 (C-h), 81.6 (C-d), 69.6 (C-a), 44.2 (C-g), 38.4 (C-e ou C-i), 38.0 (C-e ou C-i), 31.3 (C-b ou C-c), 30.2 (C-b ou C-c), 18.6 (C-f).

### 3.3.3 Mode opératoire pour la synthèse de la bicyclocétone alkylée **325**

A température ambiante, le *t*-BuOK (2.152 g, 19.17 mmol, 3 éq.) est ajouté par petites portions à une solution de dérivé mésylé **324** (1.395 g, 6.39 mmol, 1 éq.) et d'iodopentyne **24** (3.720 g, 19.17 mmol, 3 éq.) dans 10 mL de DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 140°C pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution de HCl 10% (10 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  puis de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler la bicyclocétone alkylée **325** (0.731 g, 3.88 mmol,  $\eta$  = 61%).



dérivé alkylé **325**  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$   
MM = 274,404  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

**IR** ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3318 ( $\equiv\text{C}-\text{H}$ ), 1775 (C=O).

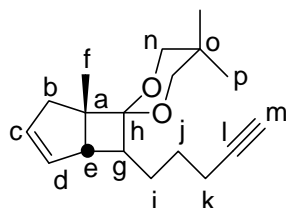
**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.87-5.84 (m, 1H, H-d), 5.70-5.67 (m, 1H, H-c), 2.75-2.65 (m, 2H, H-e et H-g), 2.32-1.43 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95 (t, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, H-m), 1.36 (s, 3H, H-f).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  218.5 (C-h), 133.1 (C-d), 130.9 (C-c), 83.8 (C-l), 69.0 (C-m), 67.1 (C-a), 65.5 (C-g), 50.1 (C-e), 42.8 (C-b), 29.3 (C-i), 26.4 (C-j), 20.2 (C-f), 18.1 (C-k).

### 3.3.4 Mode opératoire pour la synthèse du dioxolane **327**

A température ambiante, le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol (0.108 g, 1.04 mmol, 1.5 éq.) et l'acide *p*-toluènesulfonique en quantité catalytique sont ajoutés à une solution de bicyclocétone alkylée **325** (0.130 g, 0.69 mmol, 1 éq.) dans le toluène (20 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures puis est refroidi à 0°C et est hydrolysé avec une solution de NaOH 10% (3 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le dioxolane **327** (0.127 g, 0.46 mmol,  $\eta$  = 67%).

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétosters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

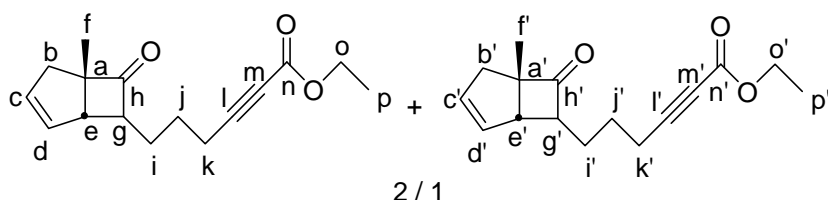


dioxolane **327**  
 $C_{18}H_{26}O_2$   
 $MM = 274,404 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.83-5.80 (m, 1H, H-d), 5.58-5.56 (m, 1H, H-c), 3.50 (AB syst, 2H,  $J_{AB} = 11.1 \text{ Hz}$ ,  $\Delta\nu = 24 \text{ Hz}$ ,  $\partial_A = 3.60 \text{ ppm}$ ,  $\partial_B = 3.53 \text{ ppm}$ , H-n), 3.44 (s, 2H, H-n), 2.95-2.00 (m, 6H, CH et  $\text{CH}_2$ ), 1.94 (t, 1H,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , H-m), 1.90-1.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (s, 3H, H-f), 1.03 (s, 3H, H-p), 0.86 (s, 3H, H-p).

### 3.3.5 Mode opératoire pour l'estérification du dioxolane 327

A  $-78^\circ\text{C}$ , le *n*-butyllithium (0.45 mL, 0.59 mmol, 1.5 éq.) est ajouté au goutte à goutte à une solution de dioxolane **327** (0.108 g, 0.39 mmol, 1 éq.) dans le THF distillé (8 mL). Le milieu réactionnel est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes puis le chloroformiate d'éthyle est ajouté (0.08 mL, 0.79 mmol, 2 éq.). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau (5 mL) et le THF est éliminé à l'évaporateur rotatif ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut ainsi obtenu est repris avec un mélange éther /  $\text{HBF}_4$  (10 mL / 2 mL), puis chauffé à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite ( $25^\circ\text{C}$ , 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g  $\text{SiO}_2$ , éther de pétrole puis 4/96  $\text{AcOEt}$ /éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l' $\omega$ -cétostér acétylénique **328** (0.043 g, 0.17 mmol,  $\eta = 42\%$ ).



$\omega$ -cétostér acétylénique **328**  
 $C_{16}H_{20}O_3$   
 $MM = 260,333 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
 huile incolore

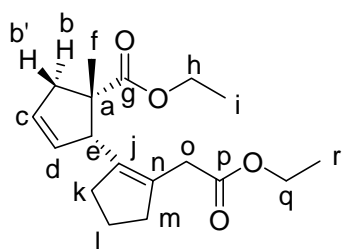
**IR ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2234 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1768 ( $\text{C}=\text{O}$ , cétone), 1706 ( $\text{C}=\text{O}$ , ester).

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.86-5.80 (m, 2H, H-d et H-d'), 5.70-5.68 (m, 2H, H-c et H-c'), 4.19 (q, 4H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , H-o et H-o'), 3.49-3.42 (m, 1H, H-g'), 3.16-3.09 (m, 1H, H-e'), 2.80-2.65 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ , H-e et H-g), 2.36-2.28 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (t, 1H,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , H-k'), 2.12-2.09 (m, 1H, H-k), 1.88-1.47 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 (s, 3H, H-f'), 1.35 (s, 3H, H-f), 1.28 (t, 6H,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , H-p et H-p').

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):**  $\delta$  218.5 (C-h), 218.2 (C-h'), 153.8 (C-n et C-n'), 134.7 (C-d'), 133.1 (C-d), 131.2 (C-c), 129.7 (C-c'), 88.7 (C-l'), 88.4 (C-l), 73.7 (C-m), 73.6 (C-m'), 67.0 (C-a'), 66.5 (C-a), 65.4 (C-g), 61.9 (C-o et C-o'), 61.4 (C-g'), 50.2 (C-e), 48.0 (C-e'), 42.9 (C-b), 41.4 (C-b'), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2'$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2'$ ), 20.3 (C-f), 19.0 (C-f'), 18.7 (C-k'), 18.5 (C-k), 14.1 (C-p et C-p').

### 3.3.6 Mode opératoire pour la préparation du diester **329**

A température ambiante, le sodium (0.101 g, 4.39 mmol, 4 éq.) est dissout dans l'éthanol (7 mL). L' $\omega$ -cétoester acétylénique **328** (0.286 g, 1.10 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol (7 mL) est ajouté au goutte à goutte à cette solution puis est agité pendant 4 heures toujours à température ambiante. Le milieu est hydrolysé avec du HCl dilué (5 mL d'eau et 1 ml de HCl 10%) puis la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (15 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 4/96 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler le diester **329** (0.249 g, 0.81 mmol,  $\eta$  = 74%) et le dérivé spiranique exo **330** (0.060 g, 0.23 mmol,  $\eta$  = 21%).

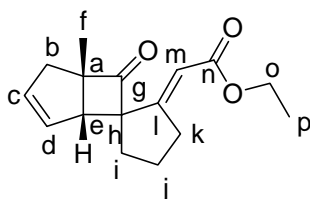


diester **329**  
C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>  
MM = 306,402 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1725 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.76-5.72 (m, 1H, H-d), 5.42-5.38 (m, 1H, H-c), 4.12 (q, 2H,  $J$  = 6.9 Hz, H-h ou H-q), 4.00 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz, H-h ou H-q), 3.46 (d, 1H,  $J$  = 0.9 Hz, H-e), 3.17 (ddd, 1H,  $J$  = 16.8, 4.5, 2.1 Hz, H-b'), 3.13 (AB syst, 2H,  $J_{AB}$  = 15.3 Hz,  $\Delta\nu$  = 213 Hz,  $\rho_A$  = 3.31 ppm,  $\rho_B$  = 2.96 ppm, H-o), 2.45-2.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.09 (ddd, 1H,  $J$  = 16.8, 2.7, 1.5 Hz, H-b), 1.77-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (s, 3H, H-f), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-i ou H-r), 1.18 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-i ou H-r).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  176.1 (C-g), 171.5 (C-p), 139.0 (C-j), 130.5 (C-n), 130.4 (C-d), 129.6 (C-c), 60.6 (C-h ou C-q), 60.4 (C-h ou C-q), 55.6 (C-e), 52.8 (C-a), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (C-f), 21.8 (C-l), 14.4 (C-i ou C-r), 14.3 (C-i ou C-r).



dérivé spiranique exo **330**  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
MM = 260,333 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.88-5.84 (t, 1H,  $J$  = 2.0 Hz, H-m), 5.82-5.78 (m, 1H, H-d), 5.74-5.68 (m, 1H, H-c), 4.17 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, H-o), 3.20-1.50 (m, 9H, H-e et CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, H-f), 1.25 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, H-p).

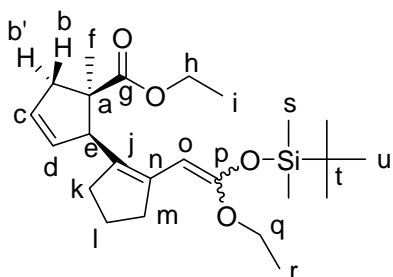
### 3.3.7 Mode opératoire pour la préparation de l'acétal silylé de cétène **331**

A température ambiante, la triéthylamine (0.018 g, 0.025 mL, 0.18 mmol, 2.5 éq.) est ajoutée à une solution de diester **329** (0.022 g, 0.07 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (0.022 g, 0.020 mL, 0.09 mmol, 1.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. Toutes les heures, la



*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétocesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

NEt<sub>3</sub> (2.5 éq.) est rajoutée suivie de l'ajout de TBSOTf (1.2 éq.) après 20 minutes d'agitation supplémentaires, pour un total de 5 ajouts. 1 mL de NEt<sub>3</sub> est ensuite ajouté puis le milieu est agité pendant 20 minutes et est ensuite hydrolysé à 0°C avec un mélange contenant une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL), de l'eau (5 mL) et de l'éther de pétrole (5 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther de pétrole (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (15°C, 15 mm Hg), ce qui permet d'isoler l'acétal silylé de cétène **331** (0.105 g,  $\eta$  = quant.) sans purification supplémentaire.



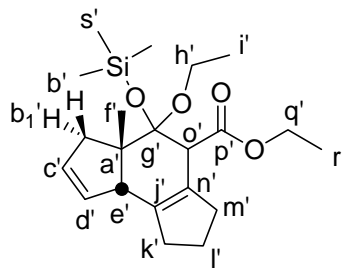
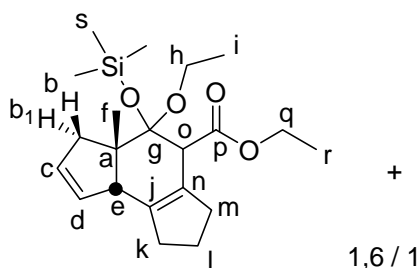
acétal silylé de cétène **331**  
C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si  
MM = 420,666 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

**<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.65-5.62 (m, 1H, H-d), 5.45-5.41 (m, 1H, H-c), 4.64 (s, 1H, H-o), 4.00-3.83 (m, 2H, H-h ou H-q), 3.67 (s, 1H, H-e), 3.62-3.52 (m, 2H, H-n ou H-q), 3.45 (dd, 1H,  $J$  = 16.8, 2.1 Hz, H-b'), 2.96-2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02 (ddd, 1H,  $J$  = 16.5, 2.4, 1.5 Hz, H-b), 1.83-1.72 (m, 2H, H-l), 1.44 (s, 3H, H-f), 1.03 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-i ou H-r), 1.03 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz, H-i ou H-r), 0.92 (s, 9H, H-u), 0.04 (s, 6H, H-s).

**<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):**  $\delta$  175.1 (C-g), 156.6 (C-p), 134.2 (C-j), 132.0 (C-n), 131.2 (C-d), 129.3 (C-c), 76.1 (C-o), 63.6 (C-h ou C-q), 60.3 (C-h ou C-q), 56.9 (C-e), 53.4 (C-a), 43.2 (C-b), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (C-f), 26.0 (C-u), 23.1 (C-l), 18.5 (C-t), 14.5 (C-i ou C-r), 14.4 (C-i ou C-r), -2.65 (C-s).

### 3.3.8 Mode opératoire pour la préparation de l'acétal mixte **333**

A température ambiante, la triéthylamine (0.024 g, 0.03 mL, 0.24 mmol, 1.25 éq.) est ajoutée à une solution de diester **329** (0.050 g, 0.19 mmol, 1 éq.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le TBSOTf (0.026 g, 0.020 mL, 0.12 mmol, 0.6 éq.) est ajouté au goutte à goutte et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. Toutes les heures, la NEt<sub>3</sub> (1.25 éq.) est rajoutée suivie de l'ajout de TBSOTf (0.6 éq.) après 20 minutes d'agitation supplémentaires, pour un total de 6 ajouts puis le milieu est hydrolysé avec de l'eau (5 mL). La phase aqueuse est extraite au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg). Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (3.5 g SiO<sub>2</sub>, éther de pétrole puis 2/98 AcOEt/éther de pétrole), ce qui permet d'isoler l'acétal mixte **333** (0.031 g, 0.08 mmol,  $\eta$  = 43%) et le diester de départ **329** (0.029 g, 0.11 mmol,  $\eta$  = 57%).



acétal mixte **333**  
C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Si  
MM = 378,585 g.mol<sup>-1</sup>  
huile jaune pâle

Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol

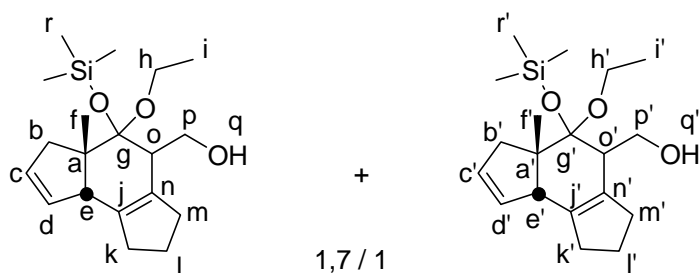
IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1737 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.71-5.60 (m, 2H, H-d et H-d'), 5.52-5.49 (m, 2H, H-c et H-c'), 4.19-3.90 (m, 4H, H-q et H-q'), 3.89-3.85 (s large, 1H, H-o'), 3.82-3.77 (s large, 1H, H-o), 3.72-3.61 (m, 2H, H-h'), 3.48-3.38 (m, 2H, H-h), 2.89 (s, 1H, H-e), 2.78 (s, 1H, H-e'), 2.68 (dd, 1H,  $J = 17.1$ , 2.1 Hz, H-b<sub>1</sub>'), 2.44 (dd, 1H,  $J = 15.9$ , 1.8 Hz, H-b<sub>1</sub>), 2.20-1.98 (m, 8H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 1.89 (ddd, 2H,  $J = 15.9$ , 2.4, 1.2 Hz, H-b et H-b'), 1.84-1.60 (m, 4H, H-l et H-l'), 1.31 (s, 3H, H-f), 1.27 (s, 3H, H-f'), 1.16 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, H-r'), 1.11 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz, H-r), 1.02 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-i'), 1.02 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, H-i), 0.34 (s, 9H, H-s), 0.31 (s, 9H, H-s').

<sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, ppm):  $\delta$  170.4 (C-p'), 170.3 (C-p), 138.1 (C-j et C-j' ou C-n et C-n'), 131.2 (C-j et C-j' ou C-n et C-n'), 131.1 (C-d), 129.2 (C-c), 128.7 (C-d'), 128.3 (C-c'), 105.0 (C-g), 104.7 (C-g'), 60.0 (C-h' ou C-q'), 59.9 (C-h ou C-q), 59.8 (C-h' ou C-q'), 59.4 (C-h ou C-q), 55.3 (C-o), 54.6 (C-o'), 51.9 (C-e'), 51.4 (C-a et C-a'), 48.4 (C-e), 45.1 (C-b'), 41.9 (C-b), 33.7 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 33.5 (CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 22.2 (C-i et C-i'), 22.0 (C-l et C-l'), 15.6 (C-f ou C-r), 15.5 (C-f' ou C-r'), 13.9 (C-f ou C-r), 13.9 (C-f' ou C-r'), 2.6 (C-s), 2.4 (C-s').

### 3.3.9 Mode opératoire pour la réduction de l'acétal mixte 333 par le DIBAL

L'acétal mixte 333 (0.076 g, 0.20 mmol, 1 éq.) est dissout dans l'éther (10 mL) puis la solution est placée à -78°C. Le DIBAL (1 M dans le toluène, 0.44 mL, 2.2 éq.) est ajouté au goutte à goutte puis le milieu est agité à -78°C pendant 2 heures. Du DIBAL est rajouté (2.2 éq.) puis le milieu est encore agité à -78°C pendant 1 heure. Du DIBAL est encore rajouté (2.2 éq.) puis le milieu est encore agité à -78°C pendant 1 heure. Le milieu est ensuite hydrolysé avec un mélange d'eau (2.8 mL) et de méthanol (1.2 mL) puis le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes et est ensuite filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg), ce qui permet d'isoler l'acétal mixte 334 (0.067 g,  $\eta =$  quant.).



acétal mixte 334  
C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si  
MM = 336,548 g.mol<sup>-1</sup>  
huile incolore

IR (CCl<sub>4</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3441 (OH).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):  $\delta$  5.76-5.72 (m, 2H, H-d et H-d'), 5.53-5.50 (m, 2H, H-c et H-c'), 4.06-3.88 (m, 4H, H-p et H-p'), 3.33 (qd, 2H,  $J = 6.9$ , 0.9 Hz, H-h), 3.26 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz, H-h'), 2.85-2.41 (m, 6H, H-b et H-b', H-o et H-o'), 2.30-2.10 (m, 8H, CH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>'), 1.94-1.70 (m, 8H, H-e et H-e', H-l et H-l', H-q et H-q'), 1.21 (s, 6H, H-f et H-f'), 1.01 (t, 6H,  $J = 6.9$  Hz, H-i et H-i'), 0.27 (s, 9H, H-r), 0.20 (s, 9H, H-r').

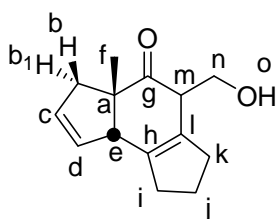
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):  $\delta$  137.6 (C-j' ou C-n'), 137.5 (C-j ou C-n), 132.0 (C-j et C-j' ou C-n et C-n'), 131.8 (C-d et C-d'), 129.3 (C-c et C-c'), 107.7 (C-g), 107.0 (C-g'), 61.7 (C-h ou C-p), 61.4 (C-h' ou C-p'), 59.7 (C-h ou C-p), 59.6 (C-h' ou C-p'), 56.0 (C-o), 55.3 (C-o'), 51.5 (C-a), 51.2

*Partie expérimentale III : condensations de Dieckmann au départ d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques. Vers le squelette tricyclique présent dans le Mangicol*

(C-a'), 44.6 (C-b'), 42.5 (C-e et C-e'), 42.0 (C-b), 34.2 (C-k' ou C-m'), 33.9 (C-k' ou C-m'), 33.8 (C-k et C-m), 22.7 (C-l et C-l'), 22.6 (C-i et C-i'), 16.0 (C-f), 15.9 (C-f'), 3.0 (C-r), 2.5 (C-r').

### 3.3.10 Traitement de l'acétal mixte 334 par la méthode de Conia

La silice (40-63  $\mu\text{m}$ , 50 g) et 10 gouttes d'une solution 10% aqueuse d'acide oxalique sont ajoutées à une solution d'acétal mixte 334 (0.030 g, 0.09 mmol, 1 éq.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante puis le milieu réactionnel est filtré sur célite et lavé abondamment au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis hydrolysé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). La phase aqueuse est extraite au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite (25°C, 15 mm Hg), ce qui permet d'isoler la  $\beta$ -hydroxycétone 335 (0.019 g, 0.09 mmol,  $\eta$  = quant.).



$\beta$ -hydroxycétone 335  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$   
MM = 218,296  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$   
huile incolore

**$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):**  $\delta$  5.58-5.54 (m, 1H, H-d), 5.40-5.36 (m, 1H, H-c), 3.96-3.92 (m, 1H, H-n), 3.72-3.63 (m, 1H, H-n), 2.98 (s, 1H, H-e ou H-m), 2.80 (s, 1H, H-e ou H-m), 2.67 (s large, 1H, H-o), 2.49 (ddd, 1H,  $J$  = 16.5, 4.5, 2.4 Hz, H-b<sub>1</sub>), 2.28-1.90 (m, 4H, H-i et H-k), 1.84 (ddd, 1H,  $J$  = 16.5, 1.8 Hz, H-b), 1.74-1.58 (m, 2H, H-j), 1.22 (s, 3H, H-f).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  215.6 (C-g), 138.0 (C-h ou C-l), 131.6 (C-c et C-d), 130.5 (C-h ou C-l), 61.3 (C-n), 57.9 (C-m), 51.6 (C-a), 48.0 (C-e), 44.8 (C-b), 34.0 (C-i ou C-k), 33.2 (C-i ou C-k), 23.3 (C-f), 22.6 (C-j).

## Bibliographie

- d'Angelo 1985** "Enantioselective synthesis of quaternary carbon centers through Michaël-type alkylation of chiral imines"  
Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273-274.
- d'Angelo 1989** "An efficient asymmetric spiroannulation process"  
d'Angelo, J.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6511-6514.
- d'Angelo 1992** "The asymmetric Michaël addition reactions using chiral amines"  
d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459-505.
- d'Angelo 1996** "Stereochemical aspects in the asymmetric Michaël addition of chiral imines to substituted electrophilic alkenes"  
Cave, C.; Desmaële D.; d'Angelo J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361-4368.
- d'Angelo 2001** "The asymmetric Michaël reaction involving chiral imines: recent progress at the Université Paris-Sud"  
Desmaële, D.; Cave, C.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Enantiomer* **2001**, *6*, 289-298.
- Behera 2006** "A synthon approach to spiro compounds"  
Pradhan, R.; Patra, M.; Behera A. K.; Mishra B. K.; Behera R. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 779-828.
- van Bekkum 1972** "The synthesis of enamines and ketimines using molecular sieves"  
Roelofsen, D. P.; van Bekkum, H. *Rec. Trav. Chim.*, *91*, 605-610.
- Chen 2008** "An approach to the core skeleton of Lancifodilactone F"  
Wang, Q.; Chen, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1223-1226.
- Christoffers 2005** "Generation of quaternary stereocenters by asymmetric Michaël reactions: enamine regiochemistry as configuration switch"  
Kreidler, B.; Baro, A.; Frey, W.; Christoffers, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2660-2667.
- Clive 2004** "Synthesis of (±)-Hamigeran B, (-)-Hamigeran B, and (±)-1-*epi*-Hamigeran B: use of bulky silyl groups to protect a benzylic carbon-oxygen bond from hydrogenolysis"  
Clive, D. L. J.; Wang, J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2773-2784.
- Coates 1985** "Ring cleavage of cyclohexane-1,3-diones in the aldol cyclization step of Robinson annulations: a novel mechanism via oxa-twistanes and  $\delta$ -lactones"  
Muskopf, J. W.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 69-76.

## Bibliographie

- Conia 1978** “Wet silica gel; a convenient reagent for deacetalization”  
Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia J.-M. *Synthesis* **1978**, 63-65.
- Conia 1985** “Cyclization of acetylenic carbonyl compounds via their silyl enol ether derivatives: a new intramolecular C-vinylation induced by mercury (II) salts. Stereochemistry and functionalization of the intermediate vinylmercurial”  
Drouin, J.; Boaventura, M.-A.; Conia, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1726-1729.
- Cotté 1993** a) “Synthesis of polyquinanes via bicyclo [2.1.0] pentane intermediates. An easy access to optically, pure diquinane alcohols of known absolute configuration”  
Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Cotté, A.; Gross L.; Metz B. *Tetrahedron Asym.* **1993**, *4*, 2475-2482.
- b) “Non photochemical synthesis of condensed cyclobutenes. Syntheses of the cis-anti-cis tricyclo [5.3.0.0<sup>2,6</sup>] decane skeleton”  
Miesch, M.; Cotté, A.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8085-8086.
- Cotté 1994** “Total synthesis of (±)-Stoechospermol”  
Miesch, M.; Cotté, A.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7031-7032.
- Danishefsky 1997** “Sterocontrolled total synthesis of Hispidospermidin”  
Frontier, A. J.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6686-6687.
- Danishefsky 2000** “A highly stereoselective total synthesis of Hispidospermidin: derivation of a pharmacophore model”  
Frontier, A. J.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6151-6159.
- Dieckmann 1894** “Formation of rings from chains”  
Dieckmann, W. *Ber.* **1894**, *27*, 102.
- Dolling 1984** “Efficient catalytic asymmetric alkylations. 1. Enantioselective synthesis of (+)-Indacrinone via chiral phase-transfer catalysis”  
Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
- Dolling 1986** “Enantioselective Robinson annelations via phase-transfer catalysis”  
Bhattacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 476-477.

## Bibliographie

- Dumas 2002** “High pressure activation in the asymmetric Michael addition of chiral imines to alkyl and aryl crotonates”  
Camara, C.; Joseph, D.; Dumas, F.; d’Angelo, J.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1445-1448.
- Dumas 2003** “Microwave activation of an asymmetric Michael reaction: unexpected behaviour of chiral  $\alpha$ -alkoxy imines”  
Camara, C.; Keller, L.; Dumas, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3263-3266.
- Fang 1998** “Diterpenoids and steroids from *Taiwania cryptomerioides*”  
Lin, W.-H.; Fang, J.-M.; Cheng, Y.-S. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1391-1397.
- Fenical 2000** “Mangicols: structures and biosynthesis of a new class of sesterterpene polyols from a marine fungus of the genus *Fusarium*”  
Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4843-4852.
- Fukumoto 1993** “Synthesis of polycyclic cyclobutane derivatives by tandem intramolecular Michael-aldol reaction under two complementary conditions: TBDMSOTf-Et<sub>3</sub>N and TMSI-(TMS)<sub>2</sub>NH”  
Ihara, M.; Taniguchi, T.; Makita, K.; Takano, M.; Ohnishi, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8107-8115.
- Gerlach 1972** “Synthese der enantiomeren 1,6-spiro[4,4]nonadiene”  
Gerlach, H.; Müller, W. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2277-2286.
- Ghosez 1971** “Cycloadditions of dichloroketene to olefins and dienes”  
Ghosez, L.; Moutagne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mallet, P. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615-633.
- Ghosez 1974** “A stereospecific synthesis of functionalised cyclopentene derivatives. New principle of carbon-chain lengthening”  
Cossement, E.; Binamé, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *12*, 997-1000.
- Goldstein 1968** “Experimental methods in catalytic research”  
Goldstein, M. S. *Anderson R. B.* (Ed.) **1968**, Academic Press, New York, p.361.
- Hammond 2008** “Thermodynamically favored aldol reaction of propargyl or allenyl esters: regioselective synthesis of carbinol allenates”  
Xu, B.; Hammond, G. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 689-692.
- Hassner 1978** “An improved procedure for the addition of dichloroketene to

## Bibliographie

- unreactive olefins”  
Krepiski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879-2882.
- Hirao 1983** “An efficient method for the alkynylation of oxiranes using alkynyl boranes”  
Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4, 391-394.
- Hoye 2006** “Silylative Dieckmann-like cyclizations of ester-imides (and diesters)”  
Hoye, T. R.; Dvornikos, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23, 5191-5194.
- Jenner 1997** “High pressure and selectivity in organic reactions”  
Jenner, G. Tetrahedron Report Number 414, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2669-2695.
- Klein 2003** “New cascade reactions starting from acetylenic  $\omega$ -ketoesters: an easy access to electrophilic allenes and to 1,3-bridgehead ketones”  
Klein, A.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4483-4485.
- Klein 2005** “Synthèse d’allènes électrophiles polyfonctionnalisés en série racémique et en série optiquement active. Vers la synthèse de produits naturels appartenant à la famille des Iphionanes”  
Klein, A. *Thèse de l’Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2005**.
- Kwon 2007** “Small-molecule inhibitors of protein Geranylgeranyltransferase type I”  
Castellano, S.; Fiji, H. D. G.; Kinderman, S. S.; Watanabe, M.; de Leon, P.; Tamanoi, F.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5843-5845.
- Lepore 2004** “Studies on the base-promoted conversion of conjugated alkynyl esters to  $\alpha$ -substitued  $\alpha$ -allenyl esters”  
Lepore, S. D.; He, Y.; Damisse, P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9171-9175.
- Loupy 2006** “Microwaves in organic synthesis, volume 1”  
Loupy, A. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (Allemagne) **2006**.
- Luche 1978** “Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones”  
Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- Mahrwald 2004** “Modern aldol reactions, volumes 1 et 2”  
Mahrwald, R. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (Allemagne) **2004**.

## Bibliographie

- Maruoka 2007** “Recent advances in asymmetric phase-transfer catalysis”  
Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.
- Miesch 1997** “Total synthesis of (±)-Silphinene: non photochemical cyclobutenic route to a crucial intermediate”  
Miesch, M.; Miesch-Gross, L.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2103-2110.
- Miesch 2001** “Unexpected reactivity of acetylenic  $\omega$ -ketoesters toward TBAF and t-BuOK; new cascade reactions affording allene and oxetane derivatives”  
Wendling, F.; Miesch, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 17, 2689-2691.
- Miesch 2005** “Controlled synthesis of  $\alpha$ -allenic ester and spiro ketone derivatives from tailored  $\alpha$ -substitued cycloalkanones through cascade reactions: exploring the possible reaction pathways by means of semiempirical MO calculations”  
Mota, A. J.; Klein, A.; Wendling, F.; Dedieu, A.; Miesch, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4346-4358.
- Miesch 2006** “Asymmetric synthesis of polyfunctionalized allenic esters: toward the synthesis of an Iphionane sesquiterpene”  
Klein, A.; Miesch, M. *Synthesis* **2006**, *15*, 2613-2617.
- Mislin 1998** “Agrandissement de cycles par l’intermédiaire de cyclobutènes électrophiles”  
Mislin, G. *Thèse de l’Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **1998**.
- Nazarov 1942** “Derivatives of acetylene. XXVII. Hydration of divinylacetylene”  
Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S., Classe sci. chim.* **1942**, 200-209.
- Nicolaou 2000** “The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century”  
Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- Oehlschlager 1995** “Stereoselective synthesis of 1,4-dienes. Application to the preparation of insect pheromones (3Z,6Z)-dodeca-3,6-dien-1-ol and (4E,7Z)-trideca-4,7-dienyl acetate”  
Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4595-4601.
- Paquette 1980** “Silanes in organic synthesis. 8. Preparation of vinylsilanes from ketones and their regiospecific cyclopentenone annulation”  
Paquette, L. A.; Fristad, W. E.; Dime, D. S.; Bailey, T. R. *J.*



## Bibliographie

*Org. Chem.* **1980**, *45*, 3017-3028.

- Paquette 2006** a) "Evaluation of possible intramolecular [4+2] cycloaddition routes for assembling the central tetracyclic core of the potent marine anti-inflammatory agent mangicol A"  
Pichlmair, S.; de Lera Ruiz, M.; Basu, K.; Paquette, L. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5178-5194.
- b) "Exploration of conjugate addition routes to advanced tricyclic components of mangicol A"  
Pichlmair, S.; de Lera Ruiz, M.; Vilotijevic, I.; Paquette, L. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5791-5802.
- Patel 2002** "Tetrabutylammonium tribromide (TBATB) as an efficient generator of HBr for an efficient chemoselective reagent for acetalization of carbonyl compounds"  
Gopinath, R.; Jiaul Haque, Sk.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5842-5845.
- Pearson 1963** "Hard and soft acids and bases"  
Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.
- Petasis 1992** "Enolates of  $\alpha$ -allenyl ketones: formation and aldol reactions of cumulenolates"  
Petasis, N. A.; Teets, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10328-10334.
- Powers 2007** "An efficient and scalable one-pot double Michael addition-Dieckmann condensation for the synthesis of 4,4-disubstitued cyclohexane  $\beta$ -ketoesters"  
DeGraffenreid, M. R.; Benett, S.; Caille, S.; Gonzales-Lopez de Turiso, F.; Hungate, R. W.; Julian, L. D.; Kaizerman, J. A.; McMinn, D. L.; Sun, D.; Yan, X.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7455-7458.
- Rapoport 1998** "Enantiospecific synthesis of natural (-)-Cocaine and unnatural (+)-Cocaine from D- and L-Glutamic acid"  
Lin, R.; Castells, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4069-4078.
- Sannigrahi 1999** "Stereocontrolled synthesis of spirocyclics"  
Sannigrahi, M. Tetraedron Report Number 497, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007-9071.
- Sepiol 1986** "Cyclization of ethyl ylidenecyanoacetates to carbocyclic o-aminoesters. An efficient synthesis of 1,2,3,6,7,8-hexahydro-as-indacene derivatives"  
Sepiol, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 609-616.
- Smith 1984** "Vinylogous Wolff rearrangement. 5. Mechanistic studies"

## Bibliographie

- Smith, III, A. B.; Toder, B. H.; Richmond, R. E.; Branca, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4001-4009.
- Soufiaoui 2001** “Nouvelle voie de synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en ‘milieu sec’ sous micro-onde”  
Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 163-168.
- Stevens 1965** “A new Tropolone synthesis via dichloroketene”  
Stevens, J. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Foutain, K. R., Gaughan, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257-5259.
- Stoltz 2008** “The total synthesis of (-)-Cyanthiwigin F by means of double catalytic enantioselective alkylation”  
Enquist, J. A.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *453*, 1228-1231.
- Taber 2002** “Synthesis of (-)-Morphine”  
Taber, D. F.; Neubert T. D.; Rheingold A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416-12417.
- Taber 2007** “Enantioselective Synthesis of (+)-Majusculone”  
Taber, D. F.; Sikkander, M. I.; Storck, P. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4098-4101.
- Trost 1999** “Palladium-catalyzed asymmetric alkylation of ketone enolates”  
Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760.
- Trost 2004** “An asymmetric synthesis of Hamigeran B via a Pd asymmetric allylic alkylation for enantiodiscrimination”  
Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480-4481.
- Trost 2005** ”Palladium-catalyzed asymmetric alkylation of ketone enolates”  
Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174-184.
- Uemura 2004** “Enantioselective synthesis of the spirotricyclic carbon core of Mangicols by using a stereoselective transannular Diels-Alder strategy”  
Araki, K.; Saito, K.; Arimoto, H.; Uemura, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 81-84.
- Walton 2001** “Programming organic molecules: design and management of organic synthesis through free-radical cascade processes”  
McCaroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224-2248.
- Welsch 2008** “Synthèses multi-étapes de composés bioactifs. Partie I: au départ de complexes diéniques de fer-tricarbonyle. Partie II: au

## Bibliographie

départ de bicyclo[3.2.0]heptanones et d' $\omega$ -cétoesters acétyléniques”

Welsch, T. *Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg*, **2008**.

- Wright 1992** “Diterpene metabolites from two chemotypes of the marine sponge *Myrmekioderma styx*”  
Senett, S. H.; Pomponi, S. A.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1421-1429.
- Yue 2008** “Walsucochins A and B with an unprecedented skeleton isolated from *Walsura cochinchinensis*”  
Zhou, Z.-W.; Yin, S.; Zhang, H.-Y.; Fu, Y.; Yang, S.-P.; Wang, X.-N.; Wu, Y.; Tang, X.-C.; Yue, J.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 465-468.
- Zhu 2001** “Highly efficient ligands for Palladium-catalyzed asymmetric alkylation of ketone enolates”  
You, S.-L.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Zhu, X.-Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 149-151.