



Nouvelles voies d'accès à des hétérocycles substitués : par hydrogénation d'indoles, réaction de Prins, d'aza-Prins et application à la synthèse des decytospolides A et B

Damien Clarisse

► To cite this version:

Damien Clarisse. Nouvelles voies d'accès à des hétérocycles substitués : par hydrogénation d'indoles, réaction de Prins, d'aza-Prins et application à la synthèse des decytospolides A et B. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. <NNT : 2013LYO10179>. <tel-01169787>

HAL Id: tel-01169787

<https://theses.hal.science/tel-01169787v1>

Submitted on 30 Jun 2015

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

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



HAL Authorization

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
Ecole Doctorale de Chimie
Pour l'obtention du
DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité Chimie
(arrêté du 7 août 2006)

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013

par
Damien CLARISSE

TITRE:

**NOUVELLES VOIES D'ACCES A DES HETEROCYCLES SUBSTITUES: PAR HYDROGENATION
D'INDOLES, REACTION DE PRINS, D'AZA-PRINS ET APPLICATION A LA SYNTHESE DES
DECYTOSPOLIDES A ET B.**

JURY: Prof. Philippe BELMONT - Université Paris Descartes - Rapporteur

Dr. Philippe DAUBAN – ICSN, Gif sur Yvette - Rapporteur

Prof. Benoît JOSEPH - Université Lyon 1 – Président du Jury

Dr. Fabienne FACHE - Université Lyon 1 – Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu ma directrice de thèse, le Dr. Fabienne Fache, pour m'avoir accueilli à ses côtés, pour sa disponibilité tant au point de vue scientifique que personnel. Je lui suis également reconnaissant pour ses qualités scientifiques, culinaires, sa franchise, sa bonne humeur et sa sympathie.

Les discussions que nous avons eues et tes conseils m'ont permis de développer et d'approfondir mes connaissances et ma pratique de la chimie. Merci pour l'autonomie et la confiance que tu m'as accordées tout au long de la thèse.

Merci également au Prof. Olivier Piva de m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein du laboratoire SURCOOF ainsi que pour ses idées et ses conseils avisés.

Je voudrais également remercier les rapporteurs de cette thèse, le Prof. Philippe Belmont de l'université Paris Descartes et le Dr. Philippe Dauban de l'ICSN à Gif sur Yvette ainsi que le Président du Jury le Prof. Benoît Joseph de l'Université Claude Bernard Lyon 1 pour avoir pris de leur temps pour s'intéresser à nos travaux et à ce manuscrit.

Je voudrais également remercier toutes les personnes travaillant pour les services communs d'analyse qui ont pris le temps de répondre à mes questionnements et de faire mes analyses (souvent plus complexes que prévu): Florian Albrieux, Natalie Henriques, Christian Duchamp du service de masse et Bernard Fenet, Caroline Toppan, Anne Baudouin, Christophe Gilbert du service de RMN.

Je remercie tous les membres du SURCOOF : Béatrice Pellotier pour son aide lors de ces trois années de monitorat, Thierry Billard pour sa bonne humeur et pour le PC qui m'a permis de rédiger la fin de ma thèse, Ludo pour ses chorégraphies endiablées sur « Loca » et autres grands moments au labo, Sophie pour sa générosité (enfin quand elle ne s'approprie pas tout ce qui traîne!) et ses folles passions (Louis XIV ?! et Francis !?), Julie (SURCOOF IV) pour ces moments partagés autour d'un verre ou d'un ballon rond et Seb (SURCOOF IV) pour ses blagues et son accent « à m'en donné ». Merci à Sam pour

ses nombreuses discussions et bières descendues ensemble. Merci également à tous les énergumènes que j'ai pu rencontrer au détour d'une pause café ou d'un repas : Wikirouquin, Cathou, la Baronne, Pento, Laurent, François, Joseph, Vihn, Arnaud, Nico, Agnès, Laura...

Merci à la famille des « Chemical Brewers » : Manon-doudou, Françou-doudou, Chouchoun, BouBoun, ma Cocotte et Pastis. Tous ces rires, repas, discussions, brassins et j'en passe... m'ont énormément appris, décompressé, touché, motivé...

Papa, Maman, Anne-Laure, Réda : merci pour votre soutien sans faille et votre intérêt pour mon travail.

Et merci à toi Lucile, pour ta présence et ton soutien tout au long de ces trois années qui n'ont pas toujours été faciles.

Un grand MERCI à tous, pour toutes ces expériences...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	13
I. HYDROGENATION D'INDOLES ET ACCES AUX PERHYDROINDOLES	17
I.1 INDOLES ET HYDROGENATION:	17
I.1.1 INDOLINES	18
I.1.2 4,5,6,7-TETRAHYDROINDOLES	20
I.1.3 OCTAHYDROINDOLES	22
I.2 RESULTATS ET DISCUSSION	25
I.2.1 MISE AU POINT DES CONDITIONS D'HYDROGENATION.....	26
I.2.2 HYDROGENATION D'INDOLES SUBSTITUES PAR UN GROUPEMENT DONNEUR.....	31
I.2.3 HYDROGENATION D'INDOLES SUBSTITUES PAR UN GROUPEMENT ELECTROATTRACTEUR	35
I.2.3.1 Groupement ester	35
I.2.3.2 Groupement acide	39
I.2.3.3 Groupement amide	41
I.2.4 HYDROGENATION D'INDOLES DISUBSTITUES.....	45
I.2.5 HYDROGENATION D'INDOLES PROTEGES.....	50
I.3 CONCLUSION	52
II. REACTION DE PRINS ET AZA-PRINS.....	57
II.1 REACTION DE CYCLISATION DE PRINS.....	58
II.1.1 HISTORIQUE.....	58
II.1.2 METHODES ET APPLICATIONS.....	60
II.1.2.1 Nature de l'acide et du nucléophile	60
II.1.2.2 Précurseur de l'oxonium	61
II.1.2.3 Nature de l'alcool	64
II.1.2.4 Application en synthèse totale.....	68
II.1.2.5 Diastéréosélectivité.....	70
II.1.2.6 2-oxonia-Cope	75
II.1.2.7 Solvolysé.....	79
II.1.2.8 Fragmentation de Grob.....	79
II.2 EXTENSION A LA FORMATION D'AUTRES HETEROCYCLES	81
II.2.1 REACTION DE CYCLISATION D'AZA-PRINS.....	81
II.2.1.1 Historique et méthode	81
II.2.1.2 Application en synthèse totale.....	86

II.2.1.3	Etude mécanistique.....	88
II.2.2	REACTION DE CYCLISATION DE THIA-PRINS	89
II.3	RESULTATS ET DISCUSSION	90
II.3.1	MISE AU POINT DE NOUVELLES CONDITIONS DE LA REACTION DE CYCLISATION DE PRINS.....	91
II.3.2	REACTIONS SEQUENTIELLES ET SYNTHÈSE D'INDOLES PAR REACTION DE PRINS-BARTOLI	97
II.3.2.1	Réaction de Bartoli	97
II.3.2.2	Prins-Bartoli.....	99
II.3.2.3	Application à d'autres réactions séquentielles	101
II.4	REACTION DE CYCLISATION D'AZA-PRINS: APPLICATION AUX PIPERIDINES ET AUX SULTAMES.....	102
II.4.1	AZA-PRINS ET PIPERIDINES.....	102
II.4.1.1	Synthèse des produits de départ	102
II.4.1.2	Résultats et discussion	105
II.4.2	AZA-PRINS ET SULTAMES.....	109
II.4.2.1	Synthèse des produits de départ	110
II.4.2.2	Résultats et discussion	111
II.5	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	118
III.	<u>VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DES DECYTOSPOLIDES A ET B</u>	<u>123</u>
III.1	INTERET ET ISOLATION DES DECYTOSPOLIDES A ET B	123
III.2	VOIES DE SYNTHÈSE	124
III.2.1	SYNTHÈSE 1	124
III.2.2	SYNTHÈSE 2	125
III.3	APPROCHE N°1	127
III.4	APPROCHE N°2	130
III.4.1	STRATEGIE 1	130
III.4.2	STRATEGIE 2	139
III.4.3	STRATEGIE 3	145
III.5	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	148
	<u>CONCLUSION GENERALE</u>	<u>150</u>
	<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	<u>155</u>
	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>257</u>
	<u>RESUME.....</u>	<u>262</u>

ABREVIATIONS

%: Pour Cent

°C: Degré Celsius

α : Paramètre de Kamlet-Taft caractérisant le pouvoir donneur de liaison hydrogène

β : Paramètre de Kamlet-Taft caractérisant le pouvoir accepteur de liaison hydrogène

ϵ : constante diélectrique unité: F.m⁻¹

δ : Déplacement chimique

Ac: Acétyle

acac: acétylacétonate

AcOEt: Acétate d'éthyle

AL: Acide de Lewis

APTS: Acide *para*-toluènesulfonique

Aro ou Ar: Aromatique

9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

Bn: Benzyle

Boc: *tert*-butyloxycarbonyl

cat.: Catalyseur

Cl: Ionisation chimique

ch: Cyclohexyle

DAST: (Diethylamino)sulfure trifluoride

DBU: 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCC: Dicyclohexylcarbodiimide

DCM: Dichlorométhane

DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEA: Diéthylamine

DEAD: Diéthylazodicarboxylate

DHP: Dihydropyrane

DIBAL: Hydrure de diisobutylaluminium

DiPA: diisopropylamine

DiPEA: Diisopropyléthylamine

DMAP: *N,N*-diméthylaminopyridine

DMF: Diméthylformamide

DMP: Périodinane de Dess-Martin
DMPS: Diméthylphénylsilyle
DMSO: Diméthylsulfoxyde
Eq: Equivalents
ESI: Ionisation par électronébulisation
Et: Ethyle
Et₂O: Diéthyléther
h: heure
HRMS: Spectrométrie de masse haute résolution
Hz: Hertz
*i*Bu: *iso*-butyle
IR: Spectroscopie infrarouge
*i*Pr: *iso*-propyle
J: Constante de couplage
KHMDS: Hexaméthylidisilylamidure de potassium
LDA: Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS: Hexaméthylidisilylamidure de lithium
*m*CPBA: Acide *méta*-chloroperbenzoïque
Me: Méthyle
MHz: Méga Hertz
min.: Minute
Ms: Mésyle
m/z: Rapport masse sur charge
*n*bu: *n*-butyle
NMP: *N*-méthylmorpholine
Ns: Nosyle
Nu: Nucléophile
Ph: Phényle
PMB: *para*-méthoxybenzyle
Pr: Propyle
Rdt: Rendement
RMN: Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
sat.: Saturée
TA: Température Ambiante
TBAF: Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI: Iodure de tétrabutylammonium

TBDPS: *tert*-butyldiphénysilyle
TBS: *tert*-butyldiméthysilyle
*t*Bu: *tert*-butyle
TEA: triéthylamine
Tf: Trifluorométhylsulfonate
TFA: Acide trifluoroacétique
TFB: Trifluorobenzène
TFAA: Anhydride trifluoroacétique
 T_{fus} : Température de fusion
THF: Tétrahydrofurane
THP: Tetrahydropyrane
TMS: Triméthysilyle
Ts: Tosyle

INTRODUCTION

Les hétérocycles sont des motifs présents dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques possédant une activité biologique. Le développement de méthodes pour construire ces motifs constitue un axe de recherche important et de nombreuses voies de synthèse ont été et sont encore étudiées.

Au cours de ces travaux de thèse, plusieurs méthodes ont été développées permettant l'accès à de nouveaux hétérocycles ou à des produits déjà connus mais dans de nouvelles conditions:

Dans une première partie, une étude sur l'hydrogénation des indoles et sur l'influence de leur substitution a été réalisée. Le but de ces travaux a été de mettre au point une méthode simple et efficace pour obtenir des indoles partiellement ou totalement saturés. Cela permettrait, suivant la substitution de l'indole de départ, d'obtenir des motifs fonctionnalisés pouvant être utilisés dans la synthèse de produits naturels bioactifs. Les conditions mises au point pendant cette étude ont permis d'isoler de façon sélective des indolines, des 4,5,6,7-tetrahydroindoles et des octahydroindoles.

Dans une seconde partie, la mise au point de conditions sans solvant et sans métal pour la réaction de cyclisation de Prins a conduit à l'isolation de tetrahydropyranes. La réaction a également été employée de manière séquentielle avec la réaction de Bartoli pour donner accès à de nouveaux indoles possédant un substituant de type tetrahydropyrane. Les conditions ont ensuite été appliquées avec un modeste succès à la formation de pipéridines par réaction de cyclisation d'aza-Prins, mais elles se sont avérées très efficaces pour la formation de sultames non-décrites dans la littérature.

Enfin, dans une troisième partie, une approche synthétique vers les decytopolides A et B a été réalisée en utilisant comme réaction clé la réaction de cyclisation de Prins.

Précision importante:

Dans tout le manuscrit, les molécules dont le numéro est précédé du chapitre réfèrent à des produits synthétisés durant la thèse (ex: **II-1**). A l'inverse, les composés identifiés uniquement par un numéro se rapportent aux autres molécules (ex: **2**).

CHAPITRE I: HYDROGENATION D'INDOLES ET ACCES AUX PERHYDROINDOLES

I. HYDROGENATION D'INDOLES ET ACCES AUX PERHYDROINDOLES

I.1 INDOLES ET HYDROGENATION:

L'hydrogénation sous ses différentes formes joue un grand rôle dans la chimie organique moderne car c'est une méthode efficace, économique et sélective pour la synthèse de molécules organiques simples ou complexes. En particulier, l'utilisation de catalyseurs hétérogènes présente plusieurs avantages tels que la facilité de séparation du catalyseur non soluble par filtration et son possible recyclage. En comparaison de l'hydrogénation des noyaux aromatiques, celle des hétéroaromatiques a été moins étudiée, bien qu'elle donne accès à des motifs structuraux cycliques partiellement ou totalement saturés présents dans de nombreuses molécules bioactives. Deux raisons peuvent être invoquées:

- la réduction demande généralement des conditions poussées (hautes pressions et températures), en raison de la résonance stabilisant fortement le noyau aromatique.¹
- les produits formés peuvent désactiver voire empoisonner le catalyseur métallique.²

Des études d'hydrogénation ont malgré tout été menées sur de nombreux noyaux hétéroaromatiques tels que pyridine, pyrrole, furane, pyrane, quinoléine, carbazole, indole....³ Deux types d'études peuvent être distinguées: une première approche centrée sur la réactivité des catalyseurs employés et une seconde permettant l'accès à des molécules utilisables en synthèse organique.

Nous nous sommes particulièrement intéressé au noyau de type indole avec l'objectif de mettre au point une méthode efficace et sélective donnant accès à des indoles

¹ C. W. Bird, *Tetrahedron* **1992**, 48, 335-340.

² E. B. Maxted et M. S. Biggs, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3844-3847.

³ P. N. Rylander, *Hydrogenation methods*, Academic Press, New York, **1985**.

partiellement ou totalement saturés avec une fonctionnalisation adaptée à leur utilisation dans la synthèse de molécules bioactives.

L'hydrogénation d'indoles peut conduire à trois grandes classes de composés: les indolines, les 4,5,6,7-tetrahydroindoles ou les octahydroindoles (Schéma I-1).

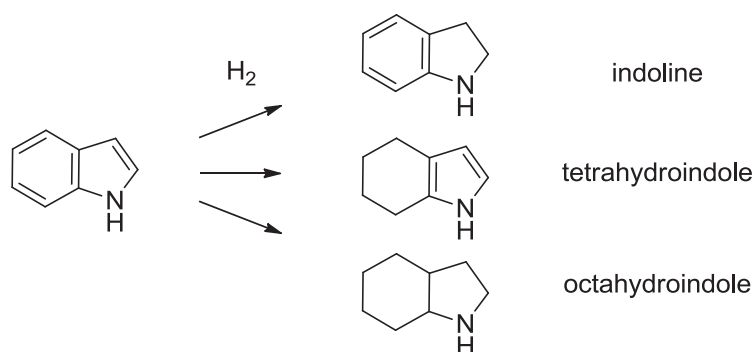


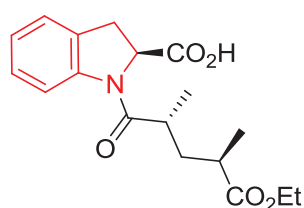
Schéma I-1: Hydrogénation et indoles.

La régiosélectivité de la réaction demeure souvent un problème et la mise au point de méthodes sélectives reste un champ de recherche à approfondir.

L'hydrogénation des indoles en indolines étant la plus accessible, elle a été largement étudiée.

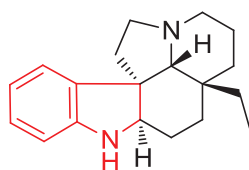
I.1.1 INDOLINES

Le motif indoline est présent dans de nombreux produits bioactifs, tels que le pentopril, médicament hypotenseur,⁴ la (+)-aspidospermidine, stimulant respiratoire et hypertenseur,⁵ ou encore la strychnine, stimulant du système nerveux central (

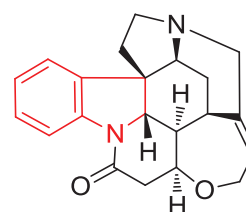


pentopril

Figure I-1).⁶



(+)-aspidospermidine



strychnine

⁴ A. Rakhit, M. E. Hurley, V. Tipnis, J. Coleman, A. Rommel et H. R. Brunner, *J. Clin. Pharmacol.* **1986**, 26, 156–164.

⁵ J. P. Lajiness, W. Jiang et D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2078-2081.

⁶ H. Zhang, J. Boonsombat et A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, 9, 279-282.

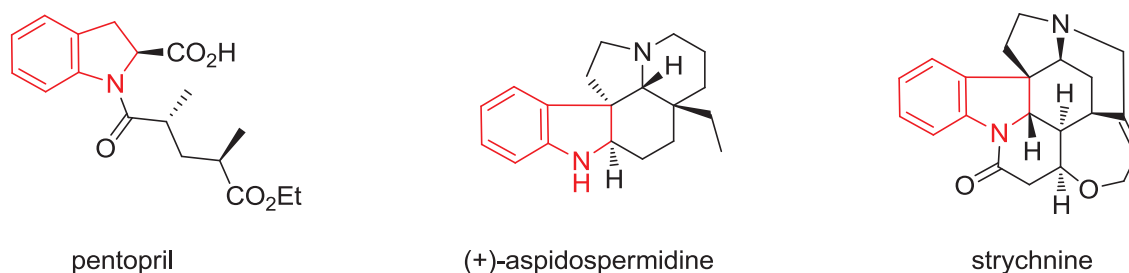


Figure I-1: Exemples de structures contenant le motif indoline.

De nombreuses stratégies de synthèse ont été étudiées pour accéder au motif indoline,⁷ parmi lesquelles, la réduction d'indoles est une méthode de choix. Deux types d'agents réducteurs ont été utilisés: les hydrures et l'hydrogène moléculaire.

- Différentes conditions permettant la réduction par des hydrures ont été mises au point.⁸ L'utilisation de NaBH_3CN reste néanmoins la plus efficace mais nécessite une quantité substoechiométrique de réactif (Schéma I-2).⁹

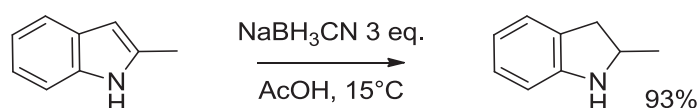


Schéma I-2: Formation d'indolines par des hydrures.

- L'hydrogénation du noyau indole en indoline a été réalisée en utilisant des catalyseurs homogènes ou hétérogènes. En catalyse hétérogène, les hydrogénations sont généralement réalisées dans des conditions acides, induisant la formation d'un intermédiaire iminium **1** facilitant la réduction par suppression de l'aromaticité du noyau pyrrole.¹⁰ Les réactions sont généralement réalisées sur l'indole *N*-protégé mais une méthode développée récemment par le groupe de Török permet de s'affranchir de cette protection, en utilisant du platine sous pression d'hydrogène en présence d'APTS (Schéma I-3).¹¹

⁷ A) D. Zhang, H. Song et Y. Qin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 447-457. B) D. Liu, G. Zhao et L. Xiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3975-3984. C) S. Anas et H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2193-2199.

⁸ A) J. G. Berger, *Synthesis* **1974**, 508-510. B) A. E. Lanzilotti, R. Littell, W. J. Fanshawe, T. C. McKenzie et F. M. Lovell, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4809-4813. C) M. Tan et Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4912-4915.

⁹ G. W. Gribble et J. H. Hoffman, *Synthesis* **1977**, 859-860.

¹⁰ A) S. Coulton, T. L. Gilchrist et G. Keith, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 791-798. B) S. Chandrasekhar, D. Basu et C. Raji Reddy, *Synthesis* **2007**, 1509-1512. C) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 785-797.

¹¹ A. Kulkarni, W. Zhou et B. Török, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5124-5127.

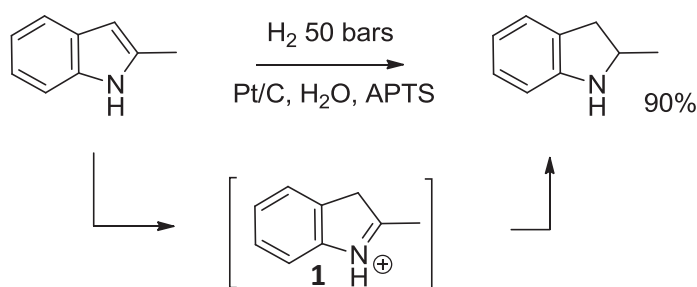


Schéma I-3: Réduction d'indole par le groupe de Török.

La catalyse homogène sur l'indole *N*-protégé utilisant des complexes de rhodium,¹² de ruthénium¹³ ou d'iridium,¹⁴ permet l'obtention d'indoline substituée en position 2 et/ou 3 de manière énantiosélective. Le groupe de Kuwano a développé une méthode à base de rhodium¹² obtenant des indolines *N*-acylées **2** avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques en partant de l'indole **3** correspondant (Schéma I-4).

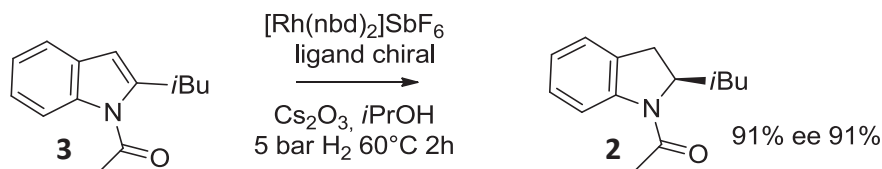


Schéma I-4: Hydrogénation énantiosélective d'indoles.

Contrairement au motif indoline l'obtention des tétrahydroindoles par réduction d'indoles a peu été étudiée. Cela est certainement dû à la difficulté de réduire sélectivement le noyau benzénique par rapport au noyau pyrrole.

I.1.2 4,5,6,7-TETRAHYDROINDOLES

Les tétrahydroindoles sont des motifs présents dans certaines molécules naturelles comme la tridehydrotuberostemonine¹⁵ ou de synthèse comme **4** possédant une activité cytotoxique contre des lignées cellulaires tumorales (Figure I-2).¹⁶

¹² A) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube et Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7614-7615. B) R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa et Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2213-2215.

¹³ R. Kuwano et M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2653-2655.

¹⁴ A. Baeza et A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2036-2039.

¹⁵ R. A. Pilli, G. B. Rosso et M. C. F. de Oliveira, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1908-1937.

¹⁶ R. Martinez, A. Clara-Sosa et A. M. T. Ramirez, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3912-3918.

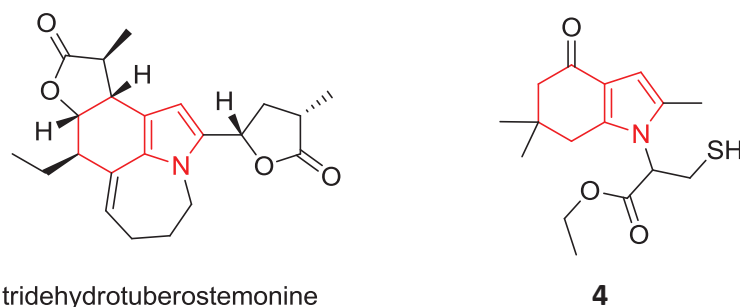
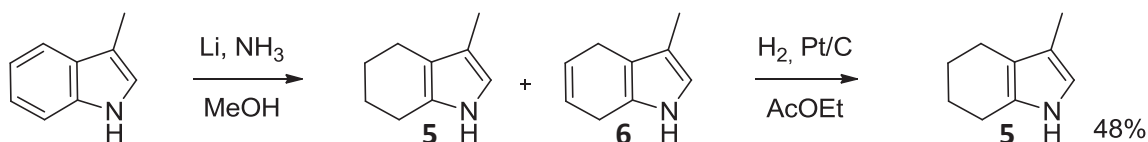


Figure I-2: Exemples de structures contenant le motif tetrahydroindole.

Différentes méthodes de synthèse ont été développées pour obtenir ce motif.¹⁷ L'obtention de tetrahydroindoles par réduction est beaucoup moins fréquente que pour les indolines. Une première méthode consiste à utiliser une réaction de Birch sur l'indole pour obtenir un mélange de tetrahydroindole **5** et de dihydroindole **6** qui peut ensuite être hydrogéné en présence de Pt/C et d'hydrogène avec un rendement de 48% (Schéma I-5).¹⁸



En 1961, le groupe de Snyder réalise l'hydrogénation de l'indole **7** en présence de Pd/C dans l'acide acétique et obtient le tetrahydroindole **8** sans réduire le groupement nitro présent avec un rendement de 48% (Schéma I-6).¹⁹



¹⁷ A) C. Tanyeli, I. M. Akhmedov et E. Y. Yazicioglu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9627-9629. B) Q. Shi, L. Fu, Y. Shi, H. Ding, J. Luo, B. Jiang et S. Tu, *Tetrahedron Lett.* **2013**. (ASAP) C) S. Maiti, P. T. Perumal et J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **2010**, 66, 9512-9518. D) W. E. Noland, N. P. Lanzatella, L. Venkatraman, N. F. Anderson et G. C. Gullickson, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 1154-1176.

¹⁸ C. C. McComas et D. L. Van Vranken, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8039-8043.

¹⁹ D. V. Young et H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3160-3161.

Les auteurs suggèrent un effet électronique dû au groupement électroattracteur pour justifier l'hydrogénation sélective du noyau benzénique. Une observation similaire a été faite pour la synthèse de tétrahydroindole substitué par un ester en position 2.²⁰

D'autres exemples d'hydrogénation pour obtenir des octahydroindoles ont également donné comme produits secondaires des tétrahydroindoles.²¹

La troisième classe de produits accessibles par réduction du noyau indole, donne accès au motif octahydroindole.

I.1.3 OCTAHYDROINDOLES

Un grand nombre de molécules bioactives contiennent le motif structural octahydroindole, telles que la dendrobine, hypotenseur, l'aeruginosin 298A, inhibiteur de la thrombine et de la trypsine, et le perindopril, médicament hypotenseur très répandu sur le marché (Figure I-3).²²

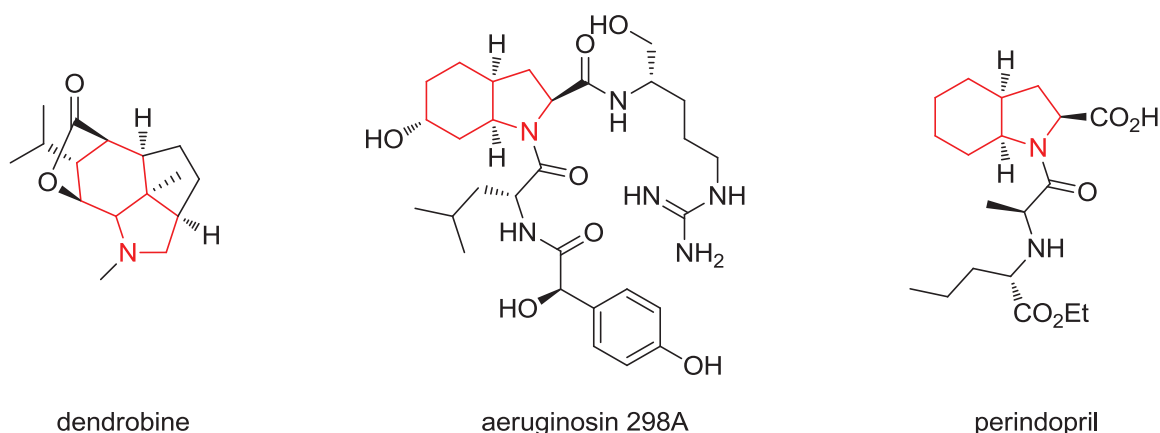


Figure I-3: Exemples de structures contenant le motif octahydroindole.

Ainsi, de nombreuses méthodes ont été développées en vue d'obtenir ce motif: extension de cycle,²³ ène-réaction intramoléculaire,²⁴ contraction de cycle d' α -chlorolactame,²⁵ réaction d'aza-Cope,²⁶ réaction d'aza-Prins intramoléculaire,²⁷ réduction

²⁰ T. Koshiyama et H. Masami, JP2003000140426, Japan, **2004**.

²¹ M. Fang, N. Machalaba et R. A. Sanchez-Delgado, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 10621-10632.

²² A) K. Ersmark, J. R. Del Valle et S. Hanessian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1202-1223. B) Z. Jin, *Natural Product Reports* **2005**, 22, 111-126. C) P. W. Jeffs, T. Capps, D. B. Johnson, J. M. Karle, N. H. Martin et B. Rauckman, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2703-2710. D) M. Vincent, G. Rémond, B. Portevin, B. Serkiz et M. Laubie, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1677-1680.

²³ P. W. Jeffs, G. Molina, N. A. Cortese, P. R. Hauck et J. Wolfram, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3876-3881.

²⁴ G. E. Keck et R. R. Webb, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1302-1309.

²⁵ R. Henning et H. Urbach, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5339-5342.

d'indoline...²⁸ La synthèse directe d'octahydroindole par réduction du noyau indole a quant à elle été peu étudiée.

En 1941, le groupe de Coonradt réalise l'hydrogénation d'indoles substitués par des groupements alkyles ou phényles sous haute pression d'hydrogène et à haute température en présence de nickel de Raney dans le dioxane. Ils obtiennent les octahydroindoles **9** correspondants (en passant par l'indoline) avec de bons rendements mais la diastéréosélectivité n'est pas indiquée (Schéma I-7).²⁹

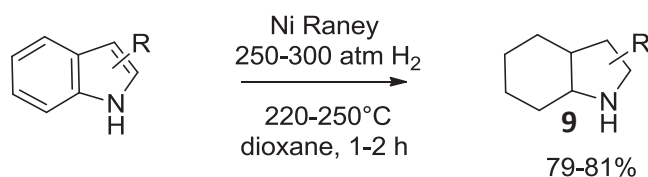


Schéma I-7: Synthèse d'octahydroindoles par le groupe de Coonradt.

En 1987, Blankley et *al.* obtiennent l'octahydroindole **10** possédant un groupement ester en position 2 à partir de l'indole **11** correspondant en présence de Rh/C sous basse pression d'hydrogène et à température ambiante mais en présence d'acide sulfurique (Schéma I-8).³⁰

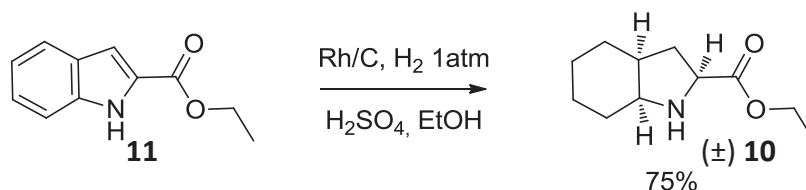


Schéma I-8: Synthèse d'un octahydroindole par le groupe de Blankley.

Pour les trois centres créés lors de la réaction d'hydrogénation, les hydrogènes sont positionnés de manière *cis*. Les intermédiaires réactionnels n'ont pas été observés et seul cet octahydroindole a été synthétisé.

²⁶ L. E. Overman, L. T. Mendelson et E. J. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6629-6637.

²⁷ S. Hanessian et M. Tremblay, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4683-4686.

²⁸ A) F. J. Sayago, M. Isabel Calaza, A. I. Jiménez et C. Cativiela, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 84-91. B) C. Pascard, J. Guilhem, M. Vincent, G. Remond, B. Portevin et M. Laubie, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 663-669. C) G. Lewin, C. Schaeffer et C. Dacquet, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 419-420. D) R. Kuhn et I. Butula, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 189-190.

²⁹ H. Adkins et H. L. Coonradt, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1563-1570.

³⁰ C. J. Blankley, J. S. Kaltenbronn, D. E. DeJohn, A. Werner, L. R. Bennett, G. Bobowski, U. Krolls, D. R. Johnson et W. M. Pearlman, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 992-998.

En 2009, le groupe de Cativiela obtient l'octahydroindole **12** en partant de l'indole protégé **13** par un groupement Boc et avec un ester en position 2, en se plaçant sous une atmosphère d'hydrogène en présence d'oxyde de platine et d'acide acétique. Aucun intermédiaire n'a été observé (Schéma I-9).³¹

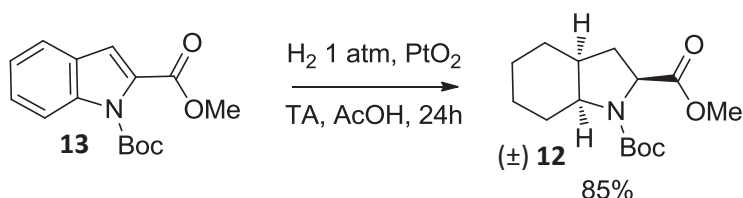


Schéma I-9: Synthèse d'octahydroindole par le groupe de Cativiela.

La même année, le groupe de Savoia, effectue l'hydrogénation de l'indole **14** (entre autres composés aromatiques et hétéroaromatiques) pour tester l'efficacité de son catalyseur de rhodium déposé sur graphite et obtient sous pression d'hydrogène l'octahydroindole **15** avec une conversion quantitative (Schéma I-10).³²

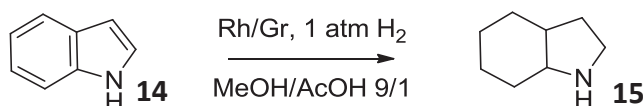


Schéma I-10: Hydrogénation de l'indole par le groupe de Savoia.

Le groupe de Jessop a également réalisé des tests d'hydrogénation avec divers catalyseurs (le Rh/C donnant les meilleurs résultats), et obtient le motif octahydroindole, à partir de l'indole et du *N*-méthylindole avec de bonnes conversions.³³ Il est à noter qu'il observe le tétrahydroindole comme produit secondaire lorsque la conversion n'est pas totale.

En 2012, Zhang synthétise deux octahydroindoles **16** marqués au carbone 14 par hydrogénation de l'indole correspondant **17** en présence de platine en milieu acide (Schéma I-11).³⁴

³¹ F. J. Sayago, M. I. Calaza, A. I. Jiménez et C. Cativiela, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5174-5180.

³² G. Falini, A. Gualandi et D. Savoia, *Synthesis* **2009**, 2440-2446.

³³ Y. Cui, S. Kwok, A. Bucholtz, B. Davis, R. A. Whitney et P. G. Jessop, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1027-1037.

³⁴ Y. Zhang, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2012**, 292, 1371-1376.

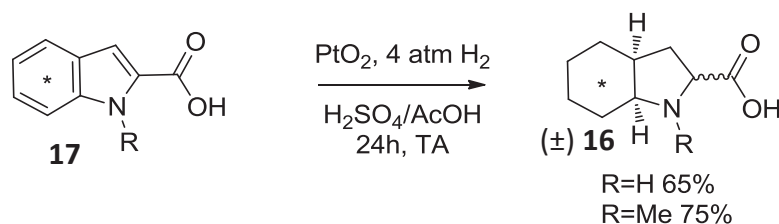


Schéma I-11: Hydrogénation d'indoles marqués au carbone 14.

Le motif octahydroindole a également été observé à plusieurs reprises comme produit secondaire lors d'hydrogénation d'indoles pour obtenir des indolines.³⁵

Au regard de la littérature sur l'hydrogénation des indoles, pour donner des motifs octahydroindoles différemment substitués, de nombreux types de catalyseurs peuvent être utilisés. Les conditions de pression et de température utilisées sont également variées mais il est possible de distinguer deux approches:

- l'hydrogénation sous hautes pressions et températures
- l'hydrogénation en conditions acides avec des pressions et températures plus basses

Cependant, il existe peu d'exemples sur des composés substitués permettant l'accès à des intermédiaires avancés de la synthèse de molécules bioactives. Nous nous sommes donc appliqué à mettre au point des conditions douces et sélectives pour obtenir des indoles partiellement ou totalement saturés. Une étude de l'influence des groupements fonctionnels sur la réaction d'hydrogénation d'indole sera également réalisée avec comme objectif d'appliquer cette méthode pour la synthèse de molécules bioactives.

I.2 RESULTATS ET DISCUSSION³⁶

Dans le cadre d'études réalisées au laboratoire sur l'hydrogénation des composés aromatiques³⁷ et hétéroaromatiques,³⁸ le HFIP (hexafluoroisopropanol) a été utilisé

³⁵ A) A. Cohen et B. Heath-Brown, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7179-7184. B) L. A. Hobson, W. A. Nugent, S. R. Anderson, S. S. Deshmukh, J. J. Haley, P. Liu, N. A. Magnus, P. Sheeran, J. P. Sherbine, B. R. P. Stone et J. Zhu, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 985-995. C) C. Bianchini, V. Dal Santo, A. Meli, S. Moneti, M. Moreno, W. Oberhauser, R. Psaro, L. Sordelli et F. Vizza, *J. Catal.* **2003**, *213*, 47-62.

³⁶ D. Clarisse, B. Fenet et F. Fache, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6587-6594.

³⁷ F. Fache et O. Piva, *Synlett* **2004**, 1294-1296.

comme solvant, permettant la réduction totale d'aromatiques substitués et de quinoléines (Schéma I-12).

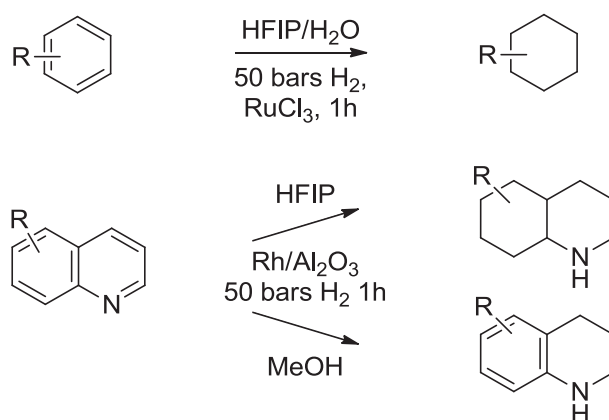


Schéma I-12: Hydrogénation d'aromatiques et HFIP.

Le caractère électroattracteur des groupements CF_3 du HFIP **18** donne à l'hydrogène de l'alcool un caractère acide prononcé (pK_a de 9,6) plus fort que l'*iso*-propanol son homologue non fluoré (pK_a 16,5).³⁹ Il possède également un fort pouvoir donneur de liaison hydrogène (α), et *a contrario* un très mauvais pouvoir accepteur de liaison hydrogène (β). Il se distingue également des alcools classiques par son côté très peu nucléophile (Figure I-4).

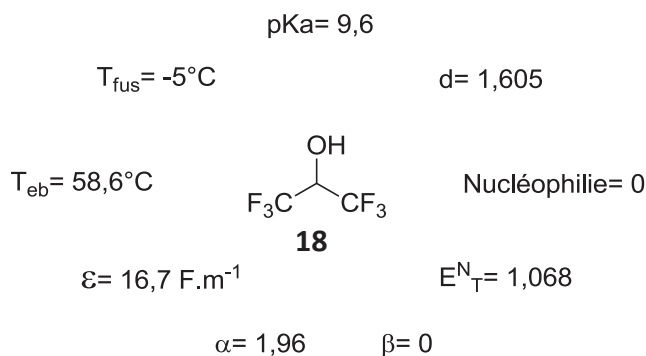


Figure I-4: Caractéristiques du HFIP.

Ces caractéristiques font du HFIP un bon solvant organique, et les études menées au laboratoire montrent son potentiel comme solvant d'hydrogénation.^{37,38}

³⁸ A) F. Fache, *Synlett* **2004**, 2827-2829. B) P. Mignon, M. Tiano, P. Belmont, A. Favre-Réguillon, H. Chermette et F. Fache, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 371, 63-69.

³⁹ J. Bégué, D. Bonnet-Delpon et B. Crousse, *Synlett* **2004**, 18-29.

En partant des conditions précédemment développées au laboratoire, nous nous sommes appliqués à mettre au point une méthode permettant l'obtention sélective de perhydroindoles dans des conditions douces et efficaces. Nous avons également étudié l'influence de la substitution de l'indole de départ sur la réaction d'hydrogénation. Cette réaction permettrait un accès rapide à des substrats totalement ou partiellement saturés avec la mise en place diastéréosélective de plusieurs centres (au moins deux) dans le cas où des octahydroindoles seraient obtenus. Les produits de départ non commerciaux pourront être facilement obtenus grâce à la chimie des indoles largement développée dans la littérature.

I.2.1 MISE AU POINT DES CONDITIONS D'HYDROGENATION

Dans un premier temps, un travail d'optimisation des conditions réactionnelles a été effectué sur l'indole non substitué **19** (0,5 mmol). L'utilisation de Pd/C, un catalyseur d'hydrogénation très répandu et peu coûteux, ainsi que de HFIP comme solvant à une concentration de 0,5 M ont permis de mettre au point les conditions de pression et de température, pour obtenir une conversion rapide et totale en octahydroindole **I-1** (Tableau I-1).

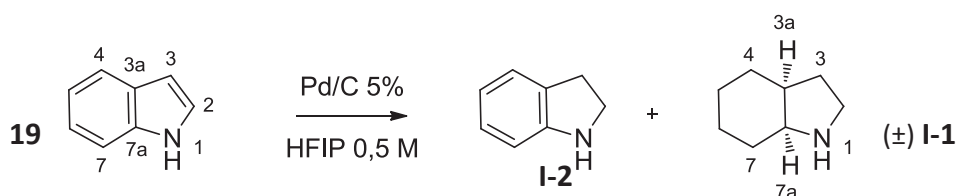


Tableau I-1: Mise au point des conditions: température et pression (conversion RMN).

Entrée	T (°C)	P _{H₂} (bar)	t (h)	19	I-2	I-1
1	11°C	1	22	6%	17%	77%
2	TA	1	60	-	-	100%
3	TA	7	24	-	-	100%
4	50	1	24	7%	1%	92%
5	50	7	8	-	-	100%

Les différentes conditions de pression et de température relativement douces testées mettent en évidence qu'une conversion totale en octahydroindole dans des temps raisonnables, s'obtient sous une pression de 7 bars d'hydrogène à 50°C (entrée 5). Ces

conditions seront utilisées comme base pour la suite des expériences. Seule l'indoline **I-2** a été détectée comme intermédiaire.

Dans un second temps, le HFIP a été comparé à d'autres solvants usuellement utilisés en hydrogénation dans les conditions préalablement établies (Tableau I-2).

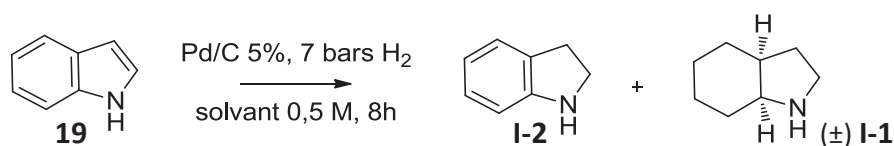


Tableau I-2: Mise au point des conditions: solvant (conversion RMN).

Entrée	solvant	19	I-2	I-1
1	HFIP	-	-	100%
2	MeOH	12%	21%	67%
3	<i>i</i> PrOH	42%	53%	5%
4	TFE	5%	10%	85%
5 ^a	AcOH	21%	22%	57%
6	HCl/EtOH 1/1	Mélange complexe		
7	HFIP/MeOH 25/75	13%	5%	82%
8	HFIP/MeOH 50/50	6%	2%	92%

^a1 bar H₂, TA, 60h.

Quel que soit le solvant utilisé, dans nos conditions de pression et de température en présence de Pd/C, le HFIP est le seul à donner une conversion totale en octahydroindole (entrées 1-6). Des tests ont également été réalisés pour réduire la quantité de HFIP utilisé, en additionnant du MeOH, mais les conversions ne sont pas totales (entrées 7-8).

Les résultats obtenus montrent que le HFIP est un solvant tout à fait approprié pour la réaction d'hydrogénation, mais quelles sont les propriétés qui le diffère des autres solvants utilisés? Différentes caractéristiques peuvent être comparées pour essayer de déterminer l'importance de celles-ci pour notre système catalytique (Tableau I-3).

Tableau I-3: Caractéristiques des solvants testés.

Entrée	solvant	Conversion octahydroindole	pKa	E _T (30) Kcal.mol ⁻¹	α	β
1	<i>i</i> PrOH	5%	16.5	49.2	0,76	0,84
2	AcOH	57%	4.7	51.7	1,12	0,45
3	MeOH	67%	15.5	55.4	0,98	0,66
4	TFE	85%	12.4	59.8	1,51	0,00
5	HFIP	100%	9.6	65.3	1,96	0,00

Le paramètre de Dimroth-Reichardt $E_T(30)$ ⁴⁰ permet de rendre compte de la polarité du solvant et a été mis en relation avec la solubilité de l'hydrogène moléculaire par le groupe de Baiker.⁴¹ De plus, ils ont mis en évidence que la solubilité de l'hydrogène décroît quand la polarité du solvant augmente. Dans notre cas, plus le solvant est polaire, plus la conversion en octahydroindole est importante, la solubilité du gaz n'est donc pas un paramètre déterminant.

L'acidité du solvant pourrait également être prise en compte: il est souvent suggéré que l'acidité du milieu permet la formation d'un iminium intermédiaire facilitant l'hydrogénation. Mais au vu des pKa des solvants utilisés, ils ne rendent pas compte des résultats obtenus pour l'acide acétique (entrée 2). En effet, comparé au HFIP (entrée 5) la conversion est moindre alors que l'acidité est plus forte.

Les paramètres de Kamlet-Taft α et β représentent respectivement la capacité à donner ou à accepter des liaisons hydrogène, mais ces paramètres ne permettent pas non plus la corrélation avec les conversions observées dans le cas de l'acide acétique.

Pour estimer la force de la liaison hydrogène dans l'acide acétique et le HFIP, deux analyses RMN du proton ont été réalisées en plaçant l'indole dans les deux solvants («Lock» C_6D_6 placé dans un capillaire à l'intérieur du tube RMN).

⁴⁰ C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358.

⁴¹ K. Borszky, T. Mallat et A. Baiker, *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 199-202.

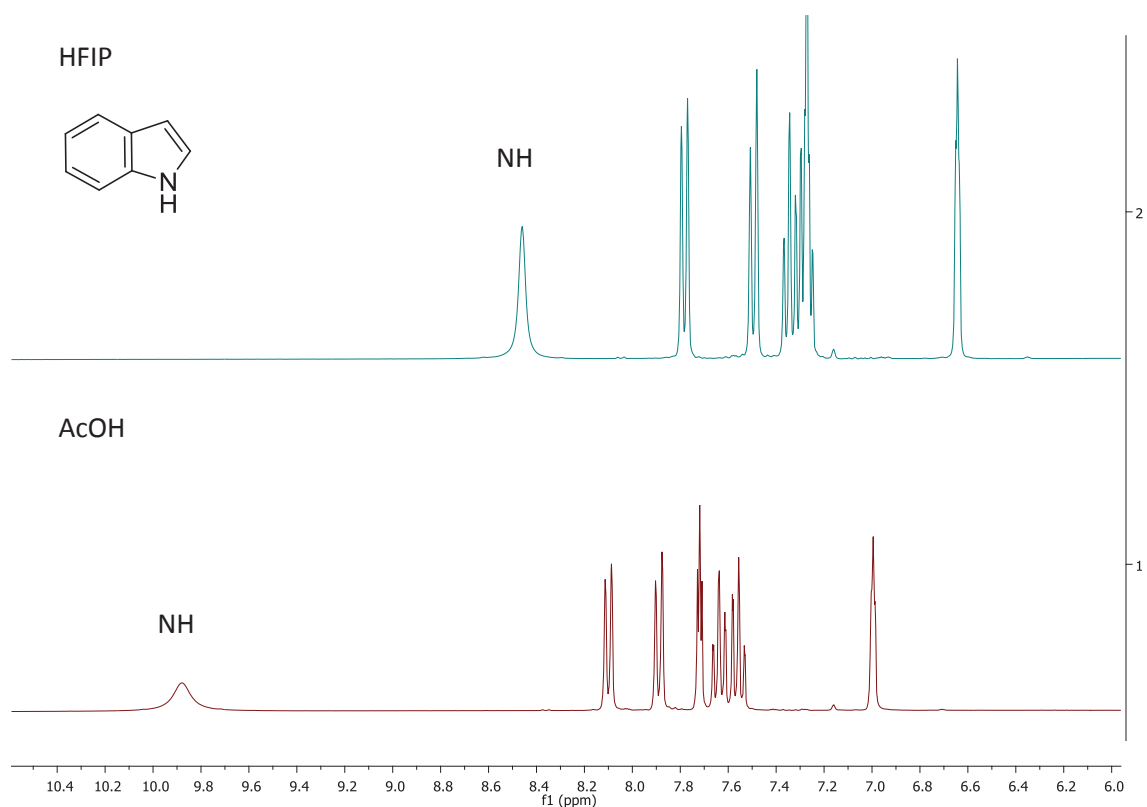


Figure I-5: Analyses RMN de l'indole dans le HFIP et l'acide acétique.

Généralement une liaison hydrogène entraîne un déblindage du signal de résonance de l'hydrogène impliqué,⁴² ce qui a été le cas pour l'hydrogène placé sur l'azote de l'indole: 9,9 ppm dans l'AcOH et 8,5 ppm dans le HFIP. En outre, la forme du signal de cet hydrogène est significative: un signal plus fin dans le HFIP contre un signal plus large dans l'AcOH, caractéristique d'une association moléculaire plus forte dans l'AcOH. Les interactions solvant-substrat étant plus fortes dans l'AcOH, les interactions substrat-surface du catalyseur pourraient être plus faibles, ce qui expliquerait la plus faible activité de notre système catalytique dans ce solvant.

En conclusion, seule la polarité permet de rendre compte de l'évolution des conversions suivant le solvant, même si cela ne l'explique pas.

Enfin, après avoir mis au point les conditions de température et de pression dans le HFIP, différents catalyseurs commerciaux ont été testés pour tenter d'hydrogéner l'indole (Tableau I-4).

⁴² C. Reichardt dans *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3^{ème} édition, H. F. Ebel Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

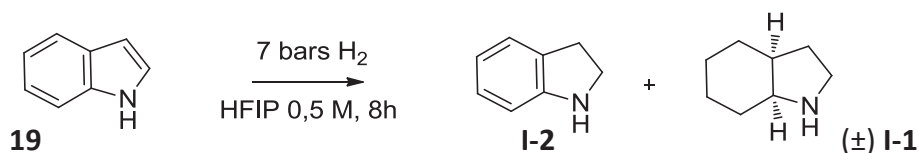


Tableau I-4: Mise au point des conditions: catalyseur (conversion).

Entrée	catalyseur	19	I-2	I-1
1	Pd/C	-	-	100%
2	PdO	14%	72%	14%
3	RuO ₂	100%	-	-
4	Rh/Al ₂ O ₃	-	-	100%
5	PtO ₂	-	-	100%
6	-	100%	-	-

Deux catalyseurs, en plus du Pd/C, se démarquent par une conversion totale en octahydroindole: le Rh/Al₂O₃ et le PtO₂. Le Pd/C sera préféré car il est moins coûteux et des tests réalisés sur des substrats plus difficiles à hydrogéner ont donné de meilleurs résultats avec celui-ci.

Il est également à noter, que quels que soient le catalyseur ou le solvant utilisés lors de l'optimisation des conditions réactionnelles, seule l'indoline **I-2** est observée comme produit intermédiaire (seules des traces de tétrahydroindole ont été identifiées lors de l'hydrogénation dans le MeOH avec du Rh/Al₂O₃), elle est d'ailleurs prépondérante quand l'oxyde de palladium est utilisé comme catalyseur.

Lors de la mise au point des différentes conditions, l'octahydroindole racémique **I-1** *cis* en jonction de cycle (position 3a et 7a) est le seul diastéréoisomère obtenu. Cela a été confirmé par comparaison des spectres RMN ¹H avec l'une des rares études RMN approfondie effectuée sur l'octahydroindole,⁴³ et vérifiée par expérience RMN NOESY.

Les conditions d'hydrogénation étant au point, nous avons étudié l'influence de la substitution de l'indole sur la réactivité et la sélectivité de l'hydrogénation.

I.2.2 HYDROGENATION D'INDOLES SUBSTITUES PAR UN GROUPEMENT DONNEUR

Les premiers essais d'hydrogénation ont été réalisés sur l'indole **20** possédant un groupement méthyle en position 2 (Schéma I-13).

⁴³ M. Mokotoff et S. T. Hill, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 65-71.

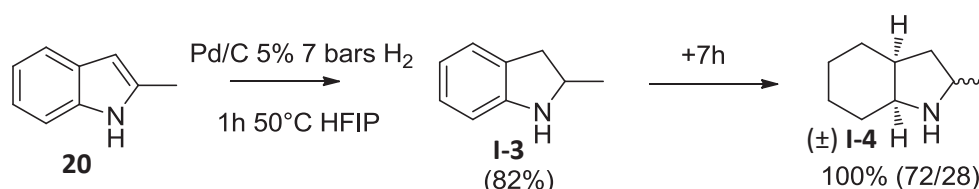


Schéma I-13: Hydrogénation du 2-méthylindole.

Lors de l'hydrogénation du 2-méthylindole **20**, l'indoline **I-3** est observée comme produit intermédiaire et il est possible de l'isoler, si la réaction est arrêtée au bout d'une heure. Si la réaction est poursuivie pendant sept heures de plus, l'octahydroindole **I-4** est obtenu avec une conversion totale sous la forme de 2 diastéréoisomères. Pour identifier la forme majoritaire dans ce mélange une étude RMN a été réalisée dans plusieurs solvants. Même après avoir dérivatisé le mélange d'octahydroindoles final avec un groupement acyle, les analyses n'ont pas permis de déterminer la configuration relative des diastéréoisomères en raison de la présence dans le milieu de conformères. Cependant l'obtention majoritaire d'un des deux diastéréoisomères pourrait être expliquée par l'approche plus favorable d'une face de l'indoline intermédiaire sur le catalyseur lors de l'hydrogénation du noyau benzénique, l'autre face étant encombrée par la présence du groupement méthyle.

L'hydrogénation du 2,3-diméthylindole commercial **21** a ensuite été réalisée dans les conditions développées précédemment (Schéma I-14).

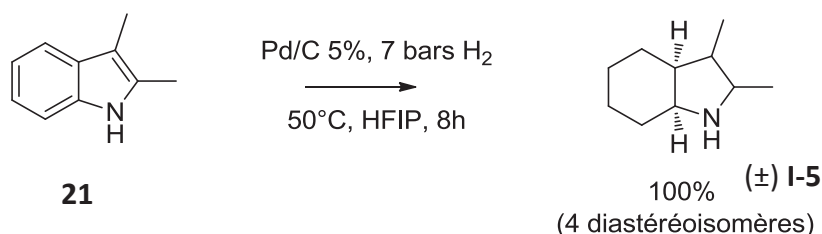


Schéma I-14: Hydrogénation du 2,3-diméthylindole.

L'octahydroindole **I-5** est obtenu avec une conversion totale, mais les analyses RMN montrent un mélange de quatre diastéréoisomères dans des proportions équivalentes. La jonction de cycle *cis* est toujours présente mais les deux groupements méthyles peuvent être indifféremment *cis* ou *trans*. Ceci pourrait être expliqué, lors de la réduction du noyau pyrrole, par la protonation de l'indole en position 3 (Schéma I-15).

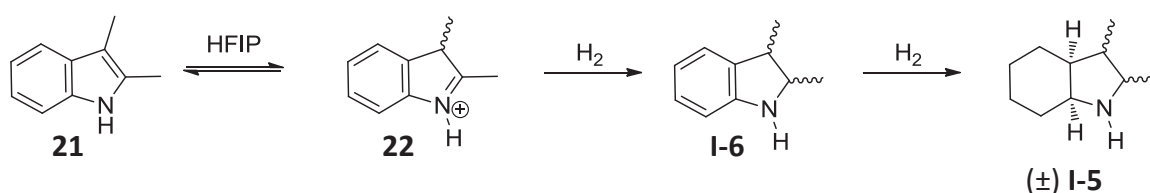


Schéma I-15: Intermédiaire de la réaction d'hydrogénation.

En effet si l'indole **21** est protoné et donne **22** alors l'hydrogénation ne se fait pas de manière concomitante sur les centres 2 et 3, entraînant la formation de deux diastéréoisomères (et de leurs énantiomères) pour l'indoline **I-6** (sans effet apparent de l'encombrement en position 3). Ce dernier est ensuite hydrogéné en octahydroindole **I-5** en formant la jonction *cis* indifféremment sur les deux faces, entraînant la formation de quatre diastéréoisomères (et de leurs énantiomères).

L'indole **I-8** a été synthétisé par estérification de l'acide commercial **23** puis réduction au DIBAL de l'ester **I-7** à basse température, avec de bons rendements sur les deux étapes (Schéma I-16).⁴⁴

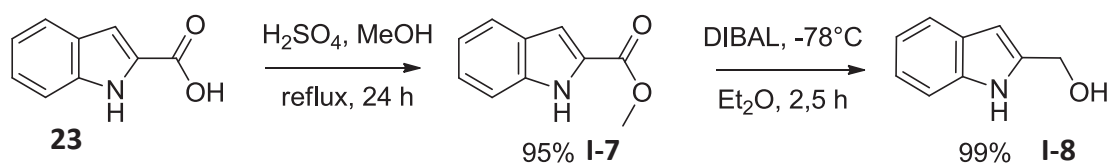


Schéma I-16: Synthèse de l'indole **I-8**.

La réaction d'hydrogénation sur le composé **I-8** avec le groupement hydroxyméthyle en position 2 s'avère plus longue que pour les expériences précédentes (Tableau I-5).

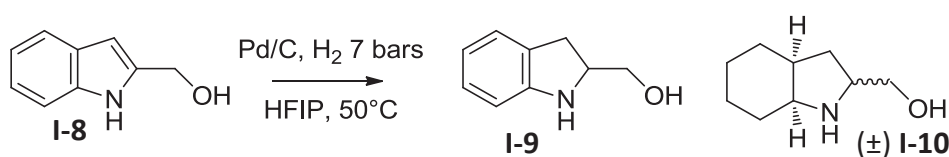


Tableau I-5: Hydrogénation 2-hydroxyméthylindole.

Entrée	t (h)	I-8	I-9	I-10
1	8	20%	40%	40%
2	48	-	-	100% (80/20)

Ceci peut s'expliquer par une chélation de l'alcool sur le catalyseur. La formation de l'indoline **I-9** et de l'octahydroindole **I-10** accentue ce phénomène en formant une

⁴⁴ T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y. Shi et H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4899-4901.

«pince» entre l'azote (qui n'est plus conjugué) et la fonction alcool atténuant d'autant plus l'activité du Pd/C. La conversion totale en octahydroindole **I-10** est obtenue en 48 heures, deux diastéréoisomères sont présents dans un *ratio* 80/20 (entrée 2). Le diastéréoisomère majoritaire n'a pas pu être identifié malgré les études RMN réalisées sur le mélange. Comme dans le cas du 2-méthylindole **20** un diastéréoisomère est obtenu majoritairement, cela pourrait être dû à l'encombrement du groupement en position 2 de l'indoline intermédiaire favorisant l'approche d'une face de celle-ci sur le catalyseur. Mais contrairement au 2-méthylindole **20** la chélation de la fonction alcool pendant l'hydrogénation pourrait favoriser la formation de l'autre diastéréoisomère. La configuration relative du diastéréoisomère majoritaire n'ayant pu être déterminée, les deux hypothèses ne peuvent être confrontées.

Cette étude préliminaire sur l'hydrogénation d'indoles comportant des groupements donneurs, a permis d'identifier un intermédiaire réactionnel, l'indoline, qui peut être isolé en optimisant les conditions. L'octahydroindole souhaité a été isolé avec de bons rendements et une diastéréosélectivité correcte, bien que nous n'ayons pas été en mesure d'identifier la configuration relative des diastéréoisomères principaux. L'influence des groupements donneurs est donc relativement faible sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation (mélange de diastéréoisomères). Dans le cas de la présence d'une fonction alcool, seule la cinétique de la réaction est fortement ralentie.

L'étude de l'influence de la substitution de l'indole sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation a été poursuivie avec des groupements électroattracteurs.

I.2.3 HYDROGENATION D'INDOLES SUBSTITUES PAR UN GROUPEMENT ELECTROATTRACTEUR

I.2.3.1 GROUPEMENT ESTER

Lors de l'hydrogénation de l'indole **I-7** synthétisé précédemment (*cf* Schéma I-16 p. 33) possédant un groupement ester en position 2, un seul produit est obtenu: le tetrahydroindole **I-11** (Tableau I-6).

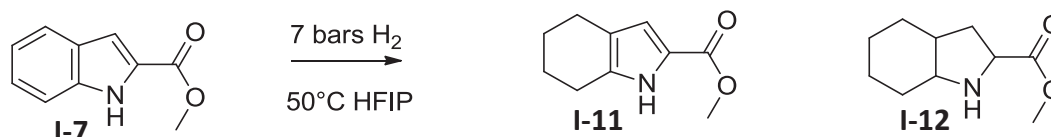


Tableau I-6: Hydrogénation du méthyl 2-Indolecarboxylate (conversion RMN).

Entrée	catalyseur	t (h)	I-7	I-11	I-12
1	Pd/C 0.05 eq	8		100% (98%) ^a	-
2	PtO ₂ 0.05 eq	8	50%	50%	-
3	Pd/C 0.1 eq	48	-	100%	traces
4	PtO ₂ 0.15 eq	24	-	100%	-

^aRendement isolé.

Après divers essais en augmentant le temps de réaction et la charge catalytique (entrée 3) seules des traces d'octahydroindole **I-12** sont observées. Si le platine est utilisé comme catalyseur (entrée 2, 4) la réduction s'avère moins efficace et ne permet pas non plus l'obtention du motif totalement hydrogéné.

Le tetrahydroindole **I-11** a déjà été observé dans la littérature lors de l'hydrogénation en conditions acides de l'indole **8** possédant un ester en position 2 (*cf*: Schéma I-6 p. 21). Les auteurs suggèrent un effet électronique dû au groupement électroattracteur pour justifier l'hydrogénation sélective du noyau benzénique. Dans notre cas, la conjugaison du noyau pyrrole avec le groupement ester pourrait également être mise en cause dans la diminution de l'aromaticité du noyau benzénique conduisant au tetrahydroindole. Cette observation n'explique par pourquoi l'octahydroindole ne peut être obtenu.

L'indole **24** commercial avec un groupement ester en position 3 a également été placé dans les conditions d'hydrogénation (Tableau I-7).

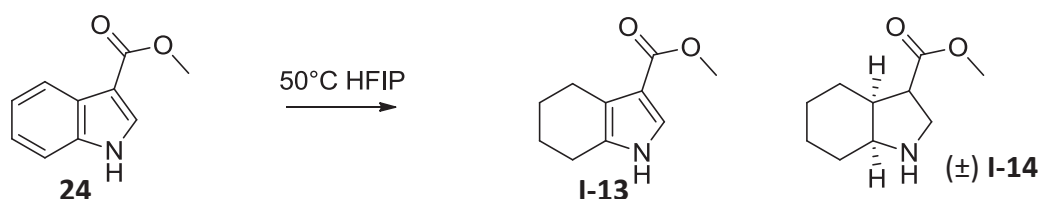


Tableau I-7: Hydrogénation et méthyl 3-Indolecarboxylate.

Entrée	catalyseur	P _{H₂} (bars)	t (h)	24	I-13	I-14
1	Pd/C 0.05 eq	7	8	84%	16%	-
2	Pd/C 0.05 eq	7	14	33%	37%	30%
3	Pd/C 0.05 eq	50	8	52%	29%	14%
4	Pd/C 0.05 eq	7	86	-	48% (42%) ^a	52% (44%) ^a
5	Pd/C 0.10 eq	7	48	-	25% (25%) ^a	75%(65%)^a(73/27)^b
6	PtO ₂ 0.10 eq	7	48	74%	13%	13%

^a Rendement isolé. ^b Ratio diastéréoisomérique, produit **I-14a** majoritaire, produits séparables.

L'hydrogénation de **24** pour obtenir majoritairement l'octahydroindole **I-14** demande des conditions poussées au niveau de la charge catalytique et du temps réactionnel. Comparé à l'hydrogénation de **I-7** (cf Tableau I-6 p. 35), le tétrahydroindole est obtenu comme produit intermédiaire mais cela n'empêche pas l'hydrogénation complète en un mélange d'octahydroindoles **I-14a** et **I-14b**.

La position du groupement ester sur l'indole de départ modifie la barrière énergétique pour obtenir les différents intermédiaires, les formes mésomères peuvent rendre compte de l'aromaticité des deux cycles suivant la substitution (Schéma I-17).

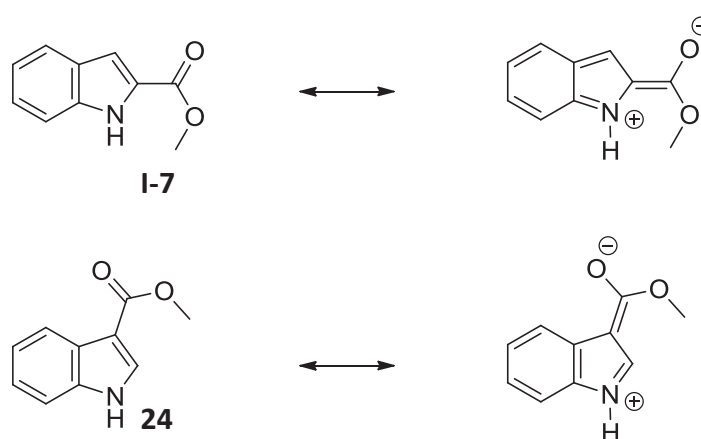


Schéma I-17: Formes mésomères suivant la conjugaison de l'indole.

La conjugaison partielle du noyau pyrrole **24** rend l'hydrogénation du noyau benzénique plus longue du fait de son aromaticité plus forte (Tableau I-7 p. 36 entrée 1). Mais une

fois cette barrière passée l'hydrogénation du noyau pyrrole est rendu possible contrairement au cas de **I-7**.

Les deux diastéréoisomères de l'octahydroindole ont été séparés durant la purification permettant la détermination de la configuration relative de chacun des diastéréoisomères par des expériences RMN 2D (Figure I-6).⁴⁵

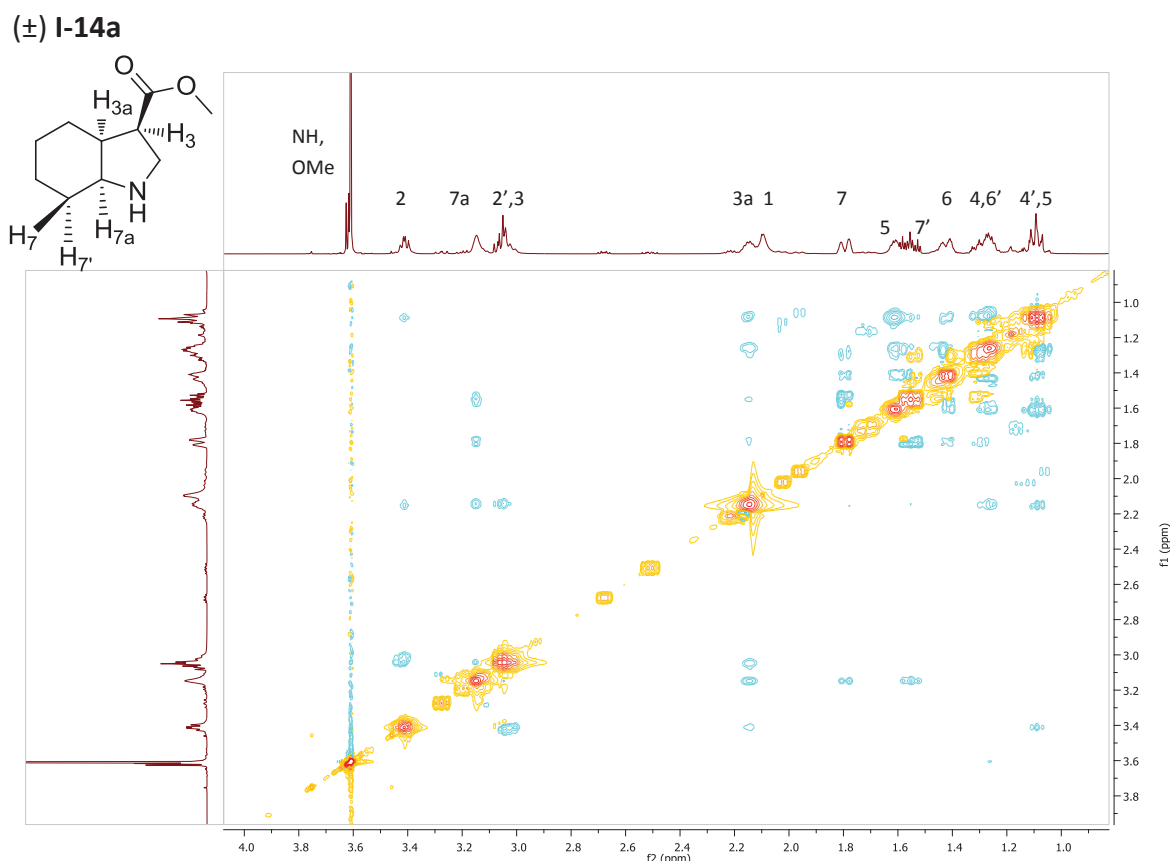


Figure I-6: Spectre NOESY de **I-14a**.

La détermination de la configuration de chaque diastéréoisomère a été basée sur les interactions NOESY entre H_3 , H_{3a} et H_{7a} . L'analyse des constantes de couplage entre les protons devrait théoriquement permettre l'obtention des configurations relatives mais se révèle complexe dans la pratique. Cette analyse a été simplifiée par conversion des intégrations obtenues en distances internucléaires. La matrice NOESY intégrée peut être convertie en une matrice de distances interprotoniques⁴⁶ en utilisant la formule suivante

⁴⁵ L'ensemble des analyses RMN et des calculs pour déterminer les configurations relatives des octahydroindoles ont été réalisées par Bernard FENET (Directeur du CCRMN à l'UCB-Lyon1-ESCP).

⁴⁶ E. Ämmälähti, M. Bardet, D. Molko et J. Cadet, *J. Magn. Reson., Ser A* **1996**, 122, 230-232.

(Équation I-1) où i et j sont deux protons, r_{ij} est la distance entre ces deux protons, a_{ii} est l'intégrale de la diagonale de i , et a_{ij} est l'intégrale du pic entre i et j . Les intégrations de références étant prises dans ce cas sur des protons géminaux (7 et 7') dont la distance de référence (1,8 Å) a été mesurée sur un modèle moléculaire à l'échelle.



Équation I-1: Formule donnant accès aux distances interprotoniques.

Un programme informatique⁴⁷ comprenant cette formule permet le calcul de chacune des distances interprotoniques grâce aux valeurs extraites de l'expérience NOESY et met les résultats sous forme de tableau Excel. Dans le cas qui nous intéresse, les distances obtenues permettent de définir la configuration relative des diastéréoisomères (Figure I-7).

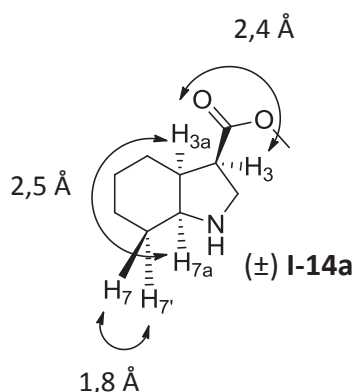


Figure I-7: Distances interprotoniques de **I-14a** majoritaire.

La même méthode a également été employée sur le diastéréoisomère minoritaire **I-14b** et permet de déterminer sa configuration relative (Figure I-8).

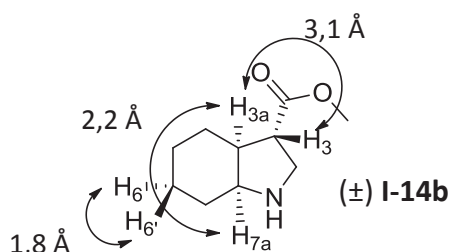


Figure I-8: Distances interprotoniques de **I-14b** minoritaire.

⁴⁷ Mis au point par Bernard Fenet.

La comparaison des distances entre les protons d'intérêts de chacun des diastéréoisomères confirme les conclusions tirées de chacune quant à la configuration relative. Cette méthode a été appliquée pour l'ensemble des octahydroindoles obtenus avec plus ou moins de succès (I.2.2 p. 31). La diastéréosélectivité peut être expliquée par une hydrogénation concomitante des doubles liaisons du tetrahydroindole intermédiaire menant à la mise en place des hydrogènes sur la même face.

I.2.3.2 GROUPEMENT ACIDE

Après cette étude sur le groupement ester, les acides carboxyliques ont été envisagés. L'indole **25** avec un groupement acide en position 2 est soumis aux conditions d'hydrogénation (Tableau I-8).

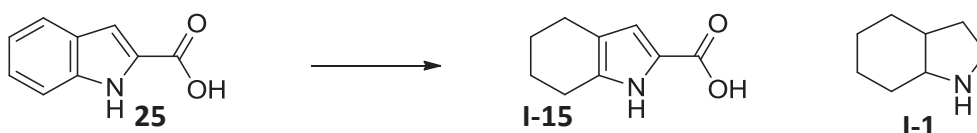
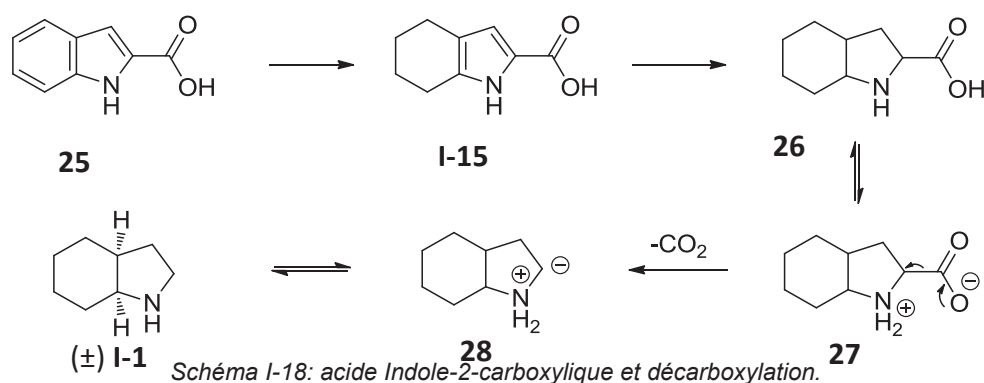


Tableau I-8: Hydrogénation et indole-2-carboxylic acid.

Entrée	solvant	P _{H₂} (bars)	T (°C)	t (h)	25	I-15	I-1
1	HFIP	7	50°C	8	-	-	100%
2	HFIP	7	TA	8	-	-	100%
3	HFIP	7	50°C	4	-	-	100%
4	HFIP	7	50°C	1	50%	-	50%
5	<i>i</i> PrOH	7	50°C	8	50%	50%	-
6	<i>i</i> PrOH	7	50°C	24	30%	70%(45%) ^a	-
7	MeOH	7	50°C	8	3%	33%	64%

^a Rendement isolé.

L'hydrogénation de l'indole **25** conduit dans un temps relativement court à la décarboxylation du produit de départ (entrées 1-4) et aucun intermédiaire n'est observé dans le HFIP (entrée 3). L'utilisation d'*iso*-propanol comme solvant de la réaction ralentit la cinétique et permet l'obtention du tetrahydroindole **I-15** (entrées 5-6). Quand le méthanol est utilisé, le produit décarboxylé **I-1** est également formé, mais le tetrahydroindole **I-15** est observé comme intermédiaire (entrée 7). Pour expliquer ce phénomène de décarboxylation inattendu, l'équilibre entre l'octahydroindole **2** et sa forme zwitterionique **27** peut être mise en cause (Schéma I-18).



En effet, cet équilibre peut conduire à **27** qui peut facilement subir une décarboxylation donnant **28** qui se réarrange rapidement ensuite pour donner l'octahydroindole **I-1**. Un mécanisme du même type peut également être envisagé sur le produit de départ, mais aucun intermédiaire aromatique décarboxylé n'a été observé.

Pour tenter de pallier cette décarboxylation, l'indole commercial *N*-méthylé **29** a été placé dans les conditions d'hydrogénation (Tableau I-9).

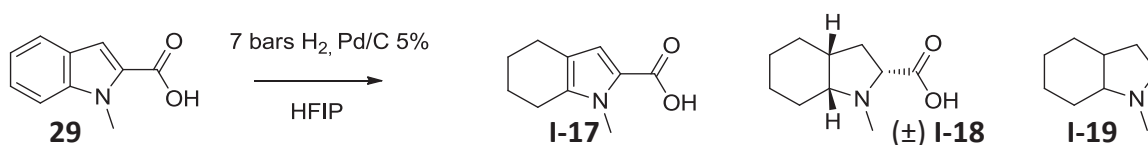


Tableau I-9: Influence de la *N*-substitution sur la décarboxylation.

Entrée	solvant	P _{H₂} (bars)	T (°C)	t (h)	SM	I-17	I-18	I-19
1	HFIP	7	50°C	8	-	4%	55%	41%
2	HFIP	7	50°C	14	-	-	60%(48%) ^a	40%

^a rendement isolé.

La présence d'un groupement méthyle sur l'azote permet d'obtenir l'octahydroindole avec une décarboxylation partielle. L'octahydroindole **I-18** est obtenu avec un rendement modeste et les analyses RMN NOESY confirment que seul le diastéréoisomère *cis* est isolé (Figure I-9).

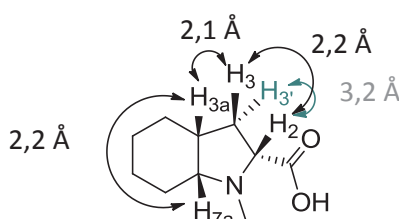


Figure I-9: Distances interprotoniques de (±) **I-18**.

La présence du groupement méthyle ralentit la cinétique et semble défavoriser l'équilibre avec la forme zwitterionique. Des conditions de température et de pression plus basses ont également été utilisées sans donner de meilleurs résultats.

I.2.3.3 GROUPEMENT AMIDE

Pour tester l'hydrogénation sur des indoles substitués par le groupement amide en position 2, les produits n'étant pas commerciaux, la synthèse de ceux-ci a donc été réalisée à partir de l'acide **25** (Tableau I-10).

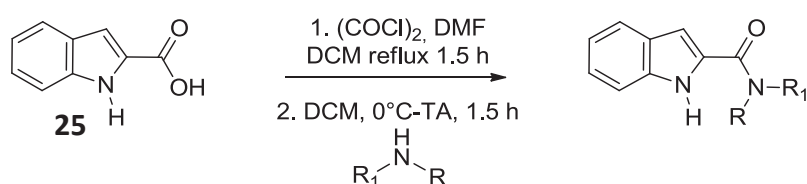


Tableau I-10 : Synthèse des amides.

Entrée	R	R ₁	Rdt	N° Produit
1	Et	Et	63%	I-20
2	Et	H	60%	I-21
3 ^a	H	H	21%	I-22
4		H	37%	I-23

^a une solution aqueuse de NH₄OH 30% est utilisée.

La synthèse des indoles s'effectue en deux étapes, par transformation de l'acide **25** en chlorure d'acide en présence de chlorure d'oxalyle, puis après consommation totale de l'acide **25**, le brut réactionnel est évaporé, dilué dans le DCM et l'amine est additionnée pour former les amides **I-20 – I-23** désirés avec des rendements modestes (entrées 1-2,4). Dans le cas de l'amide non substitué **I-22**, l'utilisation d'une solution aqueuse d'ammoniaque fait grandement chuter le rendement de 60 à 21% (entrée 3).

Une fois les amides obtenus, ils sont placés dans les conditions d'hydrogénation (Tableau I-11).

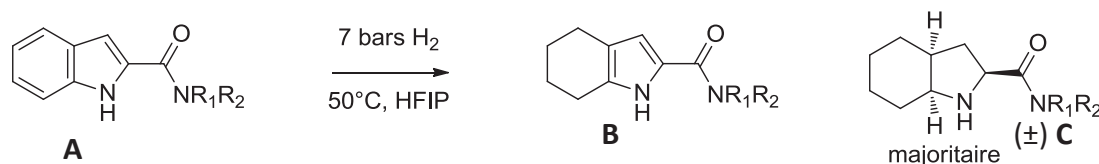


Tableau I-11: Hydrogénation et indole-2-carboxamide.

Entrée	R ₁	R ₂	t (h)	Eq Pd/C	A	B	C (Cis/trans) ^a	N° B/C
1	H	H	8	0,05	(62%)	(38%)	-	-
2	H	H	48	0,10	(37%)	(56%)	(7%)	I-24/I-25
3	Et	H	5	0,05	47%	52%	traces	I-26
4	Et	H	8	0,05	-	(67%)	(33%)	I-26/I-27
5	Et	H	48	0,10		9%	91% (88/12)	I-26/I-27
6	Et	Et	8	0,05	-	38%	51%	I-28/I-29
7	Et	Et	1,5	0,05	6%	73%	-	I-28
8	Et	Et	8	0,05	-	38%	51%	I-28/I-29
9	Et	Et	24	0,05	-	(28%)	(72%)	I-28/I-29
10	Et	Et	48	0,05	-	-	93% (94/6)	I-29
11	H		48	0,10		8%	87%^b	I-30/I-31

Les conversions sont indiquées entre parenthèses.^ala position relative cis ou trans est indiquée par rapport au portons 2 et 3a. ^bmélange de 4 diastéréoisomères.

L'étude de l'hydrogénation des indoles substitués en position 2 par un groupement amide met en avant le fait que la substitution de l'azote joue un grand rôle sur la cinétique de la réaction. En effet, plus l'amide est substitué plus la réaction d'hydrogénation est rapide (entrées 2, 5, 10). Comme dans le cas de l'indole I-8 possédant un groupement hydroxy en position 2 (cf Tableau I-5 p. 33), l'azote de l'indole et celui du groupement amide sont susceptibles de former une «pince» et de chélater le catalyseur réduisant ainsi son activité et ralentissant donc la cinétique de la réaction.

Lorsque l'amide est substitué par un ou deux groupements alkyles I-21 et I-20 (entrées 5, 10), il est possible de former les octahydroindoles avec de bons rendements en forçant les conditions. Les produits entièrement hydrogénés sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères avec les produits *cis* I-27a et I-29a largement majoritaire. Cette diastéréosélectivité plus élevée que dans le cas des groupements donneurs, peut s'expliquer par le passage par le tétrahydroindole intermédiaire I-26 et I-28 qui est ensuite hydrogéné de manière concomitante additionnant ainsi les hydrogènes sur la même face.

La configuration relative des diastéréoisomères de **I-27** et **I-29** a été déterminée par la méthode précédemment utilisée (I.2.3.1 p. 35).

Lors de cette étude les conditions pour synthétiser le tetrahydroindole de manière sélective ont également été approfondies mais seule une conversion non totale en produit de départ a permis l'obtention de celui-ci sélectivement (entrées 1, 3, 7). Néanmoins ils sont obtenus avec de bons rendements, le produit de départ étant facilement séparé du tetrahydroindole et relancé en réaction.

Un essai d'induction asymétrique par l'introduction d'un groupement chiral sur l'amide de départ **I-23** a été réalisé (entrée 11). Bien que le rendement obtenu soit du même ordre qu'avec le groupement éthyle **I-21** (entrée 5), montrant ainsi que la réaction peut également avoir lieu avec des substituants encombrés, un mélange de quatre diastéréoisomères inséparables est obtenu. Les deux majoritaires sont isolés dans des proportions équivalentes montrant que le groupement chiral est certainement trop éloigné pour induire une sélectivité (Schéma I-19).

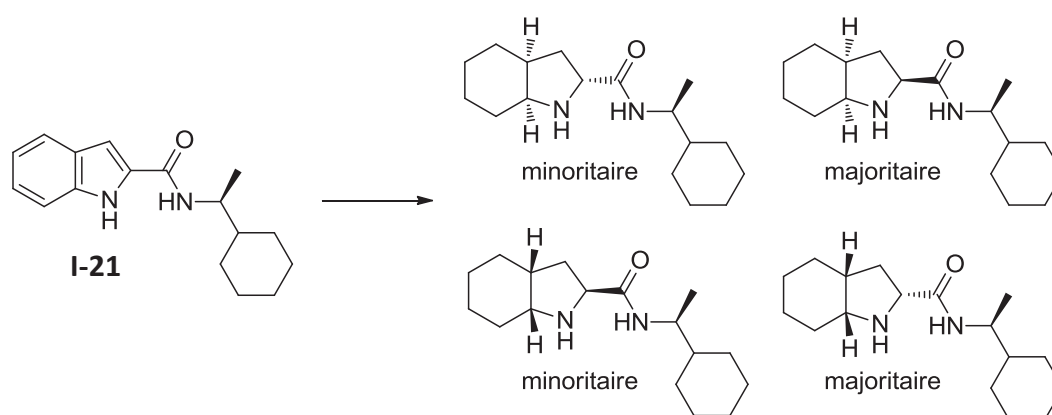


Schéma I-19: Hydrogénation et induction asymétrique.

En effet, si une induction asymétrique avait eu lieu, un seul des deux diastéréoisomères majoritaire aurait dû être isolé.

L'amide de type Weinreb **I-32** a également été synthétisé (Schéma I-20): une fois hydrogéné ce groupement pourrait s'avérer très efficace pour obtenir d'autres fonctionnalisations pour l'octahydroindole.

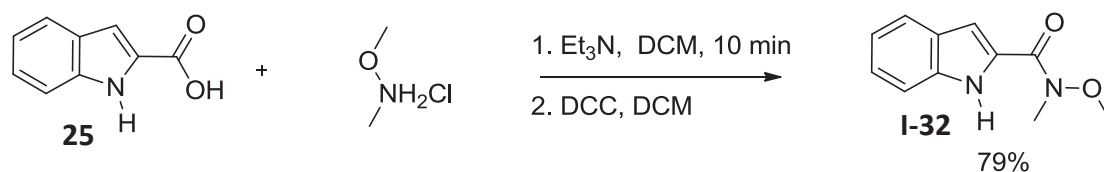


Schéma I-20: Synthèse de l'amide de Weinreb.

Une fois l'amide obtenu avec un bon rendement, il est placé dans les conditions d'hydrogénation (Tableau I-12).

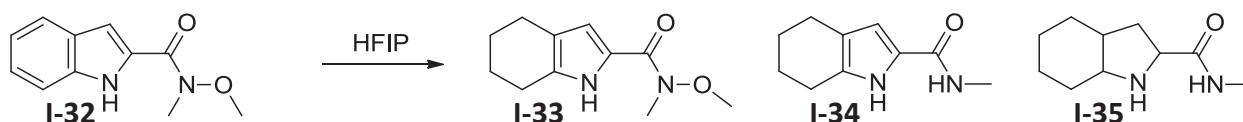


Tableau I-12: Hydrogénation de l'amide de Weinreb.

Entrée	P _{H2} (bars)	T (°C)	t (h)	catalyseur	I-32	I-33	I-34	I-35
1	7	50°C	24	PtO ₂ 0,10	(75%)	(25%)	-	-
2	1	TA	39	Pd/C 0,05	10%	56%	(7%)	-
3	7	50°C	24	Pd/C 0,05	-	5%	70%	-
4	7	50°C	48	Pd/C 0,10	-	-	(65%)	(35%)

Les conversions sont indiquées entre parenthèses.

La réaction d'hydrogénation de cet amide procède en plusieurs temps et donne accès à différents produits qui ont été isolés en modulant les conditions réactionnelles. En effet une première hydrogénation donne accès au tétrahydroindole **I-33** (entrée 2), puis peut conduire au composé **I-34** par l'hydrogénolyse du méthoxy de l'amide dans des conditions plus fortes (entrée 3). Enfin si on augmente la charge catalytique et le temps réactionnel le produit totalement saturé **I-35** est obtenu (entrée 4).

En résumé, l'étude de l'influence des différents groupements électroattracteurs présents sur l'indole a mis en évidence le passage par le tétrahydroindole et la modulation des conditions réactionnelles a permis d'isoler ces intermédiaires avec de bons rendements. L'étude a également mis en avant le fait qu'il est possible d'obtenir les octahydroindoles avec une bonne diastéréosélectivité pour les groupements amides, les acides *N*-méthylés et pour l'ester quand il est placé en position 3.

Nous avons ensuite poursuivi notre étude, qui a été étendue aux indoles disubstitués, avec pour objectif, l'obtention sélective de motifs intéressants pour la synthèse totale de

molécules bioactives comme l'octahydroindole **30** qui pourrait permettre la synthèse d'aeruginosin (Figure I-10).

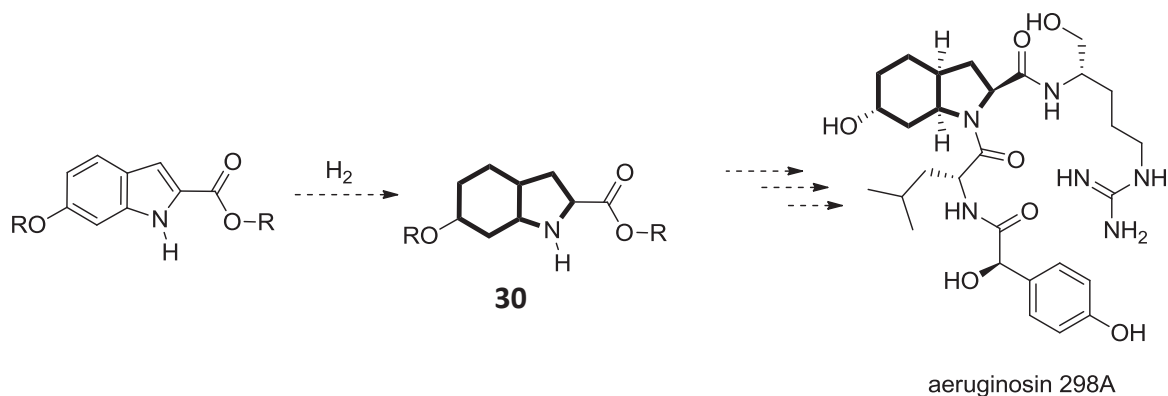


Figure I-10: Utilisation d'octahydroindole comme intermédiaire clé.

I.2.4 HYDROGENATION D'INDOLES DISUBSTITUÉS

La synthèse d'indoles substitués par un groupement ester en position 2 et par un groupement donneur sur le noyau benzénique a été réalisée par la réaction d'Hemetsberger (Tableau I-13).⁴⁸

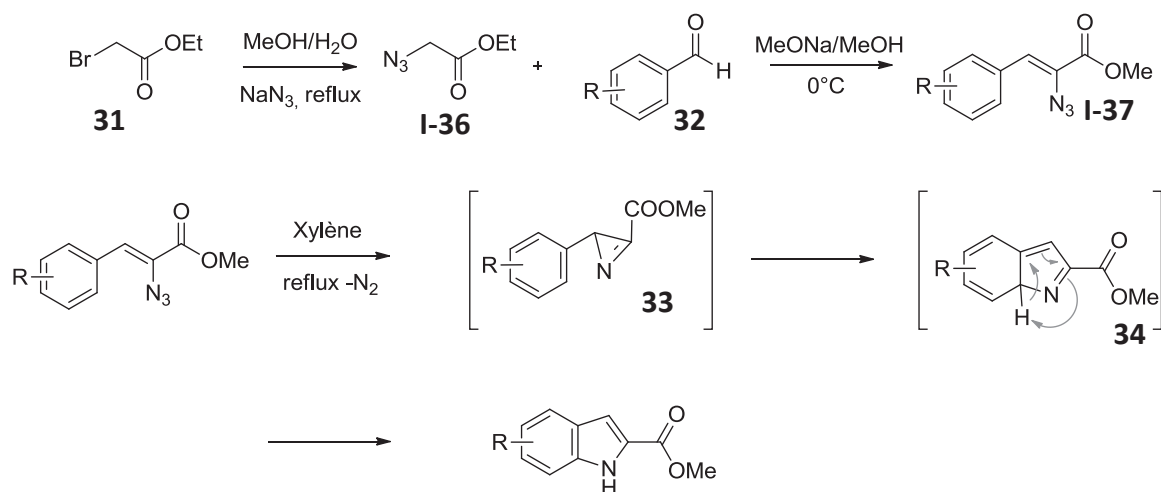


Tableau I-13: Synthèse d'indoles disubstitués par la réaction d'Hemetsberger.

Entrée	R	Rdt/3 étapes	N° Produit
1	<i>o</i> -MeO	46%	I-38
2 ^a	<i>m</i> -MeO	46%-30%	I-39/I-40
3	<i>p</i> -MeO	63%	I-41
4	<i>p</i> -OBn	75%	I-42

^aaccès aux indoles 7 et 5 méthoxy.

⁴⁸ D. Coowar, J. Bouissac, M. Hanbali, M. Paschaki, E. Mohier et B. Luu, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6270-6282.

La séquence réactionnelle s'effectue en 3 étapes à partir de l' α -bromoacétate d'éthyle **31** qui est d'abord substitué par un groupement azoture pour former **I-36**. La réaction entre **I-36**, en milieu basique, et un dérivé du benzaldéhyde **32** permet d'obtenir le produit d'aldolisation-crotonisation **I-37** qui est ensuite chauffé à reflux du xylène induisant la formation d'un aziridine intermédiaire **33**. L'ouverture de **33** conduit au bicyclic **34** qui s'aromatise pour conduire aux produits souhaités. Lorsque le *m*-anisaldéhyde est employé comme substrat de départ (entrée 2) les deux produits possibles sont obtenus: le 7-méthoxy **I-39** et le 5-méthoxy **I-40**.

Les indoles ainsi synthétisés ont été soumis aux conditions d'hydrogénation (Tableau I-14).

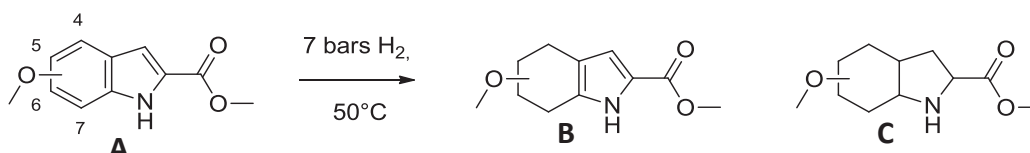


Tableau I-14: Indoles disubstitués et hydrogénation.

Entrée	OMe	Catalyseur	t (h)	Solvant	A	B	C	N°
1	6-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	HFIP	-	66%	(31%) ^a	I-43/C
2	6-MeO	Pd/C 0,05 eq	16	HFIP	-	50%	(50%) ^a	I-43/C
3	6-MeO	Pd/C 0,10 eq	48	HFIP	-	42%	(58%) ^a	I-43/C
4	6-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	TFE	-	(60%)	(40%) ^a	I-43/C
5	6-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	<i>i</i> PrOH	(90%)	(10%)	-	
6	4-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	HFIP	-		mélange	
7	5-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	HFIP	-		mélange	
8	7-MeO	Pd/C 0,05 eq	8	HFIP	-		mélange	

Les conversions sont notées entre parenthèses. ^a évalué par spectrométrie de masse: produits de déméthoxylation, déméthylation et diastéréoisomères.

Lors de l'hydrogénation de l'indole **I-41**, le tétrahydroindole **I-43** est isolé avec un bon rendement (entrée 1). Comme dans le cas de l'indole avec l'ester en position 2 (Tableau I-6 p. 35) l'hydrogénation totale est limitée par la présence de ce groupement, le méthoxy influence légèrement l'hydrogénation donnant ainsi l'octahydroindole avec une faible conversion (entrées 2-4). Cependant un mélange de diastéréoisomères de l'octahydroindole attendu **C** auxquels viennent s'ajouter des produits déméthylés ou déméthoxylés (détectés par spectrométrie de masse) est isolé. L'hydrogénation des indoles **I-38 – I-40** avec le groupement méthoxy en position 4, 5 et 7 donne également

des mélanges inexploitable de tetrahydroindoles et d'octahydroindoles avec la lyse partielle du groupement méthoxy.

L'octahydroindole n'ayant pas été obtenu à cause de l'effet du groupement ester, l'indole **I-41** a été saponifié dans des conditions basiques pour obtenir quantitativement l'acide **I-44** correspondant (Schéma I-21).

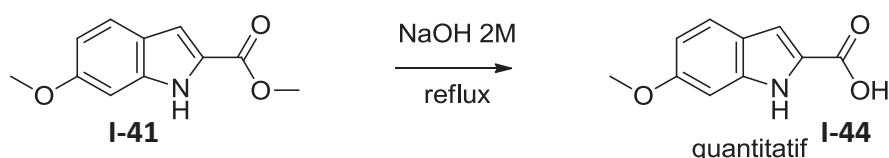


Schéma I-21: Synthèse de l'acide par saponification.

Un test d'hydrogénation a été effectué sur l'acide **I-44**, mais comme dans le cas de l'indole monosubstitué **25** une réaction de décarboxylation vient s'ajouter au mélange complexe de déméthylation, déméthoxylation et d'octahydroindole attendu. L'acide **I-44** obtenu par saponification a donc été décarboxylé en présence de cuivre au reflux de la quinoléine pour obtenir l'indole **I-45** substitué par un groupement méthoxy en position 6 (Schéma I-22).

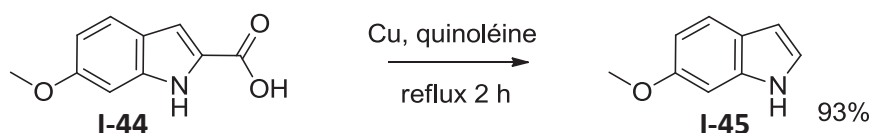


Schéma I-22: Décarboxylation de l'acide **I-44**.

Des tests d'hydrogénation ont ensuite été effectués sur l'indole **I-45** substitué par un groupement méthoxy pour tenter d'identifier clairement l'effet de ce substituant (Schéma I-23).

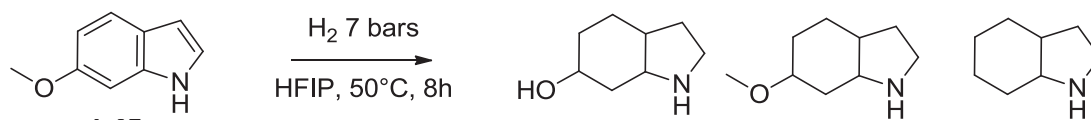


Schéma I-23: Hydrogénation du 6-méthoxyindole.

Un mélange de produit de déméthoxylation et de déméthylation est identifié en spectrométrie de masse, mais ce mélange complexe ne peut être correctement séparé et analysé en RMN. Le groupement méthoxy posant problème, un autre substituant a été testé pour éviter les mélanges obtenus.

L'hydrogénation du groupement benzyle du composé **I-42**, obtenu par réaction d'Hemetsberger (Tableau I-13 p. 45), a permis l'obtention de l'indole **I-46** (Schéma I-24).

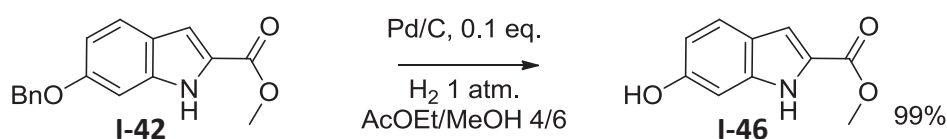


Schéma I-24: Hydrogénolyse du groupement benzyle.

Lorsque l'hydrogénolyse du groupement benzyle est réalisée dans le HFIP pour enchaîner la réduction de l'indole, seul le produit **I-46** déprotégé est observé (Schéma I-25).

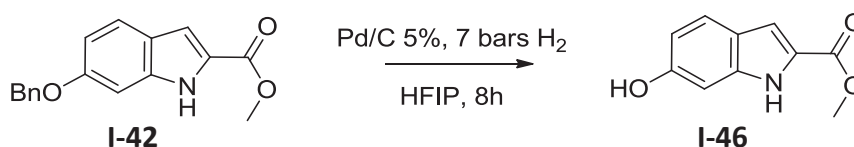


Schéma I-25: Hydrogénation de l'indole benzylé.

L'indole **I-46** est donc isolé et soumis aux conditions d'hydrogénation classiques, en espérant éviter le mélange observé quand le groupement méthoxy est présent et ainsi obtenir des résultats exploitables (Tableau I-15).

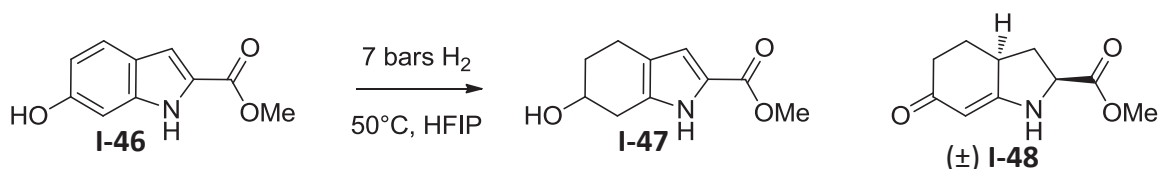


Tableau I-15: Hydrogénation et indole disubstitué.

Entrée	Catalyseur	t (h)	I-46	I-47	I-48
1	Pd/C 0,05 eq	8	(24%)	(38%)	(38%)
2	Pd/C 0,05 eq	86	-	(60%)	(40%)
3	Pd/C 0,10 eq	8	-	45%(60%)	28%(40%)
4	Pd/C 0,10 eq	64	-	(60%)	(40%)
5	PtO ₂ 0,13 eq	48	-	(65%)	(35%)

Les conversions sont notées entre parenthèses.

L'hydrogénation de l'indole **I-46** donne accès à deux produits, le tétrahydroindole **I-47** et l'énone **I-48** avec des rendements corrects (entrée 3). Seul le diastéréoisomère *cis* de l'énone **I-48** a été isolé et identifié par RMN NOESY. Quelles que soient les conditions utilisées, une fois la consommation totale du produit de départ **I-46** atteinte (entrées 2-

5), le *ratio* entre **I-47** et **I-48** reste inchangé, montrant que les deux produits sont certainement issus de l'hydrogénation de deux formes en équilibre de l'indole **I-46** de départ (Schéma I-26).

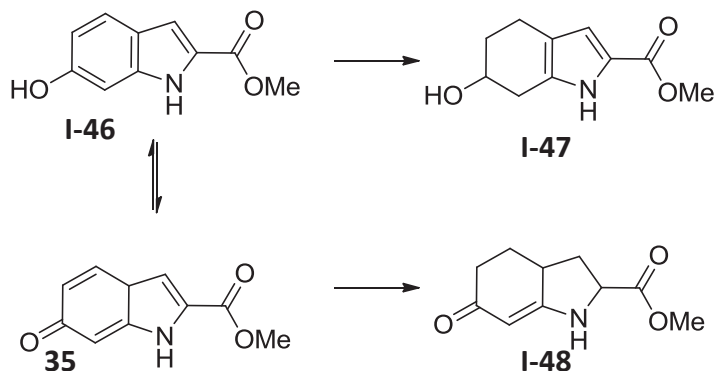


Schéma I-26: Équilibre pouvant expliquer les produits obtenus.

En effet, l'hypothèse d'un équilibre entre l'indole de départ **I-46** et la cétone conjuguée **35** est envisageable (aucun intermédiaire n'ayant été isolé), induisant l'hydrogénation concomitante des deux formes donnant ainsi accès aux deux produits **I-47** et **I-48**. Le rendement plus élevé en tétrahydroindole **I-47** peut s'expliquer par la plus grande stabilité de l'indole **I-46** conférée par l'aromaticité de celui-ci.

Malgré le mélange obtenu, l'énone **I-48** pourrait être un synthon clé car elle pourrait permettre l'accès aussi bien à la jonction de cycle *cis* que *trans* et donc l'accès à un grand nombre de molécules bioactives.

En résumé, les résultats obtenus lors de l'hydrogénation d'indoles disubstitués, montrent qu'il est généralement possible d'isoler l'intermédiaire tétrahydroindole, mais quand l'octahydroindole est obtenu c'est en mélange de diastéréoisomères et de produits de dégradation ne le rendant pas exploitable. Quand l'indole est substitué par une fonction alcool et ester, il est possible d'isoler une énone **I-48** qui permettrait l'accès à différents octahydroindoles et notamment ceux possédant une jonction de cycle *trans* normalement non accessibles par hydrogénation directe de l'indole.

Après avoir étudiée l'influence de la substitution de l'indole sur les positions 2, 3, 4, 5, 6 et 7 sur la réaction d'hydrogénation, l'influence de la *N*-protection a été envisagée.

I.2.5 HYDROGENATION D'INDOLES PROTEGES

Des indoles *N*-substitués ont été synthétisés avec de bons rendements par des méthodes décrites dans la littérature (Tableau I-16).⁴⁹

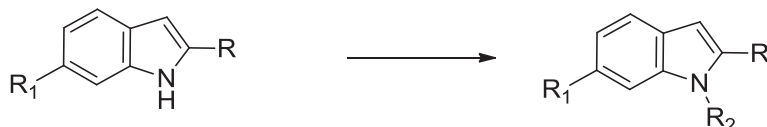


Tableau I-16: Synthèse d'indoles *N*-protégés.

Entrée	conditions	R	R ₁	R ₂	Rdt	N° produit
1	AcCl, NaH, 0°C, THF, 3h	H	H	Ac	60%	I-49
2	NaOH, TsCl, Bu ₄ NHSO ₄ , PhMe, 3h	H	H	Ts	93%	I-50
3	Boc ₂ O, DMAP, THF, 2h	H	H	Boc	96%	I-51
4	Boc ₂ O, DMAP, THF, 2h	H	OMe	Boc	91%	I-52
5	Boc ₂ O, DMAP, THF, 2h	CO ₂ Me	H	Boc	95%	I-53
6	Boc ₂ O, DMAP, THF, 2h	CO ₂ Me	OMe	Boc	96%	I-54

Les tests d'hydrogénations ont tout d'abord été effectués sur les indoles *N*-protégés **I-49** – **I-50** pour comparer l'effet du groupement protecteur (Tableau I-17).

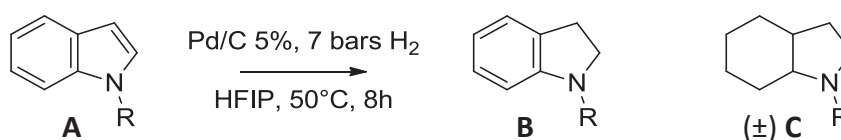


Tableau I-17: Influence de la *N*-protection de l'indole.

Entrée	R	A	B	C	N° produit
1	H	-	-	(100%)	I-1
2	Ac	-	99%	-	I-55
3	Ts	100%	-	-	-
4	Boc	-	100%	-	I-56

Les conversions sont notées entre parenthèses

En comparaison de l'indole non protégé où une conversion totale en octahydroindole **I-1** est obtenue (entrée 1), la présence d'un groupement acyle ou Boc sur l'azote ne permet pas d'obtenir le produit totalement saturé (entrées 2,4). En revanche les indolines **I-55** et **I-56** sont isolées sélectivement avec des rendements quantitatifs. La présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote de l'indole réduit la participation du doublet non-liant de l'azote à l'aromaticité du noyau pyrrole permettant une hydrogénation plus

⁴⁹ A) O. Ottoni, R. Cruz et R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915-13928. B) N. K. Garg, R. Sarpong et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13179-13184.

aisée de celui-ci. Le doublet de l'azote déstabilisant très peu le noyau benzénique à cause du groupement électroattracteur sur l'indoline, celui-ci est plus difficile à hydrogéner que dans le cas de l'indoline non substituée sur l'azote.

Dans le cas du groupement tosyloxy, aucune conversion n'est observée. Le groupe de Reddy a également identifié le même phénomène mais aucune explication n'est apportée.⁵⁰

L'influence du groupement protecteur ayant été mise en évidence, les indoles possédant des groupements méthoxy et ester ont été synthétisés puis soumis aux conditions d'hydrogénation (Tableau I-18).

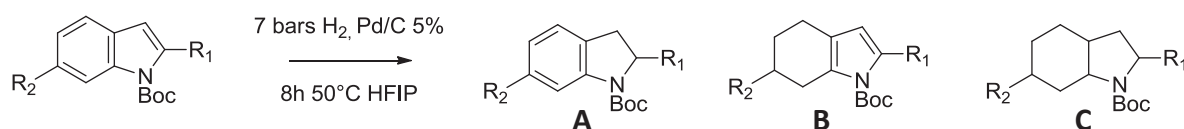


Tableau I-18: Influence de plusieurs groupements sur l'hydrogénation.

Entrée	R ₁	R ₂	A	B	C	N° produit
1	H	H	99%	-	-	I-56
2 ^a	CO ₂ Me	H	-	98%	-	I-11
3	CO ₂ Me	H	47%(71%)	8%(20%)	traces	I-57/I-58
4	H	OMe	31%(53%)	-	(47)	I-59/I-60
5	CO ₂ Me	OMe	63%	Traces	traces	I-61

^asans le groupement Boc.

L'hydrogénation d'indoles *N*-protégés possédant une fonction ester en position 2 donne accès à un mélange de produits (entrées 3, 5), mais majoritairement aux indolines **I-57** et **I-61** montrant de fait que l'influence du groupement Boc est plus forte que celle du groupement ester sur la sélectivité de la réaction. En effet quand le groupement Boc n'est pas présent le tetrahydroindole **I-11** est majoritairement obtenu (entrée 2). L'indole *N*-protégé avec un groupement méthoxy en position 6 (entrée 4) donne également accès à l'indoline **I-59** mais aussi à un mélange d'octahydroindoles déméthylés **I-60**.

⁵⁰ S. Chandrasekhar, D. Basu et C. Raji Reddy, *Synthesis* **2007**, 1509-1512.

I.3 CONCLUSION

Cette étude a permis de mettre au point un nouveau système catalytique utilisant des conditions relativement douces pour l'obtention de perhydroindoles. Elle a également mis en évidence l'effet de la substitution de l'indole par différents groupements sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation :

- Les groupements donneurs donnent accès aux octahydroindoles avec des diastéréosélectivités moyennes en passant par l'indoline.
- Les groupements électroattracteurs en position 2 ou 3 donnent suivant leurs natures accès aux octahydroindoles avec de bonnes diastéréosélectivités en passant par les tétrahydroindoles.
- La protection de l'azote de l'indole par des groupements électroattracteurs permet l'obtention des indolines mais bloque l'hydrogénation à ce stade.
- Les indoles disubstitués testés n'ont pas donné accès aux octahydroindoles désirés. En revanche, l'énone **I-48** a été isolée avec un rendement modeste, dans des conditions non optimisées. Elle pourrait être utilisée pour accéder à la jonction de cycle *trans*, non accessible par hydrogénation d'indole.

Au cours de notre étude, il a été possible d'isoler différentes indolines (Figure I-11).

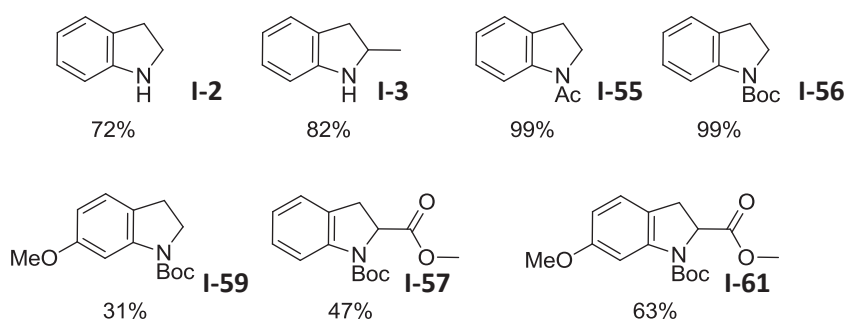


Figure I-11: Indolines isolées.

Il a également été possible de mettre au point une méthode simple et efficace donnant accès à des tétrahydroindoles (Figure I-12).

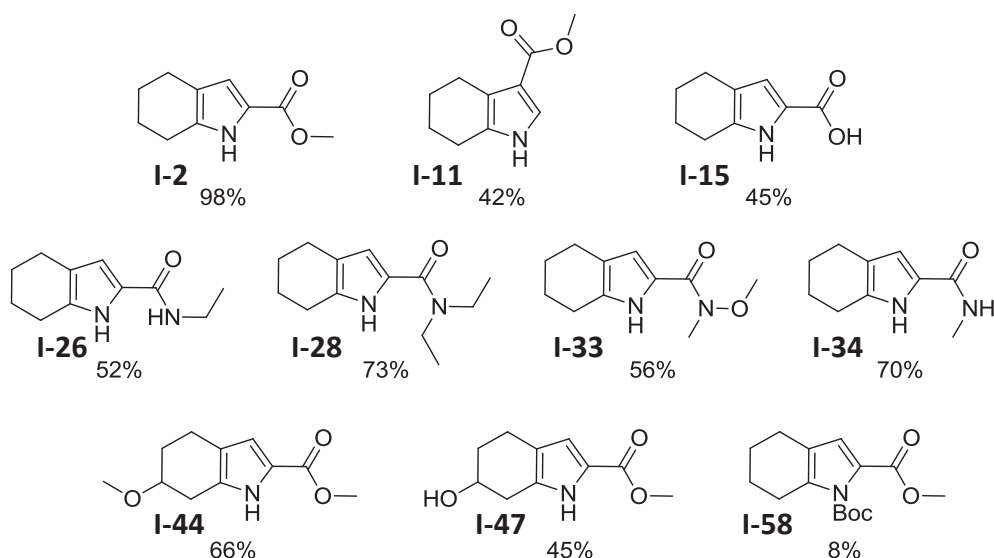


Figure I-12: Tetrahydroindoles isolés.

Des octahydroindoles ont également été isolés et caractérisés par RMN (Figure I-13).

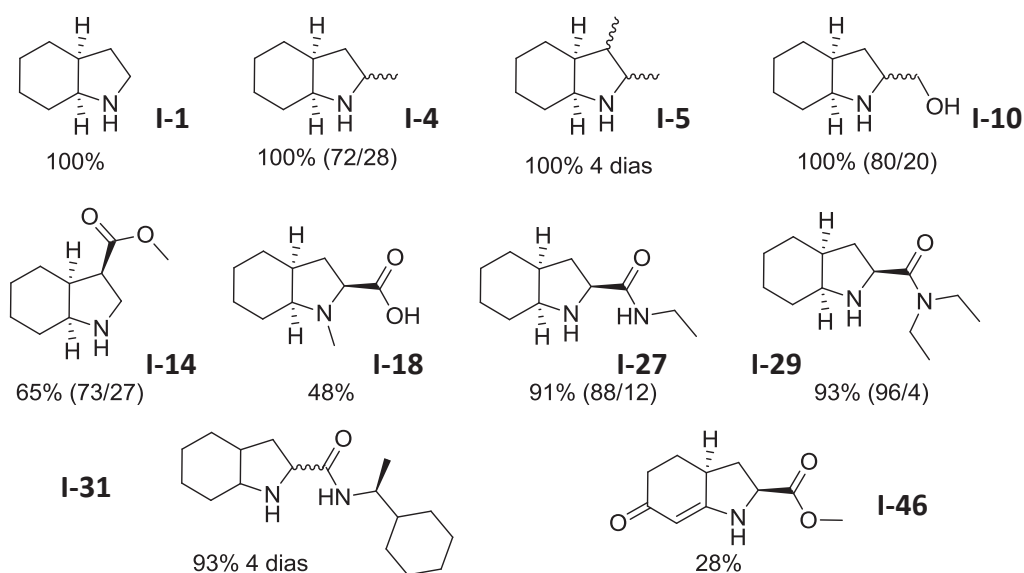


Figure I-13: Octahydroindoles isolés.

Notre étude pourrait être poursuivie en synthétisant des indoles disubstitués avec un groupement amide en position 2 et un alcool en position 6 pour tenter d'obtenir l'octahydroindole correspondant **36** et ainsi s'approcher de motifs clés utilisés dans la synthèse d'aeruginosin (Figure I-14).

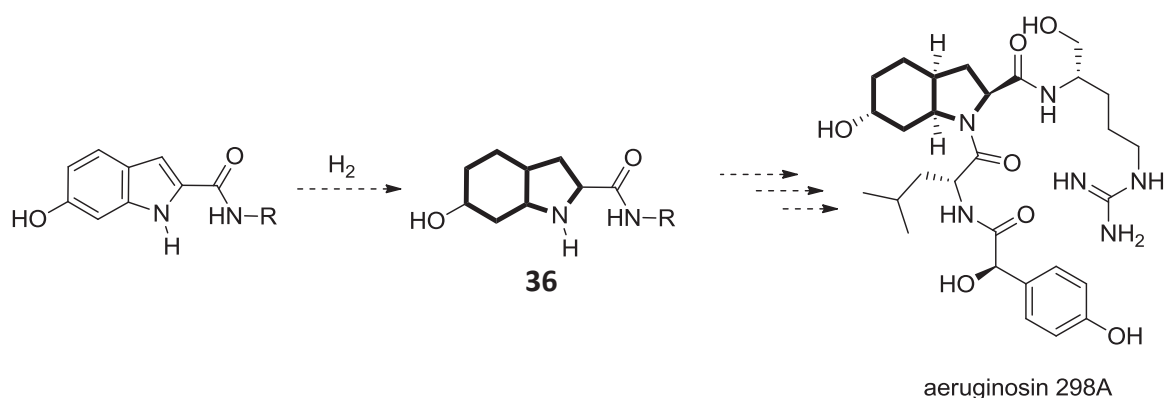


Figure I-14: Perspectives.

L'utilisation de l'énone **I-48**, par réduction de la double liaison, pourrait donner accès à un intermédiaire clé **37** (à la protection près) de la synthèse de l'aeruginosin 298 A par le groupe de Wipf⁵¹ et également à des octahydroindoles possédant une jonction *trans* **38** (Figure I-15).

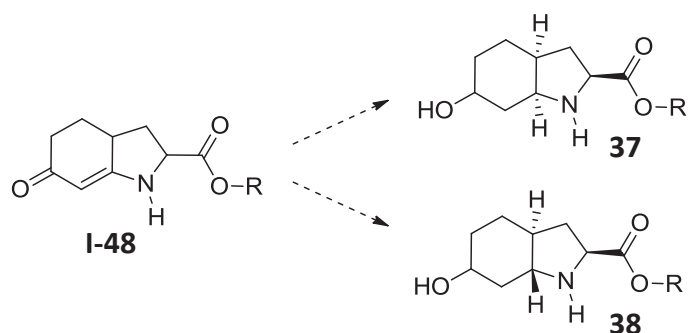


Figure I-15: Perspectives avec l'énone **I-48**.

Bien qu'il reste encore des efforts à réaliser, cette étude montre que l'utilisation de l'hydrogénation des indoles comme étape clé en synthèse totale est une perspective envisageable.

⁵¹ P. Wipf et J. Methot, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4213-4216.

CHAPITRE II: REACTION DE PRINS ET D'AZA-PRINS

II. REACTION DE PRINS ET AZA-PRINS

Les motifs tetrahydropyranes (THP, cycles oxygénés à six chaînons) et pipéridines (cycles azotés à six chaînons) sont présents dans de nombreuses molécules naturelles bioactives,⁵² comme le spirastrellolide A, le bistramide A, la diospongine A, l'indolizidine 193G, l'histrionicotoxine 239H... (Figure II-1). L'obtention de ces structures de manière diastéréo- ou énantiosélective constitue donc un axe de recherche important.

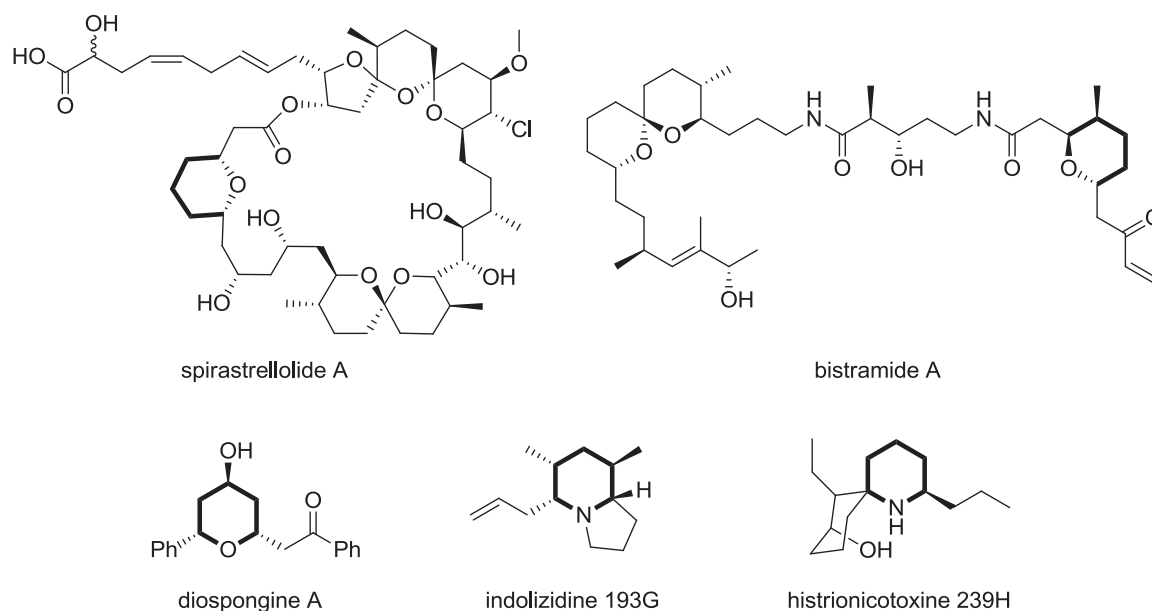


Figure II-1: Exemples de produits naturels possédant un motif THP.

De nombreuses méthodes permettant l'obtention des THP, ont été développées et appliquées à la synthèse de molécules bioactives, comme les réactions d'oxa-Michael, d'hétéro Diels-Alder, d'addition nucléophile de type Williamson, d'ouverture d'époxyde...⁵² Ces dernières années, les efforts mis en place dans la réaction de cyclisation de Prins lui ont permis de prendre une place importante dans ce type de transformation. Au vu du nombre d'exemples présents dans la littérature,⁵³ seulement une partie sera traitée dans ce chapitre.

⁵² A) P. A. Clarke et S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053. B) I. Larrosa, P. Romea et F. Urpi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2683-2723.

⁵³ 652 références pour les mots clés suivant: «Prins cyclisation not Print» dans SciFinder, recherche effectuée en mai 2013.

II.1 REACTION DE CYCLISATION DE PRINS

II.1.1 HISTORIQUE

En 1899, Kriewitz rapporte que le chauffage en tube scellé du *p*-formaldéhyde avec le β -pinène donne lieu à la formation d'un alcool insaturé: le nopol (Schéma II-1).⁵⁴

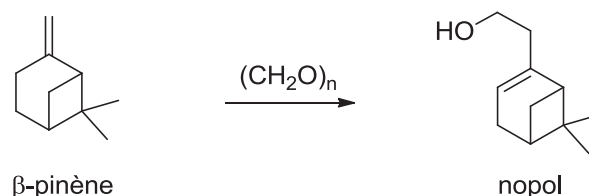


Schéma II-1: Réaction entre le paraformaldéhyde et le β -pinène.

Deux décennies plus tard, en 1919, Prins effectue une étude plus complète de l'influence de l'acide sulfurique sur la réaction entre divers alcènes (styrène, β -pinène, camphène...) et le *p*-formaldéhyde (Schéma II-2).⁵⁵

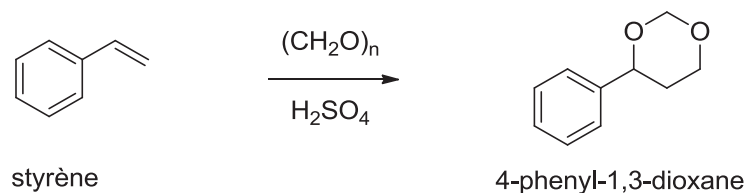


Schéma II-2: Réaction de Prins entre le styrène et le *p*-formaldéhyde.

C'est en son honneur, que la condensation d'alcènes avec des aldéhydes catalysée par un acide est appelée «réaction de Prins».

En 1955, Hanschke présente la première cyclisation de Prins. Partant d'un alcool homoallylique et du *p*-formaldéhyde en milieu acide, ils isolent des THP avec un halogène en position 4 **39** (Schéma II-3).⁵⁶

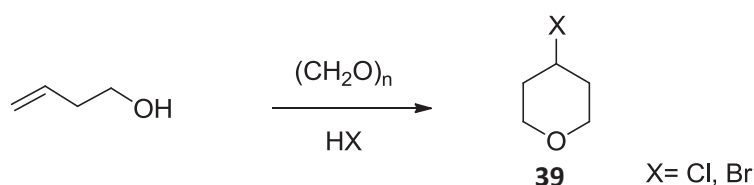


Schéma II-3: Première synthèse de THP par cyclisation de Prins.

⁵⁴ O. Kriewitz, *J. Chem. Soc.* **1899**, 76, 298.

⁵⁵ H. J. Prins *Chem. Weekblad* **1919**, 16, 1510-1526.

⁵⁶ E. Hanschke, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1053-1061.

En 1956, le groupe de Colonge et Boide utilise la même méthode pour obtenir des THP substitués en position 2 et 3.⁵⁷ Puis en 1969, une étude plus étendue est réalisée par Stapp générant *in situ* un alcool homoallylique **40** à partir d'alcène, de *p*-formaldéhyde et d'acide chlorhydrique, conduisant à des THP substitués en position 3 et 4 (**41**) obtenus par cyclisation de Prins (Schéma II-4).⁵⁸

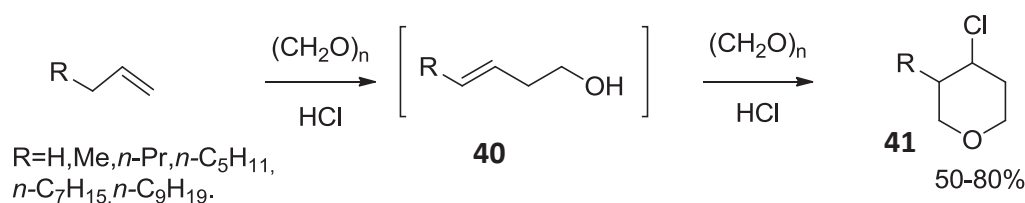


Schéma II-4: Réaction de cyclisation de Prins selon Stapp.

Par la suite de nombreuses conditions opératoires ont été développées, dont certains exemples seront présentés dans la partie II.1.2.

De manière générale, la réaction implique un alcool homoallylique **42**, un aldéhyde **43** et un acide de Lewis ou de Brönsted. Ce dernier joue le rôle de catalyseur et, en fonction des conditions expérimentales, il peut également agir comme source de nucléophile. Le mécanisme (Schéma II-5) débute par la formation d'un hémiacétal **44** issu de la réaction entre un alcool homoallylique et un carbonyle.

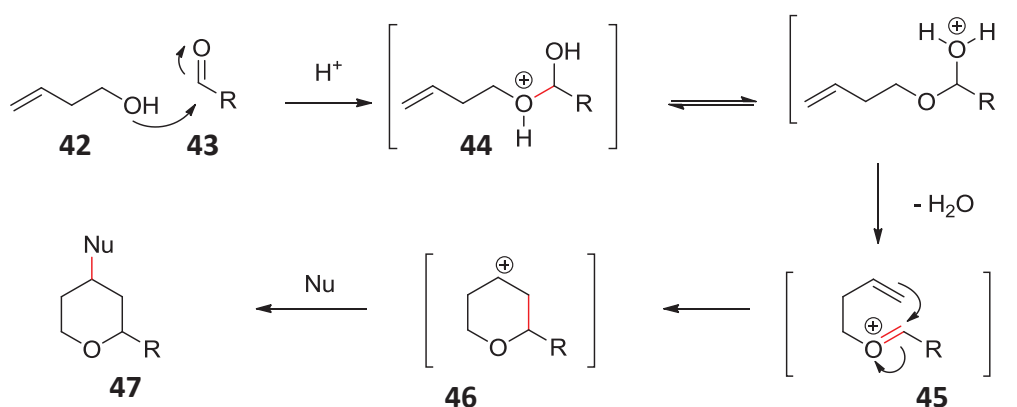


Schéma II-5: Mécanisme de la réaction de Prins.

La déshydratation de l'hémiacétal génère un ion oxocarbénium **45** qui subit ensuite une cyclisation 6-*endo* pour donner sélectivement un carbocation secondaire

⁵⁷ J. Colonge et P. Boide *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 23, 824-826.

⁵⁸ P. R. Stapp *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 479-485.

tetrahydropyranyle **46** qui peut être piégé par divers nucléophiles pour conduire au tetrahydropyrane désiré **47**.

II.1.2 METHODES ET APPLICATIONS

Le succès de cette réaction a conduit au développement de plusieurs variantes dans lesquelles la nature de l'acide, du nucléophile ou du précurseur de l'oxonium⁵⁹ ont été modifiées, puis appliquées dans de nombreuses synthèses.⁶⁰

II.1.2.1 NATURE DE L'ACIDE ET DU NUCLEOPHILE

La nature de l'acide, qu'il soit de type Brönsted ou Lewis, a été largement étudiée. Il en ressort un nombre étendu d'acides pouvant activer la réaction de cyclisation de Prins. Dans certains cas, ils servent également de nucléophile.

Dans cet exemple, le TFA joue un double rôle: le proton sert d'activateur à la réaction et l'ion trifluoroacétate de nucléophile conduisant après méthanolyse à des 4-tetrahydropyrans **48** (Schéma II-6).⁶¹

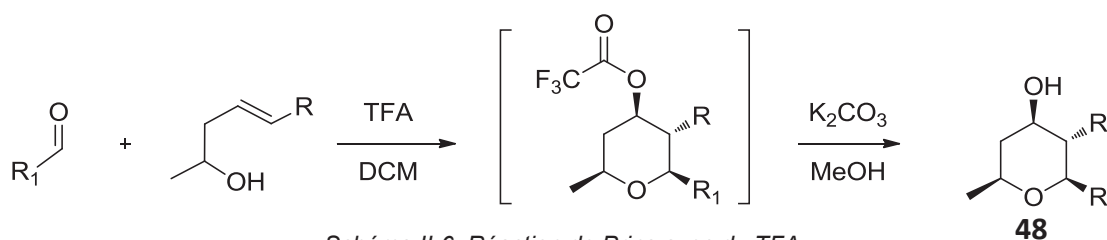


Schéma II-6: Réaction de Prins avec du TFA.

De nombreuses conditions ont également été développées avec divers acides de Lewis comme SnX_4 , TMSX , TiX_4 , InX_3 , AlX_3 , FeX_3 , ZrX_4 , NbCl_5 , BiX_3 , CeCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (X = halogènes, dans tous les cas cités les halogènes présents dans les acides peuvent servir de nucléophiles)...⁵⁹

Le groupe de Padrón a développé une méthode d'activation douce, verte et économiquement viable avec un acide de Lewis à base de fer, dans un premier temps stœchiométrique,⁶² puis catalytique avec du TMSCl comme nucléophile (Schéma II-7).⁶³

⁵⁹ A) I. M. Pastor et M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925-957. B) C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi et M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445. C) I. M. Pastor et M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277-1312.

⁶⁰ X. Han, G. Peh et P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193-1208.

⁶¹ C. S. J. Barry, S. R. Crosby, J. R. Harding, R. A. Hughes, C. D. King, G. D. Parker et C. L. Willis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429-2432.

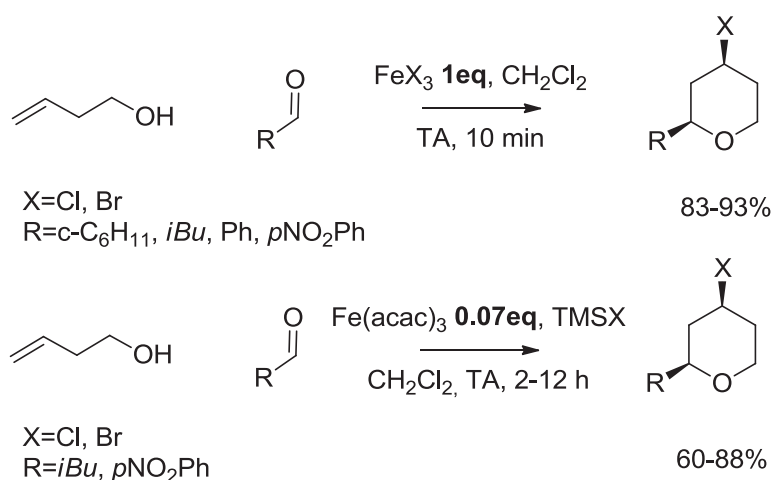


Schéma II-7: Réaction de Prins avec du fer.

De nombreuses méthodes ont été développées permettant de changer la nature du nucléophile, notamment par l'addition dans le milieu de divers réactifs LiI, NaI, NaN₃, AcOH, ArSH, NH₄SCN...⁵⁹

II.1.2.2 PRECURSEUR DE L'OXONIUM

L'oxonium intermédiaire se forme classiquement avec un dérivé carbonylé de type cétone ou aldéhyde et un alcool homoallylique, mais il existe des variantes de la réaction faisant appel à des précurseurs plus ou moins atypiques.

En 1984, le groupe de Thomson a mis au point des conditions réactionnelles permettant la cyclisation avec des acétals en présence de TiCl₄.⁶⁴ L'oxonium **49** est donc généré *in situ* par départ d'un ion éthanoate pour fournir le 4-chloro-THP **50** avec de bons rendements (Schéma II-8).

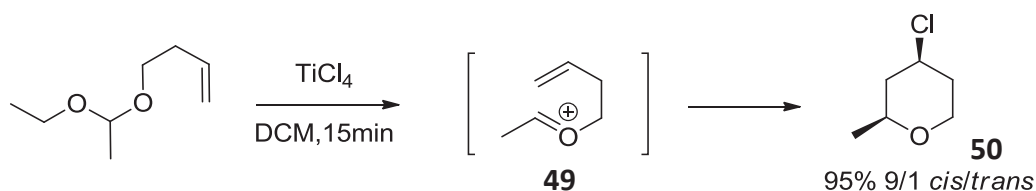


Schéma II-8: Réaction de Prins avec des acétals.

⁶² P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.

⁶³ P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2009**, 11, 357-360.

⁶⁴ W. H. Bunnelle, D. W. Seamon, D. L. Mohler, T. F. Ball et D. W. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2653-2654.

En 2001 Li *et al.* développent une méthode permettant l'obtention de THP à partir d'époxystyrène **51**, d'un alcool homoallylique et d' InCl_3 (Schéma II-9).⁶⁵

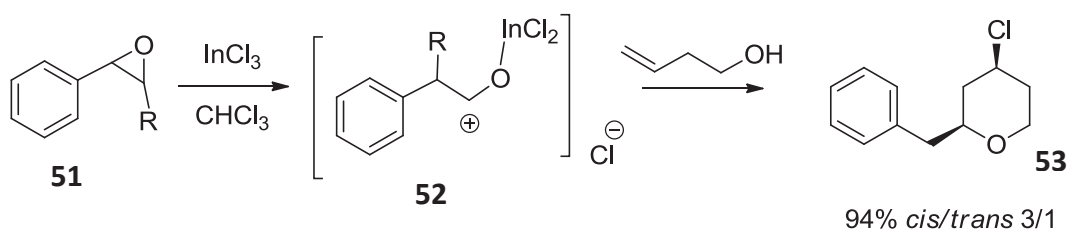


Schéma II-9: Réaction de Prins avec un époxyde.

Après réarrangement de l'époxyde **51** en oxocarbénium **52**, l'alcool peut s'additionner et former le THP **53** par un mécanisme de cyclisation de Prins classique.

Une méthode très sophistiquée a été mise au point par le groupe de Yadav pour réaliser la transformation à partir de cyclopropanol.⁶⁶ **54** forme en milieu acide un intermédiaire carbocationique **55** stabilisé par la présence du silane en β , réagissant avec l'aldéhyde pour former l'oxonium **56**. Ce dernier se cyclise pour former le THP **57** disubstitué en position 4 avec un bon rendement et un seul diastéréoisomère (Schéma II-10).

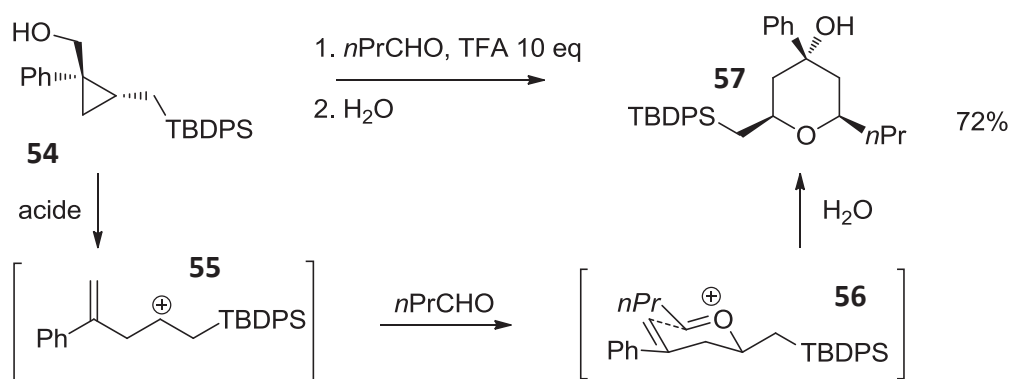


Schéma II-10: Réaction de Prins avec le cyclopropanol.

Le groupe de Rychnovsky a quant à lui largement étudié la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction en utilisant des α -acétoxyéthers comme précurseurs

⁶⁵ J. Li et C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 793-796.

⁶⁶ V. K. Yadav et N. Vijaya Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8652-8653.

d'oxonium.⁶⁷ En présence de TiCl_4 , l' α -acétoxyéthers **58** se décompose pour donner l'oxonium **59**, puis le THP **60** est formé par le mécanisme classique (Schéma II-11).

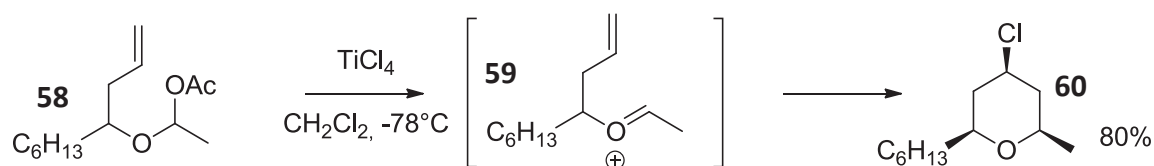


Schéma II-11: Réaction de Prins avec un α -acétoxyéther.

Cette élégante méthode permet souvent de pallier un manque de réactivité, de diastéréosélectivité et la perte de pureté optique, mais nécessite des étapes supplémentaires pour synthétiser le produit à cycliser **58**. Le groupe de Yoshida a utilisé une stratégie similaire pour former l'oxonium à partir de α -thio-, α -stannyl- et d' α -silyléther.⁶⁸

Lors de leurs travaux sur la synthèse de la ($\pm$)-*cis*-irone, le groupe de Frater utilise comme étape clé la cyclisation de Prins avec comme précurseur de l'oxonium **62** un énoxyester **61**.⁶⁹ Après avoir obtenu le produit de cyclisation **63**, il termine la synthèse en 4 étapes (Schéma II-12).

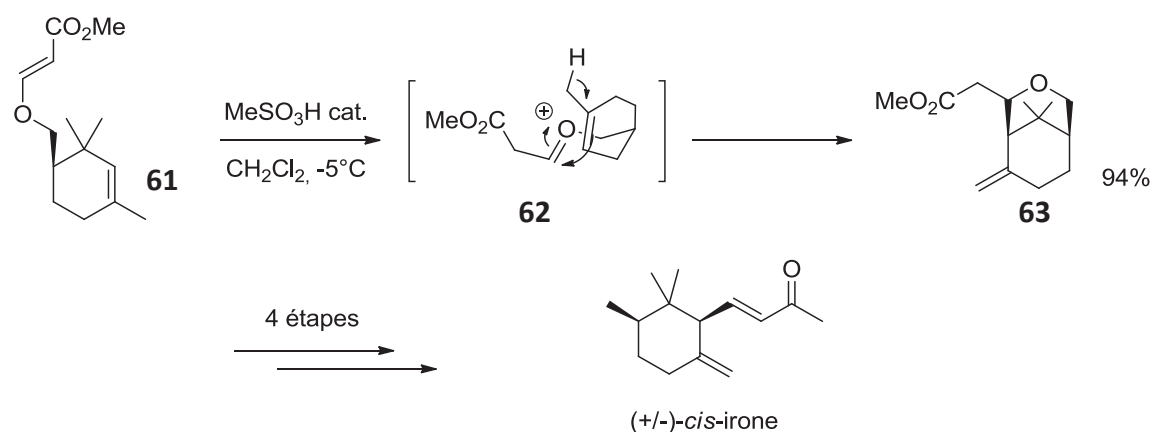


Schéma II-12: Réaction de Prins avec un énoxyester.

Le groupe de She⁷⁰ a développé une méthode s'appuyant sur les travaux de Floreancig⁷¹ permettant de former l'oxonium **65** nécessaire à la cyclisation de Prins. Ce

⁶⁷ S. D. Rychnovsky, Y. Hu et B. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7271-7274.

⁶⁸ J. Yoshida, M. Sugawara, M. Tatsumi et N. Kise, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5950-5961.

⁶⁹ C. Nussbaumer et G. Frater, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2096-2098.

⁷⁰ B. Yu, T. Jiang, J. Li, Y. Su, X. Pan et X. She, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3442-3445.

⁷¹ W. Tu, L. Liu et P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4184-4187.

mécanisme se base sur le transfert d'un électron de la DDQ sur des éthers benzyliques ou allyliques **64** suivi d'une abstraction d'hydrogène (Schéma II-13).

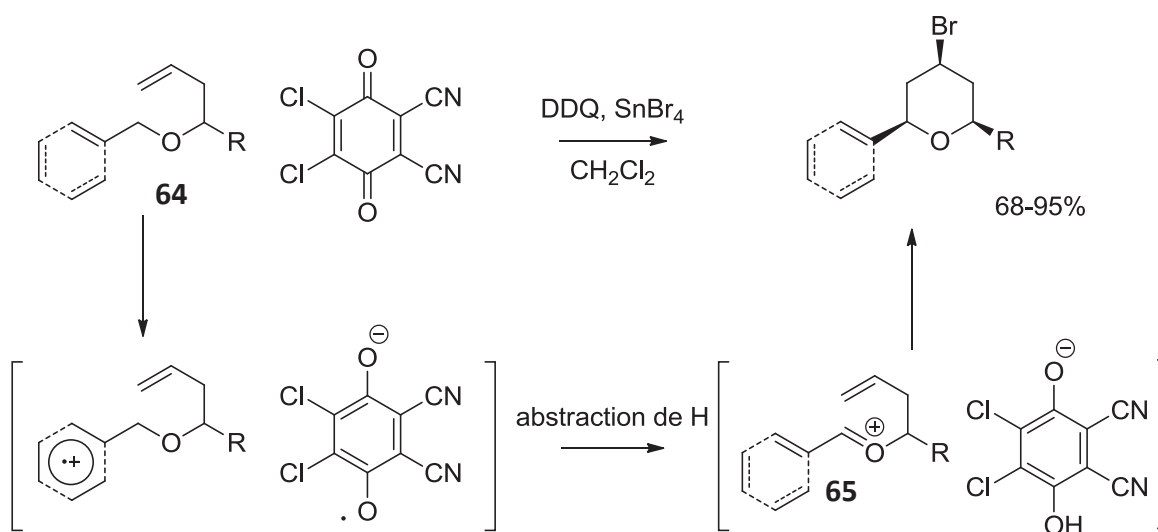


Schéma II-13: Réaction de Prins et éther allylique ou benzylique.

Outre la nature du précurseur de l'oxonium, la nature de l'alcool peut également être modifiée.

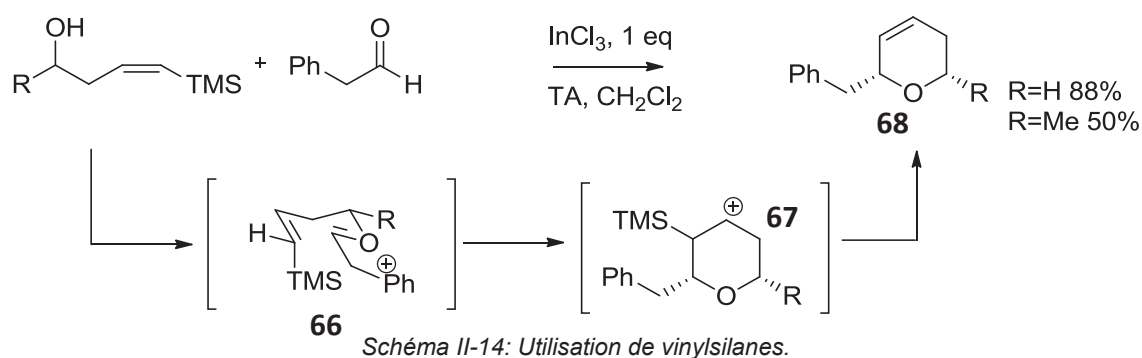
II.1.2.3 NATURE DE L'ALCOOL

Comme nous avons pu le voir dans les paragraphes précédents, les alcools couramment utilisés sont les alcools homoallyliques. Mais d'autres peuvent également être employés: les alcools homopropargyliques, alléniques, homoallyliques silylés, stannylés ou encore les cyclopropanols (*cf* p 62). L'utilisation de ces différentes classes d'alcools conduit principalement à des dihydropyranes (DHP).

L'emploi de vinylsilane a été reporté par le groupe de Speckamp pour la première fois sur des α -acétoxyéthers,⁷² puis simplifié et étendu par le groupe de Dobbs (Schéma II-14).⁷³

⁷² C. Semeyn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3426-3427.

⁷³ A. P. Dobbs et S. Martinovic, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7055-7057.



Après formation de l'oxonium **66** conduisant au carbocation **67** de manière classique, la présence du silane donne accès au produit d'élimination **68** sans addition du chlore présent dans le milieu. Une approche similaire a été développée par le groupe de Furman avec de bons rendements et de bonnes sélectivités pour les Z-vinylstannanes en présence de TMSOTf.⁷⁴

Les allylsilanes ont également été employés à diverses reprises notamment par le groupe de Panek dans ses travaux sur la synthèse de stéréoisomères du bistramide A (Schéma II-15).⁷⁵

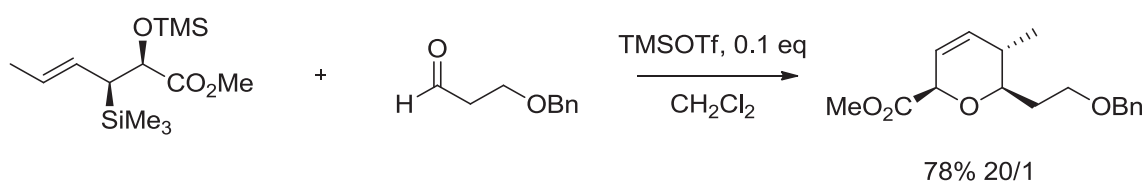


Schéma II-15: Réaction de Prins et allylsilanes.

Il est à noter qu'il est possible d'utiliser des alcools protégés et qu'en comparaison des vinylsilanes (*cf* Schéma II-14) la double liaison n'est pas obtenue sur la même position.

L'emploi d'alcools homopropargyliques **69** donnant accès à des DHP dans les conditions de la cyclisation de Prins a été reporté en premier par le groupe de Thompson (Schéma II-16).⁶⁴ Après formation de l'oxonium **70**, la cyclisation puis l'addition du nucléophile donne accès au DHP **71**.

⁷⁴ M. Dziedzic et B. Furman, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 678-681.

⁷⁵ H. Huang et J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9836-9837.

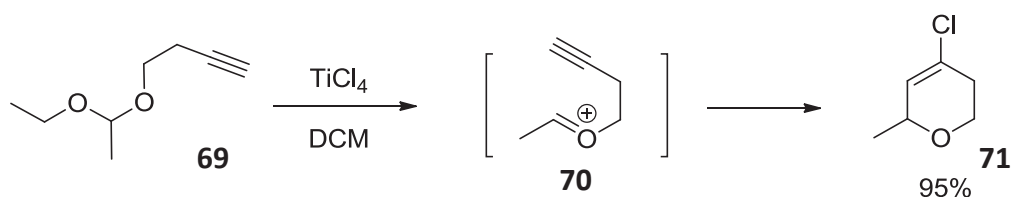


Schéma II-16: Réaction de Prins et alcools homopropargyliques.

Le groupe de Padrón montre que la cyclisation des alcools primaires s'effectue avec de bons rendements pour des aldéhydes aliphatiques en utilisant un acide de Lewis à base de fer.⁶² Dans le cas des alcools secondaires, un réarrangement sigmatropique donne accès à l'alcool allénique **72** qui après transposition de l'alcool et attaque de l'aldéhyde ou protonation conduit à **73** et **74** ne permettant pas la cyclisation (Schéma II-17).⁷⁶

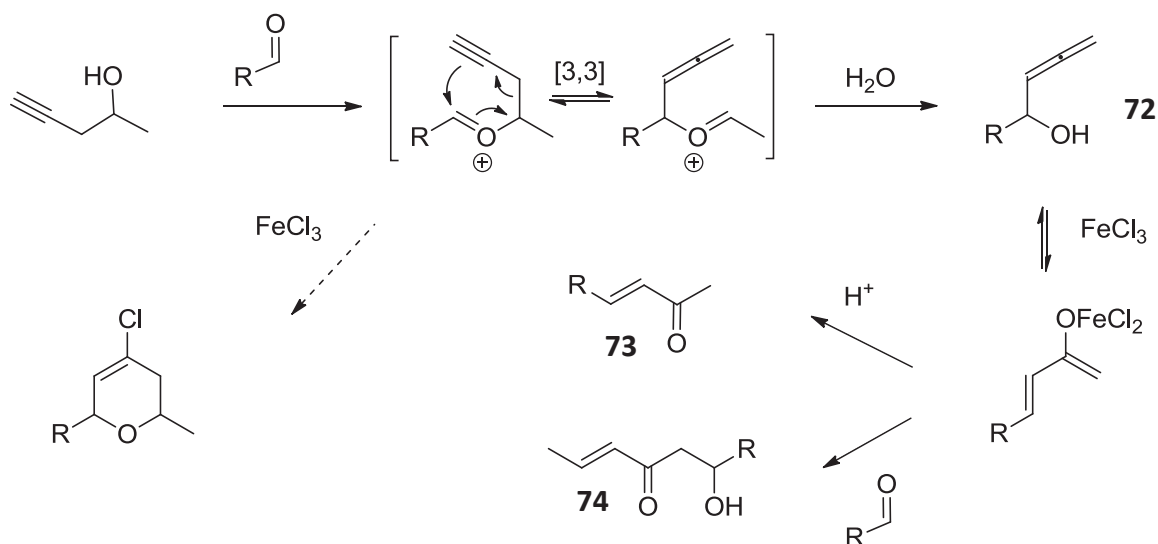


Schéma II-17: Mécanisme de formation de **73** et **74**.

Padrón et *al.* contournent ce problème en introduisant un groupement TMS sur la triple liaison de l'alcyne **75**. La stabilisation du carbocation intermédiaire **76** par le TMS en position β permet la cyclisation en évitant le réarrangement et conduisant ainsi au produit de cyclisation désiré **77** dans le cas des aldéhydes aliphatiques (Schéma II-18).⁷⁷

⁷⁶ P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6260-6268.

⁷⁷ P. O. Miranda, M. A. Ramírez, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633-1636.

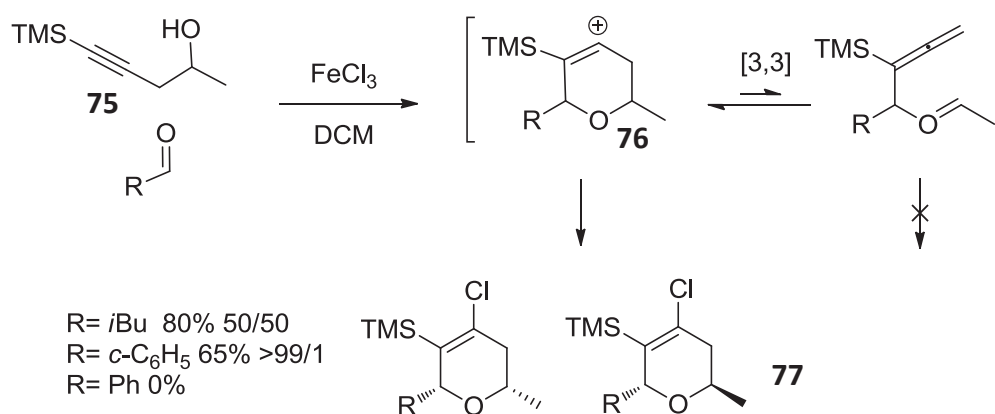


Schéma II-18: Formation du DHP avec FeCl₃.

Si cette méthode permet de résoudre le cas de certains alcools homopropargyliques secondaires, elle s'avère peu diastéréosélective pour les aldéhydes aliphatiques peu encombrés et inefficace dans le cas des aldéhydes aromatiques. Un autre problème subsiste néanmoins avec cette méthode, le TMS introduit au départ demeure sur le produit final et demande des conditions fortement acides pour être supprimé (HI, 7 jours à reflux).

Il est également possible de réaliser la cyclisation avec des allènes: le groupe de Bertrand montre, par exemple, la réaction entre un allène **78** et un acétal **79** en présence de HBF₄ (Schéma II-19).⁷⁸

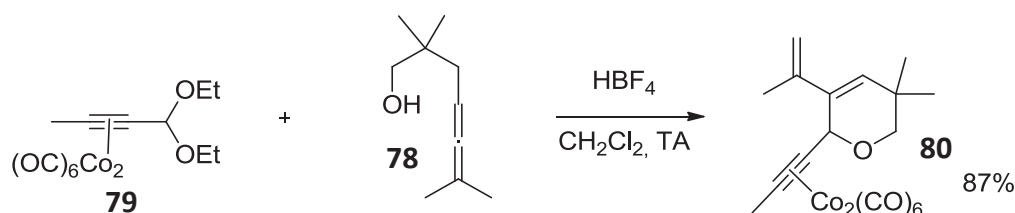


Schéma II-19: Réaction de Prins et allènes.

Il est à remarquer que le produit final n'est pas substitué par un nucléophile mais subit une élimination donnant le diène **80**.

La réaction de cyclisation de Prins peut également servir à la synthèse de tetrahydrofuranes,⁷⁹ d'oxépanes⁸⁰ et d'oxocanes.⁸¹

⁷⁸ C. Olier, S. Gastaldi, G. Gil et M. P. Bertrand, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7801-7804.

⁷⁹ T. Xu, Q. Yang, D. Li, J. Dong, Z. Yu et Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9264-9272.

⁸⁰ M. A. Purino, M. A. Ramirez, A. H. Daranas, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5904-5907.

⁸¹ M. Bratz, W. H. Bullock, L. E. Overman et T. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5958-5966.

L'étendue de l'étude sur la réaction de Prins a permis le développement de méthodes efficaces pour obtenir des hétérocycles oxygénés de différentes natures et différemment substitués, avec généralement un bon contrôle de la relation entre les centres générés.

II.1.2.4 APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE

L'accès à des THP poly-substitués avec une haute diastéréosélectivité et l'étendue des méthodes développées ont permis une large application de la réaction de cyclisation de Prins dans le domaine de la synthèse totale.⁶⁰

Par exemple, la synthèse de la ($\pm$) diospongine A (Schéma II-20), qui a été réalisée au laboratoire, utilise la réaction de Prins comme réaction clé pour obtenir le cœur tetrahydropyranol **81** de la molécule.⁸²

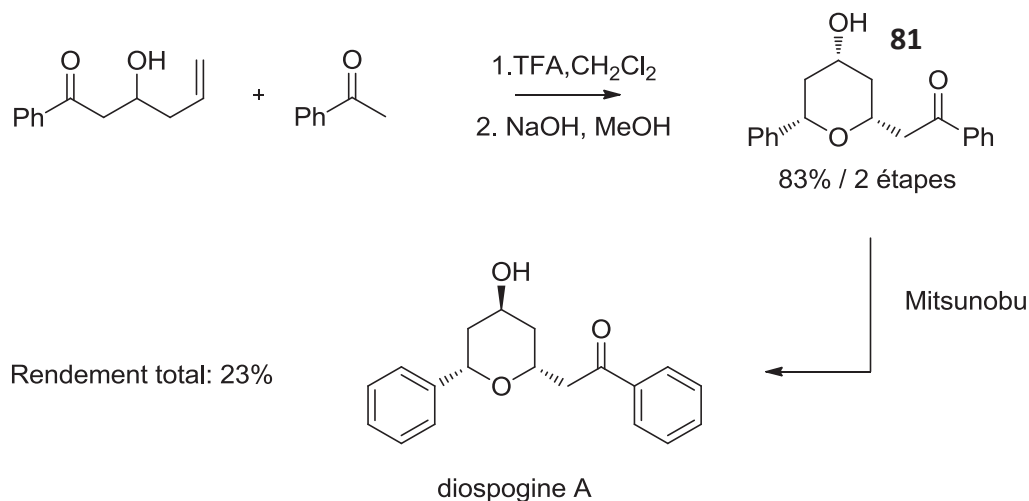


Schéma II-20: Synthèse de la ($\pm$) diospongine A.

Le groupe de Rychnovsky a quant à lui effectué la synthèse formelle de la (-)-kendomycin,⁸³ active contre l'ostéoporose. Il utilise comme réaction clé une macrocyclisation par réaction de Prins, obtenant ainsi l'intermédiaire **82** de la synthèse précédemment effectuée par le groupe de Lee (Schéma II-21).⁸⁴

⁸² A) M. Hiebel, B. Pelotier et O. Piva, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7874-7878. B) L. Raffier, F. Izquierdo et O. Piva, *Synthesis* **2011**, 4037-4044.

⁸³ K. B. Bahnck et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13177-13181.

⁸⁴ Y. Yuan, H. Men et C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14720-14721.

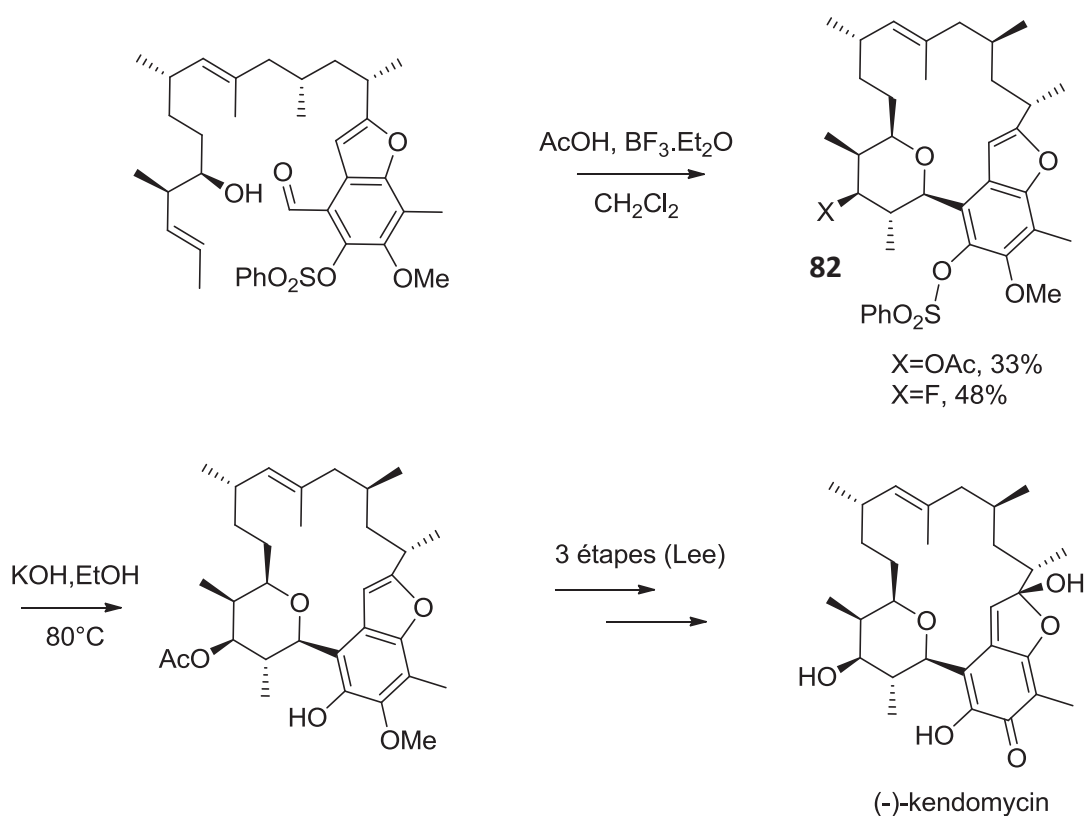


Schéma II-21: Synthèse de la (-)-kendomycin.

L'addition nucléophile partielle d'un atome de fluor issue de l'acide de Lewis sur le produit de cyclisation est également observée.

Lors de son étude sur la bryostatine et ses analogues, le groupe de Wender a utilisé une réaction de Prins intramoléculaire pour la synthèse d'un intermédiaire avancé **84** de la bryostatine 9 à partir d'un allylsilane **83** (Schéma II-22).⁸⁵

⁸⁵ P. A. Wender et A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9228-9231.

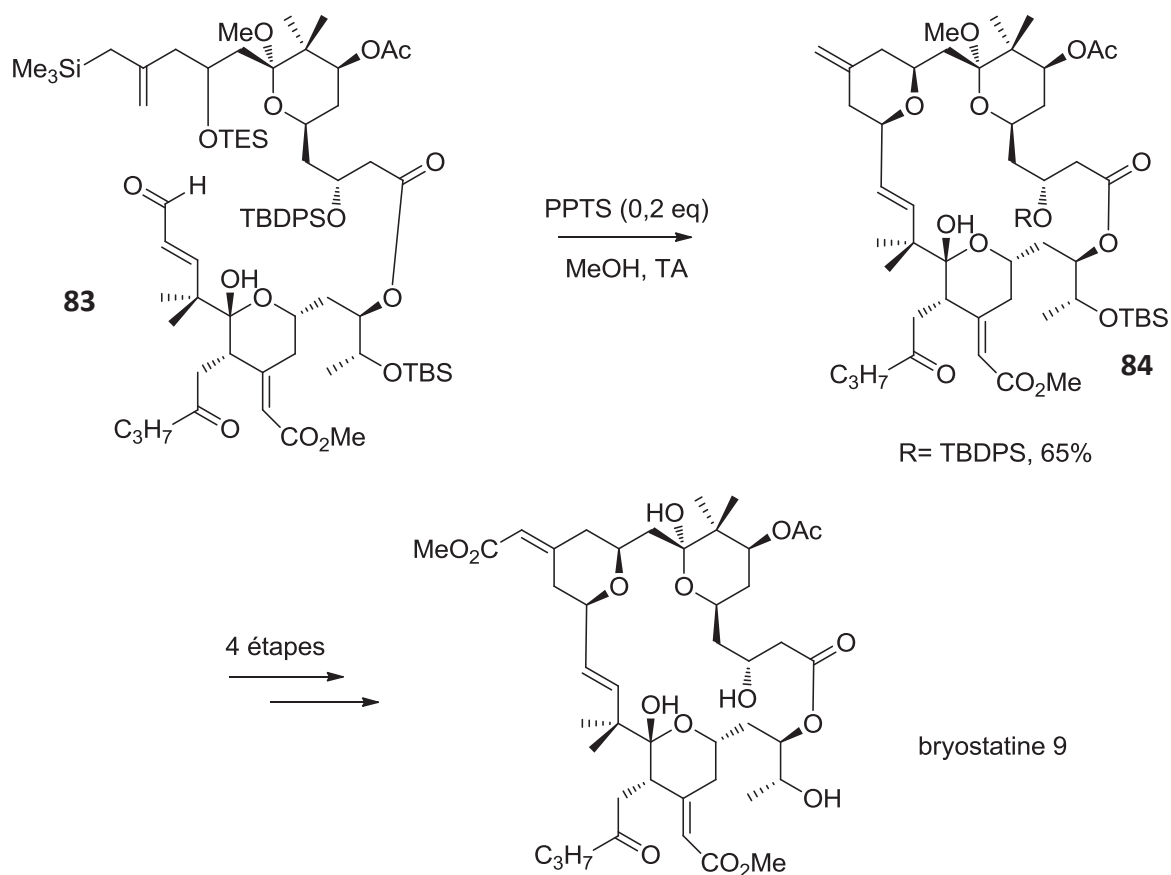


Schéma II-22: Synthèse de la bryostatine 9.

La synthèse est ensuite terminée en 4 étapes pour obtenir la molécule finale.

Il existe de nombreuses synthèses totales utilisant la cyclisation de Prins comme réaction clé dans la littérature qui ne seront pas abordées ici. L'ensemble des études réalisées sur la réaction de Prins a permis de mieux l'appréhender, notamment au point de vue mécanistique.

II.1.2.5 DIASTEREOSELECTIVITE

La réaction de cyclisation de Prins est hautement diastéréosélective et conduit généralement au THP substitué en position 2, 4 et 6 de manière *cis*. La relation *cis* en position 2 et 6 peut être expliquée par le passage par une forme préférentielle chaise dans l'état de transition. En effet, les calculs effectués par le groupe d'Alder sur les différentes formes possibles de l'intermédiaire réactionnel montrent la stabilité du carbocation **85** sous sa forme chaise.⁸⁶ L'état de transition **86** où le groupement R de l'aldéhyde se place en position pseudo-équatoriale minimise les interactions 1,3 diaxiales et est donc favorisé par rapport à **87** (Schéma II-23).

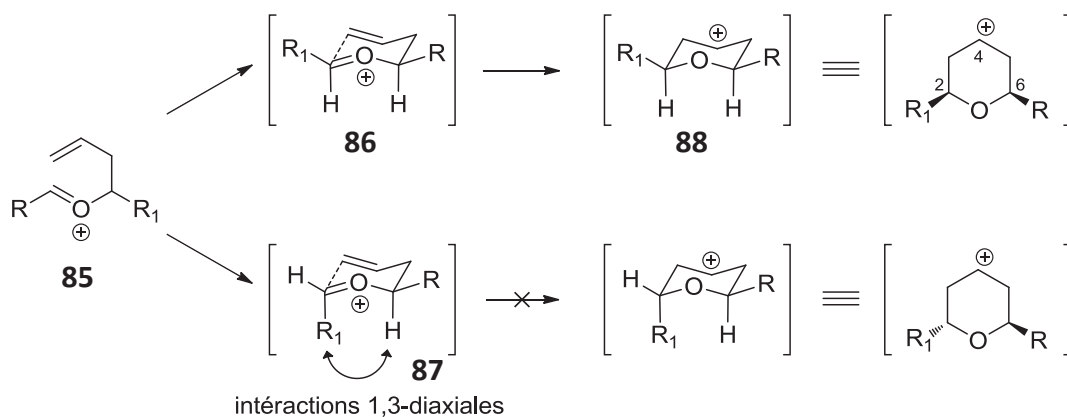


Schéma II-23: Formation préférentielle du *cis* 2,6-THP.

De manière générale le nucléophile s'additionne sur le carbocation **88** en position pseudo-équatoriale pour former le produit favorisé thermodynamiquement. Le groupe d'Alder a également ajouté une considération cinétique.⁸⁶ Cette étude a révélé que l'intermédiaire cationique est particulièrement stabilisé quand l'hydrogène s'oriente en position pseudo-axiale. Cette géométrie semble possible grâce à une délocalisation de la charge par hyper-conjugaison due au positionnement de l'orbitale vacante du carbocation **88** en alignement avec les orbitales de deux liaisons du cycle et un doublet non-liant de l'oxygène. Le nucléophile attaque donc, sur la position la plus dégagée: en pseudo-équatoriale pour conduire au THP *cis* **89** (Schéma II-24).

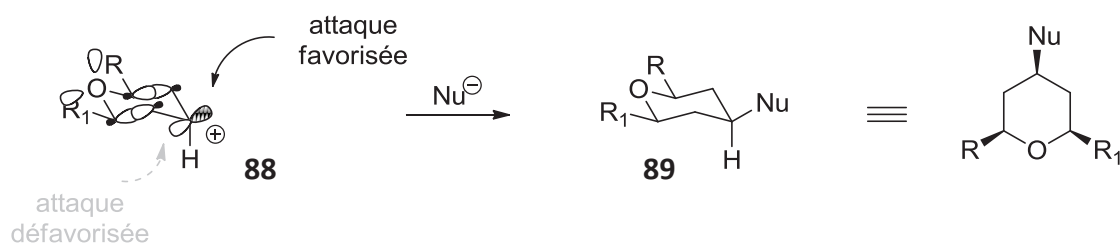


Schéma II-24: Modèle d'Alder.

Malgré ces considérations thermodynamique et cinétique, il existe plusieurs exceptions dans la littérature où le produit de cyclisation obtenu est majoritairement *trans* en position 2 et 4. Par exemple Speckamp *et al.* montrent qu'en utilisant du SnCl_4 comme acide de Lewis, l'intermédiaire cationique **90** possédant un groupement ester en

⁸⁶ R. W. Alder, J. N. Harvey et M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4960-4961.

α de l'oxygène va favoriser la formation du produit **91** pour lequel le nucléophile se trouve en *trans* des autres substituants (Schéma II-25).⁸⁷

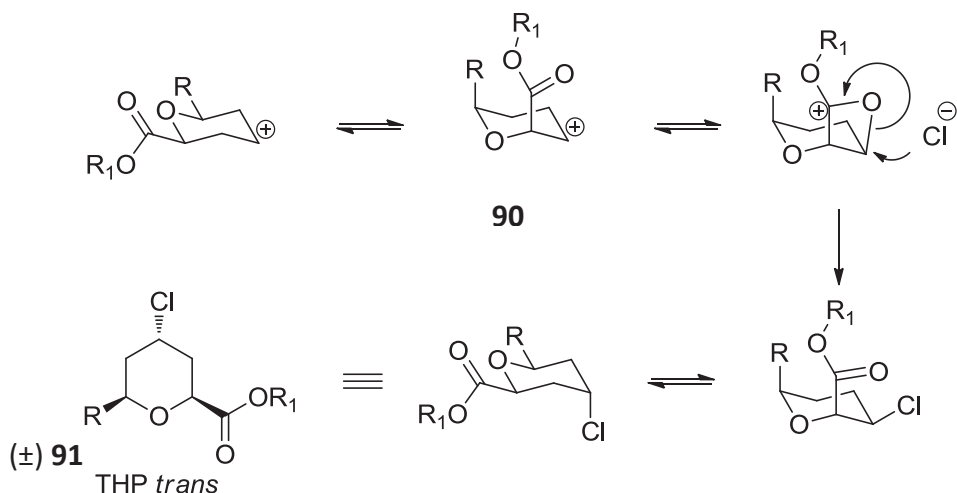


Schéma II-25: Stabilisation du carbocation intermédiaire par le groupement ester.

Ceci pourrait être dû à une assistance intramoléculaire de l'ester conduisant à un carbocation stabilisé **90**, pour lequel les substituants en position 2 et 6 occupent nécessairement une position pseudo-axiale. L'attaque pseudo-équatoriale du nucléophile expliquerait la stéréochimie relative observée.

Cette stéréochimie *trans* **93** a également été observée par le groupe de Rychnovsky lors de l'utilisation de TMSBr, TMSI, AcBr et HBr sur des α -acétoxyéthers **92** précurseurs d'oxonium, alors que l'utilisation de SnBr₄ conduit à la formation du tétrahydropyrane de configuration relative *cis* **94** (Schéma II-26).⁸⁸

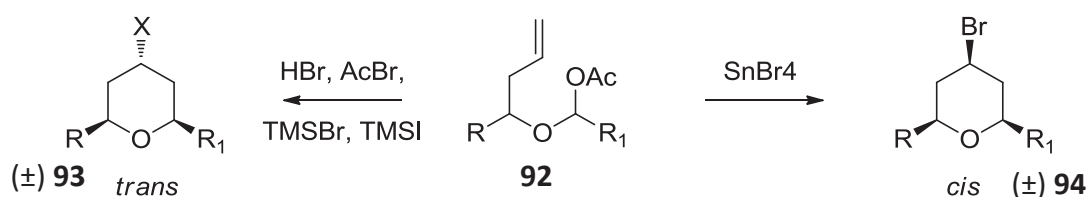


Schéma II-26: Différence de diastéréosélectivité suivant le réactif utilisé.

Ces observations ont été rationalisées après l'identification d'un intermédiaire α -halogénoéther **95** par RMN du ¹H et ¹³C en présence de TMSBr à basse température (Schéma II-27).

⁸⁷ A) L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, C. Semeyn et W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7115-7128. B) Lolkema, L. D. M. Lolkema, C. Semeyn, L. Ashek, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7129-7140.

⁸⁸ R. Jasti, J. Vitale et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9904-9905.

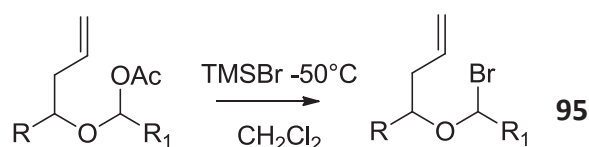


Schéma II-27: Formation d'un intermédiaire α -halogénoéther.

L'utilisation d'un agent halogénant peu encombré et fortement nucléophile comme TMSBr conduirait à la création d'une paire d'ions peu dissociée **96**. Puis, après formation de l'intermédiaire d'Alder de type chaise **97**, l'addition du nucléophile aurait lieu sur la position la plus proche, en pseudo-axial, conduisant à **98** (Schéma II-28).

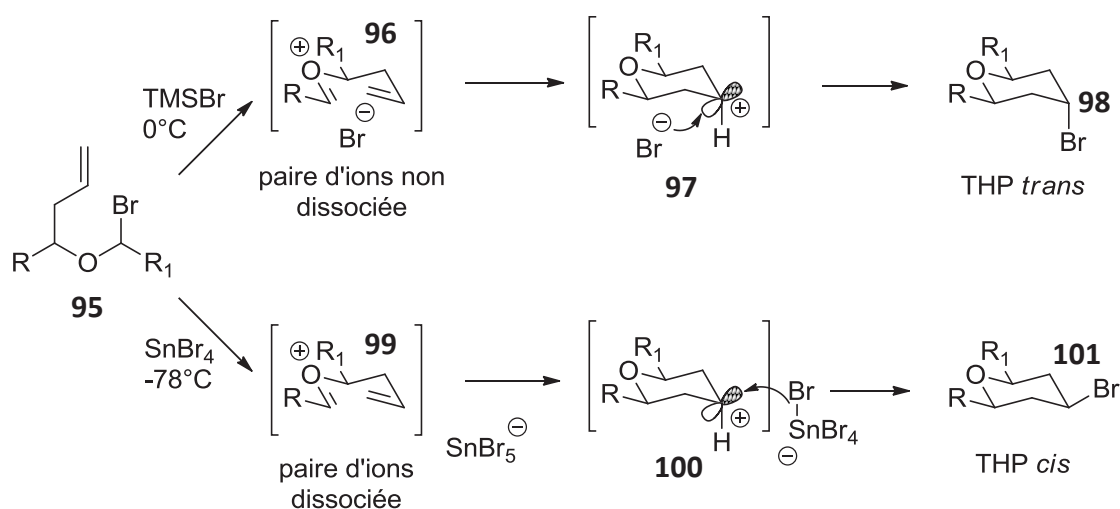
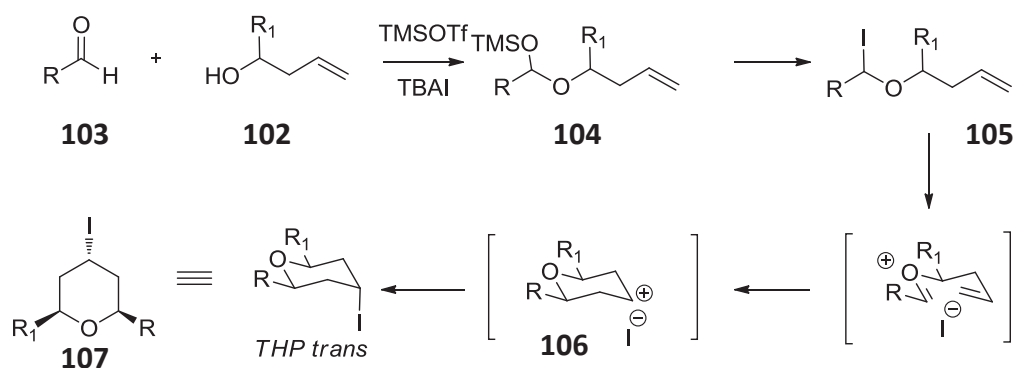


Schéma II-28: Rationalisation des sélectivités observées en fonction du réactif utilisé.

A l'inverse, en supposant la formation d'un intermédiaire similaire **95**, les espèces moins nucléophiles et plus encombrées comme SnBr_4 pourraient créer une paire d'ions plus dissociée **99**, permettant après formation de l'intermédiaire d'Alder **100**, de retomber sur le modèle d'addition pseudo-équatoriale pour conduire au produit de cyclisation **101**.

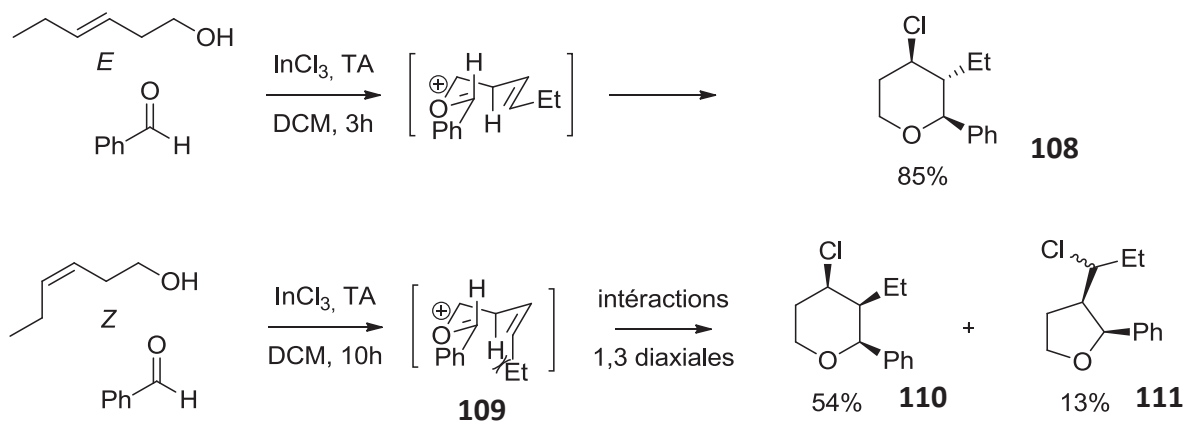
Une sélectivité axiale similaire a récemment été observée par le groupe de Saikia en utilisant le couple TMSOTf/TBAI.⁸⁹ Il explique la sélectivité observée par le même type d'intermédiaire **105** que le groupe de Rychnovsky (Schéma II-29).

⁸⁹ A. K. Saikia, S. Bondalapati, K. Indukuri et P. Gogoi, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1176-1178.



En effet, l'alcool **102** réagit avec l'aldéhyde **103** en présence de TMSOTf pour former l'intermédiaire **104** qui est ensuite substitué par un atome d'iode présent dans le milieu pour donner l' α -halogénoéther **105**. La formation d'une paire d'ions peu dissociée **106** donne accès au produit *trans* **107**.

Dans le cas le plus simple la réaction de cyclisation de Prins met en jeu un alcool homoallylique, primaire ou secondaire dont la double liaison n'est pas substituée. Le groupe de Li a étudié l'effet de la substitution de celle-ci, suivant la stéréochimie de la double liaison (Schéma II-30).⁹⁰



Pour l'alcool homoallylique *E*, il obtient le *trans,trans*-THP **108** attendu. Mais dans le cas de l'alcool homoallylique *Z*, il obtient le *cis,cis*-THP **110** attendu ainsi qu'un deuxième produit de cyclisation: le cycle à 5 chaînons **111** dus aux interactions 1,3 diaxiales de l'intermédiaire **109**.

⁹⁰ X. Yang, J. T. Mague et C. Li, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 739-747.

Si la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation de Prins est bien contrôlée (obtention du diastéréoisomère *cis* ou *trans* sélectivement), la maîtrise de la pureté optique s'avère plus difficile et de nombreux exemples ont montré que l'utilisation de composés énantio-purs peut conduire à la formation de produits ayant subi une racémisation partielle, voire totale. Plusieurs pistes mécanistiques peuvent rendre compte de ce résultat: le réarrangement de 2-oxonia-Cope, la solvolysse ou encore la fragmentation de Grob.

II.1.2.6 2-OXONIA-COPE

En 1988, le groupe de Speckamp a été le premier à évoquer la possibilité d'un réarrangement sigmatropique [3;3] de l'oxonium intermédiaire, ou réarrangement de 2-oxonia-Cope compétitif avec la réaction de cyclisation (Schéma II-31).⁹¹



Schéma II-31: Réarrangement de 2-oxonia-Cope.

En 1994, il montre que seul ce mécanisme peut expliquer la formation du produit **113** observé lors de la réaction de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sur le vinylsilane **112**.^{87B} En effet, la décomposition de l'intermédiaire **115** issu du réarrangement sigmatropique de l'oxonium **114** conduit au produit **113** (Schéma II-32).

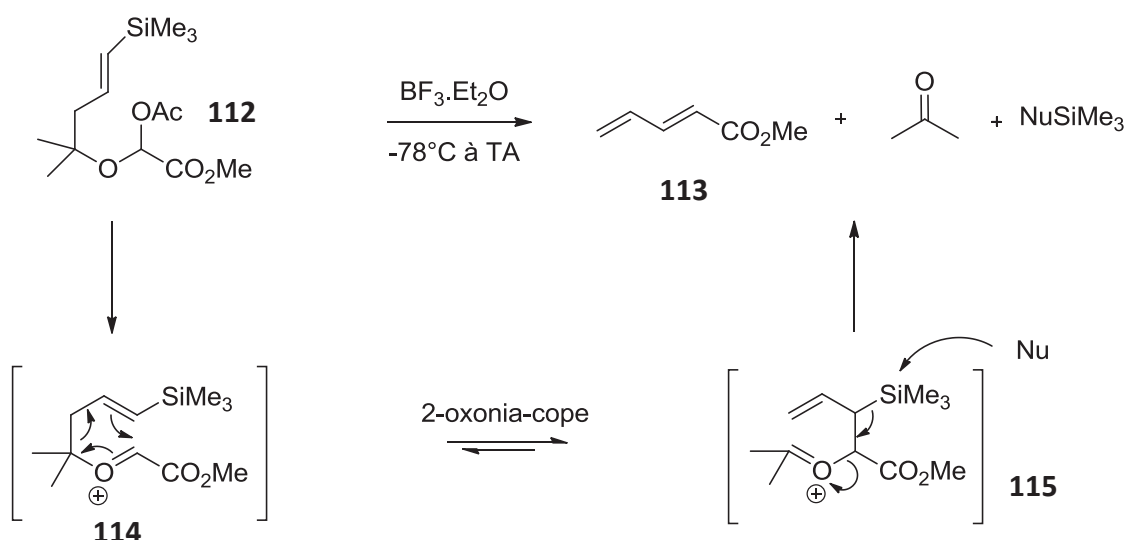


Schéma II-32: Existence du mécanisme de 2-oxonia-Cope.

⁹¹ L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer et W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6365-6368.

En 2001, le groupe de Rychnovsky observe la formation de l'épimère **117** en position 3 du tetrahydropyrane **116** (Schéma II-33).⁹²

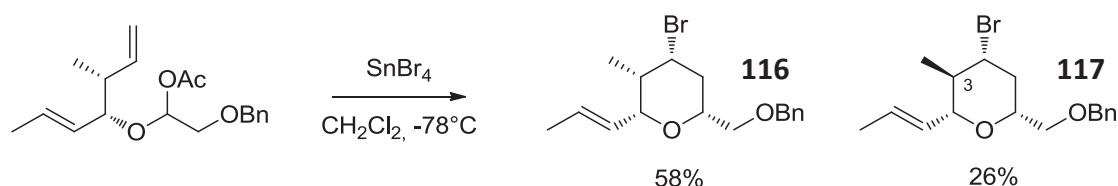


Schéma II-33: Formation épimère en C₃.

Il rationalise ce résultat en invoquant un mécanisme de type oxonia-Cope. En effet, un état de transition de type chaise **119** ayant subi un mécanisme d'oxonia-Cope (majoritaire) conduit au même produit **116** que la cyclisation directe. En revanche, un état de transition de type bateau **120** (minoritaire) subissant le réarrangement sigmatropique semble expliquer l'origine de cette épimérisation partielle (Schéma II-34).

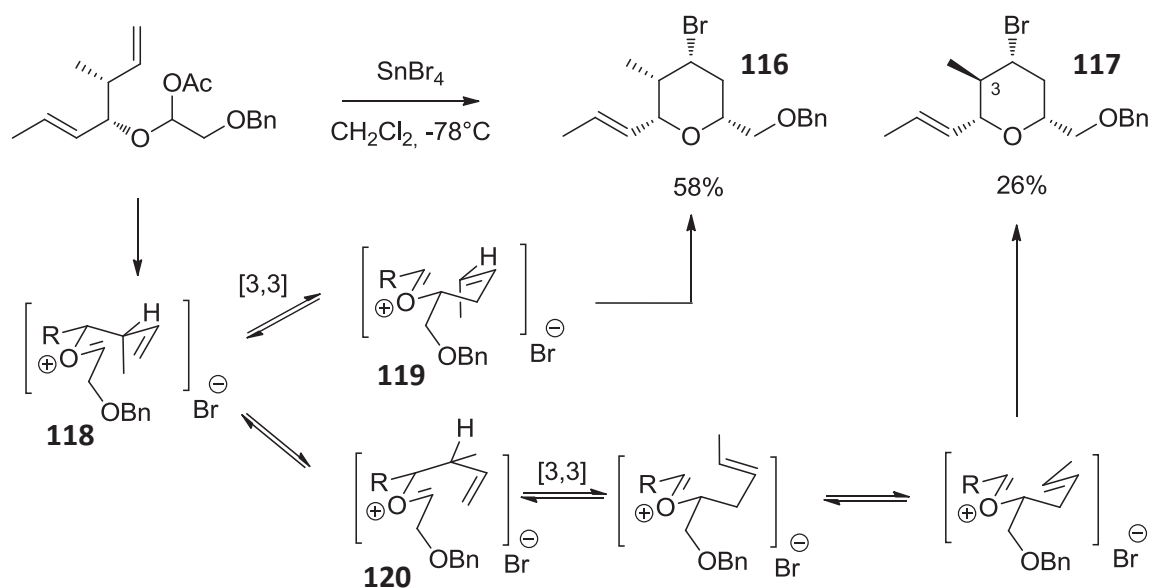


Schéma II-34: Mécanisme de formation de l'épimère en C₃.

En 2002, le groupe de Willis mettra également en jeu un mécanisme de 2-oxonia-Cope pour expliquer la formation du tetrahydropyrane symétrique **122**, non attendu (Schéma II-35).⁹³

⁹² S. D. Rychnovsky, S. Marumoto et J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3815-3818.

⁹³ S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker et C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 577-580.

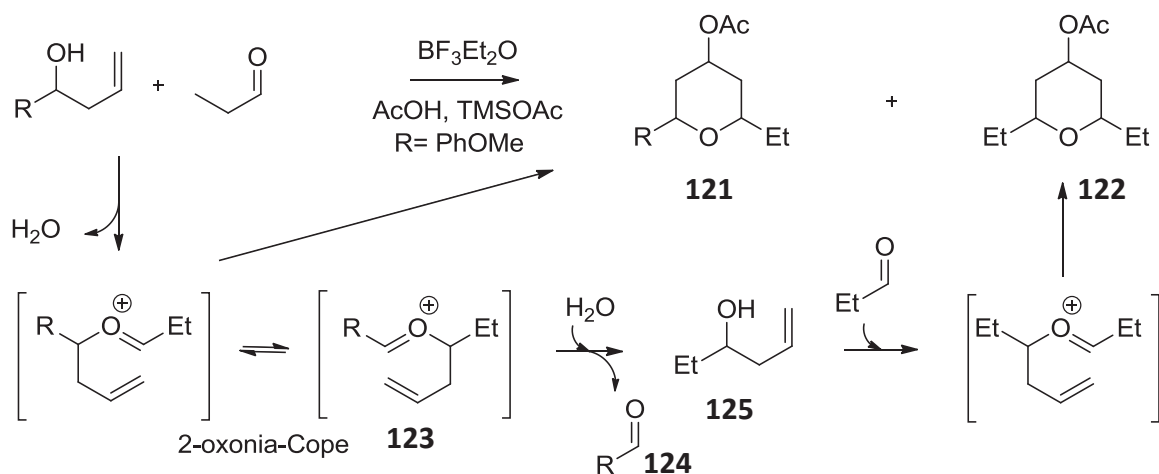


Schéma II-35: Mécanisme de formation du produit **122**.

Une fois le réarrangement effectué, l'oxonium **123** peut subir une hydrolyse pour fournir un nouvel aldéhyde **124** et un nouvel alcool homoallylique **125**. Cet alcool peut ensuite réagir en cyclisation de Prins sur l'aldéhyde de départ et fournir le composé symétrique **122**.

La même année, Rychnovsky observe le même phénomène, mais partant d'un alcool homoallylique énantiomériquement enrichi, il forme également le produit de cyclisation attendue mais avec une racémisation partielle.⁹⁴ Se basant sur l'observation précédente, ce phénomène peut être attribué au mécanisme suivant (Schéma II-36):

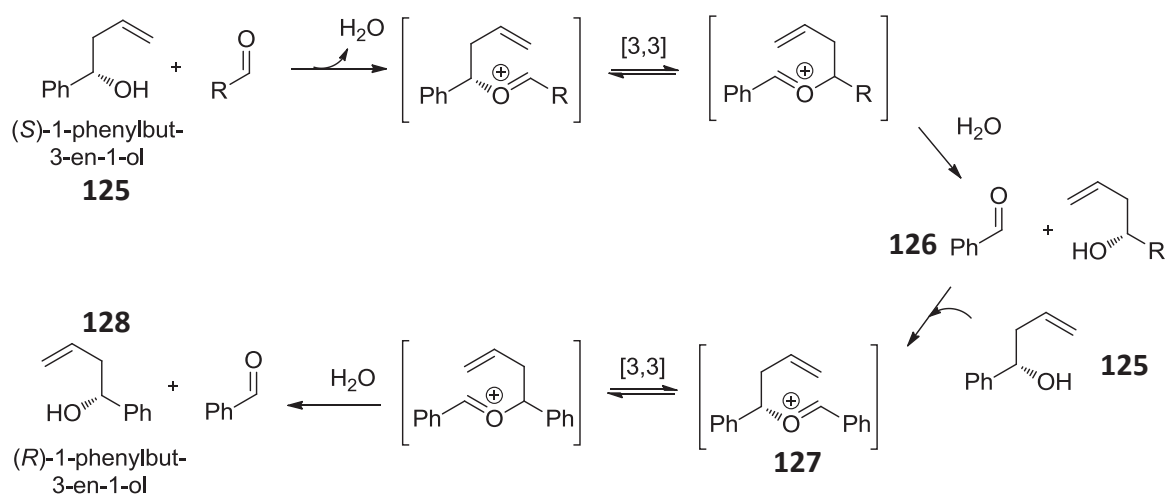


Schéma II-36: Perte de pureté optique et réarrangement sigmatropique.

⁹⁴ S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale et S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919-3922.

Après un premier réarrangement de 2-oxonia-Cope, l'aldéhyde **126** obtenu peut se condenser sur l'alcool de départ **125**. L'oxonium **127** formé subit alors un nouveau réarrangement et une hydrolyse pour conduire à l'énantiomère **128** de l'alcool de départ, diminuant la pureté optique de celui-ci.

En 2006, le même groupe met en évidence que la perte d'énantiosélectivité de la cyclisation de Prins ne tient pas uniquement à la racémisation du produit de départ mais peut provenir d'une isomérisation *E/Z* de l'oxonium suivi d'un réarrangement 2-oxonia-Cope (Schéma II-37).⁹⁵

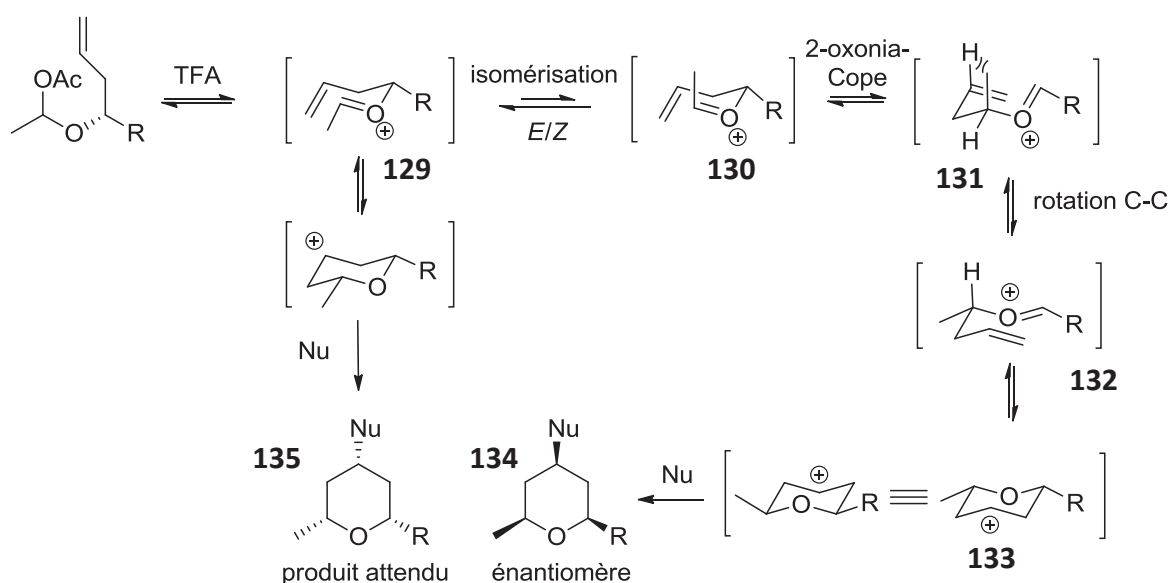
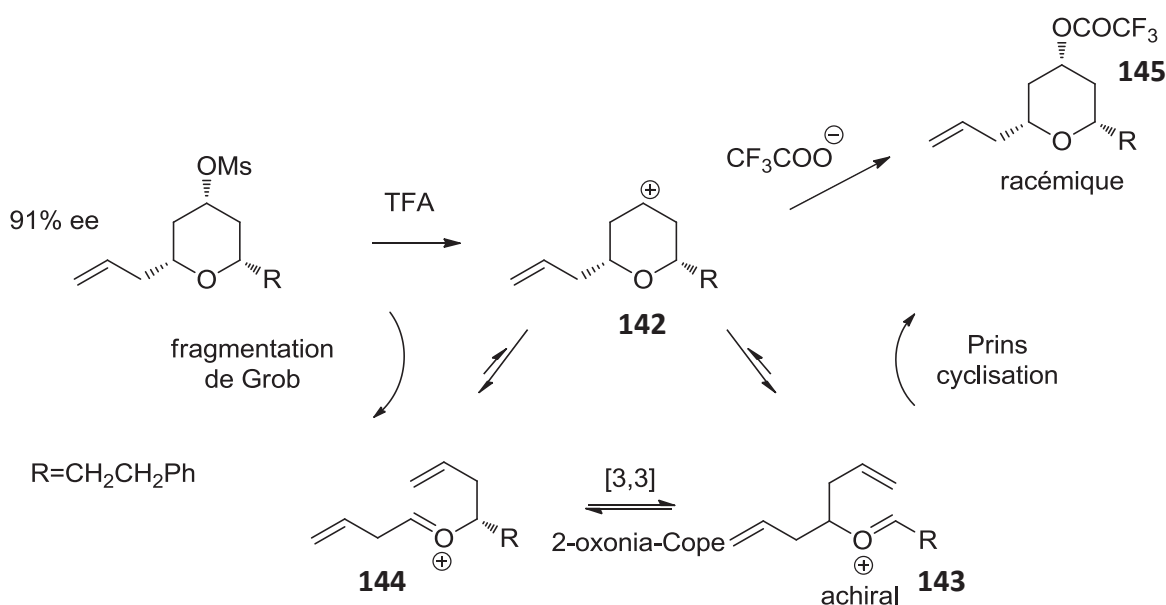


Schéma II-37: Racémisation et isomérisation de l'oxonium.

L'oxonium *E* **129** majoritaire est en équilibre permanent avec son isomère *Z* **130**. En subissant un réarrangement 2-oxonia-Cope, ce dernier peut conduire à un intermédiaire **131** peu stable du fait de la présence d'interactions 1,3-diaxiales. Une rotation autour d'une liaison C-C pousse cet intermédiaire à adopter une conformation **132** plus favorable, pour laquelle les substituants se retrouvent en position pseudo-équatoriale. Après formation de l'intermédiaire d'Alder **133**, l'attaque nucléophile conduit à la formation du tetrahydropyrane **134**, énantiomère de celui souhaité **135**.

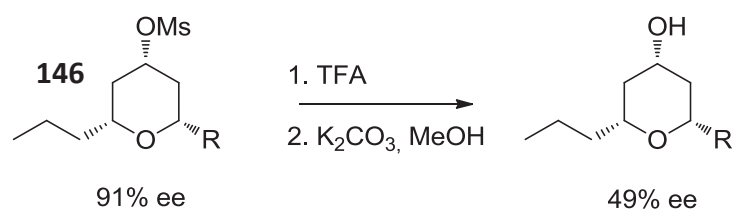
⁹⁵ R. Jasti et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13640-13648.

Cette racémisation indique que l'addition du TFA est plus lente que l'ouverture du cycle. Pour l'expliquer, il invoque le passage après solvolysé par le carbocation **142** qui peut s'ouvrir par fragmentation de Grob, formant deux intermédiaires en équilibre par 2-oxonia-Cope dont **143** qui est achiral (Schéma II-40).



143 et **144** peuvent se cycliser par Prins pour redonner le carbocation **142**, puis subir l'attaque nucléophile pour obtenir **145**. Le passage par l'oxonium **142** achiral favorise la racémisation.

Il observe également que la racémisation n'est pas uniquement due à la fragmentation de Grob car dans le cas du produit **146**, une perte de pureté optique est également observée alors que la fragmentation de Grob ne peut induire la formation d'un oxonium achiral (la chaîne latérale est différente de $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$) (cf: Schéma II-40 **143**). Il fait donc appel à l'isomérisation *E/Z* de l'oxonium suivie d'un réarrangement de 2-oxonia-Cope (II.1.2.6 p 75) pour expliquer ce phénomène (Schéma II-41).



Rychnovsky *et al.* ont montré qu'il était possible de jouer sur plusieurs facteurs tels que la température, le solvant, la nature du nucléophile et la substitution de l'alcène afin de limiter la racémisation, les réactions secondaires et donc la quantité de sous produit.⁹⁵

L'étude des différentes pistes mécanistiques permettent une meilleure compréhension de la réaction de cyclisation de Prins et expliquent les différents résultats non attendus. Grâce à ces informations, différentes conditions peuvent-être mises en place pour tenter de pallier les problèmes rencontrés.

II.2 EXTENSION A LA FORMATION D'AUTRES HETEROCYCLES

La réaction de cyclisation de Prins a été étendue à d'autres hétéroatomes pour la synthèse d'hétérocycles azotés et soufrés. En comparaison de la réaction de Prins les exemples de cyclisation avec d'autres hétéroatomes sont beaucoup moins nombreux.

II.2.1 REACTION DE CYCLISATION D'AZA-PRINS

II.2.1.1 HISTORIQUE ET METHODE

Les premiers travaux dans ce domaine ont été développés par le groupe d'Overman: des amines homoallyliques silylées **147** réagissent avec des aldéhydes **148** (en large excès) activés par des acides de Brønsted comme l'acide camphosulfonique (CSA) pour donner accès à des tetrahydropyridines **149** (Schéma II-42).⁹⁸

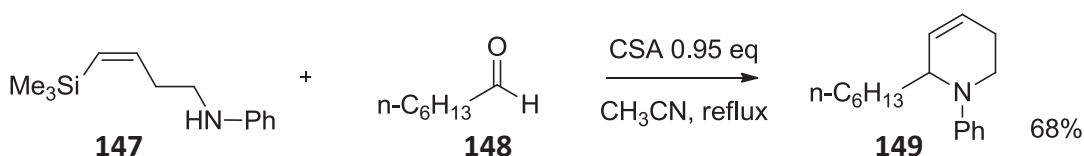


Schéma II-42: Réaction d'aza-Prins et homoallylamine silylée.

En 2003, le groupe de Dobbs introduit l'utilisation d'acide de Lewis stœchiométrique avec des amines homoallyliques silylées dans ce type de transformation (Schéma II-43).⁹⁹

⁹⁸ A) L. E. Overman, T. C. Malone et G. P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993-6994. B) C. Flann, T. C. Malone et L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097-6107. C) G. W. Daub, D. A. Heerding et L. E. Overman, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919-3930. D) R. M. Lett, L. E. Overman et J. Zablocki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6541-6544. E) P. Castro, L. E. Overman, X. Zhang et P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243-5246.

⁹⁹ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, M. B. Hursthouse et S. J. Coles, *Synlett* **2003**, 1740-1742.

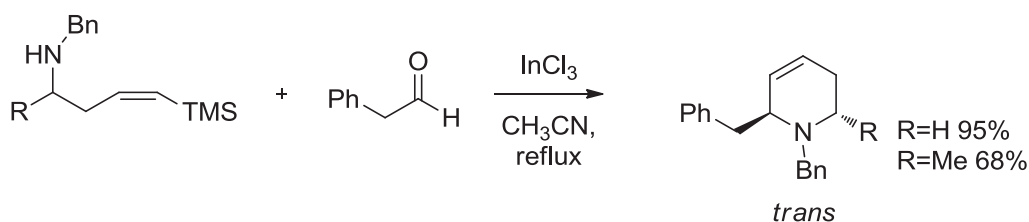


Schéma II-43: Réaction d'aza-Prins et InCl_3 .

Il obtient des tétrahydropyridines avec de bons rendements et de bonnes sélectivités en faveur du produit *trans*.

En 2004, Hanessian *et al.* développent, pour la synthèse de l'oscillarine, une réaction d'aza-Prins intramoléculaire à partir d' α -acétoxy-carbamates **150**. Il forme en présence de SnBr_4 , l'iminium intermédiaire **151** qui peut ensuite être attaqué par la double liaison de manière intramoléculaire et ainsi former l'octahydroindole **152** (cette méthode à également été appliqué aux decahydroquinoléines) (Schéma II-44).¹⁰⁰

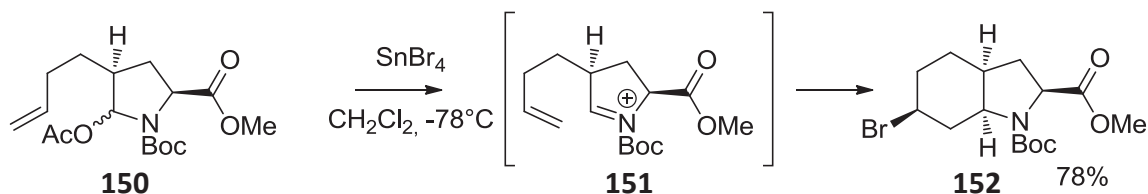


Schéma II-44: Réaction d'aza-Prins intramoléculaire.

Puis en 2006, le groupe de Padrón, partant des conditions mises au point pour la cyclisation de Prins classique avec le fer comme acide de Lewis (*cf.* Schéma II-7 p. 61), met au point une version intermoléculaire de la réaction d'aza-Prins permettant l'accès à des pipéridines **155** (de stéréosélectivité *trans* majoritaire) et à des tétrahydropyridines **156**.¹⁰¹ Pour ce faire, il utilise des amines homoallyliques **153** ou homopropargyliques **154** tosylés connues pour avoir la même réactivité chimique que les alcools correspondants¹⁰² et permettant l'utilisation d'alcène non silylé (Schéma II-45).

¹⁰⁰ S. Hanessian, M. Tremblay et J. F. W. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6064-6071.

¹⁰¹ R. M. Carballo, M. A. Ramirez, M. L. Rodriguez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3837-3840.

¹⁰² C. Mukai, Y. Sugimoto, K. Miyazawa, S. Yamaguchi et M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6281-6287.

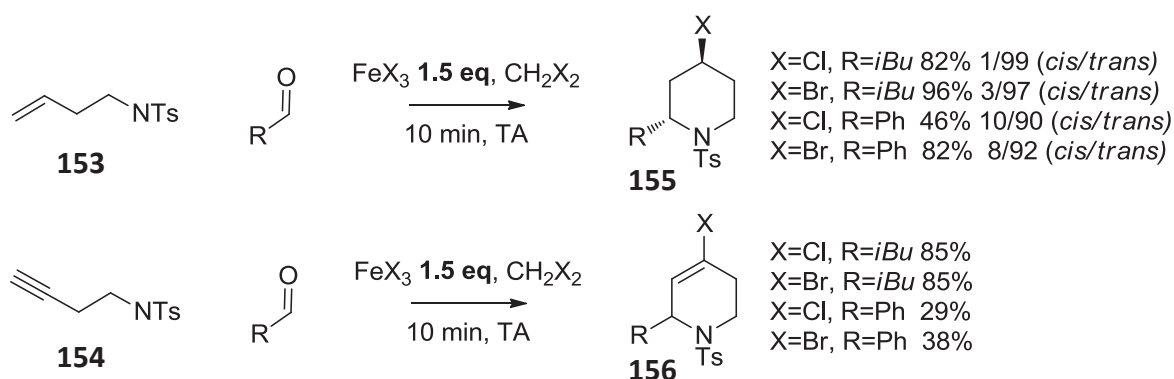


Schéma II-45: Réaction d'aza-Prins et fer.

En 2009, en parallèle de leurs travaux sur la Prins classique (*cf*: Schéma II-7 p. 61), des conditions catalytiques en fer sont appliquées à la réaction d'aza-Prins.⁶³ En 2010, cette méthode est appliquée à des amines du même type portant un groupement nosyle, pour obtenir des produits cyclisés qui pourront être déprotégés dans des conditions plus douces ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$, DMSO/PhSH , 50 °C, 24h) que dans le cas du groupement tosylo (Na , naphthalène).¹⁰³

Le groupe de Ma utilise en 2012 cette méthode à base de fer catalytique (30-45%) avec des tosylamines alléniques **157** (Schéma II-46).¹⁰⁴

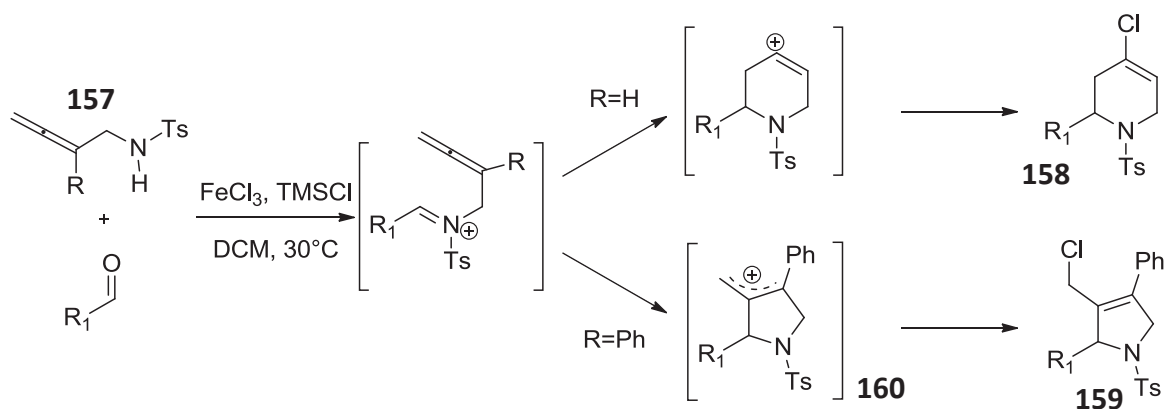


Schéma II-46: Réaction d'aza-Prins et allènes.

Quand l'allène n'est pas substitué, il obtient la tetrahydropyridine **158** mais quand R est un groupement phényle, seul le dihydropyrrole **159** est observé. La stabilisation du carbocation intermédiaire **160** par la présence du groupement phényle peut expliquer l'obtention du cycle à 5 chaînons.

¹⁰³ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.

¹⁰⁴ J. Cheng, X. Tang, Y. Yu et S. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12074-12076.

Le groupe de Yadav a été très actif ces dernières années et montre qu'il est possible de réaliser la réaction d'aza-Prins avec des amines homoallyliques tosylées en utilisant une multitude de conditions réactionnelles comme BiCl_3 ,¹⁰⁵ GaI_3/I_2 ,¹⁰⁶ hétéropolyacides,¹⁰⁷ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$,¹⁰⁸ TMSI ,¹⁰⁹ APTS ,¹¹⁰ $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$,¹¹¹ TFA ¹¹² sur des aldéhydes, des époxydes et permettant de rentrer différents nucléophiles (de manière inter et intramoléculaire) en position 4 sur des pipéridines.

En 2009, le groupe de Micalizio effectue une réaction de cyclisation d'aza-Prins entre une amine homoallylique **161** et le 1,3,5-trioxane **162** (précurseur de l'aldéhyde) avec addition d'un nucléophile de manière intramoléculaire en présence de CSA.¹¹³

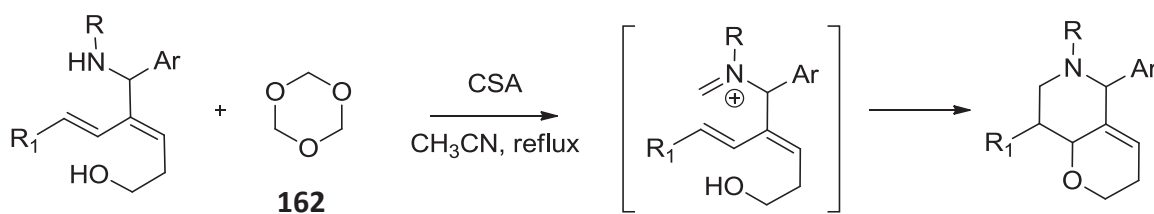


Schéma II-47: Réaction d'aza-Prins et attaque nucléophile intramoléculaire.

En 2010, Dobbs *et al.* réalisent une large étude consacrée à l'influence sur la sélectivité de la substitution de l'alcène à partir de l'amine homoallylique tosylées. Suivant la stéréochimie de l'alcène utilisé, les produits issus d'une cyclisation 6-*endo* et/ou 5-*exo* sont isolés (Schéma II-48).¹¹⁴

¹⁰⁵ M. S. R. Murty, K. R. Ram et J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1141-1145.

¹⁰⁶ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. N. Kumar, S. Aravind, A. C. Kunwar et C. Madavi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3330-3334.

¹⁰⁷ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. N. Kumar, P. Naresh et B. Jagadeesh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1799-1802.

¹⁰⁸ B. V. S. Reddy, P. Borkar, P. P. Chakravarthy, J. S. Yadav et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3412-3416.

¹⁰⁹ G. Sabitha, S. K. Das, R. Srinivas et J. S. Yadav, *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 2023-2025.

¹¹⁰ J. S. Yadav, P. Borkar, P. P. Chakravarthy, B. V. Subba Reddy, A. V. S. Sarma, S. J. Basha, B. Sridhar et R. Grée, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2081-2084.

¹¹¹ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Ramesh, G. G. K. S. N. Kumar et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1578-1581.

¹¹² B. V. S. Reddy, K. Ramesh, A. V. Ganesh, G. G. K. S. N. Kumar, J. S. Yadav et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 495-498.

¹¹³ M. Z. Chen et G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4982-4985.

¹¹⁴ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesne, R. J. Parker, J. Skidmore, R. A. Stephenson et M. B. Hursthouse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1064-1080.

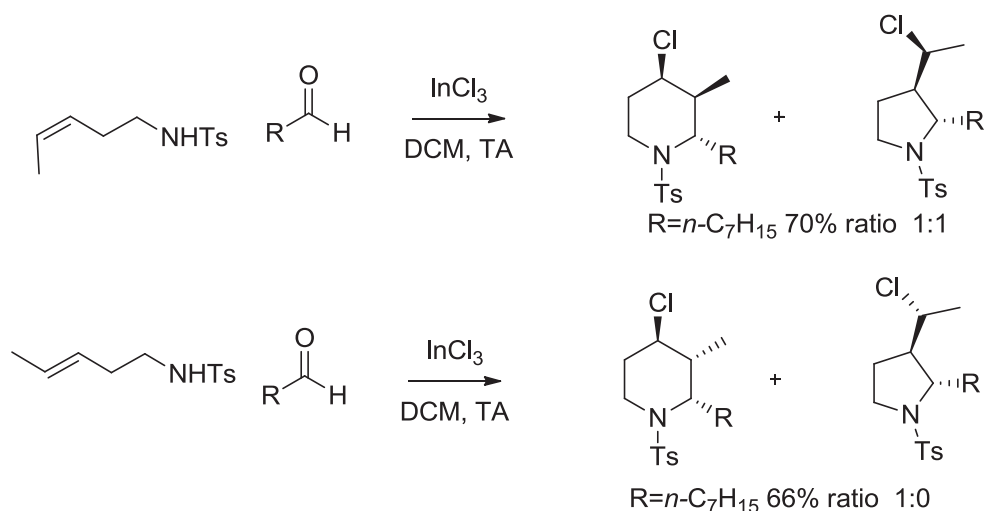


Schéma II-48: Stéréochimie de l'alcène et cyclisation.

Dans le cas des amines **163** ou **164**, le passage par l'intermédiaire cationique tertiaire le plus stable **165** ou **166** donne accès aux produits d'élimination (Schéma II-49).

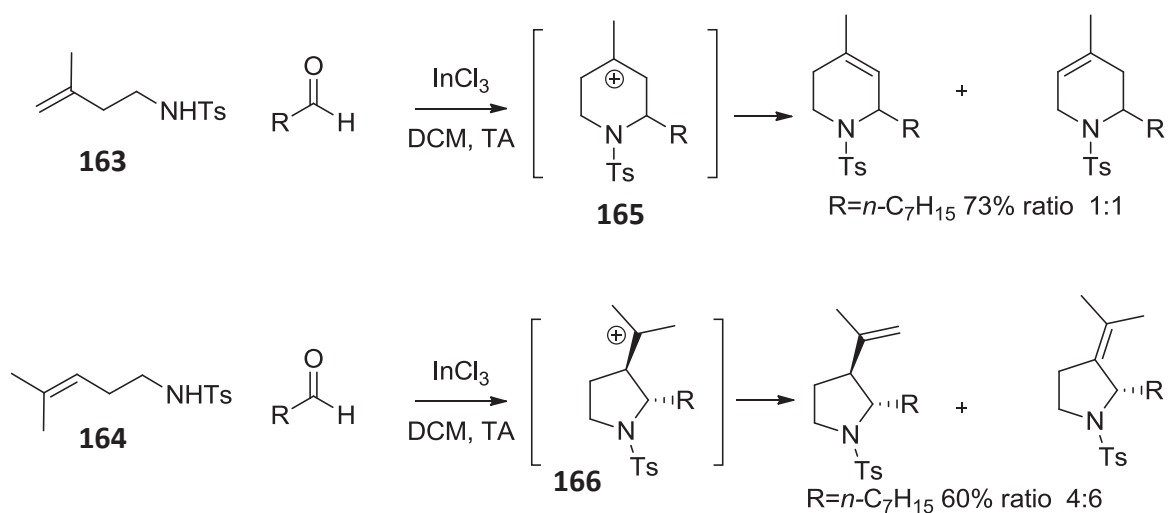


Schéma II-49: Substitution de l'acène et cyclisation.

Ils montrent également que l'utilisation d'amines homoallyliques (non silylées) substituées par d'autres groupements que tosyle (*n*Bu, Bn, CBz) ne donne aucun produit de cyclisation quel que soit l'acide de Lewis utilisé.

Des conditions atypiques ont également été développées pour cette réaction de cyclisation. En 2010, le groupe de Hasegawa observe qu'il est possible d'utiliser un liquide

ionique à base de fer dans le trifluorométhylbenzène (TFB) pour effectuer la réaction entre une amine homoallylique tosylée **167** et un aldéhyde **168** (Schéma II-50).¹¹⁵

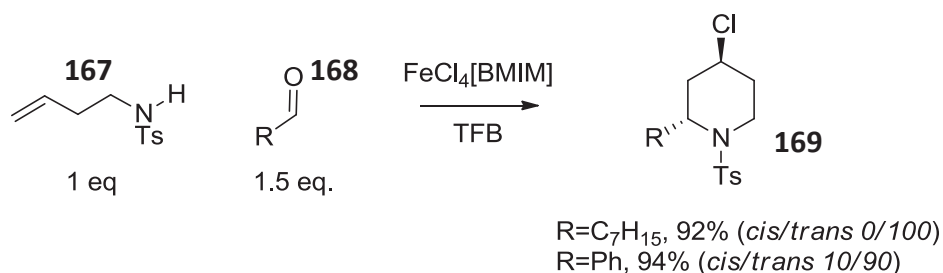


Schéma II-50: Réaction d'aza-Prins et liquide ionique.

Les pipéridines **169** sont obtenues avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités.

La même année O'Hagan *et al.* montrent après leur étude sur la cyclisation de Prins classique aux micro-ondes qu'il est possible d'appliquer leurs conditions à la réaction d'aza-Prins (Schéma II-51).¹¹⁶



Schéma II-51: Réaction d'aza-Prins et micro-ondes.

En présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le CH_2Cl_2 et sous activation micro-ondes, ils obtiennent rapidement (en comparaison de l'activation thermique) les pipéridines **170** souhaitées avec de bons rendements mais les diastéréosélectivités observées sont moyennes.

II.2.1.2 APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE

La réaction de cyclisation d'aza-Prins a elle aussi été appliquée en synthèse totale. Overman *et al.* utilisent leurs conditions d'aza-Prins intramoléculaire avec des amines silylées **171** et **172** pour la synthèse d'un stimulant cardiaque, la (+)-pumiliotoxin A¹¹⁷ par

¹¹⁵ E. Hasegawa, N. Hiroi, C. Osawa, E. Tayama et H. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6535-6538.

¹¹⁶ G. G. Launay, A. M. Z. Slawin et D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 41.

¹¹⁷ L. E. Overman et N. H. Lin, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3669-3670.

cyclisation 6-*exo* et d'un antibiotique, la (+)-streptazolin par cyclisation 6-*endo* (Schéma II-52).¹¹⁸

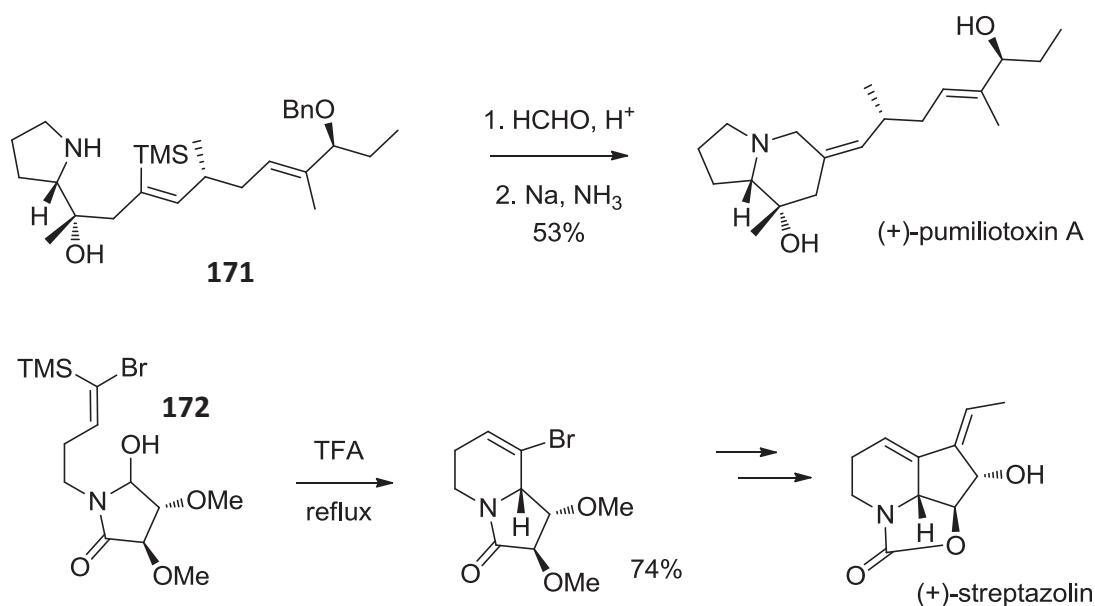


Schéma II-52: Synthèse de la (+)-pumiliotoxin A et de la (+)-streptazolin par réaction d'aza-Prins.

En 2005, le groupe de Dobbs rapporte la synthèse racémique de la solenopsin A et de l'épi-dihydropinidine (Schéma II-53).¹¹⁹

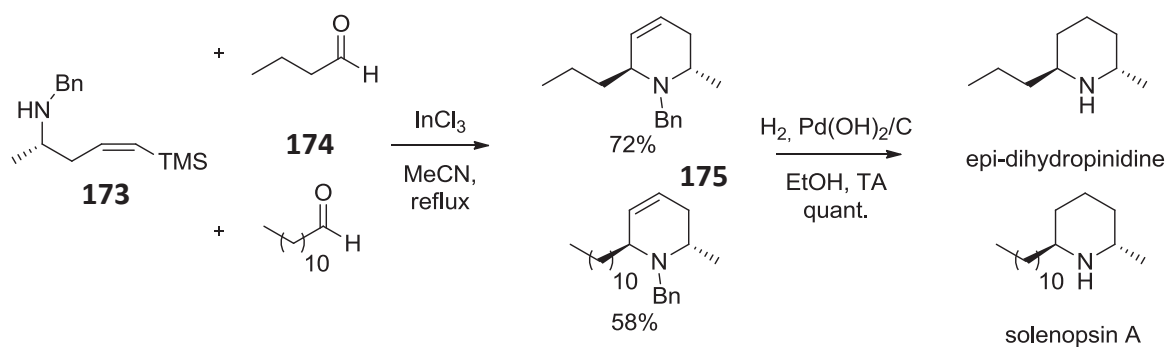


Schéma II-53: Synthèse de la solenopsin A et de l'épi-dihydropinidine.

Ces synthèses sont réalisées grâce à la méthode précédemment développée (*cf*: Schéma II-43 p. 87) où une amine homoallylique silylée **173** réagit avec un aldéhyde **174** en présence de chlorure d'indium pour former la tétrahydropyridine **175**. Cette dernière est ensuite réduite et déprotégée en une étape pour donner les produits désirés sans racémisation.

¹¹⁸ C. J. Flann et L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6115-6118.

¹¹⁹ A. P. Dobbs et S. J. J. Guesné, *Synlett* **2005**, 2101-2103.

II.2.1.3 ETUDE MECANISTIQUE

La réaction d'aza-Prins est régie par un mécanisme similaire à la réaction de Prins en série oxygénée. Dans un premier temps une catalyse acide permet à un aldéhyde de réagir avec une amine homoallylique pour former un intermédiaire de type iminium **176**. Puis celui-ci se fait attaquer de façon intramoléculaire par l'alcène pour donner un carbocation **177** qui va être substitué par le nucléophile conduisant à la pipéridine **178** *trans* (Schéma II-54).

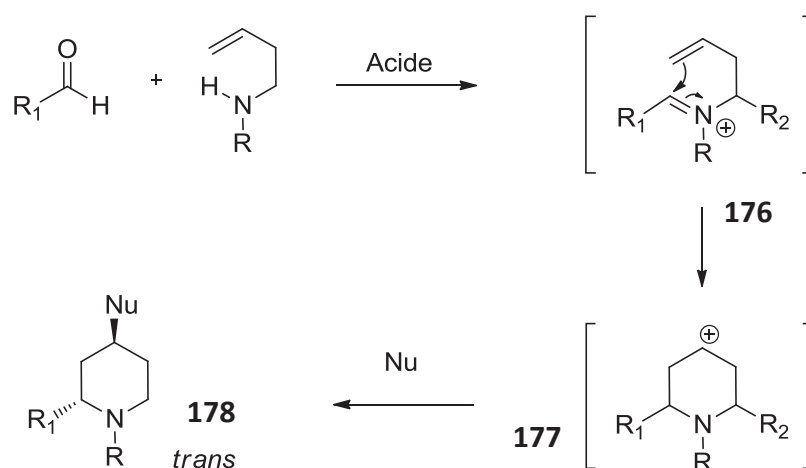


Schéma II-54: Mécanisme de la réaction d'aza-Prins.

Le groupe de Padrón lors de son étude sur la réaction d'aza-Prins obtient des pipéridines avec la sélectivité *trans* majoritaire (cf: Schéma II-45 p. 83). En supposant un intermédiaire de type chaise et à partir de calculs DFT, il montre la plus grande stabilité de l'iminium intermédiaire *E* **179** par rapport au *Z* **180** et du produit *trans* **181** par rapport au *cis* **182** expliquant ainsi la stéréochimie *trans* majoritaire de la pipéridine (Tableau II-1).

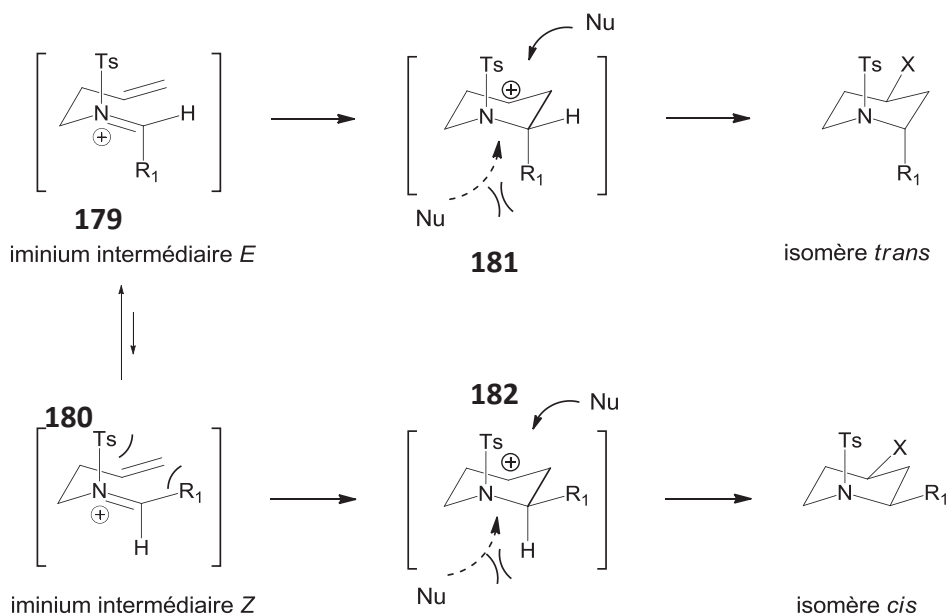


Tableau II-1: Différence d'énergie des intermédiaires et des produits finaux.

Entrée	R ₁	E _E -E _Z (kcal/mol)	E _{trans} -E _{cis} (kcal/mol)
		iminium	pipéridine
1	Me	-0,78	-1,25
2	Et	-1,77	-2,12
3	<i>i</i> Pr	-1,25	-0,41
4	sBu	-1,56	-0,74
5	Ph	+0,37	-2,12

Cette différence de stabilité de l'intermédiaire est certainement due aux interactions entre le groupement tosylo et le groupement R₁ déstabilisant l'iminium Z **180**, suivi d'une addition du nucléophile en équatoriale sur **181** évitant ainsi les interactions avec R₁. Dans le cas des aldéhydes aromatiques, l'iminium intermédiaire Z **180** est plus stable, des interactions de types π -stacking entre les noyaux aromatiques stabilisant celui-ci en sont certainement à l'origine. Ce qui peut expliquer la plus forte proportion de *cis* dans le cas des aldéhydes aromatiques.

La réaction d'aza-Prins comme la réaction de Prins classique, ont été développées avec différentes approches plus ou moins soumises à des mécanismes secondaires. Les études étant moins nombreuses sur le sujet, les mécanismes ont été moins approfondis.

II.2.2 REACTION DE CYCLISATION DE THIA-PRINS

En comparaison de la cyclisation oxygénée ou azotée, la réaction de Prins en série soufrée a très peu été étudiée, le groupe de Li a effectué la réaction entre le thiol **183** et

différents aldéhydes aromatiques pour former des dihydrothiapyranes **184** avec de bons rendements et de bonnes sélectivités (un seul diastéréoisomère observé) quand le thiol utilisé est de stéréochimie *E* (Schéma II-55).⁹⁰

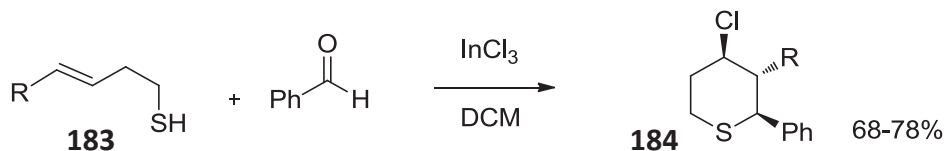


Schéma II-55: Cyclisation de Prins en série soufrée.

D'autres ont également travaillé sur les dihydrothiapyranes comme le groupe de Dobbs, qui a obtenu des résultats corrects (51-68%) avec sa méthode utilisant des homoallylthiol-silylé.¹²⁰

Au vu de l'utilité de la réaction de cyclisation de Prins pour la synthèse de THP ou de pipéridine, nous nous sommes proposé de développer de nouvelles conditions pour cette réaction.

II.3 RESULTATS ET DISCUSSION

Intéressé par tous les concepts qui se développent en suivant les préceptes d'une chimie organique plus verte, nous avons surtout porté notre attention sur les réactions séquentielles évitant les purifications intermédiaires. Lors de la mise au point d'une réaction de ce type, l'un des problèmes majeurs à surmonter est le choix du solvant, devant être efficace pour les réactions (deux au moins) à enchaîner, les conditions idéales étant donc de travailler sans solvant pour au moins la première transformation. Il existe à ce jour peu de conditions pour la réaction de Prins (sans cyclisation) se déroulant sans solvant: le groupe de Borah a utilisé de la silice ainsi que de l'acide para-toluène sulfonique sous irradiation micro-ondes pour la synthèse des 1,3 dioxane.¹²¹ Mais, à notre connaissance, il n'existe aucun exemple d'une cyclisation de Prins dans des conditions sans solvant. Nous avons donc dans un premier temps examiné la possibilité de travailler sous ces conditions avant de les appliquer à des réactions séquentielles.

¹²⁰ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, S. Martinovic, S. J. Coles et M. B. Hursthouse, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7880-7883.

¹²¹ K. J. Borah, M. Phukan et R. Borah, *Synth. Commun.* **2008**, 38, 3082-3087.

II.3.1 MISE AU POINT DE NOUVELLES CONDITIONS DE LA REACTION DE CYCLISATION DE PRINS¹²²

Nous nous sommes basé sur des études déjà réalisées, utilisant des conditions douces et un nombre limité de réactifs dans le milieu, comme celles du groupe de Padrón impliquant du FeCl₃ catalytique et du TMSCl dans le CH₂Cl₂.⁶³ Différentes conditions ont été testées pour effectuer cette transformation sur des réactifs commerciaux (Tableau II-2).

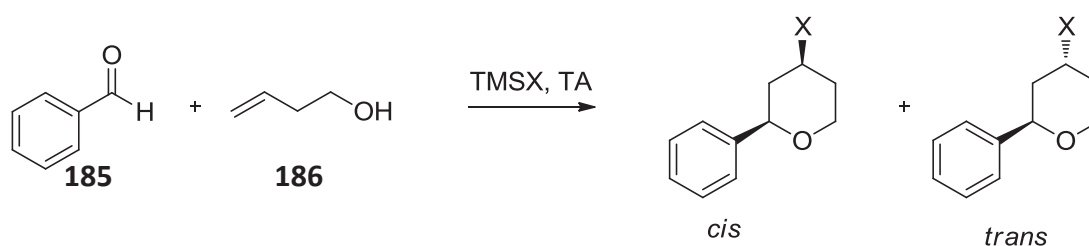


Tableau II-2: TMSX et cyclisation de Prins.

Entrée	X	solvant	t	Rendement	Cis/ Trans	N° Produit
1	TMSCl	CH ₂ Cl ₂	4h	-	-	-
2	TMSCl	-	2h	83	100/0	II-1
3	TMSBr	-	20min	85	85/15	II-2
4	TMSI	-	20min	70	70/30	II-3
5	TMSCF ₃	-	4h	-	-	-

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq

Tout d'abord sans métal, en mettant en présence du benzaldéhyde **185**, de l'alcool homoallylique **186** et du TMSCl dans le CH₂Cl₂ (entrée 1) aucune trace de THP n'est isolé. *A contrario* si la réaction est effectuée sans solvant (entrée 2) le THP **II-1** est isolé avec un bon rendement et une bonne sélectivité en faveur du diastéréoisomère *cis* conformément au modèle d'Alder (cf: Schéma II-24 p. 71). On remarque que si l'utilisation de TMSBr ou de TMSI (entrée 3 et 4) donne plus rapidement les THP **II-2** et **II-3** avec de bons rendements, elle favorise également l'obtention du diastéréoisomère *trans*. L'utilisation de 1,1 équivalent d'alcool permet de simplifier la purification, le THP possédant une polarité similaire aux traces de benzaldéhyde pouvant rester en fin de réaction. Dans la suite de notre étude, nous travaillerons sans solvant, sans métal, avec 1,1 équivalents d'alcool homoallylique et 1,5 équivalents de TMSCl.

¹²² D. Clarisse, B. Pelotier, O. Piva et F. Fache, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 157-159.

Dans un second temps, les conditions ont été étendues aux aldéhydes aliphatiques avec de bons rendements et une bonne sélectivité en faveur du THP *cis* (le diastéréoisomère *trans* n'ayant pas été observé) (Tableau II-3).

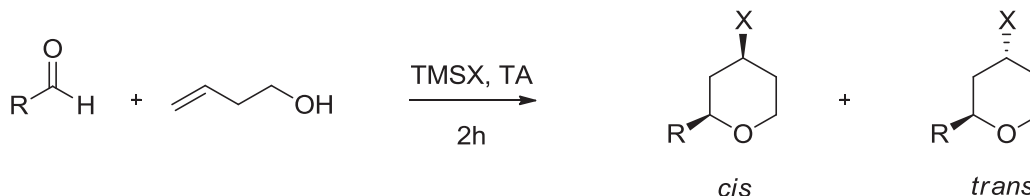


Tableau II-3: TMSX et aldéhydes aliphatiques.

Entrée	X	R	Rendement	Cis/ Trans	N° Produit
1	Cl	<i>i</i> Bu	93%	100/0	II-4
2	Br	<i>i</i> Bu	50% ^a	100/0	II-5
3	Cl	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁	76%	100/0	II-6
4	Cl	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	90%	100/0	II-7

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq ^a20 min.

Dans le cas de l'utilisation du TMSBr, une polymérisation partielle de l'aldéhyde énoisable peut être envisagée, ce qui expliquerait le faible rendement en THP II-5 observé (entrée 2).

Quand les conditions sans solvant sont appliquées aux aldéhydes aromatiques substitués, avec TMSCl (Tableau II-4 entrées 2 à 7), les THP sont isolés avec de bons rendements mais la proportion de diastéréoisomère *trans* diffère suivant le substituant et sa position.



Tableau II-4: TMSX et aldéhydes aromatiques.

Entrée	R	Rendement	Cis/ Trans	N° Produit
1	H	83%	100/0	II-1
2	<i>p</i> -OMe	70%	99/1	II-8
3	<i>p</i> -NO ₂	84%	76/24	II-9
4	<i>o</i> -NO ₂	80%	75/25	II-10
5	3-NO ₂ ,4-Me	78%	91/9	II-11
6	2-NO ₂ ,6-Cl	88%	55/45	II-12
7	3,4-OCH ₂ O-,6-NO ₂	85%	75/25	II-13

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq

La formation du diastéréoisomère *trans* peut s'expliquer par le modèle de Rychnovsky (Schéma II-27 p. 73) appliqué à nos conditions. Une sélectivité *trans* de plus en plus importante est observée suivant la force du nucléophile (*cf.* Tableau II-2 p. 91) et également suivant la substitution des aldéhydes aromatiques (Tableau II-4 p. 93). Ces caractéristiques jouent certainement un rôle essentiel dans le mécanisme de formation de ce diastéréoisomère non attendu. Rychnovsky *et al.* ont montré par RMN ¹H le passage par un α-halogénoéther expliquant la faible dissociation des ions lors de la formation de l'oxocarbénium et favorisant la formation du THP *trans*. Dans notre cas, si l'on considère le passage partiel par un α-halogénoéther **188**, la force du nucléophile devient déterminante lors de l'étape de substitution de OTMS **187** par l'halogène et donc plus le nucléophile est fort plus la formation de l' α-halogénoéther **189** est importante. De plus, les conditions sans solvant défavorisent la dissociation de la paire d'ions **190** conduisant également au produit *trans* **191** (Schéma II-56).

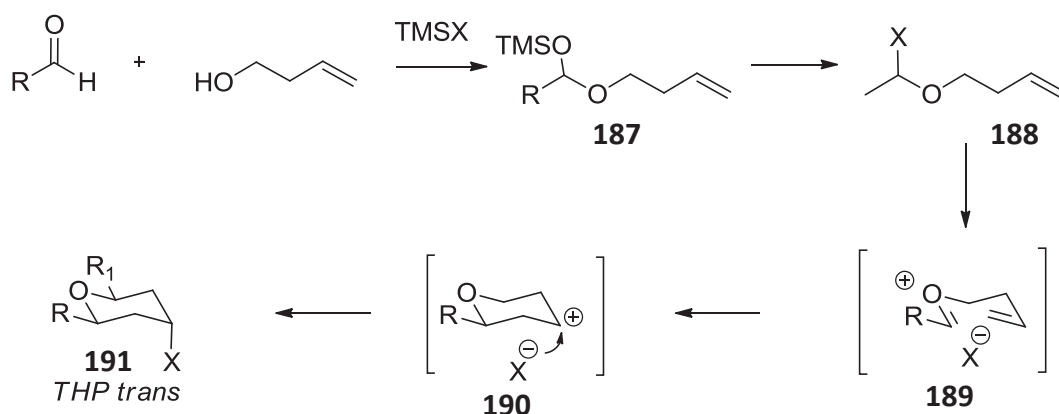


Schéma II-56: Passage par un α -halogénoéther.

Le produit *cis* majoritaire viendrait quant à lui d'un mécanisme classique de formation de l'oxocarbénium puis attaque du nucléophile selon le modèle d'Alder (*cf*: Schéma II-24 p. 70).

Ensuite, les conditions réactionnelles mises au point ont été appliquées sur des alcools homoallyliques secondaires donnant les THP symétriques avec de bons rendements et des diastéréosélectivités correctes (Tableau II-5).

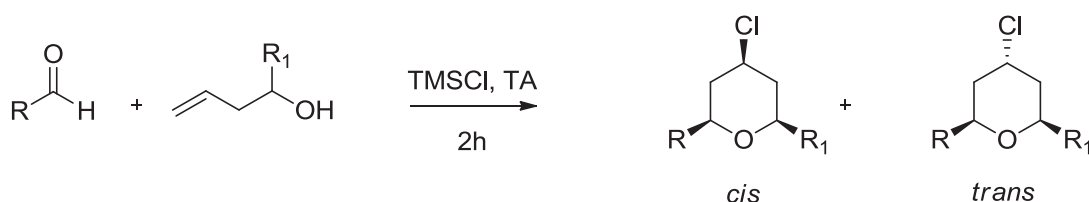


Tableau II-5: Alcools secondaires et THP symétriques.

Entrée	R	R ₁	Rendement	Cis/Trans	N°
1	c- C ₆ H ₁₁	c- C ₆ H ₁₁	81%	89/11	II-14
2	Ph	Ph	87%	80/20	II-15

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq

Lors de la mise en présence d'alcools homoallyliques **192** possédant une substitution différente de l'aldéhyde **193**, un mélange de produit symétrique **II-16**, **II-17** et dissymétrique **II-18** est observé (Tableau II-6) dû à un réarrangement d'oxonia-Cope précédant la cyclisation (*cf*: Schéma II-32 p. 75).

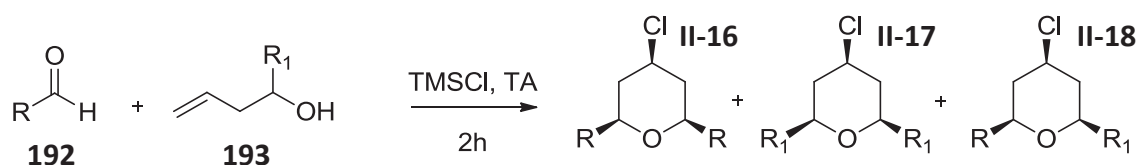


Tableau II-6: Alcools secondaires et THP dissymétriques.

Entrée	R	R ₁
1	c- C ₆ H ₁₁	Ph
2	Ph	c- C ₆ H ₁₁

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq

La mise au point des conditions réactionnelles pour la réaction de cyclisation de Prins sans solvant a permis de mettre en évidence l'excellente diastéréosélectivité de la méthode sans solvant et sans métal sur les aldéhydes aliphatiques. Dans le cas des aromatiques la substitution joue un grand rôle sur les diastéréosélectivités obtenues. Elle est également efficace pour les alcools homoallyliques secondaires quand le THP obtenu est symétrique.

Les configurations relatives ont été établies grâce à la comparaison des spectres RMN ¹H ¹³C obtenus avec ceux de la littérature. L'exemple montre que les protons 2 et 4 sont particulièrement caractéristiques du produit *cis* **II-13a** ou du *trans* **II-13b** (Figure II-2).

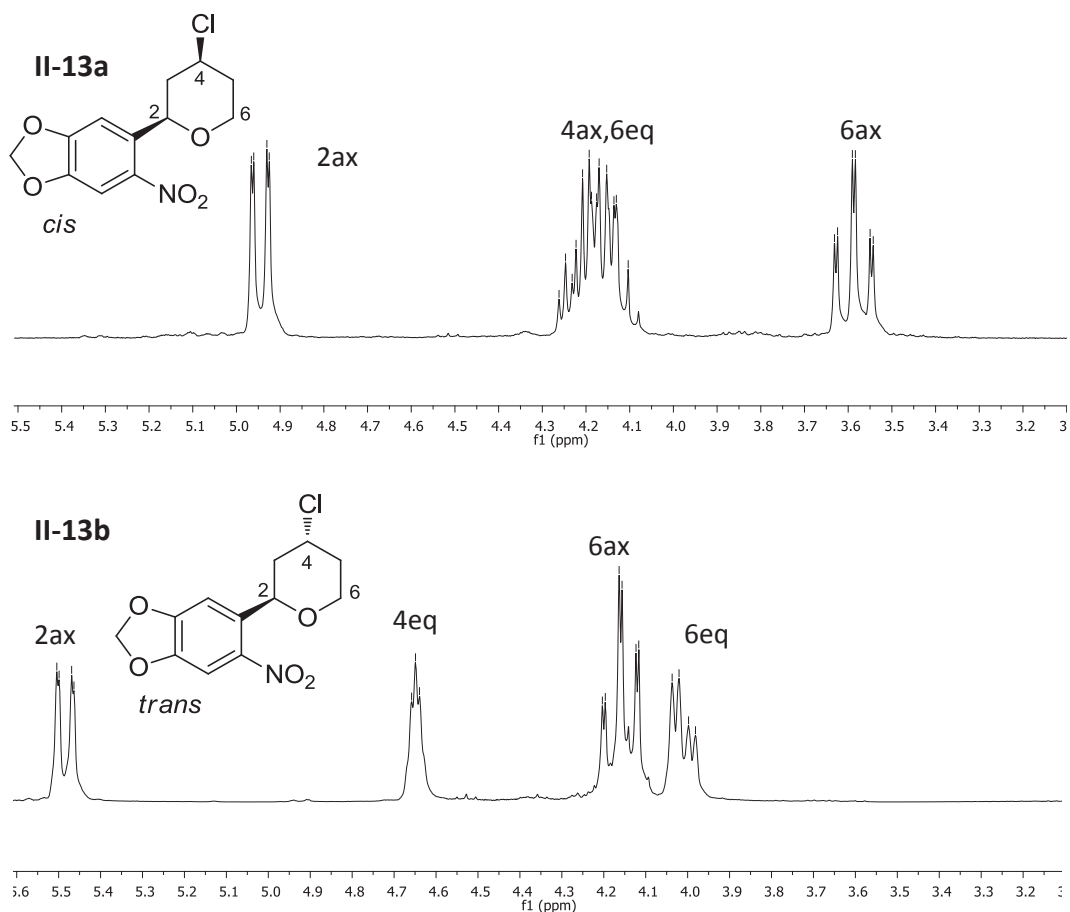


Figure II-2: Spectre RMN ^1H des THP *cis* et *trans*.

En effet, une grande différence de déplacements chimiques et de constantes de couplages est observée suivant le diastéréoisomère considéré.

Avec nos conditions réactionnelles sans solvant et sans métal, une seconde réaction séquentielle sans purification intermédiaire peut facilement être mise en place.

II.3.2 REACTIONS SEQUENTIELLES ET SYNTHÈSE D'INDOLES PAR RÉACTION DE PRINS-BARTOLI

La réaction de Bartoli permettant l'accès à de nouveaux indoles substitués en position 7 a été étudiée.

II.3.2.1 RÉACTION DE BARTOLI

En 1989, le groupe de Bartoli décrit la réaction entre des nitroarènes **194** substitués et des vinyl-Grignard **195** à basse température pour obtenir des indoles substitués **196** (Schéma II-57).¹²³

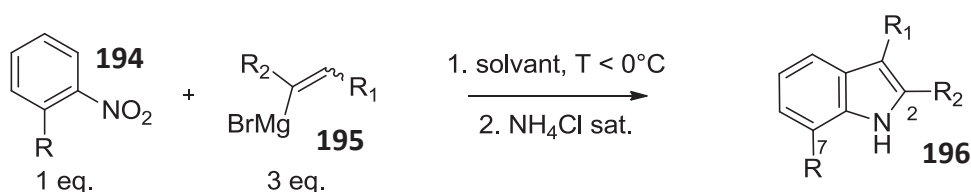


Schéma II-57: Réaction de Bartoli.

Cette réaction s'avère une très bonne méthode pour obtenir des indoles substitués en position 7. Les auteurs ont constaté que les rendements les plus élevés sont obtenus avec des nitroarènes ortho-substitués **194**. Selon leur procédure trois équivalents de bromure de vinylmagnésium **195** au moins sont nécessaires, pour obtenir des résultats satisfaisants.

Lorsque le nitroarène n'a pas de substituant en ortho, la réaction donne un rendement en indole faible voire nul; la taille du groupement R a également un effet et les plus encombrants donnent généralement un meilleur rendement.

Le mécanisme de la synthèse d'indole selon Bartoli n'est pas totalement clarifié, mais le groupe de Bartoli a élucidé avec succès les principales étapes du processus (Schéma II-58).¹²⁴

¹²³ G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco et R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129-2132.

¹²⁴ R. Dalpozzo et G. Bartoli, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 163-178.

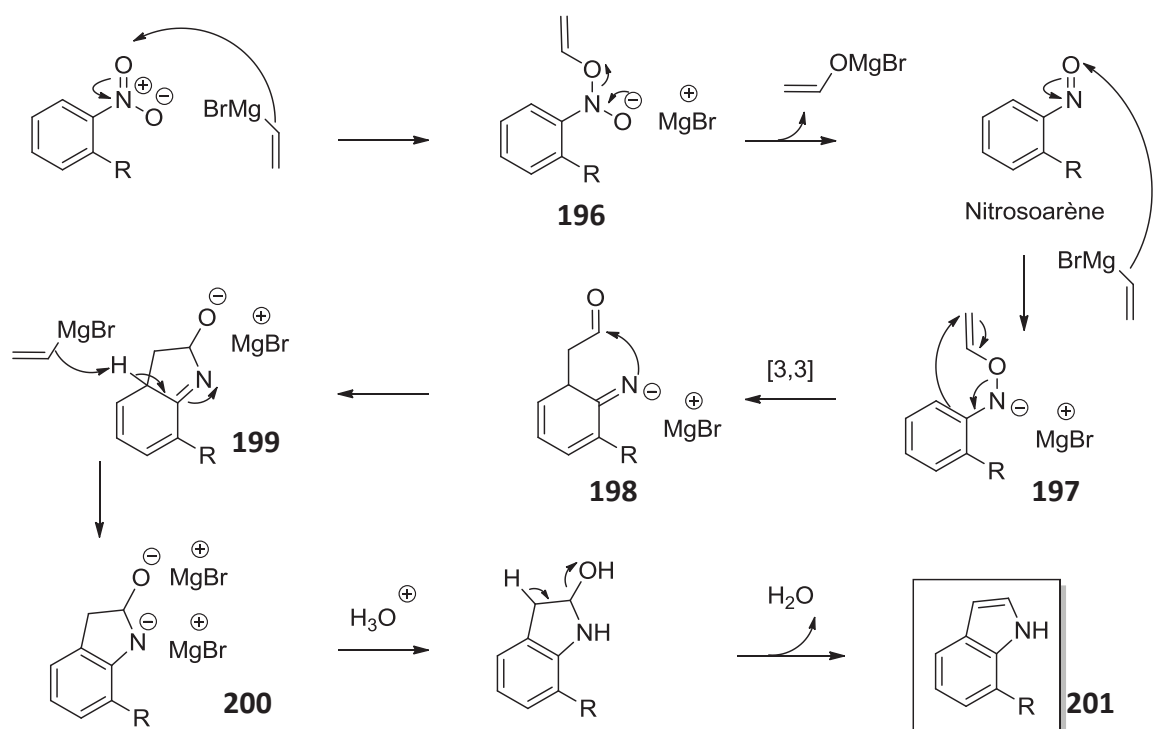


Schéma II-58: Mécanisme de la réaction de Bartoli.

La première étape est l'addition d'un 1^{er} équivalent de réactif de Grignard sur le groupement nitro suivie de la décomposition rapide du produit **196** pour donner un nitrosoarène. Celui-ci est ensuite attaqué par le 2nd équivalent de réactif de Grignard pour donner un dérivé **197**, qui se réarrange facilement par un processus [3,3]-sigmatropique. Le produit **198** subit ensuite une attaque nucléophile intramoléculaire, et le 3^{ème} équivalent de réactif de Grignard permet la ré-aromatisation de **199**. Enfin, un traitement acide permet la protonation du produit **200** et la perte d'une molécule d'eau donne l'indole **201** substitué en position 7.

Nous avons donc testé la réaction de Bartoli sur les THP purifiés issus de la réaction de Prins. L'augmentation de 3 à 5 équivalents de magnésien nécessaire à la réaction permet d'améliorer le rendement (Tableau II-7).

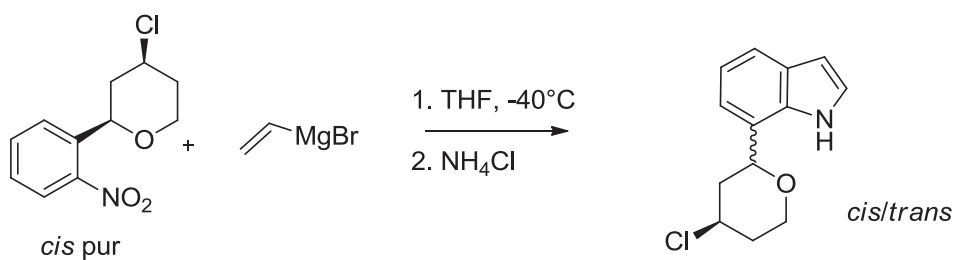


Tableau II-7: Mise au point des conditions de la réaction de Bartoli.

Entrée	Eq Magnésien	Rendement
1	3	28%
2	5	44%

Des tests ont également été menés à -78°C sans donner de meilleurs résultats. Une fois les conditions réactionnelles mises au point pour les deux réactions à enchaîner nous avons pu évaluer la validité de la réaction séquentielle.

II.3.2.2 PRINS-BARTOLI

Lors de la première étape le THP est formé en 2 heures à partir d'aldéhydes aromatiques substitués par un groupement nitro et au moins un autre en ortho de celui-ci. Puis une fois la cyclisation terminée le THF est ajouté, le milieu réactionnel placé à basse température et le bromure de vinylmagnésium additionné. Les indoles souhaités sont isolés avec de modestes rendements et les diastéréosélectivités sont changeantes par rapport à celle du THP intermédiaire isolé (Tableau II-8).

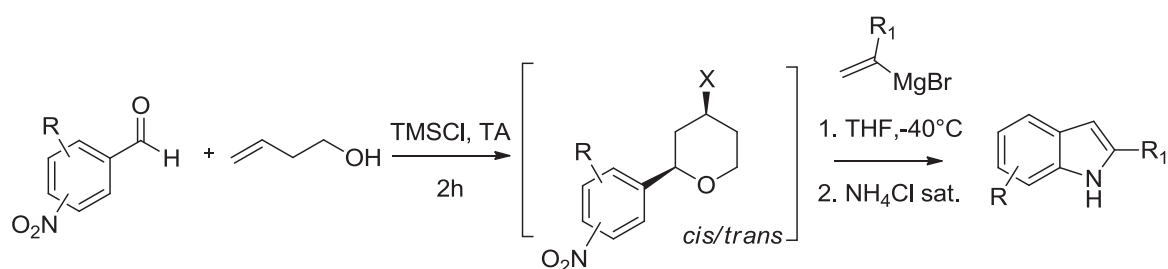


Tableau II-8: Prins-Bartoli.

Entrée	aldéhyde	R ₁	Produit rendement	Cis/Trans THP isolé	Cis/Trans indole	N°
1		H	 30%	75/25	80/20	II-19
2		H	 35%	55/45	26/74	II-20
3		H	 22%	75/25	60/40	II-21
4		H	 30%	91/9	80/20	II-22
5		Me	 24%	91/9	70/30	II-23

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, alcool 1,1 eq, aldéhyde 1 eq puis THF (0,15 M), magnésien (5eq).

La première étape de cyclisation de Prins s'effectue avec des rendements isolés aux alentours de 80% (cf: Tableau II-4 p. 93), pour la seconde étape de formation de l'indole les rendements oscillent entre 40 et 60% dans la littérature,¹²⁴ ce qui donnerait en théorie des rendements compris entre 32-48% pour la réaction séquentielle. Ceci est en accord avec les résultats expérimentaux obtenus (22-35%), compte tenu de la faible stabilité des produits finaux (dégradation partielle sur la silice). Pour les diastéréosélectivités, la proportion de produit *trans* augmente dans tous les cas (excepté pour l'entrée 1 où elle reste sensiblement la même) ce qui peut être expliqué par le milieu basique de la seconde étape permettant la déprotonation en α de l'oxygène, et donc le passage par un oxonium permettant une isomérisation du centre en position 2.

II.3.2.3 APPLICATION A D'AUTRES REACTIONS SEQUENTIELLES

Pour montrer l'avantage d'une première réaction sans solvant et sans métal dans les réactions séquentielles, la réaction de cyclisation de Prins a également été testée séquentiellement avec deux autres réactions. Dans un 1^{er} temps, une réaction de déhalogénéation radicalaire est enchaînée à la réaction de Prins pour donner le THP **II-24** déchloré avec un rendement correct (Schéma II-59).

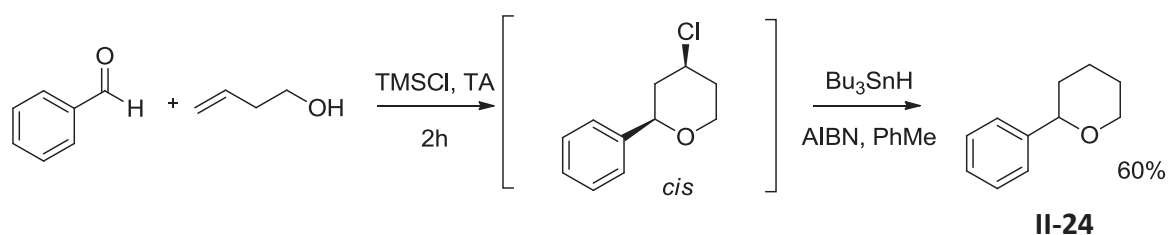


Schéma II-59: Réaction de Prins-déhalogénéation.

Dans un 2nd temps une réaction d'élimination a été mise en œuvre. Différents tests ont été réalisés en séquentiels. Après des essais infructueux les DHP **II-25** et **II-26** ont été isolés avec un bon rendement (Tableau II-9, entrée 3).

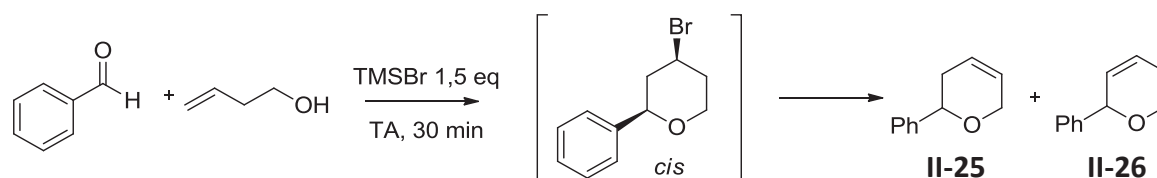


Tableau II-9: Cyclisation de Prins-élimination.

Entrée	Réactifs	Solvant	T(°C)	Rdt	Ratio II-25/II-26
1	DBU, LiCl	Py	115	40%	90/10
2	K ₂ CO ₃	DMF	153	-	-
3	K ₂ CO ₃ , KI	DMF	153	73%	88/12

Au cours de cette étude sur la réaction de Prins nous avons pu mettre au point des conditions plus vertes, sans solvant et sans métal permettant d'enchaîner d'autres réactions en séquentielles. De nouveaux THP ont été isolés ainsi que des indoles non décrits dans la littérature.

Au vu des bons résultats obtenus pour la réaction de cyclisation de Prins dans nos conditions, elles ont été étendues à la réaction d'aza-Prins.

II.4 REACTION DE CYCLISATION D'AZA-PRINS: APPLICATION AUX PIPERIDINES ET AUX SULTAMES¹²⁵

II.4.1 AZA-PRINS ET PIPERIDINES

II.4.1.1 SYNTHÈSE DES PRODUITS DE DÉPART

Pour effectuer les tests de réaction de cyclisation d'aza-Prins, les amines de départ ne sont pas commerciales et ont dû être synthétisées.

Dans un 1^{er} temps, la synthèse d'homoallylamine a été réalisée par différentes méthodes décrites dans la littérature, pour obtenir rapidement les produits à tester. La synthèse de **II-27** s'est effectuée en une étape de substitution nucléophile avec un rendement correct en reprenant les conditions opératoires utilisées pour la synthèse du même produit par le groupe d'O'Hagan.¹¹⁶ Ces conditions ont également été employées pour synthétiser **II-28** avec un rendement modeste (24%) (Schéma II-60).

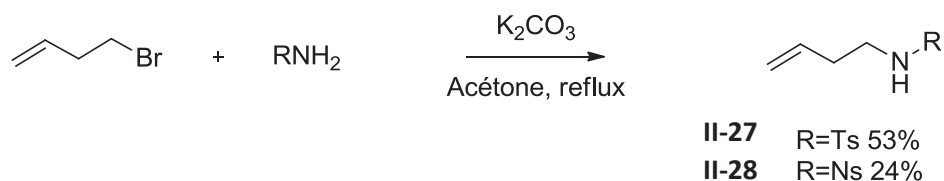


Schéma II-60: Synthèse d'amines homoallyliques tosylées et nosylées.

Ensuite les amines **II-29** et **II-30** ont été synthétisées¹²⁶ selon la méthode développée par Dobbs *et al.* (Schéma II-61).¹¹⁴

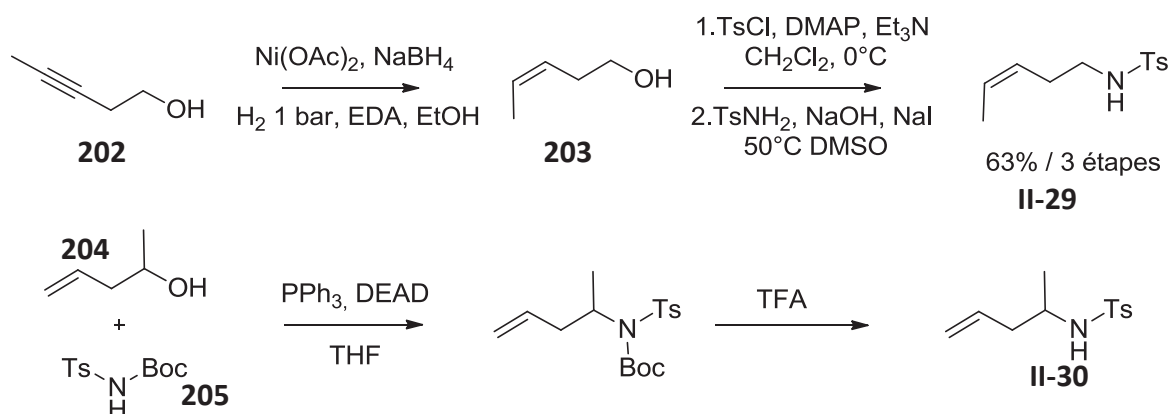


Schéma II-61: Synthèse d'amines homoallyliques tosylées substituées.

¹²⁵ D. Clarisse, B. Pelotier et F. Fache, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 857-860.

¹²⁶ En 2012 à CPE lors des projets scientifiques de Germain Geffroy et Menault Maïlys. Leur rapport n'a pas permis d'obtenir tous les rendements bien que les produits aient été correctement isolés.

L'amine **II-29** a été synthétisée en réalisant une première étape de réduction de la triple liaison de l'alcool homopropargylique **202** en utilisant un catalyseur à base de nickel. Puis l'alcool homoallylique **203** obtenu est ensuite tosylé et substitué par une amine pour donner l'amine homoallylique **II-29** avec un bon rendement sur les 3 étapes (63%). L'amine **II-30** étant différemment substituée, une autre voie a été appliquée pour pallier le manque de réactivité de l'alcool secondaire **204**. Une réaction de Mitsunobu a été effectuée sur l'alcool homoallylique α -méthylé **204** avec l'amine **205** comme nucléophile, puis une déprotection du groupement Boc a permis d'obtenir l'amine **II-30** désirée.

Le formamide homoallylique **II-31** a quant à lui été obtenu en adaptant une méthode décrite par Sukata dans le 1,4-dioxane (Schéma II-62).¹²⁷

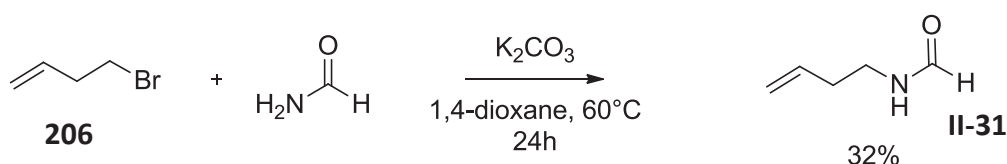


Schéma II-62: Synthèse du N-formamide homoallylique.

Le dérivé bromé **206** est substitué par le formamide en présence d'une base dans le 1,4-dioxane pour donner un rendement modeste de 32%.

La synthèse de **II-32** a été réalisée en adaptant des conditions de la littérature utilisant le bromure d'allyle à l'utilisation de **206** (Schéma II-63).¹²⁸

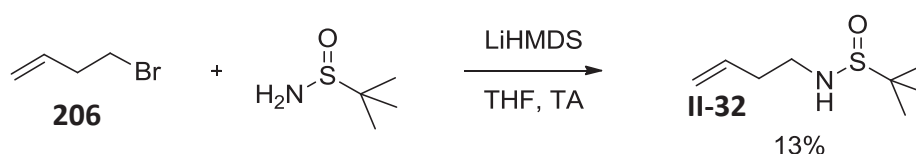


Schéma II-63: Synthèse du N-sulfonamide homoallylique.

Le faible rendement obtenu peut s'expliquer par la moins bonne réactivité du dérivé bromé utilisé.

Le trifluoromethanesulfanamide homoallylique **II-33** est obtenu,¹²⁹ dans les conditions décrites par le groupe de Billard (Schéma II-64).¹³⁰

¹²⁷ K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 838-843.

¹²⁸ S. Jin, H. Wang, T. Zhu et M. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1764-1768.

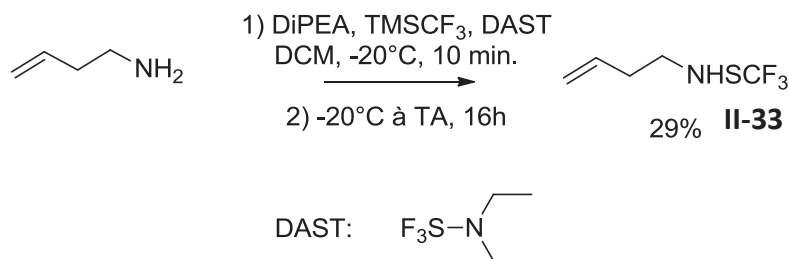


Schéma II-64: Synthèse du trifluoromethanesulfanamide homoallylique.

L'amine tosylée **II-34** a été synthétisée en 2 étapes sans purification intermédiaire, tout d'abord par tosylation de l'alcool **207** puis substitution nucléophile en présence de NaI et de NaOH. Le rendement isolé est correct au vu de la littérature (18%) (Schéma II-65).¹³¹

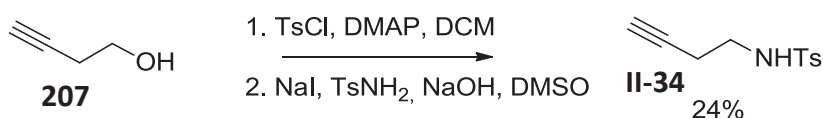


Schéma II-65: Synthèse de l'amine homopropargylique tosylée.

La méthode précédente (cf: Schéma II-65 p. 104) donnant l'amine nosylée **II-36** avec seulement 4% de rendement, une autre voie a été employée (Schéma II-66).¹⁰³

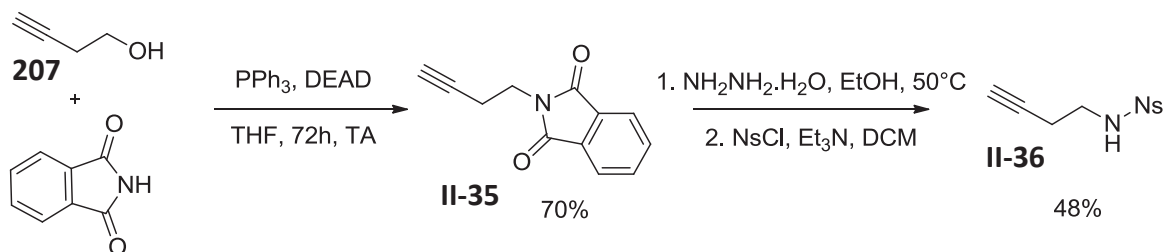


Schéma II-66: Synthèse de l'amine homopropargylique nosylée.

En premier lieu, une réaction de Mitsunobu de l'alcool **207** avec le phthalimide donne accès à **II-35** avec 70% de rendement, qui est ensuite transformé en amine homopropargylique par la réaction de Gabriel. L'amine ainsi formée peut en milieu basique s'additionner sur le chlorure de nosyle pour former **II-36** avec un rendement correct de 48% sur 2 étapes.

¹²⁹ Par Sébastien Alazet doctorant dans l'équipe du Dr. Thierry Billard laboratoire ICBMS-SURCOOF de Lyon.

¹³⁰ F. Baert, J. Colomb et T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10382-10385.

¹³¹ P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert et V. Geton, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2030-2033.

La synthèse décrite par le groupe de Ohno,¹³² permet l'obtention de l'intermédiaire **II-38** par réaction de Mitsunobu sur l'alcool propargylique **208**, qui est ensuite homologué par la réaction de Crabbé et déprotégé avec TFA pour donner l'allène **II-39** avec un bon rendement sur 3 étapes (76%)(Schéma II-67).

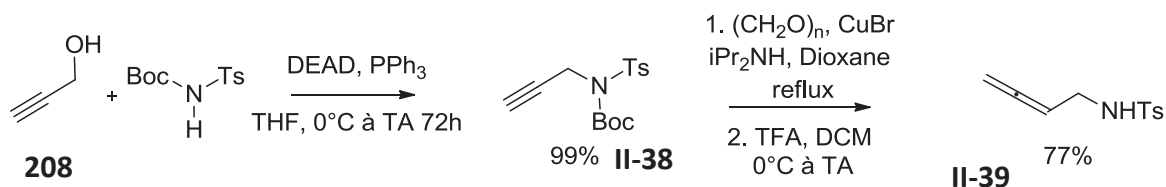


Schéma II-67: Synthèse de l'amine allénique tosylée.

II.4.1.2 RESULTATS ET DISCUSSION

Une fois les produits de départ synthétisés, les tests de réaction de cyclisation d'aza-Prins ont pu être effectués dans les conditions donnant d'après la littérature les meilleurs résultats, à savoir une amine homoallylique non substituée et «protégée-activée» par un groupement tosylo mise en présence d'un aldéhyde (Tableau II-10).

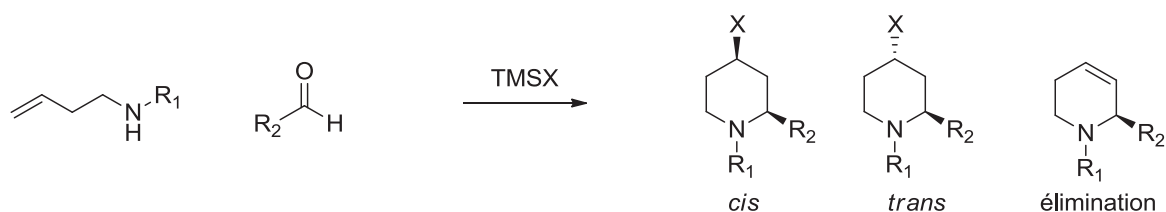


Tableau II-10: Réaction d'aza-Prins.

Entrée	R ₁	R ₂	X	t	T(°C)	Rdt	Cis/trans/ élimination	N°
1	Ts	<i>i</i> Bu	Cl	4.5 h	TA	78 %	23/55/22	II-40
2	Ts	<i>i</i> Bu	Br	10 min	TA	85 %	20/70/10	II-41
3	Ts	Ph	Cl	5 h	TA	-	-	-
4	Ts	Ph	Cl	5 h	50°C	(20%) ^a	-	-
5	Ts	Ph	Br	10 min	TA	65 %	23/77/0	II-42
6	Ts	Ph ^b	Br	10 min	TA	(65 %) ^a	-	-
7	Ts ^b	Ph	Br	10 min	TA	(65 %) ^a	-	-
8	Ts	Ph	I	30 min	TA	52 %	20/51/29	II-43
9	Ns	<i>i</i> Bu	Cl	21 h	TA	-	-	-
10	Ns	<i>i</i> Bu	Br	4 h	TA	86%	16/79/5	II-44
11	Ns	Ph	Br	21 h	TA	traces	-	-

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, amine 1 eq, aldéhyde 1 eq ^a Conversion. ^b 2 eq

¹³² H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, A. Aso, K. Miyamura, N. Fujii et T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378-4389.

Pour les aldéhydes aliphatiques, que ce soit avec TMSCl ou TMSBr (entrées 1,2) un mélange de trois produits est observé dont la pipéridine *trans* majoritaire conformément aux résultats de la littérature (*cf*: II.2.1 p. 81), la *cis* minoritaire et le produit d'élimination. Quand les aldéhydes aromatiques sont utilisés (entrées 3-8), même en élevant la température, TMSCl ne suffit pas à la cyclisation, ne permettant probablement pas la formation de l'iminium intermédiaire. La réactivité plus importante de TMSBr permet l'obtention des produits de cyclisation sans produit d'élimination. Celle de TMSI (entrée 8) n'améliore ni le rendement ni la sélectivité. En effet, TMSOH, sous produit de la réaction peut réagir avec TMSI¹³³ et donner le siloxane correspondant et du HI, ce dernier pouvant réagir avec l'amine de départ pour conduire à l'addition de HI sur la double liaison (produit identifié en spectrométrie de masse et en RMN ¹H), diminuant ainsi le rendement. L'utilisation du groupement nosyle ralentit la réaction et n'améliore pas ces conditions (entrées 9-11).

Ensuite, les conditions sans solvant ont été appliquées à des amines homopropargyliques (Tableau II-11).

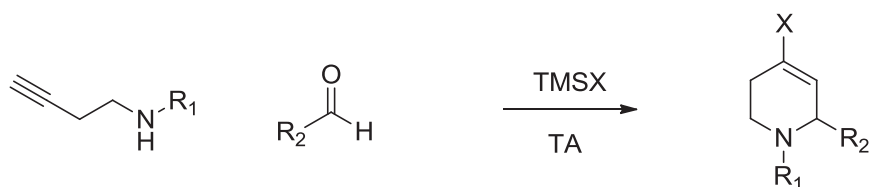


Tableau II-11: Réaction d'aza-Prins et amines homopropargyliques.

Entrée	R ₁	R ₂	X	t(h)	Rendement	N° Produit
1	Ts	<i>i</i> Bu	Br	1,5	66%	II-45
2	Ts	Ph	Br	24	-	-
3	Ts	Ph	I	24	-	-
4	Ns	<i>i</i> Bu	Br	24	-	-
5	Ns	<i>i</i> Bu	I	24	-	-
6	Ns	Ph	Br	24	-	-
7	Ns	o-MeO-Ph	Br	24	-	-

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, amine 1 eq, aldéhyde 1 eq

¹³³ C. Eaborn, P. D. Lickiss et A. D. Taylor, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 340, 283-292.

Dans ce cas, un seul produit est attendu car la formation de diastéréoisomères et du produit d'élimination n'est pas possible. Cependant la réactivité des amines homoallyliques ne permet la cyclisation qu'avec l'isovaléraldéhyde et l'amine tosylée donnant la tetrahydropyridine **II-45** avec un bon rendement (66%) (entrée 1). Dans le cas du benzaldéhyde (entrées 2,3), TMSBr et TMSI ne permettent pas la cyclisation. L'amine homopropargylique nosylée, quelles que soient les conditions et l'aldéhyde utilisés, ne donne pas le produit de cyclisation (entrées 4-7).

Dans le cas de l'amine allénique **II-39** (Tableau II-12), comme dans le cas de l'amine homopropargylique, un rendement correct est observé pour l'isovaléraldéhyde diminuant avec l'utilisation de TMSI (entrées 1,2). Le benzaldéhyde quant à lui ne donne qu'un faible rendement (entrée 3).

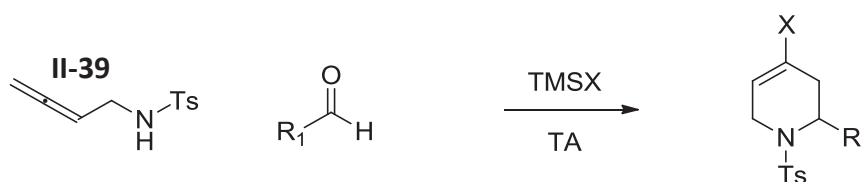


Tableau II-12: Réaction d'aza-Prins et allène.

Entrée	R ₁	X	t(h)	Rendement	N° Produit
1	<i>i</i> Bu	Br	7	58%	II-46
2	<i>i</i> Bu	I	6	40%	II-47
3	Ph	Br	24	13%	II-48

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, amine 1 eq, aldéhyde 1 eq

La littérature présente la réaction d'aza-Prins (sans alcène silylé) comme une réaction donnant facilement accès à des pipéridines protégées le plus souvent par des groupements Ts ou Ns, l'utilisation de groupement comme CBz, Bn, alkyl ne permettant pas la cyclisation (II.2.1.1 p. 81). L'utilisation d'autres substituants pourrait élargir l'application de la réaction, tant au niveau des produits obtenus (introduction de groupement d'intérêt biologique sur l'azote ou facilité de déprotection), que de l'amélioration de la réactivité. C'est dans ce but que des amines substituées avec différents groupements ont été préparées et placées dans les conditions de la réaction de Prins (Tableau II-13).

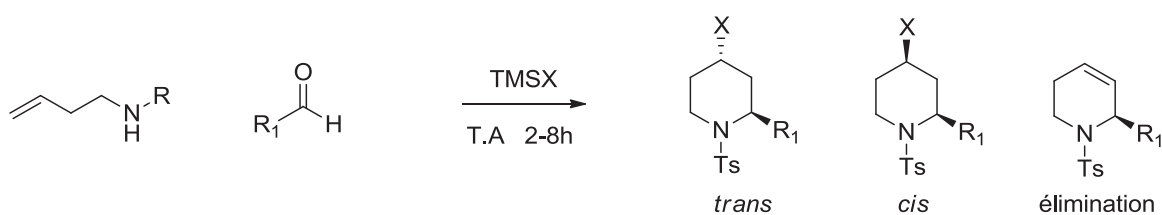


Tableau II-13: Réaction d'aza-Prins et substitution de l'azote.

Entrée	R	R ₁	X	t(h)	Rendement	Cis/trans/élimination
1	COH	iBu	Br	5	40%	Mélange complexe
2	COH	iBu	Br	22	(40%) ^a	Mélange complexe
3	COH	iBu	I	24	dégradation	-
4	COH	iBu	Cl ^b	7h	-	-
5	SCF ₃	iBu	Br	2h	dégradation	-
6	SOtBu	iBu	Br	3h	dégradation	-

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, amine 1 eq, aldéhyde 1 eq^a conversion. ^bFeCl₃ 1,5eq CH₂Cl₂ (1M).

Seul l'homoallylformamide **II-31** (entrée 1-4) montre des formes de cyclisation mais la présence des différents diastéréoisomères, du produit d'élimination et de rotamères ne permet pas un résultat clair. Néanmoins, l'utilisation de différentes substitutions sur l'azote reste une voie peu décrite dans la littérature à ce jour pour promouvoir la réaction d'aza-Prins et mériterait une étude plus approfondie.

Des tests sur des amines homoallyliques comprenant une double liaison substituée ont également été conduits (Tableau II-14).

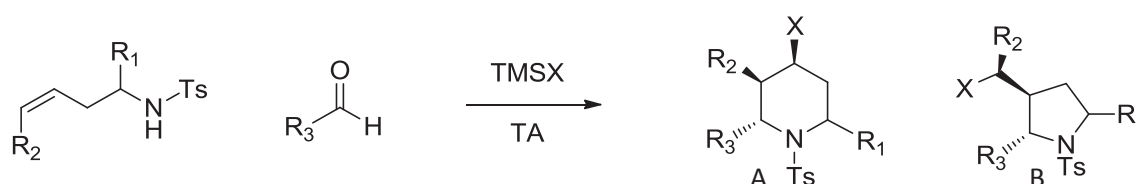


Tableau II-14: Réaction d'aza-Prins et amines homopropargyliques substituées.

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	X	t(h)	A/B	N°
1	Me	H	iBu	Br	5	dégradation	-
2	Me	H	iBu	I	5	dégradation	-
3	H	Me	iBu	Br	0.5	16%/38%	II-49/ II-50
4	H	Me	C ₆ H ₁₁	Br	1	24%/34%	II-51/ II-52
5	H	Me	Ph	Br	17	dégradation	-

Conditions réactionnelles: TMSX 1,5 eq, amine 1 eq, aldéhyde 1 eq

Tout comme Dobbs *et al.*,¹¹⁴ le produit de cyclisation n'est pas observé quand R₁ correspond à un groupement méthyle (entrées 1-2), seuls des produits de dégradation

sont obtenus. Par contre, si R₂ correspond à un groupement méthyle (entrées 3-5), ils obtiennent un mélange de **II-51** et **II-52** avec un *ratio* de 2 pour 1 en faveur du cycle à 5 alors que nous obtenons un mélange de 1,4 pour 1 avec le même aldéhyde (entrée 4). N'observant pas une bonne sélectivité en faveur de l'un des deux produits de cyclisation, les tests n'ont pas été poursuivis.

Malgré les quelques résultats positifs obtenus lors de ces différents tests, la réaction de cyclisation d'aza-Prins dans les conditions sans solvant et sans métal n'a pas encore montrée son efficacité. Les conditions développées par d'autres groupes restent bien plus efficaces.

II.4.2 AZA-PRINS ET SULTAMES

La réaction d'aza-Prins est présentée comme une réaction donnant facilement accès à des pipéridines. Peut-elle également fournir un bon moyen synthétique pour d'autres motifs structuraux cycliques? La littérature met également en évidence que, l'utilisation de groupement activant de type SO₂R est nécessaire (si l'homoallylamine n'est pas silylée) pour la formation de l'iminium intermédiaire et la cyclisation. Les sulfonamides allyliques **II-53** possèdent les caractéristiques requises pour la cyclisation dans nos conditions réactionnelles et permettraient la formation de sultames **209** (Schéma II-68).

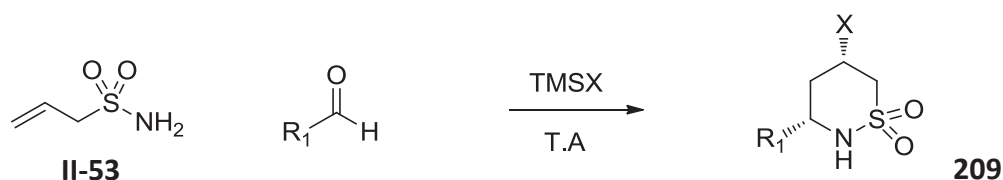


Schéma II-68: Réaction d'aza-Prins et accès aux sultames.

Ces motifs cycliques se révèlent être des molécules à fort intérêt biologique¹³⁴ et n'ont jamais, à notre connaissance, été synthétisés par cyclisation de Prins.

¹³⁴ A) K. C. Majumdar et S. Mondal, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749-7773. B) Q. Zang, S. Javed, P. Porubsky, F. Ullah, B. Neuenswander, G. H. Lushington, F. Z. Basha, M. G. Organ et P. R. Hanson, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211-218. C) M. Jiménez-Hopkins et P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2223-2226.

II.4.2.1 SYNTHÈSE DES PRODUITS DE DEPART

Dans un premier temps, la synthèse des sulfonamides allyliques et homoallyliques pouvant conduire aux sultames souhaitées a été réalisée à l'aide d'une méthode décrite dans la littérature par le groupe de Dodd (Tableau II-15).¹³⁵

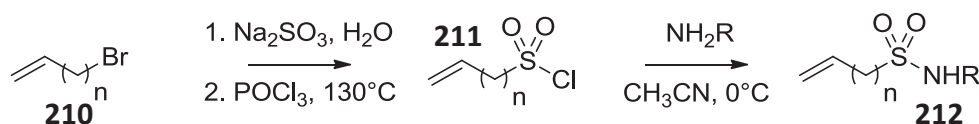


Tableau II-15: Synthèse des sulfonamides.

Entrée	R	n	Rdt / 3 étapes	N° Produit
1 ^a	H	1	33 %	II-53
2	Et	1	49 %	II-54
3	c-C ₆ H ₁₁	1	68 %	II-55
4	tBu	1	57 %	II-56
5	H	2	40 %	II-57

^aNH₄OH 30%.

Le dérivé bromé **210** est mis en présence de sulfite de sodium dans l'eau, puis après évaporation de l'eau le résidu contenant le sulfonate formé est dissous dans le trichlorure de phosphore pour donner le chlorure de sulfonyle **211** l'amine est additionnée sur ce dernier, pour obtenir le sulfonamide **212** en 3 étapes (une seule purification).

Le sulfonamide substitué par un groupement Boc **II-57** est obtenu par traitement de **II-53** préalablement synthétisé, avec le di-*t*-butyldicarbonate en présence de DMAP (Schéma II-69).^{134C}

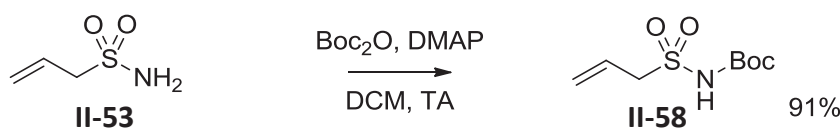


Schéma II-69: Synthèse du N-bocsulfonamide.

La synthèse du sulfonamide propargylique a également été réalisée. Plusieurs tests ont été nécessaires pour obtenir des traces de produit désiré (

¹³⁵ A) J. F. King et D. R. K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3312-3316. B) P. Dauban et R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2327-2329.

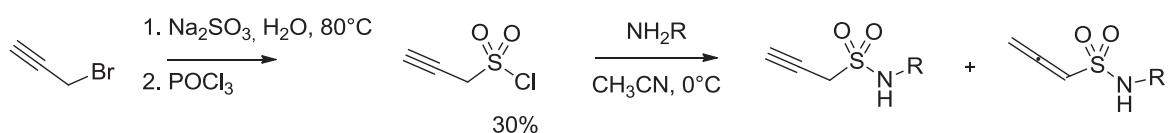


Tableau II-16).

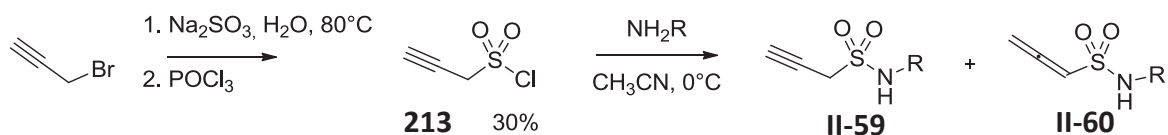


Tableau II-16: Synthèse du sulfonamide propargylique et allénique.

Entrée	R	Rendement(II-59/II-60)	N° Produit
1	H	-	-
2	Boc ^a	-	-
3	<i>t</i> Bu	5%/ 18%	II-59/II-60

^aDMAP (1,1eq), *ET*₃N (1,1 eq).

En effet lorsque le chlorure de sulfonyle **213** est mis en réaction avec différentes amines, la dégradation de celui-ci et/ou la réaction d'addition de l'amine puis un réarrangement en allène sont observées. Seule l'addition de *tert*-butylamine a donné une faible quantité de produits **II-59** et **II-60** (entrée 3). Les tests de cyclisation n'ayant pas été concluant, la réaction n'a pas été optimisée.

II.4.2.2 RESULTATS ET DISCUSSION

Une fois les produits de départ en main, les premiers tests de cyclisation ont pu être effectués. En utilisant le sulfonamide allylique **II-53** et l'isovaléraldéhyde des rendements similaires sont obtenus que ce soit sans solvant avec TMSBr et TMSI (entrées 2, 3) ou avec FeCl₃ dans le DCM (entrée 1), pour la sultame substituée en position 2 et 4 de manière *cis* (Tableau II-17).

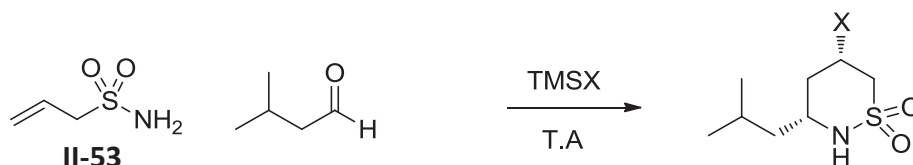


Tableau II-17: Réaction de Prins et sulfonamides.

Entrée	X	Rendement	t(h)	N° Produit
1	Cl ^a	82%	3	II-61
2	Cl	(15%) ^b	15	-
3	Br	74%	9	II-62

4	I	76%	40 min	II-63
5	OTf ^c	31%	23	II-64

Conditions réactionnelles: TMSX 1,6 eq, sulfonamide 1 eq, aldéhyde 1 eq ^aFeCl₃ 1.5 eq DCM 1M.

^bconversion. ^c4eq TMSOTf, 2eq aldéhyde.

La méthode sans solvant étant plus verte et plus économique, elle sera utilisée lors de l'exemplification. La sélectivité *cis* a été identifiée sur le produit **II-62** après attribution, par RMN 2D NOESY et analyse des constantes de couplage (Figure II-3).

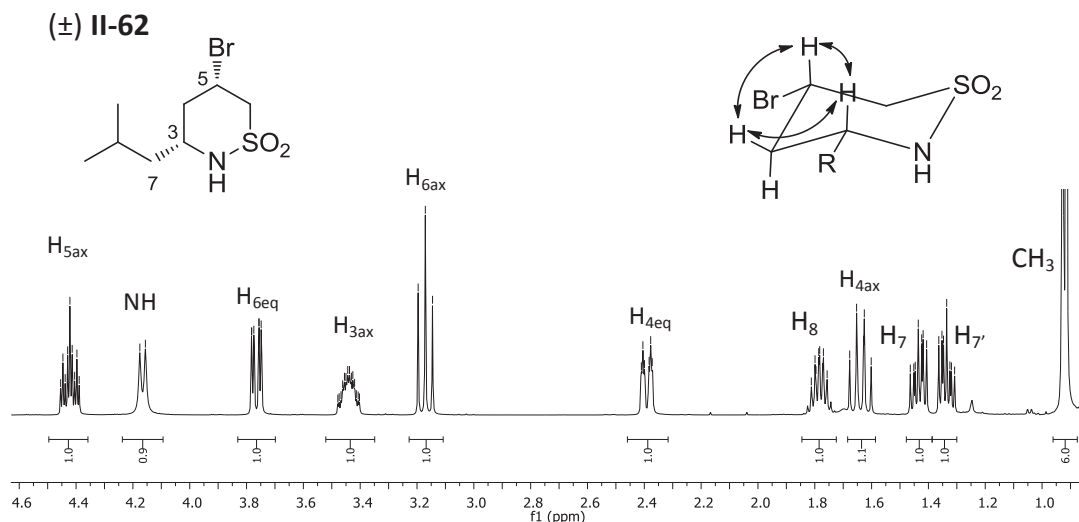


Figure II-3: Exemple de spectre RMN ¹H d'une sultame.

Un mécanisme similaire à celui de la réaction de cyclisation de Prins peut être supposé (Schéma II-70):

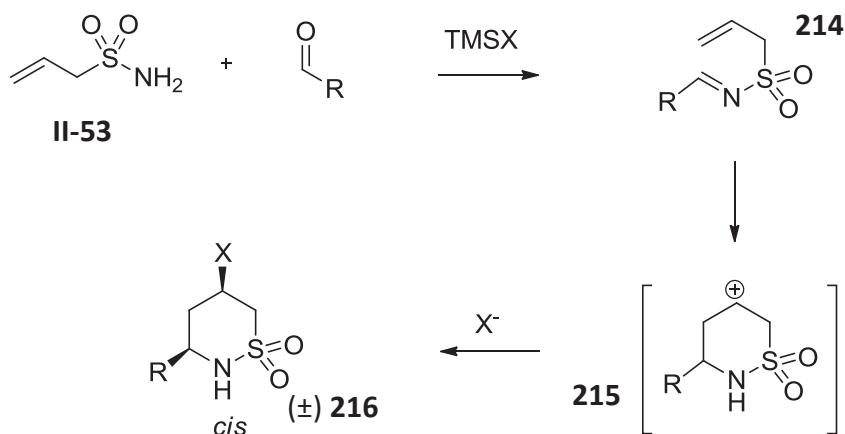


Schéma II-70: Mécanisme de formation des sultames.

Après addition du sulfonamide **II-53** sur l'aldéhyde, la cyclisation de l'imine **214** donne accès au carbocation cyclique **215** et finalement une attaque du nucléophile permet d'obtenir la sultame *cis* **216**.

La sélectivité *cis* du produit isolé **II-62** peut paraître surprenante de prime abord, étant donné la sélectivité *trans* majoritaire de la réaction d'aza-Prins, mais peut être expliquée en comparant des intermédiaires décrits par le groupe de Padrón pour la réaction d'aza-Prins (Schéma II-71).

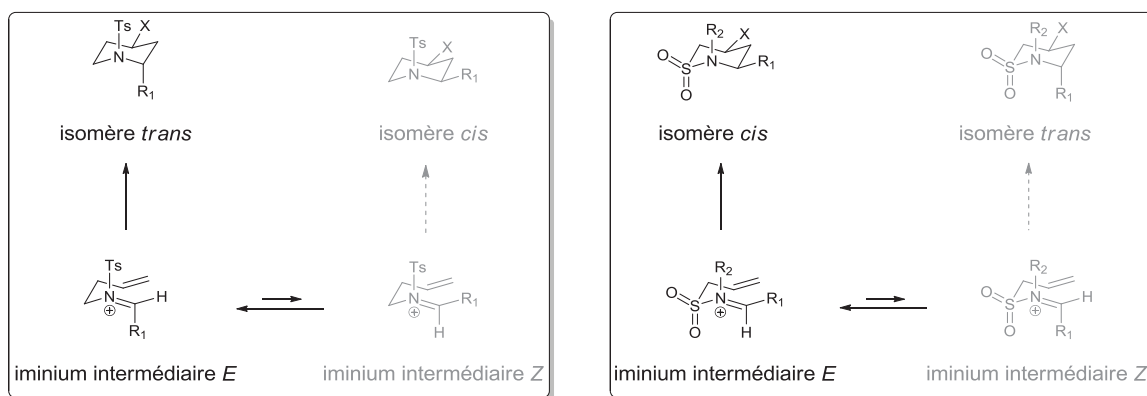


Schéma II-71: Comparaison des intermédiaires donnant des pipéridines *trans* et des sultames *cis*.

En effet si on considère les intermédiaires iminium *E* plus stables dans les deux cas, le produit *trans* est obtenu pour les pipéridines et le produit *cis* pour les sultames.

La réaction a ensuite été exemplifiée dans les conditions réactionnelles mises au point avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques, donnant de bons rendements et seule la sélectivité *cis* est observée (entrées 1-8 Tableau II-18).

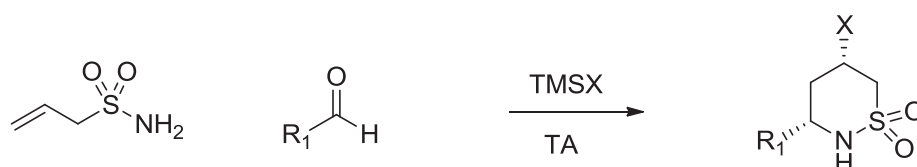


Tableau II-18: Conditions sans solvant et sultames.

Entrée	R ₁	X	t(h)	Rdt	N° Produit
1	<i>n</i> -C ₅ H ₁₀	Br	24	59%	II-65
2	<i>i</i> Bu	Br	9	74%	II-62
3	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Br	3	80%	II-67
4	Ph	Br	4.5	70%	II-68
5	Ph	I	24	(70%) ^b	-
6	<i>p</i> -OMe-Ph	Br		58%	II-69
7	<i>o</i> -OMe-Ph	Br	1	72%	II-70
8	<i>p</i> -Br-Ph	Br	3	82%	II-71
9	<i>p</i> -NO ₂	Br	48	(15%) ^b	-
10	<i>p</i> -NO ₂	I	16	(10%) ^b	-
11	<i>p</i> -CHO-Ph ^a	Br	24	-	-
12	CO ₂ Et	Br	24	-	-
13	Cinnamaldéhyde	Br	24	95% ^c	II-72

^a 0,5 eq aldéhyde. ^b Conversion. ^c 2eq de TMSBr R₁=



Dans le cas des aromatiques substitués par un groupement électroattracteur la réaction donne peu ou pas de produit de cyclisation (entrées 9-12). Dans le cas du cinnamaldéhyde, une addition de HBr (formé *in situ*) est observée sur la double liaison (entrée 13).

Au vu des bons résultats obtenus avec les sulfonamides non substitués pour une sélectivité *cis*, des sulfonamides encombrés ont également été testés pour tenter de renverser la sélectivité en faveur du produit *trans* (Tableau II-19).

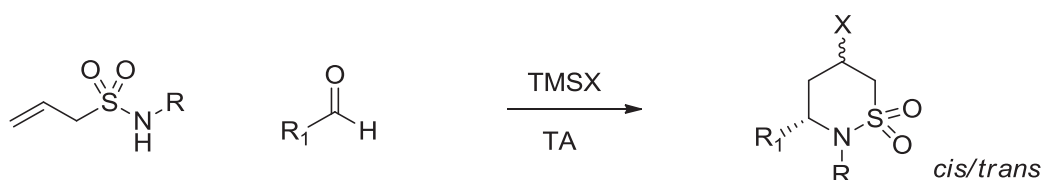


Tableau II-19: Réaction d'aza-Prins et sulfonamides encombrés.

Entrée	R	R ₁	t(h)	X	Rendement	Cis/trans	N° Produit
1	Et	<i>i</i> Bu	24	Cl	-	-	-
2	Et	<i>i</i> Bu	17	^a Cl	65%	88/12	II-73
3	Et	<i>i</i> Bu	22	Br	77%	78/22	II-74
4	Et	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	40	Br	64%	86/14	II-75
5	Et	<i>i</i> Bu	4	I	74%	82/18	II-76
6	Et	Ph	6	Br	dégradation	-	-
7	Et	Ph	22	I	61%	100/0	II-77
8	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>i</i> Bu	36	Br	(10%) ^b	-	-
9	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Bu	16	Br	71% ^c	100/0	II-62
10	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Bu	16	^a Cl	(100%) ^c	100/0	II-62
11	Boc	<i>i</i> Bu	20	Br	(100%) ^c	100/0	II-62

^aFeCl₃ 1,5 eq CH₂Cl₂ (1M). ^b Conversion. ^c R=H.

Après les premiers tests avec R correspondant au groupement éthyle et des aldéhydes aliphatiques, le diastéréoisomère *trans* est isolé minoritairement par rapport au *cis* (entrées 1-5). Ce phénomène peut être attribué à une interaction entre R₁ (différent de H) et R₂ sur l'intermédiaire iminium quand le groupement éthyle remplace l'hydrogène déplaçant légèrement l'équilibre vers la formation de l'iminium Z (Schéma II-72).

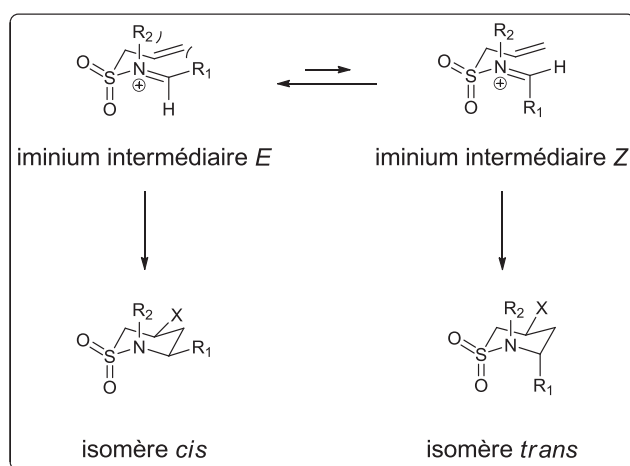


Schéma II-72: Intermédiaire et sulfonamides encombrés.

Sur les aldéhydes aromatiques TMSBr ne permet pas la cyclisation, mais l'utilisation de TMSI permet d'obtenir le produit cyclisé *cis* avec un bon rendement (entrées 6-7). Lorsque des groupements plus encombrés sont utilisés, la réactivité devient très faible du fait de la difficulté à former l'iminium (entrée 8) et le sulfonamide de départ subit une coupure du groupement R. S'en suit la cyclisation donnant le produit de sélectivité *cis*, comme dans le cas des sulfonamides non substitués **II-62** (entrées 9-11).

L'étude s'est ensuite tournée vers la cyclisation avec des cétones (Tableau II-20).

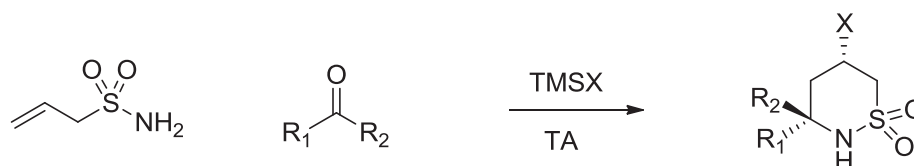


Tableau II-20: Sultames et cétones.

Entrée	R ₁	R ₂	X	t(h)	Rendement	conversion ^a	Cis/trans	N° Produit
1	Me	Me	Br	16	-	30%	-	-
2	Me	Me	I	16	50%	60%	-	II-78
3 ^b	Me	Me	I	24	-	65%	-	-
4	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		Br	16	-	20%	-	-
5	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		I	16	58%	62%	-	II-79
6	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -		I	48	-	63%	-	-
7	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		I	23	48%	60%	-	II-80
8	Et	Me	I	23	59%	75%	50/50	II-81
9	C ₈ H ₁₇	Me	I	23	63%	75%	50/50	II-82
10	C ₉ H ₁₉	Me	I	23	-	75%	50/50	II-83
11	<i>iPr</i>	Me	I	48	-	50%	50/50	-
12	<i>tBu</i>	Me	I	23	-	25%	ND	-
13 ^b	<i>tBu</i>	Me	I	24	-	28%	ND	-
14	isatine		I	24	-	-	-	-
15	Me	Ph	I	24	-	traces	ND	-
16	menthone		I	48	-	traces	ND	-

^a Conversion par rapport au sulfonamide de départ isolé. ^b 2 eq cétone 2,6 eq TMSI.

Dans un premier temps des cétones symétriques sont placées dans les conditions de cyclisation. La sultame est obtenue avec des conversions non totales, quelles que soient les conditions testées (entrées 1-3). Compte tenu de ces conversions incomplètes les produits sont isolés avec de bons rendements en utilisant du TMSI. Dans le cas des

cétones dissymétriques la conversion décroît avec l'encombrement et aucune diastéréosélectivité n'est observée (entrées 8-16).

Les conditions de cyclisation ont également été testées pour obtenir des sultames à 7 chaînons avec le sulfonamide homoallylique **II-57** (Schéma II-73).

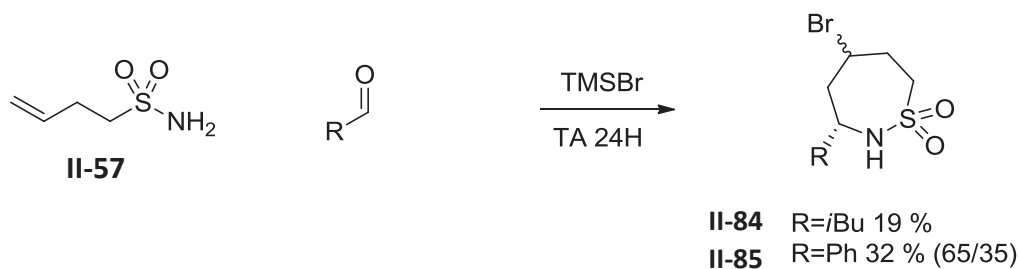


Schéma II-73: Sultames à 7 chaînons.

L'utilisation de TMSBr donne les produits **II-84** et **II-85** désirés avec un rendement et une sélectivité faible dans le cas du benzaldéhyde (l'isomère majoritaire n'a pu être identifié) dû à la difficulté de formation des cycles à 7. L'utilisation de TMSI conduit à la dégradation totale du produit de départ.

Les conditions de cyclisation sur le sulfonamide propargylique **II-59** ne conduisent pas au produit de cyclisation mais donne le produit de coupure **II-86** avec un bon rendement (Schéma II-74).

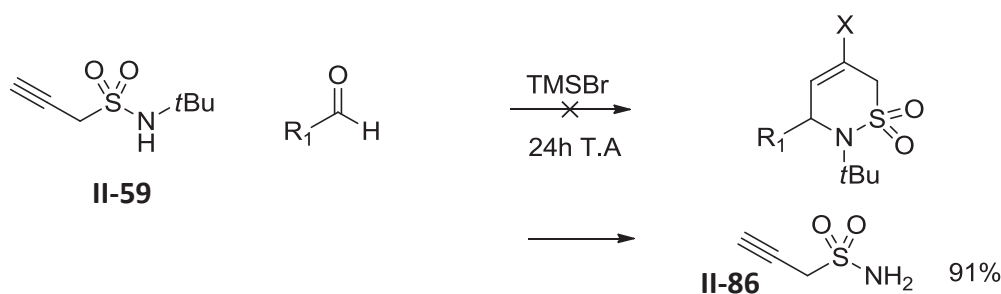


Schéma II-74: Sulfonamide propargylique et réaction d'aza-Prins.

Le produit **II-86** non substitué est relancé dans les mêmes conditions de cyclisation mais elles conduisent à sa dégradation.

Lorsque le sulfonamide allénique **II-60** est placé dans les conditions de cyclisation, il se dégrade totalement (Schéma II-75).

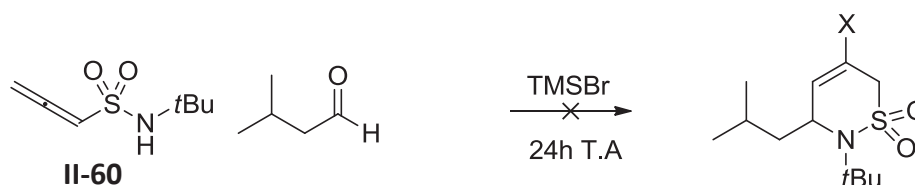


Schéma II-75: Sulfonamide allénique.

Les difficultés de synthèse du produit de départ n'ont pas permis de retenter l'expérience dans d'autres conditions.

Cette méthode sans solvant, a permis de synthétiser efficacement des sultames non décrites dans la littérature par une nouvelle voie d'accès et de les envoyer en test biologique par l'intermédiaire de la chimiotèque du CNRS (résultats en attente).

II.5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les conditions que nous avons mises au point pour la réaction de cyclisation de Prins ont l'avantage de s'effectuer sans solvant et sans métal, ce qui permet de les coupler à grand nombre d'autres réactions et de réaliser ainsi sans difficulté des réactions séquentielles en s'affranchissant des étapes de purification intermédiaires pour accéder à des produits fonctionnalisés de manière économique et efficace. Pour vérifier la faisabilité de l'enchaînement cyclisation de Prins avec d'autres réactions, il a été montré que la réaction séquentielle Prins-Bartoli, permettant la synthèse de nouveaux indoles substitués par des THP, était tout à fait viable. La réaction de cyclisation de Prins a également été enchaînée avec une réaction de déhalogénéation et une réaction d'élimination. Pour aller plus loin, d'autres réactions pourraient être envisagées de manières séquentielles, telles que la création de liaison carbone-carbone par couplage de Kumada (Schéma II-76).¹³⁶

¹³⁶ M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito et E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.

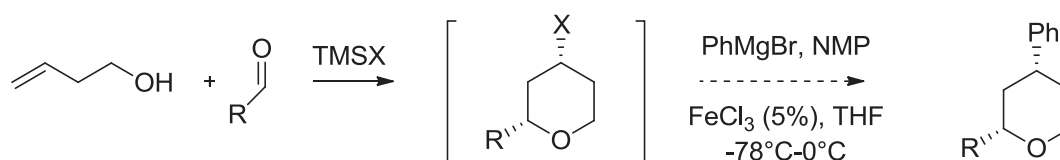


Schéma II-76: Réaction séquentielle Prins-Kumada.

Le couplage de Hiyama catalysée au nickel pourrait également être envisagé et donnerait accès à des THP substitués par des groupements aryles en position 4 (Schéma II-77).¹³⁷

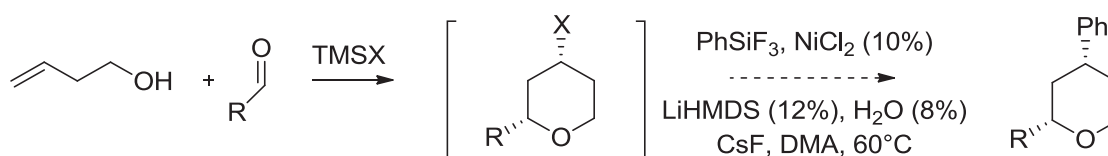


Schéma II-77: Réaction séquentielle Prins-Hiyama.

D'autres réactions pourraient être testées comme le couplage de Suzuki pour réaliser le couplage avec des groupements alkyles.¹³⁸

Le succès de cette première étude a conduit à l'application des conditions de la cyclisation de Prins à son homologue azoté: la réaction de cyclisation d'aza-Prins. Contrairement au cas précédent, les résultats obtenus dans nos conditions restent moindre par rapport aux conditions déjà développées dans la littérature. Il a également été tenté de remplacer le groupement tosylo activant la réaction d'aza-Prins par d'autres groupements plus faciles à déprotéger en fin de réaction ou donnant une fonctionnalisation intéressante au produit de la réaction, mais malheureusement aucun des tests réalisés n'a été concluant. D'autres conditions pourraient être testées dans ce but.

L'intérêt porté à la réaction d'aza-Prins n'a pas été vain puisqu'il a permis de faire ressortir que l'application de ces conditions à des sulfonamides allyliques donne accès à des sultames non décrites dans la littérature avec d'excellents rendements et une excellente diastéréosélectivité (dans le cas des sultames non substituées). Ces conditions peuvent être appliquées à des aldéhydes ou des cétones et peuvent donner accès à des sultames à 7 chaînons (avec des faibles rendements). Dans le but de continuer dans cette

¹³⁷ N. A. Strotman, S. Sommer et G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3556-3558.

¹³⁸ B. Saito, G. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6694-6695.

voie, la synthèse de différents analogues de produits naturels pourrait être envisagée, le sulfonamide jouant le rôle de groupement bio-isostère de la fonction amide,¹³⁹ ouvrant ainsi l'accès à de nouvelles molécules potentiellement bioactives.

¹³⁹ I. R. Greig, M. J. Tozer et P. T. Wright, *Org. Lett.* **2001**, 3, 369-371.

CHAPITRE III: VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DES DECYTOSPOLIDES A ET B

III. VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DES DECYTOSPOLIDES A ET B

Après la mise au point de nouvelles conditions pour la réaction de Prins et d'aza-Prins, la synthèse totale d'une molécule naturelle contenant un THP par réaction de Prins permettrait la mise en valeur de celle-ci en plus des avantages qu'elle conférerait à la synthèse: diastéréosélectivité et construction rapide du motif THP substitué. C'est avec cet objectif que nous nous sommes intéressé à la synthèse des decytospolides A et B.

III.1 INTERET ET ISOLATION DES DECYTOSPOLIDES A ET B



Figure III-1: Ilex canariensis.

En 2011, l'équipe de Zhang isole une série de molécules naturelles, les Cytospolides F à Q et les decytospolides A et B, issus d'un champignon endophyte d'espèce *Cytospora* vivant en symbiose avec un arbuste *Ilex canariensis* (Figure III-1). La cytotoxicité de ces molécules a été testée sur des lignées cellulaires tumorales *in vitro*.¹⁴⁰

Sur l'ensemble de ces composés, deux seulement possèdent un noyau THP: les decytospolides A et B (Figure III-2).

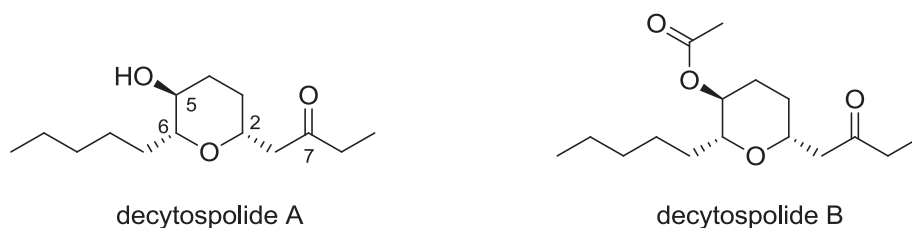


Figure III-2: Structures des decytospolides A et B.

Ces deux molécules naturelles diffèrent simplement par la présence d'un groupement acétate sur la fonction alcool. L'originalité de ces deux structures provient de la présence d'une fonction cétone en position 7 (la numérotation ne suit pas la nomenclature

¹⁴⁰ S. Lu, P. Sun, T. Li, T. Kurtàn, A. Mándi, S. Antus, K. Krohn, S. Draeger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li et W. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9699-9710.

officielle), d'une fonction alcool en position 5 sur le THP et de trois centres stéréogènes en position 2, 5 et 6. Ces particularités structurales font de ces deux molécules des cibles intéressantes d'un point de vue synthétique. A ce jour deux synthèses totales ont été publiées dans la littérature, permettant l'accès aux decytospolides A et B.

III.2 VOIES DE SYNTHÈSE

III.2.1 SYNTHÈSE 1

En 2012, le groupe de Krishna rapporte la 1^{ère} synthèse des decytospolides A et B (Schéma III-1).¹⁴¹

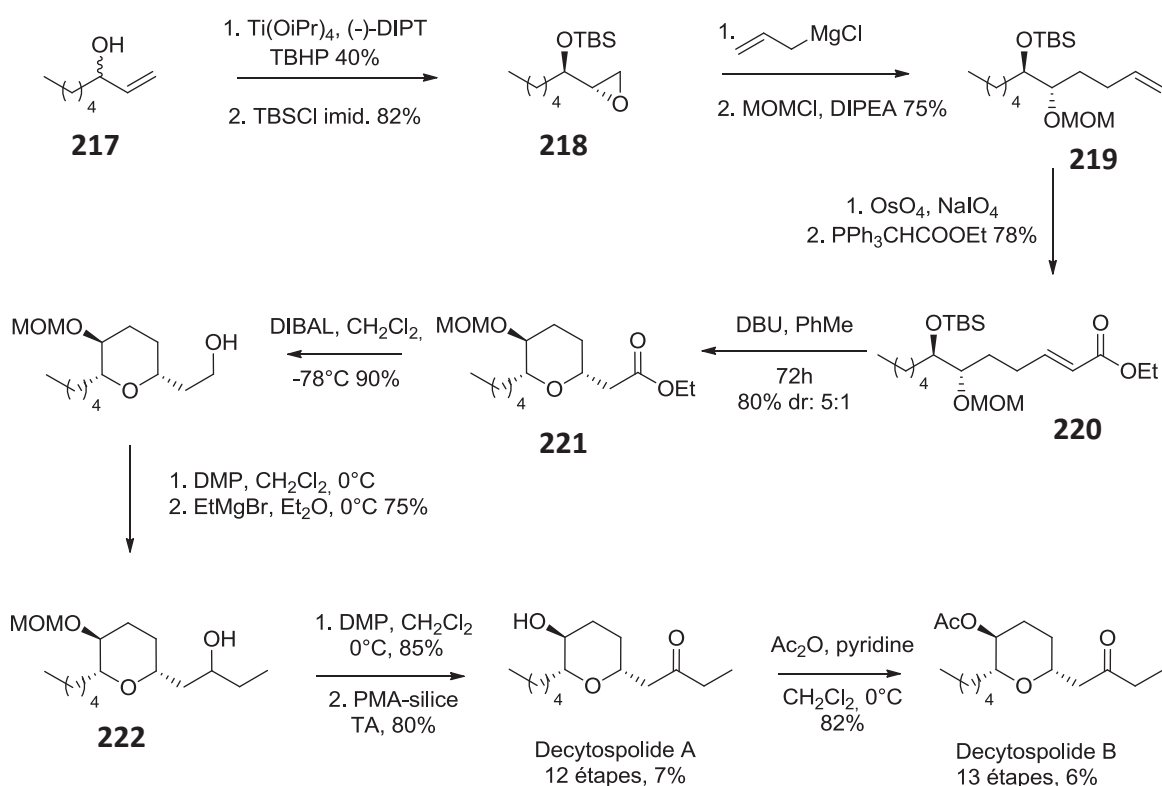


Schéma III-1: Synthèse totale des décytospolides A et B par le groupe de Krishna.

Partant de l'oct-1-én-3-ol commercial **217**, qui subit une époxydation de Sharpless asymétrique, suivie d'une protection de l'alcool par un groupement silylé, ils obtiennent ainsi l'époxy-alcool **218**. **218** est ensuite transformé en diol di-protégé **219** par addition de l'allyl-Grignard puis protection par un groupement méthoxyméthyl éther (MOM). Le diol **219** est mis dans les conditions de dihydroxylation-coupure oxydante suivies d'une réaction de Wittig pour fournir le produit **220**. Une réaction d'addition de Michaël

¹⁴¹ P. R. Krishna, R. Nomula et D. V. Ramana, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3612-3614.

intramoléculaire de l'alcool sur l'ester α,β -insaturé permet d'obtenir le squelette THP **221** de la molécule avec un bon rendement et une diastéréosélectivité de 5 pour 1 en faveur du diastéréoisomère attendu. L'ester est ensuite réduit en alcool avec du DIBAL, puis ré-oxylé en aldéhyde avec le périodine de Dess-Martin (DMP) pour subir l'addition du bromure d'éthylmagnésium, l'alcool **222** qui en résulte est oxydé avec le DMP et déprotégé en conditions acides pour donner le decytopolide A avec un rendement de 7% sur 12 étapes. Une estérification de permet l'obtention du decytopolide B avec un rendement de 6% sur 13 étapes.

III.2.2 SYNTHÈSE 2

La même année une 2^{ème} synthèse basée sur une approche similaire est réalisée par le groupe de Reddy (Schéma III-2).¹⁴²

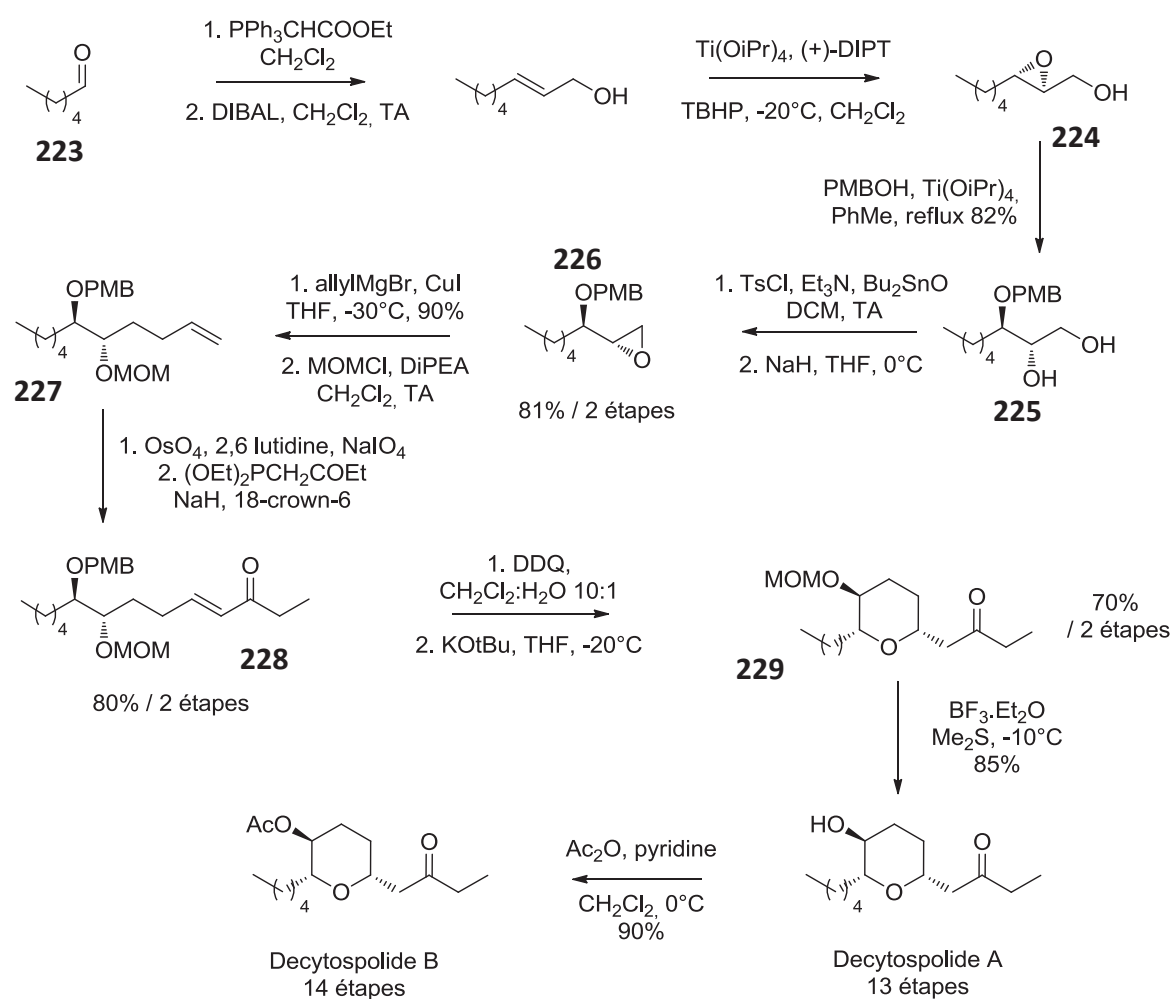


Schéma III-2: Synthèse totale des decytopolides A et B par le groupe de Reddy.

¹⁴² P. J. Reddy, A. S. Reddy, J. S. Yadav et B. V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4054-4055.

L'hexanal **223** est transformé en 3 étapes en époxy-alcool **224** par réaction de Wittig, puis réduction au DIBAL et époxydation asymétrique dans les conditions de Sharpless. L'addition du *para*-methoxybenzylalcool sur l'époxyde **224** fournit le diol **225** qui est ensuite tosylé sélectivement sur l'alcool primaire pour donner en milieu basique l'époxyde **226**. Après addition de l'allyl-Grignard et protection de l'alcool résultant par le groupement MOM, **227** est obtenu. Le produit **227** subit une séquence dihydroxylation-coupe oxydante en une étape suivie d'une réaction de Wittig-Horner donnant accès à l'énone **228**. Après déprotection à la DDQ, la cétone α,β insaturée peut subir une addition de Michaël intramoléculaire de l'alcool en milieu basique, donnant le THP **229**. **229** est ensuite déprotégé pour donner le décytospolide A et une estérification permet l'obtention du decytospolide B. Tous les rendements n'étant pas indiqués dans la publication le rendement global n'a pu être calculé.

Aux regards de la structure et de ces deux synthèses, procédant par une étape clé similaire d'addition 1,4 intramoléculaire, et avec un nombre d'étapes pouvant certainement être diminué en procédant par d'autres voies de synthèse, nous avons élaboré une approche se concentrant sur une cyclisation de Prins. Cette réaction permettrait la construction rapide du THP substitué et un contrôle de la diastéréosélectivité, les difficultés principales étant le contrôle du centre en position 5 et l'installation de la cétone.

Après une analyse rétrosynthétique de la molécule, plusieurs approches sont possibles pour effectuer cette synthèse par réaction de cyclisation de Prins (Figure III-3).

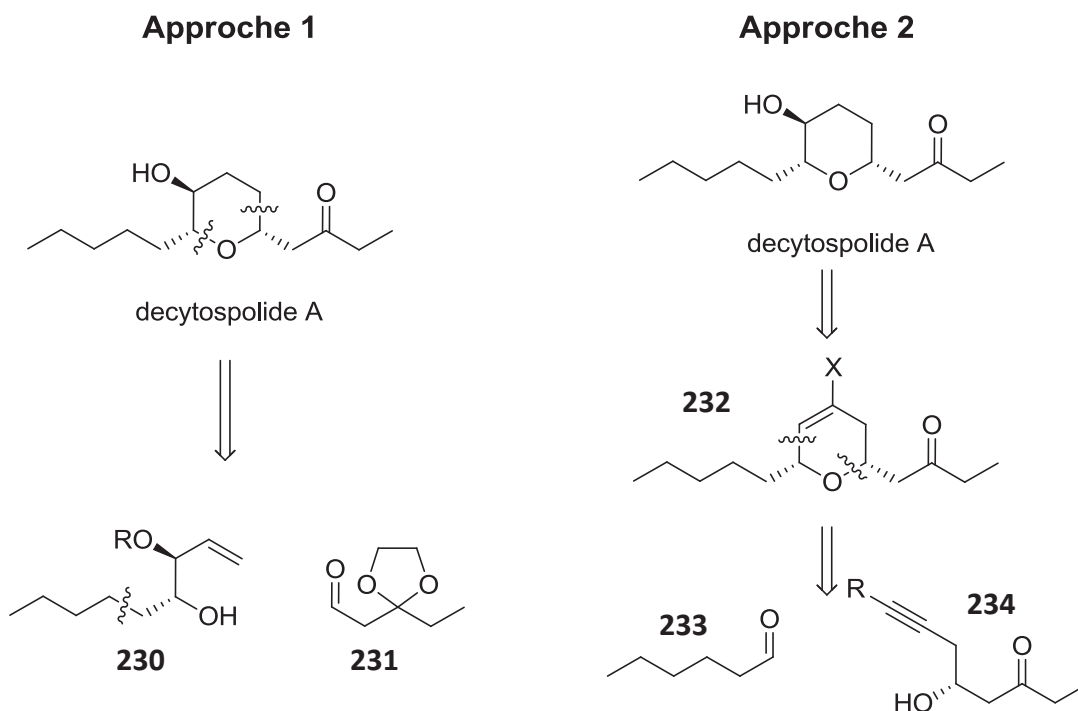


Figure III-3: Rétrosynthèses du decytospolide A.

En effet la réaction de Prins s'effectuant entre aldéhyde et un alcool homoallylique ou homopropargylique le THP peut être coupé de deux manières différentes. L'approche n°1 faisant appel à la cyclisation du diol **230** qui ne connaît pas de précédent dans la littérature et à l'aldéhyde **231**. L'approche n°2 ne donnant pas un accès immédiat à la fonction alcool mais à un DHP **232** qui devra être fonctionnalisé, ce DHP pourra être obtenu à partir de l'aldéhyde **233** et de l'alcool homopropargylique secondaire **234**.

III.3 APPROCHE N°1

Une analyse rétrosynthétique plus poussée a donc été réalisée (Figure III-4).

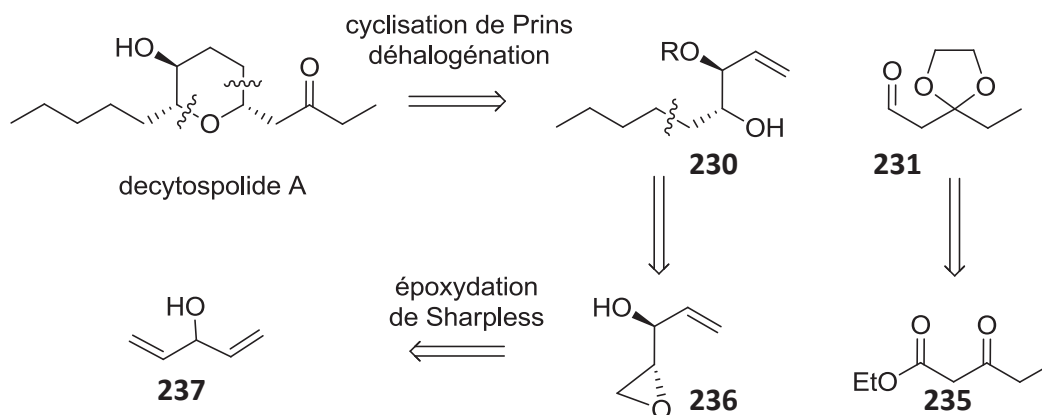


Figure III-4: Approche 1 et rétrosynthèse.

Le decytospolide A serait obtenu par réaction de Prins avec deux précurseurs différents: l'alcool homoallylique **230** et l'aldéhyde **231**. L'aldéhyde serait obtenu par protection puis réduction du β -cétoester **235** commercial et l'alcool par protection puis ouverture de l'époxyde **236**. L'époxydation asymétrique dans les conditions de Sharpless de l'alcool **237** permettrait d'obtenir **236** par désymétrisation. Le diol **230** pourrait être obtenu par une séquence similaire à celle du groupe de Krishna (*cf*: Schéma III-1 p. 124) mais la synthèse envisagée devrait donner de meilleurs rendements d'après ce qui est décrit dans la littérature.

La synthèse de l'époxyde **238** a donc été réalisée dans les conditions de Sharpless catalytique en titane décrites dans la littérature.¹⁴³ L'alcool est ensuite protégé avec du bromure de *p*-méthoxybenzyle fraîchement synthétisé ou du bromure de benzyle puis l'époxyde **237** est ouvert en présence d'un magnésien pour donner le précurseur de cyclisation de Prins **III-1** ou de *n*BuLi pour **III-2** (Schéma III-3).

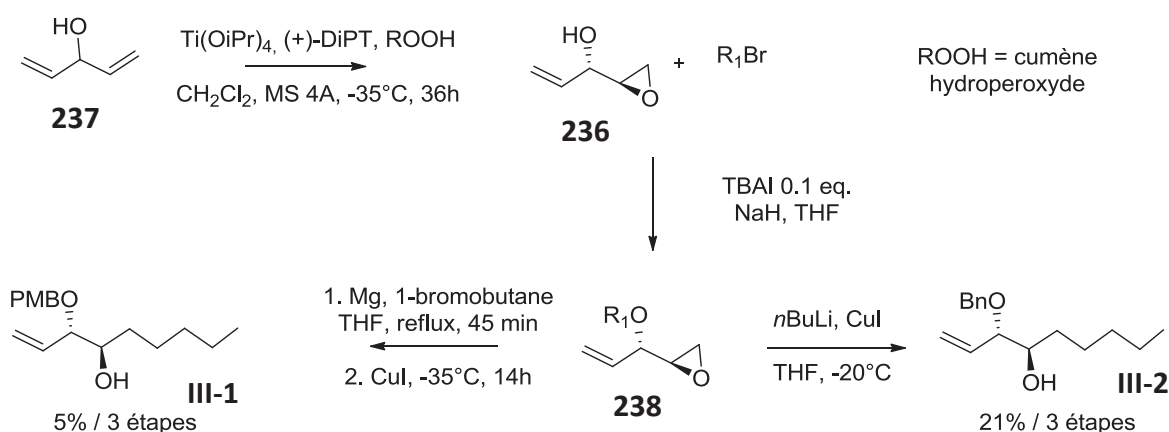


Schéma III-3: Synthèse du diol monoprotégé.

Le cumène hydroperoxyde est utilisé comme agent oxydant dans la réaction d'époxydation car il permettrait l'obtention de meilleurs rendements que le *t*-butylhydroperoxyde.¹⁴⁴

La synthèse de l'aldéhyde **III-4** est réalisée à partir du β -cétoester **235**. **235** est tout d'abord protégé en acétonide **III-3** puis réduit au DIBAL à basse température. L'aldéhyde est obtenu en seulement deux étapes avec un rendement de 56% (Schéma III-4).

¹⁴³ A. K. Ghosh et D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730-4733.

¹⁴⁴ T. Yoshino, I. Sato et M. Hirama, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4290-4292.

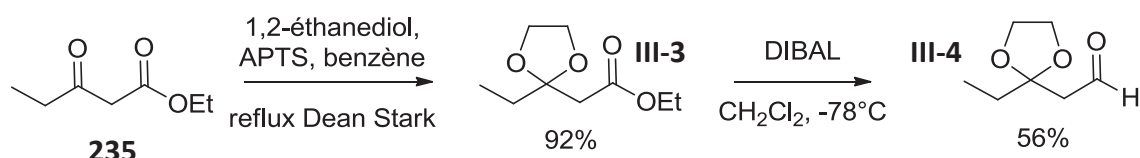


Schéma III-4: Synthèse de l'aldéhyde.

Une fois l'aldéhyde **III-4** et les alcools homoallyliques **III-1** et **III-2** synthétisés, les premiers tests de cyclisation ont pu être réalisés (Tableau III-1).

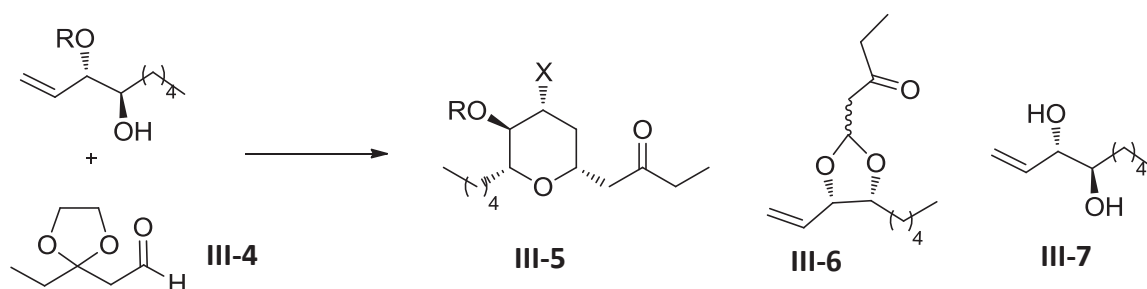


Tableau III-1: Réaction de Prins et diol.

Entrée	R	conditions	X	T	t(h)	III-5	III-6	III-7	Conv.
1	PMB	FeCl ₃ 1,2 eq, CH ₂ Cl ₂ 0,1M	Cl	TA	0.3	-	44%	40%	100%
2	Bn	FeCl ₃ 1,2 eq, CH ₂ Cl ₂ 0,1M	Cl	TA-40°C	28	dégradations			100%
3	Bn	SnBr ₄ 2 eq, CH ₂ Cl ₂ 0,1M	Br	-78°C-TA	4	dégradations			100%

La déprotection des produits de départ est principalement observée dans le cas où le *p*-méthoxybenzyle est utilisé comme groupement protecteur (entrée 1). L'acétal **III-6** se forme dans le milieu par réaction entre l'aldéhyde déprotégé et le diol déprotégé **III-7**. Dans le cas où le groupement benzyle est utilisé, seules des traces de produits de cyclisation sont obtenues avec la dégradation complète des produits de départ (entrées 2-3).

La réaction de Prins étant très lente voire inexistante, la déprotection de l'alcool et de l'acétonide peuvent se faire en présence de l'acide de Lewis.¹⁴⁵

Au vu des résultats obtenus, la 2^{nde} approche a été abordée en parallèle, cette approche mettant en jeu une réaction de Prins plus proche de ce qui est décrit dans la littérature.

¹⁴⁵ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2007.

III.4 APPROCHE N°2

III.4.1 STRATEGIE 1

Une analyse rétrosynthétique plus précise a été réalisée pour cette stratégie (Figure III-5).

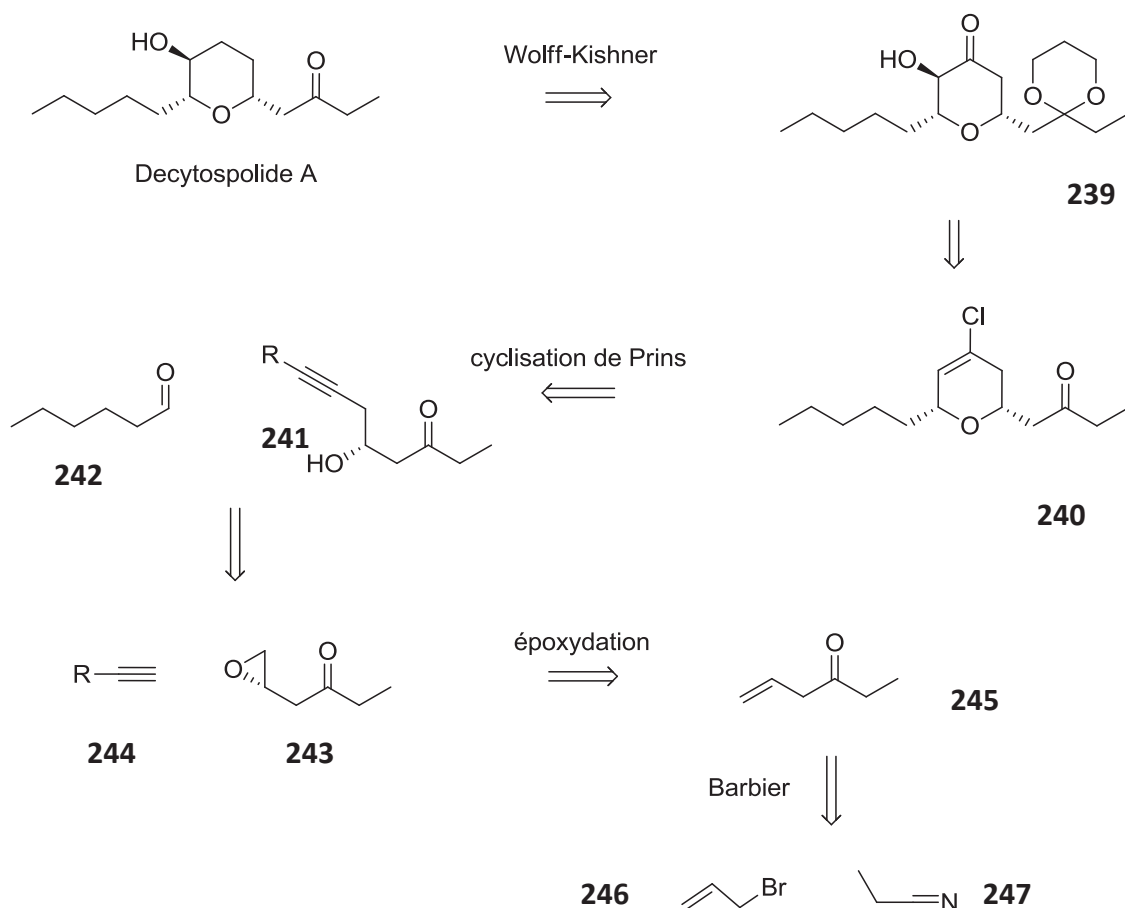


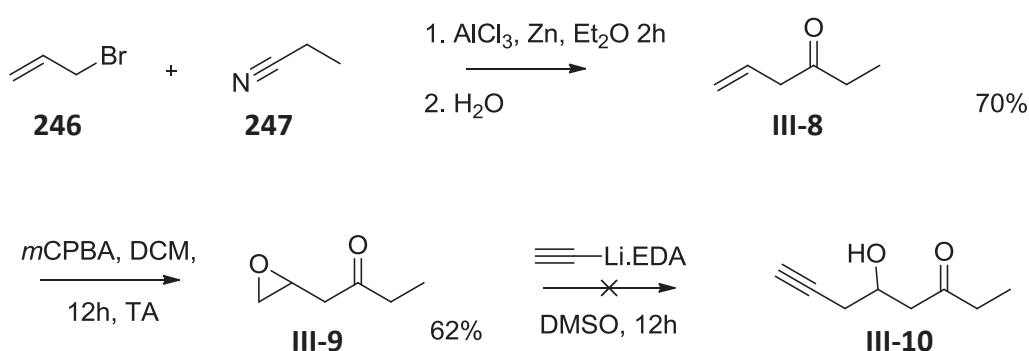
Figure III-5: Approche n°2 et rétrosynthèse.

Le decytospolide A pourrait être obtenu à partir de l' α -hydroxycétone **239** par une réaction de Wolf-Kishner, permettant la coupure de la cétone. **239** serait synthétisée en transformant le 4-halo-DHP **240** par une réaction de dihydroxylation suivie par une élimination de HCl déjà décrite sur ce type de structure et donnant le diastéréoisomère désiré comme unique produit.¹⁴⁶ La réaction de Prins permettrait l'accès à **240** avec un bon contrôle des centres 2 et 6 à partir de l'hexanal **242** et de l'alcool homopropargylique **241**. L'alcool **241** pourrait être synthétisé par addition de l'alcyne **244** sur l'époxyde **243** énantiomériquement enrichi par résolution cinétique dans les conditions de Jacobsen.

¹⁴⁶ P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.

Cet époxyde **243** serait obtenu par oxydation de la cétone β,γ -insaturée **245**, elle-même synthétisée par réaction de Barbier entre le propionitrile **247** et le bromure d'allyle **246**. Cette approche permettrait d'obtenir le decytospolide A en 8 étapes (en comptant les étapes de protection-déprotection nécessaires).

La validité de la voie de synthèse sera dans un premier temps testée sur des produits racémiques pour limiter le nombre de réactions à effectuer. La séquence réactionnelle a tout d'abord commencé par la synthèse de l'alcool homopropargylique **III-10** (Schéma III-5).



Une réaction de type Barbier a été réalisée entre le bromure d'allyle et le propionitrile en présence de trichlorure d'aluminium et de zinc permettant après hydrolyse d'obtenir la cétone β,γ -insaturée **III-8**. Le rendement obtenu est correct au vu d'une recondensation partielle de la double liaison pendant la purification sur colonne et de la volatilité de la cétone.¹⁴⁷ **III-8** est ensuite engagée dans une réaction d'époxydation pour donner le produit volatil **III-9** avec un rendement correct. L'addition de l'alkyne sur l'époxyde **III-9** entraîne la dégradation totale de celui-ci. Cela est certainement dû au peu de chimiosélectivité de l'addition: présence d'hydrogènes acides en α de la cétone, et addition possible sur le carbonyle.

Un groupement protecteur masquant la fonction cétone a donc été ajouté limitant ainsi l'acidité des hydrogènes, au moment de l'addition de l'alkyne et augmentant la masse moléculaire pour réduire la volatilité de l'alcène **III-8** et de l'époxyde (Schéma III-6).

¹⁴⁷ A. S. Lee et L. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8803-8806.

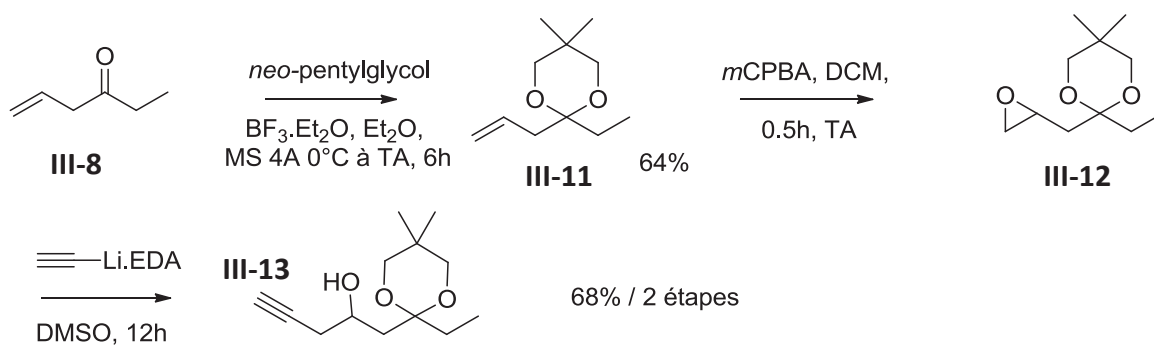


Schéma III-6: Synthèse de l'alcool homopropargylique protégé.

La cétone β,γ -insaturée **III-8** est transformée en acétal **III-11** à l'aide du *neo*-pentylglycol, en présence d'un acide de Lewis. Le rendement modeste de produit **III-11** obtenu est dû à une déprotection partielle lors de la purification. L'époxyde **III-12** est obtenu par oxydation de **III-11** en présence d'acide *m*-chloroperbenzoïque, l'addition du complexe acétylure de lithium-éthylène diamine s'effectue avec un bon rendement sur les deux étapes sans purification intermédiaire, confirmant ainsi notre hypothèse de départ: la présence de la cétone est à l'origine des problèmes rencontrés lors de l'addition de l'alcyne.

Une fois l'alcool **III-13** synthétisé, les premiers tests de cyclisation de Prins avec l'hexanal ont pu être réalisés (Tableau III-2).

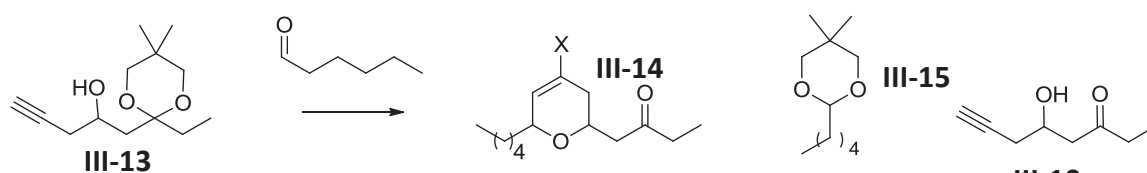


Tableau III-2: **III-13** et cyclisation de Prins.

Entrée	hexanal	conditions	t(h)	III-14 (cis/trans)	III-15	III-10
1	1 eq	TMSCl 1.6 eq	4	-	(100%) ^a	(100%)
2	1 eq	TMSBr 1.6 eq	4	-	(100%) ^a	(100%)
3	1 eq	TMSI 1.6 eq	4	-	(100%) ^a	Dégradation
4	1 eq	FeCl ₃ 1 eq	0.15	-	33%	14%
5	1 eq	FeCl ₃ 1 eq	24	10% (95/5)	50%	55%
6	2 eq	FeCl ₃ 2 eq	24	(25%)(95/5)	(100%)	(75%)
7	1 eq	InCl ₃ 1.2 eq	4	-	(100%)	(100%)
8	1 eq	SnCl ₄ 1.5 eq	4	-	(100%)	(100%)
9	2 eq	SnBr ₄ 2 eq ^b	24	traces	(100%)	(100%)

Les conversions sont notées entre parenthèses. Entrées 4-9 dans CH₂Cl₂ 0,1M. ^a L'alcool obtenu est protégé avec un groupement TMS. ^b -78°C à TA.

Que ce soit dans les conditions sans solvant ou avec, une réaction de trans-acétalysation du *neo*-pentylglycol sur l'hexanal, activée par l'acide de Lewis donne lieu à la formation de l'aldéhyde protégé **III-15** et de la cétone déprotégée **III-10**. La réaction de déprotection étant apparemment plus rapide que la réaction de Prins, la formation du produit de cyclisation **III-14** est observée dans certaines conditions avec un faible rendement (entrées 5,6,9).

Encouragé par la formation en faible quantité du produit de cyclisation souhaité, le groupement protecteur a été remplacé par le dithiane réputé plus robuste, pour limiter la réaction de transacétalisation. La synthèse de l'alcool homopropargylique est donc modifiée en conséquence (Schéma III-7).

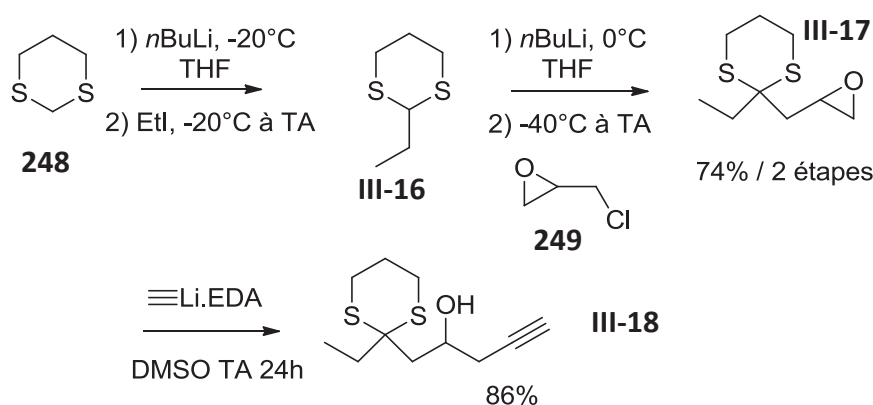


Schéma III-7: Synthèse de l'alcool homopropargylique protégé par un dithiane.

Partant du 1,3 dithiane **248**, déprotonné une 1^{ère} fois et additionné sur le iodure d'éthyle, puis déprotonné une 2^{ème} fois pour s'additionner sur l'épichlorhydrine **249**, l'époxyde **III-17** est formé avec un bon rendement sur les deux étapes. La synthèse pourra être réalisée de manière énantiopure si l'épichlorhydrine de configuration S est utilisée comme produit de départ. Il est à noter que le changement de la température de déprotonation et d'addition des dithianes a une grande influence sur le rendement. L'addition du complexe acétylure de lithium-éthylène diamine sur l'époxyde s'effectue avec un rendement de 86% pour donner l'alcool **III-18**.

Une fois l'alcool homopropargylique **III-18** obtenu, les tests de cyclisation de Prins peuvent être mis en place (Tableau III-3).

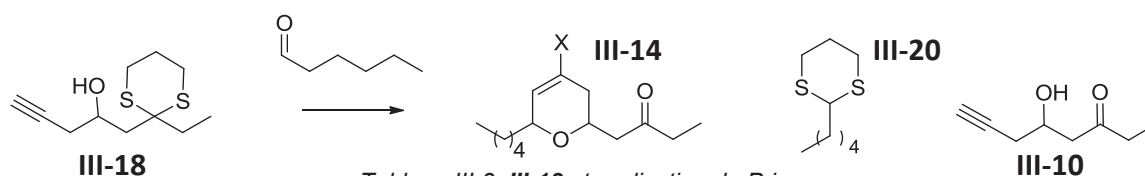


Tableau III-3: **III-18** et cyclisation de Prins.

Entrée	Hexanal	conditions	t(h)	III-14 (cis/trans)	III-20	III-10
1	1 eq	TMSCl 1.6 eq	18	-	70%	dégradation
2 ^a	1 eq	FeCl ₃ 1.5 eq	24	20% (95/5)	70%	dégradation
3 ^a	1 eq	FeCl ₃ 1.5 eq	72	(20%) (95/5)	(100%)	dégradation
4 ^a	2 eq	FeCl ₃ 1.5 eq	24	20% (95/5)	35%	dégradation
5	1 eq	TsOH 0.1 AcOH 10eq	24	-	60%	dégradation

Les conversions sont notées entre parenthèses. ^aCH₂Cl₂ 0,1M.

Différentes conditions de cyclisation ont été essayées; seul le fer donne le produit de cyclisation déprotégé **III-14** avec un faible rendement quels que soient la proportion d'aldéhyde et le temps de réaction (entrées 2-4). Les produits de *trans* dithioacétalisation **III-20** et **III-10** sont observés comme dans le cas de l'acétal.

La cyclisation ne donnant pas les résultats escomptés pour les produits protégés, les produits **III-13** et **III-18** ont donc été déprotégés. En partant de l'acétal en milieu acide et du dithiane avec un dérivé d'iode hypervalent,¹⁴⁸ le produit **III-10** est obtenu avec de bons rendements (Schéma III-8).

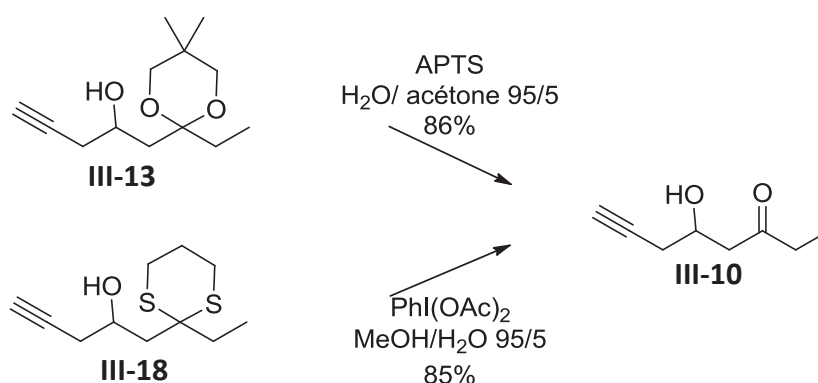


Schéma III-8: Déprotection des alcools homopropargyliques.

Une fois l'hydroxycétone **III-10** obtenue, elle peut être placée dans différentes conditions de cyclisation (Tableau III-4).

¹⁴⁸ G. Stork et K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287-290.

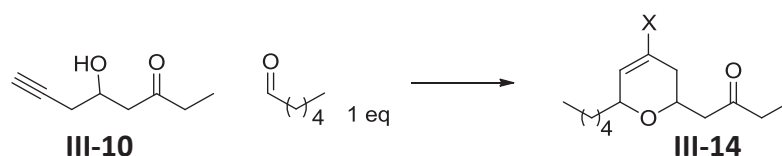


Tableau III-4: **III-10** et cyclisation de Prins.

Entrée	conditions	solvant	t(h)	X	III-14 (<i>cis/trans</i>)	III-10	autres
1	FeCl ₃ 1.5 eq	CH ₂ Cl ₂	29	Cl	16% (45/55)	16%	dégradation
2	FeCl ₃ 1.5 eq	HFIP	120	Cl	25% (60/40)	-	dégradation
3	SnBr ₄ 2 eq	CH ₂ Cl ₂	21	Br	traces	Majo.	dégradation
4 ^a	TMSOTf 3 eq	-	0.5	OTf	traces	-	dégradation

Les conversions sont notées entre parenthèses. ^a0°C.

Le produit de cyclisation **III-14** est obtenu avec de faibles rendements en présence de fer et une proportion de produit *trans* importante (entrées 1,2) comparé aux résultats obtenus avec les produits subissant une déprotection *in situ* (cf: Tableau III-2 p. 132 et Tableau III-3 p. 134).

La possibilité d'une stabilisation de l'intermédiaire carbocationique par la cétone pourrait expliquer ce résultat (Schéma III-9), comme dans le cas de l'ester du groupe de Speckamp (cf: Schéma II-25 p. 72).

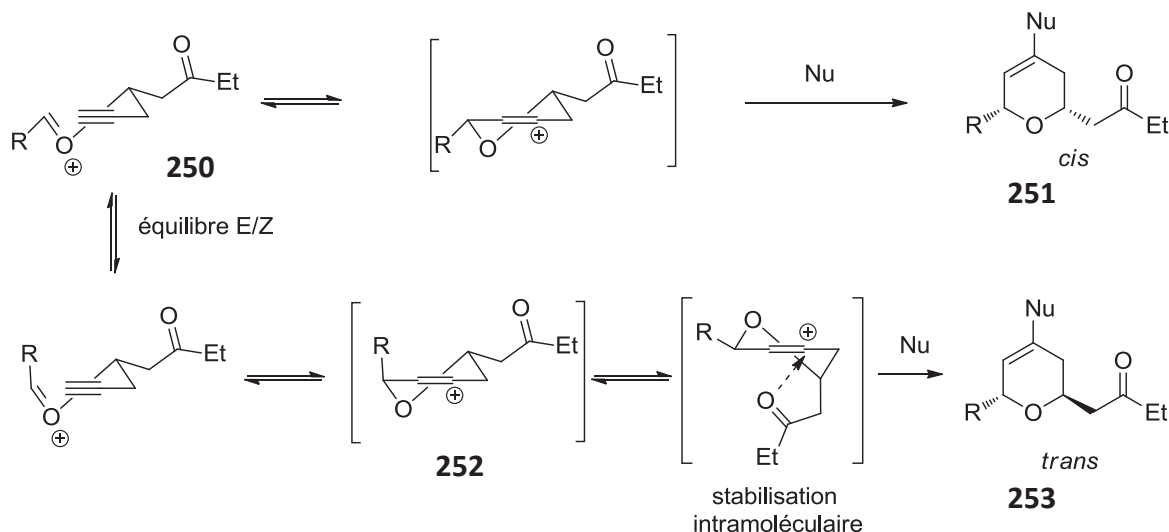


Schéma III-9: Stabilisation de l'intermédiaire cationique.

Dans le cas classique l'intermédiaire oxonium *E* **250** est le plus stable et donne accès au produit *cis* **251**, dans ce cas la possibilité de stabilisation du carbocation **252** par la présence de la fonction cétone modifie la stabilité des intermédiaires favorisant le

produit *trans* **253**. Dans le cas des produits protégés, la cyclisation fournit très peu de produit cyclisé *trans*, bien qu'une déprotection *in situ* génère le même produit.

Les produits de dégradations observés lors de la réaction de cyclisation de Prins peuvent correspondre à une polymérisation de l'aldéhyde de départ ou à un réarrangement décrit par Padrón *et al.* donnant les produits **254** et **255** (Schéma III-10).

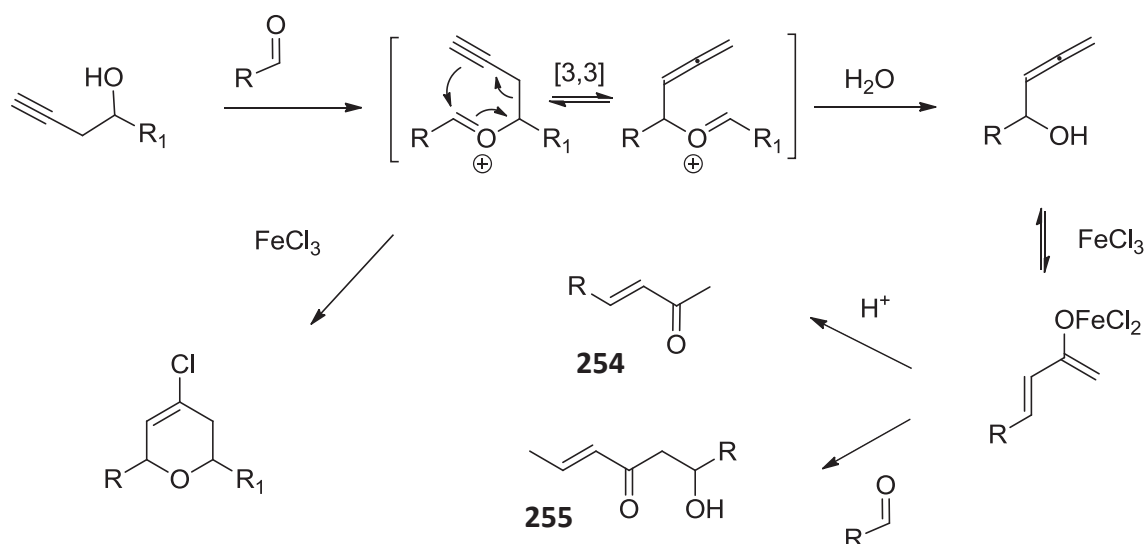


Schéma III-10: Réarrangement et formation de produits secondaires.

Lors des différents tests de cyclisation de Prins (Tableau III-4 p. 135), seul le produit secondaire **255** a été isolé avec un faible rendement dans le HFIP (entrée 3).

Bien que le produit de cyclisation soit observé dans certains cas, les réactions secondaires sont très présentes et empêchent l'obtention du produit désiré avec de bons rendements. Le groupe de Padrón a montré que la cyclisation de Prins avec des alcools homoallyliques secondaires ne peut se faire que dans des conditions particulières: en présence d'un aldéhyde fortement encombré et d'un alcool possédant un chlore en α .⁷⁶ Dans notre cas la présence de la cétone doit certainement permettre la cyclisation par stabilisation du carbocation intermédiaire, mais l'aldéhyde n'étant pas assez encombré les réactions de dégradations sont prépondérantes.

La méthode de Rychnovsky consistant à libérer l'oxocarbénium à partir d' α -acétoxyéthers a été considérée, espérant ainsi pallier le manque de réactivité de nos alcools homopropargyliques.⁸⁸ Le précurseur de cyclisation est donc synthétisé par estérification entre l'alcool **III-18** et l'acide hexanoïque donnant **III-20'** avec un très bon

rendement suivie d'une réduction au DIBAL formant l'hémiacétal, qui est ensuite piégé par un groupement acétate. Une fois le produit **III-21** obtenu, il est placé dans les conditions de cyclisation décrites avec de l'étain comme acide de Lewis. Le produit attendu n'est pas observé, seul l'alcool de départ **III-18** est isolé (Schéma III-11).

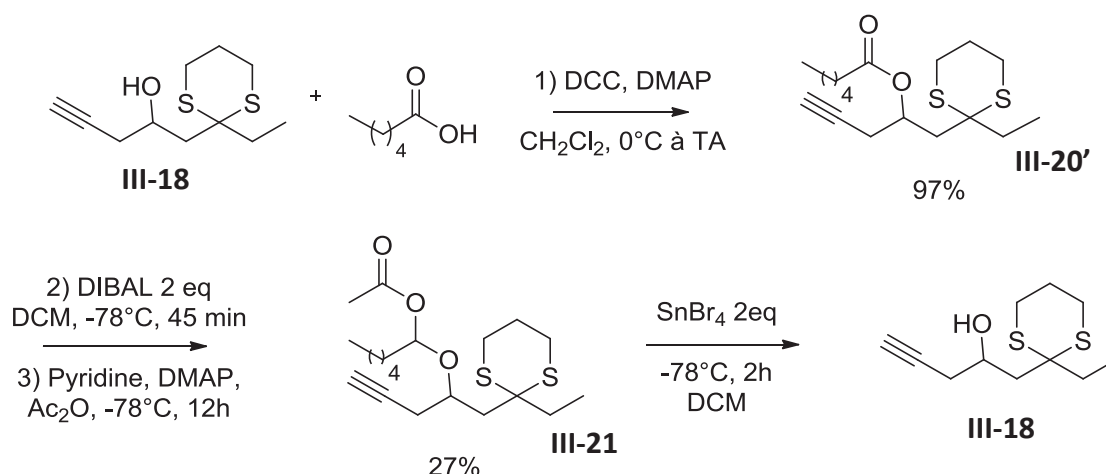


Schéma III-11: Réaction de Prins et α -acétoxyéther.

D'après l'étude de Padrón *et al.* (cf: Schéma II-18 p. 67), l'introduction d'un groupement silylé sur la triple liaison de l'alcool homopropargylique, pour stabiliser le carbocation intermédiaire permet la formation du produit de cyclisation mais introduit le groupement silylé en position 3. Ils ont également mis en évidence que le groupement silylé doit être peu encombré (le triisopropylsilyle ne permet pas la cyclisation). Cette voie a donc été considérée avec le groupement triméthylsilyle présent sur la triple liaison **257**, la cyclisation donnerait accès au produit **256** qui devra ensuite être désilylé pour obtenir le chlorovinyle **240** non accessible jusqu'à lors (Figure III-6).

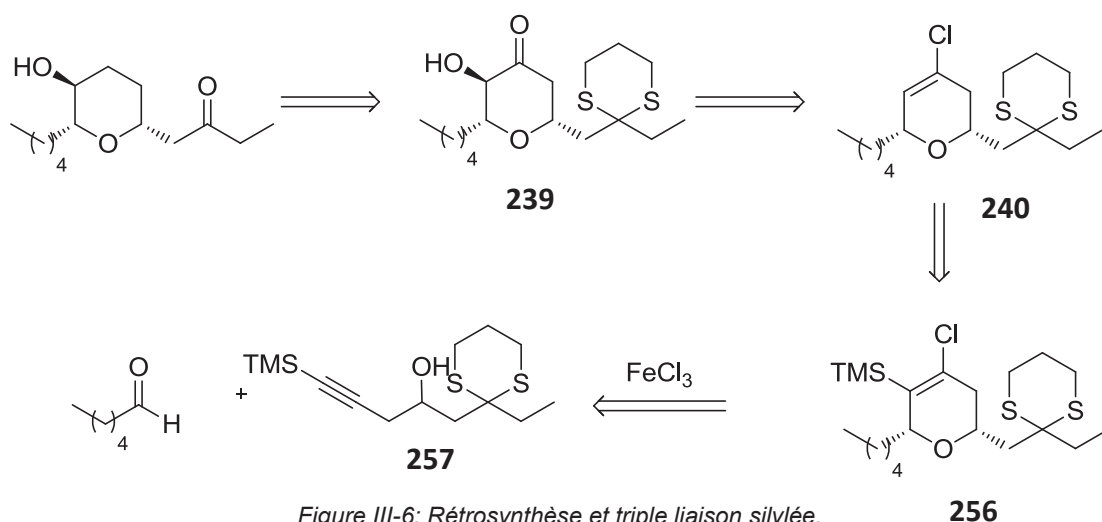


Figure III-6: Rétrosynthèse et triple liaison silylée.

Cette stratégie devrait favoriser la cyclisation de Prins, mais ajoute une étape supplémentaire à la stratégie initiale.

Nous avons également envisagé de modifier le groupement silylé par un groupement diméthylphénylsilyle (DMPS), permettant après hydrogénation et déhalogénéation la fonctionnalisation par réaction de Tamao-Fleming (Figure III-7).

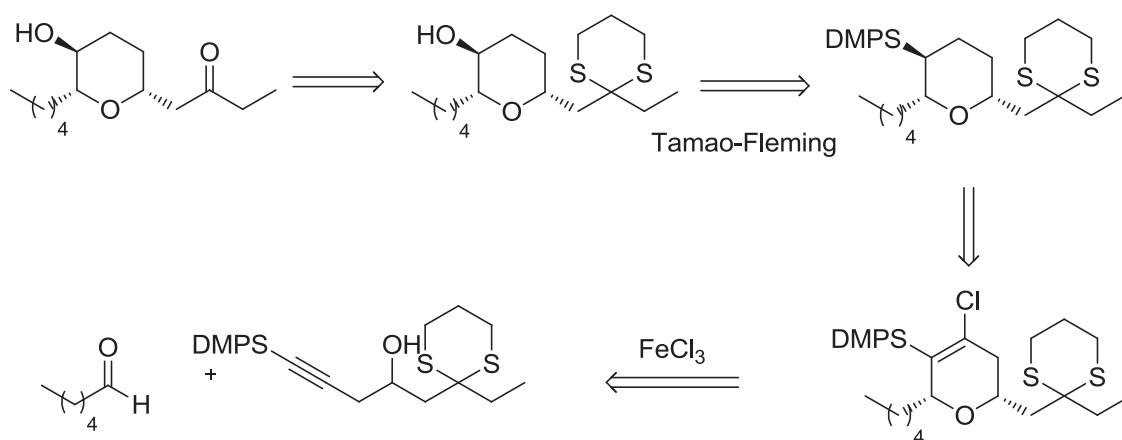


Figure III-7: Rétrosynthèse et réaction de Tamao-Fleming.

Les deux produits **III-22** et **III-23** ont donc été synthétisés par addition de l'alcyne correspondant sur l'époxyde **III-17** avec de bons rendements (Schéma III-12).

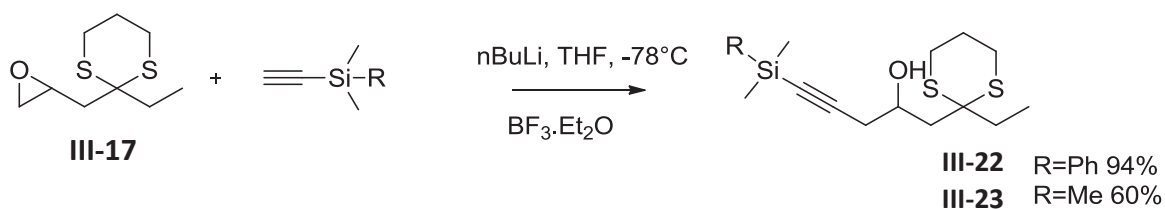


Schéma III-12: Addition d'alcynes protégés sur un époxyde.

Ils ont ensuite été engagés dans les conditions de Prins développées par Padrón *et al.* (Tableau III-5).

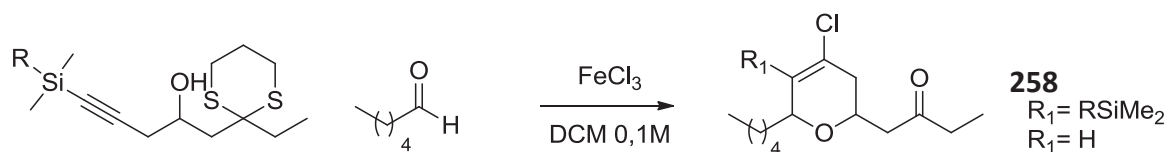


Tableau III-5: Cyclisation de Prins et triple liaison silylée.

Entrée	R	t(h)	258	R1=H
1	Ph	24	-	-
2	Me	24	traces	traces

Conditions réactionnelles: FeCl₃ 1 eq, aldéhyde 1 eq DCM 0,1 M.

Dans les deux cas (entrées 1-2), un mélange complexe de produit de départ, de transdithioacétalisation sur l'aldéhyde et de désilylation peu exploitable est obtenu avec des traces de produit de cyclisation pour R= Méthyl. La réaction a également été appliquée sans succès sur les produits déprotégés.

Les résultats obtenus lors des différents tests mettent en valeur le fait que la cétone, protégée ou non ne permet que peu de cyclisation pour obtenir le DHP halogéné que ce soit sur un alcool homopropargylique silylé ou non. Une autre stratégie ne se basant plus sur des alcools homopropargyliques a donc été mise en place.

III.4.2 STRATEGIE 2

Cette stratégie permettrait d'obtenir le decytospolide A à partir du DHP **259** par hydroboration (Figure III-8).

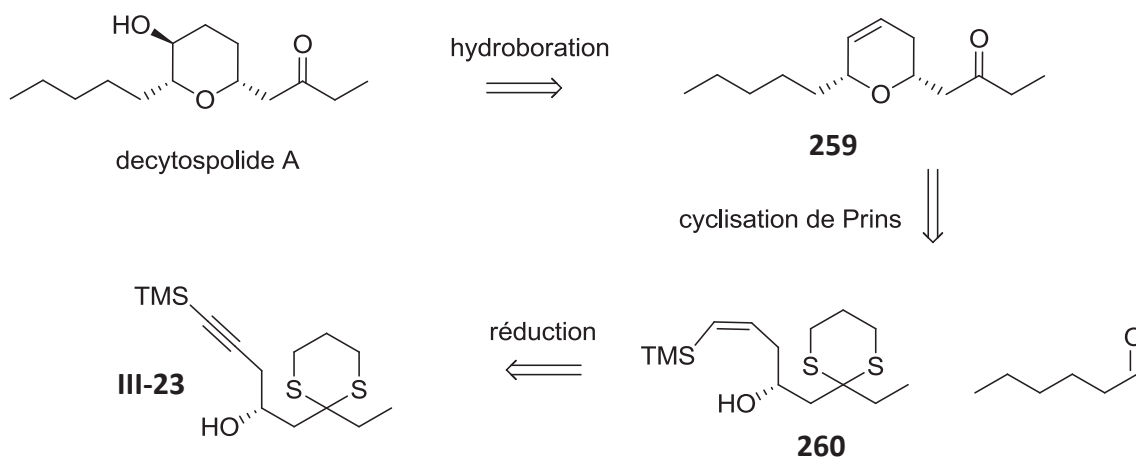


Figure III-8: Stratégie 2.

259 serait obtenu par réaction de cyclisation de Prins entre l'alcool homoallylique silylé **260** (plus facile à cycliser) et l'hexanal, la synthèse de **260** se faisant par réduction de l'alcyne **III-23** synthétisé lors de la stratégie précédente. Cette stratégie devrait permettre la cyclisation de Prins en éliminant les problèmes dus aux alcools homopropargyliques secondaires, mais la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de l'hydroboration devront être contrôlées.

Plusieurs méthodes permettant d'obtenir la réduction d'une triple liaison silylée en double liaison Z ont été utilisées sur des substrats similaires.¹⁴⁹ Quelles que soient les conditions utilisées le produit est obtenu avec peu de conversion et peu de sélectivité (Tableau III-6).

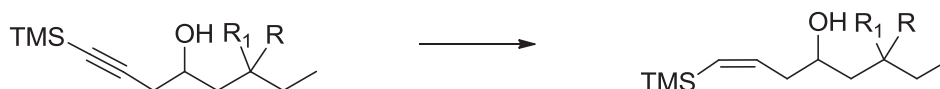


Tableau III-6: Réduction triple liaison silylée.

Entrée	R, R ₁	conditions	t(h)	Produit (Z/E)
1	dithiane	Ni(OAc) ₂ , NaBH ₄ , NaOH, EDA, H ₂ 1 atm. EtOH TA	22	Désilylation (60%)
2	dithiane	DIBAL 3 eq, Et ₂ O, 0°C à reflux	24	(50 %) (80/20)
3	dithiane	DIBAL 3 eq, pentane, 0°C à TA	120	Peu de conversion
3	dithiane	DIBAL 3 eq, Et ₂ O, 0°C à TA	48	(10 %) (50/50)
4	dithiane	Ti(OiPr) ₄ , iPrMgCl (2eq), Et ₂ O -78°C à TA		(0 %)
5	C=O	Ni(OAc) ₂ , NaBH ₄ , NaOH, EDA, H ₂ 1 atm. EtOH TA	24	(0%)

La cétone et le dithiane pouvant nuire à la réactivité des différents métaux utilisés par chélation, il a été décidé de remplacer la chaîne latérale par un groupement plus favorable à la réduction (procédure décrite sur le même produit). La synthèse de l' α -chloroalcool **III-24** a donc été réalisée avec un rendement correct (Schéma III-13).

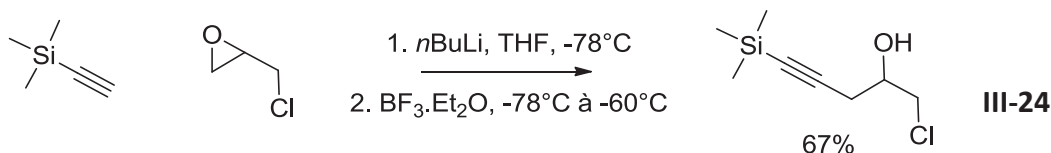


Schéma III-13: Synthèse de l' α -chloroalcool.

¹⁴⁹ A) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu et K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12650-12651. B) C. Semeyn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3426-3427. C) O. G. Kulinkovich et A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789-2834.

III-24 a ensuite été soumis aux différentes conditions de réduction décrite dans la littérature pour obtenir la double liaison *Z* sur le même substrat (Tableau III-7).¹⁵⁰

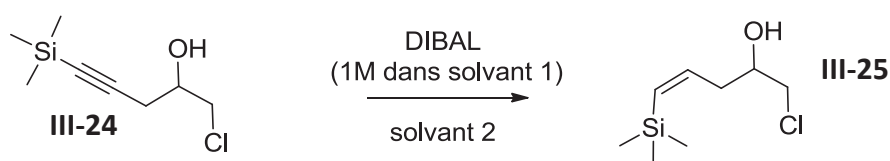


Tableau III-7: Réduction au DIBAL.

Entrée	Solvant 1	Eq DIBAL	Solvant 2	T	t(h)	rendement (conversion) (Z/E)
1	heptane	3	Et ₂ O (0.3M)	TA	30	19% (60%) (90/10)
2	heptane	3	Et ₂ O (0.3M)	40°C	30	(55%) (70/30)
3	toluène	3+2	Et ₂ O (0.3M)	TA	15+15	23% (50%) (85/15)
4	toluène	3+1	Et ₂ O (0.3M)	TA	8+16	(100%) (>95/5)
5	THF	3+3	Et ₂ O (0.3M)	TA	30+70	Déchloration (50%)
6	heptane	3	Pentane	TA	15	(100%) 60/40
7	heptane	3	Pentane	TA	6	(100%) 80/20
8	heptane	3	Pentane	0°C	5	(peu de conversion)
9	heptane	3	Pentane	TA	4	(100%) 90/10

Malgré nos efforts pour reproduire ces résultats: le DIBAL ayant été testé préalablement et les conditions de la littérature répétées plusieurs fois (entrées 1-3), il semblerait que la nature du DIBAL (fournisseur) et la nature des solvants soient primordiales dans cette réaction. Les conditions ont été améliorées en utilisant une plus forte quantité de DIBAL (entrée 4) ou en se plaçant dans le pentane (entrée 9). Si la réaction est réalisée dans ce solvant, il faut la traiter rapidement pour éviter la formation d'une trop grande proportion d'isomère *E* (entrées 6-9). Une grande différence de cinétique est observée quand la réaction est effectuée dans le pentane ou dans l'éther (entrées 4-9).

III-25 a ensuite été engagé dans la réaction de cyclisation de Prins avec succès sur le produit pur et ensuite sans purification intermédiaire pour obtenir le DHP **III-26** avec un rendement correct de 55% sur 2 étapes (Schéma III-14).

¹⁵⁰ A) I. E. Markó et D. J. Bayston, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7141-7156. B) J. Li, H. Zheng, Y. Su, X. Xie et X. She, *synlett* **2010**, 2283-2284.

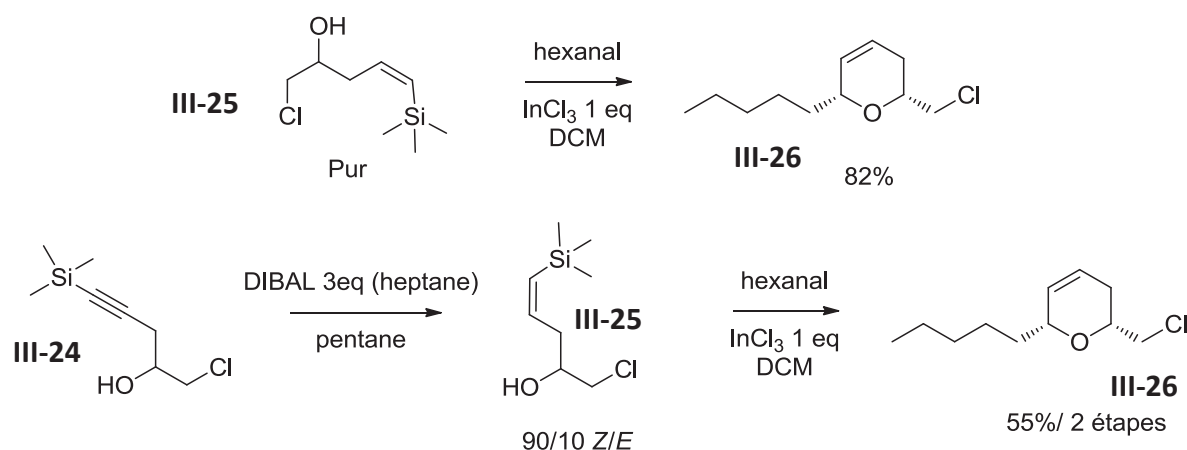


Schéma III-14: Réaction de Prins et alcène silylé.

La fraction de produit réduit *E* minoritaire **III-25** ne réagit pas dans nos conditions de cyclisation et peut être isolée.

Une fois le DHP **III-26** synthétisé, des tests pour fonctionnaliser la double liaison ont pu être réalisés (Tableau III-8).

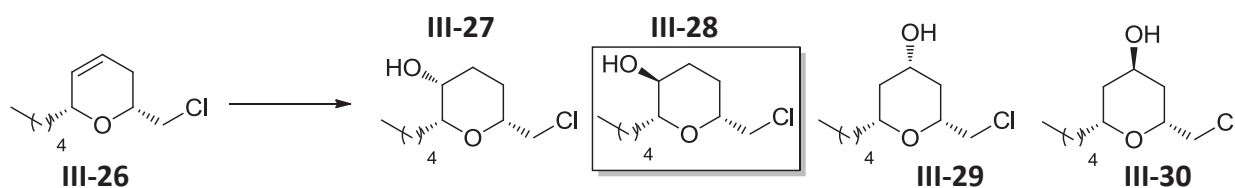


Tableau III-8: Fonctionnalisation du DHP en position 3.

E	Conditions	T	t(h)	III-27	III-28	III-29	III-30
1 ^a	1. BH ₃ .Me ₂ S, THF 2. H ₂ O ₂ , NaOH	TA	6+1	12%	36%	16%	13%
2	1. BH ₃ .THF, THF 2. H ₂ O ₂ , NaOH	TA	4+1	Pas d'amélioration			
3	1. BH ₃ .Me ₂ S THF 2. H ₂ O ₂ , NaOH	0°C	27h+1	Pas d'amélioration (non totale)			
4	1. 9-BBN THF 2. H ₂ O ₂ , NaOH	TA	72+7	(0%)			
5	1. Hg(OAc) ₂ THF/H ₂ O 1/1 2. NaBH ₄ , NaOH	TA	8+18	Produit de dégradation			
6	1. Hg(OOCCF ₃) ₂ THF/H ₂ O 1/1 2. NaBH ₄ , NaOH	TA	8+18	Produit de dégradation			

^a Les produits sont isolés en plusieurs fractions de mélanges et le rendement reporté grâce à la RMN ¹H.

La réaction d'hydroboration est peu diastéréo- et régio-sélective (entrées 1,2), le produit **III-28** est tout de même obtenu avec un rendement de 36% (en mélange avec son diastéréoisomère). D'autres essais visant à améliorer la sélectivité par augmentation de l'encombrement du borane utilisé ou baisse de la température de la réaction ont été tentés sans succès (entrées 3,4). La réaction d'oxymercuration ou réaction d'Hoffman-Sand a également été mise en œuvre (entrées 5-6) mais le produit obtenu dans les deux cas ne correspond pas à celui attendu et n'a pu être identifié.

Pour augmenter la sélectivité de la réaction de l'hydroboration, le DHP **III-26** doit être encombré pour mieux discriminer les deux faces possibles d'approche, pour ce faire et ne pas augmenter le nombre d'étapes, la substitution avec l'éthyle dithiane a été tentée (entrées 1-2 Tableau III-9).

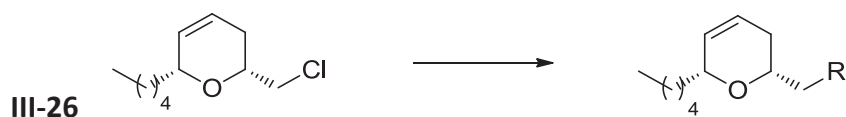


Tableau III-9: Substitution du chloro-DHP.

Entrée	conditions	R	T	t(h)	produits	conversion
1	nBuLi, éthyl-1,3-dithiane, THF	éthyl-1,3-dithiane	-35°C-TA	24	-	0%
2	nBuLi, éthyl-1,3-dithiane, THF/HMPA 5/1	éthyl-1,3-dithiane	-35°C-TA	24	-	0%
3	NaI, butanone	I	80°C	120	-	<20%
4	NaI, DMF	I	153°C	18	Dégradations	100%

Le manque de réactivité du chlore n'ayant pas permis la substitution par le dithiane, l'addition d'un atome d'iode a été tentée pour faciliter la réaction avec le dithiane, mais les conditions utilisées ne donnent, dans le meilleur cas, qu'une très faible conversion en **III-31** (entrées 3).

La substitution du DHP **III-26** n'étant pas efficace, elle a été réalisée sur le produit avant cyclisation (Schéma III-15).

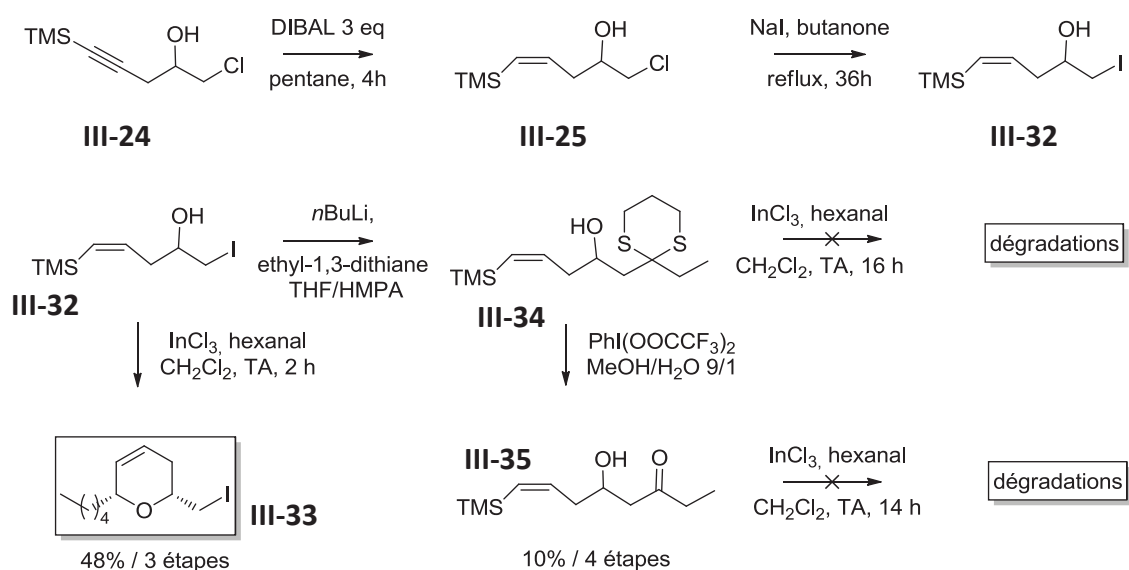


Schéma III-15: Cyclisation de Prins et influence de la chaîne latérale.

Une fois le produit **III-24** réduit et la réaction de Finkelstein effectuée, l'alcool **III-32** est lancé soit directement en cyclisation de Prins, soit substitué avec le dithiane puis placé dans les conditions de la réaction de Prins, ou encore le produit **III-34** est déprotégé puis testé en cyclisation. La présence du groupement dithiane **III-34** ou de la cétone **III-35** n'apporte pas de produit de cyclisation attendu, une chélation avec l'indium empêchant celle-ci est envisageable. Seul le dérivé iodé **III-32** obtenu par réaction de Finkelstein sur le dérivé chloré **III-25** permet l'obtention du DHP **III-33** avec un rendement de 48% sur 3 étapes. Le dithiane sera donc additionné après cyclisation.

La réaction d'hydroboration réalisée sur le DHP iodé **III-33** (Schéma III-16) permet, par rapport au dérivé chloré **III-26** (rendement grisé) d'obtenir une régiosélectivité similaire mais une diastéréosélectivité légèrement supérieure sur le régioisomère d'intérêt **III-36** (malgré le rendement plus faible).

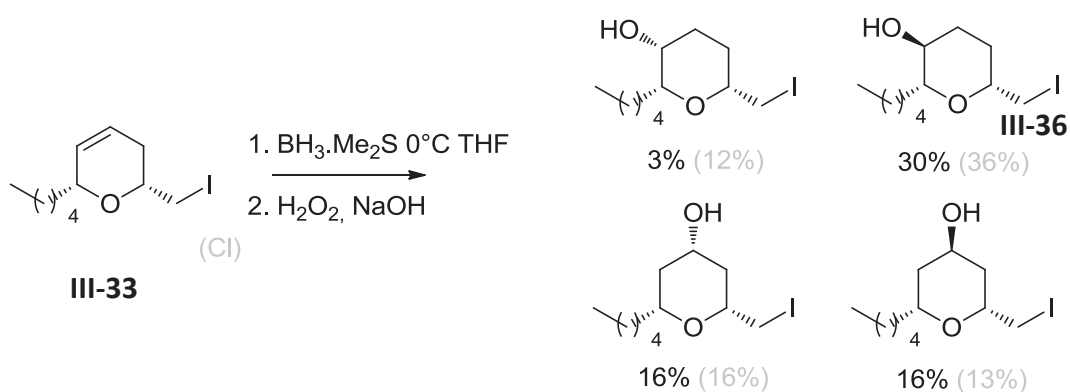


Schéma III-16: Hydroboration et DHP iodé.

Ce résultat est certainement dû à une meilleure différenciation des deux faces par la présence de l'atome d'iode plus volumineux que le chlore, permettant une approche préférentielle du bore du côté désiré (les rendements sont extraits des RMN ^1H des différentes fractions de mélanges isolées).

Pour tenter de poursuivre l'augmentation de la diastéréosélectivité et rendre la réaction d'hydroboration plus régiosélective des tests pourraient être menés après substitution de **III-33** par le dithiane, bien que la position dont l'encombrement varie reste relativement éloignée de la double liaison.

III.4.3 STRATEGIE 3

Les essais de fonctionnalisation directe du DHP **III-26** en alcool **III-28** n'ayant apporté que peu de résultats une approche par époxydation puis ouverture a été menée en parallèle (Figure III-9).

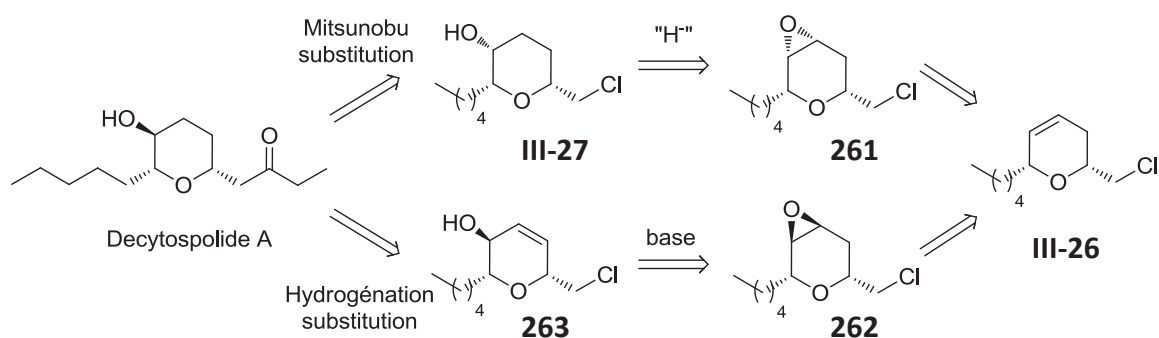


Figure III-9: Rétrosynthèse et époxydation.

A partir des deux époxydes pouvant être obtenus **261** et **262** (**262** devant être majoritaire), deux voies peuvent être mise en place pour arriver au decytospolide A. Si l'époxyde **261** est obtenu, une ouverture *trans*-diaxiale par un hydrure pourrait être envisagée pour obtenir **III-27** qui devra être substitué par le dithiane et subir une inversion du centre pour obtenir le decytospolide A. Pour l'époxyde **262**, une ouverture en milieu basique pourra être effectuée donnant l'alcool allylique **263** qui serait ensuite hydrogéné puis substitué par le dithiane.

L'époxydation a été réalisée suivant deux procédures, une première classique avec *m*CPBA donnant de bons rendements avec un ratio moyen en faveur de **III-37** (entrée 1 Tableau III-10) et une seconde utilisant le trifluorométhylidioxirane généré *in situ* comme oxydant et permettant d'obtenir un ratio légèrement supérieur (entrées 2,3).

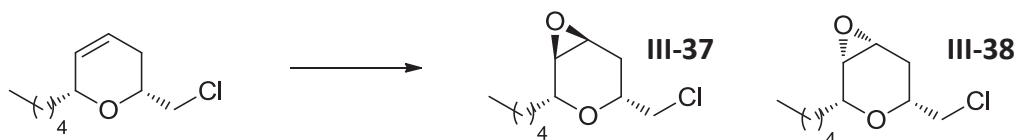


Tableau III-10: DHP et époxydation.

Entrée	Conditions	T	t(h)	III-37	III-38	Conv.
1	<i>m</i> CPBA 2,5 eq, CH ₂ Cl ₂ 1M	TA	2.5	51%	35%	(100%)
2	TFA ^a , KHSO ₅ , Na ₂ EDTA, NaHCO ₃ , MeCN 0.1 M	TA	1	(70)	(30)	(100%)
3	TFA ^a , KHSO ₅ , Na ₂ EDTA, NaHCO ₃ , MeCN 0.1 M	-10°C	4	52%	24%	(85%)

^a trifluoroacétone

Le manque de sélectivité est dû au peu de différenciation des deux faces de la double liaison, les substituants étant en position pseudo-équatoriale, l'encombrement est minimisé. Nous avons malgré tout poursuivi notre approche pour la valider avant d'optimiser cette réaction. L'identification des configurations relatives du diastéréoisomère majoritaire **III-37** de la réaction d'époxydation a été confirmée d'après la régiosélectivité de la réaction d'ouverture de l'époxyde et l'analyse des constantes de couplage des produits de celle-ci (voir ci-après).

L'ouverture des époxydes avec un nucléophile sur les THP se fait de manière *trans*-diaxiale.¹⁵¹ En effet, une fois l'époxyde obtenu, l'addition du nucléophile se fait favorablement pour donner une conformation de type chaise et aboutit suivant l'époxyde utilisé aux produits cinétiquement favorisé **264** ou **265** majoritairement. Les produits thermodynamiques **266** ou **267** passant par une conformation de haute énergie de type bateau croisé sont largement défavorisés (Schéma III-17).

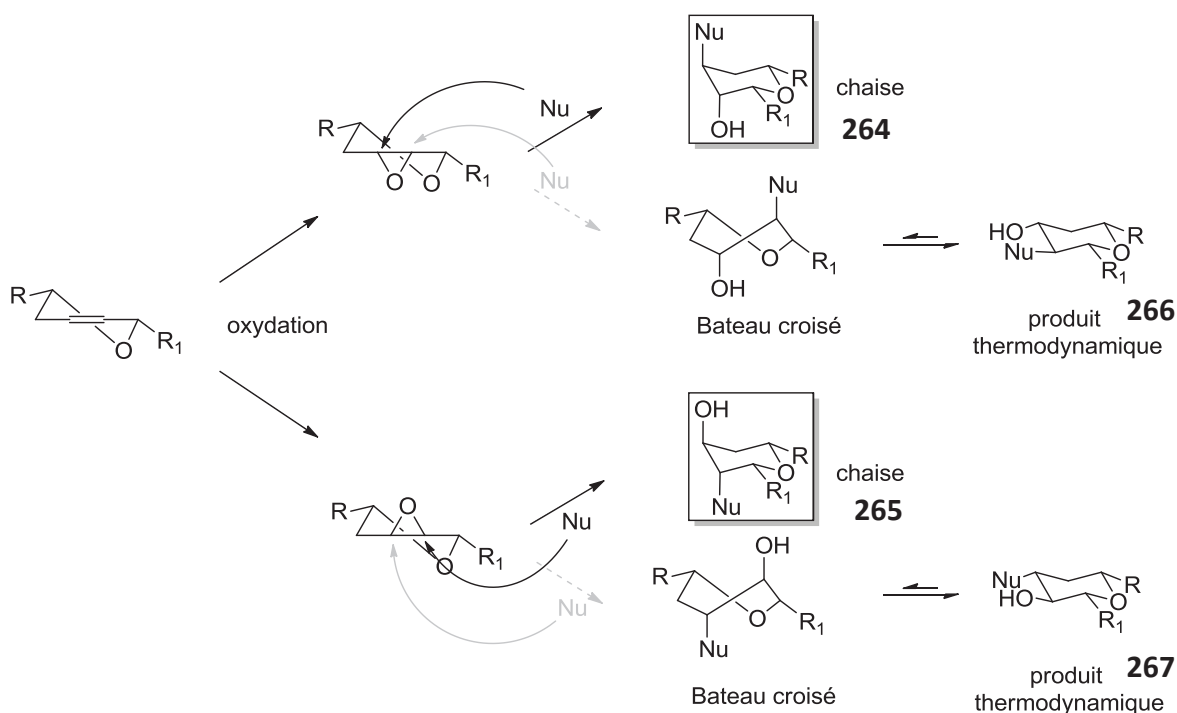


Schéma III-17: Ouverture d'époxyde sur un THP.

¹⁵¹ A) A. Fürst et P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275-283. B) C. Marco, C. Paolo, G. Cristina et M. Franco, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1261-1274.

L'utilisation d'un hydrure pour ouvrir l'époxyde se fera sur le diastéréoisomère minoritaire **III-38** pour obtenir l'alcool en position 3, le majoritaire donnant le mauvais régioisomère.

Dans un premier temps le diastéréoisomère minoritaire **III-38** a été mis en présence d'hydrure permettant l'ouverture régiosélective de l'époxyde (un produit secondaire de dé-chloration est observé) avec un rendement de 56% (Schéma III-18).

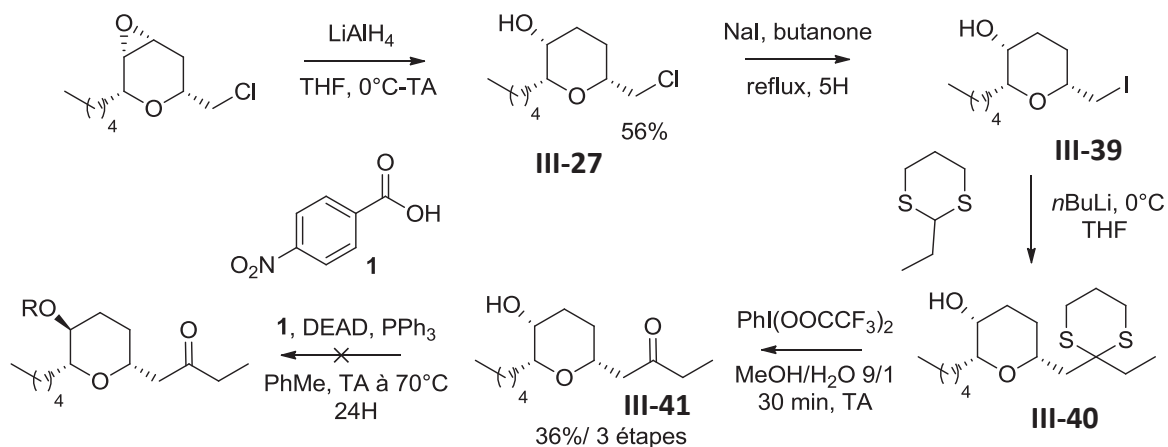


Schéma III-18: Séquence ouverture-substitution-déprotection-inversion de configuration.

Puis l'atome de chlore de **III-27** est substitué par un atome d'iode donnant **III-39** avec une faible conversion, les produits ayant une faible différence de polarité la réaction a été stoppée avant la consommation totale du produit de départ. En comparaison de la substitution du produit **III-26** comportant encore la double liaison, celle-ci ne pose pas de problème particulier. Ensuite, la substitution par l'éthylthiane de **III-39** est effectuée sans purification intermédiaire, suivi d'une déprotection donnant l'épimère en position 3 du decytospolide A **III-41** avec un rendement de 36% sur 3 étapes qui pourrait-être facilement optimisé en augmentant le temps réactionnel de la réaction de Finkelstein. **III-41** est enfin engagé dans une réaction de Mitsunobu pour inverser le centre mais le produit désiré n'est pas obtenu. Le manque de produit **III-41** et de temps n'a pas encore permis la mise en place d'autres conditions de type Mukayama¹⁵² pour obtenir le decytospolide A.

Ensuite différents tests d'ouverture d'époxyde ont été réalisés sur le diastéréoisomère **III-37** majoritaire devant donner accès à l'alcool allylique **III-42**.

¹⁵² T. Shintou et T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 1100-1101.

L'utilisation de conditions décrites dans la littérature¹⁵³ pour l'ouverture d'époxyde sur des THP, ne donne pas accès au produit **III-42** désiré, quels que soient la base ou l'acide de Lewis utilisés (Tableau III-11).

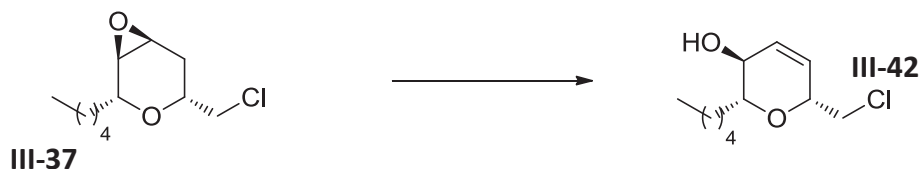


Tableau III-11: Ouverture d'époxyde en milieu basique.

Entrée	conditions	T	t(h)	produits	conversion
1	Ethyl dithiane, <i>n</i> Buli	0°C-TA	24	-	0%
2	<i>n</i> Buli, THF	-78°C	24	-	0%
3	DiPA, <i>n</i> Buli, pentane	-35°C-TA	24	-	0%
4	DEA, <i>n</i> Buli, pentane	-35°C-TA	24	dégradation	100%
5	TMSOTf, DiPEA, DBU PhMe	-78°C-TA	5	dégradation	100%
6	TMSOTf, DBU, PhMe	TA	24	dégradation	50%
7	Al(O <i>i</i> Pr) ₃ , PhMe	110°C	24	dégradation	50%
8	LiHMDS, THF	-78°C	24	dégradation	100%

DiPA: diisopropyl amine, DEA: diéthylamine.

Soit le produit de départ est récupéré (entrées 1-3), soit la dégradation de celui-ci est observée en un mélange complexe de différents produits non identifiés mais certainement issu de la déprotonation des hydrogènes acides en position 2 et 6 pouvant entraîner l'ouverture du THP et/ou l'élimination du chlore.

III.5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les deux approches réalisées n'ont pour l'instant pas permis d'obtenir le produit naturel ciblé. La 1^{ère} approche a été rapidement mise de côté du fait du peu de résultats obtenus.

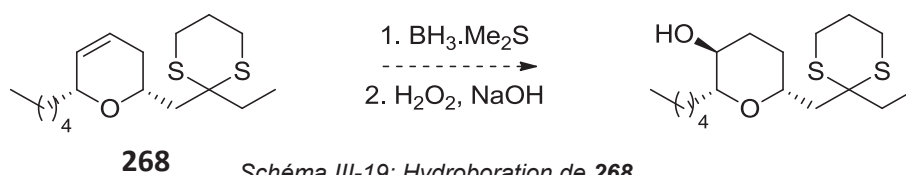
La 1^{ère} stratégie de la 2^{nde} approche a permis d'obtenir l'intermédiaire issu de la cyclisation mais les rendements n'ont pas pu être augmentés de manière à pouvoir continuer dans cette voie malgré l'ensemble des conditions réactionnelles et des produits testés.

¹⁵³ A) M. A. Brimble, A. D. Johnston et R. H. Furneaux, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 471-479. B) B. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4319-4320. C) M. Kanematsu, M. Yoshida et K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1372-1374. D) S. Terao, M. Shiraishi et K. Kato, *Synthesis* **1979**, 467-468.

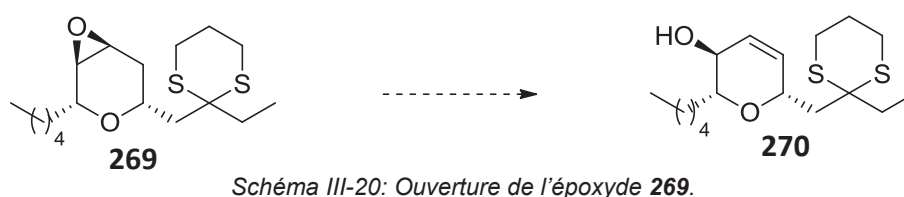
La 2nde stratégie, se basant sur la cyclisation de Prins a permis d'obtenir le DHP, mais la fonctionnalisation de la double liaison par hydroboration ou hydroxymercuration n'a pas encore abouti à l'obtention du produit désiré avec une bonne sélectivité.

La 3^{ème} stratégie, qui n'a pas pu être achevée, a elle aussi permit de réaliser la cyclisation de Prins. Le DHP obtenu a été époxydé avec une diastéréosélectivité moyenne. Les tentatives mises en place pour ouvrir l'époxyde du diastéréoisomère majoritaire n'ont pas encore abouti. L'ouverture du minoritaire s'est faite avec un bon rendement mais l'inversion du centre pour obtenir le decytospolide A n'a été effectuée qu'une fois et sans succès. Il reste encore des efforts à fournir pour obtenir le decytospolide A par cette voie. Différents tests pourraient être effectués dans ce but:

- La réaction d'hydroboration pourrait être effectuée sur le composé **268** plus encombré que les DHP précédemment testés pour augmenter la régio et la diastéréosélectivité (Schéma III-19).



- La réaction d'ouverture de l'époxyde **269** pourrait être envisagée sur le produit substitué pour obtenir l'alcool allylique **270** qui conduirait après hydrogénation et déprotection au decytospolide A.



D'autres méthodes permettant la formation d'une liaison C-O telles que la réaction de Wacker ou le passage par une bromohydrine sont encore envisageables.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif principal de ces travaux de thèses était la mise au point de plusieurs méthodes de synthèse permettant l'accès à des hétérocycles, puis l'application de celle-ci en synthèse totale de molécules naturelles.

Une première étude a permis de mettre au point un nouveau système catalytique utilisant des conditions relativement douces pour l'obtention de perhydroindoles. Elle a également mis en évidence l'effet de la substitution de l'indole par différents groupements sur la sélectivité de la réaction d'hydrogénation. Il a aussi été possible d'isoler différentes indolines possédant des groupements donneurs en position 2 ou 3 ou *N*-protégées. Des 4,5,6,7-tetrahydroindoles et des octahydroindoles ont également pu être synthétisés de manière simple et efficace. Bien qu'il reste encore des efforts à réaliser, cette étude montre que l'utilisation de l'hydrogénation des indoles comme étape clé en synthèse totale est une perspective envisageable.

Une seconde étude a permis d'aborder une autre voie d'accès à des hétérocycles fonctionnalisés: la réaction de Prins. Les conditions mises au point pour la réaction de cyclisation de Prins lors de cette étude, ont l'avantage de s'effectuer sans solvant et sans métal, ce qui permet de réaliser sans difficulté des réactions séquentielles en s'affranchissant des étapes de purification intermédiaires pour accéder à des produits fonctionnalisés de manière économique et efficace. Pour vérifier la faisabilité de l'enchaînement de cyclisation de Prins avec d'autres réactions, il a été montré que la réaction séquentielle Prins-Bartoli, permettant la synthèse de nouveaux indoles substitués par des THP, était tout à fait viable. La réaction de cyclisation de Prins a également été enchaînée avec une réaction de déhalogénéation et une réaction d'élimination. Pour aller plus loin d'autres réactions pourraient être envisagées de manière séquentielle et appliquées à la synthèse totale.

Le succès de cette première méthode a conduit à l'application des conditions de la cyclisation de Prins à son homologue azoté: la réaction de cyclisation d'aza-Prins.

Contrairement au cas précédent, les résultats obtenus dans nos conditions restent moindres par rapport aux conditions déjà développées dans la littérature. L'intérêt porté à la réaction d'aza-Prins n'a pas été vain puisqu'il a permis de faire ressortir que l'application de ces conditions à des sulfonamides allyliques donne accès à des sultames non décrites dans la littérature avec d'excellents rendements et une excellente diastéréosélectivité (dans le cas des sultames non substituées).

Finalement, une application à la synthèse totale des decytospolides A et B a été commencée. Deux approches ont été réalisées mais n'ont pour l'instant pas permis d'obtenir le produit naturel ciblé. La 1^{ère} approche a été rapidement mise de côté du fait du peu de résultats obtenus. La 2^{nde} a quant à elle conduit aux produits de cyclisation de Prins mais la fonctionnalisation du DHP obtenu reste encore aujourd'hui à l'étude dans le laboratoire.

Plus généralement, les travaux réalisés au cours de cette thèse fournissent de nouveaux outils au chimiste organicien, en lui proposant d'autres voies d'accès à des hétérocycles fonctionnalisés, que nous espérons voir bientôt utilisés en synthèse totale.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Informations générales

Solvants

Toutes les expériences sensibles à l'air et/ ou à l'humidité ont été réalisées sous atmosphères d'azote ou d'argon dans une verrerie préalablement séchée en étuve. Les solvants anhydres ont été distillés de la façon suivante:

Tetrahydrofurane: distillé sous atmosphère d'argon en présence de sodium et de benzophénone

Ether diéthylique: distillé sous atmosphère d'argon en présence de sodium et de benzophénone

Dichlorométhane: distillé sous atmosphère d'argon en présence d'hydruure de calcium

L'éther de pétrole utilisé pour les chromatographies sur gel de silice a été distillé afin d'en retirer les fractions les plus lourdes.

Les autres solvants ont été utilisés tels que vendus par les fournisseurs (Sigma-Aldrich ou Fisher-Scientific).

CCM (Chromatographie sur Couche Mince)

Les plaques CCM utilisées sont de marques Macherey-Nagel, model ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0,20 mm, sur un support d'aluminium. Les produits ont été visualisés à l'ultra-violet et également avec divers révélateurs chimiques comme le *p*-anisaldéhyde, l'acide

phosphomolybdique, le KMnO_4 , la ninhydrine ou encore le réactif d'Ehrlich (4-diméthylaminobenzaldéhyde/ HCl).¹⁵⁴

Chromatographie sur gel de silice

Les purifications sur gel de silice sont effectuées sous pression d'air comprimé avec de la silice Macherey-Nagel Kieselgel 60M, 40-63 μm , 230-400 mesh ASTM.

Spectrométrie de Masse

Les spectres de masse ont été enregistrés soit sur un appareil Bruker MicroTOF-QII XL avec ionisation par électro-nébulisation (ESI) ou sur un spectromètre Thermo Finnigan MAT 95 XL par ionisation chimique (CI).

Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

Les spectres IR ont été obtenus sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR.

Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire des produits énantiomériquement enrichis a été mesuré sur un appareil Perkin-Elmer 343. Une source lumineuse monochromatique à 589 nm correspondant à la raie spectrale D du sodium a été utilisée. Toutes les valeurs ont été mesurées à une température de 20°C. La concentration figurant entre parenthèse est indiquée en g.100 ml^{-1} .

Résonnance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN proton (RMN ^1H), carbone (^{13}C) et fluor (^{19}F) ont été enregistrés en solution dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO- D_6), l'acétone deutéré, le méthanol deutéré (MeOD), le benzène deutéré (C_6D_6), l'acétonitrile deutéré (CD_3CN), la pyridine deutérée ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), l'eau deutérée (D_2O), sur des spectromètres Bruker ALS300, Bruker DRX300, Bruker DRX400, Bruker AV500 advance III.

¹⁵⁴ Préparation des révélateurs: «Dyeing reagent for thin-layer or paper chromatography», E. Merck, Darmstadt, 1980.

Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, avec comme référence interne le pic résiduel du solvant utilisé.¹⁵⁵

solvant	RMN ¹H (ppm)	RMN ¹³C (ppm)
chloroforme deutéré	7.26	77.16
le diméthylsulfoxyde deutéré	2.50	39.52
l'acétone deutéré	2.05	206.26, 29.84
le méthanol deutéré	4.87	49.00
le benzène deutéré	7.19	128.06
la pyridine deutérée	8.74	150.35, 135.91, 123.87
l'acétonitrile deutéré	1.94	118.26, 1.32
l'eau deutérée	4.79	-

En RMN ¹H, les déplacements chimiques sont suivis entre parenthèses de l'intégration, de la multiplicité du spin, des constantes de couplage exprimées en Hertz (Hz) et de l'attribution d'un proton numéroté quand cela est possible.

Les abréviations utilisées correspondent à: s (singulet), br (large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentet), sep (septuplet), M (massif de plusieurs protons différents), m (multiplet) et également à des combinaisons de celles-ci.

En RMN ¹³C, chaque déplacement chimique est suivi entre parenthèses du type de carbone ainsi que d'une tentative d'attribution. Les abréviations utilisées correspondent à: CH₃ (carbone primaire), CH₂ (secondaire), CH (tertiaire), C (quaternaire). Dans certains cas les abréviations utilisées correspondent à celles utilisées en proton.

De manière générale, les configurations relatives ont été déterminées par comparaison avec la littérature pour les molécules connues, ou par expérience NOESY. Le cas échéant les effets NOE seront représentés par des flèches entre les protons sur la molécule.

La numérotation des molécules ne correspond pas toujours à la nomenclature officielle.

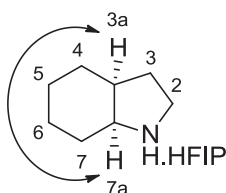
¹⁵⁵ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, et A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

I Hydrogénation d'indoles et accès aux perhydroindoles

Procédure générale d'hydrogénation:

L'indole (0,5 mmol) est ajouté à une solution de catalyseur dans le solvant (1 mL) puis la solution est placée dans un autoclave à température et sous pression d'hydrogène variable pour un temps donné. Le palladium sur charbon est ensuite filtré sur célite puis le produit est purifié sur gel de silice si nécessaire.

(±) **I-1**: HFIP et (3a*S**,7a*S**)-octahydro-1*H*-indole¹⁵⁶

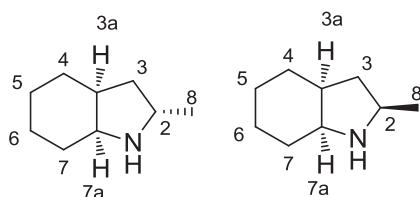


C₁₁H₁₇F₆NO
M_w=293.25 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: quantitatif
R_f= 0.25 (DCM/MeOH: 85/15)

Relation H_{3a} H_{7a} déterminée par NOESY. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (2H, br s, H_{1,HFIP}), 4.26 (1H, hept, *J* = 6.5 Hz, H_{HFIP}), 3.21 – 3.07 (2H, M, H_{2,7a}), 2.97 (1H, ddd, *J* = 11.6, 9.6, 5.7 Hz, H_{2'}), 2.14 – 2.03 (1H, m, H_{3a}), 1.89 – 1.78 (2H, m, H₃), 1.72 – 1.21 (8H, M, H₄₋₇). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 69.9 (CH, sep, C_{HFIP}), 57.6 (CH, C_{7a}), 43.3 (CH₂, C₂), 37.8 (CH, C_{3a}), 29.4 (CH₂, C₃), 26.5, 26.4, 22.7, 21.7 (4CH₂, C₄₋₇). **IR**: 2925, 2854, 1448, 1374, 1284, 1180, 1099, 730 cm⁻¹. **MS**: (ESI [MH]⁺) 126.1 (théorique: 126.1).

¹⁵⁶ M. Mokotoff et L. J. Sargent, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3551-3556.

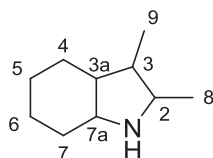
(±) **I-4:** (2*R**,3*aS**,7*aS**)-2-methyloctahydro-1*H*-indole et (2*S**,3*aS**,7*aS**)-2-methyloctahydro-1*H*-indole¹⁵⁷



C₉H₁₇N
M_w=139.24 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 95%
R_f= 0.27 (DCM/MeOH: 85/15)

Mélange de diastéréoisomères 70/30 A/B. La configuration relative de chacun des diastéréoisomères n'a pas pu être attribuée. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.52 – 3.36 (0.7H, m, H_{2A}), 3.24 – 3.12 (1H, M, H_{2B}, 7aA), 3.11 – 2.96 (1.3H, M, H_{1A,1B,7aB}), 2.09 – 1.90 (1.6H, M, H_{3B,3aA,3aB}), 1.77 (0.7H, ddd, *J* = 12.8, 8.0, 4.9 Hz, H_{3A}), 1.67 – 1.18 (9.6H, M, H_{3'A,4A,4B,5A,5B,6A,6B,7A,7B,8B}), 1.19 – 1.11 (2.4H, M, H₈). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 58.0 (CH, C_{7aB}), 56.9 (CH, C_{7aA}), 53.2 (CH, C_{2B}), 51.1 (CH, C_{2A}), 39.4 (CH₂, C_{3B}), 39.1 (CH₂, C_{3A}), 38.9 (CH, C_{3aA}), 38.7 (CH, C_{3aB}), 28.8 (2CH₂, C_{4B,7B}), 27.9 (CH₂, C_{7A}), 26.9 (CH₂, C_{4A}), 23.8 (CH₂, C_{5B} ou 6B), 23.6 (CH₃, C_{8B}), 23.1 (CH₂, C_{5A} ou 6A), 23.0 (CH₃, C_{8B}), 21.7 (CH₂, C_{5B} ou 6B), 21.5 (CH₂, C_{5A} ou 6A).

(±) **I-5:** 2,3-dimethyloctahydro-1*H*-indole

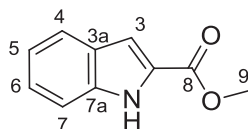


C₁₀H₁₉N
M_w=153.26 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 84%
R_f= 0.35 (DCM/MeOH: 85/15)

Mélange de 4 diastéréoisomères. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (1H, br s), 4.32 – 4.13 (1H, m), 3.72 – 3.56 (0.6H, m), 3.48 – 3.39 (0.2H, m), 3.38 – 3.27 (0.4H, m), 3.24 – 3.15 (0.4H, M), 3.14 – 3.04 (0.2H, m), 2.81 – 2.71 (0.2H, m), 2.43 – 2.27 (0.5H, M), 2.17 – 1.97 (0.5H, M), 1.96 – 1.48 (5H, M), 1.47 – 0.81 (10H, M). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 63.1, 61.5, 57.0, 56.4, 55.4, 54.5, 51.8, 45.7, 44.9, 42.8, 40.4, 39.4, 36.9, 30.8, 30.0, 28.7, 27.8, 26.4, 25.7, 25.4, 25.2, 25.1, 24.8, 23.5, 23.1, 23.0, 21.8, 21.2, 20.5, 20.4, 18.3, 17.0, 16.6, 16.3, 13.7, 12.8, 10.5. **MS:** (ESI [MH]⁺) 154.2 (théorique: 154.2).

¹⁵⁷ M. Miyashita, B. Z. E. Awen et A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7569-7586.

I-7: methyl 1*H*-indole-2-carboxylate¹⁵⁸

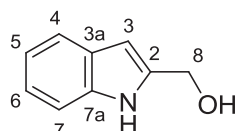


C₁₀H₉NO₂
M_w=175.18 g.mol⁻¹
Aspect: solide orangé
Rendement: 95%
R_f= 0.23 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de 1*H*-indole-3-carboxylic acid (580 mg, 3.6 mmol) dans le méthanol (6 mL), H₂SO₄ (15 gouttes, 96%_{w/w}) est ajouté au goutte à goutte. Puis le milieu est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après retour à TA, le milieu est concentré sous pression réduite puis repris dans une solution NaHCO₃ sat.. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (1H, br s, H₁), 7.71 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H_{aro}), 7.44 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H_{aro}), 7.33 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.25 (1H, s, H₃), 7.17 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H_{aro}), 3.97 (3H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (C, C₈), 137.1 (C, C_{7a}), 127.6, 127.2 (2C, C_{2,3a}), 125.5 (CH, C₅), 122.8 (CH, C₄), 120.9 (CH, C₆), 112.1 (CH, C₇), 108.9 (CH, C₃), 52.2 (CH₃, C₉). **T_{fus}:** 152-153°C.

I-8: (1*H*-indol-2-yl)methanol¹⁵⁹



C₉H₉NO
M_w=147.17 g.mol⁻¹
Aspect: solide orangé
Rendement: 99%
R_f= 0.23 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de methyl 1*H*-indole-2-carboxylate **I-7** (193 mg, 1.1 mmol) dans l'éther diéthylique (5 mL) sous atmosphère inerte et à -78°C, du DIBAL (2.7 mL, 2.7 mmol, 1M dans l'Et₂O) est ajouté au goutte à goutte. Puis le milieu est agité pendant 2.5 heures. Après retour à TA, une solution de NaCl sat. est ajoutée. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et

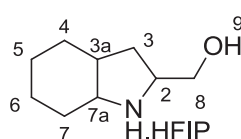
¹⁵⁸ T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y. Shi et H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4899-4901.

¹⁵⁹ J. An, N. Chang, L. Song, Y. Jin, Y. Ma, J. Chen et W. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1869-1871.

concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 70/30 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (1H, s, H_1), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H_{aro}), 7.34 (1H, dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, H_{aro}), 7.23 – 7.06 (2H, M, H_{aro}), 6.41 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H_3), 4.81 (2H, s, H_8). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 136.5 (2C, $\text{C}_{2,7\text{a}}$), 128.2 (C, $\text{C}_{3\text{a}}$), 122.3, 120.8, 120.1, 100.7 (5CH, C_{3-7}), 58.8 (CH_2 , C_8). **T_{fus}:** 72-74°C.

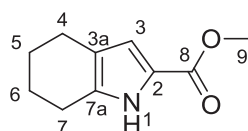
($\pm$) **I-10:** (octahydro-1*H*-indol-2-yl)methanol et 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol



C₉H₁₇NO
M_w=155.24 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
conversion: (100 %)
R_f= 0.10 (80/20: DCM/ MeOH)

Mélange brut de deux diastéréoisomères 80/20 A/B seul le majoritaire (A) peut être entièrement décrit en RMN du proton. La configuration relative n'a pas pu être déterminée par NOESY. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (3H, s, $\text{H}_{2,9,\text{HFIP}}$), 4.33 (1H, sep, $J = 6.5$ Hz, H_{HFIP}), 3.71 (0.2H, dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, $\text{H}_{2\text{B}}$), 3.57 – 3.31 (3H, M, $\text{H}_{8,2}$), 3.14 (1H, q, $J = 5.3$ Hz, $\text{H}_{7\text{a}}$), 2.18 – 1.96 (1H, m, $\text{H}_{3\text{a}}$), 1.76 – 1.13 (10H, M, $\text{H}_{4,7}$). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, CDCl_3) δ 69.9 (CH, hept, $J = 32$ Hz, C_{10}), 65.2 (CH_2 , $\text{C}_{8\text{A}}$), 64.1 (CH_2 , $\text{C}_{8\text{B}}$), 59.9, 58.0 (2CH, $\text{C}_{2\text{B},7\text{aB}}$), 58.4, 57.5 (2CH, $\text{C}_{2\text{A},7\text{aA}}$), 38.4 (CH, $\text{C}_{3\text{aA}}$), 38.1 (CH, $\text{C}_{3\text{aB}}$), 32.8 (CH_2 , $\text{C}_{3\text{A}}$), 32.2 (CH_2 , $\text{C}_{3\text{B}}$), 28.3, 27.6, 23.0, 22.6 (4CH₂, $\text{C}_{4-7\text{B}}$) 27.0, 27.0, 23.2, 21.6 (CH_2 , $\text{C}_{4-7\text{A}}$). **HRMS:** (ESI $[\text{MH}]^+$) 156.1387 (théorique: 156.1383).

I-11: methyl 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxylate¹⁶⁰



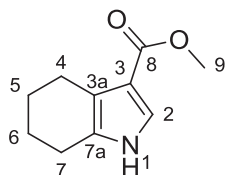
C₁₀H₁₃NO₂
M_w=179.22 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 98%
R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 40/60)

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (1H, br s, H_1), 6.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H_3), 3.81 (3H, s, H_9), 2.60 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H_7), 2.50 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, H_4), 1.94 – 1.65 (4H, M, $\text{H}_{5,6}$). **RMN**

¹⁶⁰ H. Dong, M. Shen, J. E. Redford, B. J. Stokes, A. L. Pumphrey et T. G. Driver, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5191-5194.

¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C, C₈), 134.0 (C, C_{7a}), 120.1, 119.7 (2C, C_{3a,2}), 114.5 (CH, C₃), 51.2 (CH₃, C₉), 23.6, 23.0, 22.9, 22.8 (4CH₂, C₄₋₇). **T_{fus}:** 152-153°C.

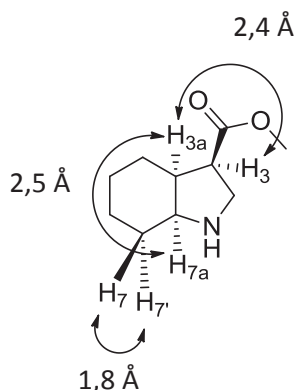
I-13: methyl 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-3-carboxylate



C₁₀H₁₃NO₂
M_w=179.22 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 42%
R_f= 0.33 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (1H, br s, H₁), 7.25 (1H, s, H₂), 3.78 (3H, s, H₉), 2.73 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H₇), 2.54 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H₄), 1.86 – 1.69 (4H, M, H_{5,6}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (C, C₈), 128.6 (C, C_{7a}), 122.4 (CH, C₂), 118.6 (C, C_{3a}), 113.7 (C, C_{3a}), 50.8 (CH₃, C₉), 23.4, 23.0, 22.8, 22.7 (4CH₂, C₄₋₇). **T_{fus}:** 123-125°C. **IR:** 3300, 2924, 2851, 1671, 1437, 1326, 1144 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 202.0848 (théorique: 202.0838).

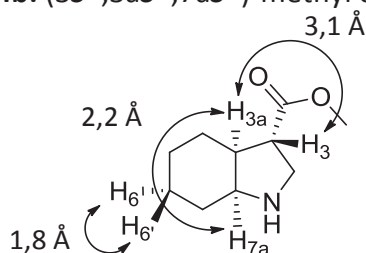
(±) **I-14a:** (3*R**,3*aS**,7*aS**)-methyl octahydro-1*H*-indole-3-carboxylate



C₁₀H₁₇NO₂
M_w=183.25 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 47%
R_f= 0.49 (DCM/MeOH: 80/20)

Détermination de la relation 3, 3a, 7a par NOESY. **RMN ¹H:** (500 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (3H, s, H₉), 3.53 – 3.40 (1H, m, H₂), 3.20 (1H, br s, H_{7a}), 3.14 – 3.07 (2H, M, H_{2',3}), 2.24 – 2.11 (2H, M, H_{1,3a}), 1.85 (1H, dd, *J* = 14.4, 2.0 Hz, H₇), 1.71 – 1.56 (2H, M, H_{5,7'}), 1.52 – 1.44 (1H, m, H₆), 1.40 – 1.28 (2H, M, H_{4,6'}), 1.19 – 1.11 (2H, m, H_{4',5}). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C, C₈), 58.6 (CH, C_{7a}), 51.6 (CH₃, C₉), 49.2 (CH, C₃), 46.2 (CH₂, C₂), 41.5 (CH, C_{3a}), 27.2 (CH₂, C₇), 24.7 (CH₂, C₅), 22.8 (CH₂, C₄), 20.1 (CH₂, C₆). **IR:** 3250, 2927, 2853, 1729, 1434, 1194, 1171, 922 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MH]⁺) 184.1324 (théorique:184.1332).

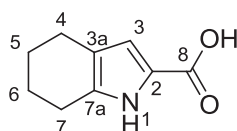
(±) **I-14b**: (3*S**,3*aS**,7*aS**)-methyl octahydro-1*H*-indole-3-carboxylate



C₁₀H₁₇NO₂
M_w=183.25 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 18%
R_f= 0.53 (DCM/MeOH: 80/20)

Détermination de la relation 3, 3*a*, 7*a* par NOESY. **RMN ¹H**: (500 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (1H, br s, H₁), 3.70 (3H, s, H₉), 3.65 – 3.37 (3H, M, H_{2,7a}), 2.94 – 2.85 (1H, m, H₃), 2.44 (1H, s, H_{3a}), 1.88 – 1.47 (6H, M), 1.44 – 1.31 (2H, M). **RMN ¹³C**: (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9 (C, C₈), 58.3 (CH, C_{7a}), 52.4 (CH₃, C₉), 46.3 (CH₂, C₂), 46.3 (CH, C₃), 42.5 (CH, C_{3a}), 26.1, 26.1, 22.4, 21.7 (CH₂, C₄₋₇). **IR**: 3303, 2925, 2857, 1730, 1173, 914 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 184.1328 (théorique:184.1332).

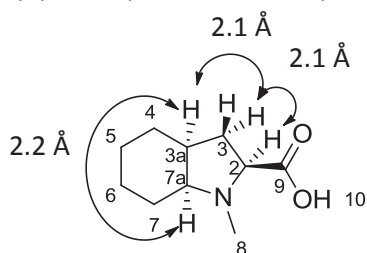
I-15: 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid



C₉H₁₁NO₂
M_w=165.19 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 45%
R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (1H, br d, *J* = 2.6 Hz, H₃), 3.94 (2H, br s, H_{1,9}), 2.56 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, H₇), 2.45 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, H₄), 1.85 – 1.57 (4H, M, H_{5,6}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (C, C₈), 135.0 (C, C_{7a}), 120.6 (C, C₂), 119.5 (CH, C₃), 116.5 (C, C_{3a}), 23.5, 23.1, 23.0, 22.8 (4CH, C₄₋₇). **T_{fus}**: 158-159 °C. **IR**: 3315, 2923, 2852, 1658, 1456, 1181, 761 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁻) 164.0722 (théorique: 164.0717).

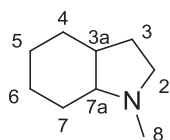
(±) **I-18**: (2*S**,3*aS**,7*aS**)-1-methyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid



C₁₀H₁₇NO₂
M_w=183.25 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 48% (60%)
R_f= 0.25 (DCM/MeOH: 85/15)

Détermination de la relation H₂, H_{3a}, H_{7a} par NOESY dans le C₆D₆. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (1H, br s, H₁₀), 3.64 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, H₂), 3.21 (1H, q, *J* = 5.4 Hz, H_{7a}), 2.83 (3H, s, H₈), 2.55 – 2.27 (2H, m, H_{3a,3}), 2.24 – 2.00 (1H, m, H_{3'}), 1.96 – 1.83 (2H, m, H₇), 1.81 – 1.18 (6H, m, H_{4,5,6}). **RMN ¹H**: (500 MHz, C₆D₆) δ 4.09 (1H, br s, H₁₀), 3.48 (1H, dd, *J* = 10.2, 6.2 Hz, H₂), 2.56 (1H, q, *J* = 5.8 Hz, H_{7a}), 2.29 (3H, s, H₈), 2.14 (1H, ddd, *J* = 13.0, 10.2, 6.5 Hz, H₃), 1.94 (1H, dt, *J* = 13.0, 6.2 Hz, H_{3'}), 1.74 – 1.62 (1H, m, H_{3a}), 1.50 – 1.42 (1H, m), 1.38 (1H, ddd, *J* = 14.2, 9.2, 4.5 Hz), 1.34 – 1.24 (1H, m), 1.24 – 1.13 (3H, m), 1.10 – 1.00 (1H, m), 0.95 – 0.81 (1H, m). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 171.1 (C, C₉), 71.4 (CH, C₂), 68.5 (CH, C_{7a}), 42.0 (CH₃, C₈), 37.0 (CH, C_{3a}), 33.3 (CH₂, C₃), 26.3, 24.3, 22.2, 21.2 (4CH₂, C₄₋₇). **T_{fus}**: 157-159°C. **IR**: 3056, 2954, 2927, 2889, 2849, 2255, 1623, 1372, 1019 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 206.1152 (théorique: 206.1151).

(±) **I-19**: 1-methyloctahydro-1*H*-indole¹⁶¹



C₉H₁₇N
M_w=139.24 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 18%

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (1H, td, *J* = 9.4, 4.1 Hz, H_{7a}), 2.33 – 2.16 (5H, m, H_{8,2}), 2.11 – 1.95 (1H, m, H_{3a}), 1.85 (1H, dddd, *J* = 12.4, 10.2, 8.2, 4.1 Hz, H₇), 1.77 – 1.15 (9H, m, H_{3-7'}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 65.2 (CH, C_{7a}), 55.1 (CH₂, C₂), 40.2 (CH₃, C₈), 38.0 (CH, C_{3a}), 29.7, 28.9, 25.1, 24.6, 20.9 (5CH₂, C₃₋₇).

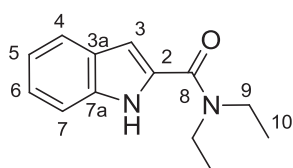
Procédure générale de synthèse de 2-indole carboxamide:

A une solution d'acide indole-2-carboxylique (1.6 g, 10 mmol) et de chlorure d'oxalyte (2.6 mL, 30 mmol) dans le DCM (40 mL), de la DMF (540 µL, 7 mmol) est additionnée au

¹⁶¹ R. Furstoss, R. Tadayoni, G. Esposito, J. Lacram, A. Heumakn et B. Waegell, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3569-3579.

goutte à goutte. Après avoir agité 1.5 heures à reflux, le milieu réactionnel est concentré, le résidu est repris dans le DCM (50 mL), puis l'amine (30 mmol) est ajoutée à 0°C au goutte à goutte. La solution est agitée 1.5 heures à TA, puis la phase organique est lavée 3 fois avec une solution de HCl 1N et de l'eau jusqu'à pH 7, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 70/30 EP/AcOEt ; dépôt solide) est réalisée.

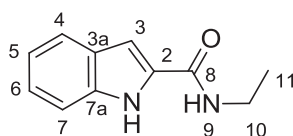
I-20: *N,N*-diethyl-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₆H₁₃N₂O
M_w=216.28 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 63%
R_f= 0.25 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-D₆, 50°C) δ 11.33 (1H, br s, H₁), 7.61 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₄), 7.44 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H₇), 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₅), 7.06 – 7.00 (1H, m, H₆), 6.76 (1H, s, H₃), 3.59 (4H, q, *J* = 7.0 Hz, H₉), 1.23 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, H₁₀). **RMN ¹³C:** (100 MHz, DMSO-D₆, 50°C) δ 162.0 (C, C₈), 135.5 (C, C_{7a}), 130.4, 127.0 (2C, C_{2,3a}), 122.8 (CH, C₅), 121.1 (CH, C₄), 119.4 (CH, C₆), 111.7 (CH, C₇), 102.5 (CH, C₃), 41.1 (2CH₂, C₉), 13.4 (2CH₃, C₁₀). **IR:** 3247, 3061, 2931, 1600, 1525, 1383, 737 cm⁻¹. **T_{fus}:** 163-164°C. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 239.1148 (théorique: 239.1155).

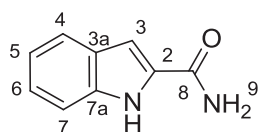
I-21: *N*-ethyl-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₁H₁₂N₂O
M_w=188.23 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 60%
R_f= 0.21 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (1H, br s, H₁ ou 9), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, H₇), 7.32 – 7.24 (1H, m, H₅), 7.20 – 7.08 (1H, m, H₆), 6.88 – 6.75 (1H, m, H₃), 6.12 (1H, br s, H₁ ou 9), 3.62 – 3.46 (2H, M, H₁₀), 1.29 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (C, C₈), 136.7 (C, C_{7a}), 131.0, 127.7 (2C, C_{2,3a}), 124.4 (CH, C₅), 121.9 (CH, C₄), 120.6 (CH, C₆), 112.3 (CH, C₇), 102.0 (CH, C₃), 34.8 (CH₂, C₁₀), 15.1 (CH₃, C₁₁). **T_{fus}:** 183-184°C.

I-22: 1*H*-indole-2-carboxamide¹⁶²



Aspect: solide marron

Rendement: 21%

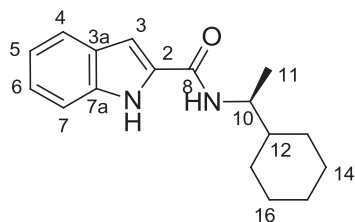
R_f= 0.04 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution d'acide indole-2-carboxylique (1.6 g, 10 mmol) dans l'Et₂O (20 mL), du chlorure de thionyle (2.9 mL, 40 mmol) solubilisé dans l'Et₂O (10 mL) est additionné au goutte à goutte à 0°C. Après 1h, la solution est agitée 20 heures à TA. Le milieu réactionnel est concentré, le résidu est repris dans l'Et₂O et concentré 2 fois, puis agité dans l'Et₂O (20 mL) et filtré sur célite. Le filtrat est ensuite additionné au goutte à goutte à une solution d'ammoniaque (13 mL, 30%_{w/w}) dans l'Et₂O (100 mL). Après 20 heures d'agitation à TA une solution de NaOH 1M est additionnée, le solide obtenu est filtré sur fritté, puis la phase organique est séparée, lavée 3 fois avec de l'eau jusqu'à pH neutre, séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une recristallisation dans l'EtOH est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.53 (1H, br s, H_{1 ou 9}), 7.96 (1H, br s, H_{1 ou 9}), 7.59 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H₄), 7.41 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H₇), 7.33 (1H, br s, H_{1 ou 9}), 7.17 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H₅), 7.11 (1H, s, H₃), 7.02 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H₆). **RMN ¹³C:** (100 MHz, DMSO-D₆) δ 162.8 (C, C₈), 136.5 (C, C_{7a}), 131.8, 127.1 (2C, C_{2,3a}), 123.2 (CH, C₅), 121.5 (CH, C₄), 119.6 (CH, C₆), 112.2 (CH, C₇), 103.1 (CH, C₃). **T_{fus}:** 232-235°C.

¹⁶² P. Csomos, L. Fodor, I. Mandity et G. Bernath, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4983-4989.

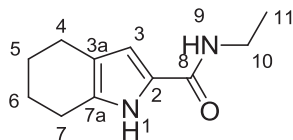
I-23: (S)-N-(1-cyclohexylethyl)-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₇H₂₂N₂O
M_w=270.37 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 37%
R_f= 0.38 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃/ MeOD 9/1) δ 7.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.35 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H₇), 7.23 – 7.12 (1H, m, H₅), 7.03 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H₆), 6.93 (1H, s, H₃), 3.96 (1H, quint, *J* = 6.6 Hz, H₈), 3.81 (2H, s, H_{1,9}), 1.83 – 1.47 (5H, M), 1.46 – 1.28 (1H, m, H₁₂), 1.27 – 0.83 (8H, M). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃/ MeOD 9/1) δ 161.6 (C, C₈), 136.5 (C, C_{7a}), 130.8, 127.4 (2C, C_{2,3a}), 124.1 (CH, C₅), 121.7 (CH, C₄), 120.2 (CH, C₆), 111.9 (CH, C₇), 102.9 (CH, C₃), 49.8 (CH, C₁₀), 43.1 (CH, C₁₂), 29.2, 29.1, 26.2, 26.1 (5CH₂, C₁₃₋₁₇), 17.6 (CH₃, C₁₁). **IR:** 3382, 3304, 3001, 2945, 2918, 2848, 1636, 1589, 1548, 1188 cm⁻¹. **T_{fus}:** 167-169°C. **HRMS:** (ESI [MH]⁺) 271.1809 (théorique: 271.1805). **[α_D]²⁰** (c=0.34, CHCl₃) 57.0°.

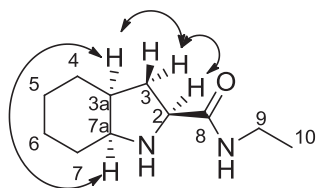
I-26: N-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₁H₁₆N₂O
M_w=192.26 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 52%
R_f= 0.90 (DCM/MeOH: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (1H, br s, H_{1 ou 9}), 6.34 (1H, br d, *J* = 2.4 Hz, H₃), 6.05 (1H, s, H_{1 ou 9}), 3.43 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, H₁₀), 2.59 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H₇), 2.48 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, H₄), 1.88 – 1.63 (4H, M, H_{5,6}), 1.20 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 161.5 (C, C₈), 131.7 (C, C_{7a}), 123.9, 118.9 (2C, C_{2,3a}), 107.6 (CH, C₃), 34.3 (CH₂, C₁₀), 23.7, 23.2, 22.9, 22.8 (4CH₂, C₄₋₇), 15.3 (CH₃, C₁₁). **IR:** 3256, 2926, 2852, 1676, 1545, 1246, 842 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MH]⁺) 193.1338 (théorique: 193.1335).

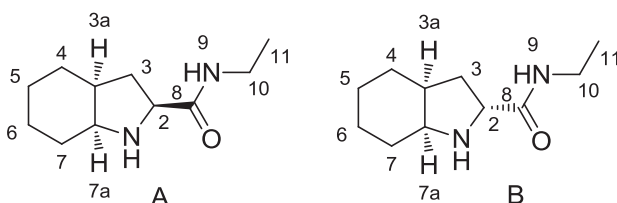
(±) **I-27**: (2*S**,3*aS**,7*aS**)-*N*-ethyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₁H₂₀N₂O
M_w=196.29 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 11%
R_f= 0.20 (DCM/MeOH: 90/10)

Fraction isolée pure. Détermination de la relation 2, 3*a*, 7*a* par NOESY et comparaison avec **I-29**. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, br s, H₁ ou 9), 3.92 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.6 Hz, H₂), 3.58 (1H, br s, H₁ ou 9), 3.41 – 3.16 (3H, M, H_{7a,10}), 2.35 (1H, ddd, *J* = 12.9, 10.3, 7.0 Hz, H₃), 2.15 – 1.98 (1H, m, H_{3a}), 1.79 (1H, dt, *J* = 12.9, 5.6 Hz, H_{3'}), 1.67 – 1.19 (8H, M, H₄₋₇), 1.14 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C, C₈), 58.9 (CH, C₂), 57.9 (CH, C_{7a}), 38.1 (CH, C_{3a}), 35.3 (CH₂, C₃), 34.1 (CH₂, C₁₀), 28.6, 27.2, 23.3, 22.0 (4CH₂, C₄₋₇), 14.9 (CH₃, C₁₁). **IR**: 3300, 3073, 2928, 2856, 1660, 1563, 1379, 1276, 1081 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 197.1650 (théorique: 197.1648).

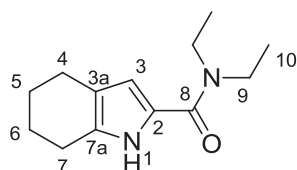
(±) **I-27**: (2*R**,3*aS**,7*aS**)-*N*-ethyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxamide (2*S**,3*aS**,7*aS**)-*N*-ethyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₁H₂₀N₂O
M_w=196.29 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 80%
R_f= 0.20 (DCM/MeOH: 90/10)

85/15 A/B. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (0.85H, Br s, H_{1A}), 3.84 (0.15H, dd, *J* = 9.1, 6.6 Hz, H_{2B}), 3.76 (0.85H, dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, H_{2A}), 3.42 – 3.16 (2.85H, M, H_{7aA,10A,10B}), 3.09 (0.15H, q, *J* = 5.0 Hz, H_{7aB}), 2.41 – 1.90 (3.15H, M, H_{3A,3aA,9A,1B,3B,3aB,9B}), 1.87 – 1.70 (1H, M, H_{3'A,3'B}), 1.67 – 1.05 (11H, M, H_{4-7A,4-7B,11A,11B}). **RMN ¹³C**: ((126 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C, C_{8A}), 175.3 (C, C_{8B}), 58.9 (CH, C_{2A}), 58.8 (CH, C_{2B}), 57.7 (CH, C_{7aA}), 57.4 (CH, C_{7aB}), 38.1 (CH, C_{3aA}), 38.0 (CH, C_{3aB}), 35.8 (CH₂, C_{3B}), 35.4 (CH₂, C_{3A}), 33.6 (CH₂, C_{10A}), 33.6 (CH₂, C_{10B}), 29.1, 27.8, 27.4, 26.3, 23.5, 23.1, 21.8, 21.2 (8CH₂, C_{4-7A,4-7B}), 14.9 (CH₃, C_{11B}), 14.8 (CH₃, C_{11A}). **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 197.1650 (théorique: 197.1648).

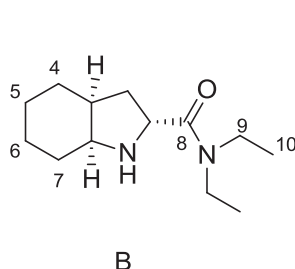
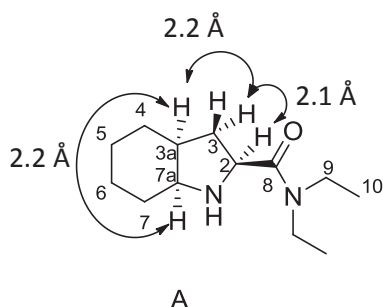
I-28: *N,N*-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₃H₂₀N₂O
M_w=220.31 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 73%
R_f= 0.53 (EP/AcOEt: 50/50)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (1H, br s, H₁), 6.30 (1H, br d, *J* = 2.1 Hz, H₃), 3.60 (4H, q, *J* = 7.0 Hz, H₉), 2.63 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H₇), 2.53 (2H, t, *J* = 5.7 Hz, H₄), 1.91 – 1.65 (4H, M, H_{5,6}), 1.27 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, H₁₀). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.8 (C, C₈), 131.0 (C, C_{7a}), 122.8, 118.9 (2C, C_{2,3a}), 110.8 (C, C₃), 42.1 (2CH₂, C₉), 23.8, 23.2, 22.9, 22.7 (4CH₂, C₄₋₇), 13.7 (2CH₃, C₁₀). **T_{fus}:** 106-109 °C. **IR:** 3250, 2974, 2923, 2850, 1579, 1463, 1263, 1144, 828 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 243.1465 (théorique: 243.1468).

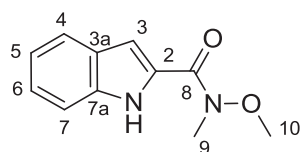
(±) **I-29:** (2*S**,3*aS**,7*aS**)-*N,N*-diethyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxamide et (2*R**,3*aS**,7*aS**)-*N,N*-diethyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₃H₂₄N₂O
M_w=224.34 g.mol⁻¹
Aspect: solide orangé
Rendement: 93%
R_f= 0.55 (DCM/MeOH: 85/15)

Mélange de deux diastéréoisomères 94/06 A/B. Détermination de la relation H₂, H_{3a}, H_{7a} par NOESY. Seul le proton 2 peut être décrit pour le dia A. **RMN ¹H:** (500 MHz, MeOD) δ 4.20 (0.06H, dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, H_{2B}), 4.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, H₂), 3.60 – 3.39 (2H, M, H₉), 3.39 – 3.26 (3H, M, H_{7a,9'}), 2.42 (1H, ddd, *J* = 12.7, 10.0, 7.0 Hz, H₃), 2.23 – 2.14 (1H, m, H_{3a}), 1.92 – 1.76 (2H, M, H₇), 1.62 – 1.46 (5H, M, H_{3',4',5',6}), 1.41 – 1.26 (2H, M, H_{4,5}), 1.22 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H₁₀), 1.14 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H_{10'}). **RMN ¹³C:** (125 MHz, MeOD) δ 172.9 (C, C₈), 59.6 (CH, C_{7a}), 58.1 (CH, C₂), 42.5 (CH₂, C₉), 41.6 (CH₂, C_{9'}), 39.5 (CH, C_{3a}), 37.3 (CH₂, C₃), 28.0 (CH₂, C₄), 27.1 (CH₂, C₇), 24.5 (CH₂, C₅), 22.3 (CH₂, C₆), 14.3 (CH₃, C₁₀), 13.0 (CH₃, C₁₀). **T_{fus}:** 152-154°C. **IR:** 3050, 2925, 2855, 1641, 1549, 1285, 1089, 732 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MH]⁺) 225.1961 (théorique: 225.1961).

I-32: *N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indole-2-carboxamide¹⁶³

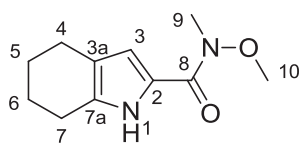


$C_{11}H_{12}N_2O_2$
 $M_w=204.23 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: solide blanc
Rendement: 79%
Rf= 0.28 (EP/AcOEt: 50/50)

A une solution d'acide indole-2-carboxylique (1.6 g, 10 mmol) et de chlorhydrate de *N,O*-dimethylhydroxyamine (1.0 g, 10 mmol) dans le DCM (40 mL) et sous atmosphère inerte (N_2), de la TEA (1.3 mL, 10 mmol) est additionnée. Après avoir agité 10 minutes, de la DCC (2 g, 10 mmol) est ajoutée. Puis après 3 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré, le résidu est repris dans l'acétone, puis concentré à nouveau. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice avec dépôt solide (éluant : 50/50 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (1H, br s, H_1), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 0.8 \text{ Hz}$, H_4), 7.35 – 7.27 (1H, m, H_7), 7.34 – 7.27 (1H, m, H_5), 7.24 (1H, s, H_3), 7.18 – 7.11 (1H, m, H_6), 3.86 (3H, s, H_{10}), 3.45 (3H, s, H_9). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8 (C, C_8), 136.3 (C, C_{7a}), 128.1, 127.8 (2C, $C_{2,3a}$), 124.6 (CH, C_5), 122.4 (CH, C_4), 120.2 (CH, C_6), 112.0 (CH, C_7), 108.0 (CH, C_3), 61.1 (CH₃, C_{10}), 33.2 (CH₃, C_9). **T_{fus}:** 147-149°C.

I-33: *N*-methoxy-*N*-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxamide

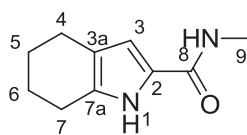


$C_{11}H_{16}N_2O_2$
 $M_w=208.26 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: solide blanc
Rendement: 56%
Rf= 0.76 (DCM/MeOH: 90/10)

RMN ^1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (1H, br s, H_1), 6.66 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, H_3), 3.77 (3H, s, H_{10}), 3.34 (3H, s, H_9), 2.63 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, H_7), 2.53 (2H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, H_4), 1.88 – 1.64 (4H, m, $H_{5,6}$). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.0 (C, C_8), 132.6 (C, C_{7a}), 121.3, 119.6 (2C, $C_{2,3a}$), 114.0 (CH, C_3), 61.0 (CH₃, C_{10}), 33.2 (CH₃, C_9), 23.7, 23.1, 22.9, 22.8 (4CH₂, C_{4-7}). **IR:** 3250, 2934, 2850, 1594, 1235, 1129, 958 cm^{-1} . **T_{fus}:** 146-148°C. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 231.1093 (théorique: 231.1104).

¹⁶³ M. Dekhane et R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6299-6306.

I-34: *N*-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxamide



C₁₀H₁₄N₂O
M_w=178.23 g.mol⁻¹

Aspect: solide blanc

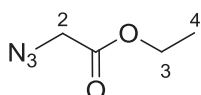
Rendement: 70%

R_f= 0.55 (DCM/MeOH: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, MeOD) δ 6.42 (1H, s, H₃), 2.82 (3H, s, H₉), 2.55 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, H₇), 2.44 (2H, t, *J* = 5.9 Hz, H₄), 1.84 – 1.64 (4H, m, H_{5,6}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, MeOD) δ 164.8 (C, C₈), 132.8 (C, C_{7a}), 124.6, 119.5 (2C, C_{2,3a}), 110.6 (CH, C₃), 26.2 (CH₃, C₉), 24.9, 24.3, 23.8, 23.6 (4CH₂, C₄₋₇). **IR:** 3356, 3165, 3086, 1574, 1497, 1248, 976 cm⁻¹. **T_{fus}:** 184-187°C. **HRMS:** (ESI [MH]⁺) 179.1182 (théorique: 179.1179).

I-36: ethyl 2-azidoacetate¹⁶⁴

A une solution de bromoacétate d'éthyle (9.0 g, 54 mmol) dans le méthanol (8 mL), une solution d'azoture de sodium (4.2 g, 65 mmol) dans l'eau (16 mL) est additionnée. Après 6 heures de chauffage à reflux la solution est extraite avec Et₂O. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite (produit volatil) pour obtenir le produit désiré (53 mmol, 10.3 g).



C₄H₇N₃O₂
M_w=129.11 g.mol⁻¹

Aspect: huile incolore

Rendement: 98%

R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H₃), 3.86 (2H, s, H₂), 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H₄).

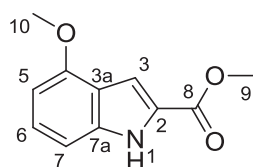
Procédure générale de synthèse d'indole par la réaction d'Hemetsberger:⁴⁸

A une solution d'aldéhyde (1eq) et de 2-azidoacétate d'éthyle (8eq) dans le méthanol anhydre à 0°C et sous courant d'azote, une solution de méthanoate de sodium (8eq) est ajoutée par cannulation. La solution est agitée pendant 4 heures à 0°C, puis une solution de NH₄Cl saturée est ajoutée, le solide jaune ainsi obtenu est filtré sur fritté et séché sur

¹⁶⁴ J. Li, J. Cao, J. Wei, X. Shi, L. Zhang, J. Feng et Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 229-233.

P₂O₅ une nuit. Le solide obtenu est ensuite solubilisé dans le xylène et porté à reflux pendant 6 heures. Le solvant est évaporé au trois quarts, puis la solution obtenue est filtrée. Une purification sur gel de silice est généralement nécessaire pour obtenir le produit désiré.

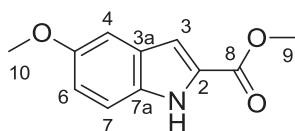
I-38: methyl 4-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₁H₁₁NO₃
M_w=205.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 46%
R_f= 0.22 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (1H, br s, H₁), 7.37 (1H, dd, *J* = 2.1, 0.8 Hz, H₃), 7.24 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.5 Hz, H₇), 6.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H₅), 3.96 (6H, m, H_{9,10}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (C, C₈), 154.7 (C, C₄), 138.5 (C, C_{7a}), 126.6 (CH, C₆), 125.9 (C, C₂), 119.1 (C, C_{3a}), 106.6 (CH, C₃), 105.0 (CH, C₇), 99.8 (CH, C₅), 55.4 (CH₃, C₉), 52.1 (CH₃, C₁₀). **T_{fus}:** 134-136°C.

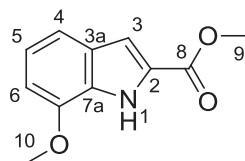
I-39: methyl 5-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₁H₁₁NO₃
M_w=205.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 46%
R_f= 0.16 (EP/Et₂O: 80/20))

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (1H, br s, H₁), 7.32 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H₇), 7.14 (1H, s, H₃), 7.08 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H₄), 7.00 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, H₆), 3.94 (3H, s, H₉), 3.85 (3H, s, H₁₀). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (C, C₈), 154.8 (C, C₅), 132.4, 127.9, 127.6 (3C, C_{2,3a,7a}), 117.2, 112.9, 108.5, 102.6 (4CH, C_{3,4,6,7}), 55.8 (CH₃, C₉), 52.1 (CH₃, C₁₀). **T_{fus}:** 170-172°C.

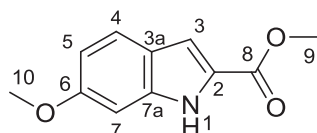
I-40: methyl 7-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₁H₁₁NO₃
M_w=205.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 30%
R_f= 0.22 (EP/Et₂O: 80/20)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (1H, br s, H₁), 7.28 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H₄), 7.20 (1H, s, H₃), 7.07 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, H₅), 6.72 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H₆), 3.96 (6H, M, H_{9,10}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (C, C₈), 146.6 (C, C₇), 128.7, 128.3, 127.0 (3C, C_{2,3a,7a}), 121.3, 114.9, 109.1, 104.3 (4CH, C_{4,5,3,6}), 55.5 (CH₃, C₉), 52.1 (CH₃, C₁₀). **T_{fus}**: 117-118°C.

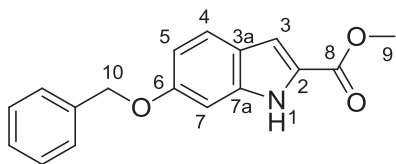
I-41: methyl 6-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₁H₁₁NO₃
M_w=205.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 63%
R_f= 0.13 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (1H, br s, H₁), 7.55 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H₄), 7.19 (1H, s, H₇), 6.84 (2H, M, H_{3,5}), 3.95 (3H, s, H₉), 3.83 (3H, s, H₁₀). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (C, C₈), 158.9 (C, C₆), 138.3 (C, C_{7a}), 126.0 (C, C₂), 123.4 (CH, C₄), 121.9 (C, C_{3a}), 112.4 (CH, C₅), 109.3 (CH, C₃), 93.9 (CH, C₇), 55.5 (CH₃, C₉), 51.9 (CH₃, C₁₀). **IR**: 3310, 2949, 1683, 1679, 1524, 1252, 1025, 734 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 228.0634 (théorique: 228.0631). **T_{fus}**: 118-119°C.

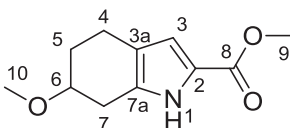
I-42: methyl 6-(benzyloxy)-1*H*-indole-2-carboxylate¹⁶⁵



C₁₇H₁₅NO₃
M_w=281.31 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune
Rendement: 75%
R_f= 0.25 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (1H, br s, H₁), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H_{aro}), 7.51 – 7.13 (7H, m, H_{aro}), 6.91 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H_{aro}), 5.12 (2H, s, H₁₀), 3.92 (3H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (C, C₈), 157.7 (C, C₆), 137.6, 136.6 (2C, C_{aro}), 128.3, 127.7, 127.1 (5CH, C_{aro}), 125.8 (C, C₂), 123.1 (CH, C₄), 121.7 (C, C_{3a}), 112.6 (CH, C₅), 108.9 (CH, C₃), 94.8 (CH, C₇), 70.0 (CH₂, C₁₀), 51.5 (CH₃, C₉). **T_{fus}:** 124-126°C.

I-43: methyl 6-methoxy-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₁H₁₅NO₃
M_w=209.24 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 66%
R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 40/60)

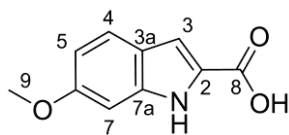
RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H₃), 3.81 (3H, s, H₉), 3.74 – 3.62 (1H, m, H₆), 3.41 (3H, s, H₁₀), 2.96 (1H, dd, *J* = 16.0, 5.2 Hz, H₇), 2.71 – 2.56 (2H, m, H_{7,5}), 2.56 – 2.42 (1H, m, H_{5'}), 2.12-1.94 (1H, m, H₄), 1.88 – 1.73 (1H, m, H_{4'}). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1 (C, C₈), 131.3, 121.2, 119.0 (3C, C_{2,3a,7a}), 114.1 (CH, C₃), 76.2 (CH, C₆), 56.3 (CH₃, C₉), 51.4 (CH₃, C₁₀), 29.3, 28.2 (2CH₂, C_{5,7}), 19.9 (CH₂, C₄). **IR:** 3300, 2927, 1674, 1471, 1292, 1222, 1090 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 232.0944 (théorique: 232.0944).

Procédure générale de saponification:⁴⁸

Le méthyl-1*H*-indole-carboxylate (1 eq) est dissous dans une solution de NaOH 2M et agité à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à 0°C, une solution d'HCl 10M est ajoutée jusqu'à pH 1. La solution est extraite avec de l'AcOEt, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice est généralement nécessaire.

¹⁶⁵ D. L. Boger, L. R. Cerbone et D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5163-5166.

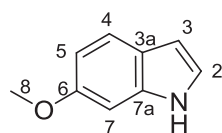
I-44: 6-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid



C₁₀H₉NO₃
M_w=191.18 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 99%
R_f=0.05 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H₄), 7.36 (1H, s, H₇), 6.95 – 6.84 (2H, m, H_{3,5}), 3.93 (3H, s, H₉), 2.74 (1H, s, H₁). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CDCl₃) δ 164.0 (C, C₈), 158.8 (C, C₆), 138.1 (C, C_{7a}), 126.1 (C, C₂), 123.3 (CH, C₄), 121.7 (C, C_{3a}), 112.2 (CH, C₅), 109.7 (CH, C₃), 93.7 (CH, C₇), 55.5 (CH₃, C₉). **T_{fus}:** 199-200 °C.

I-45: 6-methoxy-1*H*-indole

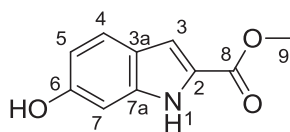


C₉H₉NO
M_w=147.17 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 93%
R_f= 0.15 (EP/AcOEt: 85/15)

A une solution de 6-methoxy-1*H*-indole-2-carboxylic acid **I-44** (1.45 g, 7.6 mmol) dans la quinoléine distillée (25 mL), de la poudre de cuivre (0.34 g, 5.3 mmol) est ajoutée. Puis le milieu est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à 0°C, une solution d'HCl 10M est ajoutée jusqu'à pH 4. La solution est extraite avec de l'AcOEt, puis les phases organiques sont lavées successivement avec une solution HCl 1M, une solution NaHCO₃ sat. et NaCl sat., puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 85/15 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, br s, H₁), 7.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H₄), 7.10 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H₂), 6.89 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H₇), 6.80 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, H₅), 6.48 (1H, s, H₃), 3.85 (3H, s, H₈). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C, C₆), 136.7 (C, C_{7a}), 123.2 (CH, C₂), 122.3 (C, C_{3a}), 121.3 (CH, C₄), 110.0 (CH, C₅), 102.5 (CH, C₃), 94.7 (CH, C₇), 55.8 (CH₃, C₈). **T_{fus}:** 91-92 °C.

I-46: methyl 6-hydroxy-1*H*-indole-2-carboxylate⁴⁸



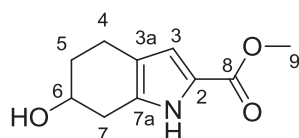
C₁₀H₉NO₃
M_w=191.18 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 99%
R_f= 0.34 (EP/AcOEt: 60/40)

A une solution de Pd/C (64 mg, 0.06 mmol, 10%_{w/w}) dans le méthanol (8mL), le methyl 6-(benzyloxy)-1*H*-indole-2-carboxylate **I-42** (160 mg, 0.57 mmol) dissous dans l'AcOEt (5mL) est ajouté. Le milieu est agité pendant 4 heures sous 1 bar d'hydrogène. Après filtration sur célite le filtrat est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 70/30 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-D-6) δ 11.47 (1H, br s, H_{OH}), 9.37 (1H, br s, H₁), 7.43 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, H₄), 7.03 (1H, s, H₃), 6.79 (1H, s, H₇), 6.62 (1H, d, *J* = 6.7 Hz, H₅), 3.82 (3H, s, H₉).

RMN ¹³C: (75 MHz, DMSO-D₆) δ 161.7 (C, C₈), 155.9 (C, C₆), 139.0 (C, C_{7a}), 125.3 (C, C₂), 122.8 (CH, C₄), 120.4 (C, C_{3a}), 112.1 (CH, C₅), 108.4 (CH, C₃), 96.3 (C, C₇), 51.5 (C, C₉). **T_{fus}:** 168-169°C.

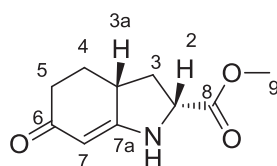
(±) **I-47:** methyl 6-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₀H₁₃NO₃
M_w=195.22 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 45%
R_f= 0.62 (DCM/MeOH: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, MeOD/ CDCl₃ 8/2) δ 6.60 (1H, s, H₃), 4.15 – 3.99 (1H, m, H₆), 3.77 (3H, s, H₉), 2.92 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.8 Hz, H₇), 2.71 – 2.44 (3H, m, H_{4,7'}), 2.00 – 1.85 (1H, m, H₅), 1.83 – 1.67 (1H, m, H_{5'}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, MeOD/ CDCl₃ 8/2) δ 163.1 (C, C₈), 132.7 (C, C_{7a}), 121.5, 119.0 (2C, C_{2,3a}), 115.0 (CH, C₃), 67.8 (CH, C₆), 51.4 (CH₃, C₉), 32.4 (2CH₂, C_{5,7}), 20.6 (CH₂, C₄). **T_{fus}:** 146-148°C. **IR:** 3370, 3297, 2948, 2925, 2850, 1675, 1500, 1462, 1220, 1201, 1038 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 218.0786 (théorique: 218.0788).

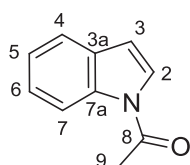
(±) **I-48**: (2*R**,3*aR**)-methyl 6-oxo-2,3,3*a*,4,5,6-hexahydro-1*H*-indole-2-carboxylate



C₁₀H₁₃NO₃
M_w=195.22 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 28%
R_f= 0.48 (DCM/MeOH: 90/10)

Relation H₂ H_{3a} déterminée par NOESY. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.13 (1H, br s, H₁), 5.24 (1H, s, H₇), 4.43 (1H, dd, *J* = 10.4, 6.5 Hz, H₂), 3.78 (3H, s, H₉), 3.03 – 2.85 (1H, m, H_{3a}), 2.60 (1H, dt, *J* = 12.3, 6.5 Hz, H₃), 2.47 – 2.25 (2H, M, H_{4,5}), 2.23 – 2.09 (1H, m, H_{4'}), 1.83 – 1.58 (2H, M, H_{3',5'}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 197.2 (C, C₆), 171.7, 171.0 (2C, C_{7a,8}), 94.9 (CH, C₇), 60.0 (CH₃, C₂), 52.8 (CH, C₉), 40.7 (CH, C_{3a}), 36.1 (CH₂, C₅), 34.3 (CH₂, C₃), 27.9 (CH₂, C₄). **IR**: 3294, 3158, 3032, 2918, 2850, 1730, 1619, 1542, 1199 cm⁻¹. **T_{fus}**: 146-148°C. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 196.0968 (théorique: 196.0968).

I-49: 1-(1*H*-indol-1-yl)ethanone¹⁶⁶



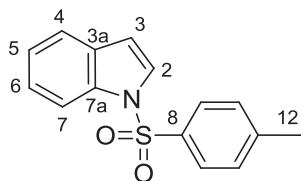
C₁₀H₉NO
M_w=159.18 g.mol⁻¹
Aspect: huile rose
Rendement: 60%
R_f= 0.28 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de 1*H*-indole (116 mg, 1 mmol) dans le THF (2 mL), une suspension de NaH (43 mg, 1.1 mmol, 60%_{w/w}) dans le THF (2 mL) est ajoutée à 0°C. Après avoir agité le milieu 10 minutes à 0°C, le chlorure d'acétyle est additionné à TA. Après 3 heures, la solution est concentrée sous pression réduite, reprise dans le DCM, lavée avec de l'eau jusqu'à pH 7, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H_{aro}), 7.57 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H_{aro}), 7.46 – 7.32 (2H, M, H_{aro}), 7.28 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H_{aro}), 6.64 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H₃), 2.62 (3H, s, H₉). **RMN ¹³C**: (125 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (C, C₈), 135.7, 130.5 (2C), 125.3, 123.7, 120.9, 116.6, 109.2 (5CH), 24.0 (CH₃, C₉).

¹⁶⁶ O. Ottoni, R. Cruz et R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915-13928.

I-50: N-tosyl-1H-indole¹⁶⁷



C₁₅H₁₃NO₂S
M_w=271.33 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 93%
R_f= 0.45 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de 1H-indole (586 mg, 5 mmol) dans le toluène (5 mL), du Bu₄NHSO₄ (120 mg, 0.3 mmol), puis une solution de KOH (6 mL, 50%_{w/w}) et une solution de TsCl (1.2 g, 6.2 mmol) dans le toluène (10 mL) sont ajoutés. Après avoir agité vigoureusement pendant 3 heures, la phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant: 80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

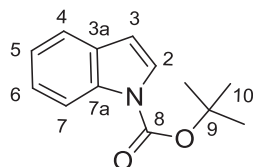
RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, H_{aro}), 7.84 – 7.70 (2H, M, H_{aro}), 7.59 – 7.48 (2H, M, H_{aro}), 7.34 – 7.15 (6H, M, H_{aro}), 6.65 (1H, dd, *J* = 3.7, 0.7 Hz, H₃), 2.33 (3H, s, H₁₂). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.0, 135.4, 134.9, 130.8 (4C), 129.9, 126.9 (4CH), 126.4, 124.6, 123.4, 121.5, 113.6, 109.1 (6CH), 21.6 (CH₃, C₁₂). **T_{fus}:** 82-83°C.

Procédure générale de protection d'indole par le groupement Boc

A une solution de 1H-indole correspondant (2 mmol, 1eq) dans le THF (5 mL), de la DMAP (3 mmol, 1.5 eq) et du Boc₂O (4 mmol, 2 eq) sont additionnés. Après avoir agité 2 heures, le milieu réactionnel est concentré, le résidu est repris dans le DCM, puis la phase organique est lavée avec une solution de HCl 1M et de l'eau jusqu'à pH 7, séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant: 70/30 EP/AcOEt) est réalisée.

¹⁶⁷ M. Arisawa, Y. Terada, K. Takahashi, M. Nakagawa et A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4255-4261.

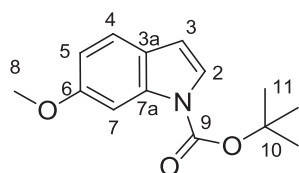
I-51: *tert*-butyl 1H-indole-1-carboxylate¹⁶⁷



C₁₃H₁₅NO₂
M_w=217.26 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 96%
R_f= 0.62 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (1H, br d, *J* = 8.1 Hz, H₇), 7.62 – 7.53 (2H, M, H_{2,4}), 7.35 – 7.15 (2H, M, H_{5,6}), 6.57 (1H, dd, *J* = 3.7, 0.7 Hz, H₃), 1.68 (9H, s, H₁₀). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 149.9 (C, C₈), 130.7 (C, C_{7a}), 126.0, 124.3, 122.7, 121.0 (4CH, C_{2,4-6}), 116.7 (C, C_{3a}), 115.2 (CH, C₇), 107.4 (CH, C₃), 83.7 (C, C₉), 28.3 (CH₃, C₁₀).

I-52: *tert*-butyl 6-methoxy-1H-indole-1-carboxylate¹⁶⁸

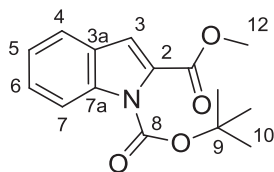


C₁₄H₁₇NO₃
M_w=247.12 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 91%
R_f= 0.89 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (1H, br s, H₇), 7.47 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H₂), 7.42 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H₅), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, H₄), 6.49 (1H, d, *J* = 3.7 Hz, H₃), 3.88 (3H, s, H₈), 1.67 (9H, s, H₁₁). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.7 (C, C₆), 151.0 (C, C₉), 149.8 (C, C_{7a}), 124.5 (CH, C₇), 124.2 (C, C_{3a}), 121.3 (CH, C₄), 112.1 (CH, C₅), 107.1 (CH, C₃), 99.3 (CH, C₇), 83.3 (C, C₁₀), 55.5 (CH₃, C₈), 28.1 (3CH₃, C₁₁).

¹⁶⁸ J. Zhou, M. Ye, X. Sun et Y. Tang, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6877-6881.

I-53: 1-*tert*-butyl 2-methyl 1H-indole-1,2-dicarboxylate¹⁶⁹



C₁₅H₁₇NO₄
M_w=275.12 g.mol⁻¹

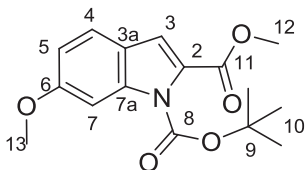
Aspect: huile jaune

Rendement: 95%

R_f= 0.89 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, H₄), 7.60 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₇), 7.42 (1H, ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, H₅), 7.31 – 7.23 (1H, m, H₆), 7.10 (1H, d, *J* = 0.6 Hz, H₃), 3.92 (3H, s, H₁₁), 1.63 (9H, s, H₁₀). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (C, C₁₁), 149.2 (C, C₈), 137.9 (C, C_{7a}), 130.4, 127.5 (2C, C_{2,3a}), 126.8 (CH, C₅), 123.3 (CH, C₄), 122.2 (CH, C₆), 114.8, 114.6 (2CH, C_{3,7}), 84.5 (C, C₉), 52.3 (CH₃, C₁₂), 27.8 (3CH₃, C₁₀). **T_{fus}:** 66-67°C.

I-54: 1-*tert*-butyl 2-methyl 6-methoxy-1H-indole-1,2-dicarboxylate



C₁₆H₁₉NO₅
M_w=305.33 g.mol⁻¹

Aspect: huile incolore

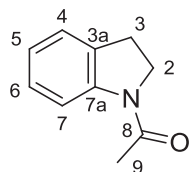
Rendement: 96%

R_f= 0.78 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H₇), 7.44 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H₄), 7.06 (1H, d, *J* = 0.6 Hz, H₃), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, H₅), 3.88 (6H, m, H_{12,13}), 1.61 (9H, s, H₁₀). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (C, C₆), 159.9 (C, C₁₁), 149.6 (C, C₈), 139.6 (C, C_{7a}), 129.1 (C, C₂), 122.9 (CH, C₄), 121.1 (C, C_{3a}), 115.9 (CH, C₅), 113.6 (CH, C₃), 98.1 (CH, C₇), 84.5 (C, C₉), 55.6 (CH₃, C₁₃), 52.2 (CH₃, C₁₂), 27.8 (3CH₃, C₁₀). **IR:** 3057, 2982, 2952, 2938, 1733, 1618, 1491, 1439, 1069, 1029, 845, 737 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 328.1157 (théorique: 328.1155).

¹⁶⁹ S. Coulton, T. L. Gilchrist et G. Keith, *Tetrahedron* **1997**, 53, 791-798.

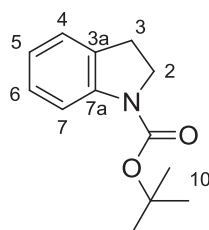
I-55: 1-(indolin-1-yl)ethanone¹⁷⁰



C₁₀H₁₁NO
M_w=161.20 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 72%
R_f= 0.90 (DCM/MeOH: 85/15)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H_{aro}), 7.21 – 7.15 (2H, M, H_{aro}), 7.01 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_{aro}), 4.04 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3.19 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H₃), 2.21 (3H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (C, C₈), 142.9 (C, C_{7a}), 131.3 (C, C_{3a}), 127.6, 124.7, 123.8, 117.1 (4CH, C₄₋₇), 48.9 (CH₂, C₂), 28.1 (CH₂, C₃), 24.2 (CH₃, C₉). **T_{fus}:** 70-72°C.

I-56: *tert*-butyl indoline-1-carboxylate¹⁷¹



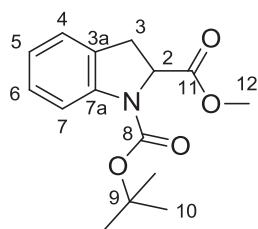
C₁₃H₁₇NO₂
M_w=219.28 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 99%
R_f= 0.57 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, br s, H₇), 7.22 – 7.09 (2H, M, H_{aro}), 6.92 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_{aro}), 3.97 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3.09 (2H, t, *J* = 8.5 Hz, H₃), 1.57 (9H, s, H₁₀).

¹⁷⁰ M. D. Ganton et M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4777-4779.

¹⁷¹ A. Padwa, M. A. Brodney, B. Liu, K. Satake et T. Wu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3595-3607.

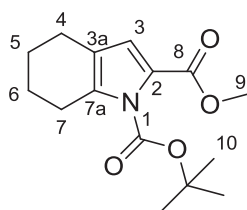
(±) **I-57**: 1-*tert*-butyl 2-methyl indoline-1,2-dicarboxylate¹⁷²



C₁₅H₁₉NO₄
M_w=277.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 47%
R_f= 0.53 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, br s, H₇), 7.20 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_{5 ou 6}), 7.11 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H₄), 6.95 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_{5 ou 6}), 4.88 (1H, br s, H₂), 3.76 (3H, s, H₁₂), 3.51 (1H, dd, *J* = 16.6, 11.3 Hz, H₃), 3.11 (1H, dd, *J* = 16.6, 4.3 Hz, H_{3'}), 1.50 (9H, br s, H₁₀). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (C, C₁₁), 151.7 (C, C₈), 142.6 (C, C_{7a}), 128.9 (C, C_{3a}), 128.0, 124.5, 122.7, 114.7 (4CH, C₄₋₇), 81.4 (C, C₉), 60.5 (CH, C₂), 52.4 (CH₃, C₁₂), 32.8 (CH₂, C₃), 28.4 (3CH₃, C₁₀).

I-58: 1-*tert*-butyl 2-methyl 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole-1,2-dicarboxylate¹⁷³



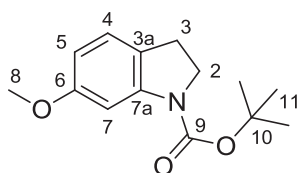
C₁₅H₂₁NO₄
M_w=279.33 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 8%
R_f= 0.45 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (1H, s, H₃), 3.81 (3H, s, H₉), 2.60 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, H₇), 2.50 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H₄), 1.89 – 1.67 (4H, M, H_{5,6}), 1.25 (9H, s, H₁₀).

¹⁷² C. D. Gilmore, K. M. Allan et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558-1559.

¹⁷³ R. Kuwano, M. Kashiwabara, M. Ohsumi et H. Kusano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 808-809.

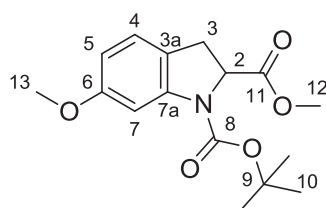
I-59: *tert*-butyl 6-methoxyindoline-1-carboxylate



C₁₄H₁₉NO₃
M_w=249.31 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 31%
R_f= 0.60 (EP/AcOEt: 70/30)

Mélange de rotamères **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (0.5H, br s, H₇), 7.28 – 7.06 (0.5H, br s, H₇), 7.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H₄), 6.47 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, H₅), 4.10 – 3.87 (2H, m, H₂), 3.79 (3H, s, H₈), 3.00 (2H, t, *J* = 8.7 Hz, H₃), 1.69 – 1.44 (9H, m, H₁₁). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (C, C₉), 152.9 (C, C₆), 144.6 (C, C_{7a}), 125.2 (CH, C₄), 124.0, 122.9 (1C, C_{3a}), 109.0, 107.5 (1CH, C₅), 101.6, 101.0 (1CH, C₇), 81.8, 80.8 (1C, C₁₀), 56.8, 55.9 (1CH₃, C₈), 48.2, 47.4 (1CH₂, C₂), 32.4, 30.3 – 29.9 (1CH₂, C₃), 29.1 – 25.3 (3CH₃, C₁₁). **IR:** 3005, 2975, 2932, 2836, 1697, 1612, 1499, 1388, 1367, 1162, 852, 763 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 272,1258 (théorique: 272.1257).

I-61: 1-*tert*-butyl 2-methyl 6-methoxyindoline-1,2-dicarboxylate



C₁₆H₂₁NO₅
M_w=307.34 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 63%
R_f= 0.50 (EP/AcOEt: 70/30)

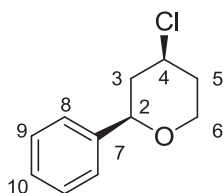
Mélange de rotamères **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (1H, br s, H₇), 6.97 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H₄), 6.50 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, H₅), 4.87 (1H, br s, H₂), 3.85 – 3.71 (6H, M, H_{12,13}), 3.43 (1H, dd, *J* = 15.9, 11.7 Hz, H₃), 3.03 (1H, dd, *J* = 15.9, 4.4 Hz, H_{3'}), 1.79 – 1.33 (9H, m, H₁₀). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (C, C₁₁), 160.1 (C, C₈), 151.7 (C, C₆), 143.9 (C, C_{7a}), 124.7 (CH, C₄), 119.7 (C, C_{3a}), 109.3 (CH, C₅), 100.6 (CH, C₇), 81.5 (C, C₉), 61.4 (CH, C₂), 55.7 (CH₃, C₁₃), 52.4 (CH₃, C₁₂), 32.1 (CH₂, C₃), 28.4 (3CH₃, C₁₀). **IR:** 3002, 2976, 2935, 2867, 1734, 1702, 1609, 1498, 1255, 1151, 1019, 912, 850, 763 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 330.1303 (théorique: 330.1312).

II Réaction de Prins et aza-Prins

Procédure générale de la réaction de Prins:

Le TMSCl (1,5 mmol) est ajouté à un mélange d'aldéhyde (1 mmol) et d'alcool (1,1 mmol) dans un réactival. La solution est ensuite agitée 2 heures à TA puis purifiée sur gel de silice.

(±) **II-1**: *cis*-4-chloro-2-phenyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴

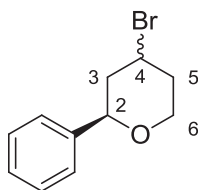


C₁₁H₁₃ClO
M_w=196.67 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 83%
R_f= 0.42 (EP/AcOEt: 90/10)

La relation entre les protons 2 et 4 a été déterminée par comparaison avec la littérature et analyse des constantes de couplage. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.15 (5H, M, H_{aro}), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.4, 2.1 Hz, H_{2ax}), 4.16 – 3.99 (2H, M, H_{6eq, 4ax}), 3.51 (1H, td, *J* = 12.2, 2.1 Hz, H_{6ax}), 2.34 – 2.24 (1H, m, H_{3eq}), 2.13 – 2.03 (1H, m, H_{5eq}), 1.99 – 1.72 (2H, M, H_{3ax, 5ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C, C₇), 128.4, 127.7, 125.7 (5CH, C_{8,9,10}), 79.1 (CH, C₂), 67.1 (CH₂, C₆), 55.6 (CH, C₄), 44.5 (CH₂, C₃), 36.7 (CH₂, C₅). **IR**: 3064, 3032, 2960, 2928 2851, 1453, 1249 1082, 758, 699, 565cm⁻¹.

¹⁷⁴ P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.

(±) II-2: 4-bromo-2-phenyltetrahydro-2H-pyran¹⁷⁴

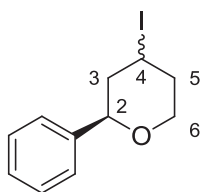


C₁₁H₁₃BrO
M_w=241.12 g.mol⁻¹
Aspect: huile orangée
Rendement: 85%
R_f=0.42 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure générale de la réaction de Prins: 20 minutes au lieu de 2h en présence de TMSBr.

Cis/ trans 85/15. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 – 7.19 (5H, m, H_{aro}), 4.93 (0.15H, dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, H_{2ax trans}), 4.81 (0.15H, tt, *J* = 3.3, 3.0 Hz, H_{4eq trans}), 4.44 – 4.24 (1.7H, M, H_{2ax, 4ax cis}), 4.23 – 4.11 (1H, M, H_{6eq cis, 6ax trans}), 4.04 (0.15H, dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, H_{6eq trans}), 3.60 (0.85H, td, *J* = 11.7, 2.7 Hz, H_{6ax cis}), 2.56 – 2.47 (0.85H, m, H_{5eq cis}), 2.33 – 1.92 (3.15H, M, H_{3,5ax cis, 3,5 trans}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 141.9, 141.3 (2C, C_{aro cis trans}), 128.6, 128.5, 128.0, 127.8, 126.0, 125.9 (10CH, C_{aro cis trans}), 80.2 (CH, C_{2 cis}), 74.4 (CH, C_{2 trans}), 68.3 (CH₂, C_{6 cis}), 63.5 (CH₂, C_{6 trans}), 50.3 (CH, C_{4 trans}), 46.6 (CH, C_{4 cis}), 45.6, 41.8, 37.7, 34.0 (4CH₂, C_{3,5 cis trans}). **IR:** 3031, 3060, 2960, 2923, 2851, 1603, 1452, 1249, 1081, 849, 757, 699, 555 cm⁻¹.

(±) **II-3:** 4-iodo-2-phenyltetrahydro-2*H*-pyran

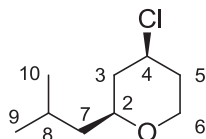


C₁₁H₁₃IO
M_w=288.12 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 70%
R_f= 0.68 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure générale de la réaction de Prins 20 minutes en présence de TMSI.

70/30 *cis/trans*. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.19 (5H, M, H_{aro} *cis trans*), 4.91 – 4.97 (0.3H, m, H_{4eq} *trans*), 4.85 (0.3H, dd, *J* = 10.5, 2.0 Hz, H_{2ax} *trans*), 4.51 – 4.27 (1.4H, M, H_{2ax,4ax} *cis*), 4.14 – 3.96 (1.3H, M, H_{6eq} *cis, 6 trans*), 3.69 – 3.50 (0.7H, m, H_{6ax} *cis*), 2.63 – 2.51 (0.7H, m, H_{3eq} *cis*), 2.41 – 2.16 (2.3H, M, H_{3ax,5eq} *cis, 3,5eq trans*), 2.01 – 1.82 (1H, M, H_{5eq} *cis trans*). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.8, 141.2 (2C, C_{aro} *cis trans*), 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 126.0, 125.8 (10CH, C_{aro} *cis trans*), 81.3 (CH, C₂ *cis*), 75.7 (CH, C₂ *trans*), 69.5 (CH₂, C₆ *cis*), 64.8 (CH₂, C₆ *trans*), 47.6, 42.8, 39.6, 35.2 (4CH₂, C_{3,5} *cis trans*), 30.7, 22.2 (2CH, C₄ *cis trans*). **IR:** 3062, 2955, 2848 1602, 1452, 1247, 1079, 756 cm⁻¹. **HRMS:** (CI [M]⁺) 288.0002 (théorique: 288.0006).

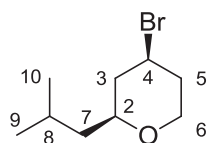
(±) **II-4:** *cis*-4-chloro-2-isobutyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴



C₉H₁₇ClO
M_w=176,68 g.mol⁻¹
Aspect:huile jaune
Rendement: 93%
R_f= 0.56 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 – 3.93 (2H, M, H_{4ax,6eq}), 3.46 – 3.24 (2H, M, H_{2ax,6ax}), 2.18 – 1.97 (2H, M, H_{3eq,5eq}), 1.93 – 1.69 (2H, M, H_{3ax,5ax}), 1.67 – 1.41 (2H, M, H_{7,8}), 1.19 (1H, ddd, *J* = 13.8, 8.3, 4.5 Hz, H₇), 0.91 (3H, d, *J* = 2.9 Hz, H₉), 0.88 (3H, d, *J* = 2.7 Hz, H₁₀). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 75.5 (CH, C₂), 66.9 (CH₂, C₆), 55.9 (CH, C₄), 45.1, 43.3, 37.2 (3CH₂, C_{3,5,7}), 24.2, 23.2, 22.2 (2CH₃ 1CH, C_{8,9,10}). **IR:** 2958, 2869, 2850, 1467, 1368, 1256 1172, 1153, 1084, 765, 591 cm⁻¹.

(±) **II-5**: *cis*-4-bromo-2-isobutyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴

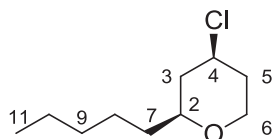


C₉H₁₇BrO
M_w=221.13 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 50%
R_f= 0.67 (EP/AcOEt: 90/10)

Procédure générale de la réaction de Prins: 20 minutes au lieu de 2h en présence de TMSBr.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (1H, tt, *J* = 12.0, 4.5 Hz, H_{4ax}), 3.97 (1H, ddd, *J* = 11.8, 4.8, 1.6 Hz, H_{6eq}), 3.48 – 3.24 (2H, M, H_{2ax,6ax}), 2.29 – 2.11 (2H, M, H_{5eq,3eq}), 2.02 (1H, qd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, H_{5ax}), 1.86 – 1.63 (2H, M, H_{3ax,8}), 1.49 (1H, ddd, *J* = 14.1, 8.3, 5.9 Hz, H_{7'}), 1.31 – 1.09 (1H, ddd, *J* = 14.1, 8.3, 5.9, H_{7''}), 0.90 (4H, d, *J* = 2.9 Hz, H₉), 0.88 (3H, d, *J* = 2.9 Hz, H₁₀). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 76.6 (CH, C₂), 68.0 (CH₂, C₆), 47.2 (CH, C₄), 45.2, 44.3, 38.1 (3CH₂, C_{3,5,7}), 24.4, 23.3, 22.4 (CH 2CH₃, C_{8,9,10}). **IR**: 2958, 2923, 2846, 2869, 1468, 1446, 1259, 1172, 1151, 1082, 721, 573 cm⁻¹.

(±) **II-6**: *cis*-4-chloro-2-pentyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁵

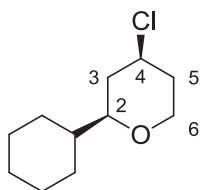


C₁₀H₁₉ClO
M_w=190.71 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 76%
R_f= 0.56 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.05 – 3.87 (2H, M, H_{4ax,6eq}), 3.36 (1H, td, *J* = 12.3, 2.1 Hz, H_{6ax}), 3.22 (1H, m, H_{2ax}), 2.16 – 1.97 (2H, M, H_{3eq,5eq}), 1.82 (1H, qd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, H_{5ax}), 1.61 – 1.15 (9H, M, H_{3ax,7-10}), 0.86 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 77.4 (CH, C₂), 67.1 (CH₂, C₆), 56.1 (CH, C₄), 43.0, 37.3, 36.0, 31.9, 25.1, 22.7 (6CH₂, C_{3,5,7-10}), 14.1 (CH₃, C₁₁). **IR**: 2957, 2931, 2856, 1461, 1327, 1251, 1149, 1086, 764, 583 cm⁻¹.

¹⁷⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. K. Gupta et S. K. Biswas, *Synthesis* **2004**, 2711-2715.

(±) **II-7**: *cis*-4-chloro-2-cyclohexyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴



C₁₁H₁₉ClO

M_w=202.72 g.mol⁻¹

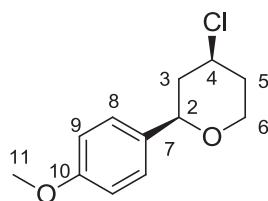
Aspect: huile incolore

Rendement: 90%

R_f= 0.86 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 – 3.89 (2H, M, H_{6eq,4ax}), 3.34 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{6ax}), 3.05 – 2.90 (1H, m, H_{2ax}), 2.18 – 2.07 (1H, m, H_{3eq}), 2.07 – 1.99 (1H, m, H_{5eq}), 1.91 – 1.47 (7H, M, H_{ch,5ax,3ax}), 1.43 – 1.30 (1H, M, H_{ch}), 1.28 – 1.07 (3H, M, H_{ch}), 1.06 – 0.87 (2H, M, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 81.7 (CH, C₂), 67.2 (CH₂, C₆), 56.7 (CH, C₄), 42.9 (CH, C_{ch}), 40.0, 37.4 (2CH₂, C_{3,5}), 28.9, 28.6, 26.6, 26.2, 26.2 (5CH₂, C_{ch}). **IR**: 2928, 2852, 1449, 1252, 1088, 760 cm⁻¹.

(±) **II-8**: *cis*-4-chloro-2-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴



C₁₂H₁₅ClO₂

M_w=226.70 g.mol⁻¹

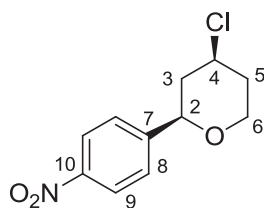
Aspect: solide jaune

Rendement: 71%

R_f= 0.26 (EP/AcOEt:90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H₈), 6.88 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H₉), 4.28 (1H, dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, H_{2ax}), 4.23 – 4.06 (2H, M, H_{4ax,6eq}), 3.80 (3H, s, H₁₁), 3.59 (1H, td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, H_{6ax}), 2.39 – 2.29 (1H, m, H_{3eq}), 2.25 – 2.11 (1H, m, H_{5eq}), 2.06 – 1.82 (2H, M, H_{3ax,5ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C, C₁₀), 133.5 (C, C₇), 127.3 (2CH, C₈), 113.9 (2CH, C₉), 79.0 (CH, C₂), 67.4 (CH₂, C₆), 55.9, 55.3 (CH CH₃, C_{4,11}), 44.6 (CH₂, C₃), 36.9 (CH₂, C₅). **IR**: 3030, 2959, 2838, 1515, 1248, 1080, 1030, 829 cm⁻¹.

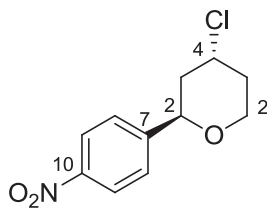
(±) **II-9a**: *cis*-4-chloro-2-(4-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁴



C₁₁H₁₂ClNO₃
M_w=241.67 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune pâle
Rendement: 64%
R_f= 0.18 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H₉), 7.48 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H₈), 4.43 (1H, dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, H_{2ax}), 4.24 – 4.09 (2H, m, H_{4ax,6eq}), 3.59 (1H, td, *J* = 12.6, 2.2 Hz, H_{6ax}), 2.43 – 2.34 (1H, m, H_{3eq}), 2.21 – 2.11 (1H, m, H_{5eq}), 1.95 (1H, qd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, H_{5ax}), 1.75 (1H, dt, *J* = 12.6, 11.6 Hz, H_{3ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 148.6, 147.3 (2C, C_{7,10}), 126.4, 123.6 (4CH, C_{8,9}), 78.0 (CH, C₂), 67.3 (CH₂, C₆), 55.1 (CH, C₄), 44.5 (CH₂, C₃), 36.6 (CH₂, C₅). **T_{fus}**: 81-83 °C. **IR**: 3104, 3066, 2962, 2923, 2852, 1601, 1518, 1346, 1246 1082, 851, 752, 697, 561 cm⁻¹.

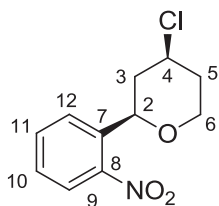
(±) **II-9b**: *trans*-4-chloro-2-(4-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



C₁₁H₁₂ClNO₃
M_w=241.67 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune pâle
Rendement: 20%
R_f= 0.18 (EP/AcOEt:90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H₉), 7.51 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H₈), 4.98 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, H_{2ax}), 4.69 – 4.63 (1H, m, H_{4eq}), 4.15 (1H, td, *J* = 11.8, 1.8 Hz, H_{6ax}), 4.03 (1H, dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, H_{6eq}), 2.29 – 2.07 (2H, m, H_{3eq,5eq}), 2.04 – 1.83 (2H, m, H_{3ax,5ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 149.5, 147.4 (2C, C_{7,10}), 126.6, 123.7 (4CH, C_{8,9}), 72.8 (CH, C₂), 62.8 (CH₂, C₆), 55.9 (CH, C₄), 41.5 (CH₂, C₃), 33.2 (CH₂, C₅). **IR**: 3071, 3030, 2963, 2929, 2854, 1607, 1519, 1347, 1251, 1084, 852, 752, 698, 562 cm⁻¹. **T_{fus}**: 77-78 °C. **HRMS**: (Cl M⁺) 241.0500 (théorique: 241.0500).

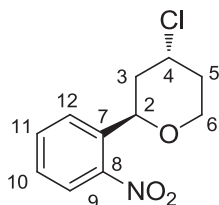
(±) **II-10a**: *cis*-4-chloro-2-(2-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



C₁₁H₁₂ClNO₃
M_w=241.67 g.mol⁻¹
Aspect: solide orangé
Rendement: 60%
R_f= 0.35 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₉), 7.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₁₂), 7.65 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁₁), 7.43 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁₀), 4.92 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.5 Hz, H_{2ax}), 4.29 – 4.11 (2H, m, H_{4ax, 6eq}), 3.60 (1H, td, *J* = 12.4, 2.0 Hz, H_{6ax}), 2.69 – 2.60 (1H, m, H_{3eq}), 2.22 – 2.15 (1H, m, H_{5eq}), 1.99 (1H, qd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, H_{5ax}), 1.75 (1H, q, *J* = 11.5 Hz, H_{3ax}).
RMN ¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 136.9 (2C, C_{7,8}), 133.8, 128.5, 128.2, 124.5 (4CH, C₉₋₁₂), 75.0 (CH, C₂), 67.5 (CH₂, C₆), 55.2 (CH, C₄), 44.1 (CH₂, C₃), 36.9 (CH₂, C₅). **IR:** 3111, 3077, 2964, 2923, 2855, 1611, 1526, 1347, 1249, 1081, 863, 745, 565 cm⁻¹. **T_{fus}:** 74-75 °C.
HRMS: (ESI [MNa]⁺) 264.0391 (théorique: 264.0398).

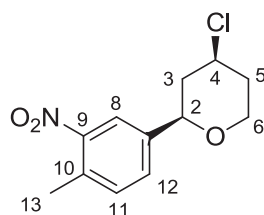
(±) **II-10b**: *trans*-4-chloro-2-(2-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



C₁₁H₁₂ClNO₃
M_w=241.67 g.mol⁻¹
Aspect: solide orangé
Rendement: 20%
R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H₉), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₁₂), 7.62 (1H, td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, H₁₁), 7.41 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁₀), 5.43 (1H, dd, *J* = 10.7, 1.8 Hz, H_{2ax}), 4.65 (1H, tt, *J* = 3.2, 3.0 Hz, H_{4eq}), 4.14 (1H, td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, H_{6ax}), 3.99 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, H_{6eq}), 2.40 (1H, ddd, *J* = 14.2, 3.0, 1.8 Hz, H_{3eq}), 2.21 (1H, m, H_{5eq}), 2.01 – 1.82 (2H, m, H_{3ax, 5ax}). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.7, 137.4 (2C, C_{7,8}), 133.5, 128.3, 128.2, 124.3 (4CH, C₉₋₁₂), 70.0 (CH, C₂), 63.1 (CH₂, C₆), 55.8 (CH, C₄), 40.6 (CH₂, C₃), 33.4 (2CH₂, C₅). **IR:** 3099, 3060, 2961, 2917, 2866, 1611, 1525, 1355, 1244, 1070, 860, 743, 573 cm⁻¹. **T_{fus}:** 82-84 °C. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 264.0391 (théorique: 264.0398).

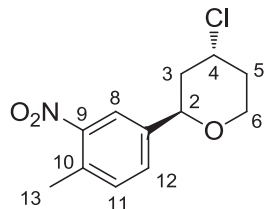
(±) **II-11a**: *cis*-4-chloro-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



C₁₂H₁₄ClNO₃
M_w=255.70 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 71%
R_f= 0.52 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H₈), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H₁₂), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H₁₁), 4.39 (1H, dd, *J* = 11.5, 1.8 Hz, H_{2ax}), 4.28 – 4.06 (2H, M, H_{4ax,6eq}), 3.60 (1H, td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, H_{6ax}), 2.59 (3H, s, H₁₃), 2.47 – 2.32 (1H, m, H_{3eq}), 2.24 – 2.09 (1H, m, H_{5eq}), 2.07 – 1.94 (1H, m, H_{5ax}), 1.83 (1H, dt, *J* = 12.0, 11.5 Hz, H_{3ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 140.8, 132.8 (3C, C_{7,9,10}), 132.9, 130.2, 121.9 (3CH, C_{8,11,12}), 77.6 (CH, C₂), 67.3 (CH₂, C₆), 55.2 (CH, C₄), 44.3 (CH₂, C₃), 36.6 (CH₂, C₅), 20.1 (CH₃, C₁₀). **IR**: 3071, 2964, 2932, 2855, 1531, 1347, 1251, 1085, 840, 760, 579 cm⁻¹. **T_{fus}**: 77-78 °C. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 278.0547 (théorique: 278.0554).

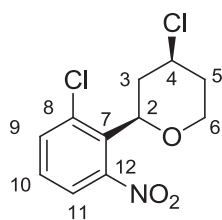
(±) **II-11b**: *trans*-4-chloro-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



C₁₂H₁₄ClNO₃
M_w=255.70 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 7%
R_f= 0.58 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H₈), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H₁₂), 7.32 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H₁₁), 4.92 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, H_{2ax}), 4.66 (1H, tt, *J* = 3.6, 2.9 Hz, H_{4eq}), 4.15 (1H, td, *J* = 11.9, 2.2 Hz, H_{6ax}), 4.02 (1H, dt, *J* = 11.9, 4.8 Hz, H_{6eq}), 2.58 (3H, s, H₁₃), 2.28 – 2.09 (2H, M, H_{3eq,5eq}), 2.08 – 1.84 (2H, M, H_{3ax,5ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 141.7, 132.8 (3C, C_{7,9,10}), 132.9, 130.4, 122.2 (3CH, C_{8,11,12}), 72.4 (CH, C₂), 62.9 (CH₂, C₆), 56.0 (CH, C₄), 41.3 (CH₂, C₃), 33.3 (CH₂, C₅), 20.3 (CH₃, C₁₀). **IR**: 3073, 2961, 2867, 1531, 1347, 1266, 1074, 836, 757, 579 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 278.0550 (théorique: 278.0554).

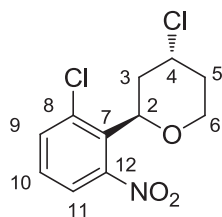
(±) **II-12a**: *cis*-4-chloro-2-(2-chloro-6-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



$C_{11}H_{11}Cl_2NO_3$
 $M_w = 276.12 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect: solide blanc
 Rendement: 48%
 $R_f = 0.51$ (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ^1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$, H_{11}), 7.43 – 7.30 (2H, M, $H_{9,10}$), 4.85 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0 \text{ Hz}$, H_{2ax}), 4.19 – 4.03 (2H, M, $H_{4ax,6eq}$), 3.49 (1H, td, $J = 12.1, 2.4 \text{ Hz}$, H_{6ax}), 2.53 – 2.29 (2H, M, $H_{3eq,5eq}$), 2.14 – 1.86 (2H, M, $H_{3ax,5ax}$). **RMN ^{13}C** : (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.2, 133.3 (2C, C_{aro}), 132.4 (CH, C_{aro}), 131.2 (C, C_{aro}), 129.2, 122.7 (2CH, C_{aro}), 75.9 (CH, C_2), 67.6 (CH_2 , C_6), 54.9 (CH, C_4), 39.8 (CH_2 , C_3), 36.0 (CH_2 , C_5). **IR**: 3090, 2962, 2929, 2852, 1540, 1371, 1251, 1084, 799, 757, 568 cm^{-1} . **T_{fus}**: 97-99°C. **HRMS**: (ESI $[MNa]^+$) 298.0004 (théorique: 298.0008).

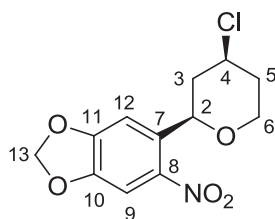
(±) **II-12b**: *trans*-4-chloro-2-(2-chloro-6-nitrophenyl)tetrahydro-2*H*-pyran



$C_{11}H_{11}Cl_2NO_3$
 $M_w = 276.12 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect: huile blanche
 Rendement: 40%
 $R_f = 0.56$ (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ^1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9 \text{ Hz}$, H_{11}), 7.35 (2H, M, $H_{9,10}$), 5.44 (1H, dd, $J = 11.3, 2.3 \text{ Hz}$, H_{2ax}), 4.67 (1H, m, H_{4eq}), 4.06 (1H, td, $J = 12.0, 1.9 \text{ Hz}$, H_{6ax}), 3.91 (1H, dd, $J = 12.0, 4.7 \text{ Hz}$, H_{6eq}), 2.58 (1H, ddd, $J = 14.4, 11.3, 3.1 \text{ Hz}$, H_{3ax}), 2.25 – 2.11 (2H, M, $H_{3eq,5ax}$), 1.86 – 1.75 (1H, m, H_{5eq}). **RMN ^{13}C** : (100 MHz, $CDCl_3$) δ 151.4, 133.5 (2C, C_{aro}), 132.3 (CH, C_{aro}), 132.2 (C, C_{aro}), 128.9, 122.6 (2CH, C_{aro}), 71.1 (CH, C_2), 62.9 (CH_2 , C_6), 56.1 (CH, C_4), 36.8 (CH_2 , C_3), 32.7 (CH_2 , C_5). **IR**: 3086, 2967, 2870, 1541, 1372, 1245, 1071, 798, 759, 731, 569 cm^{-1} . **HRMS**: (ESI $[MH]^+$) 276.0189 (théorique: 276.0189).

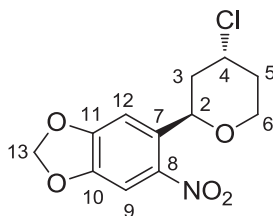
(±) **II-13a**: *cis*-5-(4-chlorotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxole



$C_{12}H_{12}ClNO_5$
 $M_w=285.68 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect: solide orangé
 Rendement: 64%
 R_f= 0.22 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, s, H₉), 7.21 (1H, s, H₁₂), 6.10 (2H, s, H₁₃), 4.93 (1H, dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, H_{2ax}), 4.30 – 4.03 (2H, m, H_{4ax, 6eq}), 3.57 (1H, td, *J* = 12.3, 2.2 Hz, H_{6ax}), 2.60 (1H, ddt, *J* = 12.3, 4.0, 1.8 Hz, H_{3eq}), 2.24 – 2.14 (1H, m, H_{5eq}), 1.96 (1H, qd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, H_{5ax}), 1.65 (1H, dt, *J* = 12.3, 10.8 Hz, H_{3ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 147.3, 141.3, 134.8 (4C, C_{7, 8, 10, 11}), 107.0, 105.2 (2CH, C_{9, 12}), 103.1 (CH₂, C₁₃), 75.3 (CH, C₂), 67.4 (CH₂, C₆), 55.1 (CH, C₄), 44.1 (CH₂, C₃), 36.9 (CH₂, C₅). **IR**: 3071, 2961, 2922, 2852, 1618, 1521, 1505, 1484, 1337, 1260, 1037, 761, 583 cm⁻¹. **T_{fus}**: 124-125°C. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 286.0480 (théorique: 286.0477).

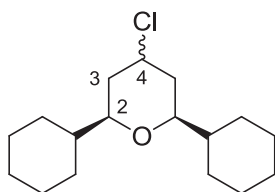
(±) **II-13b**: *trans*-5-(4-chlorotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxole



$C_{12}H_{12}ClNO_5$
 $M_w=285.68 \text{ g.mol}^{-1}$
 Aspect: pâte orangé
 Rendement: 21%
 R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, s, H₉), 7.22 (1H, s, H₁₂), 6.09 (2H, s, H₁₃), 5.47 (1H, dd, *J* = 10.7, 1.3 Hz, H_{2ax}), 4.68 – 4.57 (1H, m, H_{4eq}), 4.22 – 4.05 (1H, td, *J* = 11.8, 2.2 Hz, H_{6ax}), 3.99 (1H, dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, H_{6eq}), 2.44 – 2.35 (1H, m, H_{3eq}), 2.27 – 2.11 (1H, m, H_{5eq}), 1.92 – 1.78 (2H, m, H_{5ax, 3ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 147.1, 137.8, 135.4 (4C, C_{7, 8, 10, 11}), 107.1, 105.2 (CH, C_{9, 12}), 103.0 (CH₂, C₁₃), 70.2 (CH, C₂), 63.1 (CH₂, C₆), 55.8 (CH, C₄), 40.6 (CH₂, C₃), 33.5 (CH₂, C₅). **IR**: 3067, 2963, 2925, 2853, 1618, 1521, 1505, 1484, 1337, 1260, 1037, 761, 583 cm⁻¹. **HRMS**: (CI M⁺) 285.0399 (théorique: 285.0399).

(±) **II-14**: 4-chloro-2,6-dicyclohexyltetrahydro-2H-pyran¹⁷⁶



C₁₇H₂₉ClO

M_w=284.86 g.mol⁻¹

Aspect: solide pateux blanc

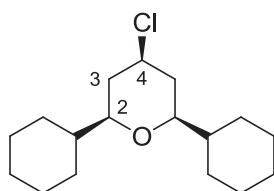
Rendement: 87%

R_f= 0.67 (EP/AcOEt: 90/10)

Cis/ trans 80/20

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.65 – 4.61 (0.2H, m, H_{4eq trans}), 3.99 (0.8H, tt, *J* = 11.8, 4.5 Hz, H_{4ax cis}), 3.47 (0.4H, dd, *J* = 10.2, 8.1, 1.2 Hz, H_{2ax trans}), 2.93 (1.6H, ddd, *J* = 11.1, 6.9, 1.3 Hz, H_{2ax cis}), 2.14 (1.6H, dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, H_{3eq cis}), 2.05 – 1.87 (2.4H, M, H_{3ax cis}, 3 *trans*), 1.86 – 0.78 (22H, M, H_{ch cis trans}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 81.2 (2CH, C_{2cis}), 75.9 (2CH, C_{2trans}), 57.8 (2CH, C_{4cis trans}), 42.9 (4CH, C_{ch cis trans}), 40.1 (2CH₂, C_{3cis}), 36.9 (2CH₂, C_{3trans}), 29.2, 29.0, 26.7, 26.2 (20CH₂, C_{ch cis trans}). **IR**: 2924, 2852, 1449, 1361, 1265, 1069, 840, 804, 763 cm⁻¹.

(±) **II-14a**: *cis*-4-chloro-2,6-dicyclohexyltetrahydro-2H-pyran¹⁷⁶



C₁₇H₂₉ClO

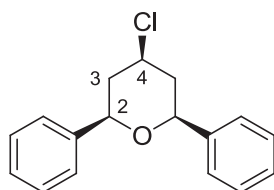
M_w=284.86 g.mol⁻¹

Aspect: solide blanc

R_f= 0.67 (EP/AcOEt:90/10)

Fraction isolée pure. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (1H, tt, *J* = 11.9, 4.5 Hz, H_{4ax}), 2.94 (2H, ddd, *J* = 11.1, 7.0, 1.4 Hz, H_{2ax}), 2.14 (2H, dt, *J* = 12.4, 4.5, H_{3eq}), 1.95 (2H, d, *J* = 12.4 Hz, H_{3ax}), 1.86 – 0.78 (22H, M, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 81.1 (2CH, C₂), 57.7 (CH, C₄), 43.0 (CH, C_{ch}), 40.1 (2CH₂, C₃), 29.2, 28.9, 26.7, 26.3, 26.1 (10CH₂, C_{ch}). **IR**: 2924, 2852, 1450, 1358, 1262, 1069, 845, 763 cm⁻¹. **T_{fus}**: 72-73°C.

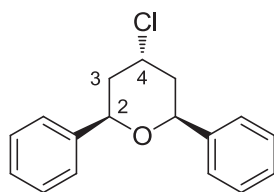
(±) **II-15a**: *cis*-(2*R**,4*S**,6*S**)-4-chloro-2,6-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran¹⁷⁶



C₁₇H₁₇ClO
M_w=272.77 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 72%
R_f=0.25 (EP/AcOEt: 95/5)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.27 (10H, M, H_{aro}), 4.59 (2H, dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz, H_{2ax}), 4.34 (1H, tt, *J* = 11.8, 4.4 Hz, H_{4ax}), 2.48 (2H, ddd, *J* = 10.4, 4.4, 1.7 Hz, H_{3eq}), 1.95 (2H, ddd, *J* = 11.8, 11.4, 10.4 Hz, H_{3ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (2C, C_{aro}), 128.6, 127.9, 125.9 (10CH, C_{aro}), 79.0 (2CH, C₂), 55.8 (CH, C₄), 44.4 (2CH₂, C₃). **IR**: 3041, 2949, 2858, 1496, 1455, 1082, 1069, 759, 700 cm⁻¹. **T_{fus}**: 101-103 °C.

(±) **II-15b**: *trans*-4-chloro-2,6-diphenyltetrahydro-2*H*-pyran



C₁₇H₁₇ClO
M_w=272.77 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 9%
R_f=0.33 (EP/AcOEt: 95/5)

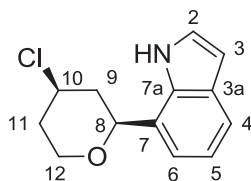
RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (4H, d, *J* = 7.6 Hz, H_{aro}), 7.34 (4H, t, *J* = 7.6 Hz, H_{aro}), 7.29 – 7.22 (2H, m, H_{aro}), 5.12 (2H, d, *J* = 11.1 Hz, H_{2ax}), 4.84 – 4.62 (1H, m, H_{4eq}), 2.24 – 2.16 (2H, m, H_{3eq}), 2.07 (2H, ddd, *J* = 14.4, 11.1, 3.1 Hz, H_{3ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (2C, C_{aro}), 128.5, 127.7, 126.0 (10CH, C_{aro}), 74.1 (2CH, C₂), 57.0 (CH, C₄), 41.2 (2CH₂, C₃). **IR**: 3064, 2955, 2919, 2851, 1495, 1453, 1266, 1060, 755, 697 cm⁻¹. **T_{fus}**: 58-60°C.

Procédure générale de la réaction séquentielle Prins-Bartoli:

Le TMSCl (1,5 mmol) est ajouté à un mélange d'aldéhyde (1 mmol) et d'alcool (1,1 mmol). La solution est ensuite agitée 2 heures à TA puis le mélange obtenu est solubilisé dans le THF (7 mL) et l'organomagnésien (5 mmol) est additionné à -40°C. Après consommation du produit intermédiaire, une solution de NH₄Cl sat. est ajoutée au milieu, puis la solution est extraite avec de l'Et₂O. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Une purification sur gel de silice est réalisée pour donner le produit désiré.

¹⁷⁶ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, N. Niranjana et A. R. Prasad, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1779-1783.

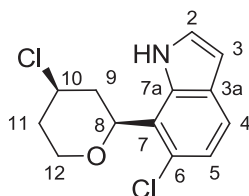
(±) **II-19a**: 7-(4-chlorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indole



C₁₃H₁₄ClNO
M_w = 235.71 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune pâle
Rendement: 25%
R_f = 0.13 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (1H, br s, H₁), 7.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₄), 7.23 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H₂), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, H₅), 6.94 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H₆), 6.56 (1H, dd, *J* = 2.9, 2.2 Hz, H₃), 4.73 (1H, dd, *J* = 11.4, 2.1 Hz, H_{8ax}), 4.35 – 4.14 (2H, m, H_{10ax,12eq}), 3.67 (1H, td, *J* = 12.2, 2.2 Hz, H_{12ax}), 2.54 – 2.45 (1H, m, H_{9eq}), 2.30 – 1.98 (3H, m, H_{11,9ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 133.4, 129.1 (2C, C_{3a,7a}), 124.4 (CH, C₂), 123.9 (C, C₇), 120.3, 119.5, 118.6 (3CH, C_{4,5,6}), 102.4 (CH, C₃), 80.3 (CH, C₈), 67.6 (CH₂, C₁₂), 55.4 (CH, C₁₀), 43.7, 37.2 (2CH₂, C_{9,11}). **IR**: 3449, 3055, 2961, 2918, 2852, 1436, 1338, 1250, 1139, 1077, 795, 732 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 236.0837 (théorique: 236.0837).

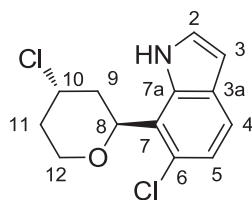
(±) **II-20a**: *cis*-6-chloro-7-(4-chlorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indole



C₁₃H₁₃Cl₂NO
M_w = 270.15 g.mol⁻¹
Aspect: huile orangée
Rendement: 9%
R_f = 0.42 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, Acetone-d₆) δ 7.37 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.19 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H₂), 6.91 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₅), 6.36 (1H, dd, *J* = 3.0, 2.2 Hz, H₃), 5.05 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.2 Hz, H_{8ax}), 4.40 – 4.29 (1H, m, H_{10ax}), 4.16 (2H, ddd, *J* = 12.0, 4.8, 1.8 Hz, H_{12eq}), 3.65 (2H, td, *J* = 12.0, 2.4 Hz, H_{12ax}), 2.37 – 2.28 (1H, m, H_{9eq}), 2.16 – 1.80 (3H, m, H_{9ax,11}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, Acetone) δ 134.8, 129.3 (2C, C_{aro}), 126.8 (CH, C_{aro}), 123.9, 122.9 (2C, C_{aro}), 121.6, 121.2 (2CH, C_{aro}), 102.3 (CH, C₃), 78.3 (CH, C₈), 68.2 (CH₂, C₁₂), 56.2 (CH, C₁₀), 42.5, 37.7 (2CH₂, C_{9,11}). **IR**: 3455, 2956, 2923, 2854, 1602, 1540, 1443, 1132, 1079, 805, 730 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 270.0046 (théorique: 270.0047).

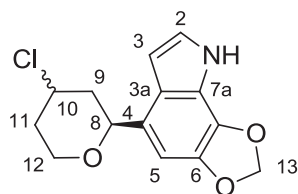
(±)-**II-20b**: *trans*-6-chloro-7-(4-chlorotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indole



C₁₃H₁₃Cl₂NO
M_w = 270.15 g.mol⁻¹
Aspect: huile orangée
Rendement: 26%
R_f = 0.28 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, Acetone-d₆) δ 10.40 (1H, br s, H₁), 7.47 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.28 (1H, t, *J* = 2.9 Hz, H₂), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₅), 6.46 (1H, dd, *J* = 2.9, 2.2 Hz, H₃), 5.61 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.6 Hz, H_{8ax}), 4.86 – 4.83 (1H, m, H_{10eq}), 4.14 (2H, M, H₁₂), 2.54 – 2.41 (1H, m, H_{11ax}), 2.34 – 1.85 (3H, M, H_{9,11eq}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, Acetone) δ 135.0, 129.0 (2C, C_{aro}), 126.5 (CH, C_{aro}), 123.8, 123.3 (2C, C_{aro}), 121.3, 121.1 (2CH, C_{aro}), 102.1 (CH, C₃), 73.3 (CH, C₈), 63.6 (CH₂, C₁₂), 57.7 (CH, C₁₀), 38.8, 33.9 (2CH₂, C_{9,11}). **IR**: 3448, 2962, 2922, 2868, 1601, 1539, 1435, 1132, 1069, 920, 806, 731 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 270.0450 (théorique: 270.0447).

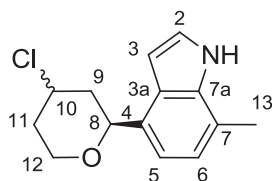
(±) **II-21**: 5-(4-chlorotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-8*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]indole



C₁₄H₁₄ClNO₃
M_w = 279.72 g.mol⁻¹
Aspect: huile orangée
Rendement: 22%
R_f = 0.20 (EP/AcOEt: 80/20)

Cis/trans 60/40. **RMN ¹H**: (300 MHz, Acetone-D₆) δ 10.13 (1H, br s, H₁), 7.29 – 7.20 (1H, M, H_{aro}), 6.77 – 6.66 (1H, M, H_{aro}), 6.35 – 6.27 (1H, M, H_{aro}), 5.93 (2H, s, H_{13 cis trans}), 5.11 (0.4H, d, *J* = 11.0 Hz, H_{8ax trans}), 4.80 – 4.70 (1H, M, H_{8ax cis,10eq trans}), 4.39 – 4.26 (0.6H, m, H_{10ax cis}), 4.17 – 3.88 (1.4 H, M, H_{12eq cis,12 trans}), 3.64 (0.6H, td, *J* = 12.1, 2.1 Hz, H_{12ax cis}), 2.45 – 1.75 (4H, M, H_{9,11 cis trans}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, Acetone) δ 140.3x2, 138.4 x2, 133.1, 132.6 (6C, C_{aro}), 127.2x2 (CH, C_{aro}), 118.3x2, 114.9, 114.8 (4C, C_{aro}), 102.4, 102.2 (2CH, C_{aro}), 101.4 (2CH₂, C_{13 cis trans}), 97.2, 97.1, (2CH, C_{aro}), 78.7, 73.6 (2CH, C_{8 cis trans}), 67.9, 63.3 (2CH₂, C_{12 cis trans}), 57.9, 56.8 (2CH, C_{10 cis trans}), 44.5, 40.3, 37.8, 34.1 (4CH₂, C_{9,11 cis trans}). **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 280.0739 (théorique: 280.0735).

(±) **II-22**: 4-(4-chlorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-7-methyl-1H-indole



C₁₄H₁₆ClNO

M_w=249.74 g.mol⁻¹

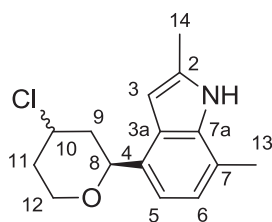
Aspect: huile jaune

Rendement: 30%

R_f= 0.29 (EP/AcOEt: 80/20)

Mélange *cis/trans* 80/20. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, br s, H₁ *cis trans*), 7.22 (1H, s, H₂ *cis trans*), 7.12 – 6.95 (2H, M, H_{5,6} *cis trans*), 6.68 (1H, M, H₃ *cis trans*), 5.36 – 5.26 (0.2H, m, H_{8ax} *trans*), 4.71 (1H, M, H_{10eq} *trans*, 8ax *cis*), 4.45 – 4.17 (1.8H, M, H_{10ax,12eq} *cis* 12ax *trans*), 4.07 (0.2H, dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, H_{12eq} *trans*), 3.68 (0.8H, t, *J* = 12.1 Hz, H_{12ax} *cis*), 2.48 (3.8H, M, H_{9eq,13} *cis*, 13 *trans*), 2.39 – 1.80 (3.2H, M, H_{9ax,11} *cis*, 9,11 *trans*). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 135.6, 131.5, 130.8 (4C, C_{3a,7a} *cis trans*), 124.9 (C, C₇ *trans*), 124.8 (C, C₇ *cis*), 124.0, 123.9 (2CH, C₂ *cis trans*), 122.5, 122.5, 116.9, 116.6 (4CH, C_{5,6} *cis trans*), 120.1, 119.8 (2C, C₄ *cis trans*), 101.4 (2CH, C₃ *cis trans*), 78.7 (CH, C₈ *cis*), 72.9 (CH, C₈ *trans*), 67.6 (CH₂, C₁₂ *cis*), 63.0 (CH₂, C₁₂ *trans*), 57.1 (CH, C₁₀ *trans*), 56.3 (CH, C₁₀ *cis*), 43.8, 40.6, 37.2, 33.8 (4CH₂, C_{9,11} *cis trans*), 16.6 (2CH₃, C₁₃ *cis trans*). **IR**: 3417, 3014, 2960, 2927, 2854, 1505, 1446, 1344, 1075, 733 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 250.0991 (théorique: 250.0993).

(±) **II-23**: 4-(4-chlorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2,7-dimethyl-1H-indole



C₁₅H₁₈ClNO

M_w=263.76 g.mol⁻¹

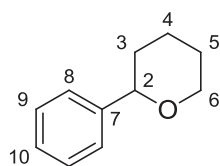
Aspect: pâte jaune pâle

Rendement: 24%

R_f= 0.45 (EP/AcOEt: 80/20)

Mélange *cis/trans* 70/30. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, br s, H₁ *cis trans*), 7.05 – 6.84 (2H, M, H_{5,6} *cis trans*), 6.32 (1H, M, H₃ *cis trans*), 5.22 (0.3H, dd, *J* = 10.1, 2.9 Hz, H_{8ax trans}), 4.71 (0.3H, t, *J* = 2.9 Hz, H_{10eq trans}), 4.63 (0.7H, dd, *J* = 11.3, 1.8 Hz, H_{8ax cis}), 4.31 – 4.13 (1.7H, M, H_{10ax, 12eq cis, 12ax trans}), 4.05 (0.3H, dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, H_{12eq trans}), 3.66 (0.7H, td, *J* = 12.1, 2.2 Hz, H_{12ax cis}), 2.55 – 2.37 (6.7 H, M, H_{9eq cis, 13,14 cis trans}), 2.37 – 1.75 (3.3H, M, H_{9ax, 11 cis, 9,11 trans}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.8, 134.9x2, 130.6, 129.8 (6C, C_{2,3a,7a cis trans}), 125.9 (2C, C_{7 cis trans}), 121.7 (2CH, C_{5 ou 6 cis trans}), 119.3, 119.0 (2C, C_{4 cis trans}), 116.8, 116.5 (2CH, C_{5 ou 6 cis trans}), 99.5 (2C, C_{3 cis trans}), 79.0 (2CH, C_{8 cis}), 73.0 (2CH, C₈), 67.6 (CH₂, C_{12cis}), 63.1 (CH₂, C_{12 trans}), 57.2, 56.4 (CH, C_{10 cis trans}), 43.6, 40.4, 37.3, 33.8 (4CH₂, C_{9,11 cis trans}), 22.8, 16.7, 14.3, 13.9 (4CH₃, C_{13,14 cis trans}). **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 264.1150 (théorique: 264.1150).

(±) **II-24**: 2-phenyltetrahydro-2H-pyran¹⁷⁴

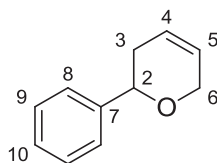


C₁₁H₁₄O
M_w=162.23 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 60%
R_f= 0.43 (EP/AcOEt: 90/10)

TMSCl (100 µL) est ajouté à un mélange de benzaldéhyde (53 mg, 0.5 mmol) et d'alcool (43 µL, 0.5 mmol). La solution est ensuite agitée 2 heures à TA puis le mélange obtenu est diluée dans le toluène (4 mL). De l'AIBN (16 mg, 0.1 mmol) et du Bu₃SnH (290 µL, 1.0 mmol) sont ajoutés à TA. Après 5 heures d'agitation à reflux, le solvant est évaporé sous pression réduite et une purification sur gel de silice (EP/AcOEt: 95/5) est réalisée pour donner le produit désiré.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.15 (5H, M, H_{aro}), 4.34 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, H_{2ax}), 4.20 – 4.11 (1H, m, H_{6eq}), 3.63 (1H, td, *J* = 11.4, 2.5 Hz, H_{6ax}), 1.99 – 1.93 (1H, m, H_{3eq}), 1.88 – 1.80 (1H, m, H_{5eq}), 1.76 – 1.54 (4H, M, H_{3ax, 4, 5ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C, C₇), 128.4, 127.4, 126.0 (5CH, C_{aro}), 80.3 (CH, C₂), 69.2 (CH₂, C₆), 34.2, 26.0, 24.2 (3CH₂, C_{3,4,5}). **IR**: 3062, 3029, 2935, 2847, 1452, 1090, 750, 698 cm⁻¹.

(±) **II-25**: 2-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyran¹⁷⁷



C₁₁H₁₂O
M_w=160.21 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 64%
R_f= 0.46 (EP/AcOEt: 90/10)

TMSBr (100 μ L, 0.75 mmol) est ajouté à un mélange de benzaldéhyde (53 mg, 0.5 mmol) et d'alcool (43 μ L, 0.5 mmol). La solution est ensuite agitée 30 minutes à TA puis le DMF (1 mL), KI (42.0 mg, 0.25 mmol) et K₂CO₃ (172.0 mg, 1.25 mmol) sont ajoutés à TA. Après 4 heures d'agitation à reflux de l'eau est additionnée, puis la phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification sur gel de silice (EP/AcOEt: 95/5) est réalisée pour donner le produit désiré.

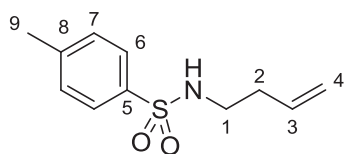
RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.24 (5H, M, H_{aro}), 5.99 – 5.88 (1H, m, H_{5 ou 4}), 5.86 – 5.78 (1H, m, H_{4 ou 5}), 4.56 (1H, dd, J = 10.3, 3.7 Hz, H₂), 4.38 (2H, dd, J = 4.1, 2.2 Hz, H₆), 2.46 – 2.20 (2H, m, H₃). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C, C₁₀), 128.5, 127.6, 126.5, 126.0, 124.6 (7CH, C_{4,5,aro}), 75.8 (CH, C₂), 66.7 (CH₂, C₆), 33.0 (CH₂, C₃). **IR**: 3062, 3034, 2936, 2830, 1599, 1495, 1453, 1388, 1180 1089, 700 cm⁻¹.

Procédure générale de la réaction d'addition de sulfonamide

A une solution de sulfonamide (10 mmol) dans l'acétone (100 mL), K₂CO₃ (12 mmol) et l'alcène bromé sont additionnés sous atmosphère inerte (N₂). Après avoir agité à reflux le temps nécessaire (suivi par CCM), le milieu réactionnel est concentré, le résidu est repris dans Et₂O et H₂O. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et₂O, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice est réalisée.

¹⁷⁷ G. C. Fu et R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5426 – 5427.

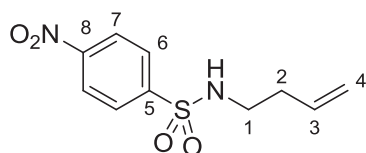
II-27: *N*-(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide¹⁷⁸



C₁₁H₁₅NO₂S
M_w=225.31 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 53%
R_f= 0.50 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, *J* = 8.2, Hz, H₆), 7.28 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₇), 5.71 – 5.53 (1H, ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.8 Hz, H₃), 5.16 (1H, br s, H_{NH}), 5.09 – 4.91 (2H, M, H₄), 2.97 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H₁), 2.40 (3H, s, H₉), 2.18 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H₂). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C, C₅), 136.9 (C, C₈), 134.3 (CH, C₃), 129.7, 127.1 (4CH, C_{6,7}), 117.7 (CH₂, C₄), 42.2 (CH₂, C₁), 33.6 (CH₂, C₂), 21.4 (CH₃, C₉).

II-28: *N*-(but-3-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide¹⁷⁹



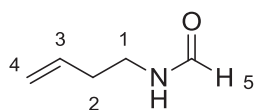
C₁₀H₁₂N₂O₄S
M_w=256.28 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 24%
R_f= 0.16 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H₇), 8.05 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H₆), 5.73 – 5.51 (1H, m, H₃), 5.44 (1H, t, *J* = 6.8 Hz, H_{NH}), 5.11 – 4.86 (2H, M, H₄), 3.05 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H₁), 2.20 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H₂). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.9, 145.7 (2C, C_{5,8}), 133.8 (CH, C₃), 128.3, 124.3 (4CH, C_{6,7}), 117.9 (CH, C₄), 42.3 (CH₂, C₁), 33.5 (CH₂, C₂). **T_{fus}:** 77-79°C.

¹⁷⁸ G. G. Launay, A. M. Z. Slawin et D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 41.

¹⁷⁹ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.

II-31: *N*-(but-3-en-1-yl)formamide

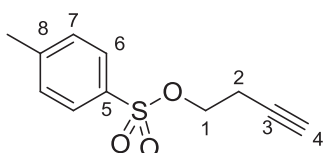


C₅H₉NO
M_w=99.13 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 32%

A une solution de formamide (5.6 mL, 140 mmol) et de K₂CO₃ (3.4 g, 24 mmol) dans le 1,4-dioxane (10mL), du 4-bromobut-1-ène (2.0 mL, 20 mmol) est additionné, puis agitée à 60°C pendant 24 heures. La solution est évaporée sous pression réduite puis le résidu est repris dans l'eau et le DCM. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant: 60/40 AcOEt) est réalisée.

Présence de rotamères. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, s, H₅), 5.97 – 5.39 (2H, m, H_{NH,3}), 5.18 – 5.03 (2H, m, H₄), 3.38 (2H, q, *J* = 6.5 Hz, H₁), 2.39 – 2.22 (2H, m, H₂). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 161.5 (CH, C₅), 135.0 (CH, C₃), 117.4 (CH₂, C₄), 37.2 (CH₂, C₁), 33.6 (CH₂, C₂). **IR**: 3283, 3076, 2978, 2936, 1654, 1534, 1384, 1240, 916 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 122.0578 (théorique: 122.0576).

II-34': but-3-yn-1-yl 4-methylbenzenesulfonate¹⁸⁰



C₁₁H₁₂O₃S
M_w=224.28 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 99%
R_f= 0.28 (EP/AcOEt: 80/20)

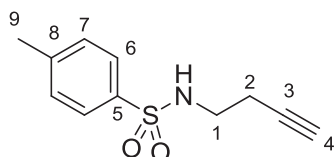
A une solution de but-3-yn-1-ol (1.5 mL, 20 mmol) dans le DCM (20 mL), la DMAP (1.5 g, 12 mmol) et le chlorure de tosylate (4.6 g, 24 mmol) sont additionnés à 0°C sous atmosphère inerte (N₂). Après avoir agité 2 heures à TA, le milieu est repris dans Et₂O, ce qui provoque la formation d'un précipité blanc. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution de sulfate de cuivre II, 2 fois avec NaHCO₃ sat. et une fois avec NaCl sat., puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite.

¹⁸⁰ D. Chouikhi, S. Barluenga et N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5476-5478.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₆), 7.34 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₇), 4.07 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H₁), 2.64 – 2.44 (2H, m, H₂), 2.41 (3H, s, H₉), 2.02 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H₄).

RMN ¹³C: (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9, 132.4 (2C, C_{5,8}), 129.7, 127.6 (4CH, C_{6,7}), 78.5 (C, C₃), 70.7 (CH, C₄), 67.4 (CH₂, C₁), 21.3 (CH₃, C₉), 19.1 (CH₂, C₂). **T_{fus}:** 77-79°C.

II-34: *N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide¹⁸¹

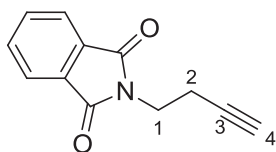


C₁₁H₁₃NO₂S
M_w=223.29 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 24%
R_f= 0.16 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de paratoluènesulfonamide (3.5 g, 20.5 mmol) dans le DMSO (10 mL), NaOH en poudre (0.5 g, 12 mmol) est additionné sous atmosphère inerte (N₂). Après 2 heures d'agitation à 50°C, le but-3-yn-1-yl-4-methylbenzenesulfonate **II-34'** et NaI sont ajoutés à TA. Après 2 heures d'agitation, de l'eau est additionnée au milieu réactionnel à 0°C. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, les phases organiques sont lavées avec NaOH 1M, de l'eau et de la saumure, puis séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant : 70/30 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H₆), 7.28 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H₇), 5.48 (1H, br s, H_{NH}), 3.09 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, H₁), 2.41 (3H, s, H₉), 2.34 (2H, td, *J* = 6.8, 2.6 Hz, H₂), 2.01 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H₄). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 136.7 (C, C_{5,8}), 129.6, 127.0 (4CH, C_{6,7}), 80.5 (C, C₃), 70.7 (CH, C₄), 41.6 (CH₂, C₁), 21.4 (CH₃, C₉), 19.7 (CH₂, C₂). **T_{fus}:** 67-69°C.

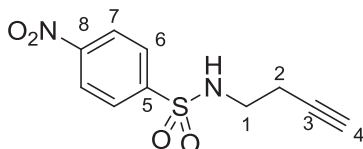
¹⁸¹ P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert et V. Gandon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2030-2033.

II-35: N-2-(but-3-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione¹⁸²

C₁₂H₉NO₂
M_w=199.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 70%
R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de triphénylphosphine (5.2 g, 20 mmol) et de phthalimide (2.9 g, 20 mmol) dans le THF (40 mL), du DEAD (3.5 mL, 20 mmol) et du but-3-yn-1-ol sont additionnés sous atmosphère inerte (N₂). Après avoir agité 72 heures à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (éluant : 50/50 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (2H, dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, H_{aro}), 7.73 (2H, dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, H_{aro}), 3.89 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H₁), 2.62 (2H, td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, H₂), 1.96 (1H, t, *J* = 2.7 Hz, H₄). **T_{fus}:** 135-137°C.

II-36: N-(but-3-yn-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide¹⁸³

C₁₀H₁₀N₂O₄S
M_w=254.26 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune
Rendement: 48%/ 2 étapes
R_f= 0.10 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de N-2-(but-3-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione **II-35** (2.8 g, 14 mmol) dans l'éthanol (75 mL), de l'hydrazine monohydrate (1,36 mL, 28 mmol) est additionnée sous atmosphère inerte (N₂). Après 2h d'agitation à 50°C, une solution de HCl 1M (20 mL) est ajoutée à TA, puis le milieu est concentré sous pression réduite. Le brut est dissous dans le DCM (70 mL), à cette solution sont ajoutés sans purification intermédiaire, sous atmosphère inerte (N₂), du NaCl (3.8 g, 17 mmol) et de la triéthylamine (5.9 mL, 42 mmol) au goutte à goutte et à 0°C. Après 30 minutes d'agitation à TA de l'eau et du DCM sont ajoutés, puis la phase organique est lavée 2 fois à l'eau, puis séchée sur MgSO₄ anhydre,

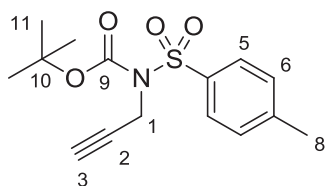
¹⁸² S. Iyer et L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2759-2770.

¹⁸³ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.

filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice (éluant: 80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H₇), 8.07 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H₆), 4.99 (1H, t, *J* = 6.3 Hz, H_{NH}), 3.20 (2H, q, *J* = 6.3 Hz, H₁), 2.40 (2H, td, *J* = 6.3, 2.6 Hz, H₂), 2.02 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H₄). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 146.3 (2C, C_{5,8}), 128.1, 124.2 (4CH, C_{6,7}), 80.2 (C, C₃), 70.3 (CH, C₄), 41.6 (CH₂, C₁), 19.8 (CH₂, C₂). **T_{fus}:** 125-127°C.

II-38: *tert*-butyl prop-2-yn-1-yl(tosyl)carbamate¹⁸⁴



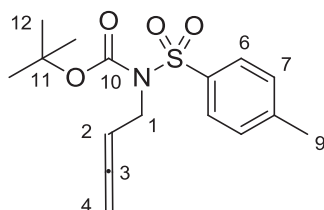
C₁₅H₁₉NO₄S
M_w = 309.38 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 99 %
R_f = 0.48 (EP/AcOEt: 75/25)

A une solution d'alcool propargylique (227 µL, 3.9 mmol) dans le THF (45 mL), du *t*-butyl tosylcarbamate (874 mg, 3.2 mmol), PPh₃ (1.0 g, 3.9 mmol) et du DIAD (770 µL, 3.9 mmol) sont ajoutés à 0°C. Après 72h d'agitation à TA, le solvant est évaporé, du cyclohexane est ajouté, puis le précipité ainsi formé est filtré. Le filtrat est évaporé, puis une purification sur gel de silice (éluant: 75/25 AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₅), 7.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₆), 4.62 (2H, d, *J* = 2.4 Hz, H₁), 2.42 (3H, s, H₈), 2.35 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H₃), 1.34 (9H, s, H₁₁). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 150.0, 144.4, 136.5 (3C, C_{4,7,9}), 129.2, 128.1 (4CH, C_{5,6}), 84.9, 78.8 (2C, C_{2,10}), 72.2 (CH, C₃), 35.6 (CH₂, C₁), 27.7 (3CH₃, C₁₁), 21.5 (CH₃, C₈).

¹⁸⁴ Y. Kavanagh, C. M. Chaney, J. Muldoon et P. Evans, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8601-8604.

II-38': *tert*-butyl buta-2,3-dien-1-yl(tosyl)carbamate¹⁸⁵



C₁₆H₂₁NO₄S
M_w = 323.41 g.mol⁻¹

Aspect: huile jaune

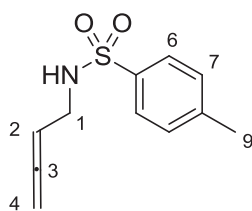
Rendement: 77%

R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 85/15)

A une solution de *p*-formaldéhyde (154 mg, 5.1 mmol) et de CuBr (127 mg, 0.9 mmol) dans le 1,4-dioxane (3 mL), du *tert*-butyl prop-2-yn-1-yl(tosyl)carbamate **II-38** (541 mg, 1.8 mmol) et de la diisopropylamine (0.5 mL, 3.6 mmol) sont ajoutés. Après 16 heures d'agitation à reflux, de l'AcOEt est additionné à TA et le précipité filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé sous pression réduite puis une purification sur gel de silice (éluant: 85/15 AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₆), 7.30 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₇), 5.29 (1H, p, *J* = 6.6 Hz, H₂), 4.79 (2H, dt, *J* = 6.6, 2.4 Hz, H₄), 4.46 (2H, dt, *J* = 5.6, 2.4 Hz, H₁), 2.44 (3H, s, H₉), 1.36 (9H, s, H₁₂). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ = 209.1 (C, C₃), 150.7, 144.2, 137.2 (3C, C_{5,8,10}), 129.2, 128.2 (4CH, C_{6,7}), 87.4 (CH, C₂), 84.3 (C, C₁₁), 77.3 (CH₂, C₄), 45.2 (CH₂, C₁), 27.9 (3CH₃, C₁₂), 21.6 (CH₃, C₉).

II-39: *N*-(buta-2,3-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide¹⁸⁵



C₁₁H₁₃NO₂S

M_w = 223.29 g.mol⁻¹

Aspect: huile marron

Rendement: 99%

R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de *tert*-butyl-buta-2,3-dien-1-yl(tosyl)carbamate **II-38'** (364.4 mg, 1.13 mmol) dans le DCM (5 mL), du TFA (2.5 mL, 32 mmol) est ajouté à 0°C. Après 15 heures d'agitation à TA, de l'AcOEt et du NaHCO₃ sat. sont lentement additionnés. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution de NaCl sat. et concentrée sous pression réduite.

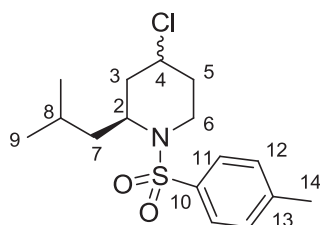
¹⁸⁵ H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, A. Aso, K. Miyamura, N. Fujii et T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378-4389.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H₆), 7.29 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₇), 5.03 (2H, p, *J* = 6.3 Hz, H₂), 5.11 – 4.96 (1H, br s, H_{NH}), 4.77 – 4.65 (2H, m, H₄), 3.57 (2H, dt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, H₁), 2.41 (3H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ = 208.1 (C, C₃), 143.6, 137.0 (2C, C_{5,8}), 129.8, 127.2 (4CH, C_{6,7}), 87.2 (CH, C₂), 77.9 (CH₂, C₄), 41.6 (CH₂, C₁), 21.6 (CH₃, C₉).

Procédure de la réaction d'aza-Prins:

Dans un réactival, l'amine (0.5 mmol), l'aldéhyde (0.5 mmol) puis le TMSBr (0.8 mmol) sont additionnés, la réaction est agitée jusqu'à disparition complète des réactifs (suivi CCM). Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice est réalisée.

(±) **II-40:** 4-chloro-2-isobutyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁶

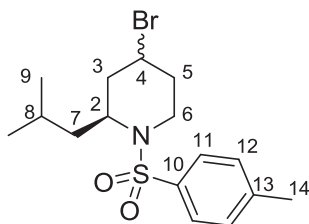


C₁₆H₂₄ClNO₂S
M_w=374.34 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 78%
R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 80/20)

Cis/trans 30/70 **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (2H, dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, H_{11cis trans}), 7.35 – 7.16 (2H, m, H_{10 cis trans}), 4.37 – 4.27 (0.3H, m, H_{4 cis}), 4.20 (1H, m, H_{2 cis trans}), 4.15 – 3.97 (0.7H, m, H_{4 trans}), 3.90 – 3.77 (0.7H, m, H_{6eq trans}), 3.71 (0.3H, d, *J* = 14.5 Hz, H_{6eq cis}), 3.46 (0.3H, ddd, *J* = 14.8, 11.7, 3.4 Hz, H_{6ax cis}), 3.09 – 2.98 (0.7H, m, H_{6ax trans}), 2.44 – 2.34 (3H, m, H_{14 cis trans}), 2.01 – 1.17 (7H, m, H_{3,5,7,8 cis trans}), 0.99 – 0.79 (6H, m, H_{9 cis trans}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C, C_{10 trans}), 143.2 (C, C_{10 cis}), 138.4 (C, C_{13 cis}), 138.2 (C, C_{13 trans}), 129.8, 129.8, 127.0 (8CH, C_{11,12 cis trans}), 54.6 (CH, C_{2 cis}), 53.1 (CH, C_{2 trans}), 52.2 (CH, C_{4 trans}), 50.4 (CH, C_{4 cis}), 41.6 (CH₂, C_{6 cis}), 40.3, 39.3, 38.7, 35.3 (4CH₂, C_{3,5,6,7trans}), 35.6, 34.0, 32.5 (3CH₂, C_{3,5,7cis}), 25.1 (CH, C_{8 cis}), 24.8 (CH, C_{8 trans}), 22.7, 22.3, 21.5 (3CH₃, C_{9,14 trans}), 22.5, 22.4, 21.5 (3CH₃, C_{9,14 cis}).

¹⁸⁶ P. O. Miranda, R. M. Carballo, M. A. Ramírez, V. S. Martín et J. I. Padrón, *ARKIVOC* **2007**, iv, 331.

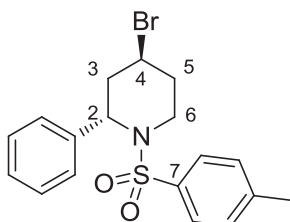
(±) **II-41**: 4-bromo-2-isobutyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁷



C₁₆H₂₄BrNO₂S
M_w=374.34 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 85%
R_f= 0.55 (EP/AcOEt: 80/20)

trans/cis 70/30. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{11 cis trans}), 7.29 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{12 cis trans}), 4.41 (0.3H, p, *J* = 3.3 Hz, H_{4 cis}), 4.24 – 4.05 (1.7H, M, H_{2 cis trans, 4 cis}), 3.82 – 3.72 (1H, M, H_{6 cis trans}), 3.55 – 3.37 (0.3H, m, H_{6' cis}), 3.18 – 2.95 (0.7H, m, H_{6 ax trans}), 2.40 (3H, M, H₁₄), 2.12 – 1.17 (7H, M, H_{3,5,7,8 cis trans}), 0.98 – 0.71 (6H, M, H_{9 cis trans}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C, C_{10 trans}), 143.2 (C, C_{10 cis}), 138.3 (C, C_{13 cis}), 138.1 (C, C_{13 trans}), 129.8 (2CH, C_{11 trans}), 129.7 (2CH, C_{11 cis}), 127.0 (4CH, C_{12 cis trans}), 52.8 (CH, C_{2 ou 4 trans}), 50.8 (CH, C_{2 ou 4 cis}), 46.4 (CH, C_{2 ou 4 cis}), 44.2 (C, C_{2 ou 4 trans}), 41.3, 41.2, 39.6, 39.1, 36.6, 36.1, 34.3, 33.4 (8CH₂, C_{3,5,6,7 cis trans}), 25.0, 24.8, 22.7, 22.5, 22.3, 22.2, 21.5, 21.5 (6CH₃ 2CH, C_{8,9,14}).

(±) **II-42a**: *trans*-4-bromo-2-phenyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁷

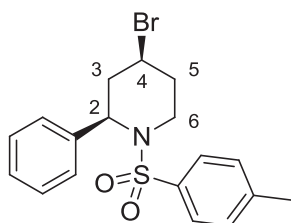


C₁₈H₂₀BrNO₂S
M_w=394.33 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 50%
R_f= 0.43 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{aro}), 7.62 – 7.16 (7H, M, H_{aro}), 5.40 – 5.34 (1H, m, H_{2 eq}), 4.05 (1H, tt, *J* = 12.5, 4.4 Hz, H_{4 ax}), 3.99 – 3.89 (1H, m, H_{6 eq}), 3.13 – 2.99 (1H, m, H_{6 ax}), 2.92 – 2.81 (1H, m, H_{3 eq}), 2.48 (3H, s, H_{Me}), 2.18 – 1.99 (2H, M, H_{3 ax, 5}), 1.78 (1H, qd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, H_{5'}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 138.0, 137.3 (3C, C_{aro}), 130.0, 129.1, 127.5, 127.0, 126.6 (9CH, C_{aro}), 56.8 (CH, C₂), 43.8 (CH, C₄), 42.3, 38.6, 36.1 (3CH₂, C_{3,5,6}), 21.6 (CH₃, C_{Me}).

¹⁸⁷ R. M. Carballo, M. A. Ramirez, M. L. Rodriguez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3837-3840.

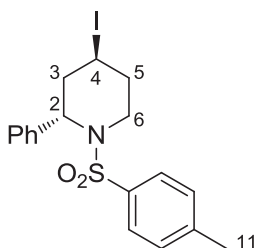
(±) **II-42b**: *cis*-4-bromo-2-phenyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁷



C₁₈H₂₀BrNO₂S
M_w=394.33 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 15%
R_f= 0.33 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{aro}), 7.28 – 7.14 (7H, M, H_{aro}), 4.62 (1H, t, *J* = 6.7 Hz, H₂), 4.24– 4.13 (1H, m, H₄), 3.90 (1H, ddd, *J* = 13.6, 8.3, 3.7 Hz, H_{6ax}), 3.40 (1H, ddd, *J* = 13.6, 6.8, 3.9 Hz, H_{6eq}), 2.60 – 2.29 (5H, M, H_{3,Me}), 2.31 – 2.16 (1H, m, H₅), 2.11 – 1.99 (1H, m, H_{5'}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 139.5, 136.6 (3C, C_{aro}), 129.6, 128.2, 127.5, 127.4, 127.1 (9CH, C_{aro}), 58.8 (CH, C₂), 45.2 (CH, C₄), 42.9, 41.0, 34.9 (3CH₂, C_{3,5,6}), 21.7 (CH₃, C_{Me}). **T_{fus}**: 139-141°C.

(±) **II-43a**: *trans*-4-iodo-2-phenyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁸

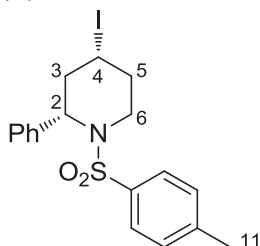


C₁₈H₁₉INO₂S
M_w= 441.33 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 35%
R_f=0.39 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{aro}), 7.38 – 7.23 (7H, M, H_{aro}), 5.20 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz, H_{2eq}), 4.13 (1H, tt, *J* = 12.7, 3.8 Hz, H_{4ax}), 3.74 (1H, ddt, *J* = 14.6, 4.4, 2.0 Hz, H_{6eq}), 3.04 (1H, ddd, *J* = 14.6, 12.7, 2.9 Hz, H_{6ax}), 2.94 (1H, ddd, *J* = 13.6, 3.8, 2.0 Hz, H_{3eq}), 2.46 (3H, s, H₁₁), 2.34 – 2.21 (1H, ddd, *J* = 13.6, 12.7, 5.0 Hz, H_{3ax}), 2.14 – 2.04 (1H, m, H_{5eq}), 1.94 (1H, qd, *J* = 12.7, 4.4 Hz, H_{5ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.7, 138.0, 137.2 (3C, C_{aro}), 130.0, 129.1, 127.5, 127.1, 126.7 (9CH, C_{aro}), 57.7 (CH, C₂), 43.5, 40.7, 38.1 (3CH₂, C_{3,5,6}), 21.7, 19.2 (CH CH₃, C_{4,11}).

¹⁸⁸ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. Narayana Kumar, S. Aravind, A. C. Kunwar et C. Madavi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3330-3334.

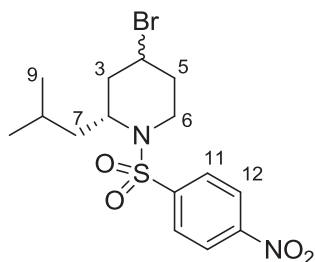
(±) **II-43b**: *cis*-4-iodo-2-phenyl-1-tosylpiperidine¹⁸⁸



C₁₈H₁₉INO₂S
M_w = 441.33 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 13 %
R_f = 0.36 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{aro}), 7.24 – 7.16 (7H, M, H_{aro}), 4.41 (1H, dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, H_{2ax}), 4.14 (1H, ddt, *J* = 12.8, 8.3, 4.2 Hz, H_{4ax}), 3.84 (1H, ddd, *J* = 13.4, 6.8, 4.1 Hz, H_{6eq}), 3.23 (1H, ddd, *J* = 13.4, 7.6, 4.1 Hz, H_{6ax}), 2.58 – 2.44 (1H, m, H_{3eq}), 2.41 (3H, s, H₁₁), 2.39 – 2.33 (1H, m, H_{3ax}), 2.33 – 2.29 (1H, m, H_{5eq}), 2.28 – 2.15 (1H, m, H_{5ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 139.3, 136.2 (3C, C_{aro}), 129.6, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5 (9CH, C_{aro}), 61.2 (CH, C₂), 45.6, 44.0, 37.3 (3CH₂, C_{3,5,6}), 21.7, 20.4 (CH CH₃, C_{4,11}).

(±) **II-44**: 4-bromo-2-isobutyl-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidine¹⁸⁹

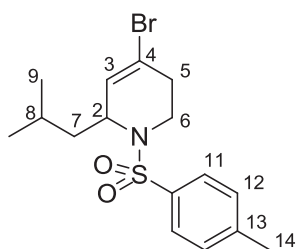


C₁₅H₂₁BrN₂O₄S
M_w = 405.31 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 86%
R_f = 0.40 (EP/AcOEt: 80/20)

trans/Cis 85/15 **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 – 8.17 (2H, M, H_{aro cis trans}), 8.07 – 7.88 (2H, M, H_{aro cis trans}), 4.48 – 4.37 (0.15H, m, H_{4 cis}), 4.23 – 4.03 (1.85H, M, H_{2 cis trans}, 4 *trans*), 3.90 – 3.71 (1H, M, H_{6eq cis trans}), 3.51 (0.15H, ddd, *J* = 14.6, 11.4, 3.3 Hz, H_{6ax cis}), 3.21 – 2.97 (0.85H, m, H_{6ax trans}), 2.21 – 1.13 (7H, M, H_{3,5,7,8 cis trans}), 0.93 – 0.73 (6H, M, H_{9 cis trans}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (C, C_{aro trans}), 149.9 (C, C_{aro cis}), 147.3 (C, C_{aro cis}), 147.0 (C, C_{aro trans}), 128.2, 128.1 (2CH, C_{aro cis trans}), 124.6, 124.5 (2CH, C_{aro cis trans}), 53.4 (CH, C₂ ou 4 *trans*), 51.4 (CH, C₂ ou 4 *cis*), 45.5 (CH, C₂ ou 4 *cis*), 43.1 (CH, C₂ ou 4 *trans*), 41.5, 41.1, 39.7, 39.1, 37.0, 36.4, 34.3, 33.9 (8CH₂, C_{3,5,6,7 cis trans}), 25.1, 24.8, 22.6, 22.5, 22.3, 22.0 (6CH₃, C_{8,9 cis trans}).

¹⁸⁹ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.

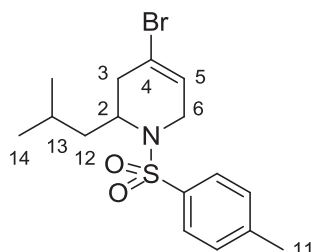
(±) **II-45**: 4-bromo-2-isobutyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine¹⁸⁶



C₁₆H₂₂BrNO₂S
M_w=372.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 66%
R_f= 0.70 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H₁₁), 7.27 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H₁₂), 6.02 – 5.97 (1H, m, H₃), 4.49 – 4.36 (1H, m, H₂), 3.83 (1H, dd, *J* = 14.9, 6.0 Hz, H₆), 3.25 (1H, ddd, *J* = 14.9, 11.2, 5.5 Hz, H₅), 2.43 (3H, s, H₁₄), 2.21 – 1.95 (2H, m, H_{6',5'}), 1.83 – 1.66 (1H, m, H₈), 1.63 – 1.18 (2H, m, H₇), 1.08 – 0.80 (6H, m, H₉). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 137.8 (2C, C_{10,13}), 129.7, 129.4, 127.0 (5CH, C_{3,11,12}), 119.1 (C, C₄), 53.9 (CH, C₂), 43.3 (CH₂, C₆), 39.1, 32.6 (2CH₂, C_{5,7}), 24.6, 22.8, 22.2, 21.6 (3CH₃ CH, C_{8,9,14}).

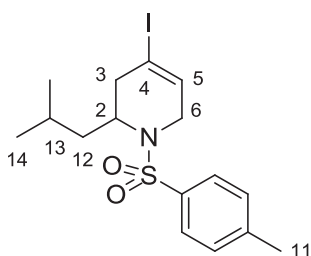
(±) **II-46**: 4-bromo-2-isobutyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



C₁₆H₂₂BrNO₂S
M_w=372.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 58%
R_f=0.53 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_{aro}), 7.28 (2H, dd, *J* = 8.4 Hz, H_{aro}), 5.91 (1H, tt, *J* = 4.0, 1.9 Hz, H₅), 4.28 – 4.04 (2H, m, H_{2,6}), 3.64 – 3.54 (1H, m, H_{6'}), 2.61 – 2.33 (4H, m, H_{3,11}), 2.17 – 1.96 (1H, m, H_{3'}), 1.66 – 1.54 (1H, m, H₁₃), 1.43 (1H, ddd, *J* = 14.2, 8.6, 5.8 Hz, H₁₂), 1.20 (1H, ddd, *J* = 14.2, 11.0, 7.0 Hz, H_{12'}), 1.03 – 0.79 (6H, m, H₁₄). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 137.4 (2C, C_{aro}), 129.8, 127.1 (4CH, C_{aro}), 123.7 (CH, C₅), 118.7 (C, C₄), 50.5 (CH, C₂), 42.1, 40.4, 37.9 (3CH₂, C_{3,6,12}), 24.7, 23.0, 22.2, 21.6 (1CH 3CH₃, C_{11,13,14}). **IR**: 2955, 2868, 1336, 1156, 692, 575 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 394.0431 (théorique:394.0447).

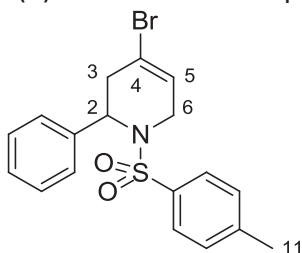
(±) **II-47**: 4-iodo-2-isobutyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



C₁₆H₂₂INO₂S
M_w=419.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 40%
R_f= 0.50 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{aro}), 7.43 – 7.15 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_{aro}), 6.20 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, H₅), 4.23 – 3.99 (1H, M, H_{2,6}), 3.76 – 3.54 (1H, m, H_{6'}), 2.57 – 2.34 (4H, M, H_{3,11}), 2.17 (1H, br d, *J* = 17.6 Hz, H_{3'}), 1.71 – 1.39 (2H, M, H_{12,13}), 1.33 – 1.10 (1H, m, H_{12'}), 1.04 – 0.77 (6H, M, H₁₄). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 137.4 (2C, C_{aro}), 131.8 (CH, C₅), 129.8, 127.1 (4CH, C_{aro}), 91.4 (C, C₄), 51.2 (CH, C₂), 43.4, 41.7, 40.4 (3CH₂, C_{3,6,12}), 24.7, 23.0, 22.2, 21.6 (3CH₃ CH, C_{11,13,14}). **IR**: 3064, 2955, 2925, 2868, 1346, 1158, 691, 548 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 442.0292 (théorique: 442.0308).

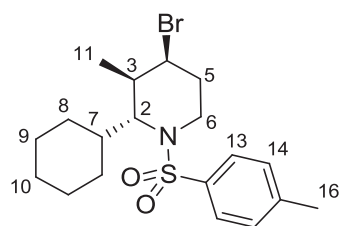
(±) **II-48**: 4-bromo-2-phenyl-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



C₁₈H₁₈BrNO₂S
M_w=315.17 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 13%
R_f= 0.46 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{aro}), 7.35 – 7.11 (7H, M, H_{aro}), 5.91 – 5.84 (1H, m, H₅), 5.24 (1H, br d, *J* = 5.4 Hz, H₂), 4.15 – 4.02 (1H, m, H₆), 3.33 – 3.24 (1H, m, H_{6'}), 2.74 – 2.57 (2H, M, H₃), 2.38 (3H, s, H). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8, 137.9, 137.4 (3C, C_{aro}), 129.9, 128.8, 128.1, 127.3, 127.1 (9CH, C_{aro}), 125.0 (CH, C₅), 118.4 (C, C₄), 54.6 (CH, C₂), 42.5, 35.8 (2CH₂, C_{3,6}), 21.7 (CH₃, C₁₁). **IR**: 3029, 2921, 2851, 1344, 1157, 695 cm⁻¹.

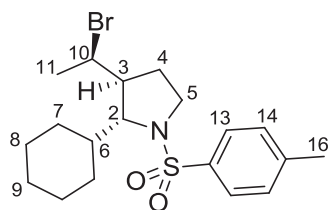
(±) **II-51**: (2*R**,3*R**,4*S**)-4-bromo-2-cyclohexyl-3-methyl-1-tosylpiperidine



C₁₉H₂₈BrNO₂S
M_w=414.40 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 24%
R_f= 0.33 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H₁₃), 7.22 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H₁₄), 4.41 (1H, dt, *J* = 12.9, 4.4 Hz, H₄), 3.66 – 3.55 (2H, m, H_{2,6}), 2.86 (1H, ddd, *J* = 14.6, 12.9, 3.0 Hz, H₆), 2.42 – 2.23 (4H, m, H_{3,16}), 1.93 (1H, qd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, H₅), 1.85 – 1.40 (6H, m, H_{5,7,ch}), 1.25 – 0.74 (10H, m, H_{ch,11}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.0, 138.5 (2C, C_{12,15}), 129.6, 127.3 (4CH, C_{13,14}), 66.0 (CH, C₂), 50.7 (CH, C₄), 42.1 (CH₂, C₆), 36.4 (CH, C₇), 35.3 (CH, C₃), 31.1 (CH₂, C₅), 30.5, 30.4, 26.3, 26.3, 26.2 (5CH₂, C_{ch}), 21.7 (CH₃, C₁₆), 14.9 (CH₃, C₁₁). **T_{fus}**: 106-107°C. **IR**: 2951, 2926, 2853, 1310, 1152, 713, 547 cm⁻¹.

(±) **II-52**: (2*R**,3*S**)-3-((*R**)-1-bromoethyl)-2-cyclohexyl-1-tosylpyrrolidine



C₁₉H₂₈BrNO₂S
M_w=414.40 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 34%
R_f= 0.21 (EP/AcOEt: 90/10)

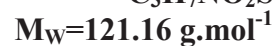
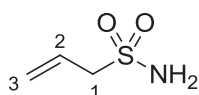
RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₁₃), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H₁₄), 3.67 (1H, dd, *J* = 4.2, 2.7 Hz, H₂), 3.38 – 3.22 (2H, m, H₅), 3.18 (1H, dq, *J* = 8.8, 6.7 Hz, H₁₀), 2.43 (3H, s, H₁₆), 2.42 – 2.32 (1H, m, H₃), 1.91 (1H, dq, *J* = 13.6, 7.9 Hz, H₄), 1.83 – 1.62 (5H, m), 1.50 (1H, ddd, *J* = 17.0, 7.9, 4.7 Hz, H_{4'}), 1.40 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H₁₁), 1.34 – 0.94 (6H, m, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ = 143.6 (C, C₁₂), 135.2 (C, C₁₅), 129.7 (2CH, C₁₄), 127.8 (2CH, C₁₃), 69.4 (CH, C₂), 52.6 (CH, C₁₀), 50.3 (CH, C₃), 48.1 (CH₂, C₅), 43.6 (CH, C₆), 30.0 (CH₂, C_{ch}), 28.7 (CH₂, C₄), 28.0, 26.6, 26.5, 26.4 (4CH₂, C_{ch}), 23.6 (CH₃, C₁₆), 21.7 (CH₃, C₁₁). **T_{fus}**: 106-107°C. **IR**: 2922, 2850, 1340, 1156, 661 cm⁻¹.

Procédure générale de la synthèse de sulfonamide:

A une solution de Na₂SO₃ (1.2 eq) dissous dans l'eau (0.5M), du bromoalcène (alcyne) (1eq) est additionné. Après avoir agité 24 heures à reflux, la phase aqueuse est lavée à l'Et₂O, puis concentrée sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est agité à reflux du

chlorure de phosphoryle (POCl_3 , 10eq) sous atmosphère inerte (N_2). Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite avec un piège. Le solide marron est repris dans CH_3CN , puis l'amine correspondante (3 eq) est additionnée au goutte à goutte et à 0°C . Après disparition du produit de départ (suivi CCM), le milieu est concentré sous pression réduite et le résidu repris dans l'eau. Après trois extractions au DCM, les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (EP/AcOEt) est réalisée.

II-53: prop-2-ene-1-sulfonamide^{135B}



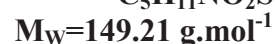
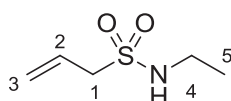
Aspect: solide marron

Rendement: 33%/ 3 étapes

Rf= 0.24 (EP/AcOEt: 50/50)

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (1H, ddt, $J = 17.7, 10.5, 7.3 \text{ Hz}$, H_2), 5.58 – 5.38 (2H, M, H_3), 4.83 (2H, br s, H_{NH}), 3.83 (2H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, H_1). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ 125.6 (CH, C_2), 124.6 (CH_2 , C_3), 59.0 (CH_2 , C_1). **T_{fus}:** 42-44°C.

II-54: N-ethylprop-2-ene-1-sulfonamide



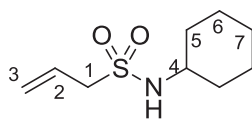
Aspect: huile marron

Rendement: 49%/ 3 étapes

Rf= 0.34 (EP/AcOEt: 50/50)

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 5.92 (1H, ddt, $J = 17.5, 10.2, 7.3 \text{ Hz}$, H_2), 5.55 – 5.29 (2H, M, H_3), 4.34 (1H, br s, H_{NH}), 3.74 (2H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, H_1), 3.30 – 3.06 (2H, m, H_4), 1.20 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H_5). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ 125.7 (CH, C_2), 123.5 (CH_2 , C_3), 56.4 (CH_2 , C_1), 38.2 (CH_2 , C_4), 15.4 (CH_3 , C_5). **IR:** 3286, 2980, 2938, 2880, 1316, 1130, 938, 790 cm^{-1} . **HRMS:** (ESI [MNa] $^+$) 172.0400 (théorique: 172.0403).

II-55: *N*-cyclohexylprop-2-ene-1-sulfonamide



C₉H₁₇NO₂S

M_w=203.30 g.mol⁻¹

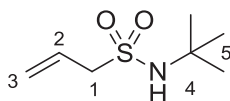
Aspect: huile incolore

Rendement: 68% / 3 étapes

R_f= 0.42 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.3 Hz, H₂), 5.51 – 5.31 (2H, M, H₃), 4.18 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz, H_{NH}), 3.73 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H₁), 3.39 – 3.18 (1H, m, H₄), 2.07 – 1.85 (2H, m, H_{ch}), 1.82 – 1.65 (2H, m, H_{ch}), 1.65 – 1.50 (1H, m, H_{ch}), 1.46 – 1.05 (5H, m, H_{ch}). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 126.2 (CH, C₂), 123.5 (CH₂, C₃), 58.2 (CH₂, C₁), 52.9 (CH, C₄), 34.4 (2CH₂, C₅), 25.1, 24.8 (3CH₂, C_{6,7}). **IR:** 3260, 2980, 2931, 2853, 1433, 1312, 1140, 929, 637 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 226.0870 (théorique: 226.0872).

II-56: *N*-(*tert*-butyl)prop-2-ene-1-sulfonamide



C₇H₁₅NO₂S

M_w=177.26 g.mol⁻¹

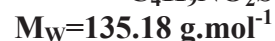
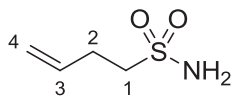
Aspect: huile incolore

Rendement: 57% / 3 étapes

R_f= 0.50 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (1H, ddt, *J* = 17.4, 10.2, 7.3 Hz, H₂), 5.45 – 5.33 (2H, M, H₃), 4.20 (1H, br s, H_{NH}), 3.75 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H₁), 1.37 (9H, s, H₅). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 126.4 (CH, C₂), 122.7 (CH₂, C₃), 59.7 (CH₂, C₁), 54.0 (C, C₄), 29.8 (3CH₃, C₅). **IR:** 3281, 3088, 2974, 1313, 991, 861 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 200.0718 (théorique: 200.0716).

II-57: but-3-ene-1-sulfonamide^{135B}



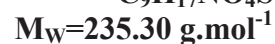
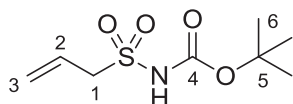
Aspect: solide blanc

Rendement: 40%/ 3 étapes

R_f= 0.47 (EP/AcOEt: 50/50)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (1H, ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, H₃), 5.27 – 5.03 (2H, M, H₄), 4.70 (2H, br s, H_{NH}), 3.36 – 3.09 (2H, m, H₁), 2.63 (2H, dt, *J* = 7.7, 6.6 Hz, H₂). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 134.2 (CH, C₃), 117.5 (CH₂, C₄), 54.4 (CH₂, C₁), 28.2 (CH₂, C₂). **T_{fus}:** 45-46°C.

II-58: *tert*-butyl but-3-en-1-ylsulfonycarbamate¹⁹⁰



Aspect: solide blanc

Rendement: 91%

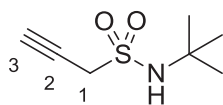
R_f= 0.23 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de prop-2-ene-1-sulfonamide **II-53** (303 mg, 2.5 mmol) dans le DCM (8 mL), de la DMAP (31 mg, 0.25 mmol) et de la triéthylamine (385 µL, 2.75 mmol) sont additionnées sous atmosphère inerte (N₂), puis une solution de Boc₂O (2.9 mmol, 630 mg) dans le DCM est ajoutée au goutte à goutte. Après avoir agité 2 heures à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans une solution de HCl 1N et extrait 4 fois à l'AcOEt. Les phases organiques sont ensuite lavées avec de l'eau et NaCl sat.. Les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (éluant: 80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (1H, br s, H_{NH}), 5.90 (1H, ddt, *J* = 17.4, 10.1, 7.3 Hz, H₂), 5.59 – 5.35 (2H, M, H₃), 4.11 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, H₁), 1.51 (9H, s, H₆). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (C, C₄), 124.9 (CH₂, C₃), 124.7 (CH, C₂), 84.2 (C, C₅), 56.7 (CH₂, C₁), 27.8 (CH₃, C₆). **T_{fus}:** 45-46°C.

¹⁹⁰ M. Jiménez-Hopkins et P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2223-2226.

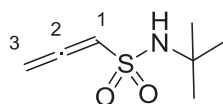
II-59: propa-1,2-diene-1-sulfonamide



C₇H₁₃NO₂S
M_w = 175.25 mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 5%
R_f = 0.43 (EP/AcOEt: 75/25)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (1H, br s, H_{NH}), 3.91 (1H, d, J = 2.7 Hz, H₁), 2.44 (1H, t, J = 2.7 Hz, H₃), 1.40 (9H, s, H_{tbu}).

II-60: propa-1,2-diene-1-sulfonamide



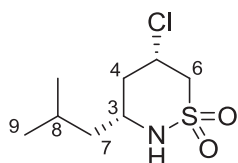
C₇H₁₃NO₂S
M_w = 175.25 mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 18%
R_f = 0.38 (EP/AcOEt: 75/25)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (1H, dd, J = 6.9, 5.8 Hz, H₁), 5.43 – 5.32 (2H, m, H₃), 4.54 (1H, br s, H_{NH}), 1.47 – 1.22 (9H, m, H_{tbu}). **IR:** 3280, 2975, 1969, 1945, 1320, 1136, 859 cm⁻¹.

Procédure générale de la réaction de Prins appliquée au sultame:

Dans un réactivial, le sulfonamide (0.5 mmol), l'aldéhyde (0.5 mmol) puis le TMSBr (0.8 mmol) sont additionnés, la réaction est agitée jusqu'à disparition complète des réactifs (suivi CCM). Pour obtenir le produit désiré, une purification sur gel de silice est réalisée.

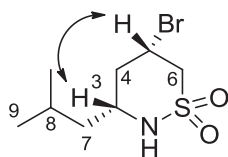
(±) **II-61**: *cis*-5-chloro-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₈H₁₆ClNO₂S
M_w=225.74 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 82%
R_f= 0.43 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.51 – 4.26 (2H, M, H_{2,5ax}), 3.67 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.47 – 3.34 (1H, m, H_{3ax}), 3.02 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, H_{6ax}), 2.28 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H_{4eq}), 1.85 – 1.71 (1H, m, H₈), 1.59 – 1.40 (2H, m, H_{4ax,7}), 1.38 – 1.28 (1H, m, H_{7'}), 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H₉). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 57.0 (CH₂, C₆), 52.0, 51.5 (2CH, C_{3,5}), 44.0, 41.7 (2CH₂, C_{4,7}), 24.3 (CH, C₈), 22.8, 22.0 (2CH₃, C₉). **T_{fus}**: 126-128 °C. **IR**: 3258, 2961, 2926, 2868, 1304, 1136, 803, 573 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 248.0480 (théorique: 248.0482).

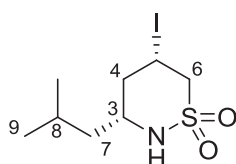
(±) **II-62**: *cis*-5-bromo-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₈H₁₆BrNO₂S
M_w=270.19 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 74%
R_f= 0.55 (EP/AcOEt: 70/30)

Relation H₃ H₅ déterminée par NOESY **RMN ¹H**: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (1H, tt, *J* = 12.6, 4.0 Hz, H_{5ax}), 4.17 (1H, br d, *J* = 9.8 Hz, H₂), 3.77 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.50 – 3.38 (1H, m, H_{3ax}), 3.17 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, H_{6x}), 2.44 – 2.34 (1H, m, H_{4eq}), 1.85 – 1.72 (1H, m, H₈), 1.70 – 1.58 (1H, m, H_{4ax}), 1.44 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.7, 6.2 Hz, H₇), 1.34 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.3, 5.6 Hz, H_{7'}), 0.95 – 0.91 (6H, m, H₉). **RMN ¹³C**: (125 MHz, CDCl₃) δ 57.9 (CH₂, C₆), 53.2 (CH, C₃), 44.2 (CH₂, C₇), 42.5 (CH₂, C₄), 39.9 (CH, C₅), 24.3 (CH, C₈), 22.8, 22.0 (2CH₃, C₉). **T_{fus}**: 150-152°C. **IR**: 3258, 2960, 2929, 2869, 1317, 945, 792, 681 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 291.9982 (théorique: 291.9977).

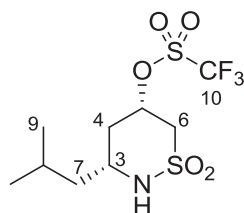
(±) **II-63**: *cis*-5-iodo-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₈H₁₆INO₂S
M_w=317.19 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune
Rendement: 76%
R_f= 0.38 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 – 4.33 (2H, m, H_{2,5ax}), 3.80 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, H_{6eq}), 3.50 – 3.40 (1H, m, H_{3ax}), 3.36 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{6ax}), 2.43 (1H, dt, *J* = 13.8, 2.7 Hz, H_{4eq}), 1.87 – 1.69 (2H, m, H_{4ax,8}), 1.41 (1H, ddd, *J* = 14.3, 7.4, 4.3 Hz, H₇), 1.29 (1H, ddd, *J* = 14.3, 8.3, 5.6 Hz, H₇), 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H₉). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 59.5 (CH₂, C₆), 55.1 (CH, C₃), 43.9, 43.8 (2CH₂, C_{4,7}), 24.1, 22.8, 22.0 (2CH₃ 1CH₂, C_{8,9}), 12.9 (CH, C₅). **T_{fus}:** 168-169 °C. **IR:** 3260, 2959, 2868, 1314, 1135, 785, 541 cm⁻¹. **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 339.9834 (théorique: 339.9839).

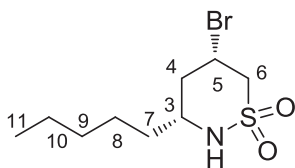
(±) **II-64:** *cis*-3-isobutyl-1,1-dioxido-1,2-thiazinan-5-yl trifluoromethanesulfonate



C₁₀H₁₆F₃NO₅S₂
M_w = 339.35 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 31%
R_f = 0.55 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.36 – 5.14 (1H, m, H_{5ax}), 4.24 (1H, br s, H₂), 3.70 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, H_{6eq}), 3.50 – 3.32 (1H, m, H_{3ax}), 3.03 (1H, t, *J* = 12.0 Hz, H_{6ax}), 2.27 (1H, br d, *J* = 12.4 Hz, H_{4eq}), 1.88 – 1.70 (1H, m, H₈), 1.63 – 1.25 (3H, m, H_{4ax,7}), 0.88 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H₉). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 118.5 (CF₃, q, *J* = 319.8 Hz, C₁₀), 81.4 (CH, C₅), 54.1 (CH₂, C₆), 49.3 (CH, C₃), 43.9, 38.5 (2CH₂, C_{4,7}), 24.4 (CH, C₈), 22.8 (CH₃, C₉), 21.8 (CH₃, C₉). **IR:** 3381, 3263, 2963, 1712, 1641, 1241, 1026, 635 cm⁻¹. **MS:** (ESI [MH]⁺) 362.0 (théorique: 362.0).

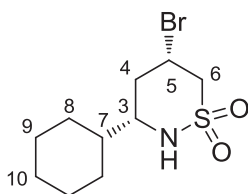
(±) **II-65**: *cis*-5-bromo-3-pentyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₉H₁₈BrNO₂S
M_w=284.21 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 59%
R_f= 0.33 (DCM: 100)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.48 – 4.23 (2H, M, H_{2,5ax}), 3.75 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H_{6eq}), 3.36 (1H, m, H_{3ax}), 3.19 (1H, t, *J* = 12.7 Hz, H_{6ax}), 2.41 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H_{4eq}), 1.66 (1H, q, *J* = 13.0 Hz, H_{4ax}), 1.59 – 1.12 (8H, M, H), 0.88 (3H, br s, H₁₁). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 57.8 (CH₂, C₆), 55.0 (CH, C₃), 42.0 (CH₂, C₄), 39.9 (CH, C₅), 35.1, 31.4, 25.1, 22.5 (4CH₂, C₇₋₁₀), 14.1 (CH₃, C₁₁). **T_{fus}**: 106-108°C. **IR**: 3259, 2952, 2869, 1324, 1147, 794, 558 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 306.0126 (théorique: 306.0134).

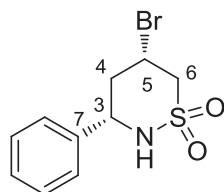
(±) **II-67**: *cis*-5-bromo-3-cyclohexyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₁₈BrNO₂S
M_w=296.22 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 80%
R_f= 0.22 (DCM: 100)

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.54 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H₂), 4.47 (1H, tt, *J* = 12.4, 4.0 Hz, H_{5ax}), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.10 (1H, t, *J* = 12.4 Hz, H_{6ax}), 2.98 – 2.86 (1H, m, H_{3ax}), 2.34 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H_{4eq}), 1.83 – 1.50 (6H, M, H_{4ax,ch}), 1.43 – 1.29 (1H, m, H_{ch}), 1.28 – 0.84 (5H, M, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, DMSO-D₆) δ 59.1 (CH, C₃), 56.9 (CH₂, C₆), 43.1, 40.9 (2CH, C_{5,7}), 38.4, 28.8, 25.9, 25.5 (6CH₂, C_{4,8,9,10}). **T_{fus}**: 189-191°C. **IR**: 3253, 2923, 2853, 1414, 1315, 1154, 804, 692 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 318.0127 (théorique: 318.0134).

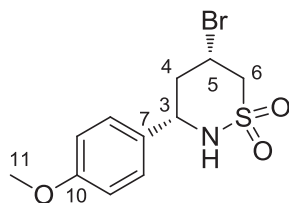
(±) **II-68**: *cis*-5-bromo-3-phenyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₁₂BrNO₂S
M_w=290.18 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 70%
R_f= 0.42 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.30 (5H, M, H_{aro}), 4.63 – 4.45 (2H, M, H_{3ax,5ax}), 4.39 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H₂), 3.81 (1H, dd, *J* = 12.7, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.33 (1H, t, *J* = 12.7 Hz, H_{6ax}), 2.79 – 2.56 (1H, dt, *J* = 14.0, 2.6 Hz, H_{4eq}), 2.17 (1H, dt, *J* = 14.0, 12.2 Hz, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (C, C₇), 129.4, 129.2, 126.5 (5CH, C_{aro}), 58.2 (CH, C₃), 57.7 (CH₂, C₆), 42.8 (CH₂, C₄), 39.6 (CH, C₅). **T_{fus}**: 180-181°C. **IR**: 3248, 3038, 2947, 1331, 1153, 954, 668 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 289.9844 (théorique: 289.9845).

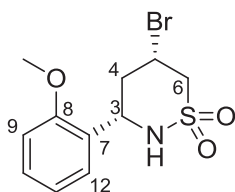
(±) **II-69**: *cis*-5-bromo-3-(4-methoxyphenyl)-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₁H₁₄BrNO₃S
M_w=320.20 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 42%
R_f= 0.59 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H₈), 6.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H₉), 4.62 – 4.33 (3H, M, H_{2,3ax,5eq}), 3.85 – 3.71 (4H, M, H_{6eq,11}), 3.30 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H_{5ax}), 2.62 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H_{4eq}), 2.32 – 2.03 (1H, q, *J* = 12.9 Hz, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0 (C, C₁₀), 129.9 (C, C₇), 127.9 (2CH, C₈), 114.6 (2CH, C₉), 57.7 (CH ou CH₃, C₃ ou 11), 57.6 (CH₂, C₆), 55.5 (CH ou CH₃, C₃ ou 11), 42.7 (CH₂, C₄), 39.7 (CH, C₅). **T_{fus}**: 160-162°C. **IR**: 3261, 3025, 2956, 2928, 2837, 1516, 1310, 1153, 957, 777 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 341.9780 (théorique: 341.9770).

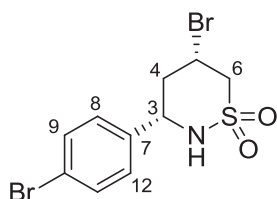
(±) **II-70**: *cis*-5-bromo-3-(2-methoxyphenyl)-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₁H₁₄BrNO₃S
M_w=320.20 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 72%
R_f= 0.23 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.7 Hz, H₁₁), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, H₉), 6.99 – 6.91 (2H, m, H_{10,12}), 5.38 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz, H₁), 4.80 – 4.33 (2H, m, H_{3,5}), 3.89 (3H, s, H₁₃), 3.82 (1H, dd, *J* = 12.9, 4.1 Hz, H_{6eq}), 3.31 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H_{6ax}), 2.46 (1H, dt, *J* = 13.7, 3.2 Hz, H_{4eq}), 2.42 – 2.29 (1H, m, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (C, C₈), 130.1, 128.8 (2CH, C_{aro}), 125.5 (C, C₇), 121.5, 111.4 (2CH, C_{aro}), 57.7 (CH₂, C₆), 57.6, 55.6 (CH et CH₃, C_{3,13}), 41.1 (CH₂, C₄), 40.2 (CH, C₅). **T_{fus}**: 146-148 °C. **IR**: 3242, 3009, 2955, 2925, 1495, 13412, 1153, 793, 753, 560 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 341.9754 (théorique: 341.9770).

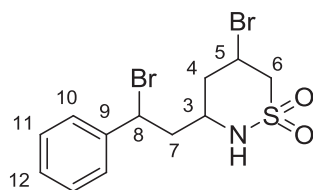
(±) **II-71**: *cis*-5-bromo-3-(4-bromophenyl)-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₁₁Br₂NO₂S
M_w=369.07 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 82%
R_f= 0.38 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃/ MeOD 4/6) δ 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H_{9,11}), 7.09 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H_{8,12}), 4.36 (1H, tt, *J* = 12.3, 3.9 Hz, H_{5ax}), 4.25 (1H, dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz, H_{3ax}), 3.61 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.16 (1H, m, H_{6ax}), 2.51 – 2.38 (1H, m, H_{4eq}), 1.94 (1H, dt, *J* = 13.3, 12.3 Hz, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃/ MeOD 4/6) δ 137.2 (C, C₇), 131.4 (2CH, C_{9,11}), 127.9 (2CH, C_{8,12}), 121.7 (C, C₁₀), 57.0 (CH₂, C₆), 56.5 (CH, C₃), 41.4 (CH₂, C₄), 39.5 (CH, C₅). **T_{fus}**: 192-103°C. **IR**: 3257, 3005, 2923, 1318, 1153, 823, 538 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 389.8762 (théorique: 389.8769).

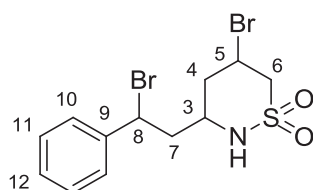
(±) **II-72a**: 5-bromo-3-(2-bromo-2-phenylethyl)-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₂H₁₅Br₂NO₂S
M_w=397.13 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 59%
R_f= 0.32 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.29 (5H, M, H_{aro}), 5.08 (1H, dd, *J* = 9.1, 6.5 Hz, H₈), 4.37 – 4.22 (1H, m, H₅), 3.91 (1H, br d, *J* = 10.3 Hz, H₂), 3.76 (2H, dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, H_{6eq}), 3.36 – 3.02 (2H, M, H_{3,6ax}), 2.54 – 2.33 (3H, M, H_{4eq,7}), 1.68 (1H, q, *J* = 12.1 Hz, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 140.1 (C, C_{aro}), 129.2, 127.5, 126.8 (5CH, C_{aro}), 57.9 (CH₂, C₆), 53.7, 48.9 (2CH, C_{3,8}), 45.6, 41.5 (2CH₂, C_{4,7}), 39.0 (CH, C₅). **MS**: (ESI [MNa]⁺) 417.9 (théorique: 417.9).

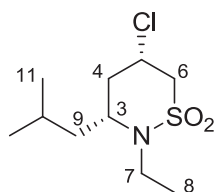
(±) **II-72b**: 5-bromo-3-(2-bromo-2-phenylethyl)-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₂H₁₅Br₂NO₂S
M_w=397.13 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 19%
R_f= 0.27 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 6.77 (5H, M, H_{aro}), 5.16 (1H, dd, *J* = 10.6, 3.7 Hz, H₈), 4.45 (1H, tt, *J* = 12.5, 4.0 Hz, H₅), 4.05 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H₂), 3.89 – 3.69 (2H, M, H₃), 3.17 (1H, t, *J* = 12.5 Hz, H_{6ax}), 2.60 – 2.43 (2H, M, H_{4eq,7}), 2.19 – 2.07 (1H, m, H_{7'}), 1.84 – 1.46 (1H, M, H_{4ax}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 141.4 (C, C_{aro}), 128.9, 128.6, 127.0 (5CH, C_{aro}), 57.3 (CH₂, C₆), 53.5, 50.2 (2CH, C_{3,8}), 44.3, 41.3 (2CH₂, C_{4,7}), 39.6 (CH, C₅). **MS**: (ESI [MNa]⁺) 417.9 (théorique: 417.9).

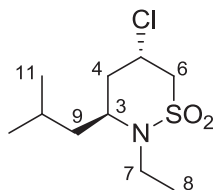
(±) **II-73a**: *cis*-5-chloro-2-ethyl-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀ClNO₂S
M_w=253.79 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 58%
R_f= 0.58 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (1H, tt, *J* = 11.9, 4.1 Hz, H_{5ax}), 3.84 – 3.68 (1H, m, H_{3ax}), 3.47 (1H, dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, H_{6eq}), 3.09 (1H, dq, *J* = 14.2, 7.1 Hz, H₇), 3.03 – 2.86 (2H, M, H_{6ax,7'}), 2.01 (1H, dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, H_{4eq}), 1.79 – 1.63 (1H, m, H₉), 1.62 – 1.48 (2H, M, H_{9'}, 4ax), 1.32 – 1.17 (4H, M, H_{8,10}), 1.09 – 0.76 (6H, m, H₁₁). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 55.8 (CH, C_{3 ou 5}), 52.5 (CH₂, C₆), 51.7 (CH, C_{3 ou 5}), 41.7, 38.9, 36.7 (3CH₂, C_{4,7,9}), 24.7 (CH, C₁₀), 22.6, 22.3, 17.3 (3CH₃, C_{8,11}). **T_{fus}**: 122-124 °C. **IR**: 2971, 2948, 2866, 1327, 1145, 908, 800, 581 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 276.0795 (théorique: 276.0795).

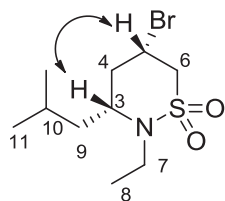
(±) **II-73b**: *trans*-5-chloro-2-ethyl-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀ClNO₂S
M_w= 253.79 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 7%
R_f= 0.42(EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (1H, tt, *J* = 11.0, 3.4 Hz, H_{5ax}), 3.61 – 3.53 (2H, m, H_{3eq,6eq}), 3.28 (2H, qd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, H₇), 2.97 (1H, dd, *J* = 12.9, 11.0 Hz, H_{6ax}), 2.15 (1H, dt, *J* = 13.9, 3.4 Hz, H_{4eq}), 2.03 – 1.86 (2H, M, H_{4ax,9}), 1.71 (1H, td, *J* = 13.4, 6.6 Hz, H_{9'}), 1.45 – 1.37 (1H, m, H₁₀), 1.22 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H₈), 0.97 – 0.88 (6H, m, H₁₁). **RMN ¹³C**: (125 MHz, CDCl₃) δ 56.4 (CH₂, C₆), 56.4, 50.4 (2CH, C_{3,5}), 44.6, 41.6, 37.0 (3CH₂, C_{4,7,9}), 25.1 (CH, C₁₀), 22.7, 22.5, 15.4 (3CH₃, C_{8,10}). **T_{fus}**: 63-65°C. **IR**: 2959, 2935, 2869, 1318, 1146, 805, 548 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 276.0793 (théorique: 276.0795).

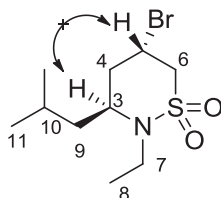
(±) **II-74a**: *cis*-5-bromo-2-ethyl-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀BrNO₂S
M_w=298.24 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 62%
R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 70/30)

Relation H₃ H₅ déterminée par NOESY et confirmé par les constantes de couplage. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (1H, tt, *J* = 12.2, 4.2 Hz, H_{5ax}), 3.89 – 3.71 (1H, m, H_{3ax}), 3.57 (1H, dd, *J* = 13.0, 4.2 Hz, H_{6eq}), 3.24 – 3.05 (2H, m, H_{6ax}, 7), 2.98 (1H, dt, *J* = 14.6, 7.2 Hz, H₇), 2.11 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.2 Hz, H_{4eq}), 1.79 – 1.62 (2H, m, H_{4ax}, 10), 1.60 – 1.48 (1H, m, H₉), 1.33 – 1.21 (4H, m, H₈, 9'), 0.95 – 0.91 (6H, m, H₁₁). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 57.0 (CH, C₃), 53.2 (CH₂, C₆), 41.8 (CH₂, C₉), 40.5 (CH, C₅), 39.0 (CH₂, C₇), 37.3 (CH₂, C₄), 24.7 (CH, C₁₀), 22.6, 22.4 (2CH₃, C₁₁), 17.4 (CH₃, C₈). **T_{fus}**: 122-124°C. **IR**: 2958, 2925, 2868, 1318, 1144, 1078, 793, 652 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 320.0276 (théorique: 320.0290).

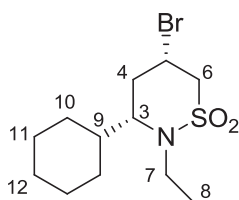
(±) **II-74b**: *trans*-5-bromo-2-ethyl-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀BrNO₂S
M_w=298.24 g.mol⁻¹
Aspect: huile pateuse
Rendement: 15%
R_f= 0.45 (EP/AcOEt: 70/30)

Relation H₃ H₅ déterminée par NOESY et confirmée par les constantes de couplage RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (1H, tt, *J* = 11.8, 3.9 Hz, H_{5ax}), 3.67 (1H, ddd, *J* = 12.8, 3.9, 1.1 Hz, H_{6eq}), 3.57 – 3.44 (1H, m, H_{3eq}), 3.30 (2H, qd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H₇), 3.11 (1H, dd, *J* = 12.8, 11.8 Hz, H_{6ax}), 2.25 (1H, d, *J* = 13.9 Hz, H_{4eq}), 2.13 (1H, ddd, *J* = 13.9, 11.8, 5.6 Hz, H_{4ax}), 1.93 (1H, ddd, *J* = 14.4, 8.4, 6.4 Hz, H₉), 1.77 – 1.65 (1H, m, H₁₀), 1.42 (1H, dt, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H_{9'}), 1.22 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H₈), 0.95 – 0.91 (6H, m, H₁₁). **RMN ¹³C**: (125 MHz, CDCl₃) δ 57.6 (CH, C₃), 57.4 (CH₂, C₆), 44.9 (CH₂, C₇), 41.4 (CH₂, C₉), 39.1 (CH, C₅), 37.8 (CH₂, C₄), 25.2 (CH, C₁₀), 22.7 (CH, C₁₁), 22.5 (CH, C_{11'}), 15.3 (CH₃, C₈). **IR**: 2959, 2932, 2868, 1332, 1144, 794, 545 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 298.0466 (théorique: 298.0471).

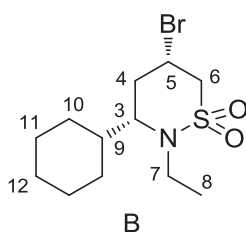
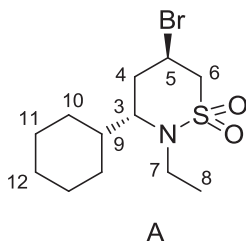
(±) **II-75a**: *cis*-5-bromo-3-cyclohexyl-2-ethyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₂H₂₂BrNO₂S
M_w=324.27 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 55%
R_f= 0.49 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (1H, tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, H_{5ax}), 3.70 (1H, dd, *J* = 12.0, 2.9 Hz, H_{6eq}), 3.41 (1H, dq, *J* = 14.0, 7.2 Hz, H₇), 3.20 (1H, dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, H_{7'}), 3.04 (1H, t, *J* = 12.0 Hz, H_{6ax}), 2.93 (1H, ddd, *J* = 11.3, 5.6, 2.1 Hz, H_{3ax}), 2.56 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, H_{4eq}), 2.22 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H_{4ax}), 2.11 – 1.88 (2H, M, H_{ch}), 1.86 – 1.62 (4H, M, H_{ch}), 1.39 – 1.04 (6H, M, H_{ch,8}), 0.91 – 0.66 (2H, M, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 65.7 (CH, C₃), 57.8 (CH₂, C₆), 46.6 (CH₂, C₇), 39.1, 37.9 (2CH, C_{5,9}), 34.1, 31.4, 30.9, 26.3, 26.0, 25.8 (6CH₂, C_{4,10,11,12}), 15.1 (CH, C₈). **T_{fus}**: 143-144°C. **IR**: 2918, 2848, 1330, 1142, 804, 547 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 324.0629 (théorique: 324.0627).

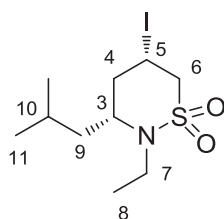
(±) **II-75**: *trans*-5-bromo-3-cyclohexyl-2-ethyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide et *cis*-5-bromo-3-cyclohexyl-2-ethyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₂H₂₂BrNO₂S
M_w=324.27 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 9% A
R_f= 0.51 (EP/AcOEt: 90/10)

Mélange 80/20 A/B. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (0.2H, tt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, H_{5B}), 4.34 (0.8H, tt, *J* = 12.2, 4.0 Hz, H_{5A}), 3.70 (0.2H, dd, *J* = 12.4, 3.8 Hz, H_{6eqB}), 3.57 (0.8H, dd, *J* = 13.3, 4.0 Hz, H_{6eqA}), 3.48 – 3.35 (1H, M, H_{3A,7B}), 3.30 – 3.07 (1.8H, M, H_{6axA,7A,7'B}), 3.05 – 2.87 (1H, M, H_{3B,6axB}), 2.56 (0.2H, d, *J* = 12.4 Hz, H_{4eqB}), 2.33 (0.8H, dd, *J* = 13.5, 3.8 Hz, H_{4eqA}), 2.21 (0.2H, d, *J* = 12.4 Hz, H_{4axB}), 2.12 – 1.89 (1.2H, M, H_{4axA,chB}), 1.87 – 1.38 (5.2H, M, H_{chA,chB}), 1.36 – 0.67 (8.6H, M, H_{chA,chB,8A,8B}).

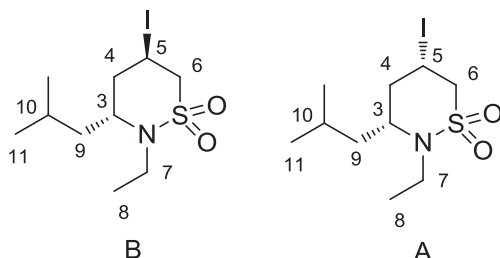
(±) **II-76a**: *cis*-2-ethyl-5-iodo-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀INO₂S
M_w = 345.24 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 31%
R_f = 0.31 (EP/AcOEt: 70/30)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61 – 4.34 (1H, m, H_{5ax}), 3.92 – 3.71 (1H, m, H_{3ax}), 3.61 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.9 Hz, H_{6eq}), 3.31 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{6ax}), 3.22 – 2.86 (2H, m, H₇), 2.17 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H_{4eq}), 1.98 – 1.59 (2H, m, H_{4ax,9}), 1.59 – 1.39 (1H, m, H_{9'}), 1.24 (4H, M, H_{8,10}), 0.93 (6H, t, *J* = 6.6 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 58.9 (CH, C₃), 55.1 (CH₂, C₆), 41.7, 39.1, 39.0 (3CH₂, C_{4,7,9}), 24.7, 22.7, 22.4, 17.5, 13.9 (2CH 3CH₃, C_{5,8,10,11}). **T_{fus}**: 133–135°C. **IR**: 2964, 2928, 2865, 1323, 1139, 778, 537 cm⁻¹. **MS**: (ESI [MNa]⁺) 368.0 (théorique: 368.0).

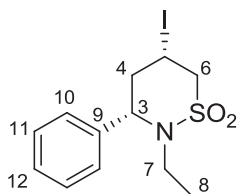
(±) **II-76**: *trans*-2-ethyl-5-iodo-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide et *cis*-2-ethyl-5-iodo-3-isobutyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₀H₂₀INO₂S
M_w = 345.24 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 43%
R_f = 0.27 (EP/AcOEt: 70/30)

Mélange 70/30 A/B. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79 – 4.68 (0.3H, m, H_{5B}), 4.53 – 4.41 (0.7H, m, H_{5A}), 3.89 – 3.76 (0.7H, m, H_{3A}), 3.69 (0.3H, dt, *J* = 12.9, 3.8 Hz, H_{6eqB}), 3.60 (0.7H, dt, *J* = 13.3, 3.6 Hz, H_{6eqA}), 3.38 – 3.20 (1.9H, M, H_{3B,6axA,6axB,7B}), 3.13 (0.7H, dqd, *J* = 14.2, 7.0, 3.3 Hz, H_{7A}), 2.97 (0.7H, dqd, *J* = 14.2, 7.1, 2.8 Hz, H_{7'A}), 2.34 – 2.22 (0.6H, M, H_{4B}), 2.22 – 2.11 (0.7H, M, H_{4eqA}), 2.00 – 1.78 (1H, M, H_{4axA,9B}), 1.76 – 1.61 (1H, M, H_{9A,9'B}), 1.56 – 1.35 (1H, M, H_{9'A,10B}), 1.29 – 1.14 (3.7H, M, H_{8A,10A,8B}), 0.97 – 0.87 (6H, M, H_{11A,11B}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 59.1 (CH, C_{3B}), 59.0 (CH, C_{3A}), 58.9 (C, C), 55.1 (CH₂, C_{5A}), 45.0 (CH₂, C_{5B}), 41.7, 41.0, 39.5, 39.0 (6CH₂, C_{4A,4B,7A,7B,9A,9B}), 25.0, 24.7, 22.6, 22.5, 22.4, 17.5, 15.2, 13.9, 12.2 (4CH 6CH₃, C_{5A,5B,8A,8B,10A,10B,11A,11B}).

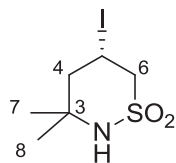
(±) **II-77**: *cis*-2-ethyl-5-iodo-3-phenyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₂H₁₆INO₂S
M_w=365.23 g.mol⁻¹
Aspect: solide jaune
Rendement: 61%
R_f= 0.48 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.31 (5H, M, H_{aro}), 4.71 (1H, dd, *J* = 13.0, 2.0 Hz, H_{3ax}), 4.63 (1H, tt, *J* = 13.0, 3.7 Hz, H_{5ax}), 3.72 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.7 Hz, H_{6eq}), 3.52 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{6ax}), 3.21 (1H, dq, *J* = 14.2, 7.2 Hz, H₇), 2.82 (1H, dq, *J* = 14.2, 7.2 Hz, H_{7'}), 2.63 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H_{4eq}), 2.46 (1H, q, *J* = 13.0 Hz, H_{4ax}), 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H₈). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C, C_{aro}), 129.0, 128.9, 128.0 (5CH, C_{aro}), 63.6 (CH, C₃), 57.7 (CH₂, C₆), 42.1 (CH₂, C₇), 39.7 (CH₂, C₄), 15.2, 12.7 (CH CH₃, C_{5,8}). **IR**: 3059, 2973, 2925, 1326, 1144, 755, 535 cm⁻¹. **T_{fus}**: 90-91°C. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 387.9837 (théorique: 387.9839).

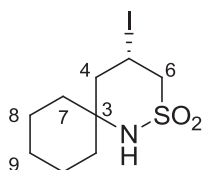
(±) **II-78**: 5-iodo-3,3-dimethyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₆H₁₂INO₂S
M_w=289.13 g.mol⁻¹
Aspect: solide marron
Rendement: 50%
R_f= 0.43 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.72 – 4.61 (2H, M, H_{2,5}), 3.81 (1H, ddd, *J* = 12.8, 3.7, 0.7 Hz, H_{6eq}), 3.31 (1H, t, *J* = 12.8 Hz, H_{6ax}), 2.39 (1H, dd, *J* = 13.6, 3.3 Hz, H_{4eq}), 2.03 (1H, t, *J* = 13.6 Hz, H_{4ax}), 1.40 (3H, s, H₇), 1.27 (3H, s, H₈). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 59.6 (CH₂, C₆), 57.7 (C, C₃), 49.6 (CH₂, C₄), 31.8 (CH₃, C₇), 25.0 (CH₃, C₈), 11.2 (CH, C₅). **T_{fus}**: 116-118°C. **IR**: 3253, 2975, 2920, 1330, 1146, 803, 485 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 311.9514 (théorique: 311.9526).

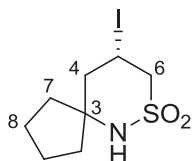
(±) **II-79**: 4-iodo-2-thia-1-azaspiro[5.5]undecane 2,2-dioxide



C₉H₁₆INO₂S
M_w=329.20 g.mol⁻¹
Aspect: solide marron
Rendement: 48%
R_f= 0.37 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (1H, tt, *J* = 12.9, 3.6 Hz, H_{5ax}), 4.04 (1H, br s, H₂), 3.86 (1H, dd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, H_{6eq}), 3.33 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H_{6ax}), 2.61 – 2.34 (2H, M, H_{4eq,ch}), 1.94 (1H, t, *J* = 12.9 Hz, H_{4ax}), 1.78 – 1.21 (9H, M, H_{ch}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 60.3 (CH₂, C₆), 59.8 (C, C₃), 49.3, 39.9, 32.6, 25.6, 21.0 (6CH₂, C_{4,ch}), 11.3 (CH, C₅). **T_{fus}**: 128-130 °C. **IR**: 3237, 2925, 2847, 1314, 1137, 902, 544 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 351.9827 (théorique: 351.9839).

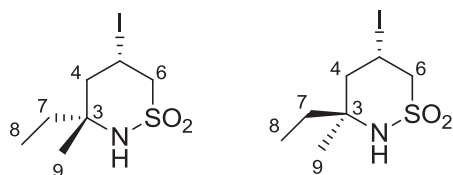
(±) **II-80**: 9-iodo-7-thia-6-azaspiro[4.5]decane 7,7-dioxide



C₈H₁₄INO₂S
M_w=315.17 g.mol⁻¹
Aspect: solide marron
Rendement: 58%
R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 – 4.47 (2H, M, H_{2,5}), 3.82 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.4 Hz, H_{6eq}), 3.34 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{6ax}), 2.46 – 2.31 (2H, M, H_{4eq,7 ou 8}), 2.19 (1H, t, *J* = 13.0 Hz, H_{4ax}), 1.95 – 1.45 (7H, M, H_{7,8}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 68.1 (C, C₃), 60.0 (CH₂, C₆), 47.7, 42.3, 34.9, 24.0, 22.3 (5CH₂, C_{4,7,8}), 12.0 (CH, C₅). **T_{fus}**: 82-84°C. **IR**: 3237, 2980, 2946, 1325, 1149, 791, 529 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 337.9690 (théorique: 337.9682).

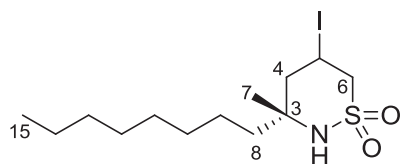
(±) **II-81**: *cis*-3-ethyl-5-iodo-3-methyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide et *trans*-3-ethyl-5-iodo-3-methyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₇H₁₄INO₂S
M_w=303.16 g.mol⁻¹
Aspect: solide marron
Rendement: 59%
R_f= 0.20 (EP/AcOEt: 80/20)

Mélange 50/50 **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.79 – 4.63 (1H, M, H_{5A,5B}), 3.89 – 3.78 (1H, M, H_{6eqA, 6eqB}), 3.36 – 3.23 (1H, M, H_{6axA,6axB}), 2.49 (0.5H, dd, *J* = 13.9, 3.3 Hz, H_{4eqA} ou B), 2.38 (0.5H, dd, *J* = 13.7, 3.4 Hz, H_{4eqA} ou B), 2.20 – 1.87 (2H, M, H_{7A, 7B}), 1.72 – 1.36 (3.5H, M, H_{2A,2B,4eqA,4eqB,9A} ou B), 1.20 (1.5H, s, H_{9A} ou B), 1.01 – 0.90 (3H, M, H_{8A,8B}). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 60.5, 60.3 (2C, C_{3A,3B}), 59.9, 59.8 (2CH₂, C_{6A,6B}), 48.8, 48.2, 37.2, 28.9 (4CH₂, C_{4A,4B,7A,7B}), 27.6, 21.7, 11.5, 11.3, 8.3, 7.2 (4CH₃ 2CH, C_{5A,5B,8A,8B,9A,9B}). **T_{fus}**: 97-100°C. **IR**: 3267, 3230, 2979, 1327, 1143, 795, 542 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 325.9684 (théorique: 325.9682).

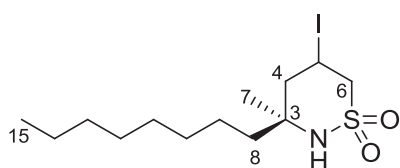
(±) **II-82a**: 5-iodo-3-methyl-3-octyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₃H₂₆INO₂S
M_w=387.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 33%
R_f= 0.39 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (1H, tt, *J* = 12.8, 3.5 Hz, H_{5ax}), 4.43 (1H, br s, H₂), 3.80 (1H, dd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, H_{6eq}), 3.30 (1H, t, *J* = 12.8 Hz, H_{6ax}), 2.45 (1H, dd, *J* = 13.6, 3.5 Hz, H_{4eq}), 2.01 (2H, t, *J* = 12.8 Hz, H_{4ax}), 1.55 – 1.13 (17H, M, H₇₋₁₄), 0.87 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H₁₅). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 60.3 (CH₂, C₆), 59.9 (C, C₃), 49.3, 36.2, 32.0, 29.9, 29.6, 29.4 (6CH₂), 28.4 (CH₃), 23.8, 22.8 (2CH₂), 14.2, 11.3 (CH, CH₃). **IR**: 3261, 2922, 2852, 1334, 1137, 778, 542 cm⁻¹. (ESI [MH]⁺) 388.0800 (théorique: 388.0802).

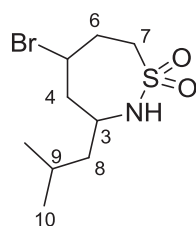
(±) **II-82b**: 5-iodo-3-methyl-3-octyl-1,2-thiazinane 1,1-dioxide



C₁₃H₂₆INO₂S
M_w=387.32 g.mol⁻¹
Aspect: huile marron
Rendement: 30%
R_f= (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78 – 4.65 (1H, m, H_{5ax}), 4.28 (1H, br s, H₂), 3.83 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, H_{6eq}), 3.31 (1H, t, *J* = 12.8, H_{6ax}), 2.37 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H_{4eq}), 1.97 (1H, t, *J* = 13.3 Hz, H_{4ax}), 1.53 – 1.17 (17H, m, H₇₋₁₄), 0.95 – 0.80 (3H, m, H₁₅). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 60.2 (CH₂, C₆), 60.1 (C, C₃), 48.7, 44.7, 31.9, 29.8, 29.5, 29.3, 22.7 (8CH₂, C_{4,8-14}), 22.4, 14.2, 11.5 (2CH₃ 1CH, C_{5,7,15}). **IR**: 3240, 2920, 2852, 1328, 1139, 803, 535 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MH]⁺) 388.0801 (théorique: 388.0802).

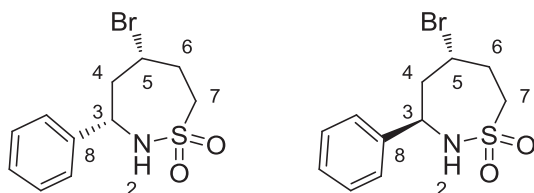
(±) **II-84**: 5-bromo-3-isobutyl-1,2-thiazepane 1,1-dioxide



C₉H₁₈BrNO₂S
M_w=284.21 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 19%
R_f= 0.26 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H₂), 4.26 (1H, tdd, *J* = 10.5, 3.7, 2.6 Hz, H₅), 3.48 (1H, ddd, *J* = 14.9, 7.2, 2.9 Hz, H₇), 3.40 – 3.19 (2H, M, H_{3,7'}), 2.69 – 2.52 (2H, M, H_{4,6}), 2.51 – 2.39 (1H, m, H_{6'}), 2.26 (1H, dt, *J* = 14.9, 10.5 Hz, H_{4'}), 1.87 – 1.72 (1H, m, H₉), 1.48 (1H, ddd, *J* = 14.5, 9.6, 5.1 Hz, H₈), 1.29 – 1.19 (1H, m, H_{8'}), 0.94 – 0.84 (6H, m, H₁₀). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 53.7 (CH₂, C₇), 51.1 (CH, C₃), 48.4 (CH, C₅), 48.1 (CH₂, C₄), 45.7 (CH₂, C₈), 33.9 (CH₂, C₆), 24.5 (CH, C₉), 23.1 (CH₃, C₁₀), 21.7 (CH₃, C_{10'}). **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 306.0128 (théorique: 306.0134).

(±) **II-85**: (3*S**, 5*S**)-5-bromo-3-phenyl-1,2-thiazepane 1,1-dioxide et (3*R**,5*S**)-5-bromo-3-phenyl-1,2-thiazepane 1,1-dioxide

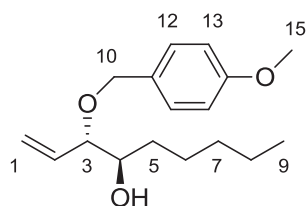


C₁₁H₁₄BrNO₂S
M_w=304.20 g.mol⁻¹
Aspect: solide blanc
Rendement: 32%
R_f= 0.37 (EP/AcOEt: 70/30)

Mélange 64/36 Relation H₃ H₅ n'a pu être déterminée par NOESY. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.18 (5H, M, H_{aro}), 5.45 (0.64H, d, *J* = 6.2 Hz, H_{2A}), 5.38 (0.36H, d, *J* = 6.4 Hz, H_{2B}), 4.77 – 4.69 (0.36H, m, H_{5B}), 4.67 – 4.58 (0.36H, m, H_{3B}), 4.47 – 4.24 (1.28H, M, H_{3A,5A}), 3.76 – 3.65 (0.36H, m, H_{7B}), 3.47 – 3.20 (1.64H, M, H_{7A,7'A,7'B}), 2.91 – 2.27 (4H, M, H_{4A,4B,6A,6B}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 141.4 (C, C_{8B}), 140.8 (C, C_{8A}), 128.9, 128.9, 128.1, 127.9, 126.7, 126.4 (10CH, C_{aro A, aro B}), 57.1 (CH, C_{3A}), 54.6 (CH, C_{3B}), 54.0 (CH₂, C_{7A}), 52.3 (CH₂, C_{7B}), 51.2 (CH, C_{5B}), 48.1 (CH₂, C_{4A}), 47.9 (CH, C_{5A}), 44.1 (CH₂, C_{4B}), 34.4 (CH₂, C_{6A}), 32.3 (CH₂, C_{6B}). **T_{fus}**: 119-120 °C. **IR**: 3322, 3029, 2958, 2922, 1288, 1133, 699, 490 cm⁻¹. **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 325.9815 (théorique: 325.9821).

III Vers la synthèse totale des décytospolides A et B

III-1: (3S,4R)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)non-1-en-4-ol¹⁹¹



C₁₇H₂₆O₃
M_w = 278.37 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 5%/ 3 étapes
R_f = 0.38 (EP/AcOEt: 85/15)

A une suspension de tamis moléculaire 4 Å (400 mg) dans le DCM (12 mL), sous atmosphère inerte et à -35°C, le tetraisopropoxide de titane (0.36 mL, 1.20 mmol) et le (+)-Diisopropyl L-tartrate (0.38 mL, 1.8 mmol) sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à -35°C, le pent-1,4-diène-3-ol (1.00 g, 11.92 mmol) et l'hydropéroxyde de cumène (2.42 mL, 13.24 mmol) sont ajoutés. Après 40 heures d'agitation à -35°C, de l'Et₂O (10 mL) et une solution de Na₂SO₄ sat. sont ajoutés, puis le milieu est agité 3 heures à TA avant d'être filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le produit désiré est obtenu en mélange suite à une purification sur gel de silice (85/15 EP/AcOEt).

Le mélange obtenu précédemment (432 mg) est additionné à une solution de NaH (226 mg, 5.6 mmol, 60%_{w/w}) et de TBAI (161 mg, 0.44 mmol) dans le THF (6 mL) à 0°C et sous atmosphère inerte, puis après ajout de PMBBBr (1.2 g, 6.04 mmol) le milieu est agité pendant 18 heures à TA. De l'eau et Et₂O sont ajoutés, puis la phase organique est lavée avec NaCl sat. séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Après purification sur gel de silice (85/15 EP/AcOEt) un mélange de produit désiré et de PMBBBr est obtenu.

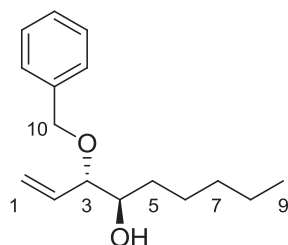
A une suspension de tournure de magnésium (64 mg, 2.6 mmol) dans le THF (4 mL) avec un cristal d'iode, du bromobutane (286 µL, 2.6 mmol) est ajouté. Après 45 minutes à reflux, CuI (321 mg, 1.69 mmol) et le mélange obtenu précédemment (182.3 mg) sont ajoutés à -35°C. Après 18 heures d'agitation à -35°C et retour à TA, NH₄Cl sat. est ajoutée, le THF évaporé, puis la phase aqueuse extraite 5 fois avec AcOEt, les phases organiques lavées avec NaCl sat. séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression

¹⁹¹ A. K. Ghosh et D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4730-4733.

réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H_{12}), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H_{13}), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.3, 8.0$ Hz, H_2), 5.39 (1H, dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, H_1), 5.30 (1H, dd, $J = 17.5, 1.6$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 4.57 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H_{10}), 4.31 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 3.81 (3H, s, H_{15}), 3.76 – 3.62 (2H, m, $\text{H}_{3,4}$), 2.10 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H_{OH}), 1.54 – 1.14 (8H, m, H_{5-8}), 0.88 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H_9). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3 (C, C_{14}), 134.7 (CH, C_2), 130.4 (C, C_{11}), 129.5 (2CH, C_{12}), 120.0 (CH_2 , C_1), 113.9 (2 CH_2 , C_{13}), 83.3 (CH, C_3), 73.3 (CH, C_4), 69.9 (CH_2 , C_{10}), 55.3 (CH_3 , C_{15}), 32.2, 32.0, 25.5, 22.7 (4 CH_2 , C_{5-8}), 14.1 (CH_3 , C_9).

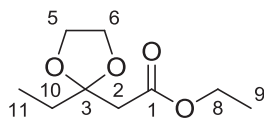
III-2: (3S,4R)-3-(benzyloxy)non-1-en-4-ol



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$
 $M_w = 248.36 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 21%/3 étapes
Rf = 0.50 (EP/AcOEt: 85/15)

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.27 (5H, m, H_{aro}), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.5, 10.4, 7.9$ Hz, H_2), 5.40 (1H, dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, H_1), 5.31 (1H, dd, $J = 17.5, 1.7$ Hz, $\text{H}_{1'}$), 4.64 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H_{10}), 4.39 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 3.86 – 3.61 (2H, m, $\text{H}_{3,4}$), 2.11 (1H, br s, H_{OH}), 1.58 – 1.16 (8H, m, H_{5-8}), 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H_9). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ = 138.3 (C, C_{aro}), 134.6 (CH, C_2), 128.4, 127.7, 127.6 (5CH, C_{aro}), 120.0 (CH_2 , C_1), 83.7, 73.2 (2CH, $\text{C}_{3,4}$), 70.2 (CH_2 , C_{10}), 32.2, 31.9, 25.4, 22.6 (4 CH_2 , C_{5-8}), 14.1 (CH_3 , C_9). $[\alpha_D]^{20}$: ($c=0.50$ CHCl_3) + 41.7°.

III-3: ethyl 2-(2-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate¹⁹²

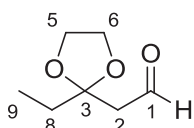


C₈H₁₆O₄
M_w = 188.22 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 92%
R_f = 0.18 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution d'éthyl 3-oxopentanoate (1.01 g, 7.00 mmol) et d'éthylène glycol (0.785 mL, 14.07 mmol) dans le benzène, l'acide p-toluènesulfonique monohydrate (14.8 mg, 0.08 mmol) est additionné. Après 4 heures d'agitation à reflux avec un montage surmonté d'un Dean-Stark, une solution de NaHCO₃ saturée est ajoutée. La phase organique est lavée 2 fois avec NaHCO₃ saturée, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H₈), 4.04 – 3.93 (4H, m, H_{5,6}), 2.64 (2H, s, H₂), 1.83 (2H, q, *J* = 7.4 Hz, H₁₀), 1.26 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H₉), 0.94 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C, C₁), 109.7 (C, C₃), 65.1 (2CH₂, C_{5,6}), 60.4 (CH₂, C₈), 42.2, 30.6 (2CH₂, C_{2,10}), 14.1 (CH₃, C₉), 7.7 (CH₃, C₁₁).

III-4: 2-(2-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetaldehyde¹⁹²



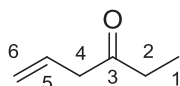
C₇H₁₂O₃
M_w = 144.17 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 56%
R_f = 0.43 (EP/AcOEt: 75/25)

A une solution d'ethyl 2-(2-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl)acetate **III-3** (1.02 g, 5.44 mmol) dans le DCM (7 mL), le DIBAL (5.45 mL, 5.45 mmol, 1M dans l'hexane) est additionné à -78°C. Après 4 heures d'agitation à -45°C, de l'eau est ajoutée puis le milieu est agité 20 minutes à TA, une solution de HCl 5M (5 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (75/25 EP/AcOEt) est réalisée.

¹⁹² I. Freifeld, G. Bose, T. Eckardt et P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 351-355.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H₁), 4.00 (4H, s, H_{5,6}), 2.68 (2H, d, *J* = 3.0 Hz, H₂), 1.71 (2H, q, *J* = 7.5 Hz, H₈), 0.93 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, H₉). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 200.8 (C, C₁), 109.8 (C, C₃), 65.2 (2CH₂, C_{5,6}), 50.2 (CH₂, C₂), 31.3 (CH₂, C₈), 7.9 (CH₃, C₉).

III-8: hex-5-en-3-one¹⁴⁷

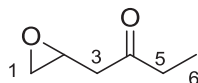


C₆H₁₀O
M_w = 98.14 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 70%
R_f = 0.42 (EP/AcOEt: 90/10)

A une suspension de poudre de zinc dans le DCM (45 mL) sous atmosphère inerte et à 0°C, le propionitrile (0.71 mL, 10 mmol), le bromure d'allyle (1.30 mL, 15 mmol) et enfin, lentement, le trichlorure d'aluminium (540 mg, 4 mmol) dilué dans le DCM (5 mL) sont additionnés. La solution est agitée pendant 2 heures à TA, puis de l'eau est additionnée à 0°C. Après 10 minutes d'agitation la solution est filtrée sur célite, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'Et₂O, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite (produit volatil).

RMN ¹H: (400 MHz, C₆D₆) δ 6.18 – 5.95 (1H, m, H₅), 5.24 – 5.01 (2H, M, H₆), 2.86 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, H₄), 2.05 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, H₂), 1.07 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁). **RMN ¹³C:** (100 MHz, C₆D₆) δ 206.7 (C, C₃), 131.8 (CH, C₅), 117.9 (CH₂, C₆), 47.3 (CH₂, C₄), 35.2 (CH₂, C₂), 7.9 (CH₃, C₁).

(±) **III-9:** 1-(oxiran-2-yl)butan-2-one



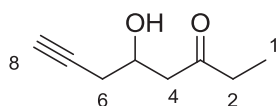
C₆H₁₀O₂
M_w = 114.07 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 62%
R_f = 0.19 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de hex-5-en-3-one **III-8** (118.9 mg, 0.93 mmol) dans le DCM (3 mL) sous atmosphère inerte, le *m*CPBA (70%_{w/w}, 812.6 mg, 3.30 mmol) est additionné. Après 16 heures d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. et une solution de Na₂S₂O₃ sat.

sont ajoutées jusqu'à pH neutre. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'Et₂O, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite (produit volatil). Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 pentane/Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 3.32 – 3.20 (1H, m, H₂), 2.84 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, H₁), 2.64 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H₃), 2.55 – 2.42 (3H, m, H_{1',5}), 1.07 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₆). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C, C₄), 48.1 (CH, C₂), 46.9, 45.6, 36.7 (3CH₂, C_{1,3,5}), 7.6 (CH₃, C₆). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 137.0568 (théorique: 137.0573).

(±) **III-10:** 5-hydroxyoct-7-yn-3-one



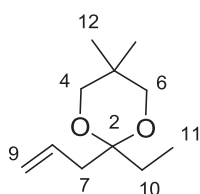
C₈H₁₂O₂
M_w = 140.18 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 86%
R_f = 0.25 (EP/AcOEt: 75/25)

Méthode 1: A une solution de 1-(2-ethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl) pent-4-yn-2-ol **III-13** (226.3 mg, 1.00 mmol) dans un mélange 95/5 d'acétone et d'eau (0.4 mL), l'acide p-toluènesulfonique monohydrate (48.0 mg, 0.25 mmol) est additionné. Après 22 heures d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. est ajoutée. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec du DCM, puis séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (75/25 EP/AcOEt) est réalisée. Rendement: 86%.

Méthode 2: A une solution de 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol **III-18** (327.4 mg, 1.42 mmol) dans un mélange 9/1 de méthanol et d'eau (1 mL), le [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (916.8 mg, 2.13 mmol) est additionné. Après 10 minutes d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. est ajoutée et agitée 10 minutes. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec de l'Et₂O, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (60/40 EP/AcOEt) est réalisée. Rendement: 85%.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 4.27 – 4.13 (1H, m, H_5), 3.25 (1H, br s, H_{OH}), 2.79 (1H, dd, J = 17.6, 3.3 Hz, H_4), 2.65 (1H, dd, J = 17.6, 8.6 Hz, $\text{H}_{4'}$), 2.56 – 2.32 (4H, M, $\text{H}_{2,6}$), 2.05 (1H, t, J = 2.6 Hz, H_8), 1.06 (3H, t, J = 7.3 Hz, H_1). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, CDCl_3) δ 212.1 (C, C_3), 80.3 (C, C_7), 71.1 (CH, C_8), 66.2 (CH, C_5), 47.2, 36.9, 26.3 (3 CH_2 , $\text{C}_{2,4,6}$), 7.6 (CH_3 , C_1). **HRMS:** (ESI $[\text{MNa}]^+$) 163.0724 (théorique: 163.0730).

III-11: 2-allyl-2-ethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxane

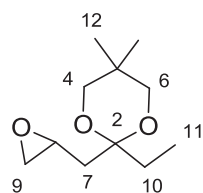


$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$
 $M_w = 184.28 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 64%
 $R_f = 0.40$ (EP/AcOEt: 95/5)

A une solution de hex-5-en-3-one **III-8** (81.0 mg, 0.4 mmol), de néopentyl glycol (84.0 mg, 0.8 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å dans l' Et_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ est additionné à 0°C. Après 4 heures d'agitation, NaHCO_3 sat. est ajoutée à TA, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (éluant: 95/5 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (1H, ddt, J = 17.4, 10.3, 7.1 Hz, H_8), 5.16 – 5.02 (2H, M, H_9), 3.55 – 3.41 (4H, M, $\text{H}_{4,6}$), 2.49 (2H, d, J = 7.1 Hz, H_7), 1.71 (2H, q, J = 7.5 Hz, H_{10}), 0.99 – 0.83 (9H, M, $\text{H}_{11,12}$). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, CDCl_3) δ 133.4 (CH, C_8), 117.6 (CH_2 , C_9), 100.2 (C, C_2), 71.8, 70.3 (2 CH_2 , $\text{C}_{4,6}$), 37.7 (CH_2 , C_7), 26.9 (CH_2 , C_{10}), 22.8 (2 CH_3 , C_{12}), 7.4 (CH_3 , C_{11}). **HRMS:** (ESI $[\text{MNa}]^+$) 207.1357 (théorique: 207.1356).

(±) **III-12**: 2-ethyl-5,5-dimethyl-2-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-dioxane

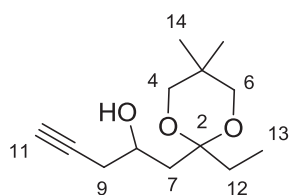


C₁₁H₂₀O₃
M_w = 200.27 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: quantitatif
R_f = 0.11 (EP/AcOEt: 95/5)

A une solution de 2-allyl-2-ethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxane **III-11** (1.36 g, 7.38 mmol) dans le DCM (7.5 mL) sous atmosphère inerte, le *m*CPBA (3.02 g, 12.25 mmol, 70%_{w/w}) est additionné. Après 1 heures d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ saturée et une solution de Na₂S₂O₃ saturée sont ajoutées jusqu'à pH neutre. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 – 3.45 (4H, M, H_{4,6}), 3.15 – 3.07 (1H, m, H₈), 2.79 (1H, dd, *J* = 5.0, 4.2 Hz, H₉), 2.50 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, H_{9'}), 2.00 – 1.74 (4H, M, H_{7,10}), 1.00 (3H, s, H₁₂), 0.96 – 0.90 (6H, M, H_{11,12'}). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 100.0 (C, C₂), 70.3 (2CH₂, C_{4,6}), 48.6 (CH, C₈), 46.9 (CH₂, C₉), 37.4 (CH₂, C₇), 29.9 (C, C₅), 26.6 (CH₂, C₁₀), 22.7, 22.9 (2CH₃, C_{12,12'}), 7.8 (CH₃, C₁₁). **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 223.1312 (théorique: 223.1305).

(±) **III-13**: 1-(2-ethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)pent-4-yn-2-ol

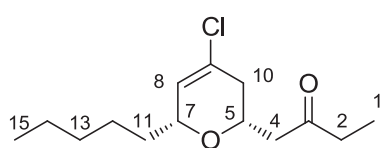


C₁₃H₂₂O₃
M_w = 226.31 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 83%
R_f = 0.25 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de 2-ethyl-5,5-dimethyl-2-(oxiran-2-ylmethyl)-1,3-dioxane **III-12** (1.48 g, 7.39 mmol) dans le DMSO (10 mL), le complexe acétylure de lithium-éthylènediamine (1.33 g, 14.45 mmol) est additionné. Après 12 heures d'agitation à TA, de l'eau et une solution de H₂SO₄ 0.5M sont ajoutées jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite 5 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 – 4.23 (1H, m, H_8), 4.05 (1H, br s, H_{OH}), 3.64 (2H, t, J = 11.6 Hz, $\text{H}_{4,6}$), 3.40 (2H, ddd, J = 11.6, 9.3, 2.2 Hz, $\text{H}_{4',6'}$), 2.42 (1H, ddd, J = 16.6, 5.4, 2.7 Hz, H_9), 2.33 (1H, ddd, J = 16.6, 7.1, 2.7 Hz, $\text{H}_{9'}$), 2.03 – 1.90 (2H, M, $\text{H}_{11,12}$), 1.90 – 1.72 (3H, M, $\text{H}_{7,12'}$), 1.16 (3H, s, H_{14}), 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz, H_{13}), 0.79 (3H, s, $\text{H}_{14'}$). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, CDCl_3) δ 101.8 (C, C_2), 81.3 (C, C_{10}), 70.2 (CH, C_{11}), 70.1 (2 CH_2 , $\text{C}_{4,6}$), 66.3 (CH, C_8), 41.8 (CH_2 , C_7), 29.8 (C, C_5), 27.0 (CH_2 , C_9), 23.5 (CH_2 , C_{12}), 23.3, 22.4 (2 CH_3 , C_{14}), 8.0 (CH_3 , C_{13}). **HRMS:** (ESI [MNa] $^+$) 249.1454 (théorique: 249.1461).

($\pm$) **III-14:** *cis*-1-(4-chloro-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one

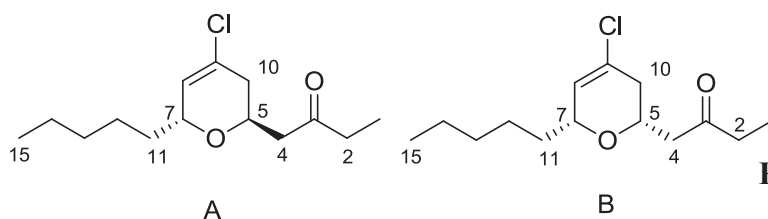


$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$
 $M_w = 258.78 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 10%
R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de 5-hydroxyoct-7-yn-3-one **III-10** (33.0 mg, 0.15 mmol) et d'hexanal (18 μL , 0.15 mmol) dans le DCM (1.5 mL), FeCl_3 (24 mg, 0.15 mmol) est additionné à TA. Après 27 heures d'agitation à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/05 EP/AcOEt) est réalisée.

95/5 *cis/trans*. **RMN ^1H :** (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (1H, s, H_8), 4.17 – 3.96 (2H, M, $\text{H}_{5,7}$), 2.76 (1H, dd, J = 15.7, 7.8 Hz, H_4), 2.59 – 2.39 (3H, M, $\text{H}_{2,4'}$), 2.34 – 2.15 (2H, m, H_{10}), 1.75 – 1.14 (8H, M, H_{11-14}), 1.06 (3H, t, J = 7.3 Hz, H_1), 0.88 (5H, t, J = 6.5 Hz, H_{15}). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, CDCl_3) δ 209.3 (C, C_3), 129.0 (C, C_9), 127.1 (CH, C_8), 75.5, 71.1 (2CH, $\text{C}_{5,7}$), 48.0, 38.5, 37.3, 35.3, 31.8, 24.8, 22.7 (7 CH_2 , $\text{C}_{2,4,10-14}$), 14.2, 7.7 (2 CH_3 , $\text{C}_{1,15}$). **HRMS:** (ESI [MNa] $^+$) 281.1265 (théorique: 281.1279).

($\pm$) **III-14:** 1-((2*R**,6*R**)-4-chloro-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one et 1-((2*S**,6*R**)-4-chloro-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one

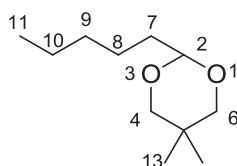


$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$
 $M_w = 258.78 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 6%
R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de 5-hydroxyoct-7-yn-3-one **III-10** (52.5 mg, 0.37 mmol) et d'hexanal (46 μ L, 0.37 mmol) dans le DCM (2 mL) sous atmosphère inerte, FeCl_3 (106.7 mg, 0.66 mmol) est additionné à TA. Après 30 heures d'agitation à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/05 EP/AcOEt) est réalisée.

Fraction de mélange de diastéréoisomères 85/15 A/B seul A sera décrit. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (1H, ddd, $J = 3.2, 2.0, 1.1$ Hz, H_8), 4.19 (1H, ddd, $J = 12.8, 8.2, 4.7$ Hz, H_5), 4.13 – 4.05 (1H, m, H_7), 2.67 (1H, dd, $J = 15.7, 8.2$ Hz, H_4), 2.49 – 2.34 (3H, m, $\text{H}_{2,4'}$), 2.28 – 2.11 (2H, m, H_{10}), 1.64 – 1.46 (1H, m, H_{11}), 1.44 – 1.09 (9H, m, $\text{H}_{11',12-14}$), 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H_1), 0.90 – 0.72 (3H, m, H_{15}). **RMN ^{13}C :** (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.1$ (C, C_3), 128.2 (C, C_9), 126.6 (CH, C_8), 73.7 (CH, C_7), 65.3 (CH, C_5), 47.4 (CH_2 , C_4), 38.0 (CH_2 , C_{10}), 37.3 (CH_2 , C_2), 33.6 (CH_2 , C_{11}), 31.7, 25.6, 22.7 (3CH_2 , C_{12-14}), 14.2 (CH_3 , C_{15}), 7.7 (CH_3 , C_1).

III-15: 5,5-dimethyl-2-pentyl-1,3-dioxane

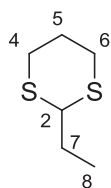


$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$
 $M_w = 186.28 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 33%
R_f = 0.69 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de 1-(2-ethyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)pent-4-yn-2-ol **III-13** (29.0 mg, 0.13 mmol) et d'hexanal (16 μ L, 0.13 mmol) dans le DCM (1 mL), FeCl_3 (21.6 mg, 0.13 mmol) est additionné à TA. Après 10 minutes d'agitation à TA, de l'eau est ajoutée. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (50/50 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40 (1H, t, $J = 5.1$ Hz, H_2), 3.60 (2H, d, $J = 11.1$ Hz, $\text{H}_{4,6}$), 3.42 (6H, d, $J = 11.1$ Hz, $\text{H}_{4',6'}$), 1.67 – 1.58 (2H, m, H_7), 1.46 – 1.13 (12H, m, $\text{H}_{8-10,13}$), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H_{11}), 0.71 (9H, s, H).

III-16: 2-ethyl-1,3-dithiane¹⁹³

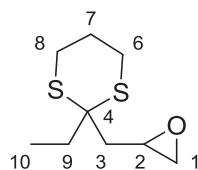


$C_6H_{12}S_2$
 $M_w = 148.29 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 89%
Rf= 0.42 (EP/AcOEt: 95/5)

A une solution de 1,3-dithiane (1.21 g, 10.06 mmol) dans le THF (10 mL) sous atmosphère inerte, du n-butyllithium (8.8 mL, 11.00 mmol, 1.25 M dans l'hexane) est additionné à -50°C. Au bout d'une heure d'agitation à -20°C, le iodoéthane (0.88 mL, 11.00 mmol) est ajouté. Après 5 heures d'agitation à TA le milieu est refroidi à 0°C et une solution de NH_4Cl saturée est additionnée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l' Et_2O , puis les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/5 EP/ Et_2O) est réalisée.

RMN ^1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (1H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H_2), 2.95 – 2.74 (4H, M, $H_{4,6}$), 2.19 – 2.01 (1H, m, H_5), 1.95 – 1.70 (3H, M, $H_{5,7}$), 1.08 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, H_8). **RMN ^{13}C :** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 49.4 (CH, C_2), 30.5, 28.9, 26.1 ($4CH_2$, C_{4-7}), 11.6 (CH_3 , C_8).

(±) **III-17:** 2-((2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)methyl)oxirane



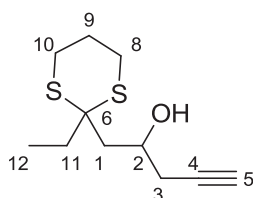
$C_8H_{16}OS_2$
 $M_w = 204.35 \text{ g.mol}^{-1}$
Aspect: huile incolore
Rendement: 74%
Rf= 0.13 (EP/AcOEt: 95/5)

A une solution de 2-ethyl-1,3-dithiane **III-16** (702 mg, 4.74 mmol) dans le THF (8 mL) sous atmosphère inerte, du n-butyllithium (8.8 mL, 11.00 mmol, 1.25 M dans l'hexane) est additionné à 0°C, agitée à TA 3 minutes. Après addition de l'épichloridrine à -40°C, la réaction est agitée à TA pendant 5 heures. Une solution de NH_4Cl sat. est additionnée, puis la phase aqueuse est extraite 6 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/AcOEt) est réalisée.

¹⁹³ P. C. Bulman Page, M. J. McKenzie, S. M. Allin et S. S. Klair, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13149-13164.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 3.24 – 3.14 (1H, m, H₂), 2.91 – 2.75 (5H, M, H_{1,6,8}), 2.53 (4H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, H_{1'}), 2.16 – 1.92 (6H, M, H_{3,7,9}), 1.05 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₀). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 52.7 (C, C₄), 49.0 (CH, C₂), 46.9 (CH₂, C₁), 41.0, 32.4, 26.1, 26.0, 25.2 (5CH₂, C_{3,6-9}), 8.9 (CH₃, C₁₀). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 227.0545 (théorique: 227.0535).

(±) **III-18:** 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol

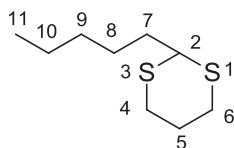


C₁₁H₁₈OS₂
M_w = 230.39 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune pâle
Rendement: 86%
R_f = 0.35 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de 2-((2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)méthyl)oxirane **III-17** (700 mg, 3.42 mmol) dans le DMSO (7 mL), le complexe acétylure de lithium-éthylènediamine (650 mg, 7.06 mmol) est additionné. Après 3 heures d'agitation à 50°C, de l'eau et une solution de HCl 1M sont ajoutées jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite 6 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.19 – 4.02 (1H, m, H₂), 3.61 (1H, bd, *J* = 2.3 Hz, H_{OH}), 3.09 – 2.87 (2H, M, H_{8,10}), 2.78 (2H, ddt, *J* = 13.5, 6.3, 3.3 Hz, H_{8',10'}), 2.53 – 2.28 (3H, M, H_{1,3}), 2.19 (1H, dd, *J* = 15.2, 1.7 Hz, H_{1'}), 2.12 – 1.82 (5H, M, H_{5,9,11}), 1.06 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₂). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 80.8 (C, C₄), 70.8 (CH, C₅), 67.3 (CH, C₂), 52.4 (C, C₆), 42.6, 32.6, 27.6, 26.4, 26.0, 25.0 (6CH₂, C_{1,3,8-11}), 8.5 (CH₃, C₁₂). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 253.0690 (théorique: 253.0691).

III-20: 2-pentyl-1,3-dithiane

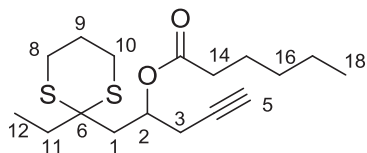


C₉H₁₈S₂
M_w = 190.37 g.mol⁻¹
Aspect: huile jaune
Rendement: 69%
R_f = 0.76 (EP/AcOEt: 95/5)

A une solution de 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol **III-18** (67.1 mg, 0.29 mmol) et d'hexanal (36 μ L, 0.29 mmol), TMSCl (60 μ L, 0.47 mmol) est additionné à TA. Après 18 heures d'agitation à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/05 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (1H, t, J = 6.9 Hz, H₂), 2.96 – 2.74 (4H, m, H_{4,6}), 2.17 – 2.05 (1H, m, H₅), 1.94 – 1.68 (3H, m, H_{5',7}), 1.58 – 1.16 (6H, m, H₈₋₉), 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz, H₁₁). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 47.8 (CH, C₂), 35.5, 31.5, 30.6, 26.4, 26.2, 22.5 (7CH₂, C₄₋₁₀), 14.1 (CH₃, C₁₁).

($\pm$) **III-20'**: 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-yl hexanoate

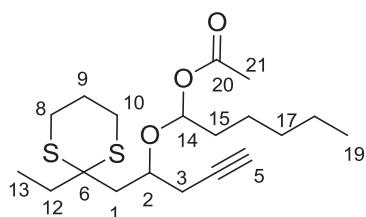


C₁₇H₂₆O₂S₂
M_w = 326.53 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 97%
R_f = 0.50 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol **III-18** (71.2 mg, 0.31 mmol) et d'acide hexanoïque (71 μ L, 0.56 mmol) dans le DCM (2 mL) sous atmosphère inerte, le DCC (121.1 mg, 0.58 mmol) et la DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol) sont additionnés à 0°C. Après 24 heures d'agitation à TA, de l'Et₂O est ajouté pour faire précipiter la DCU. Le solide est filtré sur fritté, rincé à l'Et₂O et le filtrat concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/5 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.27 – 5.12 (1H, m, H₂), 2.94 – 2.68 (4H, M, H_{8,10}), 2.55 – 2.47 (2H, m, H₁₄), 2.44 – 2.34 (2H, m, H₁), 2.33 – 2.31 (2H, m, H₃), 2.08 – 1.82 (5H, M, H_{5,9,11}), 1.71 – 1.52 (2H, m, H₁₅), 1.40 – 1.19 (4H, M, H₁₆₋₁₇), 1.04 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₂), 0.89 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H₁₈). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (C, C₁₃), 79.7 (C, C₄), 70.9 (CH, C₅), 68.7 (CH, C₂), 52.3 (C, C₆), 40.1, 34.5, 31.9, 31.3, 26.2, 26.1, 25.2, 24.5, 22.4 (10CH₂, C_{1,3,8-11,14-17}), 14.0 (CH₃, C₁₂), 8.7 (CH₃, C₁₈). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 351.1421 (théorique: 351.1423).

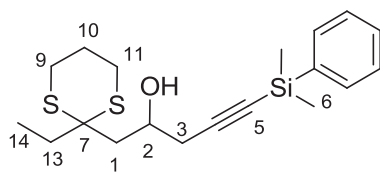
(±) **III-21:** (1-((1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-yl)oxy)hexyl acetate



C₁₉H₃₂O₃S₂
M_w = 372.58 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 27%
R_f = 0.38 (EP/AcOEt: 90/10)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (1H, t, *J* = 5.4 Hz, H₁₄), 4.11 – 3.94 (1H, m, H₂), 3.00 – 2.80 (2H, M, H_{8,10}), 2.78 – 2.56 (2H, M, H_{8',10'}), 2.54 – 2.36 (3H, m, H₁ ou 3 et 5), 2.21 – 1.75 (8H, M, H_{9,12,21} et 1 ou 3), 1.72 – 1.52 (2H, m, H₁₅), 1.43 – 1.17 (6H, M, H₁₆₋₁₈), 1.03 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₃), 0.96 – 0.77 (3H, m, H₁₉). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C, C₂₀), 95.5 (CH, C₁₄), 80.6 (C, C₄), 72.7 (CH, C₅), 70.7 (CH, C₂), 53.2 (C, C₆), 40.4, 34.7, 32.2, 31.6, 26.2, 26.0, 25.5, 24.4, 23.7, 22.6 (10CH₂, C_{1,3,8-10,12,15-18}), 21.5 (CH₃, C₂₁), 14.3 (CH₃, C₁₃), 8.5 (CH₃, C₁₉). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 395.1672 (théorique: 395.1685).

(±) **III-22:** 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol



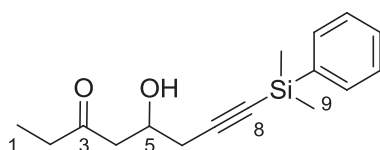
C₁₉H₂₈OS₂Si
M_w = 364.64 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 94%
R_f = 0.18 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de DMPS-acétylène (265 µL, 1.50 mmol) dans le THF (12 mL) sous atmosphère inerte, du *n*BuLi (1.4 mL, 1.65 mmol, 1.18M dans le THF) est additionné à -78°C. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, et 2 minutes à TA, du BF₃.Et₂O (277 µL, 2.25 mmol) est ajouté. Le milieu est agité 10 minutes supplémentaires à -78°C, puis 3-((2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)methyl)oxirane **III-17** (396.5 mg, 1.94 mmol) est additionné à la

même température. Après 3 heures d'agitation à -60°C, la solution est placée dans le NH₄Cl sat., agitée 10 minutes, puis les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (90/10 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.54 (2H, m, H_{aro}), 7.44 – 7.30 (3H, m, H_{aro}), 4.18 – 4.01 (1H, m, H₂), 3.57 (1H, br s, H_{OH}), 3.05 – 2.86 (2H, m, H_{9,11}), 2.74 (2H, ddd, *J* = 14.5, 6.1, 3.3 Hz, H_{9',11'}), 2.57 (1H, dd, *J* = 16.7, 5.2 Hz, H₃), 2.44 (1H, dd, *J* = 16.7, 7.8 Hz, H_{3'}), 2.38 – 2.23 (2H, m, H₁), 2.11 – 1.79 (4H, m, H_{10,13}), 1.03 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₄), 0.40 (6H, s, H₆). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 137.0 (C, C_{aro}), 133.5, 129.3, 127.8 (5CH, C_{aro}), 105.1 (C, C₄), 85.2 (C, C₅), 67.4 (CH, C₂), 52.3 (C, C₇), 42.2, 32.5, 29.0, 26.3, 25.8, 24.9 (6CH₂, C_{1,3,9-11,13}), 8.3 (CH₃, C₁₄), -0.8 (2CH₃, C₆). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 387.1234 (théorique: 387.1243).

(±) **III-22'**: 8-(dimethyl(phenyl)silyl)-5-hydroxyoct-7-yn-3-one

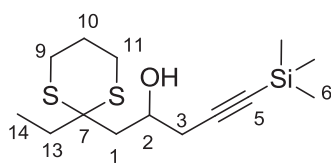


C₁₆H₂₂O₂Si
M_w = 274.43 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 16%
R_f = 0.18 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de 5-(dimethyl(phenyl)silyl)-1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)pent-4-yn-2-ol **III-22** (56.4 mg, 0.15 mmol) et d'hexanal (38 µL, 0.30 mmol) dans le DCM (1.5 mL), FeCl₃ (35.0 mg, 0.22 mmol) est additionné à TA. Après 24 heures d'agitation à TA, le milieu est concentré sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.53 (2H, m, H_{aro}), 7.41 – 7.34 (3H, m, H_{aro}), 4.27 – 4.17 (1H, m, H₅), 3.13 (1H, br s, H_{OH}), 2.81 (1H, dd, *J* = 17.5, 3.2 Hz, H₄), 2.69 – 2.41 (5H, m, H_{2,4',6,}), 1.06 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁), 0.40 (6H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ = 212.1 (C, C₃), 137.3 (C, C_{aro}), 133.7, 129.6, 128.0 (5CH, C_{aro}), 104.6 (C, C₇), 85.9 (C, C₈), 66.5 (CH, C₅), 47.3, 37.0, 27.9 (3CH₂, C_{2,4,6}), 7.7 (CH₃, C₁), -0.7 (2CH₃, C₉). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 297.1278 (théorique: 297.1281).

(±) **III-23**: 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol

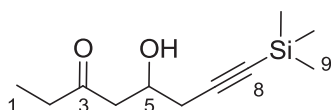


C₁₄H₂₆OS₂Si
M_w = 302.57 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 60%
R_f = 0.22 (EP/AcOEt: 90/10)

A une solution de TMS-acétylène (350 µL, 2.45 mmol) dans le THF (22 mL) sous atmosphère inerte, du *n*BuLi (2.3 mL, 2.70 mmol, 1.6M dans le THF) est additionné à -78°C. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, et 2 minutes à TA, du BF₃.Et₂O (450 µL, 3.66 mmol) est ajouté. Le milieu est agité 10 minutes supplémentaires à -78°C, puis 3-((2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)methyl)oxirane **III-17** (549.8 mg, 2.70 mmol) est additionné à la même température. Après 4 heures d'agitation à -60°C, la solution est placée dans le NH₄Cl sat., agitée 10 minutes, puis les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 – 3.98 (1H, m, H₂), 3.53 (1H, br s, H_{OH}), 3.11 – 2.84 (2H, m, H_{9,11}), 2.76 (2H, m, H_{9',11'}), 2.52 (1H, dd, *J* = 16.7, 5.3 Hz, H₃), 2.38 (1H, dd, *J* = 16.7, 7.9 Hz, H_{3'}), 2.33 – 2.26 (2H, m, H₁), 2.12 – 1.81 (4H, m, H_{10,13}), 1.06 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H₁₄), 0.15 (9H, s, H₆). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 103.3 (C, C₄), 87.2 (C, C₅), 67.5 (CH, C₂), 52.4 (C, C₇), 42.1, 32.5, 28.9, 26.4, 25.8, 25.0 (6CH₂, C_{1,3,9-11,13}), 8.3 (CH₃, C₁₄), 0.0 (3CH₃, C₆). **HRMS**: (ESI [MNa]⁺) 325.1090 (théorique: 325.1087).

(±) **III-23'**: 5-hydroxy-8-(trimethylsilyl)oct-7-yn-3-one



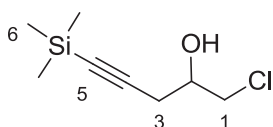
C₁₁H₂₀O₂Si
M_w = 212.36 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 86%
R_f = 0.33 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de 1-(2-ethyl-1,3-dithian-2-yl)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol **III-23** (92.1 mg, 0.30 mmol) dans un mélange 9/1 de méthanol et d'eau (3 mL), le Bis(trifluoroacetoxy)iodobenzène (198.0 mg, 0.46 mmol) est additionné. Après 10

minutes d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. est ajoutée et agitée 10 minutes. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec de l'Et₂O, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 – 4.11 (1H, m, H₅), 3.11 (1H, br s, H_{OH}), 2.80 (1H, dd, *J* = 17.4, 3.2 Hz, H₄), 2.63 (1H, dd, *J* = 17.4, 8.6 Hz, H_{4'}), 2.56 – 2.36 (4H, m, H_{2,6}), 1.08 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H₁), 0.15 (9H, s, H₉). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 212.1 (C, C₃), 102.6 (C, C₇), 87.7 (C, C₈), 66.4 (CH, C₅), 47.3, 36.9, 27.8 (3CH₂, C_{2,4,6}), 7.6 (CH₃, C₁), 0.1 (3CH₃, C₉). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 235.1116 (théorique: 235.1125).

(±) **III-24:** 1-chloro-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol¹⁹⁴



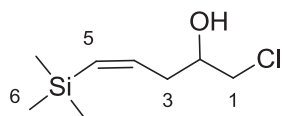
C₈H₁₅ClOSi
M_w = 190.74 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
Rendement: 67%
R_f = 0.54 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de TMS-acétylène (2.8 mL, 20 mmol) dans le THF (20 mL) sous atmosphère inerte, du *n*BuLi (12.5 mL, 20 mmol, 1.6M dans le THF) est additionné à -78°C. Après 10 minutes d'agitation à -60°C, du BF₃.Et₂O (2.5 mL, 20 mmol) est ajouté. Le milieu est agité 10 minutes supplémentaires à -78°C, puis l'épichloridrine (0.78 mL, 10 mmol) est additionnée à la même température. Après 5 heures d'agitation à -60°C, la solution est placée dans un mélange NH₄Cl sat./AcOEt 1/1, agitée 10 minutes, puis les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'AcOEt, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 EP/AcOEt) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 4.04 – 3.91 (1H, m, H₂), 3.72 (1H, dd, *J* = 11.1, 4.5 Hz, H₁), 3.62 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, H_{1'}), 2.68 – 2.48 (2H, m, H₃), 2.35 (1H, br s, H_{OH}), 0.16 (9H, s, H₆). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ 101.8 (C, C₄), 87.4 (C, C₅), 69.6 (CH, C₂), 47.9 (CH₂, C₁), 25.5 (CH₂, C₃), -0.2 (3CH₃, C₆).

¹⁹⁴ S. Bräse, S. Schömenauer, G. McGaffin, A. Stolle et A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 545-555.

(±) **III-25**: (Z)-1-chloro-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-2-ol^{150B}

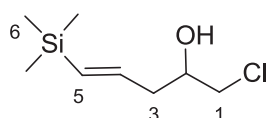


C₈H₁₇ClOSi
M_w = 192.76 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de 1-chloro-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol **III-24** (224.2 mg, 1.17 mmol) dans l'Et₂O (3.6 mL) sous atmosphère inerte, du DIBAL (3.5 mL, 3.5 mmol, 1 M dans l'heptane) est additionné à 0°C. Après retour à TA, le milieu est agité 30 heures, puis à 0°C une solution de NaHCO₃ sat. est additionnée. Après 10 minutes d'agitation, les sels d'aluminium sont filtrés sur célite et rincé plusieurs fois à l'Et₂O. La phase organique est concentrée sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 EP/ Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (1H, dt, *J* = 14.1, 7.4 Hz, H₄), 5.72 (1H, dt, *J* = 14.1, 1.3 Hz, H₅), 3.97 – 3.80 (1H, m, H₂), 3.65 (1H, dd, *J* = 11.1, 3.7 Hz, H₁), 3.51 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, H_{1'}), 2.47 – 2.39 (2H, m, H₃), 2.18 (1H, br d, *J* = 4.6 Hz, H_{OH}), 0.14 (9H, s, H₆). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (CH, C₄), 133.7 (CH, C₅), 71.2 (CH, C₂), 49.7 (CH₂, C₁), 38.1 (CH₂, C₃), 0.3 (3CH₃, C₆).

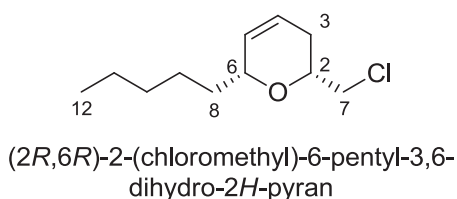
(±) **III-25'**: (E)-1-chloro-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-2-ol



C₈H₁₇ClOSi
M_w = 192.76 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
R_f = 0.44 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (1H, dt, *J* = 18.5, 6.5 Hz, H₄), 5.81 (1H, dt, *J* = 18.5, 1.2 Hz, H₅), 3.95 – 3.85 (1H, m, H₂), 3.62 (1H, dd, *J* = 11.1, 3.8 Hz, H₁), 3.50 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, H_{1'}), 2.45 – 2.35 (2H, m, H₃), 1.22 (1H, br d, *J* = 2.9 Hz, H_{OH}), 0.06 (9H, s, H₆).

(±) **III-26**: (2*R**,6*R**)-2-(chloromethyl)-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran

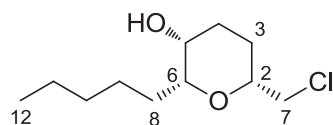


C₁₁H₁₉ClO
M_w = 202.72 g.mol⁻¹
Rendement: 82%
Aspect: huile incolore
R_f = 0.50 (EP/AcOEt: 95/05)

A une solution de (Z)-1-chloro-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-2-ol **III-25** (37.4 mg, 0.19 mmol) et d'hexanal (25 µL, 0.19 mmol) dans le DCM (2 mL) sous atmosphère inerte, InCl₃ (42.9 mg, 0.19 mmol) est additionné à TA. Après 24 heures d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. est additionnée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (98/02 EP/Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.85 – 5.74 (1H, m, H₄), 5.69 – 5.61 (1H, m, H₅), 4.21 – 4.10 (1H, m, H₆), 3.84 – 3.70 (1H, m, H₂), 3.59 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.1 Hz, H₇), 3.49 (2H, dd, *J* = 11.1, 5.5 Hz, H₇), 2.11 – 2.02 (2H, m, H₃), 1.61 – 1.20 (8H, M, H₈₋₁₁), 0.89 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H₁₂). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 130.6, 123.6 (2CH, C_{4,5}), 75.4, 73.8 (2CH, C_{2,6}), 47.1 (CH₂, C₇), 35.5, 32.0, 29.0, 24.8, 22.7 (5CH₂, C_{3,8-11}), 14.2 (CH₃, C₁₂). **HRMS**: (CI [MH]⁺) 203.1197 (théorique: 203.1197).

(±) **III-27**: (2*R**,3*R**,6*R**)-6-(chloromethyl)-2-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol



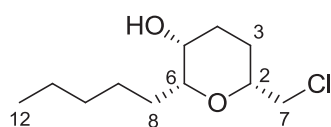
C₁₁H₂₁ClO₂
M_w = 220.74 g.mol⁻¹
Rendement: 56%
Aspect: huile incolore
R_f = 0.39 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de (1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-4-(chlorométhyl)-2-pentyl-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptane pent-4-en-2-ol **III-38** (45.8 mg, 0.20 mmol) dans le THF (1 mL) sous atmosphère inerte et à 0°C, LiAlH₄ (210 µL, 0.20 mmol, 1M dans le THF) est additionné. Après 14 heures d'agitation à TA, de l'éthylformate (0.1 mL), de l'Et₂O (10 mL) et une solution de NaOH 1M (0,1 mL) sont additionnés. Le milieu est ensuite filtré sur célite et lavé plusieurs fois à l'Et₂O. La phase organique est concentrée sous pression

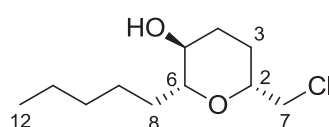
réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 pentane/Et₂O) est réalisée.

La relation H₂, H₆ et H₅ a été déterminée grâce au constante de couplage et confirmé par la régiosélectivité de l'ouverture. **RMN ¹H**: (400 MHz, CDCl₃) δ 3.64 – 3.61 (1H, m, H₅), 3.61 – 3.51 (2H, M, H_{2,7}), 3.47 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, H_{7'}), 3.37 (1H, ddd, *J* = 7.8, 5.8, 1.0 Hz, H₆), 2.06 – 1.99 (1H, m, H₄), 1.81 – 1.58 (5H, M, H_{3,4',9,OH}), 1.56 – 1.23 (7H, M, H_{8,9',10,11}), 0.92 – 0.84 (3H, t, *J* = 7Hz, H₁₂). **RMN ¹³C**: (100 MHz, CDCl₃) δ 80.6 (CH, C₆), 77.7 (CH, C₂), 65.9 (CH, C₅), 47.2 (CH₂, C₇), 31.9 (CH₂, C₁₀), 31.7 (CH₂, C₉), 30.6 (CH₂, C₄), 25.3 (CH₂, C₈), 23.4 (CH₂, C₃), 22.7 (CH₂, C₁₁), 14.2 (CH₃, C₁₂). **HRMS**: (CI [MH]⁺) 203.1197 (théorique: 203.1197).

(±) **III-27** (±) **III-28**: 6-(chloromethyl)-2-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol



III-27



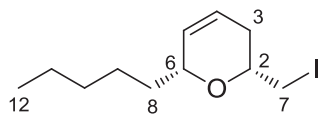
III-28

C₁₁H₂₁ClO₂
M_w = 220.74 g.mol⁻¹
Rendement: 48%
Aspect: huile incolore
R_f = 0.39 (EP/AcOEt: 80/20)

A une solution de 2-(chlorométhyl)-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran **III-26** (15.1 mg, 0.075 mmol) dans le THF (1.5 mL) sous atmosphère inerte et à 0°C, BH₃.Me₂S (24 µL, 0.24 mmol, 10 M dans le THF) est additionné. Après 5 heures d'agitation à TA, une solution de NaOH 1M (0.75 mL) et du H₂O₂ (120 µL, 30%_{w/w}) additionnés à 0°C. Après 2 heures d'agitation à TA, de l'eau est ajoutée puis le milieu est extrait 5 fois avec de l'Et₂O, les phases organiques sont ensuite séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (80/20 EP/ Et₂O) est réalisée.

III-27/III-28 A/B 25/75 RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3.64 – 3.60 (0.25H, m, H_{5A}), 3.57 – 3.40 (3H, M), 3.40 – 3.34 (0.25H, m, H_{6A}), 3.34 – 3.25 (0.75H, m, H_{6B}), 3.07 (0.75H, td, *J* = 8.9, 2.4 Hz, H_{5B}), 2.18 – 2.08 (0.75H, m, H_{4B}), 2.06 – 1.99 (0.25H, M, H_{4A}), 1.90 – 1.20 (12H, M), 0.89 (3H, M, H_{12A,12B}).

(±) **III-33**: (2*R**,6*R**)-2-(iodomethyl)-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran



C₁₁H₁₉IO

M_w = 294.17 g.mol⁻¹

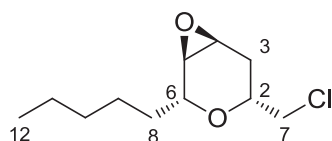
Rendement: 48%/ 3 étapes

Aspect: huile incolore

R_f = 0.65 (EP/AcOEt: 80/20)

RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 – 5.68 (1H, m, H₄), 5.60 (1H, ddt, *J* = 10.2, 2.7, 1.3 Hz, H₅), 4.25 – 4.07 (1H, m, H₆), 3.61 (1H, dtd, *J* = 9.5, 6.0, 3.3 Hz, H₂), 3.22 (2H, dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, H₇), 2.24 – 2.12 (1H, m, H₃), 2.10 – 1.89 (1H, m, H_{3'}), 1.70 – 1.13 (11H, M, H₉₋₁₁), 0.89 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H₁₂). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 130.6, 123.8 (2CH, C_{4,5}), 75.6, 73.6 (2CH, C_{2,6}), 35.5, 31.9, 31.3, 24.8, 22.8 (5CH₂, C_{3,8-11}), 14.2 (CH₃, C₁₂), 9.3 (CH₂, C₇). **HRMS** (CI [MH]⁺) 317.0372 (théorique: 317.0373).

(±) **III-37**: (1*S**,2*R**,4*R**,6*S**)-4-(chloromethyl)-2-pentyl-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptane



C₁₁H₁₉ClO₂

M_w = 218.72 g.mol⁻¹

Aspect: huile incolore

R_f = 0.29 (EP/Et₂O: 95/05)

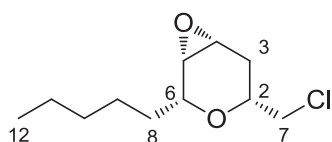
Méthode A: A une solution de 2-(chlorométhyl)-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran **III-28** (30.1 mg, 0.15 mmol) dans le DCM (1 mL) sous atmosphère inerte, *m*CPBA (90.4 mg, 0.37 mmol, 70%_{w/w}) est additionné à TA. Après 2.5 heures d'agitation à TA, une solution de NaHCO₃ sat. est additionnée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, puis les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/05 EP/Et₂O) est réalisée.

Méthode B: A une solution de 2-(chlorométhyl)-6-pentyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran **III-26** (33.7 mg, 0.17 mmol) et Na₂EDTA (0,83mL, 0.34 mmol) dans le MeCN (1,3 mL), la trifluoroacétone (165 µL, 1.8 mmol) est ajoutée à 0°C avec une seringue froide. Le milieu est agité à 0°C et un mélange solide de NaHCO₃ (112 mg, 1.3 mmol) et d'oxone (131.3 mg, 0.86 mmol) est additionné par petite fraction sur 1 heure. De l'eau est ensuite ajoutée au milieu puis la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM, les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ anhydre, filtrées et concentrées sous pression

réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (95/05 EP/Et₂O) est réalisée.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H₆), 3.61 (1H, dtd, *J* = 11.0, 5.4, 2.3 Hz, H₂), 3.50 – 3.42 (2H, m, H₇), 3.41 – 3.34 (1H, m, H₄), 3.02 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, H₅), 2.14 (1H, dt, *J* = 14.3, 2.3 Hz, H₃), 1.81 – 1.59 (3H, M, H_{3',8}), 1.52 – 1.39 (2H, m, H₉), 1.38 – 1.23 (4H, M, H₁₀₋₁₁), 0.90 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, H₁₂). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 75.6, 69.9 (CH, C_{2,6}), 54.8, 51.6 (2CH, C_{4,5}), 47.0 (CH₂, C₇), 33.9, 31.8, 29.2, 24.8, 22.7 (5CH₂, C_{3,8-11}), 14.2 (CH₃, C₁₂). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 241.0962 (théorique: 241.0966).

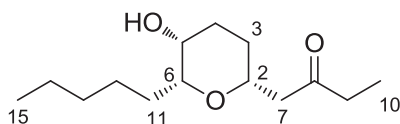
(±) **III-38:** (1*R**,2*R**,4*R**,6*R**)-4-(chlorométhyl)-2-pentyl-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptane



C₁₁H₁₉ClO₂
M_w = 218.72 g.mol⁻¹
Aspect: huile incolore
R_f = 0.16 (EP/Et₂O: 95/05)

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (1H, dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, H₆), 3.52 – 3.42 (2H, M, H_{2,7}), 3.41 – 3.31 (2H, M, H_{4,7'}), 3.00 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, H₅), 2.05 (1H, ddd, *J* = 15.2, 5.8, 3.8 Hz, H₃), 1.83 – 1.62 (3H, M, H_{3',8}), 1.56 – 1.49 (1H, m, H₉), 1.48 – 1.38 (1H, m, H_{9'}), 1.37 – 1.27 (4H, M, H_{10,11}), 0.95 – 0.84 (3H, m, H₁₂). **RMN ¹³C:** (100 MHz, CDCl₃) δ 74.4, 73.6 (CH, C_{2,6}), 51.8, 50.1 (2CH, C_{4,5}), 46.3 (CH₂, C₇), 32.7, 31.9, 27.4, 25.1, 22.7 (5CH₂, C_{3,8-11}), 14.2 (CH₃, C₁₂). **HRMS:** (ESI [MNa]⁺) 241.0954 (théorique: 241.0966).

(±) **III-41:** 1-((2*R**,5*R**,6*R**)-5-hydroxy-6-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)butan-2-one



C₁₄H₂₆O₃
M_w = 242.35 g.mol⁻¹
Rendement: 36%/ 3 étapes
Aspect: huile incolore
R_f = 0.23 (EP/AcOEt: 70/30)

A une solution de (2*R**,3*R**,6*R**)-6-(chlorométhyl)-2-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol **III-27** (25.5 mg, 0.12 mmol) dans la 2-butanone (1 mL) sous atmosphère inerte et 0°C, NaI (21.8 mg, 0.12 mmol) est additionné. Après 5 heures d'agitation à reflux, le milieu est concentré sous pression réduite, dissous dans le THF (1 mL) et additionné à -35°C à une solution d'éthyl dithiane (45.0 mg, 0.30 mmol) préalablement déprotonné avec du *n*BuLi

(187 μ L, 0.30 mmol, 1.6M dans l'hexane) dans le THF (2.5 mL). Après une nuit d'agitation à TA, de l'eau est ajoutée au milieu, puis la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l' Et_2O , les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (85/15 pentane/ Et_2O) est réalisée.

Le produit obtenu n'étant pas pur, le résidu (20.0 mg) est dissous dans un mélange $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 9/1 (0.6 mL) et le $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (40.0 mg, 0.09 mmol) est additionné à TA. Après 30 minutes d'agitation, une solution NaHCO_3 sat. est ajoutée. Le milieu est agité pendant 10 minutes, puis la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l' Et_2O , les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Pour obtenir le produit désiré une purification sur gel de silice (70/30 pentane/ Et_2O) est réalisée.

RMN ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 3.87 – 3.78 (1H, m, H_2), 3.62 – 3.56 (1H, m, H_5), 3.32 (1H, ddd, $J = 8.0, 5.3, 0.8$ Hz, H_6), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 8.0$ Hz, H_7), 2.55– 2.42 (2H, m, H_9), 2.39 (1H, dd, $J = 15.3, 4.8$ Hz, H_7), 1.95 (1H, ddt, $J = 13.7, 6.4, 3.3$ Hz, H_4), 1.81 (1H, br s, H_{OH}), 1.69 (1H, tdd, $J = 13.7, 5.3, 2.6$ Hz, H_4'), 1.62 – 1.47 (3H, M, $\text{H}_{3,11}$), 1.46– 1.38 (1H, m, $\text{H}_{11'}$), 1.38 – 1.16 (6H, M, H_{12-14}), 1.04 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, H_{10}), 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H_{15}). **RMN ^{13}C :** (125 MHz, CDCl_3) δ 210.0 (C, C_8), 80.2 (CH, C_6), 75.0 (CH, C_2), 66.1 (CH, C_5), 48.9 (CH_2 , C_7), 37.3 (CH_2 , C_9), 31.9, 31.8, 31.0, 25.9, 25.3, 22.7 (6 CH_2 , $\text{C}_{3,4,11-14}$), 14.1 (CH_3 , C_{15}), 7.7 (CH_3 , C_{10}). **HRMS:** (CI $[\text{MH}]^+$) 243.1953 (théorique: 243.1955).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ C. W. Bird, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335-340.
- ² E. B. Maxted et M. S. Biggs, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3844-3847.
- ³ P. N. Rylander, *Hydrogenation methods*, Academic Press, New York, **1985**.
- ⁴ A. Rakhit, M. E. Hurley, V. Tipnis, J. Coleman, A. Rommel et H. R. Brunner, *J. Clin. Pharmacol.* **1986**, *26*, 156-164.
- ⁵ J. P. Lajiness, W. Jiang et D. L. Boger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2078-2081.
- ⁶ H. Zhang, J. Boonsombat et A. Padwa, *Org. Lett.* **2006**, *9*, 279-282.
- ⁷ A) D. Zhang, H. Song et Y. Qin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 447-457. B) D. Liu, G. Zhao et L. Xiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3975-3984. C) S. Anas et H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2193-2199.
- ⁸ A) J. G. Berger, *Synthesis* **1974**, 508-510. B) A. E. Lanzilotti, R. Littell, W. J. Fanshawe, T. C. McKenzie et F. M. Lovell, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4809-4813. C) M. Tan et Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4912-4915.
- ⁹ G. W. Gribble et J. H. Hoffman, *Synthesis* **1977**, 859-860.
- ¹⁰ A) S. Coulton, T. L. Gilchrist et G. Keith, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 791-798. B) S. Chandrasekhar, D. Basu et C. Raji Reddy, *Synthesis* **2007**, 1509-1512. C) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 785-797.
- ¹¹ A. Kulkarni, W. Zhou et B. Török, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5124-5127.
- ¹² A) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube et Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614-7615. B) R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa et Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213-2215.
- ¹³ R. Kuwano et M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653-2655.
- ¹⁴ A. Baeza et A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2036-2039.
- ¹⁵ R. A. Pilli, G. B. Rosso et M. C. F. de Oliveira, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1908-1937.
- ¹⁶ R. Martinez, A. Clara-Sosa et A. M. T. Ramirez, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3912-3918.
- ¹⁷ A) C. Tanyeli, I. M. Akhmedov et E. Y. Yazicioglu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9627-9629. B) Q. Shi, L. Fu, Y. Shi, H. Ding, J. Luo, B. Jiang et S. Tu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, (ASAP) C) S. Maiti, P. T. Perumal et J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9512-9518. D) W. E. Noland, N. P. Lanzatella, L. Venkatraman, N. F. Anderson et G. C. Gullickson, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1154-1176.
- ¹⁸ C. C. McComas et D. L. Van Vranken, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8039-8043.
- ¹⁹ D. V. Young et H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3160-3161.
- ²⁰ T. Koshiyama et H. Masami, JP2003000140426, Japan, **2004**.
- ²¹ M. Fang, N. Machalaba et R. A. Sanchez-Delgado, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10621-10632.
- ²² A) K. Ersmark, J. R. Del Valle et S. Hanessian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1202-1223. B) Z. Jin, *Natural Product Reports* **2005**, *22*, 111-126. C) P. W. Jeffs, T. Capps, D. B. Johnson, J. M. Karle, N. H. Martin et B. Rauckman, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2703-2710. D) M. Vincent, G. Rémond, B. Portevin, B. Serkiz et M. Laubie, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1677-1680.
- ²³ P. W. Jeffs, G. Molina, N. A. Cortese, P. R. Hauck et J. Wolfram, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3876-3881.
- ²⁴ G. E. Keck et R. R. Webb, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1302-1309.
- ²⁵ R. Henning et H. Urbach, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5339-5342.
- ²⁶ L. E. Overman, L. T. Mendelson et E. J. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6629-6637.
- ²⁷ S. Hanessian et M. Tremblay, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4683-4686.
- ²⁸ A) F. J. Sayago, M. Isabel Calaza, A. I. Jiménez et C. Cativiela, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 84-91. B) C. Pascard, J. Guilhem, M. Vincent, G. Remond, B. Portevin et M. Laubie, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 663-669. C) G. Lewin, C. Schaeffer et C. Dacquet, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 419-420. D) R. Kuhn et I. Butula, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 189-190.
- ²⁹ H. Adkins et H. L. Coonradt, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1563-1570.
- ³⁰ C. J. Blankley, J. S. Kaltenbronn, D. E. DeJohn, A. Werner, L. R. Bennett, G. Bobowski, U. Krolls, D. R. Johnson et W. M. Pearlman, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 992-998.
- ³¹ F. J. Sayago, M. I. Calaza, A. I. Jiménez et C. Cativiela, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5174-5180.
- ³² G. Falini, A. Gualandi et D. Savoia, *Synthesis* **2009**, 2440-2446.
- ³³ Y. Cui, S. Kwok, A. Bucholtz, B. Davis, R. A. Whitney et P. G. Jessop, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1027-1037.
- ³⁴ Y. Zhang, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2012**, *292*, 1371-1376.

- ³⁵ A) A. Cohen et B. Heath-Brown, *J. Chem. Soc.* **1965**, 7179-7184. B) L. A. Hobson, W. A. Nugent, S. R. Anderson, S. S. Deshmukh, J. J. Haley, P. Liu, N. A. Magnus, P. Sheeran, J. P. Sherbine, B. R. P. Stone et J. Zhu, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 985-995. C) C. Bianchini, V. Dal Santo, A. Meli, S. Moneti, M. Moreno, W. Oberhauser, R. Psaro, L. Sordelli et F. Vizza, *J. Catal.* **2003**, *213*, 47-62.
- ³⁶ D. Clarisse, B. Fenet et F. Fache, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6587-6594.
- ³⁷ F. Fache et O. Piva, *Synlett* **2004**, 1294-1296.
- ³⁸ A) F. Fache, *Synlett* **2004**, 2827-2829. B) P. Mignon, M. Tiano, P. Belmont, A. Favre-Réguillon, H. Chermette et F. Fache, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *371*, 63-69.
- ³⁹ J. Bégué, D. Bonnet-Delpon et B. Crousse, *Synlett* **2004**, 18-29.
- ⁴⁰ C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358.
- ⁴¹ K. Borszeky, T. Mallat et A. Baiker, *Catal. Lett.* **1996**, *41*, 199-202.
- ⁴² C. Reichardt dans *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3^{ème} édition, H. F. Ebel Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- ⁴³ M. Mokotoff et S. T. Hill, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 65-71.
- ⁴⁴ T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y. Shi et H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4899-4901.
- ⁴⁵ L'ensemble des analyses RMN et des calculs pour déterminer les configurations relatives des octahydroindoles ont été réalisées par Bernard FENET (Directeur du centre de RMN à l'UCBL-Lyon1).
- ⁴⁶ E. Ämmälähti, M. Bardet, D. Molko et J. Cadet, *J. Magn. Reson., Ser A* **1996**, *122*, 230-232.
- ⁴⁷ Mis au point par Bernard Fenet.
- ⁴⁸ D. Coowar, J. Bouissac, M. Hanbali, M. Paschaki, E. Mohier et B. Luu, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6270-6282.
- ⁴⁹ A) O. Ottoni, R. Cruz et R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928. B) N. K. Garg, R. Sarpong et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179-13184.
- ⁵⁰ S. Chandrasekhar, D. Basu et C. Raji Reddy, *Synthesis* **2007**, 1509-1512.
- ⁵¹ P. Wipf et J. Methot, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4213-4216.
- ⁵² A) P. A. Clarke et S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053. B) I. Larrosa, P. Romea et F. Urpi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2683-2723.
- ⁵³ 652 références pour les mots clés suivant: «Prins cyclisation not Print» dans SciFinder, recherche effectuée en mai 2013.
- ⁵⁴ O. Kriewitz, *J. Chem. Soc.* **1899**, *76*, 298.
- ⁵⁵ Prins H. J. *Chem. Weekblad* **1919**, *16*, 1510-1526.
- ⁵⁶ Hanschke, E., *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053-1061.
- ⁵⁷ Colonge et Boide *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, *23*, 824-826.
- ⁵⁸ Stapp P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 479-485.
- ⁵⁹ A) I. M. Pastor et M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925-957. B) C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi et M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413-445. C) I. M. Pastor et M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277-1312.
- ⁶⁰ X. Han, G. Peh et P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193-1208.
- ⁶¹ C. S. J. Barry, S. R. Crosby, J. R. Harding, R. A. Hughes, C. D. King, G. D. Parker et C. L. Willis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2429-2432.
- ⁶² P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979-1982.
- ⁶³ P. O. Miranda, R. M. Carballo, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357-360.
- ⁶⁴ W. H. Bunnelle, D. W. Seamon, D. L. Mohler, T. F. Ball et D. W. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2653-2654.
- ⁶⁵ J. Li et C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 793-796.
- ⁶⁶ V. K. Yadav et N. Vijaya Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8652-8653.
- ⁶⁷ S. D. Rychnovsky, Y. Hu et B. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7271-7274.
- ⁶⁸ J. Yoshida, M. Sugawara, M. Tatsumi et N. Kise, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5950-5961.
- ⁶⁹ C. Nussbaumer et G. Frater, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2096-2098.
- ⁷⁰ B. Yu, T. Jiang, J. Li, Y. Su, X. Pan et X. She, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3442-3445.
- ⁷¹ W. Tu, L. Liu et P. E. Floreancig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4184-4187.
- ⁷² C. Semeyn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3426-3427.
- ⁷³ A. P. Dobbs et S. Martinovic, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7055-7057.
- ⁷⁴ M. Dziedzic et B. Furman, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 678-681.
- ⁷⁵ H. Huang et J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836-9837.
- ⁷⁶ P. O. Miranda, M. A. Ramirez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6260-6268.
- ⁷⁷ P. O. Miranda, M. A. Ramirez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1633-1636.
- ⁷⁸ C. Olier, S. Gastaldi, G. Gil et M. P. Bertrand, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7801-7804.
- ⁷⁹ T. Xu, Q. Yang, D. Li, J. Dong, Z. Yu et Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9264-9272.
- ⁸⁰ M. A. Purino, M. A. Ramirez, A. H. Daranas, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5904-5907.

- ⁸¹ M. Bratz, W. H. Bullock, L. E. Overman et T. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958-5966.
- ⁸² A) M. Hiebel, B. Pelotier et O. Piva, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7874-7878. B) L. Raffier, F. Izquierdo et O. Piva, *Synthesis* **2011**, 4037-4044.
- ⁸³ K. B. Bahnck et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177-13181.
- ⁸⁴ Y. Yuan, H. Men et C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.
- ⁸⁵ P. A. Wender et A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9228-9231.
- ⁸⁶ R. W. Alder, J. N. Harvey et M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960-4961.
- ⁸⁷ A) L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, C. Semeyn et W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7115-7128. B) Lolkema, L. D. M. Lolkema, C. Semeyn, L. Ashek, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129-7140.
- ⁸⁸ R. Jasti, J. Vitale et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904-9905.
- ⁸⁹ A. K. Saikia, S. Bondalapati, K. Indukuri et P. Gogoi, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1176-1178.
- ⁹⁰ X. Yang, J. T. Mague et C. Li, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739-747.
- ⁹¹ L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer et W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6365-6368.
- ⁹² S. D. Rychnovsky, S. Marumoto et J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815-3818.
- ⁹³ S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker et C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.
- ⁹⁴ S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale et S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919-3922.
- ⁹⁵ R. Jasti et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640-13648.
- ⁹⁶ S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker et C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577-580.
- ⁹⁷ R. Jasti et S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640-13648.
- ⁹⁸ A) L. E. Overman, T. C. Malone et G. P. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993-6994. B) C. Flann, T. C. Malone et L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097-6107. C) G. W. Daub, D. A. Heerding et L. E. Overman, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919-3930. D) R. M. Lett, L. E. Overman et J. Zablocki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6541-6544. E) P. Castro, L. E. Overman, X. Zhang et P. S. Mariano, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243-5246.
- ⁹⁹ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, M. B. Hursthouse et S. J. Coles, *Synlett* **2003**, 1740-1742.
- ¹⁰⁰ S. Hanessian, M. Tremblay et J. F. W. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064-6071.
- ¹⁰¹ R. M. Carballo, M. A. Ramirez, M. L. Rodriguez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840.
- ¹⁰² C. Mukai, Y. Sugimoto, K. Miyazawa, S. Yamaguchi et M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6281-6287.
- ¹⁰³ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.
- ¹⁰⁴ J. Cheng, X. Tang, Y. Yu et S. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12074-12076.
- ¹⁰⁵ M. S. R. Murty, K. R. Ram et J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1141-1145.
- ¹⁰⁶ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. N. Kumar, S. Aravind, A. C. Kunwar et C. Madavi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3330-3334.
- ¹⁰⁷ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. N. Kumar, P. Naresh et B. Jagadeesh, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1799-1802.
- ¹⁰⁸ B. V. S. Reddy, P. Borkar, P. P. Chakravarthy, J. S. Yadav et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3412-3416.
- ¹⁰⁹ G. Sabitha, S. K. Das, R. Srinivas et J. S. Yadav, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2023-2025.
- ¹¹⁰ J. S. Yadav, P. Borkar, P. P. Chakravarthy, B. V. Subba Reddy, A. V. S. Sarma, S. J. Basha, B. Sridhar et R. Grée, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2081-2084.
- ¹¹¹ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Ramesh, G. G. K. S. N. Kumar et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1578-1581.
- ¹¹² B. V. S. Reddy, K. Ramesh, A. V. Ganesh, G. G. K. S. N. Kumar, J. S. Yadav et R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 495-498.
- ¹¹³ M. Z. Chen et G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4982-4985.
- ¹¹⁴ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesne, R. J. Parker, J. Skidmore, R. A. Stephenson et M. B. Hursthouse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064-1080.
- ¹¹⁵ E. Hasegawa, N. Hiroi, C. Osawa, E. Tayama et H. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6535-6538.
- ¹¹⁶ G. G. Launay, A. M. Z. Slawin et D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 41.
- ¹¹⁷ L. E. Overman et N. H. Lin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3669-3670.
- ¹¹⁸ C. J. Flann et L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6115-6118.
- ¹¹⁹ A. P. Dobbs et S. J. J. Guesné, *Synlett* **2005**, 2101-2103.
- ¹²⁰ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, S. Martinovic, S. J. Coles et M. B. Hursthouse, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7880-7883.
- ¹²¹ K. J. Borah, M. Phukan et R. Borah, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3082-3087.

- ¹²² D. Clarisse, B. Pelotier, O. Piva et F. Fache, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 157-159.
- ¹²³ G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco et R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129-2132.
- ¹²⁴ R. Dalpozzo et G. Bartoli, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 163-178.
- ¹²⁵ D. Clarisse, B. Pelotier et F. Fache, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 857-860.
- ¹²⁶ En 2012 à CPE lors des projets scientifiques de Germain Geffroy et Menault Mailys. Leurs rapports n'a pas permis d'obtenir tous les rendements bien que les produits est été correctement isolés.
- ¹²⁷ K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 838-843.
- ¹²⁸ S. Jin, H. Wang, T. Zhu et M. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1764-1768.
- ¹²⁹ Par Sébastien Alazet doctorant dans l'équipe du Dr. Thierry Billard laboratoire ICBMS-SURCOOF de Lyon.
- ¹³⁰ F. Baert, J. Colomb et T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10382-10385.
- ¹³¹ P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert et V. Geton, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2030-2033.
- ¹³² H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, A. Aso, K. Miyamura, N. Fujii et T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378-4389.
- ¹³³ C. Eaborn, P. D. Lickiss et A. D. Taylor, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 340, 283-292.
- ¹³⁴ A) K. C. Majumdar et S. Mondal, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7749-7773. B) Q. Zang, S. Javed, P. Porubsky, F. Ullah, B. Neuenswander, G. H. Lushington, F. Z. Basha, M. G. Organ et P. R. Hanson, *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 211-218. C) M. Jiménez-Hopkins et P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2223-2226.
- ¹³⁵ A) J. F. King et D. R. K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3312-3316. B) P. Dauban et R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2327-2329.
- ¹³⁶ M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito et E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686-3687.
- ¹³⁷ N. A. Strotman, S. Sommer et G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3556-3558.
- ¹³⁸ B. Saito, G. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6694-6695.
- ¹³⁹ I. R. Greig, M. J. Tozer et P. T. Wright, *Org. Lett.* **2001**, 3, 369-371.
- ¹⁴⁰ S. Lu, P. Sun, T. Li, T. Kurtàn, A. Mándi, S. Antus, K. Krohn, S. Draeger, B. Schulz, Y. Yi, L. Li et W. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9699-9710.
- ¹⁴¹ P. R. Krishna, R. Nomula et D. V. Ramana, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3612-3614.
- ¹⁴² P. J. Reddy, A. S. Reddy, J. S. Yadav et B. V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4054-4055.
- ¹⁴³ A. K. Ghosh et D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4730-4733.
- ¹⁴⁴ T. Yoshino, I. Sato et M. Hirama, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4290-4292.
- ¹⁴⁵ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New York, **2007**.
- ¹⁴⁶ P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.
- ¹⁴⁷ A. S. Lee et L. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8803-8806.
- ¹⁴⁸ G. Stork et K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 287-290.
- ¹⁴⁹ A) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu et K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12650-12651. B) C. Semeyn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra et W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3426-3427. C) O. G. Kulinkovich et A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789-2834.
- ¹⁵⁰ A) I. E. Markó et D. J. Bayston, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7141-7156. B) J. Li, H. Zheng, Y. Su, X. Xie et X. She, *synlett* **2010**, 2283-2284.
- ¹⁵¹ A) A. Fürst et P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 275-283. B) C. Marco, C. Paolo, G. Cristina et M. Franco, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1261-1274.
- ¹⁵² T. Shintou et T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 1100-1101.
- ¹⁵³ A) M. A. Brimble, A. D. Johnston et R. H. Furneaux, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 471-479. B) B. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4319-4320. C) M. Kanematsu, M. Yoshida et K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1372-1374. D) S. Terao, M. Shiraishi et K. Kato, *Synthesis* **1979**, 467-468.
- ¹⁵⁴ Préparation des révélateurs: «Dyeing reagent for thin-layer or paper chromatography», E. Merck, Darmstadt, **1980**.
- ¹⁵⁵ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, et A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- ¹⁵⁶ M. Mokotoff et L. J. Sargent, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3551-3556.
- ¹⁵⁷ M. Miyashita, B. Z. E. Awen et A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7569-7586.
- ¹⁵⁸ T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y. Shi et H. Alper, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4899-4901.
- ¹⁵⁹ J. An, N. Chang, L. Song, Y. Jin, Y. Ma, J. Chen et W. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1869-1871.
- ¹⁶⁰ H. Dong, M. Shen, J. E. Redford, B. J. Stokes, A. L. Pumphrey et T. G. Driver, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5191-5194.
- ¹⁶¹ R. Furstoss, R. Tadayoni, G. Esposito, J. Lacram, A. Heumakn et B. Waegell, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 3569-3579.
- ¹⁶² P. Csomos, L. Fodor, I. Mandity et G. Bernath, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4983-4989.
- ¹⁶³ M. Dekhane et R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6299-6306.

- ¹⁶⁴ J. Li, J. Cao, J. Wei, X. Shi, L. Zhang, J. Feng et Z. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 229-233.
- ¹⁶⁵ D. L. Boger, L. R. Cerbone et D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5163-5166.
- ¹⁶⁶ O. Ottoni, R. Cruz et R. Alves, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13915-13928.
- ¹⁶⁷ M. Arisawa, Y. Terada, K. Takahashi, M. Nakagawa et A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4255-4261.
- ¹⁶⁸ J. Zhou, M. Ye, X. Sun et Y. Tang, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6877-6881.
- ¹⁶⁹ S. Coulton, T. L. Gilchrist et G. Keith, *Tetrahedron* **1997**, 53, 791-798.
- ¹⁷⁰ M. D. Ganton et M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4777-4779.
- ¹⁷¹ A. Padwa, M. A. Brodney, B. Liu, K. Satake et T. Wu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3595-3607.
- ¹⁷² C. D. Gilmore, K. M. Allan et B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1558-1559.
- ¹⁷³ R. Kuwano, M. Kashiwabara, M. Ohsumi et H. Kusano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 130, 808-809.
- ¹⁷⁴ P. O. Miranda, D. D. Diaz, J. I. Padrón, J. Bermejo et V. S. Martin, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982.
- ¹⁷⁵ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. K. Gupta et S. K. Biswas, *Synthesis* **2004**, 2711-2715.
- ¹⁷⁶ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, M. S. Reddy, N. Niranjana et A. R. Prasad, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1779-1783.
- ¹⁷⁷ G. C. Fu et R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5426 – 5427.
- ¹⁷⁸ G. G. Launay, A. M. Z. Slawin et D. O'Hagan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 41.
- ¹⁷⁹ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.
- ¹⁸⁰ D. Chouikhi, S. Barluenga et N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5476-5478.
- ¹⁸¹ P. Garcia, Y. Evanno, P. George, M. Sevrin, G. Ricci, M. Malacria, C. Aubert et V. Gandon, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2030-2033.
- ¹⁸² S. Iyer et L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2759-2770.
- ¹⁸³ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.
- ¹⁸⁴ Y. Kavanagh, C. M. Chaney, J. Muldoon et P. Evans, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8601-8604.
- ¹⁸⁵ H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, A. Aso, K. Miyamura, N. Fujii et T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378-4389.
- ¹⁸⁶ P. O. Miranda, R. M. Carballo, M. A. Ramírez, V. S. Martín et J. I. Padrón, *ARKIVOC* **2007**, iv, 331.
- ¹⁸⁷ R. M. Carballo, M. A. Ramirez, M. L. Rodriguez, V. S. Martin et J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3837-3840.
- ¹⁸⁸ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. Narayana Kumar, S. Aravind, A. C. Kunwar et C. Madavi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3330-3334.
- ¹⁸⁹ R. M. Carballo, G. Valdomir, M. Purino, V. S. Martín et J. I. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2304-2313.
- ¹⁹⁰ M. Jiménez-Hopkins et P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2223-2226.
- ¹⁹¹ A. K. Ghosh et D. D. Anderson, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4730-4733.
- ¹⁹² I. Freifeld, G. Bose, T. Eckardt et P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 351-355.
- ¹⁹³ P. C. Bulman Page, M. J. McKenzie, S. M. Allin et S. S. Klair, *Tetrahedron* **1997**, 53, 13149-13164.
- ¹⁹⁴ S. Bräse, S. Schömenauer, G. McGaffin, A. Stolle et A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 545-555.

RESUME

Les hétérocycles sont des motifs présents dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques possédant une activité biologique. Le développement de méthodes pour construire ces motifs constitue un axe de recherche important et de nombreuses voies de synthèse ont été et sont encore aujourd'hui étudiées. Au cours de ces travaux de thèse, plusieurs méthodologies ont été développées permettant l'accès à de nouveaux hétérocycles: Une première étude sur l'hydrogénation des indoles et sur l'influence de leur substitution a été réalisée. Ces travaux ont permis de mettre au point une méthode simple et efficace pour obtenir des indoles partiellement ou totalement saturés.

Dans un second temps la mise au point de conditions sans solvant et sans métal pour la réaction de cyclisation de Prins a conduit à l'isolation de tetrahydropyranes et à leur utilisation de manière séquentielle avec la réaction de Bartoli. Ces conditions se sont également avérées très efficaces pour la formation de sultames.

Enfin, une approche synthétique vers les decytospolides A et B a été réalisée en utilisant comme réaction clé la réaction de cyclisation de Prins.

SUMMARY

The heterocyclic skeleton is present in many natural and synthetic products with biological activity. The development of methods to build these patterns is an important area of research and many synthetic routes have been and are still being studied. During this work, several methods have been developed allowing access to new heterocyclic compounds: first the hydrogenation of indoles and the influence of their substitution was realised. This work allowed to develop a simple, selective and efficient method to obtain partially or fully saturated indoles.

Next the development of neat and metal-free conditions for the Prins cyclization reaction gave tetrahydropyrans and was sequentially used with the Bartoli reaction. These conditions have also proved to be very efficient for sultam synthesis.

Finally, a synthetic approach to decytospolides A and B was performed using the Prins cyclization reaction as key step.