

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Laboratoire d'innovation thérapeutique, UMR 7200

THÈSE

présentée par

Acetou SIBY

soutenue le **17 février 2012**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

**Stratégies de synthèse d'azafenestradiènes et
d'azacyclooctatriènes**

THÈSE dirigée par :

Dr Jean SUFFERT (Université de Strasbourg)

MEMBRES DU JURY :

Pr Maurice GOELDNER (Université de Strasbourg)

Dr Véronique MICHELET (ENSCP)

Dr Frédéric TARAN (CEA Saclay)

Président du jury

Rapporteur externe

Rapporteur externe

INVITE:

Dr Gaëlle BLOND (Université de Strasbourg)

Membre invité

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Laboratoire d'innovation thérapeutique, UMR 7200

THÈSE

présentée par

Acetou SIBY

soutenue le **17 février 2012**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline/ Spécialité : Chimie organique

**Stratégies de synthèse d'azafenestradiènes et
d'azacyclooctatriènes**

THÈSE dirigée par :

Dr Jean SUFFERT (Université de Strasbourg)

MEMBRES DU JURY :

Pr Maurice GOELDNER (Université de Strasbourg)

Dr Véronique MICHELET (ENSCP)

Dr Frédéric TARAN (CEA Saclay)

Président du jury

Rapporteur externe

Rapporteur externe

INVITE:

Dr Gaëlle BLOND (Université de Strasbourg)

Membre invité

Remerciements

Merci à Jean, de m'avoir accueilli dans son labo en me permettant de travailler sur un sujet certes pas facile, mais extrêmement enrichissant. De m'avoir donné l'opportunité de travailler librement sur un sujet très formateur me permettant à la fois de découvrir autant de choses mais aussi d'acquérir un regard différent et plus mature sur la chimie organique. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été toujours disponible.

Merci à Gaëlle pour ton encadrement durant ces trois années, ton soutien, de m'avoir écouté râler et me plaindre à longueur de temps. De m'avoir appris tant de choses à la fois au niveau synthétique et au niveau théorique, de m'avoir aidé à répondre à mes millions de questions et d'avoir accepté mes innombrables critiques et contradictions. Merci, pour toute l'aide apportée durant ces trois années de thèse aussi bien pour les manips, la réflexion que pour la rédaction de ce manuscrit. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, tes encouragements, ton dynamisme communicatif mais surtout ta confiance.

Merci au Pr. Maurice Goeldner (Université de Strasbourg), Dr Véronique Michelet (ENSCP) et au Dr Frédéric Taran, (CEA Saclay) d'avoir accepté de lire ce manuscrit et de juger mes travaux de thèse.

Merci à chacun des membres du laboratoire : Mélanie, Aicha, Fabien, Julien, Sophie pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous. Merci pour l'ambiance du labo, les gâteaux, les blagues,.. Merci à nos stagiaires, en particulier Florian que j'ai encadré mais aussi Cécile, Lucas, Julien, Yves ... Merci aux anciens, Catherine, Christophe et Bahaâ d'avoir initié mes travaux. Merci à l'ensemble de l'équipe Mann : Mr Girard pour les discussions et les conseils, Etienne : mon voisin de paillasse, Mathieu mon voisin de bureau, Angèle et André ainsi que chacun des stagiaires Clément, Claire, Arthur, Benjamin.

Merci au Pr Jean-luc Pirat et Dr Frédéric Taran pour les recommandations qui m'ont permis de faire cette thèse. Merci à toutes les personnes avec qui j'ai pu avoir de très intéressants échanges scientifiques durant ces trois années en particulier les montpellierains : Jean-Marc Campagne, Emmanuel Vrancken, Joel Moreaux, les différents conférenciers Mikael Harmata, Susumou Kobayashi, le Pr. Marcel Hibert et le Dr Michel Miesch lors de ma soutenance de mi-thèse...

Merci à Françoise et Marianne pour leur aide du point de vue administratif.

Merci à chacun des membres du service commun d'analyse : Cyril, Patrick, Pascale

Merci à tous les membres de l'UMR 7200 et plus particulièrement au Pr Marcel Hibert mais aussi Catherine, Saliou, Fatou (du laboratoire Lobstein) avec qui j'ai passé de très bons moments.

Merci à tous les membres de la fac de pharma avec qui j'ai pu avoir aussi bien des échanges amicaux que scientifiques en particulier à Armelle et les membres du Labo Goeldner : Portia, Sébastien, Alex, Adeline, Damien...

Merci à ceux qui ont fini par me faire aimer (juste un peu) l'Alsace : les batteurs et les danseuses : Awa, Souley, Paco, Floriane, Solimé, Julie, Kader, Xavier, Mariam mais aussi ceux avec qui j'ai eu plaisir à partager mes « talents » culinaires avec les mafés, les pastels... : Iba, Martin et beaucoup de ceux qui ont déjà été cités.

Il y a des gens qu'on ne remerciera jamais assez, les personnes qui m'ont soutenu durant chaque moment de ma thèse, les heureux et les moins heureux, ceux qui ont réussi à me remotiver à chaque fois que j'en ai eu besoin, ceux qui m'ont toujours encouragé : Merci à Nathalie, Oumou, Julie, les Gensbiens, Malika, Ténin, Najat, Pierre, Timmy, Damien et Marianne, Mathieu, Julia et tout ceux que j'ai probablement (involontairement) oublié.

Et enfin, ma famille qui m'a soutenu depuis le début de mes études en acceptant chacun de mes choix, et en m'encourageant pour chaque chose que j'ai entreprise. Ma famille qui m'a vraiment manqué durant cette thèse, mais qui a toujours été là pour moi : ma mère qui a fait tout son possible pour que je réussisse mes études et que je fasse ce qui me plaît. Mes frères et sœurs, mon père, mes cousines (les Samassas, Assetou, Arabietou, Nayé, les Daphas...) qui passent leur temps à m'encourager, Aichétou Camara : la maman de Seydi, Kaburo, Mr Camara... Merci à tous et comme on dit en soninké « Ra nohari, rahri na djiké toro, rahri no toro me danga ! ».

Merci à tous ceux qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

Abbréviations

Acac	acétylacétone
ACN	acétonitrile
AIBN	azaisobutyronitrile
APTS	acide paratoluènesulfonique
Bn	benzyle
BopCl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride
Cat.	quantité catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyldiimidazole
cod	cyclooctadiène
COSY	correlation spectroscopy
Cp	cyclopentadiényle
CSA	acide camphrosulfonique
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidièneacétone
DCE	dichloroethane
dd	doublet dédoublé
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DiBAI-H	diisobutylaluminium hydride
DCM	dichlorométane
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMFDMA	diméthylacetal de diméthyle formamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dt	doublet détriplé
eda	éthylènediamine
éq.	équivalent
EWG	groupement électroattracteur
FT-IR	infrarouge à transformée de Fourier
Gp	groupement protecteur
HFIP	hexafluoro-2-propanol
HOMO	haute occupée (highest occupied molecular orbital)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IPA	isopropanol
IR	infrarouge
LAH	tetrahydroaluminate de lithium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	basse vacante (lowest unoccupied molecular orbital)
m	multiplet
MCR	réaction multicomposant
MEM	méthoxyethoxyméthyle
MIP	méthoxy(diméthyl)méthyle
MS	tamis moléculaire
Ms	mésyle

mw	micro-onde
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NMO	<i>N</i> -oxide de <i>N</i> -methyldmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
nOe	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
PCC	pyridinium chlorochromiate
PIFA	(bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzene
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
PMP	para méthoxyphényle
Ppm	partie par million
PPTS	paratoluène sulfonate de pyridinium
Pyr	pyridine
Q	quadruplet
Quin	quintuplet
RCM	méthathèse cyclisante
Rdt	rendement
Red-Al	bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydrure de sodium
Rf	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
RX	rayons X
s	singulet
sl	singulet large
SM	spectre de masse
t	triplet
TA	température ambiante
TBAB	bromure de tetrabutylammonium
TBAF	fluorure de tetrabutylammonium
TBAI	iodure de tetrabutylammonium
TBS	terbutyldiméthylsilyle
TCNE	tetracyanoéthylène
td	triplet dédoublé
TDMPP	Tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphine
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
TFP	trifurylphosphine
THF	tétrahydrofuranne
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TPAP	tétrapropylammonium perruthenate
Ts	tosyle
T3P	1-Propanephosphonic acid cyclic anhydride

Introduction générale..... 5

I. Considérations bibliographiques 11

I.1. Azocines dans les produits naturels	12
I.1.1. Les Manzamines	12
I.1.1.1. Description des Manzamines.....	12
I.1.1.2. Stratégie de synthèse d'azocines dans les manzamines	13
I.1.1.2.1. RCM	14
I.1.1.2.2. La réaction de Julia	14
I.1.1.2.3. Couplage peptidique	15
I.1.1.2.4. Substitution nucléophile/ alkylation	16
I.1.2. Les Okaramines.....	17
I.1.2.1. Description des Okaramines	17
I.1.2.2. Synthèse des Okaramines	19
I.1.3. Les Apologanthamines et analogues.....	19
I.1.3.1. Description.....	19
I.1.3.2. Synthèse des apogalanthamines	20
I.1.3.2.1. Réaction de type Ullmann	20
I.1.3.2.2. Cyclisation photochimique	21
I.1.4. Magallanesine	21
I.1.4.1. Description.....	21
I.1.4.2. Synthèse de Magallanesine.....	22
I.1.5. Apparicine	22
I.1.5.1. Description des Apparicines	22
I.1.5.2. Synthèse d'Apparicine	23
I.1.6. Benzofurazocine	23
I.1.6.1. Description.....	23
I.1.6.2. Synthèse totale	24
I.1.7. FR-900482	24
I.1.7.1. Description.....	24
I.1.7.2. Synthèse de FR-900482.....	25
I.1.7.2.1. Hydroxylamination.....	25
I.1.7.2.2. Carbonylation lactamisante	25
I.1.7.2.3. Aldolisation	26
I.1.8. Indoles	27
I.1.8.1. Description.....	27
I.1.8.2. Synthèse d'indoloazocine.....	27
I.1.8.2.1. Cycloaddition [3+2].....	27
I.1.8.2.2. Cyclisation photochimique	28
I.2. Stratégie de synthèse des azocines	29
I.2.1. Cyclisations.....	29
I.2.1.1. Cyclisation au niveau de la double liaison	29
I.2.1.1.1. RCM	29
I.2.1.1.2. Couplage de Heck	30
I.2.1.1.3. Cycloisomérisation.....	31
I.2.1.2. Cyclisation au niveau de l'azote.....	31
I.2.1.3. Autres cyclisations	32
I.2.1.3.1. CH activation	32
I.2.1.3.2. Cyclisation radicalaire 8-endo-trig	33
I.2.2. Fragmentation et extension de cycles.....	33
I.2.2.1. Fragmentation.....	34

I.2.2.1.1. Fragmentation de bicyclo-[5.1.0]-azaocane	34
I.2.2.1.2. Fragmentation bicyclo-[4.2.0]azaocane	35
I.2.2.1.3. Fragmentation du bicyclo-[3.3.1]-azanone	36
I.2.2.1.4. Fragmentation du tricyclo-[7.2.1.0]-azanone	36
I.2.2.2. Extension de cycles.....	36
I.2.2.2.1. Extension de cycle à partir de cétoïmes	36
I.2.2.2.2. Extension de cycle en présence NaN_3	37
I.2.2.2.3. Extension de cycle [6+2]	38
I.2.2.3. Cycloaddition	39
I.3. Travaux antérieurs du laboratoire	39
I.3.1. Étude de la réaction de cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig.....	41
I.3.1.1. Détermination des conditions optimales de réaction.....	41
I.3.1.2. Optimisation du substrat	42
I.3.1.3. Étendue et limites de la cyclocarbopalladation 4- <i>exo</i> -dig suivi du couplage de Stille	44
I.3.1.4. Extension à l'électrocyclisation à huit électrons π	46
I.3.2. Synthèse de la famille de [6.4.6.4]fenestradiènes.....	48
I.3.3. Extension au couplage de Sonogashira et Suzuki-Miyaura	50
I.3.3.1. Couplage de Suzuki-Miyaura.....	51
I.3.3.2. Couplage de Sonogashira	52
I.3.3.3. Synthèse d'une nouvelle génération de fenestradiènes.....	54
I.4. Objectifs de thèse	56
II. 4-<i>exo</i>-dig/Sonogashira/alcynylation/aza $8\pi/6\pi$	67
II.1. Considérations bibliographiques.....	69
II.1.1. Électrocyclisation	69
II.1.1.1. Généralités	69
II.1.1.2. Réactions d'électrocyclisations en synthèse.....	72
II.1.1.3. Azaélectrocyclisation : généralités.....	73
II.1.1.4. Azaélectrocyclisation en synthèse	74
II.1.1.5. Comparaison des électrocyclisations 6π	77
II.1.1.6. Vers l'azaélectrocyclisation 8π	77
II.1.2. Fenestranes	78
II.1.2.1. Fenestranes	78
II.1.2.1.1. Généralités	78
II.1.2.1.2. Nomenclature des fenestranes	79
II.1.2.1.3. Intérêt théorique des fenestranes.....	81
II.1.2.1.4. Fenestranes dans les produits naturels.....	83
II.1.2.1.5. Fenestranes en synthèse	84
II.1.2.2. Azafenestranes.....	85
II.2. Cascade 4- <i>exo</i> -dig/Sonogashira/alcynylation/aza- $8\pi/6\pi$	87
II.2.1. Synthèse des substrats.....	88
II.2.1.1. Synthèse des alcools propargyliques	88
II.2.1.2. Synthèse d'imines acétyléniques	91
II.2.2. Premier essai de cascade	92
II.2.3. Synthèse de nouvelles imines acétyléniques.....	94
II.2.4. Synthèse d'analogues d'imines acétyléniques	98
II.2.5. Hypothèses à l'absence de réaction	102
II.2.6. Proposition d'une nouvelle stratégie	105

III. Voies d'accès aux azatétrènes	111
III.1. Réductions d'imines acétyléniques	113
III.1.1. Synthèse d'azatriène	113
III.1.1.1. Cyclocarbopalladation 4-exo-dig suivi du couplage de Sonogashira	113
III.1.1.2. Réaction de cyclocarbopalladation 4-exo-dig suivi du couplage de sila-Sonogashira	115
III.1.1.3. Cyclocarbopalladation 4-exo-dig suivi du couplage de Stille	120
III.1.1.4. Synthèse linéaire	121
III.1.2. Réduction d'azatriène	126
III.1.2.1. Semi-hydrogénation en présence de Ni-P2	128
III.1.2.2. Considérations bibliographiques	129
III.1.2.3. Alcynylation	131
III.1.2.4. Réduction en présence de formiate de triéthylamine	135
III.2. Réduction de cétones acétyléniques	139
III.2.1. Considérations bibliographiques	140
III.2.2. Réductions d'ynones en énones	143
III.2.3. Tentative d'imination d'oxotétrène	149
III.3. Réduction d'alcool propargylique	150
III.3.1. Considérations bibliographiques	150
III.3.2. Réductions d'alcool propargylique	152
III.4. Couplage de stille avec des oxodiènes/ azadiène stannylés	155
III.4.1. Réaction multicomposant	156
III.4.2. Réaction séquentielle	158
III.4.3. Synthèse de vinylstannanes	160
IV. Recherche de substrats optimums pour favoriser l'azaélectrocyclisation 8π	167
IV.1. Synthèse linéaire	169
IV.1.1. Synthèse d'azatétrène	169
IV.1.2. Tentative d'azaélectrocyclisation	171
IV.2. Introduction d'un groupement électroattracteur	173
IV.2.1. Travaux de Katsumura	173
IV.2.2. Introduction d'un groupement électroattracteur en position 5	177
IV.2.2.1. Cyclocarbopalladation 4-exo-dig avec un ester acétylénique	177
IV.2.2.2. Oxydation de l'alcool allylique	179
IV.2.2.2.1. Oxydation d'alcool du cyanoalcyne	179
IV.2.2.2.2. Oxydation de l'alcool allylique d'ester acétylénique	181
IV.2.2.2.3. Oxydation en oxazoline	182
IV.2.2.2.4. Oxydation de l'alcool allylique de l'acétal acétylénique en ester	183
IV.2.2.3. Oxydation d'aldéhyde	189
IV.2.2.4. Oxydation de l'aldéhyde en nitrile	191
IV.2.3. Introduction d'un groupement électroattracteur en position 3 ou 4	192
IV.2.3.1. Considérations bibliographiques	193
IV.2.3.2. Addition en position 3 ou 4 (sans sélectivité)	195
IV.2.3.2.1. Zirconation d'ester	195
IV.2.3.2.2. Substitution d'étain par un groupement carboxyle	195
IV.2.3.2.3. Addition de formiate d'aryle	196
IV.2.3.2.4. Addition de TMSCN	197
IV.2.3.3. Introduction sélective d'un groupement électroattracteur en position 4 par γ -lactonisation	198
IV.2.3.3.1. Lactonisation radicalaire	199
IV.2.3.3.2. Lactonisation catalysée au Ti	202
IV.2.3.3.3. Cyanolactonisation	203

IV.2.3.3.4. Formylation d'alcyne	204
IV.2.3.3.4.1. Methylformylation	204
IV.2.3.3.4.2. Hydroformylation	205
IV.2.3.4. Addition sélective en position 3 : addition d'HCN phosphinocatalysée.....	207
Conclusion générale et perspectives.....	215
Partie expérimentale	223
Publications et communications	313
Publications et communications	310

Introduction générale

« La vie est un défi à relever, un bonheur à mériter, une aventure à tenter. »
de Mère Teresa
Poèmes d'une vie

Chaque jour de nouvelles molécules naturelles sont isolées et des molécules de plus en plus complexes sont synthétisées. Les biologistes demandent toujours de nouveaux châssis moléculaires plus innovants afin d'en tester l'activité. Les chimistes organiciens se trouvent donc dans la nécessité de trouver de nouvelles méthodologies de synthèses afin de répondre à cette demande mais aussi dans le but de proposer de nouveaux outils de synthèse à la fois plus simples à utiliser mais permettant aussi d'atteindre plus rapidement les objectifs fixés par la demande du marché. En effet, de nombreuses réactions ont été mises en places ces dernières décennies, et permettent généralement d'accéder à de nombreuses molécules cibles avec de très nombreuses étapes de synthèse. Le réel défi aujourd'hui n'est pas de synthétiser les molécules désirées mais d'établir des synthèses à la fois élégantes pour le chercheur mais comportant également un minimum d'étapes de synthèse et de purifications et qui rejettent peu de déchets afin de satisfaire les industriels. Dans le but de répondre à cette attente, la mise au point de nouvelles méthodologies et de nouvelles réactions facile à mettre en place est indispensable.

Les réactions en cascade¹ et les réactions multicomposants² sont, aujourd'hui, des outils clés en synthèse organique et permettent d'accéder à des structures complexes en un minimum d'étapes de synthèses et de purifications.

Plus particulièrement les molécules comportant un atome d'azote présentent à la fois un attrait biologique puisque de nombreux alcaloïdes présentent une activité pharmacologique mais surtout, pour nous, chimistes, ces composés présentent un réel attrait synthétique grâce aux nombreuses réactions possibles avec cette atome. En effet, bien que l'azote soit un atome proche du carbone dans la classification périodique, il présente une réactivité différente du carbone notamment du fait de son doublet libre lui conférant donc un caractère plus nucléophile. Toutefois, de nombreuses réactions initialement mise au point pour des composés totalement carbonés sont applicables aux composés azotés comme la réaction de Diels-Alder³ ou l'électrocyclisation 6π .⁴

Les cycles à huit chaînons comportant un azote sont présents dans de nombreux composés et la mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse mettant en jeu des réactions électrocycliques pour la synthèse de ce type de composé ne peut être que bénéfique.

L'objectif de cette thèse est donc de mettre au point une nouvelle méthodologie de synthèse rapide et innovante des cycles azotés à huit chaînons et ainsi d'étudier l'influence de l'introduction d'un atome d'azote sur des réactions déjà connues et très efficaces en série carbonée.

Dans un premier chapitre seront présentées les considérations bibliographiques ainsi que les travaux antérieurs du laboratoire afin d'introduire les chapitres suivants dans lesquels seront exposés les différents résultats synthétiques obtenus lors de ce doctorat.

Références de l'introduction générale :

¹ Tietze L. F., « Domino Reactions in Organic Synthesis », *Chem. Rev.* **1996**, 96 (1), 115-136

² Armstrong R. W., Combs A. P., tempest P. A., Brown S. D., Keating T. A., « Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis », *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29 (3), 123-131

³ Yuan Y., Li X., Ding K., « Acid-Free Aza Diels-Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Imines », *Org. Lett.* **2002**, 4 (19), 3309-3311

⁴ Katsumura S., Tanaka K., « Novel Synthesis of the Ocular Age Pigment A2-E : New Method for Substitued Pyridine Synthesis via Azaelectrocyclization », *Org. Lett.* **2000**, 2 (3), 373-375

I. Considérations bibliographiques

« La vraie nouveauté naît toujours dans le retour aux sources. »

de Edgar Morin

Extrait de « Amour, poésie, sagesse »

I.1. Azocines dans les produits naturels

Les cycles azotés à huit chaînons plus communément nommés des azocines sont présents dans de nombreux composés naturels. La nomination azocine est appliquée à l'ensemble des cycles à huit chaînons comportant un atome d'azote par abus de langage, puisque l'azocine est l'azacyclooctatétraène tandis que l'analogue entièrement saturée est l'azocane. L'utilisation de cette nomination permet une simplification de la nomenclature. Les azocines ont généralement été isolées à partir d'éponges marines ou de champignons. Elles sont principalement sous forme de polycycles et présentent souvent une importante activité biologique. Nous présenterons les principales familles d'azocines isolées ces dernières années ainsi que les stratégies de synthèse d'azocine utilisées pour la synthèse totale de ces composés.

I.1.1. Les Manzamines

I.1.1.1. Description des Manzamines

Les Manzamines constituent la famille de l'ensemble des alcaloïdes polycycliques extraits de diverses éponges marines. Elles ont une activité antimicrobienne et antileucémique. De nombreuses Manzamines comportent un cycle azoté à huit chaînons et la plus célèbre est la Manzamine A. Elle fut la première isolée en 1986 d'une éponge près de la côte d'Okinawa par l'équipe de Higa.¹ De nombreuses équipes se sont intéressées à la synthèse totale de la Manzamine A, du fait de l'enchaînement polycyclique mais aussi de la présence de deux macrocycles : le cycle à huit et à treize chaînons, mais à ce jour seules trois synthèses totales achevées de cet alcaloïde ont été décrites par les équipes de Winkler,² Martin³ et Fukuyama.⁴ Par la suite de nombreuses autres Manzamines ont été isolées,⁵ en particulier l'Ircinal A qui diffère de la Manzamine A par l'absence du dérivé tryptophanique et qui constitue alors un intermédiaire clés pour l'hémisynthèse de la Manzamine A.⁶ Son énantiomère réduit en alcool, nommé l'Ircinol A a été par la suite isolée de la même souche. Les Manzamines D et F diffèrent quant à elles de la Manzamine A par la présence ou non de certaines fonctions chimiques. En effet pour la Manzamine F, la présence d'une cétone est observée et pour la Manzamine D un des noyaux pyridiniques est ici totalement saturé. Enfin

la Nakadomarine A, est l'unique Manzamine contenant un noyau furanique. En particulier, une revue de Langlois et Magnier présentent l'ensemble des manzamines isolées à ce jour (Figure I-1).⁵

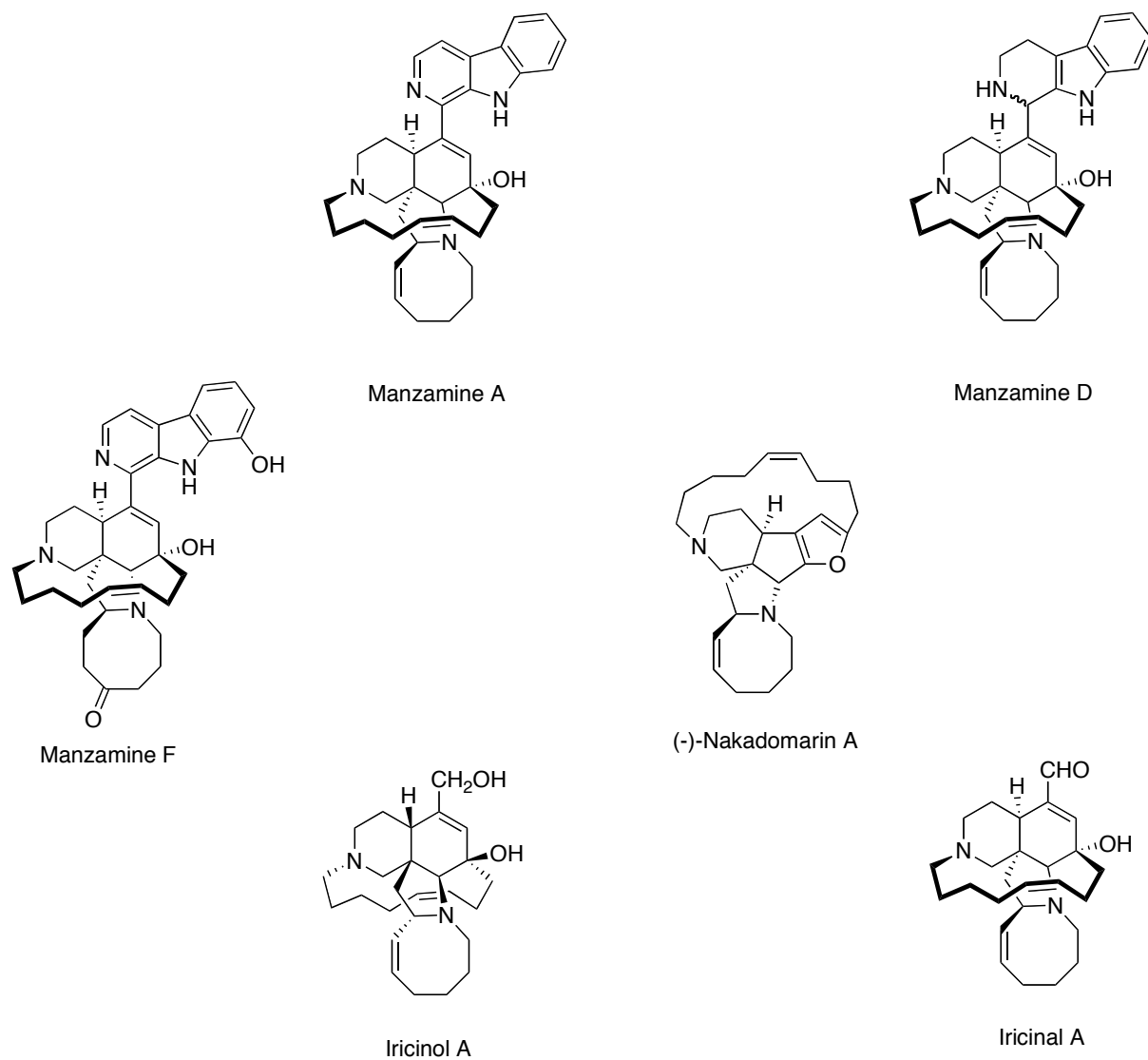


Figure I-1: Principales Manzamines comportant un cycle à huit chaînons

I.1.1.2. Stratégie de synthèse d'azocines dans les manzamines

Les Manzamines constituent une importante famille d'alcaloïdes dont la synthèse totale a intéressé de nombreuses équipes. Différentes stratégies de synthèse des cycles à huit chaînons ont alors été utilisées, nous en exposerons donc quelques-unes.

I.1.1.2.1. RCM

La métathèse cyclisante s'est toujours avérée être une méthode efficace pour la synthèse de cycle moyen. En effet, la compatibilité des catalyseurs de ruthénium ou de molybdène avec de nombreuses fonctions chimiques et la possibilité d'un contrôle total de la stéréochimie de la double liaison en font une méthode très souvent utilisée. Lors de la synthèse totale des différentes Manzamines, de nombreuses équipes ont choisi la métathèse d'oléfine comme étape clé pour la synthèse du cycle à huit chaînons. Ainsi, les équipes de Nishida,⁷⁻⁸ Kerr⁹ ou Dixon¹⁰ ont pu accéder au cycle désiré en présence du catalyseur de Grubbs avec de bons rendements de 64 à 83%. Le schéma I-1 montre par exemple la synthèse de Nakadomarin A obtenue avec un rendement de 70% décrite par Dixon.

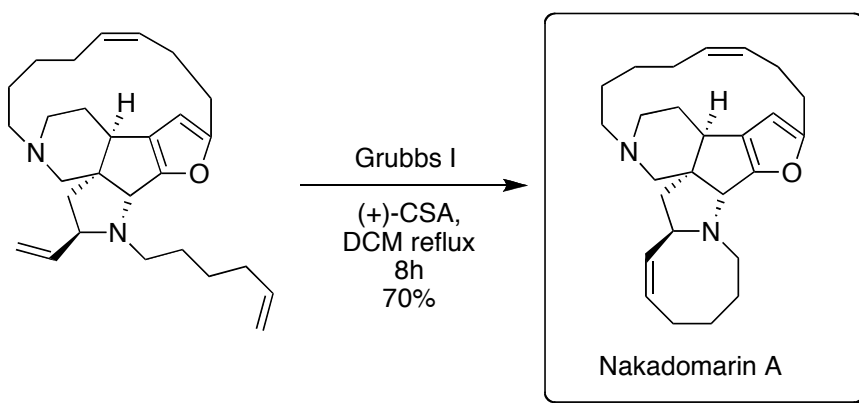


Schéma I-1 : Synthèse de (-)-Nakadomarin A par RCM

I.1.1.2.2. La réaction de Julia

Lors de la synthèse totale de la Nakadomarin A, l'équipe de Dixon a utilisé la réaction de Julia-Kocienski pour la synthèse d'azocine accolée à un γ -lactame, qui est un intermédiaire

clés de la synthèse.¹¹ Les auteurs décrivent ainsi le premier exemple de formation d'alcène (Z) dans un cycle à huit chaînons avec une réaction de Julia et aussi le premier exemple de ce type de réaction dans la synthèse totale d'un produit naturel complexe (Schéma I-2).

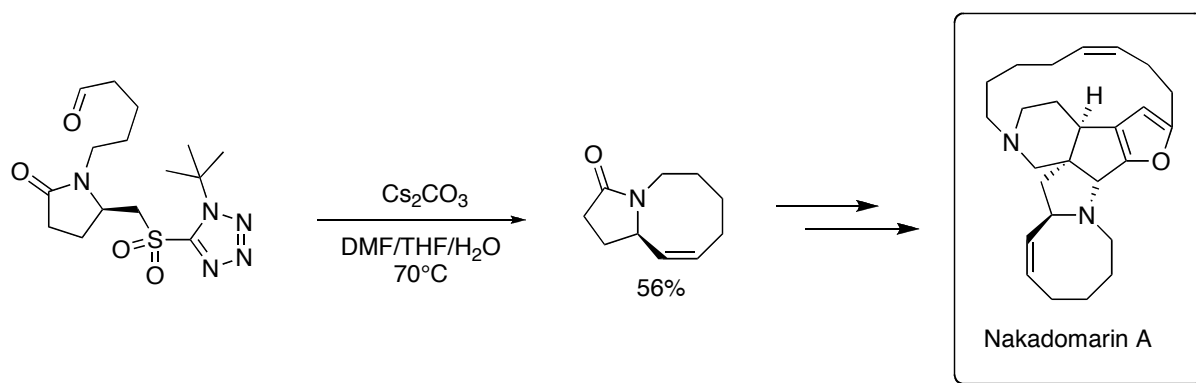


Schéma I-2: Première synthèse d'azocine avec la réaction de Julia

I.1.1.2.3. Couplage peptidique

Lors d'une étude sur la synthèse totale de la Manzamine A, Nakagawa et ses collaborateurs utilisent quant à eux une stratégie reposant sur un couplage peptidique permettant d'accéder au lactame à huit chaînons.¹²⁻¹³ En partant de l'acide et après déprotection de l'amine, la lactamisation a lieu en présence de BopCl comme agent de couplage dans la triéthylamine, afin d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 32% (Schéma I-3).

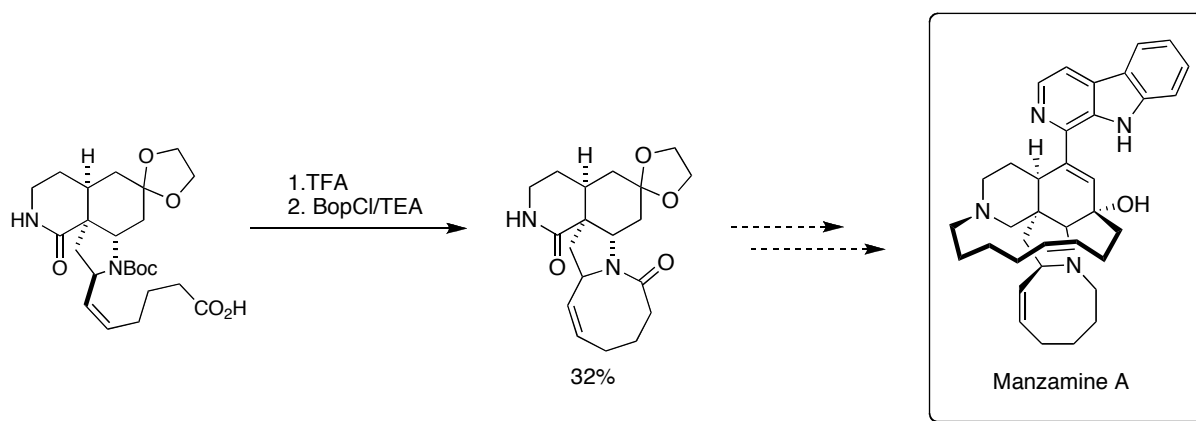


Schéma I-3 : Synthèse d'azocine par lactamisation

I.1.1.2.4. Substitution nucléophile/ alkylation

En 1992, lors de la synthèse de la structure tricyclique de la Manzamine A, l'équipe de Hart a décrit une cyclisation intramoléculaire à partir du tosylate en présence d'hydrure de potassium, donnant ainsi accès à l'azocine désirée avec un rendement de 91% (Schéma I-4).¹⁴

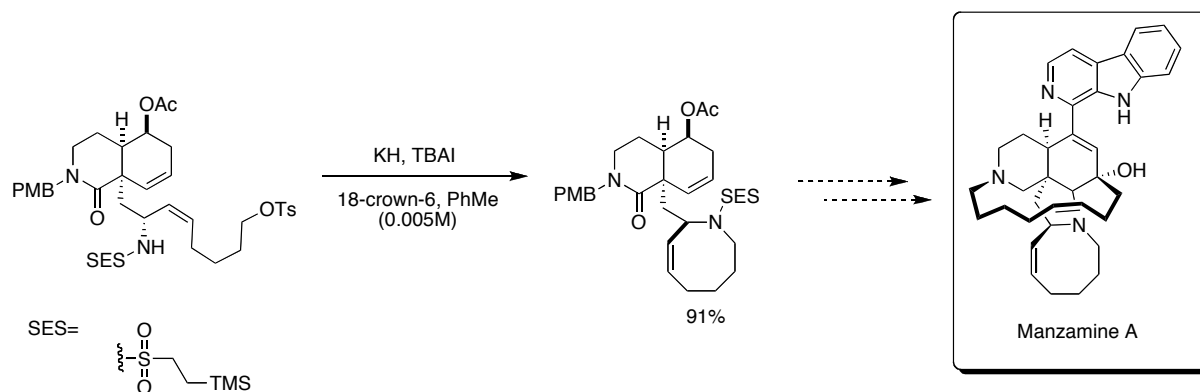


Schéma I-4 : Synthèse d'azocine par alkylation

De la même manière, Winkler et ses collaborateurs ont décrit la synthèse totale de la Manzamine A dans laquelle la formation de l'azocine se fait par une substitution nucléophile.¹⁵ Après désilylation de l'alcool et transformation de celui-ci en dérivé tosylé, en présence cette fois-ci d'hydrure de sodium, on observe la formation du cycle à huit chaînons avec un rendement de 79%. L'amine est ensuite déprotégée par palladocatalyse pour accéder à l'azocine désirée (Schéma I-5).

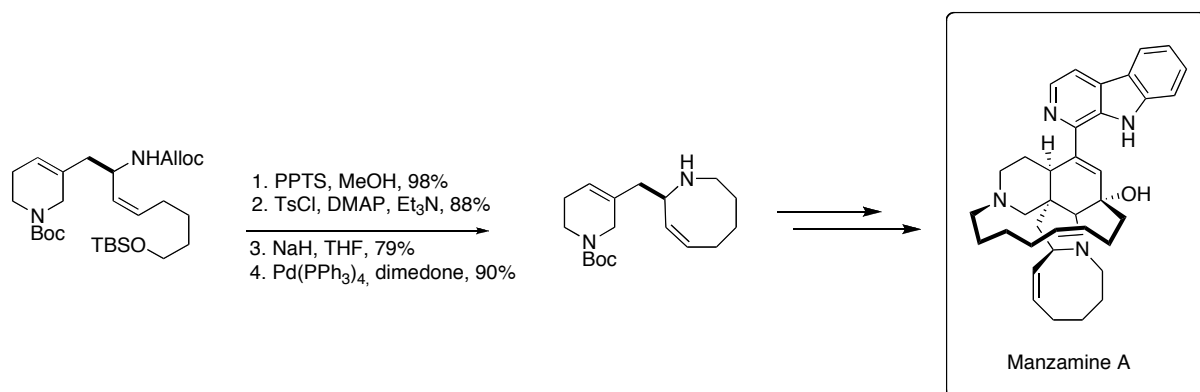


Schéma I-5 : 2nd exemple de synthèse d'azocine par alkylation

La liste des synthèses exposées est non exhaustive et de nombreuses autres stratégies ont été utilisées pour la synthèse des Manzamines.

I.1.2. Les Okaramines

I.1.2.1. Description des Okaramines

Les Okaramines sont une famille de dérivés tryptophaniques comportant des cycles azotés à sept et huit chaînons biologiquement actifs. Ils sont produits par une souche du champignon *Penicillium simplicissum* (ATCC 90288). Les Okaramines A, B, H et I, qui comportent toutes un cycles à huit chaînons ont été décrites par l'équipe de Hayashi.^{16,17} Par la suite de nombreux autres composés de la même familles ont été isolés tels que les Okaramines N, O, P, Q et R. Les Okaramines comportant des azocines ont un squelette identique et diffèrent généralement les unes des autres par la substitution du noyau du tryptophanique ou de l'azocine. Une revue de Hayashi reprend l'ensemble des Okaramines isolées à ce jour (Figure I-2).¹⁸

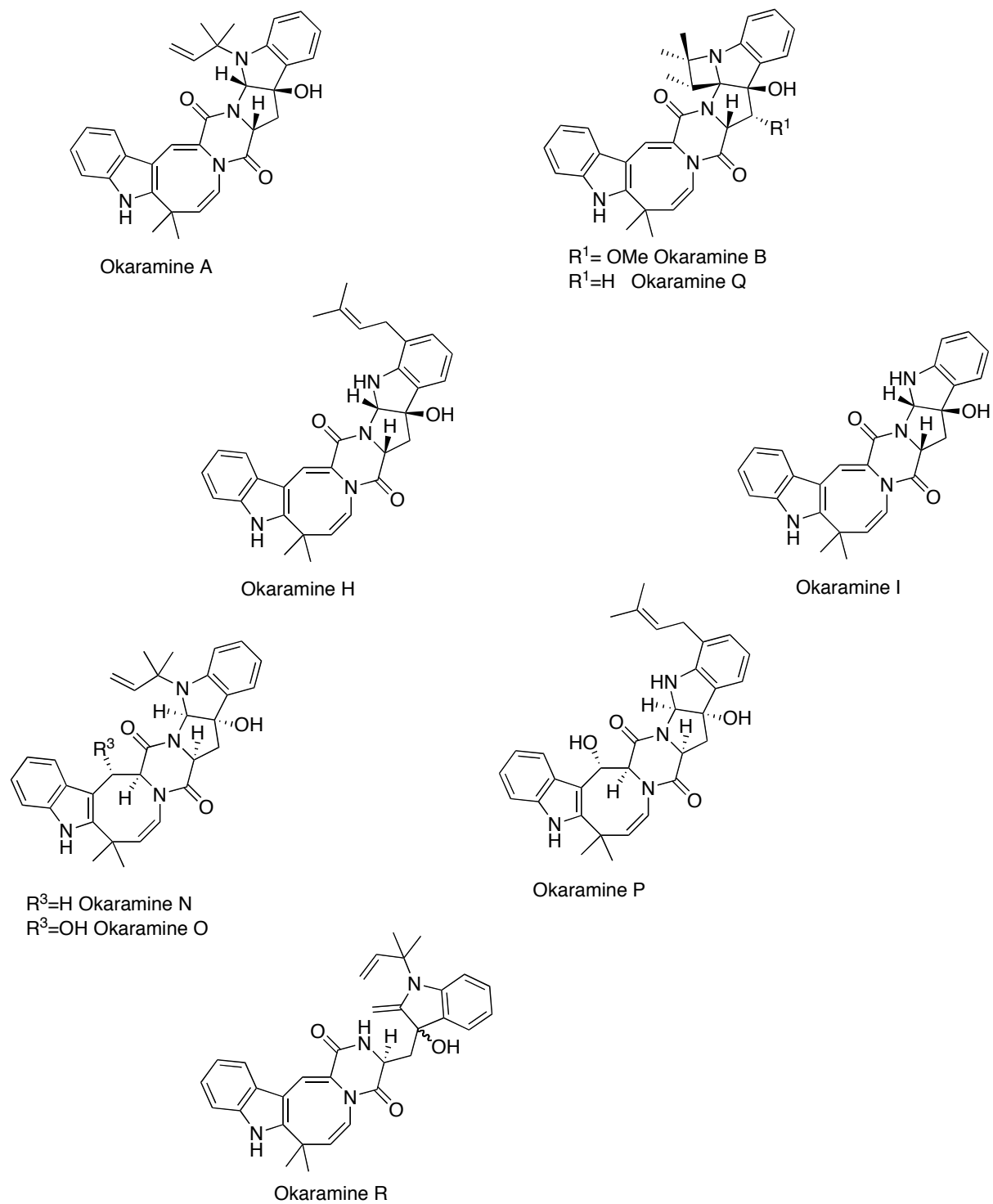


Figure I-2 : Principales Okaramines comportant un cycle à 8 chaînons

I.1.2.2. Synthèse des Okaramines

La première synthèse totale d'Okaramine fut décrite en 2003 par Corey et ses collaborateurs.¹⁹ Les auteurs ont décrit une cyclisation d'indole en dihydroindoloazocine en présence d'acétate de palladium, grâce à l'activation de la liaison C-H en α de l'azote indolique. Cette réaction a permis aux auteurs d'accéder à différents produits naturels en particulier à l'Okaramine N (Schéma I-6) ou à des analogues de produits naturels comme la (+)-deoxyisoaustamide.²⁰

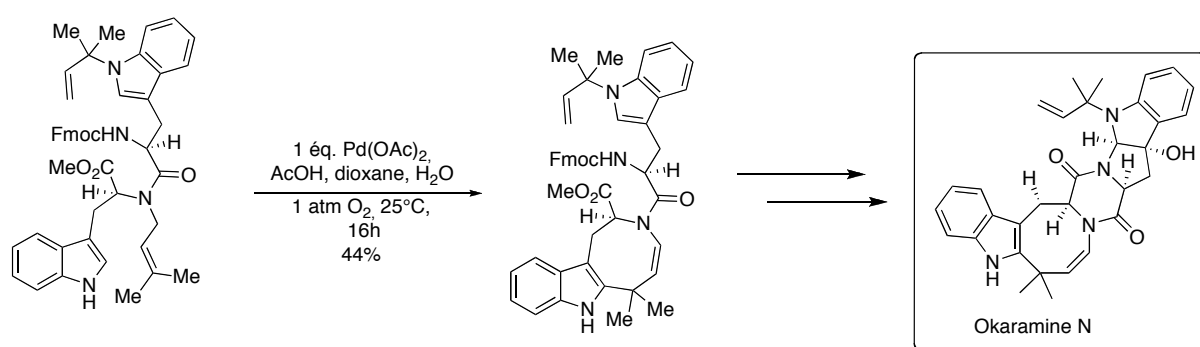


Schéma I-6 : Synthèse d'Indoloazocine

I.1.3. Les Apoganthamines et analogues

I.1.3.1. Description

Les Apoganthamines sont une sous-famille très peu étudiée des alcaloïdes *Amaryllidaceae*, des produits naturels comprenant une activité biologique intéressante.^{21,22} Ces composés sont connus pour leur activité contre l'hypotension similaire à celle de l'Antisérotonine. Les Apoganthamines sont constituées d'un système biaryle fusionné à une azocine (Figure I-3).

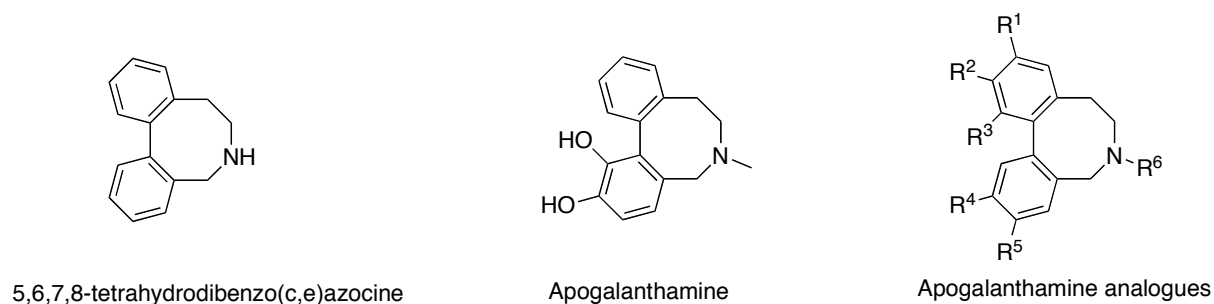


Figure I-3 : Apogalanthamines et analogues

I.1.3.2. Synthèse des apogalanthamines

I.1.3.2.1. Synthèse basée sur la réaction d'Ullmann

L'équipe de Kobayashi a décrit la première synthèse d'analogue d'Apogalanthamine basée sur la réaction d'Ullmann.^{22,23} Cette dernière étant utilisée pour la synthèse de biaryles qui sont les intermédiaires clés à l'obtention des composés désirés. Les auteurs décrivent deux accès aux dibenzoazocines, d'une part, en partant du composé dibromé et en introduisant l'azote grâce à la triméthylamine, et d'autre part en partant de l'aminoalcool, après formation du dérivé bromé, la cyclisation a lieu en présence d'hydroxyde de potassium dans le méthanol (Schéma I-7).

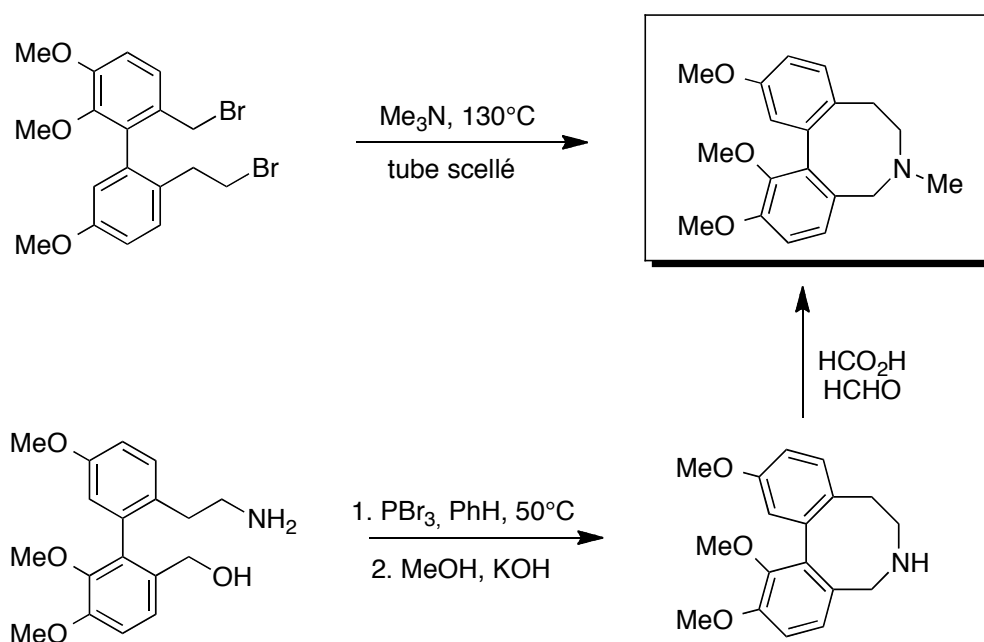


Schéma I-7: Synthèse de dibenzazocine

I.1.3.2.2. Cyclisation photochimique

En 1975, Jeffs et ses collaborateurs ont décrit un accès photochimique aux 5,6,7,8-tétrahydrodibenz[*c,e*]azocine.^{22,24} Les auteurs décrivent une cyclisation photochimique de *N*-benzyl-*N*-homobenzyl amine dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à une longueur d'onde supérieure à 280 nm pour obtenir les dibenzazocines avec des rendements modestes de 30 à 50% (Schéma I-8).

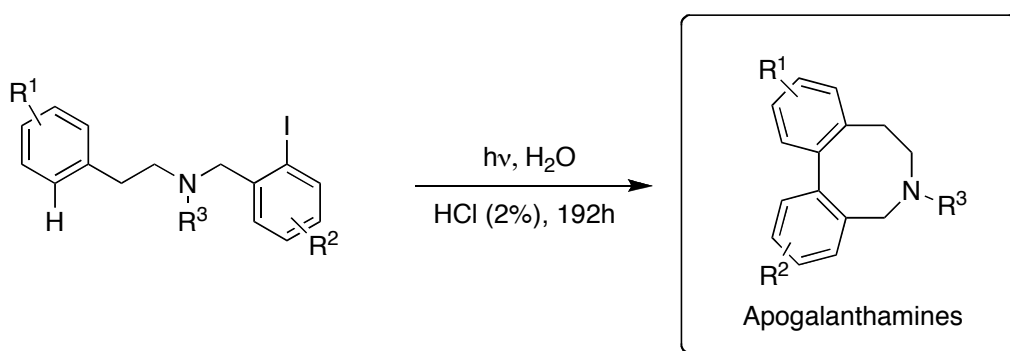


Schéma I-8 : Synthèse photochimique de dibenzoazocine

I.1.4. Magallenesine

I.1.4.1. Description

La Magallenesine est la première isoindolobenzazocine isolée de *Berbers darwins Hook* dans le sud du Chili et sa structure a été assignée par l'équipe de Shamma.²⁵ C'est une molécule pentacyclique caractérisée par le système benzazocine où l'azote est présent sous forme d'amide vinylique et un système diméthoxyphthalimide et fusionné à l'azocine (Figure I-4).

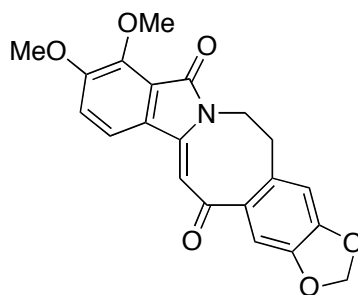


Figure I-4: Magallanesine

I.1.4.2. Synthèse de Magallanesine

L'équipe de Danishefsky décrit en 1989, la synthèse totale de la Magallanesine dans laquelle l'étape clé consiste à une cyclodeshydratation d'une méthylcétone thioimide.²⁶ D'après les auteurs, l'activation du phthalimide sous forme de dérivés soufrés favorise la cyclisation qui a lieu dans le diméthylacétal de N,N-diméthylformamide à reflux permettant donc d'accéder à l'azocine désirée avec un bon rendement (Schéma I-9).

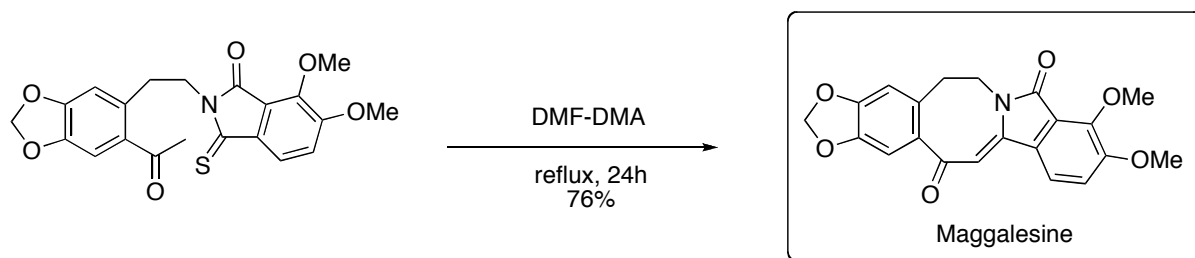


Schéma I-9 : Synthèse de Maggalesine

I.1.5. Apparicine

I.1.5.1. Description des Apparicines

L'Apparicine fut isolée en 1965 de *Aspidosperma Dasycarpon*,²⁷⁻²⁸ puis les dérivés Hydroxyapparicine et Methoxyapparicine ont été isolés des feuilles de *Ochrosia oppositifolia*.²⁹ Leurs structures consistent à une azocine pontée fusionnée à un indole avec deux doubles liaisons exocycliques. L'Apparicine est le principal représentant d'une famille

d'alcaloïdes : les Vallesamines structurellement caractérisées par un unique carbone connectant la position indolique 3 et l'azote aliphatique (Figure I-5).

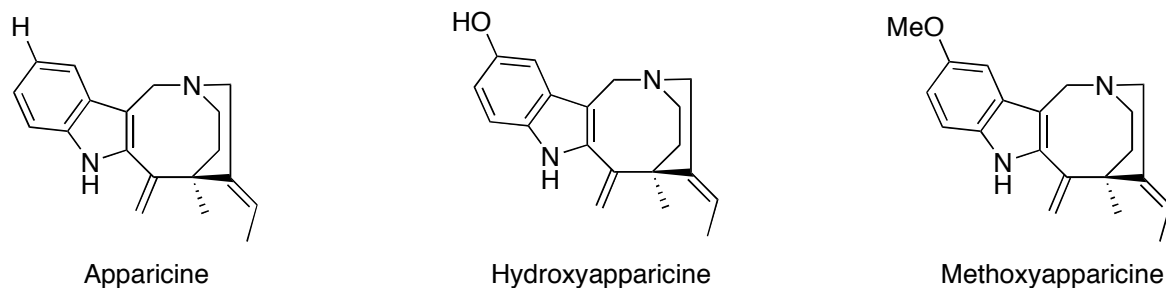


Figure I-5 : Différentes Apparicines

I.1.5.2. Synthèse d'Apparicine

La première synthèse totale de (±)-Apparicine fut décrite en 2009 par l'équipe de Bannasar.³⁰ Comme de nombreuses équipes, lors de la synthèse totale de l'Apparicine la métathèse cyclisante se révèle être une réaction très efficace car l'azocine désirée est obtenue avec un bon rendement de 80% (Schéma I-10).

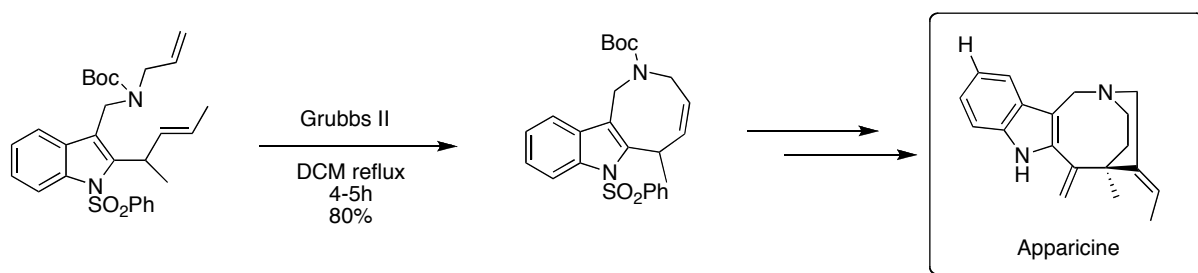


Schéma I-10 : Synthèse totale d'Apparicine

I.1.6. Benzofurazocine

I.1.6.1. Description

La benzofuroazocine est un polycycle connu pour son importante activité dans le système nerveux central due à sa structure proche des hyponalgésique (Figure I-6).³¹⁻³² Cette molécule contrôle les effets de la morphine et contrôle probablement certains aspects de la perception de la douleur, du plaisir et de l'humeur.³³

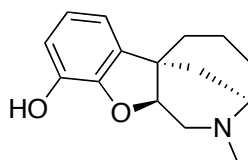


Figure I-6 : Benzofurazocine

I.1.6.2. Synthèse totale

L'équipe de Rice a décrit la synthèse totale de Benzofurazocine dans laquelle la formation du cycle à huit chaînons a lieu en présence d'acide formique et d'acide phosphorique (Schéma I-11).³⁴

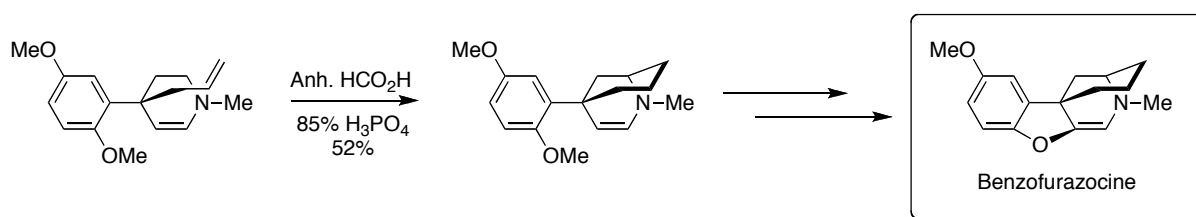


Schéma I-11 : Synthèse totale de Benzofurazocine

I.1.7. FR-900482

I.1.7.1. Description

FR-900482 a été isolé d'une culture de *Streptomyces sandaensis* N06891 au Japon.³⁵⁻³⁶ C'est l'unique antibiotique existant sous forme de diastéréoisomères et ayant une

exceptionnelle activité antitumorale. Ces molécules sont caractérisées par le noyau benzazocine accolée à une aziridine (Figure I-7).

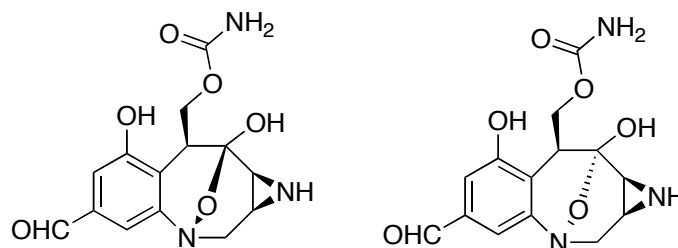


Figure I-7 : FR-900482

I.1.7.2. Synthèse de FR-900482

I.1.7.2.1. Hydroxylamination

En 2002, l'équipe de Fukuyama décrit une synthèse de N-hydroxybenzazocine et en particulier la synthèse totale du FR-900482 où l'étape clé de formation de l'azocine se fait par une hydroxylamination cyclisante.³⁷ Après déprotection sélective de l'alcool et oxydation de celui-ci en aldéhyde, le nitro aldéhyde est placé dans les conditions d'hydrogénolyse en présence de platine sur charbon dans le méthanol permettant ainsi d'accéder au N-hydroxybenzazocine avec un bon rendement de 89% (Schéma I-12).

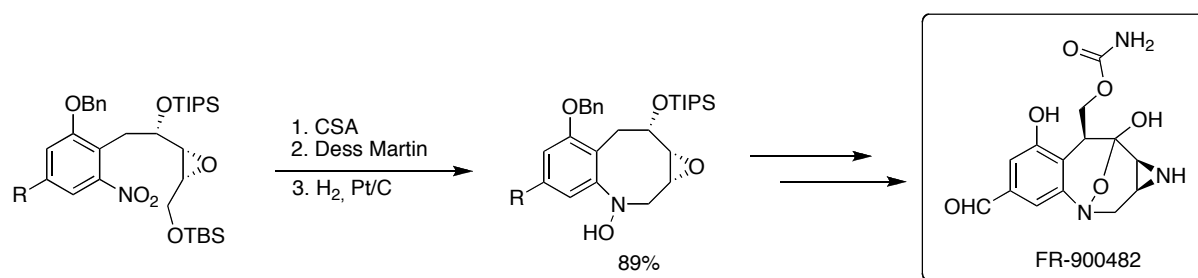


Schéma I-12 : Hydroxylamination cyclisante

I.1.7.2.2. Carbonylation lactamisante

En 2004, l'équipe de Trost décrit une nouvelle approche synthétique au FR-900482 en utilisant une carbonylation lactamisante palladocatalysée.³⁸ L'iodure de vinyle de configuration (Z) contenant une amine disubstituée subit une carbonylation suivie d'une lactamisation permettant d'accéder au cycle à huit chaînons avec un rendement de 64% (Schéma I-13).

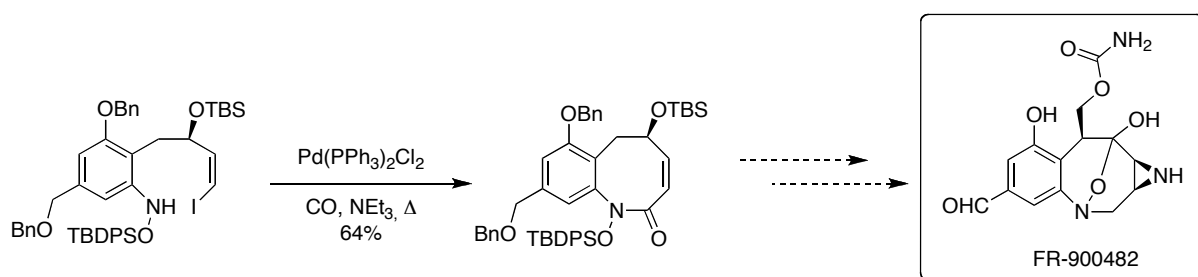


Schéma I-13 : Lactamisation par carbonylation

I.1.7.2.3. Aldolisation

En 1997, lors de la synthèse totale de FR-900482, l'équipe de Terashima décrit la synthèse d'azocines avec une cyclisation par aldolisation intramoléculaire.³⁹ En présence de LiHMDS, le dialdéhyde réalise une aldolisation permettant d'accéder à l'azocine avec un rendement de 48% sur les deux étapes (Schéma I-14). D'après les auteurs, la présence du groupement aromatique ainsi que l'aziridine favorise la cyclisation intramoléculaire car ils permettent de surmonter les contraintes stériques et entropiques défavorisant la formation de cycle à huit chaînons par cyclisation.

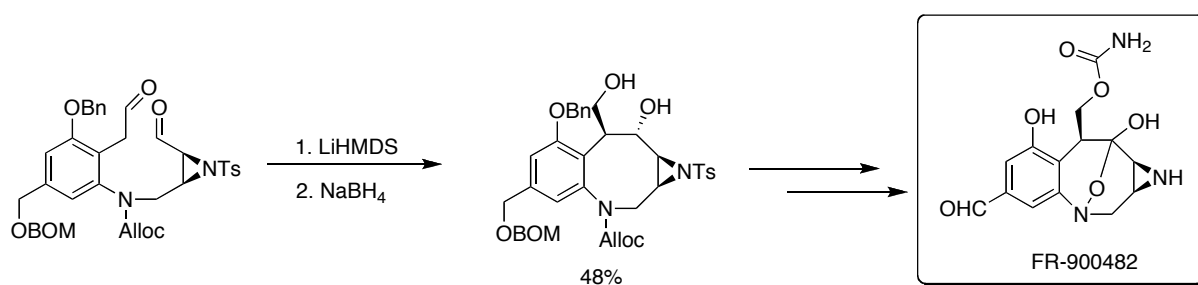


Schéma I-14 : Aldolisation cyclisante

I.1.8. Indoles

I.1.8.1. Description

La Decursivine est un alcaloïde indolique optiquement actif isolé des feuilles et des tiges de *Rhaphidophora decursiva* Schott (Araceae) par l'équipe de Fong en 2002.⁴⁰ La Decursivine est structurellement analogue à la Serotobenine (Figure I-8). Elles sont toutes les deux caractérisées par un tétracycle incluant une azocine, un noyau indolique et un dihydrobenzofurane. La (+)-Decursivine a une activité anti-malariaire envers les clones D6 et W2 de *Plasmodium falciparum* tandis que (+)-Serotobenine ne présente aucune activité envers la même souche.

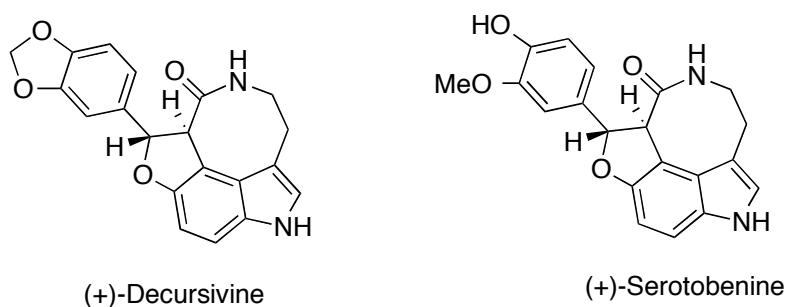


Figure I-8 : Indolazocines naturels

I.1.8.2. Synthèse d'indoloazocines

I.1.8.2.1. Cycloaddition [3+2]

Lors de la synthèse totale de la Decursivine décrite par l'équipe de Li, l'étape de formation de l'azocine est une cycloaddition [3+2] en présence d'oxydant (Schéma I-15).⁴¹

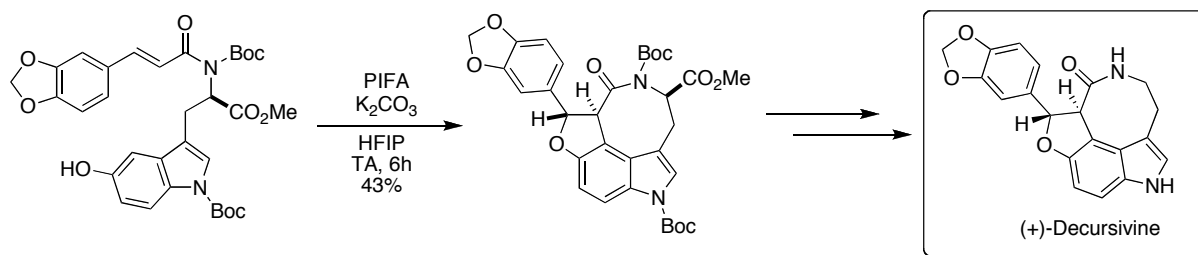


Schéma I-15 : Cycloaddition [3+2]

I.1.8.2.2. Cyclisation photochimique

De la même manière, l'équipe de Mascall s'est intéressée à la synthèse totale de la Decursivine en utilisant cette fois-ci une réaction photochimique lui permettant de synthétiser en une unique étape à la fois l'azocine et le cycle tetrahydrofuranne (Schéma I-16).⁴²

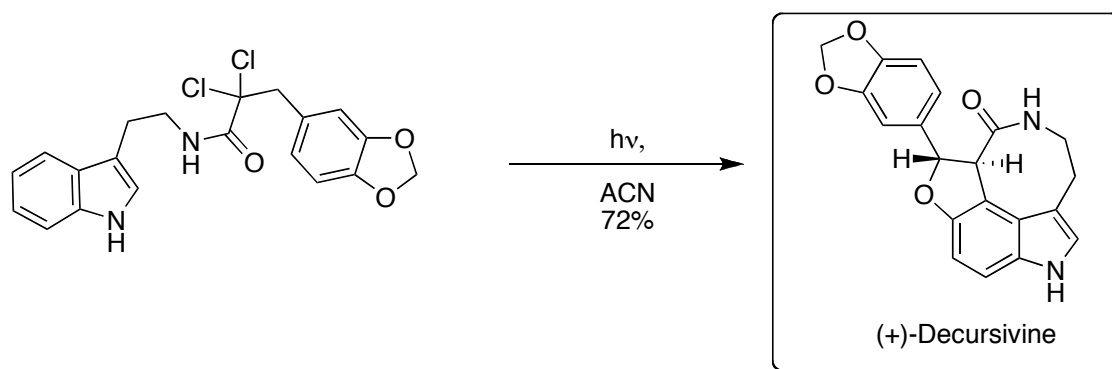


Schéma I-16 : Synthèse photochimique de la (+)-Decursivine

La liste des alcaloïdes comportant une azocine présentée ici est non exhaustive et il en existe de nombreuses autres tels que certains opioïdes,⁴³ ou le 5,7-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one.⁴⁴

I.2. Stratégie de synthèse des azocines

En plus des stratégies de synthèse d'azocines utilisées lors de synthèse totale de composés naturels, de nombreuses autres méthodologies ont été mises au point. Nous en décrivons certaines, que nous avons choisi de classer en trois parties : cyclisations, fragmentations/ extensions de cycle et cycloadditions.

I.2.1. Cyclisations

Il existe de nombreuses stratégies de synthèse pour la formation d'azocines saturées ou non. On observe une prédominance de deux principales stratégies : les cyclisations mettant en jeu une double liaison, telles que la métathèse cyclisante ou le couplage de Heck et les cyclisations mettant en jeu, cette fois-ci, une substitution par l'azote. En effet, du fait de la présence de l'azote dans le cycle, les réactions de type substitutions nucléophiles ou couplages peptiques sont couramment utilisées. Par ailleurs, quelques autres cyclisations ne mettant en jeu ni la double liaison ni l'azote sont également décrites dans la littérature.

I.2.1.1. Cyclisation au niveau de la double liaison

I.2.1.1.1. RCM

En 2009, Majundar *et al.* ont utilisé la métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs I pour la synthèse d'une famille d'azocines accolées à des pyrimidines avec de très bons rendements (Schéma I-17).⁴⁵

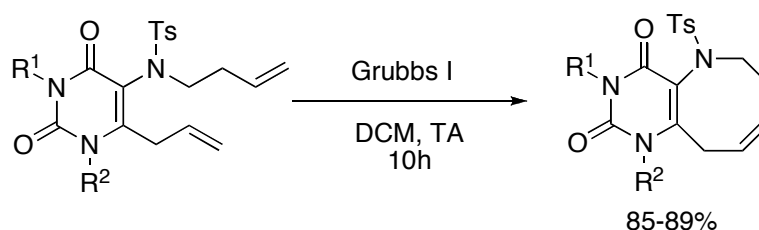


Schéma I-17 : Synthèse d'azocines accolées à des pyrimidines par RCM

I.2.1.1.2. Couplage de Heck

Le couplage de Heck intramoléculaire a été utilisé par la même équipe pour la synthèse de pyrimido-benzazocines.⁴⁶ En présence de palladium, le couplage de Heck permet d'accéder aux azocines désirées avec un contrôle total de la stéréochimie de la double liaison. Les auteurs proposent alors deux mécanismes pour la formation de ces azocines, d'une part une réaction de cyclocarbopalladation 8-*exo*-trig aurait lieu en premier, conduisant au produit cinétique qui s'isomérise spontanément menant au produit thermodynamique. D'autre part, la migration de la double liaison aurait lieu avant la réaction de cyclocarbopalladation 8-*endo*-trig (Schéma I-18).

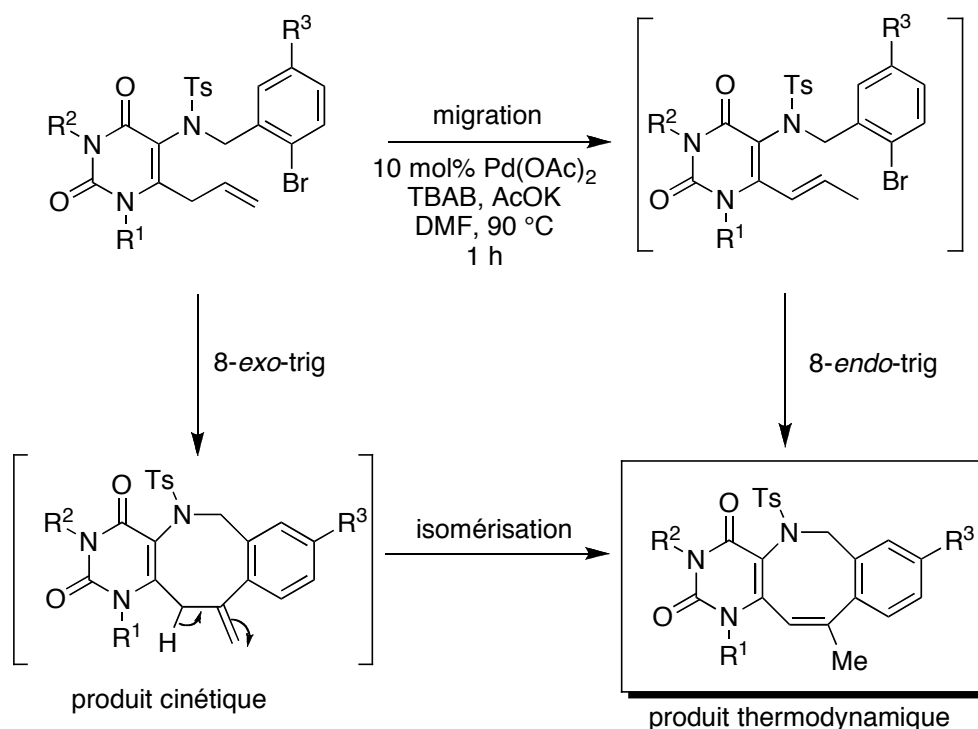


Schéma I-18 : Synthèse d'azocine par couplage de Heck intramoléculaire

Par ailleurs l'équipe Bubnov a, à son tour utilisé le couplage de Heck intramoléculaire pour la synthèse d'azocines pontées, accédant ainsi à des benzoazocines avec de très bons rendements (Schéma I-19).⁴⁷

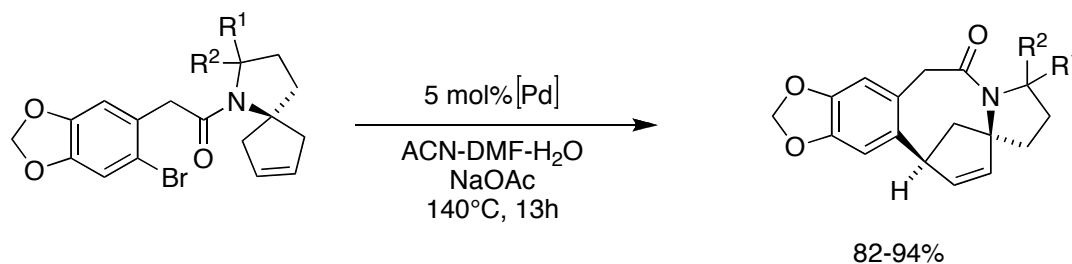


Schéma I-19: Synthèse d'azocines pontées par couplage de Heck intramoléculaire

I.2.1.1.3. Cycloisomérisation

Très récemment l'équipe de Cossy a décrit une cycloisomérisation mettant en jeu des cyclopropènes qui lui a permis d'accéder à différents types de cycles à huit chaînons et, en particulier, à des azocines avec un rendement correct (Schéma I-20).⁴⁸

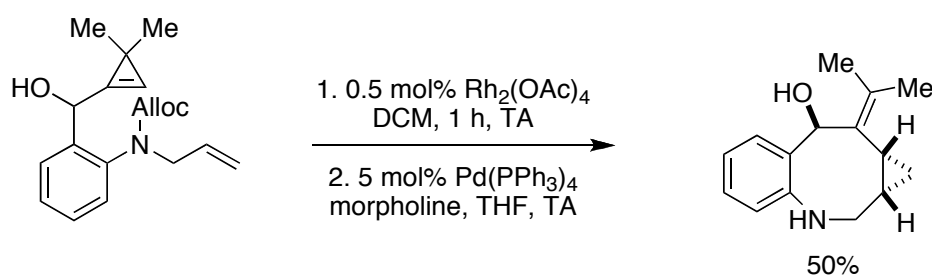


Schéma I-20 : Synthèse d'azocine par cycloisomérisation

I.2.1.2. Cyclisation au niveau de l'azote

La présence d'azote dans le cycle à huit chaînons a conduit de nombreuses équipes à l'utiliser pour les cyclisations. En particulier, Basavaiah *et al.* décrivent la transformation d'acétates de Baylis-Hillman en un polycycle contenant un motif azocine.⁴⁹ Cette synthèse utilise une transformation multi-étapes « one-pot » composée de l'alkylation de la dicétone suivie de la réduction du groupement nitro- et enfin de la cyclisation par formation d'énamine. Ainsi, en une unique étape, les auteurs ont synthétisé une famille de tricycles avec de bons rendements de 55 à 77% (Schéma I-21).

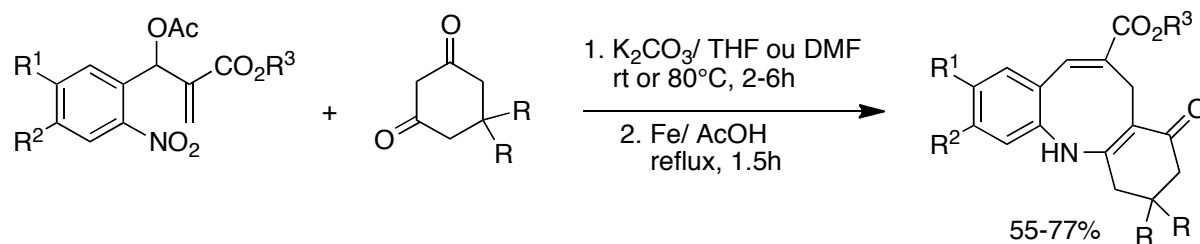


Schéma I-21 : Synthèse d'azocine à partir d'acétate de Baylis-Hillman

I.2.1.3. Autres cyclisations

I.2.1.3.1. CH activation

En 2008, l'équipe de Matyus a décrit la synthèse de dibenzoazocine par un déplacement 1-7 de proton suivi d'une cyclisation (Schéma I-22).⁵⁰ Le mécanisme réactionnel de cette transformation est décrit dans le schéma I-22.

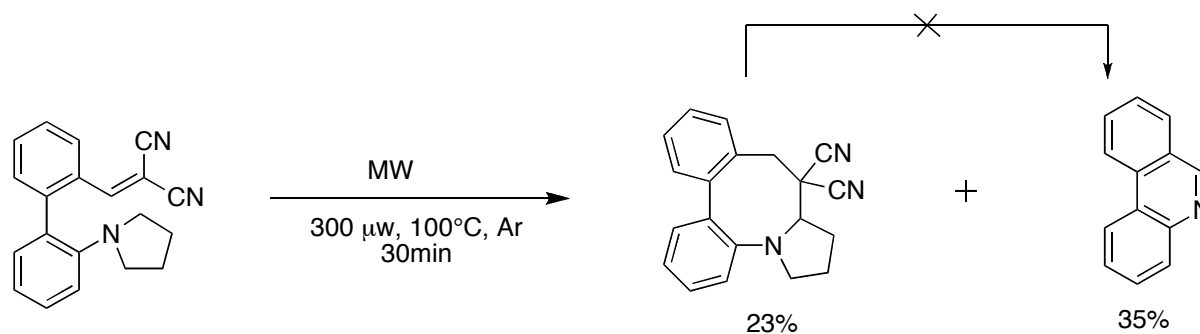


Schéma I-22 : Synthèse de dibenzoazocine

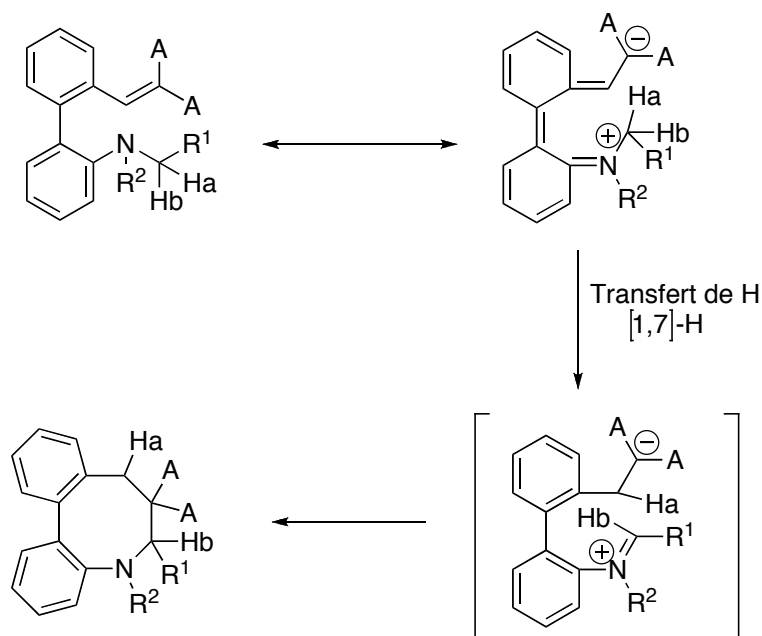


Schéma I-23 : Mécanisme de formation de dibenzoazocine

I.2.1.3.2. Cyclisation radicalaire 8-endo-trig

Majundar et ses collaborateurs ont mis au point la synthèse d'azocines fusionnées à des pyrimidines en utilisant une cyclisation radicalaire 8-endo-trig.⁵¹ Quelque-soit l'initiateur radicalaire utilisé, ici AIBN ou le peroxyde de benzoyle, et en partant du précurseur enyne, ils ont pu accéder à différentes azocines avec de très bons rendements (Schéma I-24).

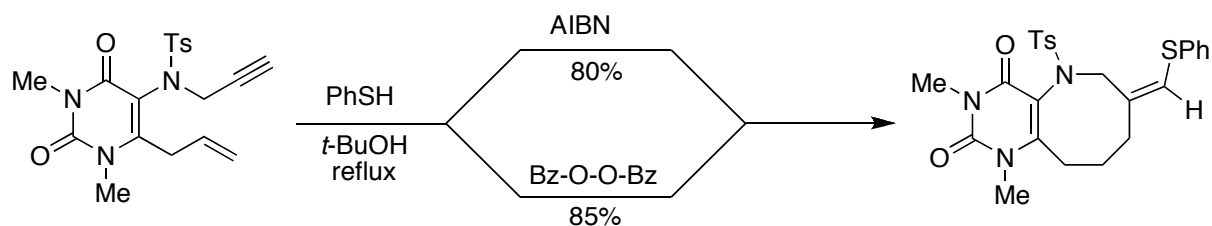


Schéma I-24 : Synthèse d'azocine par cyclisation radicalaire 8-endo-trig

I.2.2. Fragmentation et extension de cycles

Les réactions de fragmentations et d'extension de cycles sont également des méthodes efficaces d'obtention d'azocines qui ont été utilisées par différentes équipes. Certains bicycles sont des précurseurs d'azocines grâce à la fragmentation de certaines liaisons, de même que les cycles à six ou sept chaîons peuvent être agrandis en cycle à huit (Figure I-9).

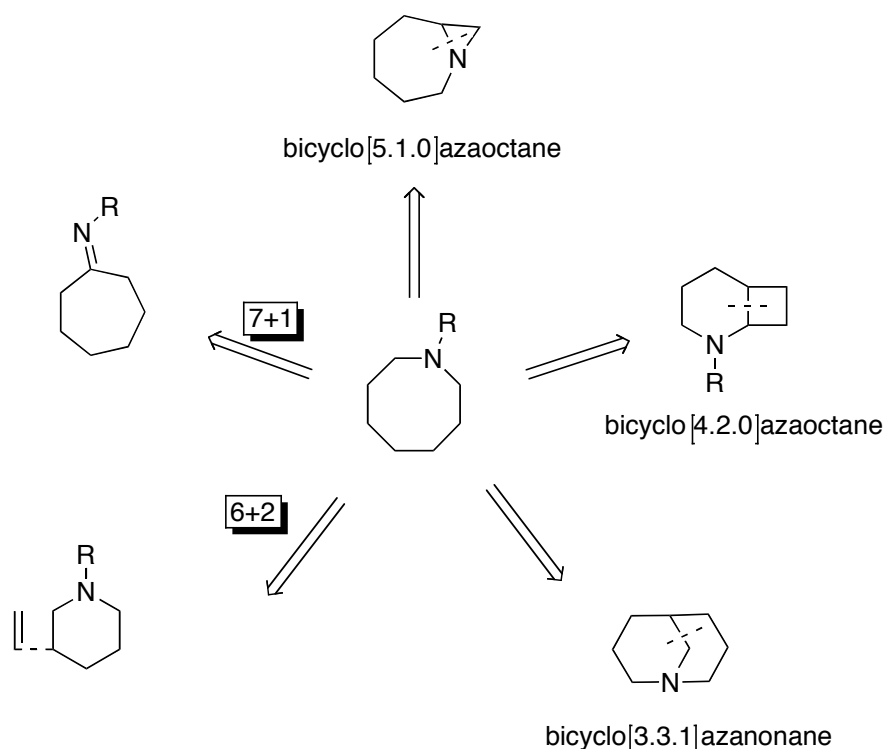


Figure I-9 : Fragmentation et extension de cycle possible

I.2.2.1. Fragmentation

I.2.2.1.1. Fragmentation de bicyclo-[5.1.0]-azaoctane

En 2001, l'équipe de Ciufolini décrit la synthèse de benzazocénols grâce à la fragmentation d'aziridine due à un réarrangement d'homo-Brook.⁵² Ce réarrangement a été par la suite utilisé par les auteurs pour la synthèse totale de FR-66979 (Schéma I-25).⁵³

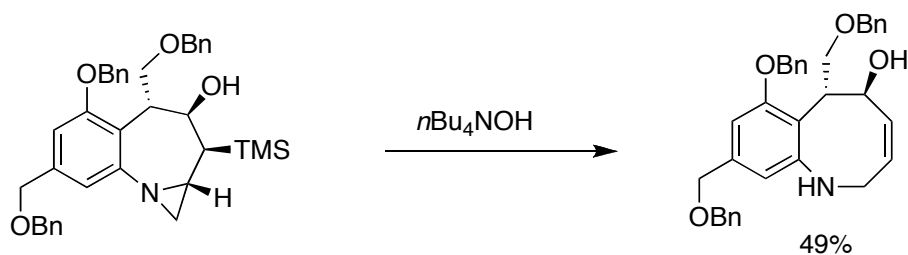


Schéma I-25 : Fragmentation de bicyclo [5.1.0]

I.2.2.1.2. Fragmentation bicyclo-[4.2.0]azaoctane

L'équipe de Watanabe décrit la dimérisation photochimique d'alkoxycyanopyridine qui après clivage photochimique d'une liaison donne accès aux pyridazocines (Schéma I-26).⁵⁴ Le mécanisme de cette réaction est décrit dans le schéma I-26.

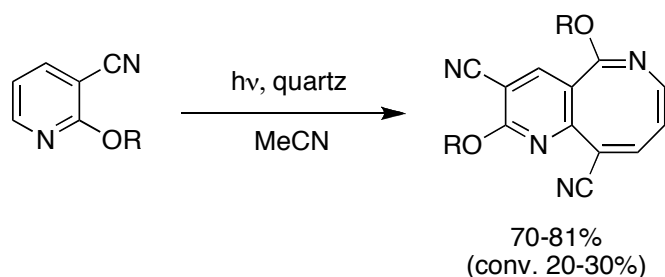


Schéma I-26: Synthèse de pyridazocines

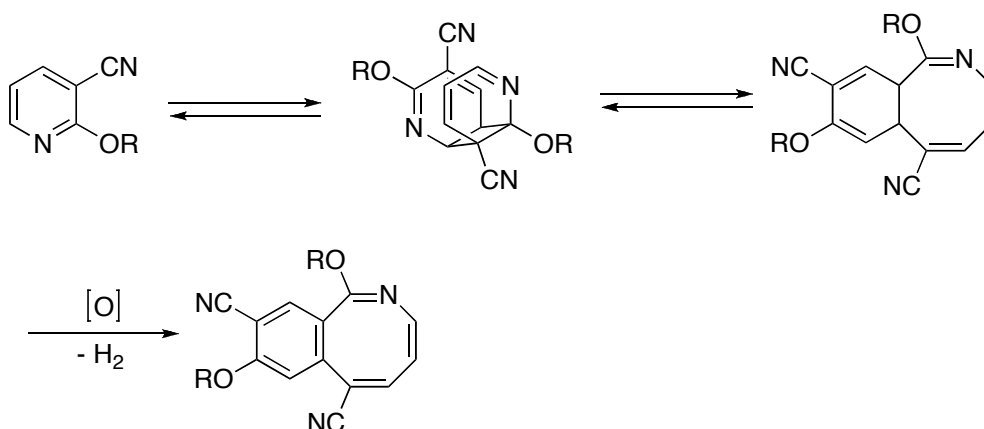


Schéma I-27 : Mécanisme de formation des pyridazocines

I.2.2.1.3. Fragmentation du bicyclo-[3.3.1]-azanonane

A partir du 1-azabicyclo[3.3.1]nonyl-4-endo tosylate, la fragmentation de Grob⁵⁵ permet d'accéder à des sels immoniums à huit chaînons, qui après réduction en présence de NaBH₄ donne accès à des azocines (Schéma I-28).⁵⁶

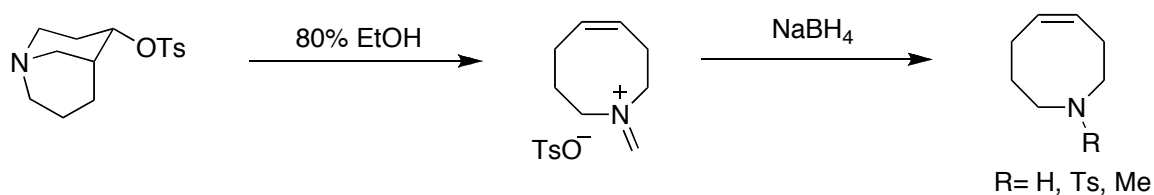


Schéma I-28 : Fragmentation de bicyclo [3.3.1]

I.2.2.1.4. Fragmentation du tricyclo-[7.2.1.0]-azanonane

L'équipe de Padwa décrit le réarrangement thermique d'un [7.2.1.0]tricyclo en azacyclooctatriène (Schéma I-29).⁵⁷

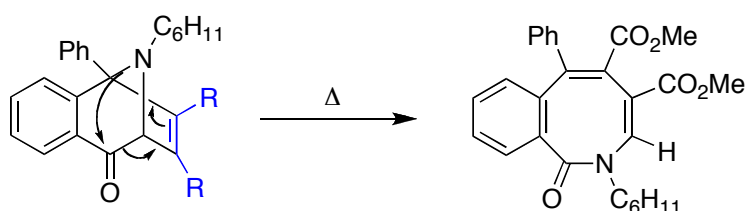


Schéma I-29: Fragmentation de tricyclo [7.2.1.0]

I.2.2.2. Extension de cycles

I.2.2.2.1. Extension de cycle à partir de cétoimes

Le réarrangement de Beckmann est l'isomérisation d'oximes en amide et, appliqué à des oximes cycliques, il permet d'accéder à des lactames d'ordre supérieur (Schéma I-30).

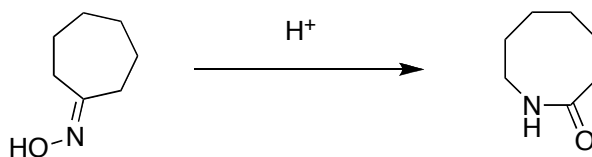


Schéma I-30 : Réarrangement de Beckmann

Récemment, l'équipe de Tokuyama a appliqué ce réarrangement en décrivant une extension de cycle réductive d'oximes cycliques permettant d'accéder à des benzoazocines avec de très bons rendements.⁵⁸ En effet, lorsque la benzocycloheptoxime est mise dans des conditions réductrices, ici le DiBAL-H dans le DCM, l'azocine correspondante a été obtenue avec un rendement de 80% (Schéma I-31).

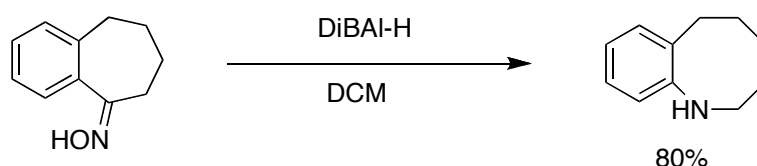


Schéma I-31: Extension de cycles [7+1]

1.2.2.2. Extension de cycle en présence NaN_3

En 2007, l'équipe de Clive décrit une application de la réaction de Schmidt aux cétones cycliques, ainsi en présence de NaN_3 et de H_2SO_4 , la cycloheptanone est transformée en azacycloocta-2-one correspondante avec de bons rendements (Schéma I-32).⁵⁹

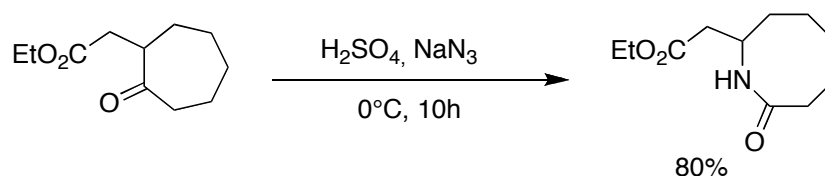


Schéma I-32 : Autre extension de cycle [7+1]

I.2.2.2.3. Extension de cycle [6+2]

L'équipe de Vokressensky a décrit la synthèse de tétrahydrobenzoacines par une extension de cycles de pipéridine en présence d'alcynes activés dans l'acétonitrile à reflux (Schéma I-33).⁶⁰

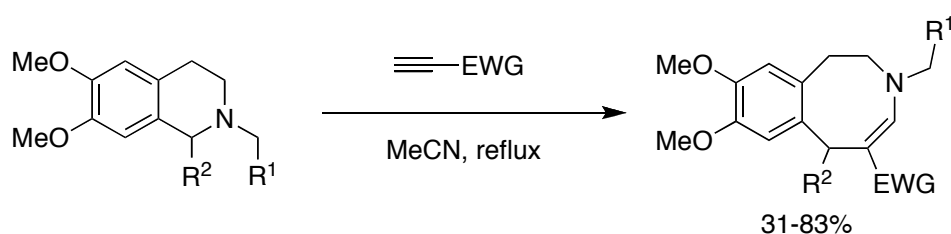


Schéma I-33 : Extension de cycle [6+2]

De la même manière, l'équipe de Gil décrit donc une réaction de type [2+2] entre le propynoate d'éthyle et un azacyclohexène,⁶¹ pour former le bicyclo [6.2] non isolé qui subit directement une retro-électrocyclisation à quatre électrons π pour former l'azacyclooctadiène correspondant (Schéma I-34).

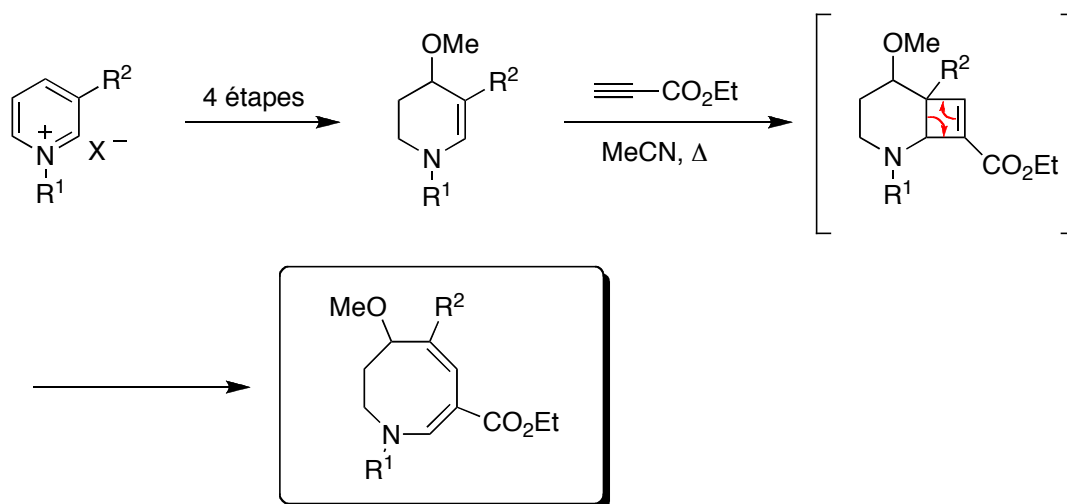


Schéma I-34: Extension de cycle

I.2.2.3. Cycloaddition

Les réactions électrocycliques sont très peu utilisées pour la synthèse d'azocines et à ce jour seul deux publications en font l'objet.

En 2009, Rovis *et al.* ont décrit une cycloaddition [4+2+2] entre des alcynes terminaux et des diényls isocyanates, catalysée par le rhodium et un ligand phosphoramidate permettant d'accéder à des bicyclo[6,3,0]azocines.⁶²⁻⁶³ Ainsi de nombreux bicycles ont pu être synthétisés avec des rendements compris entre 54 et 82% et d'excellents excès énantiomérique 99% (Schéma I-35).

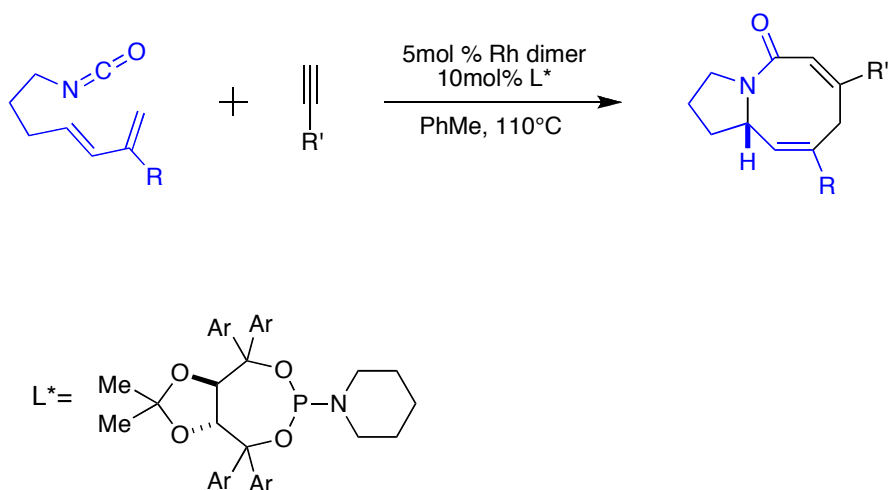


Schéma I-35: Synthèse d'azocines par cycloaddition

La liste des synthèses d'azocines exposées est non exhaustive et de nombreuses autres méthodologies de synthèse ont été décrites dans la littérature tels que l'alkylation d'ester décrite par l'équipe Kisel⁶⁴ ou la formation palladocatalysée d'azocines à partir de bromoallènes décrite par Ohno.⁶⁵

I.3. Travaux antérieurs du laboratoire

Aujourd'hui, un des défi pour les chimistes organiciens est de synthétiser des molécules de plus en plus complexes en un minimum d'étapes à partir de substrat

simple.^{66,67} Dans cette optique notre équipe s'intéresse à la synthèse de polycycles à partir de substrat simple en utilisant des réactions en cascade. L'étape clé de ces réactions en cascade est la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi d'un couplage. La cyclisation 4-*exo-dig* est décrite comme interdite selon les règles de Baldwin dans les conditions classiques de cyclisation effectuées avec des métaux alcalins,⁶⁸ mais de nombreuses équipes l'ont utilisée tels que Malacria⁶⁹, Alcaide⁷⁰ ou Kambe,⁷¹ confirmant une nouvelle fois que ces règles sont empiriques et qu'elles peuvent être contredites. De plus, l'utilisation de métaux de transition tel que le palladium permet souvent de les contourner.

En partant de composés simples tels que des diols acétyléniques de type A, deux réactions peuvent avoir lieu (Schéma I-36). Dans un cas, on peut observer une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivie d'une réaction de couplage permettant d'accéder au composé cyclobutanique de type B. Ces conditions réactionnelles sont aussi les conditions pour l'obtention d'un couplage direct de Stille conduisant au diol acétylénique C.

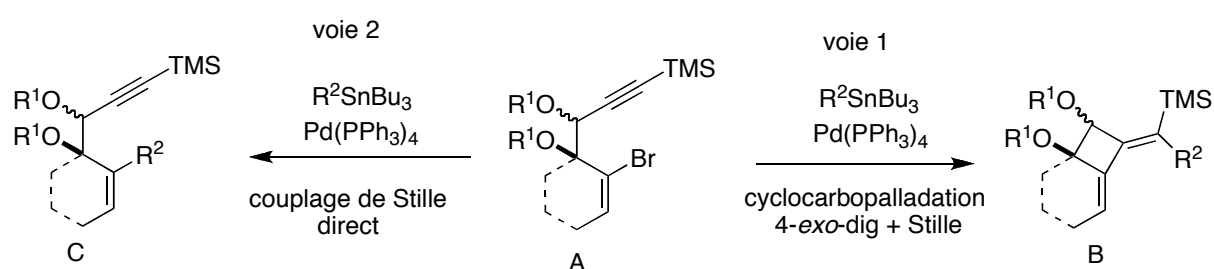


Schéma I-36 : Deux types de réactions possibles

Les chercheurs de notre laboratoire se sont intéressés plus précisément à la voie 1, qui est une réaction en cascade composée de deux réactions, d'abord la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*, afin de former le dérivé cyclobutanique, suivie d'une réaction de couplage (terminaison) permettant de former une nouvelle liaison carbone-carbone (Schéma I-37).

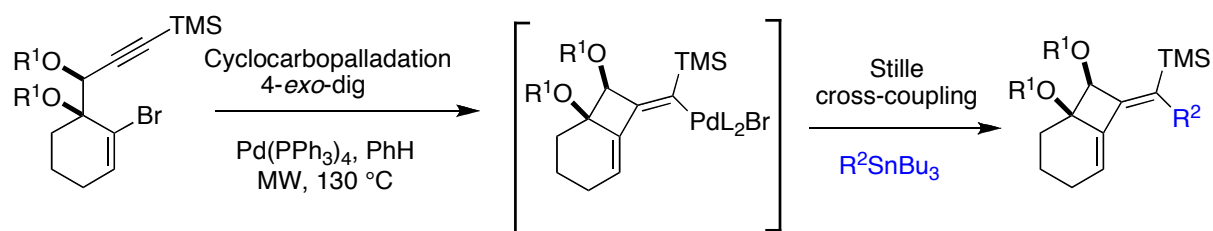


Schéma I-37: Réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille

I.3.1. Étude de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig

L'étude de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille a fait l'objet des thèses de Bahaâ Salem^{72,73,74,75} et de Christophe Bour.^{76,77,78}

Des études ont initialement été menées par Bahaâ Salem afin de déterminer les meilleures conditions favorisant la réaction de cyclocarbopalladation. Ces études ont d'abord été menées sur les conditions réactionnelles puis sur l'élaboration du substrat.

I.3.1.1. Détermination des conditions optimales de réaction

Durant son doctorat, Bahaâ Salem a déterminé les conditions optimales afin d'obtenir exclusivement la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig en faisant varier de nombreux paramètres de synthèse tels que le système catalytique, le solvant ou l'ajout d'additif.

Tous les systèmes catalytiques à base de palladium (II) tels que Pd(OAc)₂/PPh₃, Pd(dppf)Cl₂, Pd₂(dba)₃/TFP ou encore Pd₂(dba)₃/PPh₃ conduisent soit au couplage direct exclusif soit à des mélanges des produits B et C. Seul le Pd(PPh₃)₄ permet de favoriser exclusivement la voie 1. L'ajout d'additif comme le K₂CO₃ ou Na₂CO₃ n'a pas permis d'améliorer la sélectivité de la réaction mais au contraire conduit généralement à une décomposition du substrat initial.

Lors de l'utilisation de solvant aprotiques polaires tels que le THF, le DMF, le NMP ou le MeCN, on observe généralement la dégradation du diol initial. Seuls le benzène et le

toluène permettent d'obtenir exclusivement la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, avec tout de même de meilleurs rendements dans le benzène.

Initialement Bahaâ Salem a mis au point les conditions réactionnelles en chauffant thermiquement à 90°C pendant plusieurs heures, et par la suite Christophe Bour a adapté ses conditions au chauffage au micro-onde. Ainsi, la réaction est totale en 20 min à 130°C avec une augmentation des rendements et une baisse considérable à la fois du temps de réaction et des dégradations.

D'après ces études, les conditions optimales pour une réaction de cyclocarbopalladation suivie du couplage de Stille sont : une irradiation au micro-onde à 130°C pendant 20 min en présence de 1.3 équivalent de dérivés stannylés et de 10 mol% de Pd(PPh₃)₄ dans le benzène.

I.3.1.2. Optimisation du substrat

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles, Bahaâ Salem a aussi déterminé les paramètres structuraux nécessaires à l'obtention exclusive de la réaction de cyclocarbopalladation. Pour cela de nombreux paramètres comme la taille du cycle, la substitution de l'alcyne ou la configuration du diol ont été étudiées (Figure I-10).

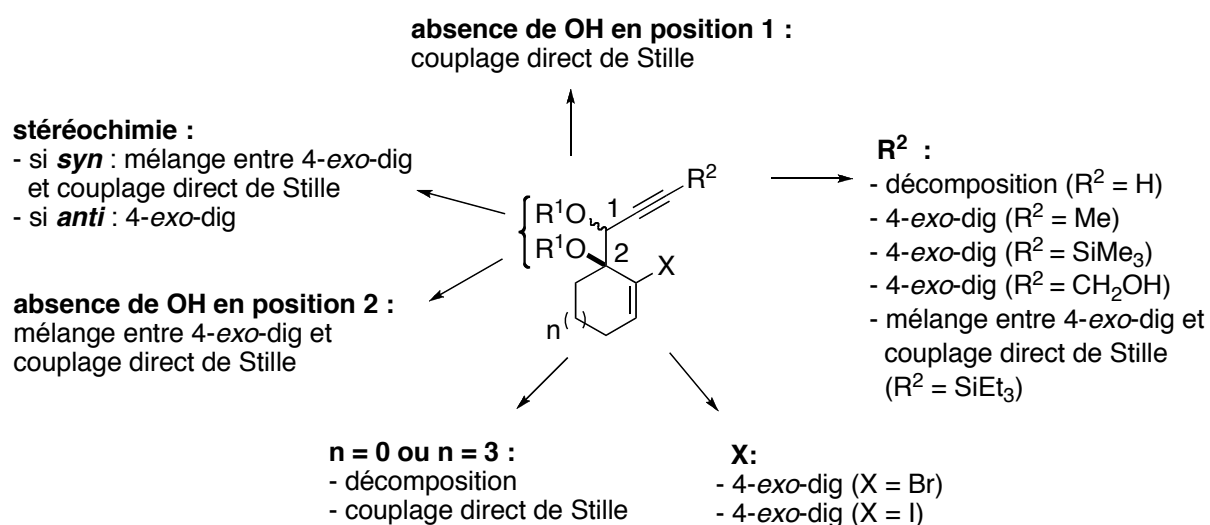


Figure I-10 : Influence des paramètres structuraux sur la réaction de cyclocarbopalladation

La taille du cycle influe grandement sur le type de cascade possible car dans le cas des cycles à huit et à cinq chaînons, on observe soit des dégradations pour le cycle à huit soit exclusivement le couplage direct de Stille pour le cycle à cinq. Seuls les dérivés à six et sept chaînons permettent d'obtenir généralement le dérivé cyclobutanique.

La nature de l'halogène n'influe pas sur la réactivité car en utilisant un dérivé iodé ou bromé on observe exclusivement le produit issu de la cyclocarbopalladation, toutefois dans le cas des dérivés iodés les rendements sont nettement moins bons. En effet dans le cas du dérivé iodé, les ions iodures libérés peuvent s'avérer néfastes pour le cours de la réaction car ils provoquent de nombreuses réactions parasites de par leur caractère nucléophile.

La fonction diol est également nécessaire, en effet, en l'absence d'une des deux fonctions alcool, la réactivité change. On observe soit exclusivement le produit issu du couplage direct pour la position 1 soit un mélange des deux produits pour la position 2.

La stéréochimie de diol, gouverne à son tour la réactivité puisque la configuration *anti* permet d'obtenir exclusivement la cyclocarbopalladation tandis que la configuration *syn* conduit à un mélange des deux produits. En effet, dans le cas d'une configuration *syn* une liaison hydrogène intramoléculaire stabiliserait le diol dans une géométrie défavorable à l'insertion du palladium nécessaire pour la cyclocarbopalladation, tandis que dans le cas du diol *anti*, la liaison hydrogène permettrait de placer le diol dans une configuration qui serait cette fois-ci favorable à l'insertion du palladium (Figure I-11). Par la suite, le diol protégé sous forme de dioxolane permet de confirmer cette hypothèse mais surtout d'améliorer très nettement les rendements de réaction.

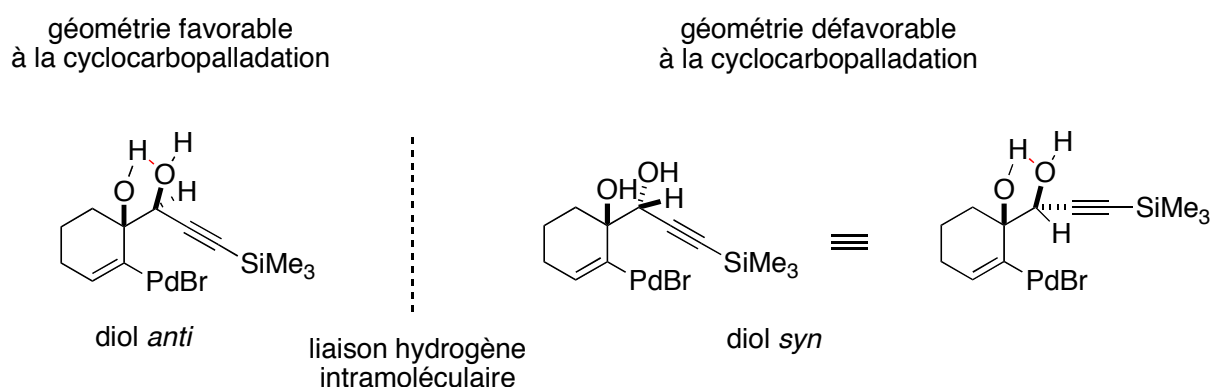


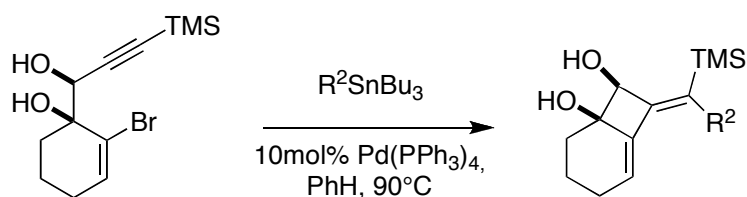
Figure I-11 : Influence de liaison H intramoléculaire sur la réaction de cyclocarbopalladation

Enfin la substitution de l'alcyne joue à son tour un rôle majeur dans la sélectivité de la réaction et les groupements électroniquement enrichis et peu encombrant comme le triméthylsilyle, le méthyle ou l'hydroxyméthyle favorise la réaction de cyclocarbopalladation, tandis que la présence d'un groupement encombrant comme le triéthylsilyle conduit à un mélange des deux produits. La substitution du triméthylsilyle par un groupement électroattracteur inhibe complètement la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig.

Le diol de configuration *anti* comportant soit un cyclohexène ou un cycloheptène, et la substitution par un groupement électrodonneur peu encombrant tels que le triméthylsilyle ou l'hydroxyméthyle sont les substrat optimaux pour la réaction de cyclocarbopalladation.

I.3.1.3. Étendue et limites de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille

Après mise au point des conditions réactionnelles, Bahaâ Salem et Christophe Bour ont étudié l'étendue et les limites de cette nouvelle réaction en l'appliquant à différents dérivés stannylés (Tableau I-1).



Dérivés stannylés utilisés	Composés obtenus
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SnBu}_3$	 69%

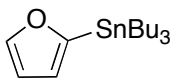
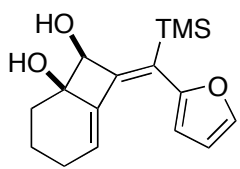
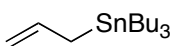
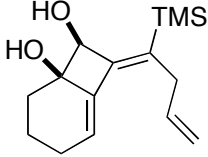
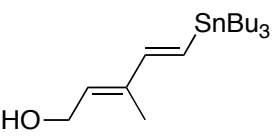
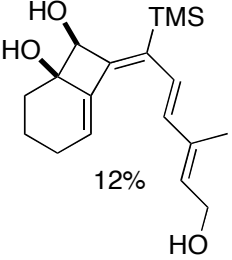
	 <p>84%</p>
	 <p>56%</p>
	 <p>12%</p>

Tableau I-1: Premiers résultats de la réaction de cyclocarbopalladation (Thèse de Bahaa Salem 2003)

La réaction de cyclocarbopalladation est applicable à différents dérivés stannylés, notamment des dérivés aromatiques, acétylénique ou aliphatiques.

En utilisant des vinylstannanes, la réaction ne s'arrête pas au couplage de Stille car du fait de la présence d'un système conjugué de six électrons et des conditions de températures, on observe une réaction d'électrocyclisation à six électrons π pour obtenir un nouveau système tricyclique (Schéma I-38).

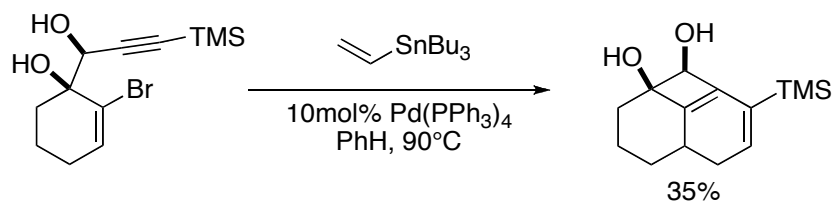
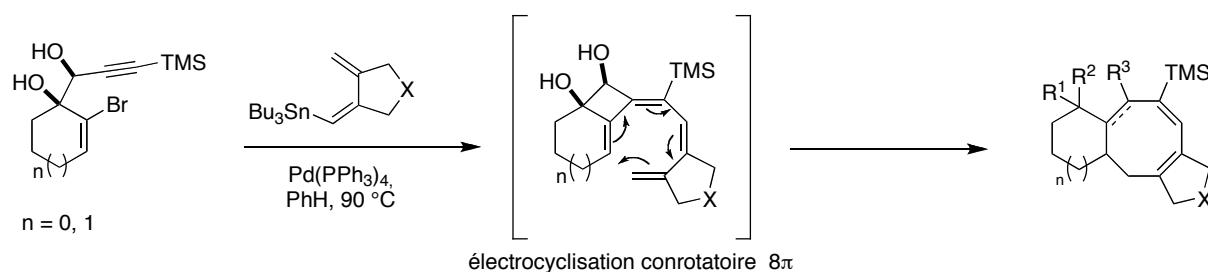


Schéma I-38 : Synthèse de tricycle [6.6.4] par cascade cyclocarbopalladation/couplage de stille/ 6π

I.3.1.4. Extension à l'électrocyclisation à huit électrons π

En utilisant des diènes stannylés, Bahaâ Salem a pu mettre en évidence une nouvelle cascade réactionnelle utilisant toujours de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille mais qui se poursuit cette fois-ci par une réaction d'électrocyclisation à huit électrons π , donnant accès à une nouvelle famille de polycycles contenant un motif cyclooctatriènes.

Cette cascade réactionnelle a permis d'obtenir de nombreux polycycles avec des rendements très honorables étant donné la complexité moléculaire des produits finaux (Tableau I-2).



Diènes stannylés	Composés obtenus n=0	Composés obtenus n = 1
	<p>20%</p>	<p>26%</p>
	<p>10%</p>	<p>61% global diol/ furanne 59:41</p>

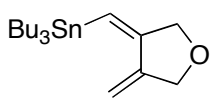
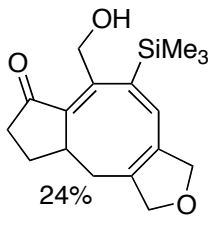
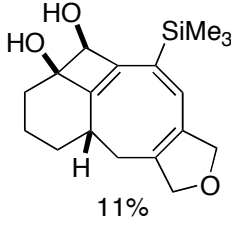
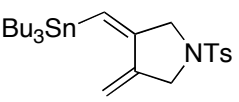
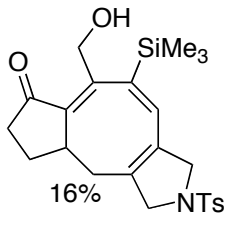
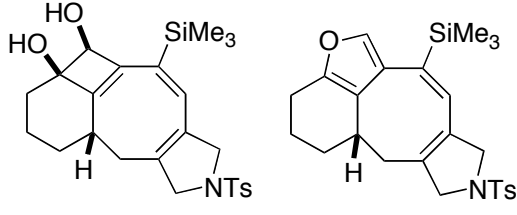
	 <p>24%</p>	 <p>11%</p>
	 <p>16%</p>	 <p>56% global diol/ furanne 48:52</p>

Tableau I-2 : Synthèse de différents cyclooctatriènes et cyclooctadiènes (thèse Bahaa Salem 2003)

Du fait de la tension de cycle appliquée, on observe souvent à la suite de l'électrocyclisation des réarrangements conduisant aux dérivés cétoniques pour le cycle à cinq chaînons et aux dérivés furaniques pour les cycles à six chaînons.

Généralement la cascade réaction cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille, n'est pas applicable au diol acétylénique comportant un cycle à cinq chaînons, mais de manière très intéressante lorsque que celle-ci est appliquée avec des diènes stannylés, on peut accéder aux cyclooctatriènes correspondants (Schéma I-39) . L'encombrement stérique du dérivé stannylé défavorise le couplage direct permettant donc la réaction de cyclocarbopalladation. Il y a dans ce cas ouverture du cycle à quatre chaînons due à des fortes tensions de cycles.

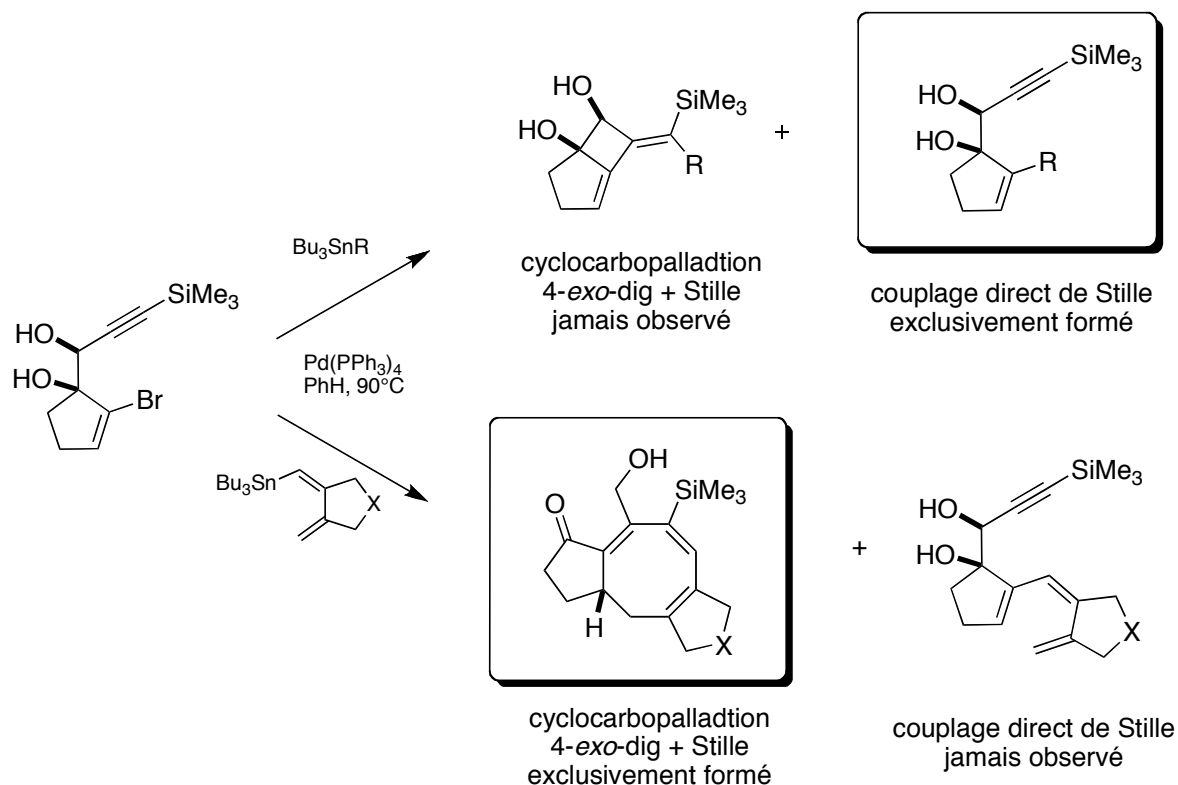


Schéma I-39 : Deux types de réaction en fonction du dérivé stannylé

I.3.2. Synthèse de la famille de [6.4.6.4]fenestradiènes

Par la suite, durant son doctorat Catherine Hulot a mis au point la synthèse d'une nouvelle famille de molécules : les [6.4.6.4] fenestradiènes.⁷⁹⁻⁸⁰ En partant de l'alcool propargylique A, la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille a permis d'accéder au diényne B. Celui-ci est alors désilylé puis subit un couplage de Sonogashira pour donner le triényne D. Mis dans les conditions de semi-hydrogénation en présence de Ni-P2, le triényne D obtenu en trois étapes à partir de l'alcool propargylique A, subit alors une cascade réactionnelle composée d'une semi-hydrogénation suivie d'une électrocyclisation 8π et enfin 6π pour donner accès au fenestradiènes E avec de très bons rendements (Schéma I-40).

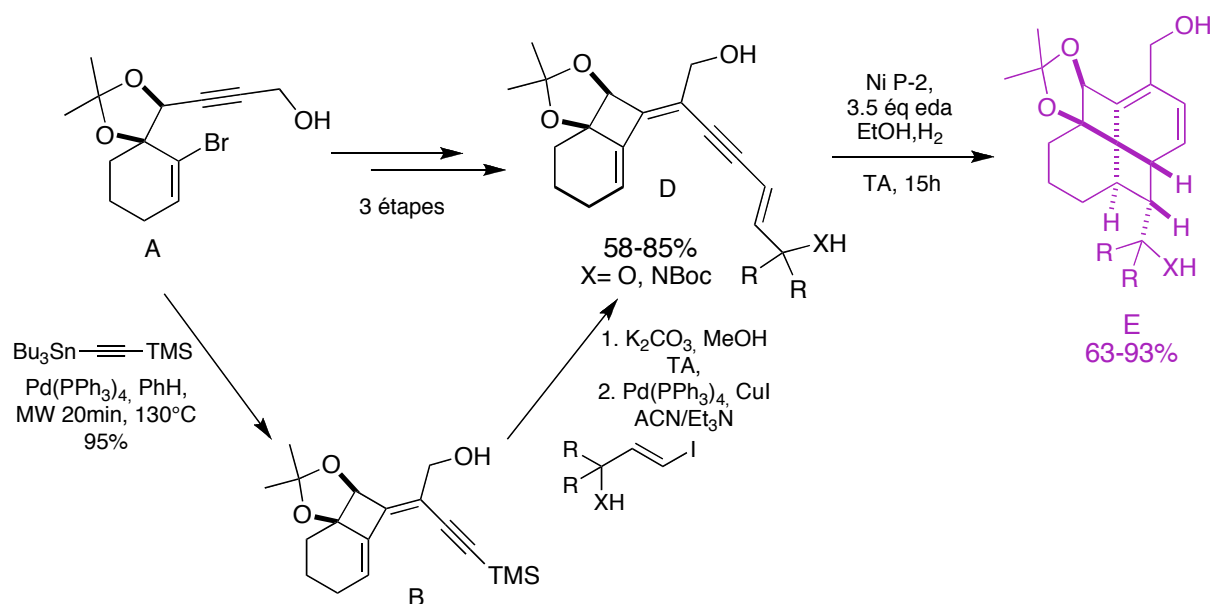


Schéma I-40 : Synthèse des premiers [6.4.6.4] fenestradiènes

Après étude de la réactivité de ces fenestradiènes, deux principales réactions ont été mises en évidence (Schéma I-41). Lorsque le fenestradiène est chauffé au micro-onde à 110°C, il est converti en cyclooctatriène. Plus précisément, il subit deux rétro-électrocyclisations suivies d'une électrocyclisation afin d'accéder au cyclooctatriène. Ce même composé peut être obtenu si la réaction de semi-hydrogénation en présence de Ni-P2 à lieu à 70°C. D'autre part, mis en présence de *m*-CPBA, le fenestradiène est cette fois-ci oxydé donnant alors accès à une nouvelle famille de [6.4.6.4] fenestrènes.

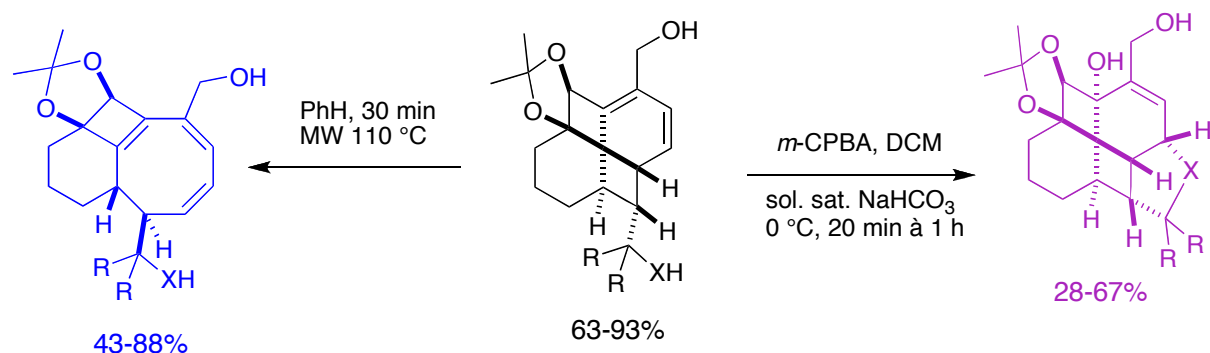


Schéma I-41 : Synthèse de fenestrènes et cyclooctatriènes à partir de fenestradiènes

Le mécanisme de formation proposé pour la formation des fenestrènes se compose d'une époxidation sélective de l'alcool allylique suivie d'une substitution de type SN₂'

entraînant la migration de la double liaison restante conduisant aux fenestrènes (Schéma I-42).

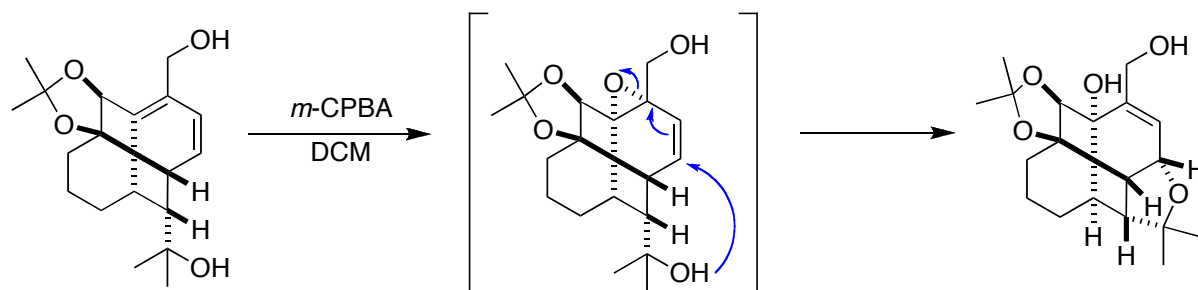


Schéma I-42 : Mécanisme de formation de fenestrènes

Par ailleurs, l'application des conditions de la cascade réactionnelle aux alcools propargyliques acycliques ou comportant un cycle à sept chaînons ne donne pas lieu à la formation de fenestradiènes mais uniquement à celle de cyclooctatriènes (Schéma I-43).

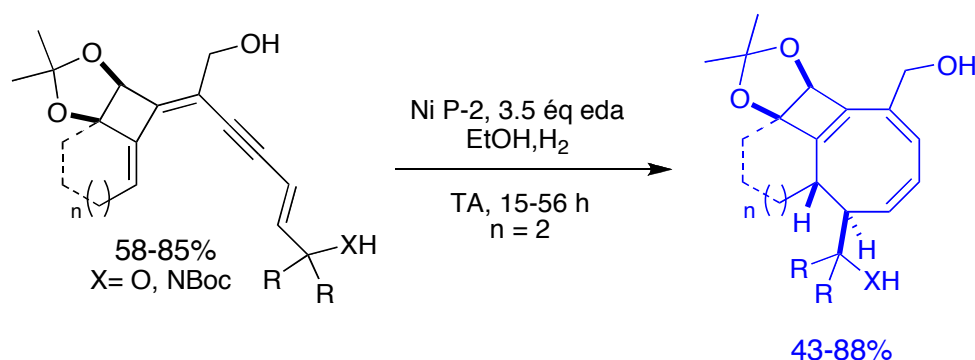


Schéma I-43 : Synthèse de cyclooctatriènes accolés à des cycles à sept chaînons

I.3.3. Extension au couplage de Sonogashira et Suzuki-Miyaura

Bien que le couplage de Stille s'est avéré efficace lors de la synthèse de nombreux polycycles, il comporte tout de même de nombreux inconvénients. En effet, les dérivés stannylés sont connus pour être toxiques et ne sont pas commercialement disponibles, il est donc nécessaire de les synthétiser. De plus, lors des purifications par chromatographie, il est souvent difficile d'éliminer totalement des dérivés stannylés. C'est pourquoi Mélanie Charpenay et Sophie Schigand, ont travaillé sur l'utilisation de nouveaux couplages qui pourraient suivre la réaction de cyclocarbopalladation.⁸¹ Le couplage de Sonogashira et le

couplage de Suzuki sont d'excellents candidats, puisqu'ils permettraient d'accéder à une plus grande diversité structurale en une étape unique avec des composés commercialement disponibles (ici les dérivés boroniques ou les alcynes vrais). Par ailleurs en utilisant des enynes lors du couplage de Sonogashira, on peut accéder en une étape (au lieu de trois pour le couplage de Stille) aux triénynes qui sont les intermédiaires clés pour la synthèse de fenestradiènes (Schéma I-44).

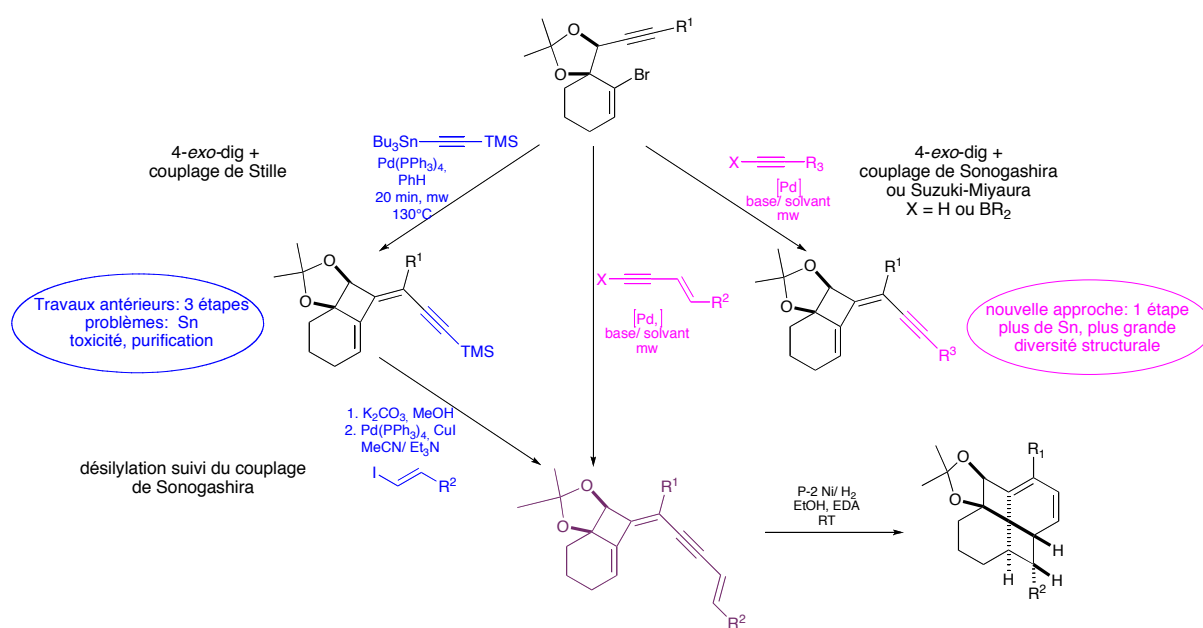
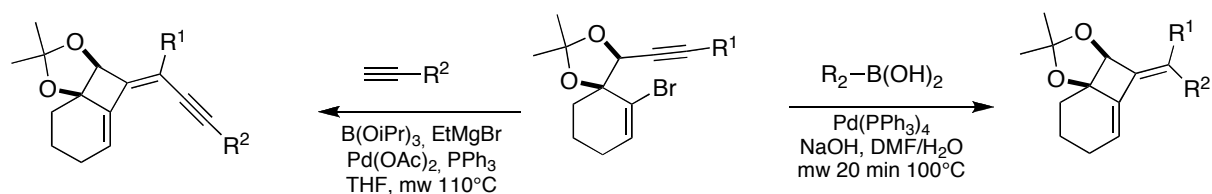


Schéma I-44 : Alternative au couplage de Stille

Les conditions réactionnelles pour ces deux couplages ont été mises au point en faisant varier différents paramètres tels que le substrat, le système catalytique et le solvant.

I.3.3.1. Couplage de Suzuki-Miyaura

Dans le cas du couplage de Suzuki-Miyaura, différents bicycles ont pu être obtenus en utilisant des acides boroniques commerciaux en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et de l'hydroxyde de sodium dans un mélange DMF/ H_2O . Dans le cas de la synthèse de triényne, les dérivés borés acétyléniques sont générés *in situ* en présence $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ et de EtMgBr dans le THF, permettant d'accéder aux triénynes avec de très bons rendements (Tableau I-3).



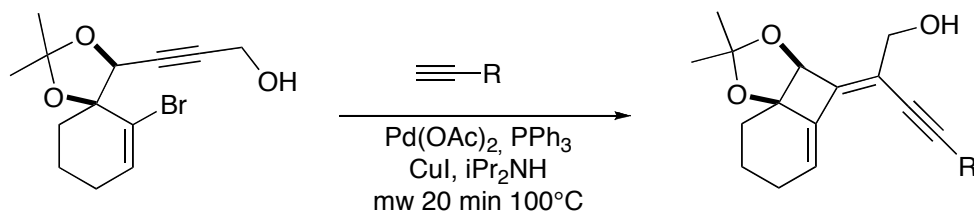
	Composés obtenus
	 85%
	 34% + 34% Ph
	 90%
	 72%

Tableau I-3: Application de la cyclocarbopalladation suivi du couplage de Suzuki-Miyaura

I.3.3.2. Couplage de Sonogashira

Dans le cas du couplage de Sonogashira, plusieurs paramètres ont été variés comme le solvant, la base et le système catalytique. L'ensemble des bases utilisés : $i\text{Pr}_2\text{NH}$, Et_3N ou $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ et les différentes sources de palladium $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ou $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, permettent d'obtenir le produit désiré mais la conversion n'est jamais totale. Seule l'utilisation du

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ permet d'obtenir une conversion totale et un très bon rendement isolé de 91% avec le trimethylsilylacétylène. Cette réaction a été appliquée à différents alcynes vrais, donnant à chaque fois de très bons rendements (Tableau I-4).



Alcyne utilisé	Composé obtenu
	 74%
	 93%
	 85%
	 84%

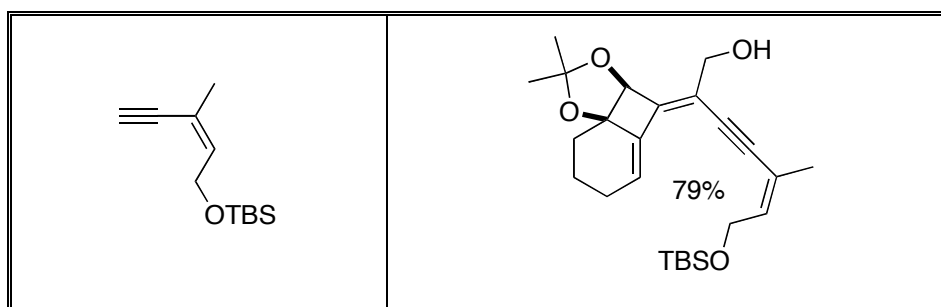


Tableau I-4: Application de la réaction de cyclocarbopalladation suivie du couplage de Sonogashira

I.3.3.3. Synthèse d'une nouvelle génération de fenestradiènes

De plus, lors du couplage de Sonogashira, en utilisant un excès d'ényne la cascade réactionnelle ne s'arrête pas à la formation du triényne, mais se poursuit avec une réaction l'alcynylation⁸² permettant d'accéder au tétraène qui subit spontanément une électrocyclisation à huit électrons π suivi d'une électrocyclisation à six électrons π donnant lieu à la formation d'une nouvelle génération de [6.4.6.4] fenestradiènes polysubstitués (Schéma I-45).⁸³

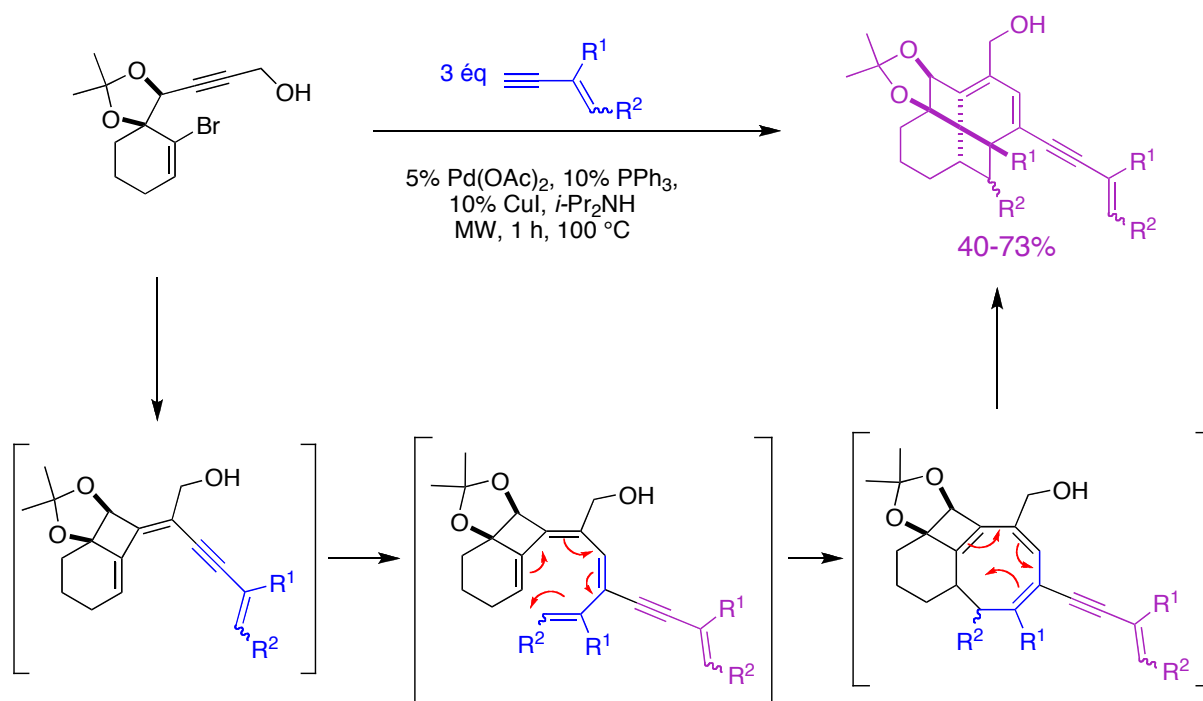
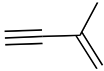
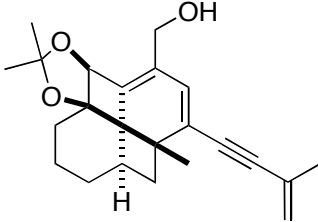
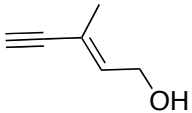
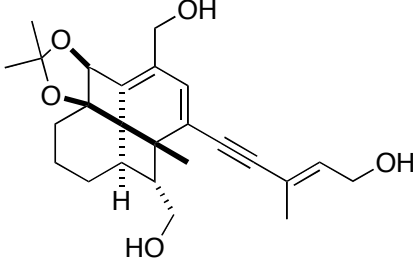
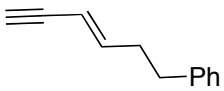
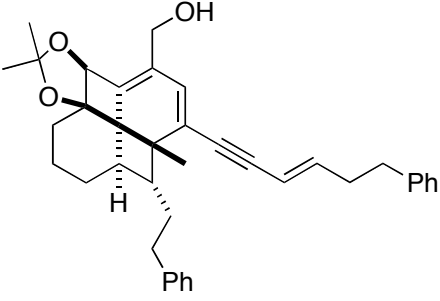


Schéma I-45 : Mécanisme de formation de fenestradiènes en une étape à partir de l'alcool propargylique

En utilisant cette nouvelle stratégie de synthèse de nombreux fenestradiènes ont alors pu être synthétisés avec d'excellents rendements (Tableau I-5).

Enyne utilisé	Composés obtenus
	 <p style="text-align: center;">73%</p>
	 <p style="text-align: center;">73%</p>
	 <p style="text-align: center;">46%</p>

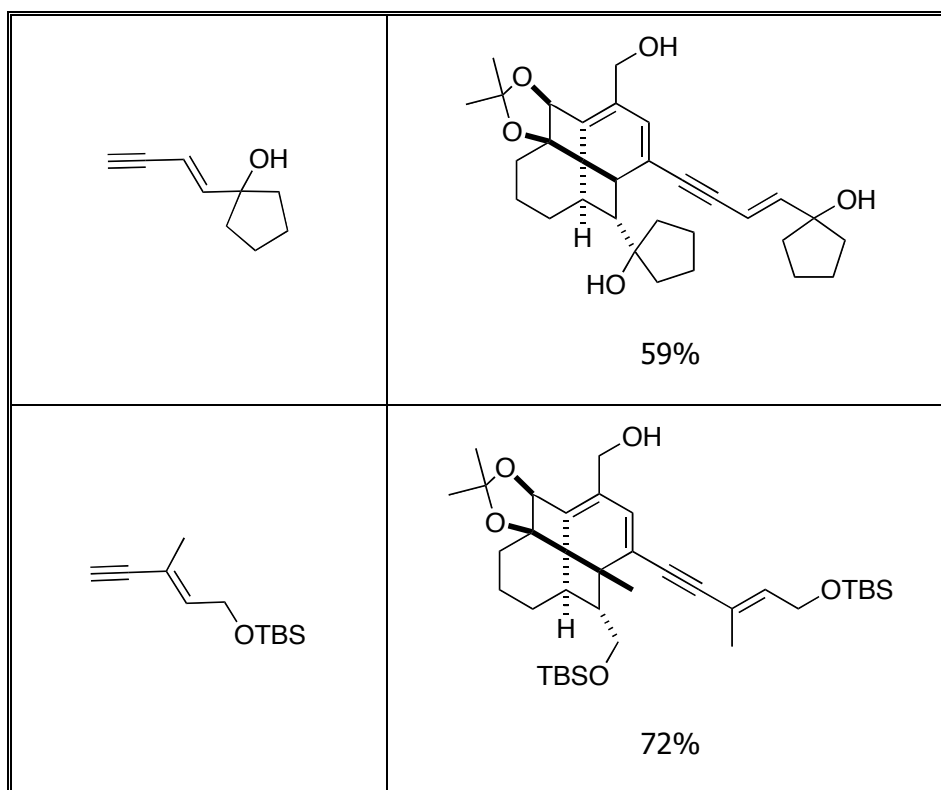


Tableau I-5 : Synthèse de fenestradiènes (thèse Mélanie Charpenay)

1.4. Objectifs de thèse

Les azocines étant des cycles présents dans de nombreux composés naturels, il serait intéressant d'appliquer les travaux du laboratoire à la synthèse de ce types de composés. L'objectif de ce doctorat est donc de mettre au point une nouvelle méthodologie permettant d'accéder aux azocines en un minimum d'étapes en mettant en jeu une réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π . Ainsi nous pourrions accéder à des composés de types azacyclooctatriènes mais aussi à une nouvelle famille de molécule qui serait les [6.4.6.4] azafenestradiènes (Schéma I-46).

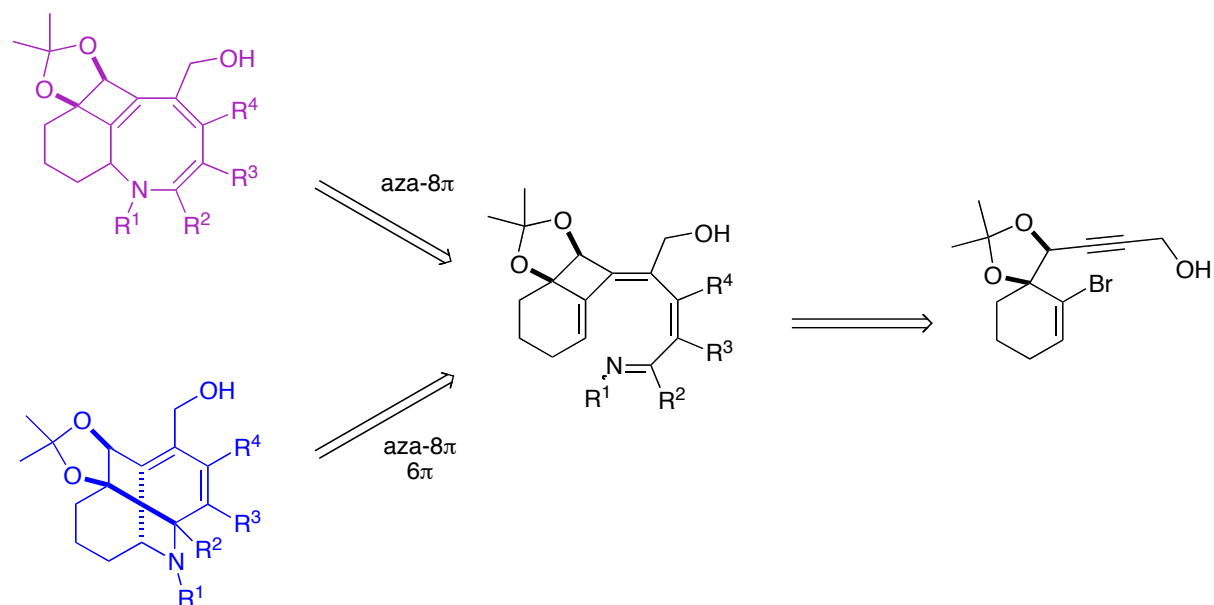


Schéma I-46 : Proposition de rétrosynthèse d'azacyclooctatriènes et azafenestradiènes

Le défi est extrêmement intéressant à relever d'une part car à notre connaissance, à ce jour la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π n'a pas été décrite et de plus, seuls trois azafenestrans ont été décrits dans la littérature. Les réactions électrocycliques restent très peu utilisées pour la synthèse d'azocines.

Ceci nous amène donc à se poser de nombreuses questions auxquelles nous essayerons de répondre dans ce manuscrit. Plus précisément :

-les travaux antérieurs du laboratoire, sont-ils applicables aux dérivés azotés ?

-la réaction d'azaélectrocyclisation 8π est-elle réalisable ? Si oui, quelles en sont les caractéristiques ?

Afin de répondre à ces questions, dans le chapitre suivant sera exposé l'état actuel de la littérature concernant à la fois les réactions d'électrocyclisation mettant en jeu un atome d'azote mais aussi les azafenestrans décrits dans la littérature afin d'introduire les différentes stratégies de synthèse envisagées.

Références chapitre I :

- ¹ Sakai R., Higa T., « Manzamine A, a Novel Antitumor Alkaloid from a sponge », *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (20), 6404-6405
- ² Winkler J. D., Axten J. M., « The First Total Syntheses of Ircinol A, Ircinal A, and Manzamines A and D », *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (25), 6425-6426
- ³ Martin S. F., Humphrey J. M., Ali A., Hillier M. C., « Enantioselective Total Syntheses of Ircinal A and Related Manzamine Alkaloids », *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 866-867
- ⁴ Toma T., Kita Y., Fukuyama T., « Total Synthesis of (+)-Manzamine A », *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (30), 10233-10235
- ⁵ Magnier E., Langlois Y., « Manzamine Alkaloids, Syntheses and Synthetic Approaches », *Tetrahedron* **1998**, *54* (23), 6201-6258
- ⁶ Kondo K., Shigemori H., Kikuchi Y., Ishibashi M., Sasaki T., Kobayashi J., « Ircinals A and B from Okinawan marine sponge *Ircinia* sp. : plausible precursors of manzamine alkaloids », *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (8), 2480-2483
- ⁷ Nagata T. ; Nakagawa M. ; Nishida A. , « The First Total Synthesis of Nakadomarin A », *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (25), 7484-7485
- ⁸ Ono K., Nakagawa M., Nishida A., « Asymmetric Total Synthesis of (-)-Nakadomarin A », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (15), 2020-2023
- ⁹ Young I. S., Kerr M. A., « Total Synthesis of (+)-Nakadomarin A », *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (5), 1465-1469
- ¹⁰ Kyle A. F., Jakubec P., Cockfield D. M., Cleator E., Skidmore J., Dixon D. J., « Total synthesis of (-)-Nakadomarin A », *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10037-10039
- ¹¹ Jakubec P., Cockfield D. M., Dixon D. J., « Total Synthesis of (-)-Nakadomarin A », *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (46), 16632-16633
- ¹² Nakagawa M., « Enantioselective total synthesis of marine alkaloids, manzamine A and related compounds », *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37* (3), 567-581
- ¹³ Uchida H., Nishida A., Nakagawa M., « An efficient access to the optically active manzamine tetracyclic ring system », *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (1), 113-116

- ¹⁴ Campbell J. A., Hart D. J., « Synthesis of a tetracyclic substructure of manzamine A », *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (42), 6247-6250
- ¹⁵ Winkler J. D., Axten J., Hammach A. H., Kwak Y., Lengweiller U., Lucero M. J., Houk K. N., « Stereoselective synthesis of the tetracyclic core of manzamine via the vinylogous amide photocycloaddition cascade », *Tetrahedron* **1998**, 54 (23), 7045-7056
- ¹⁶ Hayashi H., Takiuchi K., Murao S. Arai M., « Structures and Insecticidal Activity of New Indole Alkaloids, Okaramines A and B, from *Penicillium simplicissimum* AK-40 », *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53 (2), 461-469
- ¹⁷ Hayashi H., Furutsuka K., Shiono Y., « Okaramines H and I, New Okaramine Congeners, from *Aspergillus aculeatus* », *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 315-317
- ¹⁸ Hayashi H., « Bioactive alkaloids of fungal origin », *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, 32 (L), 549-609
- ¹⁹ Baran P. S., Guerrero C. A., Corey E. J. ; « Short, Enantioselective Total Synthesis of Okaramine N », *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (19), 5628-5629
- ²⁰ Baran P. S., Corey E. J. « A Short Synthetic Route to (+)-Austamide, (+)-Deoxyisoaustamide , and (+)-Hydratoaustamide from a Common Precursor by a Novel Palladium-Mediated Indole → Dihydroindoloazocne Cyclisation », *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (27), 7904-7905
- ²¹ Yukio I., Kiyoko S., Kobayashi S., Masaru K., « Alpha-adenolytic and anti-serotonin activities of apogalanthamine analogs on the rat aortic strips », *J. Pharmacobiodyn.* **1983**, 6 (6), 391-396
- ²² Appulluttan P., Van der Eycken E., « An Overview of Syntheses of Apogalanthamine Analogues and 7-Aza Derivatives of Steganacin and Steganone », *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5867-5886
- ²³ Koizumi J., Kobayashi S., Uyeo S., « Galanthamine chemistry. V. Formation of hydroxyapogalanthamine from galanthaminone and the synthesis of its trimethylether », *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 696-705
- ²⁴ Jeffs P. W., Hansen J. F., Brine G. A., « Photochemical synthesis of 6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepine and 5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine derivatives », *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (20), 2883-2890

- ²⁵ Valencia E., Fajardo V., Freyer A. J., Shamma M., « Magallanesine :an isoindolobenzazocine alkaloid », *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (8), 993-996
- ²⁶ Fang F. G. ; Feigelson G. B., Danishefsky S. J., « A total synthesis of magallanesine : DMF acetal mediated cyclodehydration of a methyl ketone thioimide », *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (21), 2743-2746
- ²⁷ Joule J. A., Monteiro H., Durham L. J., Gilbert B., Djerassi C., « Alkaloid studies. Part XLVIII. The structure of apparicine, a novel aspidosperma alkaloid », *J. Chem. Soc.* **1965**, 4773-4780
- ²⁸ Gilbert B., Duarte A. P., Nakagawa Y., Joule J. A., Flores S.E., Aguayo Brissolese J., Campello J., Carrazzoni E.P., Owellen R.J., Blossey E.C., Brown Jr K.S., Djerassi C., « Alkaloid studies-L : The alkaloids of twelve apidosperma species », *Tetrahedron* **1965**, 21 (5), 1141-1166
- ²⁹ Akhter L., Brown R. T., Moorcroft D., « 10-Hydroxy- and 10-methoxyapparicine : Two new alkaloids from ochrosia oppositifolia », *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19 (43), 4137-4140
- ³⁰ Bennasar M. L., Zulaica E., Solé D., Alonso S., « The first total synthesis of (±)-apparicine », *Chem. Commun.* **2009**, 3372-3374
- ³¹ Tadic D., Linders J. T. M., Flippem-Anderson J. L., Jacobsen A. E., Rice K. C., « Probes for narcotic receptor mediated phenomena. Part 31 :Synthesis of *rac*-(3R,6aS,11aS)-2-methyl-1,3,4,5,6,11a-hexahydro-2*H*-3,6a-methanobenzofuro[2,3-*c*]azocine-10-ol, and azocine-8-ol, the *ortho-c* and the *para-c* oxide-bridged phenylmorphans isomers », *Tetrahedron* **2003**, 59 (25), 4603-4614
- ³² Burke Jr. T. R., Jacobson A. E., Rice K. C., « Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. 4. Synthesis of (±)-2,3,4,5,6,6a-Hexahydro-3-methyl-8-hydroxy-1*H*-4,11b-methanobenzofuro-[3,2-*d*]azocine, an Oxide-Bridged 5-(*m*-Hydroxyphenyl)morphans, *J. Org. Chem.* **1984**, 49 (6), 1051-1056
- ³³ Rice K. C., Jacobson A. E., Burke T. R., Bajwa B. S., Streaty R. A., Klee W. A., « Irreversible ligands with high selectivity toward delta and mu opiate receptors », *Science* **1983**, 220, 314-316
- ³⁴ « Probes for Narcotic Receptor Mediated Phenomena. Part 30 :Synthesis of *rac*-(3R,6aS,11aR)-1,3,4,5,6,11a-Hexahydro-2-methyl-2*H*-3,6amethanobenzofuro[2,3-*c*]azocin-8-ol, an Epoxy Isomer of 5-Phenylmorphans » Linders J. T. M., Mirsadeghu S., Flippem-Anderson J. L., George C., Jacobsen A. E., Rice K. C., *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86 (2), 484-493

- ³⁵ Fukuyama T., Xu L., Goto S., « Total Synthesis of (±)-FR-900482 », *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (1), 383-385
- ³⁶ Iwami M., Kiyoto S., Terano H., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H., « A new antitumor antibiotic, FR-900482. I. Taxonomic studies on the producing strain: a new species of the genus *Streptomyces* » *J. Antibiot.* **1987**, *40* (5), 589-93.
- ³⁷ Suzuki M., Kambe M., Tokuyama H., Fukuyama T., « Facile Construction of N-Hydroxybenzazocine : Enantioselective Total Synthesis of (+)-FR900482 », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (24), 4686-4688
- ³⁸ Trost B. M., Ameriks M. K., « Pd-Catalyzed Carbonylative Lactamization : A Novel Synthetic Approach to FR900482 », *Org. Lett.* **2004**, *6* (11), 1745-1748
- ³⁹ Katoh T., Nagata Y., Yoshino T., Nakatani S., Terashima S., « Total synthesis of an enantiomeric pair of FR900482.3. Completion of the synthesis of two segments », *Tetrahedron* **1997**, *53* (30), 10253-10270
- ⁴⁰ Zhang H., Qiu S., Tamez, Tan G. T., Aydogmus Z., Hang N. V., Cuong N. M., Angerhofer C., Soejarto D. D., Pezzuto J. M., Fong H. H. S., « Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from *Rhaphidophora decursiva* », *Pharm. Biol.* **2002**, *40* (3), 221-224
- ⁴¹ Sun D., Zhao Q., Li C., « Total Synthesis of (+)-Decursivine », *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5302-5305
- ⁴² Mascall M., Modes K. V., Durmus A., « Concise Photochemical Synthesis of the Antimalarial Indole Alkaloid Decursivine », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (19), 4445-446
- ⁴³ Archer S., Glick S. D., Bidlack J. M., « Cyclazocine Revisited », *Neurochemical Research* **1996**, *21* (11), 1369-1373
- ⁴⁴ Fotso S., Wu S. J., Qin S., Laatsch H., « 5,7-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-azocin-2-one from a Marine-derived *Streptomyces* sp », *Nat. Prod. Commun.* **2006**, *1* (1), 9-13
- ⁴⁵ Majumdar K. C., Mondal S., Ghosh D., « Concise Access to Pyrimidine-Annulated Azepine and Azocine Derivatives by Ruthenium-Catalysed Ring-Closing Metathesis », *Synthesis* **2010**, (7), 1176-1180
- ⁴⁶ Majumdar K.C., Mondal S., Ghosh D., Chattopadhyay B., « Concise Synthesis of Pyrimidoazocine Derivatives via Aza-Claisen Rearrangement and Intramolecular Heck Reaction », *Synthesis* **2010**, (8), 1315-1320

- ⁴⁷ Kuznetsov N. Y., Khrustalev V. N., Bubnov Y. N., « Construction of mononitrogen heterocycles with a combined system of 1-azaspiro[4.n]alkene and 3-benzazocine fragments through the intramolecular eight-membered Heck cyclisation », *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59 (7), 1393-1399
- ⁴⁸ Miege F., Meyer C., Cossy J., « Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization Involving Cyclopropenes : Efficient Stereoselective Synthesis of Medium-Sized Heterocyclic Scaffolds », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (26), 5932-5937
- ⁴⁹ Basavaiah D., Aravindu K., « The Baylis-Hillman Acetates as a Valuable Source for One-Pot Multistep Synthesis : A Facile Synthesis of Functionalized Tri-/Tetracyclic Frameworks Containing Azocine Moiety », *Org. Lett.* **2007**, 9 (13), 2453-2456
- ⁵⁰ Polonka-Bálint A., Saraceo C., Ludányi K., Bényei A., Mátyus P., « Novel Extensions of the tert-Amino Effect : Formation of Phenanthridines and Diarene-Fused Azocines from ortho-ortho'-Fuctionalized Biaryls », *Synlett* **2008**, (18), 2846-2850
- ⁵¹ Majumdar K.C., Mondal S., Ghosh D., « An easy access to pyrimidine-fused derivatives by thiophenol-mediated radical cyclisation via 8-endo-trig mode », *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (2), 348-350
- ⁵² Ducray R., Cramer N., Ciufolini M. A.; « Homo-Brook route to benzazocenols and congeners via allylsilane-derived aziridines », *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (52), 9175-9178
- ⁵³ Ducray R., Ciufolini M. A., « Total Synthesis of (±)-FR900482 », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (24), 4688-4691
- ⁵⁴ Sakamoto M., Takahashi M., Kimura M., Fujihira M., Fujita T., Iida I., Nishio T., Watanabe S., « A Novel Photochemical Dimerization of 2-Alkoxy-3-cyanopyridines to Pyridoazocines and Mixed Photodimers », *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (18), 5117-5119
- ⁵⁵ Grob C. A., Kunz W., Marbet P. R., « Regioselective solvolytic fragmentation of unsymmetrical 4-piperidinols », *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16 (30), 2613-2616
- ⁵⁶ Evans A., Holmes A. B., « Medium Ring Nitrogen Heterocycles », *Tetrahedron* **1991**, 47 (44), 9131-9166
- ⁵⁷ Padwa A., Sackman P., Shefter E., Vega E., « Thermal and Photochemical Rearrangements, and X-Ray Crystal Structure of a 2-Benzazocine », *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 680-682

- ⁵⁸ Cho H., Iwama Y., Sugimoto K., Mori S., Tokuyama H., « Regioselective Synthesis of Heterocycles Containing Nitrogen Neighboring an Aromatic Ring by Reductive Ring Expansion Using Diisobutylaluminum Hydride and Studies on the Reaction Mechanism », *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (3), 627-636
- ⁵⁹ Clive D. L. J., Li Z., Yu M., « Intramolecular Conjugate Displacement :A General Route to Hexahydroquinolizines, Hexahydroindolizines and Related [m,n,0]-Bicyclic Structures with Nitrogen at a Bridgehead », *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (15), 5608-5617
- ⁶⁰ Voskeressensky L. G., Listratova A. V., Borisova T. N., Alexandrov G. G., Varlamov A. V., « Synthesis of Benzoazocines from Substituted Tetrahydroisoquinolines and Activated Alkynes in a Tetrahydropyridine Ring Expansion », *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (36), 6106-6112
- ⁶¹ Trindale A. C. L. B., Dos Santos D. C., Gil L., Marazano C., Gil R. P. d. F., « Synthesis of New Azocine Derivatives and Their Functionalization by Nucleophilic Addition to Their Iminium Salts », *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, (6), 1052-1057
- ⁶² Yu R. T., Friedman R. K., Rovis T., « Enantioselective Rhodium-Catalyzed [4+2+2] Cycloaddition of Dienyl Isocyanates for the Synthesis of Bicyclic Azocine Rings, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (37), 13250-13251
- ⁶³ Perreault S., Rovis T., « Multi-component cycloaddition approaches in the catalytic asymmetric synthesis of alkaloid targets », *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3149-3159
- ⁶⁴ Kovtunencko V. A., Kisel V. M., Tytilin A. K., Babichev F. S., « New approach to synthesis of the dibenz[b,f]azocine system », *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 24 (7), 826-827
- ⁶⁵ Ohno H., Hamaguchi H., Ohata M., Kosaka S., Tanaka T., « Novel Synthesis of Azocine, Azepine, Oxocine and Oxepine Derivatives by Palladium-Catalyzed Medium-Ring Formation from Bromoallenes », *Heterocycles* **2003**, 61, 65-68
- ⁶⁶ De Meijere A., Meyer F. E., « Fine Feathers Make Fine Birds : The Heck Reaction in Modern Garb », *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 33 (23-24), 2379-2411
- ⁶⁷ Grigg R., Major J. P., Martin F. M., Whittaker M., « Solution and solid-phase synthesis of hydroxamic acids via palladium catalysed cascade reactions », *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (43), 7709-7711
- ⁶⁸ Baldwin J. E., « Rules for Ring Closure », *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734-736

⁶⁹ Bogen S., Fensterbank L., Malacria M., « Unprecedented Radical Cyclizations Cascade Leading to Bicyclo[3.1.1]Heptanes. Toward a New Generation of Radical Cascades », *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (21), 5037-5038

⁷⁰ Alcaide B., Almendros P., Martinez del Campo T., Fernández I., « Fascinating reactivity in gold catalysis :synthesis of oxetens through rare 4-exo-dig allene cyclization and infrequent β -hydride elimination », *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 9054-9056

⁷¹ Fujiwara S., Shimizu Y., Imahori Y., Toyofuku M., Shin-ike T., Kambe N., « A new entry to α -alkylidene- β -lactams by 4-exo-dig cyclization of carbamoyl radicals », *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (26), 3628-3630

⁷² Salem B., Klotz P., Suffert J., « Cyclocarbopalladation : Formation of Bicyclic 1,2-Cyclobutanediols through a Rare 4-exo-dig Cyclisation », *Org. Lett.* **2003**, *5* (6), 845-848

⁷³ Salem B., Klotz P., Suffert J., « Cascade cyclization via a 4-exo-dig cyclocarbopalladation for an easy access to new polycyclic structures », *Synthesis* **2004**, 298-307

⁷⁴ Salem B., Suffert J., « A 4-exo-dig Cyclocarbopalladation / 8π Electrocyclization Cascade : Expeditious Access to the Tricyclic Core Structures of the Ophiobolins and Aleurodiscal », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (21), 2826-2830

⁷⁵ Suffert J., Salem B., Klotz P., « Cascade Cyclization : Carbopalladative Cyclization Followed by Electrocyclic Closure as a Route to Complex Polycycles », *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (48), 12107-1208

⁷⁶ Blond G., Bour C., Salem B., Suffert J., « A New Pd-Catalyzed Cascade Reaction for the Synthesis of Strained Aromatic Polycycles », *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1075-1078

⁷⁷ Bour C., Suffert J., « 4-exo-dig Cyclocarbopalladation : A straightforward Synthesis of Cyclobutanediols from Acyclic γ -Bromopropargylic Diols under Microwave Irradiation Conditions », *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1390-1395

⁷⁸ Bour C., Blond G., Salem B., Suffert J., « 4-exo-dig and 5-exo-dig Cyclocarbopalladations : an expeditious solution toward molecular complexity ? » *Tetrahedron* **2006**, *62* (45), 10567-10581

⁷⁹ Hulot C., Blond G., Suffert J., « A Step Economical Synthesis of New [4.6.4.6] Fenestradienes and [4.6.4.6] Fenestrenes based on a 8π - 6π -Cyclization-Oxidation Cascade », *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (15), 5046-5047

Highlighted in C&EN **2008**, *86*, 26. Science and Technology concentrates « Fenestrane in a Snap »

⁸⁰ Hulot C., Amiri S., Blond G. Schreiner P. R., Suffert J., « Understanding the Torquoselectivity in 8π -Electrocyclic Cascade Reactions : Synthesis of Fenestradienes versus Cyclooctatrienes », *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (37), 13387-13398

⁸¹ Charpenay M., Boudhar A., Siby A., Schigand S., Blond G., Suffert J., « New palladium catalyzed cascades : 4-exo-dig cyclocarbopalladation reaction followed by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross-coupling », *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (17), 3151-3156

⁸² Trost B. M., Gunzner J. L., Yasukata T., « An unusual regioselectivity in the Pd-catalyzed cross coupling of alkynes. A correction », *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (23), 3775-3778

⁸³ Charpenay M., Boudhar A., Blond G., Suffert J., « Expeditious Economical Synthesis of a New Generation of Substitued [4.6.4.6] Fenestradienes », *submitted* in 2011

II. 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation/aza $8\pi/6\pi$

« C'est la surprise, l'étonnement qui nous oblige à évoluer. »
de Edgar Morin

II.1. Considérations bibliographiques

II.1.1. Électrocyclisation

II.1.1.1. Généralités

D'après la définition de Woodward et Hoffmann, une réaction électrocyclique est définie par la formation d'une liaison simple entre les deux extrémités d'un système linéaire contenant n électrons π et le processus inverse (Schéma II-1).

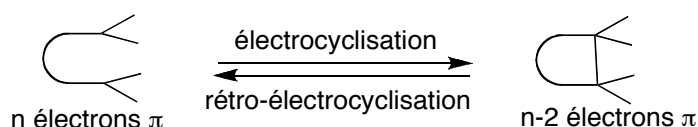


Schéma II-1 : Réaction d'électrocyclisation

Dans un système ouvert contenant $4n$ électrons π , les HOMO des deux lobes terminaux sont antisymétriques. Une interaction liante entre ces deux lobes implique un recouvrement de par et d'autre du plan moyen. C'est une relation antarafaciale : le processus est conrotatoire (Schéma II-2). L'état de transition est caractérisé par un axe de symétrie. Dans le cas du *cis,cis*-1,3,5,7-octatétraène,¹ l'électrocyclisation à huit électrons π a lieu à température ambiante et l'énergie d'activation mesurée est 17 kcal.mol^{-1} .

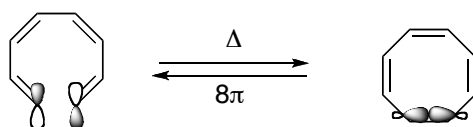


Schéma II-2 : Processus conrotatoire d'un système à huit électrons π

Dans le cas d'un système ouvert à $4n+2$ électrons π , les HOMO des deux lobes terminaux sont quant à eux symétriques et se recouvrent dans le même demi-espace. La relation est alors suprafaciale : le processus est disrotatoire et l'état de transition est

caractérisé par un plan de symétrie (Schéma II-3). Dans le cas du cis-3-hexatriène,² l'énergie d'activation mesurée est cette fois ci de 26 kcal.mol⁻¹.

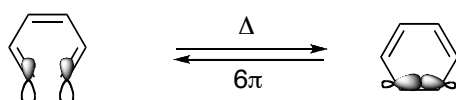


Schéma II-3: Processus disrotatoire d'un système à six électrons π

Dans le cas d'une excitation photochimique, les processus sont alors inversés. Pour un système subissant une électrocyclisation disrotatoire thermique à l'état fondamental, il subira alors un processus conrotatoire lors d'une excitation photochimique (Tableau II-1).

	Nombre d'électrons π du système ouvert	
	$4n$	$4n+2$
Réaction thermique	HOMO antisymétrique Processus conrotatoire	HOMO symétrique Processus disrotatoire
Réaction photochimique	HOMO symétrique Processus disrotatoire	HOMO antisymétrique Processus conrotatoire

Tableau II-1 : Récapitulatif des types d'électrocyclisation en fonction de l'activation

Les règles de Woodward-Hoffman prédisent le mode de cyclisation mais pas la torquoselectivité. Chaque cyclisation peut avoir lieu avec deux types de torquoselectivité (Schéma II-4 et Schéma II-5).

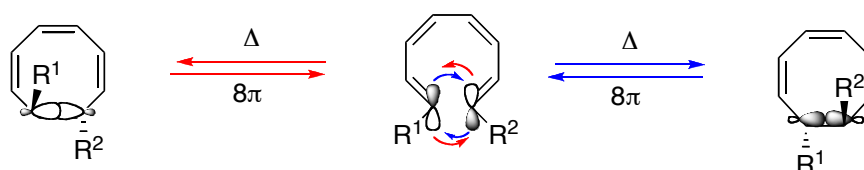


Schéma II-4 : Torquoselectivité lors de l'électrocyclisation conrotatoire 8π

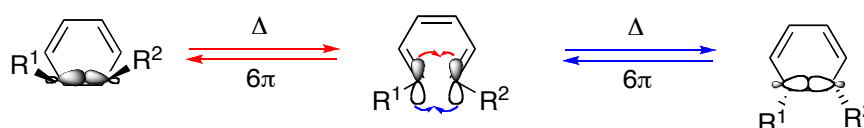
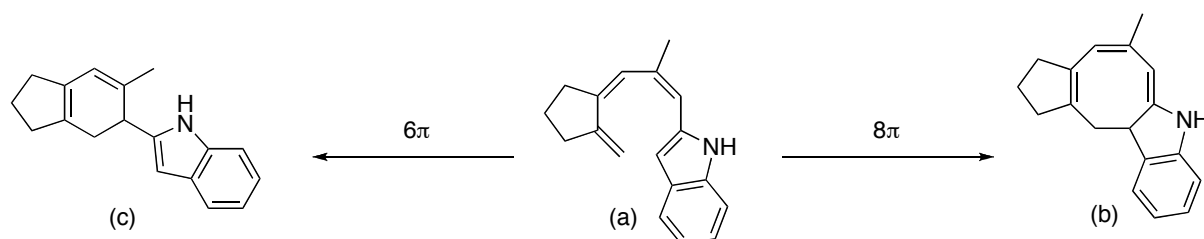


Schéma II-5 : Torquoselectivité lors de l'électrocyclisation disrotatoire 6π

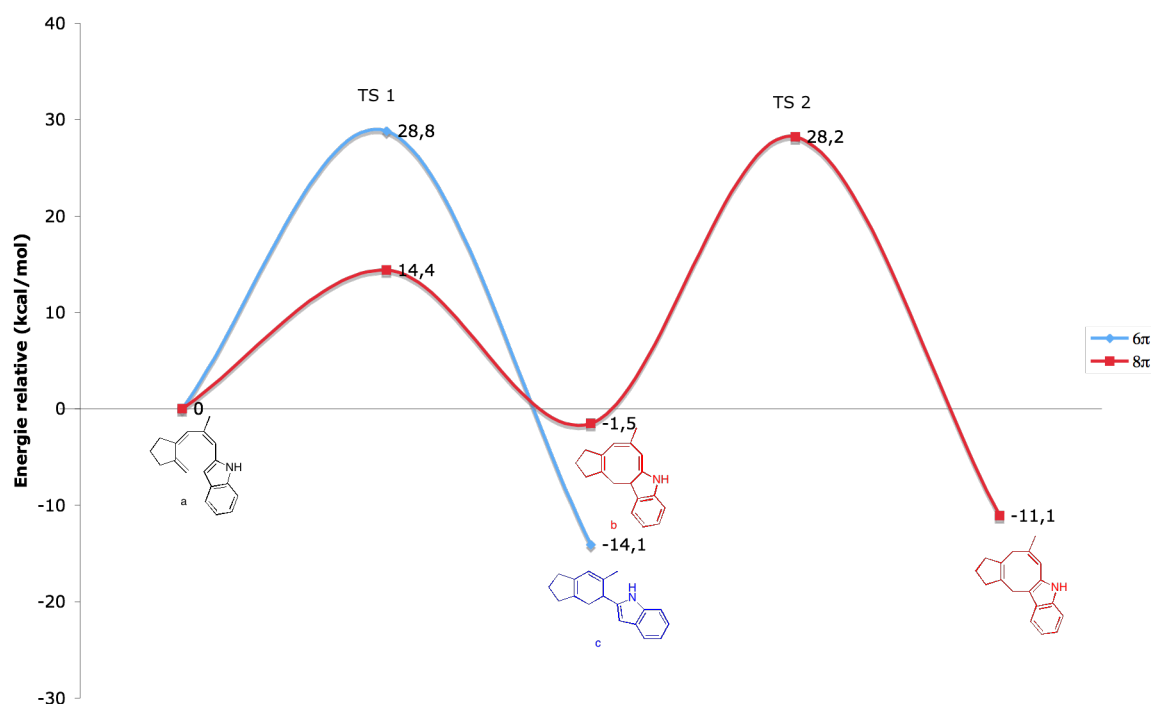
Par ailleurs les réactions d'électrocyclisation à six électrons π nécessitent généralement une activation thermique tandis que les électrocyclisations à huit électrons π ont lieu à basse température. De plus, l'énergie d'activation nécessaire pour l'électrocyclisation à huit électrons π est bien plus basse que pour l'électrocyclisation à six électrons π . L'équipe de Saà a effectué une étude comparative des deux types d'électrocyclisation à six électrons π et huit électrons π .³ En partant d'1,3,5-hexatriénylarène (a), deux réactions peuvent avoir lieu l'électrocyclisation à six électrons π conduisant au produit (c) ou l'électrocyclisation à huit électrons π conduisant au produit (b) (Tableau II-2).



	8π	6π
Énergie d'activation	14.4kcal.mol^{-1}	28.9kcal.mol^{-1}
Énergie finale	-1.5kcal.mol^{-1}	$-14.1\text{kcal.mol}^{-1}$

Tableau II-2 : Comparaison de électrocyclisation à 6 électrons π vs 8π

Le profil énergétique des deux réactions met en évidence que même avec une perte d'aromaticité, la réaction d'électrocyclisation à huit électrons π nécessite une énergie d'activation deux fois plus faible que la réaction d'électrocyclisation à six électrons π . De plus l'énergie des produits finaux montre alors l'électrocyclisation à huit électrons π est cinétiquement favorisée tandis que l'électrocyclisation à six électrons π l'est thermodynamiquement (Graphe II-1).



Graphique II-1 : Profil énergétique (298K, 1atm) des électrocyclisations 6 π et 8 π (suivie d'un transfert de proton-[1,5])

II.1.1.2. Réactions d'électrocyclisations en synthèse

Les réactions d'électrocyclisation à huit électrons π ont permis d'accéder à différents squelettes carbonés contenant des cycles à huit chaînons et des bicycles [6.4] quand cette dernière est suivie d'une électrocyclisation à six électrons π .

Par exemple, grâce à la réaction d'électrocyclisation à huit électrons π , l'équipe d'Okamura a pu synthétiser un analogue du $1\alpha,25$ -dihydroxyvitame D₃ (Schéma II-6).⁴

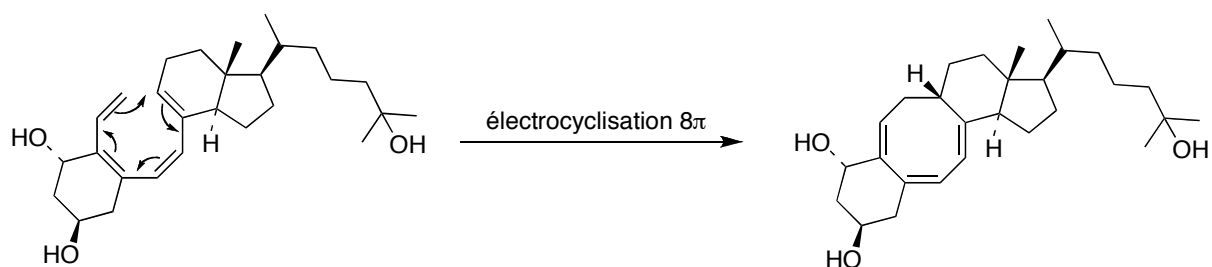
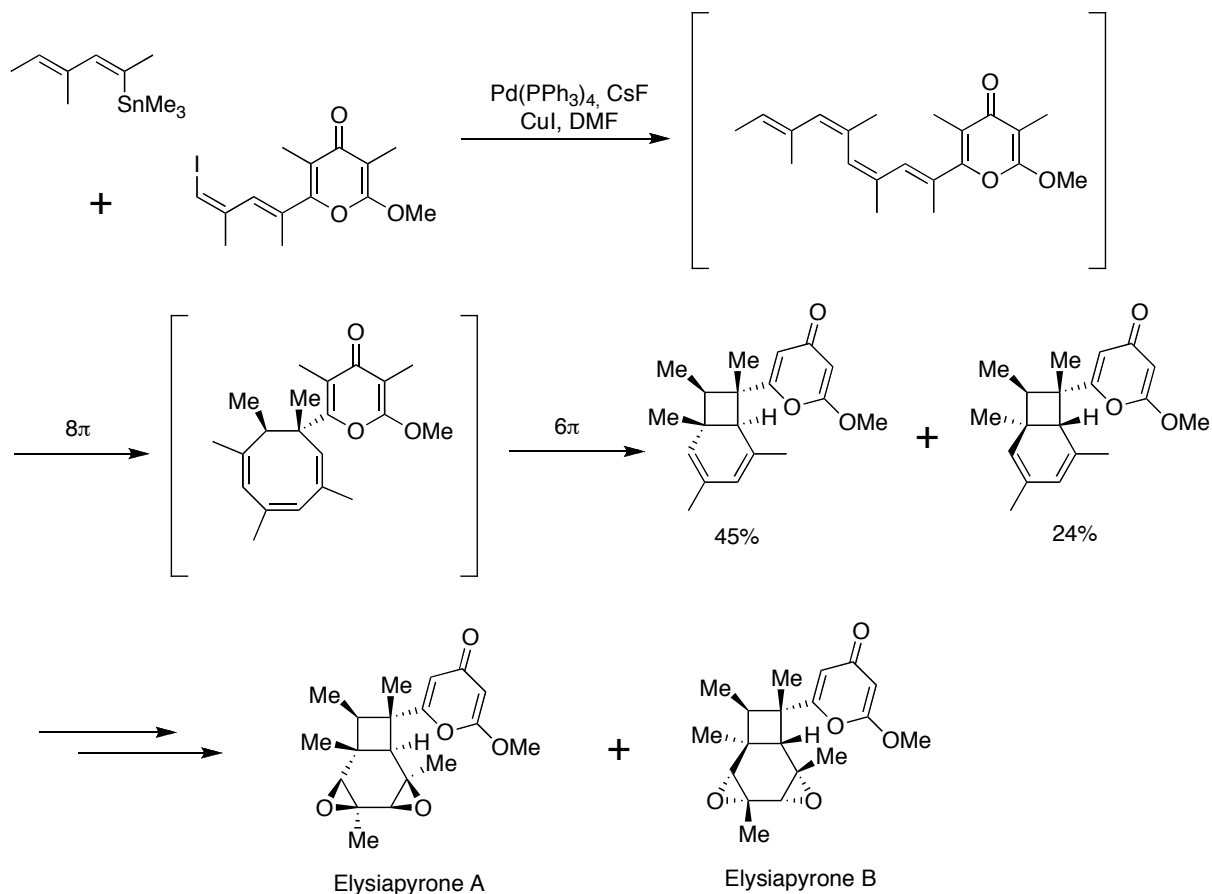


Schéma II-6 : Synthèse d'un analogue du $1\alpha,25$ -dihydroxyvitame D₃

Du fait de la présence des trois doubles liaisons conjuguées, l'électrocyclisation à huit électrons π est souvent suivie d'une électrocyclisation à six électrons π permettant ainsi d'accéder à des bicycles [6.4] comme le montre l'équipe de Trauner lors de la synthèse totale des Elysiapyrones A et B (Schéma II-7).⁵



II.1.1.3. Azaélectrocyclisation : généralités

Contrairement aux électrocyclisations à partir de chaînes entièrement carbonées, les azaélectrocyclisations restent peu décrites dans la littérature. A ce jour, seul l'azaélectrocyclisation à six électrons π est décrite.

De la même manière que pour l'analogue carboné, la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π est un processus disrotatoire.

L'équipe de Katsumura a effectué de nombreuses études concernant cette cyclisation, en déterminant l'ensemble des conditions et des paramètres structuraux nécessaire à la

faisabilité et à l'accélération de la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π (Figure II-1).^{6,7}

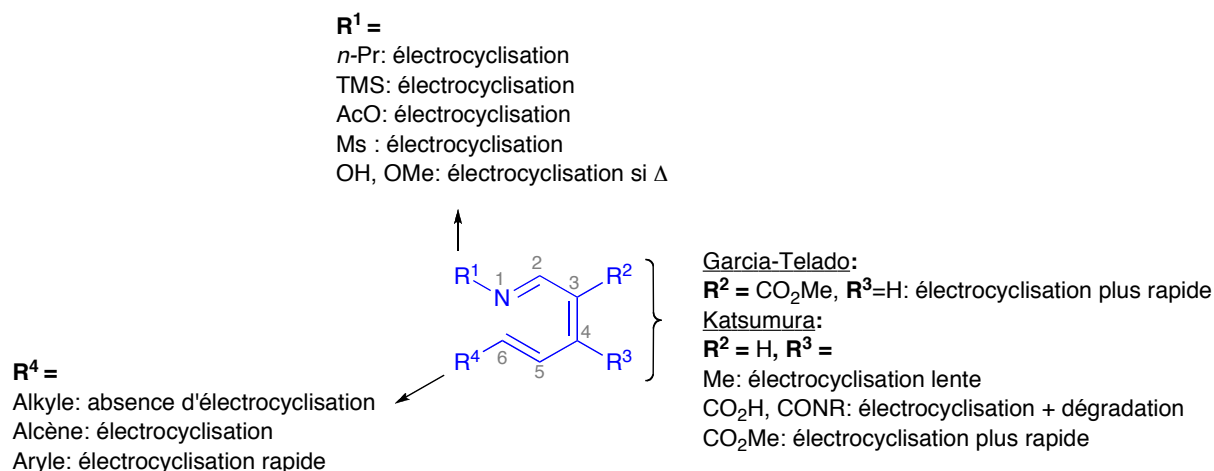


Figure II-1: Paramètres structuraux nécessaire à une azaélectrocyclisation 6π

En effet, ces études ont montré que la réaction d'azaélectrocyclisation tolérait de nombreux substituants de l'azote comme les alkyles, le groupement triméthylsilyle, le groupement O-acétyle ou encore un groupement mésyle. Quant aux groupements hydroxyle ou méthoxy-, ils sont également tolérés mais induisent que la réaction ait lieu à plus haute température.

Les substituants en position 4 et 6 par rapport à l'azote jouent quant à eux sur la vitesse de réaction et la meilleure combinaison est un groupement électroattracteur en position 4 et la présence d'insaturations en position 6.

Nous reviendrons sur cette étude dans le chapitre IV.

II.1.1.4. Azaélectrocyclisation en synthèse

La réaction est souvent favorisée par une élimination suivant la cyclisation, permettant donc une réaromatisation du cycle donnant accès à des dérivés pyridiniques. Cette réaction a été utilisée plus particulièrement pour la synthèse de ce type de composés (Schéma II-8).⁸⁻⁹

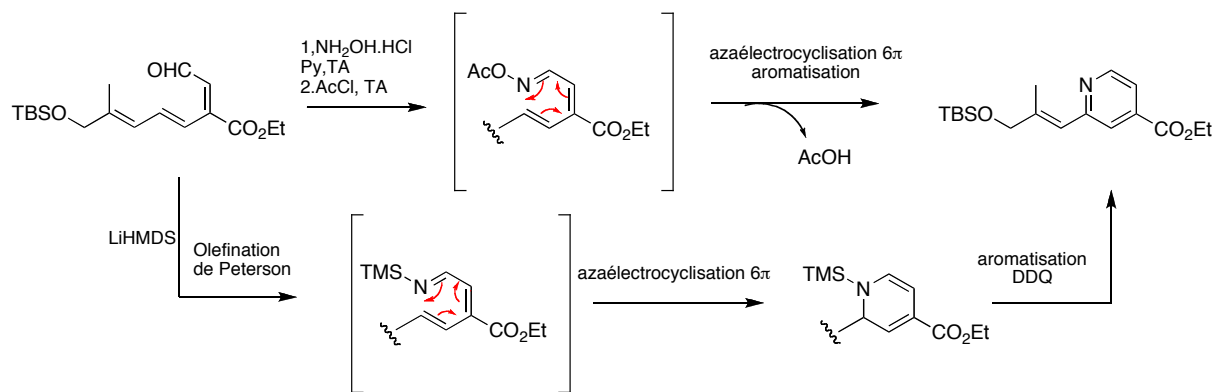


Schéma II-8 : Application d'aza-6π pour la synthèse de pyridine

Par la suite la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π a permis la synthèse de nombreux cycles azotés à six chaînons tels que les pyridines ou les dihydropyridines.

L'équipe de Katsumara, a pu mettre au point la synthèse d'aryle pyridines avec une réaction multicomposant permettant la synthèse d'hydropyridine suivi d'une réaromatisation (Schéma II-9).⁸

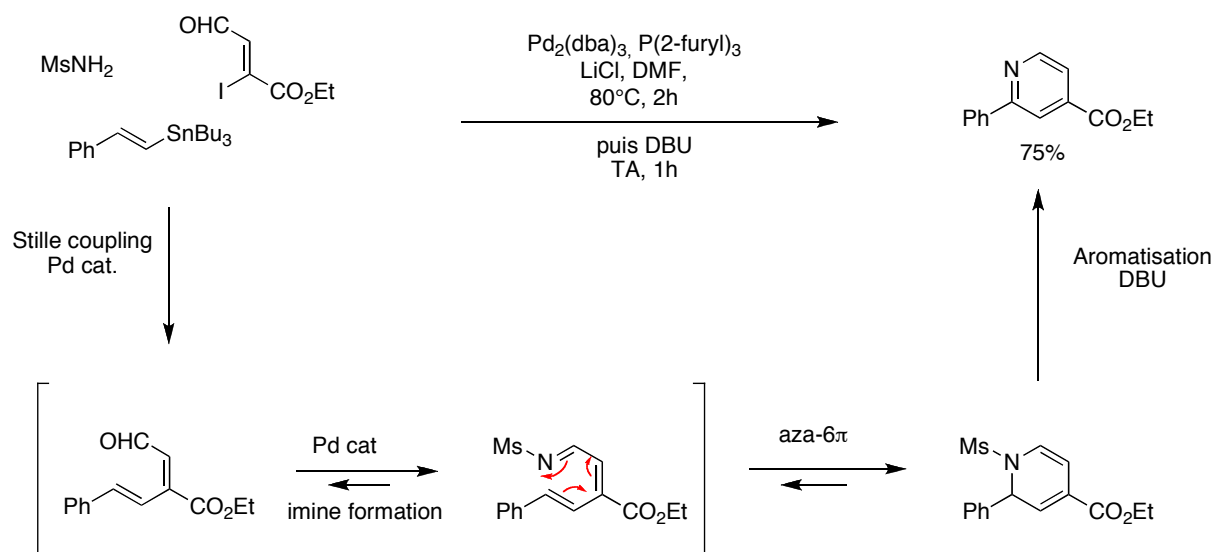


Schéma II-9 : Synthèse d'aryle pyridine

Cette réaction a par la suite été de nouveau utilisée par l'équipe de Katsumura pour la synthèse d'intermédiaires clés lors de la synthèse totale de produits naturels tels que le Corynantheidol¹⁰ (Schéma II-10) ou la (-)-Dendroprimine.¹¹

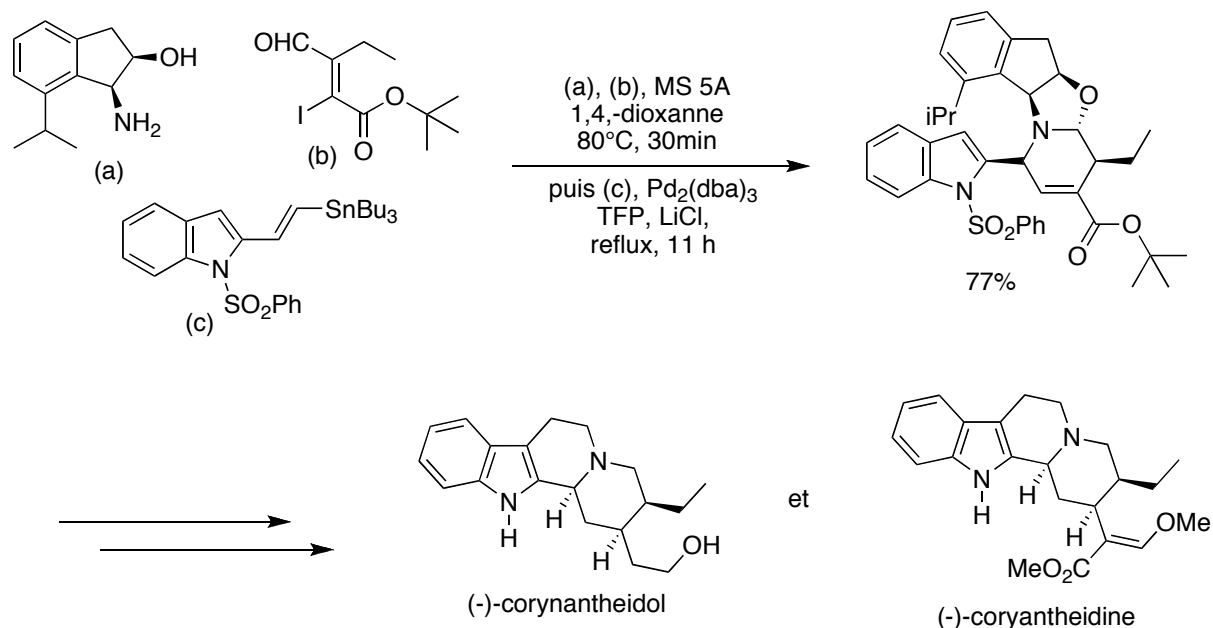


Schéma II-10: Synthèse totale de Coryantheidol et Coryantheidine

L'équipe de Garcia-Tellado a, quant à elle, utilisé la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π dans une réaction en cascade pour la synthèse 1,2-dihydropyridine-3-carboxylate à partir d'éther d'énol propargylique et d'amine primaire.¹² Dans ce cas, contrairement aux études de Katsumura le groupement électroattracteur se trouve en position 3 par rapport à l'azote et d'après les auteurs, ce groupement est de nouveau indispensable (Schéma II-11).

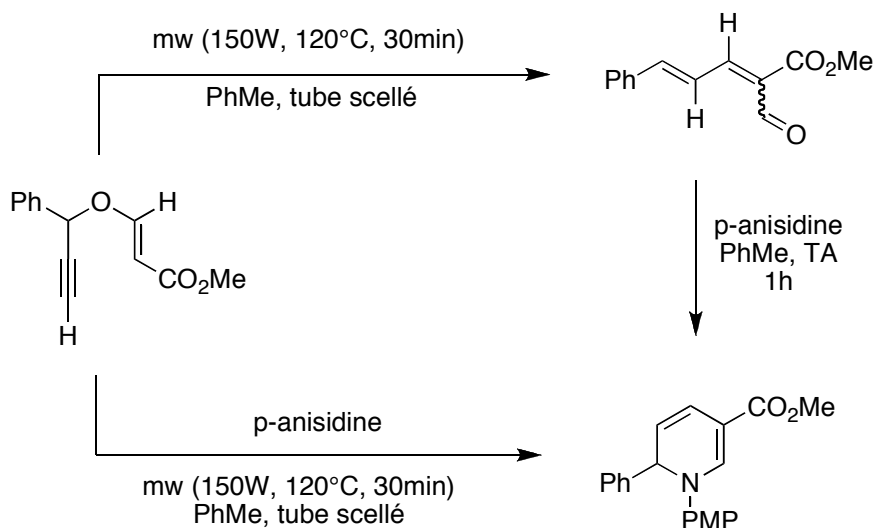


Schéma II-11: Synthèse de dihydropyridines

Lors de la synthèse totale de la Ageladine A, l'équipe de Weinreb a, à son tour, utilisé la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π comme étape clé.¹³ Cette dernière est, comme souvent, suivie d'une réaromatation spontanée (Schéma II-12).

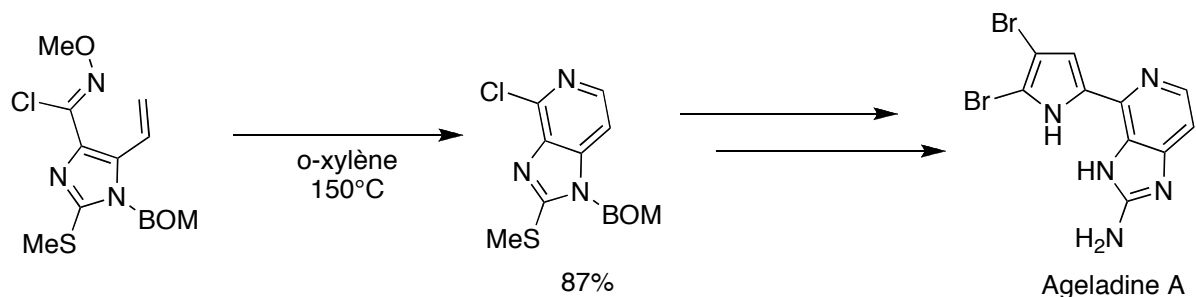


Schéma II-12 : Synthèse totale de l'Ageladine A par azaélectrocyclisation

II.1.1.5. Comparaison des électrocyclisations 6π

L'équipe de Otero s'est intéressée à la comparaison des réactions d'électrocyclisations de triènes et en particulier au (Z)-Hexa-1,3,5-triène et ses analogues hétéroatomiques, en rationalisant ses observations par des calculs DFT. Aussi bien expérimentalement (Tableau II-3) que par les calculs théoriques, les auteurs mettent en évidence que la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π nécessite une énergie d'activation bien plus basse que l'électrocyclisation à six électrons π .¹⁴⁻¹⁵ En fonction de la méthode de calcul utilisée, les auteurs décrivent une énergie d'activation pour l'azaélectrocyclisation inférieur de 6 à 9 kcal.mol⁻¹ par rapport l'électrocyclisation.

Électrocyclisation	Énergie d'activation expérimentale
	29.9 ± 0.5 kcal.mol ⁻¹
	17.5-22.5 kcal.mol ⁻¹

Tableau II-3 : Tableau d'énergie d'activation d'électrocyclisation à 400K

II.1.1.6. Vers l'azaélectrocyclisation 8π

L'électrocyclisation à huit électrons π est un processus plus favorable que l'électrocyclisation à six électrons puisqu'elle se fait dans des conditions de températures plus douces et nécessite une énergie d'activation bien plus basse.

L'azaélectrocyclisation à six électrons π est quant à elle utilisée par différentes équipes et peut se faire à température ambiante ou peut nécessiter des conditions de température importante en fonction du substrat (présence ou non de groupement électroattracteurs, types d'amines...).

Afin de mettre au point les conditions d'azaélectrocyclisation à huit électrons π , nous nous inspirerons de l'analogie avec les analogues carbonés et des travaux effectués sur la réaction d'azaélectrocyclisation six électrons π en particulier ceux de l'équipe de Katsumura.

Dans le prochain paragraphe, nous introduirons quelques généralités sur les fenestranes afin d'introduire l'état actuel des travaux publiés concernant la synthèse d'azafenestrane.

II.1.2. Fenestranes

II.1.2.1. Fenestranes

II.1.2.1.1. Généralités

En 1972, Georgian et Saltzman ont été les premiers à attribuer le nom fenestrane, à partir du mot latin fenestra signifiant fenêtre, au tétracyclo[3.3.1.0.0]nonane (Figure II-2).



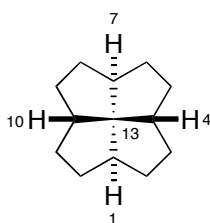
Figure II-2 : tétracyclo[3.3.1.0.0]nonane

Les fenestranes sont des composés caractérisés par une structure tétracyclique ou tricyclique avec un carbone central commun à l'ensemble des cycles. Ces molécules peuvent aussi être considérées comme des spiroalcanes doublement pontés en α et α' . La nomenclature fenestrane permet de décrire la taille de chacun des cycles (Figure II-3).

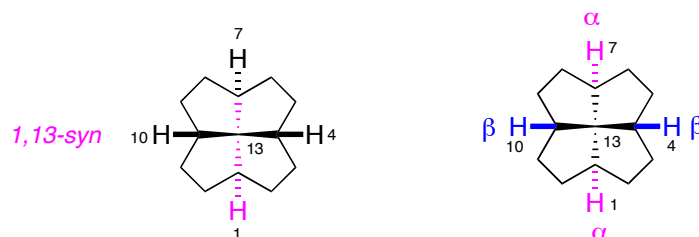

Figure II-3 : [m.n.p.q]fenestrane et [m.n.p]fenestrane

II.1.2.1.2. Nomenclature des fenestranes

Dans les composés non symétriques, la configuration du carbone tétracoordiné central peut être déterminée en utilisant les règles de Cahn-Ingold-Prelog, avec la convention R/S. Toutefois, lorsque la molécule à nommer est symétrique, tel qu'un [5.5.5.5]fenestrane (Figure II-4), cette méthode n'est plus utilisée car elle devient trop compliquée. La déduction de la stéréochimie du carbone quaternaire central demande alors beaucoup trop d'efforts.


Figure II-4 : [5.5.5.5] fenestrane

Cette difficulté peut être surmontée en définissant la stéréochimie de ce carbone central avec les désignations syn/anti périplanaires qui décrivent la relation entre les deux atomes terminaux d'un des angles dièdres incluant le carbone tétracoordiné central au centre de la liaison. D'après la nomenclature utilisée pour les cycloalcanes, ce [5.5.5.5] fenestrane devrait être nommé (1,13-syn,1 α ,4 β ,7 α ,10 β)tétracyclo[5.5.1.0^{4,13}0^{10,13}]tridécanes (Figure II-5).


Figure II-5 : Nomenclature des spiroalcanes

Il est également possible de désigner l'ensemble des relations *syn* et *anti* périplanaires et dans ce cas le [5.5.5]fenestrane peut donc également être nommé (1,13-*syn*,4,13-*syn*,7,13-*syn*,10,13-*syn*) ou (all-*syn*). Les configurations périphériques autour du cœur de la structure fenestrane sont notées dans le système standard α/β . Agosta et Keese ont proposé chacun une nomenclature permettant la désignation de la stéréochimie dans les fenestranes.

Nomenclature selon Agosta

D'après l'équipe d'Agosta, la nomenclature pour les cycloalcanes est trop encombrante. Il a donc jugé préférable d'en garder seulement les désignations α/β et *syn/anti*, et de les assembler avec le nom fenestrane. Puisqu'il n'existe pas de numérotation spécifique des fenestranes, Agosta a choisi de garder la numérotation assignée avec la nomenclature des cycloalcanes. Le [5.5.5] fenestrane proposé devient donc (1,13-*syn*,1 α ,4 β ,7 α ,10 β)[5.5.5] fenestrane.

Nomenclature de Keese

Keese a introduit une autre nomenclature pour la stéréochimie des fenestranes, montrant le fait que ceux-ci dérivent de sous-unités bicyclo[3.3.0]octanes. Sa nomenclature est analogue à la relation *syn/anti* périplanaire de la nomenclature des cycloalcanes. Dans ce cas, le préfixe ne désigne plus la stéréochimie relative des hydrogènes en tête de pont, mais la relation *syn/anti* périplanaire (dénommée par Keese *cis/trans*) entre une liaison C-C de l'intérieur du cycle et la liaison C-H périphérique. Le [5.5.5] fenestrane pourrait donc être décrit comme construit entièrement à partir de sous-unités *cis*-bicyclo[3.3.0]octanes, et serait donc nommé (all-*cis*)-[5.5.5] fenestrane. On peut ainsi noter la correspondance entre cette dénomination (all-*cis*) et celle (all-*syn*) de la nomenclature des cycloalcanes.

A notre connaissance, la nomenclature de Keese est la plus employée dans la littérature et sera donc celle utilisée dans ce manuscrit.

II.1.2.1.3. Intérêt théorique des fenestranes

Du fait de la présence du carbone central tétracoordiné déformé, les fenestranes présentent un très grand intérêt théorique pour les chimistes. En effet dans le cas des fenestranes, le carbone central ne respecte pas le concept de l'arrangement tétrahédrique de l'atome de carbone postulé par Van't Hoff et Le Bel en 1874.^{16,17}

De nombreux travaux ont pu illustrer la déformation de la géométrie du carbone, à travers deux types d'approche : mécanique et électronique

Dans le cas d'une approche dite électronique, les substituants du carbone sont choisis de manière à stabiliser une disposition plane autour du carbone plutôt que l'arrangement tétrahédrique normal. L'équipe d'Hoffman a suggéré d'utiliser un ligand σ -donneur/ π -accepteur ou un système délocalisé à $(4n+2)$ électrons π comme substituant.¹⁸ Différentes équipes se sont intéressées à cette approche à la fois par des calculs théoriques que par des observations expérimentales, mettant en évidence l'obtention d'un carbone tétracoordiné plan substitué par différents métaux notamment le lithium, l'aluminium ou des métaux de transition.

Dans le cas de l'approche mécanique, une structure plus ou moins rigide déformerait les liaisons autour du carbone de sorte à favoriser une disposition plane. Différents systèmes, possédant une structure rigide présente un carbone tétracoordiné déformé comme les [1.1.1]propellanes (Figure II.6a), les [1.1.1]paddlanes (Figure II.6b), les bowlanes (Figure II.6c) et les alcaplans tel que l'octaplane selon les équipes de Radom et de Dodziuk (Figure II.6d).^{19,20,21}

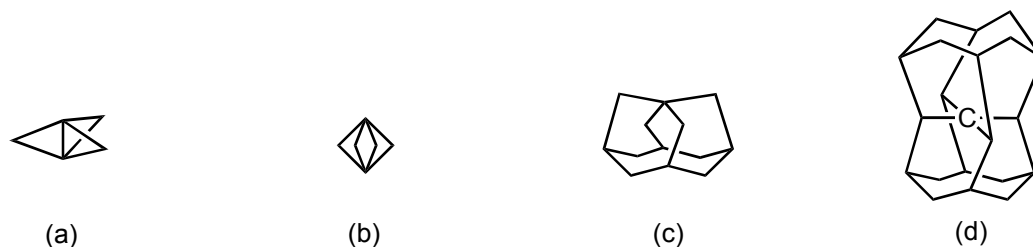


Figure II-6 : Structures rigides présentant un carbone tétracoordiné déformé

Dans les cas des fenestranes, la disposition du carbone se trouve dans une disposition intermédiaire entre la plane et tétrahédrique. Différentes études ont été menées,

afin de déterminer la déformation des angles du carbone centrale et des angles supérieurs aux 109.28° habituels sont observés. Les angles mesurés sont généralement compris entre 115 et 130° (Tableau II-4).^{22,23,24}

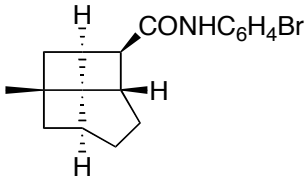
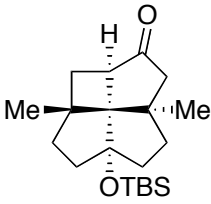
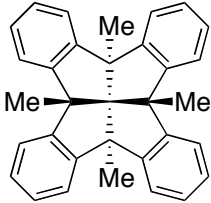
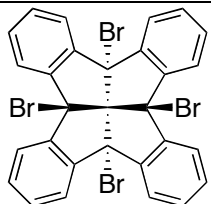
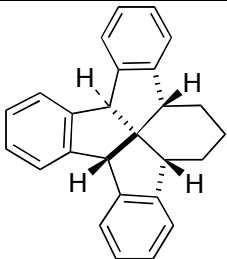
Fenestrane	Angle α,β mesure sur cliché RX
	129.2° 128.3° Fenestrane synthétique comportant les plus petits cycles Angles les plus aplatis
	128.9° 122.8°
	118.6° 118.6°
	121° 121°
	120.8° 115.5°

Tableau II-4 : Angles mesurés des carbones centraux de fenestrans

II.1.2.1.4. Fenestranes dans les produits naturels

A notre connaissance, à ce jour, un unique fenestrane naturel totalement carboné a été décrit. Il s'agit du Laurén-1-ène qui est un [5.5.5.7] fenestrène isolé par l'équipe de Corbett en 1979.²⁵ Il est issu de l'huile essentielle extraite des feuilles et brindilles du conifère néo-zélandais *Dacrydium cupressinum*. Il a de nouveau été isolé 1997 par le groupe de Weavers, du conifère néo-zélandais *Podocarpus totara var waihonensis*.²⁶ Les clichés RX de son analogue bromé ont pu mettre en évidence la déformation des angles autour du carbone central puisqu'ils mesurent 117.9° et 118.9° (Figure II-7).²⁷

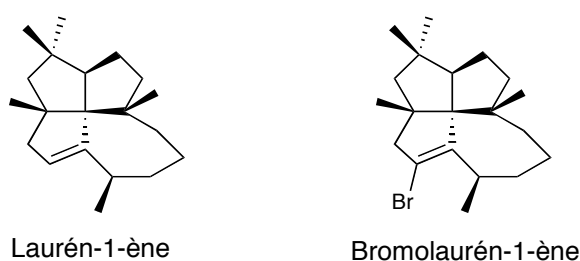


Figure II-7 : Fenestrène naturel et son analogue bromé

Bien que le laurén-1-ène ne présente aucune activité biologique connue, la synthèse totale du laurén-1-ène a constitué un réel défi pour les chimistes organiciens du fait de sa structure tétracyclique. À ce jour on compte quatre synthèses totales du Laurén-1-ène décrites par les équipes de Tsunoda,²⁸ Crimmins,²⁹ Paquette,³⁰ et Wender.³¹

Par ailleurs, en 2006 une famille de sesquiterpinoïdes nommée les Penifulvins a été isolé du champignon *Penicillium griseofulvum* par l'équipe Gloer (Figure II-8).^{32,33} Il s'agit d'une famille de dioxo[5,5,5,6]fenestrane qui présente des activités intéressantes à la fois fongicide et insecticide. À ce jour, seule la synthèse totale des Penifulvin A, B et C a été décrite par l'équipe de Gaich.^{34,35}

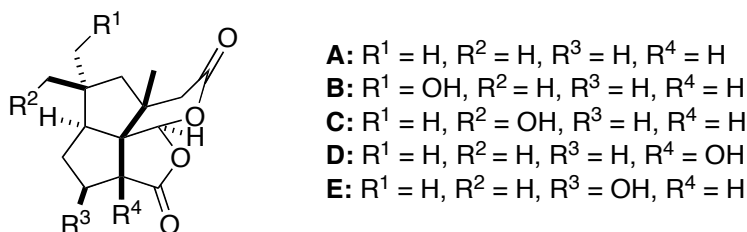


Figure II-8 : Penifulvin A-E

Très récemment en 2011, un nouveau [5.5.5.6] fenestrane, le Asperculin A a été isolé du champignon *Aspergillus aculeatus* CRI323-04 par l'équipe de Kittakoop (Figure II-9).³⁶ De la même manière que les Penifulvins, il s'agit d'un dioxofenestrane.

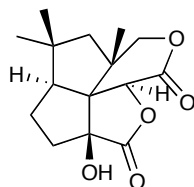


Figure II-9: Asperculin A

II.1.2.1.5. Fenestrane en synthèse

En plus de leur intérêt théorique, les fenestrans présentent un grand intérêt synthétique. En effet, la contrainte stérique imposée par une telle structure rend la synthèse de ce type de composé très attrayante pour beaucoup de chimistes. De nombreuses équipes se sont intéressées à la synthèse de fenestrans comme l'équipe de Keese qui a décrit la synthèse de [5.5.5.5]fenestrane par une cascade palladocatalysée composée d'une carbonylation suivi d'une cyclisation (Schéma II-13)³⁷ ou l'équipe de Dauben qui a synthétisé un [4.5.5.5]fenestrane par photochimie qui après une contraction de cycle conduit à un [4.4.5.5]fenestrane (Schéma II-14).³⁸

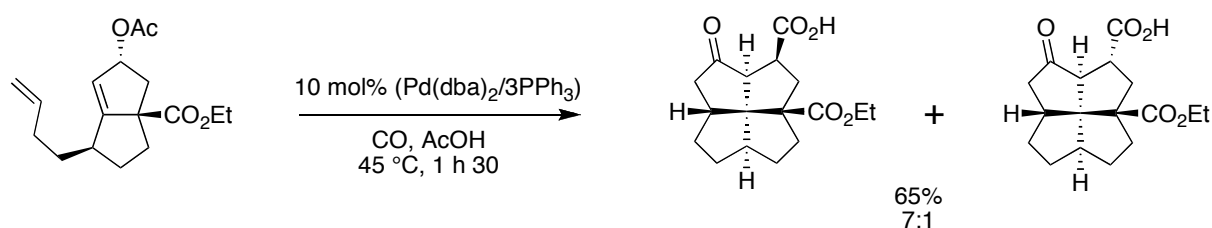


Schéma II-13 : Synthèse de [5.5.5.5]fenestrans

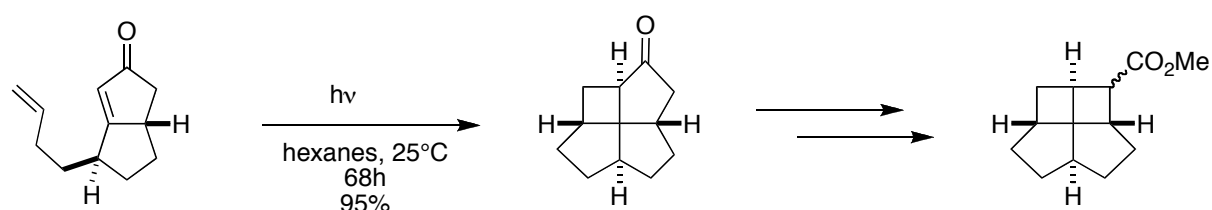


Schéma II-14 : Synthèse de [4.5.5.5]fenestrane et de [4.4.5.5]fenestrane

II.1.2.2. Azafenestrane

Contrairement aux fenestranes, les azafenestranes sont très peu décrits dans la littérature et à ce jour seul trois composés de ce types ont été synthétisés.

L'équipe de Denmark a décrit en 2002, la synthèse du premier [5.5.5.5] azafenestrane à partir de nitroalcène.³⁹ L'étape clé de sa synthèse consiste en une cycloaddition en cascade [4+2]/[3+2] du nitroalcène, permettant d'accéder à un nitroacétal qui après hydrogénation catalytique conduit à une pyrrolizidine. Après une déshydroxylation radicalaire et la réduction du carbonyle, le [5.5.5.5] azafenestrane est obtenu avec de très bons rendements (Schéma II-15).

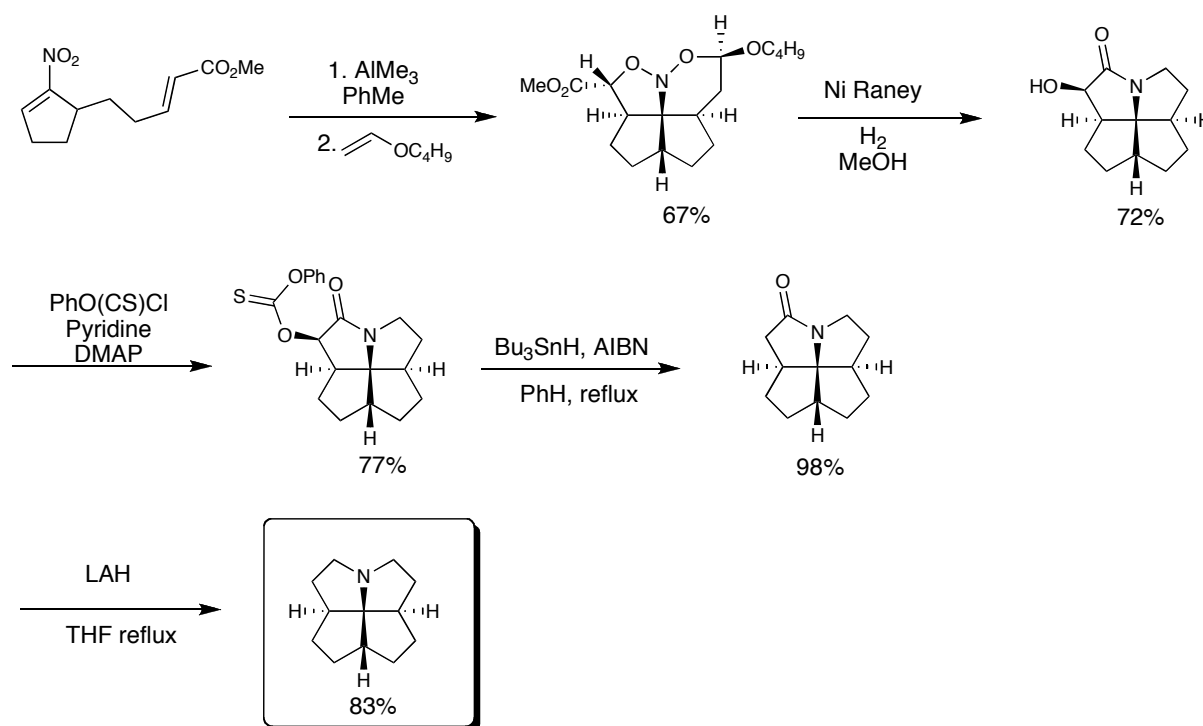


Schéma II-15 : Synthèse du 1^{er} [5.5.5.5] azafenestrane

En 2005, l'équipe de Denmark décrit à nouveau la synthèse d'un azafenestrane qui est un [5.5.5.4] selon la même stratégie que précédemment, c'est à dire une réaction en cascade [4+2]/[3+2], suivi cette fois-ci d'une hydrogénolyse conduisant à l'azétine qui après une réaction de Mitsunobu suivi de la formation du complexe de bore permet d'accéder au [5.5.5.4] azafenestrane (Schéma II-16).⁴⁰

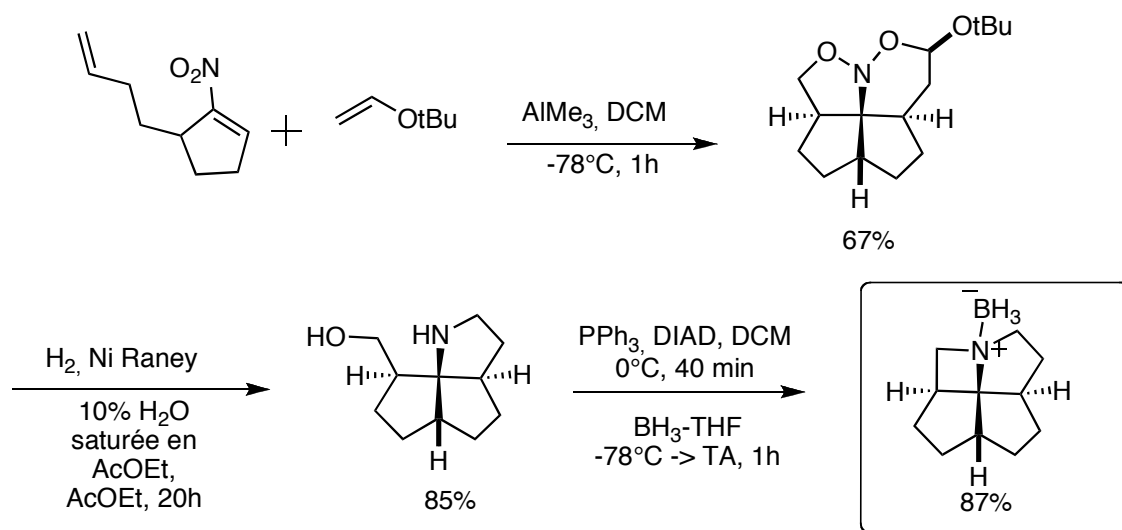


Schéma II-16: Synthèse du [5.5.5.4] azafenestrane

Des clichés RX de ces deux composés ont pu mettre en évidence la déformation des angles et confirmer que la contraction de cycle influait sur les angles. Dans le cas du [5.5.5.5] azafenestrane, les angles mesurent 116.1° et 116.6° tandis que pour le [5.5.5.4] azafenestrane, les angles mesurent 119.8° et 120.7° .⁴¹

Très récemment, la synthèse d'un second [5.5.5.5]-azafenestrane a été décrite par Penkett *et al.*⁴² Celui-ci est synthétisé en deux étapes à partir d'un photosubstrat. Après irradiation à 254nm dans le cyclohexane, le substrat se transforme en tétracycle qui à son tour est de nouveau irradié mais cette fois dans l'acétonitrile en présence d'acétophénone pour donner l'azafenestrane (Schéma II-17).

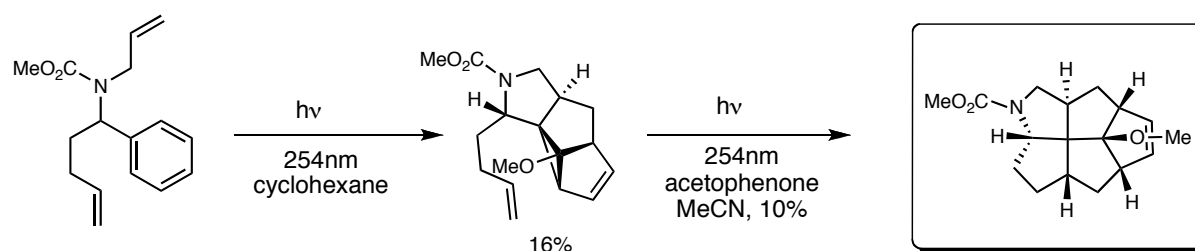


Schéma II-17 : Synthèse photochimique du [5.5.5.5] azafenestrane

La présence d'azafenestrans synthétiques montre que l'introduction d'un atome d'azote dans la structure tétracyclique des fenestrans ne déstabilise pas la structure de ce type de composés.

II.2. Première stratégie proposée : Cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation/aza-8 π /6 π

La première stratégie envisagée est l'utilisation de la cascade réactionnelle : cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*/couplage de Sonogashira/ alcynylation/ azaélectrocyclisation 8 π / électrocyclisation 6 π qui dans le cas des dérivés carbonés permet d'obtenir différents fenestradiènes polysubstitués avec de très bons rendements (résultats présentés dans le paragraphe I.3.3.3).⁴³

Il nous a donc semblé intéressant d'appliquer cette cascade réactionnelle à la synthèse d'azafenestradiène. En utilisant une imine acétylénique à la place de l'ényne, on pourrait alors envisager une cascade réactionnelle composée de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi du couplage de Sonogashira pour donner l'azatriényne qui après une alcynylation par un second équivalent d'imine acétylénique, donnerait lieu à l'azatetraène qui subirait donc une azaélectrocyclisation à huit électrons π suivie d'une électrocyclisation à six électrons π pour donner l'azafenestradiène désiré (Schéma II-18).

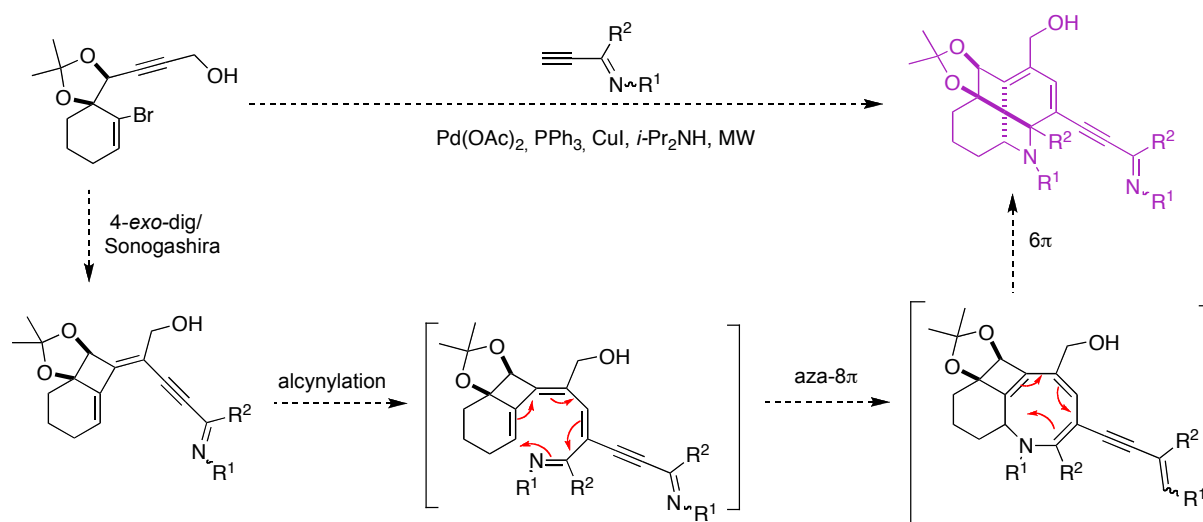


Schéma II-18 : Proposition de synthèse d'azafenestradiènes

Nous allons donc présenter dans les paragraphes suivant la synthèse des substrats initiaux de cette cascade réactionnelle c'est-à-dire l'alcool propargylique et les imines acétyléniques.

II.2.1. Synthèse des substrats

II.2.1.1. Synthèse des alcools propargyliques

L'alcool propargylique commercial est diprotégé : la fonction hydroxyle est d'abord protégée sous forme d'acétal conduisant au composé **1**. Puis l'alcyne est silylé, nous permettant d'accéder au composé **2** (Schéma II-19).

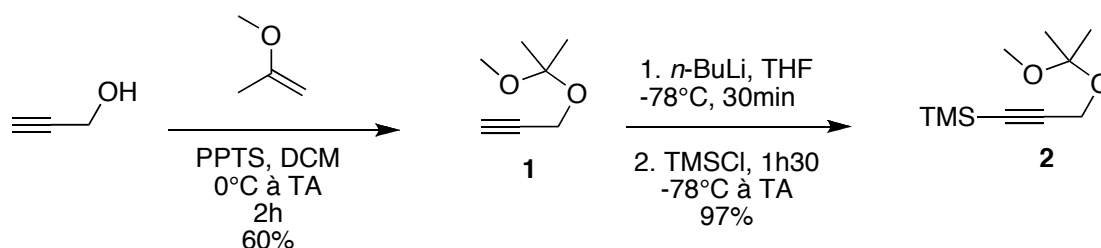


Schéma II-19 : Synthèse de l'alcool propargylique diprotégé

La bromocyclohexènone est, quant à elle, synthétisée en deux étapes « one-pot » composé d'une dibromation suivi d'une débromation de la cyclohexènone (Schéma II-20).

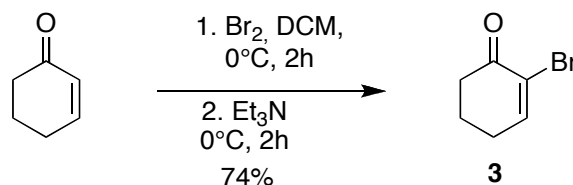
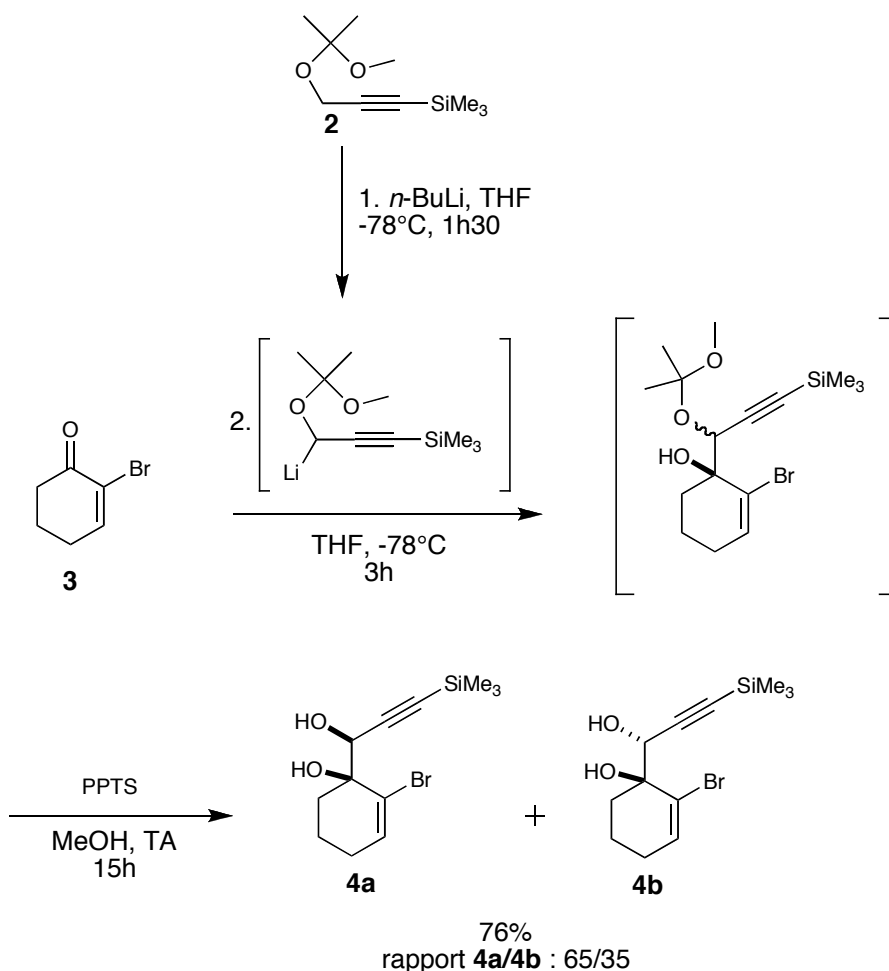
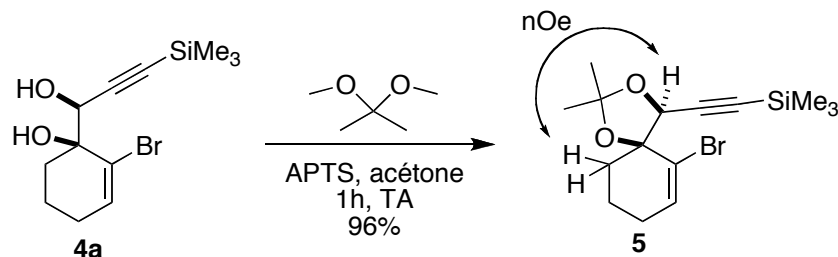


Schéma II-20 : Synthèse de la bromocyclohexènone

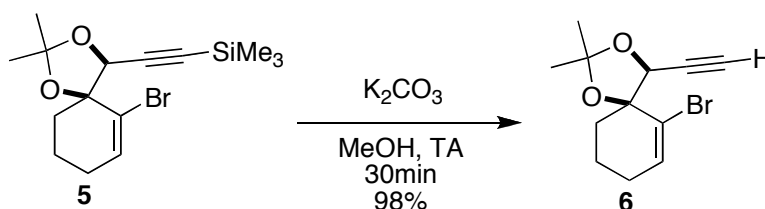
La bromocétone est ensuite additionnée au lithien correspondant de l'alcool propargylique formé *in situ*, conduisant à la formation des deux diastéréoisomères. Ces acétals ne sont pas isolés et sont directement déprotégés en présence de PPTS conduisant aux deux diols désirés **4a** et **4b** qui sont séparables par chromatographie (Schéma II-21).

Schéma II-21 : Synthèse des diols acétyléniques **4**

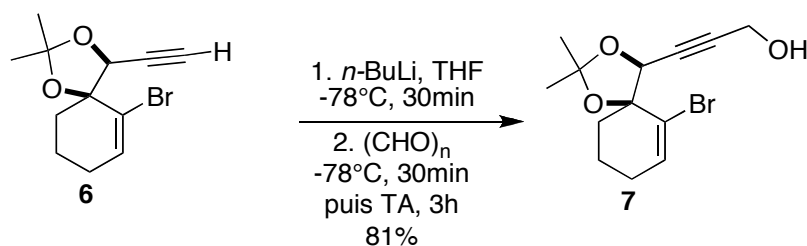
Seul le diol anti **4a** est utilisé pour la suite de la synthèse car il favorise une cyclocarbopalladation exclusive. Ce diol est ensuite protégé sous forme d'acétonide en présence de PPTS catalytique et de 2,2-diméthoxypropane (Schéma II-22). Bloquer la configuration du diol sous forme d'acétonide permet à la fois de favoriser la réaction de cyclocarbopalladation mais aussi de confirmer la stéréochimie du diol. En effet en RMN, un effet *nOe* présent entre le proton au pied de l'acétonide et les protons du cyclohexyle en alpha de l'hydroxyle est observé. Dans le cas de l'autre diastéréoisomère, cet effet n'est pas visible.

Schéma II-22 : Synthèse de l'acétonide **5**

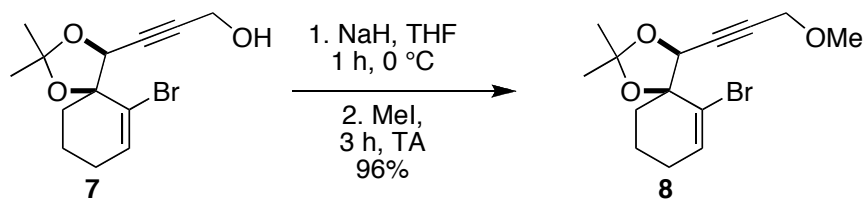
L'alcyne **5** est ensuite désilylé en présence de carbonate de potassium dans le MeOH, pour donner l'alcyne vrai **6** correspondant (Schéma II-23).

Schéma II-23 : Synthèse de l'alcyne vrai **6**

L'alcyne est ensuite métallé par du *n*-BuLi puis il est condensé sur le paraformaldéhyde permettant d'accéder à l'alcool propargylique **7** (Schéma II-24).

Schéma II-24 : Synthèse de l'alcool propargylique **7**

L'alcool propargylique est protégé sous forme d'éther méthylique en présence d'hydruure de sodium et d'iodométhane pour donner le composé **8** avec un excellent rendement (Schéma II-25).

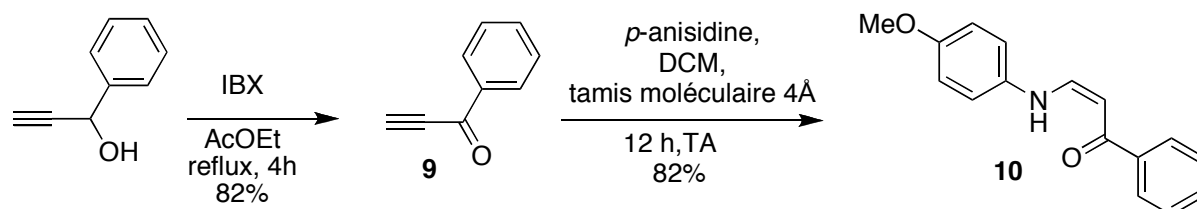
Schéma II-25 : Synthèse de l'éther méthylique **8**

Les composés **7** et **8** seront utilisés comme substrats initiaux pour les cascades réactionnelles composées de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi de couplage.

II.2.1.2. Synthèse d'imines acétyléniques

Il a ensuite été nécessaire de mettre au point la synthèse d'imines acétyléniques. La synthèse de cétimines requiert des conditions bien plus dures que pour les aldimines généralement décrites dans la littérature.

L'alcyne vrai **9** est synthétisé à partir de l'alcool propargylique correspondant en présence d'IBX,⁴⁴ et en présence d'anisidine ce dernier ne conduit pas à l'imine acétylénique désiré mais au produit d'addition de Michaël **10** (Schéma II-26).

Schéma II-26 : Synthèse d'énamine **10**

Il est donc nécessaire de travailler avec l'alcyne silylé **11**, obtenu à partir du chlorure de benzoyle et du triméthylsilylacétylène, que l'on déprotégera après formation de l'imine. Dans les conditions habituelles décrites dans la littérature,⁴⁵ aucune réaction n'est observée et la cétone acétylénique **11** est récupérée intacte (Schéma II-27).

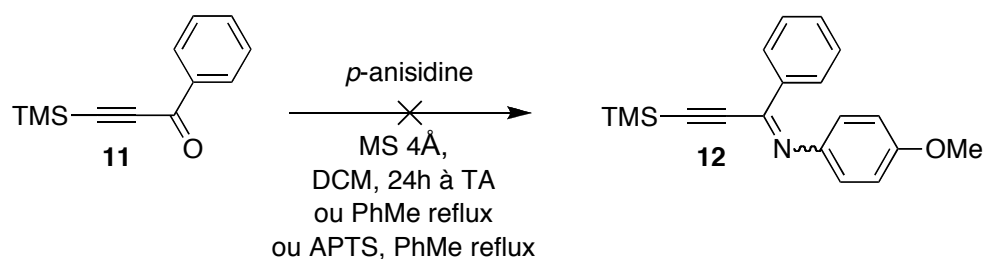


Schéma II-27 : Tentative de synthèse d'imine acétylénique **12**

Seule l'utilisation de TiCl_4 , nous permet d'obtenir l'imine acétylénique désirée **12** avec un rendement modeste.⁴⁶ Cette dernière est ensuite désilylée par méthanolyse, nous permettant d'accéder à l'alcyne vrai **13** avec un bon rendement (Schéma II-28).

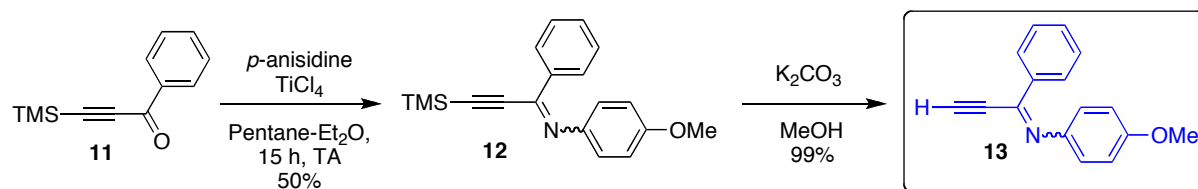
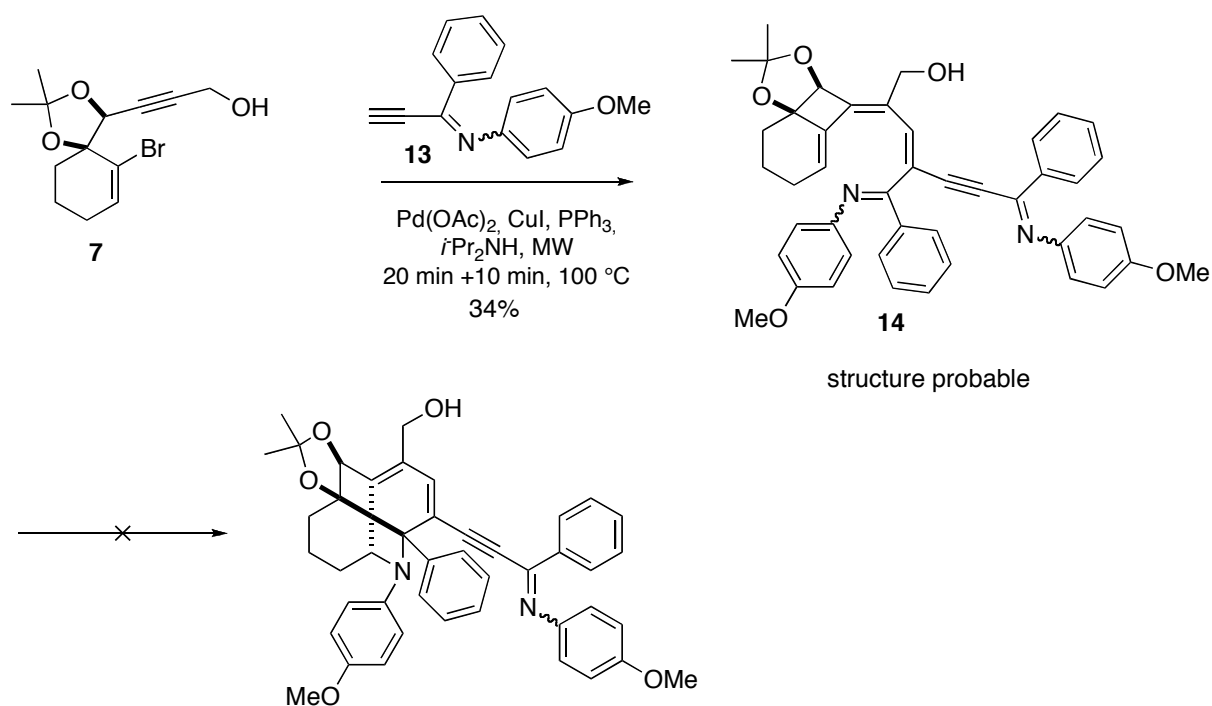


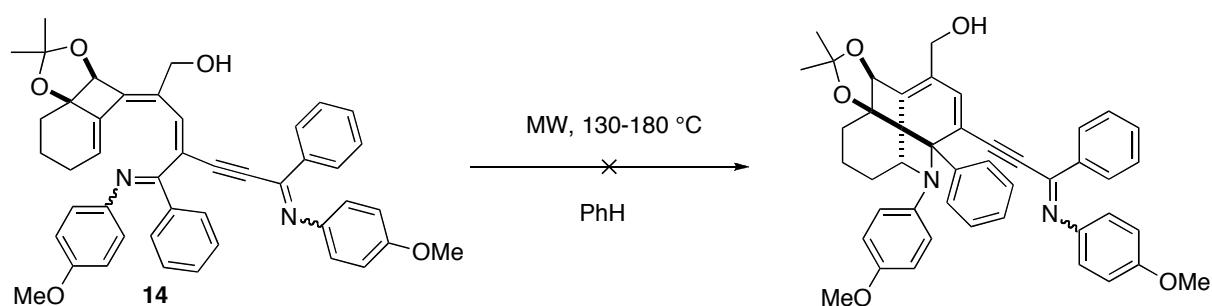
Schéma II-28 : Synthèse de l'imine acétylénique **13**

II.2.2. Premier essai de cascade

Après obtention de l'alcyne **13**, nous avons appliqué les conditions réactionnelles utilisées pour la synthèse de fenestradiènes (Schéma II-29).

**Schéma II-29:** Tentative de synthèse d'azafenestradiène

Nous observons alors la formation du composé **14** qui pourrait correspondre, d'après les analyses RMN, à l'azatétrène issu de la cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation. La réaction d'azaélectrocyclisation n'a pas lieu même dans des conditions dures de température. Lorsque le composé **14** est chauffé au micro-ondes entre 130 et 180°C, il est généralement récupéré intact (Schéma II-30). Cette absence de réaction est probablement due au fort encombrement stérique des groupements aromatiques ainsi qu'à l'importante conjugaison qui stabilise grandement la molécule.

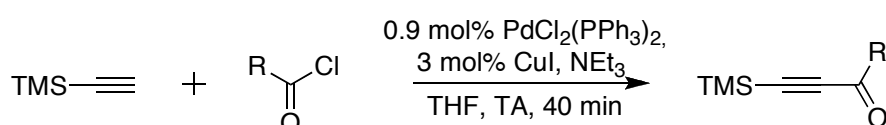
**Schéma II-30:** Tentative d'azaélectrocyclisation

Afin de favoriser ces réactions d'électrocyclisations, il est donc nécessaire de déstabiliser l'azatétrène en baissant la conjugaison de sorte que celui-ci évolue vers

l'azacyclooctatriène correspondant. Nous avons donc choisi d'utiliser des imines acétyléniques moins encombrées et exemptes de deux cycles aromatiques.

II.2.3. Synthèse de nouvelles imines acétyléniques

Très peu de cétones acétyléniques silylés sont commercialement disponibles, nous les avons donc synthétisées en une étape à partir de triméthylsilylacétylène et de chlorure d'acyle selon le couplage palladocatalysée utilisée par Cox *et al* (Tableau II-5).⁴⁷



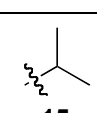
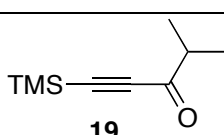
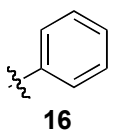
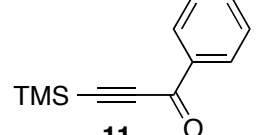
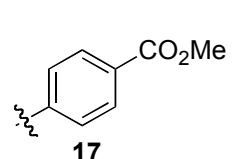
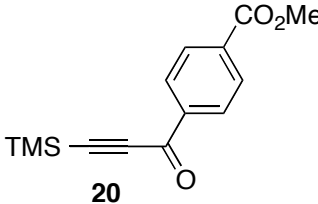
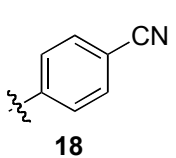
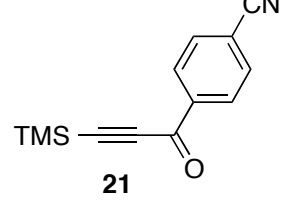
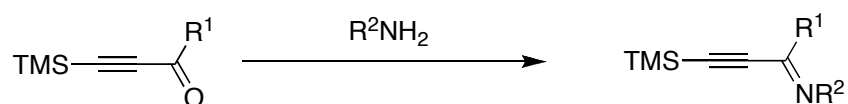
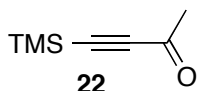
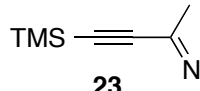
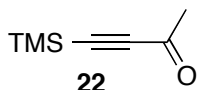
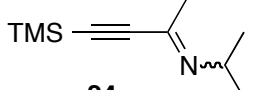
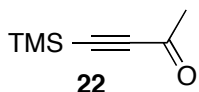
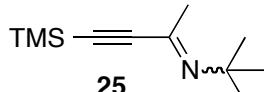
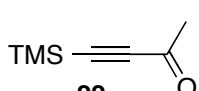
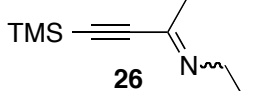
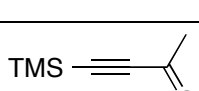
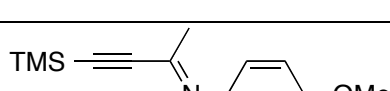
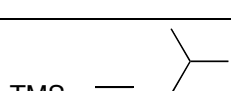
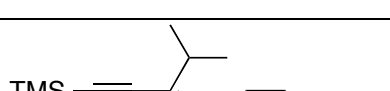
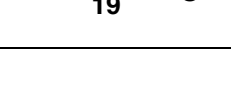
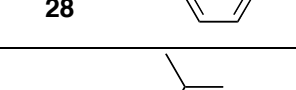
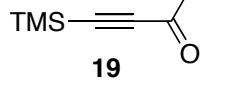
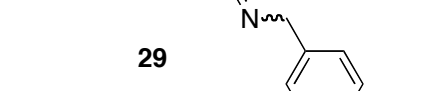
Entrée	R	Produit	Rendements
1	 15	 19	90%
2	 16	 11	98%
3	 17	 20	90%
4	 18	 21	0%

Tableau II-5 : Synthèse d'ynones

De manière générale ce couplage nous a permis d'accéder à différentes cétones acétyléniques avec d'excellents rendements (entrée 1 à 3). Seul le chlorure de cyanophényle **18**, ne nous a pas permis d'obtenir l'ynone **21** et dans ce cas aucune réaction n'est observée (entrée 4).

Après obtention des cétones acétyléniques, celles-ci sont mises dans des conditions d'imination en présence de TiCl_4 dans le toluène ou dans un mélange pentane/éther éthylique (Tableau II-6).



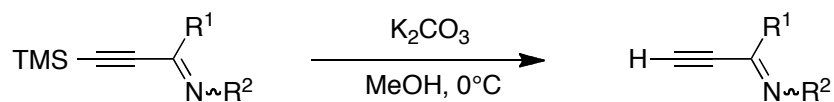
Entrée	Cétone	Amine	Produit	Rendements
1	 22	<i>i</i> -PrNH ₂	 23	Dégradation
2	 22	<i>s</i> -BuNH ₂	 24	58% 1 : 0
3	 22	<i>t</i> -BuNH ₂	 25	Dégradation
4	 22	<i>i</i> -BuNH ₂	 26	Dégradation
5	 22	Anisidine	 27	Dégradation
6	 19	Anisidine	 28	54% 1 : 0
7	 19	BnNH ₂	 29	47% 1 : 0
8	 19	H ₂ N-Ph-CO ₂ Me	 30	Aucune réaction

9		<i>i</i> -PrNH ₂		91%
10		<i>t</i> -BuNH ₂		86% 1 : 0
11		<i>i</i> -PrNH ₂		80%
12		H ₂ N-Ph- CO ₂ Me		Aucune réaction

Tableau II-6: Synthèse d'imes acétyléniques

Du fait de la fragilité des imines possédant des groupements alkyles à la fois sur l'azote et sur le carbonyle (entrées 1, 3 et 4), des dégradations sont observées durant les purifications sur silice traitée par 5% Et₃N. Dans le cas du méthyl-4-aminobenzoate (essai 8 et 12), l'absence de réaction peut s'expliquer par l'appauvrissement électronique de l'amine. La présence de l'ester sur le groupement aromatique, rend le doublet de l'azote moins disponible défavorisant donc la réaction d'imination. Seuls les dérivés isopropyliques (essai 6 et 7) et les dérivés de cétones comportant un groupement aromatique (essai 9, 10 et 11) ont pu être obtenus avec des rendements corrects.

Une désilylation en présence de K₂CO₃ dans le MeOH à froid et sans traitements aqueux, permet généralement d'accéder aux alcynes vrais avec de bons rendements. (Schéma II-31).



35: R¹ = *i*-Pr, R² = PMP 98%

36: R¹ = *i*-Pr, R² = Bn, 99%

37: R¹ = *p*-CO₂Me-Ph, R² = *t*-Bu 99%

Schéma II-31 : Désilylation d'imines acétyléniques

Des tentatives de cascades réactionnelles ont pu alors être effectuées avec les imines ainsi synthétisées (Tableau II-7).

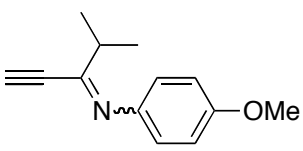
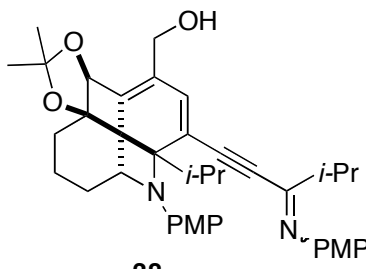
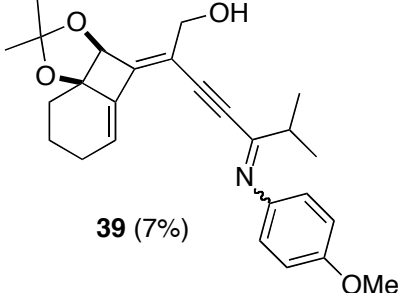
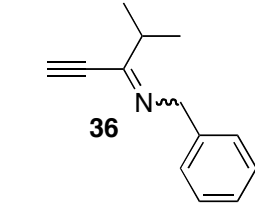
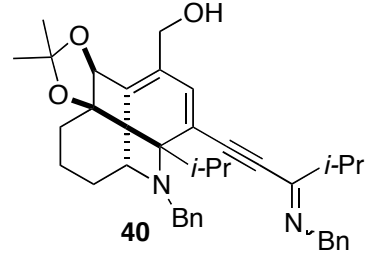
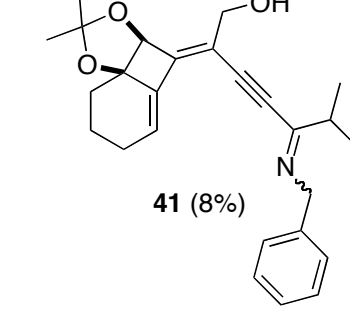
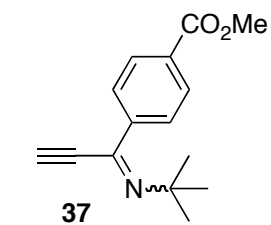
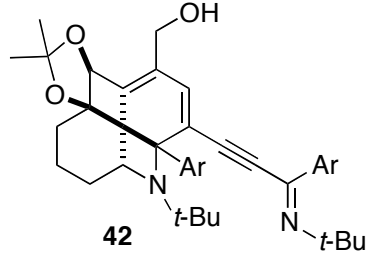
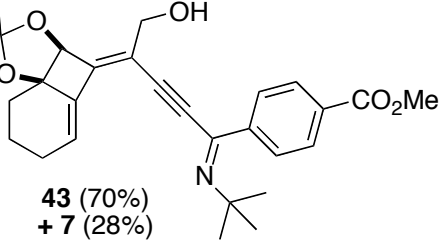
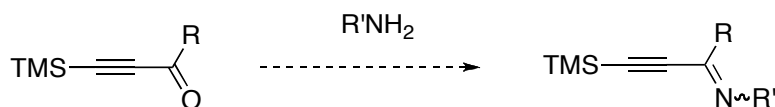
Essai	Imine acétylénique	Produit attendu	Résultat
1	 35	 38	 39 (7%)
2	 36	 40	 41 (8%)
3	 37	 42 Ar = <i>p</i> -Ph-CO ₂ Me	 43 (70%) + 7 (28%)

Tableau II-7 : Tentatives de synthèse d'azafenestradiènes

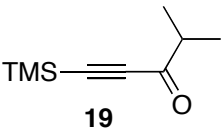
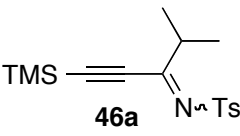
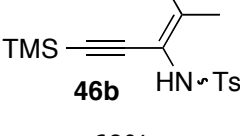
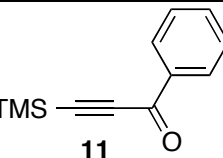
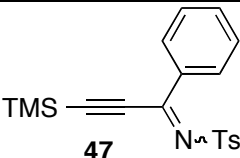
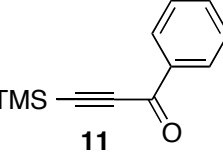
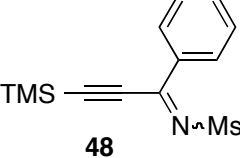
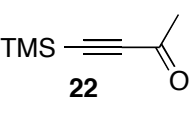
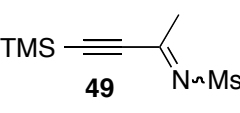
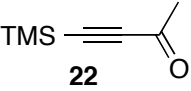
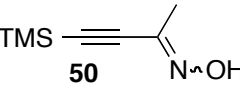
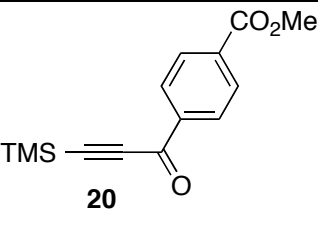
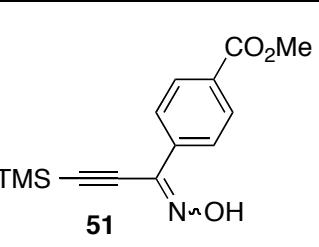
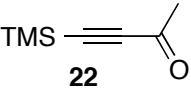
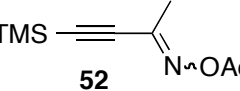
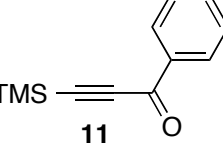
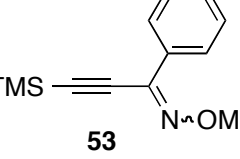
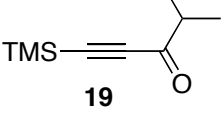
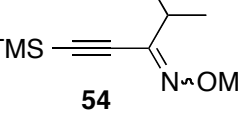
Dans l'ensemble des tentatives de cascade réactionnelle effectuées, seule la formation de l'azatriényne est observée. Il résulte de la réaction de cyclocarbopalladation suivie du couplage de Sonogashira, la réaction d'alcynylation n'a donc pas lieu. Dans le cas des imines isopropyliques (essai 1 et 2), les azatriénynes sont obtenus avec de faibles rendements bien que le substrat initial ait été totalement consommé. Ce faible rendement est probablement dû à une dégradation des produits soit lors de la réaction soit durant les purifications qui se sont avérées difficiles. Après plusieurs purifications sur colonne de silice traitée avec 5% Et₃N, on observe toujours des impuretés contaminant les produits. Quant au dérivé aromatique (essai 3), l'azatriényne **43** est obtenu cette fois avec un rendement correct et une conversion non totale, même dans des conditions de températures plus dures (100-130°C).

II.2.4. Synthèse d'analogues d'imines acétyléniques

Les sulfoximines acétyléniques, les oximes acétyléniques et les cyanoimines sont des composés plus stables que les imines que nous pouvons utiliser pour la cascade réactionnelle envisagée. De plus, l'utilisation de l'ensemble de ces dérivés nous permettrait d'étudier l'influence électronique des substituants de l'azote sur la réaction d'azaélectrocyclisation. En effet, ces différents composés azotés comportent soit des groupements électroniquement donneurs (oxime, méthyloxime) soit à l'inverse des groupements attracteurs (cyano imine, tosylimine). Pour cela, il est d'abord nécessaire de synthétiser ces dérivés acétyléniques (Tableau II-8).



Entrée	Dérivé carbonylé	Conditions	Produit attendu	Résultats
1	 44	TsNH ₂ , BF ₃ -Et ₂ O, DCM, MS 4A	 45	Dégradation

2		TsNH ₂ , TiCl ₄ , Et ₃ N, DCM		 46b 60%
3		TsNH ₂ , TiCl ₄ , Et ₃ N, DCM		85% 1 : 0
4		MsNH ₂ , TiCl ₄ , Et ₃ N, DCM		Nombreux produits inséparables
5		TsNH ₂ , TiCl ₄ , Et ₃ N, DCM		Mélange inséparable des composés 33 et 50
6		NH ₂ OH.HCl, AcONa, MeOH		96% (Z)/(E) 1 : 1
7		NH ₂ OH.HCl, AcONa, MeOH		Dégradation
8		AcONa, NH ₂ OH.HCl, MeOH, Pyridine, AcCl		35% impur (Z):(E) 1 : 1
9		AcONa, NH ₂ OMe.HCl, MeOH		Nombreux produits inséparables
10		AcONa, NH ₂ OMe.HCl, MeOH		Nombreux produits inséparables

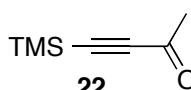
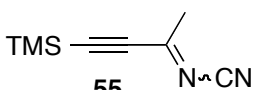
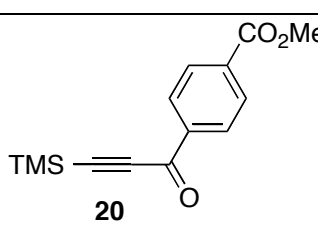
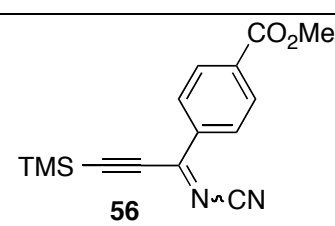
11	 22	TiCl ₄ , DCM TMS-N=C=N-TMS	 55	99% 75 : 25
12	 20	TiCl ₄ , DCM TMS-N=C=N-TMS	 56	95% 1 : 0

Tableau II-8: Synthèse d'analogues d'imines acétyléniques

La synthèse des tosylamines⁴⁸ à partir d'arylcétones (essai 3) a été réalisée avec de bons rendements mais quelque soit les conditions de désilylations utilisées (TBAF ou K₂CO₃), une dégradation totale du produit est observée (Schéma II-32). Dans le cas de l'utilisation de cétone isopropylique (essai 2), on observe une isomérisation de l'imine désirée **46a** en énamine **46b** qui est le seul composé observé. Quant au mésylimines (essai 4 et 5), la conversion n'est jamais totale même avec un large excès de mesylamide, des temps de réaction plus longs ou une augmentation de la température. Le substrat initial est inséparable du produit désiré.

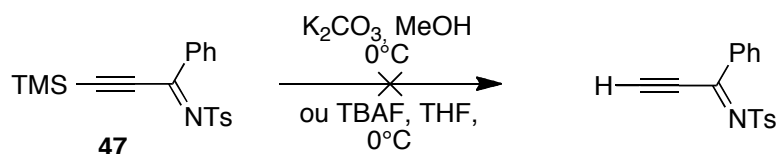


Schéma II-32 : Tentative de désilylation de tosylamines

De la même manière que les sulfoximines, la synthèse des cyanoimines acétyléniques⁴⁹ (essai 11 et 12) a lieu avec de très bons rendements mais quelque soit les conditions de désilylations utilisées, elles ne nous permettent pas d'obtenir les alcynes vrais désirés (Schéma II-33).

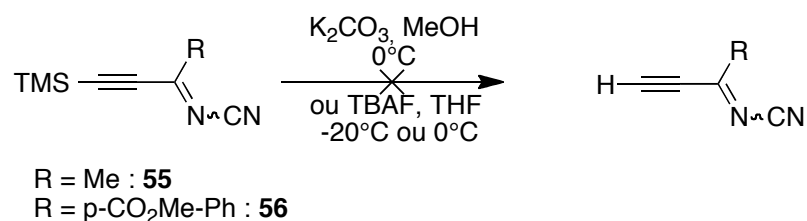


Schéma II-33: Tentative de désilylation de cyanoimines

Seule la synthèse d'oximes libres (essai 6)⁵⁰ a été réalisée avec de bons rendements de même que la déprotection de l'alcyne (Schéma II-34). Dans les conditions réactionnelles utilisées, les deux diastéréoisomères sont obtenus dans des proportions équivalentes et sont séparables par chromatographie, pour la suite de la synthèse seule l'isomère (E) sera utilisé. Dans les conditions réactionnelles utilisées, la synthèse de méthoxyoxime n'a pas lieu (essai 9 et 10). Seule la dégradation du substrat initial est observée. Quant à la formation d'acétyloxime (essai 8) elle a bien lieu avec des rendements modestes, c'est à nouveau la désilylation qui n'a pas abouti.

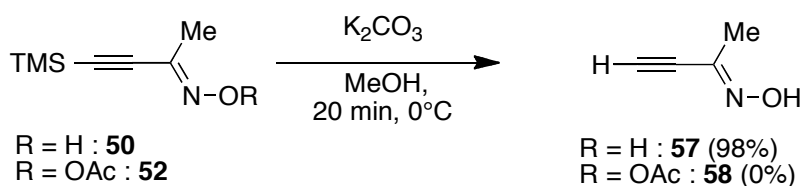


Schéma II-34 : Désilylation d'oximes acétyléniques

Bien que la formation de ces différents composés ait lieu avec des rendements corrects, la désilylation des alcynes donnent généralement lieu à des problèmes de dégradations durant la réaction ou pendant les étapes de purifications.

Seule l'oxime acétylénique **57** peut donc être utilisée pour la cascade réactionnelle envisagée c'est-à-dire cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation/azaélectrocyclisation 8 π /électrocyclisation 6 π (cf paragraphe I-3.3.3). Dans ce cas, la formation de l'azatriényne **59** issu de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi du couplage de Sonogashira est observée (Schéma II-35). L'alcynylation n'a donc pas lieu avec un second équivalent d'oxime acétylénique.

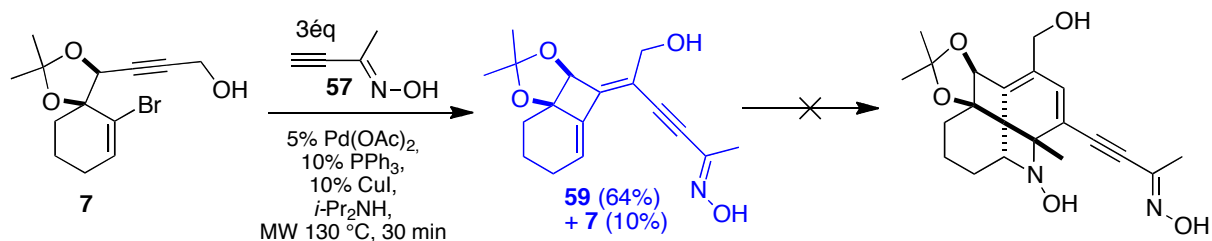


Schéma II-35: Tentative de synthèse d'azafenestradiène

La cascade réactionnelle envisagée n'est donc pas applicable à la synthèse d'azafenestradiène. En effet, en général seul l'azatriényne est obtenu avec des rendements variables de 7 à 70% et dans un seul cas, la formation de l'azatétrène **14** est réalisée mais il ne subit pas d'électrocyclisation même dans des conditions de températures élevées.

II.2.5. Hypothèses à l'absence de réaction

La réaction d'alcynylation décrite par Trost est une réaction d'addition d'un alcyne donneur électroniquement enrichi sur un alcyne accepteur activé par un groupement électroattracteur (Schéma II-36).

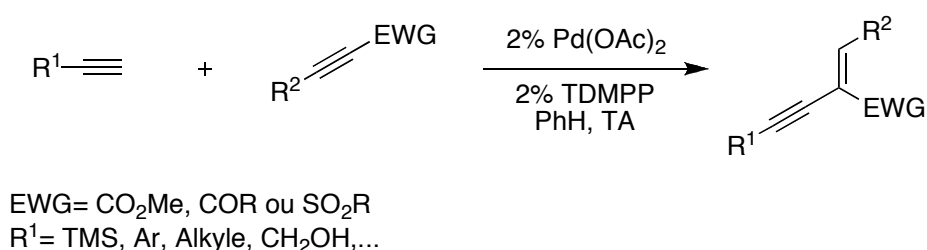


Schéma II-36 : Alcynylation décrite par Trost

Dans le cas de notre substrat, les imines et oximes sont des groupements électroattracteurs activant la triple liaison, ils respectent donc les conditions nécessaires pour subir une alcynylation. Mais l'alcyne donneur, qui dans notre cas est un second équivalent d'imine d'acétylénique est à son tour appauvri en électrons, il ne respecte donc pas les conditions nécessaires pour effectuer l'alcynylation.

D'après le mécanisme proposé par Trost,^{51,52} la première étape est la coordination de la triple liaison au palladium (II) qui favorise l'étape d'insertion du palladium dans la liaison C-H terminal de l'alcyne (Schéma II-37). Cette étape est favorisée lorsque l'alcyne est électroniquement enrichi.

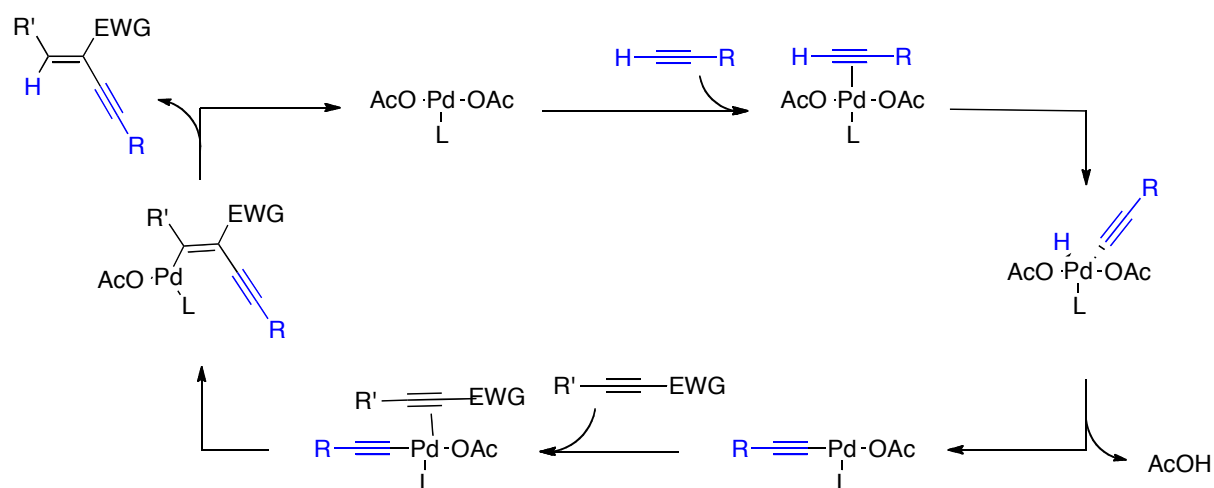


Schéma II-37 : Mécanisme d'alcynylation selon Trost

Par ailleurs, l'équipe de Wu décrit aussi un mécanisme d'alcynylation d'ényne mettant en jeu, cette fois-ci, un Pd(0) (Schéma II-38).⁵³ Mais de la même manière que dans le cas du mécanisme de Trost, la première étape est une insertion du palladium dans la liaison C-H de l'alcyne, qui est défavorisée avec un alcyne activé.

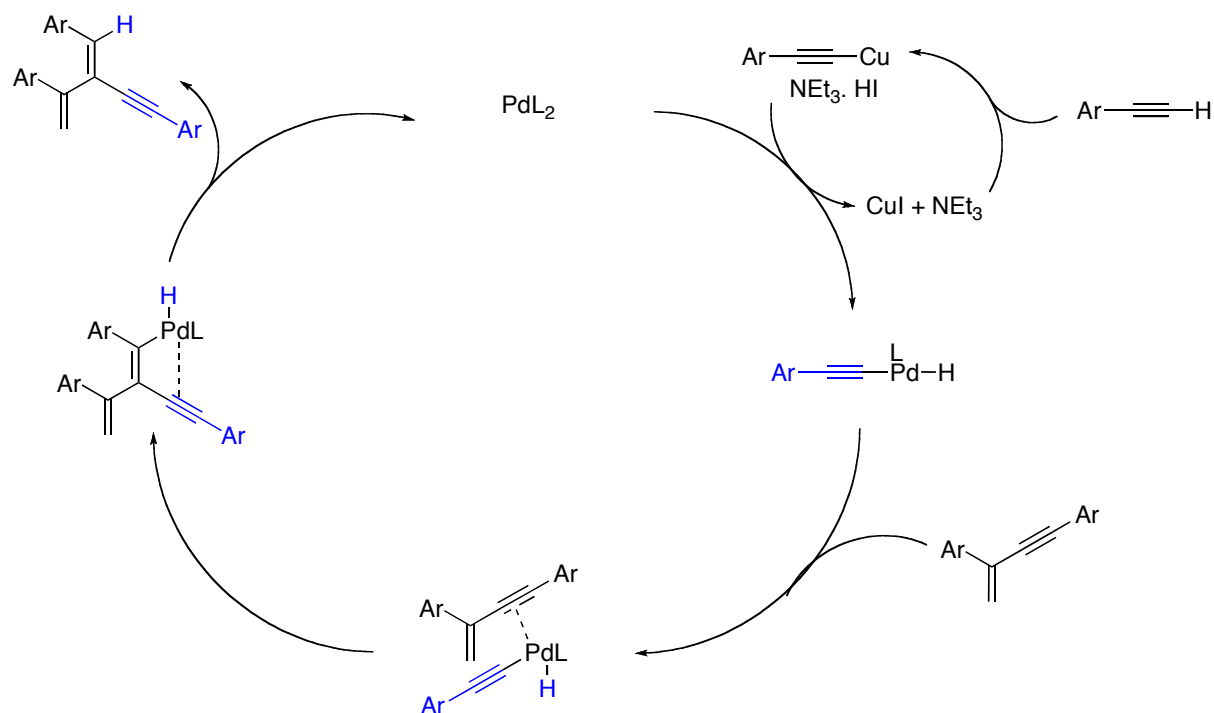


Schéma II-38 : Mécanisme d'alcynylation d'ényne selon Wu

Dans notre cas, le mécanisme le plus probable est celui-mettant en jeu le Pd(0) pour deux raisons, la présence de phosphine indique l'utilisation d'un Pd(0) et non un Pd(II) et, de plus, la réaction d'alcynylation à lieu à la suite de la réaction de cyclocarbopalladation 4-exo-dig suivi du couplage de Sonogashira, qui se fait avec un Pd(0).

Toutefois les deux mécanismes proposés, confirment les possibles raisons de l'absence de réactions.

Dans notre cas, l'alcyne donneur est imine acétylénique qui est donc électroniquement appauvri, c'est pourquoi l'insertion de palladium peut-être plus difficile, d'où une réaction d'alcynylation défavorable.

Il est difficilement envisageable d'utiliser cette cascade directe pour la synthèse d'azafenestradiène avec un autre alcyne donneur électroniquement enrichi (Schéma II-39-voie 2), puisque l'utilisation d'un autre alcyne dans le même milieu entraînerait une compétition entre les deux alcynes lors du couplage de Sonogashira. L'alcyne donneur étant électroniquement enrichi, contrairement à l'imine acétylénique, la formation du diényne serait plus favorable que celle de l'azatriényne (Schéma II-39-voie 1)

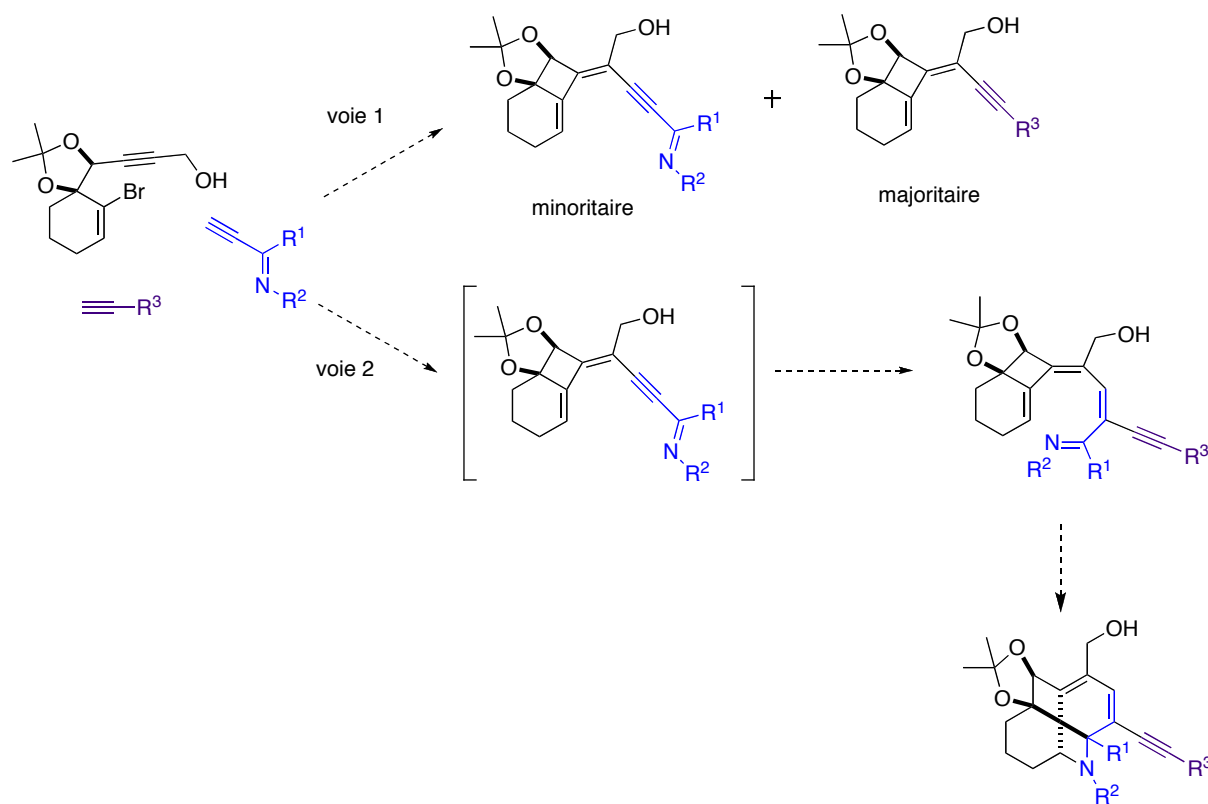


Schéma II-39 : Deux types de réaction possibles

De même une séquence en deux étapes « one-pot » est aussi difficile à envisager (Schéma II-40), car dans le cas de la synthèse des azatriènyne obtenus avec des rendements corrects (composés **43** et **59**), la conversion n'est jamais totale et il reste généralement du substrat initial qui réagirait avec le l'alcyne donneur. De plus, des essais en séquences « one-pot » pour les analogues carbonés ont été effectués par Mélanie Charpenay et n'ont pas permis pour le moment d'accéder aux fenestradiènes désirés.

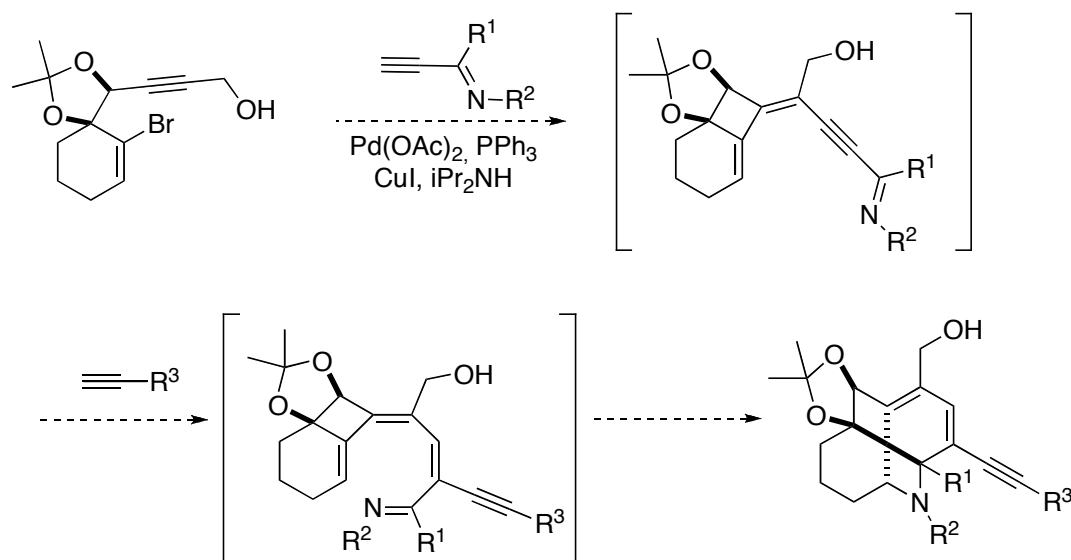


Schéma II-40 : Proposition de synthèse d'azafenestradiène en deux étapes « one-pot »

II.2.6. Proposition d'une nouvelle stratégie

Toutefois la formation d'azatriènyne reste très intéressante pour une autre stratégie. En effet après obtention de ces composés nous pouvons envisager une nouvelle cascade réactionnelle composée d'une addition sur la triple liaison suivie des électrocyclisations consécutives (Schéma II-41)

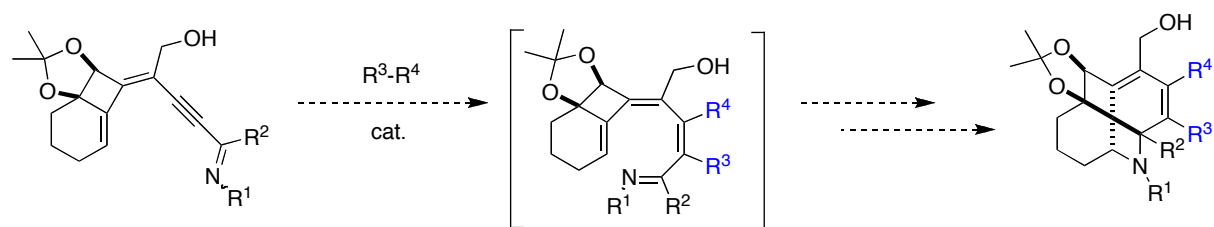


Schéma II-41: Proposition de synthèse d'azafenestradiènes

Cette nouvelle stratégie de synthèse sera donc présentée dans le prochain chapitre ainsi que les différentes autres voies de synthèse qui en découlent.

Références chapitre II

- ¹ Godfarb T. D., Lindqvist L., « Flash photolysis studies of 1,3,5-cyclooctatriene Reversible ring opening », *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (18), 4588-4592
- ² Sakai S., Takane S.Y., « Theoretical Studies of the Electrocyclic Reaction Mechanisms of Hexatriene to Cyclohexadiene », *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 2878-2882
- ³ Garcia-Rubin S., Varela J. A., Castedo L., Saá C., « $6\pi e^-$ versus $8\pi e^-$ Electrocyclization of 1-Aryl- and Heteroaryl-Substitued (1Z,3Z)-1,3,5-Hexatrienes : A Matter of Aromaticity », *Org. Lett.* **2009**, 11 (4), 983-986
- ⁴ Hayashi R., Fernández S., Okamura W. H., « An 8π Electron Electrocyclization Leading to 9,19-Methano-Bridged Analogue of $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ », *Org. Lett.* **2002**, 4 (5), 851-854
- ⁵ Barbarow J. E., Miller A. K., Trauner D., « Biomimetic Synthesis of Elysiapyrones A and B », *Org. Lett.* **2005**, 7 (14), 2901-2903
- ⁶ Tanaka K., Mori H., Yamamoto M., Katsumura S., « Significant Acceleration of 6π -Azoelectrocyclization Resulting from a Remarkable Substituent Effect and Formal Synthesis of the Ocular Age Pigment A2-E by a New Method for Substitued Pyridine Synthesis », *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (9), 3099-3110
- ⁷ Katsunori T., Koichi F., Katsumura S., « Exploring a Unique reactivity o $6n$ -Azoelectrocyclization to Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis, and Molecular Imaging : An Approach to Chemical Biology by Synthetic Chemists », *Synlett* **2011**, (15), 2115-2139
- ⁸ Kaboyashi T., Hatano S., Tsuchikawa H., Katsumura S., « A novel strategy for the synthesis of 2-arylpyridines using one-pot 6π -azoelectrocyclisation », *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (28), 4349-4351
- ⁹ Tanaka K., Katsumura S., « Novel Synthesis of the Ocular Age Pigment A2-E : New Method for Substitued Pyridine Synthesis via Azoelectrocyclization », *Org. Lett.* **2000**, 2 (3), 373-375
- ¹⁰ Li Y., Kobayashi T., Katsumura S., « Synthesis of indole alkaloid (-)-Corynantheidol and formal synthesis of (-)-Corynantheidine via one-pot asymmetric azoelectrocyclization », *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (31), 4482-4484
- ¹¹ Kobayashi T., Hasegawa F., Tanaka K., Katsumura S., « Synthesis of 2,4,6-Trisubstitued Chiral Piperidines and (-)-Dendroprimine by One-Pot Asymmetric Azoelectrocyclisation Protocol », *Org. Lett.* **2006**, 8 (17), 3813-3816
- ¹² Tejedor D., Méndez-Abt G., Garcia-Tellado F., «A convenient Domino Access to Substitued Alkyl 1,2-Dihydropyridine-3-carboxylates from Propargyl Enol Ethers and Primary Amines », *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (2), 428-431
- ¹³ Meketa M. L., Weinreb S. M., « Total Synthesis of Ageladine A, an Angiogenesis Inhibitor from the Marine Sponge *Agelas nakamurai* », *Org. Lett.* **2006**, 8 (7), 1443-1446
- ¹⁴ Rodriguez-Otero J., « Study of the Electrocyclization of (Z)-Hexa-1,3,5-triene and Its Heterosubstitued Analogues Based on Ab Initio and DFT Calculations », *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (18), 6842-6848

- ¹⁵ Rodriguez-Otero J., Cabaleiro-Lago E. M., « Electrocyclization of (Z)-1,2,4,6-Heptatetraene and its Heterosubstituted Analogues : Pericyclic or Pseudopericyclic ? », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (7), 1147-1150
- ¹⁶ LeBel J. A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337
- ¹⁷ Van't Hoff J. H., *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 445-454
- ¹⁸ Hoffmann R., Alder, R. W., Wilcox, C. F., « Planar tetracoordinate carbon », *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (16), 4992-4993.
- ¹⁹ Dodziuk H., Leszczynski J., Nowinski K. S., « The Quest for a Planar and Pyramidal Carbon Atom. 3. Can a Tetrahedrally Coordinated Carbon Form a Nearly Linear C-C-C Bond Angle? », *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (21), 6860-6863.
- ²⁰ McGrath M. P., Radom L., « Alkapanes: a class of neutral hydrocarbons containing a potentially planar tetracoordinate carbon », *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (8), 3320-3321.
- ²¹ McGrath M. P., Radom L., Schaefer H. F., « Bowlane: towards planar tetracoordinate carbon », *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (18), 4847-4850.
- ²² Rao B. V., George C. F., Wolff S., Agosta W. C., « Synthetic and structural studies in the [4.4.4.5]fenestrane series », *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (20), 5732-5739
- ²³ Weyermann P., Keese R., « Synthesis and reactions of two stereoisomeric [4.5.5.5]fenestranes with bridgehead substituents », *Tetrahedron* **2011**, 67 (21), 3874-3880
- ²⁴ Bredenkötter B., Flörke U., Kuck D., « Benzoannelated *cis, cis, cis, trans*-[5.5.5.6]Fenestranes : Syntheses, Base Lability, and Flattened Molecular Structure of Strained Epimers of the all-*cis* Series » *Chem. Eur. J.* **2001**, 7 (15), 3387-3400
- ²⁵ Corbett R. E., Lauren D. R., Weavers R. T., « The structure of laurenene, a new diterpene from the essential oil of *Dacrydium cupressinum*. Part 1. », *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, (7), 1774-1790
- ²⁶ Clarke D. B., Hinkley S. F. R., Weavers R. T., "Waihoensene. A new laurenene-related diterpene from *Podocarpus totara* var *waihoensis*", *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (24), 4297-4300
- ²⁷ Corbett R. E., Couldwell C. M., Lauren D. R., Weavers R. T., « The structure of laurenene, a new diterpene from essential oil of *Dacrydium cupressinum*. Part 2. Crystal structure », *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1979**, (7), 1791-1794
- ²⁸ Tsunoda T., Amaike A., Tambunan U. S. F., Fujise Y., Itô S., Kodama M., « Total synthesis of (\pm) lauren-1-ene, the unique fenestrane diterpene ». *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (22), 2537-2540
- ²⁹ Crimmins M. T., Gould L. D., « Intramolecular photocycloaddition-cyclobutane fragmentation : total synthesis (\pm)-laurenene », *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (20), 6199-6200
- ³⁰ Paquette L. A., Okazaki M. E., Caille J. C., « A formal total synthesis of (\pm)-laurenene », *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (3), 477-481
- ³¹ Wender P. A., Von Geldern T. W., Levine B. H., « Synthetic studies on arene-olefin cycloadditions. 10. A concise, stereocontrolled total synthesis of (\pm)-laurenene », *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (14), 4858-4860

- ³² Shim S. H., Swenson D. C., Gloer J. B., Dowd P. F., Wicklow D. T., « Penifulvin A : A sesquiterpenoid-Derived Metabolite Containing a Novel Dioxo[5.5.5.6]fenestrane Ring System from a Fungicolous Isole of *Penicillium griseofulvum* », *Org. Lett.* **2006**, 8 (6), 1225-1228
- ³³ Shim S. H., Gloer J. B., Wicklow D. T., « Penifulvins B-E and a Silphinene Analogue : Sesquiterpenoids from a Fungicolous Isolate of *Penicillium griseofulvum* », *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1601-1605
- ³⁴ Gaich T., Mulzer J., « Total Synthesis of (-)-Penifulvin A, an Insecticide with a Dioxafenestrane Skeleton », *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (2), 452-453
- ³⁵ Gaich T., Mulzer J., « From silphinenes to Penifulvins : A Biomimetic Approach to Penifulvins B and C », *Org. Lett.* **2010**, 12 (2), 272-275.
- ³⁶ Ingavat N., Mahidol C., Ruchirawat S., Kittakoop P., « Asperaculin A, a Sesquiterpenoid from a Marine-Derived fungus, *Aspergillus aculeatus* », *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 1650-1652
- ³⁷ Keese R., Guidetti-Grept R., Herzog B., « Synthesis of [5.5.5.5]Fenestranses by Pd-catalyzed Carbonylation-Cyclization », *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (9), 1207-1210
- ³⁸ Dauben W. G., Walker D. M., « Synthesis of [4.5.5.5]fenestrane and a [4.4.5.5]fenestrane derivative », *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (7), 711-714
- ³⁹ Denmark S. E., Kramps L. A., Montgomery J. I., « Synthesis of *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.5]-1-Azafenestrane », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (21), 4122-4125
- ⁴⁰ Denmark S. E., Montgomery J. I., « Synthesis Of *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.4]-1-Azafenestrane with Discovery of an Unexpected Dyotropic Rerangement », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (24), 3732-3736
- ⁴¹ Denmark S. E., Montgomery J. I., Kramps L. A., « Synthesis, X-ray Crystallography, and Computational Analysis of 1-Azafenestranses », *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (35), 11620-11630.
- ⁴² Penkett C. S., Woolford J. A., Read T. W., Kahan R. J., « Investigating the Arenyl-Diene Double [3+2] Photocycloaddition Reaction », *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (5), 1295-1304
- ⁴³ Charpenay M., Boudhar A., Blond G., Suffert J., « Expeditious Economical Synthesis of a New Generation of Substitued [4.6.4.6] Fenestradienes », submitted in 2011
- ⁴⁴ Chassaing S., Kueny-Stotz M., Isorez G., Brouillard R., « Rapid Preparation of 3-Deoxyanthocyanidins and Novel Dicationic Derivatives : New Insight into an Old Procedure », *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (15), 2438-2448
- ⁴⁵ Van Brabandt W., Vanwalleghem M., D'hooghe M., De Kimpe N., « Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetid-2-ones as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams », *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (18), 7083-7086
- ⁴⁶ Weingarten H., Chupp J. P., White W. A., « Ketimine syntheses. Use of titanium tetrachloride in a new procedure for their preparation », *J. Org. Chem.* **1967**, 32 (10), 3246-3249
- ⁴⁷ Cox R. J., Ritson D. J., Dane T. A., Berge J., Charmant J. P.H., Kantacha A., « Room temperature palladium catalysed coupling of acyl chlorides with terminal alkynes », *Chem. Commun.* **2005**, 1037-1039

- ⁴⁸ He M., Bode J. W., « Enantioselective, NHC-Catalyzed Bicyclo-β-Lactam Formation via Direct Annulations of Enals and Unsaturated N-sulfonyl Ketimines », *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (2), 418-419
- ⁴⁹ Cuccia S. J., Flemind L. B., France D. J., « A novel and efficient synthesis of 4-phenyl-2-chloropyrimidines from acetophenone cyanoimines », *Synth. Commun.* **2002**, *32* (19), 3011-3018
- ⁵⁰ Savarin C. G., Gris  C., Murry J. A., reamer R. A., Hughes D. L., « Novel Intramolecular Reactivity of Oximes : Synthesis of Cyclic and Spiro-Fused Imines », *Org. Lett.* **2007**, *9* (6), 981-983
- ⁵¹ Trost B. M., Sorum M. T., Chan C., Harms A. E., R ther G., « Palladium-Catalyzed Additions of Terminal Alkynes to Acceptor Alkynes », *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (4), 698-708
- ⁵² Trost B. M., Gunzner J. L., Yasukata T., « An unusual regioselectivity in the Pd-catalyzed cross coupling of alkynes. A correction. », *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (23), 3775-3778
- ⁵³ Wu Y., Lin W., Liu C., Wu C., « Palladium-Catalyzed Trimerizations of Terminal Arylalkynes : Synthesis of 1,3-Diaryl-2-arylethynyl-1,3-butadienes », *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (11-12), 1841-1849

III. Voies d'accès aux azatétrènes

« La souplesse et la capacité d'adaptation sont des outils indispensables pour faire face aux situations les plus difficiles. »
de Anonyme

Suite aux résultats obtenus dans le chapitre précédent c'est-à-dire la synthèse d'azatriényne à partir de l'alcool propargylique **7** et d'imine acétylénique en utilisant la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Sonogashira, nous allons présenter dans ce chapitre différentes stratégies de synthèse d'azatriénynes afin d'exposer les stratégies de réductions sélectives d'imines acétyléniques en imines vinyliques puis les solutions envisagées qui en découlent.

III.1. Réductions d'imines acétyléniques

III.1.1. Synthèse d'azatriényne

III.1.1.1. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira

Comme exposé dans le chapitre précédent, nous avons synthétisé quatre azatriénynes en utilisant la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira avec des rendements de 7 à 70% (Schéma III-1).

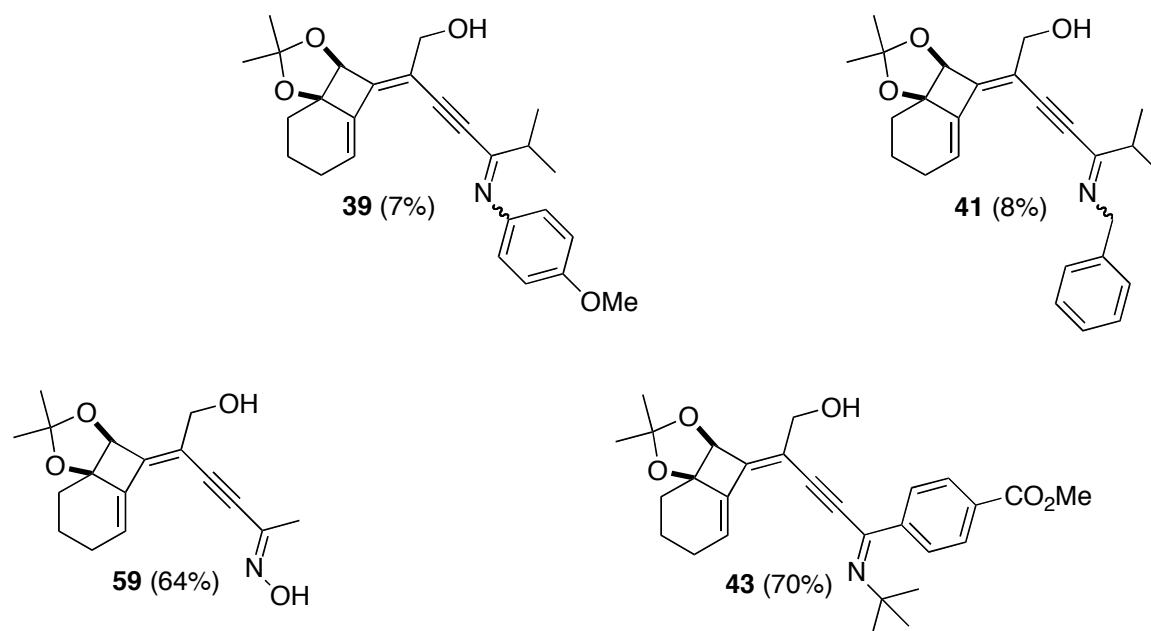


Schéma III-1 : Azatriénynes synthétisés

Du fait des faibles rendements souvent obtenus mais aussi de la difficulté d'obtention des alcynes vrais, il est difficilement envisageable d'utiliser la cascade 4-*exo*-dig suivi du

couplage de Sonogashira pour obtenir les azatriénynes de manière systématique et efficace. La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira est une cascade réactionnelle très efficace pour la synthèse de diényne comme le montre les travaux de Mélanie Charpenay et Sophie Schigand.¹ Mais les imines acétyléniques ou analogues sont des alcynes activés. Le caractère électroattracteur des imines est plus faible que celui des esters ou cétones mais il est suffisant pour rendre le couplage de Sonogashira plus difficile. Par ailleurs, il est souvent difficile d'accéder aux alcynes vrais comportant une imine ou analogue (Schéma III-2).

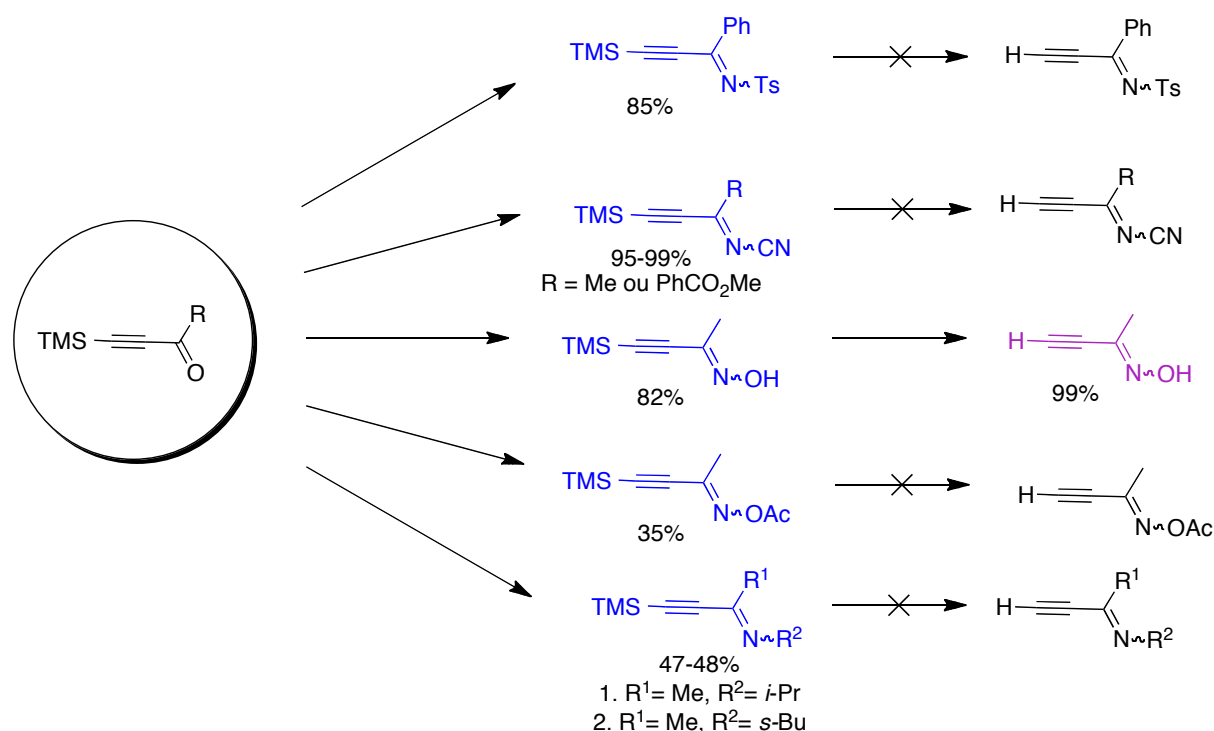


Schéma III-2 : Synthèse d'analogues d'imines acétyléniques

En effet, en partant de cétones acétyléniques silylés, les dérivés azotés (imines, oximes, sulfoxyimines...) sont obtenus souvent avec de bons voire d'excellents rendements. Mais lors de la désilylation, en présence de carbonate de potassium dans le méthanol ou de TBAF dans le THF à froid, des dégradations sont souvent observées. Les alcynes vrais sont peu stables et polymérisent souvent. Il nous a donc semblé intéressant de tirer avantage de l'ensemble des alcynes silylés synthétisés en utilisant la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de sila-Sonogashira. Ainsi, on pourrait accéder directement aux azatriénynes à partir de l'alcool propargylique **7** (Schéma III-3). Cette alternative nous

permettrait donc d'obtenir un gain d'étapes, puisque l'étape de désilylation qui est souvent problématique ne serait pas nécessaire et aurait lieu *in situ*.

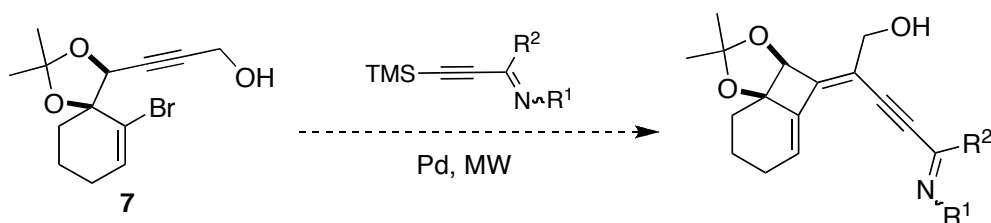


Schéma III-3 : Synthèse d'azatriène par 4-*exo*-dig suivi du couplage de sila-Sonogashira

III.1.1.2. Réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de sila-Sonogashira

Le couplage de sila Sonogashira est une alternative très intéressante au couplage de Sonogashira plus souvent utilisé. Le couplage de sila-Sonogashira a été généralement utilisé pour la synthèse de diynes ou d'alcyne disubstitués en évitant les étapes de désilylations intermédiaires et l'homocouplage de Glaser.²

Il a d'abord été nécessaire de mettre au point les conditions réactionnelles. Pour cela, nous avons choisi comme réaction modèle le couplage entre les alcools propargyliques **7** et **8** et le phényltriméthylsilylacétylène **60** (Schéma III-4). Ce dernier est synthétisé à partir de phénylacétylène et de chlorure de triméthylsilyle en présence de *n*-butyllithium.

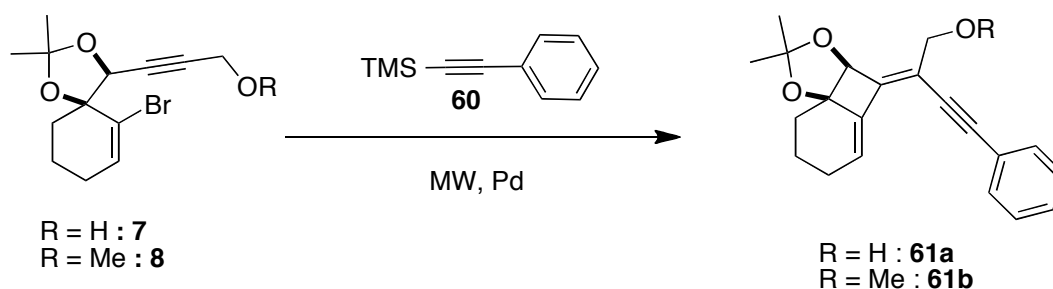


Schéma III-4 : Synthèse de diène par cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de sila-Sonogashira

En se basant sur les conditions décrites dans la littérature pour les couplages de Sila-Sonogashira,³ nous avons choisi de faire varier le système catalytique (Tableau III-1).

L'ensemble des essais a été effectué dans la DMF qui, d'après les travaux de Nishihara, est un solvant favorisant la désilylation des alcynes.

Entrée	Conditions	Durée, température	Résultat
1	5% Pd(OAc) ₂ , 10% PPh ₃ , 10% CuCl, DMF	40 min, 100°C	50% de 7
2	5% Pd(PPh ₃) ₄ , 10% CuCl, DMF	20 min 100°C puis 20 min 130°C	65% de 7
3	5% Pd(PP ₃) ₂ Cl ₂ , 10% CuCl, DMF	20 min 100°C puis 20 min 130°C	70% de 7
4	5% Pd(OAc) ₂ , 10% PPh ₃ , 10% CuI, TBAF, DMF	20 min 100°C	48% de 61a
5	5% Pd(PPh ₃) ₄ , 10% CuI, TBAF, DMF	20 min 100°C	61a + produit secondaire inséparable
6	5% Pd(PP ₃) ₂ Cl ₂ , 10% CuI, TBAF DMF	20 min 100°C	61a + produit secondaire inséparable
7	5% Pd(PPh ₃) ₄ , 10% CuI, TBAF, DMF	20min 100°C	61b + produit secondaire
8	5% Pd(PPh ₃) ₄ , 10% CuI, TBAF, THF	20min 100°C	61b + produit secondaire inséparable

Tableau III-1 : Mise au point des conditions du couplage de Sila-Sonogashira

D'après les travaux de Nishihira, lors des couplages de Sila-Sonogashira le chlorure de cuivre joue à la fois de rôle de catalyseur et celui d'agent désilylant, mais quelque soit le type de palladium utilisé (entrée 1, 2 et 3), aucune réaction n'est observée et l'alcool propargylique **7** est majoritairement récupéré. Seul l'utilisation de TBAF comme agent désilylant, nous a permis d'obtenir le composé **61a**. Dans le cas du Pd(PPh₃)₄ et du Pd(PPH₃)₂Cl₂ (essai 5 et 6), la formation d'un produit secondaire, de même Rf que le diényne **61a** est observé mais celui-ci n'a pas pu être identifié. Afin de déterminer le produit

secondaire, des essais ont été effectués avec l'alcool propargylique protégé sous forme d'éther méthylique **8** ou dans le THF, mais dans les deux cas le produit secondaire reste inséparable du produit **61b** (entrée 7 et 8). Seule l'utilisation de Pd(OAc)₂, permet d'obtenir le produit **61a** pur avec un rendement modeste 48%. Nous avons donc choisi d'appliquer ces conditions à la synthèse d'azatriénynes (Schéma III-5).

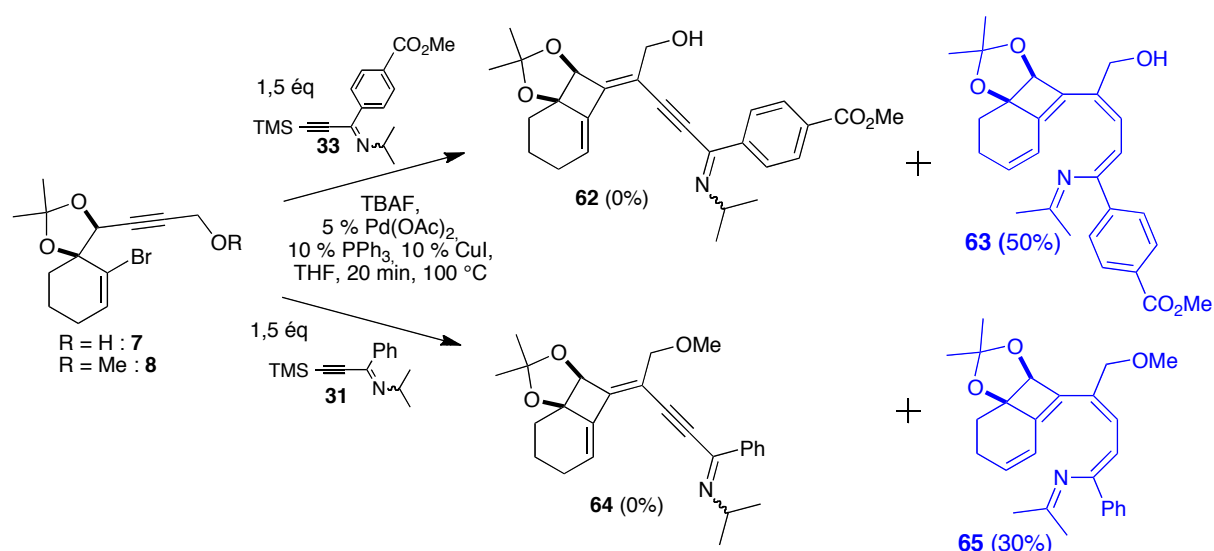


Schéma III-5: Application des conditions de sila-Sonogashira aux imines isopropyliques

Dans les conditions réactionnelles précédemment décrites, la formation de l'azatriényne **62** désiré n'est pas observée mais un nouveau produit, le composé **63**, est isolé. Ce produit est probablement issu d'un réarrangement de l'azatriényne et la présence de TBAF pourrait être à l'origine de la formation de ce composé, mais pour le moment nous ne pouvons proposer aucun mécanisme. D'après la structure déterminée, nous pouvons affirmer que la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi du couplage de Sila-Sonogashira a bien eu lieu.

Ce réarrangement est reproductible, puisqu'en utilisant l'alcool propargylique protégé par un groupement méthyle **8**, le même réarrangement est observé.

Les azapentaènes **63** et **65** ne sont pas les produits attendus, mais restent intéressants puisqu'ils présentent un système azatétrénique qui pourrait alors subir une réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π . C'est pourquoi, nous avons chauffé le composé **65** au micro-onde à des températures de 100 à 150°C, mais aucune réaction n'est observée (Schéma III-6).

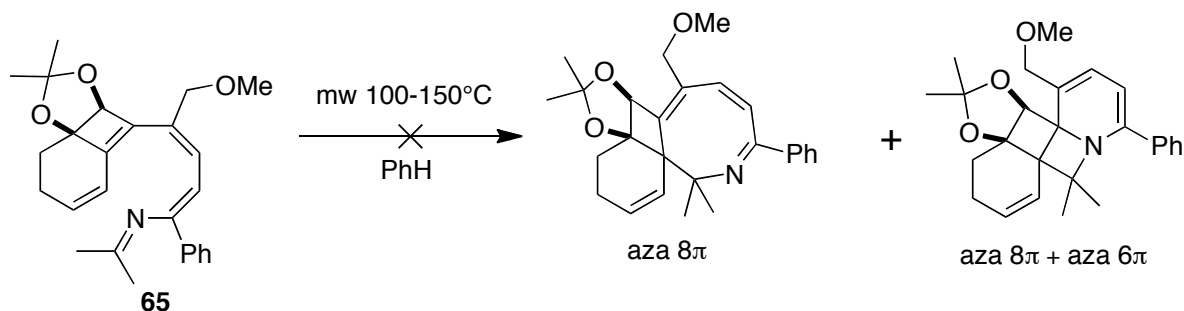


Schéma III-6: Tentative d'azaélectrocyclisation

Afin d'éviter ce réarrangement de proton, nous avons choisi de remplacer le groupement isopropylique par un groupement tertbutylique (Schéma III-7).

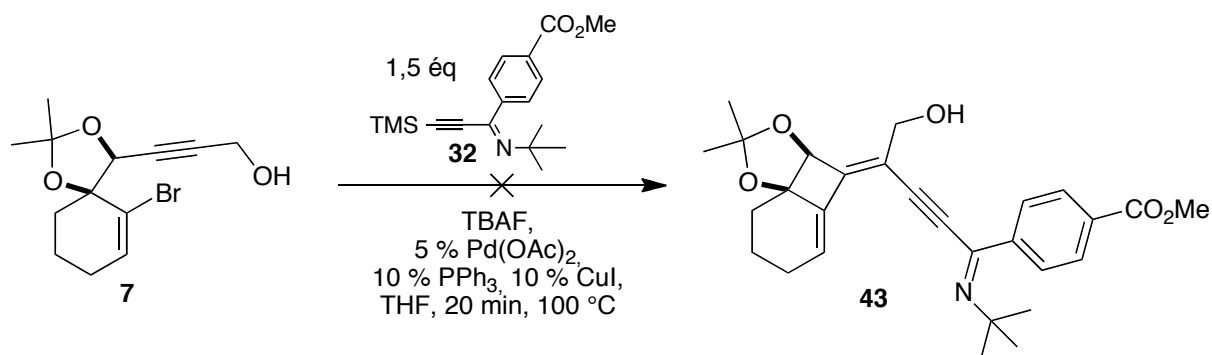
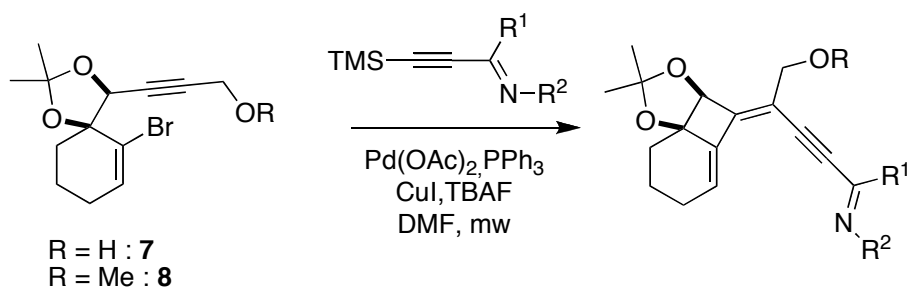


Schéma III-7 : Application des conditions de Sila-Sonogashira à une tertbutylimine

En appliquant les mêmes conditions que précédemment, aucune réaction n'est observée. Quelque soit les températures de réaction (100-150°C) et la durée de réaction (20-60 min), l'alcool propargylique **7** est majoritairement récupéré.

Nous avons par la suite appliqué les conditions de ce couplage aux autres dérivés acétyléniques en notre possession (Tableau II-6 et II-7). Ces dérivés, ne présentant pas de proton en alpha de l'azote, ne devraient donc pas subir de réarrangement (Tableau III-2).



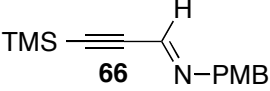
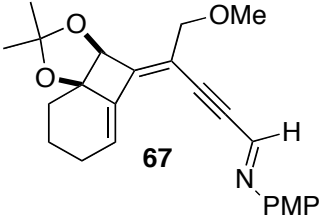
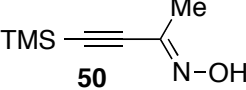
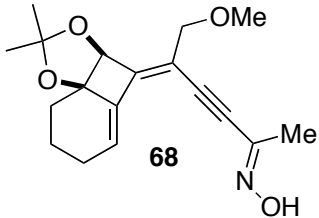
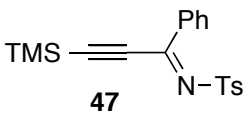
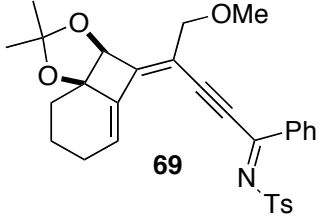
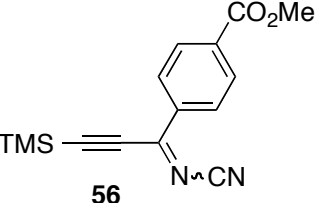
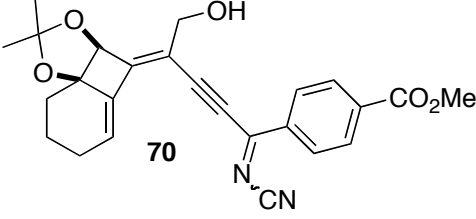
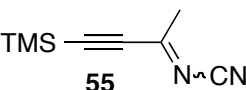
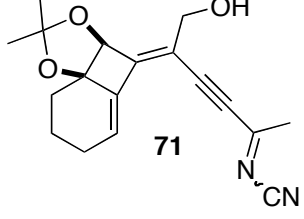
Entrée	Imine utilisé	Conditions	Produit attendu	Résultats
1	 66	20 min 100°C, 20 min 130°C	 67	7
2	 50	2 x 20min 130°C	 68	8
3	 47	2 x 20min 100°C, 2 x 20min 130°C	 69	Dégradation du milieu
4	 56	20min 100°C, 20min 130°C	 70	7
5	 55	20min 100°C, 20min 130°C	 71	7

Tableau III-2 : Application des conditions de sila-Sonogashira aux analogues d'îmines

L'application des conditions mises au point aux autres dérivés acétyléniques ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats. Dans le cas de l'oxime acétylénique **50** ou de aldimine acétylénique **66** (entrée 1 et 2), aucune réaction n'est observée et le substrat initial est majoritairement récupéré même en chauffant le milieu réactionnel jusqu'à 130°C. Quant aux tosylimines **47** (entrée 3), une dégradation du milieu réactionnel avec la formation de nombreux produits non séparables par chromatographie et ne correspondant ni aux substrat initial ni au produit désiré est observée.

L'absence de réaction dans le cas des cyanoimines et tosylimines (entrée 3, 4 et 5) peut s'expliquer par le caractère électroattracteur renforcé de la liaison carbone-azote qui défavorise la transmétallation lors de couplage de Sonogashira. Il est étonnant que l'on observe aucune réaction dans le cas de l'oxime, puisque dans le cas du couplage de Sonogashira on observe la formation de l'azatriène **59** avec des rendements corrects (schéma II-35).

Malgré les nombreux avantages du couplage de Sila-Sonogashira, il s'est avéré totalement inefficace pour la synthèse d'azatriène. Néanmoins un réarrangement intéressant a été observé dans le cas des imines isopropyliques, mais dans les autres cas généralement aucune réaction n'a eu lieu même dans des conditions de température plus importante.

III.1.1.3. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille

Nous avons aussi envisagé d'utiliser la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille qui est très efficace pour la synthèse de nombreux diényne.⁴ Il est donc d'abord nécessaire de synthétiser les imines acétyléniques stannylées.

En partant d'imine acétylénique, la stannylation n'est pas envisageable. Les bases métallées réagiraient en faisant une addition sur l'imine (Schéma III-8). La LDA étant une base métallée non nucléophile, son utilisation pourrait s'avérer utile mais ces conditions n'ont pas été utilisées.

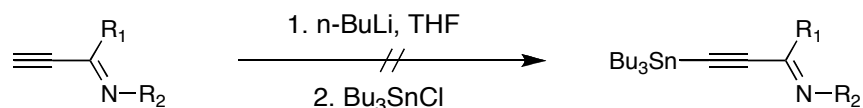


Schéma III-8 : Proposition de synthèse d'imine acétylénique stannylé

En partant de dérivés stannylés, la formation de cétimines requiert l'utilisation de TiCl_4 qui hydrolyserait la fonction stannane du fait de son caractère acide (Schéma III-9).

sommes tournés vers une synthèse linéaire qui nous a permis d'obtenir les composés désirés en quatre étapes avec des rendements corrects (Schéma III-12).

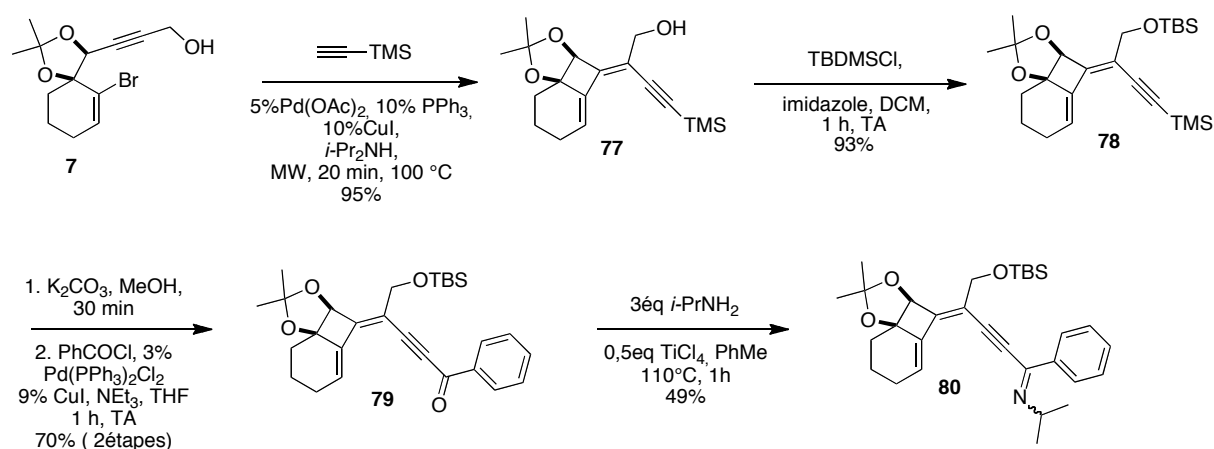
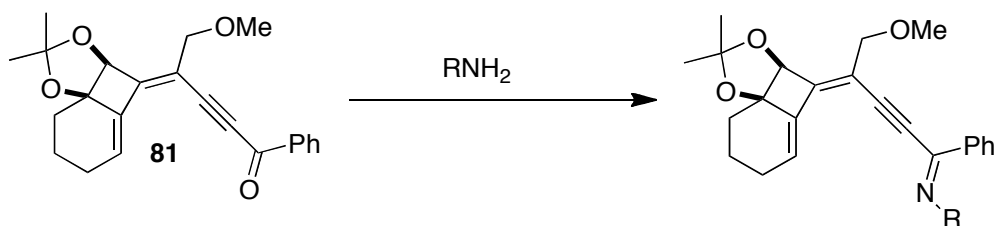


Schéma III-12 : Synthèse linéaire d'azatriène

L'azatriène est obtenu en quatre étapes à partir de l'alcool propargylique **7** avec un rendement global de 30%. Après obtention du diényne **77** par une réaction de cyclocarbopalladation suivie du couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène, l'alcool libre obtenu est protégé sous forme d'éther silylé **78** afin d'éviter les réactions secondaires par la suite. En effet, les deux étapes suivantes de la synthèse sont incompatibles avec la présence d'un alcool libre. Le couplage de type Sonogashira en présence de chlorure d'acyle a lieu milieu basique et conduirait donc à la formation de l'ester. Quant à la réaction d'imination, elle nécessite l'utilisation de TiCl_4 qui pourrait se complexer à l'hydroxyle libre. Nous avons choisi le groupement *tert*butyldiméthylsilyle qui est compatible avec ces conditions et facilement clivable en présence de fluorure.

L'alcyne **78** est alors désilylé par méthanolyse puis la cétone acétylénique **79** est obtenue par un couplage de type Sonogashira avec le chlorure de benzoyle. L'oxotriényne **79** est alors transformé en imine isopropylique **80** correspondante en présence de TiCl_4 avec un rendement modeste de 49%.

A partir de l'oxotriényne **81** synthétisé selon la même stratégie, nous avons également envisagé de synthétiser des dérivés d'oximes (Tableau III-3).

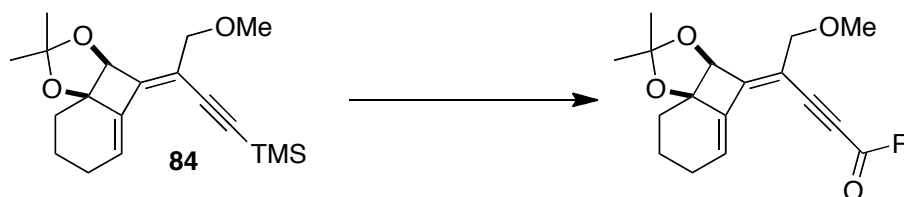


Entrée	Conditions	Produits attendus	Résultats
1	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcONa MeOH	 82	Dégradation
2	$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ AcONa, AcCl pyridine	 83	Dégradation

Tableau III-3: Tentative de synthèse d'azatriènes dérivés d'oximes

Malheureusement ces conditions ont conduit à la formation de nombreux produits non majoritaires, qui ne correspondent ni au substrat initial **81** ni aux produits désirés. Précédemment, nous avons observé que l'application des conditions de synthèse des oximes ou acétyloximes aux arylcétones conduit à des dégradations du milieu réactionnel (Tableau II-8, entrée 7).

Selon la même méthode, nous avons aussi tenté de synthétiser d'autres azatriènes, en faisant varier le groupement lié au carbonyle en synthétisant en particulier des méthylcétones et des aldéhydes (Tableau III-4). Mais aucune des tentatives n'a abouti.



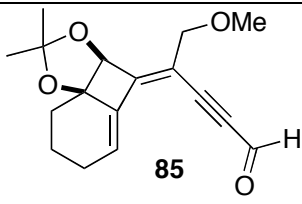
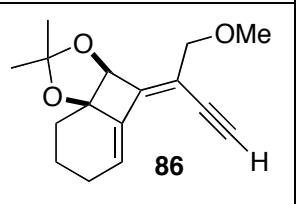
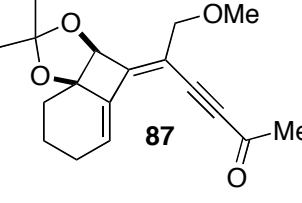
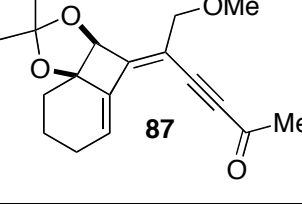
Entrée	Conditions	Produit attendu	Résultats
1	1. K ₂ CO ₃ , MeOH 2. <i>n</i> -BuLi, DMF, THF	 85	 86
2	1. K ₂ CO ₃ , MeOH 2. AcCl, Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, NEt ₃ , THF	 87	8% de 45
3	AlCl ₃ , AcCl, DCM	 87	Dégradation totale

Tableau III-4 : Synthèse d'oxotriényne

La formylation de l'alcyne n'a conduit à aucune réaction bien que toutes les précautions aient été prises (entrée 1). La DMF a été séchée sur tamis moléculaire 4Å activé et le *n*-Buli a été dosé peu de temps avant la réaction.

La synthèse de méthylcétone **87**, à partir de chlorure d'acyle n'a permis d'obtenir le composé désiré qu'avec de très faibles rendements (entrée 2), en effet d'après la littérature les couplages avec les chlorures d'acyle comportant des protons énolisables conduisent souvent à des rendements médiocres. L'utilisation d'AlCl₃ pour la synthèse de méthylcétone **87** à partir du triméthylsilylalcyne **84** a conduit à une dégradation totale du substrat du fait de la présence de l'acide de Lewis probablement incompatible avec notre substrat (entrée 3).⁵

Après la synthèse de cétimines, nous avons aussi envisagé la synthèse d'aldimines, qui sont des composés bien plus simples à obtenir que les cétimines. En effet, la formation d'aldimines ne nécessitent ni de conditions de température importante ni d'utilisation d'acide de Lewis. En général, des conditions de déshydratation appropriée tels que le tamis moléculaire activé ou le MgSO₄ suffisent à obtenir les composés désirés.

Nous avons donc choisi de synthétiser un diényne comportant une fonction alcool propargylique, que nous pourrions transformer directement en imine acétylénique avec la méthode de Taylor *et al.* (Schéma III-13).⁶

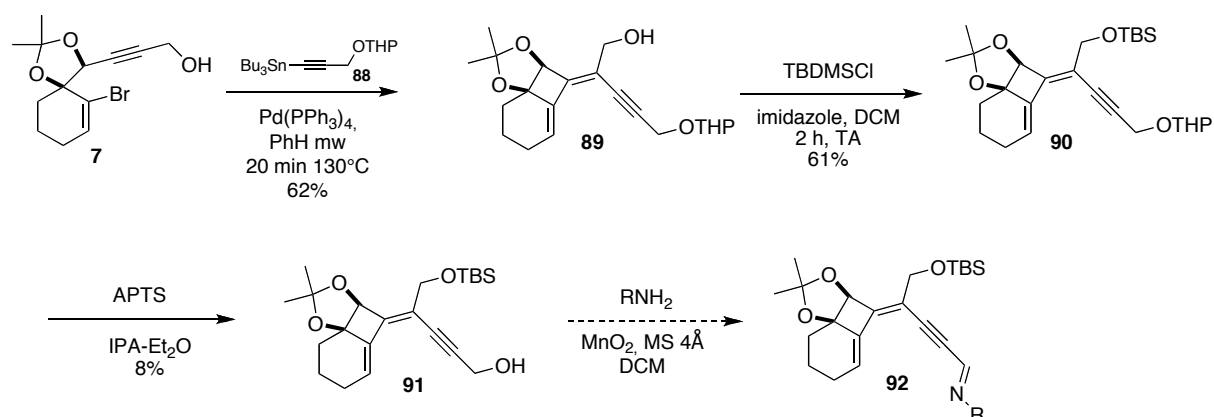


Schéma III-13 : Synthèse d'azatriényne

La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Stille a permis d'obtenir le diol **89** monoprotégé par un groupement tétrahydropyrane. L'alcool libre est à son tour protégé sous forme d'éther silylé **90** avec un rendement correct. Bien que les protections choisies soient orthogonales, les différentes tentatives de déprotection de l'alcool propargylique n'ont pas abouti et l'on observe majoritairement la protection des deux alcools pour donner le diol **93** et le produit désiré **91** avec de très faibles rendements (Schéma III-14).

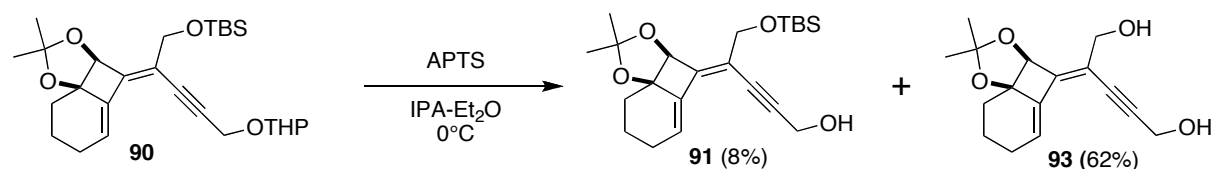


Schéma III-14 : Déprotection d'alcool propargylique

Nous avons donc choisi de changer de stratégie, en protégeant une seule fonction alcool et ce avant la réaction de cyclocarbopalladation (Schéma III-15).

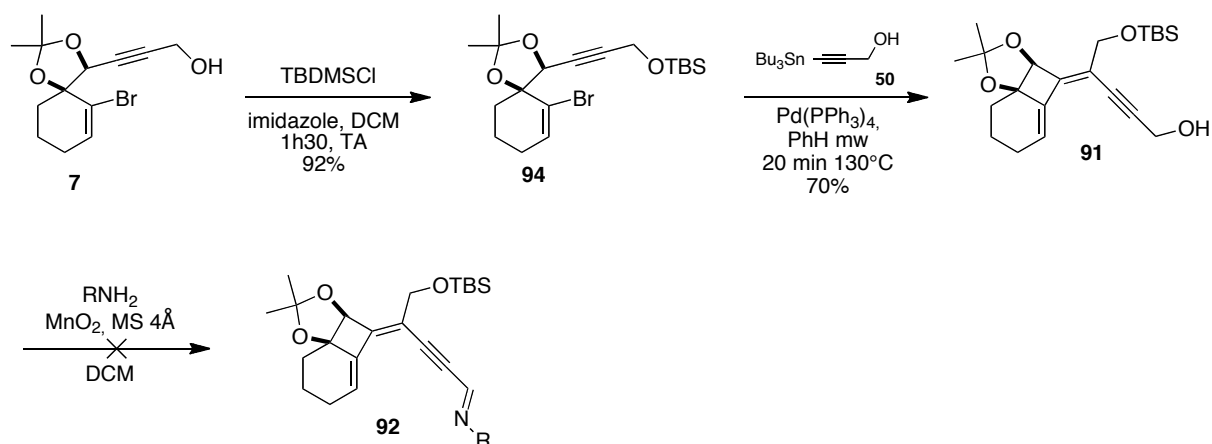


Schéma III-15 : Tentative de synthèse d'azatriényne

En effet, après protection de l'alcool propargylique **7** sous forme d'éther silylé **94**, celui-ci subit la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille pour donner le diol monoprotégé **91**. Ce dernier mis dans les conditions d'imination, ne permet pas d'obtenir l'azatriényne désiré et aucune réaction n'est observée.

Bien qu'inefficace pour la synthèse d'aldimines et d'oximes, la synthèse linéaire nous a permis d'accéder à l'azatriényne **80** en quatre étapes avec un rendement global modeste de 30% à partir de l'alcool propargylique **7**.

Les azatriénynes obtenus soit par synthèse linéaire soit par la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira sont alors utilisés comme substrat modèle pour la mise au point de la cascade réactionnelle : addition/ aza 8π / 6π .

III.1.2. Réduction d'azatriényne

La cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/ Couplage de Sonogashira/ alcynylation/ azaélectrocyclisation 8π / électrocyclisation 6π n'ayant pas permis d'obtenir les azafenestradiènes, nous proposons alors une nouvelle cascade qui nous permettrait d'accéder aux molécules désirées en partant d'azatriényne. Cette cascade serait composée d'une réaction de *cis*-addition sur l'alcyne suivi d'une azaélectrocyclisation à huit électrons π suivi d'une électrocyclisation à six électrons π (Schéma III-16).

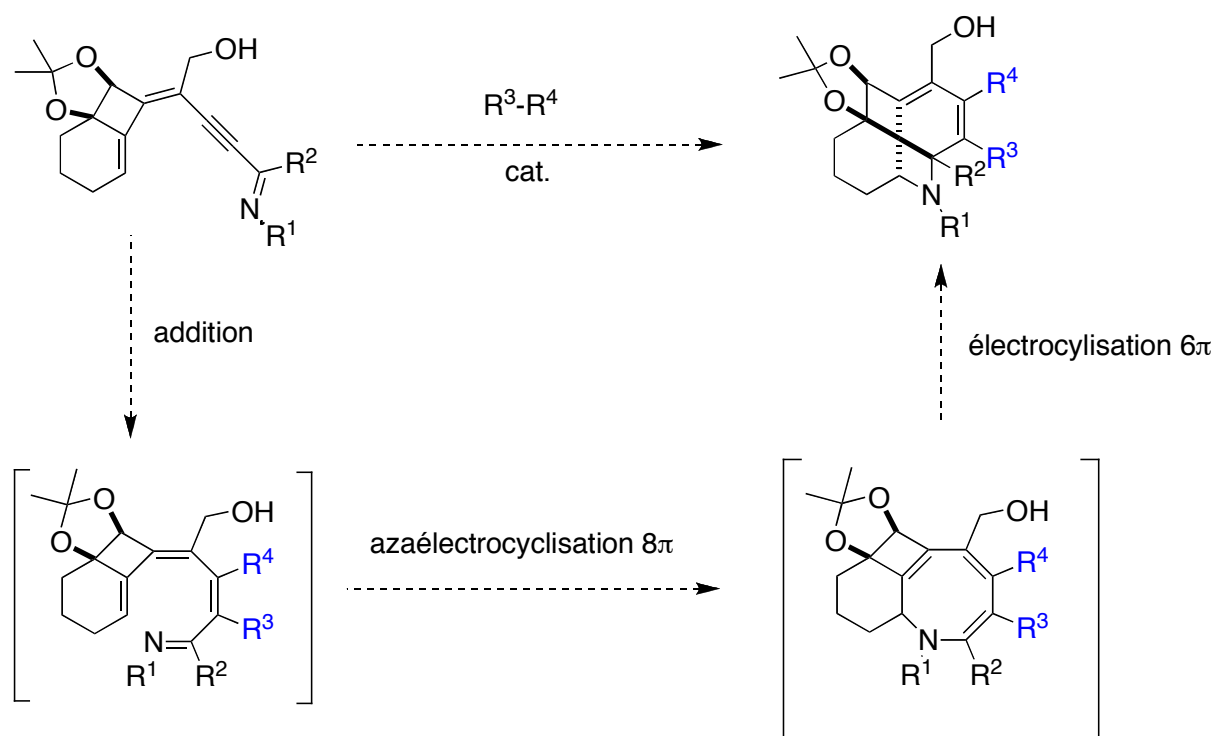


Schéma III-16: Proposition de synthèse d'azafenestradiènes à partir d'azatriényne

Cette stratégie repose, sur celle utilisée par Catherine Hulot durant son doctorat. En effet, pour rappel une nouvelle famille de [6.4.6.4] fenestradiènes a pu être élaborée à partir de triénynes dans des conditions de semi-hydrogénation en présence de Ni-P2. Lors de cette cascade, le triényne subit alors une réaction composée par une semi-hydrogénation suivie d'une électrocyclisation à huit électrons π et enfin d'une électrocyclisation à six électrons π (Schéma III-17).

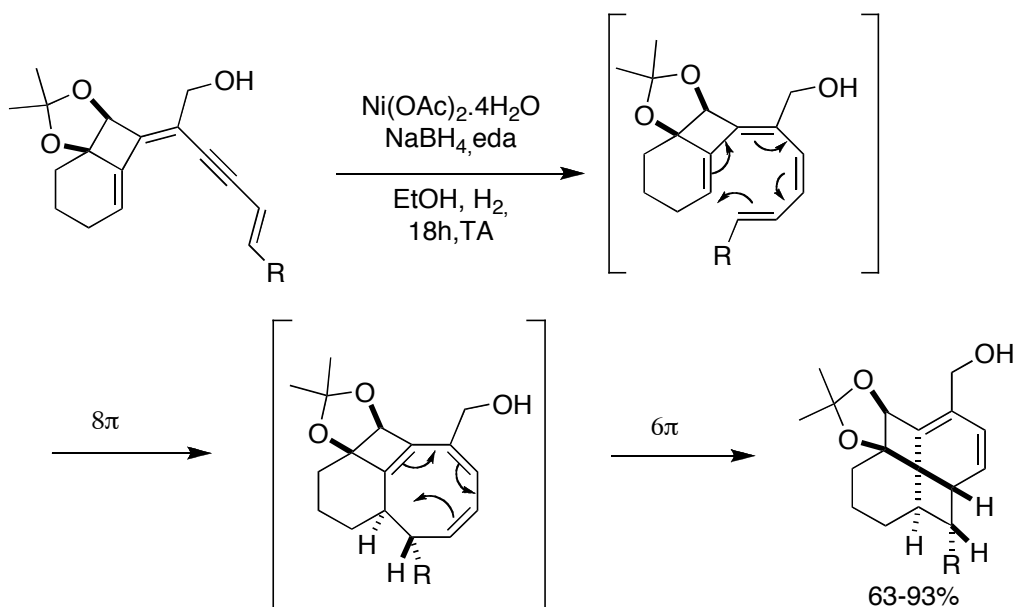


Schéma III-17 : Synthèse de [6.4.6.4] fenestradiènes

III.1.2.1. Semi-hydrogénation en présence de Ni-P2

Le Nickel P-2 a été mis en place par l'équipe de Brown dans les années 1970, il s'agit d'une suspension noire de Ni_2B formée in situ avant la semi-hydrogénation par traitement d'une solution de Ni(II) par du NaBH_4 . Afin d'éviter la surhydrogénation, la réaction de semi-hydrogénation a lieu en présence d'éthylènediamine dont le rôle est d'empoisonner le catalyseur. Cette semi-hydrogénation a été utilisée à plusieurs reprises en synthèse, par exemple lors de la synthèse totale du 8-déhydroxyajudazol par Rizzacasa⁷ ou de la synthèse des (15R) et (15S)-F_{2t}-Isoprostanés par Rossi.⁸

Par ailleurs, cette réaction s'est avérée efficace pour la réduction de triène donnant ainsi accès aux premiers [6.4.6.4] fenestradiènes synthétisés par Catherine Hulot durant son doctorat.

Toutefois, le NaBH_4 est un bon réducteur d'imine en amine⁹ et la formation du Ni-P2 nécessite l'utilisation de NaBH_4 et de Ni(II). Étant donné l'absence de publication sur les réductions d'imines acétyléniques, nous avons donc choisi d'utiliser d'abord un substrat modèle, l'imine acétylénique **95**, synthétisé à partir du 2-décyn-1-ol afin de déterminer si la réduction de l'alcyne serait plus rapide que celle l'imine (Schéma III-18).

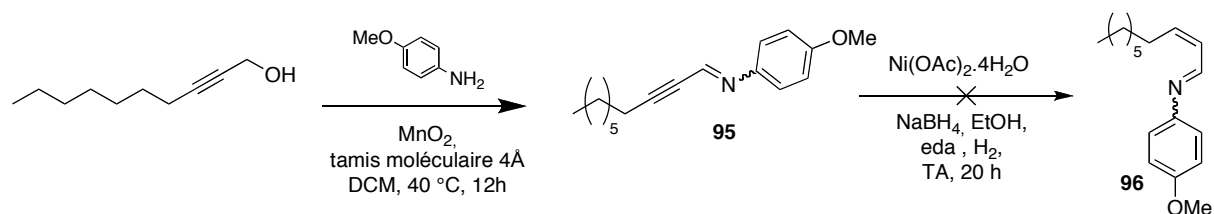


Schéma III-18 : Tentative de réduction d'imine acétylénique en présence de Ni-P2

Mais comme redouté, l'imine vinylique **96** n'est pas obtenue et la réduction de l'imine en amine est observée. La stratégie utilisée par Catherine Hulot n'est donc pas applicable pour la synthèse d'azafenestradiène.

III.1.2.2. Considérations bibliographiques

Plusieurs réductions douces sont décrites dans la littérature, mais du fait de la présence d'une imine (ou analogue) en alpha de la triple liaison, il est donc nécessaire de déterminer des conditions d'additions cis compatible avec la fonction imine ou ses analogues. Les imines sont des composés sensibles à la fois aux conditions de réductions puisqu'elles risquent d'être réduites en amines correspondantes mais aussi aux conditions acides, car dans ce cas elles peuvent être hydrolysées pour donner le dérivé carbonylé correspondant.

Par ailleurs, les imines étant des groupements électroattracteurs, elles favorisent l'électrocyclisation à six électrons π qui se fait généralement à haute température,¹⁰ c'est pourquoi il est aussi nécessaire de trouver des conditions de réduction à basse température ou TA.

De nombreux types de réduction sont d'ores et déjà à écarter, en particulier :

-l'utilisation d'hydrures comme NaBH_4 ,¹¹ NaBH_3CN ,¹² LiAlH_4 , ester de Hantsch¹³ ou l'hydrosilylation,^{14,15} qui sont connus pour réduire les imines en amines.

-de la même manière les hydrogénations en présence de métaux tels que le Ni le Pd, sont aussi des conditions d'accès aux amines à partir d'imine.

Très peu de réduction d'alcyne en alpha d'une imine (ou analogues) sont décrites dans la littérature et à ce jour seul trois publications en font l'objet.

En 1990 l'équipe de Ito décrit une réduction de l'alcyne en alpha de l'imine en présence de DibAl-H et de KF .¹⁶ Cette réduction a lieu en deux étapes, en présence de

Dibal-H, l'imine est réduite en amine correspondante, puis en présence de KF, l'isomérisation de l'amine propargylique en imine vinylique est observée. Bien que les conditions soient intéressantes elle ne sont pas applicables à notre substrat puisque le composé obtenu est de stéréochimie (E) (Schéma III-19).

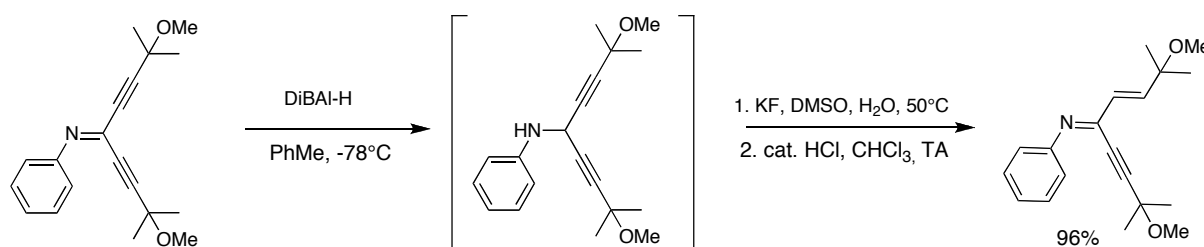


Schéma III-19 : Réduction d'imines acétylénique en présence de DiBAL-H/ KF

De la même manière, en 2010, l'équipe de Gong¹⁷ décrit l'addition d'amine primaire sur les trifluorimines acétyléniques, mais ce type d'addition est de type *trans* et conduit donc au dérivé vinylique avec la stéréochimie non désirée (Schéma III-20).

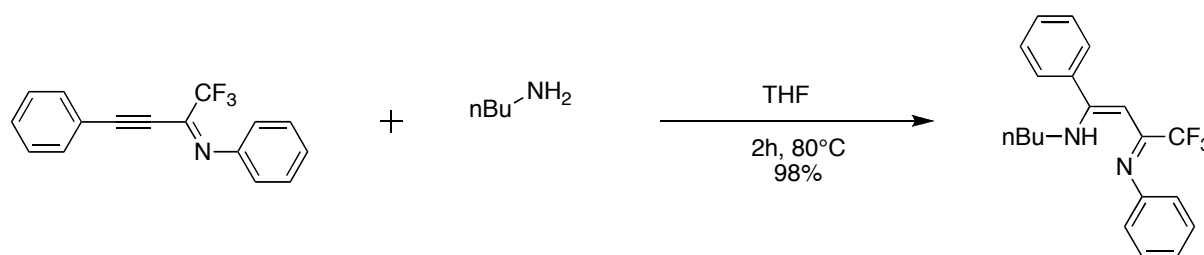


Schéma III-20 : Addition d'amine sur les imines acétyléniques

La même équipe a aussi décrit une cycloaddition [3+2] de Huisgen, toujours sur des trifluoroimines permettant d'accéder au triazole correspondant (Schéma III-21).¹⁸ Bien que cette réaction permette d'obtenir le composé d'addition en *cis*, le triazole est un composé aromatique. Réaliser l'azaélectrocyclisation 8π avec ce type de composé nécessiterait donc de détruire l'aromaticité, qui est généralement défavorable.

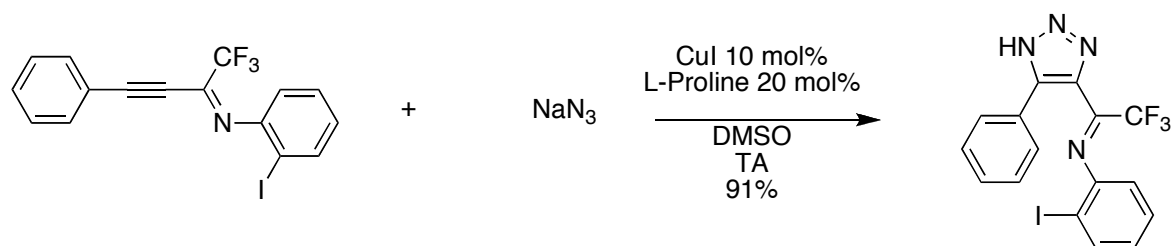


Schéma III-21 : Synthèse de triazole à partir d'imines acétyléniques

Les réductions d'imines acétyléniques étant peu décrites dans la littérature, nous nous sommes donc concentrés sur deux additions en particulier qui pourraient être compatibles avec la fonction imine :

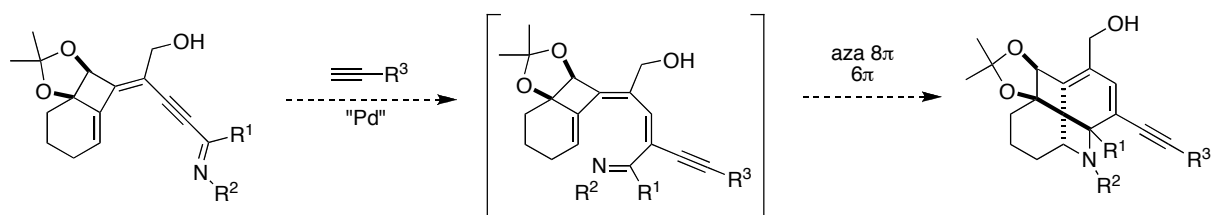
- l'alcynylation, décrite par Trost
- la réduction en présence de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$

III.1.2.3. Alcynylation

L'alcynylation est une addition d'un alcyne sur une liaison π . Cette réaction est souvent catalysée par des métaux de transition tels que le palladium ou le nickel. En particulier, les conditions décrites par Trost, c'est-à-dire l'utilisation de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et TPDMP dans le benzène, permettent d'obtenir des additions *cis* d'alcynes vrais sur des alcynes activés.

Les imines étant des analogues azotés des cétones, sont des groupements moins attracteurs que les cétones mais restent activants. C'est pourquoi, les imines acétyléniques peuvent être considérées comme des candidats à ce type d'alcynylation en choisissant bien l'alcyne donneur. En effet, d'après les travaux précédents du laboratoire et les travaux de Trost, nous choisirons donc d'utiliser des alcynes enrichis en électrons afin d'effectuer l'alcynylation.

Nous avons donc appliqué les conditions d'alcynylations aux azatriènes précédemment obtenus (Tableau III-5).



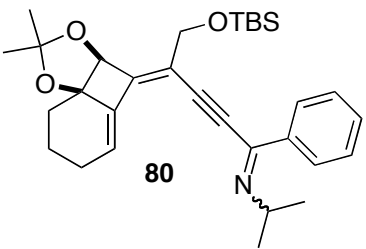
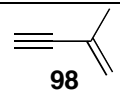
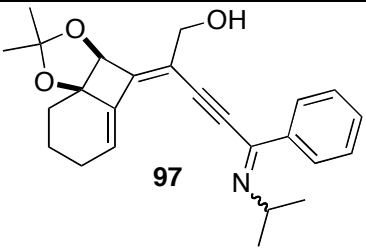
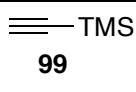
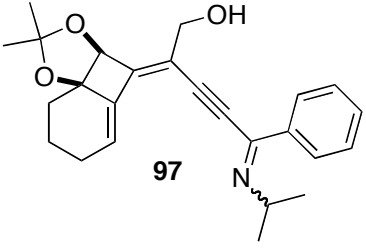
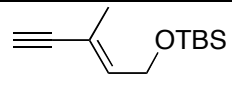
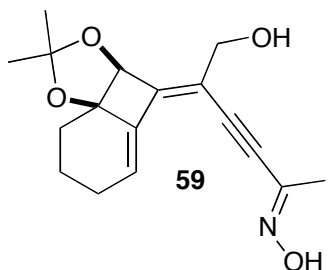
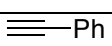
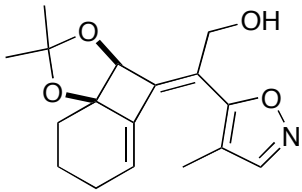
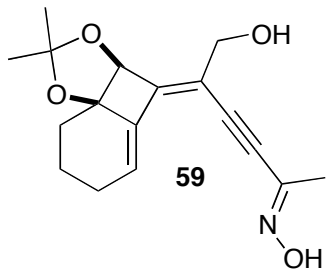
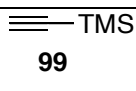
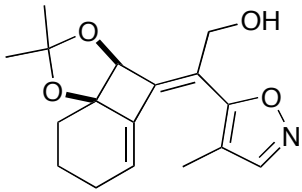
Entrée	Substrat	Conditions	Résultats
1	 <p>80</p>	 <p>98</p> <p>Pd(OAc)₂, PPh₃, <i>i</i>-Pr₂NH 20 min, 100°C 20 min, 130°C 20 min, 150°C</p>	80
2	 <p>97</p>	 <p>99</p> <p>Pd(OAc)₂, PPh₃, PhH 20 min, 100°C 2*20 min, 130°C</p>	97
3	 <p>97</p>	 <p>100</p> <p>Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, <i>i</i>-Pr₂NH 30 min, 100°C 10 min, 130°C</p>	97
5	 <p>59</p>	 <p>102</p> <p>Pd(OAc)₂, PPh₃, PhH 20 min, 100°C 20 min, 130°C 2*20 min, 150°C</p>	 <p>101 (30%)</p>
4	 <p>59</p>	 <p>99</p> <p>Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, <i>i</i>-Pr₂NH 30 min, 150°C</p>	 <p>101 (38%)</p>

Tableau III-5: Tentative d'alcynylation d'azatriényne

Dans le 1^{er} essai, en partant du triényne **80** où le groupement hydroxyle est protégé sous forme d'éther silylé, aucune réaction n'est observée. Le substrat initial est récupéré intact, nous nous sommes donc interrogé sur l'encombrement stérique lié au groupement tertbutysilyle qui pourrait empêcher l'alcynylation. C'est pourquoi, les essais 2 et 3 ont été effectués sur l'alcool libre **97** correspondant. Mais quelque soient les conditions réactionnelles ou l'alcyne donneur utilisé, aucune réaction n'est observée (entrée 2 et 3). Le substrat initial est récupéré intact. Dans le cas de l'utilisation de triméthylsilylacétylène **99**, l'alcynylation du triméthylsilylacétylène sur lui-même est observée, mettant donc en évidence que les conditions réactionnelles utilisées étaient donc favorables à une alcynylation mais que notre substrat ne l'était pas (entrée 2). En utilisant une oxime (entrée 4 et 5) à la place de l'imine, la réaction d'alcynylation n'est toujours pas observée, mais dans les conditions de température utilisées, une isomérisation de l'oxime conduit à l'isoxazole **101** par cyclisation palladocatalysée comme le décrit l'équipe de Müller (Schéma III-22).¹⁹

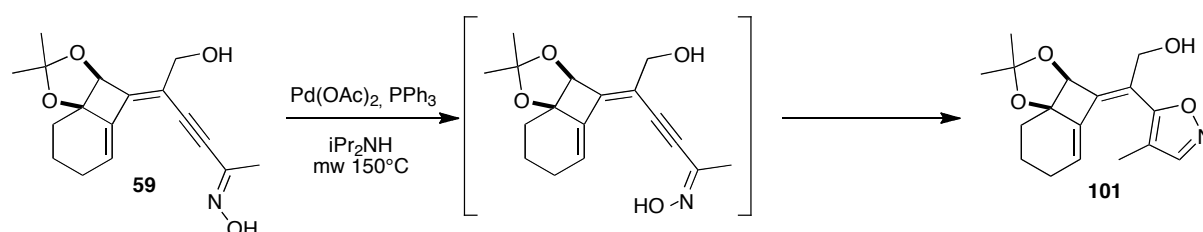
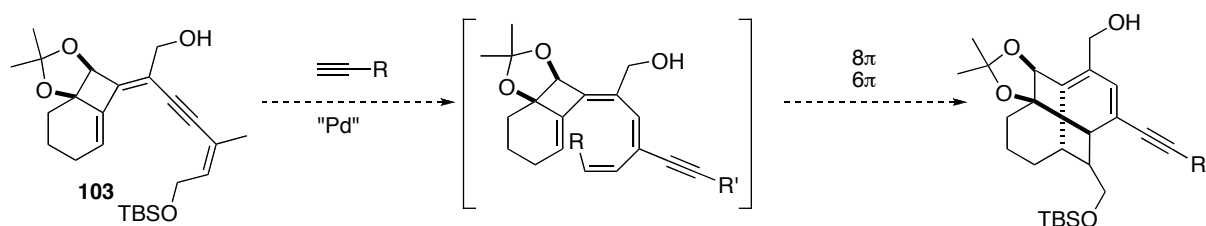


Schéma III-22 : Synthèse d'isoxazole

Les essais d'alcynylation n'ont donc pas abouti, quelque soit l'azatriényne dérivé d'imine ou d'oxime utilisé, la réaction désirée n'est pas observée et le substrat initial ou dans le cas des oximes, un isoxazole est généralement récupéré (Tableau III-5). Nous pouvons donc considérer que la présence de la double liaison carbone-azote ne favorise pas la réaction d'alcynylation. En effet, d'après les travaux de Trost ou de Gevorgyan,²⁰ cette réaction est efficace pour les arylalcynes, les ynones et les alkynoates. Les imines et les oximes sont des groupements attracteurs activant les alcynes de la même manière que les cétones ou les esters. Toutefois dans le cas des liaisons doubles carbone-azote, ce caractère attracteur est moins prononcé. La différence d'électronégativité entre le carbone et l'oxygène ($\chi_{\text{O}}=3,44$ et $\chi_{\text{C}}=2,55$) étant plus importante que celle entre le carbone et l'azote ($\chi_{\text{N}}=3,04$ et $\chi_{\text{C}}=2,55$), le caractère inductif attracteur de la liaison carbone-oxygène est plus prononcé que celui de la liaison carbone-azote. De plus dans le cas des oximes, la présence de l'hydroxyle (qui a un caractère inductif attracteur et mésomère donneur) atténue d'autant plus ce caractère inductif attracteur.

Lors de la synthèse de fenestradiènes par Mélanie Charpenay, on observe toutefois une alcynylation du triényne où l'alcyne interne n'est pas un alcyne activé. Dans ce cas, l'alcynylation n'est observée que dans le cas d'une réaction « one-pot » c'est-à-dire que l'alcynylation est réalisée directement à la suite de la réaction de la cyclocarbopalladation suivie du couplage de Sonogashira dans le même milieu réactionnel. En effet, différentes tentatives d'alcynylation du triényne isolé ont été effectuées mais aucune réaction n'est observée. Le substrat initial est toujours récupéré même lorsque le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à 130°C (Tableau III-6).



Entrée	Alcyne donneur	Conditions	Résultats
1	 100	10mol% Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , PhH 20 min 100°C 20 min 130°C	103
2	 100	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ CuI, iPr ₂ NH 20 min 100°C 20 min 130°C	103
3	 98	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ CuI, iPr ₂ NH 20 min 100°C	103

Tableau III-6 : Tentative de synthèse de fenestradiènes à partir de triényne

La réaction d'alcynylation sur les alcynes peu ou non activés (ényne ou imine acétylénique : schéma II-29), peut se faire à la suite de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie du couplage de Sonogashira. Dans le cas des énynes, cette réaction est réalisable car les énynes sont à leur tour de bons alcynes donneurs et peuvent donc effectuer une alcynylation, tandis que les imines acétyléniques sont de mauvais alcynes donneurs.

La réaction d'alcynylation, nécessite un alcyne accepteur suffisamment activé ce qui n'est pas le cas des imines et oximes acétyléniques. Mais, il aurait été intéressant d'appliquer les conditions d'alcynylation à des imines électroniquement appauvries tels que les cyanoimines ou les tosylimines, mais comme décrit dans le paragraphe précédent la synthèse d'azatriènes comportant ces groupements n'a pas abouti.

III.1.2.4. Réduction en présence de formiate de triéthylamine

En 1993, l'équipe de Sato décrit une réduction *cis* de dérivés acétyléniques palladocatalysée en utilisant le formiate de triéthylamine comme donneur d'hydrogène.²¹ Les auteurs décrivent alors une nouvelle réduction douce permettant d'obtenir sélectivement des alcènes (*Z*) avec d'excellents rendements, applicables aussi bien aux alcynes dissymétriques qu'aux alcynes activés (Schéma III-23).

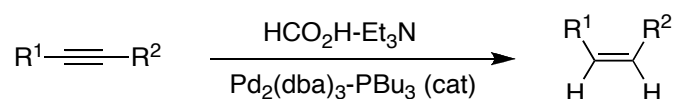


Schéma III-23 : Réduction d'alcynes en présence de formiate de triéthylamine

En présence de Pd(0), l'acide formique joue le rôle de donneur d'hydrogène en *cis*-additionnant d'abord le proton acide puis l'hydrure (Schéma III-24).

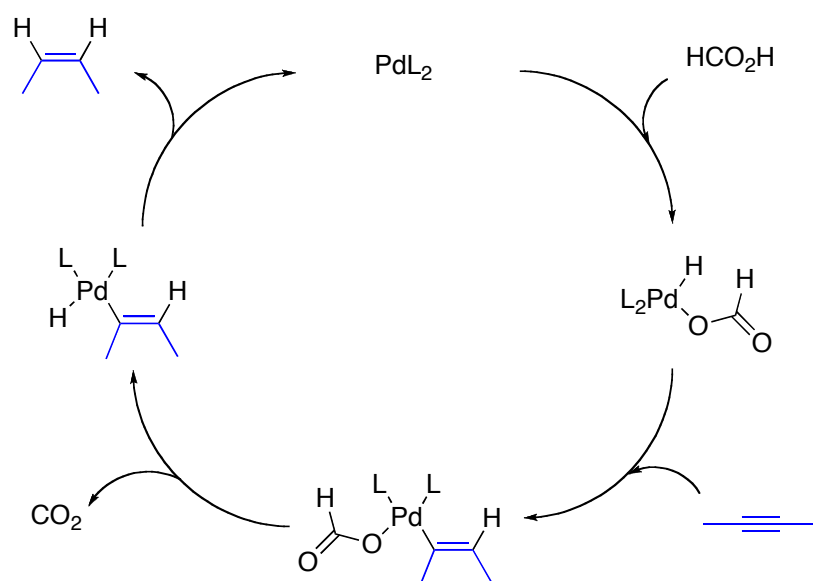
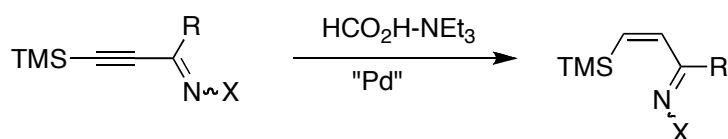


Schéma III-24 : Mécanisme de réduction d'alcyne en présence de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$

Par la suite l'équipe d'Elsevier²² a repris les travaux de Sato, en remplaçant les ligands phosphines du palladium par des ligands carbènes. Ainsi ils ont pu accroître considérablement à la fois les rendements et la sélectivité de la réaction. Toutefois, lors de l'application de ces conditions aux alcynes activés, tels que les alkynoates ou les cétones acétyléniques, une baisse de la sélectivité est observée. D'après les auteurs, la réduction a bien lieu en *cis* mais les produits obtenus ici les acrylates ou les énones s'isomérisent dans le milieu réactionnel.

Les conditions de cette réduction étant neutres et douces, nous avons choisi de les appliquer aux azatriénynes en utilisant les conditions de Sato qui elles n'induisent pas d'isomérisation des produits obtenus. Il a été d'abord nécessaire de mettre au point les conditions réactionnelles sur des substrats modèles tels que les alcynes silylés initialement synthétisés, en particulier les imines, les oximes et les tosylamines acétyléniques (Tableau III-7).



Entrée	Substrat	Conditions	Produit attendu	Résultat
1	 50-(Z)	3 éq. HCO ₂ H/NEt ₃ 5mol% Pd(PPh ₃) ₄ THF, 40°C, 5 h	 104	50-(Z)
2	 50-(Z)	2éq. HCO ₂ H/NEt ₃ 5mol% Pd ₂ dba ₃ , 20% <i>n</i> -Bu ₃ P THF, mw 20 min 60°C	 104	50-(Z)

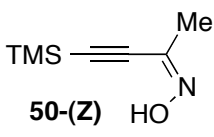
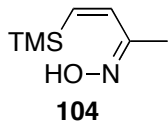
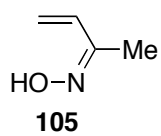
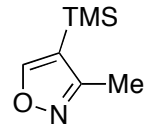
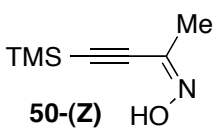
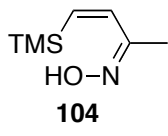
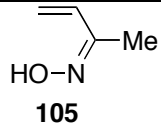
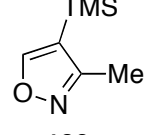
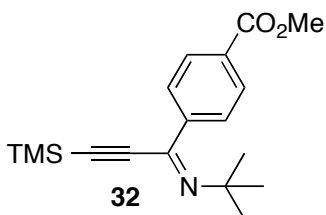
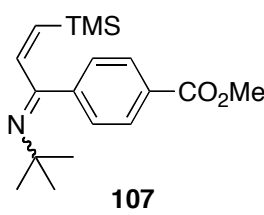
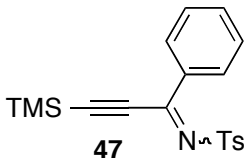
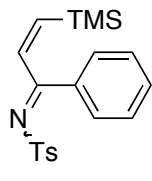
3	 <p>50-(Z)</p>	<p>3éq. HCO₂H/NEt₃ 5mol% Pd(PPh₃)₄, THF, mw 20 min 60°C 20 min 80°C 20 min 100°C 20 min 120°C</p>	 <p>104</p>	 <p>105</p>  <p>106</p> <p>105/106 : 1/1</p>
4	 <p>50-(Z)</p>	<p>2éq. HCO₂H/NEt₃ 5mol% Pd(PPh₃)₄ THF, mw 20 min 60°C, 30 min 80°C</p>	 <p>104</p>	 <p>105</p>  <p>106</p> <p>105/106 : 1/1</p>
5	 <p>32</p>	<p>3éq. HCO₂H/NEt₃ 5mol% Pd(PPh₃)₄, THF mw 20 min 80°C</p>	 <p>107</p>	<p>ynone 20 et dégradation</p>
6	 <p>47</p>	<p>3éq. HCO₂H/NEt₃ 5mol% Pd(PPh₃)₄ THF mw 20min 80°C</p>	 <p>108</p>	<p>Dégradation</p>

Tableau III-7: Réduction d'imines acétyléniques et analogues

Dans les conditions décrites dans la littérature, aucune réaction n'est observée dans le cas des oximes (essai 1 et 2). Nous avons ensuite appliqué ces conditions au micro-ondes et deux produits ont été obtenus (essai 3 et 4). Le composé **105** est issu de la désilylation de

l'alcyne suivi de la réduction de la triple liaison. Le composé **106** est issu d'une cyclisation pour former l'isoxazole. En effet, l'oxime utilisée est de configuration (Z) et cyclise donc facilement.²³ Ces conditions peuvent tout de même être utilisées car dans le cas de l'azatriényne **59**, l'isomère utilisé est de configuration (E) et les tentatives d'alcynylation ont montré que l'isoxazole ne se formait qu'à partir de 150°C (température nécessaire pour l'isomérisation de la liaison carbone-azote) (Tableau III-5-entrée 4 et 5).

Ces conditions sont ensuite appliquées pour la réduction de l'imine **32** et la tosylimine acétylénique **47** (entrée 5 et 6), mais ne permettent pas d'obtenir les résultats désirés. Dans le cas des imines, bien que le milieu soit neutre puisque l'acide formique et la triéthylamine sont introduits en mélange équimolaire, une hydrolyse de l'imine pour obtenir la cétone correspondante **20** est observée. Dans le cas des tosylamines, c'est une dégradation totale du substrat qui est obtenu. Comme nous l'avons remarqué lors des tentatives de désilylation, les tosylamines sont des composés extrêmement sensibles qui se dégradent facilement (schéma II-32).

Donc, d'après les essais effectués sur des substrats modèles la réduction palladocatalysée par le formiate de triéthylamine, n'est applicable qu'aux composés comportant une oxime. Nous l'avons appliqué au composé **59** précédemment synthétisé (Schéma III-25).

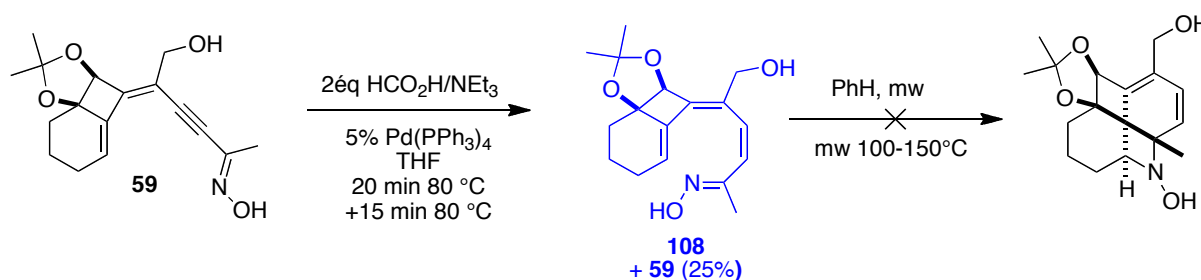


Schéma III-25 : Tentative de synthèse d'azafenestradiène

Dans les conditions précédemment décrites, la réduction a bien lieu, mais la conversion n'est pas totale, on récupère souvent une grande partie du substrat initial **59** en mélange inséparable avec le tétraène **108** (Tableau III-8).

Entrée	Conditions	Résultats
1	2 éq. HCO ₂ H/ NEt ₃ 20 min, 80°C 15 min, 80°C	50% 108 + 25% 59
2	3 éq. HCO ₂ H/ NEt ₃ 30 min, 80°C 20 min, 80°C	mélange 108 + 59 + produit secondaire
3	2 éq. HCO ₂ H/ NEt ₃ 20 min 100°C	mélange 108 + produit secondaire

Tableau III-8 : Réduction de l'azatriényne **59**

Ayant obtenu l'azatétrène **108**, nous avons tenté d'effectuer des azaélectrocyclisations. Quelque soit les températures à laquelle le substrat est chauffé (100°C à 150°C), l'azatétrène reste intacte.

Cet azatétrène semble très stable et l'azaélectrocyclisation, n'est donc pas applicable à ce composé. Pour comparaison, la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π avec des oximes nécessite des conditions de chauffage de 60 à 160°C alors que l'équivalent imine se fait à température ambiante.²⁴⁻²⁵

Les différentes tentatives de réduction d'imines acétyléniques en imines vinyliques, par alcynylation ou par réduction en présence de formiate de triéthylamine n'ont malheureusement pas conduit au résultats attendus. La réduction de Sato, nous a permis d'accéder à l'azatétrène **108** qui semble trop stable pour subir une électrocyclisation tandis que la réaction d'alcynylation s'est avérée totalement inefficace pour nos molécules.

III.2. Réduction de cétones acétyléniques

Du fait de la difficulté à réduire la triple liaison des azatriénynes avec les différentes méthodes proposées, nous envisageons une nouvelle stratégie qui consisterait à réduire la triple liaison avant la formation de l'imine. Dans le cas des cétones, nous envisageons donc de réduire la cétone acétylénique obtenue, selon le schéma réactionnel décrit Schéma III-12, en cis-énone pour ensuite former l'imine et ainsi obtenir l'azatétrène désiré qui pourra donc

subir les réactions d'électrocyclisations consécutives pour former les produits désirés (Schéma III-26).

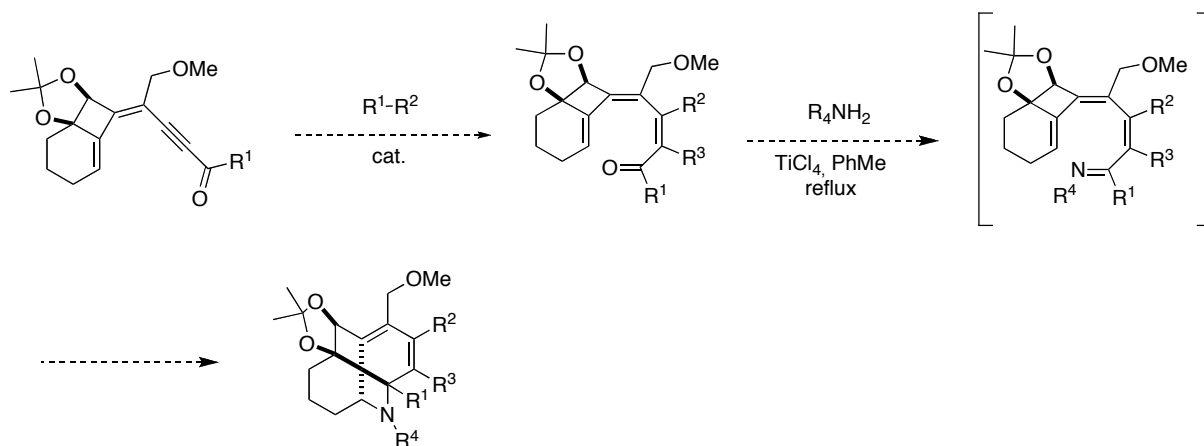


Schéma III-26: Stratégie de synthèse proposée

III.2.1. Considérations bibliographiques

Bien que les cétones soient des composés bien plus stables que les imines, elles restent sensibles à de nombreuses conditions de réduction comme les hydrures (NaBH_4 , LAH, BH_3 , Red-Al...),²⁶⁻²⁷ les hydrogénation en présence de certains métaux de transition,²⁸⁻²⁹ ou encore les lanthanides comme le samarium.³⁰⁻³¹ Dans le cas de la réduction de cétones acétyléniques, on remarque que la réduction de la cétone se fait à la même vitesse que celle de l'alcyne, c'est pourquoi on isole généralement l'alcool allylique.

En effet, l'équipe de Koide a mis en évidence, qu'en présence de NaBH_4 , les ynones sont totalement réduites en alcool allyliques correspondants (Schéma III-27).³²

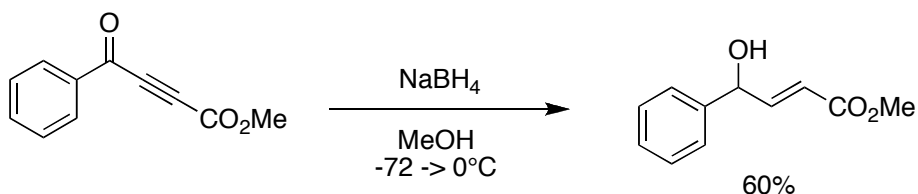


Schéma III-27: Réduction d'ynone en alcool allylique

Le LAH conduit au même résultat comme l'illustrent les travaux de Sabitha *et al.* lors de la synthèse du Herbarumin III (Schéma III-28).³³

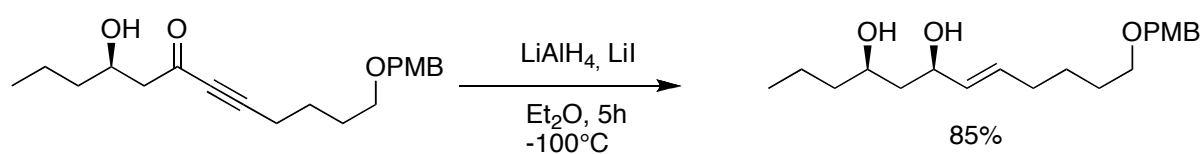


Schéma III-28: Réduction d'ynone par le LAH

De plus, comme pour les imines, la semi-hydrogénation en présence de Ni-P2 n'est donc pas applicable.

Le nombre de publications concernant la réduction d'ynones en énones est tout de même bien plus important que dans le cas des imines. Les méthodes de réduction d'alcynes activés sont généralement appliquées aux ynones, mais les sélectivités observées sont parfois médiocres. Quelques unes d'entre-elles seront présentées, bien qu'elles n'aient pas pu être toutes tentées.

En 2006, l'équipe de Mascareñas utilise la semi-hydrogénation en présence de palladium de Lindlar pour réduire les cétones acétyléniques en énones avec d'excellents rendements (Schéma III-29).³⁴

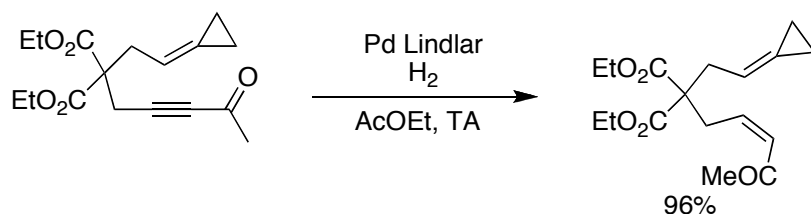
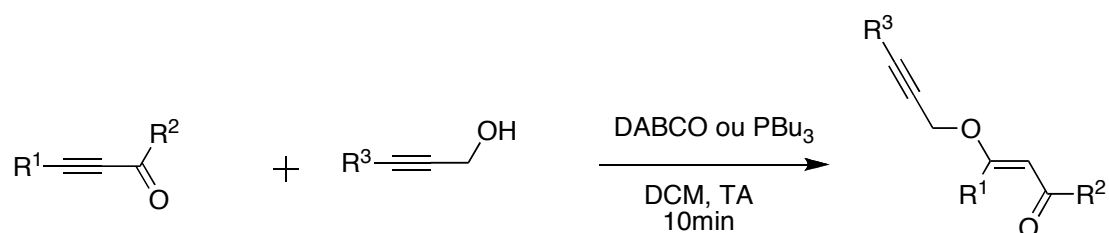
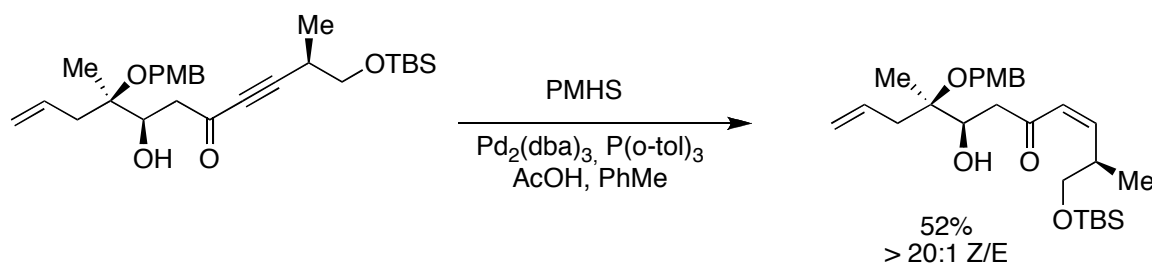


Schéma III-29 : Semi-hydrogénation de cétones acétyléniques en présence de Pd Lindlar

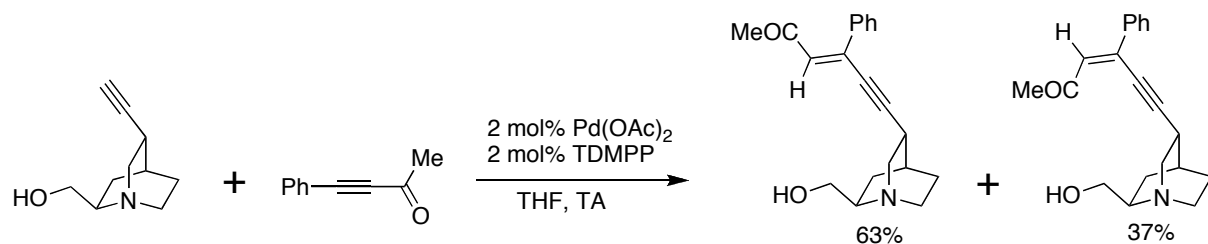
En 2010, lors de la synthèse de furanne polysubstitué, l'équipe de Jiang décrit l'addition *cis*-organocatalysée d'alcool propargylique sur les cétones acétyléniques (Schéma III-30). Les auteurs décrivent une addition de Michaël totalement régio- et stéréosélective.^{35, 36} Cette addition est intéressante et applicable à notre substrat.

**Schéma III-30** : Addition d'alcool propargylique sur les yrones

En 2009, lors de la synthèse totale du (-)-Ushikulide A, l'équipe de Trost décrit la réduction sélective palladocatalysée d'une ynone en énone correspondante en présence de PMHS (Schéma III-31).³⁷ Dans ces conditions, les auteurs obtiennent une bonne sélectivité.

**Schéma III-31** : Hydrogénation d'ynones

En 2009, l'équipe de Tötös décrit une application de l'alcynylation de Trost, aux alcynes activés et observe une stéréosélectivité médiocre dans le cas des yrones (Schéma III-32).³⁸ En effet, contrairement aux propynoate où la stéréosélectivité est totale, dans le cas des cétones acétyléniques, il obtient un mélange 63/37 : cis/trans.

**Schéma III-32** : Alcynylation de cétones acétyléniques

En 2009, l'équipe de Arai décrit la synthèse de α -bromo- β -cyano énone, par bromocyanation de cétones catalysée par le Ni(cod)₂ (Schéma III-33).³⁹ La réaction a lieu en deux étapes « one-pot », avec d'excellents rendements. On procède d'abord à l'addition de cyanure de triméthylsilyle suivie d'une bromation en présence de N-bromosuccinimide.

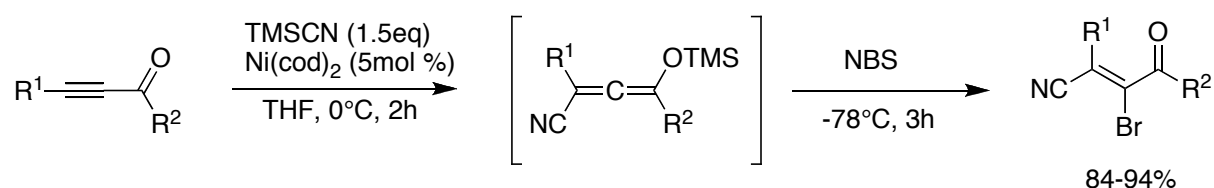


Schéma III-33 : Bromocyanation de cétones acétyléniques

En 2008, Yamamoto et ses collaborateurs ont décrit l'addition d'acide boronique sur les alcynes activés en utilisant une catalyse au cuivre (Schéma III-34).⁴⁰ Une nouvelle fois, contrairement aux esters acétyléniques où la sélectivité est totale, dans le cas des cétones acétyléniques, on observe un mélange des deux isomères (E) et (Z).

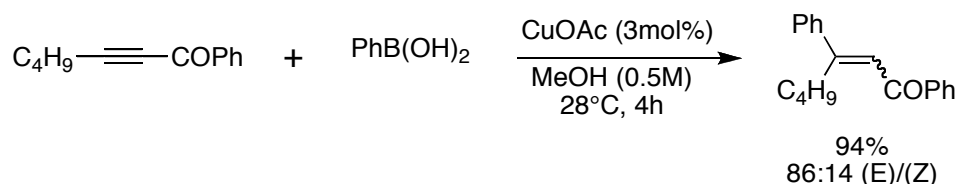
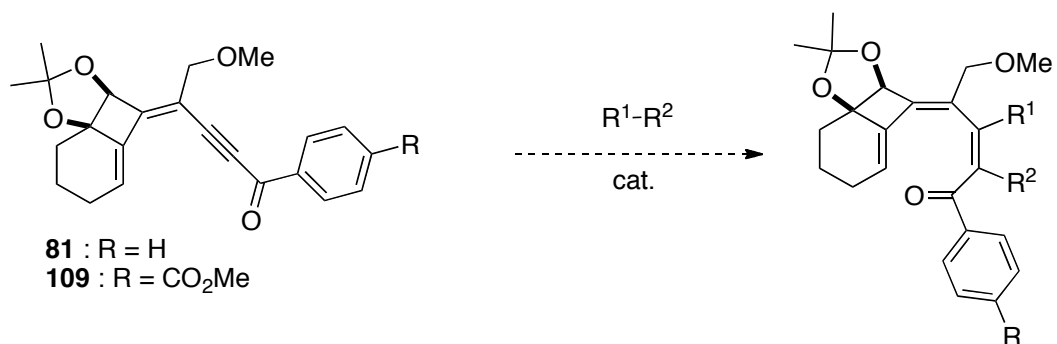


Schéma III-34 : Addition d'acide boronique sur les ynone

Comme le montre la littérature, la réduction de cétones acétyléniques en énone correspondantes se fait généralement avec des sélectivités partielles. Nous avons donc choisi, d'appliquer les conditions de réaction donnant une stéréosélectivité totale comme la semi-hydrogénation en présence de Palladium de Lindlar ou la bromocyanation.

III.2.2. Réductions d'ynones en énone

Il est donc d'abord nécessaire de mettre au point les conditions de formation de l'énone à partir de la cétone acétylénique **109** formée en quelques étapes en utilisant la réaction de cyclocarbopalladation (Tableau III-9).



Entrée	Conditions	Produit attendu	Résultat
1	Pd lindlar quinoléine H ₂ 1 bar MeOH 5h	<p>110</p>	109
2	Pd lindlar Hexène/AcOEt H ₂ 1 bar	<p>110</p>	109
3	HCO ₂ H/ NEt ₃ Pd(PPh ₃) ₄ , mw THF 20 min 90°C 10 min 100°C	<p>110</p>	110 (50%) mélange 1/1 : (Z)/(E)

4	\equiv -TMS Pd(OAc) ₂ , TMDPP, PhH 6h TA mw, 20 min 60°C 20 min 80°C 20 min 100°C	<p>111</p>	109
5	\equiv -TMS Pd(OAc) ₂ , CuI, PPh ₃ , iPr ₂ NH mw 1h à 60°C	<p>111</p>	3 produits + 109 les 4 produits ont le même Rf
6	\equiv -TMS Pd(OAc) ₂ , CuI, PPh ₃ , iPr ₂ NH mw 20 min à 100°C	<p>112a</p>	<p>112b (22%)</p>
7	$\text{Br}-\equiv-\text{Ph}$ 113 Pd(OAc) ₂ , ACN 24h à 30°C	<p>114</p>	RMN brut OK Dégradation sur colonne
8	1. TMS-CN, 2. NBS Ni(cod) ₂ , THF 2h à 0°C 3h à -78°C	<p>115</p>	109

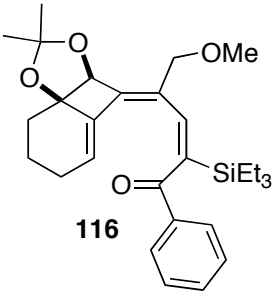
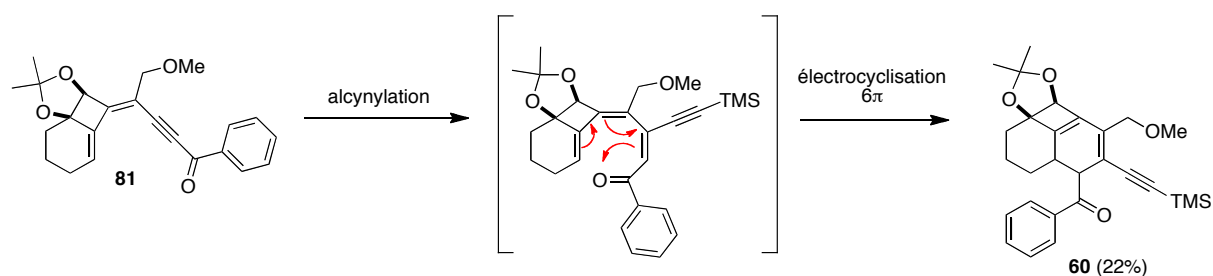
9	Et ₃ SiH, PtCl ₂ PhMe	 <p style="text-align: center;">116</p>	Mélange des 4 régioisomères
---	--	---	--------------------------------

Tableau III-9: Réduction d'ynones en énones

Dans le cas de l'essai 1, les conditions habituelles de réduction en présence de Pd lindlar³⁴ ne permettent pas d'obtenir le produit désiré. Même avec des temps de réaction longs, le substrat initial est récupéré intact. De la même manière pour l'essai 2, en utilisant l'hexène comme co-solvant et poison à la place de la quinoléine, nous observons le même résultat.⁴¹

Dans le cas de l'essai 3, l'utilisation du formiate de triéthylamine en présence de Pd(0), conduit au composé désiré **110** avec des rendements modestes et en mélange équimolaire des produits Z/E.²¹⁻²² En effet d'après Sato, la réduction des alcynes activés en présence de formiate de triéthylamine a généralement lieu avec des sélectivité cis/trans médiocre. Il en est de même avec les conditions mises au point par Elsevier en présence de carbène. D'après les auteurs, cette sélectivité est due à une isomérisation probable de l'énone Z en isomère E durant la réaction du fait des conditions de température.

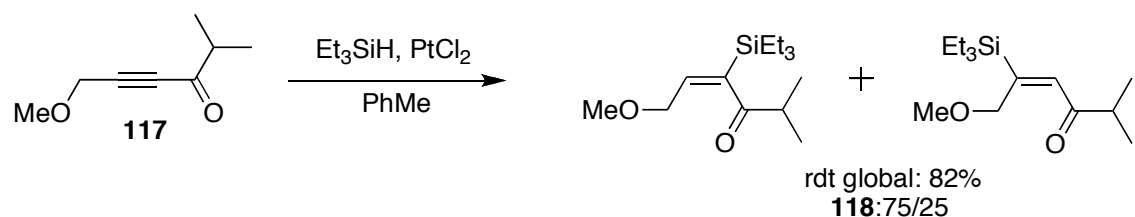
Les tentatives d'alcynylation dans les conditions de Trost ou dans les conditions mises au point au laboratoire ne permettent pas non plus, d'obtenir les produits désirés **111** (entrée 4, 5 et 6). Dans les conditions de Trost aucune réaction n'a lieu (entrée 4) tandis qu'en utilisant les conditions appliquées du laboratoire en chauffant 1h à 60°C (entrée 5), la formation des différents stéréoisomères de position est observée et ils ne sont pas séparables par chromatographie. Lorsque le chauffage au micro-onde est réalisé pendant 20 min à 100°C, dans les conditions mises au point au laboratoire, la formation d'un produit **112** issu de l'alcynylation suivi d'une électrocyclisation à six électrons π est observée (Schéma III-35). Comme nous l'avons précisé auparavant, des conditions de réductions à hautes températures peuvent conduire à une électrocyclisation. En effet, les conditions de température et la présence de la cétone, qui est un groupement électroattracteur favorisent l'électrocyclisation à six électrons π .



La tentative de bromoalcynylation⁴² n'a pas permis d'obtenir le produit désiré **114**. Dans ce cas, d'après la RMN ¹H du brut, la formation d'un nouveau produit qui semble correspondre au produit attendu est observé, toutefois celui-ci se dégrade lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice (entrée 7).

La tentative de bromocyanation catalysée par le Ni(cod)₂³⁹ n'a pas non plus permis d'obtenir le bromo-cyano enone désirée. Aucune réaction n'est observée et le substrat initial est récupéré (entrée 8). Dans cette réaction, le Ni(cod)₂ est à remettre en question. Le Ni(cod)₂ est décrit comme une poudre jaune vif mais lors de son utilisation pour la bromocyanation ce dernier était un solide noir. Toutefois, nous n'avons pas eu l'occasion de renouveler la tentative avec un échantillon différent de catalyseur.

Contrairement à la description de Ferreira⁴³ et aux résultats obtenus pour des substrats simples, l'hydrosilylation catalysée au platine appliquée à notre substrat n'est pas sélective. Nous avons d'abord appliqué les conditions d'hydrosilylation à un substrat simple : l'ynone **117**, qui nous a permis d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisants puisque la formation des deux isomères de position **118**, issus de la *cis* addition, est observée avec majoritairement une silylation en α du carbonyle (Schéma III-36). En effet d'après les auteurs, l'hydrosilylation d'une ynone substituée par un groupement hydroxyméthyle protégé conduit généralement à une régiosélectivité moyenne.



Les auteurs décrivent cette addition avec des cétones substituées par des groupements alkyles à la fois sur le carbonyle et sur l'alcyne. L'application des mêmes conditions de réaction au composé **109** a conduit à un mélange de stéréo- et de régioisomères. La présence d'un groupement aromatique sur le carbonyle, ainsi qu'une double liaison sur l'alcyne, a sûrement modifié la sélectivité de la réaction (Schéma III-37).

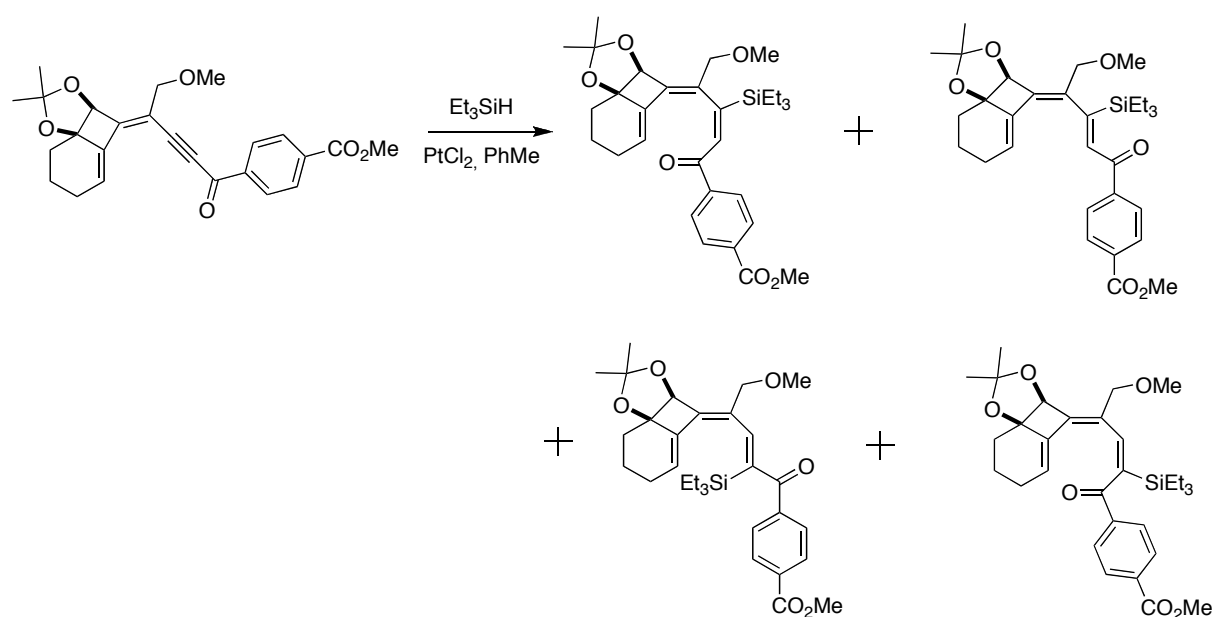


Schéma III-37 : Synthèse des oxotétrènes par hydrosilylation

De la même manière, nous avons appliqué les conditions décrites par Eaton et ses collaborateurs sur la *cis* addition de méthanol sur les ynone en présence de K₂CO₃.⁴⁴ Dans ce cas une dégradation totale du substrat modèle **117** est observée (Schéma III-38).

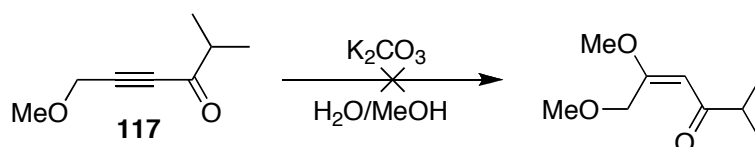


Schéma III-38 : Tentative d'addition de MeOH sur les ynone

De plus, Müller et ses collaborateurs décrivent la synthèse de céto-énamines en deux étapes « one-pot » à partir d'alcyne vrais.⁴⁵ Cette méthode est particulièrement intéressante pour l'application à notre substrat, car elle permettrait à la fois d'accéder à la *cis*-énone **118**

desirée et aussi d'obtenir un gain d'étape, puisqu'il ne serait alors plus nécessaire d'isoler la cétone acétylénique intermédiaire (Schéma III-39).

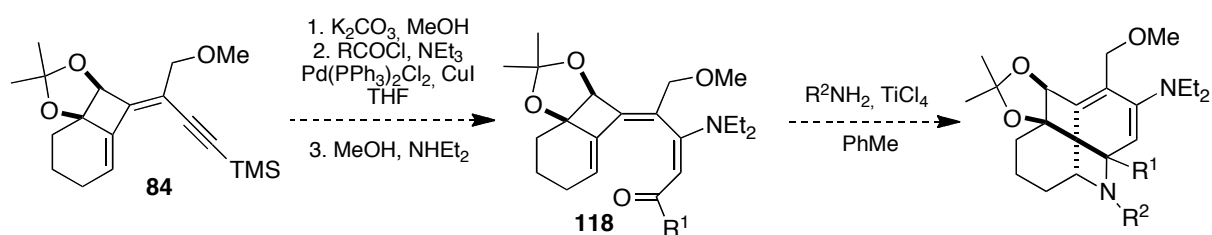


Schéma III-39 : Proposition de synthèse d'azafenestradiène

Afin d'étudier, la faisabilité de la réaction nous avons donc appliqué les conditions décrites par les auteurs au phénylacétylène et au chlorure d'isobutyle. Mais celles-ci ne nous permettent pas d'obtenir le produit désiré (Schéma III-40). La formation de la cétone acétylénique intermédiaire **119** est bien observée, mais l'addition de diéthylamine ne l'est pas.

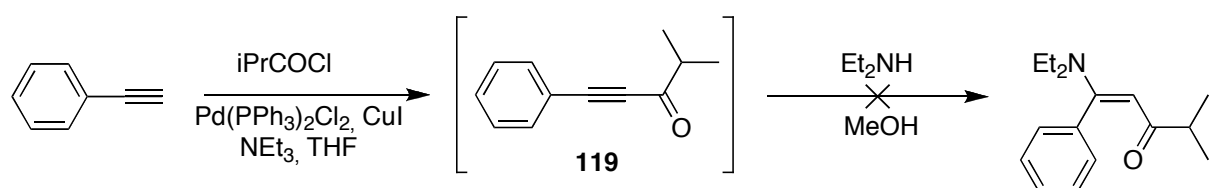


Schéma III-40 : Tentative de synthèse de céto-enamines

Les différentes conditions de *cis* addition, n'ont pas permis d'obtenir sélectivement le produit désiré. On observe souvent la formation des différents isomères de position et de stéréochimie dans des proportions généralement équivalentes, et non-séparable par chromatographie. Seule la réduction palladocatalysée, en présence de formiate de triéthylamine, permet d'obtenir uniquement deux stéréoisomères en proportion équimolaire toujours inséparable par chromatographie.

III.2.3. Tentative d'imination d'oxotétrène

Bien que les deux oxotétrènes **110** obtenus ne soient pas séparables par chromatographie, nous avons choisi tout de même d'appliquer les conditions d'imination. En effet, les deux stéréoisomères peuvent réagir pour former l'azatétrène et seul l'isomère *cis* pourrait subir les électrocyclisations consécutives (Schéma III-41). Ainsi, chacun des

isomères conduirait à des produits de structures différents : l'isomère *cis* donnerait l'azafenestradiène **120** tandis que l'isomère *trans* conduirait au composé **121**. Les deux produits seraient probablement séparables par chromatographie.

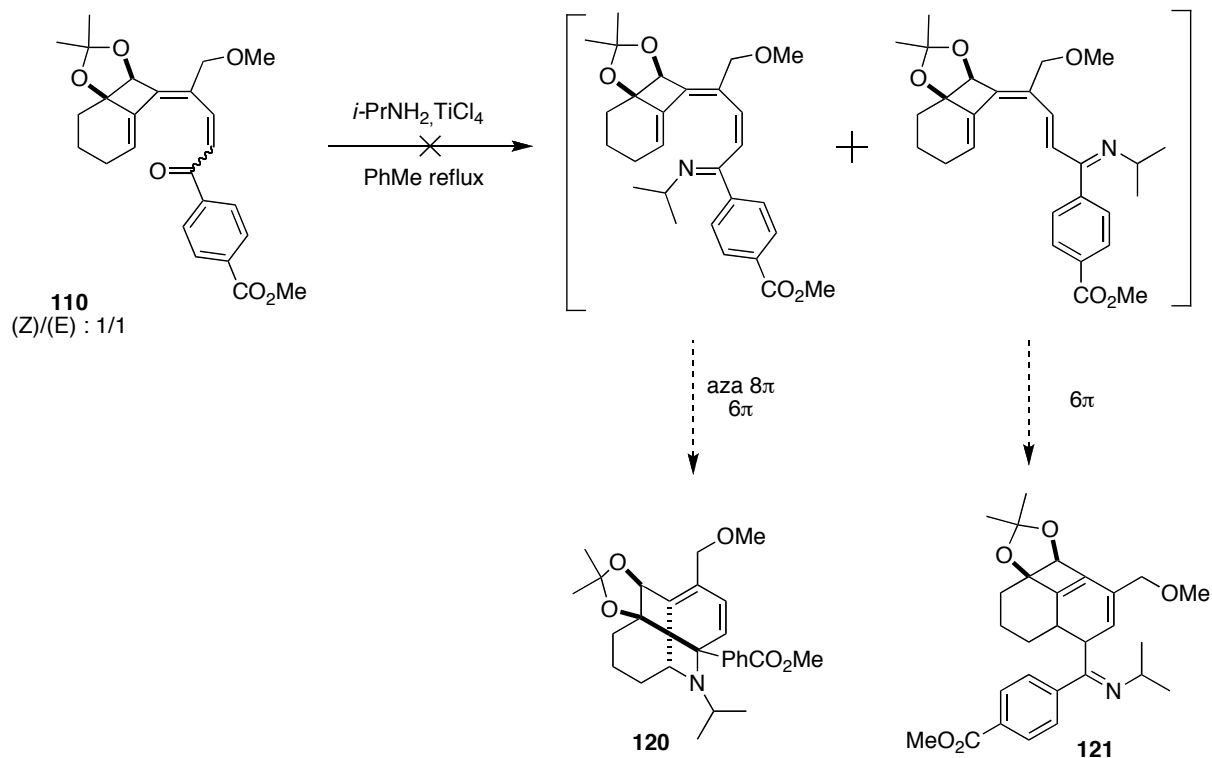


Schéma III-41 : Tentative d'imination des oxotétraènes

L'oxotétraène **110** obtenu étant un dérivé cétonique, comme nous l'avons montré précédemment la synthèse de la cétimine correspondante nécessite des conditions dures. Dans les conditions habituelles de synthèse des imines en présence de TiCl_4 , une dégradation totale du substrat initial est observée.

Bien que les cétones acétyléniques soient des composés bien plus stables que les imines acétyléniques, les différentes tentatives de réductions sélectives de la triple liaison n'ont pas abouti. Dans les cas où l'addition a bien lieu, on observe la formation de nombreux isomères qui sont inséparables par chromatographie.

Nous avons donc choisi de réduire la triple liaison avant la formation du carbonyle, en utilisant l'alcool propargylique correspondant.

III.3. Réduction d'alcool propargylique

III.3.1. Considérations bibliographiques

Contrairement aux imines ou aux cétones acétyleniques, les alcools propargyliques sont des composés ne présentant aucune contrainte pour les semi-hydrogénations. Par ailleurs de très nombreuses réductions d'alcool propargyliques sont décrites dans la littérature.

La semi-hydrogénation en présence de palladium de Lindlar, reste la réaction la plus souvent utilisée conduisant à la fois à de bons rendements et à une stéréosélectivité totale, comme l'illustrent les travaux de Shibasaki (Schéma III-42),⁴⁶ de Nakazono⁴⁷ ou de Brunton.⁴⁸

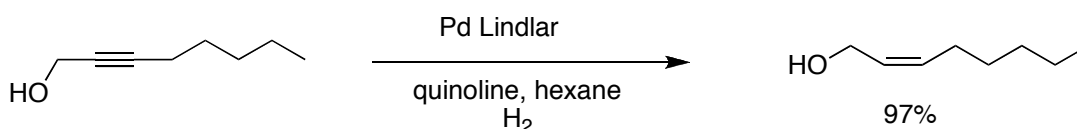


Schéma III-42 : Réduction d'alcool propargylique

La semi-hydrogénation en présence de Ni-P2 est également souvent utilisée et comme le Pd Lindlar, elle conduit à de très bons rendements avec une stéréosélectivité totale comme l'illustre les travaux de Harmata (Schéma III-43),⁴⁹ Krishna⁵⁰ ou Charrette.⁵¹

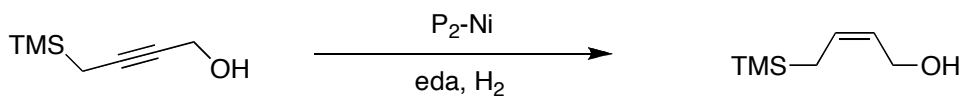


Schéma III-43 : Réduction d'alcool propargylique en présence de Ni-P2

La réduction de la triple liaison du composé **122** permettrait d'obtenir le triène **123**. Ce dernier peut alors être transformé en azatétrène correspondant, dans les conditions décrites par Taylor,⁶ qui est l'intermédiaire clé des azafenestradiènes désirés (Schéma III-44).

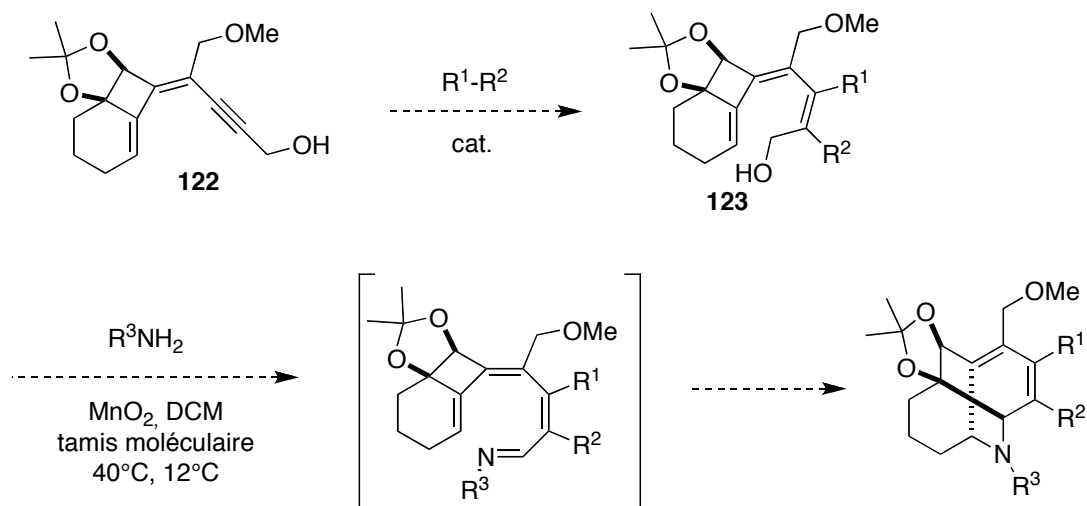


Schéma III-44 : Proposition de synthèse d'azafenestradiène à partir de diène-ynol

Comme précédemment, la réduction de l'alcyne devra se faire à basse température car la formation du triène conjugué **123** peut être suivie d'une réaction d'électrocyclisation à six électrons π conduisant au composé **124** (Schéma III-45).

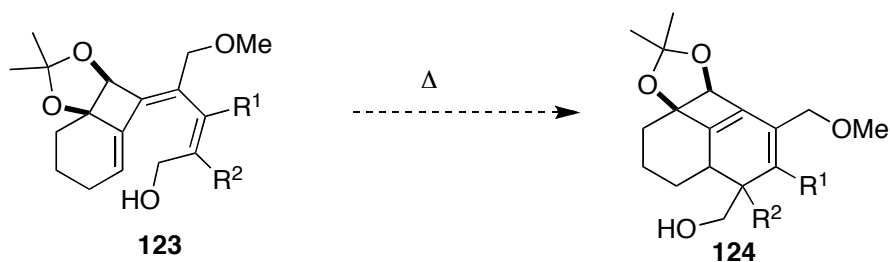
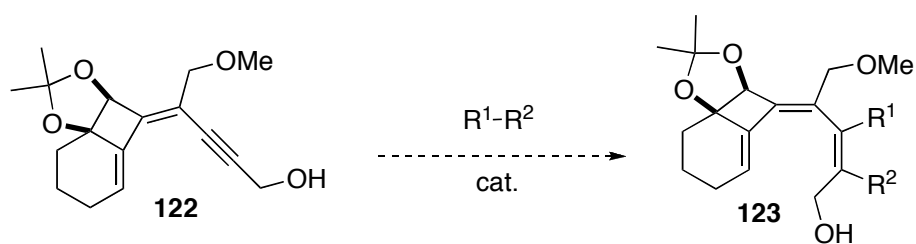
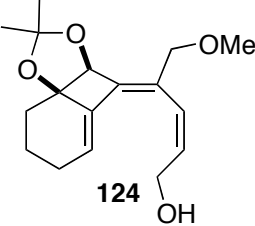
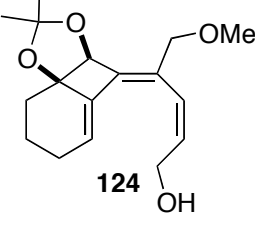
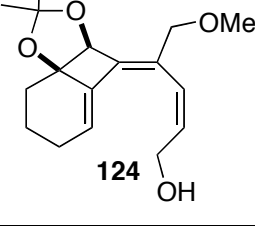
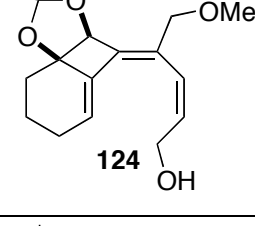
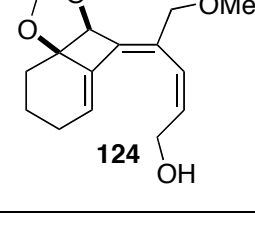
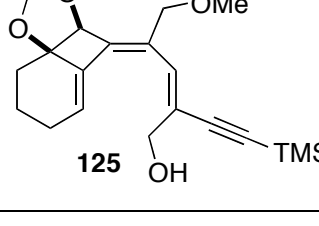


Schéma III-45 : Réaction d'électrocyclisation 6π

III.3.2. Réductions d'alcool propargylique

Il est donc d'abord nécessaire de mettre au point les conditions de réductions de l'alcool propargylique **122** (Tableau III-10).



Entrée	Conditions	Produit attendu	Résultat
1	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O, NaBH ₄ , eda, EtOH, H ₂ , 16 h à TA	 124	Dégradation
2	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O, NaBH ₄ , eda, EtOH, H ₂ , 6h à TA	 124	Dégradation
3	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O, NaBH ₄ , eda, EtOH, H ₂ , 2h à TA	 124	122
4	NiCl ₂ , NaBH ₄ EtOH/MeOH H ₂ , 4h à 0°C	 124	122
5	HCO ₂ H/NEt ₃ Pd(PPh ₃) ₄ THF, mw 20 min 90°C 10 min 100°C	 124	122
6	≡-TMS Pd(OAc) ₂ , CuI, PPh ₃ , iPrNH ₂ mw 20 min à 80°C	 125	122

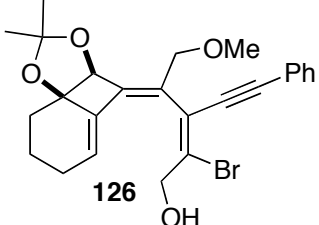
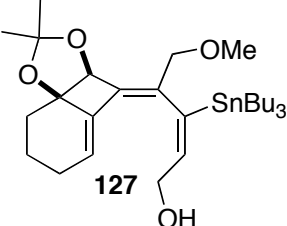
7	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ $\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{ACN}$ 30h à 30°C	 126	RMN brut ok dégradation sur colonne
8	Bu_3SnH $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ THF 5h TA	 127	127 (20% du mélange des 2 régiosomères) + 122 (25%)

Tableau III-10 : Tentative de réduction d'alcool propargylique **122**

Les conditions de semi-hydrogénation en présence de Ni-P₂ utilisées par Catherine HULOT durant son doctorat conduisent à des dégradations pour des temps réactionnels supérieurs à 5h tandis que pour un temps de réaction court 2h, le substrat initial **122** est récupéré (entrée 1, 2 et 3). De même, à basse température une semi-hydrogénation en présence de NiCl₂/NaBH₄ conduit elle aussi au substrat initial intact (entrée 4).

L'utilisation du formiate de triéthylamine en présence de palladium s'avère inefficace puisque le substrat initial est récupéré intact (entrée 5).²¹ Cette absence de réaction ne peut pas s'expliquer par les contraintes stériques du substrat puisque dans le cas des cétones acétyléniques la réaction a bien lieu (Tableau III-9-entrée 3). Par ailleurs, la présence de l'alcool propargylique ne devrait poser aucun problème, en effet, les auteurs décrivent la réduction du 2-octyn-1-ol en (Z)-2-octèn-1-ol avec d'excellents rendements.

De la même manière, la réaction d'alcylation, s'avère à son tour totalement inefficace, le substrat initial **122** est totalement récupéré (entrée 6). Les alcools propargyliques n'étant pas des alcynes activés, l'alcylation de ces composés requiert des conditions plus dures de températures ainsi que des ligands phosphines différents, comme le décrit l'équipe de Tsukada,⁵² qui sont alors incompatibles avec notre substrat puisqu'elle induirait une réaction d'électrocyclisation à six électrons π.

L'utilisation de la bromoalcylation conduit à la formation d'un produit qui pourrait correspondre au composé désiré **126** d'après la RMN ¹H du brut réactionnel mais celui se dégrade mais celui-ci se dégrade lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice normale ou traitée avec 5% de Et₃N (entrée 7).

Contrairement aux résultats que décrit l'équipe d'Alami pour la réaction d'hydrostannylation des ényols regiocontrôlée (Schéma III-46),⁵³ l'hydrostannylation de notre

alcool propargylique **122** conduit à un mélange 1/1 des régioisomères avec de faibles rendements (entrée 8). En effet, la polysubstitution de notre substrat a probablement défavorisé le contrôle de la régiosélectivité.

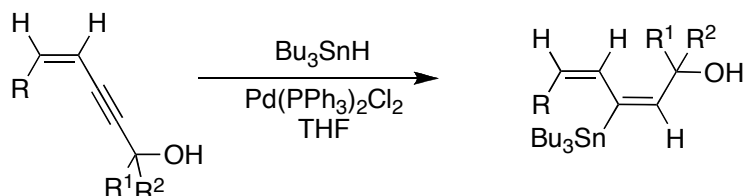


Schéma III-46 : Réduction d'enyne

L'ensemble des conditions réactionnelles appliquées à la réduction de l'alcool propargylique n'a pas permis d'accéder aux composés désirés. Aucune réaction n'est observée même avec des temps de réaction importants. Dans le cas de l'alcynylation ou de la réduction de Sato, l'augmentation de température n'a pas non plus permis d'accéder aux composés désirés.

III.4. Couplage de stille avec des oxodiènes/ azadiène stannylés

L'ensemble des tentatives de réduction de l'alcyne en présence d'imines, de cétones ou tout simplement de groupement hydroxyle n'a pas permis d'accéder aux composés désirés. Nous avons donc choisi, d'introduire directement la double liaison lors de la réaction de cyclocarbopalladation. Nous nous sommes donc inspirés des travaux de thèse de Bahaa Salem qui a synthétisé des cyclooctatriènes à partir de diènes stannylés (Schéma III-47).

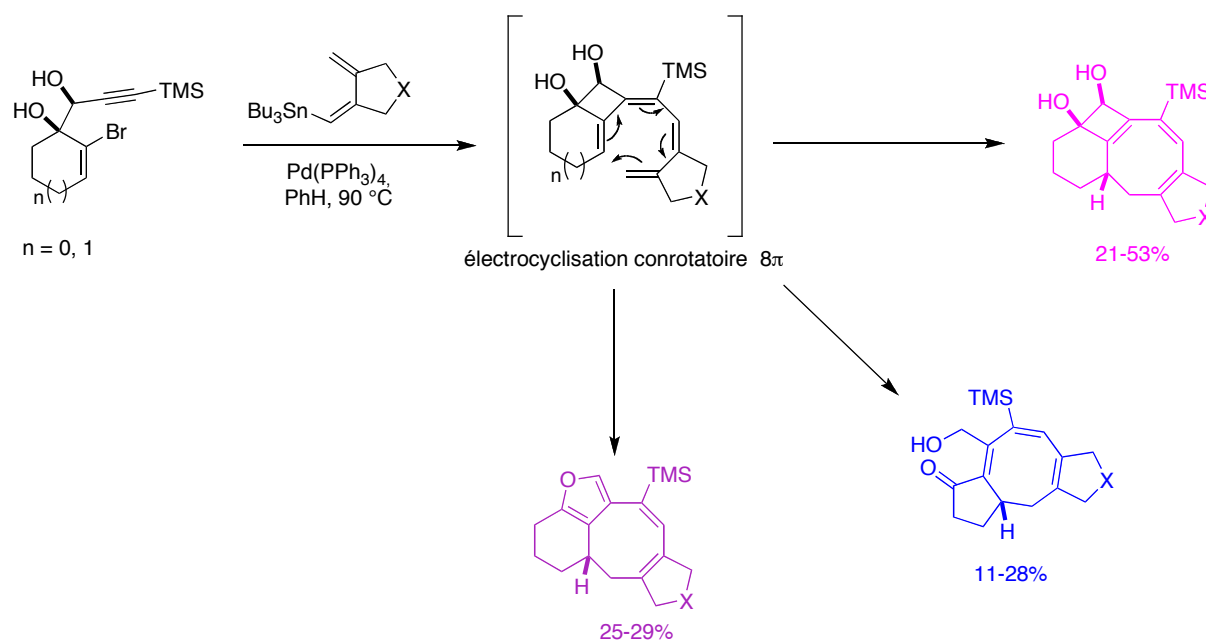


Schéma III-47 : Synthèse de cyclooctanoïdes par cascade 4-*exo*-dig/Stille/ 8π

III.4.1. Réaction multicomposant

D'après les travaux de Christophe Bour et Bahâa Salem, le couplage de Stille nous permettrait d'introduire directement la double liaison. De manière analogue à la synthèse de cyclooctatriènes, notre stratégie repose sur l'introduction en une unique étape de la double liaison et de l'imine, en utilisant une imine vinylique stannylée (ou analogue) (Schéma III-48).

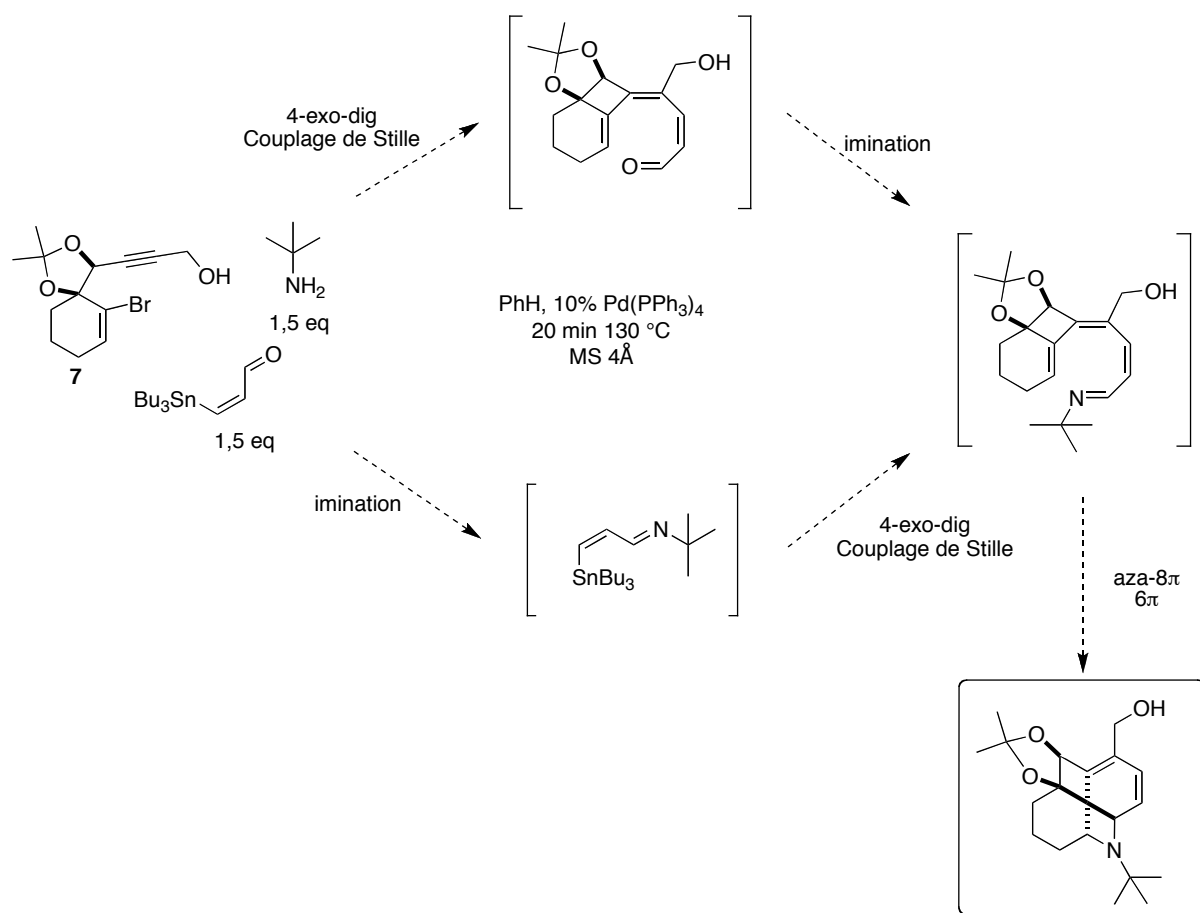


Schéma III-48 : Proposition de réaction à 3 composants

Les imines étant des composés sensibles, la formation de l'imine *in situ* permettrait d'éviter les possibles hydrolyses de l'imine en aldéhyde.

Nous proposons donc une réaction multicomposant (MCR) en présence de l'alcool propargylique **7**, d'aldéhyde vinylique stannylé et d'amine afin d'accéder directement aux azafenestradiènes.

Il a donc été d'abord nécessaire de synthétiser l'aldéhyde vinylique stannylé **129**. Ce dernier est obtenu en deux étapes à partir de l'alcool propargylique commercial (Schéma III-49). Nous procédons d'abord à une hydroalumination par le LAH suivi d'une transmétallation par l'étain, nous permettant d'obtenir exclusivement le regioisomère désiré **128** dans une stéréochimie exclusivement Z.⁵⁴⁻⁵⁵ L'alcool est ensuite oxydé en présence de NMO, TPAP qui est le seul oxydant nous permettant d'obtenir le composé désiré **129**. En effet, l'utilisation de PCC sur célite conduit à une isomérisation de la double liaison tandis que MnO₂ s'avère inefficace.

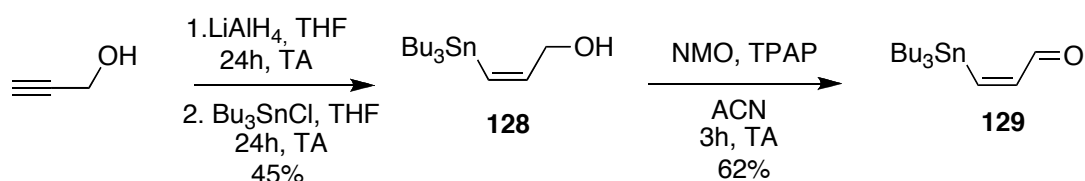


Schéma III-49 : Synthèse d'aldéhyde vinylique stannylé

Après obtention de l'aldéhyde vinylique **129**, nous avons appliqué les conditions de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille en présence de *t*-butylamine afin d'effectuer une imination *in situ*. Mais dans les conditions réactionnelles utilisées, nous observons la formation de deux stéréoisomères issus de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille avec l'aldéhyde avec une isomérisation de la double liaison conduisant à un mélange 1:1 des isomères *cis* et *trans* de l'oxotétrène **130**. De plus, on observe un produit secondaire **131** issu d'une hémiacétalisation intramoléculaire de l'oxotétrène (Schéma III-50).

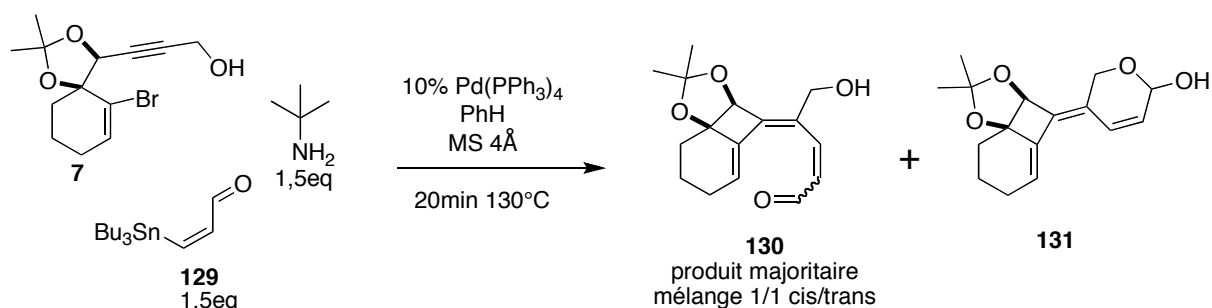
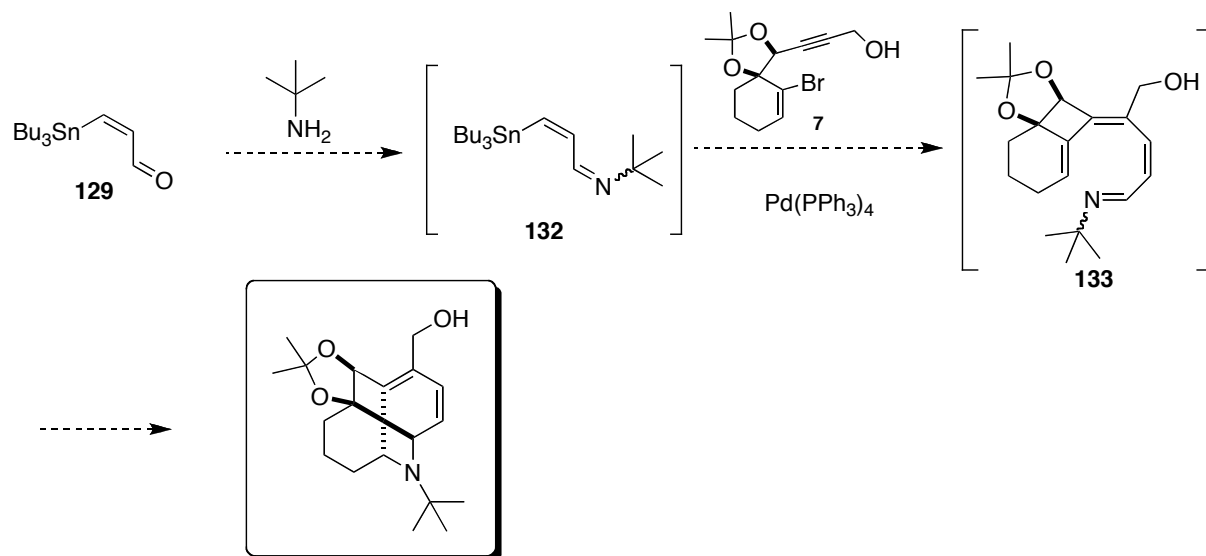


Schéma III-50 : Tentative de synthèse d'azafenestradiène par MCR

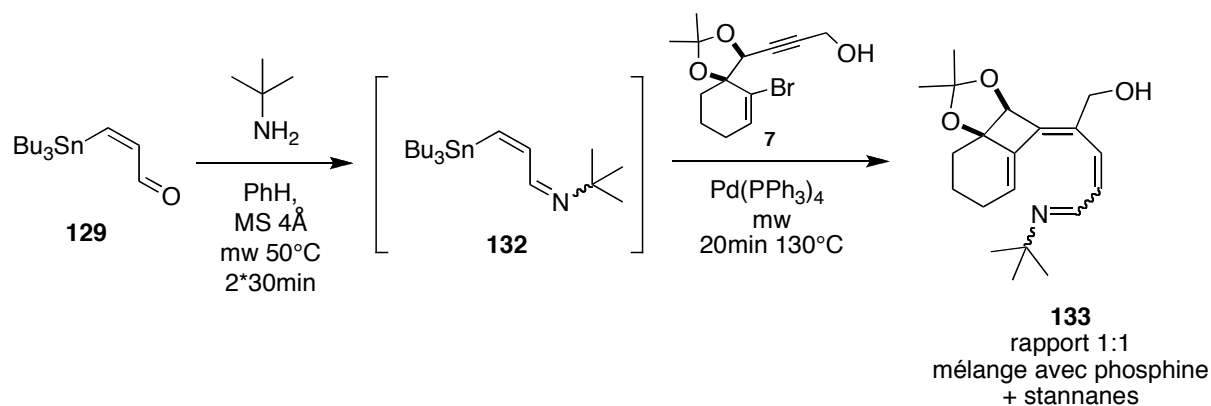
Les deux oxotétrènes **130** sont inséparables par chromatographie et sont pollués par des dérivés stannylés, qui mêmes après plusieurs purifications n'ont pas pu être éliminés.

III.4.2. Réaction séquentielle

Afin d'éviter la réaction d'hémiacétalisation, la réaction est envisagée de manière séquentielle c'est-à-dire d'abord la formation initiale de l'imine stannylée **132** puis la réaction de cyclocarbopalladation (Schéma III-51).

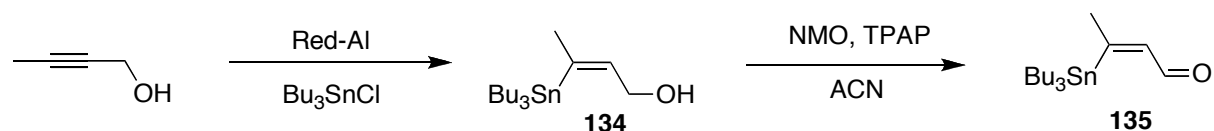

Schéma III-51 : Proposition de synthèse « one-pot »

Dans les conditions réactionnelles utilisées, nous obtenons l'azatétrène qui subit de nouveau une isomérisation de la double liaison pour donner un mélange 1:1 de deux stéréoisomères **133** (Schéma III-52).

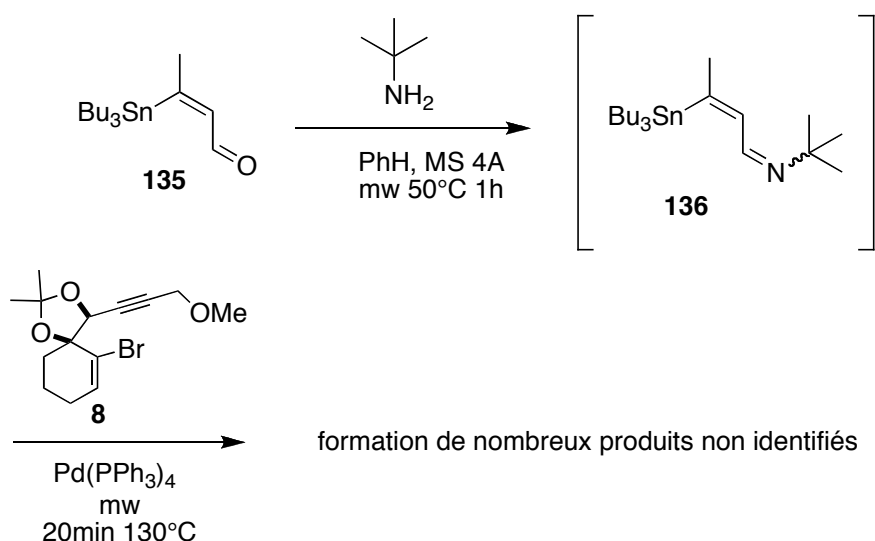

Schéma III-52 : Tentative de synthèse d'azafenestradiènes

Comme précédemment, la purification de l'azatétrène est difficile à la fois à cause d'une pollution par les dérivés stannylés mais aussi du fait de la fragilité du produit.

Afin d'éviter l'isomérisation nous avons choisi d'utiliser un dérivé stannylé **135** comportant un groupement méthyle sur la double liaison (Schéma III-53).⁵⁶

**Schéma III-53** : Synthèse d'un nouvel aldéhyde vinylique

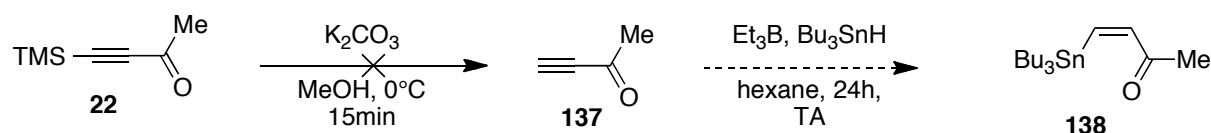
Afin d'éviter l'hémiacétalisation nous avons choisi d'utiliser l'alcool propargylique **8** protégé sous forme d'éther méthylique. Mais dans les conditions précédemment utilisées, la formation de nombreux produits a été observée mais ces derniers n'ont pas pu être identifiés (Schéma III-54).

**Schéma III-54**: 2nde tentative de synthèse d'azafenestradiène « one-pot »

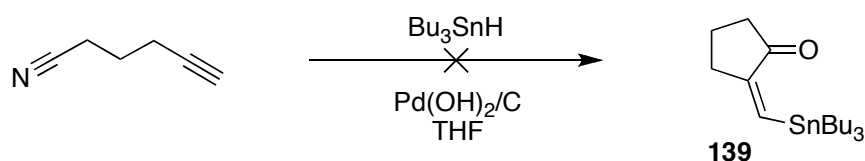
III.4.3. Synthèse de vinylstannanes

Du fait de la fragilité des aldimines, nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse de vinylcétones stannylées.

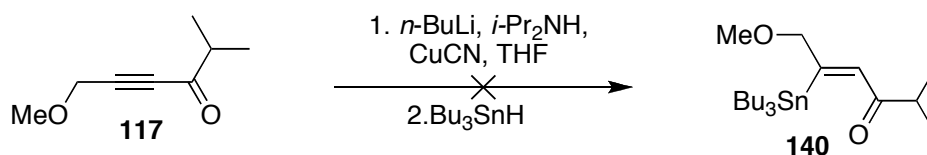
Nous avons d'abord tenté de synthétiser la méthylcétone stannylée **138**,⁵⁷ à partir de l'ynone correspondante **137**, mais lors de la désilylation de la cétone acétylénique **22** nous observons une polymérisation du produit (Schéma III-55).

**Schéma III-55** : Tentative de synthèse d'énone **138**

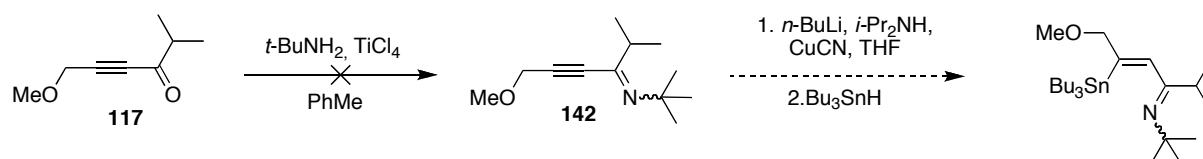
A partir du 5-cyanopentyne, la réaction de cyclocarbopalladation 5-*exo-dig* en présence du catalyseur de Pearlman, n'a pas conduit au produit désiré **139**. Après 24h de réaction, on récupère le substrat initial intact (Schéma III-56).

**Schéma III-56** : Tentative de synthèse de cétone vinyliques stannylées

De la même manière, les conditions de stannylcupration *cis* d'ynones de Tanner⁵⁸ n'ont pas permis d'obtenir le composé désiré (Schéma III-57). Dans les conditions utilisées, le stannylcuprate ne s'est probablement pas formé. Les auteurs ont utilisé le thiophénolate de cuivre comme source de cuivre tandis que nous avons préféré utiliser le cyanure de cuivre auquel nous avons directement accès. En effet, d'après les auteurs, le cyanure de cuivre conduit au même résultat avec une sélectivité plus faible.

**Schéma III-57** : 2^{nde} tentative de synthèse de cétone vinyliques stannylées

Nous avons également tenté d'appliquer la stannylcupration aux imines acétyléniques disubstituées, mais c'est la synthèse de l'imine **142** à partir de l'ynone **117** qui s'est avérée inefficace conduisant à une dégradation totale de l'ynone de départ (Schéma III-58).

**Schéma III-58** : Tentative de synthèse d'imine vinylique stannylée

Parallèlement nous avons aussi tenté de synthétiser, des imines vinyliques stannylées **141** en utilisant la catalyse au zirconium comme le décrit l'équipe de Yamamoto.⁵⁹ Dans les conditions réactionnelles utilisées, une dégradation totale du substrat est observée (Schéma III-59).

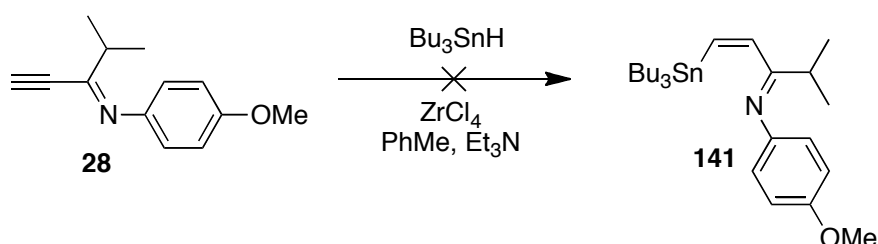


Schéma III-59 : 2nde tentative de synthèse d'imine vinylique stannylée

Bien qu'elle aurait permis à la fois un gain d'étapes et la possibilité de synthétiser en une unique étape les composés désirés, la cascade réactionnelle mettant en jeu le couplage de Stille avec des dérivés vinyliques n'a pas abouti. L'utilisation de dérivés d'aldéhydes a conduit à divers problèmes d'isomérisation mais aussi à des problèmes de purification. Un des inconvénients majeurs, de l'utilisation du couplage de Stille est à la fois la toxicité de l'étain mais aussi la difficulté à éliminer les traces des dérivés stannylés dans les produits finaux. Par ailleurs, avec les stratégies utilisées, nous n'avons pas pu accéder aux dérivés cétoniques stannylés. Les essais effectués conduisent soit à des dégradations soit à une absence totale de réaction.

Conclusion :

Les différentes stratégies de réduction d'imines acétyléniques, d'ynones ou d'alcool propargylique de même que l'utilisation de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille ne nous ont pas permis d'accéder aux azafenestradiènes ou azacyclooctatriènes désirés. Nous avons pu accéder dans un seul cas à un azatétrène **59** qui semble trop stable pour subir les réactions d'azaélectrocyclisations, nous avons donc choisi de nous tourner vers une nouvelle stratégie reposant sur une synthèse linéaire. Dans le prochain chapitre nous exposerons donc les résultats obtenus pour cette nouvelle stratégie ainsi que les autres voies réactionnelles qui en découlent.

Référence chapitre III

- ¹ Charpenay M., Boudhar A., Siby A., Schigand S., Blond G., Suffert J., « New palladium catalyzed cascades : 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation reaction followed by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross-coupling », *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (17), 3151-3156
- ² Nishihara Y., Inoue E., Okada Y., Takagi K., « Sila-Sonogashira Cross-Coupling Reactions of Activated Aryl Chlorides with alkynylsilanes », *Synlett* **2008**, (19), 3041-3045
- ³ Nishihara Y., Inoue E., Ogawa D., Okada Y., Moyori S., Takagi K., « Palladium/copper-catalyzed sila-Sonogashira reactions of aryl iodides with alkynylsilanes via a direct C-Si bond activation », *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (32), 4643-4646
- ⁴ Bour C., Blond G., Salem B., Suffert J., « 4-*exo*-dig and 5-*exo*-dig Cyclocarbopalladations : an expeditious solution toward molecular complexity », *Tetrahedron* **2006**, 62 (45), 10567-10581
- ⁵ Schubert T., Hummel W., Kula M.-R., Müller M., « Enantioselective Synthesis of Both Enantiomers of Various Propargylic Alcohols by Use of Two Oxidoreductases », *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, (22), 4181-4187
- ⁶ Blackburn L., Taylor R. J. K., « In Situ Oxidation-Imine Formation-Reduction Routes from Alcohols to Amines », *Org. Lett.* **2001**, 3 (11), 1637-1639
- ⁷ Birkett S., Ganame D., Hawkins B. C., Meiries S., Quach T., Rizzacasa M. A., « Total Synthesis of 8-Deshydroxyajudazol B », *Org. Lett.* **2011**, 13 (8), 1964-1967
- ⁸ Durand T., Guy A., Vidal J.-P., Rossi J.-C., « Total Synthesis of (15R)- and (15S)-F_{2t}-Isoprostanes by a Biomimetic Process Using the Cyclisation of Acyclic Dihydroxylated Octa-5,7-dienyl Radicals », *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (11), 3615-3624
- ⁹ Kumpaty H. J., Bhattacharyya S., Rehr E. W., Gonzalez A. M., « Selective Access to Secondary Amines by a Highly Controlled Reductive Mono-N-Alkylation of Primary Amines », *Synthesis* **2003**, (13), 2206-2210
- ¹⁰ Evanseck J. D., Thomas B. E., Spellmeyer D. C., Houk K. N., « Transition Structures of Thermally Allowed Disrotatory Electrocyclizations. The Prediction of Stereoselective Substituent Effects in Six-Electrons Pericyclic Reactions », *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (22), 7134-7141
- ¹¹ Abdel-Magid A. F., Carson K. G., Harris B. D., Maryanoff C. A., Shah R. D., « Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures », *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (11), 3849-3862
- ¹² Dangerfield E. M., Plunkett C. H., Win-Mason A. L., Stocker B. L., Timmer M. S. M., « Protecting-Group-Free Synthesis of Amines : Synthesis of Primary Amines from Aldehydes via Reductive Amination », *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (16), 5470-5477
- ¹³ Menche D., Arikan F., « Thiourea-Catalyzed Direct Reductive Amination of Aldehydes », *Synlett* **2006**, (6), 841-844
- ¹⁴ Menche D., Arikan F., Li J., Rudolph S., « Directed Reductive Amination of β -Hydroxyketones : Convergent Assembly of the Ritonavir/Lopinavir Core », *Org. Lett.* **2007**, 9 (2), 267-270
- ¹⁵ Mizuta T., Sakagushi S., Ishii Y., « Catalytic Reductive Alkylation of Secondary Amine with Aldehyde and Silane by an Iridium Compound », *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (6), 2195-2199

- ¹⁶ Ita Y., Inouye M., Murakami M., « The synthesis and reaction of N-phenyl alkynyl imine-hexacarbonyldicobalt complexes », *J. Organomet. Chem.* **1990**, 385 (3), 399-408
- ¹⁷ Chen Z., Zhu J., Xie H., Li S., Wu Y., Gong Y., « A new strategy for the synthesis of Poly-Substituted 3-H, 3-Fluoro, or 3-trifluoromethyl Pyridines via the Tandem C-F Bond Cleavage Protocol », *Org. Lett.* **2010**, 12 (19), 4376-4379
- ¹⁸ Chen Z., Zhu J., Xie H., Li S., Wu Y., Gong Y., « Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Novel 4-(Trifluoromethyl)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalines via Cascade Reactions of N-(*o*-Haloaryl)alkynylimine with Sodium Azide », *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (8), 1296-1300
- ¹⁹ Willy B., Rominger F., Müller T. J. J., « Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling-Cycloaddition Sequence », *Synthesis* **2008**, (2), 293-303
- ²⁰ Rubina M., Gevorgyan V., « Can Agostic Interaction Affect Regiochemistry of Carbopalladation ? Reverse Regioselectivity in the Palladium-Catalyzed Dimerization of Aryl Acetylenes », *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (44), 11107-11108
- ²¹ Tani K., Ono N., Okamoto S., Sato F., « Palladium (0)-catalysed Transfer Hydrogenation of Alkynes to *cis*-Alkenes with HCO₂H-NEt₃ », *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 386-387
- ²² Hauwert P., Maestri G., Sprengers J. W., Catellani M., Elsevier C. J., « Transfer Semihydrogenation of Alkynes Catalyzed by a Zero-Valent Palladium N-Heterocyclic Carbene Complex », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (17), 3223-3226
- ²³ Praveen C., Kalyanassundaram A., Perumal P. T., « Gold (III)-Catalyzed Synthesis of Isoxazoles by Cycloisomerization of α,β -Acetylenic Oximes », *Synlett* **2005**, (5), 777-781
- ²⁴ Tanaka K., Fukase K., Katsumura S., « New Strategy in Synthetic Biology : from Enzyme Inhibition and Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclisation », *Chem. Rec.* **2010**, 10, 119-139
- ²⁵ Schiess P., Chia H. L., Ringele P., « Thermal cyclisation of *cis*-dienone-oximes », *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13 (4), 313-316
- ²⁶ Sato M., Gunji Y., Ikeno T., Yamada T., « Efficient Preparation of Optically Pure C₂-Symmetrical Cyclic Amines for Chiral Auxiliary », *Synthesis* **2004**, (9), 1434-1438
- ²⁷ Bajwa N., Jennings M. P., « An Efficient 1,2-Chelation-Controlled Reduction Of Protected Hydroxy Ketones via Red-Al », *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (9), 3638-3641
- ²⁸ Casey C. P., Guan H., « An Efficient and Chemoselective Iron Catalyst for the Hydrogenation of Ketones », *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (18), 5816-5817
- ²⁹ Wang C.-J., Sun X., Zhang X., « Highly Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters Catalyzed by Ru-Tunephos Complexes », *Synlett* **2006**, (8), 1169-1172
- ³⁰ Fukuzawa S.-I., Nakano N., « Reduction of Carbonyl Compounds by Lanthanide Metal/2-Propanol : In-situ Generation of Samarium Isopropoxide for Stereoselective Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction », *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2863-2867
- ³¹ Davis T. A., Chopade P. R., Hilmersson G., Flowers R. A., II, « Reduction of β -hydroxyketones by SmI₂/H₂O/Et₃N », *Org. Lett.* **2005**, 7 (1), 119-122
- ³² Naka T., Koide K., « A novel and simple method to prepare γ -hydroxy- α,β -(E)-alkynoic esters », *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (3), 443-445

- ³³ Sabitha G., Srinivas C., Maruthi C., Yadav J. S., « Enantioselective Synthesis of Herbarumin III by Using a Chelation-Controlled Reduction », *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93* (8), 1634-1640
- ³⁴ Gulías M. ; García R. ; Delgado A. ; Castedo L. ; Mascareñas J. L. ; « Palladium-Catalyzed [3+2] Intramolecular Cycloaddition of Alk-5-enylidenecyclopropanes », *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (2), 384-385
- ³⁵ Jiang H., Yao W., Cao H., Huang H., Cao D., « Iron-Catalyzed Domino Process for the Synthesis of α -Carbonyl Furan Derivatives via One-Pot Cyclization Reaction », *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (15), 5347-5350
- ³⁶ Ianaga J., Baba Y., Hanamoto T., « Organic Synthesis with Trialkylphosphine Catalysts. Conjugate Addition of Alcohols to α,β -Unsaturated Alkynic Acid Esters », *Chem. Lett.* **1993**, *22* (2), 241-244
- ³⁷ Trost B. M., O'Boyle B. M., Hund D., « Total Synthesis and Stereochemical Assignment of (-)-Ushikulide A », *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (41), 15061-15074
- ³⁸ Tötös S., Fild M., Thöne C., Grosu I., « Synthesis of new quinuclidine derivatives via Pd-mediated cross-coupling and cross-benzannulation reactions », *Tetrahedron* **2009**, *65* (31), 6226-6235
- ³⁹ Arai. T., Suemitsu Y., Ikematsu Y., « Ni(0)-Catalyzed Conjugate Addition of Me₃SiCN to Ynones : α -Bromo- β -cyano Tetrasubstitued Enones », *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 333-335
- ⁴⁰ Yamamoto Y., Kirai N., Harada Y., « Cu-catalyzed stereoselective conjugate addition of arylboronics acids to alkynoates », *Chem. Commun.* **2008**, 2010-2012
- ⁴¹ Yoshida K., Imamoto T., « A New Synthetic Approach to Phenol Derivatives : Use of Ring-Closing Olefin Metathesis », *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (30), 10470-10471
- ⁴² Li Y., Liu X., Jiang H., Feng Z., « Expedient Synthesis of Functionalized Conjugated Enynes : Palladium-Catalyzed Bromoalkynylation of Alkynes », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (19), 3338-3341
- ⁴³ Rooke D. A., Ferreira E. M., « Stereoselective Syntheses of Trisubstitued Olefins via Platinum Catalysis : α -Silylenones with Geometrical Complementary », *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (34), 11926-11928
- ⁴⁴ Eaton P. E., Stubbs C. E., « Conjugated acetylenic ketones. 2-Cyclooctynone » *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (22), 5722-5723
- ⁴⁵ Krpv. S., Muller T. J. J., « Straightforward Novel One-Pot Enaminone and Pyrimidine Syntheses by Coupling-Addition-Cyclocondensation Sequences », *Synthesis* **2003**, (18), 2815-2826
- ⁴⁶ Iwasaki G., Sano M., Sodeoka M., Yoshida K., Shibasaki M., « Asymmetric Synthesis of (2R)-2-Hydroxy-2-(2(Z)-octenyl)-1-cyclopentanone », *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (20), 4864-4867
- ⁴⁷ Mori K., Nakazono Y., « Synthesis of both the enantiomers invictolide, a pheromone component of the red imported fire ant », *Tetrahedron* **1986**, *42* (23), 6459-6464
- ⁴⁸ McLaughlin N. P., Butler E., Evans P., Brunton N. P., Koidis A., Rai D. K., « A short synthesis of (+) and (-)-falcariol », *Tetrahedron* **2010**, *66* (51), 9681-9687

- ⁴⁹ Harmata M., Ying W., Barnes C. L., « Benzothiazines in synthesis. Eight-membered ring formation in an intramolecular Friedel-Crafts reaction », *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (20), 2326-2328
- ⁵⁰ Krishna P. R., Lopinti K., « A Concise Stereoselective Total Synthesis of (2*R*,2*R'*)-threo-(+)-Methyl-phenidate via a Ring-Closing Metathesis Protocol », *Synlett* **2007**, (11), 1742-1744
- ⁵¹ Charrette A. B., Molinaro C., Brochu C., « Catalytic Asymmetric Cyclopropanation of Allylic Alcohols with Titanium-TADDOLate : Scope of the Cyclopropanation Reaction », *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (49), 12168-12175
- ⁵² Tsukada N., Ninomiya S., Aoyama Y., Inoue Y., « Palladium-Catalyzed Selective Cross-Addition of Trisopropylsilylacetylene to Internal Terminal Unactivated Alkynes », *Org. Lett.* **2007**, 9 (15), 2919-2921
- ⁵³ Hamze A., Provot O., Brion J.-D., Alami M., « Regiocontrol of the Palladium-Catalyzed Tin Hydride to Z-Enynols : Remarkable Z-Directing Effects », *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (10), 3868-3874
- ⁵⁴ Jung M. E., Light L. A., « Preparation of iodoallylic alcohols via hydrostannylation : spectroscopic proof of structures », *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (38), 3851-3854
- ⁵⁵ Webb M. R., Addie M. S., Crawford C. M., Dale J. W., Franci X., Pizzonero M. Donald C. Taylor R. J. K., « The syntheses of rac-inthomycin A, (+)-inthomycin B and (+)-inthomycin C using a unified synthetic approach », *Tetrahedron* **2008**, 64 (21), 4778-4791
- ⁵⁶ Aubele D. L., Wan S., Floreancig P. E., « Total Synthesis of (+)-Dactylolide through an Efficient Sequential Peterson Olefination and Prins Cyclization Reaction », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (22), 3485-3488
- ⁵⁷ Faraoni M. B., Doderio V. I., Koll L. C., Zúñiga A. E., Mitchell T. N., Podestá J. C., « Stereoselective hydrostannylation of substituted alkynes initiated by triethylborane and reactivity of bulky triorganotin hydrides », *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691 (6), 1085-1091
- ⁵⁸ Nielsen T. E., Cubillo de Dios M. A., Tanner D., « Highly Stereoselective Addition of Stannylcuprates to Alkynones », *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (21), 7309-7313
- ⁵⁹ Asao N., Liu J., Sudoh T., Yamamoto Y., « Lewis Acid Hydrostannylation of Acetylenes. Regio- and Stereoselective Trans-Addition of Tributyltin Hydride and Dibutyltin Dihydride », *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (14), 4568-4571

IV. Recherche de substrats optimums pour favoriser l'azaélectrocyclisation 8π

« En essayant continuellement, on finit par réussir.
Donc : plus ça rate, plus on a de chance que ça marche. »
Jacques Rouxel,
Devises Shaddock

IV.1. Synthèse linéaire

Les réactions en cascade sont un outil formidable en synthèse organique permettant en une unique étape de créer plusieurs liaisons, en évitant les étapes de purifications intermédiaires.¹ Bien que très utiles, les réactions en cascade ne sont pas applicables à la synthèse de tous les composés et il est parfois nécessaire d'utiliser les synthèses linéaires qui demandent plus d'étapes de synthèses et de purifications.

Dans notre cas, les nombreuses cascades réactionnelles envisagées n'ont pas permis d'obtenir les composés désirés. Elles nous ont parfois permis d'accéder à des intermédiaires réactionnels intéressants comme les azatriénynes, mais nous n'avons pas pu accéder aux azatétrènes. Nous avons donc choisi, d'envisager une synthèse linéaire afin d'accéder aux azatétrènes, intermédiaires des azafenestradiènes ou azacyclooctatriènes par la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π .

IV.1.1. Synthèse d'azatétrène

En 1996, Benani a décrit une synthèse de l'acide 9-cis-retinoïque, dans laquelle, à partir d'un alcyne vrai, il obtient en trois étapes un aldéhyde *cis*-vinylique (Schéma IV-1).² Cette séquence est très intéressante puisqu'elle est applicable à nos composés afin d'accéder à un oxotétrène qui est notre intermédiaire clé.

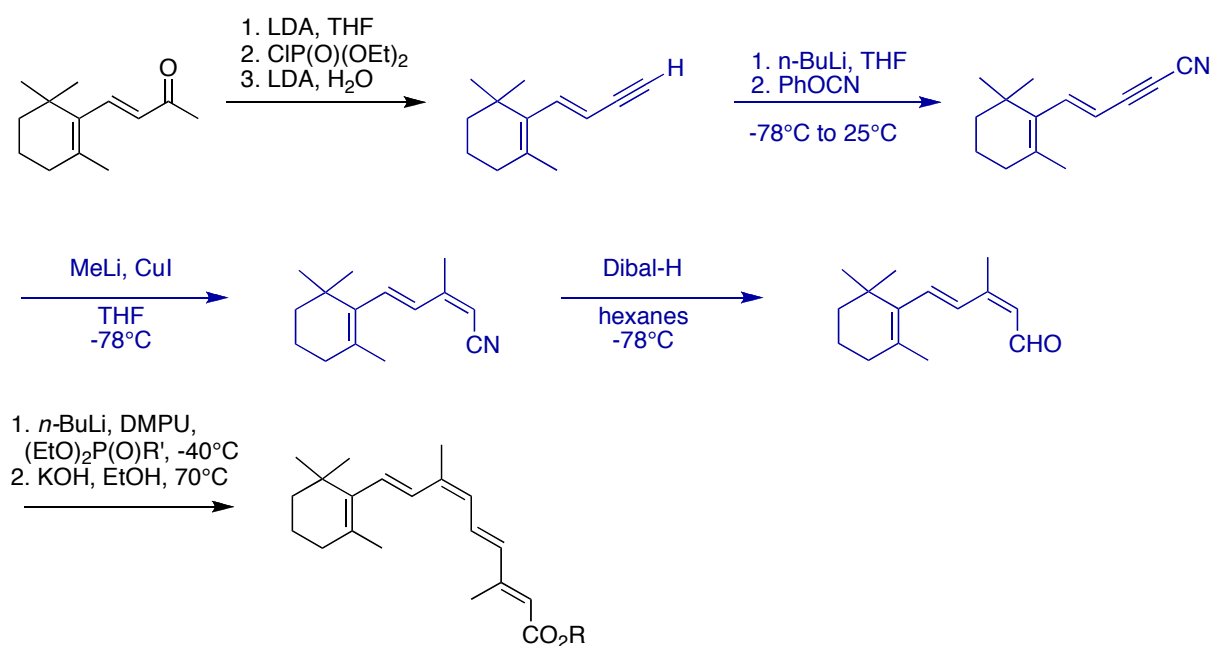


Schéma IV-1 : Synthèse de l'acide 9-trans-retinoïque

Après mise au point des conditions réactionnelles, nous avons appliqué cette stratégie au diényne **84** (Schéma IV-2).

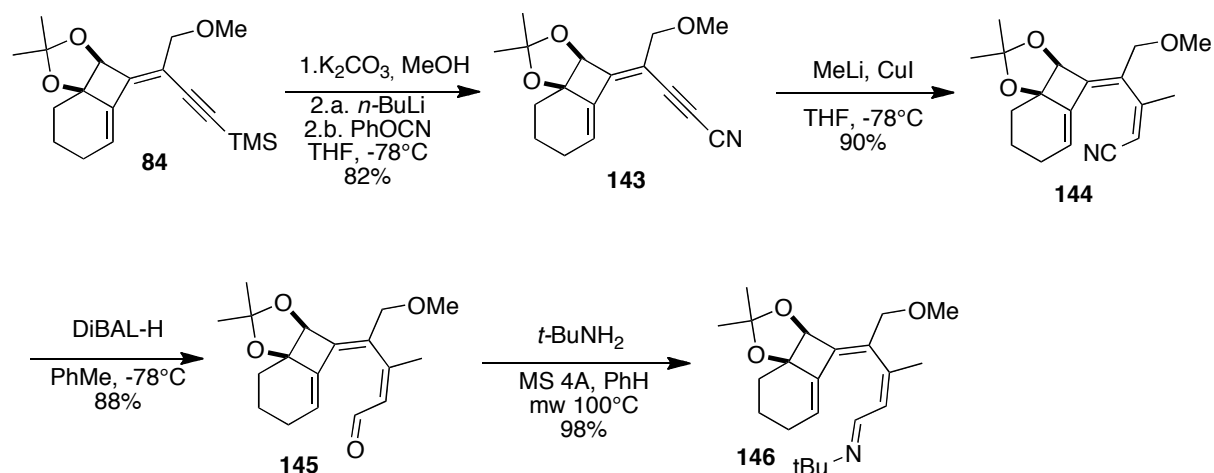


Schéma IV-2: Synthèse de l'azatetraène **146**

Le diényne **84** est obtenu à partir de l'alcool propargylique protégé sous forme d'éther méthylique **8**, après la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira. Il est nécessaire de travailler avec l'alcool protégé car l'ensemble des conditions réactionnelles pour l'obtention de l'oxotetraène n'est pas compatible avec la présence de l'alcool libre. De plus, celui-ci pourrait engendrer une réaction secondaire intramoléculaire qui est l'hémiacétalisation.

Après déprotection de l'alcyne **84**, en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. L'alcyne vrai n'est pas isolé et subit directement une cyanation à l'aide de phenoxyanide préalablement synthétisé à partir de phénol et de bromocyanide,³ nous permettant d'accéder au cyanoalcyne **143**. Ce composé est ensuite mis dans des conditions de *cis*-méthylcupration en présence du Me_2CuLi préparé *in situ* à partir de méthyllithium et d'iodure de cuivre conduisant au composé **144** avec un rendement de 90%. La présence du groupement nitrile permet d'obtenir une très grande stéréosélectivité. Le groupement nitrile est ensuite réduit en aldéhyde en présence de Dibal-H, pour donner l'oxotetraène **145**, qui est alors condensé sur la *t*-Butylamine conduisant à l'azatetraène **146** désiré.

IV.1.2. Tentative d'azaélectrocyclisation

Après obtention de l'azatétrène **146**, il reste à mettre au point les conditions d'azaélectrocyclisation à huit électrons π . Celle-ci n'ayant jamais été décrite à ce jour dans la littérature, nous avons d'abord étudié le paramètre température : l'imine **146** est formée à 100°C au micro-onde, mais à cette température aucune cyclisation n'a lieu. De même qu'en laissant l'azatétrène dans le benzène à température ambiante durant plusieurs heures ou à 50°C au micro-onde, aucune réaction n'est observée.

Nous avons ensuite ajouté des quantités catalytiques de palladium, afin de favoriser les réactions d'électrocyclisations. En effet, dans les travaux antérieurs du laboratoire, c'est à dire la synthèse de cyclooctatriènes par Bahâa Salem et Christophe Bour ou la synthèse de fenestradiènes effectuée par Catherine Hulot, les réactions d'électrocyclisations sont réalisées en présence de métaux de transition comme le palladium ou le nickel.

En présence d'acétate de palladium et de triphénylphosphine, la réaction d'électrocyclisation désirée n'est pas observée et le produit d'hydrolyse de l'imine de aldéhyde **145** est isolé. Nous soupçonnons la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel. L'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en quantité catalytique ne conduit pas à la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π mais l'électrocyclisation à six électrons π . Cette réaction conduit à la formation de deux produits **147** et **148** (Schéma IV-3). La réaction d'électrocyclisation est suivie de deux réactions possibles, dans un cas nous observons l'hydrolyse de l'imine en aldéhyde conduisant au composé **148** et dans l'autre cas, un réarrangement avec la perte de méthanol conduisant cette fois-ci au composé **147**. Ces deux produits sont formés dans des proportions équivalentes avec des rendements modestes.

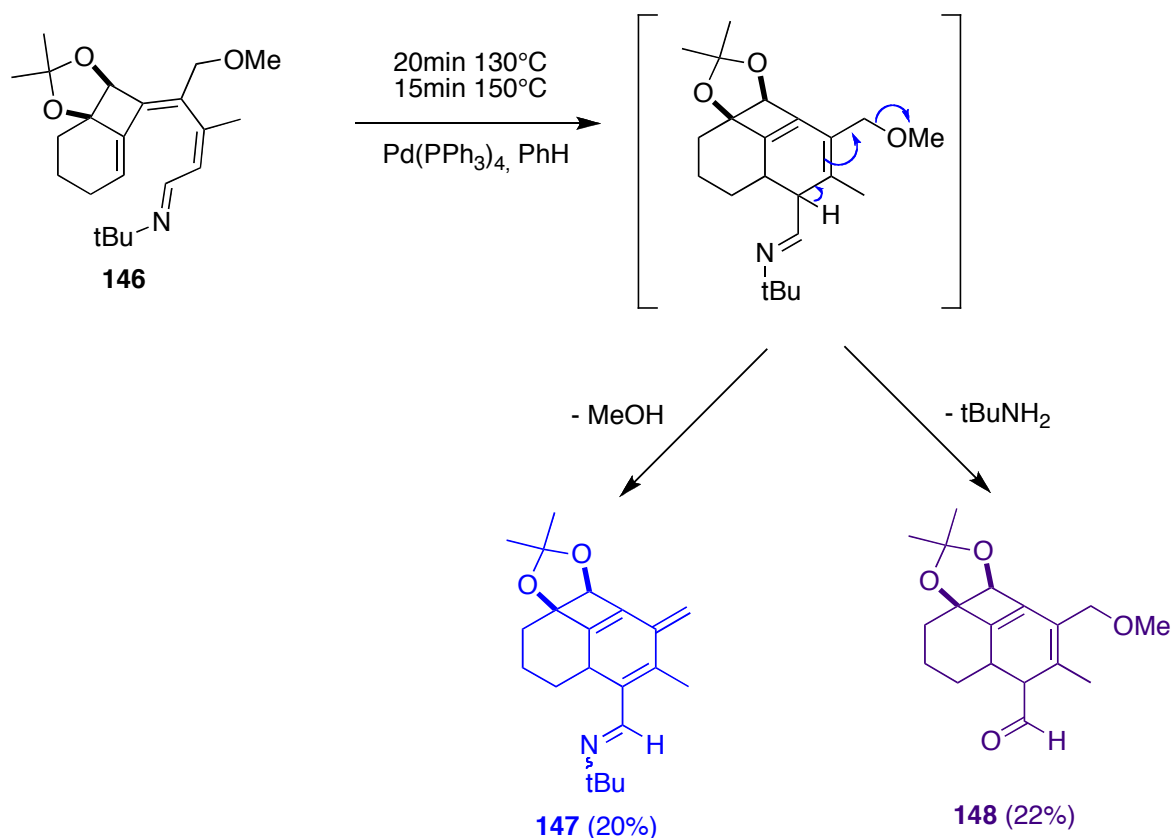


Schéma IV-3: Tentative d'azaélectrocyclisation 8π

Il y a donc une compétition entre la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π que nous désirons réaliser et la réaction d'électrocyclisation à six électrons π . En effet, les imines sont des groupements attracteurs qui favorisent l'électrocyclisation à six électrons π qui se fait généralement à haute température. Il nous sera donc nécessaire de trouver des conditions de cyclisation à température ambiante ou basse température. Par ailleurs l'équipe de Katsumura a montré que la présence d'un groupement électroattracteur est nécessaire pour une azaélectrocyclisation à six électrons π . L'introduction d'un groupement électroattracteur sur le squelette de l'azatetraène pourra peut-être favoriser l'azaélectrocyclisation 8π . Dans la suite du manuscrit, nous allons donc présenter l'introduction d'un groupement électroattracteur sur les différentes positions du squelette de l'azatetraène.

IV.2. Introduction d'un groupement électroattracteur

IV.2.1. Travaux de Katsumura

L'équipe de Katsumura a montré qu'un groupement électroattracteur en position 4 accélérerait considérablement la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π (Figure IV-1).⁴ En effet, des études de réactivité ont été menées en comparant la vitesse de cyclisation en fonction du substituant en position 4. Les auteurs observent clairement que les groupements électroattracteurs favorisent l'électrocyclisation. En effet, avec un groupement méthyle, la conversion de l'azatriène en dihydropyridine est inférieure à 5% au bout de 30 minutes tandis qu'avec un groupement amide, la conversion est de 70%, pour les acides 90% et pour les esters elle est totale au bout de 10 minutes (Graphe IV-1). L'ester se révèle être le meilleur groupement des trois car les réactions sont bien plus rapides. De plus avec l'amide ou l'acide, les auteurs décrivent des dégradations des produits finaux.

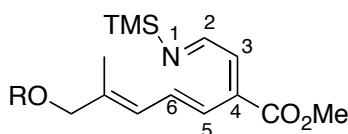
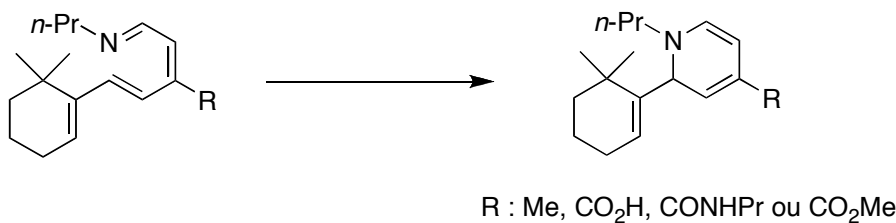
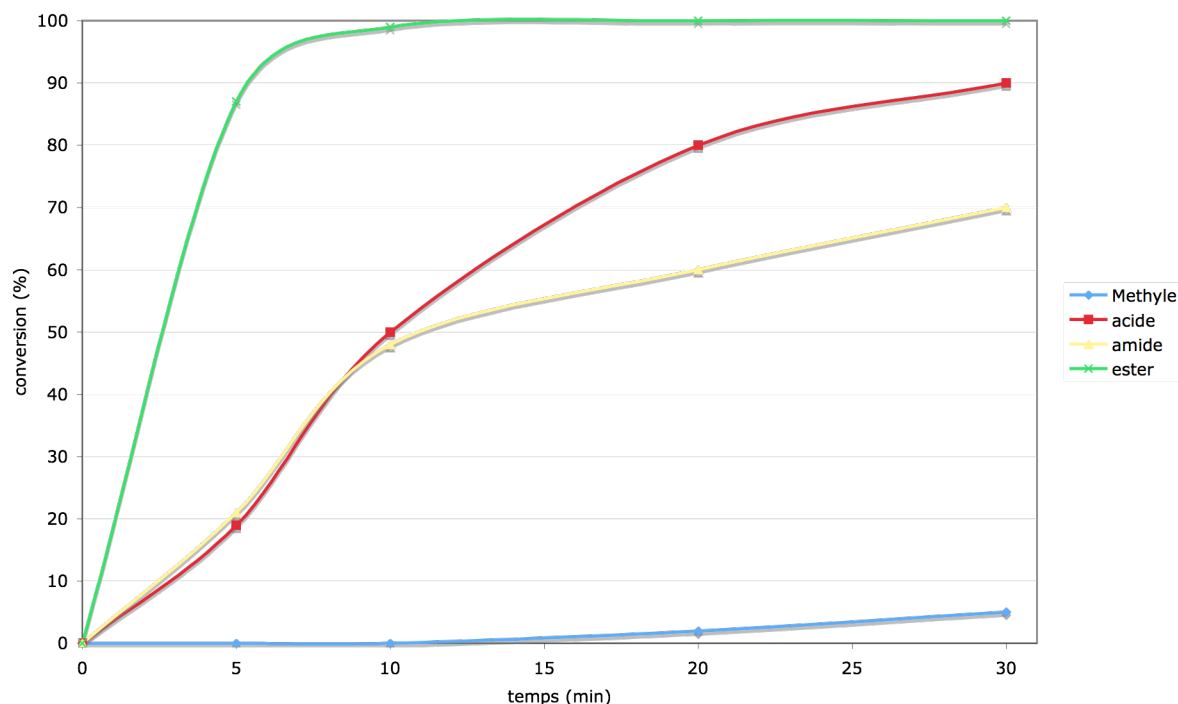


Figure IV-1 : Azatriène pouvant subir une électrocyclisation 6π





Graphique IV-1 : Vitesse de conversion d'azatétrène en dihydropyridine

Afin de rationaliser ces résultats, les auteurs ont effectué des calculs conformationnels sur les différents azatriènes. Les conformations des azatriènes ont d'abord été optimisées avec une méthode semi-empirique (PM3) à l'aide du logiciel SPARTAN version 5, puis la densité électronique des orbitales frontières et la barrière énergétique HOMO-LUMO ont été calculées. Il s'avère que la barrière énergétique dans le cas de la présence d'un groupement électroattracteur est alors la plus petite. La densité électronique de la HOMO s'arrange autour de la liaison C_5-C_6 tandis que celle de la LUMO s'arrange autour des liaisons N_1-C_4 (Figure IV-2). Cet effet de substitution est alors similaire à la réaction d'Aza-Diels Alder à demande inverse, dans laquelle les diènes déficients en électrons réagissent avec des diénophiles riches en électrons.

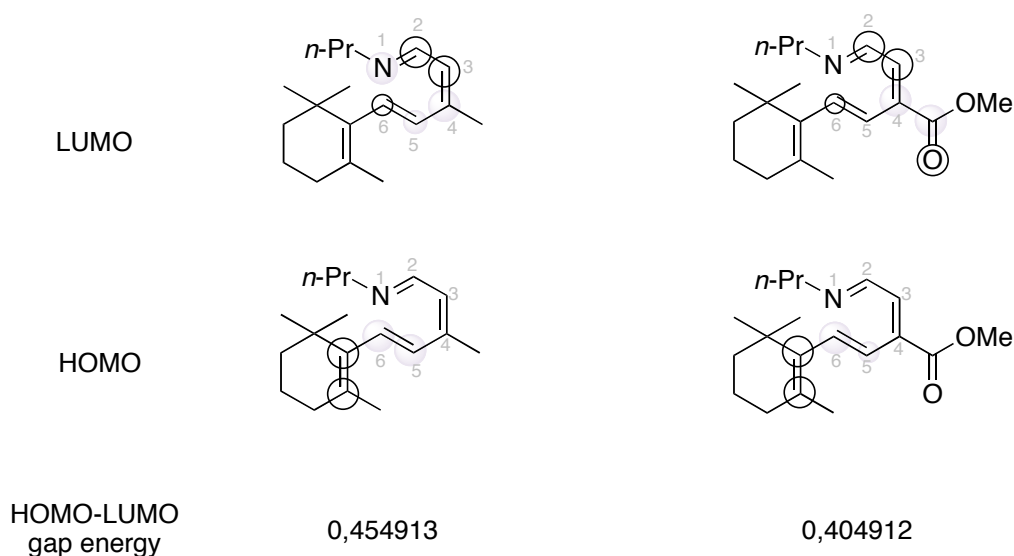


Figure IV-2 : Barrière énergétique des azatriènes en fonction des substituants

Par ailleurs, ces études ont aussi montré que les imines riches en électrons telles que les oximes et méthylloximes avaient les mêmes distributions électroniques et la barrière énergétique est similaires à celles des imines, donc la difficulté de cyclisation est probablement due à la stabilité thermodynamique des oximes ou à la répulsion électrostatique entre l'oxygène et les électrons π de la liaison C_5-C_6 .

L'équipe de Garcia-Tellado⁵ et de Xu⁶ ont également décrit dans la littérature des azaélectrocyclisations, avec un groupement électroattracteur en position 3. La présence d'un groupement électroattracteur favoriserait la réaction d'azaélectrocyclisation à six électrons π .

En s'inspirant des travaux de Katsumura, l'objectif est d'introduire un groupement électroattracteur dans la position adéquate qui permettrait de favoriser la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π . Puisqu'il semble être le plus adaptée aux réactions d'électrocyclisations, nous avons choisi d'introduire un groupement ester ou un acide que nous estérifierons ultérieurement (Figure IV-3).

Par ailleurs le substituant de l'azote joue un rôle important lors de la cyclisation, nous essayerons donc d'introduire un groupement le moins riche en électrons possible (alkyle imine ou mésylimine).

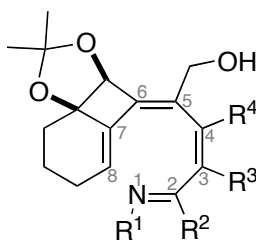


Figure IV-3: Différentes positions modifiables d'azatétraène

En position 1, introduire un groupement appauvri en électrons sur l'azote est difficilement applicable car le caractère électroattracteur du substituant rend le doublet de l'azote moins disponible lors des réactions d'imination. Toutefois, il est possible de synthétiser des mésoylimines ou tosylimines et des cyanoimines.⁷ Nous essayerons donc d'introduire à la fois des groupements alkyles qui enrichissent peu la liaison carbone-azote et qui sont peu encombrants et des groupements mésyles qui sont à leurs tours peu encombrants et pauvres en électrons.

En position 2, introduire un groupement électroattracteur par le biais d'iminoitriles,⁸ de trifluorométhylimines⁹ ou de cétoimines, ne ferait qu'accentuer le caractère électroattracteur de l'imine, favorisant donc la réaction d'électrocyclisation à six électrons π que nous voulons éviter. Comme nous l'avons vu dans les résultats précédents, le caractère électroattracteur des imines est suffisant pour favoriser une réaction d'électrocyclisation à six électrons π .

Les positions 3 et 4 sont les analogues des positions nécessitant un groupement attracteur comme l'a décrit l'équipe de Katsumura, nous avons donc choisi d'introduire des groupements dans ces positions.

Introduire, un groupement attracteur en position 5 est également envisageable du fait de la présence du groupement hydroxyméthyle oxydable, nous avons donc tenté d'introduire un groupement électroattracteur dans cette position.

Enfin, du fait du substrat de départ les positions 6, 7 et 8 ne sont pas chimiquement modifiables.

Les tentatives d'introduction de groupement attracteur en position 5 seront présentées dans une première partie suivie des tentatives d'introduction de groupement électroattracteur en position 3 et 4.

IV.2.2. Introduction d'un groupement électroattracteur en position 5

IV.2.2.1. Cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig avec un ester acétylénique

Nous avons d'abord envisagé d'introduire un groupement ester, en utilisant un diol substitué par un groupement ester pour la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig (Schéma IV-4).

Durant son doctorat Catherine Hulot a mis en évidence que la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille est défavorisée en faveur du couplage direct de Stille lorsque le diol acétylénique est substitué par un groupement ester. En effet, dans les conditions de cyclocarbopalladation suivi du couplage de Stille, le produit **151** issu du couplage direct est exclusivement formé avec un rendement de 65%.

Ce résultat a été par la suite confirmé dans le cas du couplage de Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène, puisque de la même manière l'ènediyne **153** issu du couplage direct est de nouveau exclusivement formé avec un rendement de 70%.

Dans les deux cas, les composés **150** ou **152** issus de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille ou Sonogashira ne sont pas observés.

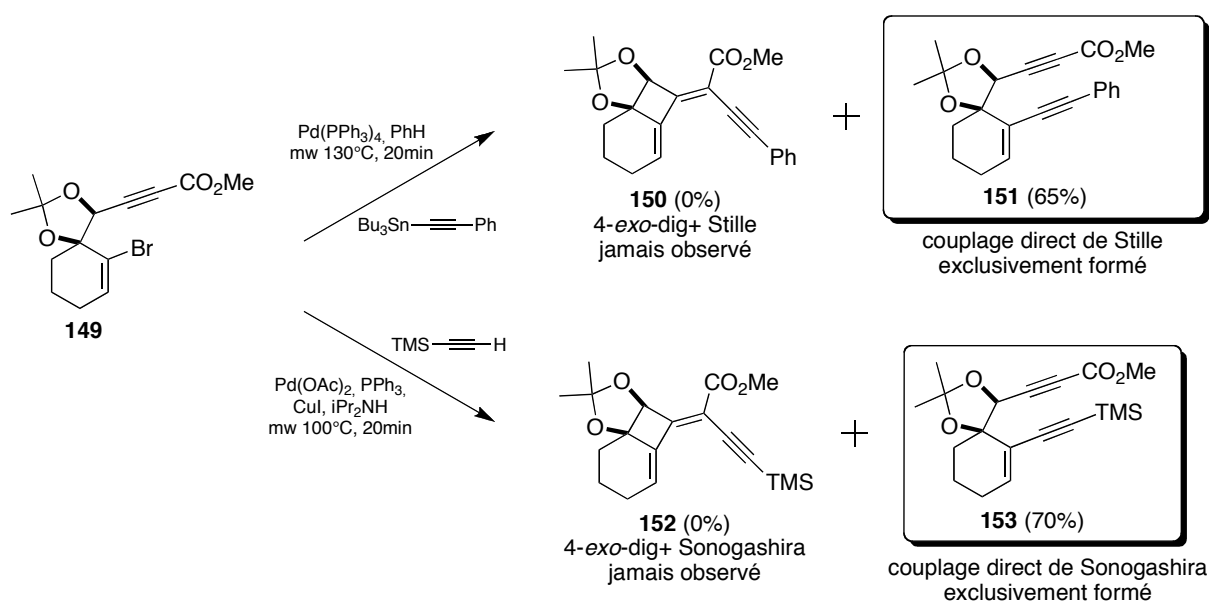


Schéma IV-4: Réaction de l'ester acétylénique dans les conditions de cyclocarbopalladation

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la présence d'un groupement électroattracteur sur la triple liaison défavorise la réaction de cyclocarbopalladation. La triple liaison étant électroniquement appauvrie, la carbopalladation de l'alcyne se fait donc plus difficilement, c'est pourquoi le produit issu du couplage direct est exclusivement formé (Schéma IV-5).

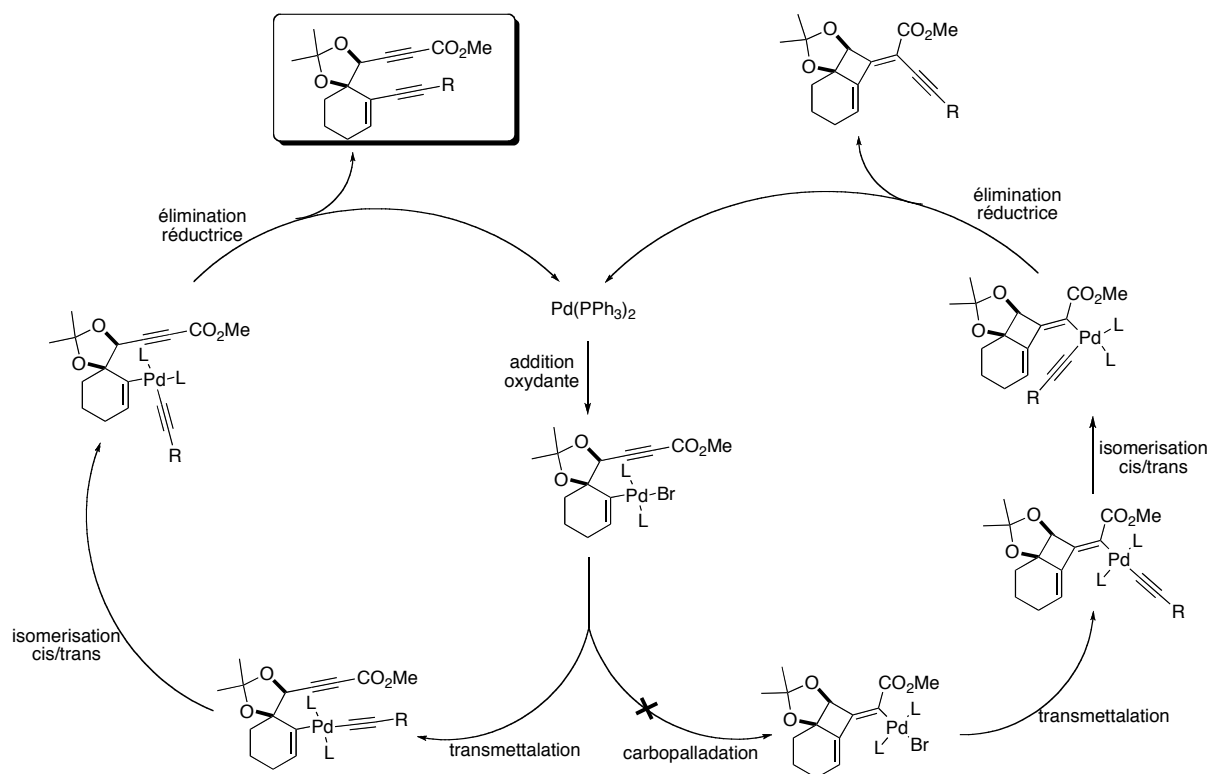


Schéma IV-5 : Mécanisme présumé de la formation du ène-diyne

Il n'est donc pas possible d'introduire un groupement électroattracteur en position 5 avant la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Nous envisageons de l'introduire après cette étape. En effet, le substrat initial, nous permet d'obtenir une fonction alcool allylique sur les diénynes obtenus. Cette fonction est oxydable afin d'obtenir l'acide ou l'ester correspondant.

IV.2.2.2. Oxydation de l'alcool allylique

IV.2.2.2.1. Oxydation d'alcool du cyanoalcyne

En utilisant de nouveau la synthèse linéaire reposant sur la stratégie de Benani, nous ne pouvons plus utiliser l'éther méthylique précédemment utilisé. La déméthylation d'alcool allylique n'est que très peu décrite dans la littérature et requiert des conditions dures incompatibles avec les fonctions de notre substrat. Il est donc nécessaire de choisir un groupement protecteur de l'alcool adéquat, qui soit à la fois facilement introduisible, facilement clivable et compatible avec l'ensemble de nos conditions de synthèse.

Par ailleurs, l'étape de réduction du nitrile en aldéhyde en présence de Dibal-H n'est plus applicable, l'ester étant réductible en alcool dans les mêmes conditions. Lors de la synthèse totale de (+)-Jasplakinolide, l'équipe de Gosh décrit la réduction sélective d'un nitrile en présence d'une fonction ester.¹⁰ Des conditions réactionnelles identiques pourront donc être appliquées (Schéma IV-6).

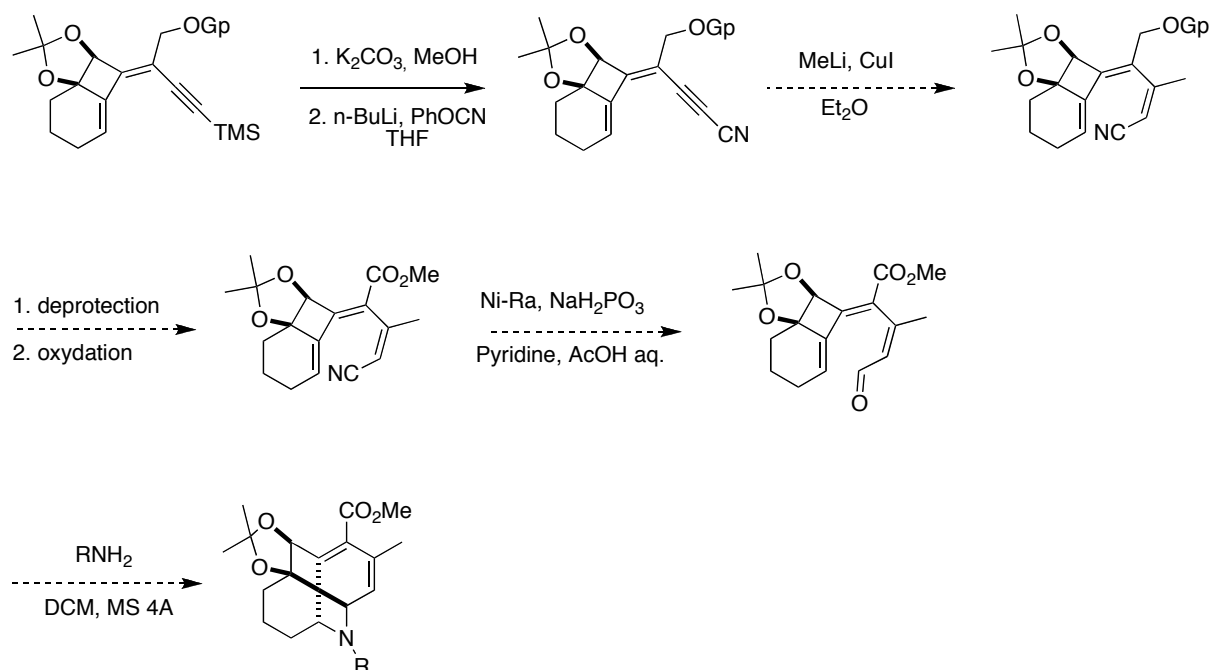


Schéma IV-6 : Proposition de synthèse de fenestradiènes selon une synthèse linéaire

Nous avons d'abord choisi, de protéger l'alcool libre sous forme d'éther silylé **154** en utilisant le groupement tertbutyldiméthylsilyle. Dans les mêmes conditions de cyanation que celles précédemment utilisées pour la synthèse du composé **143**, une chute considérable du

rendement est observé passant de 82% pour l'éther méthylique à 12% pour l'éther silylé **155** (Schéma IV-7).

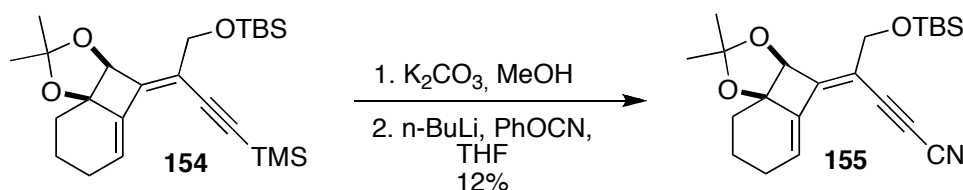


Schéma IV-7 : Synthèse du cyanoalcyne protégé sous forme d'éther silylé

En effet, nous observons une réaction secondaire qui est la déprotection de l'alcool en présence du phénolate puisque nous remarquons la présence de PhOTBS dans le milieu réactionnel. Le cyanoalcyne comportant l'alcool libre, n'est quant à lui pas observé dans le milieu réactionnel et se dégrade certainement.

Nous avons donc choisi de changer de groupement protecteur en utilisant, cette fois-ci un groupement méthoxyéthoxyméthyléther (Schéma IV-8).

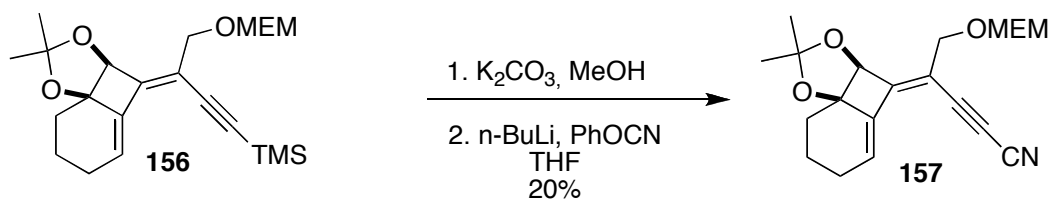


Schéma IV-8 : Synthèse de cyanoalcyne protégé sous forme de MEM

Mais de la même manière, les rendements de cyanation restent faibles comparés à l'éther méthylique. L'encombrement stérique introduit par le groupement méthoxyéthoxyméthyléther influencerait sur la cyanation de l'alcyne. D'autres groupements protecteurs comme le THP ou le benzyle sont difficilement envisageables. Le THP induirait les mêmes problèmes que le MEM tandis que les conditions de déprotection du benzyle sont incompatibles avec le substrat notamment du fait de la présence des nombreuses insaturations.

IV.2.2.2.2. Oxydation de l'alcool allylique d'ester acétylénique

Afin d'éviter les étapes de protection-déprotection de l'alcool, l'ester acétylénique **158** a aussi été synthétisé afin de réduire la triple liaison par une alcynylation de Trost (Schéma IV-9).

De plus, afin de réduire sélectivement la fonction ester terminale en aldéhyde, sans toucher au groupement attracteur introduit en position 5, l'utilisation de l'amide de Weinreb pourra se révéler intéressante.¹¹ En effet, l'équipe de Georg a mis au point une méthode de réduction des amides en aldéhydes en présence $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, qui est tout à fait compatible avec les fonctions esters.¹²

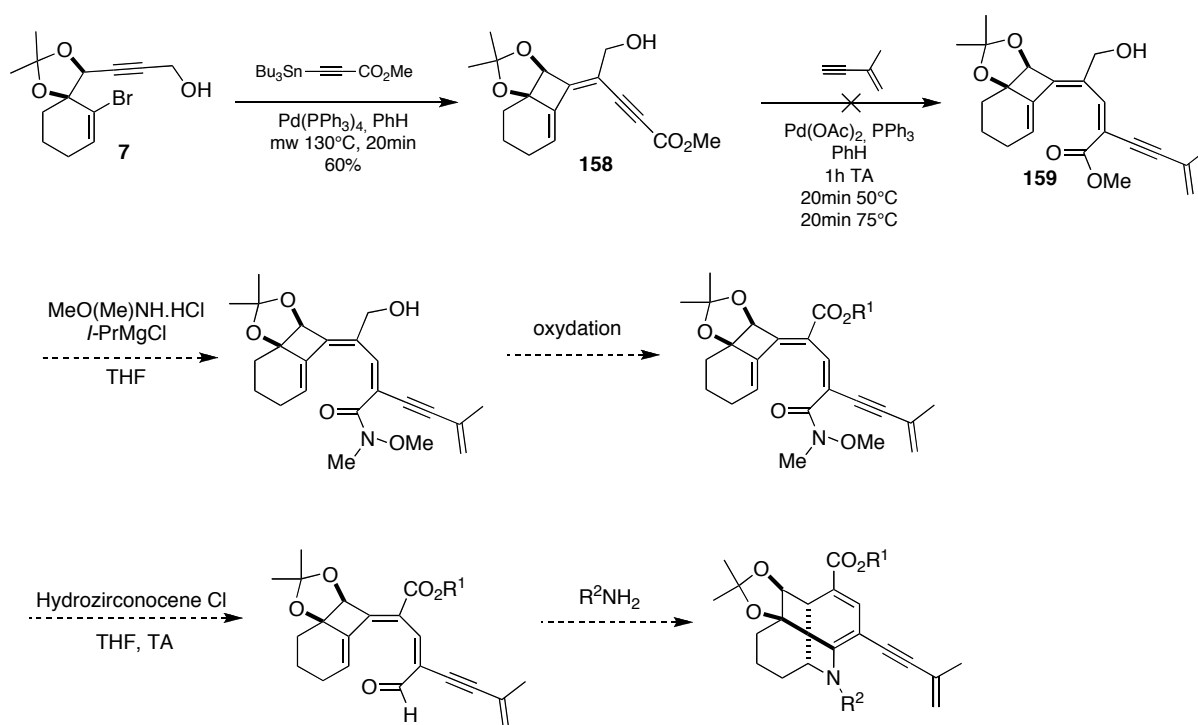


Schéma IV-9: Proposition de synthèse d'azafenestrane à partir de l'ester acétylénique

Le diényne **158** est obtenu à partir de l'alcool propargylique **7** dans les conditions de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Stille, le couplage de Sonogashira n'étant pas applicable ici. En effet, du fait de la présence du groupement électroattracteur, le couplage de Sonogashira n'est pas applicable avec le propynoate d'éthyle et le substrat initial est récupéré intact. Après obtention du diényne, celui-ci a été soumis aux conditions d'alcynylation de Trost¹³ afin d'obtenir de triène **159** correspondant, mais les conditions appliquées ne permettent pas d'obtenir le composé désiré et le substrat initial est récupéré. Le substrat n'est peut être pas suffisamment activé soit du fait de l'encombrement stérique

généralisé par le remplacement de l'alcyne soit du fait de l'enrichissement électronique apporté par ce même substituant.

Une méthylation *cis* peut également être envisagée dans le cas des esters acétyléniques mais nous avons choisi de ne pas appliquer ces conditions afin d'éviter les étapes de protection-déprotection de l'alcool libre nécessaire dans ce cas.¹⁴

IV.2.2.2.3. Oxydation en oxazoline

Nous avons également envisagé d'introduire le groupement attracteur, tôt dans la synthèse puis de le protéger sous forme d'oxazoline (Schéma IV-10). Ces dernières sont des esters masqués qui gardent un caractère électroattracteur similaire aux esters et qui ont l'avantage d'être stable à la fois en présence de nucléophile tels que les organolithiens, les organocuprates ou les organomagnésiens mixtes et en présence de réducteurs tels que le LiAlH_4 ou NaBH_4 .¹⁵⁻¹⁶ Ainsi, on peut donc envisager la cyanation suivie de l'addition du méthylcuprate puis la réduction du nitrile, en présence de l'oxazoline.

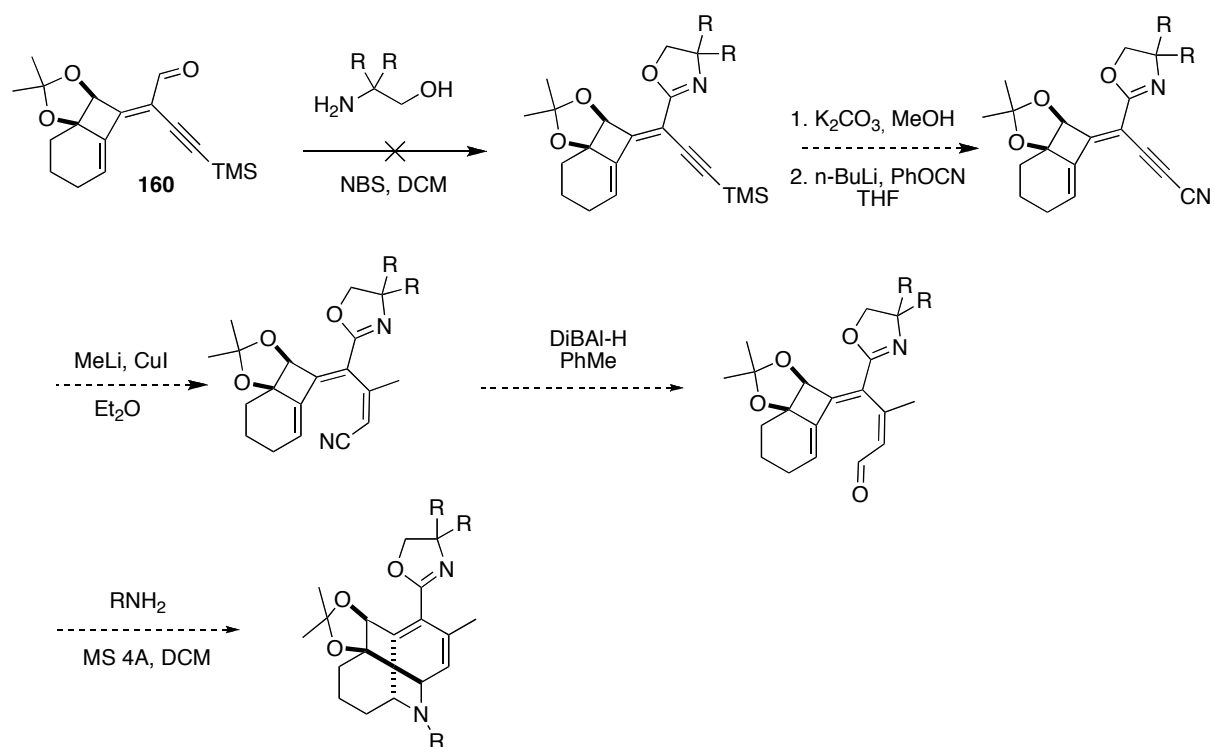


Schéma IV-10: Proposition de synthèse d'azafenestrane substitué par une oxazoline

Les oxazolines sont des composés nécessitant des conditions de formation dures. En effet, il est généralement nécessaire d'activer l'acide en formant le chlorure d'acyle

correspondant.¹⁷⁻¹⁸ Toutefois, l'équipe de Glorius a décrit une méthode permettant d'obtenir directement l'oxazoline à partir de l'aldéhyde et de l'aminoalcool.¹⁹ La réaction se fait alors en deux étapes « one-pot », la réaction est composée d'une imination suivie de la formation de l'hémiaminal pour obtenir la dihydrooxazoline qui est alors oxydée en présence N-bromosuccinimide pour donner l'oxazoline désirée.

Quel que soit les conditions de déshydratation utilisées (MS 4Å ou $MgSO_4$) ou l'aminoalcool utilisé (éthanolamine ou 1-Amino-2-méthyl-propan-2-ol), aucune réaction n'est observé et l'aldéhyde initiale **160** est récupéré intact (Schéma IV-11). Bien que la conjugaison initiale de l'aldéhyde devait favoriser l'imination, la formation de l'imine n'est pas observée.

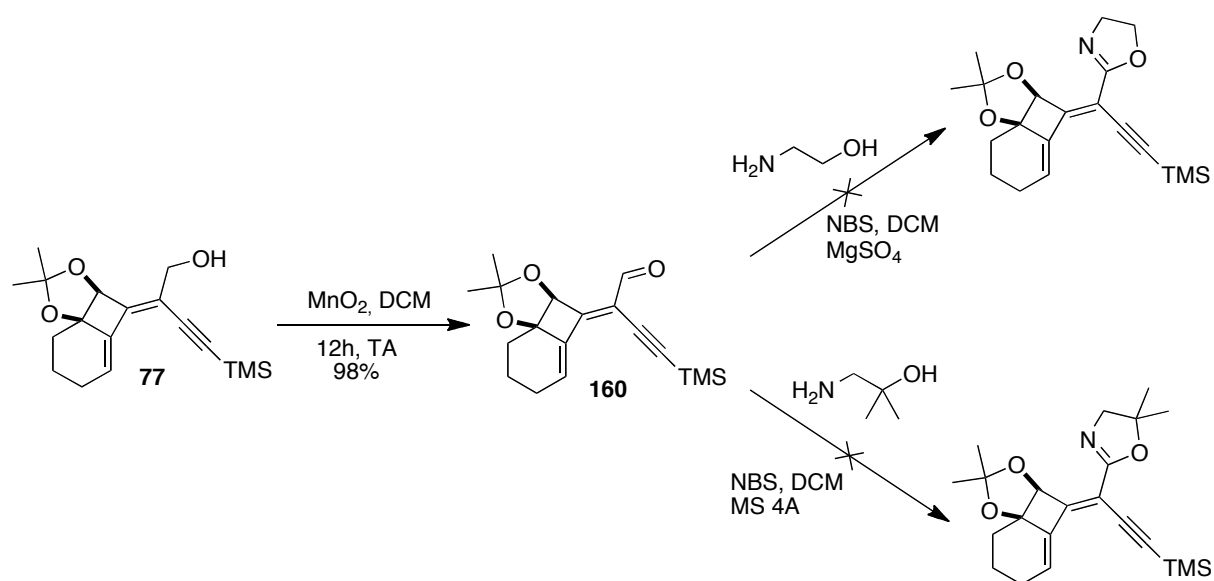


Schéma IV-11 : Tentative de synthèse d'oxazoline

Il existe très peu de synthèse d'oxazoline à partir d'aldéhydes α,β -insaturés, généralement la synthèse d'oxazoline est décrites à partir d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques.²⁰⁻²¹

Les autres synthèses d'oxazoline décrites dans la littérature se font généralement à partir de l'acide correspondant et nécessitent des conditions dures de synthèse. Nous décrivons par la suite les essais de synthèse de l'acide ou de l'ester correspondant.

IV.2.2.2.4. Oxydation de l'alcool allylique de l'acétal acétylénique en ester

Nous avons donc choisi de changer de stratégie, en utilisant cette fois-ci un substrat qui nous permettrait d'accéder aux composés désiré en évitant les étapes de protection-

déprotection. L'acétal **162** correspond à nos critères, puisque à partir de ce composé quatre étapes sont alors suffisantes pour accéder aux composés désirés : réduction de la triple liaison, oxydation de l'alcool allylique en ester, déprotection de l'acétal et enfin cascade réactionnelle : imination suivie d'une azaélectrocyclisation à huit électrons π puis d'une électrocyclisation à six électrons π (Schéma IV-12).

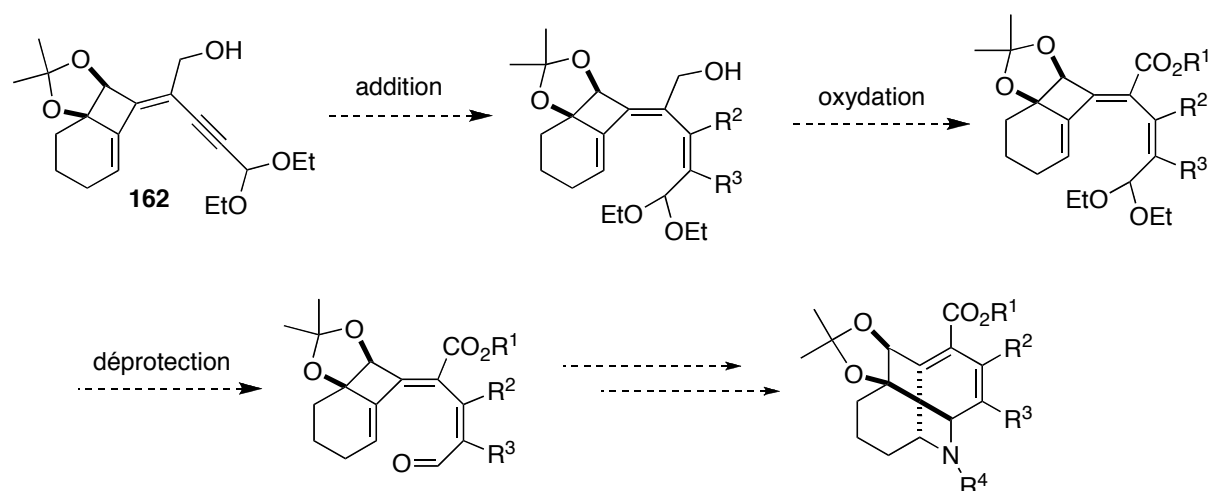


Schéma IV-12 : Proposition de synthèse d'azafenestradiène à partir de diényne substitué par un acétal

En une unique étape à partir de l'alcool propargylique **7**, la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira nous a permis d'accéder à l'acétal **162** avec un rendement de 84%. Après obtention de celui-ci, nous pouvons envisager de réduire l'alcyne.

D'après les travaux d'Alexakis, l'addition de cuprate sur les alcynes substitués par des acétals a lieu sélectivement en *cis* (Schéma IV-13).²²

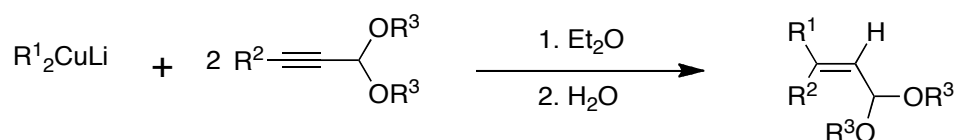


Schéma IV-13 : Carbocupration d'acétals acétyléniques

Cette *cis*-addition nous permettrait donc d'obtenir le triène désiré avec la bonne configuration. Il est donc d'abord nécessaire de protéger l'alcool libre. Nous avons choisi de protéger l'alcool sous forme de méthoxyisopropyle éther **163**, qui est facilement

introduit et se clive en milieu légèrement acide, ainsi un passage sur silice permettrait d'obtenir l'alcool libre,²³ ce qui nous permettrait d'éviter une étape de déprotection supplémentaire (Schéma IV-14).

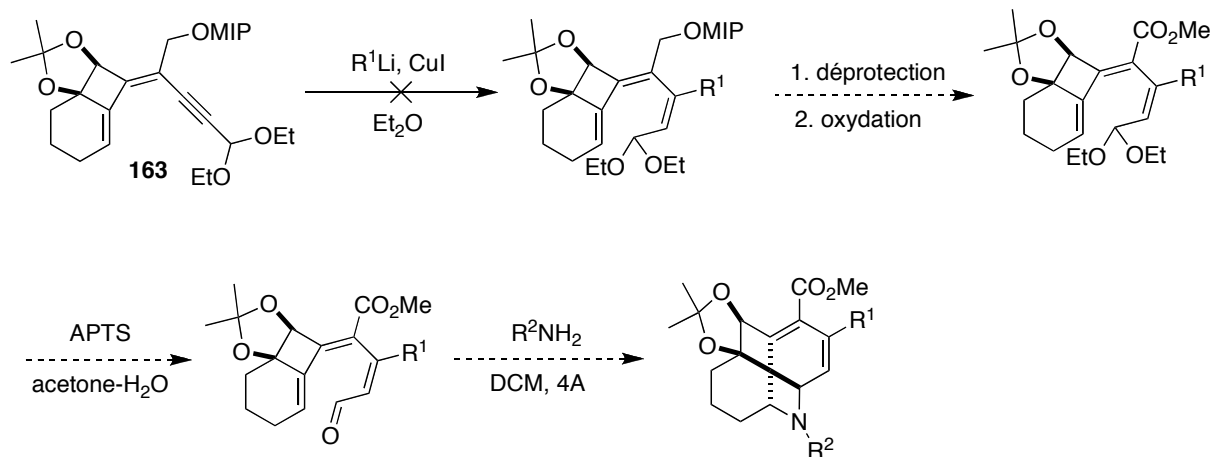


Schéma IV-14 : Tentative de synthèse d'azafenestradiène par cupration d'acétal

L'application des conditions de cupration utilisées par l'équipe d'Alexakis à notre substrat, n'a pas permis d'obtenir les composés désirés (Schéma IV-15).

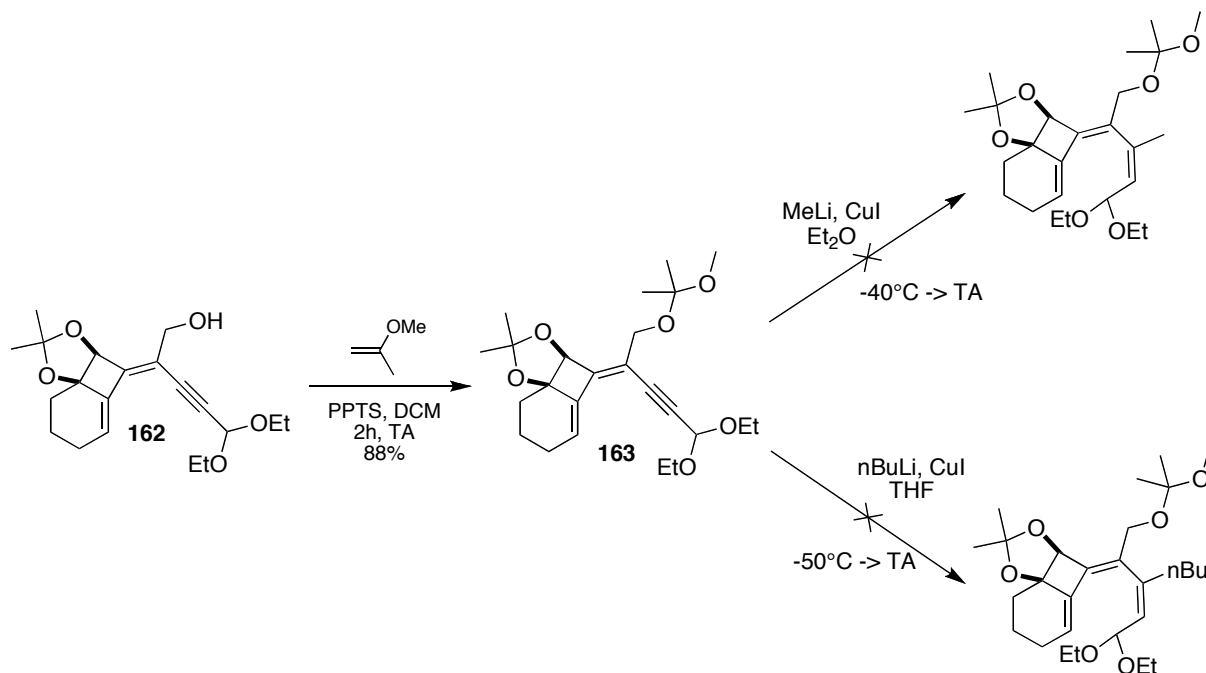


Schéma IV-15 : Tentative de cupration d'acétal acétylénique

Quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, l'utilisation de THF ou Et₂O comme solvants, ou l'utilisation de méthylcuprate ou de *n*-Butylcuprate, aucune réaction

n'est observée et le substrat initial **163** est récupéré. En laissant remonter la température de réaction à température ambiante, aucune réaction n'a lieu. Ceci peut s'expliquer par le fait que les auteurs synthétisaient *in situ* le *n*-BuLi à partir de *n*-BuBr et de Li et la présence des ions LiBr a pu jouer un rôle dans la réaction d'addition. Il aurait été intéressant de renouveler la réaction, en additionnant du LiBr dans le milieu réactionnel.

Nous avons donc envisager d'utiliser un autre type de réduction *cis* telle que l'alcynylation ou la semi-hydrogénation (Schéma IV-16).

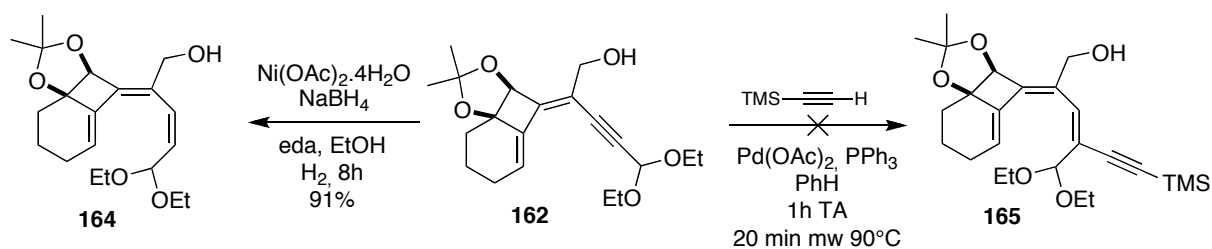


Schéma IV-16 : Réduction d'acétal acétylénique en acétal vinylique

Dans les conditions d'alcynylation en présence de triméthylsilylacétylène, aucune réaction n'est observée et la substrat initial **162** est récupéré intact. La présence de l'acétal ne favorise peut-être pas la réaction d'alcynylation. En effet, dans le cas de l'alcynylation de Trost, l'alcyne est activé par un groupement électroattracteur et dans le cas de la synthèse de fenestradiène la présence de la double liaison est nécessaire pour l'alcynylation. Du fait de son caractère donneur, l'acétal enrichit la triple liaison de sorte que l'alcynylation n'a pas lieu.

Dans le cas de la semi-hydrogénation en présence de Ni-P2, elle nous permet d'obtenir le triène désiré **164** avec un très bon rendement de 91%.

Il est maintenant nécessaire d'oxyder l'alcool **164** dans des conditions douces, car celui-ci s'isomère très facilement. Au bout d'une heure dans un tube RMN, les traces d'acidité du chloroforme suffisent à obtenir une forte isomérisation du triène **164** puisque qu'on obtient un mélange 1 :1 des deux isomères (Z) et (E). De plus, la présence des nombreuses doubles liaisons ainsi que l'acétal nous empêche d'utiliser les conditions d'oxydations classiques tels que l'oxydation de Jones en présence de CrO_3 et de H_2SO_4 dans l'acétone et H_2O .²⁴

Nous avons donc choisi d'oxyder l'alcool **164** en aldéhyde **166**, en présence de MnO_2 afin de le transformer par la suite en ester, mais on observe une dégradation totale du substrat. De la même manière, l'oxydation de l'alcool en acide **167** en présence de NMO/TPAP utilisé par Hoveyda dans la synthèse totale de Sch 38516 (Fluviricin B₁)²⁵ conduit à son tour à une dégradation du substrat. Dans les deux cas, la consommation totale du substrat et la formation de nombreux produits inséparables par chromatographie est observée (Schéma IV-17).

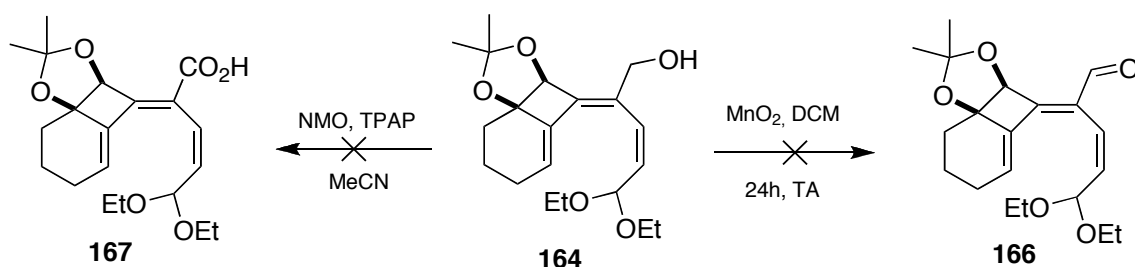
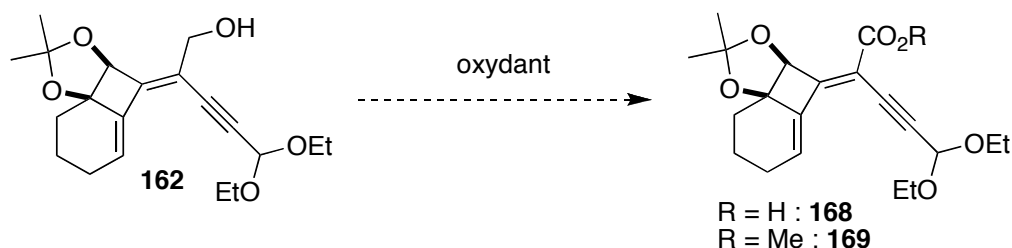


Schéma IV-17 : Tentative d'oxydation du triètol

Nous choisissons donc d'inverser les étapes de la synthèse, en oxydant d'abord l'alcool allylique **162** avant de procéder à la semi-hydrogénation de la triple liaison (Tableau IV-1). En effet, d'après la littérature, les fonctions esters sont compatibles avec les conditions de semi-hydrogénation en présence de Ni-P2.²⁶⁻²⁷ Une nouvelle fois, du fait de la présence de l'acétal hydrolysable en condition acide, l'oxydation de Jones n'est donc pas applicable.



Essai	Conditions	Produits attendus	Résultats
1	NMO, TPAP, H ₂ O, MeCN	168	Dégradation
2	PCC, H ₅ IO ₆ , MeCN	168	Dégradation
3	PhI(OAc) ₂ , I ₂ , MeOH	169	Dégradation

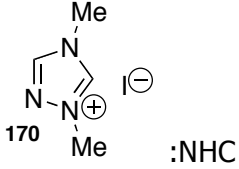
4	 170 :NHC synthétique, MnO ₂ , DBU PhMe, MeOH	169	162
5	NHC commercial, MnO ₂ neuf, DBU PhMe, MeOH,	169	162
6	NHC commercial, MnO ₂ , DBU, MeOH	169	162
7	NHC commercial, MnO ₂ , DBU, MeOH mw 30min 50°C, 30min 100°	169	162

Tableau IV-1 : Oxydation de l'alcool en dérivé carboxylique

Les conditions de formation de l'acide **168** utilisées, ne conduisent pas au produit attendu mais à une dégradation totale du substrat initial (entrée 1 et 2). En effet, dans le cas de l'oxydation en présence de NMO/ TPAP une consommation totale du substrat initial est observé mais aucune formation du produit désiré. De même en présence, d'acide périodique et de PCC catalytique,²⁸ nous observons une dégradation totale du substrat initial.

En partant de l'alcool allylique en présence PhI(OAc)₂ et d'iode catalytique,²⁹ une consommation totale du substrat initial est observée ainsi que la formation de nombreux produits en CCM ne correspondant pas au produit désiré (entrée 3). Nous avons également effectué de nombreuses tentatives d'oxydation en présence de MnO₂, et de d'iodure de triazolium catalytique selon les conditions décrites par l'équipe de Scheidt.³⁰ L'utilisation de MnO₂ fraîchement préparé, de méthanol comme solvant ou le chauffage du milieu réactionnel ne permettent pas d'obtenir le produit désiré (entrée 4, 5, 6 et 7) . Dans tous les cas, le substrat initial est récupéré et aucune réaction n'a lieu.

IV.2.2.3. Oxydation d'aldéhyde

Puisque les tentatives d'oxydation directe de l'alcool allylique en ester ou en acide n'ont pas abouti, nous avons donc choisi d'effectuer l'oxydation en deux temps. Le diényne **162** a d'abord été oxydé en aldéhyde **171** en présence de MnO_2 avec un excellent rendement de 98% (Schéma IV-18).

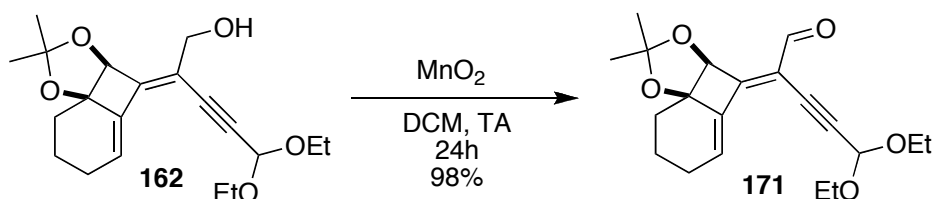
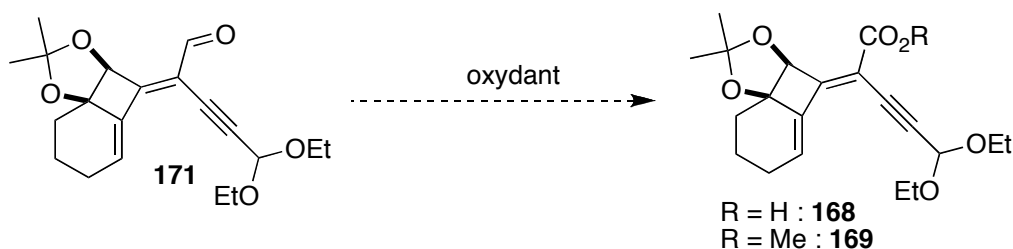
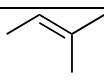


Schéma IV-18 : Oxydation de l'alcool **162** en aldéhyde **171**

Après obtention de l'aldéhyde **171**, différentes conditions d'oxydation en ester ou en acide ont été essayées (Tableau IV-2).



Essai	Conditions	Produit attendu	Résultats
1	KOH, Pd/C, $NaBH_4$, MeOH	168	Dégradation
2	1. $NaOCl_2$, NaH_2PO_4 ,  , tBuOH, H_2O 2. K_2CO_3 , MeI, DMF	168	Nouveau composé : 172
3	IBX, NHS, DMSO	168	Dégradation
4	Acétone cyanohydrine, NEt_3 , MeOH	169	Dégradation
5	$NaCN$, MnO_2 , AcOH MeOH	169	Dégradation

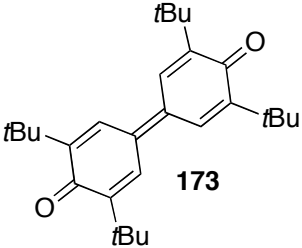
6	<p>Quinone :</p>  <p>173</p> <p>NHC, DBU THF, MeOH</p>	169	Dégradation
---	--	------------	-------------

Tableau IV-2 : Oxydation de l'aldéhyde en dérivé carboxylique

Différentes conditions d'oxydations d'aldéhyde en acide ont été appliquées telles que l'utilisation d'hydroxyde de potassium en présence de palladium sur charbon décrite par l'équipe de Rhee,³¹ mais ces conditions ne conduisent pas au produit désiré et seule une dégradation totale du substrat est observée (entrée 1).

L'utilisation de NaOCl_2 ,³² ne conduit pas non plus à la formation du produit désiré mais on obtient un nouveau produit **172** (entrée 2). D'après les analyses RMN du composé obtenu nous pouvons affirmer que l'aldéhyde a bien été oxydé en dérivé carboxylique correspondant, toutefois la réaction ne s'est pas arrêtée à l'oxydation. En effet, l'oxydation de Pinnick libère du HOCl, généralement piégé par des scavengers ici le 2-méthyl-but-2-ène mais dans notre cas du fait de la présence des nombreuses doubles liaisons, nous avons probablement obtenu une chloration de ces dernières (Schéma IV-19).

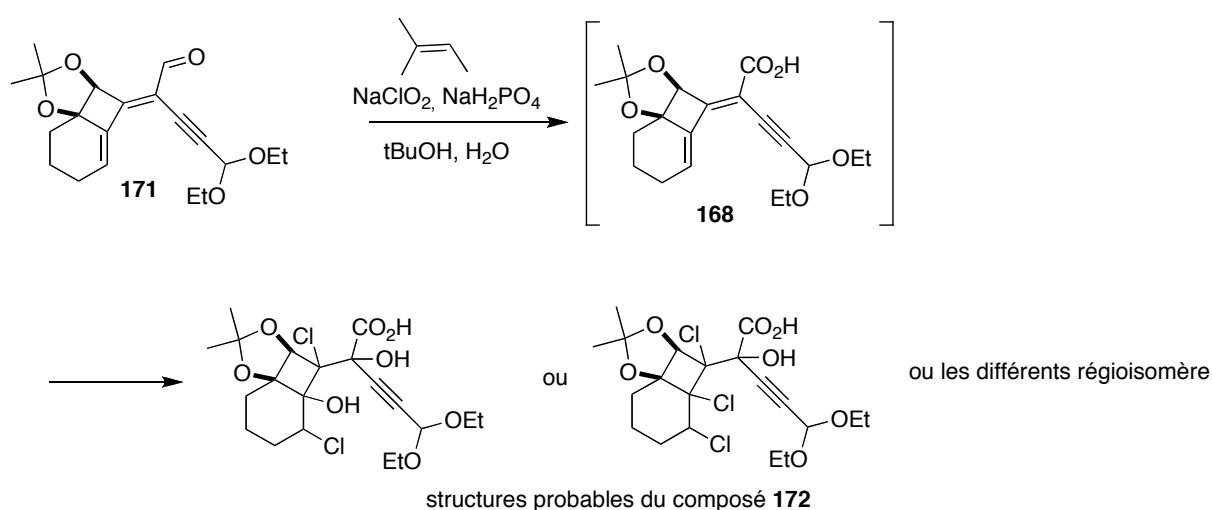


Schéma IV-19 : Oxydation de Pinnick de l'aldéhyde **171**

Nous avons aussi tenté de synthétiser directement l'ester en présence de cyanure de sodium (entrée 5)³³ ou d'analogue telle que l'acétone cyanohydrine (entrée 4),³⁴ mais de nouveau une dégradation totale du substrat est observée. De la même manière, les conditions d'organocatalyse en présence d'IBX et de NHS (entrée 3)³⁵ ou en présence de sel de triazolium et de quinone (entrée 6)³⁶⁻³⁷ ne permettent pas d'isoler le dérivé carboxylique désiré.

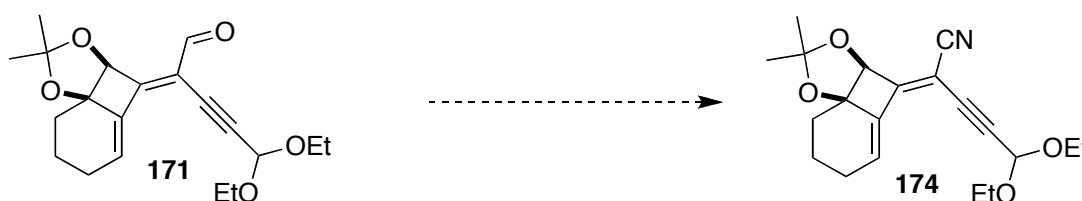
Il aurait été intéressant de transformer l'alcool en oxazoline, mais celle-ci s'hydrolyse dans les conditions de semi-hydrogénation en présence de nickel.³⁸

Nous observons souvent des dégradations lors de l'oxydation en acide ou en ester, ce qui nous pousse à remettre en question la stabilité du produit désiré. En effet, on ne récupère que très rarement le substrat initial bien que les conditions d'oxydation d'alcool allylique utilisées sont des conditions douces normalement compatibles avec les autres fonctions de notre substrat.

L'ester désiré est un ester conjugué à une double liaison, qui ne devrait normalement poser aucun problème de stabilité mais plus d'une dizaine de conditions d'oxydation ont été utilisées, et aucune n'a permis d'obtenir l'ester ou l'acide désiré même sous forme de trace.

IV.2.2.4. Oxydation de l'aldéhyde en nitrile

Comme les esters, les nitriles sont des groupements électroattracteurs, du fait de leur caractère à la fois attracteurs inductif et attracteur mésomère. Par ailleurs, le groupement nitrile est compatible avec la semi-hydrogénation en présence de Ni-P2.³⁹ Nous avons donc envisagé de transformer l'aldéhyde en nitrile correspondant (Tableau IV-3).



Entrée	Conditions	Résultats
1	T3P, NH ₂ OH.HCl, DMF	Dégradation
2	NH ₂ OH.HCl, NMP	Dégradation

Tableau IV-3 : Transformation d'aldéhyde en nitrile

Par manque de temps, seul deux conditions de cyanation ont été tentés. Dans les conditions décrites par l'équipe d'Augustine (entrée 1),⁴⁰ le T3P est alors utilisé comme agent déshydratant après formation de l'aldoxime, mais dans ces conditions une dégradation totale du substrat est observée. De la même manière, en appliquant les conditions de Chakraborti (entrée 2),⁴¹ nous observons aussi une dégradation du substrat. Dans les deux cas, la réaction se fait en deux étapes « one-pot » composé de la formation de l'oxime suivie d'une déshydratation pour former le nitrile désiré. Il aurait été intéressant de réaliser la réaction en deux étapes indépendantes, afin de déterminer l'origine de la dégradation, lors de la formation de l'oxime ou lors de la déshydratation.

Il aurait été également intéressant d'essayer d'autres conditions comme celle de l'équipe Shia⁴² en présence de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, DBU et EtOPOCl_2 comme agent déshydratant ou alors celle de Veisi⁴³ en présence de TCCA dans l'ammoniaque.

Comme pour les esters, aucune des conditions testées normalement compatibles avec l'ensemble des fonctions chimiques de notre substrat, n'a permis d'obtenir le produit désiré.

Conclusion

Contrairement aux résultats attendus, l'introduction d'un groupement électroattracteur en position 5 s'est avérée difficile. Les contraintes imposées par les fonctions sensibles du substrat : acétal et doubles liaisons ainsi que la conjugaison de l'alcool allylique, nous ont obligées à utiliser des conditions d'oxydation douces. Ceci nous a généralement conduit à une dégradation du substrat. Seuls très peu de conditions réactionnelles comme l'organocatalyse conduisent à une absence de réaction. Quant à l'oxydation en nitrile, elle n'a, à son tour, pas permis d'obtenir les résultats escomptés.

IV.2.3. Introduction d'un groupement électroattracteur en position 3 ou 4

Nous avons également tenté d'introduire un groupement attracteur en position 3 ou 4, qui sont les positions analogues à celles décrites par l'équipe de Katsumura,⁴ et l'équipe de Garcia-Tellado.⁵

L'addition de groupement électroattracteur sur les alcynes, est une réaction peu décrite dans la littérature nécessitant des conditions dures de pressions ou de températures qui sont généralement incompatibles avec notre substrat. En effet, des conditions de températures élevées induirait directement la réaction d'électrocyclisation à six électrons π après l'addition sur l'alcyne (Schéma IV-20).

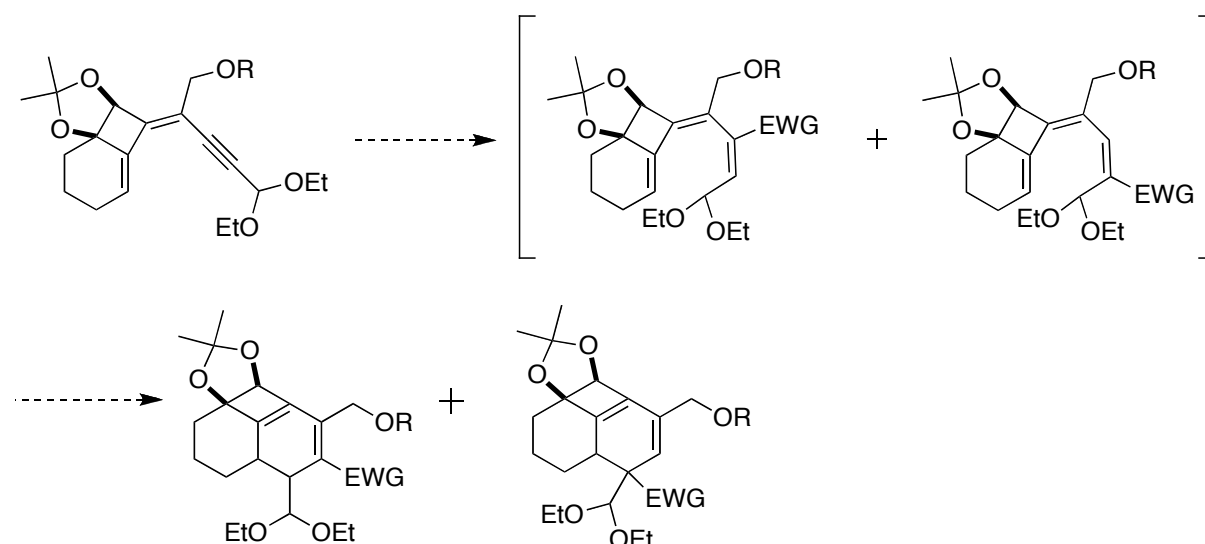


Schéma IV-20 : Eventuelle synthèse de tricycle [6.6.4] à partir de l'acétal acétylénique

Nous allons donc présenter quelques additions de groupement attracteurs dans des conditions douces.

IV.2.3.1. Considérations bibliographiques

En 1997, l'équipe de Periasamy a mis au point une méthode de synthèse d'acide α,β -insaturés en utilisant une hydroxycarboxylation régio- et stéréosélective pour les alcynes vrais (Schéma IV-21).⁴⁴ Bien que très intéressante, lorsque cette réaction est appliquée aux alcynes internes les auteurs observent à la fois une perte de régiosélectivité mais aussi la formation d'un produit secondaire : la dicétone.

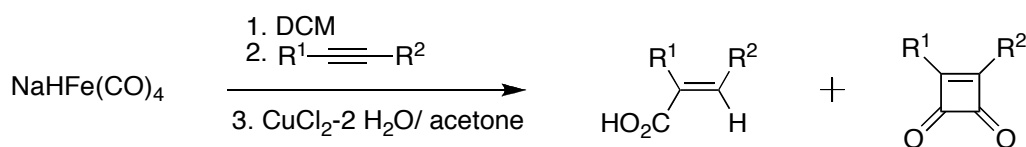


Schéma IV-21 : Carboxylation d'alcyne en présence de NaHFe(CO)_4

En 2010, l'équipe de Hiyama décrit l'addition de cyanofomate sur les alcynes, permettant d'accéder à des β -cyanoacrylate par co-catalyse de Nickel et d'acide de Lewis (Schéma IV-22).⁴⁵

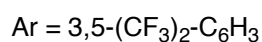
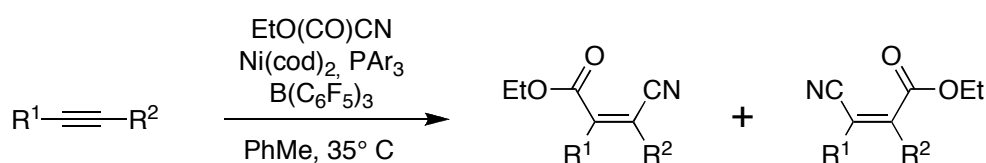


Schéma IV-22 : Synthèse de β -cyano-acrylate

En 2000, Takahashi et ses collaborateurs décrivent la métallo-estérification d'alcynes où ils observent la *cis*-addition de groupement ester et de différents électrophiles sur des alcynes (Schéma IV-23).⁴⁶ Cette réaction est décrite à la fois sur des alcynes vrais et des alcynes internes avec des rendements corrects et s'avère intéressante dans notre cas puisqu'elle a lieu à température ambiante.

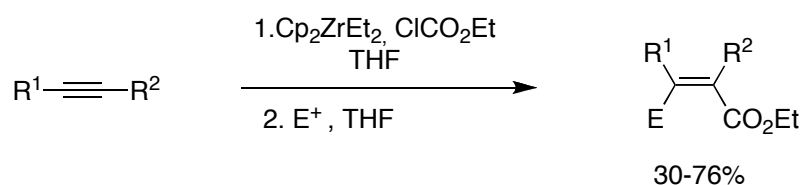


Schéma IV-23 : Addition d'ester et d'électrophile sur les alcynes

IV.2.3.2. Addition en position 3 ou 4 (sans sélectivité)

IV.2.3.2.1. Ester zirconation

Les conditions de métallo-estérification de Takahashi étant compatibles avec les contraintes imposées par notre substrat, nous avons choisi d'utiliser les mêmes conditions réactionnelles (Schéma IV-24). Le zirconium étant connu pour se complexer aux fonctions hydroxyles, il a d'abord été nécessaire de protéger l'alcool sous forme d'éther méthylique **175**.

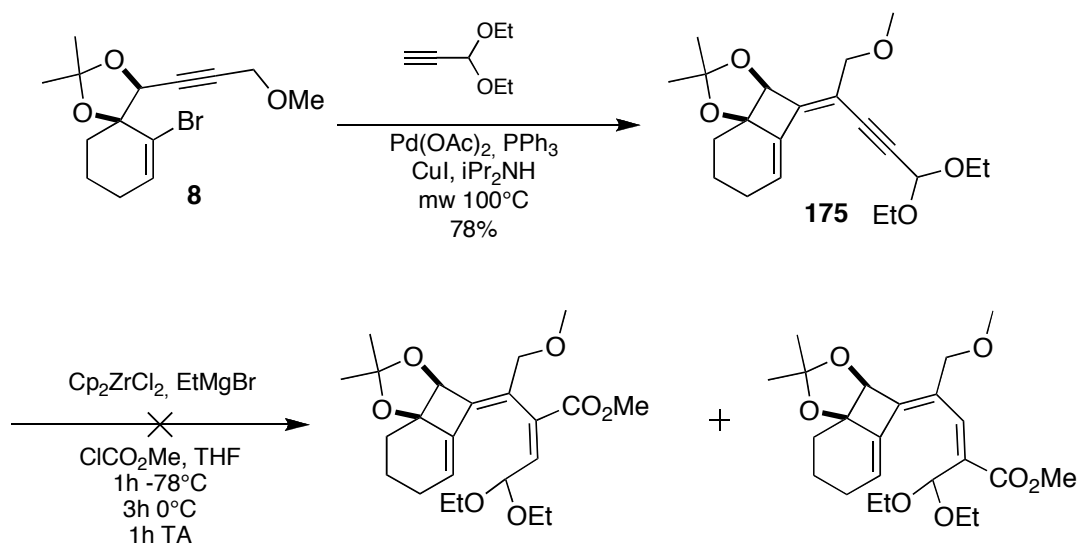


Schéma IV-24 : Tentative d'addition de synthèse d'acrylate de méthyle

Dans les conditions de zirconation décrites, en présence de chloroformiate de méthyle, nous n'obtenons pas le produit désiré mais une dégradation totale du substrat. Le complexe de zirconium, Cp_2ZrEt_2 formé in situ à partir de Cp_2ZrCl_2 et de $EtMgBr$, ne s'est probablement pas formé ou l'utilisation stoechiométrique de zirconium est peut-être incompatible avec notre substrat. Celui-ci présente de nombreuses insaturations, avec lesquelles les complexes de zirconium peuvent réagir. Ces conditions ne sont donc pas applicables à notre composé.

IV.2.3.2.2. Substitution d'étain par un groupement carboxyle

L'équipe d'Alami a, à son tour, décrit la substitution d'un groupement tributylstannane par un groupement ester en présence de *n*-Butyllithium puis de carbonate de méthyle.⁴⁷ Qui consisterait donc à une transmétallation de l'étain par le lithium suivi d'une substitution par le

carbonate d'éthyle. Ainsi, après une hydrostannylation, nous pourrions appliquer les mêmes conditions réactionnelles à notre substrat (Schéma IV-25).

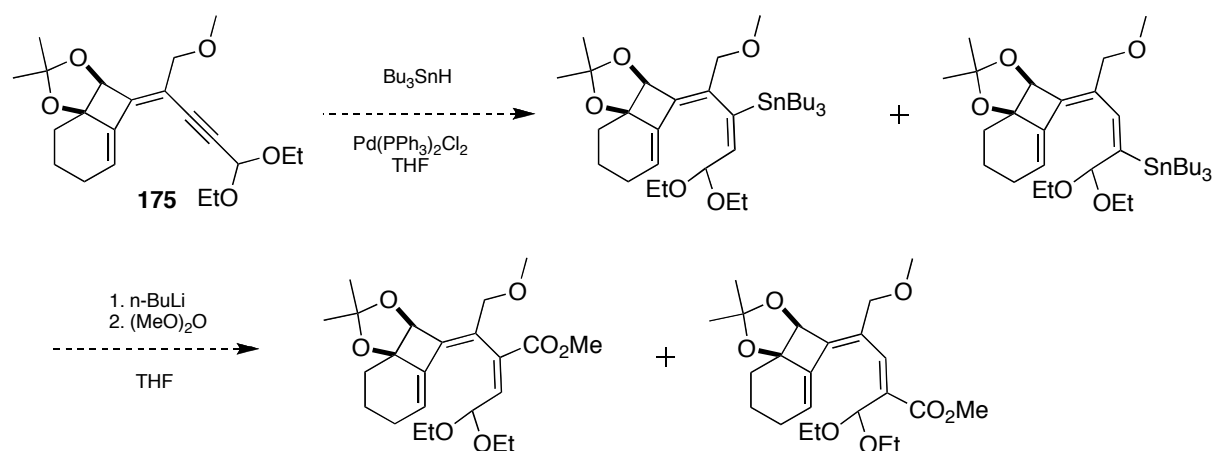


Schéma IV-25 : Proposition de synthèse d'acrylate à partir de vinylstannanes

Nous avons donc choisi d'appliquer ces conditions réactionnelles à un substrat modèle ici le tributylstannylphényléthylène **176**, afin de déterminer les meilleures conditions de synthèse (Schéma IV-26).

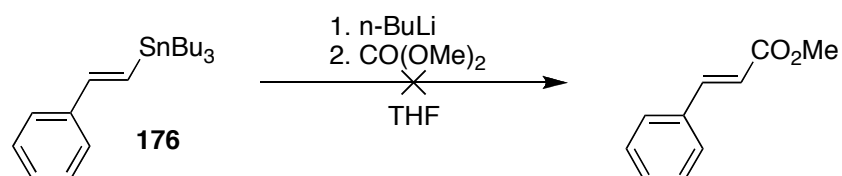


Schéma IV-26 : Tentative de synthèse de phénylacrylate de méthyle

Mais, les conditions réactionnelles appliquées ne nous permettent pas d'obtenir le produit désiré et le substrat initial est récupéré intact.

IV.2.3.2.3. Addition de formiate d'aryle

L'équipe de Tsuji a récemment décrit l'addition de formiate d'aryle sur les arylalcynes en présence de $Pd(OAc)_2$ et de xantphos (Schéma IV-27).⁴⁸

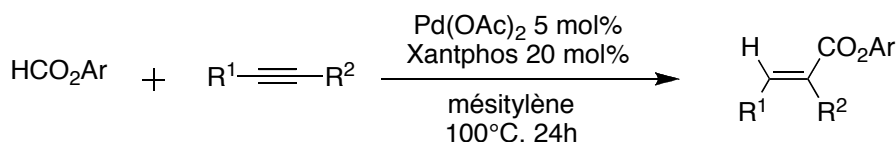


Schéma IV-27 : Addition de formiate d'aryle sur des alcynes disubstitués

Nous avons donc choisi d'appliquer ces conditions réactionnelles à notre substrat, en les appliquant au micro-onde (Schéma IV-28). En effet, d'après les conditions décrites dans la littérature, cette réaction nécessite des temps de réactions longs et à haute température qui pourrait alors favoriser une électrocyclisation à six électrons π .

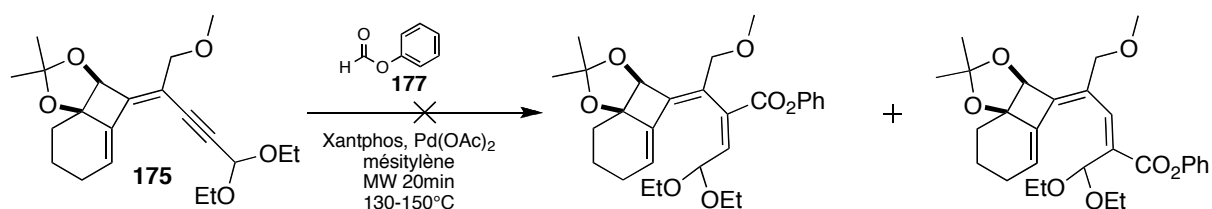


Schéma IV-28 : Tentative d'addition de formiate de phényle

Mais quelque soit la température de chauffage de 130-150°C durant 20 à 30 minutes, nous n'observons aucune réaction et le substrat initial est récupéré. D'après les auteurs, cette réaction est applicable aussi bien à des alcynes internes qu'à des alcynes vrais, dans ces cas, substitués par des groupements esters, amides, triméthylsilyle, aryles ou alkyles encombrants ou non. L'encombrement stérique de notre substrat n'est donc pas à remettre en cause, mais la conjugaison avec deux doubles liaisons ou la présence de l'acétal pourrait expliquer l'absence de réaction. Les auteurs ne décrivent aucun exemple avec une addition sur un ényne.

IV.2.3.2.4. Addition de TMSCN

En 1987, l'équipe de Chatani décrit l'addition palladocatalysée de cyanure de triméthylsilyle sur les alcynes vrais.⁴⁹⁻⁵⁰ Dans le cas d'alcynes internes, les auteurs observent la formation de différents produits dont le produit d'addition de cyanure de triméthylsilyle et celui de dicyanation *cis*. Récemment ces travaux ont été repris par l'équipe d'Arai,⁵¹ qui dans des conditions quasiment identiques sans atmosphère inerte, décrit la dicyanation d'alcynes internes ou non. Nous avons aussi tenté l'addition palladocatalysée de cyanure de triméthylsilyle sur les triples liaisons, afin d'obtenir les cyanoalcènes correspondant, mais

dans les conditions utilisées aucune réaction n'a lieu et le substrat initial est récupéré intact (Schéma IV-29).

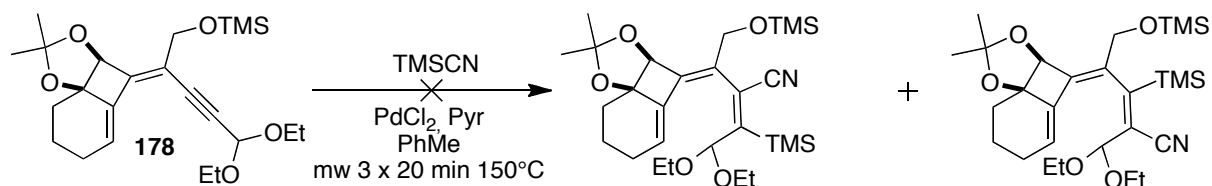


Schéma IV-29 : Tentative d'addition palladocatalysée de cyanure de triméthylsilyle

L'addition de cyanure de triméthylsilyle sur les alcynes nécessite des conditions dures et du fait de la faible réactivité de notre triple liaison, des conditions de températures encore plus importantes seraient peut-être nécessaires. De plus, d'après les travaux d'Arai, l'addition palladocatalysée de cyanure de triméthylsilyle sur les énynes est bien plus difficile que pour les alcynes simples puisqu'il n'observe aucune réaction même en ajoutant un additif comme le triflate de triméthylsilyle.

IV.2.3.3. Introduction sélective d'un groupement électroattracteur en position 4 par γ -lactonisation

Par ailleurs nous avons aussi envisagé d'introduire un ester en position 4, par formation radicalaire ou non d'une γ -lactone. On pourrait introduire un nouveau cycle à cinq chaînons, qui pourrait alors favoriser la réaction d'électrocyclisation à la fois par son caractère électroattracteur mais aussi grâce aux contraintes conformationnelle qu'elle pourrait imposer à nos molécules.

La cyclisation d'alcool homopropargylique en lactone avec l'introduction d'un carbonyle, est une réaction très peu décrite dans la littérature mais deux principales méthodes sont utilisées : la cyclisation radicalaire 5-*exo*-dig et la carboxylation catalysée par le titane.

IV.2.3.3.1. Lactonisation radicalaire

La cyclisation radicalaire d'alcool homopropargylique a été décrite par l'équipe de Oshima en 1988.⁵² Cette dernière a lieu par formation de l'intermédiaire des esters xanthates, permettant ainsi d'introduire le carbonyle (Schéma IV-30).

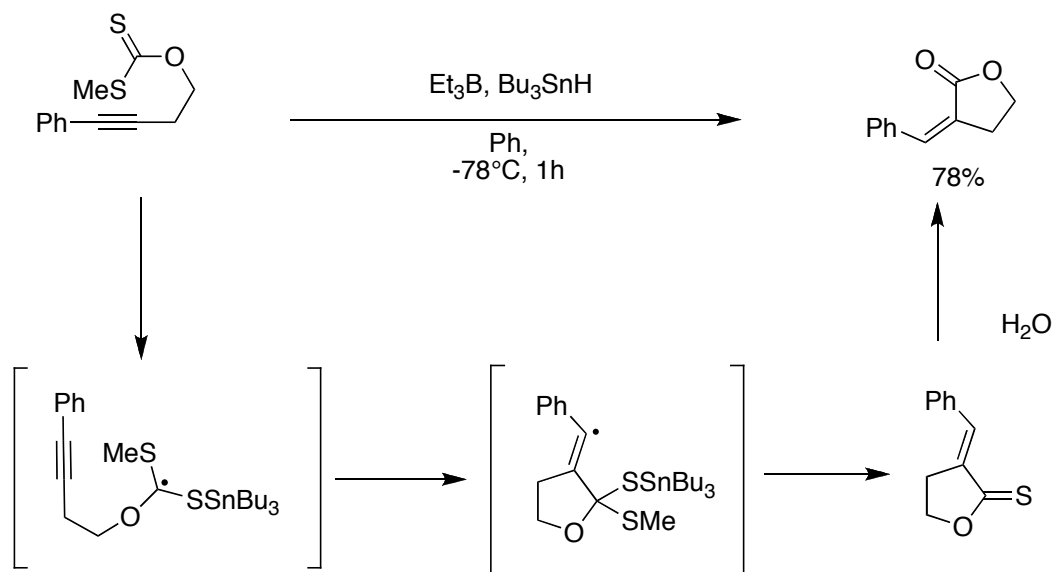
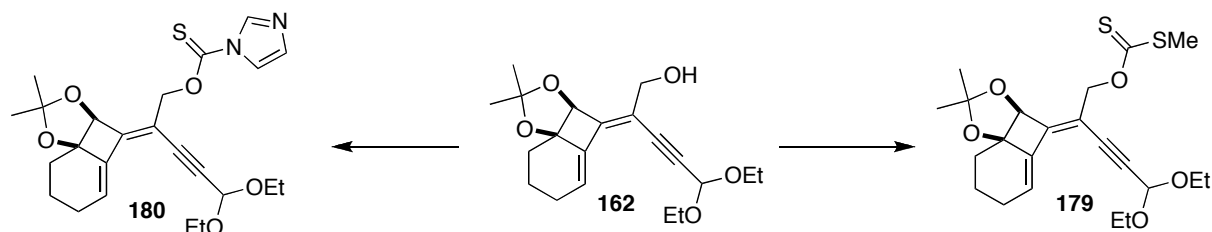


Schéma IV-30: Mécanisme de synthèse de lactone à partir de xanthate homopropargylique

L'initiation radicalaire en présence de Et_3B et de Bu_3SnH à -78°C à partir de méthylxanthate est une alternative très intéressante dans notre cas à l'utilisation d'AIBN/ Bu_3SnH plus souvent utilisé. En effet l'utilisation de AIBN/ Bu_3SnH , nécessite une activation thermique au reflux du benzène qui pourrait favoriser une électrocyclisation à six électrons π mais aussi une éventuelle réaction en cascade du fait de la présence de nombreuses doubles liaisons.

Nous avons donc synthétisé deux types de xanthates : le méthylxanthate **179** et le dérivé d'imidazole **180**. Il a d'abord été nécessaire de mettre au point les conditions de synthèse de ces composés (Tableau IV-4).



Entrée	Produit attendu	Conditions	Résultats
1	179	1.5 eq NaH, 1.5eq MeI, 1.5eq CS_2 , THF	162

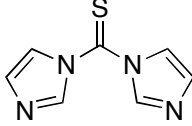
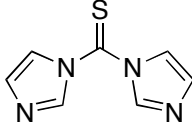
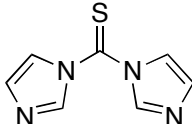
2	179	2.5eq NaH, 2.5eq CS ₂ , 2.5eq CS ₂ , THF	84% de 179
3	180	 NEt ₃ , THF reflux	162
4	180	 NEt ₃ , THF mw	mélange de 180 et un produit secondaire
5	180	 DMAP, DCM	30% de 180

Tableau IV-4 : Mise au point des conditions de synthèse de xanthates

Seul le méthyle xanthate a pu être isolé avec de bons rendements (entrée 2). Dans le cas de la synthèse du dérivé imidazole, en appliquant les conditions décrites par Tanikaga,⁵³ aucune réaction n'est observée (entrée 3). Nous avons donc appliqué ces conditions au micro-ondes et nous observons la formation de deux produits inséparables par chromatographie. Nous avons également utilisé les conditions de Clive⁵⁴ en présence de DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante et la formation du produit désiré **180** avec un faible rendement est obtenu (entrée 5). Par ailleurs, le produit obtenu se dégrade très rapidement, puisque quelques heures dans le chloroforme suffisent à obtenir une dégradation totale du produit.

Les conditions de cyclisation en présence de Et₃B/Bu₃SnH ont été appliqués au méthyle xanthate afin d'obtenir la γ -lactone désirée (Schéma IV-31).

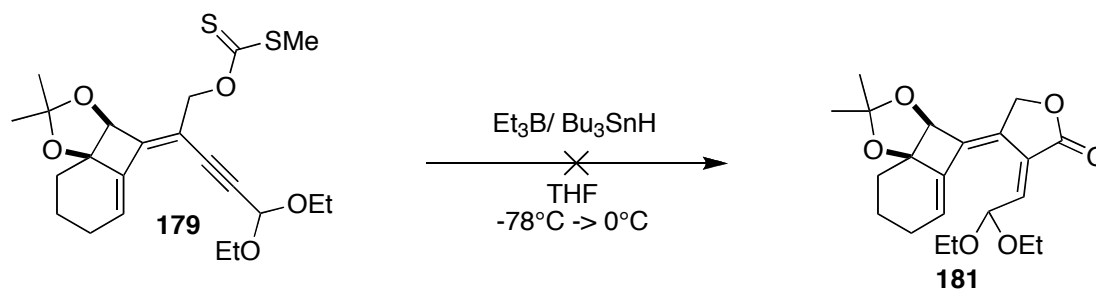


Schéma IV-31 : Tentative de synthèse de γ -lactone par cyclisation radicalaire

Dans les conditions décrites dans la littérature, c'est-à-dire en présence de 1.1 équivalent de Et_3B et 1.1 équivalent de Bu_3SnH , à -78° au bout de 2h, aucune réaction n'est observée. Même en laissant lentement remonter la température jusqu'à température ambiante, aucune réaction n'est observée. La réaction est répétée deux fois, mais dans les deux cas, le substrat initial est récupéré intact. L'initiation radicalaire n'a donc pas lieu. Bien que l'espèce radicalaire se forme en présence d'oxygène et que d'après les conditions décrites dans la littérature, la réaction a lieu sous atmosphère inerte, nous avons tenté la réaction sous air. Mais même en présence d'oxygène, aucune réaction n'a lieu.

Bien qu'une initiation radicalaire en présence de $\text{AIBN}/\text{Bu}_3\text{SnH}$ puisse induire des réactions secondaires, il est tout de même nécessaire de tenter la réaction.⁵⁵ Dans ce cas la lactonisation, est généralement décrite non pas à partir des xanthates mais à partir du carbonate de sélénium qu'il est donc nécessaire de synthétiser (Schéma IV-33). En effet d'après l'équipe de Bosch,⁵⁶ à partir de méthylxanthate, l'utilisation du système $\text{AIBN}/\text{Bu}_3\text{SnH}$ a bien conduit à la formation de la thiolactone qui n'est pas suivie d'une hydrolyse en lactone correspondante mais à la réduction de la double liaison exocyclique (Schéma IV-32). Par ailleurs, l'augmentation de température pourrait aussi induire une réaction de Barton McCombie non désirée.

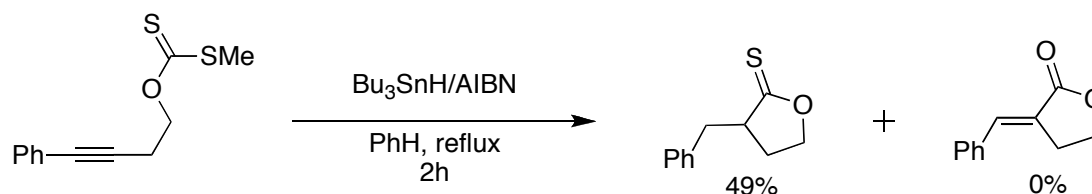


Schéma IV-32 : Synthèse de γ -thiolactone

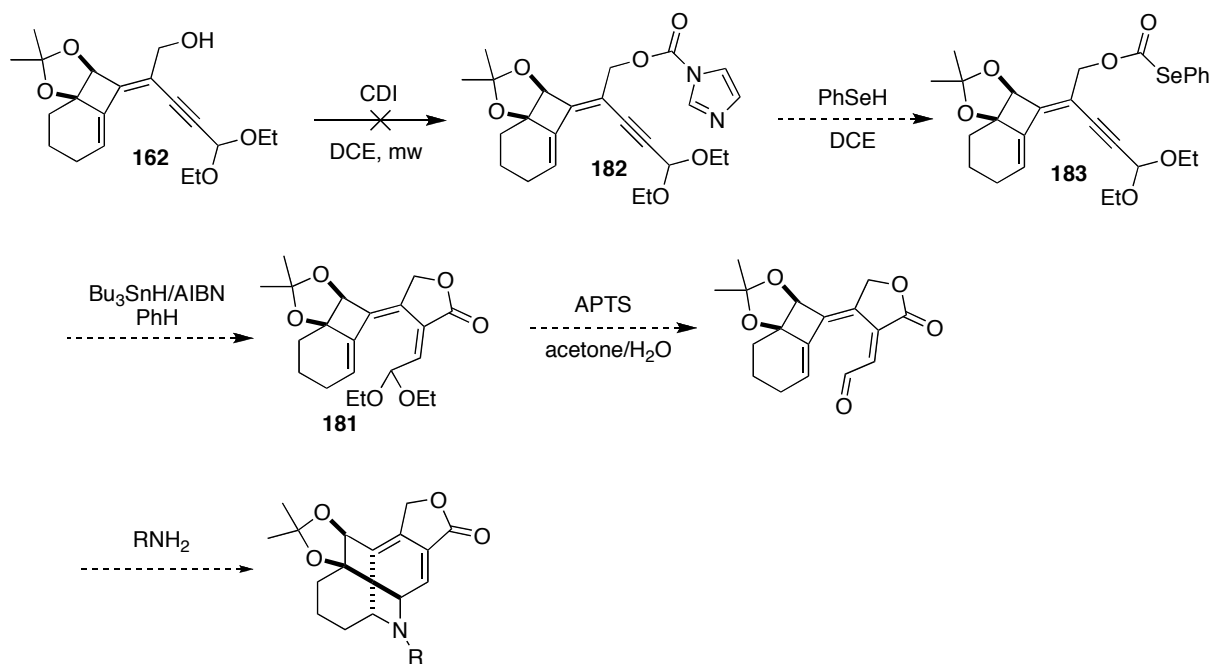


Schéma IV-33 : Proposition de synthèse d'azafenestradiène

Nous avons donc tenté de synthétiser le carbonate de sélénium en appliquant les conditions de Tunge.⁵⁷ Les auteurs décrivent la synthèse de carbonate de sélénium à partir d'alcool allylique, en deux étapes : la formation de carbonate d'imidazole qui constitue un bon nucléofuge afin d'être substitué par le benzèneséléniol à l'étape suivante. Mais lors de la première étape, en plaque CCM nous observons bien la consommation totale du substrat initial avec la formation d'un produit majoritaire, mais celui-ci se dégrade complètement lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice.

IV.2.3.3.2. Lactonisation catalysée au Ti

Nous avons envisagé une réaction intramoléculaire d'addition de carbonate sur les alcynes catalysée par le titane.⁵⁸ En effet à partir de l'alcool libre, nous pouvons avoir accès au carbonate correspondant en présence d'une base et de chloroformiate d'éthyle (Schéma IV-34).

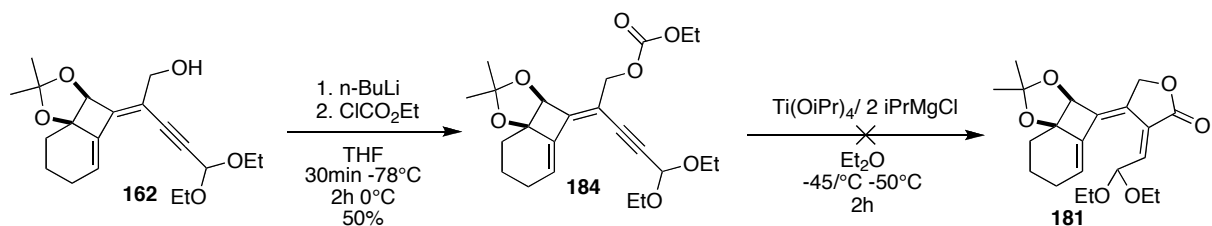


Schéma IV-34 : Tentative de synthèse de lactone par catalyse au Ti

En présence de *n*-Buli et de chloroformiate d'éthyle, le carbonate **184** est obtenu avec un rendement de 50%, celui-ci est alors mis dans les conditions de cyclisation 5-*exo*-dig mais aucune réaction n'est observée même en laissant le milieu réactionnel remonter jusqu'à température ambiante. La réaction est répétée avec un lot différent de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ mais aucune réaction n'est observée.

IV.2.3.3.3. Cyanolactonisation

Très récemment l'équipe de Douglas a décrit une cyanolactonisation,⁵⁹ que nous avons aussi envisagée bien que les conditions de synthèse décrite soient des conditions dures pouvant potentiellement favoriser l'électrocyclisation à six électrons π (Schéma IV-35). Nous pourrions donc envisager d'adapter les conditions de température en chauffant plus longtemps mais à plus basse température.

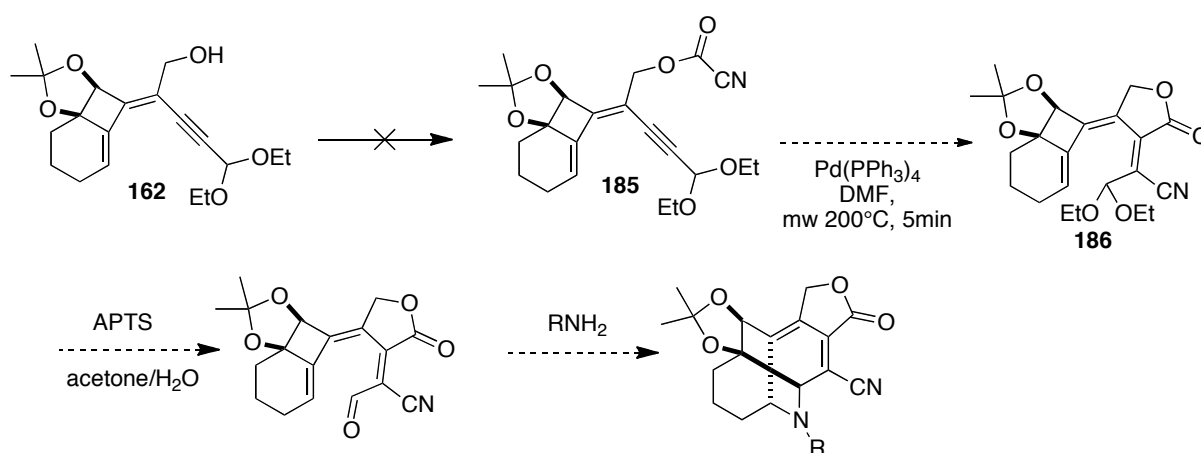


Schéma IV-35 : Proposition de synthèse par cyanolactonisation

Mais la synthèse de cyanoformiate reste une réaction peu décrite dans la littérature. Elle est généralement décrite à partir de chloroformiate correspondant ou à partir de dicyanocarbonyle.

Kobayashi et ses collaborateurs ont décrit la synthèse de cyanoformiate à partir de chloroformiate.⁶⁰ Ayant l'alcool allylique, nous avons tenté de synthétiser le chloroformiate correspondant en présence de triphosgène,⁶¹ mais dans les conditions réactionnelles utilisées, une dégradation totale du substrat est observée (Schéma IV-36).

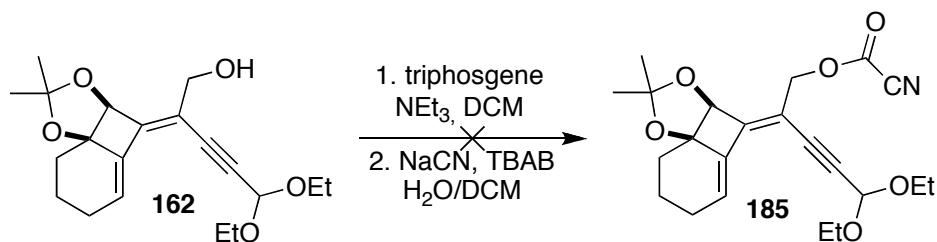


Schéma IV-36 : Tentative de synthèse de cyanoformiate

Nous avons ensuite tenté de synthétiser le cyanoformiate à partir de dicyanocarbonyle **187** synthétisé en deux étapes à partir de tétracyanoéthylène,^{59,62} mais aucune réaction n'est observée. D'après les auteurs, la réaction est totale au bout de 12h mais dans notre cas après 48h, le substrat initial est récupéré intact (Schéma IV-37). Du fait de l'instabilité thermique du dicyanocarbonyle, nous n'avons pas chauffé le milieu réactionnel.

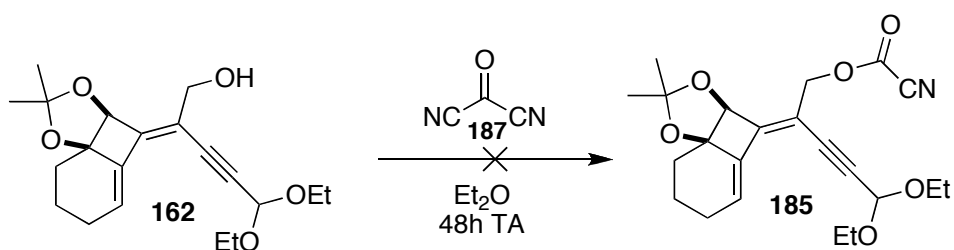


Schéma IV-37 : 2^{nde} tentative de synthèse de cyanoformiate

IV.2.3.3.4. Formylation d'alcyne

IV.2.3.3.4.1. Methylformylation

Toujours dans l'objectif de synthétiser la lactone, nous avons également envisagé une formylation de la triple liaison afin d'obtenir l'hémiacétal à oxyder en lactone. En utilisant les conditions de formylation catalysé par le fer, décrite par l'équipe de Ready,⁶³ nous avons envisagé de synthétiser le triène **188** afin d'obtenir l'hémiacétal **189**, que nous pourrions alors oxyder afin d'obtenir la lactone désirée **190** (Schéma IV-38).

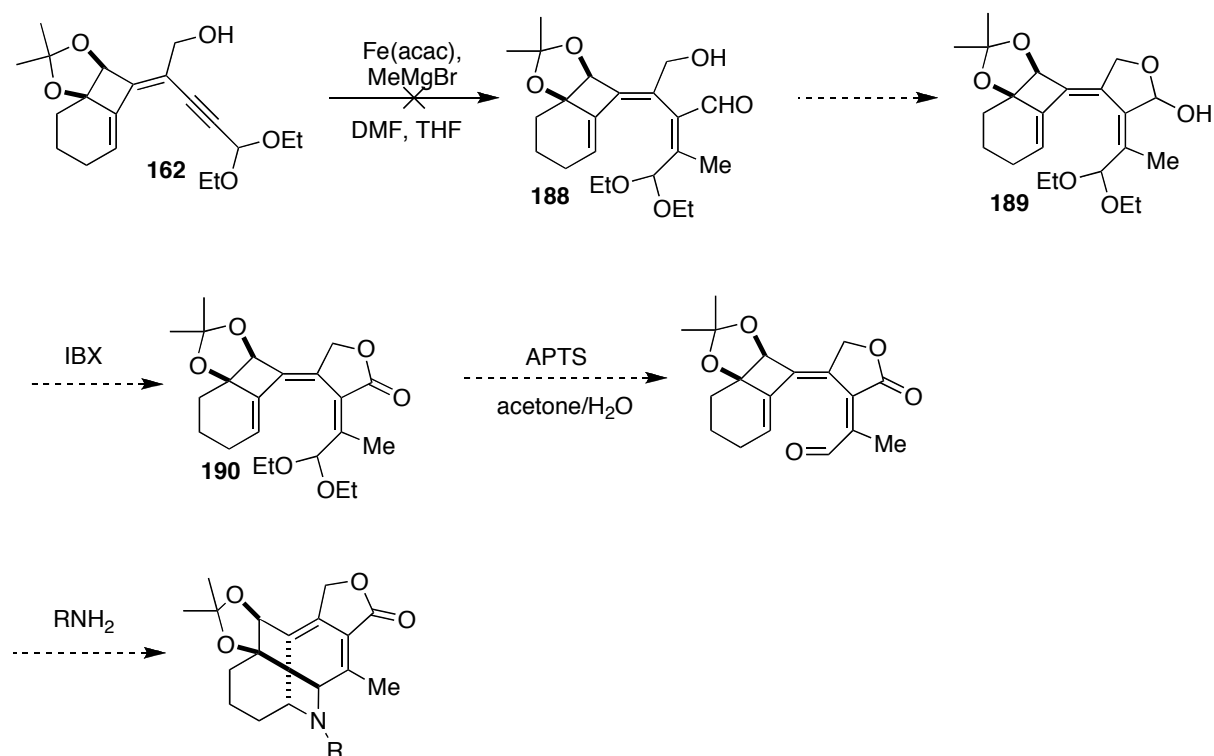


Schéma IV-38 : Proposition de synthèse de fenestrane par formylation de l'alcyne

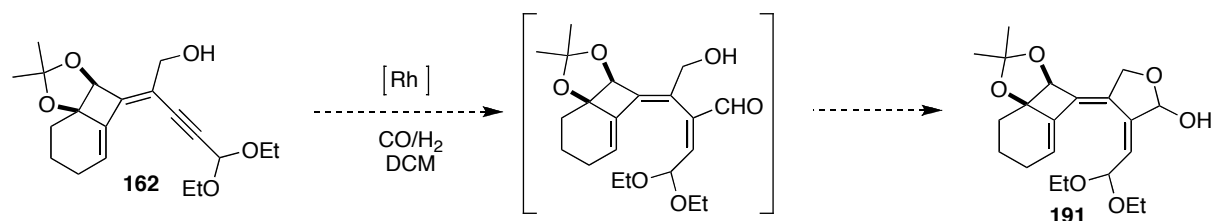
Dans les conditions décrites par les auteurs, on observe une dégradation totale du substrat initial.

IV.2.3.3.4.2. Hydroformylation

Selon la même stratégie, en collaboration avec l'équipe du Dr André Mann, nous avons envisagé d'effectuer une hydroformylation de la triple liaison afin d'obtenir l'acétal.

Dans les conditions d'hydroformylation, l'hémiacétal **191** devrait directement être obtenu.

Contrairement à l'hydroformylation des alcènes, l'hydroformylation des alcynes est très peu décrites dans la littérature et nécessite des conditions dures. Nous nous sommes inspirés de trois publications, dans lesquelles les conditions utilisées étaient assez douces pour être compatibles avec notre substrat (Tableau IV-5).



Essai	Catalyseurs	Pression CO/H_2	Température	Résultats
1	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/$ $\text{P}(\text{OPh})_3$	15 bars	60°C	162
2	$(\text{RhCl}(\text{cod}))_2/$ $\text{P}(\text{OPh})_3$	25 bars	60°C	162
3	$\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/$ Biphephos	1 bar	25°C	162

Tableau IV-5 : Conditions d'hydroformylation essayées

Les conditions d'hydroformylation d'énynes analogues à celles décrites par l'équipe de Alper⁶⁴, ne nous permettent pas d'obtenir le composé désiré. En effet, on récupère le substrat initial (essai 1). Bien que les auteurs décrivent l'hydroformylation d'énynes où la double liaison est trisubstituée tel que 3-méthoxy-1-cyclohexène-propyne, dans le cas de notre substrat aucune réaction n'est observée. Les conditions de Eilbracht⁶⁵ (essai 2), n'ont, à leur tour, pas permis d'accéder au produit désiré, dans ces conditions, on récupère le substrat initial intact. Et enfin Buchwald et ses collaborateurs ont décrit des conditions d'hydroformylation d'alcyne interne qui sont extrêmement douces sous 1 bar de CO/H_2 en présence de $\text{Rh}(\text{acac})\text{CO}$ et de Biphephos mais aucune réaction n'est observée au bout de 24h (essai 3),⁶⁶ et le substrat initial est récupéré intact.

Quelque soit le catalyseur au Rhodium utilisé, $\text{Rh}(\text{COD})$ ou $\text{Rh}(\text{acac})$ et avec des pressions de 15 à 25 bars de syngaz (mélange 1:1 CO/H_2), dans ces conditions l'hydroformylation ne permet pas d'obtenir le composé désiré et on récupère le substrat initial intact. L'hydroformylation de notre substrat nécessite sûrement des conditions de pression ou de températures bien plus importantes, que nous n'avons pas eu le temps de mettre en oeuvre. L'absence de réaction dans les conditions utilisées, met en évidence une grande stabilité du substrat mais aussi la possibilité d'hydroformyler sélectivement l'alcyne. Dans les conditions utilisées, nous redoutons à la fois l'hydroformylation des autres doubles

liaisons du substrat mais aussi une probable hydrogénation des insaturations, qui n'ont pas été observées.

IV.2.3.4. Addition sélective en position 3 : addition d'HCN phosphinocatalysée

Par ailleurs, nous avons également envisagé l'addition de HCN sur les alcynes activés, par phosphinocatalyse. En effet l'équipe de Taran a décrit la synthèse de cyanoacrylate par phosphinocatalyse en utilisant les cyanohydrines en tant que pronucléophile.⁶⁷ Avec cette méthode, nous pourrions donc accéder au cyanoacrylate **193** à partir de l'ester acétylénique **192**. Après réduction sélective du nitrile en aldéhyde, nous aurions accès à l'oxotétrène **194** avec un groupement ester en position 3 (Schéma IV-39).

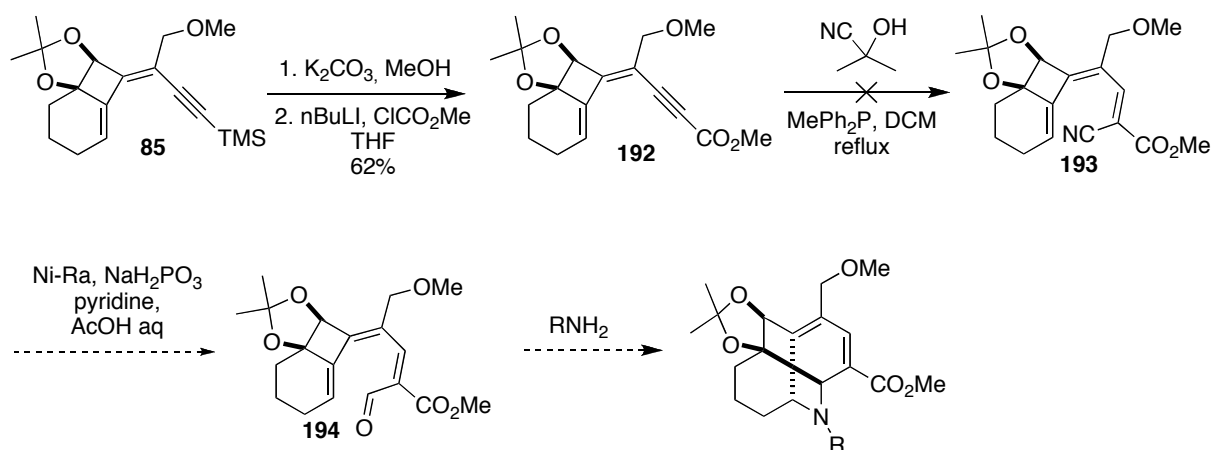


Schéma IV-39 : Synthèse d'azafenatrane comportant un ester en position 3

D'après les auteurs, les conditions optimales de la réaction sont le toluène à reflux, mais dans le cas de notre substrat nous craignons à nouveau une réaction d'électrocyclisation à six électrons π qui pourrait être favorisée par la présence des deux groupements électroattracteurs. L'utilisation de DCM à reflux permettrait d'accéder au même produit avec des temps de réaction bien plus long. Nous avons donc choisi d'utiliser le DCM comme solvant, mais dans les conditions réactionnelles utilisées, nous n'obtenons pas le produit désiré. Le substrat initial est récupéré intact même après 48h de réaction. D'après les auteurs, la réaction est applicable aux arylpropynoates, l'absence ici de groupement aromatique défavorise peut-être la réaction. Par ailleurs, l'absence de réaction montre que l'alcyne utilisé n'est peut-être pas suffisamment activé, il est difficilement envisageable

d'utiliser des conditions de températures plus dures tels que le toluène ou le xylène à reflux, mais une phosphine plus nucléophile tel que la tributylphosphine ou la triméthylphosphine pourrait favoriser la réaction. Mais par manque de temps, ces essais n'ont pas pu être effectués. De plus, la première étape de la réaction est l'addition de Michaël de la phosphine et du fait de l'encombrement stérique à la fois du substrat mais aussi de la phosphine, cette première étape est probablement défavorisée (Schéma IV-40).

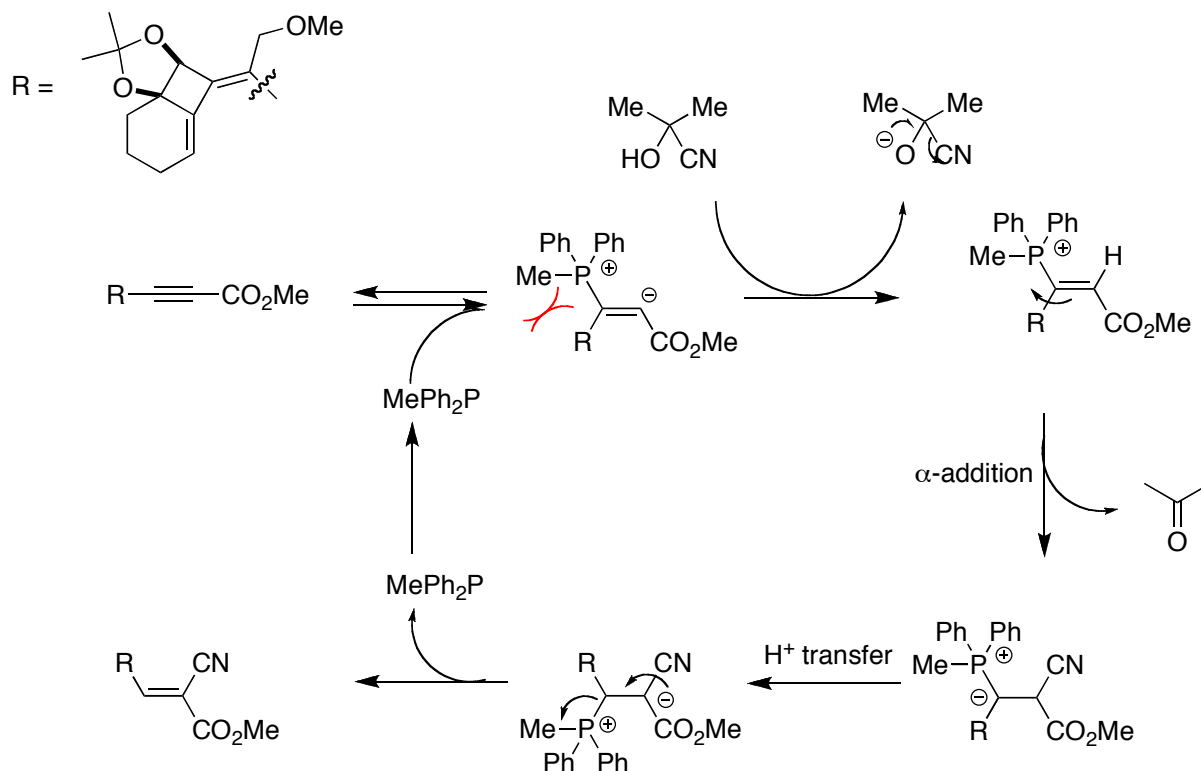


Schéma IV-40 : Mécanisme de formation de cyanoacrylate

De la même manière que pour la position 5, l'ensemble des tentatives d'introduction de groupement électroattracteur en position 3 ou 4, que se soit par addition sur les alcynes ou cyclisation intramoléculaire n'ont pas permis d'accéder aux composés désirés.

Conclusion :

Une synthèse linéaire reposant sur la stratégie de Benani, nous a permis d'accéder aux azatétrènes en quelques étapes avec un rendement correct. Toutefois, celui-ci n'est pas suffisamment activé pour subir une réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π puisqu'une variation de température ou l'ajout de palladium catalytique ne permet pas d'accéder aux azafenestradiènes ou azacyclooctatriènes désirés. En s'inspirant des travaux

de Katsumura, nous avons essayé de favoriser la réaction d'azaélectrocyclisation en introduisant un groupement électroattracteur sur différentes positions du squelette du tétraène. Malheureusement, aucune de ces tentatives n'a abouti. Du fait des contraintes imposées par le substrat, nous avons d'abord appliqué des conditions réactionnelles douces mais il serait intéressant d'utiliser des conditions plus dures comme par exemple l'hydroformylation avec une pression de syngaz plus importante et à température plus élevée.

Références chapitre IV

- ¹ Tietze L. F., « Domino Reactions in Organic Synthesis », *Chem. Rev.* **1996**, 96 (1), 115-136
- ² Benani Y. L., « An Efficient and Stereoselective of Synthesis of 9-cis-Retinoic Acid », *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (10), 3542-3544
- ³ Murray R. E., Zweifel G. ; « Preparation of phenyl Cyanate and Its Utilization for the Synthesis of α,β -Unsaturated Nitriles », *Synthesis* **1980**, (2), 150-151
- ⁴ Tanaka K., Mori H., Yamamoto M., Katsumura S., « Significant Acceleration of 6π -Azaelectrocyclization Resulting from a Remarkable Substituent Effect and Formal Synthesis of the Ocular Age Pigment A2-E by a New Method for Substitued Pyridine Synthesis », *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (9), 3099-3110
- ⁵ Tejedor D., Méndez-Abt G., Garcia-Tellado F., «A convenient Domino Access to Substitued Alkyl 1,2-Dihydropyridine-3-carboxylates from Propargyl Enol Ethers and Primary Amines », *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (2), 428-431
- ⁶ Wei H., Wang Y., Yue B., Xu P.-F., « Synthesis of Substitued 1,2-Dihydropyridines from Propargyl Vinyl Ethers and Allenic Vinyl Ethers by Gold-Catalysed Claisen Rearrangement and 6π -Aza-electrocyclization », *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (14-15), 2450-2454
- ⁷ Nekrasov D. D., « N-Cyanoimines in the Synthesis of Heterocyclic Compounds », *Chem. Heteroc. Comp.* **2005**, 41 (7), 809-817
- ⁸ Fontaine P., Chiaroni A., Masson G., Zhu J., « One-Pot Three-Component Synthesis of α -Iminonitriles by IBX/TBAB-Mediated Oxidative Strecker Reaction », *Org. Lett.* **2008**, 10 (8), 1509-1512
- ⁹ Carroccia L., Fioravanti S., Pallacani L., Tardella P. A., « Solvent-Free Stereoselective Synthesis of (E)-Trifluoromethyl Imines and Hydrazones », *Synthesis* **2010**, (23), 4096-4100
- ¹⁰ Gosh A. K., Moon D. K., « Enantioselective Total Synthesis of (+)-Jasplakinolide », *Org. Lett.* **2007**, 9 (12), 2425-2427
- ¹¹ Mentzel M., Hoffman H. M. R., « N-methoxy)N-methylamides (Weinreb amides) in modern organic synthesis », *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339 (1), 517-524
- ¹² Spletstoser J. T., White J. M., Tunoori A. R., Gerog G. I., « Mild and Selective Hydrozirconation of Amides to Aldehydes Using $Cp_2Zr(H)Cl$: Scope and Mechanistic Insight », *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (11), 3408-3409
- ¹³ Trost B. M., Gunzner J. L., Yasukata T. , « An unusual regioselectivity in the Pd-catalyzed cross coupling of alkynes. A correction », *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (23), 3775-3778
- ¹⁴ Sato Y., Aso Y., Shindo M., « Efficient synthesis of bongkreic acid. Three-component convergent strategy », *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (28), 4164-4166
- ¹⁵ Meyers A. I., Temple Jr. D. L., « Syntheses via 2-oxazolines. II. Versatile synthesis of aliphatic carboxylic acids and esters. Mono- and dialkylation of acids masked by a simple protecting group », *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (22), 6644-6646

- ¹⁶ Haidukewych D., Meyers A. I., « A mild conversion of carboxylic acids to 2-oxazoline and their utility as a carboxyl masking group against lithium aluminium hydride », *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13 (30), 3031-3034
- ¹⁷ Li Y. H., Coppo F. T., Evans K. A., Graybill T. L., Patel M., Gale J., Li H., Tavares F., Thomson S. A., « Synthesis and structure-activity relationships of 3-phenyl-2-propenamides as inhibitors of glycogen phosphorylase a », *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5892-5896
- ¹⁸ Wiese B., Knühl G., Flubacher D., Prieß, Ulriksen B., Brödner K., Helmchen G., « Syntheses of New Chiral Phosphane Ligands by Diastereoselective Conjugate Addition of Phosphides to Enantiomerically Pure Acceptor-Substituted Olefins from the Chiral Pool », *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, (15), 3246-3262
- ¹⁹ Schwekendiek K., Glorius F., « Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines », *Synthesis* **2006**, (18), 2996-3002
- ²⁰ Takahashi S., Togo H., « An efficient Oxidative Conversion of Aldehydes into 2-Substituted 2-Oxazolines Using 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin », *Synthesis* **2009**, (14), 2329-2332
- ²¹ Sayama S., « A Convenient Synthesis of Oxazolines and Imidazolines from Aromatic Aldehydes with Pyridinium Hydrobromide Perbromide in Water », *Synlett* **2006**, (10), 1479-1484
- ²² Alexakis A., Commercon A., Couliantinos C., Normant J. F., « Alkenyl copper reagents-18 : Carbocupration of acetylenic acetals and ketals synthesis of manicone, geranial and 2,4, (E,Z)-dienals » *Tetrahedron* **1984**, 40 (4), 715-731
- ²³ Greene T. W., Wuts P. G., *Protective groups in organic synthesis*, (Eds : Wiley J. & sons, inc.), A Wiley-Interscience Publication, third edition, chapter 2, pp 61
- ²⁴ Harding K. E., May L. M., Dick K. F., « Selective oxidation of allylic alcohols with chromic acid », *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (11), 1664-1665
- ²⁵ Xu Z., Johannes C. W., Houry A. F., La D. S., Cogan D. A., Hofilena G. E., Hoveyda A. H., « Applications of Zr-Catalyzed Carbomagnesation and Mo-Catalyzed Macrocyclic Ring Closing Metathesis in Asymmetric Synthesis. Enantioselective Total Synthesis of Sch 38516 (Fluvirucin B₁) », *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (43), 10302-10316
- ²⁶ Papahatjis D. P., Nahmias V. R., Nikas S. P., Schimpfen M., Makriyannis A., « Design and Synthesis of (13S)-Methyl-Substituted Archidonic Acids Analogues : Templates for Novel Endocannabinoids », *Chem. Eur. J.* **2010**, 16 (13), 4091-4099
- ²⁷ Dasse O., Mahadevan A., Han L., Martin B. R., Di Marzo V., Razdan R. K., « The Synthesis of N-Vanillyl-arachidonoyl-amide (Arvanil) and its Analogs : An Improved Procedure for the Synthesis of the Key Synthon Methyl 14-Hydroxy-(all-cis)-5,8,11-tetradecatrienoate », *Tetrahedron* **2000**, 56 (47), 9195-9202
- ²⁸ Hunsen M. « Carboxylic Acids from Primary Alcohols and Aldehydes by a Pyridinium Chlorochromate Catalyzed Oxidation », *Synthesis* **2005**, (15), 2487-2490
- ²⁹ Karade N. N., Tiwari G. B., Huplé D. B., « Molecular Iodine as Efficient Co-Catalyst for Facile Oxidation of Alcohols with Hypervalent(III) Iodine », *Synlett* **2005**, (13), 2039-2042
- ³⁰ Maki B. E., Chan A., Phillips E. M., Scheidt K. A. ; « Tandem Oxidation of Allylic and Benzylic Alcohols to Esters Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes », *Org. Lett.* **2007**, 9 (2), 371-374

- ³¹ Lim M., Yoon C. M., An G., Rhee H., « Environmentally benign oxidation reaction of aldehydes to their corresponding carboxylic acids using Pd/C with NaBH₄ and KOH », *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (22), 3835-3839
- ³² Motozaki T., Sawamura K., Suzuki A., Yoshida K., Ohara A., Munakata R., Takao K., Tadano K., « Total Synthesis of (+)-Tubelactomicin A. 2. Synthesis of the Upper-Half Segment and Completion of the Total Synthesis », *Org. Lett.* **2005**, 7 (11), 2265-2267
- ³³ Hua Z., Yu W., Su M., Jin Z., « Synthetic Studies toward the Construction of the cis-Decalin Portion of Superstolides A and B. Application of a Sequential Double Michael Reaction and an Anionic Oxy-Cope Rearrangement », *Org. Lett.* **2005**, 7 (10), 1939-1942
- ³⁴ Raj V. P., Sudalai A., « A facile direct conversion of aldehydes to esters and amides using acetone cyanohydrin », *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (48), 8303-8306
- ³⁵ De Sarkar S., Grimme S., Studer A., « NHC Catalyzed Oxidations of Aldehydes to Esters : Chemoselective Acylation of Alcohols in Presence of Amines », *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (4), 1190-1191
- ³⁶ Wang K., Hu Y., Li Z., Wu M., Liu Z., Su B., Yu A., Liu Y., Wang Q., « A Simple and Efficient Oxidative Coupling of Aromatic Nuclei Mediated by Manganese Dioxide », *Synthesis* **2010**, (7), 1083-1090
- ³⁷ Mazitschek R., Mülbauer M., Giannis A., « IBX-Mediated Oxidation of Primary Alcohols and Aldehydes to Form Carboxylic Acids », *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (21), 4059-4061
- ³⁸ T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 433-435, 728-731
- ³⁹ Taber D. F., Gu P., Li R., « A Divergent Synthesis of the Δ^{13} -9-Isosofurans », *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (15), 5516-5522
- ⁴⁰ Augustine J. K., Atta R. N., Ramappa B. K., Boodappa C., « Propylphosphonic Anhydride (T3P®) : A Remarkably Efficient Reagent for the One-Pot Transformation of Aromatic, Heteroaromatic, and Aliphatic Aldehydes to Nitriles », *Synlett* **2009**, (20), 3378-3382
- ⁴¹ Chakraborti A. K., Kaur G., « One-Pot Synthesis of Nitriles from Aldehydes Under Microwave Irradiation : Influence of the Medium and Mode of Microwave Irradiation on Product Formation », *Tetrahedron* **1999**, 55 (46), 13265-13268
- ⁴² Zhu J.-L., Lee F.-Y., Wu J.-D., Kuo C.-W., Shia K.-S., « An efficient New Procedure for the One-Pot Conversion of Aldehydes into the Corresponding Nitriles », *Synlett* **2007**, (8), 1317-1319
- ⁴³ Veisi H., « Direct Oxidative Conversion of Alcohols, Amines, Aldehydes, and Benzyl Halides into the Corresponding Nitriles with Trichloroisocyanuric Acid in Aqueous Ammonia », *Synthesis* **2010**, (15), 2631-2635
- ⁴⁴ Periasamy M., Radhakrishnan U., Rameshkumar C., Brunet J.-J., « A new method for the regio and stereoselective hydrocarboxylation of alkynes using NaHFe(CO)₄CH₂Cl₂ system », *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (9), 1623-1626
- ⁴⁵ Hirata Y., Yada A., Morita E., Nakao Y., Hiyama T., Ohashi M., Ogoshi S., « Nickel/Lewis Acid-Catalyzed Cyanoesterification and Cyanocarbonylation of Alkynes », *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (29), 10070-10077

- ⁴⁶ Takahashi T., Xi C., Ura Y., Nakajima K., « Mettalo-esterification of Alkynes : Reaction of Alkynes with Cp₂ZrEt₂ and Chloroformate », *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (13), 3228-3229
- ⁴⁷ Alami M., Liron F., Gervais M., Peyrat J.-F., Brion J.-D. ; « Ortho Substituents Direct Regioslective Addition of Tributyltin Hydride to Unsymmetrical Diaryl (or Heteroaryl) Alkynes : An Efficient Route to Stannylated Stilbene Derivatives », *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (9), 1578-1580
- ⁴⁸ Katafuchi Y., Fujihara T., Iwai T., Terao J., Tsuji Y., « Palladium-Catalyzed Hydroesterification of Alkynes Employing Aryl Formates without the Use of External Carbon Monoxide », *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (2-3), 475-482
- ⁴⁹ Chatani N., Takeyasu T., Horiuchi N., Hanafusa T., « Palladium- and Nickel-Catalyzed Reaction of Trimethylsilyl Cyanide with Acetylenes. Addition of Trimethylsilyl Cyanide to the Carbon-Carbon Triple Bonds », *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (15), 3539-3548
- ⁵⁰ Chatani N., Hanafusa T., « Palladium-catalyzed addition of trimethylsilyl cyanide of arylacetylenes », *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, (12), 838-839
- ⁵¹ Arai S., Sato T., Nishida A., « Catalytic 1,2-Dicyanation of Alkynes by Palladium (II) under Aerobic Conditions », *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351 (11-12), 1897-1904
- ⁵² Nozaki K., Oshima K., Utimoto K., « Synthesis of lactones by intramolecular addition of alkoxythiocarbonyl free radicals to acetylenes », *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (47), 6127-6138
- ⁵³ Tanikaga R., Matsumoto Y., Sakaguchi M., Koyama Y., Ono K., « Conformational effects on lipase-mediated acylations of 2-substitued cyclohexanols », *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (35), 6781-6783
- ⁵⁴ Clive D. L. J., Yu M., Sannigrahi M., « Synthesis of Optically Pure (+)-Puraquinonic Acid and Assignment of Absolute Configuration of Natural (-)-Puraquinonic Acid. Use of Radical Cyclization for Asymmetric Generation of Quaternar Center », *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (12), 4116-4125
- ⁵⁵ Evans P. A., Cui J., Gharpure S. J., Polosukhin A., Zhang H.-R. ; « Enantioselective Total Synthesis of the Potent Antitumor Agent (-)-Mucocin Using a Temporary Silicon-Tethered Ring-Closing Metathesis Cross-Couplong Reaction » *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (48), 14702-14703
- ⁵⁶ Bachi M. D., Bosch E., « Synthesis of α -alkylidene- γ -lactones by intramolecular addition of alkoxy carbonyl free-radicals to acetylenes » *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (5), 641-644
- ⁵⁷ Waetzig S. R., Tunge J. A., « Synthesis of allyl selenides by palladium-catalyzed decarboxylative coupling », *Chem. Commun.* **2008**, (28), 3311-3313
- ⁵⁸ Kim K., Okamoto S., Sato F. ; « Regiocontrol of Radical Cyclisation by Lewis Acids. Efficient Synthesis of Optically Active Functionalized Cyclopentanes and Cyclohexanes », *Org. Lett.* **2001**, 3 (1), 67-69
- ⁵⁹ Rondla N. R., Levi S. M., Ryss J. M., Vanden Berg R. A., Douglas C. J. ; « Palladium-Catalyzed C-CN Activation for Intramolecular Cyanoesterification of Alkynes », *Org. Lett.* **2011**, 13 (8), 1940-1943
- ⁶⁰ Nii Y., Okano K., Kobayashi S., Ohno M. ,« Synthesis of amidinoformic acids using benzyl cyanofomate as a synthon », *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (27), 2517-2520

- ⁶¹ Simila S. T. M., Martin S. F., « Toward the Total Synthesis of FR901483 : Concise Synthesis of the Azatricyclic Skeleton », *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (14), 5342-5349
- ⁶² Linn W. J., Webster O. W., Benson R. E., « Tetracyanoethylene Oxide. I. Preparation and Reaction with Nucleophiles », *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87 (16), 3651-3656
- ⁶³ Zhang D., Ready J. M., « Iron-Catalyzed Carbometalation of Propargylic and Homopropargylic Alcohols », *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (47), 15050-15051
- ⁶⁴ Van den Hoven B. G., Alper H., « Regioselective Hydroformylation of Enynes Catalyzed by a Zwitterionic Rhodium Complex and Triphenyl Phosphite », *Org. Lett.* **1999**, 64 (11), 3964-3968
- ⁶⁵ Bärffacker L., Hollmann C., Eilbracht P., « Rhodium (I)-catalysed hydrocarbonylation and silylcarbonylation reactions of alkynes in the presence of primary amines leading to 2-pyrrolidinones and 4-silylated 1-aza-1,3-butadienes », *Tetrahedron* **1999**, 54 (18), 4493-4506
- ⁶⁶ Johnson J. R., Cuny G. D., Buchwald S. L., « Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of Internal Alkynes to α,β -Unsaturated Aldehydes », *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34 (16), 1760-1761
- ⁶⁷ Siby A., Loreau O., Taran F., « Phosphine-Catalyzed Reaction of Cyanohydrins with Activated Alkynes », *Synthesis* **2009**, (14), 2365-2370

Conclusions générales et perspectives

« Les gens ont toujours peur de la nouveauté.
Pour faire du neuf, il faut se donner le droit à l'erreur. »
de Björk

Dans le chapitre 1, nous avons exposé les objectifs de cette thèse en soulevant différentes interrogations.

En particulier, **les précédents travaux du laboratoire sont-ils applicables aux dérivés azotés ?**

La réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira avec des imines acétyléniques ou analogues nous a permis d'accéder en unique étape aux azatriènyne avec de rendements variables de 7 à 70% .

L'utilisation de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi du couplage de Sonogashira ou du couplage de Stille nous a, par ailleurs, permis d'accéder aux cis, cis, cis azatétraènes en quelques étapes.

L'application de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille/azaélectrocyclisation 8π /électrocyclisation 6π utilisée par Bahaâ Salem pour la synthèse de cyclooctanoides été limité par la synthèse de dérivés stannylés dans le cas de dérivés cétoniques. Dans le cas de dérivés d'aldéhyde, c'est la purification et l'identification des produits finaux qui a été difficile.

L'application de la cascade semi-hydrogénation/azaélectrocyclisation 8π /électrocyclisation 6π utilisée par Catherine Hulot pour la synthèse de la première génération de [6.4.6.4]fenestradiènes a été limitée par la possibilité de réduction des imines. En effet, les différentes méthodologies de réduction d'azatriènyne n'ont pas permis d'accéder aux composés désirés.

L'application de la cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/Sonogashira/alcynylation / azaélectrocyclisation 8π /électrocyclisation 6π utilisée par Mélanie Charpenay pour la synthèse de la seconde génération [6.4.6.4]fenestradiènes a conduit soit à la synthèse d'un azatétraène soit à la synthèse d'azatriènyne.

Toutefois, grâce aux méthodologies reposant sur la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, nous avons pu synthétiser différents types de composés comme les azatriènyne, des tricycles [6.6.4] ou un isoxazole (Schéma 1). Comme nous l'attendions, la présence de l'atome d'azote dans les substrats de réaction influe sur la réactivité et dans de nombreux cas, les réactions mises au point au laboratoire ne sont pas applicables aux dérivés azotés. Dans certains cas, elles nécessitent des conditions de réactions plus dures, généralement les temps de réactions ainsi que les températures de réactions sont plus importants tandis que dans les autres elles n'ont pas permis d'accéder aux composés désirés.

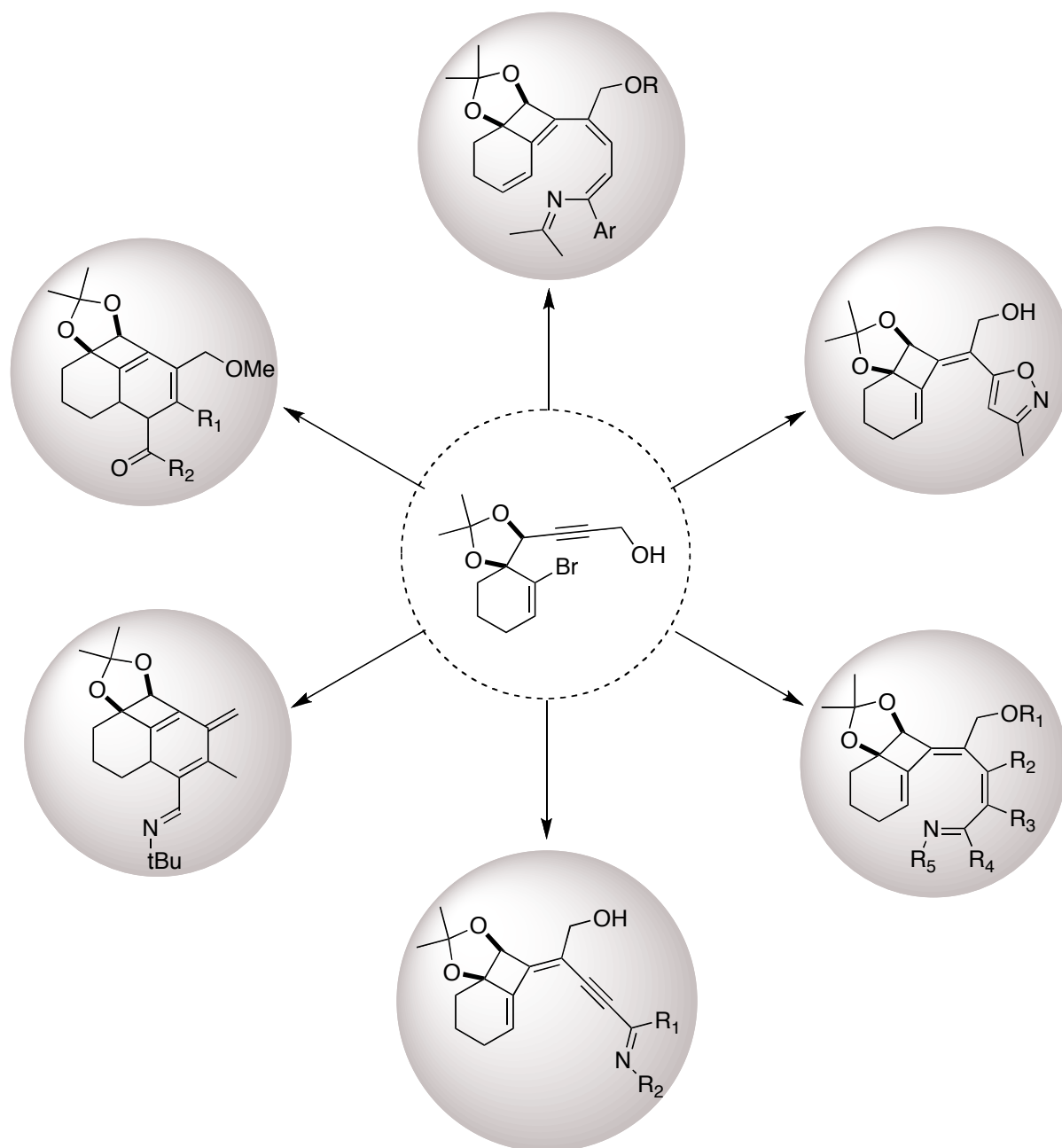


Schéma 1 : composés synthétisés

La principale interrogation concerne **la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π** , en se basant sur l'état actuel des publications concernant les réactions d'électrocyclisation notamment en série carboné, nous espérons mettre au point les conditions d'azaélectrocyclisation à huit électrons π . Toutefois l'absence totale de publications concernant cette réaction ne nous a pas aidé. Il a été nécessaire de faire varier de

nombreux paramètres comme la température, l'ajout de métaux de transition ou la position de groupement activant sur le squelette de l'azatétrène.

Certes nous ne sommes pas parvenus à déterminer les conditions d'électrocyclisations, mais nous avons pu établir certains paramètres utiles pour la mise au point de cette réaction :

- des conditions de températures élevées défavorisent la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π en faveur de l'électrocyclisation à six électrons π ,
- l'introduction d'un groupement électroattracteur sur les différentes positions du squelette de l'azocine pourra se révéler utile,
- l'introduction d'un groupement électroniquement enrichi sur l'azote, défavorise la réaction d'azaélectrocyclisation en stabilisant l'imine. Il est donc nécessaire d'introduire un groupement peu riche en électrons,
- l'introduction d'un groupement électroattracteur en alpha de l'azote ne fait qu'accentuer le caractère électroattracteur de l'imine favorisant donc la réaction d'électrocyclisation à six électrons π
- une imine stériquement encombrée s'avère être bien trop stable, il faut trouver un compromis entre la stabilité de l'imine pour qu'elle puisse se former et une stabilité éphémère pour réaliser une réaction d'électrocyclisation.

La réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π n'ayant pas été décrite à ce jour, il reste de nombreux paramètres à étudier :

- l'introduction du groupement attracteur pourra probablement aider la réaction, malgré les différentes tentatives d'introduction. Nous pourrions envisager de l'introduire avec des conditions dures de pression ou température vu la stabilité du substrat, ou par exemple d'envisager une réaction qui nous permettrait d'étudier toutes les positions du squelette de l'azatétrène comme l'hydroboration¹ ou l'hydroalumination (Schéma 2).²

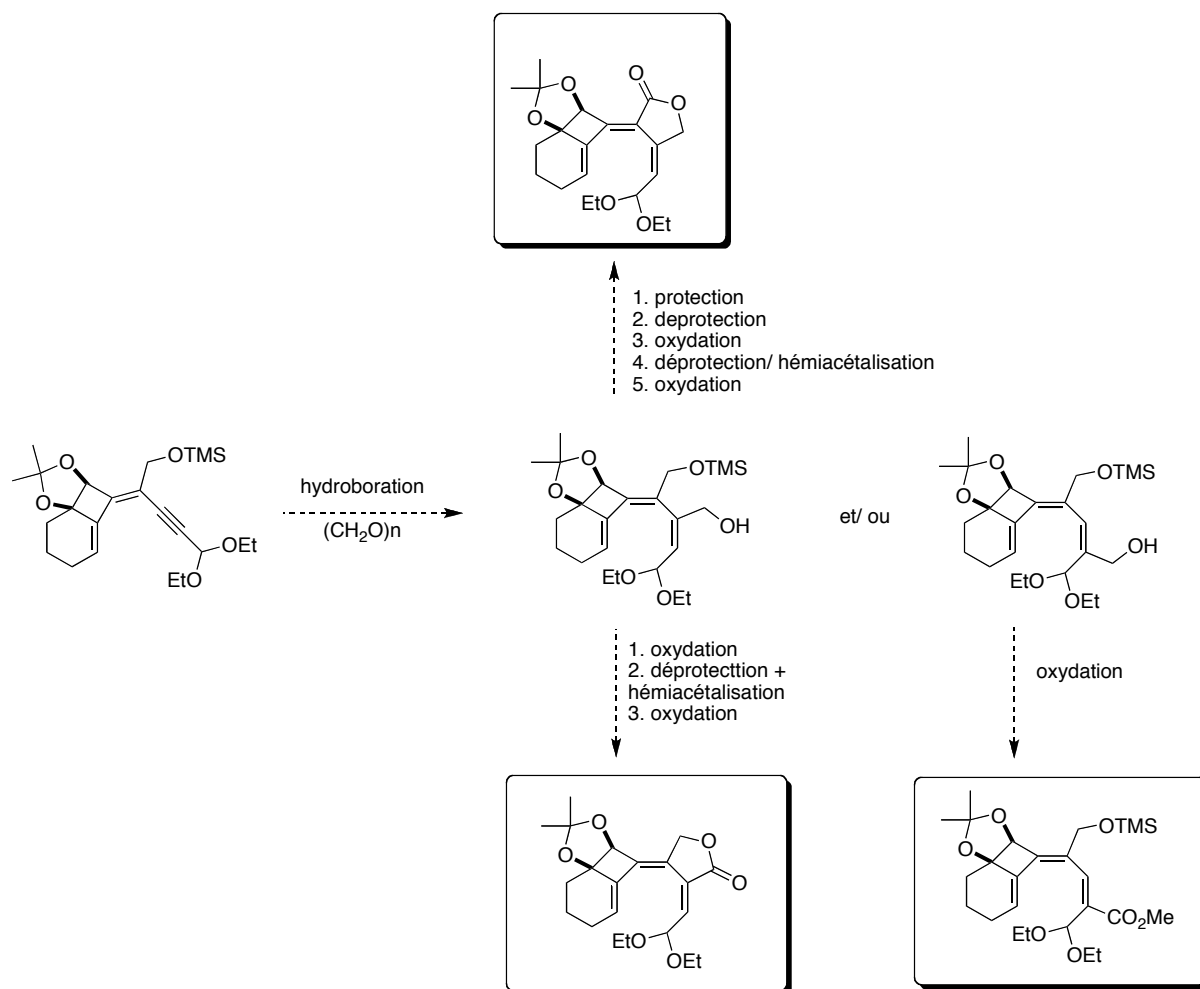


Schéma 2 : Proposition d'introduction de groupement électroattracteur en position 3, 4 et 5

- Par ailleurs, nous pourrions aussi envisager une électrocyclisation photochimique des azatétrènes obtenus
- Si le substrat le tolère, comme pour les métaux de transitions l'ajout d'acide de Lewis pourrait favoriser l'électrocyclisation.³

Références conclusions générales et perspectives

¹ Zweifel G., Horng A., Plamondon J. E., « Novel syntheses of alpha-keto ethers and cis-allylic ethers via the hydroboration of acetylenic acetals », *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (1), 316-317

² Negishi E., King A. O., Klima W. L., Patterson W., Silveira Jr. A., « Conversion of methyl ketones into terminal acetylenes and (E)-trisubstituted olefins of terpenoid origin », *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (12), 2526-2528

³ Bongini A., Panunzio M., Tamanini E., Martelli G., Vicennati P., Monari M., « Lewis acid-catalyzed electrocyclization of 2-aza-1,3-butadienes to NH- β -lactams », *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14* (18), 993-998

Partie expérimentale

« La réalisation réside dans la pratique. »
de Bouddha

Solvants et Réactifs

Les réactifs et les solvants utilisés ont été achetés auprès des principaux fournisseurs suivants : Acros, Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster et Sigma. Les bases lithiées ont été dosées selon la méthode décrite par Suffert, avec la N-pivaloyl-o-toluidine (*J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510). Les solvants anhydres ont été distillés sous argon, en présence de :

Desséchant	Solvant
sodium et benzophénone	tétrahydrofurane
hydrure de calcium	dichlorométhane, stabilisé à l'amylène
hydroxyde de potassium	diisopropylamine
hydroxyde de potassium	triéthylamine
sodium et benzophénone	éther diéthylique
hydrure de calcium	acétonitrile
sodium	éthanol
magnésium	méthanol
hydrure de calcium	N,N-diméthylformamide (conservé sur tamis moléculaire 4 Å)

Modes Opératoires

Toutes les réactions sensibles à l'air et à l'eau ont été effectuées sous atmosphère d'argon ou d'azote, avec des solvants anhydres en utilisant les techniques de cannulation standard. La verrerie a été séchée au décapeur thermique en maintenant le vide. Les irradiations microondes ont été réalisées avec un appareil BIOTAGE Smith Creator.

Nomenclature

La nomenclature des composés a été attribuée grâce au logiciel NameiPro (ACD/Name version 5.5.5.5) selon les règles établies par l'IUPAC. La numérotation des carbones des composés a été choisie arbitrairement de façon à simplifier l'analyse des spectres RMN.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couches minces ont été effectuées sur plaques de silice Merck 0,25 (Kieselgel 60 F254, 40-60 μm , 230-400 mesh ASTM). La révélation des plaques a été effectuée par irradiation ultraviolette à 254 nm, puis immersion dans un révélateur (anisaldéhyde, ninhydrine ou permanganate de potassium). Le rapport frontal d'éluion (**Rf**) sera indiqué, suivi de la nature de l'éluant : **Rf** = valeur (éluant). Les chromatographies quantitatives ont été réalisées sur colonne de silice Merck (Kieselgel 60 F254, 40-60 μm , 230-400 mesh ASTM), sous faible pression d'air comprimé. Pour la purification de produits sensibles aux traces d'acidité (les dérivés stannylés et autres composés), la silice a été préalablement neutralisée par traitement avec une solution de triéthylamine (5%) dans l'éther.

Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 300 MHz et DPX 400 MHz, [300 et 400 MHz (^1H), 75 et 100 MHz (^{13}C)], à transformée de Fourier, à température ambiante. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à la référence secondaire, dont le déplacement chimique est connu (Gottlieb et al., *J.Org.Chem.* **1997**, 62, 7512) :

- chloroforme deutéré (CDCl_3) : RMN ^1H : s, 7.26 ppm ; RMN ^{13}C : 77.16 ppm
- méthanol deutéré (CD_3OD) : RMN ^1H : s, 3.31 ppm ; RMN ^{13}C : 49.00 ppm
- diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6) : RMN ^1H : s, 2.54 ppm ; RMN ^{13}C : 40.45 ppm

Les attributions des signaux ont été effectuées, dans la mesure du possible, par :

- des expériences complémentaires de RMN 1D (DEPT 135) et de RMN 2D : Corrélations 1H-1H : COSY (couplage scalaire ^3J), NOESY (couplage spatial), Corrélations 1H- ^{13}C : HSQC (couplage ^1J), HMBC (couplage scalaire ^3J voire ^4J),
- comparaison avec des molécules analogues,
- simulation et modélisation des spectres ^1H et ^{13}C grâce au logiciel ACD Labs 6,0.

La description des spectres dans la partie expérimentale se fera de la façon suivante :

RMN 1H (champ MHz, solvant) δ (ppm) déplacement chimique (multiplicité, valeur de la constante de couplage, valeur de l'intégration, attribution).

RMN 13C (champ MHz, solvant) δ (ppm) déplacement chimique (attribution). Pour la multiplicité, les abréviations suivantes ont été utilisées : s (singulet), s l (singulet large), d (doublet), dd (doublet dédoublé), dt (doublet détriplé), t (triplet), td (triplet dédoublé), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet). Pour les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés organostannylés, le signal central est associé aux deux paires satellites

correspondantes des isotopes ^{117}Sn et ^{119}Sn . En général, une seule constante de couplage est observée.

Spectrométrie Infrarouge

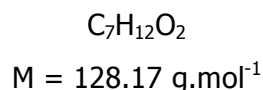
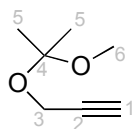
Les spectres d'absorption infrarouge (**IR**) ont été enregistrés à l'aide de deux spectromètres à transformée de Fourier : le Perkin Elmer 1600 FT-IR et le Thermo Nicolet 380 FTIR. Les échantillons ont été examinés directement en film, parfois favorisé par ajout de solvant tel que CHCl_3 ou DCM. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse (**SM**) ont été effectués par le service de spectrométrie de masse de l'IFR85 "Biomolécules et innovations thérapeutiques" d'Illkirch. Les spectres d'ionisation par électrospray (ESI) ont été réalisés à l'aide d'un appareil Mariner ESI-TOF (Applied Bio-System/Perkin Elmer), et les spectres de masse couplés à une chromatographie gazeuse (GCMS) ont été effectués avec un appareil Agilent 5975 (EI Quad, ion positif, 70 eV). Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un appareil Bruker MicroTOF-Q (ESI Q-TOF, ion positif, solution de formiate de lithium dans de l'isopropanol, 10 mM). Pour les GCMS, la description des spectres dans la partie expérimentale se fera de la façon suivante : **SM** (GCMS, type d'ionisation,) : masse trouvée [M+n]. Pour les ESI et les HRMS, la description des spectres se fera de la façon suivante : **SM** (ESI, type d'ionisation, potentiel) Calc. (formule brute+Na/Li)⁺ ; masse trouvée. Certains composés n'ont pas de spectres de masse du fait de leur décomposition durant l'analyse.

Points de Fusion

Les points de fusion (**Tfus**) ont été déterminés à l'aide des appareils Gallekamp et Büchi B-540, sans correction.

1. 3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-yne


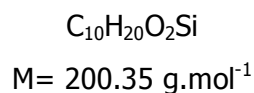
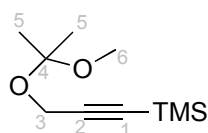
Dans un ballon bicol de 500 mL, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé l'alcool propargylique (40 g, 714 mmol, 1 éq.) dans du DCM (150 mL) en présence d'une quantité catalytique de PPTS (500 mg, 2.3 mmol, 0.003 éq.). Le 2-méthoxypropène (62 g, 856 mmol, 1.2 éq.) est additionné goutte-à-goutte, à 0 °C. La réaction est exothermique. Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Une distillation (39 °C ; 15 mmHg) fournit 54.9g d'un liquide incolore.

Rdt= 60%

Rf = 0,33 (hexane/Et₂O : 9/1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.09 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2H : H-3), 3.21 (s, 3H : H-6), 2.38 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H : H-1), 1.36 (s, 6H : H-5).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 100.7 (C-4), 80.7 (C-2), 73.0 (C-1), 48.8 (C-3), 48.6 (C-6), 24.1 (2C : C-5).

2. [3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-ynyl](triméthyl)silane


Dans un ballon bicol de 1L, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé le 3-(1-méthoxy-1-méthyléthoxy)prop-1-yne **2** (50 g, 390 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (250 mL). Du *n*-BuLi (266 mL, 409 mmol, 1.05 éq., 1.54 M dans l'hexane) est ajouté goutte à goutte, à -78 °C. Après 30 min d'agitation à -78 °C, du TMSCl fraîchement distillé (54 mL, 425 mmol, 1.09 éq.) est ajouté. Après 30 min d'agitation à -78 °C et 1 h à température

ambiante, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (200 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3×100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2×100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Une distillation ($75\text{-}80$ °C, 0.1 mmHg) fournit 75 g d'un liquide incolore.

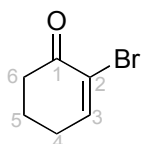
Rdt= 96%

Rf = 0,43 (hexane/ Et_2O : 9/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.93 (s, 2H : H-3), 3.04 (s, 3H : H-6), 1.19 (s, 6H : H-5), 0.00 (s, 9H : SiMe_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 102.6 (C-2), 100.7 (C-4), 93.3 (C-1), 49.6 (C-3), 48.7 (C-6), 24.2 (2C : C-5), -0.3 (3C : TMS).

3. 2-bromocyclohex-2-èn-1-one



$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}$

$M = 175.02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un ballon bicol de 2 L, sec et sous argon, muni d'une ampoule à addition, est placé du cyclohex-2-èn-1-one (40 mL, 400 mmol, 1 éq.) dans du DCM (500 mL). La solution jaune pâle est dégazée à l'argon. Du dibrome (22 mL, 420 mmol, 1.05 éq.) est ajouté goutte à goutte, à 0 °C. La solution, devenue orange pâle, est agitée pendant 2 h, à 0 °C sous argon. De la triéthylamine (93 mL, 668 mmol, 1.7 éq.) est alors ajoutée goutte à goutte, à 0 °C. Un précipité grisâtre se forme, et un dégagement de HBr est observé. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 h, à 0 °C, sous argon. Une solution de HCl 3% (200 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (2×100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée (2×100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO_4 et traitées au charbon actif, puis filtrées et évaporées. L'huile brune obtenue est dissoute à chaud dans de l' AcOEt , puis de l'heptane est ajouté jusqu'à l'apparition d'un trouble persistant. De l' AcOEt est alors à nouveau additionné. La solution est ensuite traitée au charbon actif, puis filtrée à chaud. La cristallisation est amorcée à froid. Après filtration, 51.8 g de cristaux blancs nacrés sont obtenus.

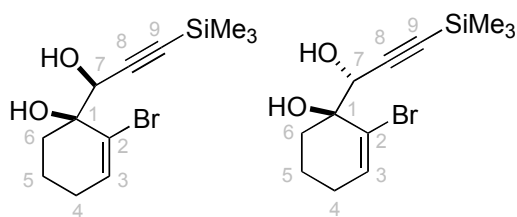
Rdt= 74%

Rf = 0,22 (heptane/Et₂O : 7/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.43 (t, ³J = 4.4 Hz, 1H : H-3), 2.70-2.58 (m, 2H : H-6), 2.51-2.40 (m, 2H : H-4), 2.22-2.01 (m, 2H : H-5).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.2 (C-1), 151.1 (C-3), 123.8 (C-2), 38.3 (C-6), 28.3 (C-4), 22.6 (C-5).

4a. (1*S**)-2-bromo-1-[(1*S**)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-èn-1-ol
4b. (1*S**)-2-bromo-1-[(1*R**)-1-hydroxy-3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-èn-1-ol



C₁₂H₁₉BrO₂Si
M = 303.27 g.mol⁻¹

Dans un ballon tricol de 1L, sec et sous argon, muni de deux ampoules à addition, est placé l'alcool propargylique diprotégé **2** (19.35 g, 96.6 mmol, 1.3 éq.) dans du THF anhydre (80 mL). Du *n*-BuLi (68 mL, 101 mmol, 1.36 éq, 1.48 M dans l'hexane) est ajouté goutte à goutte à -78 °C. La solution incolore devient jaune orange, et est agitée pendant 1 h 30 à -78 °C. Une solution de 2-bromocyclohex-2-èn-1-one **3** (13 g, 74.3 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (25 mL) est alors additionnée goutte à goutte à -78 °C. Le mélange réactionnel est agité à -78 °C pendant 3 h. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (80 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O (3 × 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 100 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (100 mL), puis séchées sur MgSO₄, traitées au charbon actif, filtrées et évaporées. L'huile orange obtenue est placée dans un ballon monocol de 250 mL, et est dissoute dans du MeOH (130 mL). Du PPTS (1.87 g, 7.43 mmol, 0.1 éq) est ajouté, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 9 h. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (200 mL) est alors ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3 × 200 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (2 × 200 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (200 mL), puis séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées. L'huile brune obtenue est purifiée en deux fois, par chromatographie sur colonne de silice (gradient d'élution : pentane/Et₂O 9/1 à pentane/Et₂O 4/6). On récupère 11.4 g du composé **4a** anti et 6.1 g du composé **4b** syn sous la forme de solides jaunes. Le rapport anti/syn est donc de 64/36, et le rendement global est de 76%.

Rdt global = 76%

Composé **4a** anti:

Rdt = 49%

Rf = 0,37 (heptane/Et₂O 7/3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.41 (dd, ³J = 4.6 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H : H-3), 4.64 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H : H-7), 2.54 (s, 1H : OH), 2.34 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H : OH), 2.27-1.94 (m, 4H : H-4 et H-6), 1.87-1.69 (m, 2H : H-5), 0.19 (s, 9H : SiMe₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.8 (C-3), 125.7 (C-2), 102.6 (C-8), 92.6 (C-9), 74.1 (C-1), 68.8 (C-7), 32.4 (C-6), 28.1 (C-4), 18.1 (C-5), -0.3 (3C : SiMe₃).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3537, 3426, 2957, 2892, 2170, 1635, 1459, 1352, 1251, 1173, 1069, 985, 950, 846.

SM (ESI, ion positif, 130 eV) Calc. (C₁₂H₁₉BrO₂SiNa)⁺ 325.0235, trouvé 325.0245

Composé **4b** syn:

Rdt = 27%

Rf = 0,10 (heptane/Et₂O 7/3)

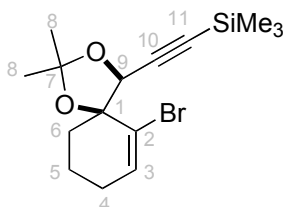
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.38 (dd, ³J = 5.3 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1H : H-3), 4.76 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H : H-7), 2.57 (s, 1H : OH), 2.50 (d, ³J = 4.4 Hz, 1H : OH), 2.30-1.65 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 0.16 (s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.2 (C-3), 125.1 (C-2), 102.4 (C-8), 92.6 (C-9), 75.6 (C-1), 69.9 (C-7), 31.5 (C-6), 28.3 (C-4), 18.2 (C-5), -0.4 (3C : SiMe₃).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) = 3387, 2953, 2173, 1381, 1250, 1173, 1060, 986, 842, 794.

SM (ESI, ion positif, 130 eV) Calc. (C₁₂H₁₉BrO₂SiNa)⁺ 325.0235, trouvé 325.0231

5. {[[(4S*,5S*)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-èn-4-yl]éthynyl}
(triméthyl)silane



C₁₅H₂₃BrO₂Si
M = 343.33 g.mol⁻¹

Dans un ballon monocol de 100 mL, est dissout le diol anti **4a** (4.0 g, 13.2 mmol, 1 éq) dans de l'acétone (100 mL). A cette solution jaune limpide sont ajoutés le 2,2-diméthoxypropane (40 mL, 330 mmol, 25 éq.) et le pTsOH (63 mg, 0.33 mmol, 0.1 éq). Après 1 h d'agitation à

température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée et avec une solution aqueuse saturée de NaCl , puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O 98/2) pour donner 4.35 g de solide blanc.

Rdt = 96%

Rf = 0,19 (heptane/ Et_2O 98/2)

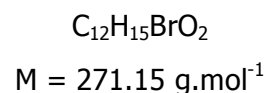
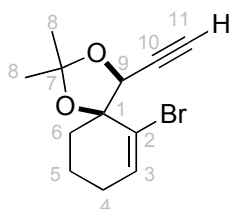
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.34 (t, $^3\text{J} = 4.2$ Hz, 1H : H-3), 4.69 (s, 1H : H-9), 2.22-1.93 (m, 4H : H-4 et H-6), 1.87-1.62 (m, 2H : H-5), 1.70 (s, 3H : H-8), 1.39 (s, 3H : H-8), 0.18 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 134.4 (C-3), 124.6 (C-2), 110.5 (C-7), 99.7 (C-10), 94.7 (C-11), 84.0 (C-1), 75.9 (C-9), 38.2 (C-6), 27.5 (C-4), 26.3 (2C : C-8), 19.7 (C-5), -0.5 (3C : SiMe_3)

IR (CCl_4) ν (cm^{-1}) = 2957, 2888, 2173, 1631, 1449, 1374, 1250, 1208, 1102, 1067, 1026, 849, 793, 761.

Tfus = 91 °C

6. (4S*,5S*)-6-bromo-4-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ène



Dans un ballon monocol de 250 mL, sec et sous argon, est dissout le composé **5** (2,0 g ; 5,83 mmol ; 1éq) dans du MeOH (29 mL). Du K_2CO_3 (806 mg, 5.83 mmol, 1 éq) est ajouté. Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NH_4Cl est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' AcOEt). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée et avec une solution aqueuse saturée de NaCl , puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ AcOEt : 95/5) pour donner 1.55 g de solide blanc sont obtenus.

Rdt = 98%

Rf = 0,21 (heptane/AcOEt 95/5)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.38 (t, ^3J = 4.2 Hz, 1H : H-3), 4.72 (d, ^4J = 2.5 Hz, 1H : H-9), 2.64 (d, ^4J = 2.5 Hz, 1H : H-11), 2.16-1.79 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6), 1.70 (s, 3H : H-8), 1.41 (s, 3H : H-8).

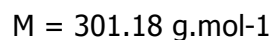
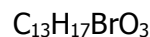
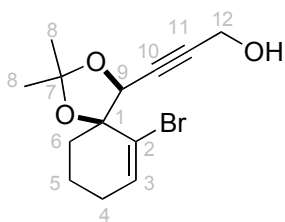
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135.1 (C-3), 124.2 (C-2), 110.6 (C-7), 83.7 (C-1), 78.2 (C-10), 77.4 (C-11), 75.4 (C-9), 38.3 (C-6), 27.5 (C-4), 26.3 (2C : C-8), 19.7 (C-5).

IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3287, 2985, 2939, 2864, 2360, 2078, 1456, 1376, 1259, 1210, 1167, 1124, 1068, 1021, 991, 946, 897, 875, 803, 750, 712, 520.

SM (GCMS) Ion M^+ attendu = 270.0 et 272.0

Tfus = 64°C

7. 3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-diméthyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-èn-4-yl]prop-2-yn-1-ol



Dans un ballon bicol de 100 mL, sec et sous argon, est dissout le composé **6** (2g ; 7.38 mmol ; 1 éq) dans du THF anhydre (62 mL). Du *n*-BuLi (4.65 mL , 7.82 mmol, 1.06 éq, 1.54 M dans l'hexane) est ajouté goutte-à-goutte à -78 °C. Après 30 min d'agitation à -78 °C, le paraformaldéhyde (442 mg ; 14.76 mmol ; 2 éq) est additionné par petites portions. Après 1 h d'agitation à -78 °C et 3 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (20 mL) est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l' Et_2O (3 x 50 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée (50 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL), puis séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant heptane/ Et_2O : 5/5). On recueille 1.8 g d'un solide jaune.

Rdt= 81%

Rf = 0,14 (heptane/ Et_2O : 4/6)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.37 (t, ^3J = 4,2 Hz, 1H : H-3), 4.73 (s, 1H : H-9), 4.33 (d, ^3J = 6.1 Hz, 2H : H-12), 2.15-1.59 (m, 7H : H-4, H-5, H-6 et OH), 1.68 (s, 3H : H-8), 1.40 (s, 3H : H-8).

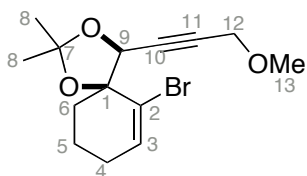
RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135.2 (C-3), 124.2 (C-2), 110.5 (C-7), 87.5 (C-11), 83.6 (C-1), 80.0 (C-10), 75.4 (C-9), 51.1 (C-12), 38.2 (C-6), 27.5 (C-4), 26.4 (C-8), 26.4 (C-8), 19.7 (C-5).

IR (CHCl_3) ν (cm^{-1}) = 3420, 2938, 2863, 1634, 1455, 1378, 1253, 1211, 1164, 1123, 1065, 1023, 988, 965, 901, 802, 710, 521.

SM (GCMS) Ion M^+ attendu = 300,1 et 302,1.

Tfus 45 °C

8. (4S,5S)-6-bromo-4-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5] dec-6-ene



$M = 315.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$

Dans un bicol de 10mL sec et sous argon est placé le NaH (38mg, 1mmol, 1.5éq) dans le THF (3mL) à 0°C. Une solution de **7** (200mg, 0.66mmol, 1éq) dans le THF (2mL) est additionné goutte à goutte. Après 1h d'agitation à 0°C, le MeI (62.3 μL , 1mmol, 1.5éq) est additionné goutte à goutte et le mélange est agité à TA pendant 3h. Une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée et les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le residu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, (éluant : Pentane/ Et_2O : 95/5 \rightarrow 9/1, révélateur : UV-anisalaldéhyde) pour donner 200 mg d'une huile jaune.

Rdt= 96%

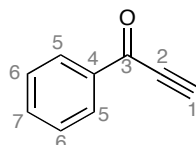
Rf (Pentane/ Et_2O : 9/1)= 0.25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.35 (t, $^3\text{J} = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-3), 4.76 (t, $^3\text{J} = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-9), 4.18 (d, $^2\text{J} = 1.8 \text{ Hz}$, 2 H, H-12), 3.40 (s, 3 H, H-13), 2.12-1.75 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.69 (s, 3 H, H-8), 1.40 (s, 3 H, H-8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 134.9 (C-3), 124.5 (C-2), 110.4 (C-7), 85.1 (C-10), 83.5 (C-1), 80.7 (C-11), 75.6 (C-9), 59.9 (C-12), 57.6 (C-13), 38.3 (C-6), 27.5 (C-4), 26.4 (C-8), 26.3 (C-8), 19.7 (C-5).

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2985, 1450, 1377, 1256, 1209, 1098, 1080, 1065, 1036, 899, 795.

9. 1-phényl-2-propyn-1-one



$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$

$M = 130.14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un bicol de 50mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar, est placé le 1-Phényl-2-propyn-1-ol (0.608 mL, 5 mmol, 1 éq) dans l'AcOEt (25 mL) et l'IBX (2.8 g, 10 mmol, 2 éq) est ajouté. Le mélange est agité à reflux pendant une nuit. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite pour donner 604 mg du produit désiré.

Rdt = 92%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 8.17 (dd, $^3J = 8.8\text{Hz}$, $^4J = 1.6\text{Hz}$, 2H :H-5), 7.64 (tt, $^3J = 7.2\text{Hz}$, $^4J = 1.6\text{Hz}$, 1H :H-7), 7.506 (t, $^3J = 7.2\text{Hz}$, 2H :H-6), 3.43 (s, 1H: H-1)

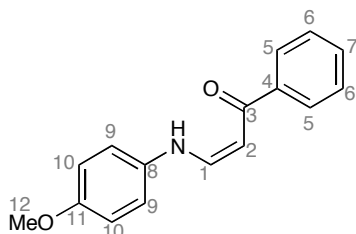
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 177.5 (C-3), 136.3 (C-4), 134.7 (C-7), 129.9 (C-5), 128.8 (C-6), 80.8 (C-1), 80.4 (C-2)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3247.8, 2094.4, 1639.5, 1596.3, 1579.7, 1449.0, 1312.8, 1239.6, 1174.6, 1030.0, 1003.7, 796.6, 695.0, 626.4

MS (GCMS) : (Cl^- , NH_3) $[\text{M}] = 130$, (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 148$

Analyse conforme à la description : *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (15), 2438-2448

10. 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-1-phenyl-, (2Z)-2-propen-1-one



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

$M = 253.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un bicol de 25mL sec et sous Ar est placé la cétone acétylénique **9** (390 mg, 3 mmol, 1éq) dans le DCM (10 mL) puis l'anisidine (369 mg, 3 mmol, 1 éq) et le tamis moléculaire

sont additionnés et le mélange est agité à TA pendant 1 nuit. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite, pour donner 580mg de produit.

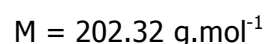
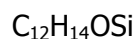
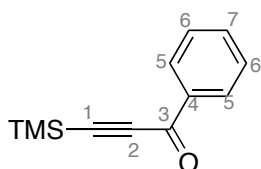
Rdt : 76%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 12.20 (d, ³J = 12.4Hz, 1H :NH), 7.93 (dd, ³J = 8Hz, ⁴J = 2Hz, 2H :H-5), 7.49-7.41 (m, 4H, H-6, H-7, H-1), 7.06 (d, ³J = 9.2Hz, 2H : H-9 ou H-10), 6.90 (d, ³J = 9.2Hz, 2H :H-9 ou H-10), 5.98 (d, ³J = 8Hz, 1H :H-2), 3.81 (s, 3H :H-12)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 190.7 (C-3), 156.5 (C-11), 146.0 (C-1), 139.5 (C-8), 134.0 (C-4), 131.5 (C-7), 128.5 (C-5 ou 6), 127.4 (C-5 ou C-6), 118.1 (C-9 ou C-10), 115.3 (C-9 ou C-10), 93.1 (C-2), 55.7 (C-12)

Analyses conformes à la description dans *Monatshefte für Chemie* **1994**, 125, 143-1446

11. 1-phenyl-3-(trimethylsilyl)-2-propyn-1-one



Dans un bicol de 25mL sec et sous Ar, est placé le triméthylsilylacétylène (0.56 mL, 4 mmol, 1 éq) dans le THF (8 mL). Puis le chlorure de benzoyle (0.7mL, 6 mmol, 1.5 éq) suivi du Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 mg, 0.036 mmol, 0.009 éq) et du CuI (23 mg, 0.12 mmol, 0.03 éq) sont ajoutés. Après 1min d'agitation, la NEt₃ (0.7 mL, 5 mmol, 1.25 eq) est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 1h à TA. Le mélange est dilué dans Et₂O et lavé à H₂O. Les 2 phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3 fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 98/2) pour donner 800 mg de produit.

Rdt = 99%

RMN ¹H(CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 8.15 (dd, ³J = 8.1Hz, ⁴J = 1.2Hz, 2H : H-5), 7.62 (t, ³J = 7.65 Hz, 1H : H-7), 7.49 (t, ³J = 7.65 Hz, 2H : H-6), 0.32 (s, 9H : TMS)

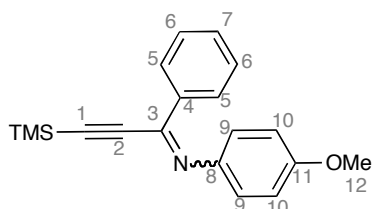
RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 177.6 (C-3), 136.4 (C-4), 134.2 (C-7), 129.6 (C-5 ou C-6), 128.6 (C-5 ou C-6), 100.9 (C-1 ou C-2), 100.5 (C-1 ou C-2), -0.7 (TMS)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2961.4, 2359.9, 2341.2, 2153.5, 1774.4, 1694. 1, 1642.2, 1598.0, 1579.2, 1450.0, 1311.8, 1242.5, 1204.2, 1173.0, 1035.2, 1015.8, 840.4, 749.9, 760.3, 698.5, 669.7, 649.5, 625.8,

MS (GCMS) (Cl^- , NH_3) : $[\text{M}]^- = 202$; (Cl^+ , NH_3) : $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 220$

Composé décrit dans *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (1), 131-132

12. (Z)-4-Methoxy-N-(1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynylidene)aniline



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NOSi}$

$M = 307.46 \text{ g.mol}^{-1}$

Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar, est placée la cétone acétylénique **11** (404 mg, 2 mmol, 1 éq) dans l' Et_2O (6 mL) et l'anisidine (738 mg, 6 mmol, 3 éq) est ajouté. Puis le TiCl_4 (0.11mL, 1mmol, 0.5éq) en solution dans le pentane (4 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange devient marron. On laisse le mélange revenir à TA, puis le mélange est agité une 1 h à reflux puis 12 h à TA. Le mélange est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant Pentane/ Et_2O : 98/2) pour donner 306 mg d'une huile jaune.

Rdt : 50%

Rf (Pentane/ Et_2O : 98/2)= 0.42

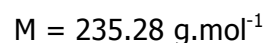
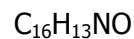
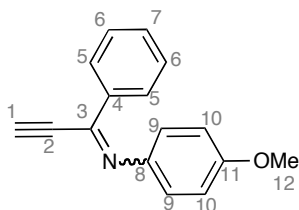
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8.15 (dd, $^3\text{J} = 8.7\text{Hz}$, $^4\text{J} = 1.5\text{Hz}$, 2H :H-5), 7.61 (t, $^3\text{J} = 7.8\text{Hz}$, 1H :H-7), 7.48(t, $^3\text{J} = 7.8\text{Hz}$, 2H :H-6), 6.74 (d, $^3\text{J} = 8.9\text{Hz}$, 2H :H-9 ou 10), 6.63 (d, $^3\text{J} = 8.9\text{Hz}$, 2H :H-9 ou 10), 3.72 (s, 3H :H-12), 0.32 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm): 157.7 (C-3), 148.1 (C-11), 144.3 (C-8), 137.6 (C-4), 130.9 (C-7), 128.4 (C-5 ou C-6), 128.1 (C-5 ou 6), 123.2(C-9 ou 10), 113.7 (C-9 ou 10), 104.8 (C-1 ou 2), 98.1 (C-1 ou 2), 55.7 (C-12), -0.5 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3161.0, 3099.1, 3054.1, 3018.5, 2953.9, 2836.2, 2354.0, 2085.8, 1600.6, 1578.1, 1556.3, 1502.6, 1464.3, 1443.9, 1415.8, 1292.1, 1274.9, 1246.4, 1206.7, 1169.1, 1178.0, 1107.1, 1073.4, 1030.2, 1014.5, 970.5, 925.8, 837.5, 773.7, 749.4, 711.5, 690.8, 672.5, 552.9

MS (GCMS) (Cl^+ , NH_3) $[\text{M} + \text{H}]^+ = 308$, (Cl^- , NH_3) $[\text{M}]^- = 307$

Analyse conforme à la description dans *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (10), 1636-1640

13. 4-methoxy-N-(1-phenyl-2-propyn-1-ylidene)-benzenamine

Dans un monocol de 25 mL est placé le composé **12** (92 mg, 0.3 mmol, 1éq) dans le MeOH (1mL). Le mélange est porté à 0°C et le K₂CO₃ (6 mg, 0.045 mmol, 0.15 éq) est ajouté. Le mélange est agité à 0°C pendant 15min puis le mélange est filtré et lavé au MeOH froid, puis concentré sous pression réduite pour donner 60 mg de produit

Rdt : 85%

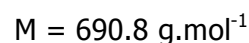
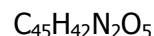
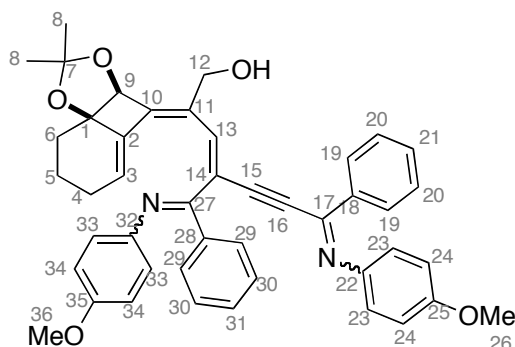
Rf (Pentane/Et₂O : 6/4)= 0.59

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 8.18 (dd, ³J = 7.5Hz, ⁴J = 1.8Hz, 2H : H-5), 7.50-7.43 (m, 3H : H-6, H-7), 7.21 (d, ³J = 9Hz, 2H :H-9 ou H-10), 6.94 (d, ³J = 9Hz, 2H :H-9 ou H-10), 3.84 (s, 3H : H-12), 3.37 (s, 1H :H-1)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3165.8, 2952.7, 2928.5, 2085.9, 1600.8, 1577.9, 1556.5, 1503.4, 1463.9, 1443.2, 1415.3, 1315.1, 1291.7, 1274.5, 1246.4, 1206.1, 1169.0, 1107.1, 1030.2, 1014.1, 970.5, 837.5, 773.4, 748.2, 711.1, 691.3, 672.7, 552.5

MS (GCMS) (CI⁻, NH₃) [M]⁻ = 235, (CI⁺, NH₃) [M+H]⁺ = 236

14. (2Z,3Z,7E)-2-[(3aS*βaR*)-(2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-7-[(4-méthoxyphényl)imino]-4-[(E)-(4-méthoxyphényl)imino](phényl)méthyl]-7-phénylhept-3-en-5-yn-1-ol



Dans un tube biotage 10-20mL, est placé l'alcool propargylique **7** (144 mg, 0.48 mmol, 1 éq.) dans la $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (10.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 0.024 mmol, 0.05 éq.), le CuI (9 mg, 0.048 mmol, 0.1 éq.) et le PPh_3 (12 mg, 0.048 mmol, 0.1 éq.) sont ajoutés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide. Puis l'imine **13** (328 mg, 1.39 mmol, 2.9 éq.) en solution dans le PhH (2 mL) est additionnée. Le mélange est irradié au micro onde 20min puis 10min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant : pentane/AcOEt :9/1→5/5) pour donner 117 mg de produit.

Rdt = 35%

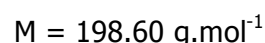
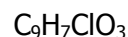
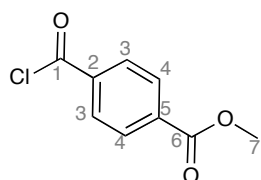
Rf (pentane/AcOEt : 7/3)= 0.37

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 8.2 (sl, 1H : OH), 7.44-7.21 (m, 12H : Har), 7.02 (dd, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, $^4\text{J} = 2.5\text{Hz}$, 2H :Har), 6.76 (d, $\text{J} = 3.5\text{Hz}$, 2H : Har), 7.71 (d, $\text{J} = 3.5\text{Hz}$, 2H : Har), 6.53 (t, $^3\text{J} = 4.1\text{Hz}$, 1H :H-3), 6.48 (sl, 1H : H-13), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.48 (d, $\text{J} = 1.7\text{Hz}$, H-12), 4.01 (s, 3H : H-26 ou H-36), 3.78 (s, 3H : H-26 ou H-36), 2.35-1.80 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.85 (s, 3H :H-8), 1.57 (s, 3H :H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) :157.6 (C-17 ou C-27), 154.8 (C-17 ou C-27), 136.9 (Cquat), 135.3 (CHar), 134.6 (Cquat), 133.7 (Cquat), 132.9 (Cquat), 131.8 (Cquat), 131.2 (Cquat), 130.8 (Cquat), 128.8 (CH), 128.8 (Cquat), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.0 (CHar), 127.4 (C-3), 127.1 (CHar), 113.1 (CHar), 113.0 (CHar), 111.6 (CHar), 111.3 (CHar), 110.7 (Cquat), 109.8 (CHar), 106.5 (C-7), 101.4 (C-13), 87.5 (C-15 ou C-16), 83.8 (C-15 ou C-16), 80.6 (C-1), 75.5 (C-9), 66.0 (Cquat), 56.0 (C-26 ou C-36), 55.3 (C-26 ou C-36), 51.4 (C-12), 38.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.6 (C-8), 26.5 (C-8), 19.8 (CH_2)

IR (neat) ν (cm^{-1}) : 2937.7, 1600.3, 1511.4, 1481.8, 1443.5, 1380.8, 1286.4, 1245.4, 1220.3, 1197.2, 1163.0, 1106.4, 1067.0, 1027.9, 901.8, 833.3, 800.6, 732.1, 696.6, 614.1

17. 4-(chlorocarbonyl)benzoate de methyle



Dans un bicol de 25mL sec et sous argon est placé l'acide (1.73 g, 9.6 mmol, 1 éq.) dans le DCM (10 mL). La DMF (15 mg) est ajoutée et le mélange est placé à 0°C, puis le $(\text{COCl})_2$ (1.37 g, 10.6 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à 0°C

pendant 30 min puis 1 nuit à TA. On ajoute du charbon actif au milieu jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux puis le mélange est filtré sur célite et enfin concentré sous pression réduite pour donner 1.8 g de solide blanc.

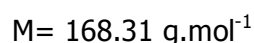
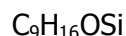
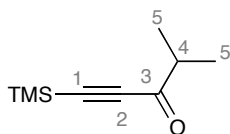
Rdt : 95%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 8.19 (d, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, 2H : H-3 ou H-4), 8.16 (d, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, 2H : H-3 ou H-4), 3.970 (s, 3H : H-7)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 168.1 (C-1 ou C-6), 165.8 (C-1 ou C-6), 136.8 (C-2 ou C-5), 136 (C-2 ou C-5), 131.3 (C-3 ou C-4), 130.1 (C-3 ou C-4), 52.9 (C-7)

Composé décrit dans *J. Org. Chem.* **1960**, 25 (5), 817-820

19. 4-méthyl-1-(triméthylsilyl)-1-pentyn-3-one



Dans un bicol de 25mL sec et sous Ar, est placé le triméthylsilylacétylène (0.56 ml, 4 mmol, 1éq.) dans le THF (8mL) et le chlorure de d'isobutyle (0.63 mL, 6 mmol, 1.5éq.) suivi du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (25 mg, 0.036 mmol, 0.009 eq,) et du CuI (23mg, 0.12mmol, 0.03éq.) sont additionnés. Après 1min d'agitation la NEt_3 (0.7mL, 5mmol, 1.25eq) est ajouté et le mélange est agité à TA pendant 1h. Le mélange est dilué dans Et_2O puis lavé à H_2O . Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 98/2) pour donner 607 mg d'une huile incolore.

Rdt : 90%

Rf (Pentane/ Et_2O : 98/2)= 0.47

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 2.64 (sept, $^3\text{J} = 6.75\text{Hz}$, 1H :H-4), 1.19 (d, $^3\text{J} = 6.75\text{Hz}$, 6H :H-5), 0.25 (s, 9H :TMS)

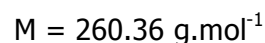
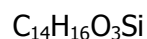
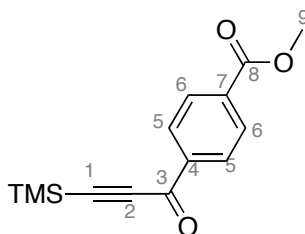
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) δ (ppm): 192.0 (C-3), 101.2 (C-1 ou C-2), 99.8 (C-1 ou C-2), 43.0 (C-4), 18.0 C-5), -0.6 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2968.5, 1675.8, 1467.2, 1251.7, 1220.0, 1183.0, 1128.4, 1064.9, 1004.2, 891.1, 840.7, 760.4, 703.5, 551.9

MS (GCMS) : (Cl^- , NH_3) $[\text{M}] = 167$, (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 186$

Composé décrit dans *J. Org. Chem.* **1975**, 40 (1), 131-132

20. methyl 4-(3-(trimethylsilyl)propioloyl)benzoate



Dans un bicol de 25mL sec et sous argon est placé le triméthylsilylacétylène (0.56 mL, 4 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (8mL). Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26 mg, 0.036 mmol, 0.009 éq.) et le CuI (23 mg , 0.12 mmol, 0.03 éq.) suivi du 4-(chlorocarbonyl)benzoate de méthyle **17** (1.19 g, 6 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés. Après 1 min d'agitation la NEt₃ (0.71 mL, 5 mmol, 1.25 éq.) est additionné goutte à goutte. Après 1h d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué dans Et₂O et on y ajoute de l'eau distillé. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromaographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O : 95/5, révélateur UV-KMnO₄) pour donner 990 mg de solide jaune-orangé.

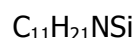
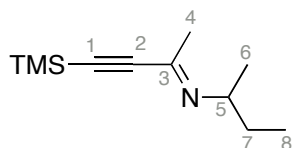
Rdt = 95%

Rf (pentane/Et₂O : 95/5) = 0.4

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.19 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, H-Ar), 8.14 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, H-Ar), 3.96 (s, 3 H, H-10), 0.33 (s, 9 H, H-3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 177.0 (C-4), 166.3 (C-9), 139.6 (C-5), 134.9 (C-8), 129.9 (C-6 or C-7), 129.6 (C-6 or C-7), 102.1 (C-1 or C-2), 100.7 (C-1 or C-2), 52.7 (C-10), -0.6 (C-3).

IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2956, 2361, 2157, 1727, 1650, 1558, 1499, 1437, 1409, 1280, 1252, 1236, 1193, 1115, 1105, 1034, 1014

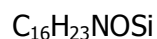
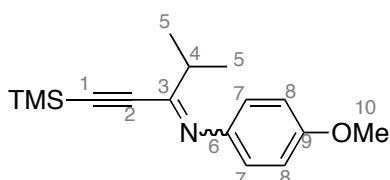
24. N-[(1E)-1-methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]butan-2-amine


$$M = 195.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un bicol de 50mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar, est placé la cétone **22** (0.48 mL, 3 mmol, 1éq.) dans l'éther (10 mL). L'isobutylamine (0.91 mL, 9 mmol, 3 éq.) est additionné goutte à goutte suivie du TiCl_4 (0.16 mL, 1.5 mmol, 0.5 éq.) en solution dans le pentane (5 mL). On laisse le mélange réactionnel revenir à TA, puis le milieu est chauffé à reflux pendant 1h puis 1nuit à TA. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant : Pentane/ Et_2O : 98/2 \rightarrow 8/2)

Rdt : 58%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 3.71 (sext, $^3\text{J} = 6.5\text{Hz}$, 1H : H-5), 2.15 (s, 3H : H-6), 1.51 (quint, $^3\text{J} = 7.25\text{Hz}$, 2H :H-7), 1.11 (d, $^3\text{J} = 6.5\text{Hz}$, 3H : H-6), 0.83 (t, $^3\text{J} = 7.8\text{Hz}$, 3H : H-8), 0.22 (s, 9H : TMS)

28. N-[(1E)-1isoprpyl-3-(trimethylsilyl)pro-2-yn-1-ylidene]-4-methoxyaniline


$$M = 273.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un bicol de mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar, est placé la cétone **19** (505 mg, 3 mmol, 1 éq.) dans l'éther (10 mL). L'anisidine (1.11 g, 9 mmol, 3 éq.) est additionné suivie du TiCl_4 (0.16 mL, 1.5 mmol, 0.5 éq.) en solution dans le pentane (5 mL). On laisse le mélange réactionnel revenir à TA, puis le milieu est chauffé à reflux pendant 1 h puis 1nuit à TA. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant : Pentane/ Et_2O 98/2 \rightarrow 95/5) pour donner 389 mg de produit sous forme d'un solide jaune-orange.

Rdt = 47%

Rf (Pentane/ Et_2O : 9/1) = 0.49

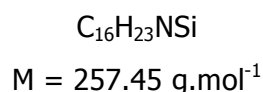
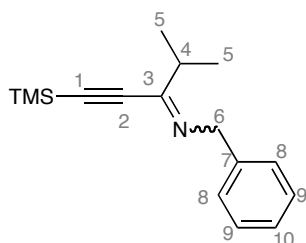
RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 7.04 (d, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, 2H : H-7 ou H-8), 6.84 (d, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, 2H : H-7 ou H-8), 3.80 (s, 3H : H-10), 2.76 (sept, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$, 1H : H-4), 1.25 (d, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$, 6H : H-5), 0.11 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 159.0 (C-3), 157.2 (C-9), 144.4 (C-6), 122.5 (C-7 ou C-8), 113.6 (C-7 ou C-8), 103.8 (C-1 ou C-2), 98.0 (C-1 ou C-2), 55.6 (C-10), 39.0 (C-4), 20.2 (C-5), -0.5 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2964.2, 2834.3, 1606.7, 1502.4, 1465.2, 1441.5, 1292.8, 1242.3, 1166.3, 1132.0, 1103.9, 1029.6, 862.3, 837.1, 801.0, 759.2, 701.7

MS (GCMS) (Cl^- , NH_3) $[\text{M}-\text{H}]^- = 272$, (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$

29. N-[(1E)-1-isopropyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]-1phenylmethaneamine



Dans un bicol de 50mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar est placé la cétone acétylénique **19** (505 mg, 3 mmol, 1 éq.) dans le Et_2O (10 mL) puis la benzylamine (0.98 mL, 9 mmol, 3 éq.) est ajouté. Puis le TiCl_4 (0.16 mL, 1.5 mmol, 0.5 éq.) en solution dans le pentane (5 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité 1h à reflux puis une nuit à TA. Le brut est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant Pentane/ Et_2O : 98/2 \rightarrow 9/1) pour donner 366 mg d'une huile jaune.

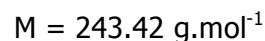
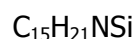
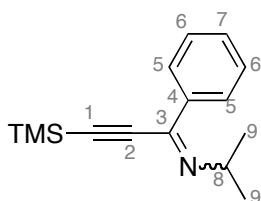
Rdt = 47%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 7.07-7.05 (2 x s, 5H : H-8, H-9, H-10), 4.53 (s, 2H : H-6), 2.43 (sept, $^3\text{J} = 6.75$, 1H : H-4), 0.93 (d, $^3\text{J} = 6.75\text{Hz}$, 1H : H-5), 0.0 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) : 160.5 (C-3), 140.0 (C-7), 128.4 (C-8 ou 9), 128.0 (C-8 ou 9), 126.7 (C-10), 104.4 (C-1 ou C-2), 96.4 (C-1 ou C-2), 59.7 (C-6), 38.6 (C-4), 20.1 (C-5), -0.2 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2965.0, 1607.7, 1495.8, 1453.5, 1381.9, 1350.0, 1251.1, 1136.0, 1088.9, 1030.1, 889.3, 843.0, 760.1, 731.3, 696.4

MS (GCMS) (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}-\text{H}]^- = 256$, (Cl^- , NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$

31. N-[(1E)-1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]-propan-2-amine


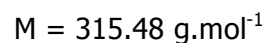
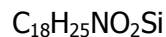
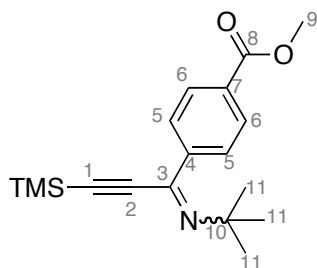
Dans un bicol de 25mL muni d'1 réfrigérant sec et sous argon est placé la cétone acétylénique **11** (607 mg, 0.3 mmol, 1 éq) dans le PhMe (7.5 mL). L' *i*-PrNH₂ (0.78 mL, 9 mmol, 3 éq) suivi de la solution de TiCl₄ dans le 1M dans le PhMe (1.5 mL, 1.5 mmol, 0.5 éq) sont additionnées goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à TA puis le mélange est agité à reflux pendant 1h. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le residu est filtré sur 1 patch de silice traitée 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O : 60 /40) puis concentré sous pression réduite pour donner 690 mg d'un solide orange sont obtenus. On obtient les deux stéréoisomère dans un rapport 83 :17.

Rdt = 91%

Rf (Pentane/Et₂O : 98/2) = 0.44

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm)= isomère maj : 7.99 (dd, ³J = 5.9Hz, ⁴J = 2Hz, 2H :H-5), 7.39 (m, 3H : H-6, H-7), 4.22 (sept, ³J = 6.2Hz, 1H :H-8), 1.26 (d, ³J = 6.2Hz, 6H :H-9), 0.298 (s, 9H :TMS) Isomère min : 7.75 (dd, ³J = 7.2Hz, ⁴J = 1.6Hz, 2H : H-5), 7.51-7.41 (m, 3H : H-6, H-7), 4.30 (sept, ³J = 6.8Hz, 1H :H-8), 1.27 (d, ³J = 6.8Hz, 6H :H-9), 0.30 (s, 9H :TMS)

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm)=148.5 (C-3), 137.7 (C-4), 130.3 (C-7), 128.3 (C-5 ou C-6), 127.6 (C-5 ou C-6), 104.4 (C-1 ou C-2), 96.3 (C-1 ou C-2), 56.4 (C-8), 23.5 (C-9), -0.2 (TMS)

32. (Z)-methyl 4-(1-(tert-butylimino)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)benzoate


Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous argon est placée la cétone acétylénique **21** (520 mg, 2 mmol, 1 éq) dans le PhMe (13 mL). La *t*-BuNH₂ (0.63 mL, 6 mmol, 3 éq) suivie de la solution de TiCl₄ dans le 1M dans le PhMe (1 mL, 1 mmol, 0.5 éq) sont additionnées goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à TA puis le mélange est agité à reflux pendant 1 h. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de silice traitée 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O : 50 /50) puis concentré sous pression réduite pour donner 540 mg d'un solide orange.

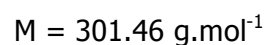
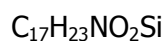
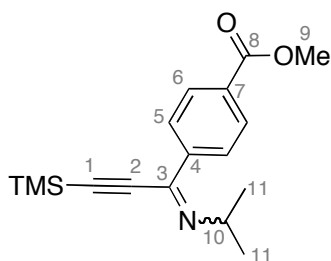
Rdt = 86%

Rf (pentane/Et₂O : 8/2)= 0.89

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.06 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H-5 ou H-6), 8.03 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H-5 ou H-6), 3.93 (s, 3 H, H-9), 1.49 (s, 9 H, H-11), 0.30 (s, 9 H: TMS).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.0 (C-8), 146.5 (C-3), 142.9 (C-4), 131.4 (C-7), 129.4 (C-5 ou C-6), 127.3 (C-5 ou C-6), 107.5 (C-2), 98.6 (C-1), 57.4 (C-10), 52.2 (C-11), 29.2 (C-9), -0.7 (TMS).

IR (neat) ν (cm⁻¹)= 2962, 2926, 2854, 2360, 2342, 1726, 1589, 1575, 1564, 1558, 1539, 1435, 1406, 1360, 1277, 1252, 1209, 1113, 1103, 1048, 1017

33. 4-[(1E)-N-isoprpyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynimidoyl]benzoate de méthyle


Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous argon est placée la cétone acétylénique **20** (200 mg, 0.79 mmol, 1 éq) dans le PhMe (3 mL). L' isopropylamine (0.21 mL, 2.37 mmol, 3 éq) suivie de la solution de TiCl₄ dans le 1M dans le PhMe (0.39 mL, 0.39 mmol, 0.5 éq) sont additionnées goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à TA puis le mélange est agité à reflux pendant 1 h. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de silice traitée 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O : 50/50) puis concentré sous pression réduite pour donner 190 mg d'un solide orange.

Rdt : 80%

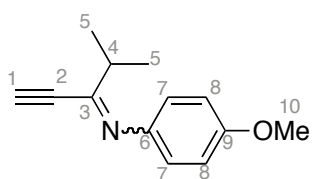
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 8.05 (s, 4H : H-5, H-6), 4.23 (sept, ³J = 6.3Hz, 1H : H-10), 3.93 (s, 3H : H-9), 1.27 (d, ³J = 6.3Hz, 6H-H11), 0.30 (s, 9H : TMS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) : 170 (C-3), 166.3 (C-8), 141.6 (C-4 ou 7), 129.6 (C-4 ou 7), 129.6 (C5 ou 6), 127.6 (C-4 ou 7), 105.2 (C1 ou 2), 95.8 (C-1 ou 2), 56.7 (C-10), 52.3 (C-9), 23.4 (C-11), -0.2 (TMS)

IR (DCM) ν (cm⁻¹): 2963.5, 2924.5, 1725.0, 1611.5, 1587.0, 1406.9, 1377.7, 1309.0, 1268.6, 1249.8, 1191.9, 1174.7, 1140.3, 1112.3, 1102.3, 1046.3, 1017.2, 860.0, 842.2, 797.9, 777.8, 760.1, 706.5, 670.6, 640.4, 631.5

MS (GCMS) (CI⁻, NH₃) [M]⁻=301, (CI⁺, NH₃) [M+H]⁺= 302

35. N-[(1E)-1-isopropylprop-2-yn-1-ylidene]-4-methoxyaniline



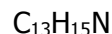
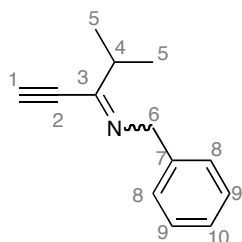
C₁₃H₁₅NO

M = 201.26 g.mol⁻¹

Dans un monocol de 10mL est placé l'imine **28** (300 mg, 1.099 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (5mL) et le milieu est placé à 0°C et le K₂CO₃ (26 mg, 0.18 mmol, 0.2 éq.) est ajouté. L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 20min et le brut est filtré sur un patch de célite et lavé au MeOH froid, puis concentré sous pression réduite pour donner 220mg de produit.

Rdt = 99%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 6.99 (d, ³J = 8.85Hz, 2H :H-7 ou H-8), 6.87 (d, ³J = 8.85Hz, 2H :H-7 ou H-8), 3.81 (s, 3H :H-10), 3.15 (s, 1H :H-1), 2.81 (sept, ³J = 6.75Hz, 1H :H-4), 1.27 (d, ³J = 6.75Hz, 6H :H-5)

36. N-[(1E)-1-isopropylprop-2-yn-1-ylidene]-1-phenylmethanamine


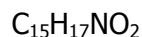
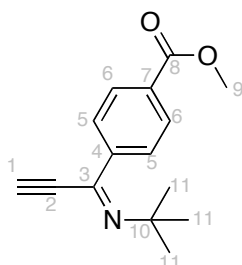
$$M = 185.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 10mL est placé l'imine **29** (300 mg, 1.17 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (5 mL) et le milieu est placé à 0°C et le K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmol, 0.2 éq.) est ajouté. L'agitation est poursuivie à 0°C pendant 20 min et le brut est filtré sur un patch de célite et lavé au MeOH froid, puis concentré sous pression réduite pour donner 210 mg de produit

Rdt = 97%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 7.34-7.29 (m, 5H : H-8, H-9, H-10), 4.82 (s, 2H :H-6), 3.47 (s, 1H :H-1), 2.73(sept, $^3\text{J} = 6.75$ Hz, 1H :H-4), 1.21 (d, $^3\text{J} = 6.75$, 6H :H-5)

MS (GCMS) (CI^- , NH_3) $[\text{M}-\text{H}]^- = 184$, (CI^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186$

37. (E)-methyl 4-(1-(tert-butylimino)prop-2-yn-1-yl)benzoate


$$M = 243.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 25mL est placé l'imine acétylénique **32** (315mg, 1mmol, 1éq) dans le MeOH (10mL). Le mélange est placé à 0°C et le K_2CO_3 (133mg, 1mmol, 1éq) est additionné. Le mélange est agité à 0°C pendant 20min. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. On obtient 240 mg d'un solide orange .

Rdt : quantitatif

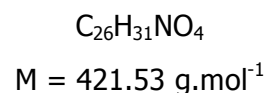
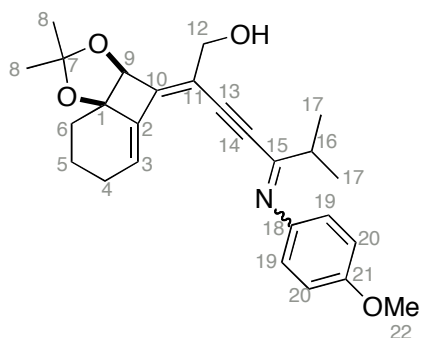
Rf (pentane/ Et_2O : 8/2)= 0.73

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.08 (d, $^3\text{J} = 8.1$ Hz, 2 H, H-5 or H-6), 8.03 (d, $^3\text{J} = 8.1$ Hz, 2 H, H-5 or H-6), 3.93 (s, 3 H, H-9), 3.47 (s, 1 H, H-1), 1.50 (s, 9H, H-11).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.0 (C-8), 145.4 (C-3), 142.9 (C-4), 131.5 (C-7), 129.5 (C-5 or C-6), 127.3 (C-5 or C-6), 103.5 (C-2), 88.3 (C-1), 57.5 (C-10), 52.3 (C-9), 29.4 (C-11).

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3245, 2953, 2952, 2854, 2360, 2342, 2092, 1724, 1652, 1590, 1551, 1457, 1436, 1398, 1361, 1310, 1277, 1208, 1104, 1030, 1016

39. (2Z, 5E)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-[(4-méthoxyphényl)imino]-6-méthylhept-3-yn-1-ol



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (48 mg, 0.16 mmol, 1 éq.) dans le $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.1 éq.), le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.05 éq.) et enfin le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide. Puis l'imine **35** (93 mg, 0.464 mmol, 2.9 éq.) en solution dans le PhH (1 mL) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20min à 100°C . Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant Pentane/ Et_2O : 8/2 \rightarrow 5/5) pour donner 5mg de produit impur. Rdt < 7 %

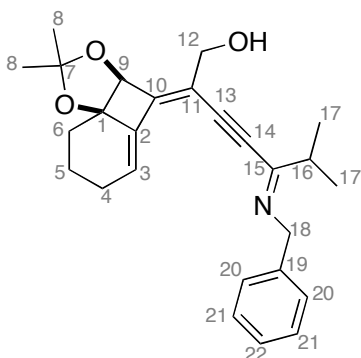
Rf (pentane/ Et_2O : 6 :4) = 0.57

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.91 (d, $^3\text{J} = 8.9\text{Hz}$, 2H : H-19 ou H-20), 6.83 (d, $^3\text{J} = 8.8\text{Hz}$, 2H : H-19 ou H-20), 5.56 (t, $^3\text{J} = 4\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.17 (d, $^3\text{J} = 4.6\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.16 (d, $^3\text{J} = 4.6\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.79 (s, 3H :H-22), 2.82 (sept, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$, 1H :H-16), 2.34-1.75 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.47 (s, 3H :H-8), 1.39 (s, 3H :H-8), 1.28 (dd, $^3\text{J} = 6.8\text{Hz}$, $\text{J} = 1.6\text{Hz}$, 6H :H-17)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 159.6 (C-15), 157.0 (C-21), 152.8 (C-10), 145.1 (C-18), 136.6 (C-2), 127.5 (C-3), 121.7 (C-19 ou C-20), 115.2 (C-11), 114.7 (C-7), 113.8 (C-19 ou C-20), 93.5 (C-13 ou C-14), 89.8 (C-13 ou C-14), 86.3 (C-1), 81.3 (C-9), 62.8 (C-12), 55.4

(C-22), 39.0 (C-15), 29.4 (CH₂), 28.7 (C-8), 28.2 (C-8), 25.7 (CH₂), 20.2 (C-17), 20.2 (C-17), 18.8 (CH₂)

41. (2Z,5E)-5-(benzylimino)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-méthylhept-3-yn-1-ol



C₂₆H₃₁NO₃
M = 405.53 g.mol⁻¹

Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (48 mg, 0.16mmol, 1 éq.) dans le iPr₂NH (3.5 mL) et le Pd(OAc)₂ (2 mg), le CuI (3 mg) et enfin le PPh₃ (4 mg) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide. Puis l'imine **36** (86 mg, 0.464 mmol, 2.9 éq.) en solution dans le PhH (1 mL) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant : Pentane/Et₂O 8 :2 → 5 :5) pour donner 6 mg produit impur.

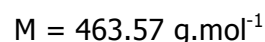
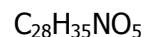
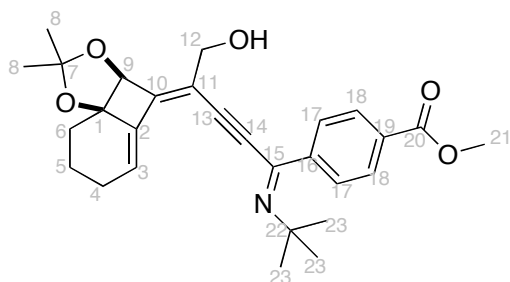
Rdt < 9%

Rf (Pentane/Et₂O : 6/4) = 0.49

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.34-7.25 (m, 5H : H-20, H-21, H-22), 6.22 (t, ³J = 4Hz, 1H :H-3), 5.00 (s, 1H :H-9), 4.81 (s, 2H :H-18), 4.34 (d, ³J = 4.4Hz, 2H :H-12), 2.76 (sept, ³J = 7.2Hz, 1H :H-16), 2.43-1.84 (m, 7H : H-4 , H-5, H-6, OH), 1.53 (s, 3H : H-8), 1.43 (s, 3H : H-8), 1.22 (dd, ³J = 7.2Hz, J = 1.6Hz, 6H :H-17)

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 160,7(C-15), 152.5 (C-10), 139.9 (C-2), 137.1 (C-19), 128.5 (C-20 ou C-21), 127.8 (C-20 ou C-21), 127.2 (C-22), 126.8 (C-3), 115.6 (C-11), 115.1 (C-7), 94.9 (C-13 ou C-14), 88.1 (C-13 ou C-14), 86.6 (C-1), 81.6 (C-9), 63.3 (C-12), 59.7 (C-18), 38.9 (C-16), 29.6 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.3 (C-8), 25.9 (CH₂), 20.4 (C-17), 20.4 (C-17), 18.9 (CH₂)

43. methyl-4-((1E,4Z)-1-(tert-butylimino)-4-((3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aHbenzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-hydroxypent-2-yn-1-yl)benzoate



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (50 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans la iPr_2NH (3 mL). Le $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq) et le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq) suivi de l'imine acétylénique **37** (60 mg, 0.25 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés et le tube est scellé. On y fait un dégazage par étape de congélation-décongélation dans le N_2 liquide puis le tube est irradié au micro-onde pendant 45 min à $100^\circ C$. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant Pentane/ Et_2O : 9/1 \rightarrow 6/4, révélateur UV-anisaldehyde). On obtient 68 mg d'un mélange inséparable du composé **43** avec l'alcool propargylique **7**, en rapport **43 / 7** = 79/21

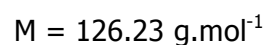
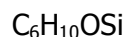
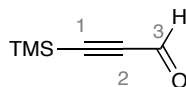
Rdt (estimé par RMN)= 70% de **43** et 28% de **7**

Rf (pentane/ Et_2O : 6/4)= 0.39

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.06 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H : H-17 ou H-18), 8.02 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H : H-17 ou H18), 6.26 (t, $^3J = 4.0$ Hz, 1H : H-3), 5.03 (s, 1H : H-9), 4.41 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H : H-12), 3.92 (s, 3H : H-21), 1.56 (s, 3 H, H-8), 1.49 (s, 9 H : H-23), 1.44 (s, 3 H : H-8), 2.67-1.84 (m, 7 H : H-4, H-5, H-6, OH).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 167.0 (C-20), 153.0 (C-15), 146.1 (C-10), 143.5 (C-16 or C-19), 137.1 (C-2), 131.3 (C-16 or C-19), 129.5 (C-17 or C-18), 128.4 (C-3), 127.8 (C-17 or C-18), 115.5 (C-11), 115.2 (C-7), 97.2 (C-13 or C-14), 89.8 (C-13 or C-14), 86.5 (C-1), 81.6 (C-9), 63.0 (C-12), 57.5 (C-22), 52.3 (C-21), 29.6 (C-23, C-6), 28.9 (C-8), 28.3 (C-8), 26.0 (C-4), 18.9 (C-5).

HRMS (ESI) calculated for $C_{28}H_{34}NO_5 [M]^+$ 463.2359, found 463.2372 (Diff.: 2.85 ppm).

44. trimethylsilyl-propynal

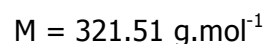
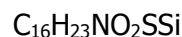
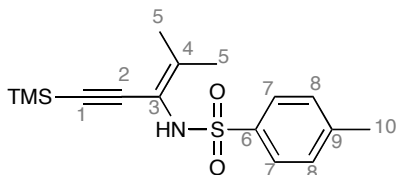
Dans un bicol de 25 mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar est placé l'alcool propargylique (0.74 mL, 5 mmol, 1 éq.) dans le THF (6 mL) et l'IBX (1.68 g, 6 mmol, 1.2 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à reflux pendant 4h et le brut est filtré sur fritté. Le précipité est lavé plusieurs fois à l'éther et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 520 mg de produit pur.

Rdt = 82%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 9.17 (s, 1H : H-3), 0.26 (s, 9H : TMS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) : 176.8 (C-3), 103.1 (C-1 ou C-2), 102.2 (C-1 ou C-2), 0.9 (TMS)

Analyse conforme à la description dans *Synthesis* **2008**, (23), 3797-3800

46b. 4-méthyl-N-[2-méthyl-1-[(triméthylsilyl)éthynyl]prop-1-en-1-yl]benzenesulfonamide

Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous argon est placé l'ynone **19** (421 mg, 2.5mmol, 1éq.) dans le DCM (7.5 mL). Le sulfonamide (428 mg, 2.5 mmol, 1éq.), la NEt₃ (0.69mL, 5mmol, 2éq.) suivi du TiCl₄ (0.275mL, 2.5mmol, 1éq.) sont additionnés goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à TA puis le milieu est chauffé à reflux pendant 12h. Le mélange est hydrolysé par H₂O. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de silice (éluant : Pentane/AcOEt : 9/1) pour donner 483 mg de produit désiré sous forme d'un solide orange

Rdt = 60%

Rf (pentane/Et₂O : 9/1) = 0.12

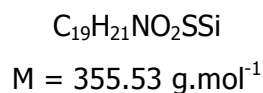
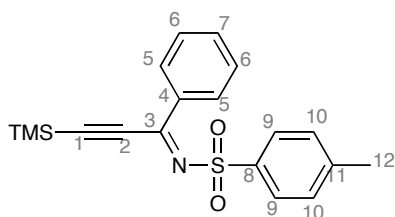
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 7.75 (d, $^3\text{J} = 8.2\text{Hz}$, 2H : H-7 ou H-8), 7.28 (d, $^3\text{J} = 8.2\text{Hz}$, 2H : H-7 ou H-8), 5.23 (sl, 1H : NH), 2.42 (s, 3H : H-10), 1.99 (s, 3H : H-5), 1.95 (s, 3H : H-5), -0.02 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 148.7 (Cquat), 143.6 (Cquat), 137.4 (Cquat), 129.5 (C-7 ou C-8), 128.0 (C-7 ou C-8), 126.6 (Cquat), 111.2 (C-1 ou C-2), 97.3 (C-1 ou C-2), 22.7 (C-5), 21.7 (C-10), 20.5 (C-5), -0.2 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}) : 3226.2, 2963.0, 2146.2, 1599.1, 1402.2, 1322.2, 1307.3, 1246.4, 1152.5, 1130.8, 1092.8, 1018.7, 958.6, 842.9, 812.0, 764.8, 709.4, 694.5, 664.0, 622.1, 586.9

MS (GCMS) (CI^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 339$

47. 4-methyl-N-[(1Z)-1-phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]benzenesulfonamide



Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous argon est placé l'ynone **11** (607 mg, 3 mmol, 1 éq) dans le DCM (9 mL). Le TsNH_2 (513 mg, 3 mmol, 1 éq) et la NEt_3 (0.84 mL, 6 mmol, 2 éq) sont additionés. Le mélange est placé à 0°C et le TiCl_4 (0.33 mL, 3 mmol, 1 éq) est additionné goutte à goutte, puis le mélange est agité 1h à TA puis 12h à reflux. Le mélange est hydrolysé à H_2O . Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de célite (éluant : DCM) pour donner 1.01g de solide orange.

Rdt = 95%

Rf (pentane/ Et_2O : 9/1) = 0.21

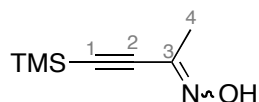
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8.12 (d, $^3\text{J} = 7.65\text{Hz}$, 2H : H-9), 7.93 (d, $^3\text{J} = 8.1\text{Hz}$, 2H : H-5), 7.56 (t, $^3\text{J} = 8.1\text{Hz}$, 1H : H-7), 7.42 (t, $^3\text{J} = 8.1\text{Hz}$, 2H : H-6), 7.33 (d, $^3\text{J} = 7.65\text{Hz}$, 2H : H-10), 2.44 (s, 3H : H-12), 0.36 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 158.1 (C-3), 143.9 (C-8), 137.8 (C-4), 135.4 (C-11), 134.1 (C-7), 129.7 (CH ar), 129.5 (CH ar), 128.7 (CH ar), 127.9 (CH ar), 118.6 (C-1 ou C-2), 96.5 (C-1 ou C-2), 21.7 (C-12), -0.8 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3031.2, 2926.5, 1731.4, 1667.3, 1582.8, 1547.7, 1446.5, 1319.8, 1299.9, 1289.6, 1265.2, 1246.7, 1114.8, 1088.5, 1051.3, 1023.8, 947.5, 929.3, 831.0, 806.6, 785.0, 754.7, 734.7, 685.5, 629.7, 556.6, 539.6

MS (GCMS) (CI^- , NH_3) $[\text{M}-\text{H}]^- = 355$, (CI^+ , NH_3) $[\text{M}]^+ = 356$

50. 4-(trimethylsilyl)-3butyn-2-one, oxime



$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NOSi}$

$155.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un ballon de 100 mL, la trimethylsilybutynone **22** (1.12 g, 8 mmol, 1 éq) est dissoute dans le méthanol (40 mL) puis on ajoute l'hydroxylamine (611.6 mg, 8.8 mmol, 1.1 éq) et l'acétate de sodium (721.6mg, 8.8 mmol, 1.1 éq.) et on ajoute pendant 1 h à TA. Une solution d'acide sulfurique est ajoutée. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec du Et_2O . Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec de l'eau distillée et avec une solution aqueuse saturée de NaCl , puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 95/5 \rightarrow 9/1) permet d'obtenir 1.15 g de produit.

Rdt = 95 % en rapport Z/E : 1/1

Composé **50-(Z)** :

Rf = 0.20 (pentane/ Et_2O 9/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.9 (s, 1H : OH), 2.04 (s, 3H :H-4), 0.26 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.9 (C-3), 107.2 (C-2), 95.1 (C-1), 20.4 (C-4), -0.2 (TMS)

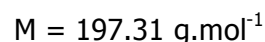
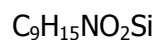
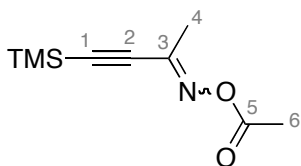
Composé **50-(E)** :

Rf = 0.34 (pentane/ Et_2O : 9/1)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 8.51 (s, 1H : OH), 2.04 (s, 3H : H-4), 0.23 (s, 9H : TMS).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 143.0 (C-3), 100.5 (C-2), 96.4 (C-1), 15.9 (C-5), -0.2 (C-4)

Analyse conforme à la description dans *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47 (7), 601-604

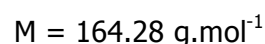
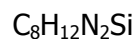
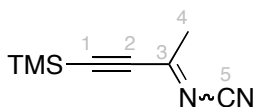
52. O-acetyloxime 4-(trimethylsilyl)but-3-yn-2-one


Dans un bicol de 50mL sec et sous Argon, est placée la cétone acétylénique **22** (0.64 mL, 4 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (20 mL) puis le $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (306 mg, 4.4 mmol, 1.1 éq.) suivi de l'AcONa (361 mg, 4.4 mmol, 1.1 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à TA pendant 2 h puis le milieu est acidifié avec une solution aqueuse d' H_2SO_4 (0.25 M) puis extrait trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (1 x NaHCO_3 saturée, 1 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. L'oxime obtenue sans purification est mise en solution dans la pyridine (9.6 mL) dans un monocol de 25mL. Le mélange est placé à 0°C puis l'AcCl (0.43 mL, 6 mmol, 1.5 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min puis 20h à TA pour donner 276 mg du composé désiré sous forme des 2 isomères en proportion 1 :1 en mélange avec un produit secondaire non identifié, ces 3 produits sont inséparables par chromatographie.

Rdt < 35%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 2.20 (s, 3H : H-6 ou H-4), 2.18 (s, 6H : H-4 ou H-6, H-4 ou H-6), 2.13 (s, 3H : H-6 ou H-4), 0.250 (9H :TMS), 0.213 (9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 168.1 (C-5), 168.0 (C-5), 150.0 (C-3), 146.6 (C-3), 109.5 (C-1 ou C-2), 101.1 (C-1 ou C-2), 98.6 (C-1 ou C-2), 94.4 (C-1 ou C-2), 20.9 (C-4 ou C-5), 19.6 (C-4 ou C-5), 19.6 (C-4 ou C-5), 18.3 (C-4 ou C-5), -0.46 (TMS), -0.46 (TMS)

55. [1-methyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]cyanamide


Dans un bicol de 25mL sec et sous argon, est placé la cétone acétylénique **22** (0.2 mL, 1 mmol, 1 éq) dans le DCM (4 mL). 1 solution de TiCl_4 1M dans le DCM (0.24 mL, 2.2 mmol, 2.2 éq.) est additionné goutte à goutte et le mélange est agité à TA pendant 1h. La solution de carbodiimide est additionné goutte à goutte (0.5 mL dans 3 mL DCM, 2.2 mmol,

2.2 éq) et le mélange est agité à TA pendant 1 nuit. Le mélange est hydrolysé avec de l'eau à 0°C. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées sur célite puis concentrées sous pression réduite. On obtient 164 mg d'un mélange 75 :25 des isomères (Z) et (E).

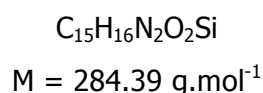
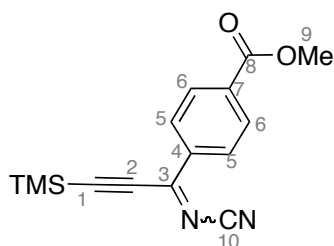
Rdt= quantitatif

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm)= isomère min : 2.541 (s, 3H : H-4), 0.263 (s, 9H :H-6)

Isomère maj : 2.391 (s, 3H : H-4) ; 0.285 (s, 9H : TMS)

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm)= isomère min : 177.4 (C-3), 112.8 (C-5), 111.1 (C-2), 102 (C-1), 28.7 (C-4), 0.8 (TMS) Isomère maj : 174.7 (C-3), 114 (C-5), 113.9 (C-2), 99 (C-1), 27 (C-4), 0.8 (TMS)

56. 4-[N-cyano-3-(trimethylsilyl)prop-2-ynimidoyl]benzoate de méthyle



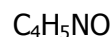
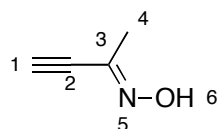
Dans un bicol de 25mL sec et sous argon, est placé la cétone acétylénique **20** (200 mg, 0.78 mmol, 1 éq.) dans le DCM (5 mL) puis une solution de TiCl₄ 1M dans le DCM (0.39 mL, 1.72 mmol, 2.2 éq.) est additionnée goutte à goutte et le mélange est agité à TA pendant 1h. Le carbodiimide en solution dans le DCM (0.39 mL dans 2.34 mL de DCM,1.53 mmol, 2.2 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange passe du jaune-pâle au rouge-orange. Le mélange est agité à TA pendant 12h puis hydrolysé par H₂O à froid. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées sur célite puis concentrées sous pression réduite pour donner 209 mg de produit désiré sous forme d'un solide orange.

Rdt = 95%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 8.22 (d, ³J = 8.6Hz, 2H : H-5 ou 6), 8.14 (d, ³J = 8.6Hz, 2H : H-5 ou 6), 3.97 (s, 3H : H-9), 0.383 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 168.6 (C-3), 166.0 (C-8), 137.2 (C-4 ou 7), 135.6 (C-4 ou 7), 137.1 (C-5 ou 6), 129.7 (C-5 ou 6), 117.6 (C-10), 114.7 (C-2), 97.2 (C-1), 52.8 (C-9), -0.6 (TMS)

57. (E)-but-3-yn-2-one oxime



$$M = 83.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 25mL est placé l'alcyne **50** (250 mg, 1.61 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (15 mL) et le K_2CO_3 (111 mg, 0.81 mmol, 0.5 éq) est ajouté. Après 30 min d'agitation à TA, le mélange est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite pour donner 132 mg d' un solide rouge.

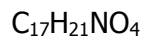
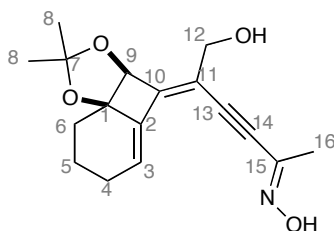
Rdt = 99%

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.13 (s, 1 H : OH), 3.02 (s, 1 H : H-1), 2.05 (s, 3 H : H-4).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 142.9 (C-3), 79.9 (C-2), 78.5 (C-1), 15.9 (C-4).

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3355, 2476, 2218, 2138, 2070, 1630, 1336, 1121, 973

59. (2E,5Z)-5-((3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-6-hydroxyhex-3-yn-2-one oxime



$$M = 303.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 2-5mL est placé le composé **7** (48 mg, 0.16 mmol, 1 éq.) dans le $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 mL). Le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés et le tube est scellé. On y fait un dégazage par étape de congélation-décongélation dans le N_2 liquide, puis l'oxime acétylénique **57** (40 mg, 0.48 mmol, 3 éq.) en solution dans le PhH (2 mL) est ajoutée. On fait buller de l'argon dans le milieu pendant 10 min, puis le tube est irradié au micro-onde

pendant 30 min à 130°C. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant : Pentane/AcOEt : 50/50, révélateur UV-anisalaldéhyde). On obtient 31 mg du composé désiré sous forme d'une huile jaune et 5mg de **7**.

Rdt = 64% (+ 10% de **7**)

Rf (pentane/Et₂O : 7/3) = 0.14

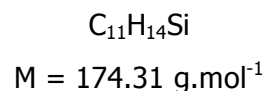
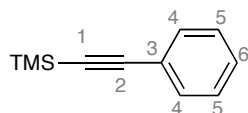
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.30 (t, ³J = 4.0 Hz, 1 H : H-3), 5.0 (s, 1 H : H-9), 4.32 (d, ³J = 5.0 Hz, 2 H : H-12), 2.54-2.33 (m, 3H : H-4, OH), 2.27-2.10 (m, 2 H : H-5), 2.07 (s, 3 H : H-16), 2.05-1.78 (m, 3 H : H-6, OH), 1.52 (s, 3 H : H-8), 1.43 (s, 3 H : H-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.7 (C-10), 143.8 (C-15), 137.5 (C-2), 126.9 (C-3), 116.0 (C-11), 114.9 (C-7), 92.2 (C-13 or 14), 87.8 (C-13 or 14), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9), 62.8 (C-12), 29.5 (C 6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.0 (C-4), 19.1 (C-5), 16.1 (C-16).

IR (neat) ν max/cm⁻¹ 3473 (free OH), ν = 2986, 2936, 2358, 1653, 1456, 1437, 1369, 1321, 1240, 1193, 1147, 1118, 1092, 1032, 1013.

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₇H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 304.15433, found 304.15155. (Diff.: 9.15 ppm).

60. Triméthylsilylphenylacetylene



Dans un bicol de 25mL sec et sous Ar est placé le phenylacétylène (0.95 mL, 10 mmol, 1 éq.) dans le THF (10 mL) et le mélange est placé à -78°C, puis le n-BuLi (1.45 M dans l'hexane, 7.6 mL, 1.1 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à -78°C pendant 30min puis le TMSCl (1.52 mL, 12 mmol, 1.2 éq.) est additionnée. L'agitation est poursuivie pendant 30 min à -78°C puis 1h à TA. Une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ est additionnée et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), sechées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O : 1/0 → 99/1) pour donner 1.45 g d'un liquide jaune.

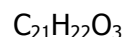
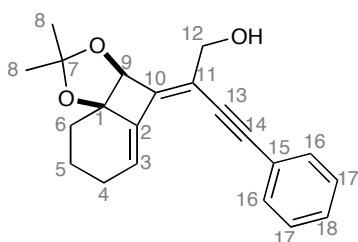
Rdt = 83%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : 7.48 (d, $^3\text{J} = 7.6\text{Hz}$, 2H :H-4), 7.33-7.28 (m, 3H :H-5, H-6), 0.26 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) : 132.1 (C-4 ou C-5), 128.6 (C-6), 128.3 (C-4 ou C-5), 123.3 (C-3), 105.3 (C-1 ou C-2), 94.2 (C-1 ou C-2), 0.1 (TMS)

Analyses conforme à la description dans *Chem. Commun.* **2005**, 3295-3297

61a. (Z)-2-((3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-phénylbut-3-yn-1-ol



$$M = 322.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé l'alcool propargylique (48 mg, 0.16 mmol, 1éq.) dans le DMF (1 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés ainsi que le TBAF (63 mg, 0.24 mg, 1.5 éq.). On fait buller de l'Ar dans le mélange pendant 20min puis le phényltriméthylsilacétylène **60** (48 μL , 0.24 mmol, 1.5 éq.) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le mélange est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 6/4) pour donner 35 mg de produit désiré.

Rdt = 48%

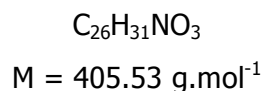
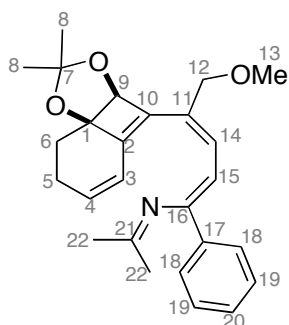
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.45-7.26 (m, 5 H : H-16, H-17, H-18), 6.32 (t, $^3\text{J} = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H : H-3), 5.03 (s, 1 H : H-9), 4.36 (s, 2 H : H-12), 2.57-1.55 (m, 6 H : H-4, H-5, H-6), 1.54 (s, 3 H : H-8), 1.43 (s, 3 H : H-8).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149.5 (C-10), 137.7 (C-2), 131.6 (C-16), 128.5 (C-18), 128.4 (C-17), 125.9 (C-3), 123.1 (C-15), 117.2 (C-11), 114.5 (C 7), 96.5 (C 14), 86.6 (C-1), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 63.1 (C-12), 29.4 (C-6), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 25.8 (C-4), 19.0 (C-5).

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3473 (free OH), 3427, 2986, 2934, 2197, 1777, 1370, 1036, 755, 689.

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.14612, found 345.14685 (Diff.: 2.12 ppm).

63. (1Z,3E)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl]-5-méthoxy-N-(1-méthylethylidène)-1-phénylpenta-1,3-dien-1-amine



Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé le composé **8** (50mg, 0.166mmol, 1éq.) dans le THF (1mL) et le Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le PPh₃ (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Puis l'imine **31** (58 mg, 0.24 mmol, 1.5 éq.) suivi du TBAF (1M dans le THF, 0.24 mL, 0.24 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 10min et le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant : Pentane/Et₂O : 95/5 → 8/2) pour donner 24 mg de produit sous forme d'une huile brune.

Rdt = 36%

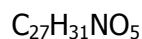
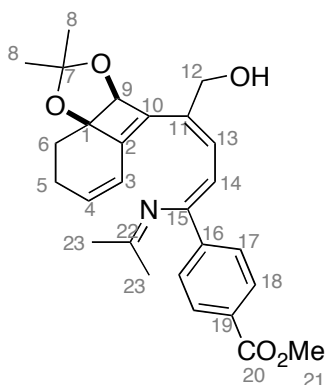
Rf (pentane/Et₂O : 75/25) = 0.34

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 7.50 (d, ³J = 7.2Hz, 2H : H-18), 7.34 (t, ³J = 7.2Hz, 2H : H-19), 7.30 (t, ³J = 7.2Hz, 1H : H-20), 6.44 (s, 2H : H-14, H-15), 6.39 (dd, ³J = 9.6Hz, J = 2.4Hz, 1H : H-3), 6.09 (m, 1H : H-4), 5.02 (s, 1H : H-9), 4.29 (s, 2H : H-12), 3.63 (s, 3H : H-13), 2.29 (s, 3H : H-8), 2.37-1.86 (m, 4H : H-5, H-6), 1.80 (s, 3H : H-8), 1.45 (s, 3H : H-22), 1.44 (s, 3H : H-22)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 170.8 (C-21), 150.6 (C-2), 141.1 (C-10), 138.3 (C-16), 137.0 (C-11), 135.5 (C-4), 129.2 (C-17), 129.0 (C-14 ou C-15), 128.6 (C-19), 128.5 (C-20), 125.6 (C-18), 121.1 (C-3), 114.0 (C-7), 105.2 (C-14 ou C-15), 83.2 (C-1), 83.0 (C-9), 68.2 (C-12), 57.9 (C-13), 29.8 (C-8), 29.0 (C-8), 28.8 (C-6), 28.1 (C-22), 24.0 (C-5), 21.7 (C-22)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2965.7, 2930.2, 1662.6, 1631.5, 1574.4, 1491.1, 1446.2, 1367.0, 1301.9, 1228.9, 1201.0, 1154.0, 1097.4, 1032.0, 411.5, 921.9, 853.6

65. 4-[(1Z,3E)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl]-5-hydroxy-1-[(1-méthylethylidène)amino]penta-1,3-dien-1-yl]benzoate



$$M = 449.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

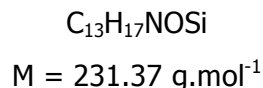
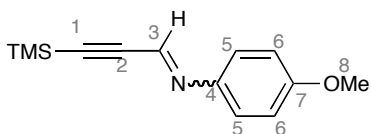
Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé l'alcool propargylique **7** (48 mg, 0.16 mmol, 1 éq.) dans le THF (1.5 mL). Le Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq), le PPh₃ (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq) et le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq) suivi de l'imine **32** (72.4 mg, 0.24 mmol, 1.5 éq) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait bullé de l'argon pendant 10 min puis le TBAF en solution 1M dans le THF (0.24 mL, 0.24 mmol, 1.5 éq) est additionné goutte à goutte. Le tube est irradié au micro-onde pendant 20min à 100°C. Le mélange est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant pentane/Et₂O : 8/2 → 0/1, révélateur UV-anisaldehyde) pour donner 35 mg de produit.

Rdt = 50%

Rf (pentane/Et₂O : 6/4) = 0.39

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 7.99 (d, ³J = 8.4Hz, 2H : H-17 ou H-18), 7.55 (d, ³J = 8.4Hz, 2H : H-17 ou H-18), 6.54 (d, ³J = 12Hz, 1H : H-13), 6.45 (dd, ³J = 10Hz, J = 2.8Hz, 1H : H-3), 6.36 (d, ³J = 12Hz, 1H : H-14), 6.15 (m, 1H : H-4), 5.03 (s, 1H : H-9), 4.54 (d, ³J = 12Hz, 1H : H-12), 4.48 (d, ³J = 12Hz, 1H : H-12), 3.91 (s, 3H : H-21), 2.53 (m, 1H : OH), 2.30 (s, 3H : H-8), 2.16-2.09 (m, 2H, H-5 ou H-6), 1.93-1.87 (m, 2H : H-5 ou H-6), 1.78 (s, 3H : H-8), 1.44 (s, 6H : H-23)

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm)=171.6 (C-22), 166.9 (C-20), 149.4 (C-2), 141.1 (C-10), 140.4 (C-15), 139.1 (C-16 ou 19), 136.6 (C-4), 133.2 (C-11), 129.9 (C-17 ou 18), 129.7 (C-16 ou 19), 127.5 (C-14), 125.3 (C-17 ou 18), 120.7 (C-3), 114.3 (C-7), 106.8 (C-13), 83.2 (C-9), 82.9 (C-1), 59.1 (C-12), 52.3 (C-21), 29.7 (C-23), 29.1 (C-8), 28.9 (C-5 ou C-6), 28.1 (C-8), 24.1 (C-5 ou C-6)

66. 4-methoxy-N-[3-(trimethylsilyl)-2-propyn-1-ylidene]-benzenamine


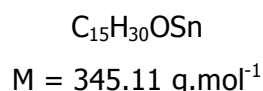
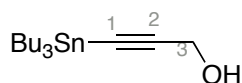
Dans un bicol de 100mL muni d'un réfrigérant sec et sous argon est placé l'alcool propargylique (0.29 mL, 2 mmol, 1 éq.) dans le DCM (50 mL). Puis l'anisidine (246 mg, 2 mmol, 1 éq.) suivi du tamis moléculaire sont additionnés. La moitié du MnO₂ (870 mg, 10 mmol, 5 éq.) est ajouté et le mélange est agité à reflux, après 1h d'agitation la seconde moitié de MnO₂ est additionné (870 mg, 10 mmol, 5 éq.) et l'agitation est poursuivie à reflux pendant 1 nuit. Le brut est filtré sur un patch de celite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de silice traitée 5% Et₃N pour donner 280 mg des deux stéréoisomères en rapport 91:9 produit désiré en mélange avec le *p*-nitroanisole.

Rdt (estimé en RMN ¹H) = 54%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7.71 (s, 1H :H-3), 7.19 (d, ³J = 9.15Hz, 2H :H-5 ou H-6), 6.89 (d, ³J = 9.15Hz, 2H :H-5 ou H-6), 3.82 (s, 3H :H-8), 0.26 (s, 9H :TMS)

Produit min : 7.55 (s, 1H :H-3), 7.19 (d, ³J = 9.15Hz, 2H :H-5 ou H-6), 6.89 (d, ³J = 9.15Hz, 2H :H-5 ou H-6), 3.85 (s, 3H, H-8), 0.26 (s, 9H :TMS)

Analyse conforme à la description dans *Org. Lett.* **2002**, 4 (16), 2755-2757

75. 3-(tributylstannyl)prop-2-yn-1-ol


Dans un tricol de 100mL muni d'une ampoule à brome sec et sous argon est placé l'alcool propargylique (0.58 mL, 10 mmol, 1 éq.) dans le THF (20 mL). Le mélange est placé à 0°C et le *n*-BuLi (1.45 M dans l'hexane, 13.8 mL, 20 mmol, 2 éq.) est additionné goutte à goutte. Après 15min d'agitation à 0°C, le Bu₃SnCl (2.56 mL, 8.5 mmol, 0.85 éq.) est additionné goutte à goutte et le mélange est agité à TA pendant 1h. Le milieu est hydrolysé à l'eau distillée et dilué dans Et₂O. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. les phases organiques sont combinées, lavées trois fois à l'eau,

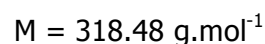
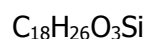
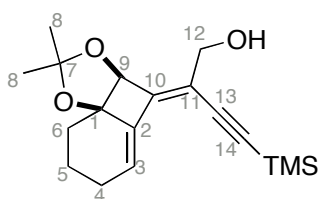
séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 2.3 g de produit pur.

Rdt = 67%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) = 4.27 (d, 3J = 6.3Hz, 2H :H-3), 1.62-1.42 (m, 6H : CH_2), 1.40-1.26 (m, 6H : CH_2), 1.05-0.95 (m, 6H : CH_2), 0.94-0.86 (m, 9H :Me)

Analyse conforme à la description dans *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9694-9695

77. (Z)-2-((3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-(triméthylsilyl)but-3-yn-1-ol



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (50 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans l' $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide, puis le triméthylsilylacétylène (35 μL , 0.25 mmol, 1.5 éq.) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 8/2) pour donner 48 mg de produit sous forme d'une huile jaune.

Rdt = 91%

Rf (heptane/ Et_2O : 7/3) = 0.16

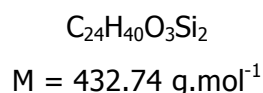
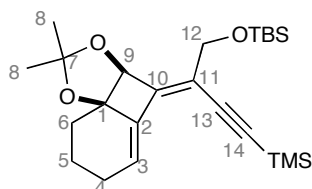
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.26 (t, 3J = 3.6 Hz, 1 H : H-3), 4.97 (s, 1 H : H-9), 4.32 (dl, 3J = 5.6 Hz, 2 H : H-12), 2.46-2.40 (m, 1 H : H-4), 2.21-2.10 (m, 1 H : H-4), 1.99 (td, 2J = 12.4 Hz, 3J = 3.2 Hz, 1 H :H-6), 1.92-1.86 (m, 2 H :H-5), 1.59 (td, 2J = 12.8 Hz, 3J = 4.4 Hz, 1 H : H-6), 1.52 (s, 3 H : H-8), 1.41 (s, 3 H : H-8), 0.20 (s, 9 H :TMS).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.4 (C-10), 137.5 (C-2), 126.1 (C-3), 117.2 (C-11), 114.7 (C 7), 102.5 (C-14), 102.1 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9), 63.2 (C-12), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.9 (C-4), 19.1 (C-5), 0.1 (TMS).

IR (neat) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3443, 2953, 2870, 2134, 1656, 1455, 1379, 1370, 1301, 1249, 1194, 1146, 1091, 1063, 1039, 999, 957, 915, 886, 840, 759, 698, 639, 530.

HRMS (EI+) calculated for $C_{18}H_{26}O_3Si$ $[M]^+$ 318.16512, found 318.16432 (Diff.: 2.53 ppm).

78. tert-butyl{[(2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol]oxy}dimethylsilane



Dans un bicol de 25mL sec et sous argon est placé le diényne **77** (250 mg, 0.78 mmol, 1 éq.) dans le DCM (10 mL) et le mélange est placé à 0°C. Le TBDMSCl (178 mg, 1.18 mmol, 1.5 éq.) et l'imidazole (80.4 mg, 1.18 mmol, 1.5 éq.) et le mélange est agité à TA pendant 1h. Une solution saturée de NH_4Cl est additionnée, et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 95/5 → 9/1) pour donner 314 mg d'une huile jaune.

Rdt : 93%

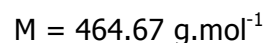
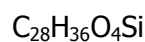
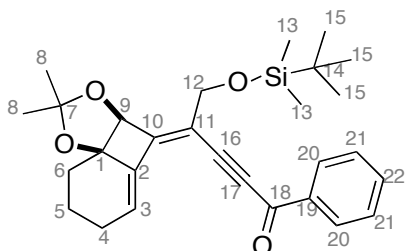
Rf = 0.64 (pentane/ Et_2O : 9/1).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.28 (t, 3J = 3.4 Hz, 1H : H-3) , 4.90 (s, 1H : H-9) , 4.30 (d, 2J = 12.5 Hz, 1H : H-12) , 4.21 (d, 2J = 12.5 Hz, 1H : H-12) , 2.48-1.50 (m, 6H : H-4 à H-6) , 1.48 (s, 3H : H-8) , 1.40 (s, 3H : H-8) , 0.91 (s, 9H : t-Bu du TBDMS) , 0.18 (s, 9H : TMS) , 0.10 (s, 6H : 2Me du TBDMS).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.1 (C-10) , 138.2 (C-2) , 126.0 (C-3) , 117.5 (C-11) , 114.1 (C-7) , 86.4 (C-1) , 81.6 (C-9) , 62.2 (C-12) , 29.5 (C-6) , 28.8 (C-8) , 28.5 (C-8) , 26.1 (3C : 3Me du t-Bu du TBDMS) , 25.9 (C-4) , 19.2 (C-5) , 18.6 (Cquat du t-Bu du TBDMS) , 0.08 (3C : TMS) , -5.0 (2C : 2Me du TBDMS)

IR (DCM) ν (cm^{-1}): 2932.4, 2856.8, 2360.3, 2341.4, 1462.3, 1369.7, 1249.9, 1201.2, 1147.2, 1094.8, 1038.5, 996.6, 886.4, 838.5, 776.3, 759.6, 696.2, 669.1, 640.2

79. (4Z)-5-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-1-phenylpent-2-yn-1-one



Dans un monocol de 10mL est placé le composé **78** (250 mg, 0.58 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (3 mL) et le K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 30 minutes et une solution saturée de NH_4Cl est additionnée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le THF (1 mL) et le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (4 mg), le CuI (3.5 mg) suivi du chlorure de benzoyle (0.1 mL, 0.87 mmol, 1.5 éq.). Après une minute d'agitation, la NEt_3 (0.1 mL, 0.73 mmol, 1.25 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 1h, puis dilué dans Et_2O et hydrolysé à l'eau distillée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 9/1) pour donner 200 mg de produit sous forme d'une huile orange.

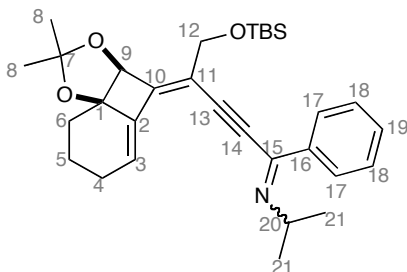
Rdt= 74%

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 8.18 (d, $^3J = 8.1\text{Hz}$, 2H : H-20), 7.60 (t, $^3J = 7.2\text{Hz}$, 1H :H-22), 7.47 (t, $^3J = 7.2\text{Hz}$, 2H :H-21), 6.50 (t, $^3J = 4.2\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.96 (s, 1H :H-9), 4.41 (d, $^2J = 3.3\text{Hz}$, 2H :H-12), 2.55-1.80 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3H :H-8), 1.44 (s, 3H :H-8), 0.94(s, 9H :H-15), 0.15 (s, 6H :H-13)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 177.8 (C-18), 155.9 (C-10), 137.7 (C-2), 137.1 (C-19), 134.0 (C-22), 129.9 (C-20 ou C-21), 129.5 (C-3), 128.7 (C-20 ou C-21), 114.9 (C-11), 114.8 (C-7), 92.9 (C-16 ou C-17), 91.7 (C-16 ou C-17), 86.5 (C-1), 81.7 (C-9), 61.8 (C-12), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.2 (CH₂), 26.1 (C-15), 19.0 (CH₂), 18.6 (C-14), -5.1(C-13), -5.1 (C-13)

MS (GCMS) (Cl^- , NH_3) : $[\text{M}]^- = 463$

80. N-{(1E,4Z)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)ylidene]-1-phenylpent-2-yn-1-ylidene}propan-2-amine



$C_{31}H_{43}NO_3Si$
 $M = 505.76 \text{ g.mol}^{-1}$

Dans un bicol de 25mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar est placé la cétone **79** (250 mg, 0.53 mmol, 1 éq.) dans le PhMe (7 mL) et l'amine (0.14 mL, 1.59 mmol, 3 éq.) suivie de la solution de $TiCl_4$ 1M dans le PhMe (0.28 mL, 0.28 mmol, 0.5 éq.) sont additionnés goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à TA puis le mélange est agité à reflux pendant 1h. Le brut est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et_3N (éluant Pentane/ Et_2O : 95/5→ 9/1) pour donner 130mg de produit.

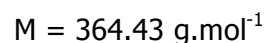
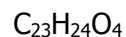
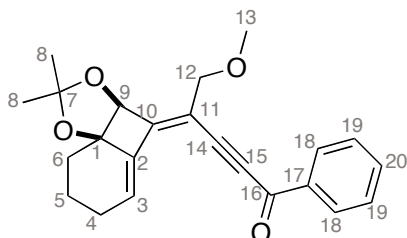
Rdt = 49%

Rf (Pentane/ Et_2O : 9 /1) = 0.43

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm): 8.04 (dd, $^3J = 7.4\text{Hz}$, $^4J = 2.2\text{Hz}$, 2H :H-17), 7.39-7.35 (m, 3H :H-18, H-19), 6.33 (t, $^3J = 3.8\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.96 (s, 1H :H-9), 4.43 (d, $^2J = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.36 (d, $^2J = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.30 (sept, $^3J = 6.2\text{Hz}$, 1H :H-20), 2.48-1.79 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.53 (s, 3H :H-8), 1.44 (s, 3H :H-8), 1.25 (d, $^3J = 6.2\text{Hz}$, 6H :H-21), 0.92 (s, 9H : *t*Bu -TBS), 0.13 (s, 6H : 2*Me TBS)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) δ (ppm): 152.1 (C-15), 148.3 (C-10), 138.1 (C-2 ou C-16), 137.8 (C-2 ou C-16), 130.2 (C-19), 128.2 (C-17 ou C-18), 127.9 (C-17 ou C-18), 127.1 (C-3), 116.1 (C-11), 114.6 (C-7), 95.9 (C-13 ou C-14), 87.7 (C-13 ou C-14), 86.3 (C-1), 81.6 (C-9), 62.4 (C-12), 56.4 (C-20), 29.6 (C-4), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (*t*Bu-TBS), 26.0 (C-6), 23.9 (C-21), 23.7 (C-21), 19.0 (C-5), 18.6 (Cquat TBS), -5.0 (Me TBS), -5.1 (Me TBS)

81. (4Z)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)ylidene]-5-méthoxy-1-phénylpent-2-yn-1-one



Dans un monocol de 25mL est place le diényne **84** (240 mg, 0.79 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (5 mL) et le K_2CO_3 (88 mg, 0.79 mmol, 1 éq.) est ajouté. Après 30 min d'agitation à TA, une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite trois fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite.

L'alcyne vrai est alors dissous dans le THF (3 mL) et la solution est placé dans un bicol de 10mL sec et sous argon. Le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 7.11 μmol , 0.009 éq.) et le CuI (5 mg, 0.0237 mmol, 0.03 éq.) suivi du chlorure de benzoyle (0.14 mL, 1.185 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés. Après 1 min d'agitation la NEt_3 (0.14 mL, 1.25 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est dilué dans Et_2O et de l'eau distillé y est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 8/2) pour donner 178 mg de produit sous forme d'une huile brune.

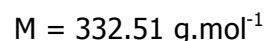
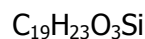
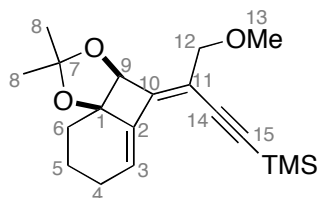
Rdt = 62%

Rf (pentane/ Et_2O : 8/2) = 0.24

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : 8.17 (d, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, 2H :H-18), 7.56 (t, $^3\text{J} = 7.6\text{Hz}$, 1H :H-20), 7.44 (t, $^3\text{J} = 7.6\text{Hz}$, 2H :H-19), 6.54 (t, $^3\text{J} = 3.6\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.97 (s, 1H :H-9), 4.22 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.10 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.40 (s, 3H :H-13), 2.50-1.80 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.48 (s, 3H :H-8), 1.40 (s, 3H :H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) : 172.6 (C-16), 158.2 (C-10), 143.5 (C-2), 140.0 (C-17), 134.1 (C-20), 130.2 (C-3), 129.9 (C-17), 128.7 (C-18), 115.0 (C-7), 103.0 (C-11), 94.8 (C-13 ou C-14), 86.5 (C-13 ou C-14), 84.8 (C-1), 81.7 (C-9), 70.45 (C-12), 58.5 (C-13), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.2 (CH₂), 19.0 (CH₂)

84. {(3Z)-3-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-4-méthoxybut-1-yn-1-yl}(triméthyl)silane



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **8** (52 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans l' $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide, puis le triméthylsilylacétylène (35 μL , 0.25 mmol, 1.5 éq.) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 8/2) pour donner 54 mg de produit sous forme d'une huile jaune.

Rdt = 98%

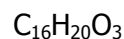
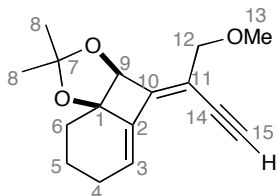
Rf (Pentane/ Et_2O : 9/1) : 0.41

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.33 (t, $^3\text{J} = 3.9\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.11 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.97 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.38 (s, 3H :H-13), 2.52-1.53 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.49 (s, 3H : H-8), 1.42 (s, 3H :H-8), 0.20 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 152.6 (C-10), 138.1 (C-2), 126.7 (C-3), 114.6 (C-11), 114.4 (C-7), 103.2 (C-14 ou C-15), 101.8 (C-14 ou C-15), 86.5 (C-1), 81.6 (C-9), 70.9 (C-12), 58.4 (C-13), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.9 (CH₂), 19.2 (CH₂), 0.15 (TMS)

IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}): 2985.6, 2937.5, 2821.8, 2359.1, 2341.4, 2134.0, 1899.1, 1654.9, 1455.8, 1378.8, 1369.2, 1300.4, 1249.7, 1193.8, 1147.6, 1096.3, 1039.3, 999.2, 956.7, 886.8, 842.7, 759.6, 732.3, 696.9, 669.0, 637.3

86. (3aS*,4Z,8aR*)-4-[1-(methoxymethyl)prop-2-yn-1-ylidene]-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole



$$M = 260.33 \text{ g.mol}^{-1}$$

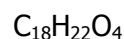
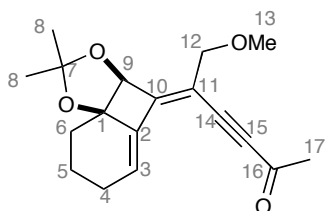
Dans un monocol sec est placé l'alcyne silylé **85** (100 mg, 0.32 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (5 mL), et le K_2CO_3 (44 mg, 0.32 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 30 min et une solution saturée de NH_4Cl est additionnée. Les deux phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite trois fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure) séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 5/5) pour donner 83mg de produit sous forme d'une huile jaune.

Rdt= 84%

Rf (Pentane/ Et_2O : 85/15) = 0.33

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz) : 6.38 (t, $^3J = 3.9\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.91 (s, 1H :H-9), 4.13 (d, $^2J = 11.85\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.02 (d, $^2J = 11.85\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.39 (s, 3H :H-15), 3.31 (s, 1H :H-15), 2.53-1.80 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.49 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

87. (5Z)-5-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobut[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-méthoxyhex-3-yn-2-one



$$M = 302.36 \text{ g.mol}^{-1}$$

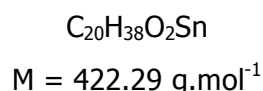
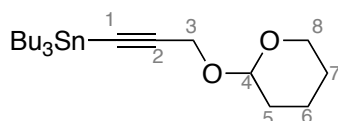
Dans un monocol de 25mL est placé le diényne **86** (333 mg, 1 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (10 mL) et le K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 30min. Une solution saturée de NH_4Cl est additionné et les 2 phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), sechées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le

résidu est dissous dans le THF (2 mL) et placé dans un bicol de 10 mL sec et sous Ar. Le chlorure d'acyle (0.11 mL, 1.5 mmol, 1.5 éq.) suivi du Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6 mg, 0.009 éq.) et du CuI (6 mg, 0.03 éq.) sont additionnés. Après 1 min d'agitation la NEt₃ (0.18 mL, 1.25 éq.) est additionné et l'agitation est poursuivie à TA pendant 1h. le mélange est dilué dans Et₂O et on y ajoute H₂O. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/Et₂O : 85/15 → 8/2) pour donner 28 mg de produit impur.

Rdt < 9%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 6.47 (t, ³J = 3.9Hz, 1H :H-3), 4.93 (s, 1H :H-9), 4.16 (d, ²J = 11.85Hz, 1H :H-12), 4.03 (d, ²J = 11.85, 1H :H-12), 3.39(s, 3H :H-13), 2.55-1.82 (m, 6H :H-4,H-5,H-6), 2.39 (s, 3H : H-17), 1.48 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

88. 2-(1-tributylstannyl-3-propynyloxy)tetrahydropyranne



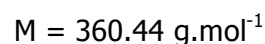
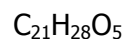
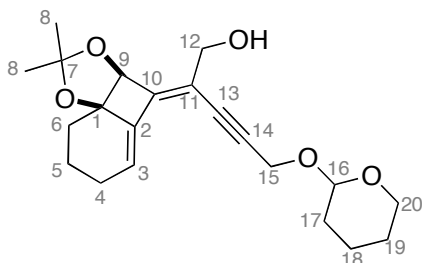
Dans un bicol de 50mL sec et sous argon est placé l'alcool propargylique (0.501 mL, 3.57 mmol, 1 éq.) dans le THF (15 mL) et le mélange est placé à -78°C, puis le *n*-BuLi (1.59 M dans l'hexane, 2.47 mL, 3.93 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Après 30 min, d'agitation à -78°C, le Bu₃SnCl (1.2 mL, 3.93 mL, 1.1 éq.) est additionné et l'agitation est poursuivie en laissant la température remonter de -78°C à -30°C. Le brut est ensuite dilué dans l'Et₂O et lavé avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'Et₂O. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N. Le produit s'hydrolyse sur la silice pour donner l'alcyne vrai de sorte qu'on obtient 547 mg de produit pur.

Rdt= 36%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 4.87 (t, ³J = 3.6Hz, 1H : H-4), 4.28 (d, ²J = 4Hz, 2H :H-3), 3.90-3.81 (m, 1H :H-8), 3.56-3.48 (m, 1H :H-8), 1.90-1.41 (m, 12H : H-5, H-6, H-7, 3*CH₂), 1.37-1.27 (m, 6H, 3*CH₂), 1.01-0.97 (m, 3*CH₂), 0.90 (t, ³J = 7.2Hz, 9H :3*Me)

Analyse conforme à la description dans *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1145-1154

89. (2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-3-yn-1-ol



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (200 mg, 0.66 mmol, 1 éq.) dans le PhH (4 mL) et le dérivé stannylé **88** (371 mg, 0.86 mmol, 1.3 éq.) suivi du Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0.066 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés . Le tube est scellé et on y fait buller de l'Ar pendant 10min. Le mélange est ensuite irradié au micro-onde pendant 20min à 130°C. Le mélange est ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 5/5) pour donner 144 mg de produit pur sous forme d'une huile.

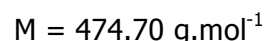
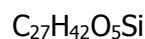
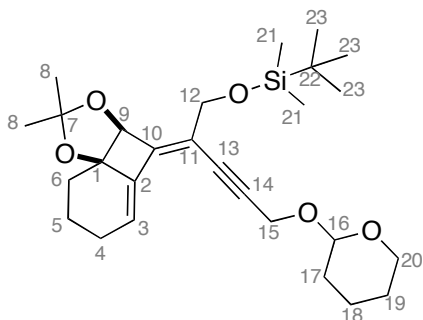
Rdt = 62%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) : 6.26 (dd, ³J = 3.6Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H :H-3), 4.96 (s, 1H : H-9), 4.82 (m, 1H : H-16), 4.48-4.38 (m, 2H : H-15), 4.254 (s, 2H : H-12), 3.87-3.80 (m, 1H : H-20), 3.54-3.49 (m, 1H : H-20), 2.47-2.36 (m, 2H : H-4), 2.19-1.51 (m, 10H : H-5, H-6, H-17, H-18, H-19), OH, 1.50 (s, 3H : H-8), 1.40 (s, 3H : H-8)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) : 149.9/ 149.9 (C-10), 137.5/137.4 (C-2), 125.9/125.8(C-3), 116.6 (C-11), 114.6 (C-7), 97.0/96.9 (C-16), 92.5/92.5(C-14), 86.6 (C-1), 83.1/83.1 (C-13), 81.5 (C-9), 63.2/63.2 (C-20), 62.2/62.2 (C-12), 54.9/54.9 (C-15), 30.4/30.4 (C-6), 29.5 (C-17), 28.9 (C-8), 28.4(C-8), 25.8/25.8 (C-18), 25.5 (C-4), 25.8 /25.8 (C-19), 25.5(C-5)

MS (GCMS): (CI, NH₃) :[M-H]⁺ = 359

90. *tert*-butyl{[(2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobut[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)pent-3-yn-1-ol]oxy}diméthylsilane



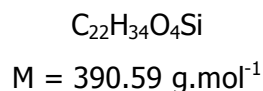
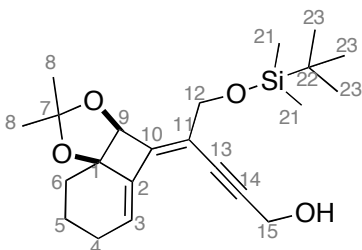
Dans un bicol de 10 mL sec et sous argon est placé le composé **89** (125 mg, 0.35 mmol, 1 éq.) dans le DCM (2.5 mL) et le milieu est placé à 0°C. Le TBDMSCI (79 mg, 0.52 mmol, 1.5 éq.) et l'imidazole (35 mg, 0.52 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés et le mélange réactionnel est agité à TA pendant 2h. Le milieu est hydrolysé par une solution saturée de NH₄Cl. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 95/5)

Rdt = 61%

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) : 6.28 (dd, ³J = 4.4Hz, ³J = 5.6Hz, 1H : H-3), 4.91 (s, 1H : H-9), 4.85 (m, 1H : H-16), 4.44 (s, 2H : H-12), 4.31 (d, ²J = 12.4Hz, 1H : H-15), 4.23 (d, ²J = 12.4Hz, 1H : H-15), 3.79-3.80 (m, 1H : H-20), 3.54-3.45 (m, 1H : H-20), 2.47-1.49 (m, 12H : H-4, H-5, H-6, H-17, H-18, H-19), 1.47 (s, 3H : H-8), 1.40 (s, 3H : H-8), 0.90 (s, 9H : H-23), 0.09 (s, 6H : H-21)

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) : 149.7/149.7 (C-10), 138.2 (C-2), 125.7/125.6 (C-3), 116.9 (C-7), 114.1 (C-11), 96.7/96.7 (C-16), 92.0/92.0 (C-14), 86.4(C-1), 84.2/84.1(C-13), 81.6 (C-9), 62.4/62.4 (C-12), 62.2/62.2(C-20), 30.5, 29.5, 28.8 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-23), 25.8, 25.5, 19.3/19.3, 19.2, 18.6, -5.0 (C-21)

91. (4Z)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[(3*a*S*,8*a*R*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3*a*H-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]pent-2-yn-1-ol



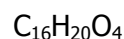
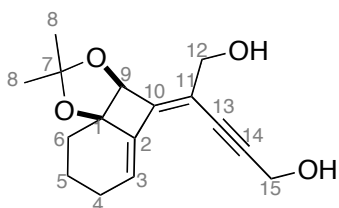
Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé l'alcool silylé **94** (80 mg, 0.19 mmol, 1 éq.) dans le PhH (1.2 mL) puis le composé **75** (87 mg, 0.25 mmol, 1.3 éq.) suivi du Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'Ar pendant 10min. Le tube est irradié au micro-onde pendant 20 min à 130°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 80/20) pour donner 52 mg de produit.

Rdt = 70%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 6.29 (t, ³J = 3.6Hz, 1H : H-3), 4.91 (s, 1H : H-9), 4.45 (d, ³J = 6Hz, 2H : H-15), 4.32 (d, ²J = 12.3Hz, 1H : H-12), 4.23 (d, ²J = 12.3Hz, 1H : H-12), 2.49-1.77 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.48 (s, 3H : H-8), 1.41 (s, 3H : H-8), 0.92 (s, 9H : H-23), 0.11 (s, 6H : H-21)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) : 149.8 (C-10), 138.2 (C-2), 125.7 (C-3), 116.7 (C-11), 114.2 (C-7), 94.0 (C-13 ou C-14), 86.4 (C-1), 84.2 (C-13 ou C-14), 81.6 (C-9), 62.4 (C-12), 51.9 (C-15), 29.6 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 29.9 (CH₂), 26.1 (t-Bu du TBS), 25.8 (CH₂), 13.7 (Cquat TBS), -5.0 (Me du TBS)

93. (Z)-4-((3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)pent-2-yne-1,5-diol



$$M = 276.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un monocol sec de 25 mL est placé le composé **90** (100 mg, 0.211 mmol, 1 éq.) dans un mélange 1/3-2/3 Et₂O-IPA (1.5 mL Et₂O, 3 mL IPA) et l'APTS (3.7 mg, 0.019 mmol, 0.07 éq.) y est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant une nuit. Le mélange est hydrolysé avec de l'eau glacé et le mélange est dilué dans l'AcOEt. Une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées deux fois à la saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/AcOEt 9/1 → 5/5) pour donner 36 mg du composé désiré **93** et 7 mg du composé **91**.

Rdt = 62% + 9% de **91**

Rf (pentane/AcOEt : 5/5) = 0.25

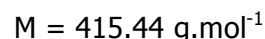
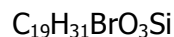
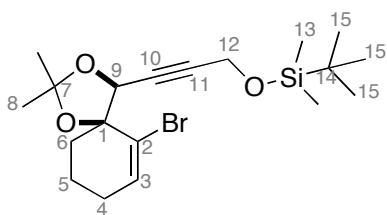
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.27 (t, ³J = 4 Hz, 1H : H-3), 4.95 (s, 1H : H-9), 4.43 (sl, 2H : H-15), 4.26 (sl, 2H : H-12) 2.43-1.25 (m, 6H : H-4, H-5 et H-6), 1.51 (s, 3H : H-8), 1.42 (s, 3H : H-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.9 (C-10), 137.4 (C-2), 126.1 (C-3), 116.3 (C-11), 114.6 (C-7), 94.6 (C-14), 86.6 (C-1), 83.0 (C-13), 81.4 (C-9), 62.8 (C-12), 51.6 (C-15), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 19.0 (C-5).

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3417 (free OH), 2924 (CH₂), 2854 (CH₂), 2246 (triple bond).

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₂₀O₄ [M]⁺ 299.12538, found 299.12562 (Diff.: 0.81 ppm).

94. ({3-[(4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}oxy)(tert-butyl)dimethylsilane



Dans un bicol de 10mL sec et sous Ar est placé l'alcool propargylique **7** (200 mg, 0.664 mmol, 1 éq.) dans le DCM (5 mL) et le mélange est placé à 0°C. Le TBDMSCI (150 mg, 0.996 mmol, 1.5 éq.) et l'imidazole (68mg, 0.996mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés et le mélange est agité à TA pendant 1h30. Le milieu est hydrolysé par une solution saturée de NH₄Cl. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 95/5) pour donner 253 mg d'une huile incolore.

Rdt = 92%

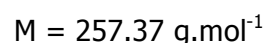
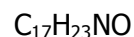
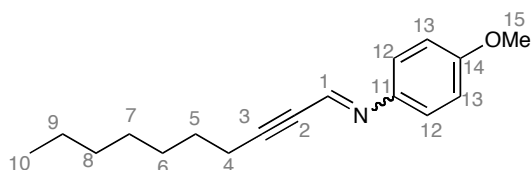
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 6.33 (t, ³J = 3.9 Hz, 1H: H-3), 4.75 (s, 1H : H-9), 4.39 (m, 1H :H-12), 2.22-1.72 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.69 (s, 3H :H-8), 1.4 (s, 3H :H-8), 0.91 (s, 9H : H-15), 0.12 (s, 6H : H-13)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm): 134.9 (C-3), 124.6 (C-2), 110.4 (C-7), 87.8 (C-10), 83.6 (C-1), 78.8 (C-11), 75.5 (C-9), 51.9 (C-12), 38.4 (C-6), 27.6 (C-4), 26.5 (C-8), 26.4 (C-8), 25.9 (C-15), 19.8 (C-5), 18.4 (C-14), -5.1 (C-13)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2930.4, 2856.7, 2357.7, 1471.6, 1461.5, 1375.6, 1251.3, 1210.0, 1164.7, 1080.4, 1067.2, 1036.6, 989.6, 966.1, 938.9, 902.6, 884.0, 833.3, 814.0, 776.8, 736.0, 709.5, 666.8, 577.8

MS (GCMS) : (CI⁺, NH₃) [M+NH₄]⁺ = 432-434

95. N-[(1E)-dec-2-yn-1-ylidene]-4-methoxycyclohepta-1,3,5-trien-1-amine



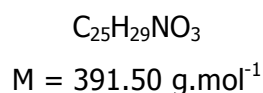
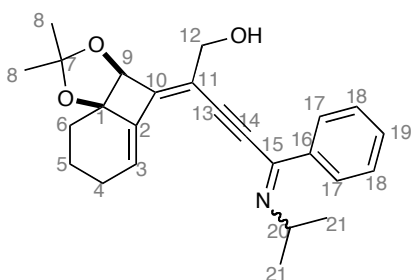
Dans un bicol de 50mL muni d'un réfrigérant sec et sous Ar est placé le 2-décyn-1-ol (154 mg, 1 mmol, 1 équ) dans le DCM (25 mL). L'anisidine (185 mg, 1.5 mmol, 1équ.), le MnO₂ (435 mg, 5 mmol, 5 équ.) et le tamis moléculaire activé 4Å (200 mg) sont ajoutés et le mélange est agité à reflux pendant 1h puis le reste du MnO₂ (435 mg, 5 mmol, 5 équ.) est ajouté. L'agitation est poursuivi à reflux pendant une nuit. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Les deux stéréoisomères sont obtenus dans un rapport 91 :9 en mélange inséparable avec le *p*-nitroanisole issu de l'oxydation de la *p*-anisidine par le MnO₂.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 7.70 (t, ⁴J = 1.65Hz, 1H :H-1), 7.16 (d, ³J = 8.85, 2H : H-12 ou H-13), 6.89 (d, ³J = 8.85Hz, 2H :H-12 ou H-13), 3.81 (s, 3H : H-15), 2.43 (td, ³J = 6.9Hz, ⁴J = 1.65, 2H :H-4), 1.69-1.23 (m, 13H : H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10)

Isomère min : 7.56 (t, ⁴J = 1.65, 1H :H-1), 7.16 (d, ³J = 8.85, 2H : H-12 ou H-13), 6.89 (d, ³J = 8.85Hz, 2H :H-12 ou H-13), 3.79 (s, 3H :H-15), 2.30 (td, ³J = 7.2Hz, ⁴J = 1.65, 2H :H-4), 1.69-1.23 (m, 13H : H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10)

p-nitroanisole : 7.79 (d, ³J = 9Hz, 2H :Har), 7.00 (d, ³J = 9Hz, 2H :Har), 3.89 (s, 3H, Me)

97. (2Z)-2-[(3a*S**,8a*R**)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3a*H*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-5-(isopropylimino)-5-phenylpent-3-yn-1-ol



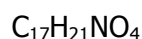
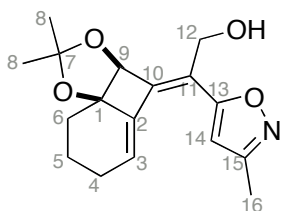
Dans un bicol de 10 mL sec et sous Ar, est placé l'imine **80** (150 mg, 0.297 mmol, 1 équ.) dans le THF (2 mL) et le mélange est porté à 0°C. Le TBAF (1 M dans THF, 0.3 mL, 0.3 mmol, 1 équ.) est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie 30 min à TA. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant : pentane/Et₂O : 6/4→5/5) pour donner 92 mg de produit.

Rdt = 79%

Rf (pentane/Et₂O : 6/4) = 0.27

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 8.0 (dd, $^3\text{J} = 6.6\text{Hz}$, $^4\text{J} = 1.6\text{Hz}$, 2H : H-17), 7.42-7.34 (m, 3H : H-18, H-19), 6.33 (t, $^3\text{J} = 3.9\text{Hz}$, 1H : H-3), 5.04 (s, 1H : H-9), 4.22 (sept, $^3\text{J} = 6.35\text{Hz}$, 1H : H-20), 1.92-1.72 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.56 (s, 3H : H-8), 1.45 (s, 3H : H-8), 1.26 (d, $^3\text{J} = 6.35\text{Hz}$, 6H : H-21)

101. (2E)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-2-(3-méthylisoxazol-5-yl)éthanol



$$M = 303.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 2-5mL est placé le composé **59** (43 mg, 14.2 mmol, 1 éq.) dans le $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg), le CuI (3 mg) et le PPh_3 (4 mg) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 10min, puis le triméthylsilylacétylène (60 μL , 2 éq.) est additionné. Le tube est irradié au micro-onde pendant 30 min à 150°C et le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Pentane/ AcOEt : 95/5 \rightarrow 4/6) pour donner 15 mg de solide blanc.

Rdt = 38%

Rf (pentane/ AcOEt : 5/5) = 0.35

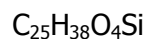
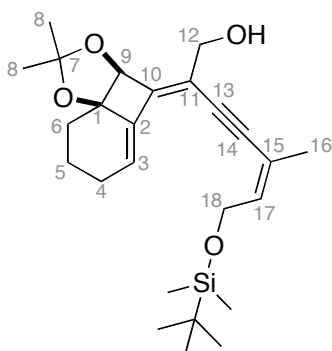
RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.73 (t, $^3\text{J} = 4\text{Hz}$, 1H : H-3), 6.24 (s, 1H : H-14), 5.06 (s, 1H : H-9), 4.56 (d, $^2\text{J} = 13\text{Hz}$, 1H : H-12), 4.43 (d, $^2\text{J} = 13\text{Hz}$, 1H : H-12), 2.57-1.79 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 2.30 (s, 3H : H-16), 1.50 (s, 3H : H-8), 1.45 (s, 3H : H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 168.1 (C-13), 160.0 (C-15), 147.9 (C-10), 136.1 (C-2), 130.2 (C-3), 121.0 (C-11), 115.1 (C-7), 102.7 (C-14), 86.0 (C-1), 81.4 (C-9), 61.5 (C-12), 29.9 (CH_2), 29.0 (C-8), 28.4 (C-8), 26.2 (CH_2), 18.6 (CH_2), 11.5 (C-16)

IR (DCM) ν (cm^{-1}) : 3378.8, 2986.2, 2935.8, 2359.4, 2341.4, 1653.5, 1570.8, 1416.4, 1371.4, 1249.4, 1206.1, 1148.4, 1117.1, 1089.2, 1069.6, 1041.1, 845.6, 760.3, 735.5, 700.0, 668.9

MS (GCMS) (Cl^- , NH_3) $[\text{M}]^- = 303$, (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$

103. (2Z,5Z)-7-((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-((3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aHbenzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol



$$M = 430.65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **7** (50 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans l'iPr₂NH (3.5 mL) et le Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), le CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et le PPh₃ (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide, puis l'ényne (53 mg, 0.24 mmol, 1.5 éq., composé synthétique disponible dans le laboratoire) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/AcOEt : 9/1) pour donner 57 mg de produit sous forme d'une huile jaune.

Rdt = 79%

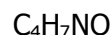
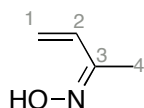
Rf (Pentane/Et₂O : 7/3) = 0.33

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.23 (t, ³J = 3.6 Hz, 1H : H-3), 5.80 (td, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H : H-17), 5.00 (s, 1H : H-9), 4.36 (t, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.4 Hz, 2H : H-18), 4.29 (sl, 2H : H-12), 2.43-1.25 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.90 (s, 3H : H-16), 1.52 (s, 3H : H-8), 1.42 (s, 3H : H-8), 0.88 (s, 9H : H-21), 0.06 (s, 6H : H-19).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.1 (C-10), 137.7 (C-2), 137.4 (C-17), 125.4 (C-3), 118.8 (C-15), 117.2 (C-11), 114.7 (C-7), 95.1 (C-14), 91.5 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9); 63.6 (C-12), 62.5 (C-18), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-21), 25.9 (C-4), 23.2 (C-16), 19.1 (C-5), 18.5 (C-20), -5.0 (C-19)

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3473 (free OH), 3458, 2930, 2856, 2124, 1654, 1038, 834, 736.

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₅H₃₈O₄Si [M]⁺ 430.25394, found 430.25509 (Diff.: 2.67 ppm)

105. (Z)-oxime, 3-buten-2-one

M = 85.10 g.mol⁻¹

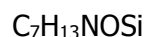
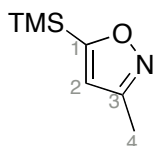
Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé la NEt₃ (0.27 mL, 1.93 mmol, 3 équ.) dans le THF (0.7 mL) et le Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol, 0.2 équ.) suivi du HCO₂H (0.072 mL, 1.93 mmol, 3 équ.) sont additionnés. Le mélange est agité sous argon pendant 10min puis le composé **53** (100 mg, 0.64 mmol, 1 équ.) dans le THF (2 mL) est additionné. Le tube est scellé puis irradié au micro-onde pendant 20 min à 60°C puis 30min à 80°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite pour donner un mélange 1 :1 des composés **105** et **106**

Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel car le composé se dégrade sur colonne chromatographique de silice.

Rdt : non déterminé.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm)= 6.4 (dd, ³J = 17.75Hz, ³J = 11Hz, 1H : H-2), 5.52 (d, ³J = 17.75Hz, 1H : H-1), 5.37 (d, ³J = 11Hz, 1H :H-1), 1.98 (s, 3H : H-4)

Analyse conforme à la description dans *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (3), 930-932

106. 3-methyl-5-(trimethylsilyl)-isoxazole

M = 155.27 g.mol⁻¹

Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé la NEt₃ (0.27 mL, 1.93 mmol, 3 équ.) dans le THF (0.7 mL) et le Pd(PPh₃)₄ (150 mg, 0.13 mmol, 0.2 équ.) suivi du HCO₂H (0.072 mL, 1.93 mmol, 3 équ.) sont additionnés. Le mélange est agité sous argon pendant 10min puis le composé **53** (100 mg, 0.64 mmol, 1 équ.) dans le THF (2 mL) est additionné. Le tube est scellé puis irradié au micro-onde pendant 20 min à 60°C puis 30min à 80°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite pour donner un mélange 1 :1 des composés **105** et **106**

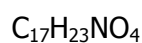
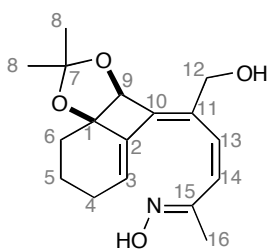
Les analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel car le composé se dégrade sur colonne chromatographique de silice.

Rdt : non déterminé.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) = 6.25 (s, 1H : H-2), 2.30 (s, 3H : H-4), 0.30 (s, 9H :TMS)

Analyse conforme à la description dans *Synlett* **2010**, (5), 777-781

108. (2Z, 3Z,5E)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-hydroxyhex-3-ene-2-one oxime



$$M = 305.34 \text{ g.mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 0.5-2 mL sec et sous argon est placé la NEt₃ (37 μL, 0.26 mmol, 2 équ.) dans le THF (0.4 mL). Le mélange est placé à 0°C et l'HCO₂H (10 μL, 0.26 mmol, 2 équ.) suivi du Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.0065 mmol, 0.05 équ.) sont additionnés et le mélange est agité sous argon pendant 5 min. Puis l'oxime **59** (40 mg, 0.13 mmol, 1 équ.) en solution dans le THF (0.6 mL) est additionnée. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 15min et le tube est irradié au micro-onde pendant 20 min à 80°C puis de nouveau 15 min à 80°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5%Et₃N (éluant : Pentane/AcOEt : 7/3 → 0/1). On obtient 30 mg d'un mélange **108/59** : 67/33.

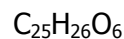
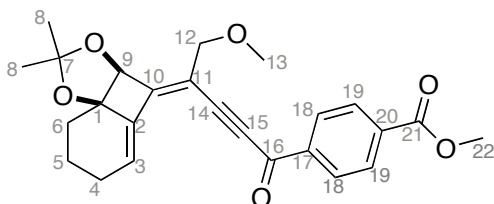
Rdt = 50% + 25% de **59**

Rf (pentane/AcOEt : 5/5) = 0.21

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 6.76 (d, ³J = 10.5Hz, 1H : H-14 ou H-15), 6.58 (d, ³J = 10.5Hz, 1H : H-14 ou H-15), 6.05 (t, ³J = 3.9Hz, 1H :H-3), 4.96 (s, 1H :H-9), 4.50 (d, ²J = 12.15Hz, 1H :H-12), 4.37 (d, ²J = 12.15Hz, 1H :H-12), 2.60-1.74 (m, 8H : H-4, H-5, H-6, OH), 2.03 (s, 3H :H-16), 1.44 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm):157.1 (C-10), 148.0 (C-15), 137.6 (C-2), 132.3 (C-13 ou C-14), 129.2 (C-11), 128.6 (C-13 ou C-14), 126.9 (C-3), 114.8 (C-7), 85.8 (C-1), 81.2 (C-9), 60.5 (C-12), 29.7 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (CH₂), 18.8 (CH₂), 9.8 (C-16)

109. 4-[(4Z)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-5-méthoxy-pent-2-ynoïl]benzoate de méthyle



$$M = 422.47 \text{ g.mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 10mL est place le composé **84** (200 mg, 0.63 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (5 mL) et le K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol, 1 éq.) est additionné. Le mélange est agité à TA pendant 30 min et une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le résidu est dissous dans le THF (5 mL) et placé dans un bicol de 10 mL sec et sous argon. Le $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4 mg, 0.006 mmol, 0.009 éq.) et le CuI (5 mg, 0.019 mmol, 0.03 éq.) suivi du chlorure d'acyle (188 mg, 0.945 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés. Après 1min d'agitation, la NEt_3 (0.11 mL, 0.79 mmol, 1.25 éq.) est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivi pendant 1h à TA. Le mélange est dilué dans l' Et_2O et on y ajoute de l'eau. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le residu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 8/2, révélateur UV-anisalaldéhyde) pour donner 140 mg d'un solide beige.

Rdt = 50%

Rf (pentane/ Et_2O : 8/2)= 0.19

RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.22 (d, $^3J = 4.8Hz$, 2H : Har) , 8.14 (d, $^3J = 8.4Hz$, 2H :Har) , 6.53 (t, $^3J = 3.6Hz$, 1H :H-3), 4.97 (s, 1H, H9), 4.26 (d, $^2J = 12.4Hz$, 1H : H-12), 4.15 (d, $^2J = 11.6Hz$, 1H : H-12), 3.96 (s, 3H,H-13 ou H-22) , 3.45 (s, 3H, H-13 ou H-22) , 2.49 (m, 1H : H-4), 2.2 (m ,1H : H-4), 1.84-2.07(m, 3H : H-5, H-6), 1.62 (m, 1H : H-5), 1.52 (s, 3H : H-8), 1.45(s, 3H :H-8)

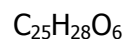
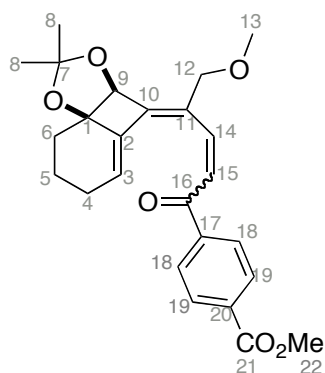
RMN ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 177.0 (C-16) , 166.3 (C-21), 158.8 (C-10), 140.2 (C-17), 137.6 (C-2), 134.7 (C-20), 130.5 (C-3), 129.9 (C-18 ou C-19), 129.7 (C-18 ou C-19), 115.1 (C-7), 111.9 (C-11), 92.5 (C-14 ou C-15), 92.4 (C-14 ou C-15), 86.5 (C-1), 81.6 (C-9),

70.4 (C-12), 58.5 (C-13 ou C-22), 52.7 (C-13 ou C-22), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.3 (CH₂), 19 (CH₂)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2987.1, 2935.0, 2175.6, 1724.1, 1640.6, 1435.3, 1408.2, 1379.6, 1370.2, 1309.8, 1274.6, 1237.4, 1217.4, 1190.7, 1147.0, 1093.9, 1038.8, 1015.1, 997.6, 941.9, 961.3, 912.9, 863.5, 884.2, 800.2, 717.5

MS (GCMS) : (CI, NH₃) [M]⁺ = 422

110. 4-{(2Z,4Z)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-methoxy-pent-2-enoyl}benzoate de méthyle



$$M = 424.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

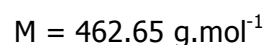
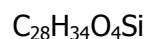
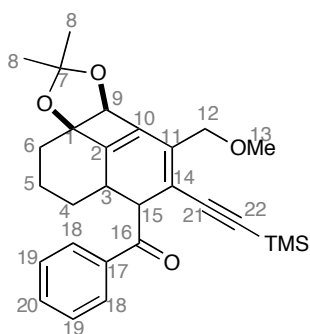
Dans un tube biotage 0.5-2 mL est placé la NEt₃ (168 μ L, 1.2 mmol, 5 \acute{e} q.) dans le THF (1 mL) et le HCO₂H (46 μ L, 1.2 mmol, 5 \acute{e} q.) suivi du Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol, 0.05 \acute{e} q.) sont additionnés. Le mélange est agité sous Ar pendant 10min et le composé **109** (100 mg, 0.24 mmol, 1 \acute{e} q.) en solution dans le THF (1 mL) est additionné. Le tube est scellé et on y fait buller de l'Ar pendant 10min, puis le mélange est irradié au micro-onde pendant 20min à 90°C puis 10min à 100°C. Le mélange est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/Et₂O : 8/2 \rightarrow 75/25) pour donner 55 mg d'un mélange 1 :1 des deux stéréoisomères.

Rdt = 54%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 8.13 (dd, ³J = 8.4Hz, ⁴J = 1.2Hz, 4H : H-17 ou H-18), 8.00 (d, ³J = 8.4Hz, 2H : H-17 ou H-18), 7.99 (d, ³J = 8.4Hz, 2H : H-17 ou H-18), 7.71 (d, ³J = 11.4Hz, 1H : H-14 ou H-15, isomère (Z)), 7.67 (d, ³J = 11.4Hz, 1H : H-14 ou H-15, isomère (Z)), 7.30 (d, ³J = 15.6Hz, 1H : H-14 ou H-15, isomère (E)), 7.24 (d, ³J = 15.6Hz, 1H : H-14 ou H-15, isomère (E)), 6.24 (t, ³J = 3.8Hz, 1H : H-3), 6.17 (t, ³J = 3.8Hz, 1H : H-3), 5.01 (s, 1H : H-9), 4.98 (s, 1H : H-9), 3.96 (s, 6H : H-13 ou H-22), 3.39 (s, 3H : H-13 ou H-22), 3.38 (s,

3H :H-13 ou H-22), 2.53-1.77 (m, 12H : H-4, H-5, H-6), 1.46 (s, 3H :H-8), 1.44 (s, 3H :H-8), 1.44 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

112. {(6bS*, 9aR*)-6-(methoxymethyl)-8,8-dimethyl-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2,3,3a,6b-tetrahydro-1*H*,4*H*-naphto[1',8',2,3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4-yl}(phenyl)methanone



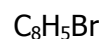
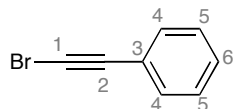
Dans un tube biotage 2-5mL est placé la cétone **81** (50 mg, 0.137 mg, 1 éq.) dans le $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg), le CuI (3 mg) et la PPh_3 (4 mg) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'Ar pendant 10 min puis le triméthylsilylacétylène (57 μL , 0.41 mmol, 3 éq.) est additionné. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le brut est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 95/5 \rightarrow 8/2) pour donner 20 mg de produit

Rdt = 22%

Rf (pentane/ Et_2O : 8/2) = 0.35

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 7.87 (d, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, 2H :H-17), 7.54 (t, $^3\text{J} = 7.6\text{Hz}$, 1H :H-20), 7.42 (t, $^3\text{J} = 7.6\text{Hz}$, 2H :H-19), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.23 (d, $^2\text{J} = 12.6\text{Hz}$, 1H : H-12), 4.16 (d, $^2\text{J} = 12.6\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.40 (s, 3H :H-13), 3.33 (d, $^3\text{J} = 10.8\text{Hz}$, 1H :H-15), 2.83 (td, $^3\text{J} = 10.8\text{Hz}$, $^3\text{J} = 6.4\text{Hz}$, 1H :H-3), 2.18-1.15 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.57 (s, 3H :H-8), 1.38 (s, 3H :H-8), -0.17 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 198.6 (C-16), 146.7 (C-2), 137.8 (C-10), 133.0 (C-20), 129.7 (C-18 ou C-19), 129.5 (C-17), 128.4 (C-18 ou C-19), 127.2 (C-11 ou C-14), 121.3 (C-11 ou C-14), 115.2 (C-7), 105.8 (C-21 ou C-22), 100.1 (C-21 ou C-22), 84.2 (C-1), 79.4 (C-9), 68.9 (C-12), 58.9 (C-13), 45.8 (C-15), 33.0 (C-3), 32.6 (CH_2), 27.5 (C-8), 27.3 (CH_2), 26.5 (C-8), 23.2 (CH_2), -0.5 (TMS)

113. (Bromoéthynyl)benzène

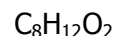
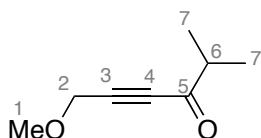
M = 181.03 g.mol⁻¹

Dans un bicol de 25 mL sec et sous argon, est placé le phénylacétylène (219 μ L, 2 mmol, 1 éq.) dans l'acétone (10 mL). Le NBS (392 mg, 2.2 mmol, 1.1 éq.) suivi de l'AgNO₃ (34 mg, 0.2 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés et le mélange est agité à TA pendant 3 h, puis 20 mL de pentane sont ajoutés au brut réactionnel puis le mélange est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est filtré sur un patch de silice (éluant : pentane) puis concentré sous pression réduite pour donner 305 mg d'une huile jaune.

Rdt = 84%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 7.45 (dd, ³J = 8.1Hz, ⁴J = 1.95 Hz, 3H :H-4), 7.33 (m, 3H : H-5, H-6)

Analyse conforme à la description dans *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (1), 442-444

117. 6-methoxy-2-methyl-4-hexyn-3-one

M = 140.18 g.mol⁻¹

Dans un bicol de 25mL sec et sous Argon est placé l'éther propargylique (0.42 mL, 5 mmol, 1 éq.) dans le THF (10 mL). Le Pd(PPh₃)₂Cl₂ (32 mg, 0.045 mmol, 0.009 éq.) et le CuI (29 mg, 0.15 mmol, 0.03 éq.) suivi du chlorure d'isobutyle (0.79 mL, 7.5 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés. Après 1 minute d'agitation, la NEt₃ (0.87 mL, 6.25 mmol, 1.25 éq.) est additionnée. Après 1h d'agitation à TA, le milieu est hydrolysé à l'eau distillé et dilué dans l'éther. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/Et₂O : 98/2 \rightarrow 95/5) pour donner 530 mg d'un liquide jaune.

Rdt : 76%

Rf (pentane/Et₂O : 95/5)= 0.3

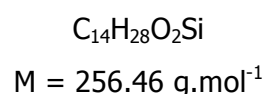
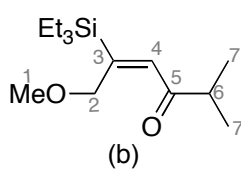
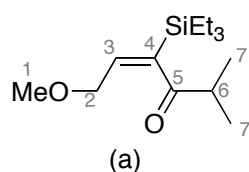
RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm)= 4.27 (s, 2H :H-2), 3.42 (s, 3H :H-1), 2.66 (sept, 1H, ^3J = 7.2Hz, H-6) , 1.2 (d, ^3J = 7.2Hz, 6H :H-7)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm)= 191.5 (C-5), 88.4 (C-3 ou C-4), 84.6 (C-3 ou C-4), 59.8 (C-1), 58.2 (C-2), 43.0 (C-6), 17.0 (C-7)

Analyse conforme à la description dans *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (3), 4131-4137

118a. (4E)-6-methoxy-2-methyl-4-(triethylsilyl)hex-4-en-3-one

188b. (4E)-6-methoxy-2-methyl-5-(triethylsilyl)hex-4-en-3-one



Dans un bicol de 10mL sec et sous Ar est placé la cétone (140 mg, 1 mmol, 1 éq.) dans le PhMe (5.2 mL) et le PtCl_2 (13 mg, 0.05 mmol, 0.05 éq.) suivi du Et_3SiH (0.176 mL, 1.1 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à TA pendant 5 h. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 98/2 \rightarrow 95/5) pour donner 52mg de **118a** et 159mg de **118b**.

Rdt global = 82%

Composé **118a** :

Rdt = 20%

Rf (Pentane/ Et_2O : 95/5)= 0.68

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.38 (t, ^4J = 2.4Hz, 1H :H-4), 4.53 (d, ^4J = 2.4Hz, 2H :H-2), 3.30 (s, 3H :H-1), 2.68 (sept, ^3J = 6.9Hz, 1H :H-6), 1.1 (d, ^3J = 6.9Hz, 6H :H-7), 0.93 (t, ^3J = 8Hz, 9H : Me-TES) , 0.70 (q, ^3J = 8Hz, 6H : CH_2 -TES)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 204.6 (C-5), 132.5 (C-4), 119.2 (C-3), 75.6 (C-2), 58.5 (C-1), 41.2 (C-6), 18.3 (C-7), 7.6 (Me-TES), 3.7 (CH_2 -TES)

Composé **118b** :

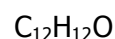
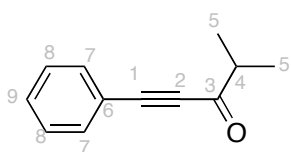
Rdt = 62%

Rf (Pentane/ Et_2O : 95/5)= 0.29

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 5.96 (t, $^3\text{J} = 5.55\text{Hz}$, 1H :H-3), 3.94 (d, $^3\text{J} = 5.55\text{Hz}$, 1H :H-3), 3.30 (s, 3H :H-1), 2.65 (sept, $^3\text{J} = 6.9\text{Hz}$, 1H :H-6), 1.09 (d, $^3\text{J} = 6.9\text{Hz}$, 6H :H-7), 0.95 (t, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, 9H : Me-TES), 0.65 (q, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-TES}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) :213.7 (C-5), 146.7 (C-4), 141.0 (C-3), 71.7 (C-2), 58.5 (C-1), 41.1 (C-6), 18.0 (C-7), 7.3 (Me-TES), 3.5 ($\text{CH}_2\text{-TES}$)

119. 4-methyl-1-phenyl-1-pentyn-3-one



$$M = 172.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un bicol de 25mL est placé le phenylacétylène (0.164 mL, 1.5 mmol, 1 éq.) dans le THF (7.5 mL) et le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21 mg, 0.03 mmol, 0.02 éq.), le CuI (11 mg, 0.06 mmol, 0.04 éq.) suivi du chlorure d'isobutyle (0.158 mL, 1.5 mmol, 1 éq.) sont additionnés. Après 5 min d'agitation la NEt_3 (0.21 mL, 1.5 mmol, 1 éq.) est ajoutée. Le mélange est agité à TA pendant 1h. Puis la Et_2NH (0.19 mL, 1.8 mmol, 1.2 éq) en solution dans le MeOH (7.5 mL) est additionnée et l'agitation est poursuivi à TA pendant 6h. Le brut est concentré sous pression réduite.

Les analyses sont effectuées sur le brut réactionnel.

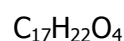
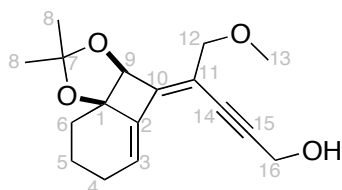
Rdt : non déterminé

Rf (pentane/ Et_2O : 98/2) = 0.44

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 7.63-7.30 (m, 5H : H-7, H-8, H-9), 2.73 (sept, $^3\text{J} = 6.85\text{Hz}$, 1H :H-4), 1.27 (d, $^3\text{J} = 6.85\text{Hz}$, 6H :H-5)

Analyse conforme à la description dans *Chem. Commun.* **2005**, 1037-1039

122. (4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-méthoxypent-2-yn-1-ol



$$M = 290.35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé **8** (100 mg, 0.317 mmol, 1 éq.) dans le PhH (1.3 mL) et le Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0.032 mmol, 0.1 éq.) suivi du dérivé stannylé **75** (165 mg, 0.476 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait bullé de l'argon pendant 10min. Le tube est alors irradié au micro-onde pendant 20 min à 130°C. Le mélange est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Pentane/Et₂O : 6/4 révélateur UV-anisaldehyde). On obtient 77mg d'1 huile jaune-orange .

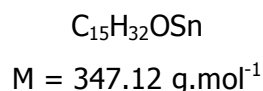
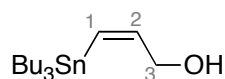
Rdt = 84%

Rf (Pentane/Et₂O : 5/5) = 0.28

RMN ¹H (400Hz, CDCl₃) δ (ppm): 6.32 (t, ³J = 3.8Hz, 1H : H-3), 4.87 (s, 1H :H-9), 4.40 (s, 2H : H-16), 4.08 (d, ²J = 11.8Hz, 1H :H-12), 3.97 (d, ²J = 11.8Hz, 1H : H-12), 3.34 (s, 3H :H-13), 2.46-1.77 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.45 (s, 3H :H-8), 1.39 (s, 3H :H-8)

RMN ¹³C (100Hz, CDCl₃) δ (ppm): 151.8 (C-10), 137.7 (C-2), 126.5 (C-3), 114.3 (C-11), 113.6 (C-7), 94.3 (C-14 ou C-15), 86.3 (C-1), 83.2 (C-13 ou C-14), 81.3 (C-9), 70.8 (C-12), 58.1 (C-16), 29.3 (CH₂), 28.7 (C-8), 28.3 (C-8), 25.7 (CH₂), 18.9 (CH₂)

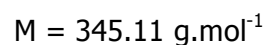
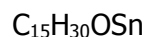
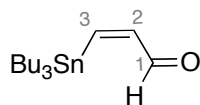
128 : 3-(tributylstannyl),-(2Z)-2-propen-1-ol



Dans un bicol de 100mL sec et sous Ar est placé le LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol, 0.5 éq.) dans le THF (40 mL) à 0°C, puis l'alcool propargylique (1.16 mL, 20 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte, l'agitation est poursuivi 24h à TA. Puis le Bu₃SnCl (1.73 mL, 5.73 mmol, 0.29 éq.) est additionné goutte à goutte à 0°C et l'agitation est poursuivi 24h à TA. Le mélange est hydrolysé à H₂O et dilué dans Et₂O. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), sechées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite, pour donner 1g de produit sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) = 6.69 (dt, ³J = 12.9Hz, ³J = 6Hz, 1H :H-2), 6.07 (dd, ³J = 12.9Hz, ⁴J = 0.9Hz, 1H :H-1), 3.74 (m, 2H :H-3), 1.72-1.15 (m, 18H :3 x CH₂), 0.96-0.80 (m, 9H :Me)

Analyse conforme à la description dans *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (38), 3851-3854

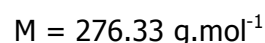
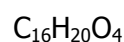
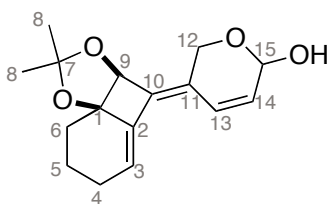
129 : 3-(Tributylstannyl)-2Z-propen-1-al

Dans un bicol de 25mL sec et sous Ar est placé l'alcool allylique (334 mg, 1 mmol, 1 éq.) dans le DCM (15 mL) et le tamis moléculaire 4Å (370 mg) suivi du NMO (176 mg, 1.52 mmol, 1.52 éq.) et du TPAP (14 mg, 0.04 mmol, 0.04 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à TA pendant 8h. Le brut est filtré sur coton puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 1/0 → 98/2) pour donner 206 mg d'une huile incolore.

Rdt : 62%

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 9.51 (dd, ³J = 6.9Hz, ⁴J = 1.5Hz, 1H : H-1), 7.70 (dd, ³J = 12.9Hz, J = 1.8Hz, 1H :H-3), 6.99 (ddd, ³J =12.9Hz, ³J = 6.9Hz, J = 1.8Hz,1H :H-2), 1.62-1.42 (m, 6H :CH₂), 1.39-1.18 (m, 6H :CH₂), 1.09-0.97 (m, 6H :CH₂), 0.95-0.83 (m, 9H :CH₃)

Analyse conforme à la description dans *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4778-4791

131. (5Z)-5-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ol

Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé l'alcool propargylique **7** (50 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans le PhH (1.3 mL). Le Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.), le composé **129** (80 mg, 0.24 mmol, 1.5 éq.), le tamis moléculaire et l'isopropylamine (21 µL, 0.24 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'Ar pendant 10 min puis le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C puis 20 min à 130°C. le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée 5% Et₃N (éluant Pentane/Et₂O : 9/1 → 5/5) pour donner 15 mg de produit sous forme d'un mélange 70:30 des 2 diastéréomères.

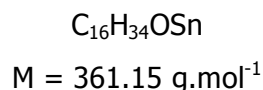
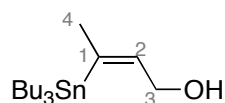
Rdt = 33%

Rf (Pentane/AcOEt : 6/4) = 0.53

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) = Isomère maj. : 6.54 (dd, ³J = 10.0Hz, ³J = 4.2Hz, 1H : H-14), 5.96-5.85 (m, 2H : H-3 et H-14), 5.45 (t, ³J = 3.2Hz, 1H : H-15), 4.90 (s, 1H : H-9), 4.66 (d, ²J = 14Hz, 1H : H-12), 4.31 (d, ²J = 14Hz, 1H : H-12), 2.46-1.74 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.50 (s, 3H : H-8), 1.44 (s, 3H : H-8) Isomère min : 6.54 (dd, ³J = 10.0Hz, ³J = 4.2Hz, 1H : H-14), 5.96-5.85 (m, 2H : H-3 et H-14), 5.45 (t, ³J = 3.2Hz, 1H : H-15), 4.90 (s, 1H : H-9), 4.61 (d, ²J = 14Hz, 1H : H-12), 4.51 (d, ²J = 14Hz, 1H : H-12), 2.46-1.74 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.50 (s, 3H : H-8), 1.44 (s, 3H : H-8)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) = Isomère maj : 140.7 (C-10), 137.2 (C-2), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 114.9 (C-11), 114.6 (C-7), 88.7 (C-15), 86.2 (C-1), 81.1 (C-9), 58.6 (C-12), 29.7 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (CH₂), 22.5 (CH₂) Isomère min : 140.7 (C-10), 137.2 (C-2), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 114.9 (C-11), 114.6 (C-7), 89.4 (C-15), 86.6 (C-1), 80.7 (C-9), 59.3 (C-12), 29.7 (CH₂), 29.0 (C-8), 28.6 (C-8), 25.9 (CH₂), 22.5 (CH₂)

134. (Z)-3-Tributylstannanylbut-2-en-1-ol



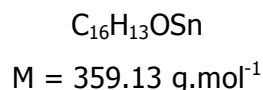
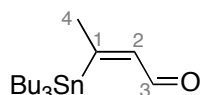
Dans un bicol de 25 mL muni d'une ampoule à Brome est placé l'alcool propargylique (0.748 mL, 10 mmol, 1 éq.) dans le THF (21 mL). Le mélange est placé à 0°C et le Red-Al 70% dans le PhMe (2.79 mL, 10 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte pendant 30 min. On laisse le mélange revenir à TA et l'agitation est poursuivi pendant 3 h, puis le Bu₃SnCl (6.03 mL, 20 mmol, 2 éq.) est additionné goutte à goutte pendant 10 min et l'agitation est poursuivi 18h. Le mélange est hydrolysé à H₂O et une solution saturée de KNa tartrate est additionné. Le mélange est agité vigoureusement pendant 30 min. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (1 x KF 20%, 2 x saumure), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/AcOEt : 1/0 → 9/1) pour donner 1.84 g d'un liquide incolore.

Rdt = 51%

Rf (Pentane/Et₂O : 95/5) = 0.25

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm)= 6.27 (t, ³J = 6.45Hz, 1H :H-2), 4.02 (t, ³J = 6.45Hz, 2H : H-3), 1.95 (s, 3H : H-4), 1.72-1.17 (m, 18H, 3 x CH₂), 0.92 (t, ³J = 7.5Hz, 9H : Me)
Analyse conforme à la description dans *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (22), 3485-3488

135. 3-(tributylstannyl)-,(2Z)-2-butenal



Dans un bicol de 100mL sec et sous Ar est placé l'alcool allylique (1.09 g, 3.02 mmol, 1 éq.) dans le DCM (40mL) et puis le tamis moléculaire ainsi que le NMO (526 mg, 4.53 mmol, 1.5 éq.) suivi du TPAP (42 mg, 0.12 mmol, 0.04 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à TA pendant 1h. Le mélange est filtré sur coton puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Pentane/Et₂O : 98/2) pour donner 505 mg d'un liquide jaune.

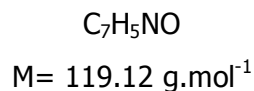
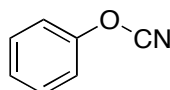
Rdt = 47%

Rf (pentane/Et₂O : 95/5) = 0.7

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) = 9.47 (d, ³J = 6.75Hz, 1H :H-3), 6.69 (dd, ³J = 6.75Hz, ⁴J=1.5Hz, 1H :H-2), 2.24 (d, ⁴J = 1.5Hz, 3H :H-4), 1.59-1.41 (m, 6H :CH₂), 1.38-1.20 (m, 6H :CH₂), 1.08-0.96 (m, 6H :CH₂), 0.89 (t, ³J = 7.5Hz, 9H :Me)

Analyse conforme à la description dans *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (19), 5917-5925

Phenoxycyanide

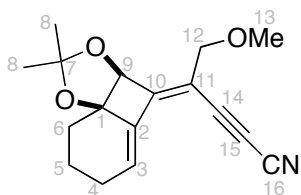


Dans un bicol de 25 mL sec et sous argon est placé le pentane (5 mL) et l'Et₂O (2 mL). Le mélange est placé à 0°C, puis le phénol (941 mg, 10 mmol, 1 éq.) suivi du BrCN (1.11 g, 10.5 mmol, 1.05 éq) sont additionnés. Le mélange est additionné vigoureusement et la NEt₃ (1.46 mL, 10.5 mmol, 1.05 éq.) est additionnée goutte à goutte, et l'agitation est poursuivie pendant 1h à 0°C. Le milieu est filtré sur fritté et le sel de triéthylbromure est lavé plusieurs fois au pentane, puis le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 900 mg d'1 liquide jaune.

Rdt = 76%

IR ν (cm⁻¹) : 2277.1, 2232.8, 1680.8, 1604.2, 1584.9, 1486.7, 1460.5, 1486.7, 1180.8, 1160.4, 1081.9, 1021.9, 1003.8, 898.9, 779.5, 747.5, 682.0

143. (4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-méthoxy-pent-2-ynenitrile

C₁₇H₁₉NO₃M = 285.34 g.mol⁻¹

Dans un bicol de 10 mL sec et sous argon est placé l'alcyne vrai **86** (135 mg, 0.52 mmol, 1 éq.) dans l'Et₂O (2 mL), et le mélange est placé à -78°C puis le *n*-BuLi (0.36 mL, 1.45 M dans hexane, 1.015 éq.) est additionné goutte à goutte. Après 30 min d'agitation à -78°C, le PhOCN (68.2 mg, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte et l'agitation est maintenue 30 min à -78°C. Puis le mélange est placé à -40°C pendant 15min, et on le laisse remonter à TA, puis une solution aqueuse de NaOH 15% est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x 15% NaOH, 4 x saumure), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 9/1, révélateur : UV-anisalaldéhyde) pour donner 121 mg de produit sous forme d'une huile brune.

Rdt : 82%

Rf (pentane/Et₂O : 9/1) = 0.32

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.47 (t, ³J = 4Hz, 1H :H-3), 4.92 (s, 1H : H-9) , 4.15 (d, ²J = 12Hz, 1H :H-12), 4.03 (d, ²J = 12Hz, 1H :12H), 3.88 (s, 3H :H-13), 2.57-1.82 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.47(s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

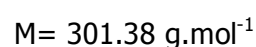
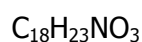
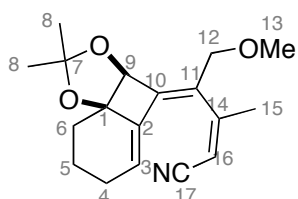
RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm):161.7 (C-10), 137 (C-2), 130.9 (C-3), 129.6 (C-3), 120.8 (C-14, 15 ou 16), 115.3 (C-7), 109.4 (C-14, C-15 ou C-16), 105.4 (C-14, C-15 ou C-16), 86.4 (C-1), 81.5 (C-9), 69.6 (C-12), 54.5 (C-13), 29 (CH₂), 28.4 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (CH₂), 18.5 (CH₂)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2987.3, 2934.3, 2822.5, 2249.0, 2132.0, 1652.4, 1451.9, 1419.2, 1379.7, 1370.2, 1344.6, 1321.0, 1304.4, 1247.3, 1233.9 , 1190.6, 1147.2, 1094.4, 1062.5, 1039.1,

996.1 , 958.5, 909.9, 890.3, 864.4, 839.4, 812.3, 778.8, 755.0, 730.6, 684.9, 622.2, 528.8, 505.7, 488.1

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $C_{17}H_{19}O_3N$ $[M+Na]^+$ 308.12626, found 308.12524 (Diff.: 1.69 ppm)

144. (2Z,4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-methoxy-3-methylpent-2-enenitrile



Dans un bicol de 10 mL sec et sous argon est placé le CuI (182 mg, 0.953 mmol, 2.1 éq.) dans le THF (2.5 mL). Le mélange est placé à $0^\circ C$ et le $MeLi$ (0.67 mL, 1.49 M Et_2O , 2.2 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est alors placé à $-78^\circ C$ et l'alcyne **143** (130 mg, 0.456 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF (1 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à $-78^\circ C$ pendant 1h et une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée et on laisse le milieu revenir à TA. Le milieu est dilué dans l' $AcOEt$ puis lavé (2 x $NaOH$ 1M, 2 x NH_4Cl sat., 2 x H_2O , 2 x saumure), séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 9/1 \rightarrow 7/3, révélateur UV-anisalaldéhyde) pour donner 124 mg de produit sous forme d'une huile brune.

Rdt = 90%

Rf (pentane/ Et_2O : 85/15) = 0.18

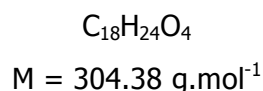
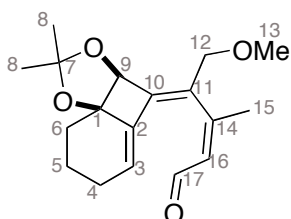
RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ (ppm): 5.94 (t, $^3J = 4Hz$, 1H : H-3), 5.33 (d, $^4J = 1.6Hz$, 1H : H-16), 4.94 (s, 1H : H-9), 4.28 (d, $^2J = 12.8$, 1H : H-12), 4.21 (d, $^2J = 12.8Hz$, 1H : H-12), 3.36 (s, 3H : H-13), 2.41-2.12 (m, 2H : H-5), 2.07 (d, $^4J = 1.6Hz$, 3H : H-15), 2.04-1.57 (m, 4H : H-5, H-6), 1.53 (s, 3H : H-8), 1.43 (s, 3H : H-8)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) δ (ppm): 160.7 (C-10), 144.6 (C-2), 136.2 (C-11), 131.0 (C-14), 127.1 (C-3), 114.9 (C-7), 98.2 (C-16), 86.2 (C-1), 81.5 (C-9), 70.3 (C-12), 58.4 (C-13), 29.7 (CH_2), 29.0 (C-8), 28.6 (C-8), 25.9 (C-15), 22.4 (CH_2), 18.8 (CH_2)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3354.0, 2982.5, 2936.8, 2359.3, 2341.3, 2220.0, 1615.7, 1443.6, 1371.6, 1321.6, 1236.7, 1191.7, 1123.3, 1090.2, 1041.4, 996.7, 948.7, 894.9, 846.2, 815.8, 669.1, 538.1

HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 324.1276, found 324.1566 (Diff.: 1.38 ppm)

145. (2Z,4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-methoxy-3-methylpent-2-enal



Dans un bicol de 10mL sec et sous argon est placé le dérivé cyané **144** (80 mg, 0.266 mmol, 1 éq.) est placé dans le toluène (3 mL). Le mélange est placé à -78°C et le DIBAL-H (1M dans heptane, 0.29 mL, 0.292 mmol, 1.1 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1h à -78°C et une solution saturée de sel de Rochelle est additionné. Le mélange est agité vigoureusement à TA pendant 30 min et le milieu est dilué dans l'AcOEt. Les deux phases sont séparées, et la phase organique est lavées (2 x H_2O , 2 x saumure), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de célite pour donner 70 mg de produit pur sous forme d'une huile jaune-orangé.

Rdt = 88%

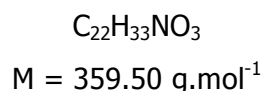
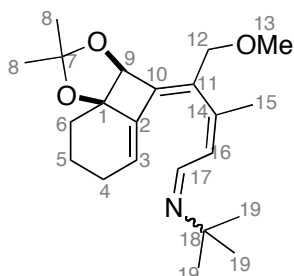
Rf (pentane/ Et_2O : 6/4) = 0.38

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 9.68 (d, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, 1H :H-17), 5.97 (dd, $^3\text{J} = 8\text{Hz}$, $^4\text{J} = 1.2\text{Hz}$, 1H :H-16), 5.76 (t, $^3\text{J} = 3.6\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.93 (s, 1H :H-9), 4.25 (d, $^2\text{J} = 12.2\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.15 (d, $^2\text{J} = 12.2\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.35 (s, 3H :H-13), 2.33-1.79 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 2.10 (d, $^4\text{J} = 1.2\text{Hz}$, 3H :H-15), 1.50 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 193.2 (C-17), 159.8 (C-10), 145.1(C-2), 136.3 (C-11), 131.0 (C-14), 130.7 (C-16), 126.1 (C-3), 114.8 (C-7), 86.1 (C-1), 81.4 (C-9), 70.6 (C-12), 58.8 (C-13), 29.9 (CH_2), 29.7 (C-8), 29.0(C-8), 25.7 (CH_2), 22.9 (C-15), 18.8 (CH_2)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2985.2, 2933.0, 2360.1, 2341.2, 2246.7, 1674.0, 1454.2, 1368.7, 1320.8, 1235.5, 1190.8, 1147.8, 1089.6, 1147.8, 1089.6, 1040.4, 994.9, 951.9, 909.1, 846.6, 818.0, 722.7, 669.1, 646.7, 534.5, 441.8, 460.3

146. N-{(1E,2Z,4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-méthoxy-3-méthylpent-2-en-1-ylidene}-2-méthylpropan-2-amine



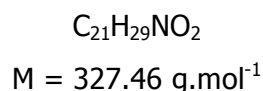
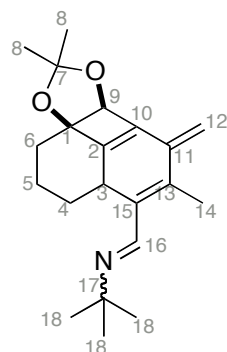
Dans un tube biotage 0.5-2 mL est placé l'aldehyde (16 mg, 0.053 mmol, 1 éq.) dans le PhH (0.6 mL) et le tamis moléculaire 4Å suivi du tBuNH₂ (9 µL, 0.08 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de L'Ar pendant 10 min, puis le mélange est irradié au micro-onde pendant 30 min à 100°C. Le brut est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite pour donner 19 mg de produit

Rdt : quantitatif

Rf : (pentane/Et₂O : 5/5) = 0.38

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm)= 7.87 (d, ³J = 9.2Hz, 1H : H-17), 6.05 (d, ³J = 9.2Hz, 1H : H-16), 5.61 (t, ³J = 3.45Hz, 1H : H-3), 4.81 (s, 1H : H-9), 4.18 (d, ²J = 12.15Hz, 1H : H-12), 4.00 (d, ²J = 12.15Hz, 1H : H-12), 3.24 (s, 3H : H-13), 2.33-1.60 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.91 (s, 3H : H-15), 1.42 (s, 3H : H-8), 1.33 (s, 3H : H-8), 1.11 (s, 9H : H-19)

147 : tert-butyl{[(6bS*,9aR*)-5,8,8-triméthyl-6-méthylène-2,3,3a,6b-tétrahydro-1H,6H-naphto[1',8',2,3,4]cyclobut[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl]méthylène}amine



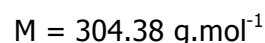
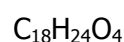
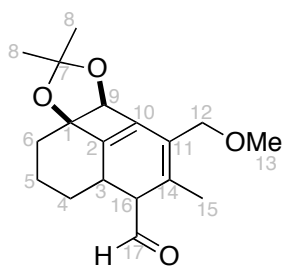
Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé le composé **146** (59 mg, 0.164 mmol, 1 éq) dans le PhH (1.5 mL) et le Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.) est ajouté. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 10 min puis le tube est irradié au micro onde pendant 20 min à 130°C puis 15 min à 150°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée (éluant : pentane/Et₂O : 8/2→ 5/5) pour donner 11 mg du composé **147** et 11 mg du composé **148**.

Rdt = 20%

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 8.42 (s, 1H :H-16), 5.14 (dd, ²J = 12.8Hz, J = 2Hz, 2H :H-12), 5.03 (s, 1H :H-9), 3.68 (t, ³J = 8.4Hz, 1H :H-3), 2.66-1.64 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 2.07 (d, J = 0.8Hz, 3H :H-14), 1.43 (s, 3H :H-8), 1.26 (s, 3H :H-8), 1.23 (s, 9H :H-18)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 156.9 (C-2), 153.4 (C-16), 141.0 (C-11), 137.9 (-15), 136.2 (C-2), 135.6 (C-13), 115.7 (C-7), 107.2 (C-12), 85.5 (C-9), 85.2 (C-1), 85.7 (C-17), 34.3 (C-3), 33.9 (CH₂), 30.3 (C-8), 29.7 (CH₂), 29.7 (C-18), 28.7 (C-8), 23.9 (C-14), 23.9 (CH₂)

148. (6bS*,9aR*)-6-(methoxymethyl)-5,8,8-trimethyl-2,3,3a,6b-tetrahydro-1H,4H-naphtho[1',8',2,3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole-4-carbaldehyde



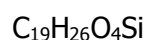
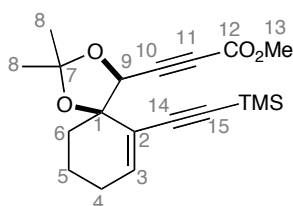
Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé le composé **146** (59 mg, 0.164 mmol, 1 éq) dans le PhH (1.5 mL) et le Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.) est ajouté. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 10 min puis le tube est irradié au micro onde pendant 20 min à 130°C puis 15 min à 150°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée (éluant : pentane/Et₂O : 8/2→ 5/5) pour donner 11 mg du composé **147** et 11 mg du composé **148**.

Rdt = 22%

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm)= 10.15 (s, 1H : H-17), 4.83/4.83 (s, 1H :H-9), 4.18/4.17 (s, 2H :H-12), 3.34 (s, 3H :H-13), 3.15-2.99 (m, 2H : H-3 et H-16), 2.27 (s, 3H :H-15), 2.20-1.59 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.53 (s, 3H :H-8), 1.38 (s, 3H :H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm)= 190.5 (C-17), 149.5 (C-2), 136.8 (C-10 ou C-11), 136.6 (C-10 ou C-11), 130.6 (C-14), 115.4 (C-7), 84.2 (C-9), 79.5 (C-1), 66.9 (C-12), 58.2 (C-13), 46.4 (C-16), 32.7 (CH_2), 27.4 (C-8), 27.1 (C-3), 26.9 (CH_2), 26.5 (C-8), 23.2 (CH_2)

153 : methyl 3-{(4S,5R)-2,2-dimethyl-6-[(trimethylsilyl)ethynyl]-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl}prop-2-ynoate



$$M = 346.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un tube biotage 2-5mL est placé le diol (53 mg, 0.16 mmol, 1 éq) dans la $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3 mL), puis le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.008 mmol, 0.05 éq.), CuI (3 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) et PPh_3 (4 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq.) sont additionnés. Le tube est scellé et le mélange est dégazé par congélation-décongélation dans le N_2 liquide, puis le triméthylsilylacétylène (32 μL , 0.228 mmol, 1.5éq) est additionné. Le tube est irradié au micro-onde pendant 20 min à 100°C. Le mélange est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ Et_2O : 95/5 \rightarrow 8/2) pour donner 39 mg de produit.

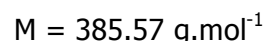
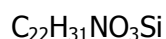
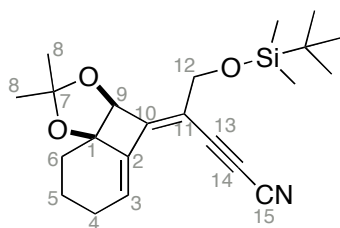
Rdt = 70%

Rf (Pentane/ Et_2O 8/2) : 0.46

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) : 6.67 (t, $^3J = 3.8\text{Hz}$, 1H :H-3), 5.18 (s, 1H :H-9), 3.80(s, 3H :H-13), 2.60-1.76 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.46 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8), 0.23 (s, 9H : TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) :163.7 (C-12), 139.4 (C-2), 132.9 (C-3), 114.4 (C-7), 108.1 (Calcyne), 103.6 (Calcyne), 100.0 (Calcyne), 86.5 (C-1), 83.2 (C-9), 82.2 (C-11), 52.5 (C-13), 29.3 (CH_2), 28.9 (C-8), 28.1 (C-8), 26.5 (CH_2), 19.0 (CH_2), 0.0 (TMS)

155. (4Z)-5-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[(3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]pent-2-yne nitrile



Dans un monocol de 10 mL est placé le composé **78** (238 mg, 0.55 mmol, 1 éq) dans le MeOH (5 mL) et le K_2CO_3 (73 mg, 0.55 mmol, 1 éq) est additionné. Le mélange est agité à TA pendant 30 min et une solution saturée de NH_4Cl est additionné. Le milieu est dilué dans l' Et_2O et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l' Et_2O et placé un bicol de 10mL sec et sous argon et le mélange est placé à -78°C . Puis le *n*-BuLi (1.39 M dans hexane, 0.407 mL, 0.56 mmol, 1.01 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à -78°C et le PhOCN (72 mg, 0.605 mmol, 1.1 éq.) est additionné et l'agitation est poursuivie 30 min à -78°C . Puis le mélange est placé à -40°C pendant 15 min, et on le laisse remonter à TA, puis une solution de NaOH 15% est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x 15% NaOH, 4 x saumure), sechées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner 26 mg de produit désiré.

Rdt = 12%

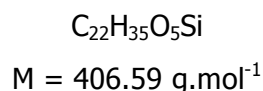
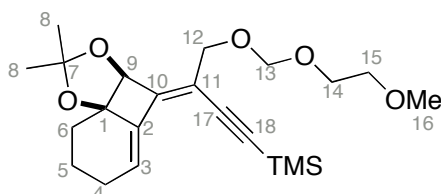
Rf (Pentane/ Et_2O : 95/5) = 0.44

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.42 (t, $^3\text{J} = 3.8\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.32 (d, $^2\text{J} = 12.6\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.28 (d, $^2\text{J} = 12.6\text{Hz}$, 1H :H-12), 2.57-1.77 (m, 6H :H-4, H-5, H-6) , 1.46 (s, 3H :H-8), 1.41 (s, 3H :H-8), 0.91 (s, 9H :tBu TBS), 0.10 (s, 3H : Me TBS), 0.11 (s, 3H :Me TBS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 159.3 (C-10), 137.0 (C-2), 130.0 (C-3), 115.0 (C-7), 112.4 (C-11), 105.5 (C-13 ou C-14 ou C-15), 86.4 (C-1), 83.6 (C-13 ou C-14 ou C-15), 82.1 (C-13 ou C-14 ou C-15), 81.5 (C-9), 60.9 (C-12), 29.4 (CH₂), 29.3 (C-8), 28.7 (C-8), 25.9 (CH₂), 25.8 (tBu TBS), 18.8 (CH₂), 18.4 (Cquat TBS), -5.2 (Me TBS)

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2932.6, 2858.0, 2358.2, 2340.6, 1731.4, 1714.3, 1463.0, 1373.3, 1250.7, 1213.4, 1093.4, 911.6, 834.3, 778.5, 730.6, 668.1

156. (9Z)-9-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-12,12-diméthyl-2,5,7-trioxa-12-silatridec-10-yne



Dans un bicol de 10 mL sec et sous argon est placé le NaH (60% en dispersion dans l'huile minéral, 19 mg, 0.47 mmol, 1.5 éq.) dans le THF (1.5 mL) à 0°C et l'alcool **77** (100 mg, 0.315 mmol, 1 éq.) en solution dans le THF (1.5 mL) est additionné. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min et le MEMCl (59 mg, 0.47 mmol, 1.5 éq.) est ajouté et l'agitation est poursuivie à TA pendant 2 h. Le milieu est hydrolysé par une solution saturée de NH_4Cl et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de silice (éluant : pentane/ Et_2O : 6/4) pour donner 77 mg du composé désiré.

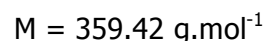
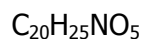
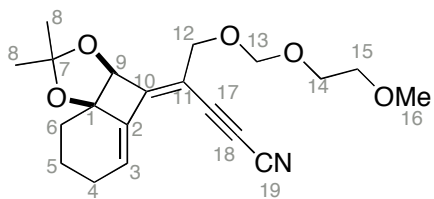
Rdt = 60%

Rf (pentane/ Et_2O : 6/4) = 0.37

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 6.30 (t, $^3\text{J} = 4\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.90 (s, 1H :H-9), 4.76 (s, 2H : H-13), 4.22 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.13 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.73 (m, 2H :H-14 ou H-15), 3.55 (t, $^3\text{J} = 5.6\text{Hz}$, 2H : H-14 ou H-15), 3.38 (s, 3H :H-16), 2.48-1.76 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.46 (s, 3H :H-8), 1.39 (s, 3H :H-8), 0.17 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm): 152.7 (C-10), 138.1 (C-2), 126.7 (C-3), 114.2 (C-11), 114.0 (C-7), 103.2 (C-17 ou C-18), 101.5 (C-17 ou C-18), 94.8 (C-13), 86.4 (C-1), 81.6 (C-9), 71.9 (C-12), 66.9 (C-14 ou C-15), 65.7 (C-14 ou C-15), 59.1 (C-16), 29.4 (CH_2), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.9 (CH_2), 19.1 (CH_2), 0.07 (TMS)

157. (4Z)-4-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]pent-2-yne nitrile



Dans un monocol de 10mL est placé le composé **156** (180 mg, 0.44 mmol, 1 éq) dans le MeOH (5mL) et le K_2CO_3 (59 mg, 0.44 mmol, 1 éq) est additionné. Le mélange est agité à TA pendant 30 min et une solution saturée de NH_4Cl est additionné. Le milieu est dilué dans l' Et_2O et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l' Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), sechées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Dans un bicol de 10mL sec et sous argon est placé l'alcyne dans l' Et_2O (2 mL) et le mélange est placé à -78°C . Puis le *n*-BuLi (1.39 M dans hexane, 0.32 mL, 0.444 mmol, 1.01 éq.) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à -78°C et le PhOCN (58 mg, 0.484 mmol, 1.1 éq.) est additionné et l'agitation est poursuivi 30 min à -78°C . Puis le mélange est placé à -40°C pendant 15 min, et on le laisse remonter à TA, puis une solution de NaOH 15% est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à Et_2O . Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x 15% NaOH, 4 x saumure), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Pentane/ Et_2O : 7/3) pour donner

32 mg du composé désiré

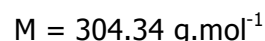
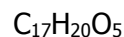
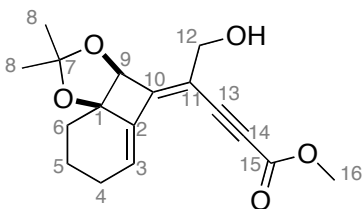
Rdt = 20%

Rf (pentane/ Et_2O : 6/4) = 0.35

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) :6.45 (t, ^3J = 3.6Hz, 1H :H-3), 5.01 (s, 1H :H-9), 4.74 (s, 2H :H-13), 4.26 (d, ^2J =11.8Hz, 1H :H-12), 4.19 (d, ^2J = 11.8Hz, 1H :H-12), 3.63 (m, 2H : H-14 ou H-15), 3.48 (t, ^3J = 5.4Hz, 2H : H-14 ou H-15), 3.30 (s, 3H :H-16), 2.47-1.73 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.37 (s, 3H :H-8), 1.32 (s, 3H :H-8)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm)= 162.2 (C-10), 137.1 (C-2), 131.0 (C-3), 115.3 (C-10), 109.0 (C-7), 105.5 (C-17 ou C-18), 104.3 (C-17 ou C-18), 102.9 (C-19), 95.0 (C-13), 81.8 (C-1), 81.6 (C-9), 71.8 (C-12), 67.2 (C-14 ou C-15), 64.6 (C-14 ou C-15), 59.1 (C-16), 29.3 (CH_2), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 26.2 (CH_2), 18.8 (CH_2)

158. (4Z)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-(6H)-ylidene]-5-hydroxypentyn-2-ynoate de méthyle



Dans un tube biotage est placé l'alcool propargylique **7** (50 mg, 0.166 mmol, 1 éq.) dans le PhH (1 mL) et le tributylstannyl-propynoate de méthyle (90 mg, 0.24 mmol, 1.5 éq) suivi du $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol, 0.1 éq) sont additionnés. Le tube est scellé et on y fait buller de l'argon pendant 10 min, le mélange est ensuite irradié au micro-onde 20 min à 130°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner 30mg du composé désiré.

Rdt = 60%

Rf (Pentane/Et₂O : 6 /4) = 0.25

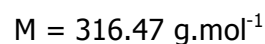
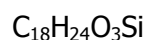
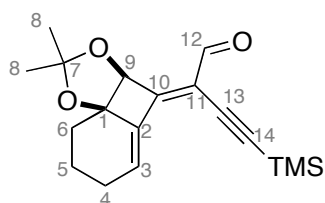
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm):6.44 (t, ³J = 3.8Hz, 1H :H-8), 5.00 (s, 1H :H-9), 4.32 (d, ³J = 6.8Hz, 2H :H-12), 3.79 (s, 3H :H-16), 2.53-1.81 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.50 (s, 3H :H-8), 1.42 (s, 3H :H-8)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) : 156.5 (C-15), 154.4 (C-10), 137.0 (C-2), 129.1 (C-3), 115.2 (C-7), 113.7 (C-11), 86.7 (C-1), 86.4 (C-13 ou C-14), 83.9 (C-13 ou C-14), 81.6 (C-9), 62.5 (C-12), 52.9 (C-16), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.3 (C-8), 26.1 (CH₂), 19.0 (CH₂)

IR (neat) ν (cm⁻¹) : 3390.7 2931.7, 2869.5, 1712.2, 1455.3, 1434.8, 1369.7, 1305.3, 1233.6, 1193.2, 1145.3, 1079.2, 1036.0, 997.9, 8.63.8, 815.0,

MS (GCMS) : (CI⁻, NH₃) : [M]⁻ = 304, (CI⁺, NH₃) : [M+NH₄]⁺ = 322

160. (2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-(6H)-ylidene]-4-(triméthylsilyl)but-3-ynal



Dans un bicol de 25 mL sec et sous Argon est placé le composé **77** (180 mg, 0.565 mmol, 1 éq.) dans le DCM (12.5 mL) et le MnO₂ (486 mg, 5.65 mmol, 10 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 24 h et le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite pour donner 175 mg du composé désiré **160**.

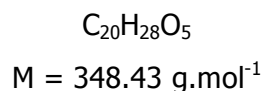
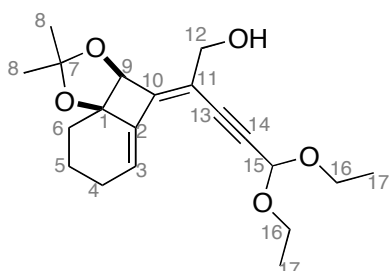
Rdt = 98%

Rf (Pentane/ Et₂O : 6/4) = 0.83

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) : 9.71 (s, 1H : H-12), 6.74 (t, ³J = 4Hz, 1H :H-3), 5.20 (s, 1H :H-9), 2.60-2.52 (m, 1H :H-4), 2.32-2.22 (m, 1H :H-4), 2.09-1.93 (m, 4H : H-5, H-6), 1.50 (s, 3H : H-8), 1.45 (s, 3H :H-8), 0.23 (s, 9H :TMS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) : 187.8 (C-12), 167.5 (C-10), 138.9 (C-2), 135.1 (C-3), 117.1 (C-11), 115.6 (C-7), 105.8(C-13), 97.5 (C-14), 87.4 (C-1), 81.8 (C-9), 29.4 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.3 (C-8), 26.8 (CH₂), 19.0 (CH₂), -0.02 (TMS)

162. (Z)-2-((3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5,5-diéthoxy-pent-3-yn-1-ol



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique (50 mg, 0.16 mmol, 1 éq.) dans la iPr₂NH (3.5 mL) et le Pd(OAc)₂ (2 mg), le CuI (3 mg) et le PPh₃ (4 mg) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazée par étape de congélation-décongélation dans N₂ liquide. L'alcyne est additionné (1.5 éq.) et on fait buller de l'Ar dans le milieu pendant 10 min. Le milieu est irradié au micro-ondes pendant 20 min à 130°C. Le mélange est filtré sur 1 patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le residu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 7/3→ 5:5) pour donner 47 mg de produit sous forme d'une huile jaune

Rdt : 84%

Rf (Pentane/Et₂O :6/4) = 0.2

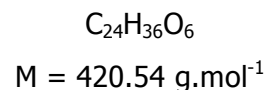
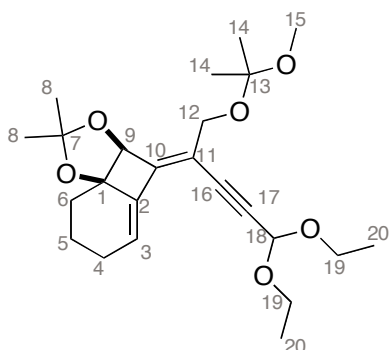
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 6.27 (t, $^3\text{J} = 4$ Hz, 1H : H-3), 5.42 (s, 1H :H-15), 4.97 (s, 1H :H-9), 4.27 (d, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, 2H : H-12), 3.69-3.79 (m, 2H : H-16), 3.54-3.64 (m, 2H : H-16), 1.68-2.48 (m, 7H : H-4, H-5, H-6, OH), 1.5 (s, 3H : H-8), 1.41 (s, 3H : H-8), 1.22 (t, $^3\text{J} = 7.2$ Hz, 6H : H-17)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 151.0 (C-10), 137.2 (C-2), 126.4(C-3), 115.8 (C-7), 114.7 (C-11), 92.0 (C-15), 91.4 (C-13), 86.7 (C-1), 82.4 (C-9), 81.5 (C-14), 63.2 (C-12), 61.2 (C-16), 61.1 (C-16), 29.5 (C-4), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-6), 19.0 (C-5), 15.2 (C-17).

IR (neat) ν (cm^{-1}) : 3473 (free OH), 2978, 2935, 1454, 1370, 1326, 1254, 1233, 1193, 1147, 1090, 1041

HRMS (ESI 120eV) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.1829, found 371.18222 (Diff.: 1.82ppm).

163. (3aS*,4Z, 8aR*)-4-{4,4-diethoxy-1-[(1-methoxy-1-methylethoxy)methyl]but-2-yn-1-ylidene}-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole



Dans un bicol de 10 mL sec et sous argon est placé le composé **162** (90 mg, 0.258 mmol, 1 éq.) dans le DCM (2 mL) et le mélange est placé à 0°C. Le PPTS (0.2 mg, 0.77 μmol , 0.003 éq.) suivi du 2-méthoxypropène (30 μL , 0.31 mmol, 1.3 éq.) sont additionnés puis le mélange est agité à TA pendant 2 h. Une solution saturée de NaCl est additionnée et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H_2O , 1 x saumure), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 96 mg de produit pur.

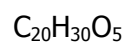
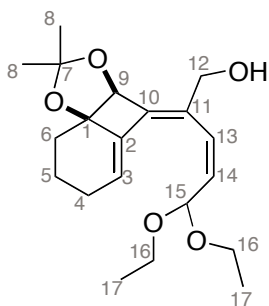
Rdt = 88%

Rf (pentane/ Et_2O : 7 /3)= 0.6

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) = 6.34 (t, $^3\text{J} = 3.2\text{Hz}$, 1H : H-3), 5.43 (s, 1H : H-18), 4.93 (s, 1H :H-9), 4.11 (d, $^2\text{J} = 11.4\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.03 (d, $^2\text{J} = 11.4\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.81-

3.70 (m, 2H : H-19), 3.65-3.55 (m, 2H : H-19), 3.27 (s, 3H :H-15), 2.48-1.81 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.47 (s, 3H :H-8), 1.41 (s, 3H :H-8), 1.38 (s, 6H :H-14), 1.22 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6H : H-20)

164. (2Z,3Z)-2-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,5-diéthoxypent-3-en-1-ol



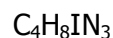
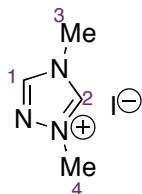
$$M = 350.45 \text{ g.mol}^{-1}$$

A une solution de $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (123 mg, 0.49 mmol, 1 éq) dans de l'EtOH (1.3 mL) à température ambiante sous argon est ajoutée une solution de $NaBH_4$ (18 mg, 0.49 mmol, 1 éq) dans de l'EtOH (0.4 mL). La solution bleu-vert devient noire, et on observe un dégagement gazeux. Après 1 h d'agitation sous H_2 , une solution de triène **162** (170 mg, 0.49 mmol, 1 éq) et d'éthylènediamine (119 μ L, 1.47 mmol, 3,5 éq) dans de l'EtOH (1 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Après 16 h d'agitation sous H_2 , la solution est filtrée sur un patch de silice, rincée avec de l'Et₂O, puis concentrée 156 mg de produit sont ainsi obtenus sous la forme d'une huile brune.

Rdt = 91%

Rf (pentane/ Et₂O : 6/4) = 0.19

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 6.24 (d, $^3J = 12.15$ Hz, 1H :H-13), 5.96 (t, $^3J = 3.9$ Hz, 1H :H-3), 5.58 (dd, $^3J = 12.15$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H :H-14), 5.39 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H :H-15), 4.98 (s, 1H :H-9), 4.38 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 2H :H-12), 3.77-3.45 (m, 4H :H-16), 3.08 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 1H :OH), 2.46-1.79 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8), 1.26-1.14 (m, 6H :H-17)

170. Iodure de 1,4-diméthyl-4H-1,2,4-triazolium

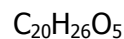
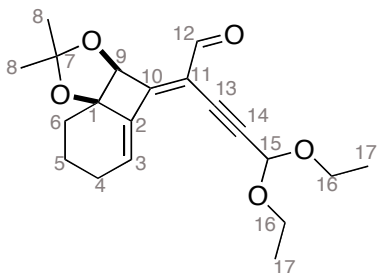
M = 225.03 g.mol⁻¹

Dans un tube biotage 0.5-2mL est placé le methyltriazole (100 mg, 1.20 mmol, 1 éq) dans le DCM (0.35 mL), et l'EtOH (0.5 mL) suivi du MeI (0.5 mL) sont additionnés. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20 min à 150°C. Le brut est concentré sous pression réduite pour donner 170 mg d'un solide brun.

Rdt = 63%

RMN ¹H (DMSO d₆, 400MHz) δ (ppm)= 10.07 (s, 1H : H-1 ou H-2), 9.16 (s, 1H : H-1 ou H-2), 4.11 (s, 3H :H-3 ou H-4), 3.94 (s, 3H :H-3 ou H-4)

Analyse conforme à la description dans *Org. Lett.* **2010**, 12 (13), 3002-3005

171. (2Z)-2-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,5-diéthoxy-pent-3-ynal

M = 346.42 g.mol⁻¹

Dans un bicol de 25 mL sec et sous argon est placé le composé **162** (100 mg, 0.287 mmol, 1 éq.) dans le DCM (6 mL) et le MnO₂ (246 mg, 2.87 mmol, 10 éq.) est ajouté en une fois. Le mélange est agité à TA pendant 8h. Le mélange est filtré sur un patch de célite pour donner 97 mg de produit pur.

Rdt = 98%

Rf (Pentane/Et₂O : 6/4) = 0.57

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 9.71 (s, 1H :H-12), 6.77 (t, $^3\text{J} = 4\text{Hz}$, 1H :H-3), 5.45 (s, 1H :H-15), 5.19 (s, 1H :H-9), 3.84-3.68 (m, 2H :H-16), 3.67-3.55 (m, 2H :H-16), 2.62-1.77 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.47 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8), 1.22 (t, $^3\text{J} = 7.2\text{Hz}$, 6H :H-17)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) : 187.4 (C-12), 168.0 (C-10), 138.5 (C-2), 135.7 (C-3), 116.0 (C-11), 115.6 (C-7), 111.9 (C-13), 94.3 (C-14), 91.9 (C-15), 87.3 (C-1), 81.7 (C-9), 61.3 (C-16), 61.2 (C-16), 29.3 (CH_2), 28.9 (C-8), 28.2 (C-8), 26.8 (CH_2), 18.9 (CH_2), 15.2 (C-17)

IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) : 2926.2, 2360.2, 2341.2, 1731.5, 1438.5, 1371.3, 1259.3, 1198.4, 1090.3, 1049.3, 909.2, 861.7, 802.7, 728.6, 669.0, 647.0

MS (GCMS) : (Cl^- , NH_3) $[\text{M}] = 346$, (Cl^+ , NH_3) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 364$

172 :

Dans un monocol de 10 mL est placé le composé **171** (65 mg, 0.188 mmol, 1 éq.) dans un mélange 83/17 tBuOH/ H_2O (1 mL tBuOH et 0.2 mL H_2O). Le milieu est placé à 0°C et le 2-méthylbut-2-ène (0.12 mL, 1.13 mmol, 6 éq.), le NaH_2PO_4 (78 mg, 0.565 mmol, 3.01 éq.) et enfin le NaClO_2 (90 mg, 0.563 mmol, 3 éq) sont additionnés. Le mélange est agité à TA pendant 6h. Une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée puis le mélange est extrait trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans la DMF (1.5 mL) et placé dans un bicol de 10 mL sec et sous argon. Le mélange est placé à 0°C et le MeI (42 μL , 0.288 mmol, 1.5 éq.) suivi du K_2CO_3 (92 mg, 0.288 mmol, 1.5 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à TA pendant 2h30. Une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ est ajoutée ainsi qu'une solution saturée de NH_4Cl puis le milieu est dilué dans le DCM. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/ AcOEt : 9/1 \rightarrow 8/2) pour donner 72 mg de produit sous forme d'une huile brune.

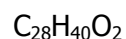
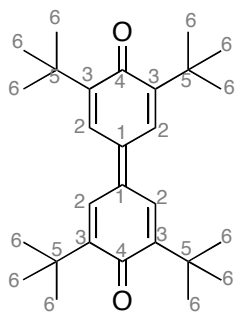
Rf (pentane/AcOEt : 9/1) = 0.27

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) = 5.38 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.37 (d, $\text{J}=2.4\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.20 (d, $\text{J}=14.8$, 1H), 1.92-1.60 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.23 (t, $\text{J}= 7.2$, 6H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm)= 162.9 (Cquat), 114.7 (Cquat), 113.1 (Cquat), 92.2 (Cquat), 91.8 (CH), 88.1 (Cquat), 81.9 (CH), 62.3 (Cquat), 61.3 (CH_2), 61.2 (CH_2), 57.4

(CH), 52.7 (CH₃), 29.5 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.0 (CH₃), 25.2 (CH₂), 15.9 (CH₂), 15.2 (CH₃), 15.3 (CH₃),

173. 4-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-ylidene]-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-2,5-Cyclohexadien-1-one



$$M = 408.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Dans un bicol de 25 mL sec et sous Ar est placé le phénol (206 mg, 1 mmol, 1 éq.) dans le DCM (10 mL), et le MnO₂ (89 mg, 1 mmol, 1 éq.) suivi du TFA (1.48 mL, 10 mmol, 10 éq.) sont additionnés et le mélange est agité à TA pendant 1 nuit. Le mélange est dilué dans le DCM suivi de H₂O. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée trois fois à l'eau distillée puis séchée sur Na₂SO₄, filtré et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 98/2) pour donner 120 mg d'un solide rouge.

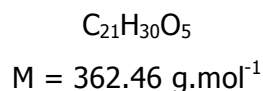
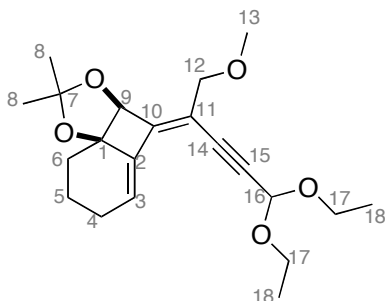
Rdt = 59%

Rf (pentane/Et₂O : 98/2) = 0.5

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) = 7.71 (s, 4H : H-2), 1.37 (s, 36H : H-6)

Analyse conforme à la description dans *Synthesis* **2010**, (7), 1083-1090

175. (3a*S**,4*Z*,8a*R**)-4-[4,4-diethoxy-1-(methoxymethyl)but-2-yn-1-ylidene]-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3a*H*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxole



Dans un tube biotage 2-5mL est placé l'alcool propargylique **8** (84 mg, 0.267 mmol, 1 éq.) , dans l'*i*Pr₂NH (5mL) et le Pd(OAc)₂ (4mg), le CuI (6mg) et PPh₃ (8mg) sont additionnés. Le tube est scellé puis dégazé par congélation-décongélation dans l'azote liquide. L'alcyne (80μL, 2éq.) est additionné et le tube est irradié au micro-onde 30min à 100°C. Le brut est filtré sur un patch de célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/Et₂O : 95/5 → 9/1) pour donner 89 mg de produit sous forme d'huile brune.

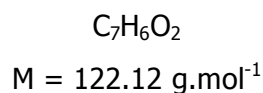
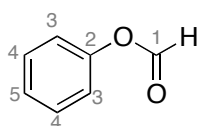
Rdt = 92%

Rf (pentane/Et₂O : 8/2) = 0.19

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 6.37 (t, ³J = 3.75, 1H :H-3), 5.46 (s, 1H : H-16), 4.92 (s, 1H :H-9), 4.15 (d, ²J = 11.85Hz, 1H :H-12), 4.01 (d, ²J = 11.85Hz, 1H :H-12), 3.84-3.53 (m, 4H :H-17), 3.38 (s, 3H :H-13), 2.52-1.78 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.49 (s, 3H :H-8), 1.43 (s, 3H :H-8), 1.24 (t, ³J = 7.05Hz, 6H :H-18)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) : 153.1 (C-10), 137.8 (C-2), 127.1 (C-3), 114.5 (C-7), 113.3 (C-11), 92.1 (C-16), 90.9 (C-14 ou C-15), 86.4 (C-1), 83.3 (C-14 ou C-15), 81.6 (C-9), 70.8 (C-12), 61.1 (C-17), 58.3 (C-13), 29.5 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.9 (CH₂), 19.1 (CH₂), 15.3 (C-18), 15.2 (C-18)

177. Formiate de phenyle



Dans un bicol de 25mL est placé l'anhydride acétique (7.5 mL) à 0°C, puis l'acide formique (3.8 mL) est additionné. Le mélange est agité pendant 10 min puis le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 1h, puis laissé redescendre à TA. Le phénol (940 mg, 10 mmol, 1 éq.) suivi du NaHCO₃ (1.7 g, 20 mmol, 2 éq.) sont additionnés, et l'agitation est poursuivie à TA pendant 4-5h. Le mélange est dilué dans le DCM et H₂O. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques sont combinées, lavées (3 x H₂O, 1 x saumure), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de silice (éluant Pentane/AcOEt : 95/5) pour donner 980 mg d'un liquide incolore

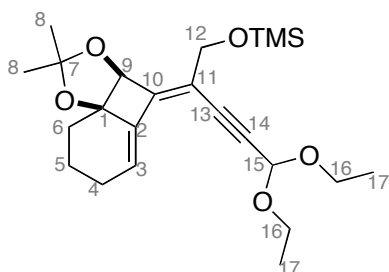
Rdt = 80%

Rf (Pentane/AcOEt : 95/5) = 0.69

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 8.32 (s, 1H : H-1), 7.41 (t, ³J = 7.5Hz, 2H :H-4), 7.28 (t, ³J = 7.5Hz, 1H :H-5), 8.14 (d, ³J = 8.1Hz, 2H :H-3)

Analyse conforme à la description dans *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (2-3), 475-482

178. ((2Z)-2-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidène]-5,5-diéthoxy-pent-3-yn-1-yl)oxy(triméthyl)silane



C₂₃H₃₆O₅Si
M = 420.61 g.mol⁻¹

Dans un tube biotage 0.5-2 mL est placé le composé **162** (70 mg, 0.201 mmol, 1 éq.), dans le PhMe (0.5mL) et le TMSCN (54 µL, 0.402 mmol, 2 éq.) suivi du PdCl₂ (1.5 mg, 0.00804 mmol, 0.04 éq.) et de la pyridine (1.3 µL, 0.01608 mmol, 0.08 éq.) sont additionnés. Le mélange est irradié au micro-onde pendant 20min à 130°C et le brut est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 8/2) pour donner 83 mg d'huile brune.

Rdt = 98%

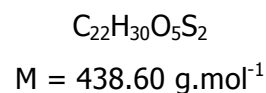
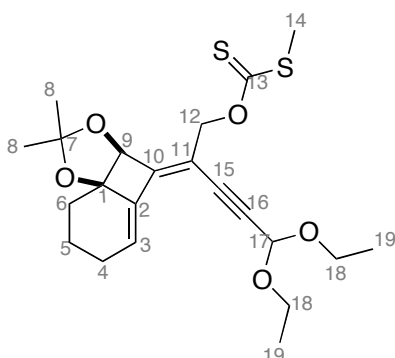
Rf (Pentane/Et₂O : 6/4) = 0.88

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm)= 6.31 (t, $^3\text{J} = 3.6\text{Hz}$, 1H :H-3), 5.43 (s, 1H : H-15), 4.91 (s, 1H :H-9), 4.30 (d, $^2\text{J} = 12.4\text{ Hz}$, 1H :H-12), 4.19 (d, $^2\text{J} = 12.4\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.81-3.70 (m, 2H :H-16), 3.65-3.54 (m, 2H :H-16), 2.48-1.78 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.46 (s, 3H :H-8), 1.40 (s, 3H :H-8), 1.22 (t, $^3\text{J} = 7.2\text{Hz}$, 6H :H-17), 0.14 (s, 9H :TMS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm)= 151.1 (C-10), 138.1 (C-2), 126.4 (C-3), 115.7 (C-11), 114.2 (C-7), 92.1 (C-15), 91.1 (C-13 ou C-14), 86.4 (C-1), 83.5 (C-13 ou C-15), 81.6 (C-9), 61.7 (C-12), 61.0 (C-16), 61.0 (C-16), 29.5 (CH_2), 28.8 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (CH_2), 19.1 (CH_2), -0.27 (TMS)

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2936.3, 2870.3, 2359.7, 2341.6, 1723.2, 1658.0, 1436.4, 1369.4, 1354.2, 1327.2, 1250.2, 1149.6, 1147.4, 1092.4, 1042.1, 998.6, 842.9, 750.5

179. O-{(2Z)-2-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,5-diéthoxypent-3-yn-1-yl} S-méthyl dithiocarbonate



Dans un bicol de 10mL sec et sous argon est placé le NaH 60% (14 mg, 0.36 mmol, 2.5 équ.) et l'imidazole (0.5 mg, 0.00718 mmol, 0.05 équ.) dans le THF (1 mL). Le mélange est placé à 0°C et le composé **162** (50 mg, 0.144 mmol, 1 équ.) en solution dans le THF (1.5 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à TA pendant 30 min puis le CS_2 (22 μL , 0.36 mmol, 2.5 équ.) est additionné et après 30min d'agitation MeI (23 μL , 0.36 mmol, 2.5 équ.) est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 1h à TA. Le mélange est hydrolysé avec une solution saturée de NH_4Cl . Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées à la saumure, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur un patch de silice (éluant : Pentane/AcOEt : 9/1) pour donner 51 mg d'une huile orange.

Rdt = 81%

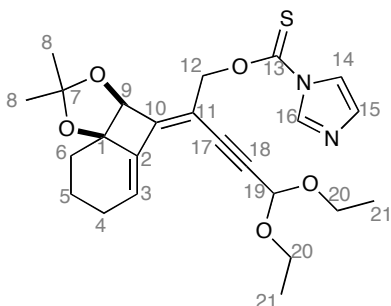
Rf (pentane/AcOEt : 9/1) = 0.37

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 6.39 (t, ³J = 3.6Hz, 1H :H-3), 5.42 (s, 1H :H-17), 5.31 (d, ²J = 12.3Hz, 1H :-H-12), 5.08 (d, ²J = 12.3Hz, 1H :H-12), 4.95 (s, 1H :H-9), 3.83-3.67 (m, 2H :H-18), 3.67-3.52 (m, 2H :H-18), 2.56 (s, 3H :H-14), 2.49-1.45 (m, 6H :H-4, H-5, H-6), 1.48 (s, 3H :H-8), 1.41 (s, 3H :H-8), 1.23 (t, ³J = 7.2Hz, 6H :H-19)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm): 215.3 (C-13), 155.3 (C-10), 137.5 (C-2), 128.4 (C-3), 114.8 (C-7), 109.6 (C-11), 91.9 (C-17), 91.2 (C-15 ou C-16), 86.3 (C-15 ou C-16), 82.4 (C-1), 81.6 (C-9), 71.3 (C-12), 61.2 (C-18), 61.1 (C-18), 29.4 (CH₂), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.0 (CH₂), 19.1 (C-14), 15.2 (C-19), 15.2(C-19)

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2927.3, 2360.0, 2341.5, 1716.4, 1654.5, 1455.7, 1369.4, 1325.2, 1201.9, 1147.5, 1091.6, 1059.3, 999.4, 906.7, 860.3, 730.8, 669.0, 648.5

180. O-{(2Z)-2-[(3aS,8aR)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,5-diéthoxypent-3-yn-1-yl} 1H-imidazole-1-carbothioate



C₂₄H₃₀N₂O₅S
M = 458.57 g.mol⁻¹

Dans un bicol de 10mL sec et sous Ar est placé le composé **162** (75 mg, 0.215 mmol, 1 éq) dans le DCM (5 mL) et le thiocarbonyldiimidazole (128 mg, 0.645 mmol, 3 éq.) suivi du DMAP (9 mg, 0.072 mmol, 0.3 éq.) sont ajoutés. Le mélange est agité à TA pendant une nuit. Le brut est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 7/3) pour donner 29 mg du composé désiré sous forme d'une huile brune.

Rdt = 30%

Rf (pentane/Et₂O : 6/4)= 0.43

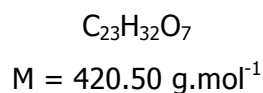
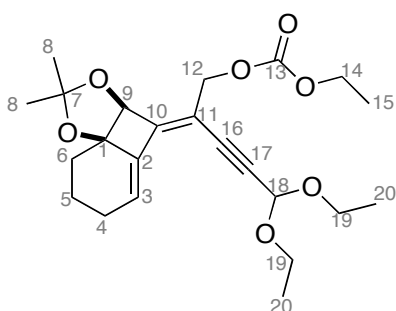
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) : 8.15 (s, 1H :H-14), 7.40 (t, J = 1.5Hz, 1H :H-14), 7.08 (d, J = 1.5Hz, 1H :H-15), 6.13 (t, ³J = 3.45Hz, 1H :H-3), 5.37 (s, 1H :H-19), 5.03 (d, ²J = 5.4Hz, 1H :H-12), 5.00 (d, ²J = 5.4Hz, 1H :H-12), 4.91 (s, 1H :H-9), 3.78-3.53 (m, 4H :H-

20), 2.43-1.76 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.37 (s, 3H :H-8), 1.35 (s, 3H :H-8), 1.25-1.16 (m, 6H :H-21)

IR (neat) ν (cm⁻¹)= 2978.4, 2933.7, 2360.5, 1697.8, 1444.1, 1370.5, 1326.4, 1264.9, 1212.8, 1150.8, 1094.7, 1046.8, 1004.0, 880.5, 858.5

MS (GCMS) (Cl⁻, NH₃) : [M]⁻ = 458

184. (2Z)-2-[(3aS,8aR)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5,5-diethoxypent-3-yn-1-yl ethyl carbonate



Dans un bicol de 10mL sec et sous Ar est placé l'alcool **162** (125 mg, 0.36 mmol, 1 éq.) dans le THF (1 mL). Le mélange est placé à -78°C et le *n*-BuLi (1.27 M, 0.34 mL, 0.432 mmol, 1.2 éq.) est additionné goutte à goutte et l'agitation est poursuivie à -78°C pendant 30 min. Puis le chloroformiate d'éthyle est additionné goutte à goutte à la même température puis l'agitation est poursuivie à 0°C pendant 2 h. Le mélange est hydrolysé par une solution saturée de NH₄Cl. Les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est filtré sur 1 patch de silice (éluant : Pentane/Et₂O : 9/1) pour donner 80 mg de produit sous forme d'une huile.

Rdt = 50%

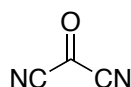
Rf (pentane/Et₂O : 75/25) = 0.58

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm): 6.37 (t, ³J = 4Hz, 1H :H-3), 5.42 (s, 1H :H-18), 4.97 (s, 1H :H-9), 4.87 (d, ²J = 12.4Hz, 1H :H-12), 4.63 (d, ²J =12.4Hz, 1H : H-12), 4.26-4.16 (m, 2H : H-14), 3.82-3.67 (m, 2H : H-19), 3.65-3.54 (m, 2H : H-19), 2.50-1.72 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.55 (s, 3H : H-8), 1.47 (s, 3H : H-8), 1.31 (t, ³J = 6.8Hz, 3H : H-15), 1.23 (t, ³J = 7.2Hz, 6H : H-20)

IR (DCM) ν (cm⁻¹)= 2935.3, 1747.2, 1455.3, 1378.6, 1250.0, 1201.5, 1147.7, 1045.7, 998.3, 901.8, 872.6, 789.1

MS (GCMS) (Cl⁺, NH₃) [M+NH₄]⁺ = 438

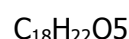
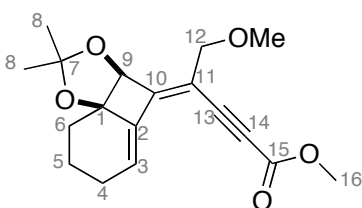
187. Dicyanocarbone



$$M = 80.04 \text{ g.mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 10 mL est placé le TCNE (500 mg, 3.90 mmol, 1 éq.) est placé dans l'ACN (3 mL). Le mélange est placé à 0°C et une solution aqueuse de H₂O₂ à 30% (0.44 mL) est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité à TA pendant 30 min et de l'eau glacé est ajouté au milieu. Un précipité se forme immédiatement, celui-ci est récupéré par filtration sous pression réduite. Le précipité est lavé à l'eau et séché sous pression réduite. Le solide obtenu est dissous dans l'Et₂O (25 mL) puis la solution est placée à 0°C. Le Me₂S (345 μ L, 4.68 mmol, 1.2 éq.) est additionné et l'agitation est poursuivie à 0°C pendant une heure. Le mélange est filtré sous pression réduite puis dilué dans 12.9 mL dans Et₂O pour donner 28 mL une solution de dicyanocarbone \approx 1M dans l'Et₂O.

192. (4Z)-4-[(3aS*,8aR*)-2,2-diméthyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-(6H)-ylidène]-5-méthoxy-pentyn-2-ynoate de méthyle



$$M = 318.36 \text{ g.mol}^{-1}$$

Dans un monocol de 10mL est placé l'alcyne silylé **84** (60 mg, 0.18 mmol, 1 éq.) dans le MeOH (2.5 mL) et le K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 30 min puis 1 solution saturée de NH₄Cl est ajoutée. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à Et₂O. Les phases organiques sont combinées, lavées (2 x H₂O, 1 x saumure), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est placé dans le THF (2.5 mL) dans un bicol de 10mL sec et sous Ar. Le mélange est placé à -78°C et le *n*-BuLi (1.27 M, 0.15 mL, 0.189 mmol, 1.05 éq.). Après 30

min, d'agitation à -78°C , le chloroformate de méthyle ($15\ \mu\text{L}$, $0.196\ \text{mmol}$, $1.09\ \text{éq.}$) est additionné et l'agitation est poursuivie pendant 1h30 puis 1h à TA. Une solution saturée de NaHCO_3 est ajoutée et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt. Les phases organiques sont combinées, lavées ($2\ \times\ \text{H}_2\text{O}$, $1\ \times\ \text{saumure}$), séchée sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant Pentane/ Et_2O : $9/1 \rightarrow 7/3$) pour donner $35\ \text{mg}$ de produit

Rdt = 61%

Rf (pentane/ Et_2O : $9/1$) = 0.16

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) : 6.51 (t, $^3\text{J} = 3.6\text{Hz}$, 1H :H-3), 4.94 (s, 1H :H-9), 4.17 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 4.04 (d, $^2\text{J} = 12\text{Hz}$, 1H :H-12), 3.80 (s, 3H :H-13 ou H-16), 3.39 (s, 3H :H-13 ou H-16), 2.59-1.77 (m, 6H : H-4, H-5, H-6), 1.49 (s, 3H :H-8), 1.44 (s, 3H :H-8)

Publications et communications

Publication

Charpenay M., Boudhar A., Siby A., Schigand S., Blond G., Suffert J.,
« New Palladium catalyzed cascades: 4-exo-dig cyclocarbopalladation reaction followed
by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross-coupling »
Adv. Synth. Catal. **2011**, 353 (17), 3151-3156

Communications orales

Mélanie CHARPENAY, Aicha BOUDHAR, Acetou SIBY, Sophie SCHIGAND, Gaëlle BLOND, Jean SUFFERT

"A new palladium catalysed reaction: 4-exo-dig cyclocarbopalladation followed by Sonogashira cross coupling"

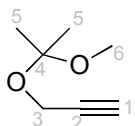
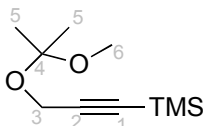
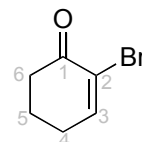
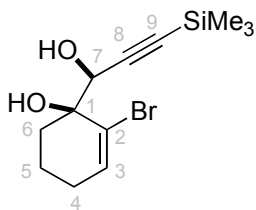
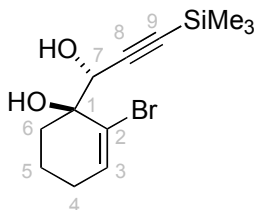
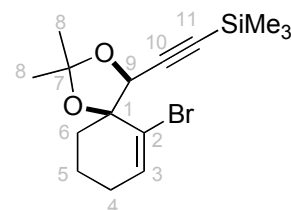
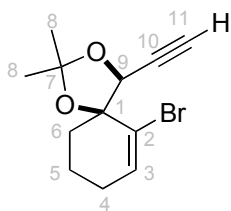
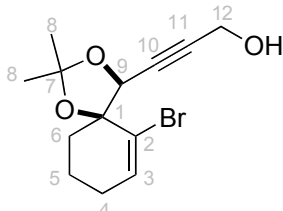
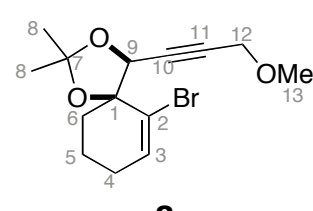
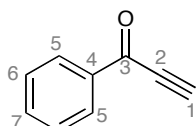
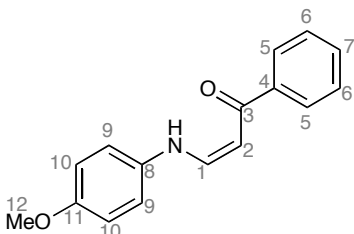
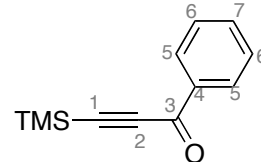
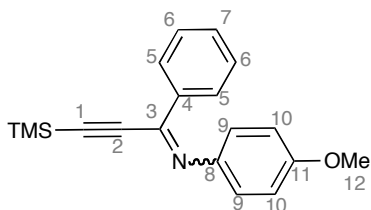
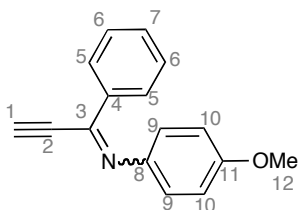
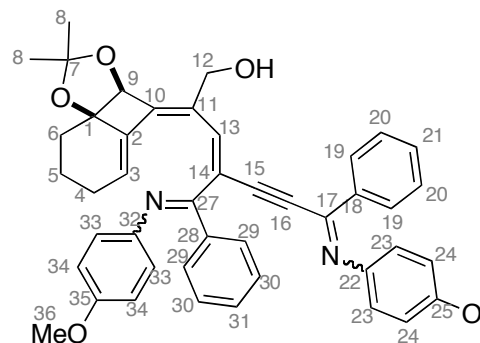
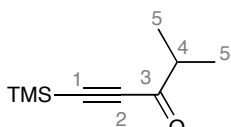
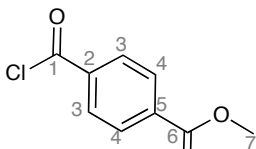
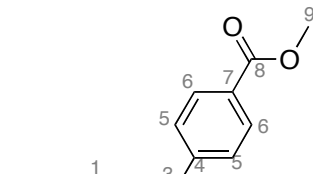
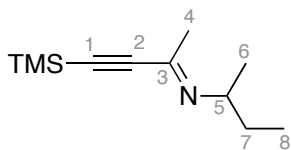
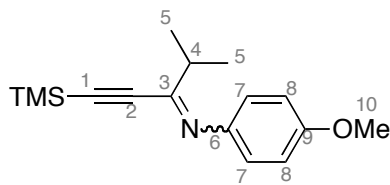
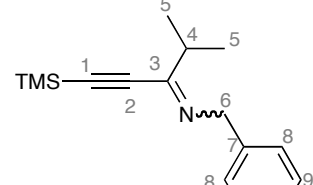
Journées Campus d'Ilkirch (Ilkirch, France), Avril 2011

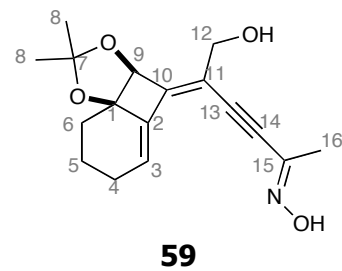
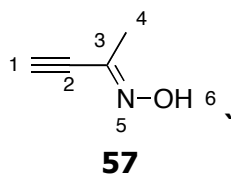
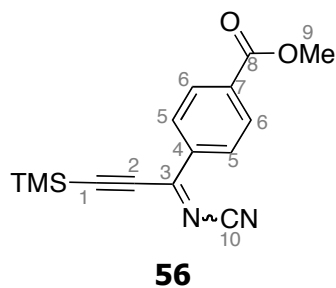
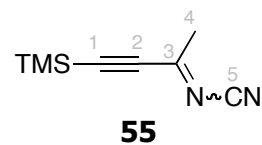
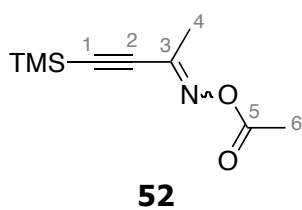
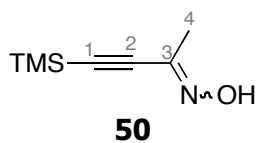
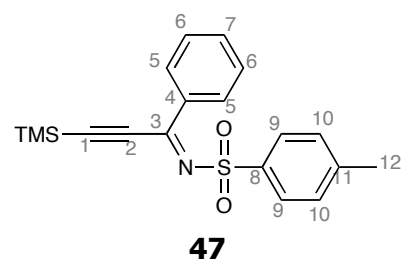
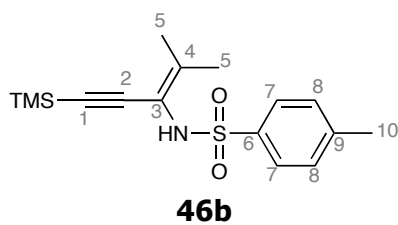
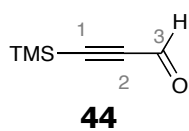
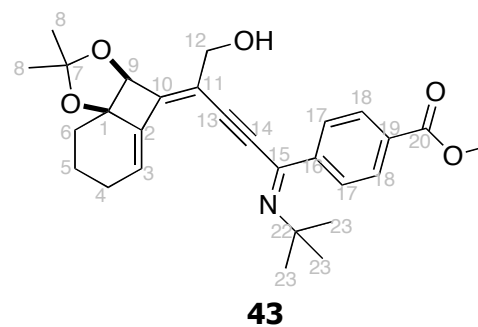
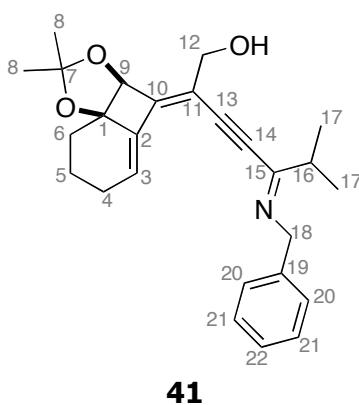
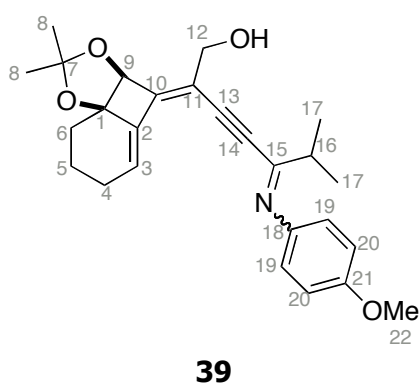
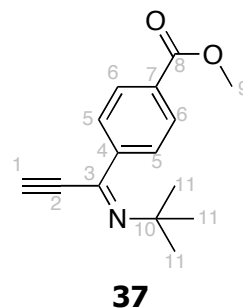
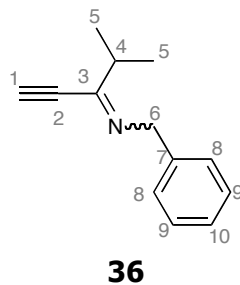
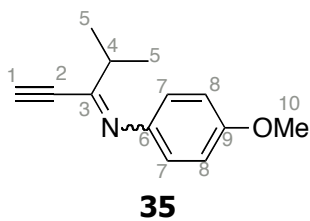
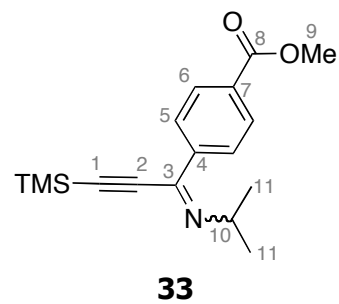
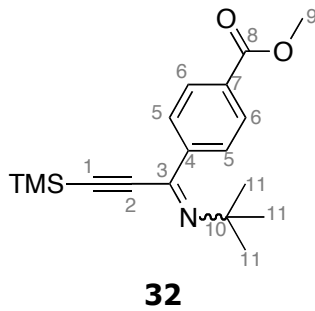
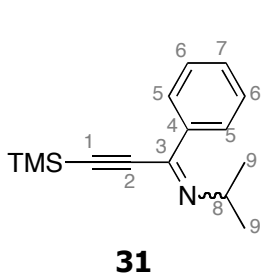
Prix de la meilleure communication orale

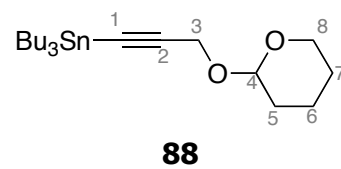
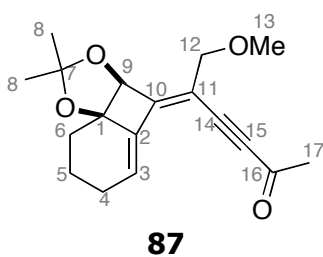
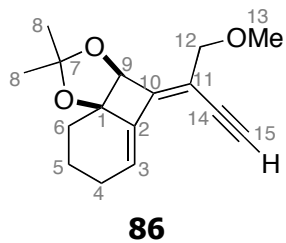
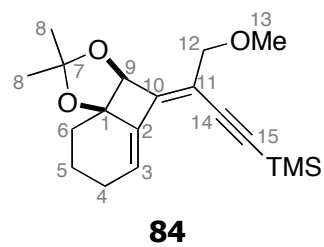
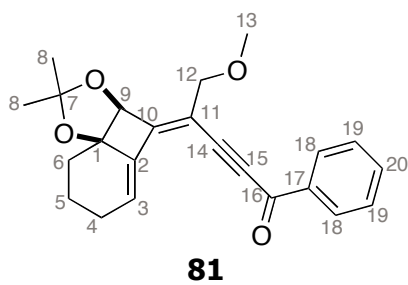
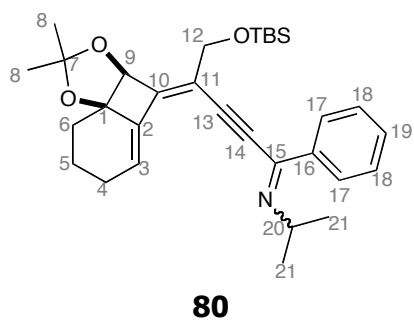
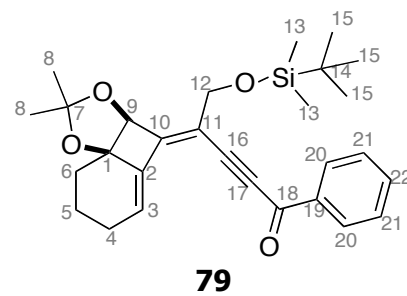
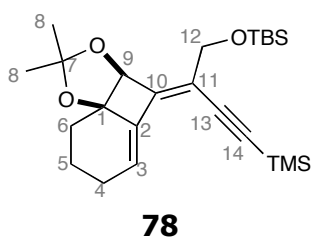
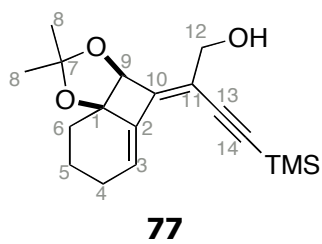
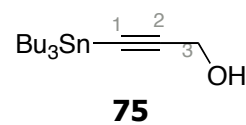
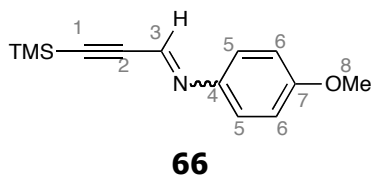
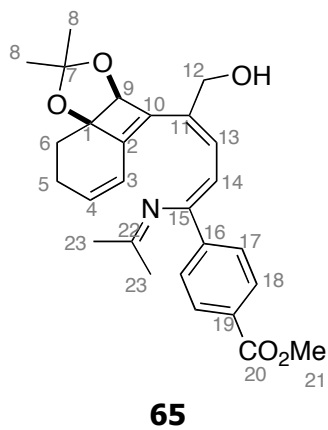
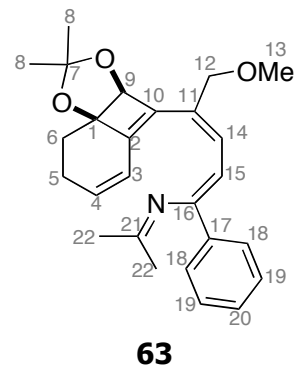
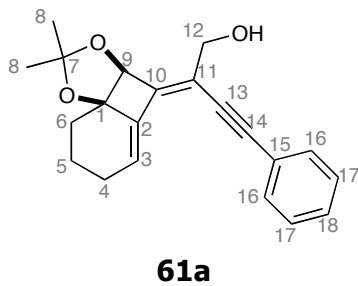
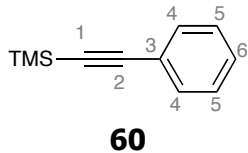
Acetou SIBY, Gaëlle BLOND, Jean SUFFERT

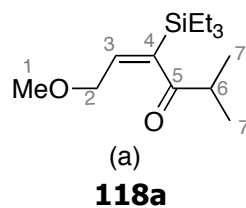
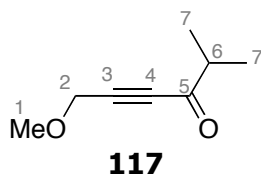
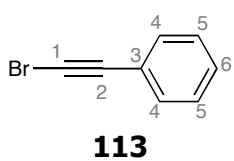
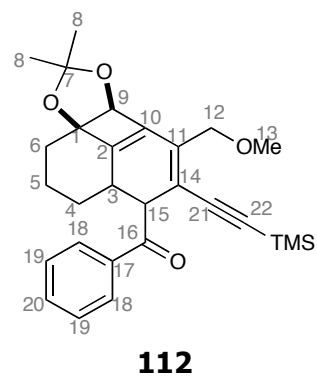
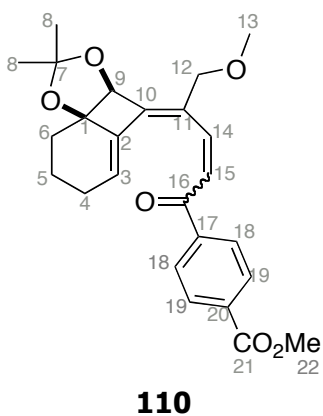
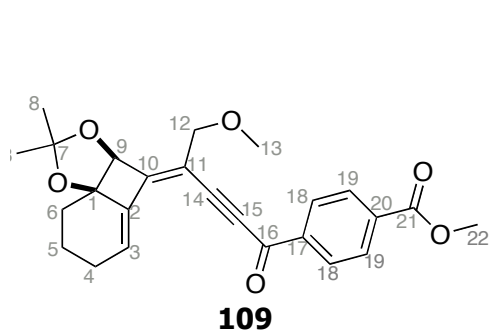
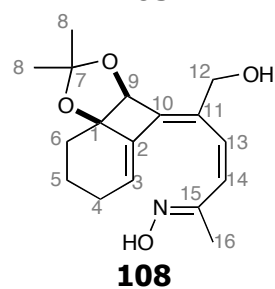
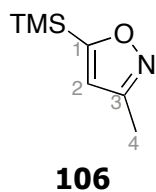
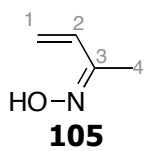
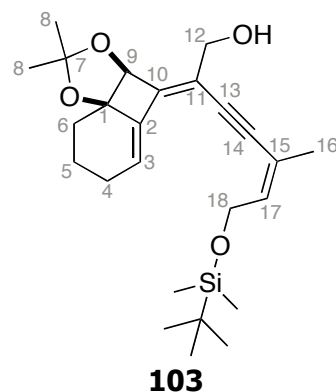
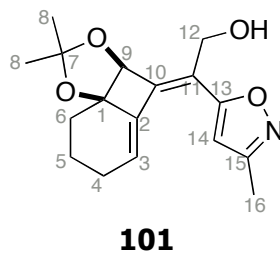
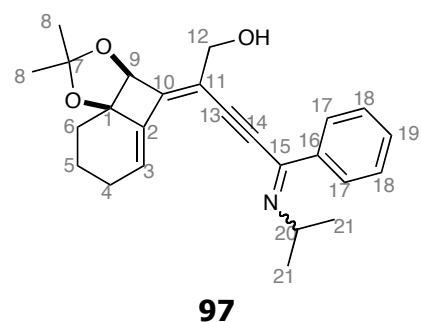
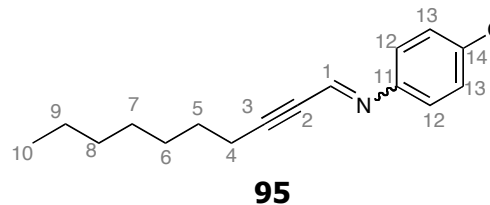
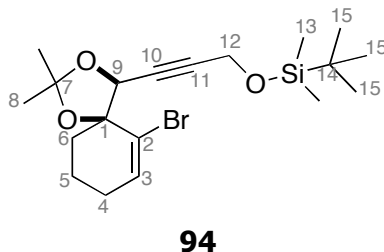
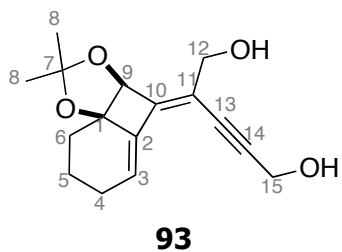
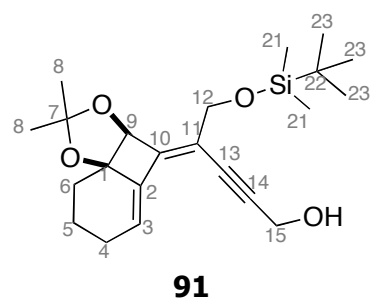
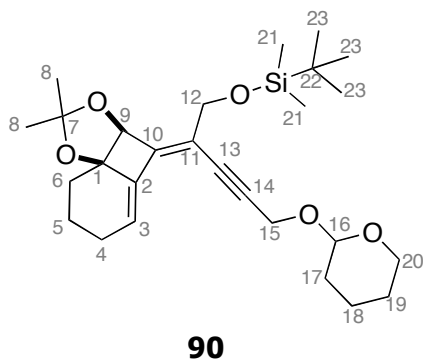
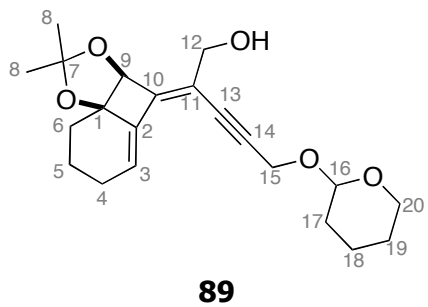
"Strategies for the synthesis of azafenestradienes and azacyclooctatrienes"

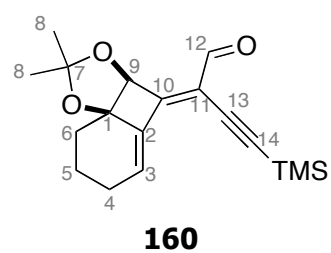
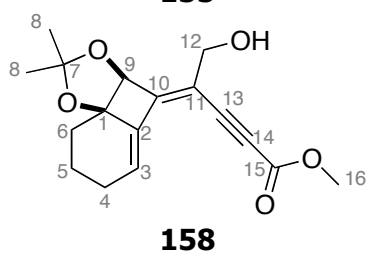
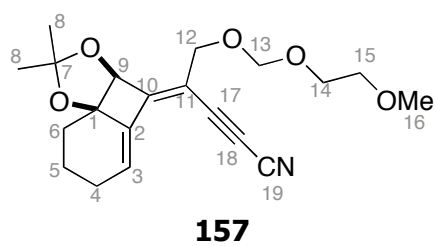
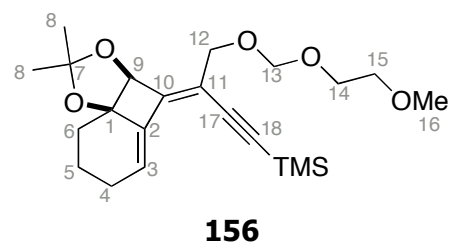
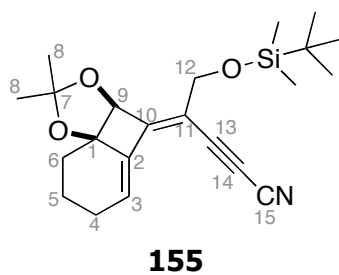
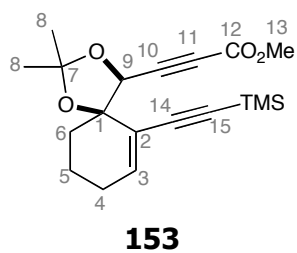
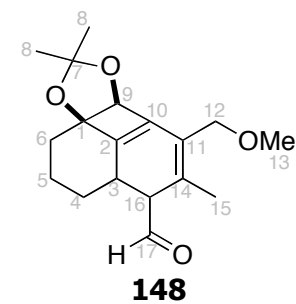
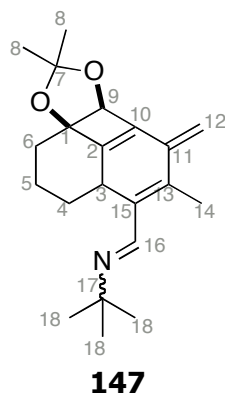
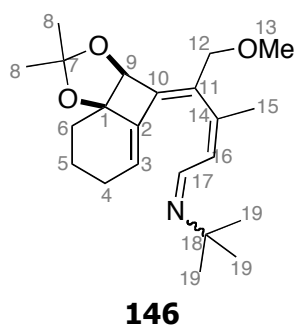
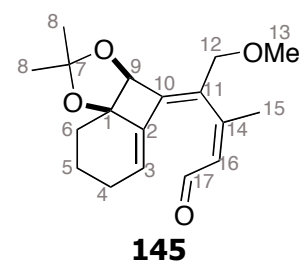
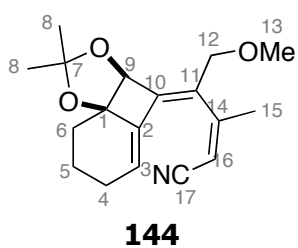
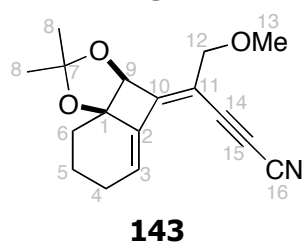
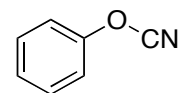
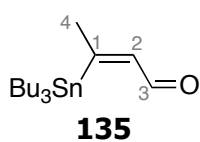
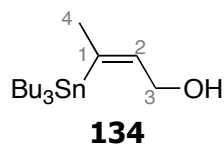
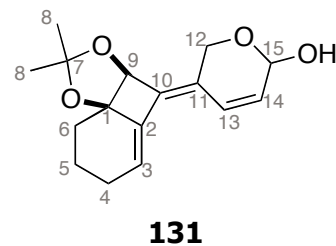
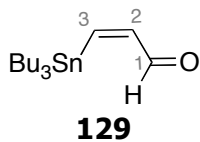
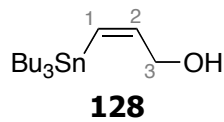
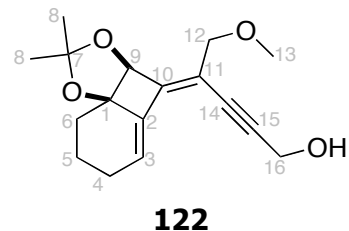
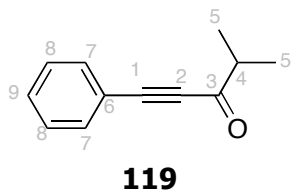
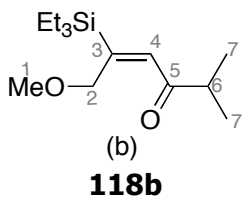
YoungChem 2011, 9th international congress of young chemist
(Cracovie, Pologne) 12-16 Octobre 2011

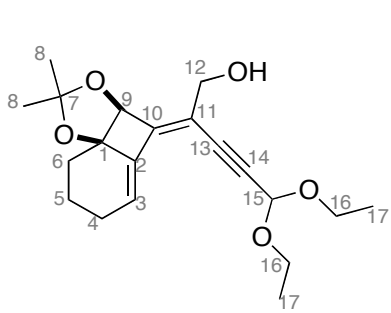
**1****2****3****4a****4b****5****6****7****8****9****10****11****12****13****14****19****17****20****24****28****29**



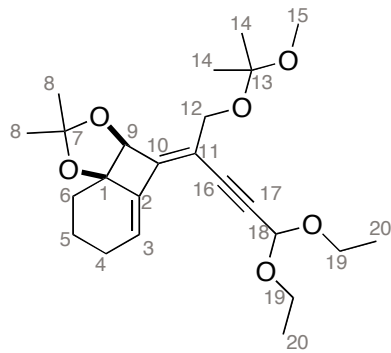




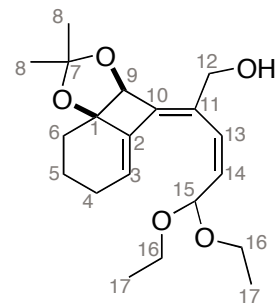




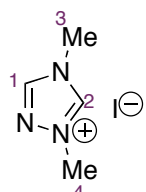
162



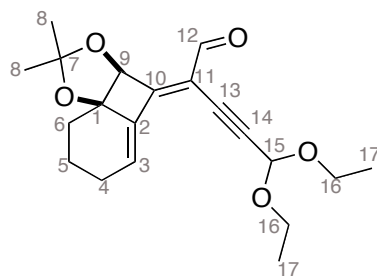
163



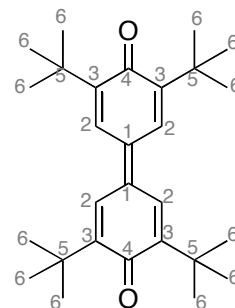
164



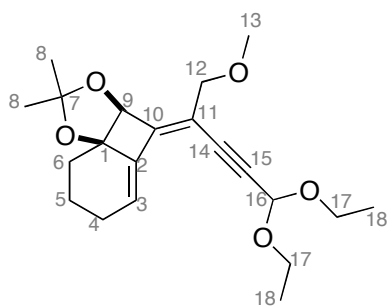
170



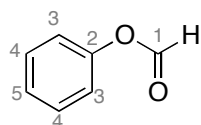
171



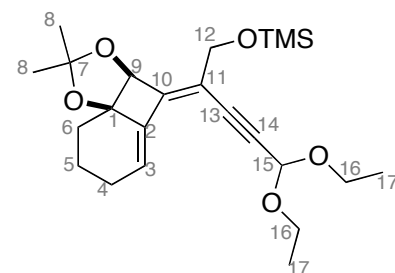
173



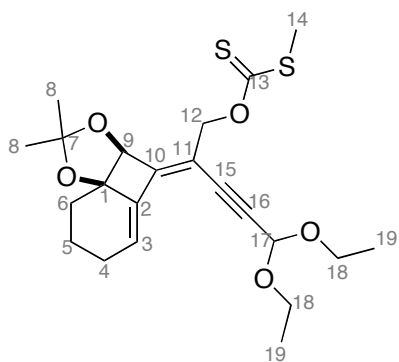
175



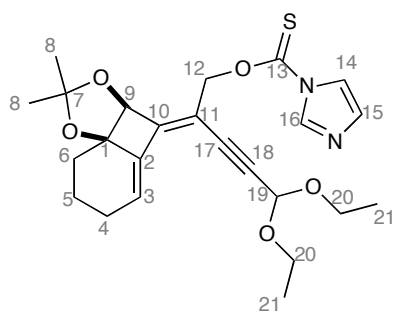
177



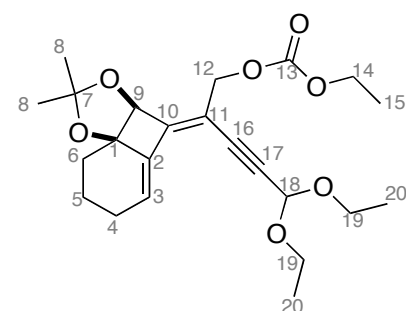
178



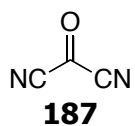
179



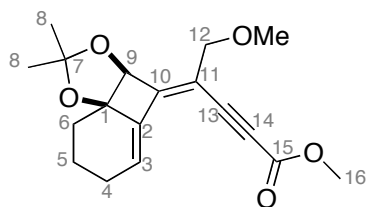
180



184



187



192

Stratégies de synthèse d'azafenestradiènes et d'azacyclooctriènes

Résumé

Nous avons étudié des accès possibles à de deux nouvelles familles de molécules qui sont les azacyclooctatriènes et les [6.4.6.4] azafenestradiènes en utilisant une nouvelle méthodologie de synthèse : la réaction d'azaélectrocyclisation à huit électrons π , qui à notre connaissance n'a jamais été décrite à ce jour. Après quelques étapes de synthèse initiées par la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*, nous avons pu accéder à différents intermédiaires clés tels que les azatriénynes et les azatétrènes qui nous ont permis d'étudier la faisabilité de la réaction d'azaélectrocyclisation. Différents paramètres ont été étudiés, notamment les conditions de température, l'ajout de métaux de transition en quantité catalytique ainsi que l'introduction de groupement électroattracteur sur les différentes positions du squelette de l'azocine. Cette étude nous a permis d'établir quelques paramètres utiles à la poursuite de la mise au point de la réaction d'azaélectrocyclisation.

Mots clés : azaélectrocyclisation 8π , azafenestradiènes, azacyclooctatriènes, azocines, azatriénynes, azatétrènes

Abstract

ABSTRACT : We have studied possible access to two new molecular families that are azacyclooctatrienes and [6.4.6.4]azafenestradienes by using a new synthesis methodology : the 8π azaelectrocyclization which, for now has never been described to our knowledge. After few synthetic steps initiated by the 4-*exo-dig* cyclocarbopalladation, we have obtained different key intermediates as azatrienyne and azatetraene in order to study the feasibility of the azaelectrocyclization. The influence of different parameters have been studied in particular the temperature, catalytic addition of transition metal and the introduction of an electron-withdrawing group in different position of the azocine skeleton. By this study, we established some useful parameters to continue the understanding of azaelectrocyclization feasibility.

Key-words : azaelectrocyclization 8π , azafenestradienes, azacyclooctatrienes, azocines, azatrienyne, azatetraenes