



HAL
open science

Des alcynyl-cétones fonctionnalisées : vers la synthèse de squelettes carbonés originaux

Clément Heinrich

► **To cite this version:**

Clément Heinrich. Des alcynyl-cétones fonctionnalisées : vers la synthèse de squelettes carbonés originaux. Autre. Université de Strasbourg, 2016. Français. NNT : 2016STRAF001 . tel-01424208

HAL Id: tel-01424208

<https://theses.hal.science/tel-01424208>

Submitted on 2 Jan 2017

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
UMR 7177

THÈSE présentée par :

Clément HEINRICH

soutenue le : **29 janvier 2016**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Des alcynyl-cétones fonctionnalisées :
vers la synthèse de squelettes
carbonés originaux**

THÈSE dirigée par :

Monsieur MIESCH Michel
Madame MIESCH Laurence

Docteur, Université de Strasbourg
Docteur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Monsieur EVANO Gwilherm
Monsieur FENSTERBANK Louis

Professeur, Université Libre de Bruxelles
Professeur, Institut Parisien de Chimie Moléculaire

*A mes parents,
A mon petit monstre*

REMERCIEMENTS

Ce manuscrit conclut trois années de travail, passées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Synthétique à l'Institut de Chimie de Strasbourg, sous la direction du Dr Michel MIESCH, Directeur de Recherche, et du Dr Laurence MIESCH, Chargée de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique. Je tiens tout particulièrement à les remercier d'avoir fait l'honneur de m'accueillir au sein de leur équipe, de m'avoir guidé tout au long de ces années avec sympathie, franchise et patience. Par ailleurs, je tiens à remercier le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour m'avoir fourni un financement de thèse.

Je remercie les professeurs Gwilherm EVANO de l'Université de Libre de Bruxelles et Louis FENSTERBANK de l'Université Pierre et Marie Curie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement le Dr. Philippe GEOFFROY pour sa constante disponibilité, son aide ainsi que toutes les discussions tant chimiques que viticoles. Monsieur GEOFFROY, un grand merci. La facture risque d'être salée avec tout les 17€50 ! Je remercie également nos partenaires biologistes, le Dr Thierry HEITZ, qui a bien voulu relire la partie biologique des jasmonates, et les Drs Franck PINOT et Émilie WIDEMANN pour m'avoir fait participer à cette collaboration passionnante.

Je remercie également tous les membres du Laboratoire passés ou présents :

- Dr Christian SCHÄFER, pour m'avoir montré la voie de la catalyse à l'argent, pour ses conseils et son calme inébranlable,
- Sigrid GAVELLE pour sa grande sympathie,
- Mickaël RAPP, pour sa force de caractère et sa détermination sans faille à l'organisation du laboratoire,
- Jérémie SANZ pour sa contribution à la synthèse des jasmonates.
- Philip CHRISTOPHER pour sa constante bonne humeur
- Clovis PETER et FLORIAN LAUVOISARD pour avoir fait de ma dernière année, une année pleine de bons souvenirs et pour leurs amitiés.
- Frédéric BELTRAN pour poursuivre les travaux sur la Conia-Ene au départ d'ynamides

- Je remercie également tous les stagiaires qui se sont succédés au LCOS : Liwen, Jonathan, Mathieu et Lucile. Je vous remercie pour leur envie d'apprendre, leur efficacité et de m'avoir permis de me mettre de l'autre coté de l'enseignement.

Je remercie tout le personnel des services communs de l'Institut de Chimie dont :

- Maurice COPPE, Bruno VINCENT, Jean-Daniel SAUER et Lionel ALLOUCHE du service RMN pour leur grande gentillesse et leurs disponibilités,
- Mélanie LEBRETON, Stéphanie KOUAKO et Hélène NIERENGARTEN pour les spectres de masses,
- Martine HEINRICH pour sa grande gentillesse et pour les mesures optiques,
- Élisabeth VACCARO pour le coté administratif,
- Le Magasin de Chimie et en particulier Lydia, Jonathan et Georges.

Mes remerciements vont également à mes amis et plus particulièrement à :

- Ève, pour notre amitié depuis dix ans déjà, pour ton soutien sans faille.
- Aurélie, Cécile, Christel, Yann pour les toujours très bons et toujours trop courts moments passés ensemble.
- Clément, merci également pour les discussions diverses : de l'astrologie à la psychologie en passant par la chimie. Merci pour l'initiation aux plaques préparatives.
- Elena, Julie et Thierry pour avoir passé ensemble nos thèses et à nous être toujours serrer les coudes.
- Pierre, pour avoir fait semblant de courir avec moi ! Que de chemin depuis la première année de pharma.
- Pour Carine, Richard, Alex, Blandine, Iris et Nathalie pour avoir fait le déplacement pour venir me soutenir le jour de ma soutenance.

Mes derniers remerciements iront à ma famille : Merci à mes parents qui m'ont toujours soutenu, aimé et encouragé (et qui ont corrigé ce travail). Mon frère pour tous ces conseils, ces bidouilles informatiques et toutes ces choses partagées ensemble. Mes grands-parents pour avoir toujours été là pour moi. Enfin le plus grand merci pour le petit monstre qui m'a tant soutenu pendant ces années. Petit monstre, sans toi rien n'aurait été pareil, merci...

Sommaire

SOMMAIRE

SOMMAIRE	9
ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION GÉNÉRALE	21
CHAPITRE I : CYCLISATION DE CÉTO-3-ALCINOATES CATALYSÉE AU CARBONATE DE CÉSIIUM : SYNTHÈSE D'ALLÉNOATES BICYCLIQUES	27
1 INTRODUCTION	27
1.1 PRÉPARATION DE 3-ALCINOATES	28
1.1.1 <i>Première synthèse</i>	28
1.1.2 <i>Par oxydation d'alcool homopropargylique</i>	28
1.1.3 <i>Par réaction du trialcynylborane avec du diazoacétate d'éthyle</i>	29
1.1.4 <i>Au départ d'alcynylétain</i>	30
1.1.5 <i>Au départ d'alcynylgallium</i>	32
1.1.6 <i>Catalyse au cuivre (I)</i>	33
1.2 OBTENTION D'ALLÉNOATES : PRINCIPALES STRATÉGIES	34
1.2.1 <i>Isomérisation de 3-alcynoates en milieu basique</i>	34
1.2.2 <i>Utilisation de 2-alcynoates</i>	44
1.2.3 <i>Stratégie par oléfination de cétène</i>	45
1.2.4 <i>Utilisation de métaux de transitions</i>	48
1.2.5 <i>Synthèse d'allénoates par réarrangement sigmatropique</i>	55
1.2.6 <i>Obtention d'allénoates en condition acide de Lewis</i>	57
1.3 CONCLUSION	58
2 TRAVAUX ANTÉRIEURS AU LABORATOIRE	58
2.1 EMPLOI DE FLUORURE DE N-TÉTRABUTYLAMMONIUM	58
2.2 UTILISATION DE TERT-BUTANOLATE DE POTASSIUM.....	59
2.3 EN UTILISANT UN ACIDE DE LEWIS	60
3 CYCLISATION DE 3-ALCINOATES CATALYSÉE PAR LE CARBONATE DE CÉSIIUM	61
3.1 SYNTHÈSE DU 3-ALCINOATE 185.....	61
3.1.1 <i>Synthèse de l'alcynyl-cétone 184</i>	61
3.1.2 <i>Fonctionnalisation de l'alcynyl-cétone 184</i>	62
3.2 ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ EN MILIEU BASIQUE	62
3.2.1 <i>Screening des bases</i>	62
3.2.2 <i>Utilisation d'une quantité catalytique de carbonate de césium</i>	70
3.2.3 <i>Synthèse d'allénoates bicycliques par activation aux micro-ondes</i>	71

3.2.4	<i>Screening des solvants</i>	72
3.2.5	<i>Proposition d'un mécanisme réactionnel</i>	73
3.2.6	<i>Piégeage de l'intermédiaire</i>	75
3.3	DÉVELOPPEMENT DE LA SYNTHÈSE D'ALLÉNOATE PAR UTILISATION DE CARBONATE DE CÉSIMUM EN QUANTITÉ CATALYTIQUE	76
3.3.1	<i>Modification de la cétone cyclique</i>	76
3.3.2	<i>Modification de la taille du bras espaceur</i>	80
3.3.3	<i>Au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone 262</i>	83
3.4	RÉACTION MONOTOPE AU DÉPART DE L'ALCYNYL-CÉTONE	86
3.4.1	<i>Au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à trois unités méthyléniques</i>	86
3.4.2	<i>Au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à deux unités méthyléniques</i>	88
4	CONCLUSION	90
5	PERSPECTIVES	93
5.1	FONCTIONNALISATION DE L'ALLÉNOATE BICYCLIQUE.....	93
5.2	SYNTHÈSE DE COMPOSÉS BIOACTIF	93
5.3	RÉACTIVITÉ D'ALLÉNOATE EN PRÉSENCE DE SELS D'OR.....	94
5.4	SYNTHÈSE D' IODO-BUTENOLIDES.....	95
CHAPITRE II : UTILISATION DE CÉTO-3-ALCYNOATES POUR LA SYNTHÈSE TOTALE D'HORMONES VÉGÉTALES		99
1	INTRODUCTION	99
1.1	NOMENCLATURE DES JASMONATES	100
1.2	DESCRIPTION DU SYSTÈME HORMONAL VÉGÉTAL	101
1.3	RÔLES BIOLOGIQUES DES JASMONATES.....	102
1.3.1	<i>Défense</i>	102
1.3.2	<i>Métabolisme</i>	103
1.3.3	<i>Photosynthèse</i>	103
1.3.4	<i>Communication</i>	104
1.3.5	<i>Croissance des racines</i>	104
1.3.6	<i>Floraison</i>	104
1.4	BIOSYNTÈSE DES JASMONATES	105
1.5	VOIE DE SIGNALISATION	107
1.6	MÉCANISME D'OXYDATION DES CYTOCHROMES	109
1.7	CATABOLISME DES JASMONATES	111
1.8	INTÉRÊT BIOLOGIQUE.....	113
2	SYNTHÈSE DE JASMONATES : ÉTAT DE L'ART	114
2.1	SYNTHÈSE DU JA-ÎLE 291.....	114
2.2	SYNTHÈSE DU 12-OH-JA 292	115

2.2.1	<i>Utilisation de la réaction de Wittig</i>	115
2.2.2	<i>Utilisation d'une réaction d'iodolactonisation</i>	117
2.2.3	<i>Stratégie par ouverture du norbornène 316</i>	119
2.3	SYNTHÈSE DU 12-OH-JA-ILE 295	121
2.4	SYNTHÈSE DU 12-COOH-JA-ILE 283	121
2.5	ÉPIMÉRISATION : COMPOSÉ NATUREL BIOACTIF VS COMPOSÉS SYNTHÉTIQUES	123
2.5.1	<i>Épimérisation du centre en C7</i>	123
2.5.2	<i>Epimérisation du centre en C3</i>	124
3	ASPECT SYNTHÉTIQUE	126
3.1	RÉSULTATS PRÉCÉDENTS AU LABORATOIRE	126
3.1.1	<i>Synthèse du 12-OH-JA-Ile 295b au départ du MeJA (\pm)-294</i>	126
3.1.2	<i>Synthèse du 12-COOH-JA-Ile 293b au départ du 12-OH-JA-Ile 295b</i>	128
3.2	SYNTHÈSE DU 12-COOH-JA 296B ET DU 12-COOH-JA-ILE 293B ÉNANTIO-ENRICHIS	130
3.2.1	<i>Synthèse du JA-Ile multiprotégé</i>	130
3.2.2	<i>Introduction de l'acétylénique</i>	131
3.2.3	<i>En activant la fonction amide du composé 340b</i>	134
3.2.4	<i>Sans activation de l'amide sous forme de carbamate</i>	136
3.3	CONCLUSION	138
4	RÉSULTATS BIOLOGIQUES	139
4.1	CATABOLISME OXYDATIF	139
4.2	CATABOLISME HYDROLYTIQUE	142
4.3	DÉTERMINATION D'UN NOUVEL INTERMÉDIAIRE ISSU DU CATABOLISME OXYDATIF	145
4.4	RÔLE DANS L'INFECTION PAR <i>BOTRYTIS CINEREA</i>	147
4.5	CONCLUSION	147
5	CONCLUSION	149
6	PERSPECTIVES	152
6.1	SYNTHÈSE D'AUTRES DÉRIVÉS CONJUGUÉS	152
6.2	SYNTHÈSE DU 11-OH-JA-ILE 362B	153
PARTIE II : ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DE CÉTO-YNAMIDES VIS-À-VIS DES SELS D'ARGENT		157
1	INTRODUCTION	157
1.1	GÉNÉRALITÉS	157
1.2	SYNTHÈSE D'YNAMIDES	158
1.2.1	<i>Méthode n°1 : Isomérisation d'amide propargylique</i>	159
1.2.2	<i>Méthode n°2 : Élimination de α-chloroénamide</i>	159
1.2.3	<i>Méthode n°3 : Passage par des β,β-dichloroénamides</i>	161

1.2.4	<i>Méthode n°4 : Elimination d'α,β-dichloroénamide</i>	165
1.2.5	<i>Méthode n°5 : Sels d'iodoniums</i>	166
1.2.6	<i>Méthode n°6-10 : Catalyse au cuivre en conditions non oxydantes</i>	168
1.2.7	<i>Méthode n°11-13 : Couplage au cuivre en conditions oxydantes</i>	173
1.2.8	<i>Méthode n°14 : Lithiation d'ynamines</i>	178
1.2.9	<i>Conclusion</i>	179
1.3	CYCLOISOMÉRISEMENT D'YNAMIDES	183
1.3.1	<i>Catalyse aux sels de ruthénium (métathèse ene-ynamide)</i>	183
1.3.2	<i>Catalyse avec des sels de platine</i>	184
1.3.3	<i>Catalyse aux sels de palladium</i>	187
1.3.4	<i>Catalyse aux sels d'or</i>	189
1.3.5	<i>Catalyse aux sels de rhodium</i>	195
1.3.6	<i>Catalyse aux sels d'argent</i>	196
1.3.7	<i>Utilisation de sels de cuivre</i>	199
1.3.8	<i>Catalyse en milieu acide de Brønsted</i>	200
1.3.9	<i>Conclusion</i>	201
1.4	TRAVAUX PRÉCÉDENTS AU LABORATOIRE	202
2	RÉACTIVITÉ D'YNE-OXAZOLIDINONES DÉRIVANT D'ALCYNYL-CÉTONE	203
2.1	SYNTHÈSE DE L'YNE-OXAZOLIDINONE	203
2.1.1	<i>Stratégie par couplage catalysé au CuCN</i>	203
2.1.2	<i>Stratégie par alcynyl-cuivre (I)</i>	204
2.2	CYCLOISOMÉRISEMENT DE L'YNE-OXAZOLIDINONE 601	205
2.2.1	<i>Réactivité en présence de sels d'argent</i>	205
2.2.2	<i>Mécanisme proposé</i>	206
2.2.3	<i>Piégeage de l'alcool en jonction de cycle</i>	207
2.2.4	<i>Obtention de l'énamide spiranique 602</i>	208
2.2.5	<i>Conclusion</i>	209
3	RÉACTIVITÉ D'YNESULFONAMIDES INTERNES DÉRIVANT D'ALCYNYL CÉTONE	209
3.1	OBTENTION DES COMPOSÉS DE DÉPARTS	210
3.1.1	<i>Plan synthétique</i>	210
3.1.2	<i>Alkylation par ouverture de l'aziridine tosylée 623</i>	210
3.1.3	<i>Introduction de l'ynamide</i>	211
3.2	RÉACTIVITÉ VIS-À-VIS DES SELS D'ARGENT	216
3.2.1	<i>Détermination des conditions optimales</i>	216
3.2.2	<i>Screenings de catalyseurs</i>	218
3.2.3	<i>Rôle des solvants</i>	219
3.3	MODIFICATION DU SULFONAMIDE	220

3.3.1	<i>Synthèse du sulfonamide</i>	221
3.3.2	<i>Formation de l'énoxysilane</i>	222
3.3.3	<i>Réactivité en présence de triflimide d'argent</i>	223
3.4	VARIATION DE LA LONGUEUR DE CHAÎNE.....	224
3.4.1	<i>Homologues supérieurs</i>	224
3.4.2	<i>Homologue inférieur</i>	226
3.5	MODIFICATION DE LA CYCLOALCANONE	228
3.5.1	<i>Obtention des sulfonamides</i>	228
3.5.2	<i>Synthèse du sulfonylynamide</i>	231
3.5.3	<i>Synthèse des énoxysilanes</i>	232
3.5.4	<i>Étude de la cyclisation catalysée au triflimide d'argent</i>	234
3.6	SUBSTITUTION DU SULFONYLYNAMIDE	237
3.6.1	<i>Synthèse de l'ynamide</i>	237
3.6.2	<i>Synthèse de l'énoxysilane</i>	240
3.6.3	<i>Cyclisation au départ d'ynamides fonctionnalisés</i>	242
3.7	PIÉGEAGE DE L'INTERMÉDIAIRE	247
3.8	FORMATION D'ÉNAMIDES ÉNANTIO-ENRICHIES	249
3.8.1	<i>Version énantiosélective</i>	249
3.8.2	<i>Stratégie par ouverture d'aziridine chirales</i>	249
3.8.3	<i>Tentatives de synthèse du sulfinylamide chiral</i>	251
3.8.4	<i>Tentatives de catalyse asymétrique par transfert de phase</i>	252
3.8.5	<i>Utilisation de la méthode de J. D'Angelo</i>	253
3.9	MÉCANISME RÉACTIONNEL POSTULÉ.....	255
3.9.1	<i>Cycle catalytique de l'argent</i>	255
3.9.2	<i>Sélectivité</i>	256
4	CONCLUSION	259
5	PERSPECTIVES	263
5.1	SYNTHÈSE D'AZA-BICYCLO[4.3.1]DÉCANONE ÉNANTIO-ENRICHIS.....	263
5.1.1	<i>Au départ de céto-ynamides racémiques</i>	263
5.1.2	<i>Au départ de β-cétoester énantio-enrichis</i>	263
5.2	VERS LA SYNTHÈSE DE PRODUITS BIOACTIF : LE JARIN-1	264
	CONCLUSION GÉNÉRALE :	269
	CYCLISATION DE 3-ALCYNOATES CATALYSÉE AU CARBONATE DE CÉSIUM : SYNTHÈSE D'ALLÉNOATES BICYCLIQUES	269
	UTILISATION DE CÉTO-3-ALCYNOATES POUR LA SYNTHÈSE TOTALE D'HORMONES VÉGÉTALES	270
	ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DE CÉTO-YNAMIDES VIS-À-VIS DES SELS D'ARGENT.....	272
	COMMUNICATIONS ET PRÉSENTATIONS	275

Abréviations

ABRÉVIATIONS

[α]_D : pouvoir rotatoire mesurée à 22 °C
°C : degré Celsius
1,10-phen : 1,10-phénanthroline
9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac : acétyl
Ad : adamantyl
ADDP : 1,1'-(Azodicarbonyl)dipipéridine
AIBN : azobisisobutyronitrile
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Ar : aryl
BAIB : (diacétoxyiodo)benzène
BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol
Bn : benzyle
Boc : *t*-butyloxycarbonyl
Bt : benzotriazole
Bu : butyl
c : concentration exprimée en g/100mL pour les pouvoirs rotatoires
CAN : cérium (IV) ammonium nitrate
cat. : quantité catalytique
Cy : cyclohexyl
CYP : cytochrome P450
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE : 1,2-dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
de : excès diastéréomérique
DEAD : diéthylazodicarboxylate
DHP : dihydropyrane
DIBAL-H : di-*isobutyl* aluminium hydride
DMAP : *N,N*-diméthylaminopyridine
DME : diméthoxyéthane
DMEDA : *N,N'*-diméthylethylènediamine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee : excès énantiomérique
equiv. : équivalent
Et : éthyl
h : heure(s)
Hex : hexyl
HMDS : hexaméthylidisilazane
HMPA : hexaméthylphosphoramide
Hz : hertz
Im : imidazole
IR : infrarouge
J : constante de couplage (en hertz)
JA : acide jasmonique
JA-Ile : jasmonoyl-L-isoleucine

JohnPhos : (2-biphényl)di-*tert*-butylphosphine
LDA : Lithium di-*isopropyl*amide
M : molarité (en mol.L⁻¹)
mCPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque
Me : méthyl
Mes : mésityl
mg : milligramme
min : minute(s)
mL : millilitre
MM : masse molaire (en g.mol⁻¹)
mmol : millimole
Ms : mésyl
NBS : N-bromosuccinimide
NIS : N-iodosuccinimide
NMO : oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMP : *N*-méthylpyrrolidone
Ns : nosyl
PCC : pyrridinium chlorochromate
PE : *petroleum ether* fraction 40 – 60 °C
Pent : pentyl
Ph : phényl
PNBSA : acide *para*-nitrobenzenesulfonique
ppm : partie par million
PPTS : *p*-toluenesulfonate de pyridinium
Pr : propyl
Py : Pyridine
RMN : résonance magnétique nucléaire
RT : *room temperature* (23 °C)
TBAC : chlorure de tétrabutylammonium
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS : *t*-butyldiphénylsilyl
TBS : *t*-butyldiméthylsilyl
TEMPO : (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TES : triéthylsilyl
Tf : triflate
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TMEDA : *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylenediamine
TMG : tétraméthylguanidine
TMS : triméthylsilyl
Tol : tolyl
TPAP : perruthénate de tétrapropylammonium
Tr : trityl (triphénylméthane)
Ts : tosyl
WT : type sauvage
X-Phos : 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
δ : déplacement chimique

Introduction générale

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'exploration de l'environnement terrestre a permis la découverte de nombreux composés bioactifs issus de source animale, végétale ou fongique. Ces composés, pour la plupart de nature polycyclique, peuvent d'être d'un intérêt majeur en médecine humaine.

C'est pourquoi la création de motifs polycycliques est d'une grande importance en chimie moderne. Cela permet d'accéder à des structures complexes à partir de composés de départ relativement faciles d'accès. Ces petites molécules organiques complexes peuvent être utilisées en chimie pharmaceutique comme inhibiteur, activateur ou comme transmetteurs de l'information. Les chimistes cherchent à découvrir et à optimiser l'accès vers de nouvelles structures originales. Parmi les différentes synthèses, les réactions de cycloisomérisations sont un moyen efficace vers la construction de nouveaux cycles avec une économie d'atomes totale.

L'un des thèmes phares du laboratoire est l'étude la réactivité ω -cétoester acétylénique ou 2-alcynoates (**Schéma 1**) vis-à-vis de bases, d'acides ou de métaux.

Ainsi un céto-2-alcynoate optiquement pur **1** a été utilisé pour synthétiser un ester allénique bicyclique **2**, squelette carboné présent dans la Lucinone **3**, un iphionane utilisé en médecine traditionnelle comme anti-spasmodique.¹ Une réaction de Mukaiyama-aldol au départ d'une tétralone **4** fonctionnalisée de manière adéquate a permis d'accéder au (\pm)-Hamigéran B **6**, un anti-inflammatoire puissant contre les virus de l'herpès et de la poliomyélite.² Une sous-structure tricyclique élaborée **8** du Mangicol A **9**, un anti-inflammatoire, a pu être obtenu au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone **7** par cascade anionique suivie par une condensation de Dieckmann en milieu acide.³ Des titanacyclopropanes réagissent avec des céto-2-alcynoates **10** de manière diastéréosélective pour donner des alcools allyliques bicycliques **11**, qui, en présence d'éthanolate de sodium, forment des lactones tricycliques, sous-structures de l'Alliacol A **12**, possédant des propriétés antitumorales et antibactériennes.⁴

¹ A. Klein, Thèse, Université Louis Pasteur, **2005**.

² (a) L. Miesch, T. Welsch, V. Rietsch, M. Miesch, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 4394-4401 ; (b) M. Miesch, T. Welsch, V. Rietsch, L. Miesch, *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, **2013**, *9*, 203-229

³ L. Miesch, V. Rietsch, T. Welsch, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5053-5055

⁴ C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3253-3257

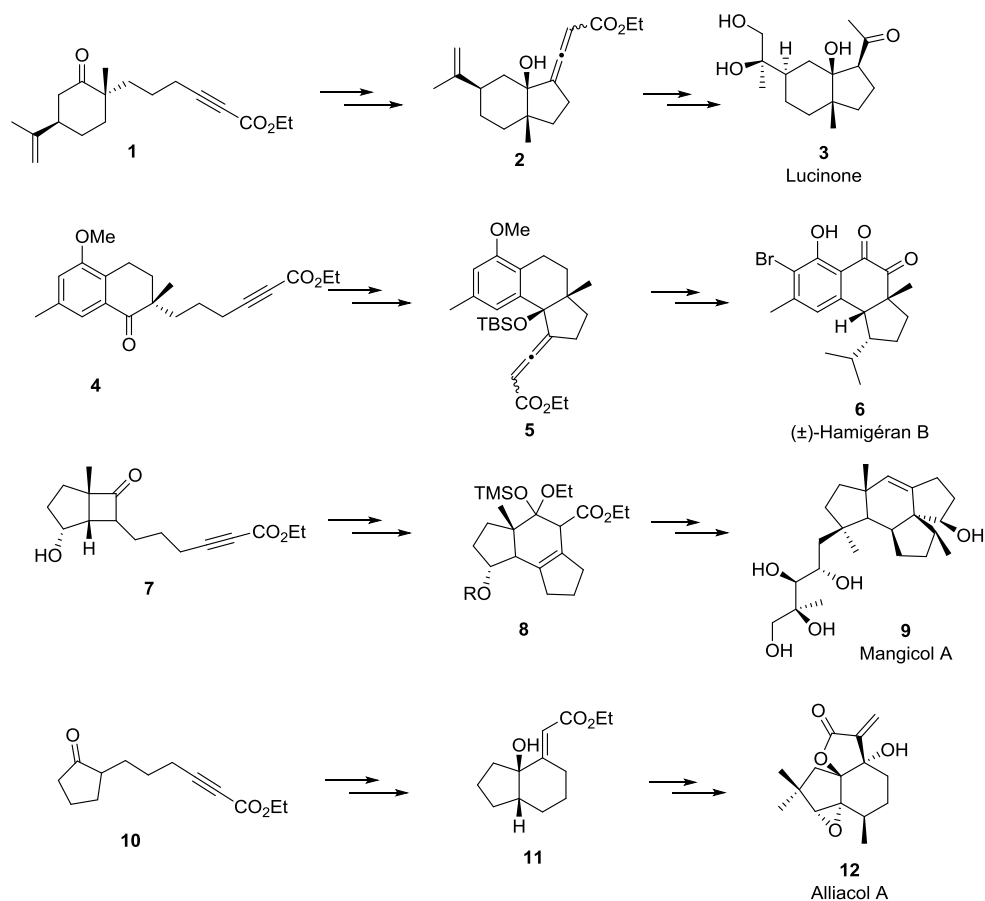


Schéma 1 : Travaux réalisés au laboratoire au départ de 2-alcynoates

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à développer de nouvelles méthodologies pour l'obtention de squelettes carbonés bicycliques originaux au départ de céto-3-alcynoates et de céto-sulfonyl amidés.

Dans la première partie de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à la réactivité de 3-alcynoates dérivant de cétones cycliques vis-à-vis des bases. Une isomérisation du 3-alcynoate en allénoate disubstitué suivie d'une addition 1,2 sur la fonction cétone permet l'accès à des allénoates bicycliques. Cette réaction de cyclisation a également été testée directement au départ de l'alcynyl-cétone correspondante.

Nous avons ensuite illustré l'intérêt synthétique des 3-alcynoates en réalisant une synthèse totale d'hormones végétales (le 12-COOH-JA conjugué ou non à l'isoleucine) énantiométriques en utilisant le jasmonate de méthyle commercial et racémique comme brique de base. En effet l'obtention de standards énantiométriques permet l'identification, la quantification et l'analyse de métabolites végétaux, indispensables pour élucider les étapes du catabolisme végétal.

Enfin dans une seconde partie, nous avons concentré nos efforts sur l'étude de la réactivité de silyloxy-ène-sulfonylaminides en présence de sels d'argent. Cela nous a conduit à la formation de dérivés bicycliques azotés pontés de type *aza*-bicyclo[m.n.1]alcanone. Les limites de cette réaction de Conia-ène formelle au départ de céto-sulfonylaminides ont été étudiées et diverses fonctionnalisations ont été entreprises tant au niveau de la cycloalcanone qu'au niveau de la chaîne latérale.

Cette réaction s'est révélée très efficace même lors de la modification de la cycloalcanone, l'introduction de substituants en tête de pont, ainsi que la substitution de l'ynamide par des dérivés aliphatiques cycliques ou non, aromatiques ou styryle.

Les résultats sont présentés en deux parties :

- Partie I : Utilisation de 3-alcynoates pour la synthèse de squelettes carbonés originaux
 - Chapitre 1 : Cyclisation de 3-alcynoates catalysée au carbonate de césium : synthèse d'allénoates bicycliques
 - Chapitre II : Utilisation de 3-alcynoates pour la synthèse totale d'hormones végétales
- Partie II : Étude de la réactivité de Céto-Ynamides vis-à-vis des sels d'argent

Cyclisation de céto-3-alcynoates
catalysée au carbonate de césium :
synthèse d'allénoates bicycliques

CHAPITRE I : CYCLISATION DE CÉTO-3-ALCINOATES CATALYSÉE

AU CARBONATE DE CÉSIIUM : SYNTHÈSE D'ALLÉNOATES

BICYCLIQUES

1 INTRODUCTION

Un des thèmes phares du laboratoire consiste en l'étude de la réactivité d' ω -cétoester acétyléniques **13**. Plusieurs réactions en cascades ont été développées au départ de ces composés par traitement en milieu basique,^{5,6,7,8} en milieu acide^{2,3} ou par des métaux^{4,9}, qui ont permis d'accéder à des squelettes carbonés originaux (**Figure 1**).

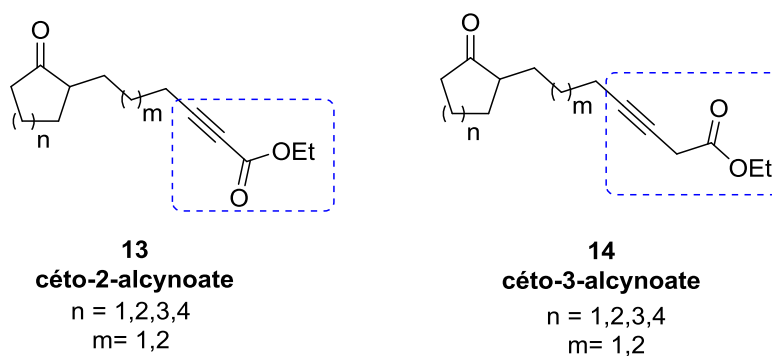


Figure 1 : Structure générale des céto-2-alcynoate **13** et céto-3-alcynoate **14**

Ces ω -cétoesters acétyléniques **13**, ou 2-alcynoates, diffèrent entre eux par la taille de la cycloalcanone et les longueurs des bras espaceurs.

Dans un premier temps, nous présenterons les différentes méthodes de synthèses des 3-alcynoates avant d'étudier les moyens d'accéder aux allénoates au départ de céto-3-alcynoates. Dans un second temps, nous exposerons la réactivité des céto-3-alcynoates **14** en milieu basique et nous confronterons les résultats obtenus avec les céto-2-alcynoates **13**, où la fonction ester est directement adjacente à la triple liaison.

⁵ F. Wendling, M. Miesch, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2689-2691

⁶ A.J. Mota, A. Klein, F. Wendling, A. Dedieu, M. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4346-4358

⁷ A. Klein, M. Miesch, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4483-4485

⁸ P. Geoffroy, M.P. Ballet, S. Finck, E. Marchioni, M. Miesch, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7012-7016

⁹ C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 8028-8031

1.1 Préparation de 3-alcynoates

1.1.1 Première synthèse

Les premiers à avoir synthétisé puis étudié la transformation de 3-alcynoates en allénoates sont B.S. Burton et H. von Pechmann en 1892.¹⁰ En faisant réagir de l'acide glutarique **15** en présence de PCl_5 ils ont obtenu l'acide β -chloroglutaconique **16**, qui après traitement basique, conduit à un mélange d'acide 3-alcynoïque **17** et d'acide allénique **18** correspondants (**Schéma 2, voie A**).

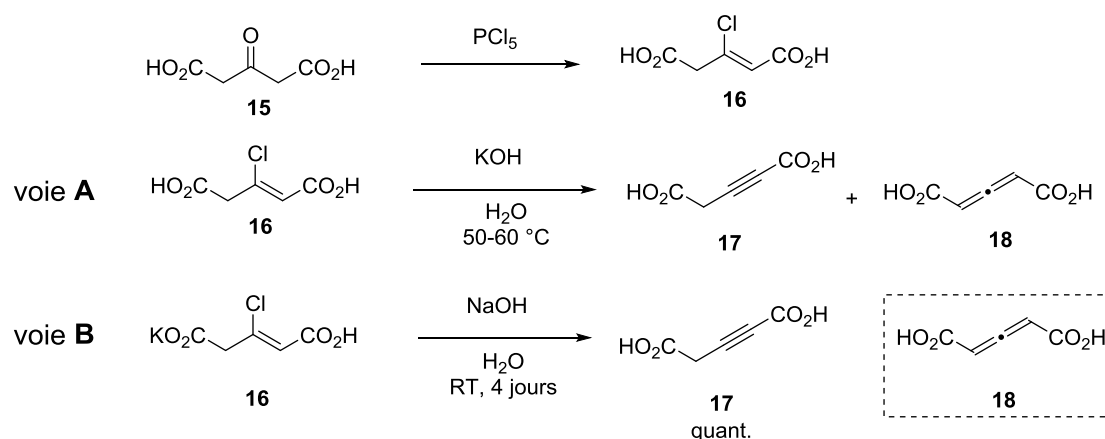


Schéma 2 : Premières obtention de 3-alcynoates

Cette méthode a également été utilisée par J.M. Van der Zanden en 1935 qui obtient uniquement l'acide 3-alcynoïque **17** avec un très bon rendement (**Schéma 2, B**).¹¹ Cependant des études ultérieures (notamment par étude d'absorption infrarouge avec l'apparition d'une bande à 1970 cm^{-1}) suggèrent que le produit obtenu par J.M. Van der Zanden était probablement le *bis*-acide allénique **18**.¹²

1.1.2 Par oxydation d'alcool homopropargylique

Afin d'éviter une isomérisation en milieu acide, E.R.H. Jones *et coll.*, utilisent une oxydation de Jones à partir du diol homopropargylique **19**, ce qui donne accès à l'acide 3-alcynoïque **20** avec un rendement de 48% (**Schéma 3**).¹³

¹⁰ B.S. Burton, H. von Pechmann, *Ber.*, **1887**, *20*, 145-149

¹¹ J.M. Van der Zanden, *Rec. Trav. Chim.*, **1935**, *54*, 289-293

¹² W.D. Celmer, I.A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1375-1379

¹³ E.R.H. Jones, G.H. Mansfield, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3208-3212

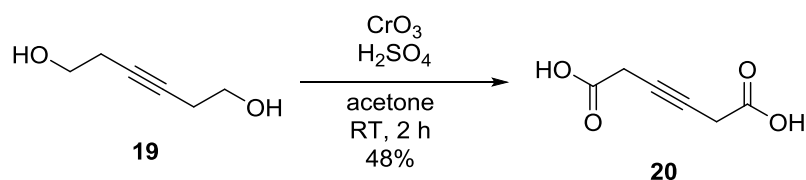


Schéma 3 : Obtention du 3-alcynoate **20** par oxydation

Cette stratégie reste toujours utilisée de nos jours. On pourra citer à titre d'exemple la stratégie de V. Sridharan *et coll.*¹⁴ Ces auteurs ont remplacé l'oxydation de Jones par le couple PCC-acide periodique, qui permet d'augmenter le rendement en acide 3-alcynoïque **22**, sans observer la présence d'acide allénique. Ces composés sont ensuite utilisés pour la synthèse de lactones tricycliques **23** (Schéma 4).

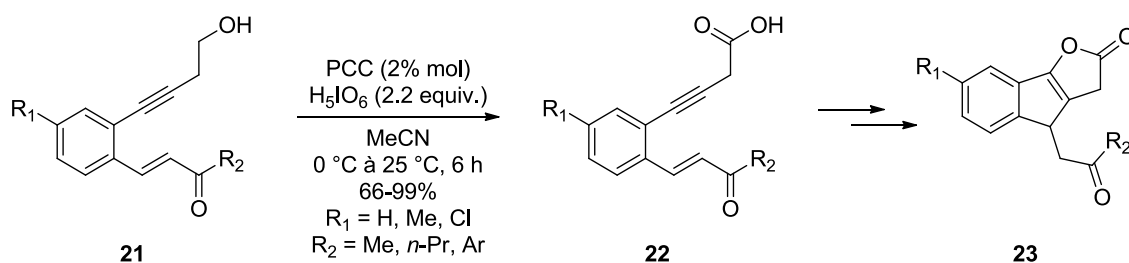


Schéma 4 : Oxydation au PCC et H₅IO₆

1.1.3 Par réaction du trialcynylborane avec du diazoacétate d'éthyle

En 1972, J. Hooz *et coll.* ont montré qu'il était possible d'obtenir des 3-alcynoates à partir de l'acétylénique vrai correspondant.¹⁵ L'acétylure de lithium dérivant de l'alcyne **24** est traité par de l'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.Et₂O) à -20 °C, pour conduire à l'alcynyl(trifluoroborate) de lithium **25**. Après ajout de diazoacétate d'éthyle **26**, le 3-alcynoate **27** est obtenu après hydrolyse (Schéma 5).

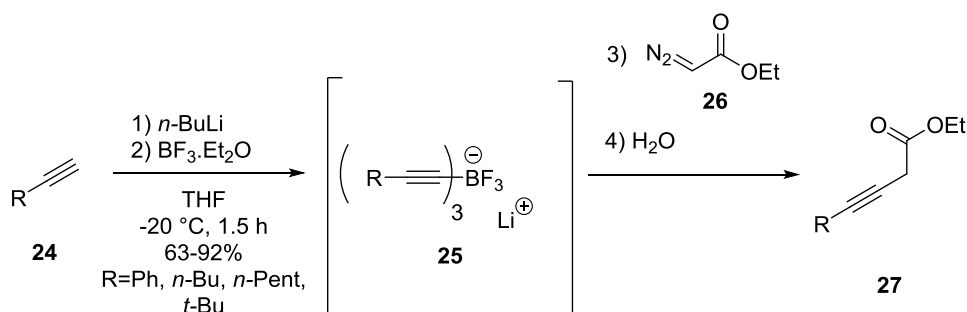


Schéma 5 : Réaction entre le trialcynylborane **25** et le diazoacétate d'éthyle **26**

¹⁴ P. Vinoth, T. Vivekanand, P.A. Suryavanshi, J.C. Menéndez, H. Sasai, V. Sridharan, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5175-5181

¹⁵ J. Hooz, R.B. Layton, *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 1105-1107

Cette stratégie a notamment été utilisée pour conduire à la formation du 3-alcynoates deutéré **29**, utilisé dans la synthèse du (Z)-nonenal deutéré **30** par L. Crombie *et coll.* au départ de l'heptyne **28**.¹⁶

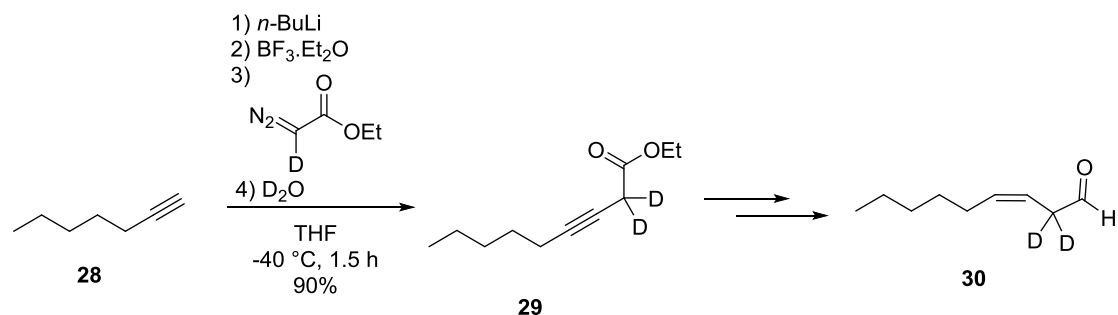


Schéma 6 : Illustration de la stratégie de J. Hooz et B. Layton vers l'obtention de dérivé deutérés **21** de l'acide linoléique. Cette méthode de synthèse de 3-alcynoates présente divers inconvénients comme l'emploi d'une base forte afin de générer l'acétylure de lithium ou l'emploi d'un acide de Lewis (BF₃.Et₂O).

1.1.4 Au départ d'alcynylétain

En 1990, R.M. Williams *et coll.*, dans le but d'obtenir des dérivés de β,γ-alcynylglycines, ont développé un nouvel accès vers des 3-alcynoates **33** fonctionnalisés par un atome d'azote en position α de la fonction ester.¹⁷ Ainsi, en plaçant un organostannane **32**, facilement accessible par réaction entre un acétylure de lithium et du chlorure de tributylétain, en présence d'un α-halo-ester **31** et de chlorure de zinc (II) dans le tétrachlorométhane à reflux, les 3-alcynoates **33** ont été isolés avec des rendements de 44% à 88% (**Schéma 7**).

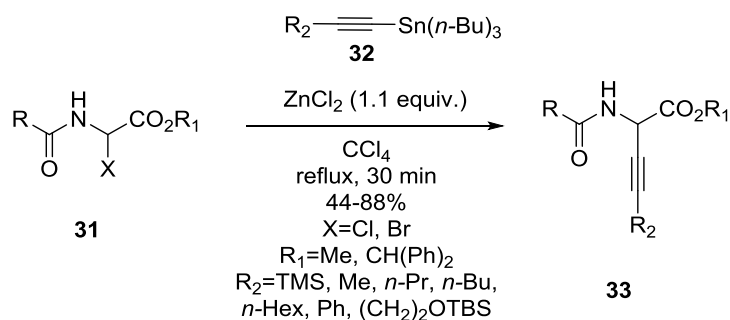


Schéma 7 : Obtention de 3-alcynoates **33** par utilisation d'alcynylétain **32**

¹⁶ L. Crombie, A.D. Heavers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, 1929-1937

¹⁷ R.M. Williams, D.J. Aldous, S.C. Aldous, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4657-4663

Les dérivés organostannanes **32** ont également permis l'accès aux 3-alcynoates **35** par catalyse au palladium, comme l'ont démontré A. Lei *et coll.* (Schéma 8).¹⁸

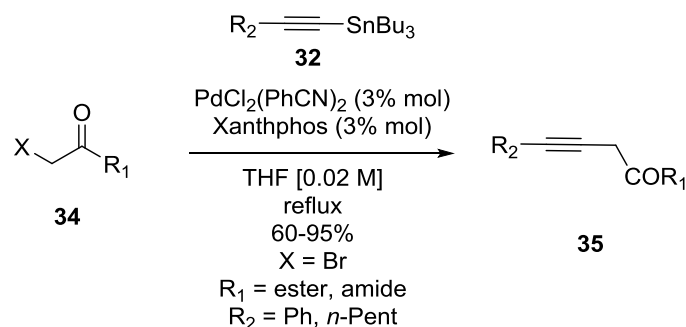


Schéma 8 : Synthèse de 3-alcynoates **35** par couplage croisé au palladium avec un organostannane **32**

La première étape consiste en une insertion du palladium dans la liaison carbone-halogène pour conduire au composé palladé **36**. Une réaction de transmétallation avec l'organostannane **32** génère l'intermédiaire **37**. Une élimination réductrice forme ensuite le 3-alcynoate **35** (Schéma 9).

La concentration, la source de palladium et la phosphine utilisées jouent un rôle primordial dans cette transformation. En effet, une réaction de dimérisation peut également avoir lieu, donnant accès au diyne symétrique **39**. Une augmentation de la dilution du milieu réactionnel ainsi que l'ajout d'une phosphine bidentate permet de favoriser l'élimination réductrice plutôt que la seconde transmétallation qui conduit au complexe palladé **38**. Ce dernier conduit aux diynes symétriques **39**.

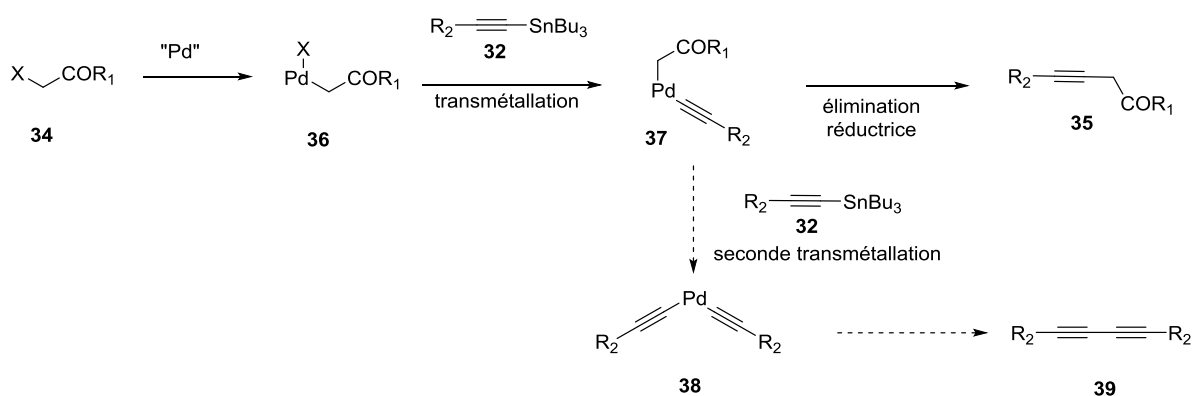


Schéma 9 : Mécanisme de la formation du diyne symétrique **39** et du 3-alcynoate **35** par catalyse au palladium

¹⁸ W. Shi, C. Liu, Z. Yu, A. Lei, *Chem. Commun.*, **2007**, 2342-2344

Ces réactions ne nécessitent toutefois pas l'usage d'un milieu basique et utilisent des conditions relativement douces avec des températures de 77°C et 66 °C respectivement. Cependant, l'emploi d'organostannanes reste un problème écologique.

1.1.5 Au départ d'alcyngallium

Une stratégie plus récente, développée par K. Oshima *et coll.* en 2002, permet également l'accès à des 3-alcynoates **35** par réaction radicalaire.¹⁹ Un acétylure de lithium réagit avec du chlorure de gallium (III) pour conduire à la formation d'un alcyngallium **40**. En présence d'un α -halo ester **34**, l'acétylure de gallium **40** réagit avec le triéthylborane pour former les 3-alcynoates **35**.

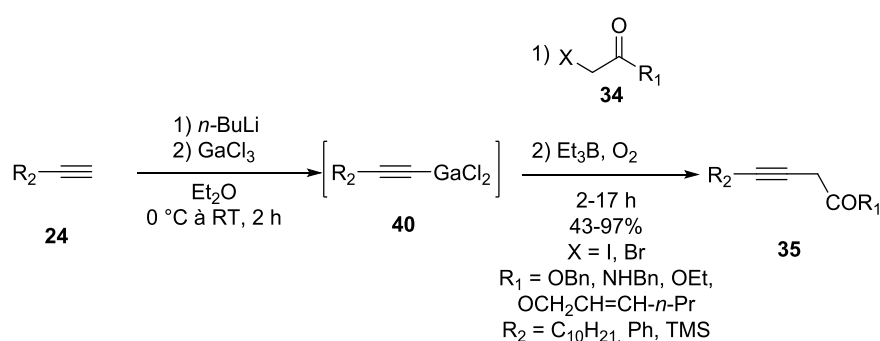


Schéma 10 : Synthèse de 3-alcynoates **35** par utilisation d'alcyngallium **40**

Ces auteurs ont démontré qu'il s'agissait d'un mécanisme radicalaire : sans triéthylborane, aucune réaction a lieu. De plus, si l'on remplace l'oxygène par un oxydant comme le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (TEMPO), aucune réaction est observée, ce qui indique la présence d'une réaction radicalaire. La nature de l'halogène a été modifiée : le dérivé bromé (**34**, X=Br) conduit au 3-alcynoate **35** mais, dans ce cas, avec un temps de réaction plus long (17 heures) et un rendement plus faible de 43% contre 90% comparé au dérivé iodé de référence (**34**, X=I). Le dérivé fluoré (**34**, X=F) ne conduit pas à la formation du 3-alcynoate **35**. La substitution en α de l'ester est très mal tolérée avec une diminution flagrante du rendement (36% pour le dérivé méthylé en position α du carbonyle).

Le mécanisme réactionnel postulé par les auteurs débute par la formation du radical éthyl **41** sous l'action de l'oxygène. Ce radical **41** arrache l'halogène de l' α -halo ester **34** formant un radical stabilisé **42** qui s'additionne sur l'alcyngallium **40**. Le radical vinyloxy **43** évolue vers la formation du 3-alcynoate **35** en régénérant le radical stabilisé **42** (Schéma 11).

¹⁹ S. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2002**, 75, 2687-2690

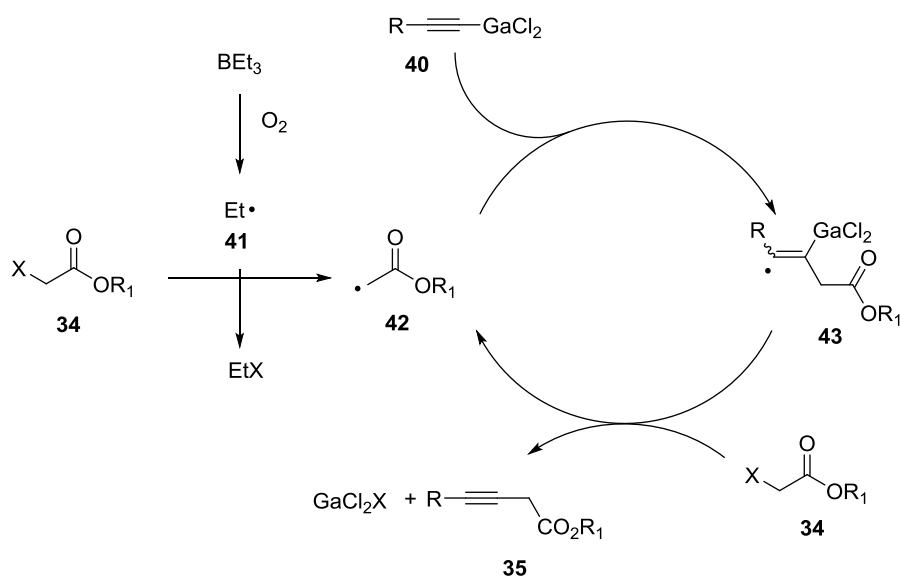


Schéma 11 : Mécanisme publié par K. Oshima *et coll.*

Cette stratégie est innovante et s'appuie sur la chimie des organogallates.²⁰ Cependant, les études de fonctionnalisation de l'acétylénique n'ont pas été effectuées.

1.1.6 Catalyse au cuivre (I)

G. Fu *et coll.* ont montré qu'il était possible de synthétiser des 3-alcynoates **27** par catalyse au cuivre (I).²¹ Leur méthodologie, très simple, consiste à placer un mélange équimolaire de diazoacétate d'éthyle **26** et d'acétylénique **24** en présence d'iodure de cuivre (5% molaire) dans l'acétonitrile pour obtenir les 3-alcynoates **27** avec de très bons rendements (Schéma 12).²¹

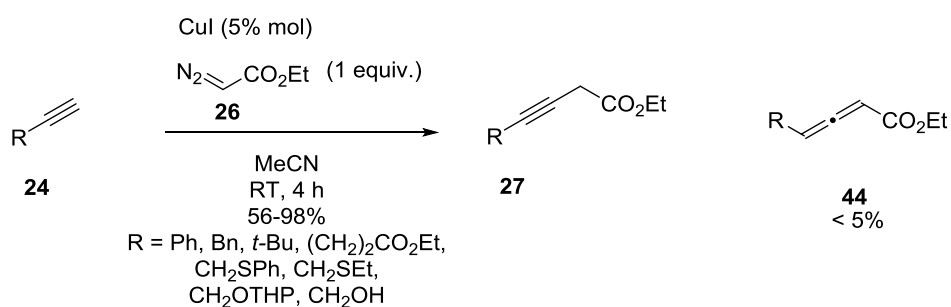


Schéma 12 : Couplage croisé au cuivre (I) entre un acétylénique **24** et le diazoacétate d'éthyle **26**

Cette méthodologie apparaît comme étant générale et respecte une large gamme de fonctions. Le bromure de cuivre peut également être utilisé, ce qui conduit toutefois à des rendements moindres. Cette réaction nécessite cependant l'utilisation d'acétonitrile en tant que solvant. L'utilisation d'autres solvants (*iso*-propanol, tétrahydrofurane, dioxane, acétone, chloroforme)

²⁰ M. Yamaguchi, Y. Nishimura, *Chem. Commun.*, **2008**, 35-48

²¹ A. Suárez, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3580-3582

ne permet pas l'accès au produit attendu **27**. Les auteurs expliquent ce phénomène par une mauvaise solubilité de l'iodure de cuivre dans ces solvants. De plus, cette stratégie peut conduire dans certains cas à la contamination du produit attendu **27** par l'allénoate correspondant **44**, cette contamination restant dans des proportions raisonnables, avec une teneur strictement inférieure à 5%.²¹

En conclusion les 3-alcynoates peuvent être préparés en utilisant diverses méthodes. La méthode la plus ancienne est réalisée par élimination d'un β -chloro-énoate en milieu basique. Cette stratégie donne accès à des mélanges de 3-alcynoates et d'allénoates.

Les méthodes développées entre 1950 et 2000 font intervenir des acétylures de métaux (étain, gallium) ou de bore. Dans ces cas, les tolérances fonctionnelles n'ont pas été étudiées, la triple liaison étant généralement substituée par une chaîne aliphatique ou un groupement phényle.

Dans ce contexte, la méthode décrite par G. Fu et coll. a permis une synthèse efficace de 3-alcynoates. Ce protocole est applicable à un grand nombre d'acétyléniques fonctionnalisés.

1.2 Obtention d'allénoates : principales stratégies

Nous développerons dans cette partie les différentes méthodes d'obtention d'allénoates au départ de céto-3-alcynoates. Les réactions d'isomérisations en milieu basique au départ de 2- ou 3-alcynoates sont les plus utilisées.

1.2.1 Isomérisation de 3-alcynoates en milieu basique

1.2.1.1 Utilisation d'hydroxyde de sodium / potassium

Y. Nagao *et coll.* utilisent une cétone cyclique substituée par un 3-alcynoate **45** pour synthétiser des allénoates **46** par réaction de type *rétro*-Dieckmann (Schéma 13).²²

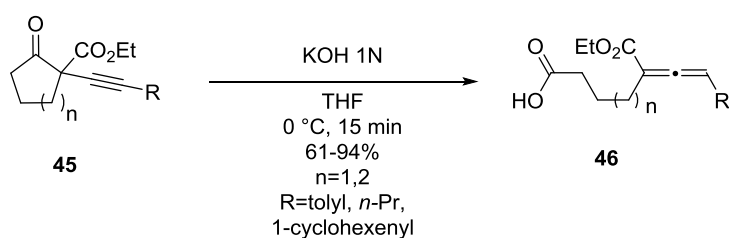


Schéma 13 : Réaction de *rétro*-Dieckmann

²² S. Sano, H. Shimizu, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2883-2886

Une addition 1,2 du groupement hydroxyle sur la fonction carbonyle conduit à la formation de l'intermédiaire **47** qui, par réaction de *rétro*-Dieckmann conduit à l'allénoate **46** après hydrolyse.

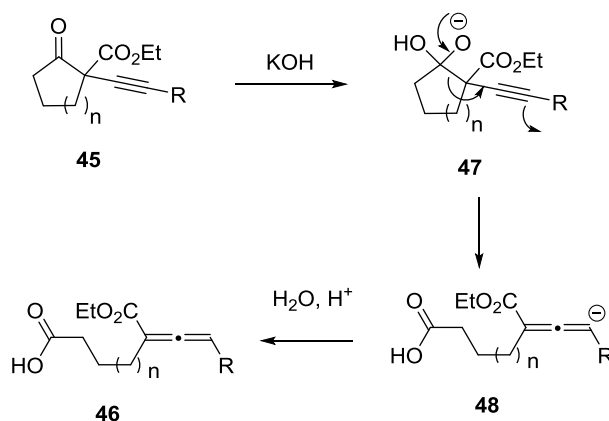


Schéma 14 : Mécanisme réactionnel

Il est possible de remplacer l'hydroxyde de potassium par de l'éthanolate de *n*-tétrabutylammonium formé *in situ*, ce qui conduit alors aux esters **49** correspondant, isolés avec des rendements comparables (Schéma 15).

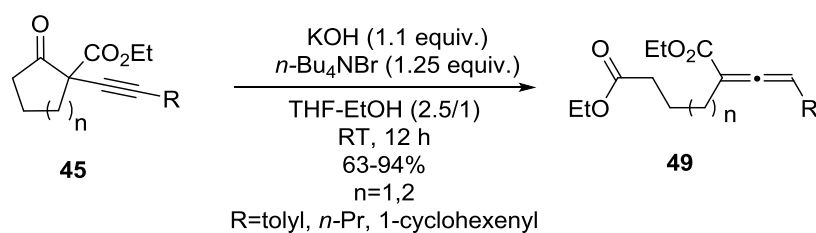


Schéma 15 : Formation d'esters éthyliques **49** par réaction de *retro*-Dieckmann

En 2006, la même équipe a mis au point une stratégie basée sur la décarboxylation d'un malonate de diéthyle **50** substitué par un acétylénique par traitement par de l'hydroxyde de potassium, ce qui conduit aux allénoates **52** après décarboxylation de l'intermédiaire **51** (Schéma 16).²³

²³ S. Sano, H. Shimuzu, K. Kim, W.S. Lee, M. Shiro, Y. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54*, 196-203

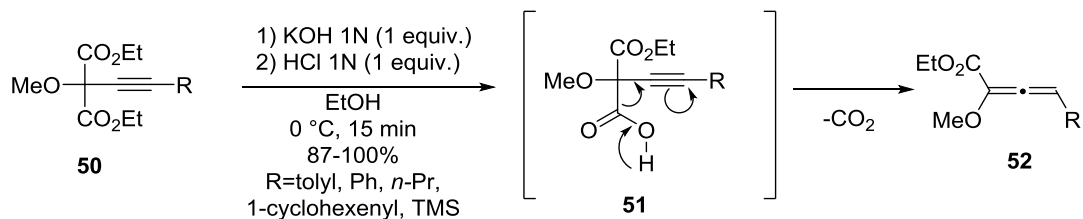


Schéma 16 : Obtention d'allénoates **52** par décarboxylation de malonates **50**

1.2.1.2 Utilisation de triéthylamine

Lors de sa synthèse de 11-déoxyanthracyclines, dont l'Aklavinone **57**, M.E. Jung *et coll.*, ont utilisé l'allénoate **54** comme diénoophile lors d'une réaction de Diels-Alder avec le diène **55**. L'allénoate **54** a été préparé par isomérisation du 3-alcynoate **53** par ajout d'une quantité catalytique de triéthylamine (Schéma 17).²⁴ Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de Diels-Alder avec le diène **55** pour obtenir l'intermédiaire clé **56** précurseur de 11-déoxyanthracyclines.

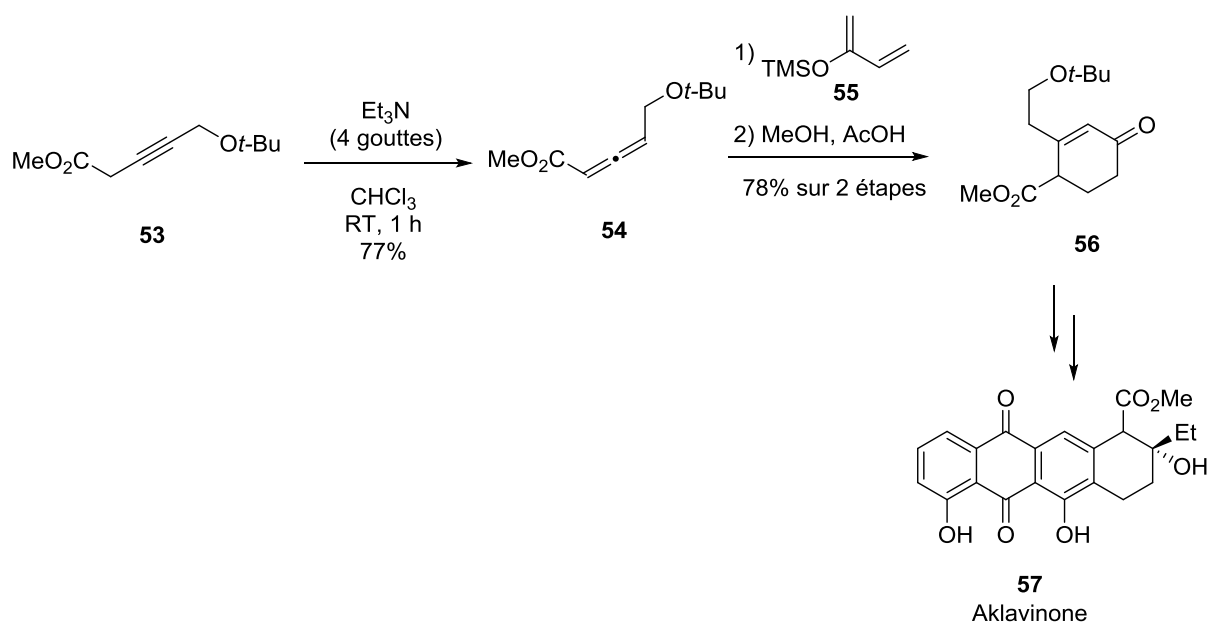


Schéma 17 : Première isomérisation de 3-alcynoates par la triéthylamine

La même stratégie a été employée par K. Kanematsu *et coll.* dans leurs recherches vers une synthèse totale de la (\pm)-*cis*-trikentrine B **60**. Ainsi, en plaçant le 3-alcynoate **58** en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine, ils ont obtenu l'allénoate **59** avec un rendement quantitatif (Schéma 18).²⁵

²⁴ M.E. Jung, J.A. Lowe III, M.A. Lyster, M. Node, R.W. Pfluger, R.W. Brown, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4751-4766

²⁵ T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6559-6562

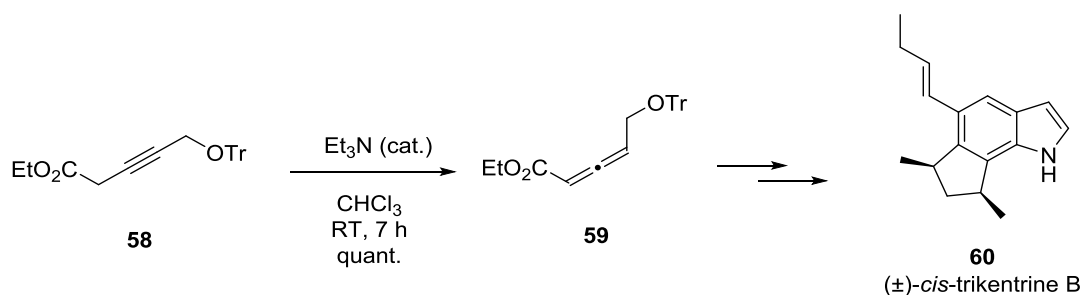


Schéma 18 : Isomérisation du 3-alcynoate **58** par la triéthylamine

Enfin, nous pouvons également citer les travaux de X. Tong *et coll.* qui ont obtenu des γ -hydroxy-allénoates **61** au départ de l'alcool propargylique chiral **60** (**Schéma 19**).²⁶ Les auteurs ont utilisé de façon concomitante la stratégie de G. Fu *et coll.* pour fonctionnaliser l'alcyne **60** et la triéthylamine pour isomériser le 3-alcynoate en allénoate **61**. Cependant, la stéréochimie de l'allénoate n'est pas précisée.

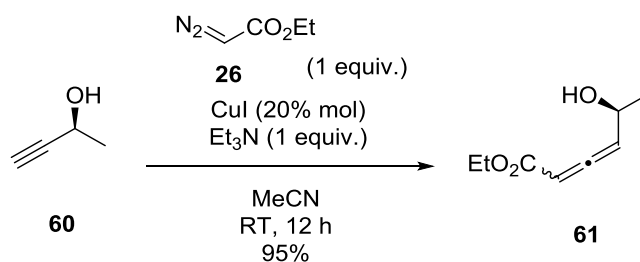


Schéma 19 : Synthèse d'allénoates **61** de façon monotope

1.2.1.3 Au moyen de carbonate de potassium

En 1950, J.H. Wotiz a décrit l'obtention d'acides alléniques par réaction entre un bromure propargylique **62**, du magnésium et de la carboglace afin d'obtenir un mélange d'acide allénique **64** et d'acide 3-alcynoïque **63** avec des rendements modestes.²⁷ Plus tard, E.R.H. Jones *et coll.* ont montré qu'il est possible de traiter ce mélange par une solution de carbonate de potassium dans l'éthanol pour conduire à l'acide allénique **64** de manière exclusive avec un bon rendement de 92% (**Schéma 20**).²⁸

²⁶ W. Dong, P. Hu, J. Hu, X. Tong, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1682-1685

²⁷ J.H. Wotiz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1639-1642

²⁸ G. Eglinton, E.R.H. Jones, G.H. Mansfield, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3197-3200

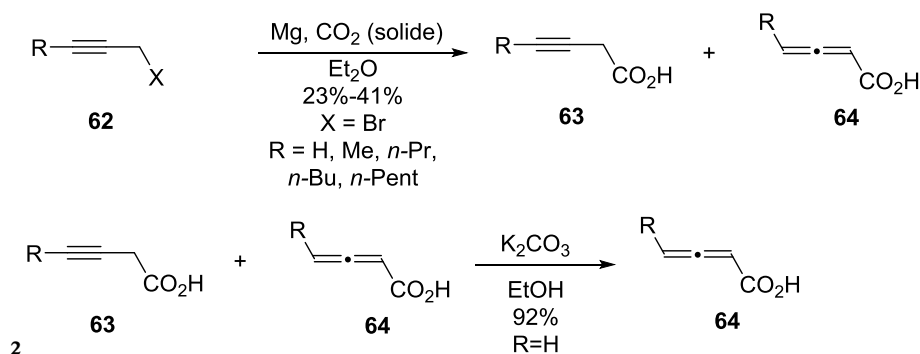


Schéma 20 : Obtention d'acide allénique **64** au départ de bromure propargylique **62**

En 2010, C. Ma *et coll.* ont décrit l'utilisation de carbonate de potassium pour la formation de 5-imino-2-pyrrolidinones **66** par réaction multi-composantes. En traitant les 2-oxo-3-alcynoates **65** par de l'azoture de tosylo, de l'iodure de cuivre et du carbonate de potassium, ils ont pu obtenir les allénoates fonctionnalisés par un groupement 5-imino-2-pyrrolidinones **66**. (**Schéma 21**).²⁹

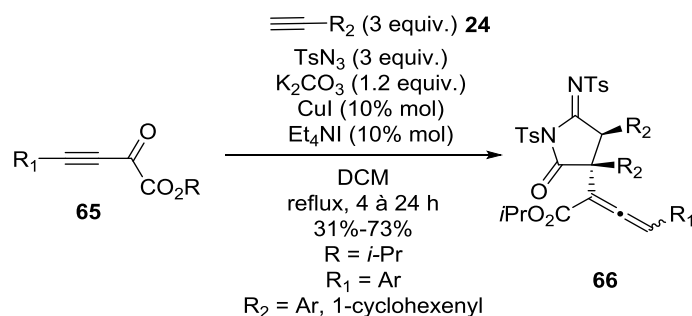


Schéma 21 : Réaction multi-composantes vers la synthèse d'allénoates **66**

Le mécanisme réactionnel postulé par ces auteurs est le suivant : dans un premier temps, l'acétylénique **24** réagit avec l'azoture de tosylo en présence d'iodure de cuivre et d'une base pour donner l'imine **67**. Après cycloaddition [2+2] entre le 2-oxo-3-alcynoate **65** et l'imine **67**, on obtient un imino-oxétane **68**. En présence de carbonate de potassium, une déprotonation de cet oxacycle conduit à l'intermédiaire **69** par ouverture de cycle. Une réaction [3+2] avec l'imine **67** conduit alors à l'énolate **71** qui évolue vers l'allénoate **66** par isomérisation puis protonation (**Schéma 22**).

²⁹ W. Yao, L. Pan, Y. Zhang, G. Wang, X. Wan, C. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9210-9214

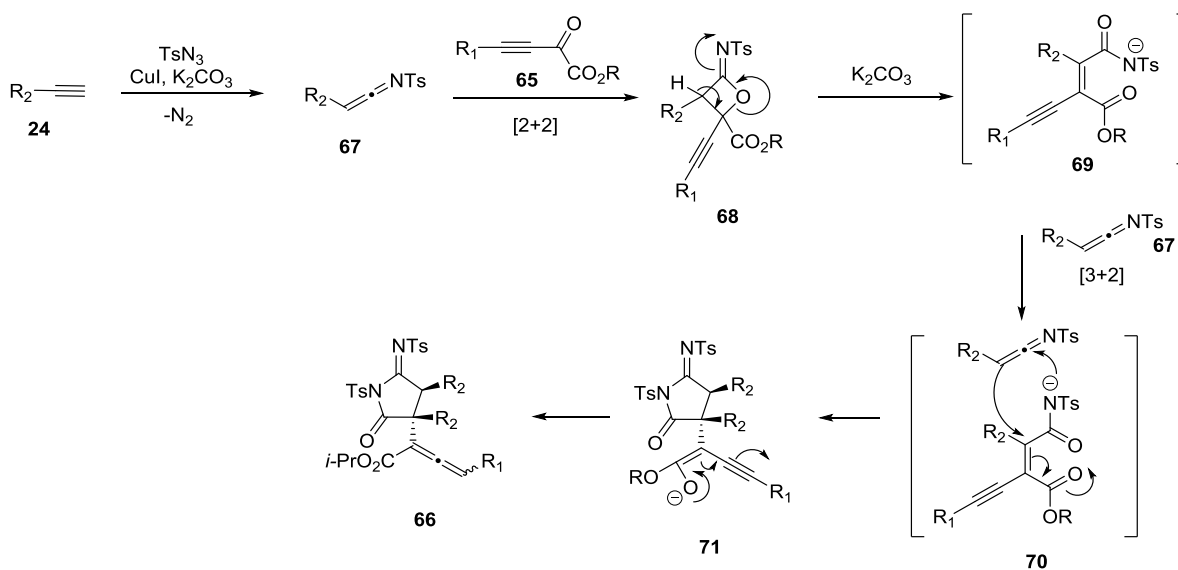


Schéma 22 : Synthèse d'allénoates fonctionnalisés un groupe 5-imino-2-pyrrolidinones **56**

En présence de carbonate de césium, la réactivité est différente : en échangeant le carbonate de potassium par du carbonate de césium et en supprimant l'iodure de n-tétraéthylammonium, les acétyléniques fonctionnalisés par un maléimide **72** ont été obtenus (**Schéma 23**).

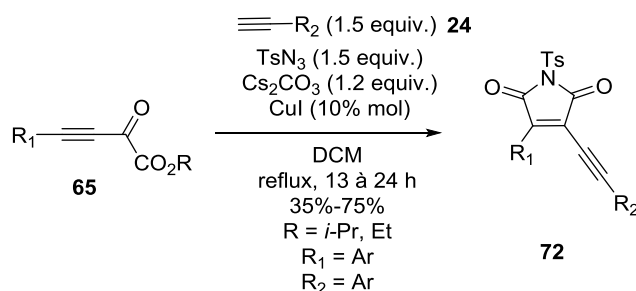


Schéma 23 : Réactivité en présence de carbonate de césium

Les auteurs expliquent cette différence de réactivité par le fait que le cation césium puisse se coordiner à l'imino-oxétane **68** pour former l'énamide **73**, ce qui diminuerait sa réactivité envers l'imine **67**, et entraîne une cyclisation du composé **69** par substitution nucléophile de l'amidure **69** sur la fonction ester, conduisant au maléimide **72** (**Schéma 24**).

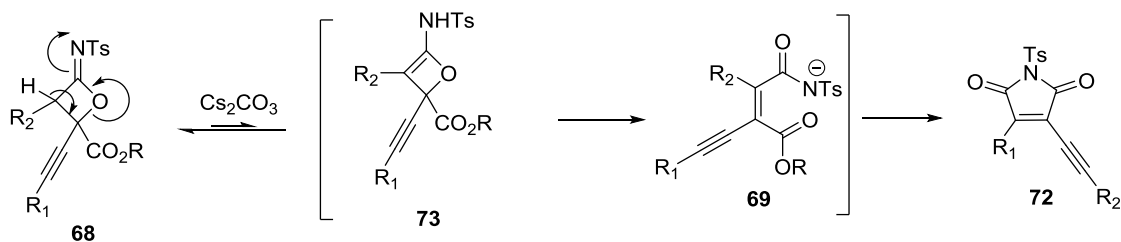


Schéma 24 : Mécanisme réactionnel

J.M. Fox *et coll.*, ont également utilisé le carbonate de potassium comme base afin de transformer un acétylénique **24** en allénoate **76**. Pour ce faire, ils se sont basés sur la méthodologie développée par G. Fu *et coll.*²¹ utilisant des diazoesters fonctionnalisés **74** pour synthétiser des allénoates trisubstitués **76**. Toutefois la source de cuivre est également différente : l'iodure de cuivre (I) a été remplacé par un dérivé trifluorométhylé de l'acétylacétonate de cuivre (II) et un ligand de type *bis*-pyridine-tétrazine **75** a été utilisé comme ligand.³⁰

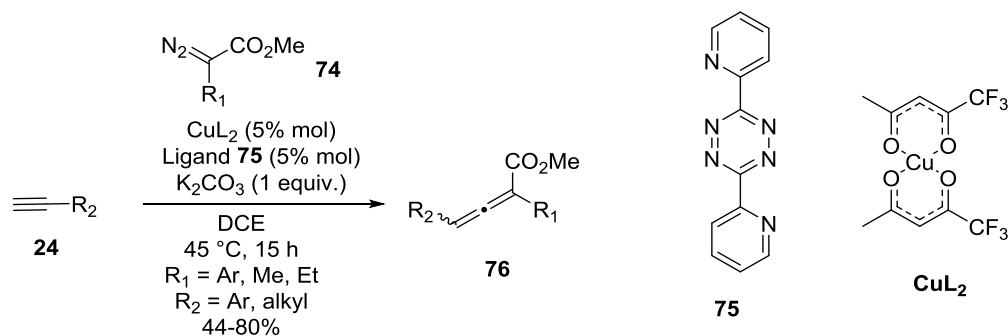


Schéma 25 : Méthodologie monotope développée par J.M. Fox

En présence de cuivre, le diazoester **74** génère le carbène de cuivre **77**. Il s'en suit une insertion du carbène **77** sur l'acétylénique **24** pour conduire au composé **78**. Une élimination réductrice permet d'accéder au 3-alcynoate **79**, qui, en présence de carbonate de potassium s'isomérisé en allénoate trisubstitué **76**.

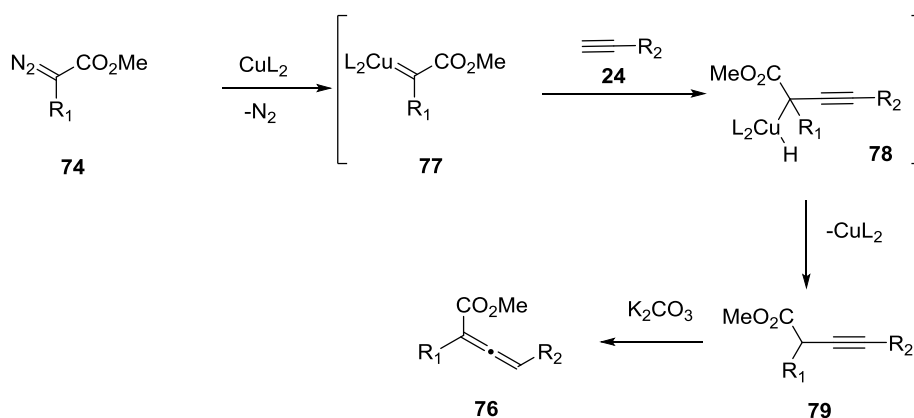


Schéma 26 : Mécanisme postulé par J.M. Fox

1.2.1.4 Au moyen de bases chirales

Après avoir démontré que les allénoates étaient accessibles après isomérisation de 3-alcynoates, plusieurs auteurs se sont intéressés à obtenir des allénoates chiraux par

³⁰ M. Hassink, X. Liu, J.M. Fox, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2388-2391

organocatalyse, notamment en milieu biphasique avec agents de transfert de phase. T. Shiori *et coll.* ont montré qu'en plaçant l'acétylénique **80** en présence d'hydroxyde de potassium et d'un ammonium quaternaire **81** dérivé de la quinidine, l'allène **82** est obtenu avec un bon rendement mais avec un excès énantiomérique modeste (Schéma 27).³¹

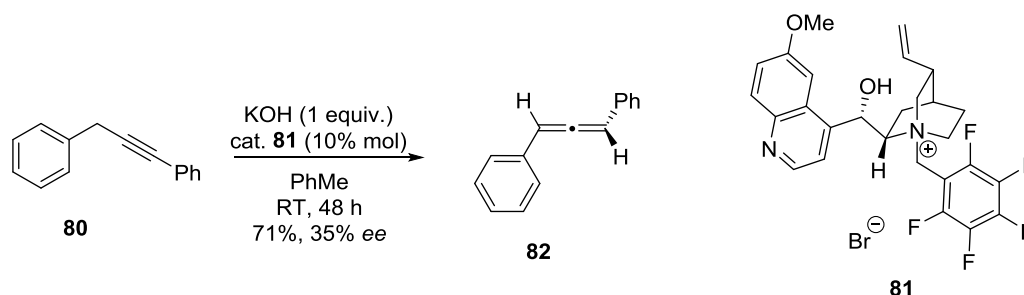


Schéma 27 : Isomérisation d'acétyléniques en allène par catalyse de transfert de phase asymétrique

C.H. Tan *et coll.* ont décrit une synthèse énantiosélective d'allénoate disubstitué **85** en utilisant la base chirale **84**, dérivée de guanidine cyclique. Nous pouvons retenir de ces travaux que la température, la concentration et la quantité de base influent sur l'excès énantiomérique. Par cette méthode ces auteurs ont également obtenu des composés fonctionnalisés par des alcools ou des amides. Cependant, dans la totalité des exemples présentés la conversion n'est pas totale et du 3-alcynoate **83** est retrouvé. Ces deux produits ayant la même polarité, ils n'ont pu accéder qu'à des mélanges 3-alcynoates **83** / allénoates **85** inséparables avec un ratio moyen de 33/67 (Schéma 28).³²

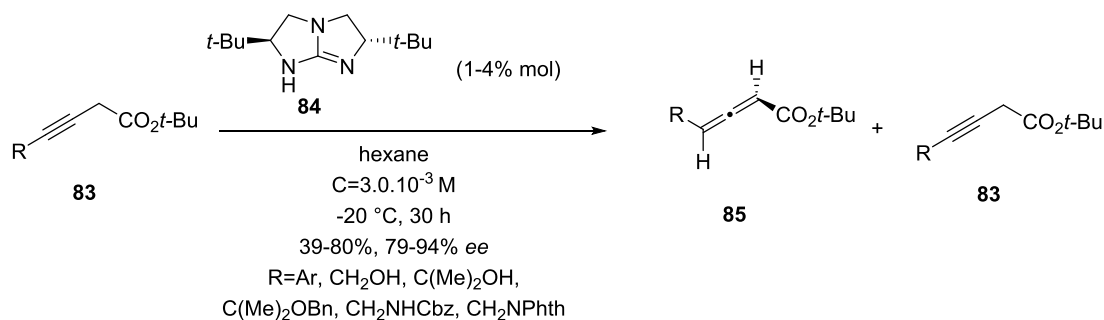


Schéma 28 : Synthèse d'allénoates énantiosélective

Les premiers travaux de Y. Takemoto *et coll.* ont montré qu'un 3-alcynoate **83** pouvait s'isomériser en allénoate **85** en utilisant des catalyseurs issus de benzothiadiazine chirale **86** possédant deux sites susceptibles de favoriser la formation des liaisons hydrogènes et un site basique. En plaçant un tel catalyseur en présence de 3-alcynoate **83**, ils ont pu obtenir des

³¹ M. Oku, S. Arai, K. Katayama, T. Shioiri, *Synlett*, **2000**, 4, 493-494

³² H. Liu, D. Leow, K.W. Huang, C.H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 7212-7213

allénoates énantiomériquement enrichis **85**. Cependant, comme dans le cas précédent, la réaction n'est pas totale et un mélange 3-alcynoate **83** /allénoate **85** est retrouvé avec un ratio de 33/67 (**Schéma 29**). Des études cinétiques ont montré que ce ratio était atteint quel que soit le solvant (toluène, dichlorométhane, tétrahydrofurane) mais avec des vitesses différentes : avec 5% molaire de catalyseur **86**, ce ratio est atteint en trois heures dans le dichlorométhane et en douze heures avec le tétrahydrofurane.³³

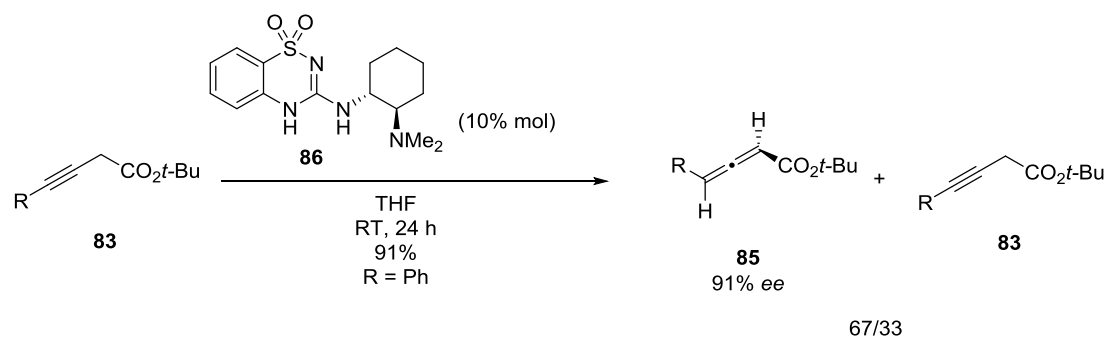


Schéma 29 : Utilisation d'un catalyseur organique bifonctionnel

Cette synthèse a été améliorée en chauffant le milieu réactionnel à 40 °C dans le 1,2-dichloroéthane, au départ des 3-alcynoates substitués **87**. Ces auteurs ont obtenus des allénoates trisubstitués **88** avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (**Schéma 30**). La réminiscence du 3-alcynoate **87** n'a pas été abolie mais la présence de l'allénoate **88** a fortement été augmentée (ratio **88** / **87** : 99 / 1) dans plusieurs cas.³⁴

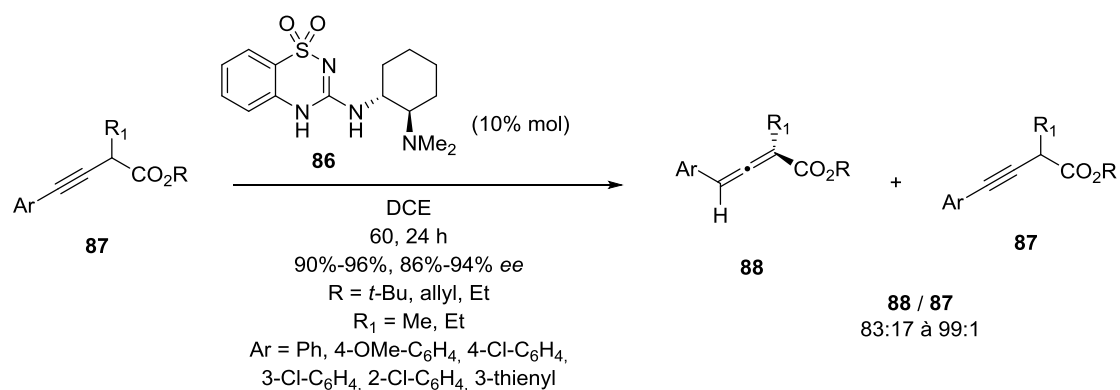


Schéma 30 : Optimisation de la stratégie par organocatalyse

³³ T. Inokuma, M. Furukawa, T. Uno, Y. Suzuki, K. Yoshida, Y. Yano, K. Matsuzaki, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 10470-10477

³⁴ T. Inokuma, M. Furukawa, Y. Suzuki, T. Kimachi, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Chem. Cat. Chem.*, **2012**, *4*, 983-985

En 2013, J. Sun *et coll.* ont utilisé la même stratégie, mais avec un catalyseur chiral dérivant de la quinidine **89**. Les allénoates trisubstitués fonctionnalisés **88** ont été obtenus au départ de 3-alcynoates **87** (Schéma 31).³⁵

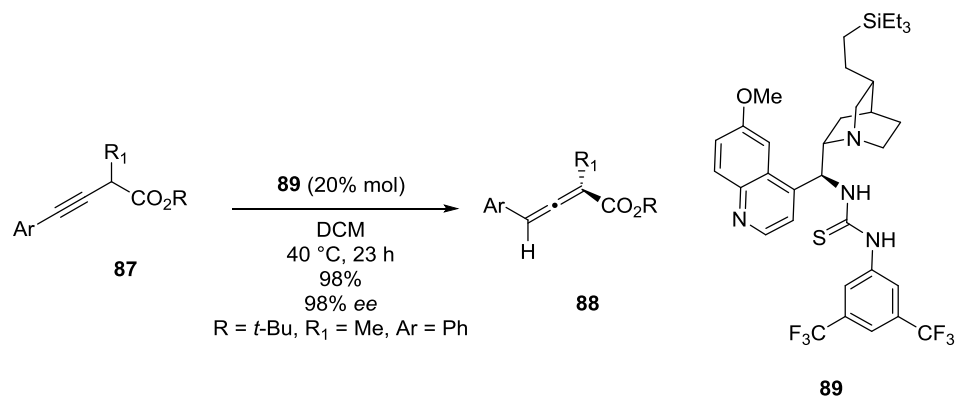


Schéma 31 : Résultats de J. Sun avec un catalyseur **89** issu de la quinidine

Lorsque l'on effectue cette réaction au départ d'ènyoate **90** en présence de nitrométhane et du catalyseur **89**, on peut alors former les allénoates **93** de façon énantio-enrichie avec introduction du groupement nitro : le catalyseur **89** permet d'activer le nitrométhane qui peut alors s'additionner sur l'ènyoate **90** pour former l'énol correspondant **92** et, après isomérisation, les allénoate **93** sont obtenus accompagné du 3-alcynoate alkylé **94** sous la forme d'un mélange **93** / **94** avec un ratio 96:4 (Schéma 32). Ce dernier provient de l'isomérisation de l'énol **92** en 3-alcynoate.³⁵

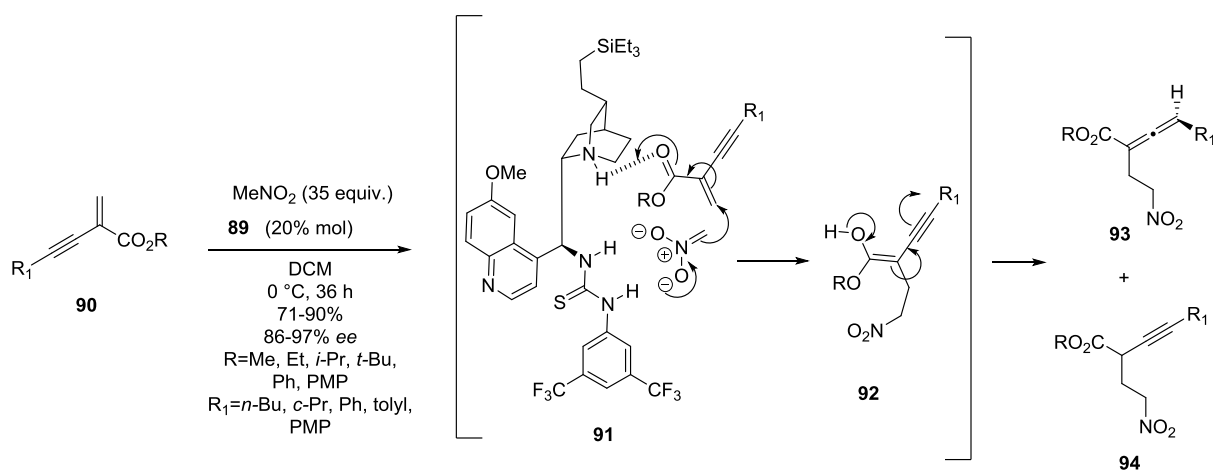


Schéma 32 : Alkylation d'ènyoate par le nitrométhane

³⁵ H. Qian, X. Yu, J. Zhang, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 18020-18023

1.2.2 Utilisation de 2-alcynoates

S. Lepore *et coll.* ont décrit une isomérisation de 2-alcynoates **95** en conditions basiques suivie d'un piégeage par un électrophile pour conduire aux allénoates trisubstitués **96** (Schéma 33).³⁶

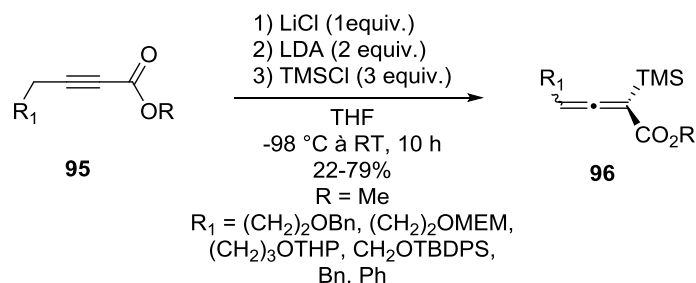


Schéma 33 : Méthode de S.D. Lepore *et coll.*

Le mécanisme est basé sur une double lithiation de l'alcynoate **95** pour former le dianion cumulénoate **97**, en équilibre avec l'anion ynénolate **98**. En présence d'un électrophile (chlorure de triméthylsilyle, iodure de méthyle ou chlorure de tributylétain), l'énolate lithié **99** ainsi obtenu peut alors s'isomériser pour former les allénoates **96** (Schéma 34).³⁷

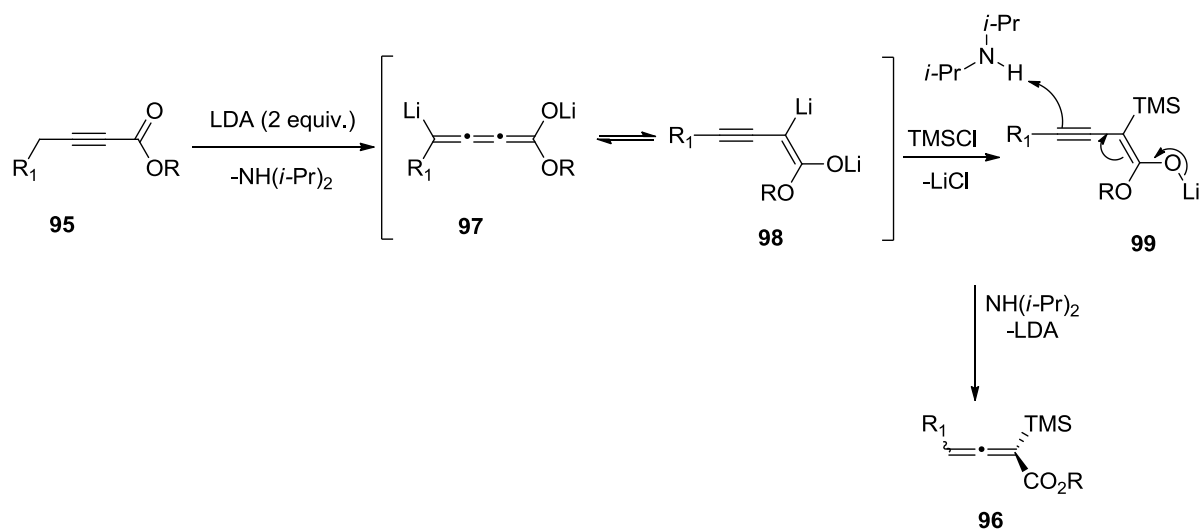


Schéma 34 : Mécanisme de la réaction décrite par S.D. Lepore *et coll.*

³⁶ S.D. Lepore, Y. He, P. Damisse, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9171-9175

³⁷ S.D. Lepore, Y. He, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4546-4548

Cette stratégie a été appliquée au départ de β -cétocesters **100**. L'obtention du di-énol mixte **101** par addition de LiHMDS et d'anhydride triflique sur le β -cétocester **100** conduit par élimination de triflate aux allénoates disubstitués **102** (Schéma 35).³⁸

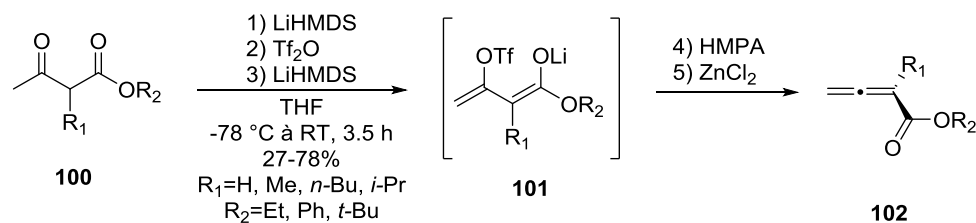


Schéma 35 : Méthode par élimination de triflate

1.2.3 Stratégie par oléfination de cétène

En 1961, W.S. Wadsworth *et coll.* ont montré qu'en traitant un cétène **103** par du phosphonoacétate de triéthyle **104** en milieu basique, on forme les allénoates correspondants **105** avec un rendement de 39% (Schéma 36).³⁹

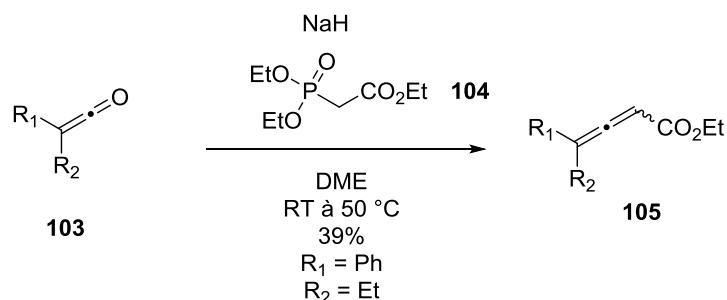


Schéma 36 : Résultats pionniers de W.S. Wadsworth *et coll.*

Depuis lors, l'oléfination de cétène a été très étudiée. On peut citer les travaux de K. Fuji *et coll.* qui ont obtenu des allénoates **108** au départ d'ester de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthyl-phenyl (BHT) **106**. En traitant ces derniers par une solution de *n*-BuLi, du chlorure de zinc (II) ou d'étain (II) puis par un phosphonate lithié **107**, ils ont synthétisé les allénoates **108** avec des rendements allant de 15% à 93% (Schéma 37).⁴⁰

³⁸ P. Maity, S.D. Lepore, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 158-162

³⁹ W.S. Wadsworth, W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733-1738

⁴⁰ K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *Synlett*, **1995**, 933-934

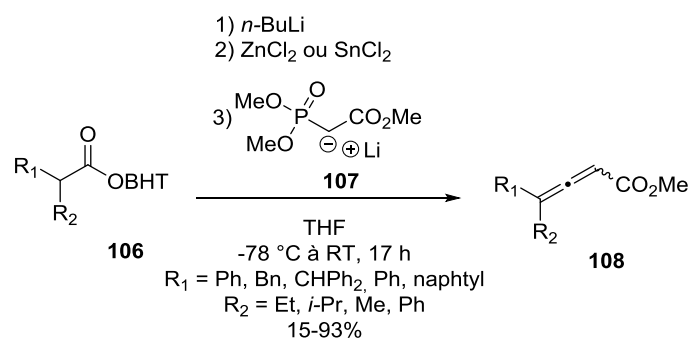


Schéma 37 : Oléfination de cétène

Le mécanisme proposé est le suivant : l'ester de BHT **106** est converti en énolate de lithium **109**. Après élimination du phénolate, le cétène **103** est formé. Une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons conduit ensuite à la formation de l'allénoate désiré **108**. Le rôle du chlorure de zinc (II) ou d'étain (II) n'a pas été totalement élucidé, mais il semble que l'ajout du métal permettrait de stabiliser l'énolate **109** en diminuant sa nucléophilie par *trans*-métallation. Sans le métal, une addition de l'énolate **109** sur le cétène **103** a lieu, conduisant au produit *auto*-condensé **110**. Lorsque que R₂=H, le produit *auto*-condensé est uniquement obtenu avec un rendement de 35%.

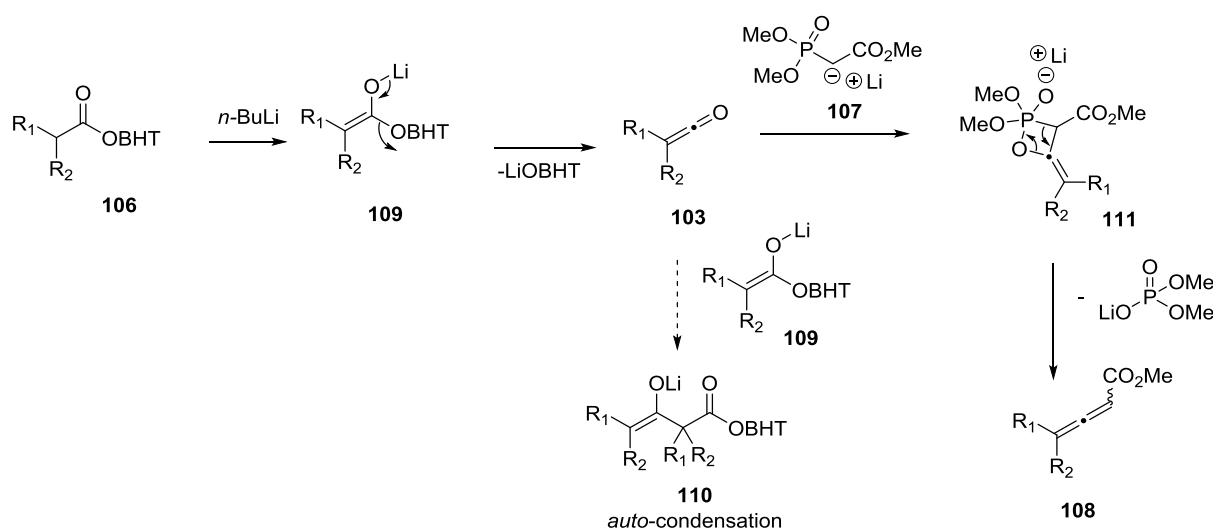


Schéma 38 : Mécanisme réactionnel

En utilisant un phosphonate chiral **112**, la même équipe a obtenu des allénoates chiraux **113** avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 81% et de bons rendements (Schéma 39).⁴¹

⁴¹ K. Tanaka, K. Otsubo, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3735-3738

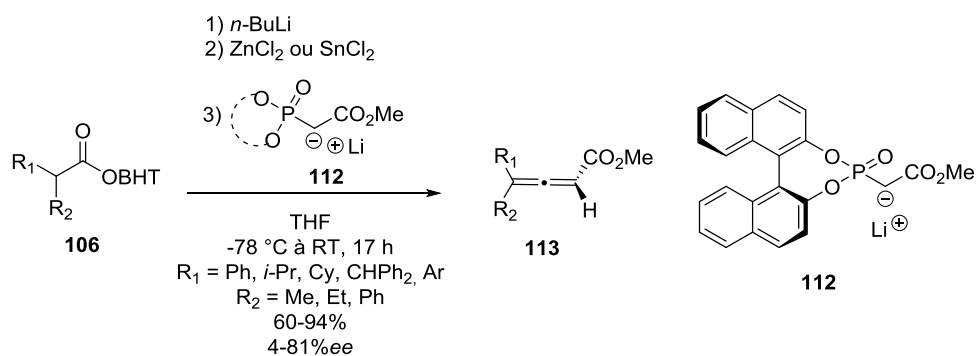


Schéma 39 : Oléfination asymétrique

Enfin, K. Tanaka *et coll.*, ont montré que les esters de BHT peuvent être remplacés par des esters d'aryles (les esters de phénols **114** ont été sélectionnés pour leurs facilités d'accès) pour conduire aux allénoates **113** avec des rendements et des énantiosélectivités comparables (Schéma 40).⁴²

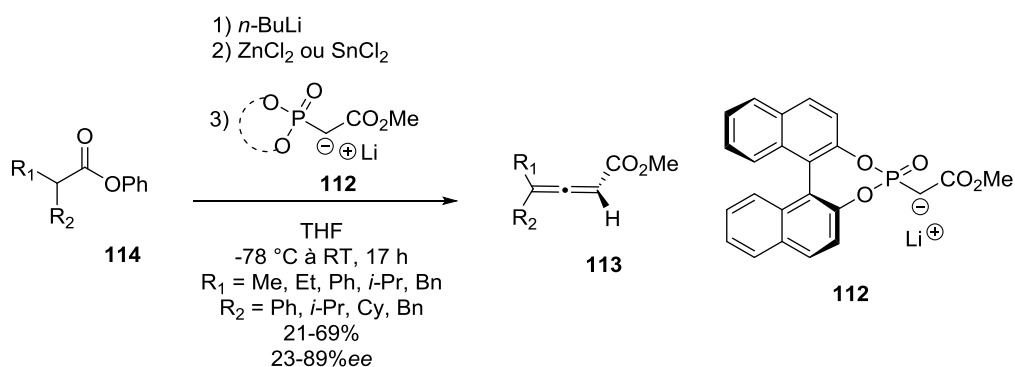


Schéma 40 : Remplacement des esters de BHT par des esters de phénols

Une autre stratégie, développée par Y. Tang *et coll.* démontre qu'il est possible de réaliser une oléfination asymétrique de cétène **103** catalysée au fer en présence d'une phosphine chirale **115**, ce qui conduit à la formation d'allénoates **105**, obtenus avec de très bons excès énantiomériques (jusqu'à 98% *ee*) (Schéma 41).⁴³

⁴² J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka, *Tetrahedron Asymm.*, **2001**, *12*, 669-675

⁴³ C.Y. li, X.B. Wang, X.L. Sun, Y. Tang, J.C. Zheng, Z.H. Xu, Y.G. Zhou, L.X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1494-1495

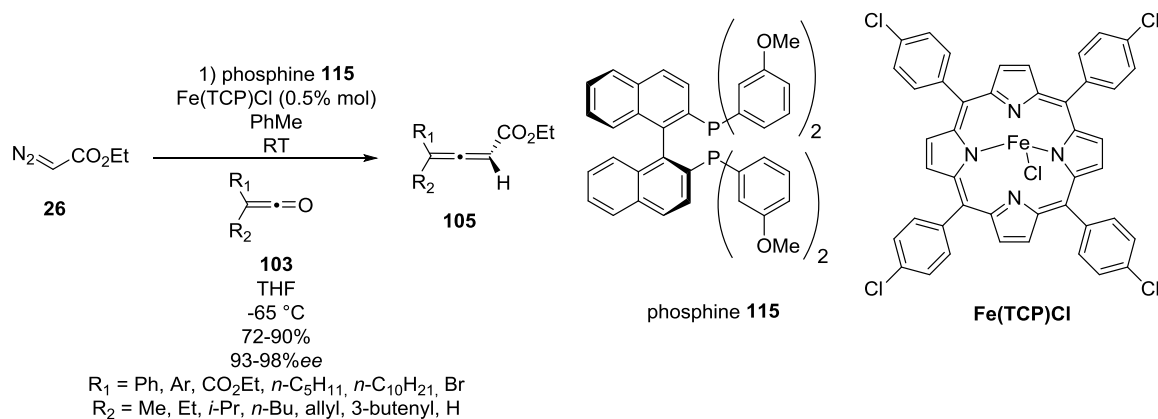


Schéma 41: Oléfination de cétène catalysée au fer

Cette transformation élégante se déroule en plusieurs étapes : tout d'abord, en présence de fer, le diazoacétate d'éthyle **26** génère un carbène de fer **116**. Sous l'action de la phosphine chirale **115**, le fer transfère le groupement CH-CO₂Et sur la phosphine **115** afin de générer l'ylure chiral **117**. Il peut alors s'en suivre une réaction de Wittig asymétrique avec le cétène **103** pour conduire à la formation des allénoates **105** avec un très bon excès énantiomérique (Schéma 42).

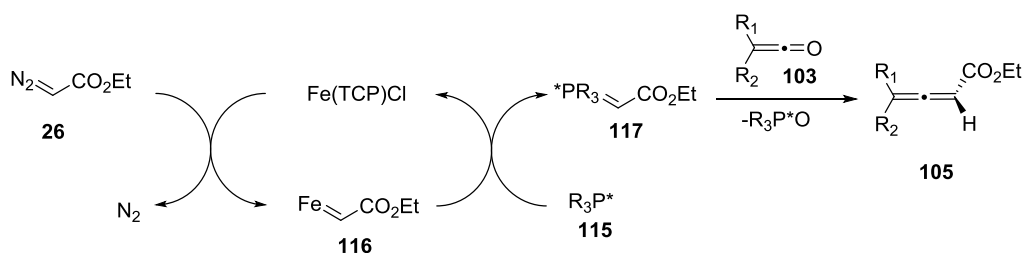


Schéma 42 : Mécanisme réactionnel de l'oléfination de cétène **103** par des complexes de fer

1.2.4 Utilisation de métaux de transitions

1.2.4.1 Au moyen de complexes de nickel

Les complexes de nickel peuvent également être utilisés pour conduire à des acides alléniques **64** sous atmosphère de monoxyde de carbone. Ainsi, le Ni(CO)₄ ou le Ni(CN)₂ peuvent être utilisés au départ de bromures ou chlorures propargyliques **62** pour conduire aux acides alléniques correspondants **64** (Schéma 43).^{44,45}

⁴⁴ E.R.H. Jones, G.H. Whitham, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4628-4633

⁴⁵ H. Arzoumanian, F. Cochini, D. Nuel, J.F. Petrigani, N. Rosas, *Organometallics*, **1992**, *11*, 493-495

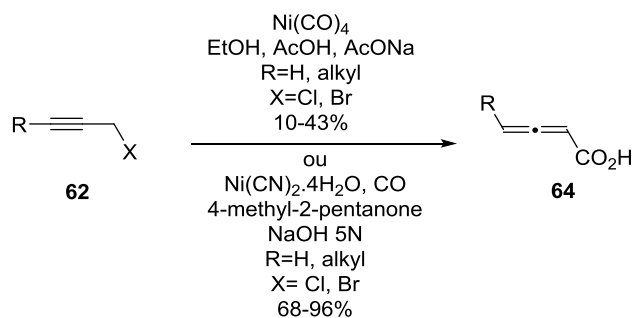


Schéma 43 : Utilisation du nickel pour l'obtention d'acides alléniques **64**

1.2.4.2 Au moyen de complexes de manganèse

En 1979, M. Franck-Neumann *et coll.* ont établi une synthèse d'allénoates **120** en présence de sels de manganèse (II). Le manganèse tricarbonyle se coordine à l'acétylénique **95** pour conduire au complexe **118**. En présence d'alumine basique, ce dernier s'isomérise en allénoate **119**. La décomplexation a lieu par ajout de nitrate de cérium ammoniacal (CAN) pour conduire aux allénoates **120** avec de très bons rendements (**Schéma 44**).⁴⁶

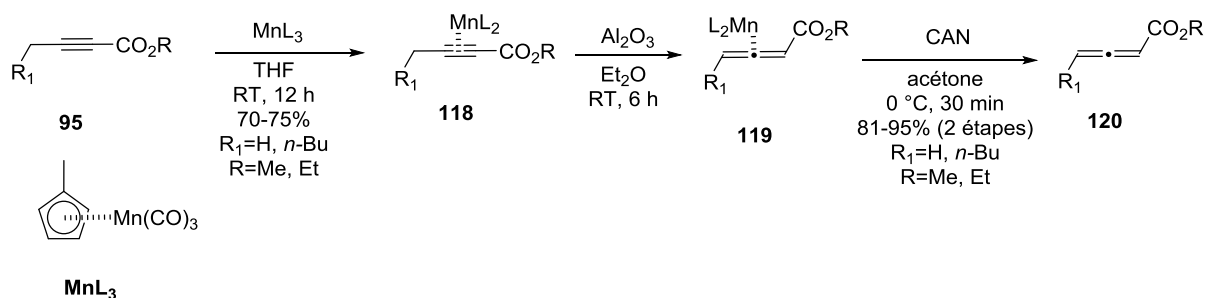


Schéma 44 : Utilisation de manganèse tricarbonyle par M. Franck-Neumann *et coll.*

Cette stratégie a été optimisée par S.D. Lepore *et coll.* en 2005, en effectuant la complexation et le traitement basique de façon monotopie.⁴⁷ Une décomplexation par le nitrate de cérium ammoniacal permet ensuite d'isoler les allénoates **120** (**Schéma 45**).

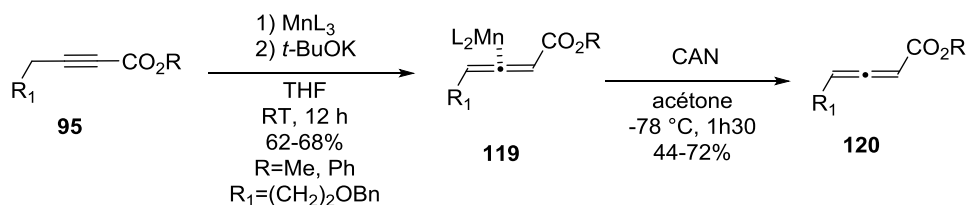


Schéma 45 : Utilisation de manganèse tricarbonyle par S.D. Lepore *et coll.*

⁴⁶ M. Franck-Neumann, F. Brion, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 688-689

⁴⁷ S.D. Lepore, A. Khoram, D.C. Bromfield, P. Cohn, V. Jairaj, M.A. Silverstri, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7443-7446

1.2.4.3 Au moyen de complexes de palladium

J. Tsuji *et coll.* ont décrit l'obtention d'allénoates **122** au départ de carbonates propargyliques **121** sous atmosphère de monoxyde de carbone en présence d'un complexe de dipalladium-tris(dibenzylidèneacétone)chloroforme ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$) et de triphénylphosphine (**Schéma 46**).⁴⁸

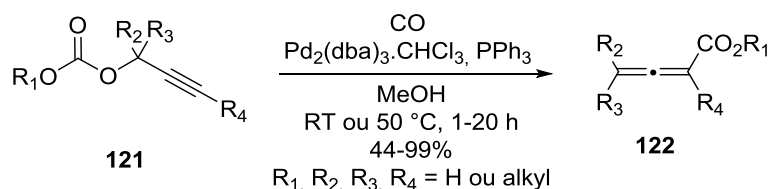


Schéma 46 : Carbonylation de carbonates propargyliques et synthèses des allénoates **122**

Le palladium s'additionne sur l'acétylénique **121** pour conduire à l'allénoate palladé **123**. Après décarboxylation de ce dernier, l'intermédiaire **124** est formé. Une insertion d'une molécule de monoxyde de carbone dans la liaison carbone-palladium aboutit au composé **125**. Après élimination réductrice du palladium, les allénoates **122** sont obtenus (**Schéma 47**).

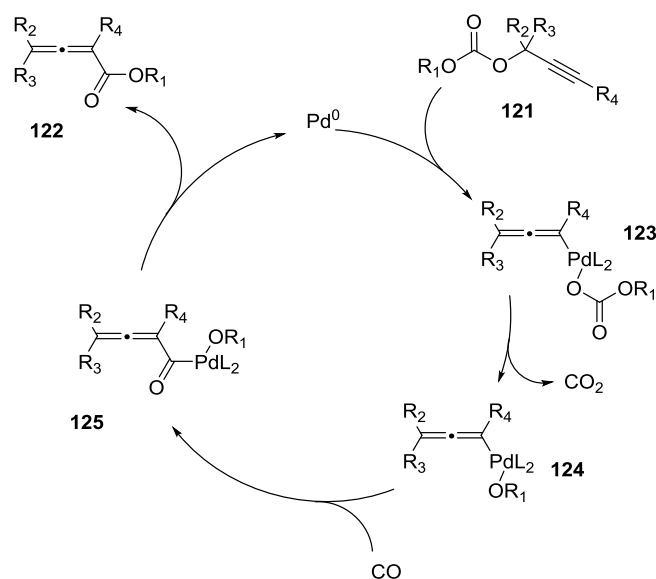


Schéma 47 : Mécanisme réactionnel

L'exploration de cette stratégie a montré qu'on peut remplacer le carbonate par un halogène (chlore, brome) ou un acétate,⁴⁹ un mésylate,⁵⁰ un carbonate cyclique,⁵¹ ou effectuer la réaction au départ d'alcyne oxirane.⁵²

⁴⁸ J. Tsuji, T. Sugiura, I. Minami, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 731-734

⁴⁹ N.D. Trieu, C.J. Elsevier, K. Vrieze, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 325, C23-C26

Cette réaction permet également de conserver la chiralité, comme l'a montré par J.A. Marshall *et coll.* en 1997.⁵³ Ainsi, en traitant l'acétylénique énantio-enrichi **126** dans les mêmes conditions que précédemment, ces auteurs ont observé la formation d'allénoates trisubstitués **127** avec de bons rendements et de bonnes énantiosélectivités (**Schéma 48**).

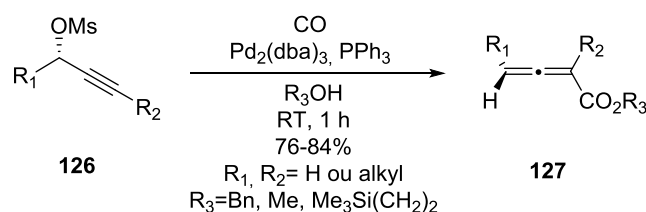


Schéma 48 : Version énatio-enrichie

G.A. Molander *et coll.* se sont inspirés de cette stratégie : au départ d'un 3-alcynoate **128** fonctionnalisé par un phosphate en présence de l'alcynyl trifluoroborate **129** et de palladium *tetrakis* ils ont obtenu l'allénoate trisubstitué **130** avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (**Schéma 49**)⁵⁴.

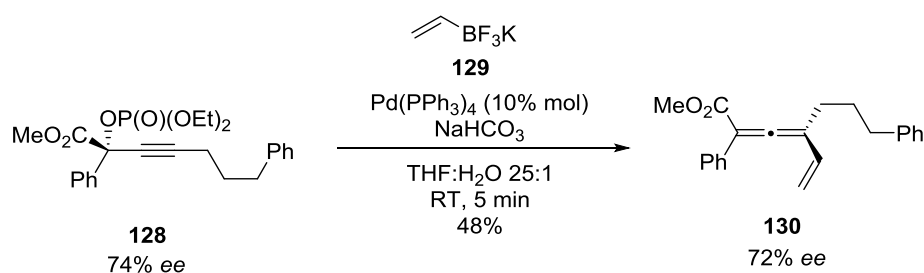


Schéma 49 : Catalyse au palladium *tetrakis* en présence de vinyl trifluoroborate **129**

La complexation par le palladium génère l'allène **131**. L'addition du vinyl trifluoroborate **129** permet un échange de ligand phosphate-vinyl pour conduire au dérivé **132**, qui après élimination réductrice donne accès à l'allénoate **130** (**Schéma 50**).

⁵⁰ J.A. Marshall, E.M. Wallace, P.S. Coan, *J. Org. Chem.*, **1985**, *60*, 796-797

⁵¹ C. Darcel, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, *Synlett*, **1995**, 218-220

⁵² M.E. Piotti, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8484-8489

⁵³ J.A. Marshall, M.A. Wolf, E.M. Wallace, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 367-371

⁵⁴ G.A. Molander, E.M. Sommers, S.R. Baker, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1563-1568

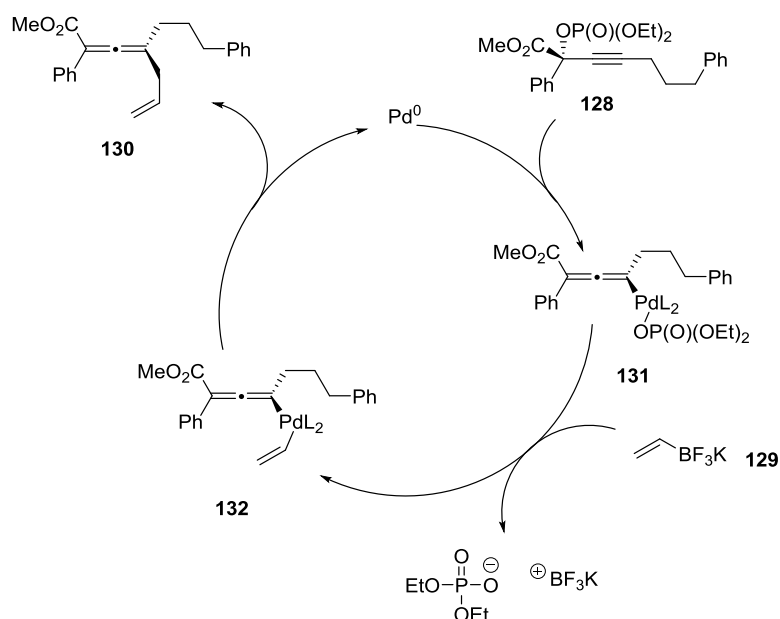


Schéma 50 : Mécanisme réactionnel de la réaction catalysée au palladium *tétrakis*

1.2.4.4 Oxydation par l'acétate de plomb ou le nitrate de thallium

Une autre approche pour l'accès à des allénoates **122** consiste à traiter une pyrrazolone **133** par un oxydant comme l'acétate de plomb (IV)⁵⁵ ou le nitrate de thallium (III)⁵⁶ (Schéma 51).

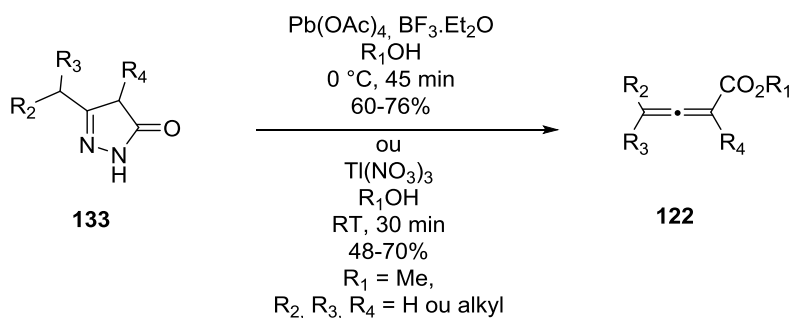


Schéma 51 : Oxydation par l'acétate de plomb (IV) ou par le nitrate de thallium (III)

Le mécanisme réactionnel est le même dans les deux cas : la pyrrazolone **133** est en équilibre avec sa forme tautomère **134**. La coordination du métal à cette dernière conduit à l'intermédiaire **135**. Une première oxydation forme la pyrazolidinone **136**. Une seconde oxydation forme le composé **137** qui subit une méthanolyse pour conduire aux allénoates **122** (Schéma 52). Dans le cas de l'oxydation à l'aide du *tétra*-acétate de plomb, l'ajout de BF₃.Et₂O permet de faciliter la déprotonation et l'isomérisation de l'intermédiaire **135**. Dans le cas du nitrate de thallium, l'ajout de BF₃.Et₂O est inutile, probablement dû aux effets électroniques du métal.

⁵⁵ E.C. Taylor, R.L. Robey, A. McKillop, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2797-2798

⁵⁶ B. Myrboh, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis*, **1982**, 1100-1102

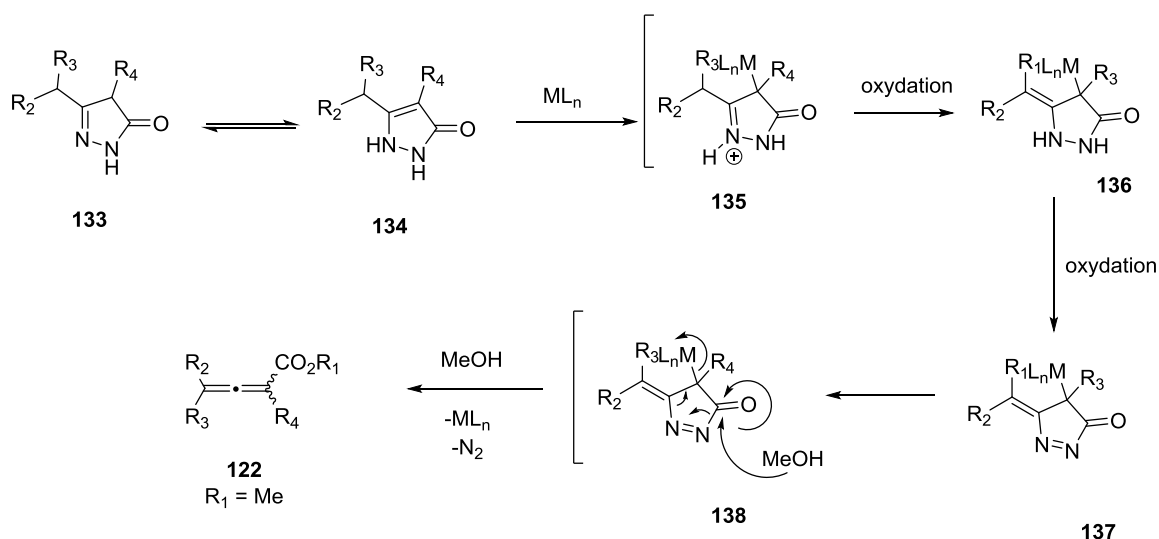


Schéma 52 : Mécanisme réactionnel de l'oxydation par l'acétate de plomb (IV) ou par le nitrate de thallium (III)

1.2.4.5 Au moyen d'iodure de samarium

En 2001, K. Mikami *et coll.* ont réalisé une synthèse énantiosélective d'allénoate disubstitué **141** en utilisant de l'iodure de samarium (II) en présence de la (*R*)-pantolactone **140** et de palladium *tétrakis* au départ du 2-alcynoate **139** racémique. L'allénoate **141** a été obtenu avec un rendement de 68% et une très bonne énantiosélectivité de 95% (Schéma 53).⁵⁷

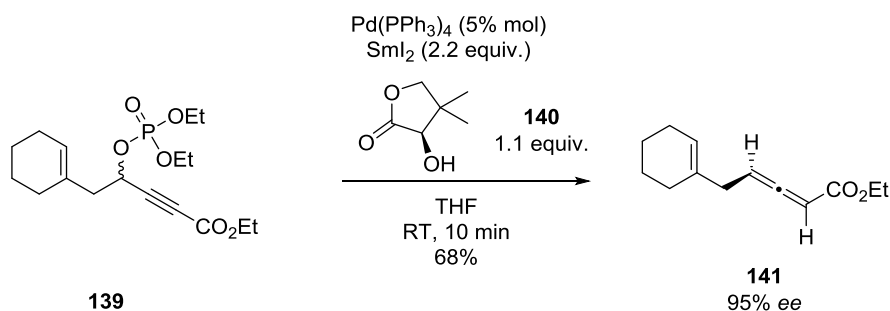


Schéma 53 : Utilisation d'iodure de samarium (II) pour la synthèse d'allénoate énantio-enrichi

Le mécanisme réactionnel de cette transformation implique une addition oxydante de palladium pour conduire à l'allénoate palladé **142**. L'iodure de samarium (II) permet alors de réduire le complexe organo-palladé **142** en allénoate **143** qui isomérise rapidement. Enfin la (*R*)-pantolactone **140** permet de reprotoner l'allénoate de façon chirale (Schéma 54).

⁵⁷ K. Mikami, A. Yoshida, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 889-898

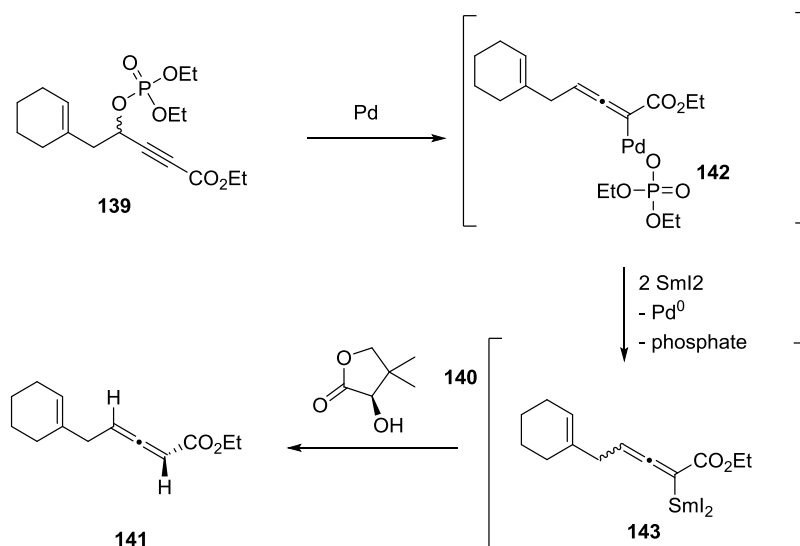


Schéma 54 : Mécanisme réactionnel

Il est à signaler que l'on peut réaliser cette transformation sans palladium de façon radicalaire (Schéma 55).⁵⁷

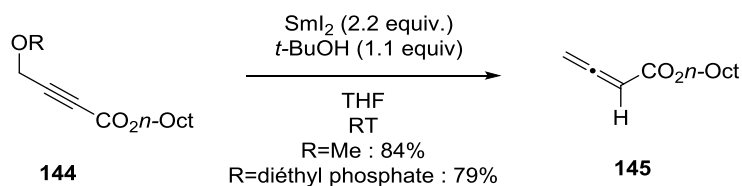


Schéma 55 : Synthèse d'allénoate au moyen d'iodure de samarium sans palladium

Dans ce cas, le mécanisme est différent : l'iodure de samarium permet de générer l'acétal mixte **147**. Après élimination du groupement diéthylphosphate, le cumulène **148** formé est en équilibre avec l'allénoate **149**. Après reprotonation par le *t*-butanol, on forme alors les allénoates **145** (Schéma 56).⁵⁷

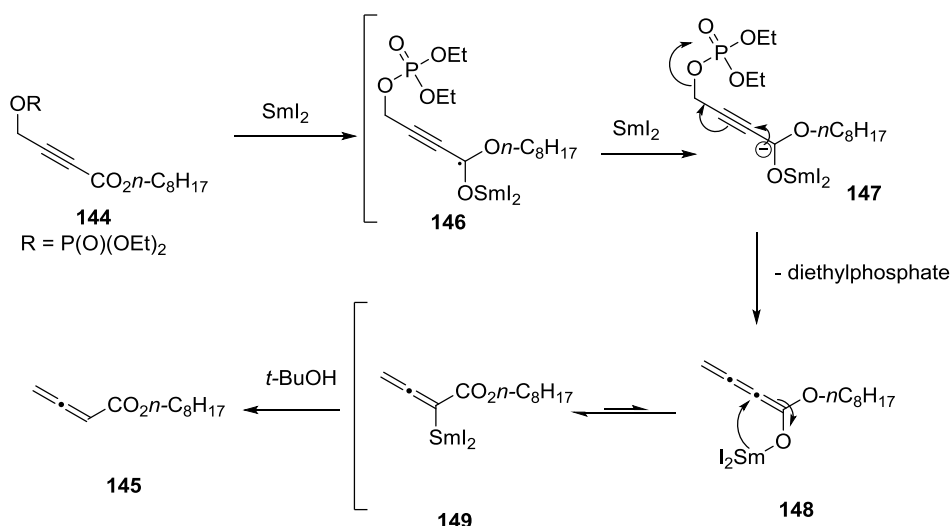


Schéma 56 : Mécanisme radicalaire

1.2.5 Synthèse d'allénoates par réarrangement sigmatropique

1.2.5.1 Par réarrangement sigmatropique [3,3]

P.J. Gray *et coll.* ont décrit une stratégie d'obtention d'allénoates **152** au départ d'hydroxy-allénoates **150**. En traitant ces composés en conditions acides en présence de diméthyl acétal **151**, ils ont obtenu les allénoates **152** avec des rendements modestes (Schéma 57).⁵⁸

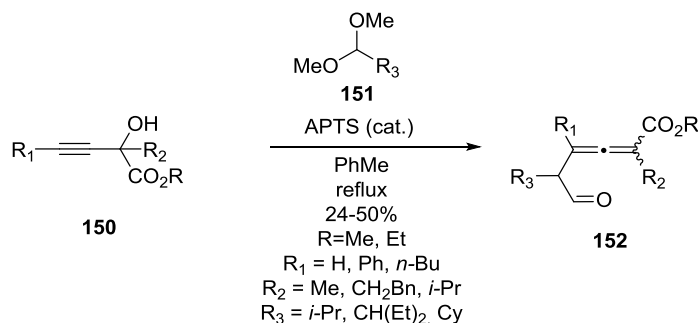


Schéma 57 : Stratégie en milieu acide par P.J. Gray *et coll.*

Le mécanisme est représenté Schéma 58 : en conditions acides, l'alcool peut s'additionner sur le diméthyl acétal **153** avec élimination de méthanol, formant l'acétal mixte **154**. L'activation en condition acide du dérivé **155** permet une élimination d'une molécule de méthanol pour conduire au composé **156**. Après réarrangement de Claisen, les allénoates **152** sont alors obtenus.

⁵⁸ P.J. Gray, W.B. Motherwell, T.D. Sheppard, A.J. Whitehead, *Synlett*, **2008**, 14, 2097-2100

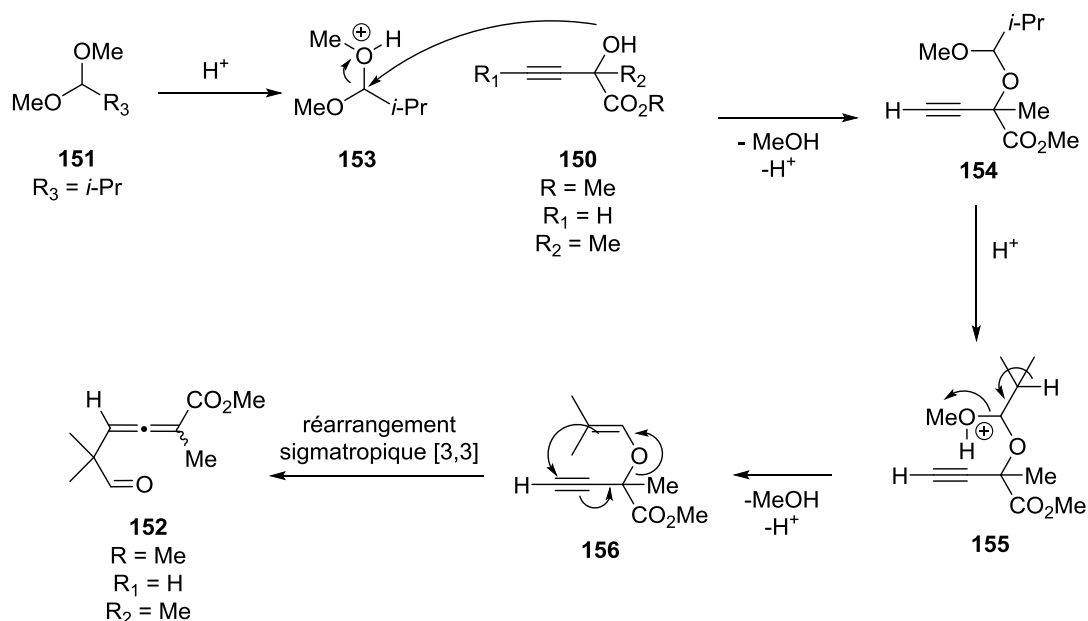


Schéma 58 : Mécanisme réactionnel

1.2.5.2 Par réarrangement sigmatropique [2,3]

V. Christov *et coll.* ont décrit un moyen d'obtenir des allénoates fonctionnalisés par des phosphonates **157**, des oxydes de phosphines **159**, des sulfoxydes **160** ou des sulfones **158** au départ de 2-hydroxy-3-alcynoates **150** (Schéma 59).⁵⁹

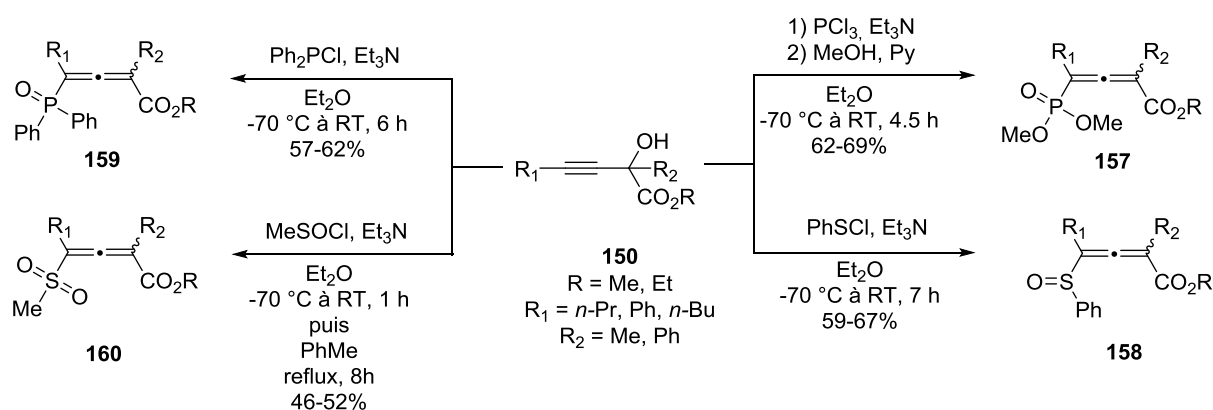


Schéma 59 : Formation d'allénoates par réarrangement sigmatropique [2,3]

Le mécanisme réactionnel de cette transformation est le suivant : dans un premier temps la substitution nucléophile de l'alcool tertiaire **150** sur la chloro-diphénylphosphine conduit au composé **161**. Un réarrangement sigmatropique [2,3] génère ensuite l'allénoate **159** substitué par une phosphine oxydée (Schéma 60).

⁵⁹ I.K. Ivanov, I.D. Parushev, V.C. Christov, *Heteroatom Chem.*, **2013**, *24*, 322-331

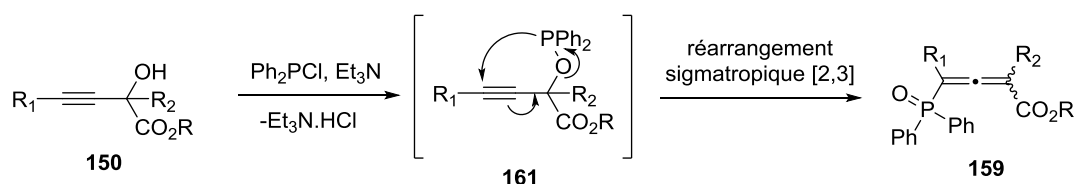
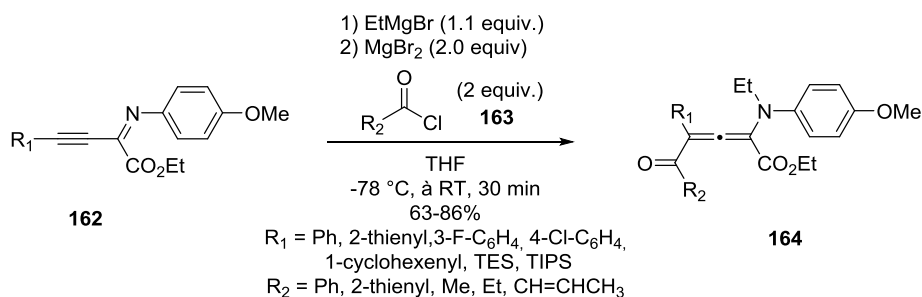


Schéma 60 : Mécanisme réactionnel

1.2.6 Obtention d'allénoates en condition acide de Lewis

Enfin, M. Shimizu *et coll.* ont mis au point une synthèse d'acyl allénoate **164** par réaction tandem de *N*-alkylation suivie par une γ -addition d'acyle. Le 3-alcynoate **162** fonctionnalisé par une imine aromatique a été mis en présence de bromure d'éthylmagnésium, de bromure de magnésium et d'un chlorure d'acide **163**, dans le tétrahydrofurane à -78°C . Les allénoates acylés **164** ont été isolés avec des rendements compris entre 13% et 86%.⁶⁰



Le mécanisme de cette transformation implique en premier lieu une *N*-éthylation de l'alcynoate **162** pour conduire à l'énolate de magnésium **165**. D'autre part, le chlorure d'acide **163**, en présence d'un acide de Lewis, élimine un ion chlorure, formant alors un ion acylium **166**. Ce composé, très électrophile, permet une addition en position γ de l'ester, formant l'acyl-allénoate **164** (Schéma 61). Les auteurs soulignent qu'il est possible d'utiliser d'autres acides de Lewis, comme $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, mais les rendements obtenus sont alors plus faibles (13% à 54%).

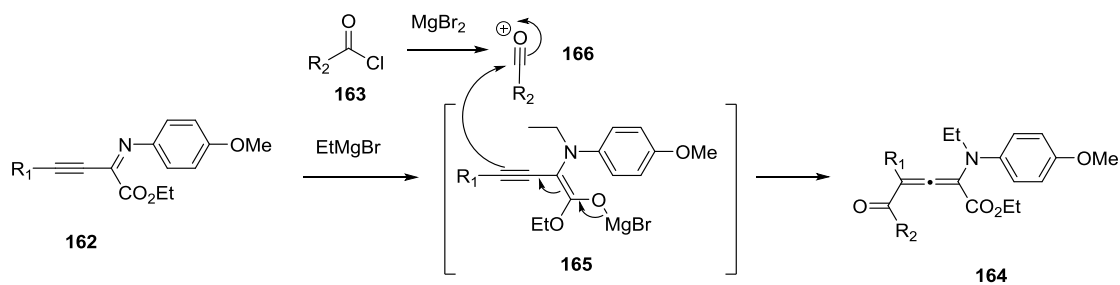


Schéma 61 : Mécanisme réactionnel

⁶⁰ I. Mizota, Y. Matsuda, S. Kamimura, H. Tanaka, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4206-4209

1.3 Conclusion

L'isomérisation de 3-alcynoates peut conduire dans plusieurs cas à la formation d'un mélange 3-alcynoate / allénoate, inséparable la plupart du temps et avec un ratio 60/40. L'utilisation de différentes bases a été décrite comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium avec la possibilité d'établir des synthèses monotopes au départ de l'acétylénique correspondant. L'utilisation de bases chirales permet quant à elle d'obtenir des allènes énantiomériquement enrichis. Cependant, les bases chirales ne sont pas toujours commerciales et peuvent conduire à un mélange inséparable 3-alcynoate / allénoate.

D'autres stratégies permettent l'accès aux allénoates, par exemple au départ de cétène par réaction d'oléfination. Dans ce cas, l'oléfination peut être achevée par réaction de Wittig-Horner-Wadsworth-Emmons en utilisant un phosphonate chiral, permettant l'introduction de la chiralité au niveau de l'allénoate. Cependant une base forte est nécessaire afin de générer l'ylure et l'énolate. Le composé de départ de cette stratégie est un cétène, un composé hautement réactif, pouvant également conduire à plusieurs réactions parasites.

Les métaux de transition, comme le manganèse (III) ou le palladium (0), ont également été utilisés avec succès pour permettre la synthèse d'allénoates. Dans le cas du manganèse (III) aucune sélectivité au niveau de la stéréochimie de l'allénoate n'a été remarquée. G.A. Molander *et coll.* ont pu obtenir des allénoates énantiomériquement enrichis, mais au départ de 3-alcynoates également énantiomériquement enrichis.

D'autres méthodes, moins utilisées, comme un réarrangement sigmatropique [3,3] ou l'utilisation d'acides de Lewis permettent également d'obtenir des allénoates.

2 TRAVAUX ANTÉRIEURS AU LABORATOIRE

Les céto-2-alcynoates peuvent également être utilisés pour la synthèse d'allénoates, comme cela a été illustré au sein de notre laboratoire depuis 2001. Nous présenterons les résultats antérieurs au laboratoire en les classant suivant les réactifs mis en jeu.

2.1 Emploi de fluorure de *n*-tétrabutylammonium

En traitant un céto-2-alcynoate possédant un bras espaceur à quatre unités méthylénique par une solution de fluorure de *n*-tétrabutylammonium (TBAF), des allénoates bicycliques peuvent être obtenus. Au départ du céto-2-alcynoate **167**, les allénoates bicycliques **168** sont formés avec un rendement de 50%, accompagné de la spirocétone **169** (25%) (**Schéma 62**).^{5,6}

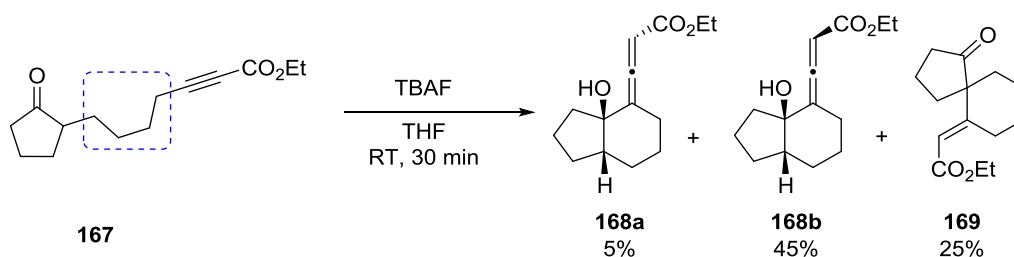


Schéma 62 : Synthèse des allénoates bicycliques **168** par l'emploi de TBAF

Lorsque que l'on effectue la même réaction mais au départ du céto-2-alcynoate **170** dérivant de la cyclohexanone et possédant un bras espaceur à quatre unités méthyléniques, la spirocétone correspondante n'est pas formée et seuls les allénoates **171a** et **171b** sont isolés avec un rendement de 87% (**Schéma 63**). Les mêmes résultats sont retrouvés au départ d'un dérivé issu de la cycloheptanone.^{5,6}

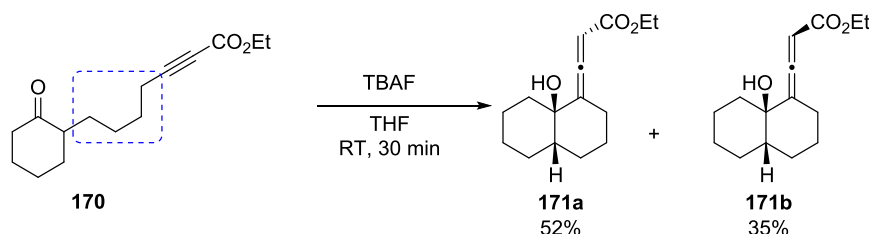


Schéma 63 : Réactivité du céto-2-alcynoate **170** en présence de TBAF

Enfin, lorsque le bras espaceur est raccourci à trois unités méthyléniques, comme c'est le cas du céto-2-alcynoate **172**, les allénoates bicycliques **173** sont obtenus avec un rendement moindre de 62% et à nouveau accompagnés de la spirocétone **174** (11%) (**Schéma 64**).^{6,7}

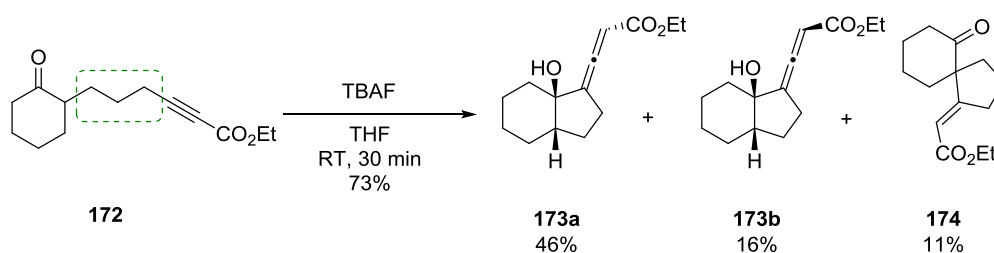


Schéma 64 : Utilisation d'un bras espaceur à trois unités méthylénique

2.2 Utilisation de *tert*-butanolate de potassium

Au laboratoire, F. Wendling a montré qu'un traitement d'un céto-2-alcynoate à bras espaceur à quatre unités méthylénique **170** par le *tertio*-butanolate de potassium (*t*-BuOK) conduisait aux oxacycles **175**, sous la forme d'un mélange *Z* et *E*, avec un rendement de 57% (**Schéma 65**).^{5,6}

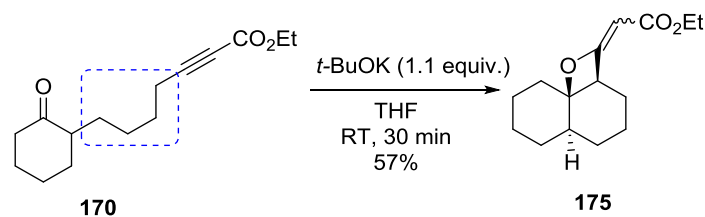


Schéma 65 : Formation d'oxétanes **175** par utilisation de *t*-BuOK

Cependant lorsque la taille du bras espaceur est de trois unités méthyléniques, comme c'est le cas pour le céto-2-alcynoate **172**, des dérivés tricycliques **176** sont majoritairement formés, accompagnés du diester **177** (Schéma 66).⁷

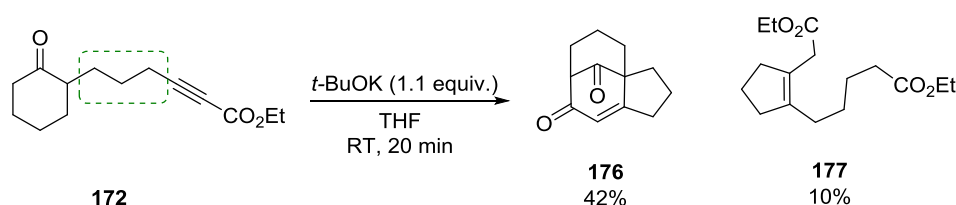


Schéma 66 : Réactivité de 2-alcynoates **172** en présence de *t*-BuOK

2.3 En utilisant un acide de Lewis

Enfin, en étudiant la réactivité de céto-2-alcynoates dérivant de cétones cycliques aromatiques, T. Welsch a montré que les céto-2-alcynoates **178** pouvaient réagir selon une réaction de Mukaiyama-aldol en présence de TBSOTf et de triéthylamine conduisant à la formation d'allénoates tricycliques **179** (Schéma 67).²

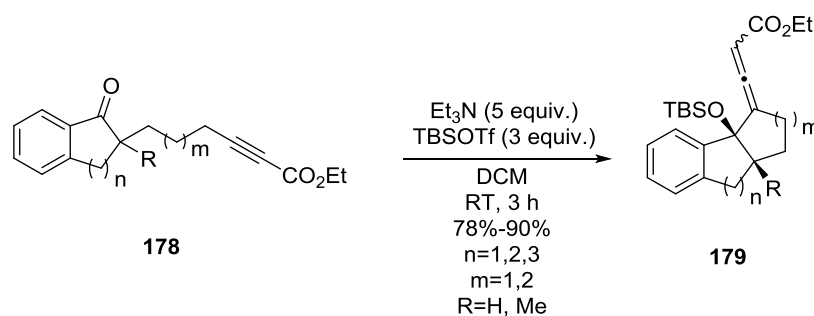


Schéma 67 : Réaction de Mukaiyama-aldol

Cette approche a été illustrée par la synthèse totale formelle du (\pm)-Hamigéran B. L'étape clé est une réaction de Mukaiyama-aldol au départ du céto-2-alcynoate **4**, ce qui permet l'accès à l'allénoate tricyclique **5** (Schéma 68).²

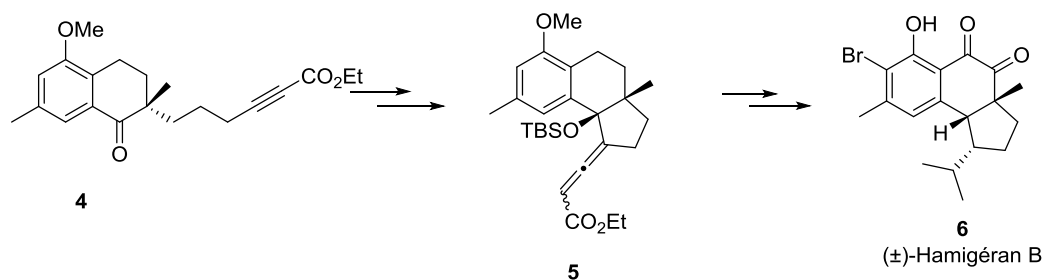


Schéma 68 : Synthèse totale formelle du (±)-Hamigéran B **6** en utilisant la réaction de Mukaiyama-aldol comme étape clé

Les résultats antérieurs réalisés au laboratoire montrent que la réactivité des céto-2-alcynoates est dépendante de la taille de la cycloalcanone, de la longueur du bras espaceur ainsi que de la nature de la base mise en jeu.

3 CYCLISATION DE 3-ALCYNATES CATALYSÉE PAR LE CARBONATE DE CÉSIIUM

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier la réactivité de céto-3-alcynoates, notamment en milieu basique. Ces céto-3-alcynoates ne diffèrent de leurs homologues céto-2-alcynoates que par une unité méthylénique entre la triple liaison et la fonction ester. L'introduction d'un méthylène en cette position, rendrait les protons propargyliques plus acides et nous permettrait alors d'obtenir des composés de façon exclusive.

3.1 Synthèse du 3-alcynoate 185

Nous avons commencé nos investigations par la synthèse d'un substrat modèle, le céto-3-alcynoate **185** possédant un bras espaceur à trois unités méthylénique. Pour ce faire, nous avons tout d'abord préparé l'alcynyl-cétone correspondante **184** afin de la fonctionnaliser par la suite.

3.1.1 Synthèse de l'alcynyl-cétone 184

La cyclohexanone **182** de départ a été convertie en *N,N*-diméthylhydrazone **183** par condensation avec la *N,N*-diméthylhydrazine sur la fonction carbonyle. Après lithiation de ce composé par une solution de *n*-BuLi, ajout de 5-iodo-pentyne **181** et hydrolyse acide, l'alcynyl-cétone correspondant **184** a été obtenue. Le 5-iodo-pentyne **181** n'est pas un composé commercial et nous l'avons synthétisé par réaction de Finkelstein au départ du 5-chloro-pentyne **180** (Schéma 69).^{6,7}

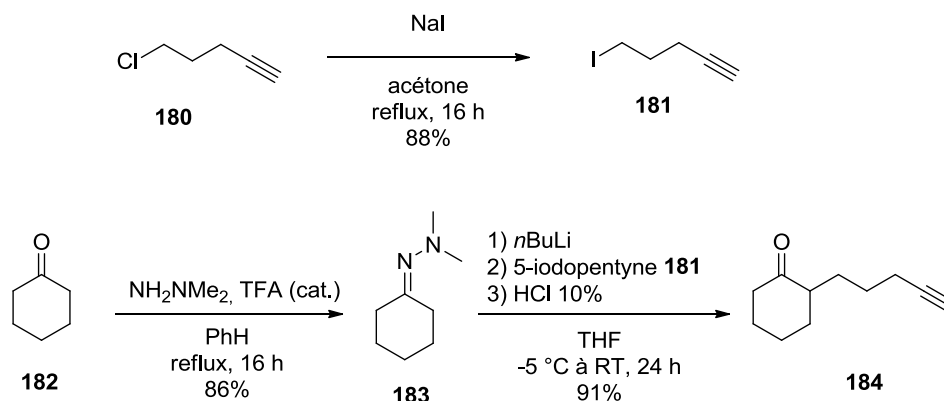


Schéma 69 : Synthèse de l'alcynyl cétone **184**

3.1.2 Fonctionnalisation de l'alcynyl-cétone **184**

Parmi les stratégies permettant l'accès aux 3-alcynoates, nous avons opté pour la méthode développée par G. Fu *et coll.* pour sa mise en œuvre aisée.²¹ En traitant l'alcynyl-cétone **184** par le diazoacétate d'éthyle **26** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre dans l'acétonitrile, nous avons obtenu le céto-3-alcynoate **185** de manière exclusive et avec un excellent rendement (Schéma 70).

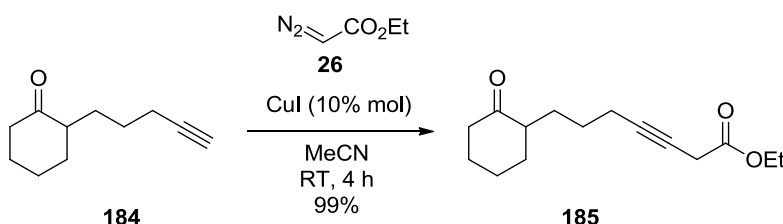


Schéma 70 : Formation du 3-alcynoate **185** par l'emploi de la stratégie de G. Fu *et coll.*

3.2 Étude de la réactivité en milieu basique

Une fois le céto-3-alcynoate **185** en notre possession, nous avons étudié sa réactivité vis-à-vis de bases.

3.2.1 Screening des bases

3.2.1.1 Emploi de triéthylamine

Pour débiter notre étude, nous avons choisi d'utiliser la triéthylamine étant donné que cette dernière avait été employée dans la littérature afin d'isomériser un 3-alcynoate en allénoate.^{24,25,26} Cependant, dans le chloroforme, la triéthylamine isomérisait faiblement le céto-3-alcynoate **185** en allénoate disubstitué **186** : un mélange allénoate disubstitué **186** et 3-

alcynoate **185** est alors retrouvé à hauteur de 97% sous forme d'un mélange inséparable avec un ratio **185** / **186** 5.25 / 1 (**Schéma 71**).

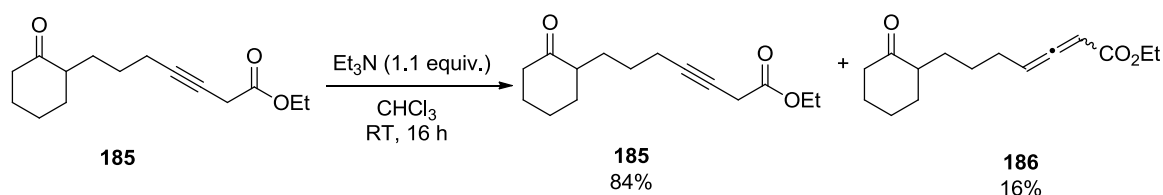


Schéma 71 : Réactivité du 3-alcynoate **185** en présence de triéthylamine

3.2.1.2 Emploi de TBAF

L'utilisation de TBAF s'étant révélée intéressante pour la synthèse d'allénoates bicycliques au départ de céto-2-alcynoates (cf. § 2.1, p. 58) nous avons également étudié la réactivité du céto-3-alcynoate **185** en présence de TBAF.

3.2.1.2.1 Premiers résultats

Lorsque le céto-3-alcynoate **185** a été traité par une solution de TBAF dans le tétrahydrofurane les allénoates bicycliques **171a-c** ont été obtenus, séparables par chromatographie sur gel de silice (**Schéma 72**).

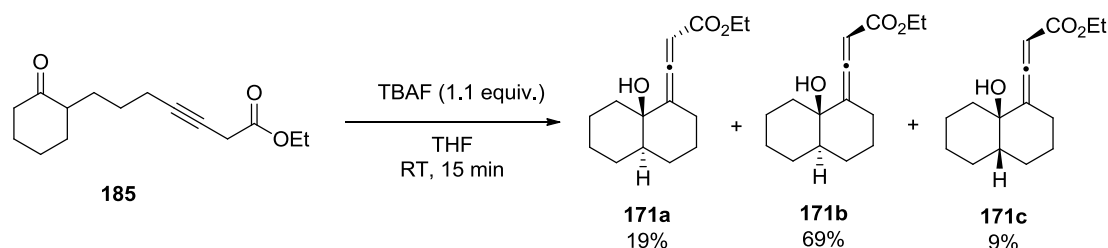


Schéma 72 : Formation d'allénoates bicycliques **171a-c** par emploi de TBAF

En présence de TBAF, le céto-3-alcynoate **185** est totalement consommé et converti en allénoates bicycliques **171a-c** qui ne diffèrent entre eux que par la stéréochimie au niveau de la jonction de cycle et au niveau de l'allénoate. Comparativement au céto-2-alcynoates (cf. § 2.1, p. 58), on retrouve l'apparition de l'allénoate "cis-cis" **171c** avec un rendement de 9%. De plus, le rendement global est légèrement supérieur au départ de céto-3-alcynoates (87% au départ du céto-2-alcynoate **170** et 97% au départ du 3-alcynoate **185**).

3.2.1.2.2 Étude de la configuration relatives des allénoates **171a-c**

Pour faciliter la lecture du chapitre, nous utiliserons deux descripteurs pour la nomenclature des allénoates synthétisés :

- Le premier terme réfèrera toujours à la stéréochimie de la jonction de cycle,
- Le deuxième réfèrera à la stéréochimie de l'ester par rapport à l'alcool en jonction de cycle.

Des monocristaux des allénoates **171a-c** ont été obtenus et une analyse aux rayons X a été réalisée et nous a permis d'attribuer les configurations relatives de nos composés.

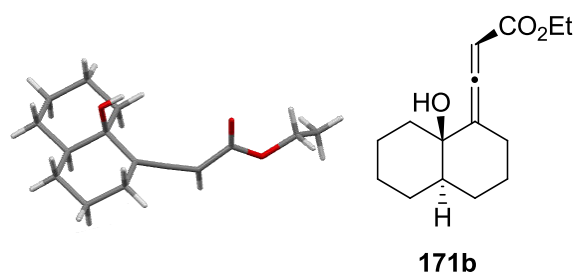


Figure 2 : Structure cristallographique du composé **171b**

Dans le cas de l'allénoate **171b** la jonction de cycle est *trans* alors que la fonction ester est en position *cis* par rapport au groupement hydroxyle en jonction de cycle (**Figure 2**). Le composé **171b** est appelé allénoate *trans-cis*.

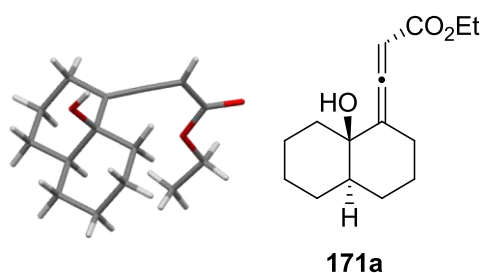


Figure 3 : Structure cristallographique du composé **171a**

Dans le cas de l'allénoate **171a**, la jonction cycle est *trans* tandis que la fonction ester est en *trans* par rapport au groupement hydroxyle en jonction de cycle (**Figure 3**). Le composé **171a** est appelé allénoate *trans-trans*.

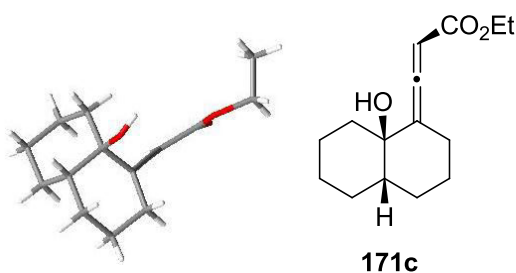
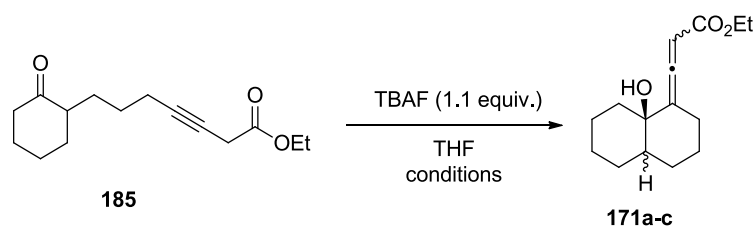


Figure 4 : Structure cristallographique du composé **171c**

Enfin dans le cas de l'allénoate **171c**, la jonction de cycle est *cis* et la fonction ester est en *cis* par rapport au groupement hydroxyle en jonction de cycle (**Figure 4**). Le composé **171c** est appelé allénoate *cis-cis*.

3.2.1.2.3 Tentatives d'optimisation

Le très bon rendement global et la bonne chimiosélectivité nous ont poussé à améliorer la sélectivité au niveau de la stéréochimie de l'allénoate en modifiant les conditions réactionnelles (**Tableau 1**).



Entrée	Conditions	Rendement global			Rendement global
		171a	171b	171c	
1	-78 °C, 30 min	-	-	-	-
2	0 °C, 15 min	17%	69%	8%	94%
3	RT, 5 min	17%	72%	10%	99%
4	RT, 3 h	41%	49%	5%	95%
5	RT, 15 min	19%	69%	9%	97%

Tableau 1 : Tentative d'optimisation de la sélectivité au niveau de la stéréochimie de l'allénoate **171b**

On remarque que la sélectivité n'augmente pas lorsque que la réaction est effectuée à 0 °C (**Tableau 1, entrée 2**) alors qu'à -78 °C, aucune réaction n'est observée et seul le céto-3-alcynoate **185** est retrouvé (**Tableau 1, entrée 1**). Après seulement cinq minutes de réaction, la même sélectivité est retrouvée (**Tableau 1, entrée 3**). Enfin, après trois heures de réaction (**Tableau 1, entrée 4**), une diminution de la sélectivité est remarqué avec la présence d'un mélange quasi équimolaire d'allénoates **171a** / **171b**, ce qui nous a laissé penser que le TBAF pouvait isomériser l'allénoate **171b** "*trans-cis*" en allénoate **171a** "*trans-trans*".

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons placé l'allénoate **171b** "*trans-cis*", majoritairement obtenu, en solution dans le tétrahydrofurane et nous l'avons traité par une solution de TBAF. Après trois heures de réaction, l'allénoate **171a** "*trans-trans*" accompagné de l'allénoate **171b**

"*trans-cis*" de départ ont été isolés avec des rendements respectifs de 49% et 41% (**Schéma 73**), ce qui valide notre hypothèse.

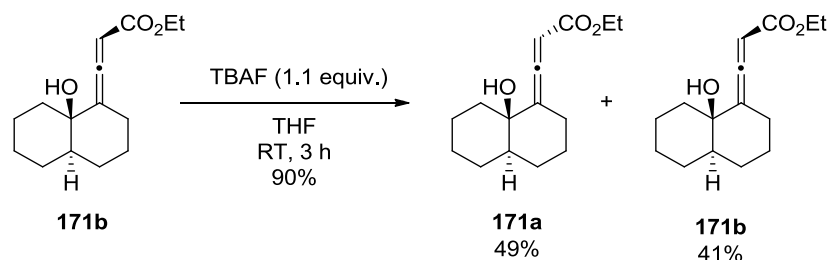


Schéma 73 : Isomérisation de l'allénoate **171b** par l'emploi de TBAF

Afin de rationaliser les résultats obtenus, nous proposons le mécanisme suivant : le TBAF est suffisamment basique pour déprotoner l'alcool tertiaire du composé **171b**. L'alcoolate **187** peut ensuite déprotoner une molécule d'acide fluorhydrique présente dans le milieu réactionnel, qui peut, à leur tour, déprotoner l'allénoate en alpha de la fonction ester pour conduire à l'anion **188**, dont l'hydrolyse conduit à la formation des deux allénoates **171a** "*trans-cis*" et **171b** "*trans-trans*" après hydrolyse. L'allénoate **171a** "*trans-trans*" étant obtenu cette fois comme produit majoritaire (**Schéma 74**).

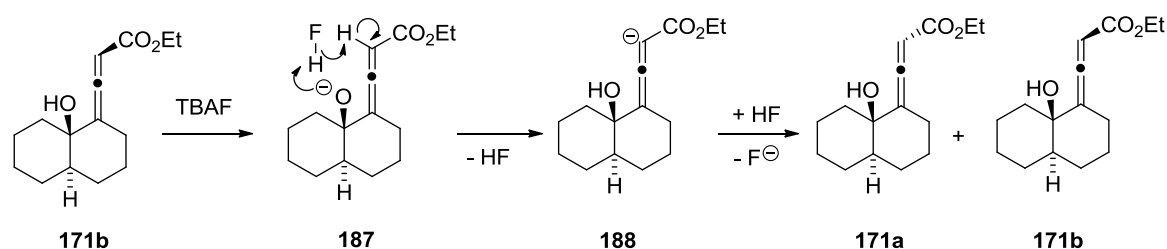


Schéma 74 : Proposition de mécanisme expliquant l'épimérisation après trois heures de réaction

Nous nous sommes demandé s'il était possible d'obtenir une isomérisation complète de l'allénoate **171b** "*trans-cis*" en allénoate **171a** "*trans-trans*" après un temps de réaction plus long (**Schéma 75**). Cependant dans ces conditions, les allénoates **171a-c** sont retrouvés avec de faibles rendements ainsi que le céto-3-alcynoate **185**.

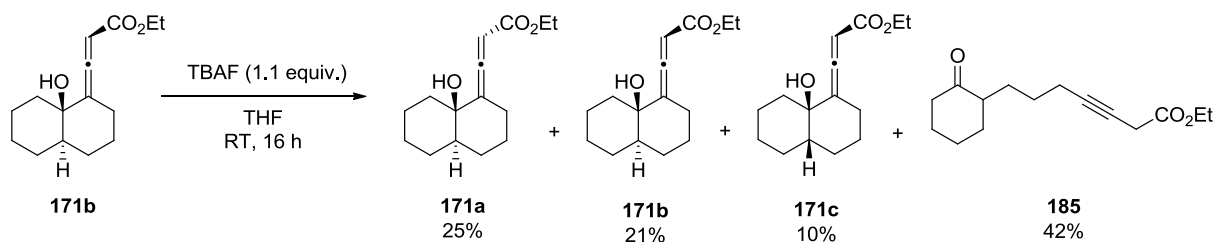


Schéma 75: Isomérisation de l'allénoate **171b** par l'usage de TBAF pendant seize heures de réaction

Les résultats obtenus peuvent s'expliquer par le fait qu'une réaction de *rétro*-Dieckmann provoque l'ouverture de la décaline **189** pour conduire à l'anion du 3-alcynoate **190** qui va former à nouveau l'ensemble des allénoates **171a-c** observés après cyclisation (**Schéma 76**).

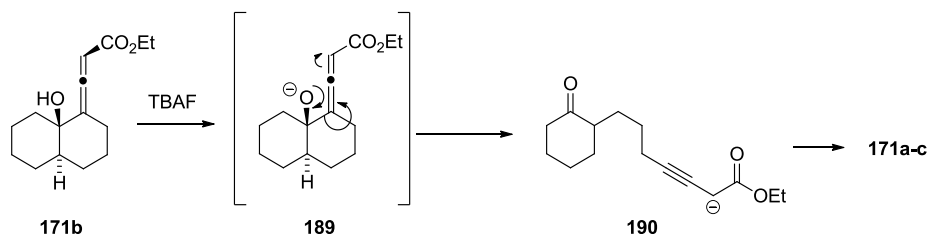


Schéma 76 : Proposition de mécanisme expliquant l'épimérisation après seize heures de réaction

Nous nous avons alors décidé de poursuivre nos recherches en utilisant d'autres bases, dans l'optique d'améliorer la sélectivité vis-à-vis de l'allénoate **171b** "*trans-cis*".

3.2.1.3 Utilisation d'éthanolate de sodium

En plaçant le céto-3-alcynoate **185** en présence d'une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, nous avons isolé les allénoates **171a-c** (**Schéma 77**).

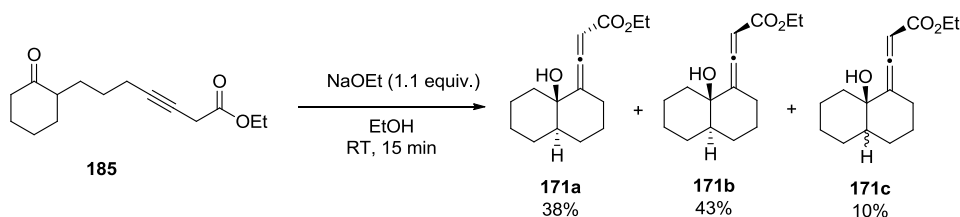


Schéma 77 : Formation des allénoates **171a-c** par l'emploi d'éthanolate de sodium

De façon similaire, les trois allénoates **171a-c** sont formés avec un bon rendement global de 91%. Cependant la sélectivité vis-à-vis de l'allénoate **171b** "*trans-cis*" est moindre comparée à l'utilisation de TBAF (cf. § 3.2.1.2 p. 63) avec un ratio **171a** / **171b** de 1.13 / 1. L'allénoate **171c** "*cis-cis*" est, comme dans le cas du TBAF, obtenu avec un rendement de 10%.

3.2.1.4 Utilisation de *tert*-butanolate de potassium

La réactivité du céto-3-alcynoate **185** en présence de *t*-BuOK a également été étudiée: en traitant ce dernier en présence de *t*-BuOK dans le tétrahydrofurane, nous avons obtenu cette fois les oxétanes **175** sous la forme d'un mélange d'isomères *Z* et *E* (*Z/E* 4/6) avec un rendement de 66% (**Schéma 78**).^{5,6}

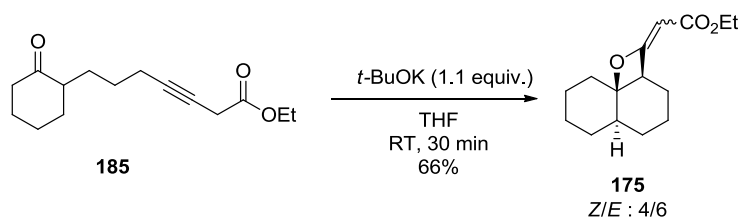


Schéma 78 : Formation des oxétanes **175** au départ du céto-3-alcynoate **185**

Comme dans le cas du TBAF, on peut comparer ces résultats à ceux obtenus au départ de céto-2-alcynoate **170** (cf. § 2.2 p. 59) : à nouveau on forme les mêmes oxétanes **175**, dans ce cas, avec des rendements et des sélectivités *Z/E* voisines.

Afin d'expliquer ces résultats, nous pouvons proposer le mécanisme suivant : le céto-3-alcynoate **185** est déprotoné en position α de l'ester. Il s'en suit une isomérisation en allénoate linéaire nucléophile qui peut s'additionner sur le carbonyle pour conduire à l'alcoolate **189**. Après addition de ce dernier sur l'allénoate, une hydrolyse forme finalement les oxacycles **175** (**Schéma 79**).

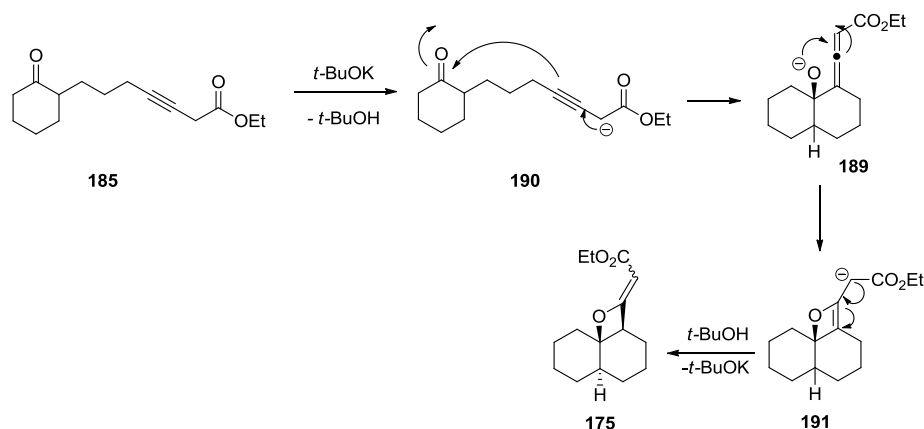


Schéma 79 : Mécanisme expliquant la formation des oxétanes **175** au départ du céto-3-alcynoates **185**

Dans le cas des céto-2-alcynoates **170**, la déprotonation initiale s'effectue en position γ de l'ester. L'anion **192** s'additionne sur la fonction carbonyle pour générer l'alcoolate de potassium **193**, qui, à son tour, s'additionne sur la triple liaison pour donner les oxétanes **175** (**Schéma 80**).

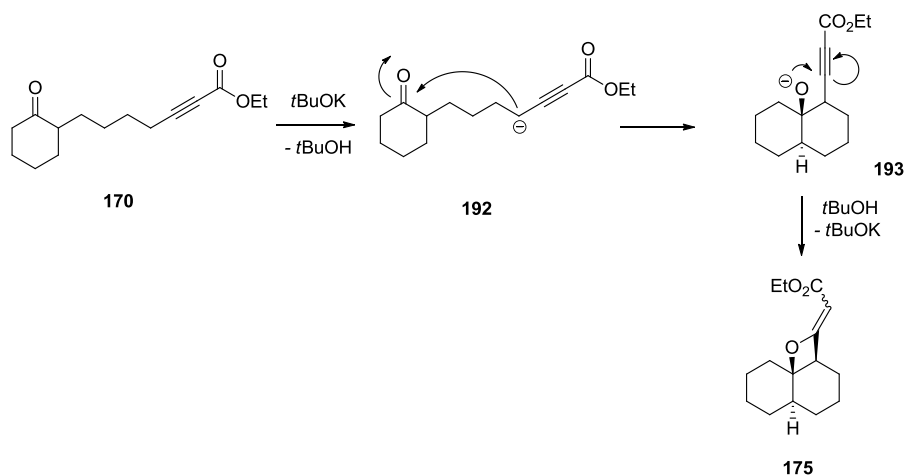


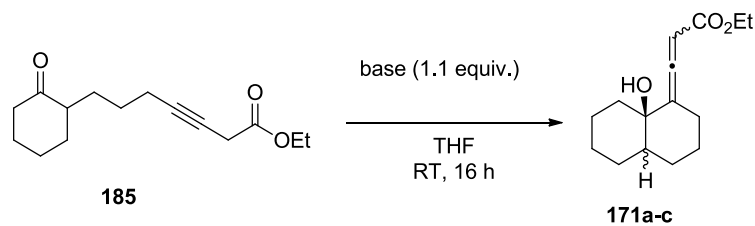
Schéma 80 : Mécanisme expliquant la formation des oxétanes **175** au départ du céto-2-alcynoates **170**

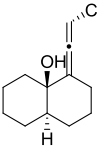
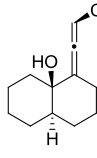
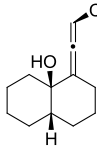
3.2.1.5 Utilisation de carbonates, de NaH ou de CsF

Au vu de ces résultats, d'autres bases ont été testées (**Tableau 2**).

Quelque soit la base utilisée, l'allénoate **171b** "*trans-cis*" est toujours obtenu de façon majoritaire. Toutefois, avec l'utilisation d'hydrure de sodium (**Tableau 2, entrée 1**), de carbonates que ce soit de potassium (**Tableau 2, entrée 3**), de césium (**Tableau 2, entrée 5**) ou de rubidium (**Tableau 2, entrée 4**), ainsi qu'avec du fluorure de césium (**Tableau 2, entrée 6**), l'allénoate **171a** "*trans-trans*" n'est plus formé. La sélectivité vis-à-vis de la stéréochimie de l'ester est devenue totale : uniquement les allénoates **171b** "*trans-cis*" et **171c** "*cis-cis*" sont obtenus.

Comme précédemment, l'allénoate **171c** est formé avec un faible rendement allant de 10% à 21%. L'utilisation de carbonate de césium (**Tableau 2, entrée 5**) présente la meilleure sélectivité avec un très bon rendement global. C'est pourquoi nous avons cherché à développer cette cyclisation en utilisant le carbonate de césium.



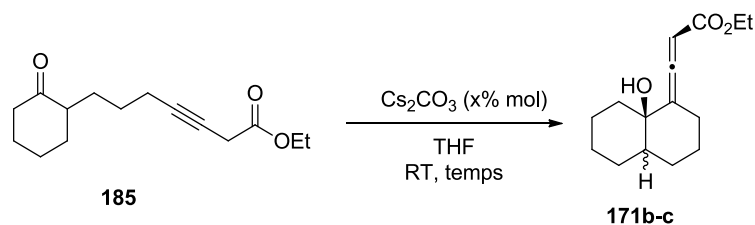
Entrée	Base	Produits			Rendement global
					
1	NaH	-	74%	14%	88%
2 ^a	Na ₂ CO ₃	-	-	-	-
3 ^b	K ₂ CO ₃	-	36%	10%	46%
4 ^c	Rb ₂ CO ₃	-	72%	21%	93%
5	Cs ₂ CO ₃	-	82%	10%	92%
6 ^d	CsF	-	46%	11%	57%

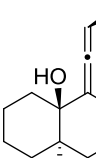
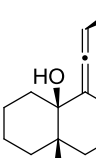
^a +90% **185** ; ^b +54% **185** ; ^c + 5% **185** ; ^d + 21% **185**

Tableau 2 : Étude de la réactivité en présence de carbonates, de NaH et de CsF

3.2.2 Utilisation d'une quantité catalytique de carbonate de césium

Dans un premier temps, nous avons modifié la quantité de base mise en jeu puis le temps de réaction (**Tableau 3**).



Entrée	Equiv.	Temps	Produits		Rendement global
					
1	1 equiv.	16 h	82%	8%	90%
2	10%	3 h	36%	5%	41% ^a
3	10%	7 h	79%	12%	91% ^b
4	10%	16 h	83%	16%	99%
5	10%	72 h	85%	13%	98%
6	4%	16 h	83%	13%	96%

7	0%	16 h	-	-	- ^c
8	0%, reflux	16 h	-	-	- ^c

^a + 56% **185** ; ^b + 5% **185** ; ^c 100% **185**

Tableau 3 : Détermination des conditions optimales

En diminuant les quantités de carbonate de césium nous avons légèrement amélioré le rendement global en allénoates avec un rendement quasi-quantitatif après seize heures de réaction (**Tableau 3, entrée 4**). La sélectivité totale au niveau de la stéréochimie de l'allénoate est conservée.

Après trois heures (**Tableau 3, entrée 2**) et sept heures (**Tableau 3, entrée 3**) du céto-3-alcynoate **185** de départ est retrouvé à hauteur de respectivement 56% et 5%. La réaction est totale après seize heures de réaction (**Tableau 3, entrée 4**). Un allongement du temps de réaction à trois jours (**Tableau 3, entrée 5**) n'induit ni une dégradation des composés **171b-c** ni une épimérisation au niveau de la stéréochimie de l'allénoate.

Il est également possible de diminuer la quantité de carbonate de césium utilisée jusqu'à 4% molaire. Enfin les expériences témoins démontrent que cette transformation nécessite la présence de carbonate de césium, sans quoi, la réaction n'a pas lieu, et ce même à reflux pendant une nuit.

3.2.3 Synthèse d'allénoates bicycliques par activation aux micro-ondes

Afin de réduire le temps de réaction, nous avons réalisé cette réaction de cyclisation par une activation aux micro-ondes. Ainsi, en plaçant le céto-3-alcynoate **185** en présence de carbonate de césium en quantité catalytique dans le dichlorométhane, les allénoates bicycliques **171b-c** sont formés après trente minutes d'irradiation micro-ondes avec des rendements respectifs de 73% et 15% (**Schéma 81**).

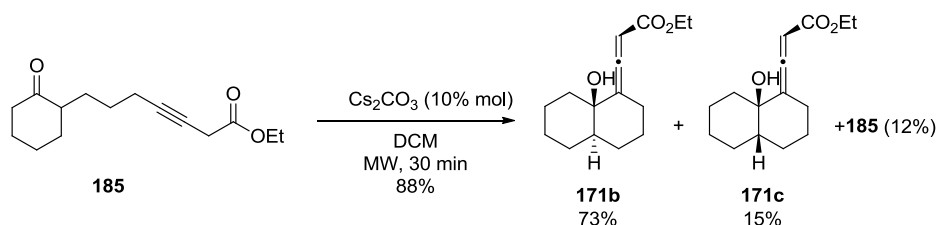


Schéma 81 : Activation aux micro-ondes

En utilisant une activation par les micro-ondes, la réaction est plus rapide (trente minutes au lieu de seize heures) et la sélectivité au niveau de la stéréochimie de l'allénoate est conservée. Toutefois, dans ces conditions, la réaction n'est pas totale et 12% de substrat de départ **185** a été retrouvé.

3.2.4 Screening des solvants

Une fois les conditions optimales déterminées (utilisation de 10% molaire de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane pendant seize heures de réaction), nous avons étudié l'effet de la polarité du milieu réactionnel sur la sélectivité au niveau de la stéréochimie de la jonction de cycle et celle de l'allénoate (**Figure 5**).

Ainsi en présence d'un milieu apolaire aprotique (toluène, éther diéthylique, tétrahydrofurane, dichlorométhane) les allénoates **171b** "trans-cis" et **171c** "cis-cis" seuls sont formés, par conséquent la sélectivité est totale au niveau de la stéréochimie de l'allénoate.

Lorsqu'un solvant polaire est utilisé l'allénoate **171a** "trans-trans" est obtenu dans des proportions variables, accompagné des allénoates **171b** "trans-cis" et **171c** "cis-cis". La proportion d'allénoate **171a** "trans-trans" augmente avec la polarité du milieu réactionnel jusqu'à atteindre un mélange quasi équimolaire (DMF) ou des mélanges où l'allénoate **171a** "trans-trans" est majoritaire (NMP : *N*-méthylpyrrolidone).

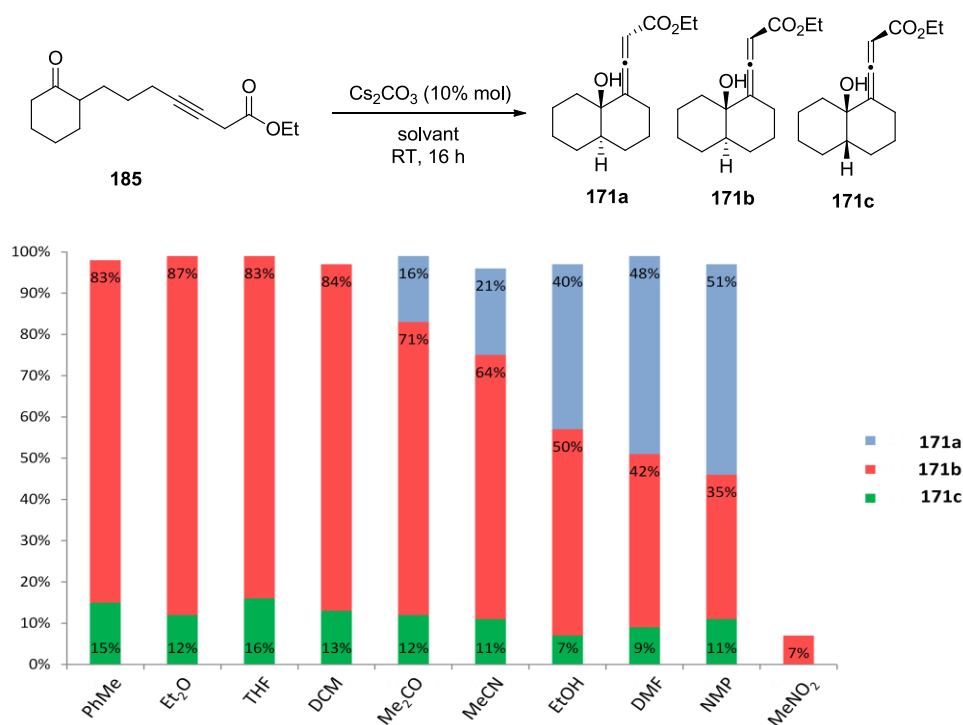


Figure 5 : Screening des solvants

La proportion d'allénoate **171c** "cis-cis" reste constante (10-15%) quelque soit la polarité du milieu utilisé.

Dans le cas du nitrométhane, nous avons retrouvé un mélange complexe avec seulement 7% d'allénoate **171b** "trans-cis" isolé. Ce solvant, polaire protique chargé, peut s'isomériser en milieu basique sous la forme d'un méthylèneazinate, comme cela a été reporté par J. Sun *et coll.*³⁵ Ce composé est très électrophile, il a pu générer des réactions parasites.

3.2.5 Proposition d'un mécanisme réactionnel

En tenant compte de ces résultats, nous postulons un mécanisme réactionnel, présenté **Schéma 82**.

En présence de carbonate basique, le céto-3-alcynoate **185** est déprotoné pour conduire à l'anion propargylique **190**. Ce dernier est la forme mésomère de l'allénoate disubstitué linéaire **194**. Nous supposons que la conformation de l'allénoate linéaire crée alors une cavité où un cation césium peut se loger, formant le complexe métallique **195**. La coordination par un ion césium permettrait d'orienter le groupement ester et le carbonyle dans le même plan. Ce type de chélate métallique **195** a été décrit par R.C. Dunbar *et coll.* où le cation césium est coordonné entre les fonctions carbonyles de deux amides.⁶¹ Après addition 1,2 de l'anion **195** sur la fonction cétone par un processus *6-exo-trig*, les allénoates bicycliques **171b-c** sont obtenus après hydrolyse.

Dans le cas du manque de sélectivité par l'emploi de TBAF, deux hypothèses peuvent être formulées :

- Soit le contre-ion *n*-tétrabutylammonium est trop encombré pour être coordonné entre les fonctions carbonyles du composé **195**
- Soit une épimérisation de l'allénoate **171b** "trans-cis" en allénoate **171a** "trans-trans" a lieu durant la réaction.

Dans le cas des solvants polaires, le solvant peut entrer en compétition avec l'allénoate linéaire **194** notamment en ce qui concerne la coordination au cation césium. En effet, plus le solvant est coordonnant, plus la sélectivité au niveau de la stéréochimie *cis* de l'allénoate diminue, jusqu'à un rapport équimolaire d'allénoate **171a** "trans-trans" et **171b** "cis-trans".

⁶¹ R.C. Dunbar, J.D. Steill, J. Oomens, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9376-9386

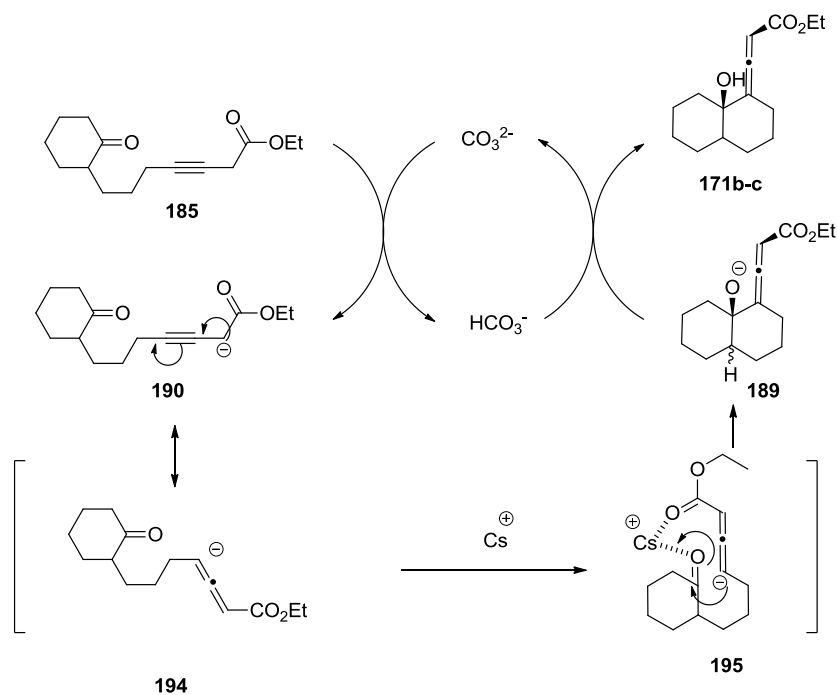


Schéma 82 : Mécanisme réactionnel proposé

Afin d'expliquer la formation de l'allénoate **171c** "cis-cis", nous pouvons proposer l'explication suivante : le céto-3-alcynoate **185** existe sous deux conformations : une conformation équatoriale **196a**, thermodynamiquement favorisée et une conformation axiale **196b**. Après cyclisation, le conformère équatorial **196a** conduit à la formation de la décaline *trans* **171b** alors que le conformère axial **196b** conduit à la formation de de la décaline *cis* **171c** (Schéma 83).

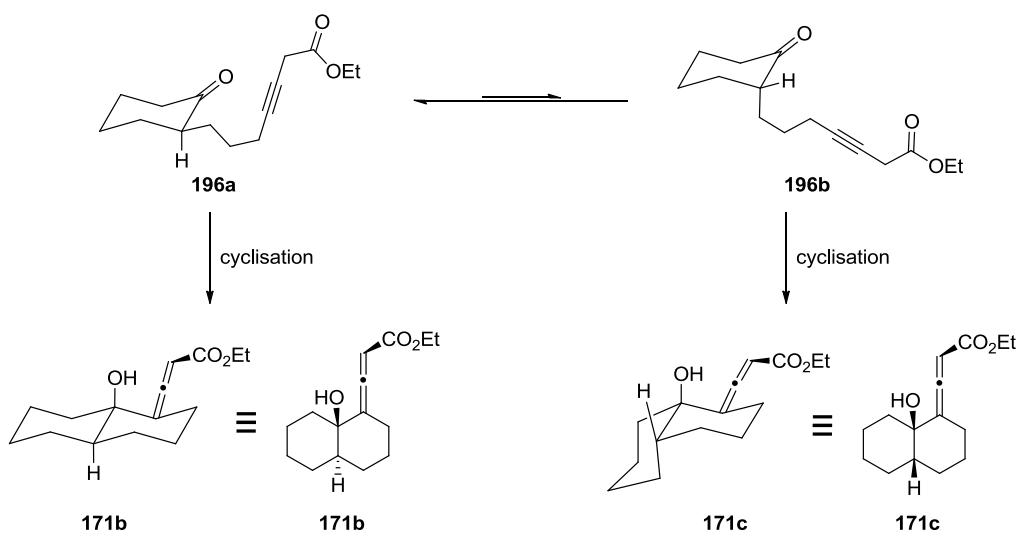


Schéma 83 : Formation de l'allénoate **171c** "cis-cis"

3.2.6 Piégeage de l'intermédiaire

Afin de valider nos hypothèses mécanistiques nous nous sommes proposé de piéger l'intermédiaire **194**. Ainsi, G. Hammond *et coll.* ont montré que dans des conditions thermodynamiques, une addition en position α de la fonction ester du 3-alcynoate **197** mène au composé **199**, alors que dans des conditions cinétiques, une addition en position γ est obtenue, ce qui forme les allénoates **200** (Schéma 84).⁶²

En plaçant le 2-fluoro-3-alcynoate **197** en présence de *p*-chloro-benzaldéhyde **198**, ils ont soit pu obtenir les produits d'addition α **199** ou les produits d'addition γ **200**.

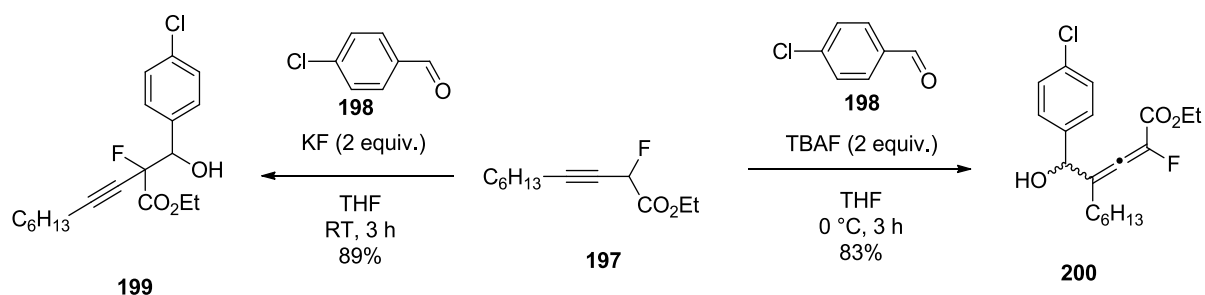


Schéma 84 : Produits d' α - et de γ -additions par contrôle cinétique et thermodynamique

Nous avons alors tenté de piéger l'allénoate linéaire **194** en utilisant les conditions décrites par G. Hammond *et coll.*, après protection de la fonction cétone par un dioxolane **201** (Schéma 85) afin d'éviter la formation des allénoates **171b-c**.

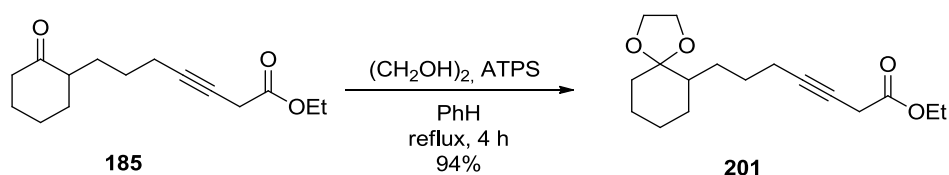


Schéma 85 : Protection de la fonction cétone sous la forme d'un dioxolane **201**

Lorsque nous avons placé le 3-alcynoate **201** en présence de propionaldéhyde et d'une quantité catalytique de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane pendant seize heures, le produit d' α -addition **202** a été isolé avec un rendement de 68% (Schéma 86).

⁶² B. Xu, G. Hammond, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 689-692

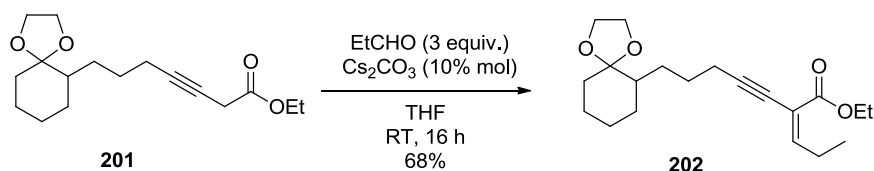


Schéma 86 : Synthèse de l'ényne 202

Nous avons également tenté de piéger l'anion en position α du groupement ester par une source électropositive d'halogénures (NIS et NBS). Cependant ces réactions n'ont conduit qu'à des mélanges complexes de produits non identifiés (Schéma 87).

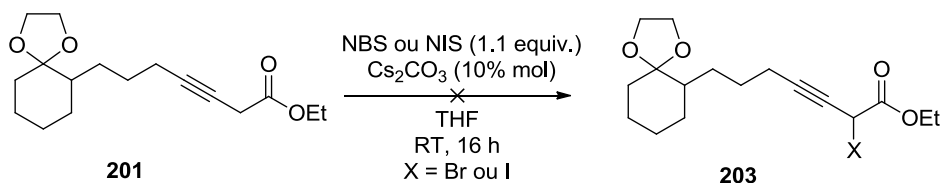


Schéma 87 : Piégeage par des halogénures

Quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, le produit de γ -addition n'a jamais été observé.

3.3 Développement de la synthèse d'allénoate par utilisation de carbonate de césium en quantité catalytique

Nous avons ensuite étudié le champ d'application de cette stratégie de synthèse d'allénoates bicycliques en utilisant le carbonate de césium en quantité catalytique.

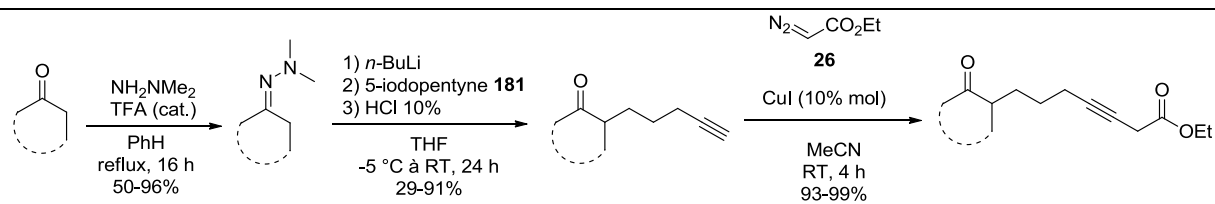
Dans un premier temps, la taille de la cétone cyclique a été modifiée puis nous nous sommes intéressés à la variation de la longueur du bras espaceur.

3.3.1 Modification de la cétone cyclique

Afin d'étudier l'influence de la cétone cyclique lors de la synthèse d'allénoates bicycliques, nous avons tout d'abord synthétisé les 3-alcynoates de départ.

3.3.1.1 Synthèse des 3-alcynoates

Pour préparer les céto-3-alcynoates, nous avons appliqué la même méthodologie que précédemment (cf. § 3.1, p. 61) à savoir alkylation de l'hydrazone dérivant de la cétone cyclique par le 5-iodo-pentyne **181** en présence de *n*-BuLi⁵ puis fonctionnalisation de l'acétylénique par catalyse à l'iodure de cuivre en présence de diazoacétate d'éthyle **26** (Tableau 4).



Entrée	Cétone	Hydrazone	Alcyne-cétone	3-alkynoate
1 ^a	-	-	28	228 98%
2	204	212 50%	220 49%	229 98%
3	205	213 54%	221 53%	230 99%
4	206	214 91%	222 83%	231 93%
5	207	215 94%	223 88%	232 99%
6	208	216 90%	224 84%	233 99%
7	209	217 84%	225 29%	234 93%
8	210	218 95%	226 69%	235 94%
9	211	219 93%	227 91%	236 99%

^a Le 3-alkynoate **228** a été obtenu au départ de l'heptyne **28** commercialement disponible

Tableau 4 : Synthèse des 3-alkynoates **228-236**

L'alcyne-cétone **220** a été obtenue avec un faible rendement du fait de la volatilité des composés. Le dérivé **221** a été isolé avec un faible rendement vraisemblablement du fait de la

tension de cycle générée par la cyclobutanone. Enfin, l'alcynyl-cétone **225** provenant de la cyclooctanone a été isolé avec un faible rendement de 23%, probablement du fait de l'apparition de cyclisation intramoléculaire en conditions basiques.⁶³ En revanche, en ce qui concerne la fonctionnalisation de l'acétylénique en céto-3-alcynoate, elle s'effectue avec un très bon rendement dans tous les cas.

3.3.1.2 Synthèse d'allénoates bicycliques par l'emploi d'une quantité catalytique de carbonate de césium

Une fois ces céto-3-alcynoates **228-236** obtenus, nous avons étudié leur réactivité en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane (**Tableau 5**).

Entrée	3-alcynoate	Allénoate "trans-cis"	Allénoate "cis-cis"	Ratio
1	228	$n\text{-C}_8\text{H}_{11}$ + $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 228 / 237 44%		228/ 237 (4 / 6)
2	229	238a 40%	238b 41%	238a/238b 1 / 1
3	230	-	239 28%	Totale
4	231	-	168b 87%	Totale
5	232	240b 77%	240c 16%	240b/240c 4.8 / 1
6	233	241b 81%	241c 12%	241b/241c 6.8 / 1

⁶³ D.M. Hodgson, I.D. Cameron, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 441-444

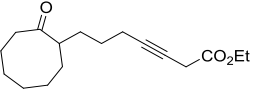
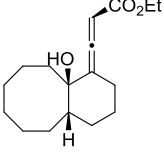
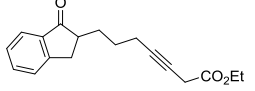
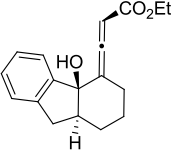
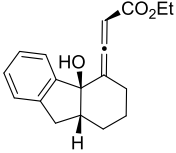
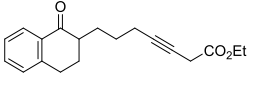
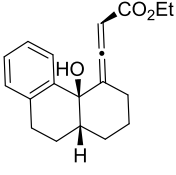
7		234	-		242 20%	Totale
8		235		243b 16%		243b/243c 1.8 / 1
9		236	-		244c 29%	Totale

Tableau 5 : Modification de la céto-cyclique

Le 3-alcynoate **228** ne possédant pas de fonction carbonyle est isomérisé en allénoate disubstitué **237** accompagné du 3-alcynoate **228** de départ avec un ratio 6 / 4. Le faible rendement observé est dû à la volatilité des composés (**Tableau 5, entrée 1**).

Le céto-3-alcynoate linéaire **229** a conduit à la formation des allénoates **238a** et **238b** (ratio 1 / 1) avec un bon rendement de 81% (**Tableau 5, entrée 2**). Nous supposons que l'absence de cycle induit une plus grande flexibilité à la molécule, ce qui entraîne un manque de sélectivité au niveau de l'allénoate **238**.

Les céto-3-alcynoates **231-233** respectivement issu de la cyclopentanone, de la cyclohexanone et de la cycloheptanone cyclisent bien dans ces conditions (**Tableau 5, entrée 4-6**).

En revanche, les 3-alcynoates **230** et **234** sont obtenus avec de faibles rendements (28% et 20%) pour des raisons de tension de cycle pour le composé **230** (**Tableau 5, entrée 3**) et du fait de la flexibilité du cycle à huit chaînons pour le composé **234** (**Tableau 5, entrée 7**).

Enfin, lorsque l'on effectue cette réaction au départ de céto-3-alcynoates dérivant de cétones aromatiques, on remarque une diminution du rendement en allénoates ainsi que de la sélectivité (**Tableau 5, entrée 8-9**). Plusieurs conditions réactionnelles ont été testées pour augmenter le rendement en allénoate **244c** au départ du 3-alcynoate **236** dérivant de la tétralone. Cependant ni le solvant, ni le temps de réaction ou une irradiation micro-ondes ne nous ont permis d'augmenter le rendement.

Dans tous les cas, excepté pour le dérivé acyclique (**Tableau 5, entrée 2**), une sélectivité totale vis-à-vis de la stéréochimie de l'allénoate est remarquée. La sélectivité au niveau de la jonction de cycle est totale dans quatre cas (**Tableau 5, entrée 3,4,7,9**). Dans les cas des composés issus de la cyclobutanone **239** et de la cyclopentanone **168b**, nous pouvons expliquer cela par la tension de cycle qui défavorise l'obtention de composés à jonction de cycle *trans*.

3.3.2 Modification de la taille du bras espaceur

Après avoir déterminé l'influence de la cétone cyclique sur notre réaction de cyclisation catalysée au carbonate de césium, nous avons fait varier la taille du bras espaceur. Pour ce faire, nous avons utilisé la même stratégie que précédemment (cf. § 3.1.1, p. 61) en remplaçant le 5-iodo-pentyne **181** soit par le 4-iodo-butyne **245** soit par le 6-iodo-hexyne **246**.

3.3.2.1 Synthèse des alcynyl-cétones

3.3.2.1.1 Synthèse du 4-iodo-butyne **245**

Le 4-iodo-butyne **245** a été préparé par réaction de Finkelstein au départ du 4-bromo-pentyne **247** avec un rendement de 67%, dû à la volatilité du composé (**Schéma 88**) alors que le 6-iodo-hexyne **246** est un composé commercial.

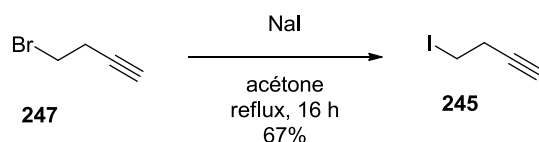


Schéma 88 : Préparation du 4-iodo-butyne **245**

3.3.2.1.2 Synthèse des céto-3-alcynoates

Nous avons traité les hydrazones **183**, **214** et **216** par une solution de *n*-BuLi et après ajout de l'iodo-alcynyl et hydrolyse acide, les alcynyl-cétones **248-251** ont été obtenues. Une fonctionnalisation de l'acétylénique par catalyse à l'iodure de cuivre en présence de diazoacétate d'éthyle **26** a ensuite conduit à la formation des céto-3-alcynoates **252-255** (**Tableau 6**).

Entrée	Hydrazone	Alcynyl-cétone	Céto-3-alcynoate
	4-iodo-butynyl 245 (n=1)		
1	214	248 64%	252 96%
2	183	249 51%	253 92%
3	216	250 61%	254 97%
	6-iodo-hexynyl 246 (n=3)		
4	183	251 85%	255 94%

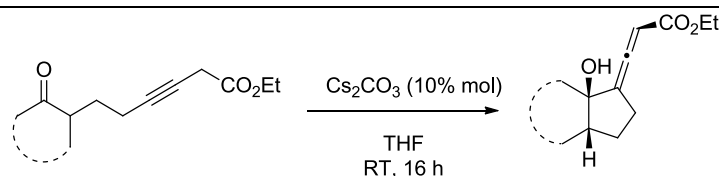
Tableau 6 : Formation des alcynyl-cétones **250-253**

Nous avons remarqué une diminution de rendement lors de la réaction d'alkylation par le 4-iodo-butynyl **245** (**Tableau 6, entrée 1-3**). En utilisant le 6-iodo-hexynyl **246**, les rendements sont comparables à ceux obtenus avec le 5-iodo-pentynyl **181** (**Tableau 6, entrée 4**).

A nouveau la réaction de fonctionnalisation de l'acétylénique conduit à l'obtention des céto-3-alcynoates **252-255** avec de bons rendements.

3.3.2.2 Réactivité en présence de carbonate de césium en quantité catalytique

Les céto-3-alcynoates ainsi obtenus sont ensuite placés en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane pendant seize heures (**Tableau 7**).



Entrée	Céto-3-alcynoate	Allénoate bicyclique	Sélectivité
1	252	256b 65%	Totale
2	253	173b 87%	Totale
3	254	257b 62%	Totale

Tableau 7 : Etude de la réactivité des céto-3-alcynoates **252-254**

L'allénoate **173b** est obtenu avec un bon rendement de 87% (**Tableau 7, entrée 2**) alors que les allénoates **256b** et **257b** sont obtenus avec des rendements de respectivement 65% et 62%. Cependant dans ces trois cas, la sélectivité est totale tant au niveau de la jonction de cycle que de la stéréochimie de l'allénoate, explicable par la tension de cycle, favorisant la formation de composés à jonction de cycle *cis*.

Dans ces conditions le 3-alcynoate **255** ne cyclise pas et un mélange céto-3-alcynoate **255** / allénoate disubstitué **257** (ratio 4/6) est retrouvé à hauteur de 78% (**Schéma 89**).

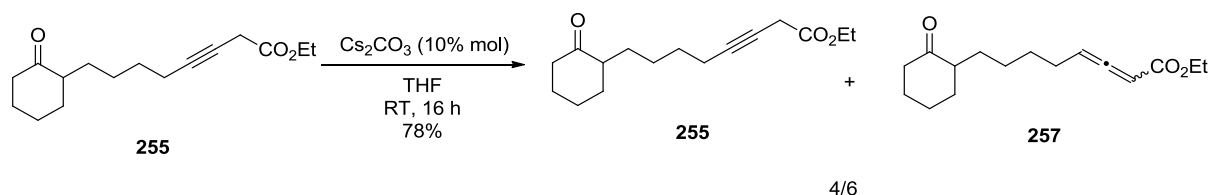


Schéma 89 : Échec de la cyclisation du 3-alcynoate **255**

Ainsi, il semble que le bras à quatre unités méthylénique constitue la limite de cette réaction de cyclisation de céto-3-alcynoate catalysée au carbonate de césium. Nous nous sommes ensuite intéressés au développement d'une synthèse donnant accès à des allénoates tricycliques au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone **262**.

3.3.3 Au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone 262

3.3.3.1 Synthèse de la bicyclo[3.2.0]heptanone 262

Nous avons tout d'abord synthétisé la bicyclo[3.2.0]heptanone **262** par réaction [2+2] entre le cyclopentène **260** et le 2,2-dichlorocétène, formé *in situ* à partir du chlorure de dichloroacétyle **259** et de triéthylamine. La dichoro-bicyclo[3.2.0]heptanone **261** est ensuite déshalogénée en présence de poudre de zinc dans l'acide acétique pour conduire à la bicyclo[3.2.0]heptanone **262** avec un rendement de 72% sur deux étapes (Schéma 90).⁶⁴

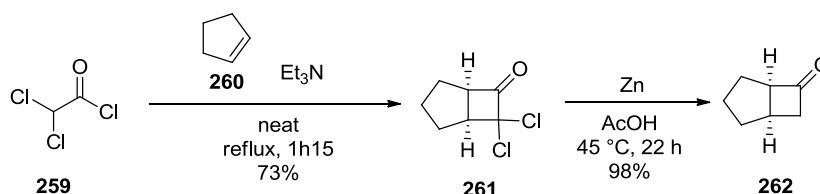


Schéma 90 : Obtention de la bicyclo[3.2.0]heptanone **262**

3.3.3.2 Synthèse des alcynyl-cétones bicycliques

3.3.3.2.1 Synthèse de l'hydrazone 263

Nous avons ensuite converti la bicyclo[3.2.0]heptanone **262** en hydrazone **263** correspondante avec un rendement de 84%.

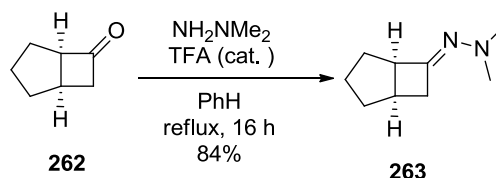


Schéma 91 : Synthèse de l'hydrazone **263**

3.3.3.2.2 Synthèse des céto-3-alcynoates

Nous avons obtenus les céto-3-alcynoates dérivant de la bicyclo[3.2.0]heptanone en utilisant la même méthode que précédemment (cf. 3.1.1, p. 61). Nous avons fait varier la longueur du bras espaceur en utilisant soit le 5-iodo-pentyne **181** soit le 4-iodo-butynes **245** (Tableau 8).

⁶⁴ A.E. Greene, J.P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4003-4005

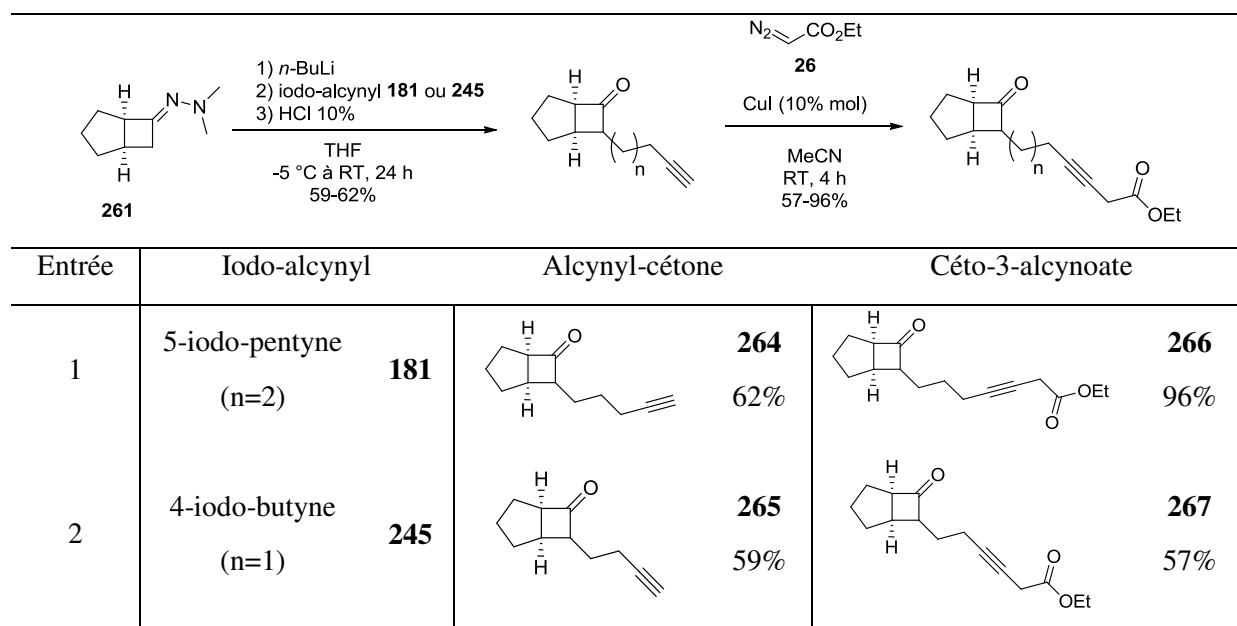


Tableau 8 : Préparation des céto-3-alcynoates dérivant de la bicyclo[3.2.0]heptanone

Quelque soit l'iodo-alkynyl ajouté, le rendement en alcynyl-cétone **264** et **265** est comparable. Cependant, même si la fonctionnalisation de l'acétylénique a bien conduit à la formation du céto-3-alcynoate **266** avec un très bon rendement, l'alcynyl-cétone bicyclique **265** à bras espaceur à deux unités méthyléniques conduit au céto-3-alcynoate **267** avec un rendement de 57% mais directement accompagné des allénoates tricycliques **268a** / **268b** qui ne diffèrent entre eux uniquement que par la stéréochimie au niveau de l'allénoate (**Schéma 92**).

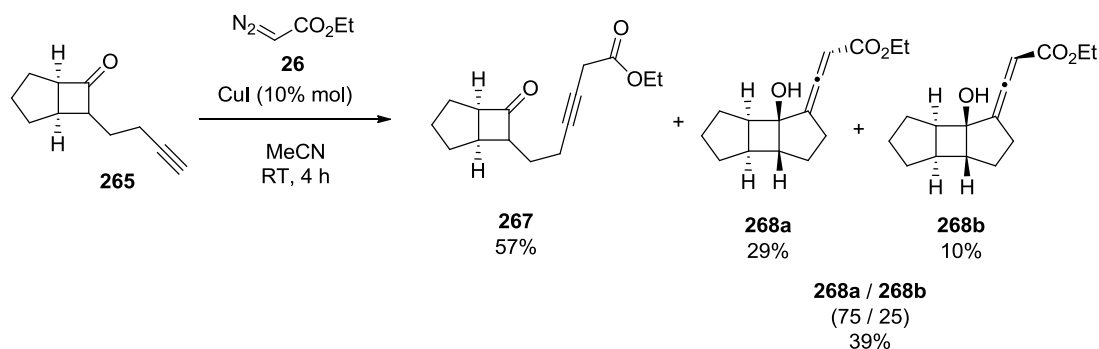


Schéma 92 : Obtention du céto-3-alcynoate bicyclique **267** accompagné par les allénoates tricycliques **268**

3.3.3.3 Réactivité en présence de carbonate de césium

Les deux céto-3-alcynoates **266** et **267** ont été traités par une quantité catalytique de carbonate de césium dans le tétrahydrofurane pendant seize heures.

Dans le cas du céto-3-alcynoate **266**, composé à bras espaceur à trois unités méthyléniques, cela nous a conduit à l'allénoate tricyclique **269b** avec un rendement de 60% accompagné par un mélange céto-3-alcynoate **266** / allénoate disubstitué **270** à hauteur de 20% (ratio 4/6)

(Schéma 93). La modification des conditions réactionnelles (solvant, température, proportions des réactifs ou activation micro-ondes) n'ont pas permis d'augmenter le rendement.

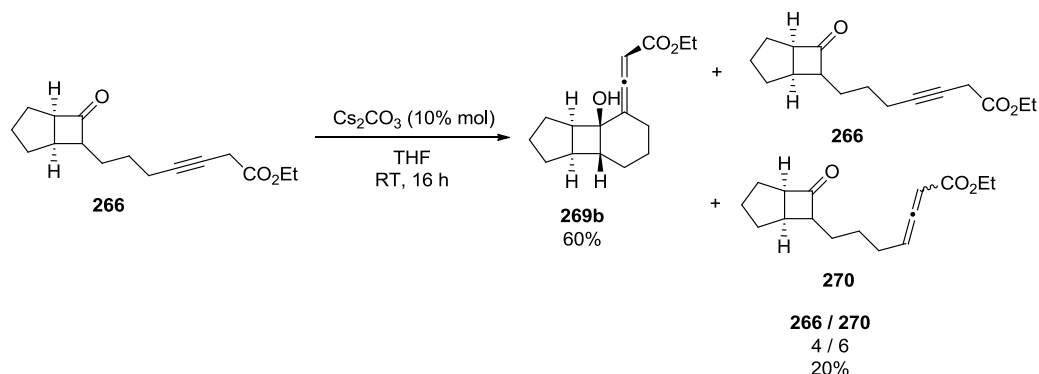


Schéma 93 : Obtention de l'allénoate tricyclique **269b**

Le céto-3-alcynoate bicyclique **267**, composé à bras espaceur à deux unités méthyléniques, en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium forme l'allénoate **268b** avec un rendement faible de 28% accompagné par un mélange de 3-alcynoate **267** et d'allénoate disubstitué **271** sous la forme d'un mélange 4/6 à hauteur de 66% (Schéma 94).

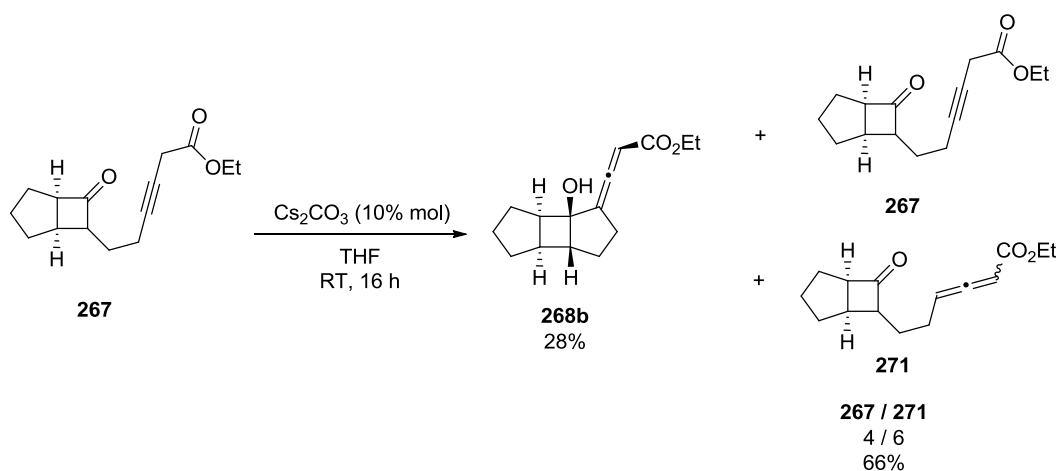


Schéma 94 : Synthèse de l'allénoate **267b**

Les allénoates tricycliques **268b** et **269b** sont toutefois obtenus avec une sélectivité totale au niveau des jonctions de cycles ainsi qu'au niveau de la stéréochimie de l'allénoate.

Comme les allénoates tricycliques **266a / 266b** ont été obtenus directement au départ de l'alcynyl-cétone **263**, nous nous sommes intéressés au développement d'une synthèse monotopie d'allénoates au départ des alcynyl-cétones correspondantes.

3.4 Réaction monotope au départ de l'alcynyl-cétone

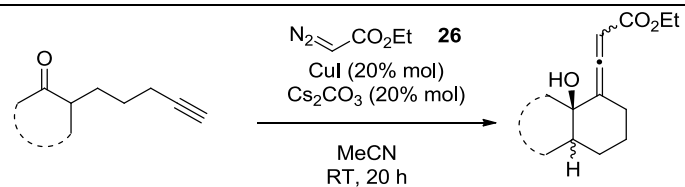
3.4.1 Au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à trois unités méthyléniques

Nous avons placé les alcynyl-cétones à bras espaceur à trois atomes de carbones, en présence de diazoacétate d'éthyle **26**, d'iodure de cuivre et carbonate de césium en quantités catalytiques dans l'acétonitrile. Ainsi, les allénoates bicycliques correspondants **168**, **171**, **240**, **241** et **269** ont été isolés (**Tableau 9**).

Notre première observation est l'apparition de composés épimérisés au niveau de l'allénoate, du à l'utilisation d'acétonitrile comme solvant dans la réaction. Toutefois l'allénoate "*trans-cis*" reste majoritaire. La fonctionnalisation de la triple liaison n'ayant pas lieu dans le tétrahydrofurane, nous avons choisi d'utiliser l'acétonitrile comme solvant pour cette réaction monotope.

Cependant, il est à noter que l'allénoate **168b** est obtenu avec une sélectivité totale tant au niveau de la stéréochimie de la jonction de cycle qu'au niveau de la stéréochimie de l'allénoate (**Tableau 9, entrée 1**).

Les rendements en allénoates bicycliques tendent à diminuer par rapport à la méthodologie en deux étapes (**Tableau 9, entrée 1-4**), exceptés pour les dérivés tricyclique **269a / 269b** (**Tableau 9, entrée 5**) qui sont obtenus avec un rendement de 65% (comparés à 58% sur deux étapes).



Entrée	Alcynyl-cétone	"trans-trans"	"trans-cis"	"cis-trans"	"cis-cis"	Global
1	222	-	-	-	168b 65%	65%
2	184	171a 5%	171b 63%	-	171c 11%	79%
3	223	240a 5%	240b 51%	-	240c 2%	58%
4	224	241a 12%	241b 59%	-	241c 4%	75%
5	264	-	-	269a 21%	269b 44%	65%

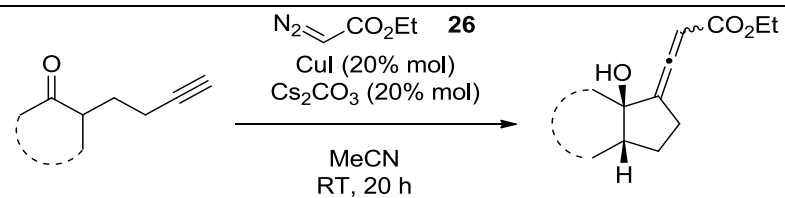
Tableau 9 : Réaction monotope au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à trois unités méthyléniques

3.4.2 Au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à deux unités méthyléniques

De manière similaire, nous avons placé les alcynyl-cétones à bras espaceur à deux atomes de carbones en présence de diazoacétate d'éthyle **26**, d'iodure de cuivre et de carbonate de césium en quantité catalytique, pour obtenir aux allénoates correspondants **173**, **256**, **257** et **268** (**Tableau 10**).

Les allénoates **256b** (**Tableau 10, entrée 1**) et **257b** (**Tableau 10, entrée 4**) ont été obtenus avec une sélectivité totale tant au niveau de la jonction de cycle qu'au niveau de l'allénoate.

Dans la plupart des cas, une augmentation du rendement global (**Tableau 10, entrée 1-3,5**) est observée malgré une épimérisation au niveau de l'allénoate. L'allénoate "*cis-cis*" reste majoritaire. En revanche, le dérivé tricyclique **268a / 268b** est cette fois-ci obtenu avec un excellent rendement de 93% (contre 16% en deux étapes).



Entrée	Alcynyl-cétone		"cis-trans"		"cis-cis"		Global
1		248	-			256b 64%	64%
2		249		173a 22%		173b 73%	95%
4		250	-	-		257b 53%	53%
5		265		268a 32%		268b 61%	93%

Tableau 10 : Réaction monotope au départ d'alcynyl-cétone à bras espaceur à deux unités méthyliques

4 CONCLUSION

Ainsi, nous avons mis au point une synthèse vers l'accès à des allénoates trisubstitués bicycliques en utilisant le carbonate de césium comme catalyseur.

- **Synthèse des céto-3-alcynoates**

Pour synthétiser nos 3-céto-alcynoates, nous avons utilisé une méthodologie en trois étapes au départ de la cétone cyclique correspondante :

- La cétone cyclique est tout d'abord convertie en *N,N*-diméthylhydrazone.
- Cette dernière, après traitement au *n*-BuLi et ajout de dérivé iodo-alcynyl pour conduire aux alcynyl-cétones.
- Ces alcynyl-cétones sont ensuite fonctionnalisés en céto-3-alcynoates grâce à l'emploi de diazoacétate d'éthyle **26** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre avec des excellents rendements dans quasiment tous les cas (**Schéma 95**)

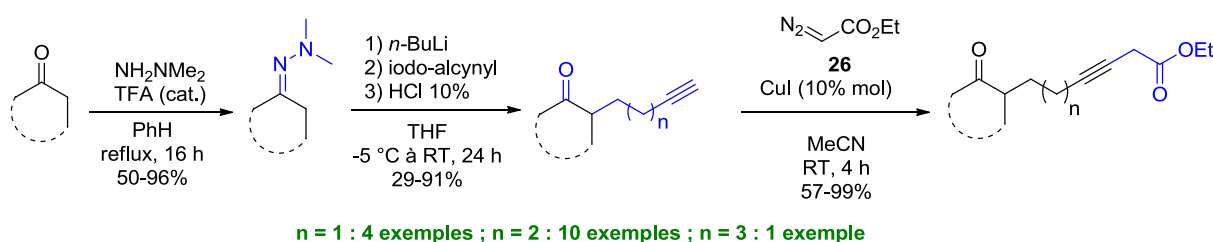


Schéma 95

- **Épimérisation de l'allénoate lors de l'emploi de solvant polaire**

Cette réaction autorise l'emploi de divers solvants. Cependant une épimérisation de l'allénoate est remarquée lors de l'utilisation de solvant polaire alors qu'en présence de solvant apolaire, la sélectivité au niveau de l'allénoate est totale.

- **Variation de la nature de la cétone cyclique avec un bras espaceur à trois unités méthyléniques**

Nous avons montré que cette réaction était compatible avec plusieurs cétones cycliques. Les cétones cycliques dérivant de cétones aromatiques et les dérivés issus de la cyclooctanone sont toutefois mal tolérés (**Schéma 96**).

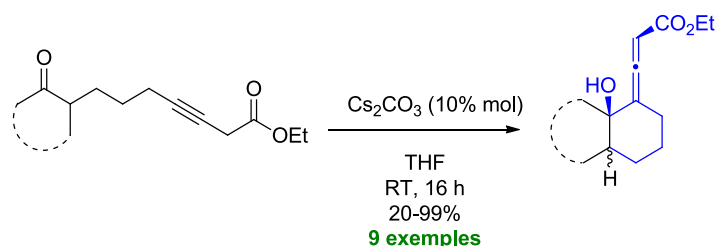


Schéma 96

- **Modification du bras espaceur**

Lorsque le bras espaceur est raccourci à deux unités méthyléniques, les rendements en allénoates bicycliques tendent à diminuer. En revanche, dans ces cas, un seul allénoate avec une sélectivité totale au niveau de la jonction de cycle et au niveau de l'allénoate est observée. Les composés à bras espaceur à quatre unités méthyléniques ne cyclisent pas dans ces conditions et constituent la limite de cette réaction de cyclisation catalysée au carbonate de césium (Schéma 97).

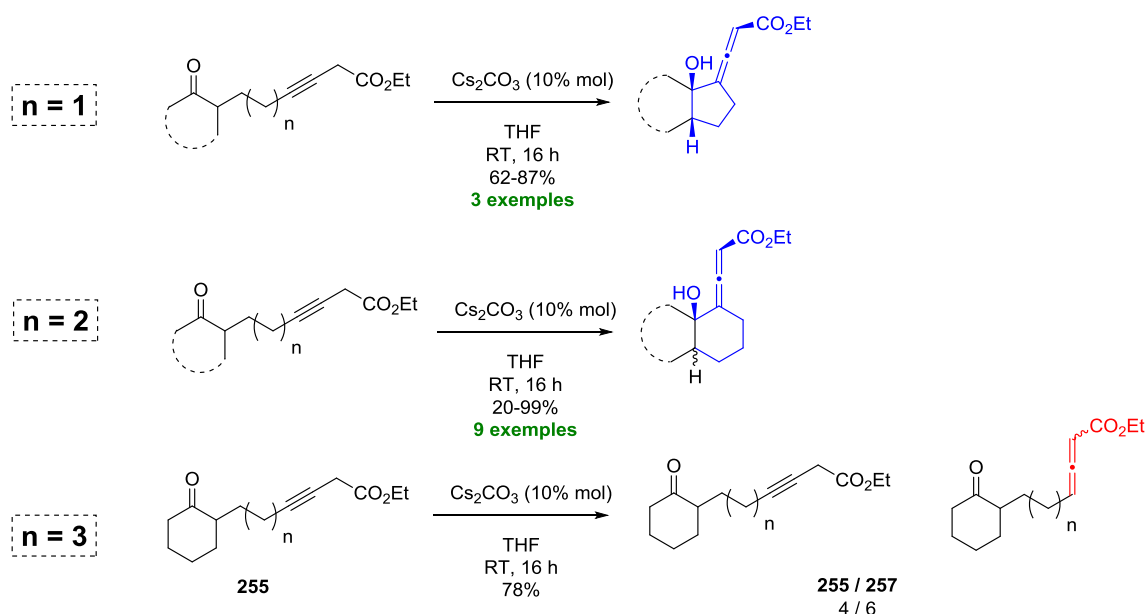


Schéma 97

- **Au départ de la bicyclo[3.2.0]heptanone**

Cette réaction s'applique également à la synthèse de composés tricycliques au départ de dérivés de la bicyclo[3.2.0]heptanone. Les allénoates **269b** (n=2) et **268b** (n=1) sont obtenus avec des rendements de 60% et 28% avec une sélectivité totale tant au niveau des jonctions de cycle qu'au niveau de l'allénoate (Schéma 98).

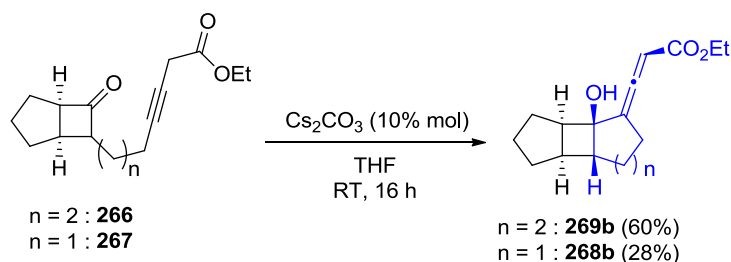


Schéma 98

- Réaction monotope au départ de l'alcyne-cétone correspondant

Cette réaction de cyclisation catalysée au carbonate de césium peut également s'effectuer de façon monotope au départ de l'alcyne-cétone correspondante. On remarque alors la présence d'allénoates épimérisés. Bien que l'allénoate bicyclique épimérise du fait de l'utilisation d'acétonitrile comme solvant de réaction, la sélectivité pour les allénoates **168b**, **256b**, **257b** reste totale (Schéma 99).

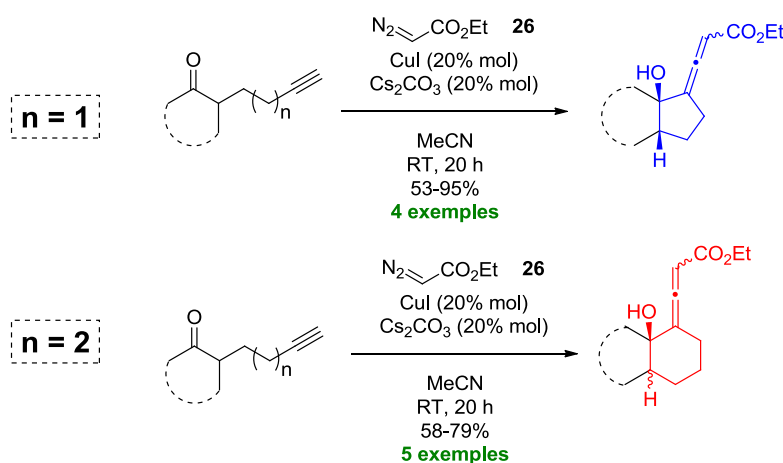


Schéma 99

Les composés à bras espaceur à deux unités méthyleniques sont obtenus avec de meilleurs rendements, notamment l'allénoate tricyclique **268a** / **268b**, formé alors avec un rendement global de 93% (Schéma 100).

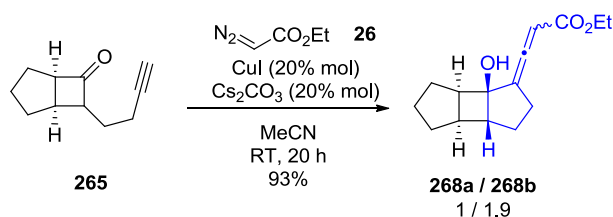


Schéma 100

5 PERSPECTIVES

5.1 Fonctionnalisation de l'allénoate bicyclique

Nous projetons d'étudier la tolérance fonctionnelle de notre réaction en fonctionnalisant soit le bras espaceur (composé **272**), soit la cétone cyclique (composé **274**) par introduction d'hétéroatomes. Dans le premier cas, nous pourrions obtenir des composés tricycliques de type **273** alors que dans le second cas, nous pourrions accéder à des allénoates bicycliques fonctionnalisés de type **275** (Schéma 101).

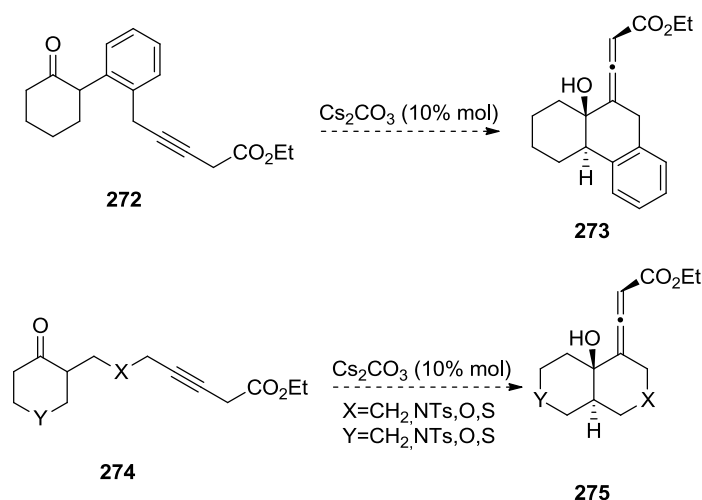


Schéma 101 : Obtention d'hétérocycles fonctionnalisés par un groupement allénoate

5.2 Synthèse de composés bioactif

Au laboratoire, il a été montré que les allénoates bicycliques **276** peuvent être isomérisés en diènes **277** par ajout de triphénylphosphine en présence de phénol avec un rendement de 51% (Schéma 102). Cependant les allénoates bicycliques **276** avaient été obtenus avec de faibles rendements.⁶⁵

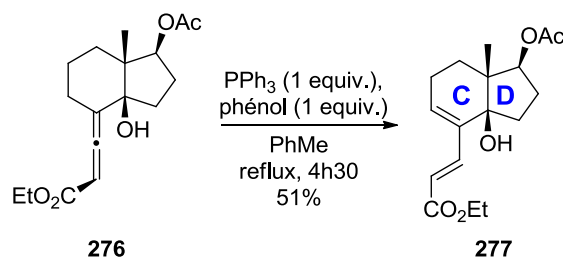


Schéma 102 : Isomérisation d'allénoates en diène (M.P. Ballet)

⁶⁵ M.P. Ballet, Thèse, Université Louis Pasteur, 2009

Nous pourrions ainsi appliquer notre stratégie au composé **278** pour accéder au diène **277** après isomérisation. Une réaction de Diels-Alder pourrait ensuite nous permettre d'accéder à un intermédiaire clé **280** pour la synthèse de stéroïdes (**Schéma 103**).

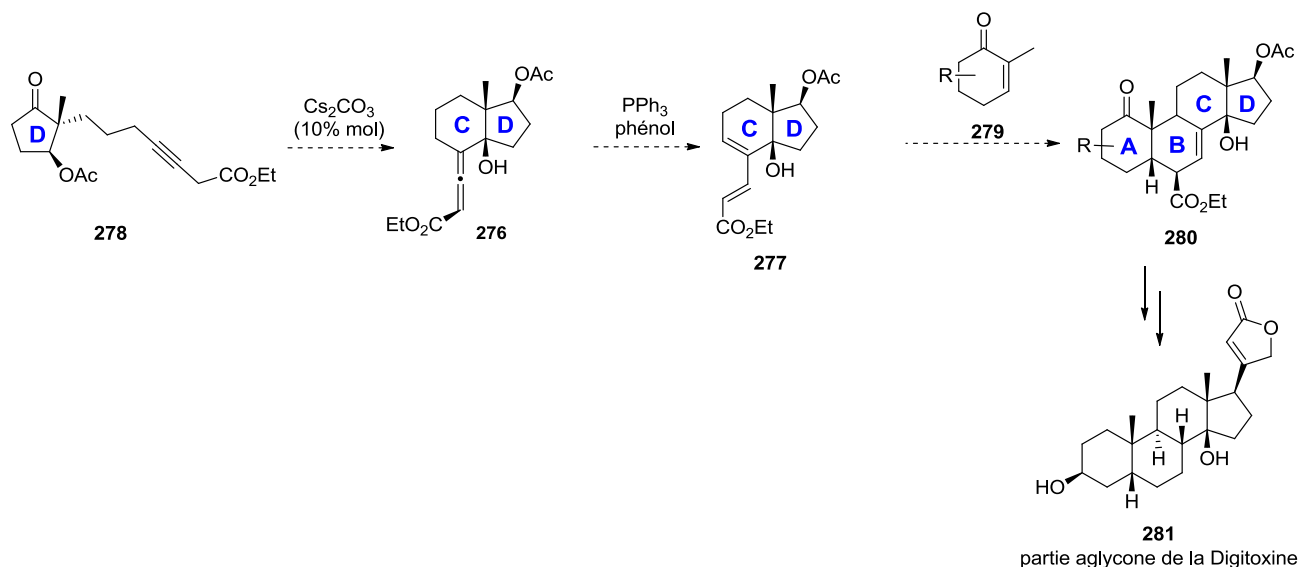


Schéma 103 : Obtention potentielle de stéroïdes

5.3 Réactivité d'allénoate en présence de sels d'or

Enfin, nous pourrions étudier la réactivité des allénoates obtenus, notamment vis-à-vis de complexe d'or (III) qui pourrait conduire à la formation de butenolides spiraniques **283** (**Schéma 104**).

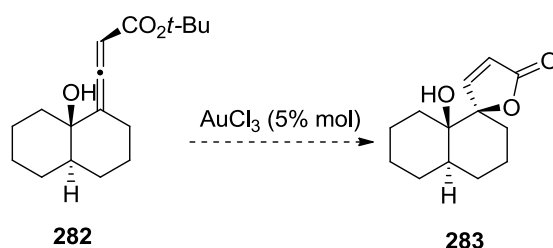


Schéma 104 : Formation de butenolides **283** à partir d'allénoates **282**

Ce type de réactivité a déjà été documenté par S. Shin *et coll.*, qui ont pu synthétiser la furanone **285** au départ de l'allénoate **284** grâce à une catalyse au chlorure d'or (III) (**Schéma 105**).⁶⁶

⁶⁶ J.E. Kang, E.S. Lee, S.I. Park, S. Shin, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7431-7433

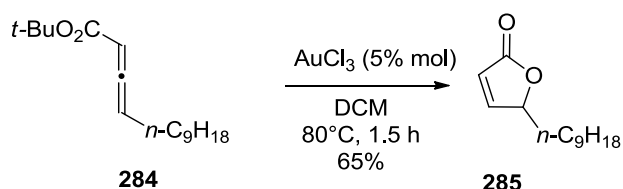


Schéma 105 : Formation de la furanone **285** par emploi de sels d'or

Il est à noter toutefois que cette stratégie devra probablement être effectuée au départ de l'allénoate de *t*-butyle **282** afin de faciliter l'élimination d'isobutène. Le traitement de ces butenolides **283** en milieu basique devraient ensuite conduire aux lactones tricycliques **286** par réaction de *trans*-estérification (Schéma 106).

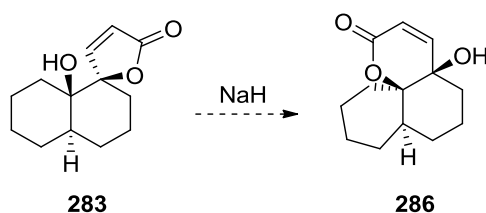


Schéma 106 : Réaction de *trans*-estérification pour conduire aux lactones **286**

5.4 Synthèse d'iodo-butenolides

Un processus d'iodolactonisation devrait permettre d'accéder au iodo-butenolide **287** au départ de l'allénoate de *t*-butyle **282**. L'iodure vinylique **287** ainsi obtenu pourrait être utilisé dans des couplages de Sonogashira, par exemple. (Schéma 107).

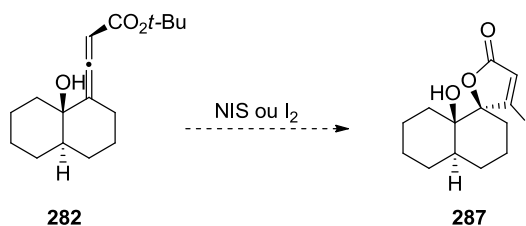


Schéma 107 : Réaction d'iodolactonisation au départ des allénoates **282**

Ce type de réactivité a été déjà décrite par P. De March *et coll.*⁶⁷ Ainsi en traitant l'allénoate **288** par du *N*-bromo-succinimide en milieu aqueux, ils ont pu isoler la furanone bromée **289** correspondante (Schéma 108).

⁶⁷ J. Font, A. Gracia, P. De March, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5517-5520

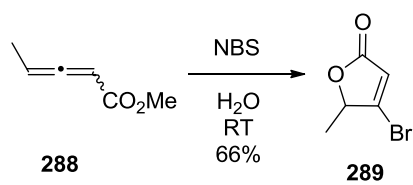


Schéma 108 : Synthèse de la bromo-furanone **289** par réaction de bromo-lactonisation

Utilisation de céto-3-alcynoates pour la synthèse totale d'hormones végétales

CHAPITRE II : UTILISATION DE CÉTO-3-ALCYNOATES POUR LA SYNTHÈSE TOTALE D'HORMONES VÉGÉTALES

1 INTRODUCTION

La synthèse de céto-3-alcynoates développées dans le chapitre précédent a été également utilisée pour la synthèse de phytohormones végétales et plus particulièrement des dérivés oxydés de l'acide jasmonique.

Ce projet a été réalisé en partenariat avec les Drs Thierry Heitz, F. Pinot, E. Widemann, R. Lugan et Y. Aubert de l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (UPR 2357 de l'Université de Strasbourg), dans le cadre d'une ANR Jasmon'ox 2012-2016 et d'une IDEX 2014-2015 (Université de Strasbourg).

Les régulations hormonales sont cruciales pour le développement des plantes et leur adaptation aux changements des conditions environnementales. L'acide jasmonique (JA) est l'une de ces hormones, jouant des rôles importants à la fois dans la reproduction et le développement des plantes ainsi que dans le déploiement des réponses de défense suite à des infections microbiennes ou des insectes herbivores. Si la voie de biosynthèse de l'acide jasmonique est bien connue aujourd'hui, le catabolisme des jasmonates souffre encore de lacunes. Beaucoup d'enzymes intervenant dans le processus de métabolisation des jasmonates sont encore inconnues.

Ainsi, nos partenaires biologistes étudient l'inactivation de la voie des jasmonates. Le 12-COOH-JA et le 12-COOH-JA-Ile sont des composés décrits récemment dans ce processus et leurs synthèses énantiopures n'ont pas été effectuées à l'heure actuelle.⁶⁸

Notre travail a consisté à mettre au point une nouvelle voie d'accès aux 12-COOH-JA et au 12-COOH-JA-Ile afin que les biologistes puissent :

- Identifier les composés présents dans les extraits de plantes par comparaison aux profils chromatographiques des étalons internes.

⁶⁸ G. Glauser, E. Grata, L. Dubugnon, S. Rudaz, E.E. Farmer, J.L. Wolfender, *J. Biol. Chem.*, **2008**, 283, 16400-16407

- Quantifier les métabolites obtenus grâce à l'établissement d'une courbe de calibration avec l'étalon interne. La quantification des métabolites servira également à démontrer l'influence d'une enzyme donnée sur le composé.
- Incuber les composés synthétisés avec une enzyme que l'on cherche à étudier pour analyser les métabolites oxydés obtenus.

La première partie de ce chapitre est consacrée au contexte biologique de la voie des jasmonates puis les différentes stratégies d'obtention du JA-Ile, du 12-OH-JA, du 12-OH-JA-Ile et du 12-COOH-JA-Ile sont présentées. Les synthèses réalisées sont ensuite exposées suivies des résultats biologiques qui découlent de l'utilisation des composés synthétisés.

1.1 Nomenclature des jasmonates

Afin de faciliter la compréhension de ce chapitre, nous avons représenté les jasmonates par divers descripteurs, présentés **Figure 6** :

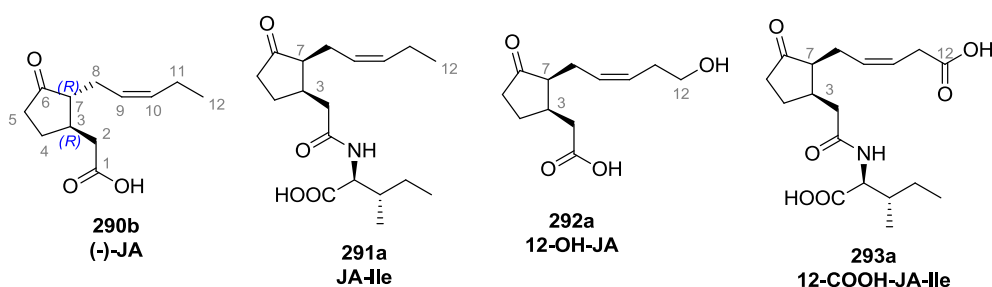


Figure 6 : Nomenclature des jasmonates utilisée dans ce chapitre

- Le terme **JA** se réfère à l'acide jasmonique.
- L'acide jasmonique couplé à une molécule de L-isoleucine sera noté **JA-Ile**.
- Une hydroxylation en position 12 sera notée **12-OH-JA**.
- Le composé possédant une fonction hydroxyle en position 12 et conjugué à l'isoleucine sera noté **12-OH-JA-Ile**.
- Le composé possédant une fonction carboxylique en position 12 et conjugué à l'isoleucine sera noté **12-COOH-JA-Ile**.
- Le JA **290** possède deux centres asymétriques en position 3 et 7. Le composé naturel, le (+)-*epi*-JA est l'isomère *cis* (3*R*, 7*S*) **290a**. Les isomères *trans* (3*R*,7*R*) **290b** et (3*S*,7*S*) **290c** sont appelés respectivement (-)-JA et (+)-JA.
- **Pour la clarté de la présentation, un seul énantiomère sera représenté, même s'il s'agit d'un mélange racémique.**

1.2 Description du système hormonal végétal

Les organismes végétaux, ainsi que les animaux, possèdent un système hormonal permettant de réguler le développement (croissance des tiges, floraison, ...) ou l'adaptation à leur environnement notamment en cas de stress biotique (agression par un être vivant) ou abiotique (conditions défavorables dues à l'environnement).

Les hormones sont habituellement des composés organiques de petit poids moléculaire qui permettent d'induire une réponse cellulaire par l'activation ou la répression de la transcription de gènes cibles.⁶⁹ Cela permet l'orientation vers la lumière (phototropie), la croissance, la germination de graines, régulation de l'arsenal de défense des plantes. Depuis ces dix dernières années, ces hormones sont très étudiées pour leur intérêt fondamental mais également phytosanitaire, et peuvent désormais être classifiées en sept catégories (**Figure 7**).

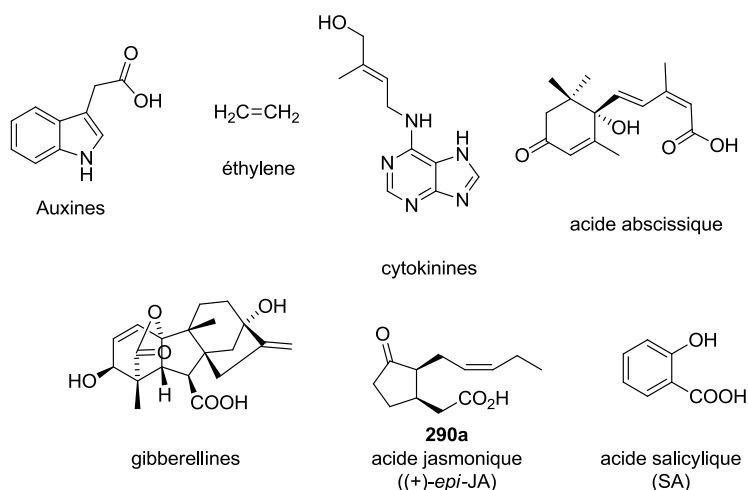


Figure 7 : Chefs de files des hormones végétales

- Les auxines sont une famille de composés, dont le chef de file est l'acide 3-indolacétique, qui agit notamment sur la division cellulaire, la floraison et la croissance.
- L'éthylène est une molécule simple à deux atomes de carbones. Elle est impliquée dans la floraison, la maturation des fruits, la défense, la chute des feuilles et la courbure des feuilles (épinastie).
- Les cytokinines possèdent un noyau purine et jouent le rôle de facteur de croissance.
- L'acide abscissique, hormone sesquiterpénoïde, inhibe le processus de germination des graines et des bourgeons et active l'abscision (chute) des feuilles.

⁶⁹ A. Santner, L.I.A. Calderon-Villalobos, M. Estelle, *Nat. Chem. Biol.*, **2009**, 5, 301-307

- Les gibbérellines, molécules diterpéniques, agissent sur la croissance.
- Les oxylipines (phytoprostanés et jasmonates) sont des dérivés d'acides gras et sont impliqués dans la défense contre les herbivores, particulièrement les insectes, et les attaques microbiennes (attaques nécrotrophes).
- Les salicylates permettent une défense contre les parasites (attaques biotrophes).

Le contrôle hormonal est d'une importance cruciale pour le développement de la plante et son adaptation aux changements environnementaux. La génétique moléculaire, associée à la biochimie et aux approches métaboliques, ont révélé les acteurs majeurs des voies de biosynthèse, de transport, de perception et de signalisation de la plupart des hormones végétales. Cette partie développera plus en détail l'aspect biologique des jasmonates, jouant un rôle primordial dans la reproduction et l'adaptation constante au stress environnemental, ainsi que la réponse de défense aux pathogènes nécrotrophes.

1.3 Rôles biologiques des jasmonates

L'acide jasmonique **290a** est une pro-phytohormone avec de multiples rôles (défense, métabolisme, communication, croissance, symbiose et reproduction). Nous détaillerons succinctement les différents rôles des jasmonates.

1.3.1 Défense

Les plantes possèdent des protéines sentinelles qui agissent comme des récepteurs et reconnaître des motifs protéiques de certains pathogènes (*Pathogen-Associated Related Proteins*, PAMPs ou éliciteurs) et activer différentes voies de défense contre les insectes, les virus ou les bactéries. Ces signalisations hormonales et moyens de défense sont très différents de ceux existant chez les animaux, bien que des éléments communs peuvent exister.^{70,71}

Ces défenses incluent par exemple un épaississement de la paroi cellulaire, la synthèse d'antibiotiques naturels (phytoalexines) et la synthèse de nombreuses protéines de défense (*Pathogenesis Related proteins* ou PR). Les protéines PR sont des protéines de défense directe portant diverses activités biologiques, comme par exemple l'expression de chitinase (enzyme attaquant la chitine, constituant de la carapace de certains insectes), d'inhibiteurs de protéases (diminuant le pouvoir nutritif de la plante pour l'herbivore), de peroxydases, etc.⁷⁰ Il existe plusieurs familles de protéines PR, ayant différentes actions. La voie des salicylates (SA),

⁷⁰ L.C. Van Loon, E.A. Van Strien, *Physiol. Mol. Plant.*, **1999**, 55, 85-97

⁷¹ J.D.G. Jones, J.L. Dangl, *Nature*, **2009**, 444, 323-329

activée en réponse aux attaques par des pathogènes biotrophes, contrôle la synthèse de protéines PR acides tandis que la voie des jasmonates induit la synthèse de protéines PR basiques.

Des études ont montré que l'éthylène et l'acide jasmonique **290a** agissent en synergie pour augmenter la production de protéines immunes pour résister aux insectes herbivores et aux pathogènes microbiens nécrotrophe.^{72,73}

1.3.2 Métabolisme

Le rôle des jasmonates dans le métabolisme a été très étudié. Les jasmonates, comme hormones de stress, peuvent induire la synthèse de métabolites secondaires chez la plante. Par exemple, plusieurs auteurs reportent que l'acide jasmonique induit la synthèse d'enzymes menant à l'accumulation d'alcaloïdes indoliques (par exemple ajmaline, serpentine, vinblastine).^{74,75} Les terpenoïdes, dont le taxol, sont également régulés par les jasmonates.⁷⁶ Ces alcaloïdes permettent aux végétaux de se défendre contre les herbivores, les insectes et les autres prédateurs par leur forte toxicité.

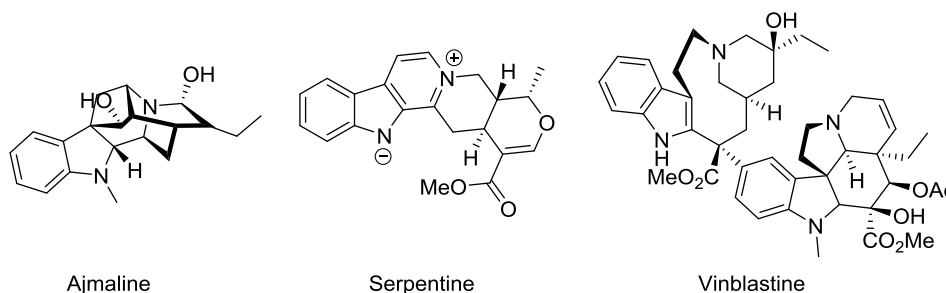


Figure 8 : Divers alcaloïdes sous le contrôle des jasmonates

1.3.3 Photosynthèse

Les jasmonates peuvent également diminuer l'activité photosynthétique en réprimant les gènes codant pour les protéines de la machinerie photosynthétique et en activant l'expression de chlorophyllases. Ceci permet à la plante de s'adapter en présence d'un excès de lumière ou de carbohydrates.⁷⁷ Les jasmonates ont une activité générale d'inhibition de la croissance, en

⁷² S.R. Uppalapati, P. Ayoubi, H. Weng, D.A. Palmer, R.E. Mitchell, W. Jones, C.L. Bender; *Plant J.*, **2005**, *42*, 201-217

⁷³ Y. Xu, P.F.L. Chang, D. Liu, M.L. Narasimhan, K.G. Raghothama, P.M. Hasegawa, R.A. Bressan, *Plant Cell*, **1994**, *6*, 1077-1085

⁷⁴ P. Gantet, N. Imbault, M. Thiersault, P. Doireau, *Plant Cell Physiol.*, **1998**, *39*, 220-225

⁷⁵ J. Memelink, R. Verpoorte, J.W. Kijne, *Trends Plant. Sci.*, **2001**, *6*, 212-219

⁷⁶ R.E.B. Ketchum, D.M. Gibson, R.B. Croteau, M.L. Shuler, *Biotechnol. Bioeng.*, **1999**, *62*, 97-105

⁷⁷ T. Kariola, G. Brader, J. Li, E.T. Palva, *Plant Cell*, **2005**, *17*, 282-294

interaction avec les gibbérellines, permettant de rediriger les ressources vers les réactions de défenses.

Pseudomonas syringae, une bactérie à Gram négatif, est une bactérie opportuniste des végétaux. Elle sécrète une toxine, la coronatine, qui active le récepteur des jasmonates et les défenses associées. Ceci est un leurre puisque les défenses JA-dépendantes sont inefficaces contre la bactérie et sont induites au détriment des réponses SA-dépendantes, efficaces contre le pathogène.^{78,79}

1.3.4 Communication

Avant les années 1990, seul l'éthylène était connu pour être une hormone de communication gazeuse inter-plante. Depuis lors, plusieurs auteurs ont démontré que les jasmonates sont également impliqués dans le phénomène de communication, du moins dans des conditions de laboratoire.^{80,81}

La plante blessée synthétise de l'acide jasmonique **290a**. Une fraction est alors estérifiée par l'enzyme JMT, formant le jasmonate de méthyle (MeJA). Ce composé, relativement volatil, diffuse à travers les feuilles et agit sur les plants voisins. Il est alors hydrolysé en acide jasmonique **290a**, ce qui induit la synthèse d'inhibiteur de protéases et diminue le pouvoir nutritif des plantes voisines. Cette propriété est conservée dans le règne végétal : *Solanacea* peut induire la synthèse d'inhibiteurs de protéase chez *Fabaceae*.⁸⁰

1.3.5 Croissance des racines

Plusieurs équipes ont démontré que la croissance des racines diminue en présence d'acide jasmonique **290a**. De plus les mutants *jar1*, qui ne possèdent pas l'enzyme permettant la conjugaison de l'acide jasmonique **290a** à l'isoleucine, sont résistants à l'inhibition de la croissance des racines lors de l'application d'acide jasmonique.^{82,83}

1.3.6 Floraison

Enfin, les jasmonates sont impliqués dans le développement des organes floraux. Les mutants *opr3*, ou *coil*, chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana* présentent un retard dans le

⁷⁸ K.R. Munkvold, A.B. Russel, B.H. Kvito, A. Collmer, *MPMI*, **2009**, 22, 1341-1355

⁷⁹ T. Tsuchiya, H. Ohta, K. Okawa, A. Iwamatsu, H. Shimada, T. Masuda, K. Takamya, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 85-97

⁸⁰ E.E. Farmer, C.A. Ryan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1990**, 87, 7713-7716

⁸¹ R. Karban, I.T. Baldwin, K.J. Baxter, G. Lane, G.W. Felton, *Oecologia*, **2000**, 125, 66-71

⁸² C. Wasternack, *Ann. Bot. London*, **2007**, 100, 681-697

⁸³ P.E. Staswick, W. Su, S.H. Howell, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1992**, 89, 6837-6840

développement floral et particulièrement dans la déhiscence (ouverture spontanée) des anthères, menant à la stérilité des plants.

Ce phénomène est dû au manque de stimulation des facteurs de transcription MYB21 et MYB24, sous le contrôle direct des jasmonates.⁸⁴ De plus, la forte expression de l'enzyme AOC dans l'ovaire reflète la forte implication des oxylipines dans le développement de l'embryon. Par conséquent, les organes reproducteurs végétaux mâles (anthères) et femelles (pistil) ainsi que le développement de l'embryon sont directement sous le contrôle des jasmonates.⁸²

1.4 Biosynthèse des jasmonates

Le précurseur de la voie des jasmonates est l'acide α -linoléique (C18:3 ω 3), un acide gras majeur des lipides membranes cellulaires. Celui-ci peut former de nombreux composés suivant la voie de biosynthèse empruntée. La voie d'oxydation non-enzymatique, mettant en jeu des mécanismes radicalaires, conduit aux phytoprostanés⁸⁵ tandis que la formation des jasmonates implique la voie enzymatique de la lipoxygénase (LOX), résumée **Figure 9**.^{85, 86}

L'acide α -linoléique est libéré des membranes cellulaires par l'action d'une phospholipase (DAD1 ou DGL actives dans les fleurs et les feuilles, respectivement^{87,88}). L'acide α -linoléique est alors reconnu par la lipoxygénase, une enzyme à hème, permettant l'hydroperoxydation.⁸⁹

L'Allene Oxide Synthase (AOS), une enzyme de la famille des cytochromes P450, catalyse de façon stéréospécifique la formation de l'époxyde. Ce dernier, instable, cyclise sous l'action de l'Allene Oxide Cyclase (AOC) formant l'acide 12-oxo-phytodienoïque (OPDA) de structure similaire aux prostaglandines, des régulateurs de la réponse inflammatoire chez les animaux.^{90,91}

⁸⁴ J. Mandoakar, B. Thines, B. Shin., B.M. Lange, G. Choi, Y.J. Koo, *Plant J.*, **2006**, *46*, 984-1008

⁸⁵ U. Jahn, J.M. Galano, T. Durand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5894-5955

⁸⁶ C. Wasternack, E. Kombrink, *ACS Chem. Biol.*, **2010**, *5*, 63-77

⁸⁷ I. Ishiguro, A. Kawai-Oda, J. Ueda, I. Nishida, K. Okada, *Plant Cell*. **2001**, *13*, 2191-2209

⁸⁸ Y. Hyun, S. Choi, H.J. Hwang, J. Yu, Q.J. Nam, J. Ko, J.Y. Park, Y.S. Seo, E.Y. Kim, S.B. Ryu, W.T. Kim, Y.H. Lee, H. Kang, I. Lee, *Dev. Cell.*, **2008**, *14*, 183-192

⁸⁹ R.A. Creelman, M. Mulpuri, *The Arabidopsis Book*, **2002**, 1-24

⁹⁰ C. Li, A.C. Schilmiller, G. Liu, G.I. Lee, S. Jayanti, C. Sageman, J. Vrebalov, J.J. Giovannoni, K.Yagi, Y. Kobayashi, G.A. Howe, *Plant Cell*, **2005**, *17*, 971-986

⁹¹ A. Schaller, A. Stintzi, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1532-1538

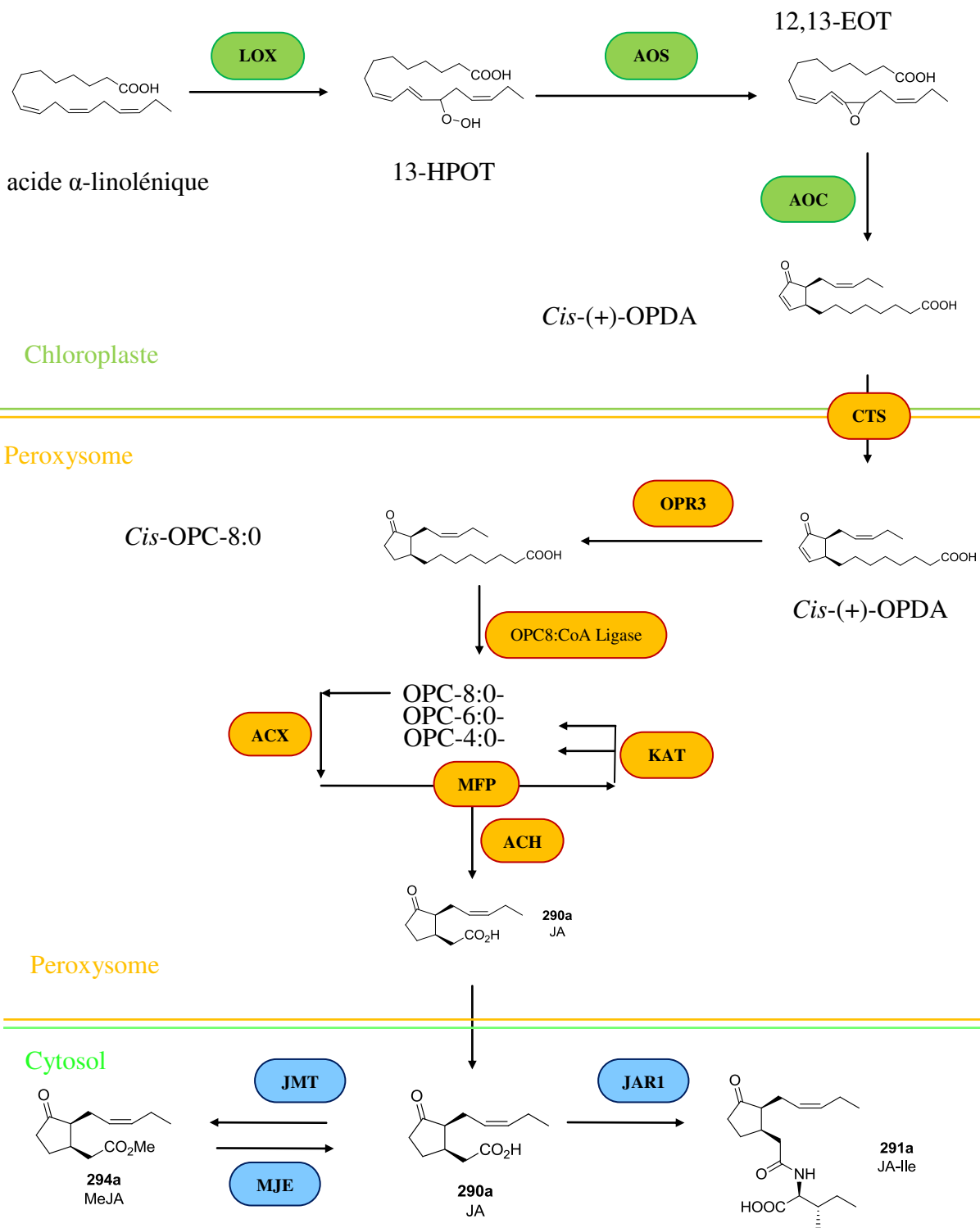


Figure 9 : Biosynthèse des jasmonates

Il existe encore aujourd'hui peu d'informations quant au mécanisme de transport de l'OPDA hors du chloroplaste mais il est connu qu'il est ensuite transféré dans les peroxysomes par le transporteur Comatose (CTS), un transporteur actif de la famille des ABC (ATP Binding

Cassette)⁹². Une réduction catalysée par une enzyme spécifique, la 12-oxo-phytodienoate reductase (OPR3), une enzyme à flavine permet une hydrogénation de la double liaison.^{90,91}

La chaîne latérale est ensuite réduite par β -oxydation par action de trois enzymes : l'Acyl-CoA Oxidase (ACX), la Multifunctional Protein (MFP), complexe comprenant l'enoyl-CoA hydratase et la β -hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase, et la 3-Ketoacyl-Transferase (KAT). Après perte de six atomes de carbone, une acylthioesterase (ACH) libère l'acide jasmonique **290a** qui est alors transporté vers le cytoplasme.^{90,91}

Dans le cytoplasme, l'acide jasmonique **290a** peut être estérifié par la JMT (S-adenosyl-L-méthionine jasmonic acid methyl transferase) pour conduire au jasmonate de méthyle **294a**, hormone volatile de communication. Ce dernier peut être hydrolysé sous l'action de la MJE (methyl jasmonate esterase). D'autre part, l'acide jasmonique **290a** peut également être couplé avec une molécule de L-isoleucine grâce à l'enzyme JAR1 (jasmonate resistant 1) pour former le JA-Ile **291a** considéré comme l'hormone active reconnue par le récepteur COI1.^{86,93}

1.5 Voie de signalisation

Les gènes régulés par les hormones végétales ont des séquences promotrices permettant la liaison de facteurs de transcription ou de répresseurs. La voie de signalisation des jasmonates est représentée **Figure 10** sur laquelle est représentée une G-box (séquence CACGTG) ciblée par une famille de répresseurs appelées JAZ.⁹⁴

En absence de JA-Ile **291a**, les facteurs de transcriptions comme MYC2 sont maintenus inactifs. Durant le développement de la plante ou en présence d'un stress, la synthèse de l'OPDA est stimulée. Il en résulte alors une augmentation du taux de JA-Ile **291a**. Cette dernière va promouvoir l'assemblage du co-récepteur COI1-JAZ (**Figure 10, ①**). Ce complexe va alors se lier à la protéine adaptatrice SCF formant le complexe SCF^{COI1} (**Figure 10, ②**). La protéine adaptatrice SCF est une ubiquitine ligase, qui permet de catalyser les processus d'ubiquitination. Après recrutement du répresseur JAZ, le processus d'ubiquitination (**Figure 10, ③**) permet une reconnaissance de JAZ par le protéasome menant

⁹² I.F. Acosta, E.E. Farmer, *Jasmonates. The Arabidopsis book*, **2010**, 1-13

⁹³ S. Fonseca, A. Chini, M. Hamberg, B. Adie, A. Porzel, R. Krammel, O. Miersch, C. Wasternack, R. Solano, *Nat. Chem. Biol.*, **2009**, 5, 344-350

⁹⁴ L. Katsir, H.S. Chung, A.J.K. Koo, G.A. Howe, *Curr. Opin. Plant. Biol.*, **2008**, 11, 428-435

à la dégradation du répresseur (**Figure 10, ④**). Cela permet alors la transcription des gènes et la libération du récepteur soluble COI1 (**Figure 10, ⑤**).^{95, 96}

Ce type de voie de signalisation est souvent impliqué dans la signalisation hormonale végétale pour dé-réprimer les gènes cibles. SCF permet la liaison à diverses protéines adaptatrices (TIR1 pour les auxines, COI1 pour les jasmonates et SLY1 pour les gibbérellines), suivie d'un clivage protéolytique de répresseurs (AuxIAA pour les auxines, JAZ pour les jasmonates, DELLA pour les gibbérellines).⁹⁷

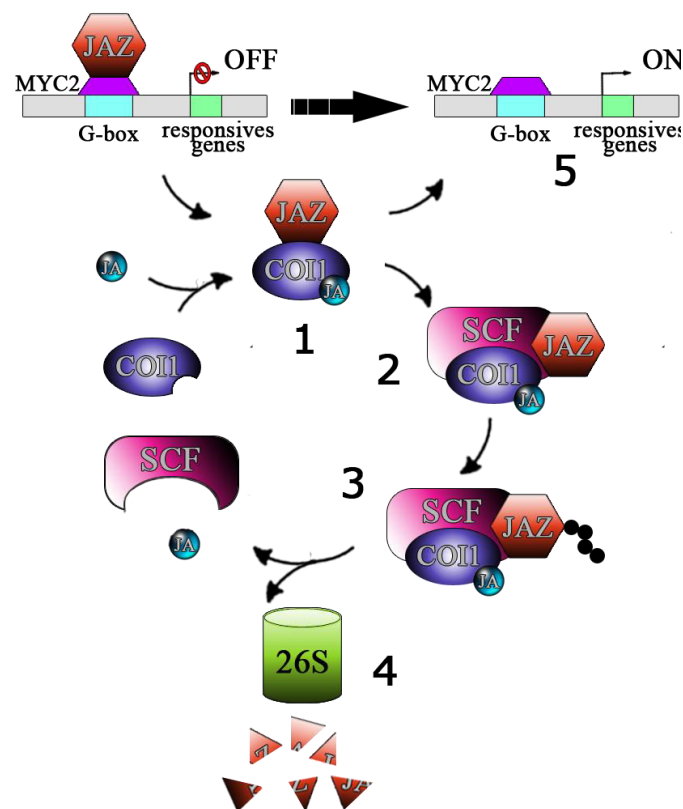


Figure 10 : Voie de signalisation des jasmonates

La coronatine est un facteur de virulence et une toxine produite par *Pseudomonas syringae*, une bactérie phytopathogène. De structure très proche au JA-Ile **291a**, elle agit comme agoniste du co-récepteur COI1-JAZ, orientant la plante vers l'induction d'une défense contre les pathogènes nécrotrophes ou des insectes herbivores et affaiblissant celle dirigées contre les

⁹⁵ E.E. Farmer, *Nature*, **2007**, 448, 659-660

⁹⁶ A.J. Demianski, K.M. Chung, B.N. Kundel, *Mol. Plant Path.*, **2011**, 1-10

⁹⁷ A. Santner, M. Estelle, *Nature*, **2009**, 459, 1071-1078

pathogènes biotrophes (contrôlée par les salicylates), ce qui permet à la bactérie de déjouer la réponse immunitaire et promouvoir sa multiplication.⁹⁸

1.6 Mécanisme d'oxydation des cytochromes

Nos partenaires biologistes se sont intéressés à des mécanismes d'inactivation par oxydation du JA-Ile **291a** qui pourraient correspondre à une inactivation hormonale, réalisée par des cytochromes P450.

Les cytochromes P450 sont une famille d'enzymes très diversifiées chez les plantes notamment dans le métabolisme secondaire, dans la synthèse de polymère (lignine, cutine, subérine) ainsi que dans le métabolisme hormonal.⁹⁹

Les cytochromes P450 sont des enzymes à hème prosthétique ferrique (**Figure 11**), connus pour effectuer des réactions d'oxydations (oxygénases) grâce au dioxygène. Ces enzymes sont tant impliquées dans le catabolisme que dans l'anabolisme et sont conservées dans tous les règnes de vie (bactérienne, fongiques, animales, végétales).¹⁰⁰

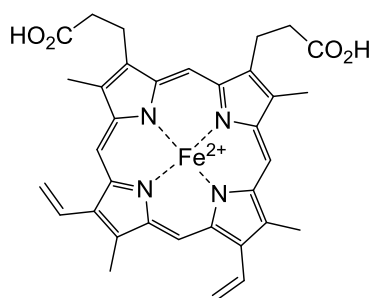
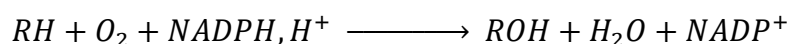


Figure 11 : Structure de l'hème ferrique

Les cytochromes P450 catalysent les réactions d'oxydations qui peuvent être simplifiées sous la forme suivante :



L'hème est lié de façon covalente à la protéine par un résidu cystéine. Le rôle de la protéine est d'une part de stabiliser le complexe hème mais également de fournir une reconnaissance spécifique du substrat, ce qui explique la grande variété de cytochromes existants. Pour

⁹⁸ T. Niki, I. Mitsuhashi, S. Seo, N. Ohtsubo, Y. Ohashi, *Plant Cell Physiol.*, **1998**, 39, 500-507

⁹⁹ M. Mizutani, D. Ohta, *Annu. Rev. Plant. Biol.*, **2010**, 61, 291-315

¹⁰⁰ I. Schilting, J. Beredzen, K. Chu, A.M. Stock, S.A. Maves, D.E. Benson, R.M. Sweet, D. Ringe, G.A. Petsko, S.G. Sligar, *Science*, **2000**, 287, 1615-1622

assurer leurs fonctionnement, ils ont besoin d'un cofacteur, le NADH (ou NADPH) qui permet la réduction de la molécule de dioxygène.¹⁰⁰

Le mécanisme d'oxydation se passe en plusieurs étapes, faisant intervenir le couple redox fer (III) et fer (IV). La première étape de ce processus oxydatif consiste à la reconnaissance du substrat par la protéine, à proximité du site hème. Cela induit un changement de conformation du site actif avec départ d'une molécule d'eau, ayant pour conséquence de faire passer le fer (III) de bas spin à un fer (III) à haut spin. Cela permettant la réduction de l'ion fer (III) par le NADH (**Schéma 109**).¹⁰⁰

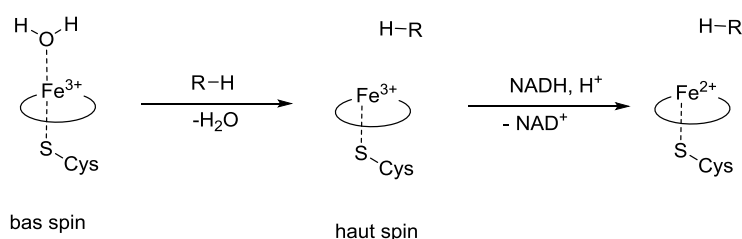


Schéma 109 : Fixation du substrat et réduction

L'oxygène peut alors se fixer sur le complexe ferreux, formant après un réarrangement du complexe l'espèce *peroxy*-P450-ferrique. Après protonation du peroxyde par un résidu de la chaîne latérale ou par l'eau de la cellule, la liaison oxygène-oxygène se rompt, libérant de l'eau et générant l'espèce *oxo*-ferrate radicalaire. Le radical est stabilisé par le système hème, cependant cet intermédiaire est extrêmement réactif (**Schéma 110**).¹⁰⁰

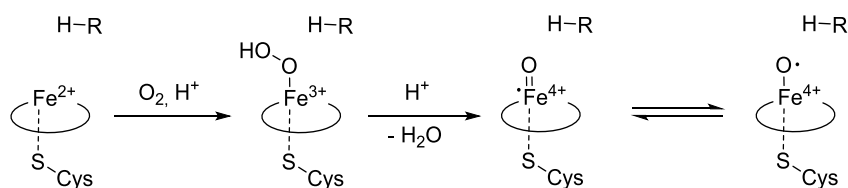


Schéma 110 : Fixation de l'oxygène et formation de l'*oxo*-ferrate

Enfin, le radical *oxo*-ferrate, par abstraction d'hydrogène permet de créer un radical libre sur la molécule organique. Ce dernier réagit alors avec le groupement hydroperoxyde pour former un groupement alcool. L'électron isolé est transféré sur l'ion ferrate, régénérant le complexe hémique initial de fer (III) (**Schéma 111**).¹⁰⁰

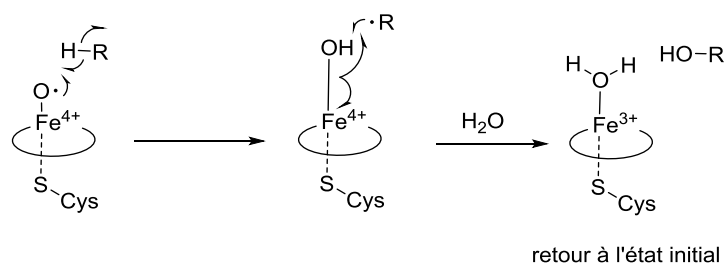


Schéma 111 : Oxydation radicalaire et retour à l'état initial.

L'oxydation d'une molécule organique par une molécule de dioxygène en présence du cofacteur NADPH, H⁺ permet la libération d'une molécule oxydée, d'eau et du cofacteur oxydé NADP⁺.

1.7 Catabolisme des jasmonates

De nombreux jasmonates ont été identifiés dans les plantes et leurs formations impliquent des oxydases, des réductases et des enzymes de conjugaison (**Figure 12**) dont beaucoup sont encore inconnues.

Le dérivé résultant de la transformation de la cyclopentanone en cyclopentanol est appelé acide cucurbitique. Le jasmonate de méthyle **294a** est issu de l'estérification de l'acide jasmonique **290a** sous l'action de la JMT. La jasmone est issue de l'acide jasmonique **290a** après décarboxylation et réarrangement de la double liaison. Le rôle de l'acide cucurbitique n'est pas encore établi alors que le jasmonate de méthyle **294a** peut être considéré comme une hormone de communication. La jasmone est un produit terminal, éliminé par la voie aérienne grâce à sa volatilité.¹⁰¹

¹⁰¹ F. Schaller, A. Schaller, A. Stintzi, *J. Plant. Growth Regul.*, **2005**, 23, 179-199

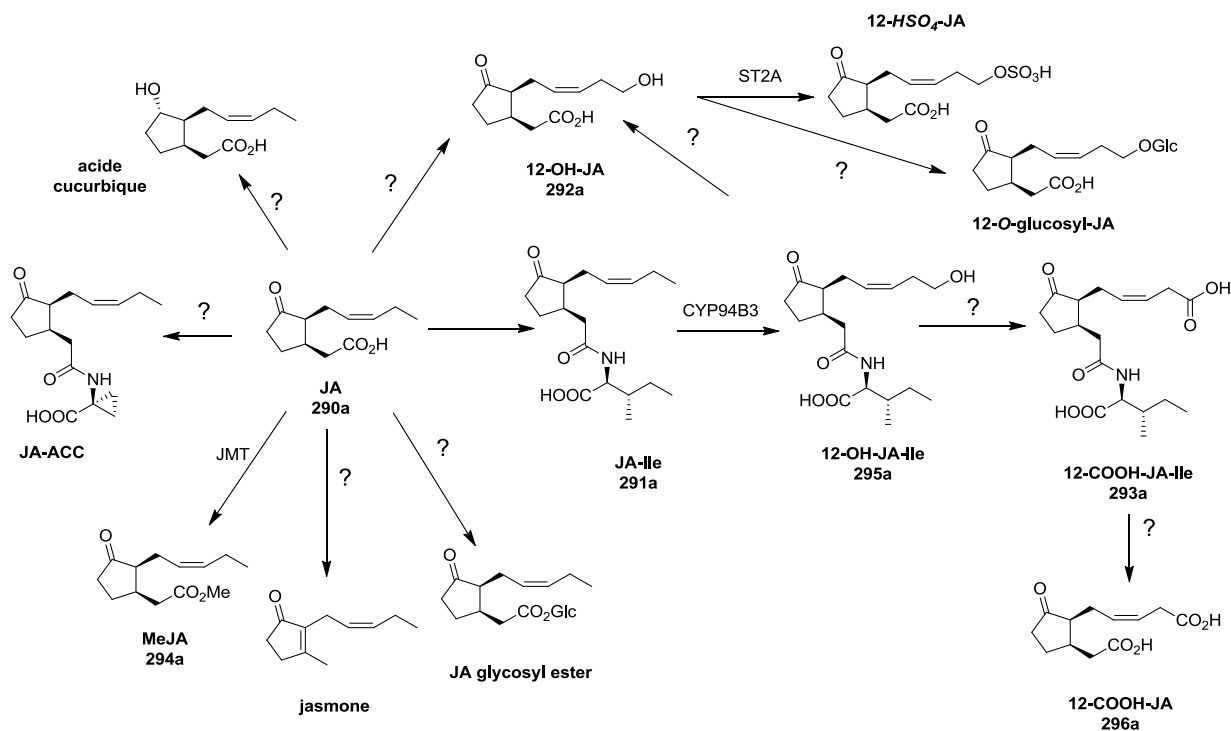


Figure 12 : Catabolisme de l'acide jasmonique

Le 12-OH-JA **292a**, comme l'acide jasmonique **290a**, ne montre pas d'affinité quant au complexe soluble SCF^{COI}. Le 12-OH-JA **292a** est probablement formé à partir du 12-OH-JA-Ile **295a** après hydrolyse, est un intermédiaire clé dans le processus aboutissant la formation de produits plus polaires. Par exemple après couplage avec un dérivé glucosidique ou un sulfate.⁸⁶ De tels composés peuvent alors être stockés dans les vacuoles.¹⁰²

Les produits glycosylés ou résultant de couplage avec divers aminoacides sont également impliqués dans l'homéostasie des jasmonates. Parmi ceux-ci, le JA-Ile **291a** est le constituant majeur. Cependant chez le mutant *jar1*, qui ne peut coupler l'acide jasmonique **290a** avec une molécule de L-Isoleucine, on remarque l'apparition de divers produits de couplage comme : JA-Phe, JA-Leu, JA-Val ou JA-ACC (acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique, précurseur de l'éthylène).¹⁰³ Ceci peut indiquer la présence d'enzymes additionnelles, permettant l'apparition de ces produits de couplage. Cependant les étapes de ces procédés cataboliques restent incertaines et les enzymes de couplages, inconnues.

Un modèle intéressant, développé en 2004 par l'équipe de P.E. Staswick est l'inhibition de la voie des jasmonates et de l'éthylène par couplage de l'acide jasmonique **290a** et de l'ACC. Le

¹⁰² A.J.K. Koo, G.A. Howe, *Front. Plant Sci.*, **2012**, 3, 1-7

¹⁰³ P.E. Staswick, I. Tiryaki, *Plant Cell*, **2004**, 16, 2117-2127

JA-ACC ainsi formé est inactif vis-à-vis de la voie des jasmonates et de la voie de l'éthylène. Sous l'influence d'un stress, une hydrolase pourrait libérer non seulement l'acide jasmonique **290a** mais également l'ACC qui pourraient activer leurs voies respectives et induire une synergie entre les deux systèmes.¹⁰³

1.8 Intérêt biologique

Une question primordiale concerne l'inactivation du JA-Ile **291a**. Une élucidation du mécanisme de l'inactivation du JA-Ile **291a** permettrait une meilleure compréhension du *switch on-off* de la voie de signalisation des jasmonates.

Récemment, une partie du métabolisme des jasmonates a été découvert. L'hydroxylation d'un radical méthyle terminal d'une chaîne aliphatique porte la signature d'une oxydation par un cytochrome P450.¹⁰⁴ Parmi les 246 cytochromes codés dans la séquence d'*Arabidopsis thaliana*, seuls quelques-uns sont capables d'oxyder les jasmonates. Puisque les jasmonates sont des dérivés d'acides gras, l'approche a été de rechercher les gènes candidats permettant le métabolisme d'acides gras, comme les CYP86, CYP94, CYP703, CYP704, CYP709, etc.¹⁰⁴

Parmi ces enzymes, le CYP94C1 a montré des propriétés favorables comme une induction rapide par blessures et une corégulation avec d'autres gènes impliqués dans la voie des jasmonates. Les CYP94C1 et CYP94B3 sont également induits par blessures et dont leur taux d'expression sont corrélés avec la diminution du JA-Ile **291a** et l'apparition de métabolites oxydés. Ces résultats ont été validés par deux publications démontrant le fait que le cytochrome CYP94B3 oxydait le JA-Ile **291a** en 12-OH-JA-Ile **295a**, même si dans ces expériences, le 12-COOH-JA-Ile **293a** a été complètement négligé.^{105,106}

Nos partenaires, T. Heitz et F. Pinot, biologistes à l'IBMP de Strasbourg, ont décidé d'explorer la voie catabolique du JA-Ile **291a** qui n'était pas encore connue et notamment d'étudier la formation du 12-COOH-JA-Ile **293a** et du 12-COOH-JA **296a**, deux composés présents dans les feuilles blessées dont les modes de biosynthèse étaient encore inconnus.⁶⁸

*Les jasmonates sont une classe d'hormones végétales. Ils dérivent d'acide gras (acide linoléinique) et sont formés en réponse à un stress (attaque herbivore). Les jasmonates, tout particulièrement le JA-Ile **291a**, l'hormone active, contrôlent différentes fonctions comme la*

¹⁰⁴ F. Pinot, F. Beisson, *JASEB J.*, **2011**, 278, 195-205

¹⁰⁵ A.J.K. Koo, T.F. Cooke, G.A. Howe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, 108, 9298-9303

¹⁰⁶ N. Kitaoka, T. Matsubara, M. Sato, K. Takahashi, S. Wakuta, H. Kawaide, H. Matsuin, K. Nabeta, H. Matsuura, *Plant Cell Physiol.*, **2011**, 52, 1757-1765

croissance, la floraison, la germination mais surtout permettent à la plante de se défendre contre les attaques herbivores (diminution de la photosynthèse au profit de l'activité de défense, synthèse d'alcaloïdes toxiques, synthèse d'antibiotiques naturels ou activation de certaines protéines PR). La voie de biosynthèse des jasmonates est bien connue aujourd'hui, ainsi que sa voie de signalisation. Celle-ci fait intervenir le co-récepteur COI1-JAZ ainsi que des E₃-ubiquitine ligase de type SCF, intervenant dans la voie de signalisation de plusieurs autres hormones végétales (auxines, gibbérellines). Cependant, le catabolisme des jasmonates souffre encore de lacunes. Beaucoup d'enzymes intervenant dans le processus de métabolisation des jasmonates sont encore inconnues, notamment les enzymes responsables de la formation des 12-COOH-JA-Ile **293a** et 12-COOH-JA **296a**. Dans ce contexte, nous nous proposons mettre au point une nouvelle voie de synthèse pour accéder au 12-COOH-JA-Ile **293a** et au 12-COOH-JA **296a**, pour permettre à nos partenaires d'identifier les enzymes responsables de leurs formations.

2 SYNTHÈSE DE JASMONATES : ÉTAT DE L'ART

Ce paragraphe est divisé en trois parties :

- La première partie décrit l'accès aux dérivés conjugués de l'acide jasmonique et en particulier au JA-Ile **291**.
- La seconde partie concerne la préparation du 12-OH-JA **292** et au 12-OH-JA-Ile **295**.
- Finalement la troisième partie est consacrée à la synthèse du 12-COOH-JA-Ile **293**.

2.1 Synthèse du JA-Ile 291

En 1988, R. Krammel *et coll.* a été les premiers à décrire une synthèse permettant l'accès à l'acide jasmonique conjugué à divers aminoacides. Cette méthode se base sur une saponification du (±)-MeJA (±)-**294** racémique pour conduire à l'acide jasmonique (±)-**290** suivie par une réaction de couplage avec l'acide amino à l'aide du chloroformate d'isobutyle **297** (Schéma 112).¹⁰⁷

Cette synthèse permet l'accès à de nombreux dérivés conjugués dont JA-Val, JA-Leu, JA-Ile **291**, JA-Phe, JA-Trp, JA-Asp, JA-Glu ou JA-tyrosinate d'éthyle. Le point clé de cette

¹⁰⁷ R. Krammel, J. Schmidt, G. Schneider, G. Sembdner, K. Schreiber, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5791-5807

stratégie est la formation des deux diastéréoisomères **291b** et **291c** séparables par chromatographie sur gel de silice.^{107,108}

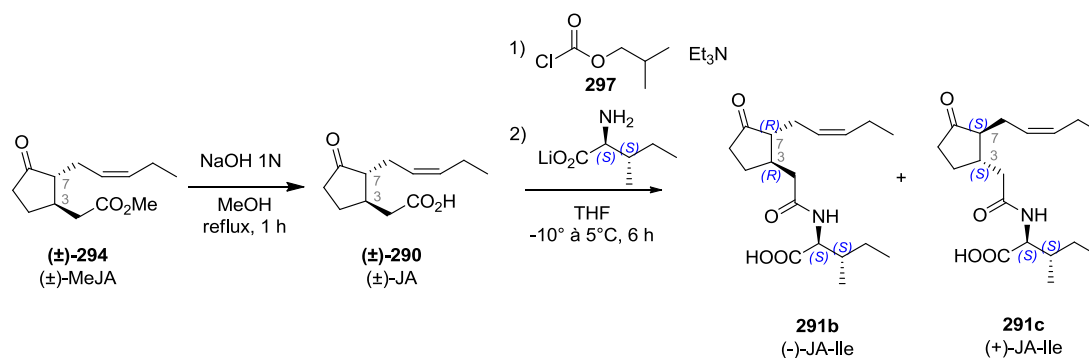


Schéma 112 : Première synthèse vers l'accès au JA-Ile **291**

Cette stratégie de couplage peptidique a été reprise par de nombreuses équipes pour obtenir des dérivés conjugués.^{93,103,105,109,110,111,112}

2.2 Synthèse du 12-OH-JA **292**

Nous détaillerons dans cette partie les différentes voies d'accès au 12-OH-JA **292**. Les deux stratégies principales s'appuient soit sur une réaction de Wittig soit sur une réaction d'iodolactonisation.

2.2.1 Utilisation de la réaction de Wittig

2.2.1.1 Travaux précurseurs

M. Matsui *et coll.* ont décrit l'accès au 12-OH-MeJA protégé par un groupement tétrahydropyrane (THP) (**±**)-**303** à partir du 1,3-acétonedicarboxylate de diéthyle **298**.¹¹³

Le 1,3-acétonedicarboxylate de diéthyle **298** est dialkylé pour conduire au composé **299**. Ce dernier, après traitement basique forme la cyclopentanone (**±**)-**300** par addition 1,4 de Michael. Le triester (**±**)-**300** est ensuite décarboxylé en condition acide pour conduire au céto-ester (**±**)-**301**. L'aldéhyde (**±**)-**302** obtenue après ozonolyse est engagée dans une réaction de

¹⁰⁸ Utilisation de système tertiaire ou quaternaire : CHCl₃-AcOEt-AcOH (14:6:1) ou CHCl₃-AcOEt-MeOH-AcOH (12:3:5:1)

¹⁰⁹ R. Krammel, O. Miersch, G. Schneider, C. Wasternack, *Chromatographia*, **1999**, *49*, 42-46

¹¹⁰ A. Guranowski, O. Miersch, P.E. Staswick, W. Suza, C. Wasternack, *FEBS Letters*, **2007**, *581*, 815-820

¹¹¹ N. Kitoaka, H. Kawaide, N. Amano, T. Matsubara, K. Nabeta, K. Takahashi, H. Matsuura, *Phytochemistry*, **2014**, *99*, 6-13

¹¹² A.J.K. Koo, C. Thireault, S. Zemelis, A.N. Poudel, T. Zhang, N. Kitaoka, F. Brandizzi, H. Matsuura, G.A. Howe, *J. Biol. Chem.*, **2014**, *289*, 29728-29738

¹¹³ T. Kitahara, M. Iwamoto, Y. Takagi, K. Mori, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **1984**, *48*, 1731-1734

Wittig pour conduire au 12-OTHP-MeJA (\pm)-**303**. La stéréochimie de la double liaison est décrite comme étant exclusivement Z.

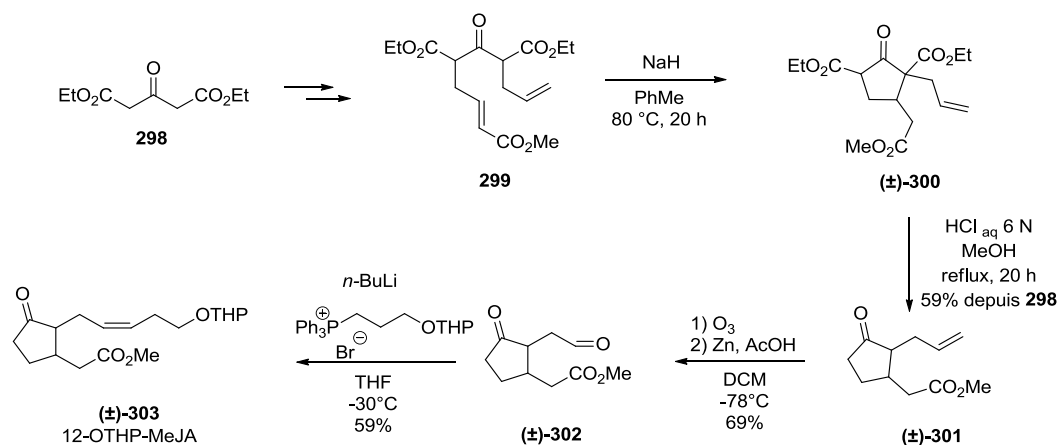


Schéma 113 : Première synthèse du 12-OTHP-MeJA

Dès lors, cette stratégie d'accès au 12-OH-JA (\pm)-**292** a été reprise par plusieurs équipes, au départ du (\pm)-MeJA (\pm)-**294**.¹¹⁴

2.2.1.2 Dédoublément par utilisation de Lipases

L'équipe de M. Ueda a réalisé une expérience intéressante en utilisant des sondes fluorescentes couplées à des jasmonates. L'idée a été d'étudier la cellule cible du 12-OH-JA glycosylé lors des phénomènes de nyctinastie (fermeture nocturne des feuilles) par une approche énantio-différentielle. Le diastéréoisomère non actif était responsable des liaisons non-spécifiques ("bruit de fond") alors que le diastéréoisomère actif mesurait l'activité du récepteur. Pour une telle expérience, il était essentiel de séparer les deux énantiomères *trans* de l'acide jasmonique **294b** et **294c**, dans ce cas par une lipase PS (Schéma 114).¹¹⁵

La première étape de synthèse consiste en une réduction de Luche du (\pm)-MeJA (\pm)-**294** en présence de borohydrure de sodium et de chlorure de cérium.¹¹⁶ Le mélange de diastéréoisomères (\pm)-**304a** / (\pm)-**305b** a ensuite été séparé par chromatographie sur gel de silice. Le mélange (\pm)-**304a** placé en présence de Lipase PS et d'acétate de vinyle conduit à la formation de l'acétate **305** et à l'alcool primaire **306** avec une excellente énantiosélectivité (99.3% et 99.8% respectivement). Ces deux composés ont ensuite été convertis en MeJA énantio-enrichi **294c** et **294b** respectivement.¹¹⁵

¹¹⁴ H. Matsuura, F. Ohmori, M. Kobayashi, A. Sakurai, T. Yoshihara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2000**, *64*, 2380-2387

¹¹⁵ Y. Nakamura, R. Miyatake, A. Matsubara, H. Kitoya, M. Ueda, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8805-8813

¹¹⁶ A.L. Gemal, J.L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454-5459

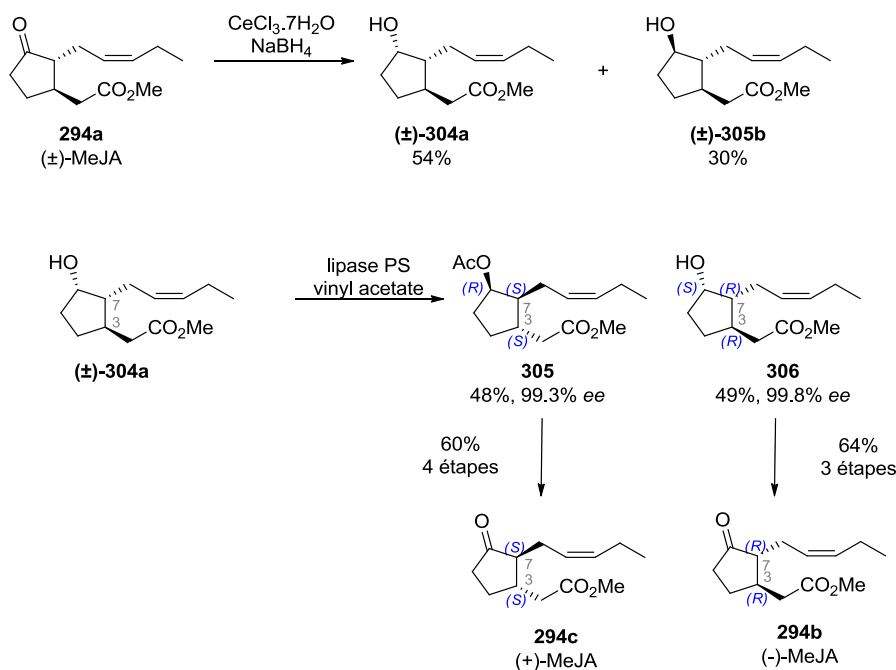


Schéma 114 : Stratégie de dédoublement par des lipases PS

Le (-)-MeJA **294b** a été ozonolysé et l'aldéhyde ainsi obtenu a été engagé dans une réaction de Wittig avec un sel de phosphonium portant un alcool protégé par un tétrahydropyrane en fin de chaîne. Après déprotection du tétrahydropyrane en conditions acides, le (-)-12-OH-MeJA **307b** est obtenu et transformé en une sonde positive **308b** avec un rendement de 11% sur six étapes au départ du (-)-12-OH-MeJA (Schéma 115).¹¹⁵

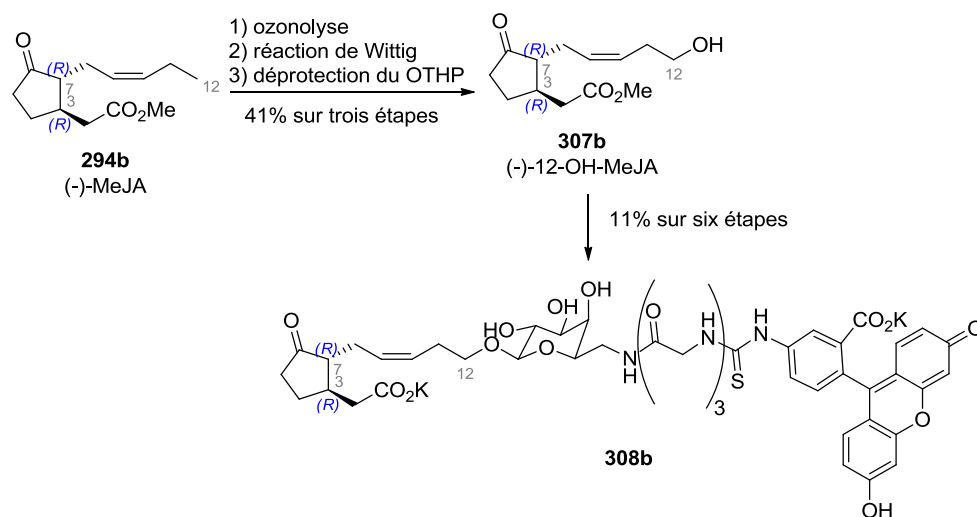


Schéma 115 : Synthèse de la sonde positive **308b**

2.2.2 Utilisation d'une réaction d'iodolactonisation

En 2007, Y. Kobayashi *et coll.* ont proposés une nouvelle voie d'accès vers le 12-OH-JA **292a** en utilisant une réaction d'iodolactonisation, permettant le contrôle de la stéréochimie au

niveau de la cyclopentanone. Cette synthèse reste relativement longue avec un rendement de 9% sur seize étapes (**Schéma 116**).¹¹⁷

La première étape de synthèse consiste en une vinylation catalysée au cyanure de cuivre en présence de chlorure de lithium de l'acétate **309**. Une réaction de Mitsunobu permet ensuite d'introduire un groupement acétate avec la stéréochimie souhaitée pour aboutir au diène **310**. Une réaction de saponification suivie par un réarrangement d'Eschenmoser-Claisen dans le xylène à reflux permet l'accès à l'amide **311**. Une étape d'iodolactonisation permet la synthèse de la iodo-lactone **312**, tout en contrôlant les quatre centres asymétriques présents dans le composé (**Schéma 116**).

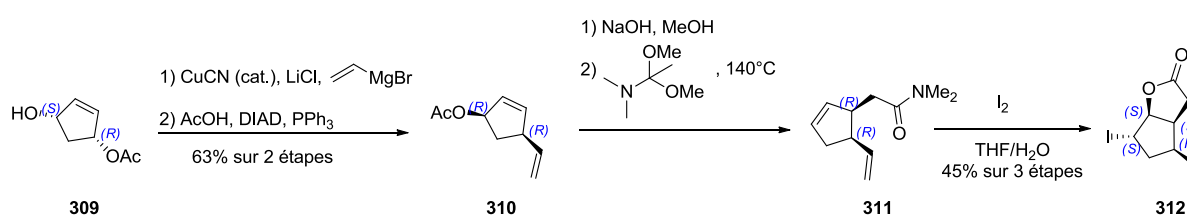


Schéma 116 : Synthèse de l'intermédiaire iodo-lactone **312**

Après déshalogénéation de la iodo-lactone **312** en conditions radicalaire, la lactone est réduite par ajout de tétrahydroaluminat de lithium et les fonctions alcools sont protégées pour conduire au dérivé disilylé **313**. Une oxydation de Swern de ce composé disilylé **313** conduit à la formation de l'aldéhyde correspondant¹¹⁸ et une réaction de Wittig permet ensuite l'obtention du diène **314**.

Une réaction d'hydroboration suivie par une oxydation de Pinnick¹¹⁹ de l'alcool en acide conduit à l'acide **315**. La déprotection du dérivé silylé est réalisée à l'aide de *p*-toluènesulfonate de pyridinium. Une oxydation de Jones de l'alcool secondaire résultant conduit à l'obtention du 12-OH-JA **292a** après déprotection du groupement tétrahydropyrane (**Schéma 117**).

¹¹⁷ H. Nonaka, Y.G. Wang, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1745-1748

¹¹⁸ C.M. Afonso, M.T. Barros, C.D. Maycock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 1221-1223

¹¹⁹ G.A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4825-4830

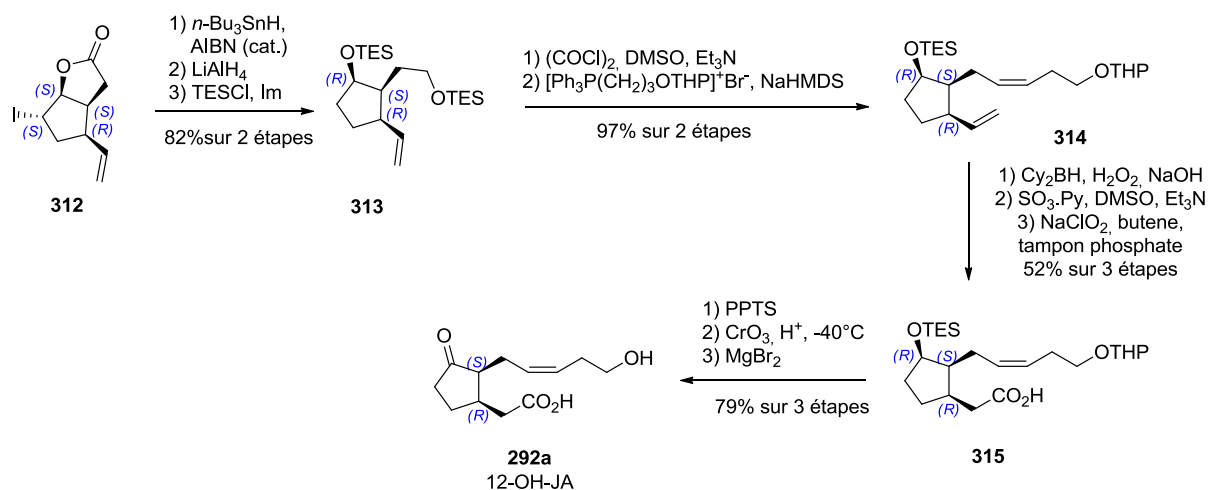


Schéma 117 : Obtention du 12-OH-JA **292a** au départ de la iodo-lactone **312**

2.2.3 Stratégie par ouverture du norbornène **316**

Une autre stratégie, publiée par H. Kiyota *et coll.* en seize étapes,¹²⁰ débute au départ du norbornène **316**. Ce dernier est converti en dérivé tricyclique trichloré **317** par ajout de chloral en présence de chlorure d'aluminium (III) en quantité catalytique. L'oxacycle **317**, réduit en présence de poudre de zinc et d'acide acétique, permet la formation du dérivé *gem*-dichloré **318** qui est converti en alcynyl-cétone fonctionnalisée **319** (Schéma 118).¹²¹

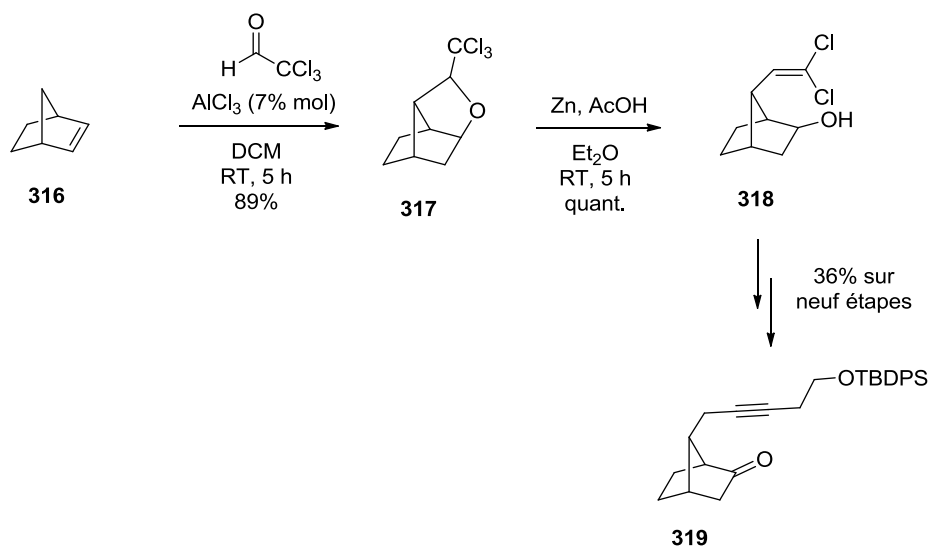


Schéma 118 : Synthèse de l'alcynyl-cétone **319**

Une réaction de Bayer-Villiger permet ensuite la synthèse des lactones **320a** et **320b** inséparables (ratio 1 : 1). Une ouverture de ces lactones permet la séparation des isomères de

¹²⁰ H. Kiyota, D. Nakashima, T. Oritani, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1999**, 63, 2110-2117

¹²¹ (a) H. Fritz, C.D. Weis, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta.*, **1975**, 58, 1345-1357 ; (b) H. Seto, H. Yoshioka, *Chem. Lett.*, **1990**, 51, 1797-1780

position (\pm)-**321a** et (\pm)-**321b**. Le cyclopentanol (\pm)-**321b** désiré est obtenu avec un rendement de 32% sur deux étapes (**Schéma 119**).

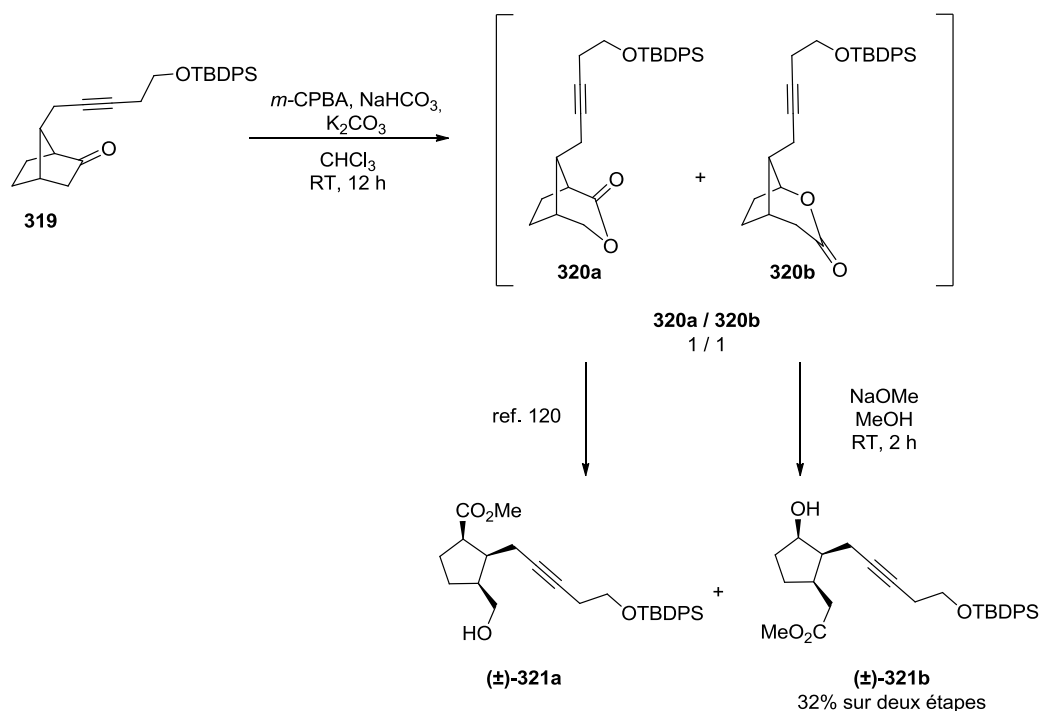


Schéma 119 : Formation du cyclopentanol (\pm)-**321b**

Une fois le cyclopentanol (\pm)-**321b** obtenu, la triple liaison est hydrogénée partiellement à l'aide du catalyseur de Lindlar, formant l'alcène (\pm)-**322**. Une oxydation au periodinane de Dess-Martin suivie de la déprotection du dérivé silylé aboutit à la synthèse du (\pm)-12-OH-MeJA (\pm)-**307** racémique (**Schéma 120**) avec un rendement global de 8% sur seize étapes.

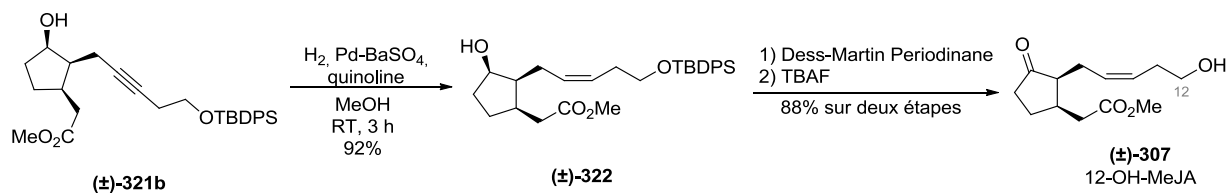


Schéma 120 : Synthèse du 12-OH-MeJA **307**

2.3 Synthèse du 12-OH-JA-Ile 295

Le (±)-12-OH-JA-Ile (±)-**295** est formé au départ du (±)-12-OTHP-JA **323**. Ce dernier est formé après ozonolyse du (±)-MeJA (±)-**294**, réaction de Wittig et saponification (cf. § 2.2.1, p. 115) (Schéma 121).^{105, 106, 122, 123}

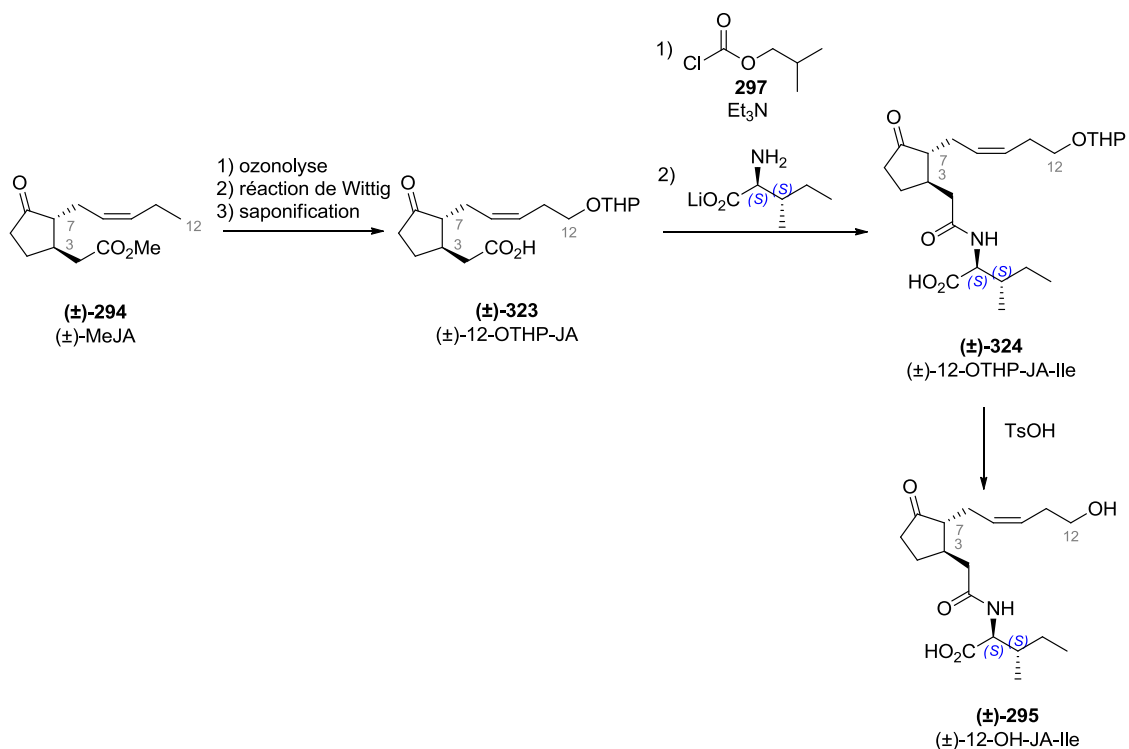


Schéma 121 : Synthèse type utilisée pour l'obtention du (±)-12-OH-JA-Ile (±)-**295**

Le (±)-12-OTHP-JA (±)-**323** est ensuite engagé dans une réaction de couplage peptidique avec l'isoleucinate de lithium¹⁰⁷, conduisant à la formation d'un mélange de diastéréoisomères (±)-**324** non séparés. Une déprotection du groupement tétrahydropyrane forme le (±)-12-OH-JA-Ile (±)-**295**.

2.4 Synthèse du 12-COOH-JA-Ile 283

Afin d'étudier l'action du cytochrome CYP94B3, H. Matsuura *et coll.*¹¹¹ ont synthétisé le (±)-12-COOH-JA-Ile (±)-**293** à partir de (±)-12-OH-JA-Ile (±)-**295** (obtenu par la méthode décrite § 2.3, p. 121).

Pour obtenir ce 12-COOH-JA-Ile (±)-**293**, l'alcool du (±)-12-OH-JA-Ile (±)-**295** est oxydé en présence de sels de chrome et d'acide sulfurique. Le (±)-12-COOH-JA-Ile (±)-**293** est formé

¹²² C. Sato, K. Aikawa, S. Sugiyama, K. Nabeta, C. Masuta, H. Matsuura, *Plant Cell Physiol.*, **2011**, 53, 509-517

¹²³ H. Matsuura, S. Takeishi, N. Kiatoka, C. Sato, K. Sueda, *Phytochemistry*, **2012**, 83, 23-33

avec un faible rendement de 14%, ce qui peut s'expliquer par le fait qu'aucune des fonctions (cétone, amide et acide) n'étaient protégées.

Cependant, les auteurs ont débuté leur synthèse au départ du (\pm)-MeJA (**(\pm)-294**) racémique et n'ont pas effectués de résolution lors de l'introduction de la partie isoleucinate. L'acide (**(\pm)-293**) synthétisé par cette méthode est donc obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparés (**Schéma 122**).

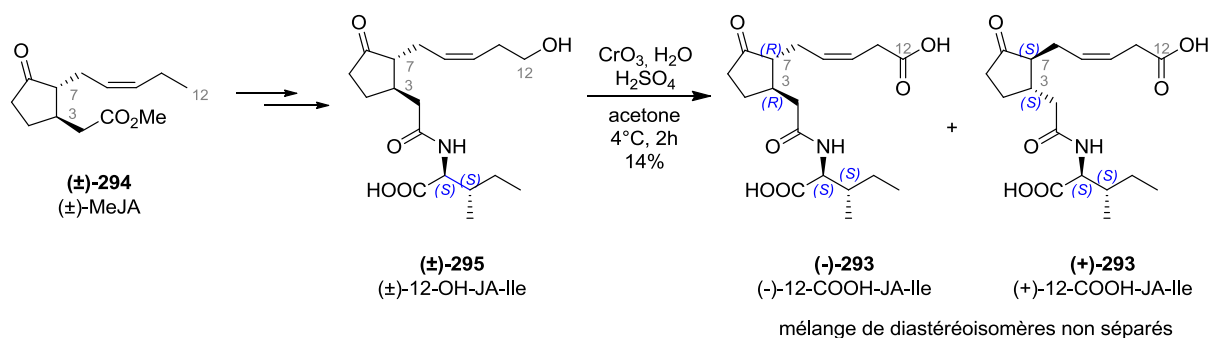


Schéma 122 : Réaction effectuée par H. Matsuura *et coll.*

Le JA-Ile **291** peut être accessible au départ du (\pm)-MeJA (**(\pm)-294**) par réaction de saponification suivie par un couplage peptidique avec la L-Isoleucine.

Le 12-OH-JA **292** est formé au départ du (\pm)-MeJA (**(\pm)-294**) par réaction d'ozonolyse, introduction de la chaîne latérale possédant un alcool protégé par un groupement tétrahydropyrane suivie par une déprotection et la saponification de l'ester. Les réactions ont été réalisées en série racémique.

Le 12-OH-JA-Ile (**(\pm)-295**) est obtenu par couplage peptidique entre le 12-OH-JA **292** et la L-Isoleucine. Aucune résolution n'a été décrite.

Enfin, le seul protocole décrit permettant l'accès au 12-COOH-JA-Ile (**(\pm)-293**) a été réalisé par oxydation de Jones du 12-OH-JA-Ile (**(\pm)-295**) sous forme d'un mélange diastéréomérique.

2.5 Épimérisation : composé naturel bioactif vs composés synthétiques

2.5.1 Épimérisation du centre en C7

Il est communément admis¹²⁴ que le composé actif dans la plante est le composé **291a** de configuration *cis* (3*R*, 7*S*) au niveau de la cyclopentanone. Le centre en position 7, situé en alpha d'une fonction carbonyle est éno-lisable, ce qui peut induire une perte de l'information stéréochimique. Le composé **291a** passe alors d'une configuration *cis* à une configuration *trans* **291b**, thermodynamiquement plus stable (**Schéma 123**).

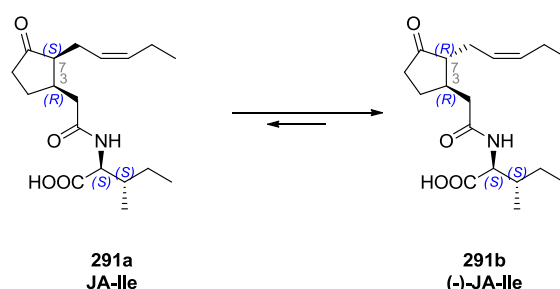


Schéma 123 : épimérisation de la position 7

Dans son article de 2007, Y. Kobayashi *et coll.*¹¹⁷ réfutent l'hypothèse de H. Kiyota *et coll.*¹²⁰ qui prédisaient une auto-épimérisation catalysée par l'acidité du carboxylate. Le 12-OH-JA **292a** a été placé dans le méthanol deutéré et l'épimérisation du composé **292a** a été étudiée par RMN ¹H pendant trois semaines sans remarquer aucune trace du composé **292b** (3*R*, 7*R*) alors qu'en présence de carbonate de potassium, une épimérisation de la position 7 est remarquée en une semaine avec l'obtention d'un rapport *cis:trans* 40/60. En présence d'acide chlorhydrique en quantité catalytique, une isomérisation intervient également, menant à un rapport *cis:trans* 27/73 (**Schéma 124**).

¹²⁴ B.A. Vick, D.C. Zimmerman, *Plant Physiol.*, **1984**, 75, 458-461

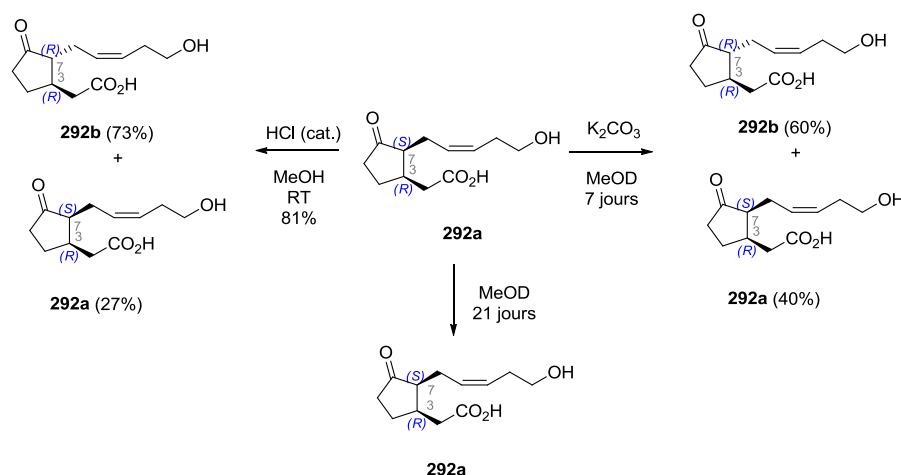


Schéma 124 : Expériences d'épimérisations par Y. Kobayashi *et coll.*

Les mêmes expériences, menées à partir du JA-Ile **291a**,¹²⁵ ont montré que ce composé tendait à s'épimériser plus rapidement que le 12-OH-JA **291a** en milieu basique. Dans le méthanol deutéré, le JA-Ile **291a** n'est pas épimérisé. Cependant en présence de carbonate de potassium, une épimérisation presque totale apparaît menant à un mélange *cis* / *trans* 6/94 (Schéma 125).

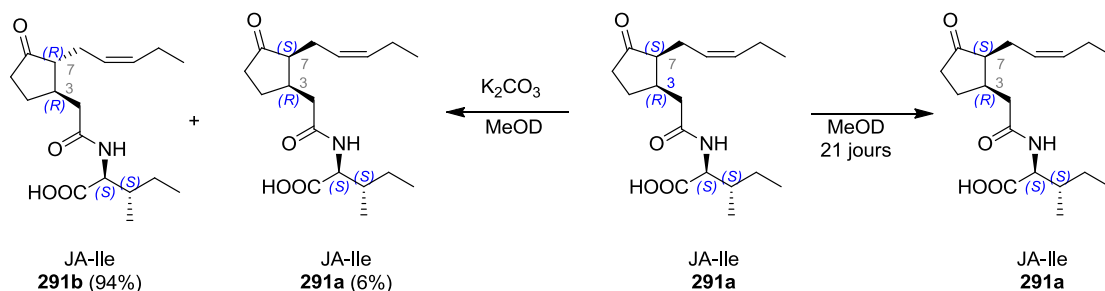


Schéma 125 : Epimérisation du JA-Ile **288a** par Y. Kobayashi *et coll.*

2.5.2 Epimérisation du centre en C3

C. Wasternack *et coll.* ont étudié l'influence de la stéréochimie sur l'activité biologique, notamment l'influence de la stéréochimie au niveau des centres C3 et C7 (Schéma 126). Pour ce faire, ils ont synthétisé les dérivés de l'acide jasmonique conjugué à l'isoleucine **291a-d** qui ont été purifiés par Chromatographie Liquide Ultra Performance (UPLC) chirale.⁹³

¹²⁵ N. Ogawa, Y. Kobayashi, *Amino Acids*, **2012**, 42, 1955-1966

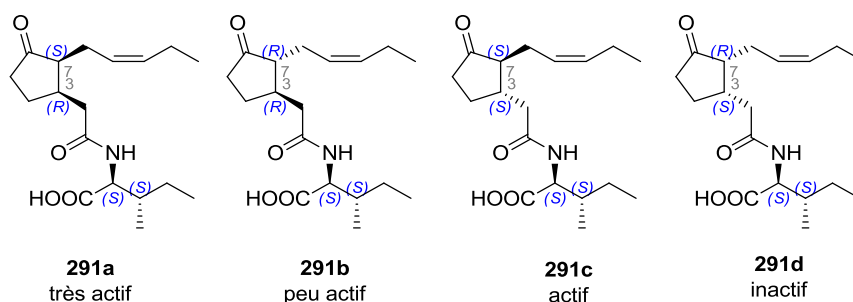


Schéma 126 : composés étudiés par C. Wasternack *et coll.*

Ils ont ainsi pu démontrer par diverses expériences (immunoprécipitation, études phénotypiques, génie génétique, etc.) que le JA-Ile **291b** de stéréochimie (3*R*, 7*R*) était dix fois moins actif vis-à-vis du récepteur COI que le JA-Ile **291c** de stéréochimie (3*S*, 7*S*). Ceci peut être expliqué par le fait que le bras latéral se trouve dans la même configuration que l'agoniste naturel, à savoir le JA-Ile **291a** de stéréochimie (3*R*, 7*S*). Ces études montrent également que le JA-Ile **291a** (3*R*, 7*S*) est le ligand du récepteur COI et que le JA-Ile **291d** de stéréochimie (3*S*, 7*R*) est quant à lui inactif.

Dans son article datant de 2000, H. Matsuura *et coll.*¹¹⁴ indique que même si le composé naturel **291a** est de stéréochimie (3*R*, 7*S*), les conditions d'extraction du composé naturel par des solutions basiques ou acides (utilisation de bicarbonate de sodium, d'acide acétique ou d'acide chlorhydrique) induisent une épimérisation du centre situé en C7 pour conduire à la formation du (-)-JA-Ile **291b** de configuration (3*R*, 7*S*) (Schéma 127).

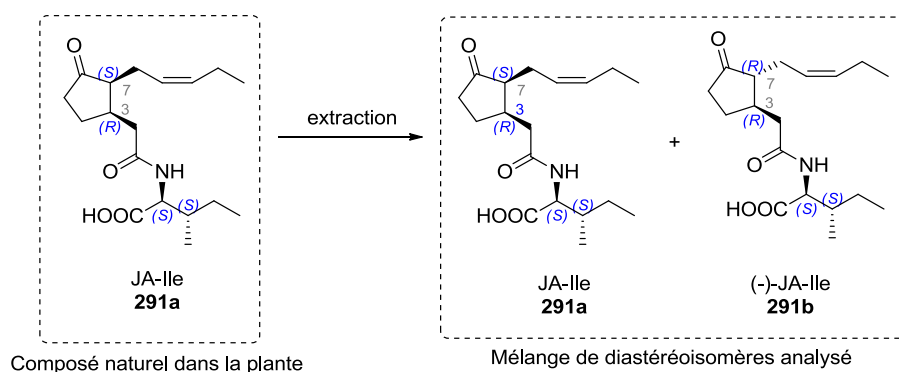


Schéma 127 : Epimérisation lors des conditions d'extraction du JA-Ile **291a**

Une épimérisation du centre C7 n'est pas dommageable aux analyses de quantification car le composé naturel **291a** est lui-même isomérisé lors des conditions d'extraction en (-)-JA-Ile **291b**.

Cependant les conditions d'extraction n'entraînent pas une épimérisation du centre situé en C3. Un mélange d'étalons internes de configuration 3R et 3S n'est donc pas représentatif du JA-Ile **291a**, notamment au niveau des études de métabolisation par des enzymes de levures.

D'un point de vue analytique, les étalons internes **291a** (3R, 7S) et **291b** (3R, 7R) sont alors interchangeables et donnent les mêmes résultats.

3 ASPECT SYNTHÉTIQUE

Une épimérisation au niveau du centre C7 n'étant pas dommageable aux études biologiques, cela nous a convaincu de synthétiser le (-)-12-COOH-JA sous sa forme conjugué ou non, trans au niveau de la cyclopentanone.

3.1 Résultats précédents au laboratoire

3.1.1 Synthèse du 12-OH-JA-Ile **295b** au départ du MeJA (\pm)-**294**

Au début de ce projet, nos partenaires biologistes ont voulu étudier le mode de formation du 12-OH-JA-Ile **295a**. Pour ce faire, une synthèse du (-)-12-OH-JA-Ile **295b** a été développée.¹²⁶ Une ozonolyse en conditions réductrices du *trans*-jasmonate de méthyle racémique commercial (\pm)-**294** permet d'accéder quantitativement à l'aldéhyde correspondant (\pm)-**325**. Ce dernier est converti en alcène fonctionnalisé (\pm)-**326** via une réaction de Wittig, ce qui permet d'introduire l'alcool en position 12 sous la forme d'un éther silylé avec un rendement de 81% sur deux étapes.¹¹⁵ (Schéma 128).

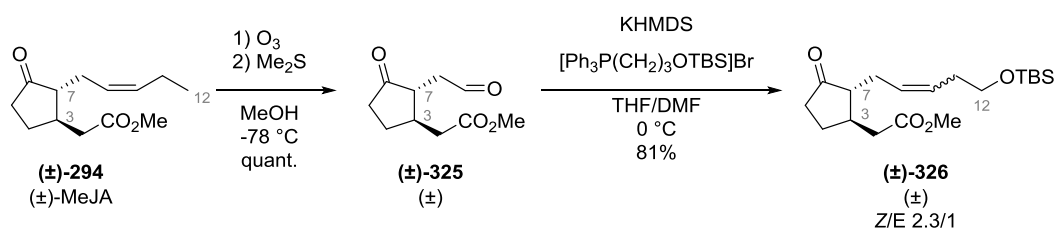


Schéma 128 : Accès au (\pm)-12-OTBS-MeJA (\pm)-**326**

Cependant les analyses des spectres RMN ¹H et ¹³C ont montré que le composé **326** a été obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères Z et E (Z/E : 2.3 / 1). En effet, un dédoublement léger de certains signaux (OTBS en RMN ¹H et vinyle en RMN ¹³C notamment) ont été remarqués.

¹²⁶ Travaux réalisés par E. Holder, M. Miesch et L. Miesch

Une saponification à l'aide d'une solution de soude suivie par une acidification par l'acide chlorhydrique 1N a permis d'isoler le 12-OH-JA (\pm)-**292**. Afin d'éviter une éventuelle déprotection de l'alcool silylé en condition acide, une saponification en condition douce a été choisie. L'utilisation d'hydroxyde de triméthylétain permet ainsi de conserver le groupement protecteur de l'alcool et conduit à l'acide (\pm)-**327** avec un rendement de 92% (Schéma 129).¹²⁷

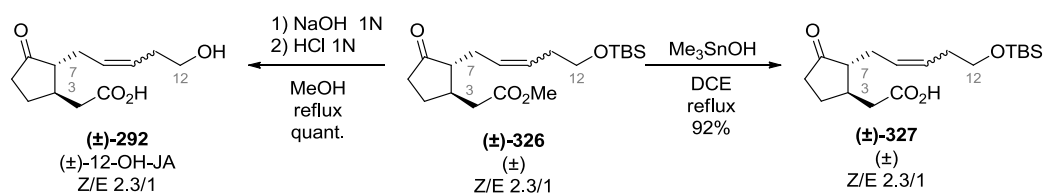


Schéma 129 : Saponifications du composé (\pm)-**326**

L'acide (\pm)-**327** a ensuite été engagé dans une réaction de couplage peptidique avec l'isoleucinate de méthyle, permettant d'obtenir les deux diastéréoisomères **328b** et **328c**, séparable par chromatographie sur gel de silice (Schéma 130).

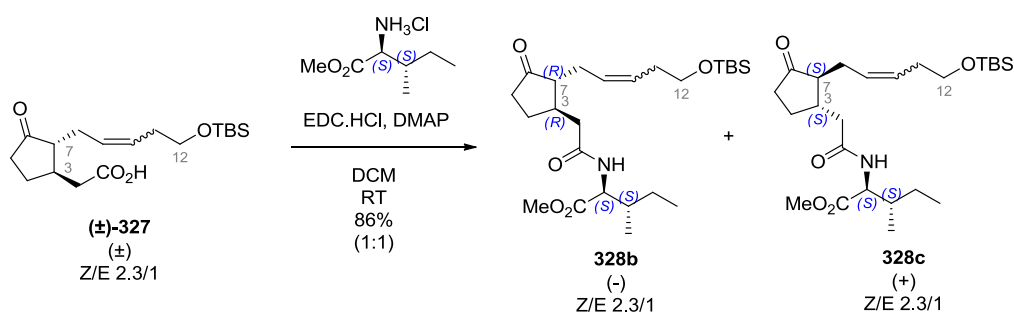


Schéma 130 : Couplage peptidique et résolution

La saponification de l'ester méthylique **328b** à l'aide d'hydroxyde de triméthylétain, suivie par une déprotection de l'éther silylé **329b** en condition acide a permis d'obtenir le (-)-12-OH-JA-Ile **295b** (Schéma 131) avec un rendement de 37% sur six étapes.¹²⁸

¹²⁷ K.C. Nicolaou, A.A. Estrada, M. Zak, S.H. Lee, B.S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1378-1382

¹²⁸ Le (+)-12-OH-JA-Ile **282c** a été obtenu avec un rendement de 47% sur six étapes

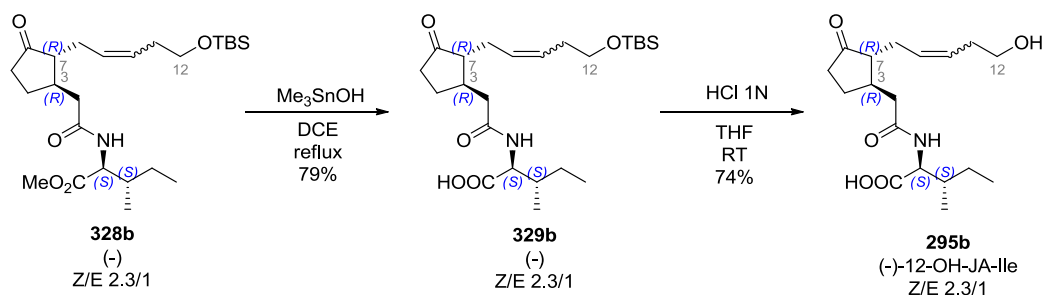
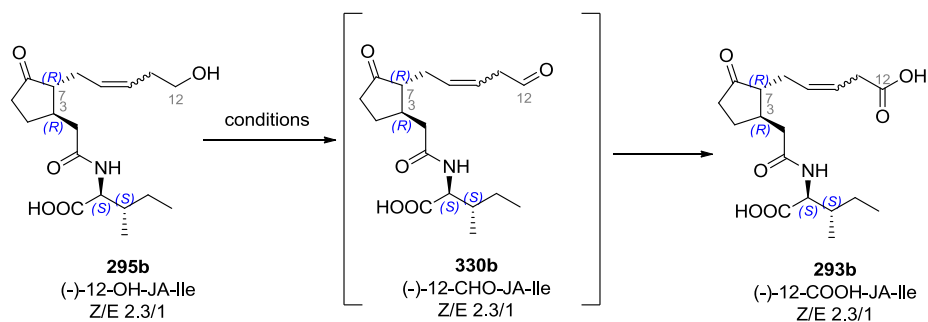


Schéma 131 : Obtention du (-)-12-OH-JA-Ile **292b**

3.1.2 Synthèse du 12-COOH-JA-Ile **293b** au départ du 12-OH-JA-Ile **295b**

Pour accéder à l'acide **293b** au départ de l'alcool **295b**, nous avons étudiés différentes méthodes d'oxydations (Tableau 11).



Entrée	Référence	Conditions oxydantes	330b	293b
1	129	Periodinane de Dess-Martin	13%	-
2	130	<i>t</i> -BuOMgBr, ADDP	8%	-
3	131	SO ₃ .Py, Et ₃ N	9%	-
4	132	TEMPO / BAIB	-	-
5	119	NaClO ₂ / TEMPO, NaOCl	-	-
6	133	PCC, H ₅ IO ₆	-	-
7	134	Oxone	-	-

ADDP : 1,1'-(Azodicarbonyl)dipipéridine ; TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy ; BAIB : (diacétoxyiodo)benzène ; PCC : Chlorochromate de pyridinium

Tableau 11 : Tentatives d'accès vers l'acide **293b**

¹²⁹ D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155-4156

¹³⁰ K. Narasaka, A. Morikawa, K. Saigo, T. Mokaïyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1977**, *50*, 2773-2776

¹³¹ J.H. Boyer, W.E. Krueger, G.J. Mikol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5505-5506

¹³² J.B. Epp, T.S. Widanski, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 293-295

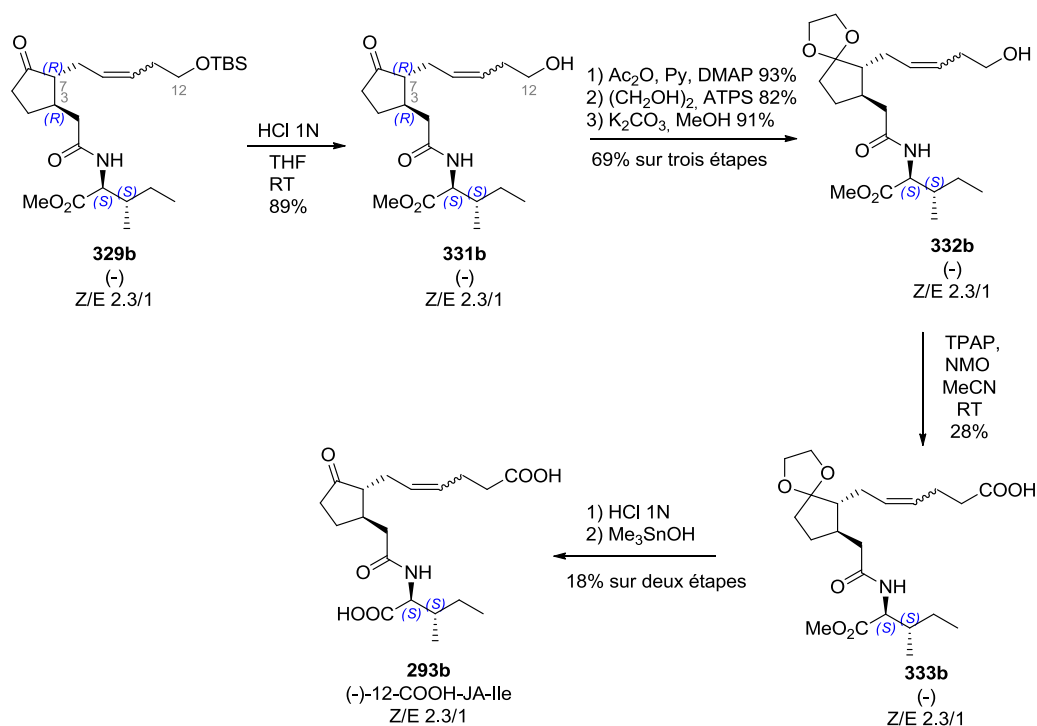
¹³³ M. Hunsen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1651-1653

¹³⁴ B.R. Travis, M. Sivakumar, G.O. Hollist, B. Bohran, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1031-1034

Cependant aucune de ces méthodes ne nous a permis d'accéder au 12-COOH-JA-Ile **293b** et seul l'aldéhyde 12-CHO-JA-Ile **330b** a été obtenu avec des rendements faibles (**Tableau 11, entrée 1-3**).

A la suite de ces échecs, nous avons décidé de protéger la fonction carbonyle au niveau de la cyclopentanone. Le groupement protecteur silylé de l'alcool est échangé contre un groupement acétate. Une protection de la fonction cétone par un cétal cyclique est effectuée, suivie par une saponification de l'acétate pour conduire à l'alcool libre **332b**.

L'alcool **332b**, mis en présence de perruthenate de *n*-tétrapropylammonium (TPAP) et de *N*-méthyl-morpholine-*N*-oxyde (NMO) permet l'obtention de l'acide désiré **333b** avec un rendement faible de 28%.¹³⁵ Après déprotection et saponification à l'aide d'hydroxyde de triméthylétain, le (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** est obtenu avec un rendement de 4% sur onze étapes (**Schéma 132**).



Ces synthèses ont permis l'accès au (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** mais sous la forme d'un mélange d'isomères Z et E inséparables. De plus l'obtention de l'acide **333b** par oxydation s'effectue avec un rendement modeste de 28%, faisant chuter le rendement global à 4% sur 11 étapes de synthèse au départ du (\pm)-MeJA (\pm)-**294** racémique.

¹³⁵ S.V. Ley, J. Norman, W.P. Griffith, S.P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639-666

3.2 Synthèse du 12-COOH-JA 296b et du 12-COOH-JA-Ile 293b énantio-enrichi

Au vu des résultats précédents, nous nous sommes proposés d'établir une nouvelle voie de synthèse vers le (-)-12-COOH-JA ou le (+)-12-COOH-JA conjugué ou non à l'isoleucine *via* des céto-3-alcynoates.

La rétrosynthèse que nous proposons est la suivante : le 12-COOH-JA-Ile **293b** pourrait provenir de l'hydrogénation partielle du 3-alcynoate **334b**, lui-même dérivant de la fonctionnalisation de l'acétylénique **335b** par couplage croisé catalysé à l'iodure de cuivre en présence de diazoacétate d'éthyle **26**. L'acétylénique **335b** pourrait être obtenu par homologation de l'aldéhyde **336b** par réaction de Corey-Fuchs ou Bestmann-Ohira. L'aldéhyde **336b** serait accessible après ozonolyse en condition réductrice du JA-Ile estérifié **337b** (Schéma 133).

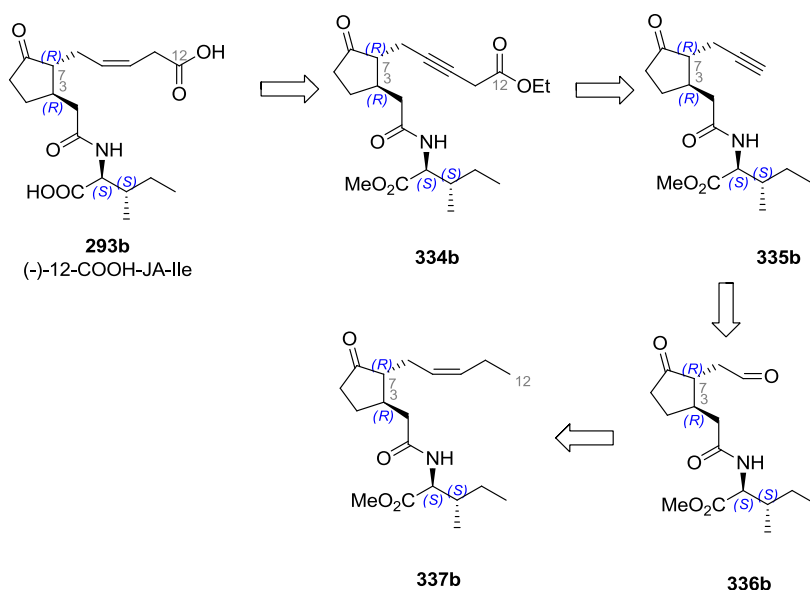


Schéma 133 : Rétrosynthèse proposée

3.2.1 Synthèse du JA-Ile multiprotégé

Notre première étape de synthèse a été la préparation de l'acide jasmonique (\pm)-**290** par saponification du (\pm)-MeJA (\pm)-**294**.¹⁰⁷ L'acide (\pm)-**294** a ensuite été engagé dans un couplage peptidique en présence d'isoleucinate de méthyle en utilisant du 1-éthyl-3-(3-diémthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) comme agent de couplage, ce qui a permis la formation et la séparation des deux diastéréoisomères **337b** et **337c** par chromatographie sur gel de silice (Schéma 134).

Cette stratégie a été préférée à celle de R. Krammel *et coll.*, utilisant le chloroformate d'isobutyle, pour son efficacité et surtout pour l'obtention de produits plus propres. Afin de valider la stratégie, l'ensemble de la synthèse a eu lieu sur les deux diastéréoisomères (-)-**337b** et (+)-**337c** séparément.

Le rendement entre crochet correspond au rendement obtenu pour le diastéréoisomère (+).

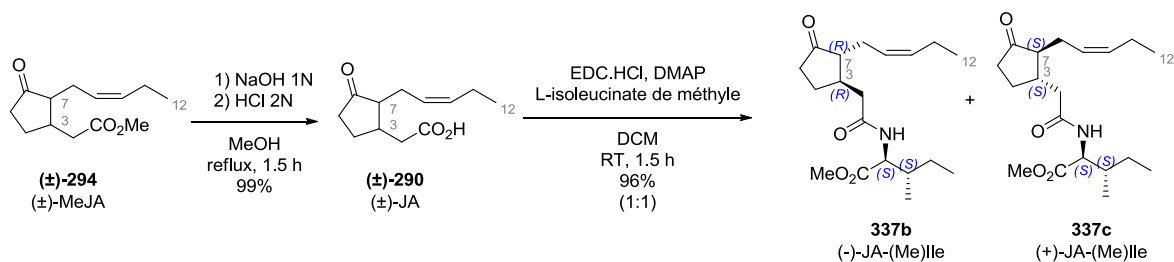


Schéma 134: Résolution des deux diastéréoisomères **337b** et **337c** par couplage peptidique

La fonction carbonyle du JA-(Me)Ile **337b** a été protégée par un groupement dioxolane en présence d'éthylène glycol en milieu acide pour conduire au composé **338b**.

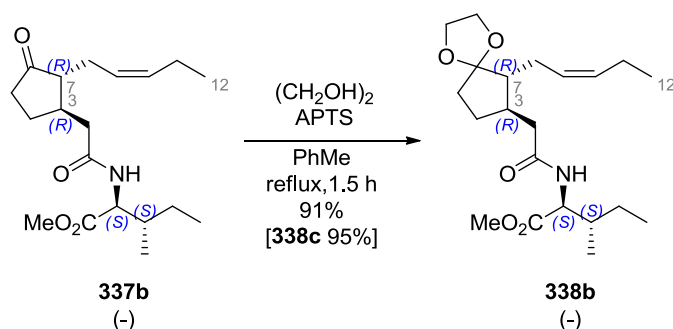


Schéma 135 : Protection de la fonction cétone

3.2.2 Introduction de l'acétylénique

3.2.2.1 Par réaction de Corey-Fuchs

Pour introduire la triple liaison, notre première approche a consisté en la réaction de Corey-Fuchs.¹³⁶ Du fait des conditions fortement basiques de la réaction de Corey-Fuchs, la fonction amide a été protégée sous forme de carbamate **339b** par la méthode de P. Grieco.¹³⁷ Une

¹³⁶ E.J. Corey, P.L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 3769-3772

¹³⁷ D.L. Flynn, R.E. Zelle, P.A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2424-2426

ozonolyse, suivie par un traitement au diméthylsulfure, conduit à l'aldéhyde correspondant **340b** avec un rendement de 62% (**Schéma 136**).¹³⁸

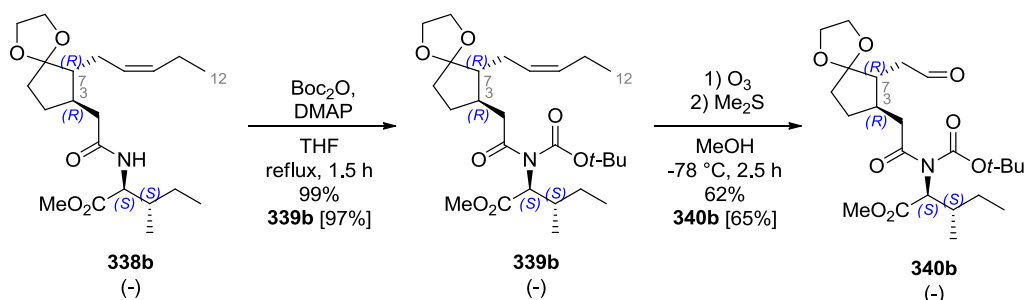


Schéma 136 : Synthèse de l'aldéhyde **340b**

L'aldéhyde **340b**, placé en présence de tétrabromométhane, de triphénylphosphine et de triéthylamine, a bien conduit à la formation du dérivé *gem*-dibromé **341b** avec un rendement de 40%. Le traitement de ce dernier avec une solution de *n*-BuLi dans l'hexane a conduit à l'acétylénique **342b** attendu avec un rendement de 31% (**Schéma 137**).

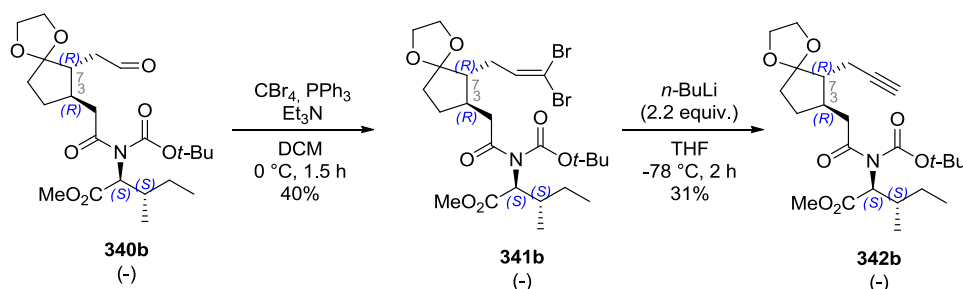


Schéma 137 : Réaction de Corey-Fuchs

Ce faible rendement peut s'expliquer par l'utilisation de *n*-BuLi qui peut s'additionner sur la fonction carbamate ou déprotoner le composé **341b**.

Pour pallier cet inconvénient, nous avons opté pour l'utilisation de la réaction de Bestmann-Ohira.

3.2.2.2 Par réaction de Bestmann-Ohira

La réaction d'homologation de Seyfert-Gilbert permet l'homologation d'aldéhyde **343**, par ajout de (diazométhyl)phosphonate de diméthyle **344** en présence de *t*-BuOK, en des acétyléniques **24** (**Schéma 138**).¹³⁹

¹³⁸ M. Shoji, E. Kato, Y. Nakamura, T. Fujii, Y. Watanabe, M. Ueda, *Chem. Rec.*, **2006**, *6*, 344-355

¹³⁹ (a) D. Seyferth, R.S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1379-1386 ; (b) J.C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1837-1845

- La première utilisant un substrat comportant la fonction amide activée sous forme de carbamate, qui mènerait au composé 12-COOH-JA **296b**
- La seconde utilisant un substrat comportant la fonction amide libre, qui permettrait d'aboutir au composé conjugué 12-COOH-JA-Ile **293b**

3.2.3 En activant la fonction amide du composé **340b**

3.2.3.1 Introduction de l'acétylénique

Nous avons placé l'aldéhyde **340b** en présence du réactif de Bestmann-Ohira **345** et de carbonate de potassium dans le méthanol. Après seize heures de réaction, nous avons isolé l'acétylénique **349b** avec un rendement de 62% (**Schéma 141**). A ce stade, la triple liaison a bien été introduite et une réaction de méthanolyse a eu lieu pour conduire à l'élimination de l'isoleucinate **347**. Le composé **349b** est obtenu sous forme de l'ester méthylique correspondant.

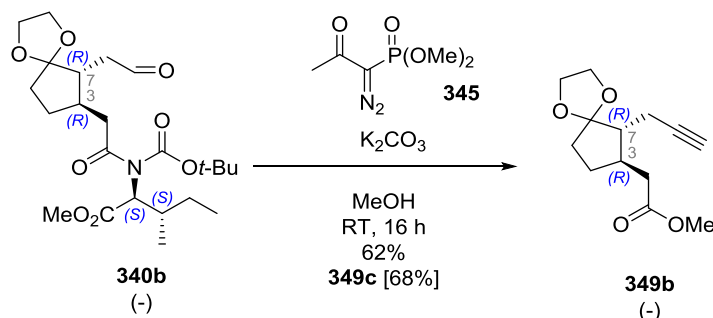


Schéma 141 : Utilisation de la réaction de Bestmann-Ohira

3.2.3.2 Fonctionnalisation de l'acétylénique

L'acétylénique **349b** a été fonctionnalisé par la méthode décrite dans le chapitre précédent (voir § 3.1.2, p. 62) en plaçant ce dernier en présence de diazoacétate d'éthyle **26** et d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre dans l'acétonitrile. Nous avons alors pu obtenir le 3-alcynoate **350b** avec un excellent rendement de 95% (**Schéma 142**).

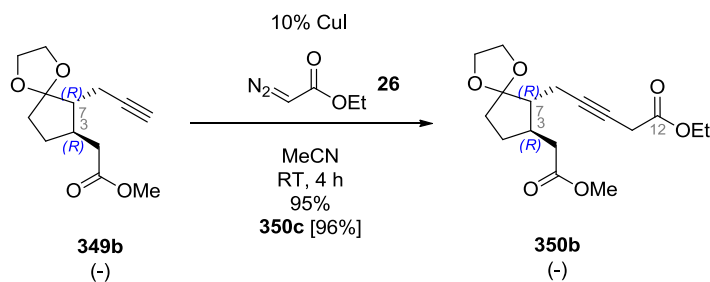
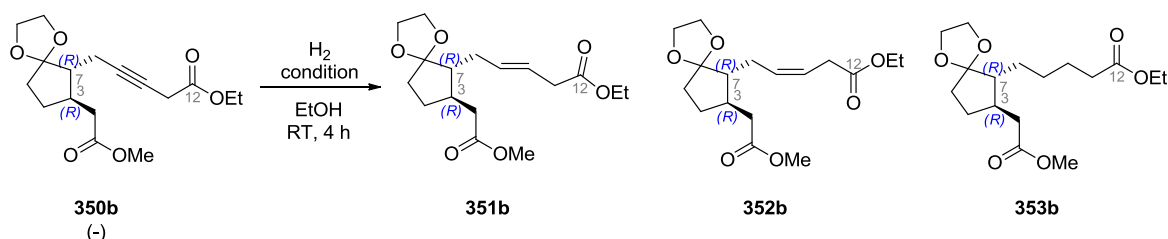


Schéma 142 : Préparation du 3-alcynoate **350b**

3.2.3.3 Hydrogénation partielle du 3-alcynoate 350b

3.2.3.3.1 Hydrogénation aux sels de palladium

Nous avons ensuite tenté d'hydrogéner partiellement le 3-alcynoate **350b** en alcène *Z* sélectivement. Dans ce but, diverses méthodes ont été testées (**Tableau 12**).



Entrée	Condition	3-alcynoate 350b	Alcène <i>E</i> 351b	Composé saturé 353b	Alcène <i>Z</i> 352b
1	Pd(CaCO ₃) + 2.5% Pb(OAc) ₂	88%	2%	-	10%
2	Pd(BaSO ₄)	-	-	64%	-
3	Pd(BaSO ₄) + pyridine	-	-	94%	-
4	Pd(BaSO ₄) + quinoline	-	15%	23%	58%
5	(KO ₂ CN) ₂ , AcOH	83%	-	-	-

Tableau 12 : Hydrogénation du 3-alcynoate **350b**

Dans plusieurs cas (**Tableau 12**, entrée 2,3) les conditions se sont révélées être trop drastiques et le composé saturé **353b** est obtenu.

Dans le cas de la réduction au diimide (**Tableau 12**, entrée 5), seul le produit de départ a pu être isolé avec un rendement de 83%.

L'inconvénient principal de ces hydrogénations catalysées aux sels de palladium est la faible sélectivité vis-à-vis de la stéréochimie de la double liaison (**Tableau 12**, entrée 1,4) qui conduit à la formation d'un mélange d'isomères *Z* et *E* dans des proportions d'environ 3.8 / 1 à 5 / 1.

Le 3-alcynoate **350b**, les alcènes *Z* **352b** et *E* **351b** ainsi que le composé saturé **453b** possèdent la même polarité et nous avons été incapables de les séparer par chromatographie

sur gel de silice.¹⁴² La faible sélectivité au niveau de la stéréochimie de la double liaison nous a fait abandonner les méthodes d'hydrogénation catalysée au palladium au profit d'une hydrogénation catalysée au nickel P-2.

3.2.3.3.2 Hydrogénation catalysée au nickel P-2

Afin de palier cet inconvénient, le 3-alcynoate **350b** est placé en présence de nickel P-2, formé *in situ*, en présence d'éthylènediamine dans l'éthanol à température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène.¹⁴³ La formation de l'alcène Z **352b** a cette fois été obtenue de façon exclusive avec un bon rendement de 90% (**Schéma 143**).

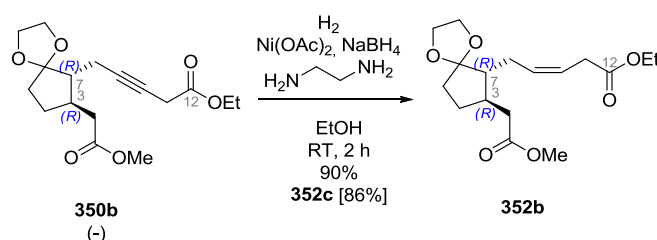


Schéma 143 : Hydrogénation catalysée au nickel P-2

3.2.3.4 Déprotections finales

Le diester **352b** ainsi obtenu est ensuite déprotégé en une seule étape par saponification présence d'une solution de soude méthanolique suivie par un traitement acide pour conduire à la formation du (-)-12-COOH-JA **296b** avec un rendement de 61% (**Schéma 144**).

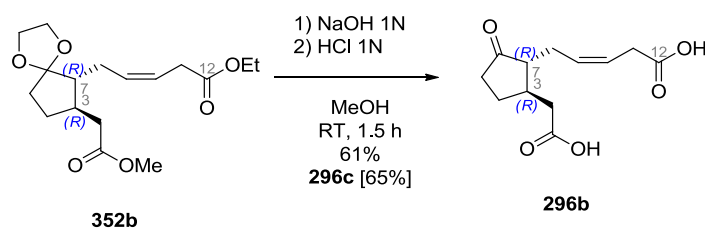


Schéma 144 : Déprotections finales pour conduire au (-)-12-COOH-JA **296b**

3.2.4 Sans activation de l'amide sous forme de carbamate

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'établissement d'une voie de synthèse aboutissant au 12-COOH-JA-Ile **293b** au départ de l'amide libre **338b**.

¹⁴² Afin de l'identifier, le mélange de composé **337b/338b/340b** (**Tableau 12, entrée 4**) a été purifié par chromatographie sur plaque préparative traitée à l'AgNO₃ avec l'aide du Dr. C. Gastaldo

¹⁴³ (a) H.C. Brown, C.A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1005–1006; (b) C.A. Brown, V.K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, 553–554; (c) C.A. Brown, V.K. Ahuja, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2226–2230.

3.2.4.1 Introduction de l'acétylénique

Ainsi l'amide libre **338b** a été directement ozonolysé, puis après traitement réducteur au diméthylsulfure, l'aldéhyde correspondant **354b** a pu être isolé avec un rendement de 87%.¹³⁸ Ce dernier, placé dans les conditions de la réaction de Bestmann-Ohira, a permis l'homologation du carbonyle sans élimination de l'acide aminé cette fois-ci, ce qui conduit à la formation de l'acétylénique **355b** (Schéma 145).

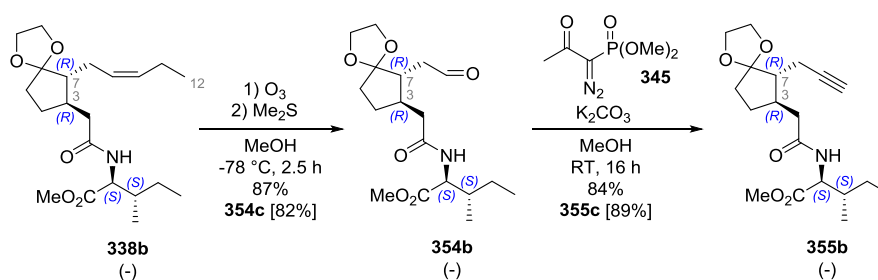


Schéma 145 : Introduction de la triple liaison en conservant la partie isoleucinate de méthyle

3.2.4.2 Fonctionnalisation en 3-alcynoate

L'acétylénique **355b**, placé en présence de diazoacétate d'éthyle **26** et d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre dans l'acétonitrile permet la formation du 3-alcynoate **356b** correspondant avec un rendement de 94% (Schéma 146).

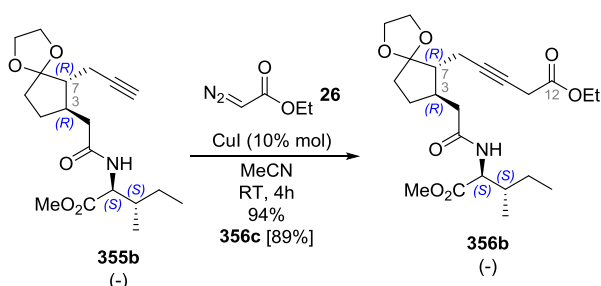


Schéma 146 : Synthèse du 3-alcynoate **356b**

3.2.4.3 Hydrogénation catalysée au Nickel P-2

Le 3-alcynoate **356b** est alors réduit grâce au Nickel P-2 formé *in situ*, en présence d'éthylènediamine dans l'éthanol à pression atmosphérique et température ambiante, ce qui a conduit à la formation exclusive de l'alcène *Z* **357b** avec un bon rendement de 80%.¹⁴³

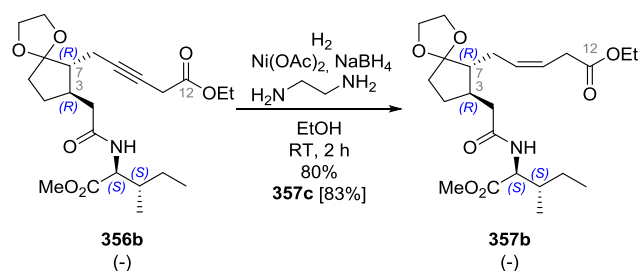


Schéma 147 : Hydrogénation catalysée au Nickel P-2

3.2.4.4 Déprotections finales

Le composé **357b** a été saponifié et déprotégé comme précédemment (voir § 3.2.3.4, p. 136) pour conduire au (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** avec un rendement de 68% (**Schéma 148**).

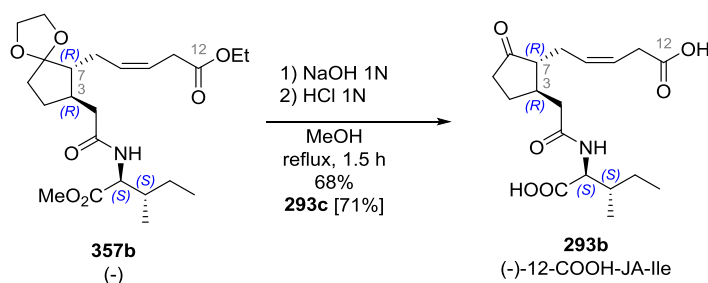


Schéma 148 : Obtention du (-)-12-COOH-JA-Ile **290b** après déprotections finales

3.3 Conclusion

Pour accéder aux 12-COOH-JA **296b** et 12-COOH-JA-Ile **293b**, le (\pm)-MeJA **294** est saponifié. Après couplage peptidique, les deux diastéréoisomères **337b** et **337c** sont séparés par chromatographie sur gel de silice.

Après protection de la fonction cétone, deux voies peuvent être envisagées : une activation de l'amide sous la forme d'un carbamate, ce qui entraîne l'élimination de l'acide aminé lors de la réaction de Bestmann-Ohira. La conservation de l'amide libre, permet de maintenir la partie isoleucinate de méthyle sur la molécule durant la synthèse.

Ainsi, après activation de l'amide sous la forme d'un carbamate, ozonolyse de la double liaison et réaction de Bestmann-Ohira, le dérivé acétylénique **349b** est obtenu après double transformation : homologation du carbonyle en acétylénique et méthanolyse de l'acide aminé en ester méthylique. Une fonctionnalisation de l'acétylénique **349b** en 3-alcynoate **350b**, puis une réduction catalysée au nickel P-2 conduit au 12-COOH-JA protégé **352b**. Une déprotection de ce composé mène alors au 12-COOH-JA **296b**. Nous avons ainsi pu mettre au point une synthèse permettant l'accès au (-) et (+)-12-COOH-JA-Ile **296b** et **296c** en version

énantio-enrichie avec un bon rendement global de 17% et 16% respectivement sur neuf étapes sans remarquer de différence de réactivité entre les deux énantiomères.

Lorsque l'amide n'est pas activé et que le composé **338b** est directement ozonolysé et engagé dans une réaction de Bestmann-Ohira, l'acétylénique **355b** est obtenu et conserve la partie isoleucinate. Une fonctionnalisation de l'acétylénique **355b** en 3-alcynoate **356b**, suivi par une réduction au nickel P-2 conduit à l'alcène **357b** de stéréochimie *Z* exclusive. La déprotection de ce dernier conduit au (-)-12-COOH-JA-Ile **293b**. Cette stratégie nous a permis d'accéder au (-) et (+)-12-COOH-JA-Ile **293b** et **293c** avec un bon rendement de 32% et 35% respectivement sur huit étapes. A nouveau nous n'avons pas remarqué de différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères, ni d'épimérisation du centre C7 au cours de la synthèse.

Les composés (-)-12-COOH-JA **296b** et (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** ont été utilisés pour étudier le catabolisme des jasmonates.

4 RÉSULTATS BIOLOGIQUES

4.1 Catabolisme oxydatif

De récentes publications, menée par l'équipe de G.A. Howe¹⁰⁵ et H. Matsuura¹⁰⁶ ont montré que le CYP94B3 métabolise le JA-Ile **291a** en 12-OH-JA-Ile **295a**. Ces publications ne mentionnent pas le rôle du 12-COOH-JA-Ile **293a**. Ainsi, nos partenaires se sont intéressés à la formation du 12-COOH-JA-Ile **293a** dans le métabolisme oxydatif des jasmonates en utilisant des études génétiques, enzymatiques, métaboliques et analytiques.¹⁴⁴

La sélection de gènes candidats pour coder des enzymes d'oxydations de JA-Ile **291a** s'est fait sur la base de deux critères :

- D'une part, une activité d'oxydation sur l'acide laurique ($n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$), un substrat générique utilisé *in vitro* pour les hydroxylases d'acides gras,
- d'autre part être induits par blessure (expériences réalisées par blessures mécaniques de la feuille), un stimulus connu pour stimuler fortement le métabolisme des jasmonates.

¹⁴⁴ T. Heitz, E. Widemann, R. Lugan, L. Miesch, P. Ullmann, L. Désaubry, E. Holder, S. Kandel, M. Miesch, D. Werck-Reichhart, F. Pinot, *J. Biol. Chem.*, **2012**, 287, 6296-6306

Trois gènes ont été étudiés après recherche dans les banques de données : le CYP94B1, le CYP94B3 et le CYP94C1. Le CYP94C1 avait déjà été caractérisé par F. Pinot pour son activité d'hydroxylation d'acide laurique et son gène est inductible par blessure.¹⁴⁵ Le CYP94B2, le CYP94D1 et le CYP94D2 ont également été étudiés pour leur homologie avec les cytochromes oxydant les acides gras.

Après blessure foliaire, les gènes CYP94B3 et le CYP94C1 sont fortement exprimés, et cette induction est corrélée avec les taux de 12-OH-JA-Ile **295a** et de 12-COOH-JA-Ile **293a**. Cette cinétique d'expression est similaire à l'induction connue des enzymes induites par blessure (OPR3, enzyme clé dans la synthèse de l'acide jasmonique). Le cytochrome CYP94B1 est quant à lui faiblement induit alors que les CYP94B2, le CYP94D1 et le CYP94D2 restent à des niveaux inférieurs au seuil de détection (**Figure 13**). L'apparition des métabolites oxydés chez les mutants *coil* et *jar1* a également été étudiée (mutants ne possédant pas le récepteur COI ou l'enzyme de couplage JAR1). Le 12-OH-JA-Ile **295a** et le 12-COOH-JA-Ile **293a** ne sont que très faiblement présents dans les plantes blessées chez ces génotypes.

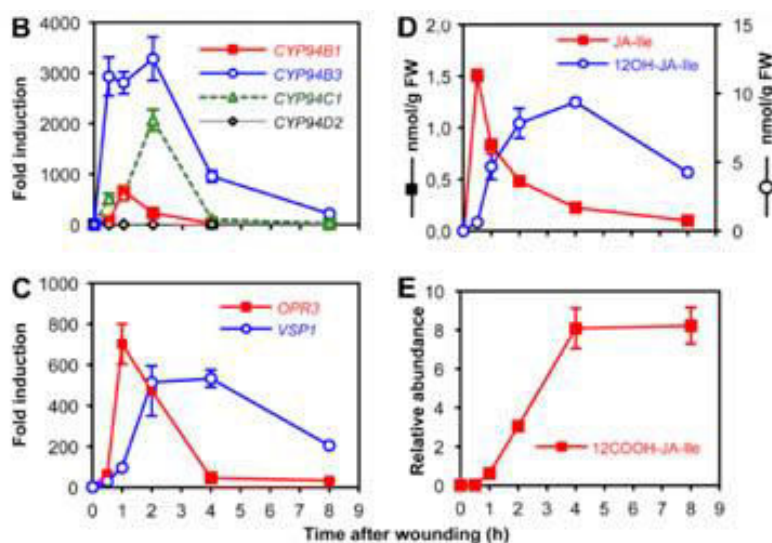


Figure 13 : L'expression des gènes CYP94B1, CYP94B3 et CYP94C1 précède l'accumulation de 12-OH-JA-Ile et 12-COOH-JA-Ile

Des expériences d'enzymologie *in vitro*, menées en surexprimant le CYP94B3 et CYP94C1 chez la levure ont montré que le CYP94C1 peut métaboliser le JA-Ile **291a** en 12-COOH-JA-Ile **293a** préférentiellement et faiblement en 12-OH-JA-Ile **295a** alors que le CYP94B3 oxyde le JA-Ile **291a** en 12-OH-JA-Ile **295a** préférentiellement et suroxyde faiblement l'alcool (**Figure 14**).

¹⁴⁵ S. Kandel, V. Sauveplane, V. Compagnon, R. Franke, Y. Millet, L. Schreiber, D. Werck-Reichhart, F. Pinot, *FEBS J.*, **2007**, 274, 5116-5127

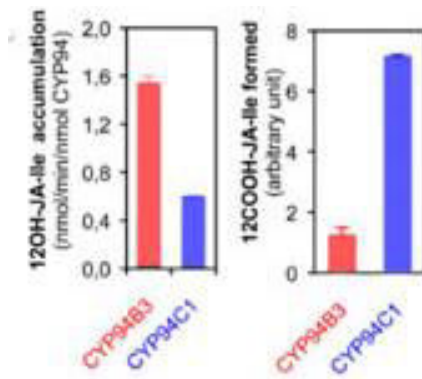


Figure 14 : Actions des CYP94C1 (bleu) et CYP94B3 (rouge) sur les 12-OH-JA-Ile **295a** et 12-COOH-JA-Ile **293a**

Enfin, afin d'étudier le rôle de ces cytochromes *in planta*, des lignées mutantes *cyp94b3*, *cyp94c1* et *cyp94b3cyp94c1* ont été obtenues, chez lesquelles un gène ou les deux sont inactivés (**Figure 15**).

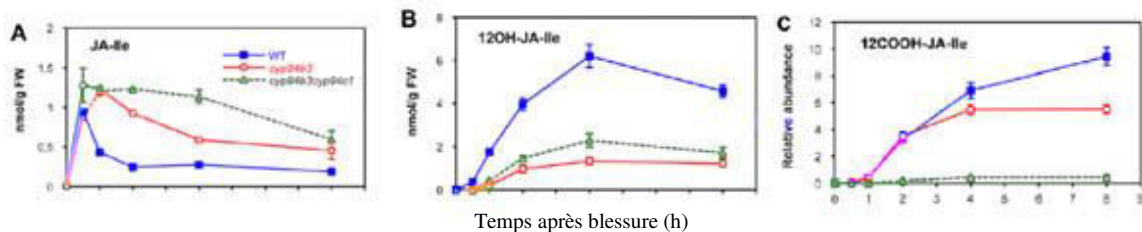


Figure 15 : Taux de JA-Ile **291a**, 12-OH-JA-Ile **295a** et de 12-COOH-JA-Ile **293a** *in planta* en réponse à la blessure (type sauvage : bleu ; mutant *cyp94b3* : rouge ; mutant *cyp94c1cyp94b3* : vert)

Chez la plante sauvage (WT), la synthèse du JA-Ile est rapide, transitoire et sa diminution correspond à l'apparition de l'apparition du métabolite 12-OH-JA-Ile **295a**. Les taux de 12-OH-JA-Ile **295a** tendent à diminuer quatre heures après blessure. Le 12-COOH-JA-Ile **293a** est fortement accumulé jusqu'à dix heures après blessures.

Chez le mutant *cyp94b3*, les taux de JA-Ile **291a** restent élevés pendant une durée plus longue tandis que la synthèse du 12-OH-JA-Ile **295a** est fortement diminuée, tout comme la synthèse du 12-COOH-JA-Ile **293a**.

Enfin chez le mutant *cyp94b3cyp94c1*, ne possédant ni CYP94B3 ni CYP94C1, le JA-Ile **291a** n'est plus éliminé et reste élevé pendant plusieurs heures, alors que le taux de 12-OH-JA-Ile **295a** est très diminué et que le 12-COOH-JA-Ile **293a** est quasi-inexistant.

De ces études, nos partenaires ont montré que le JA-Ile **291a** est métabolisé par hydroxylation en position 12 par le cytochrome CYP94B3 majoritairement et que l'alcool ainsi formé peut

être suroxydé en acide carboxylique par le cytochrome CYP94C1. Ces cytochromes n'oxydent pas le JA **290a** en 12-OH-JA **292a** ou 12-COOH-JA **296a** (Schéma 149).¹⁴⁴

Des études complémentaires ont montré que l'oxydation de JA-Ile entraînait la perte de son activité hormonale en affaiblissant sa capacité à former le co-récepteur COI1-JAZ.^{105,112,146}

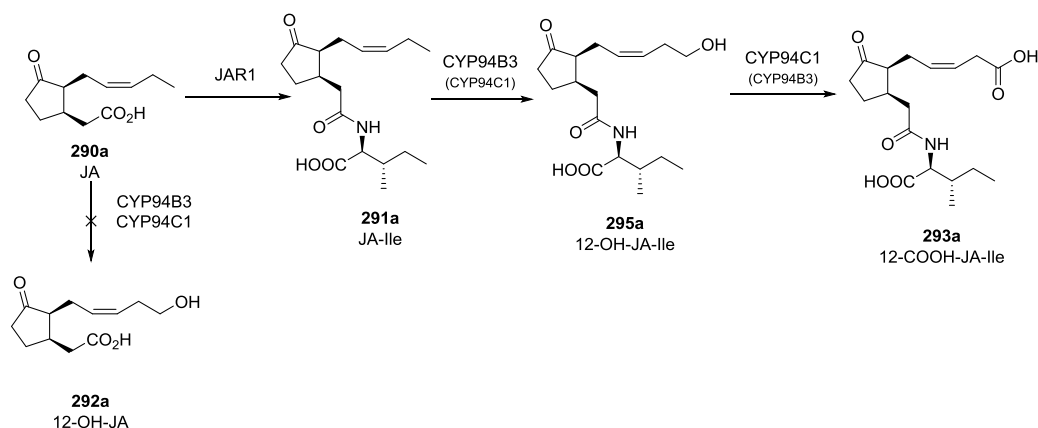


Schéma 149 : Catabolisme oxydatif des jasmonates

4.2 Catabolisme hydrolytique

Il a été montré que les gènes IAR3 et ILL6 sont co-régulés avec la voie des jasmonates. Dans ce contexte, IAR3 a déjà été décrit pour cliver des conjugués auxines-aminoacides. L'objectif consistait à trouver une enzyme permettant d'hydrolyser JA-Ile **291a** en JA **290a**.

L'apparition du 12-OH-JA **292a** dans le mutant *jar1* entraîne une accumulation de JA **290a**. Cependant cette accumulation n'entraîne pas une augmentation des taux de 12-OH-JA **292a**. En inhibant les gènes *cyp94b3* et *cyp94c1*, une accumulation de JA-Ile **291a** est observée mais les taux de 12-OH-JA **292a** sont diminués (Figure 16). Ainsi le précurseur du 12-OH-JA **292a** n'est ni le JA **290a** ni le JA-Ile **291a**. L'hypothèse d'une hydrolyse du 12-OH-JA-Ile **295a** a été envisagée.^{147,148}

¹⁴⁶ Y. Aubert, E. Widemann, L. Miesch, F. Pinot, T. Heitz, *J. Exp. Bot.*, **2015**, *66*, 3879-3892

¹⁴⁷ R.A. Rampey, S. LeClere, M. Kowalczyk, K. Ljung, G. Sandberg, B. Bartel, *Plant Physiol.*, **2004**, *135*, 978-988

¹⁴⁸ R.T. Davies, D.H. Goetz, J. Lasswell, M.N. Anderson, B. Bartel, *Plant Cell*, **1999**, *11*, 365-376

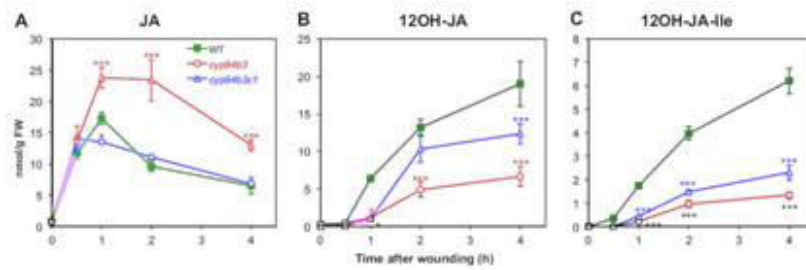


Figure 16 : Influence des cytochromes CYP94B3 et CYP94C1 sur l'apparition du JA-Ile **291a**, du 12-OH-JA **292a** et du 12-OH-JA-Ile **295** (type sauvage : vert ; mutant *cyp94b3* : rouge ; mutant *cyp94c1* : bleu)

Quatre amidohydrolases (IAR3, ILL5, ILL6 et ILR1) parmi les sept membres que compte cette famille ont été examinées afin de déterminer quelle enzyme était susceptible d'hydrolyser le JA-Ile **291a** en JA **290a** ainsi que le 12-OH-JA-Ile **295a** en 12-OH-JA **292a** (Figure 17).

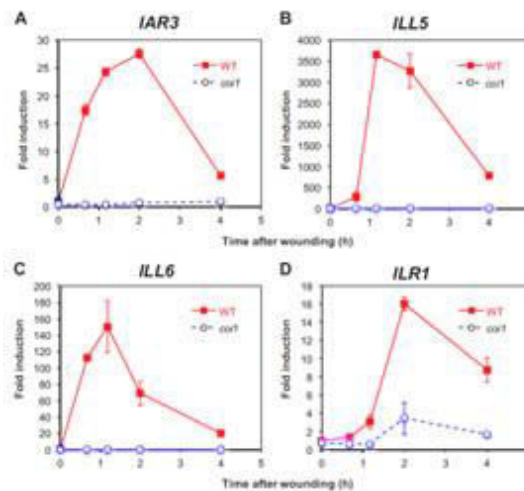


Figure 17 : Induction des hydrolases IAR3, ILL5, ILL6 et ILR1 par blessure mécanique chez le type sauvage (rouge) et chez le mutant *coi1* (bleu)

Les profils d'inductions de IAR3, ILL5 et ILL6 sont fortement induits par blessure et correspondent à la cinétique d'apparition du JA-Ile **291a** (cf. **Figure 13D**, p. 140) tandis que ILR1 est induite avec retard. De plus, dans le cas du mutant *coi1*, IAR3, ILL6 et ILL5 ne sont pas induites, probablement du fait que leur induction dépend de la perception du JA. ILR1 n'étant induite que tardivement, ces niveaux d'expression ne sont pas corrélés avec les taux de 12-OH-JA **292a**. De plus, chez le mutant *coi1*, on peut observer une induction de ce gène. Pour cette raison, l'étude de ILR1 a été abandonnée à ce point.¹⁴⁹

¹⁴⁹ E. Widemann, L. Miesch, R. Lugan, E. Holder, C. Heinrich, Y. Aubert, M. Miesch, F. Pinot, T. Heitz, *J. Biol. Chem.*, **2013**, 288, 31701-31714

In vitro, une incubation du 12-OH-JA-Ile **295a** avec les amidohydrolases IAR3 et ILL6 produites dans des bactéries a permis de démontrer qu'IAR3 et ILL6 peuvent cliver le JA-Ile **291a** en JA **290a**, même si IAR3 possède une activité vingt fois supérieure à ILL6 *in vitro* et qu'IAR3 est neuf fois plus actif sur le JA-Ile **291a** que sur le 12-OH-JA-Ile **295a**.¹⁴⁹

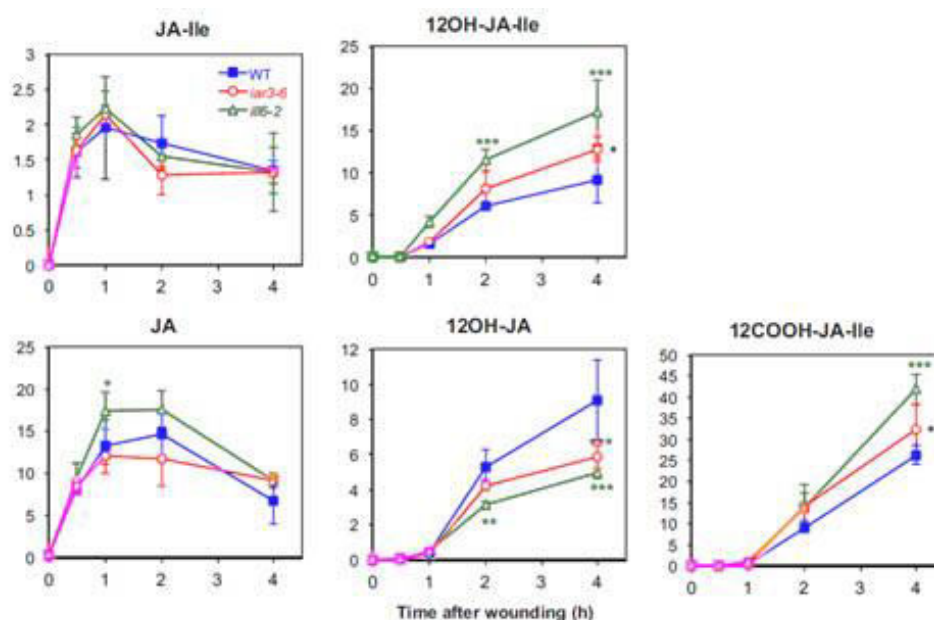


Figure 18 : Taux de JA-Ile **291a**, JA **290a**, 12-OH-JA-Ile **295a**, 12-OH-JA **292a** et 12-COOH-JA-Ile **293a** (type sauvage : bleu ; mutant *iar3-6* : rouge ; mutant *ill6* : vert)

Enfin, des études *in planta* ont démontré que les mutants *iar3* et *ill6* n'affectaient pas les niveaux de JA-Ile **291a** et de JA **290a**. A l'inverse, les taux des métabolites oxydés 12-OH-JA-Ile **295a** et 12-COOH-JA-Ile **293a** étaient fortement augmentés et les niveaux du 12-OH-JA **292a** diminués comparés aux plantes sauvages (WT) (**Figure 18**).¹⁴⁹

Ainsi, une nouvelle voie catabolique du JA-Ile **291a** qui correspond à l'hydrolyse du 12-OH-JA-Ile **295a** par les amidohydrolases IAR3 et ILL6 a été mise en évidence. De plus, ils ont permis d'établir avec certitude qu'en réponse à la blessure, une partie importante de la synthèse du 12-OH-JA **292a** provient de l'hydrolyse du 12-OH-JA-Ile **295a** et non de l'oxydation du JA **290a** (**Schéma 150**).¹⁴⁹

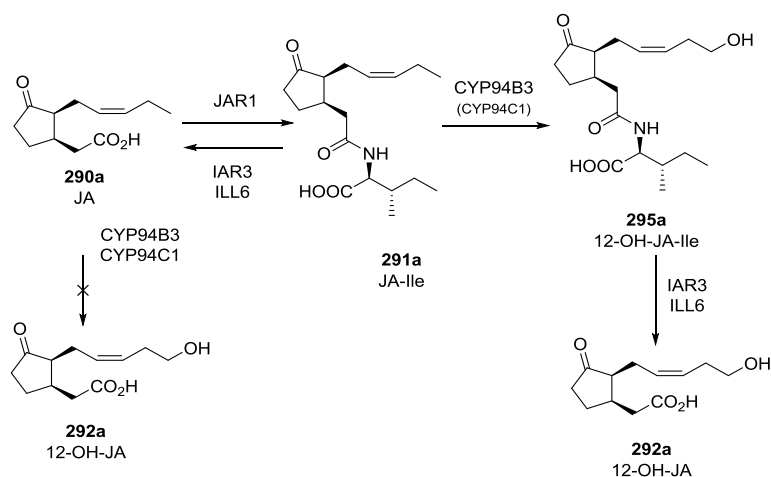


Schéma 150 : Rôle des amidohydrolases IAR3 et ILL6 dans le catabolisme des jasmonates

4.3 Détermination d'un nouvel intermédiaire issu du catabolisme oxydatif

Une oxydation d'un alcool primaire en acide carboxylique peut se dérouler *via* un intermédiaire aldéhyde. En effet, la présence d'un pic supplémentaire par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) laissait envisager la possibilité de la présence du 12-CHO-JA-Ile **330a**.

Une dérivatisation par voie chimique a été entreprise pour détecter ce nouveau jasmonate.¹⁵⁰ En réalisant une réaction de double condensation avec la méthoxyamine (MeOX), le 12-CHO-JA-Ile **330a**, présentant une fonction cétone et aldéhyde, formerait le composé doublement dérivatisé **358a** (Schéma 151).

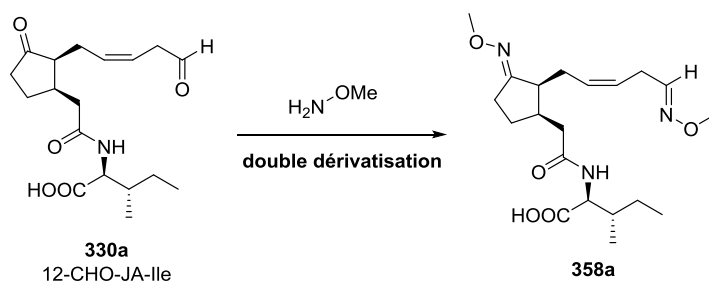


Schéma 151 : Double dérivatisation par la méthoxyamine de l'aldéhyde 12-CHO-JA-Ile **319b**

Le JA-Ile **291a**, mais également le 12-OH-JA-Ile **295a** et le 12-COOH-JA-Ile **293a**, ne possédant qu'une fonction carbonyle, ne conduisent qu'à la formation du composé mono-dérivatisé comme le composé **359a** (Schéma 152)

¹⁵⁰ E. Widemann, T. Heitz, L. Miesch, M. Miesch, C. Heinrich, F. Pinot, R. Lugan, *Metabolomics*, **2015**, *11*, 991-997

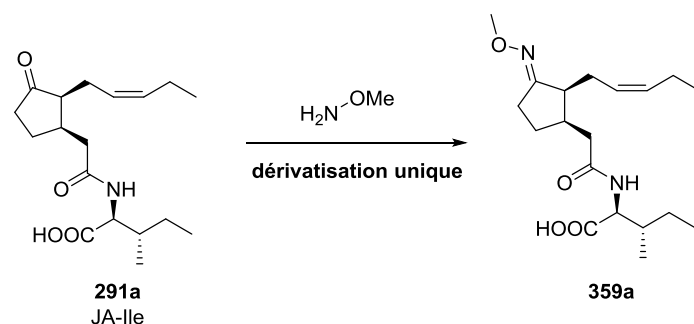


Schéma 152 : Dérivatisation par la méthoxyamine du JA-Ile **291a**

Le JA-Ile **291a** a été oxydé en présence de NADPH et de levures surexprimant le CYP94C1. Le mélange de produits a ensuite été dérivatisé et analysé par LC-MS/MS. Nos partenaires ont ainsi pu découvrir un intermédiaire dans la synthèse du 12-COOH-JA-Ile **293a**.

Lorsque les substrats sont utilisés sans dérivatisation, on remarque que le 12-OH-JA-Ile **295a** et le 12-CHO-JA-Ile **330a** ont le même temps de rétention à 8.32 min (composés identifiés par MS/MS). Après dérivatisation, on remarque que le 12-CHO-JA-Ile **330a** est nettement séparé du 12-OH-JA-Ile **295a** et du 12-COOH-JA-Ile **293a** du fait de sa double dérivatisation (le pic à 9.35 min marqué par un astérisque est un artéfact) (**Figure 19**).

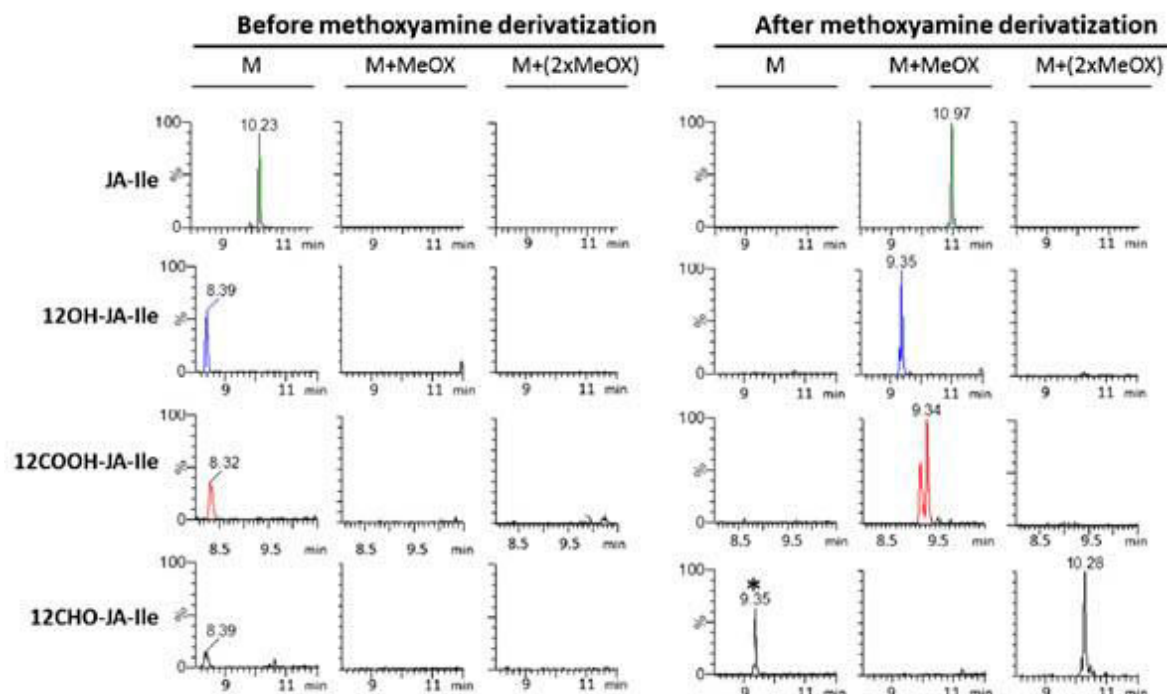


Figure 19 : Profil LC-MS/MS avant et après dérivatisation (MeOX : méthoxyamine) du JA-Ile **291a** (vert), du 12-OH-JA-Ile **295a** (bleu), du 12-COOH-JA-Ile **293a** et du 12-CHO-JA-Ile **330a** (noir)

Ainsi, un nouvel intermédiaire provenant du catabolisme des jasmonates : le 12-CHO-JA-Ile **330a** a été identifié (Schéma 153).¹⁵⁰ D'autres études sont en cours, qui permettront d'établir le rôle biologique et les niveaux d'accumulation de ce nouvel intermédiaire.

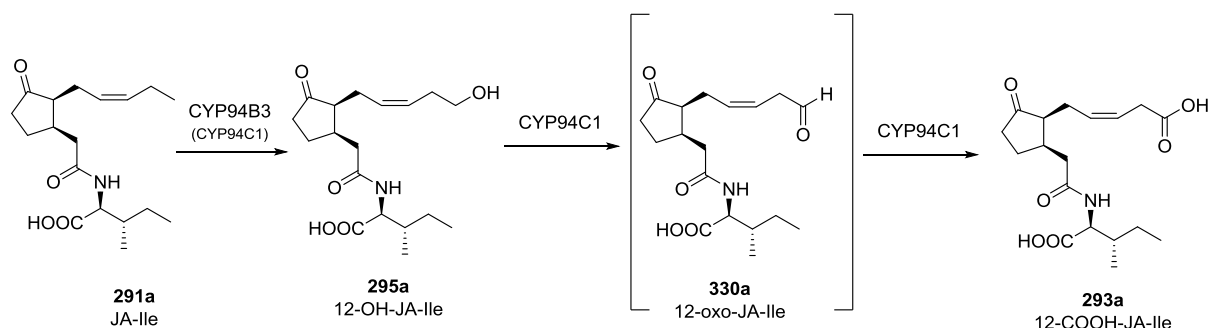


Schéma 153 : Découverte du 12-CHO-JA-Ile

4.4 Rôle dans l'infection par *Botrytis cinerea*

Le JA-Ile **291a** est responsable de la réponse aux agressions nécrotrophes dont *B. cinerea* est un représentant. La distribution des jasmonates (JA **290a**, 12-OH-JA **292a**, JA-Ile **291a**, 12-OH-JA-Ile **295a**, 12-COOH-JA-Ile **293a**, 12-O-glucosyl-JA et 12-HSO₄-JA) ont été étudiés lors d'une infection par *B. cinerea*. Des mutants *cyp94b3* et *cyp94c1* ainsi que des mutants déjà décrits précédemment, surexprimant ces cytochromes, ont été utilisés afin de comprendre l'action de ces enzymes sur le phénotype de la plante.¹⁴⁶

Après analyses LC-MS/MS des extractions de plantes sauvages, la quantité de jasmonates conjugués à l'isoleucine a fortement diminué tandis que les niveaux de 12-OH-JA **292a**, de JA **290a**, et des dérivés glucoside et sulfate sont augmentés. Les plantes mutantes ne présentant plus les cytochromes 94B1, 94B3 et C1 possèdent un plus fort taux de JA-Ile **291a**, du fait de la diminution de leur catabolisme, mais ceci ne leur confère pas une résistance accrue à l'infection contre le champignon.

Par ailleurs, le pathosystème d'*Arabidopsis thaliana* a été étudié lors d'une infection par *Botrytis cinerea*, dans laquelle la dynamique d'accumulation et de modification des jasmonates est différente de celle réalisée expérimentalement.¹⁴⁶

4.5 Conclusion

Des études enzymologiques, de biologie végétale et d'analyses chromatographiques ont permis d'élucider le catabolisme des jasmonates. Le métabolisme du JA-Ile **291a** peut suivre deux voies : la voie du catabolisme oxydatif ou la voie des amidohydrolases (Schéma 154).

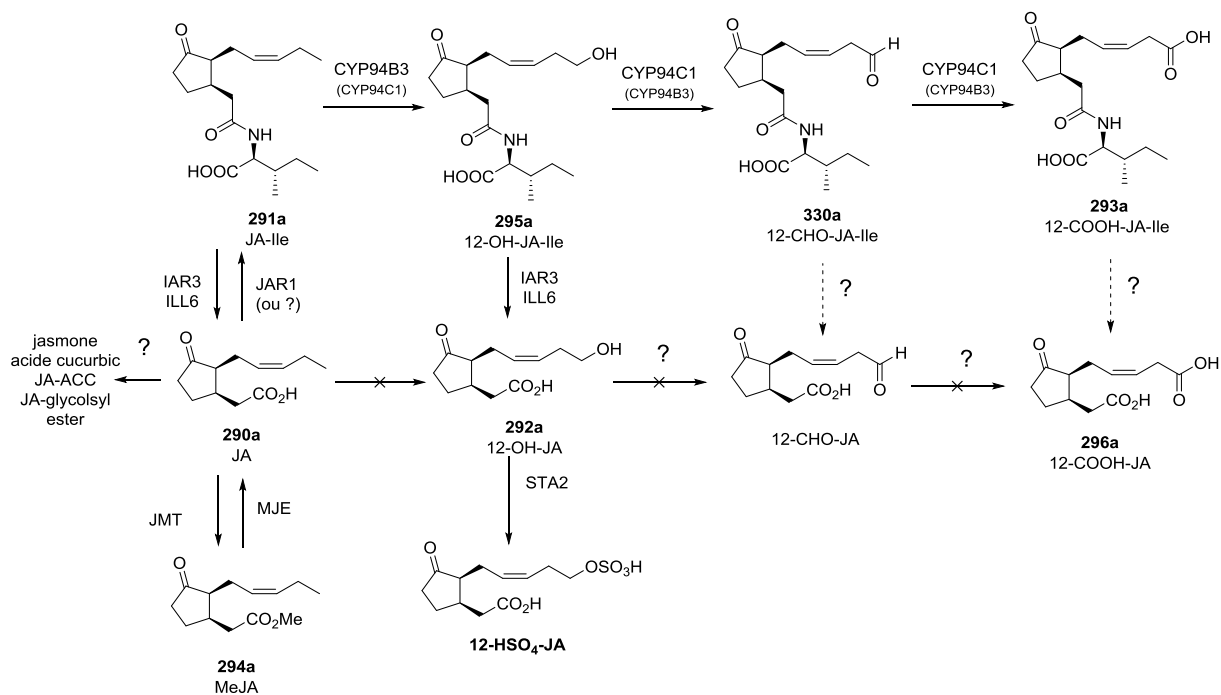


Schéma 154 : Les différentes voies cataboliques du JA-Ile **291a**

Le catabolisme oxydatif par le cytochrome CYP94B3 avait été décrit partiellement par deux équipes concurrentes: non seulement le CYP94B3 participe faiblement à la synthèse du 12-COOH-JA-Ile **293a** mais un autre cytochrome est impliqué dans la suroxydation de l'alcool, le CYP94C1. Un nouveau jasmonate, le 12-CHO-JA-Ile **330a** a été découvert par dérivation chimique et analyses LC-MS/MS. De nouvelles recherches sont en cours afin de déterminer le rôle, les niveaux et l'expression de ce nouvel intermédiaire.

De plus, le JA-Ile **291a** et le 12-OH-JA-Ile **295a** peuvent être hydrolysés par les amidohydrolases IAR3 et ILL6, permettant la formation de JA **290a** et de 12-OH-JA **292a**. Les enzymes CYP94 ne peuvent alors plus reconnaître ces composés en vue d'un catabolisme oxydant.

Les futures études s'orientent vers l'hydrolyse du 12-CHO-JA-Ile **330a** et du 12-COOH-JA-Ile **293a** mais également vers la possible métabolisation des composés hydrolysés.

5 CONCLUSION

• Intérêt biologique

Le JA-Ile **291a** est une pro-phytohormone synthétisée en réponse au stress, notamment après agression par des insectes herbivores. Même si la biosynthèse de l'acide jasmonique **290a** est bien connue aujourd'hui, il n'en est pas de même pour l'inactivation du JA-Ile **291a**. Dans ce contexte, notre collaboration visait à étudier le catabolisme du JA-Ile **291a**. Le 12-COOH-JA-Ile **293a** et le 12-COOH-JA **296a** ont été décrits dans les plantes blessées, cependant le manque de standards énantiopurs est un frein à l'identification, la quantification et à la compréhension de la voie catabolique de la voie des jasmonates impliquant ces composés.

Dans le cadre de la collaboration avec les Drs T. Heitz et F. Pinot de l'IBMP de Strasbourg, nous avons utilisé une nouvelle synthèse vers l'accès au 12-COOH-JA **296b** et au 12-COOH-JA-Ile **293b** en utilisant nos connaissances sur la chimie des 3-alcynoates.

• Accès au JA-Ile multiprotégé

La saponification du jasmonate de méthyle (\pm)-**294**, commercial et racémique, puis un couplage peptidique nous ont permis d'effectuer une résolution optique et de séparer les diastéréoisomères (**337b** / **337c**) formés (**Schéma 155**).

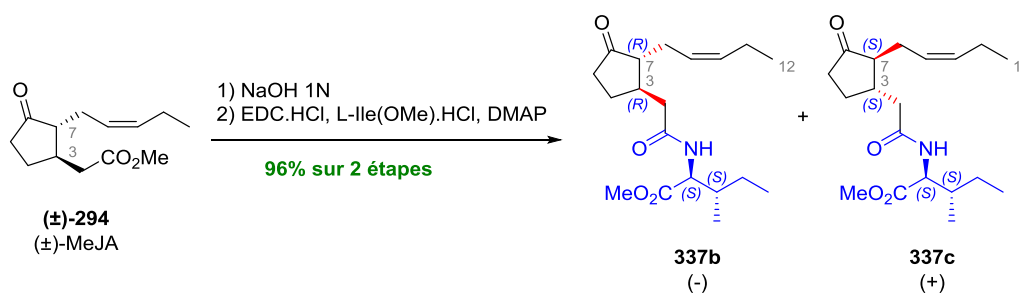


Schéma 155

Après protection de la fonction carbonyles, deux voies permettent d'accéder soit au (-)-12-COOH-JA **296b** (voie A) soit au (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** (voie B) en activant ou non l'amide sous la forme d'un carbamate (**Schéma 156**).

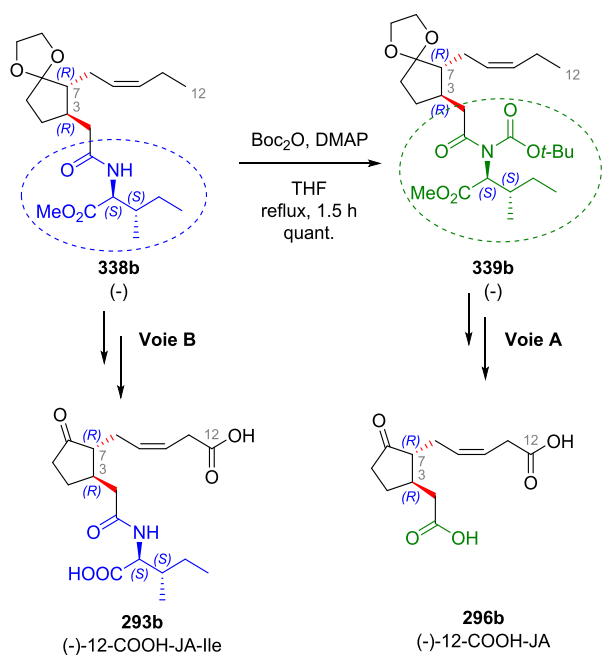


Schéma 156

• Voie A : synthèse du 12-COOH-JA

Après ozonolyse et réaction de Bestmann-Ohira au départ du composé activé par un carbamate **339b**, l'alcyne vrai non conjugué **349b** est obtenu. La fonctionnalisation de ce dernier en 3-alcynoate **350b** puis la réduction sélective en alcène *Z* **352b** nous a permis d'obtenir le 12-COOH-JA **296b** avec un rendement de 17% sur neuf étapes (Schéma 157).

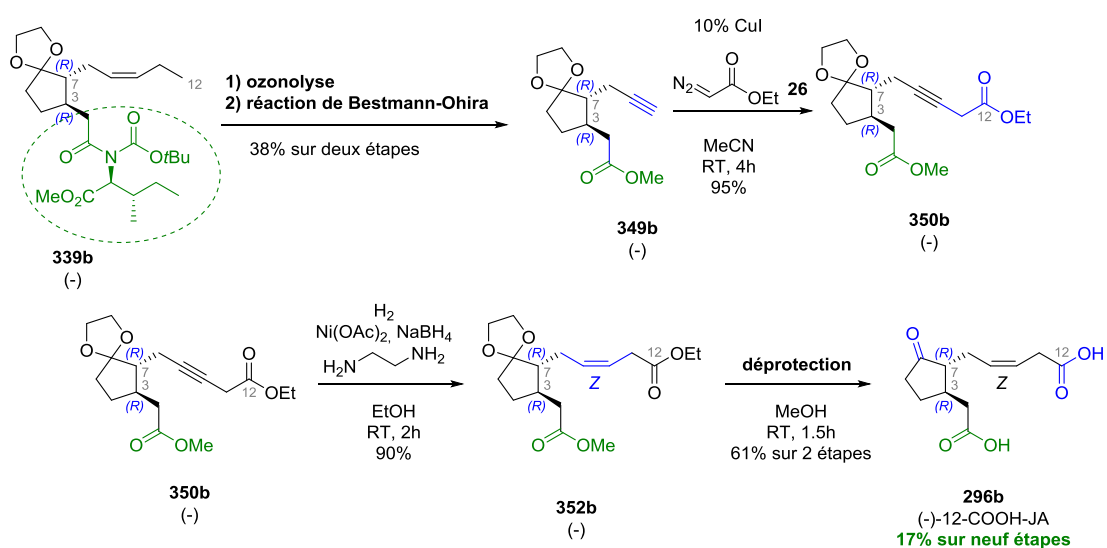
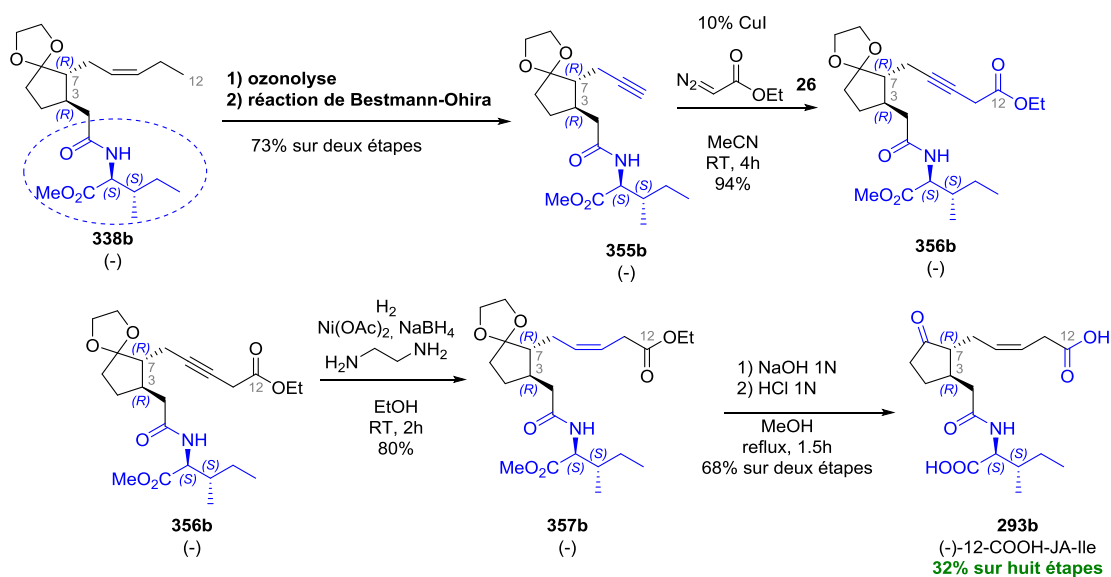


Schéma 157

- **Voie B : accès au 12-COOH-JA-Ile**

Après ozonolyse puis réaction de Bestmann-Ohira au départ du composé **338b** présentant un amide libre, l'acide est conservé sur la molécule pour conduire à l'acétylénique **355b**. Après fonctionnalisation de l'acétylénique et réduction sélective de la triple liaison au nickel P-2, saponification et déprotection, le 12-COOH-JA-Ile **293b** est obtenu avec un bon rendement de 32% sur huit étapes (**Schéma 158**).



- **Résultats biologiques**

Le catabolisme du JA-Ile **291a** a été étudié. Les Drs T. Heitz et F. Pinot ont découvert que le CYP94B3 permettait d'oxyder le JA-Ile **291a** en position 12 formant le 12-OH-JA-Ile **295a** et que ce cytochrome suroxydait faiblement l'alcool **295a** en acide carboxylique **293a**. De plus, le CYP94C1 permet la synthèse d'un nouvel intermédiaire, le 12-CHO-JA-Ile **330**. Ce dernier peut être suroxydé en acide carboxylique, le 12-COOH-JA-Ile **293a**. CYP94C1 est également faiblement impliqué dans la synthèse du 12-OH-JA-Ile **295a**. Ainsi, les deux cytochromes CYP94B3 et CYP94C1 procèdent au catabolisme oxydatif du JA-Ile **291a** par coopération (**Schéma 159**).

Par ailleurs, IAR3 et ILL6, deux amidohydrolases, permettent d'inactiver le signal JA-Ile en hydrolysant la liaison amide du JA-Ile **291a** et le 12-OH-JA-Ile **295a** formant alors respectivement le JA **290a** et 12-OH-JA **292a** (**Schéma 159**).

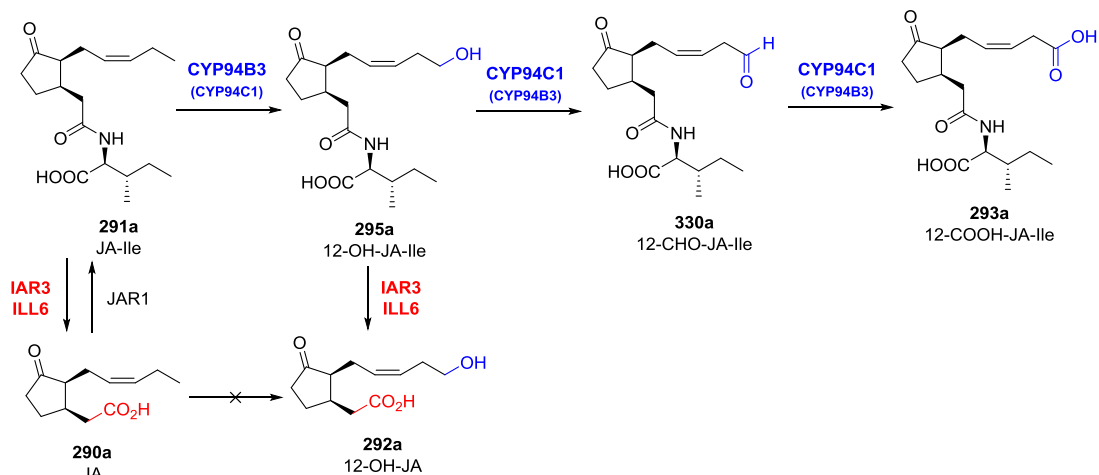


Schéma 159

6 PERSPECTIVES

6.1 Synthèse d'autres dérivés conjugués

L'acide jasmonique conjugué à divers aminoacides est étudié chez nos partenaires biologistes. En particulier dans le cadre de la photomorphogénèse du riz (*Oryza sativa*), il a été découvert que l'acide jasmonique agit comme un régulateur de croissance chez cette plante, mais également dans la photodépendance du riz face à une blessure ou dans la réponse des mutants jasmoniques face au stress abiotique.¹⁵¹ L'objectif est de varier les aminoacides afin d'obtenir les dérivés 12-COOH-JA-Phe **360b** ou 12-COOH-JA-Val **361b** par exemple, afin d'étudier le rôle biologiques de ces composés dans la plante. (Schéma 160).

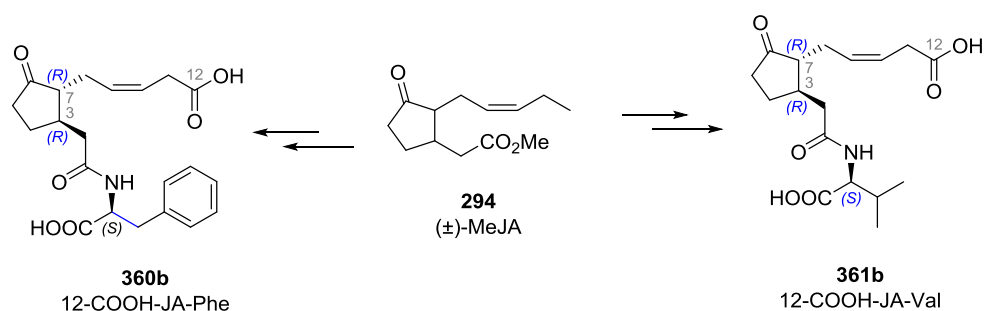


Schéma 160 : Formation d'autres dérivés conjugués de l'acide jasmonique oxydés en position 12

¹⁵¹ M. Riemann, A. Müller, A. Korte, E.W. Weiler, P. Nick, *Plant. Physiol.*, **2003**, 133, 1820-1830

6.2 Synthèse du 11-OH-JA-Ile 362b

D'autre part, un autre intermédiaire a été décrit récemment dans les plantes blessées. Il s'agit du 11-OH-JA-Ile **362**.¹⁵² Le but serait d'utiliser notre stratégie pour conduire au dérivé (-)-11-OH-JA-Ile **362b**.

Ce composé pourrait être accessible au départ de l'alcyne vrai **355b** : l'acétylure de lithium dérivant de l'acétylénique **355b**, mise en présence de chlorure d'acétyle permettra la synthèse de la méthyle cétone **363b**. La réduction asymétrique de la cétone en alcool secondaire¹⁵³ et la réduction sélective de la triple liaison suivie de la déprotection du cétal, puis la saponification de l'ester méthylique conduiraient à la formation du (-)-11-OH-JA-Ile **362b**, dont ni le rôle métabolique, ni la stéréochimie ne sont connus à l'heure actuelle (**Schéma 161**).

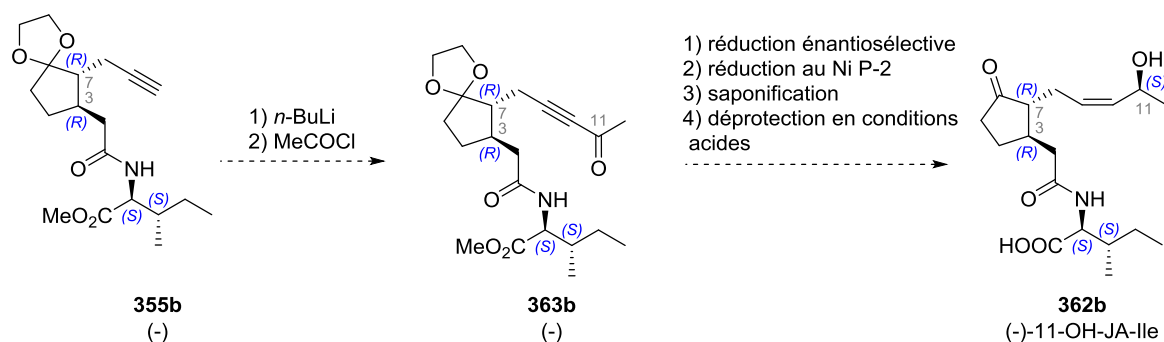


Schéma 161 : Formation du (-)-11-OH-JA-Ile **362b**

¹⁵² W. Stork, C. Diezel, R. Halitschke, I. Galis, I.T. Baldwin, *PLoS One*, **2009**, *4*, e4697

¹⁵³ K.A. Parker, M.W. Ledebauer, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3214-3217

Etude de la réactivité de céto-ynamides vis-à-vis des sels d'argent

PARTIE II : ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DE CÉTO-YNAMIDES VIS-À-VIS DES SELS D'ARGENT

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités

Les ynamines sont des composés présentant une fonction alcyne directement substituée par une fonction amine. Découverte il y a plus de 120 ans, ce sont des molécules instables et par conséquent, difficiles à manipuler.¹⁵⁴

La première formation d'ynamine a été reportée en 1958 par l'équipe de H.E. Zaugg.¹⁵⁵ En tentant d'alkyler la phénothiazine **364** par du bromure de propargyle, H.E. Zaugg *et coll.* n'ont pas retrouvé l'amine propargylique **365** mais l'ynamine **366**. Les auteurs expliquent ce résultat par une prototropie conduisant à l'isomérisation de l'acétylénique en ynamine (**Schéma 162**).

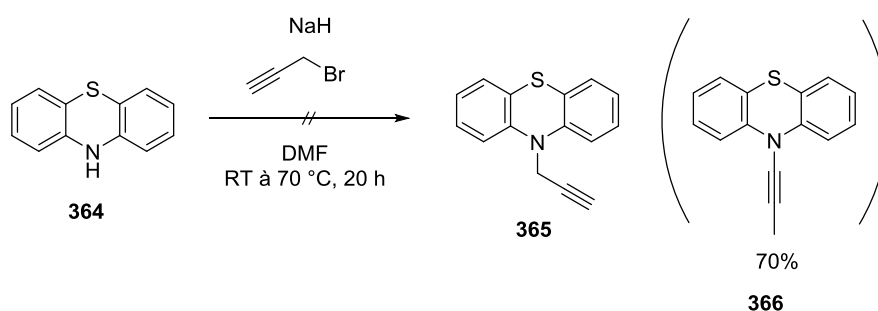


Schéma 162 : Première synthèse d'ynamine par H.E. Zaugg

Cependant, ce n'est qu'en 1963 que H.G. Viehe a décrit la première synthèse de l'ynamine **368** au départ de 2-chloro-2-fluorovinylbenzène **367** par un traitement au diéthylamidure de lithium (**Schéma 163**).¹⁵⁶

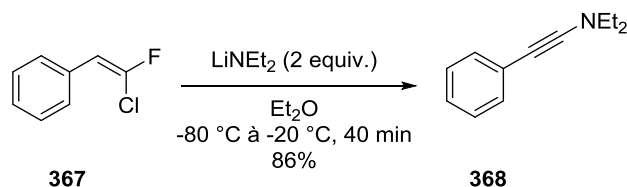


Schéma 163 : Travaux de H.G. Viehe

¹⁵⁴ J. Bode, *J. Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, 267, 268-299

¹⁵⁵ H.E. Zaugg, L.R. Swett, G.R. Stone, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1389-1390

¹⁵⁶ H.G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, 2, 477

Malgré les travaux réalisés par J. Ficini dans les années 1970,¹⁵⁷ la grande instabilité des ynamines, due à la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote, est la cause du peu d'intérêt porté à ces molécules jusque dans les années 1990.

Un regain d'intérêt vers cette classe de molécules a été observé dès 1996, lorsqu'une version plus stable de ces composés a été développée en protégeant l'atome d'azote des ynamines par un groupement électroattracteur pour donner des ynamides (**Schéma 164**). La présence du groupement électroattracteur diminue la densité électronique de l'alcyne, et donc, sa polarisation. La synthèse et l'étude de réactivité de ces composés ne cessent d'augmenter de façon exponentielle.^{158,159,160}

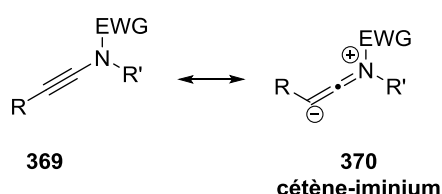


Schéma 164 : Polarisation d'un ynamide

Le paragraphe suivant traitera des voies d'accès aux ynamides.

1.2 Synthèse d'ynamides

Plusieurs voies de synthèse d'ynamides ont été reportées dans la littérature. On distingue :

- Les réactions d'isomérisation,
- Les réactions d'élimination d'énamides,
- Le passage par des β,β -dichloroénamides,
- L'addition d'un amidure sur un sel d'iodonium,
- Et finalement des méthodes plus récentes de couplage au cuivre, réactions en conditions oxydantes ou non.

¹⁵⁷ J. Ficini, *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1449-1486

¹⁵⁸ K.A. DeKorver, H. Li, A.G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R.P. Hsung, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 5064-5106

¹⁵⁹ G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2840-2859

¹⁶⁰ G. Evano, K. Jouvin, A. Coste, *Synthesis*, **2013**, 45, 17-26

1.2.1 Méthode n°1 : Isomérisation d'amide propargylique

La stratégie de H.E. Zaugg *et coll.*¹⁵⁵ a été réexaminée par R.P. Hsung *et coll.*¹⁶¹ Ces auteurs ont isomérisé un amide propargylique **371** en ynamide **372** en utilisant le *t*-BuOK en quantité catalytique. Dans le cas du dérivé aryle (**372**, R=Ph), le rendement de la réaction chute à 50% avec un temps de réaction allongé à 36 heures. Cette réaction n'est pas compatible avec les carbamates : au départ du carbamate **373**, uniquement l'allénamide **374** est retrouvé (**Schéma 165**).

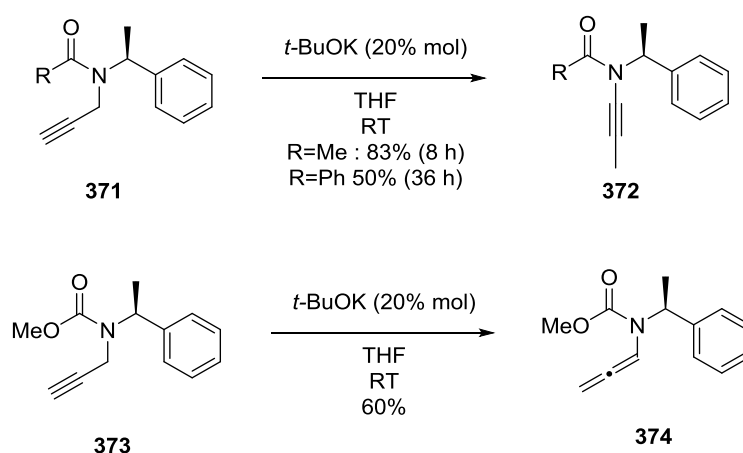


Schéma 165 : Isomérisation d'amide propargylique **371** en ynamide **372**

Cette stratégie est limitée, car elle nécessite la préparation de l'amide propargylique et l'ynamide obtenu peut être uniquement substitué par un groupement méthyle.

1.2.2 Méthode n°2 : Élimination de α -chloroénamide

En faisant réagir le benzylacétamide **375** en présence d'un sel de phosgeneiminium **376**, H.G. Viehe *et coll.* ont pu obtenir l' α -chloroénamide **377**. Après élimination en milieu basique, l'yne-urée **378** a été obtenue avec un rendement de 67% (**Schéma 166**).¹⁶²

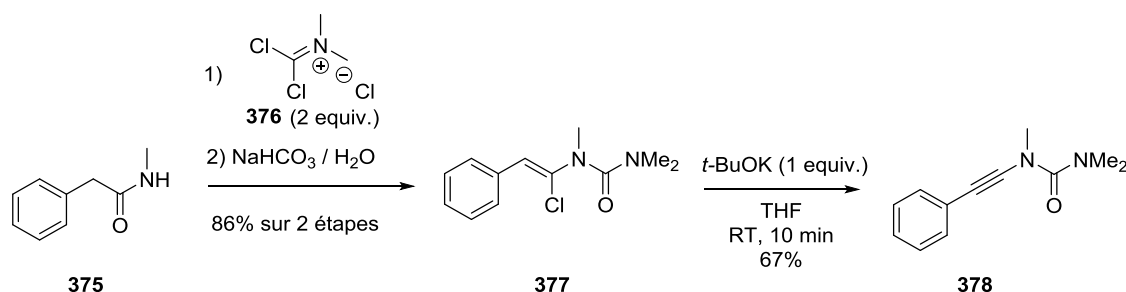


Schéma 166 : Synthèse d'yne-urée par H.G. Viehe *et coll.*

¹⁶¹ J. Huang, H. Xiong, R.P. Hsung, C. Rameshkumar, J.A. Mulder, T.P. Grebe, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2417-2420

¹⁶² Z. Janousek, J. Collard, H.G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1972**, *11*, 917-918

Cette stratégie pionnière a également été revisitée par R.P. Hsung *et coll.* en 2001.¹⁶³ Après avoir échoué à synthétiser des yncarbamates par isomérisation (**Schéma 165**), R.P. Hsung *et coll.* proposent une stratégie vers l'accès à des yne-oxazolidinones **381** par bromation de l'ene-oxazolidinone **379** correspondante. On forme alors les bromo-énamides *E* **380a** et *Z* **380b** séparables. En présence de *t*-BuOK, le mono-bromo-énamide **380b** de configuration *Z* subit une élimination pour conduire à une yne-oxazolidinone **381**. Les yne-oxazolidinones substituées par un groupement alkyl (**381**, R=*n*-C₅H₁₁) peuvent être obtenues avec un rendement de 70% et ce dernier tend à diminuer pour les composés aromatiques (**381**, R=Ph). Par ailleurs, ce protocole permet également l'accès aux yne-urée **382** et yne-lactame **383** (**Schéma 167**).

Cependant la bromation d'énamides **379** conduit à un mélange de bromo-énamides de configuration *Z* et *E*. Or l'élimination d'HBr ne peut avoir lieu qu'au départ de l'énamide *Z* **380b**, ce qui conduit à une perte du rendement global sur deux étapes.

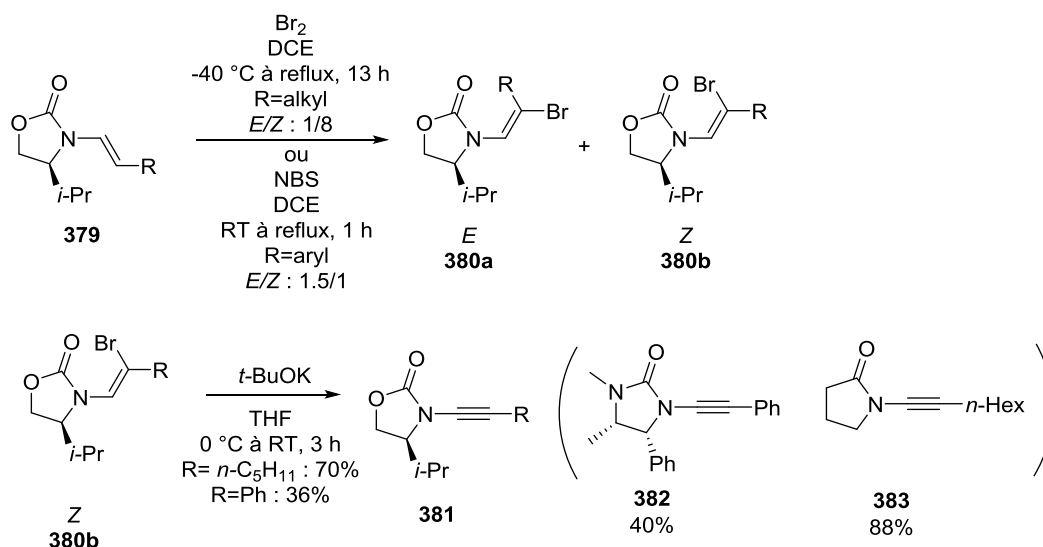


Schéma 167 : Élimination de mono-bromo-énamides de configuration *Z* **380b**

A.R. Katritzky *et coll.* ont également montré que les triflates d'énol de stéréochimie *E* **384** constituent des précurseurs d'ynamides en présence de méthanolate de sodium.¹⁶⁴ Le cétène-iminium **386**, forme mésomère de l'ynamide **385**, subit une addition de méthanolate pour conduire après hydrolyse acide à l'ester **388** avec élimination du benzotriazole (**Schéma 168**).

¹⁶³ L.L. Wei, J.A. Mulder, H. Xiong, C.A. Zifcsak, C.J. Douglas, R.P. Hsung, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 459-466

¹⁶⁴ A.R. Katritzky, S. Zhang, Y. Fang, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3789-3791

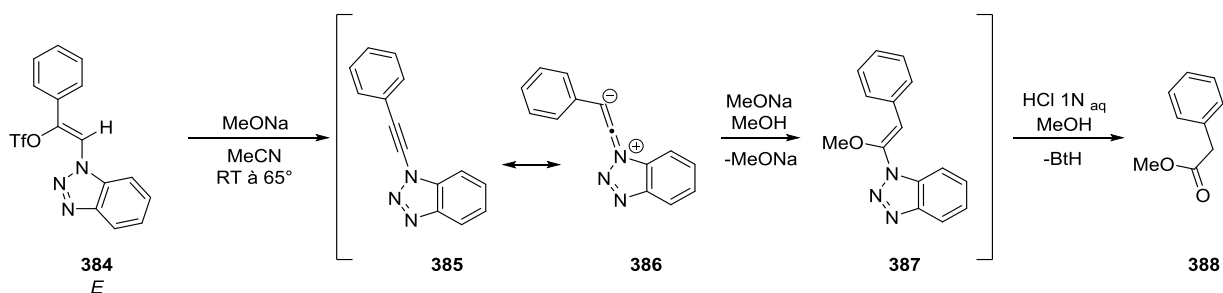


Schéma 168 : Élimination du triflate d'énol **384** et synthèse d'ynamide **388**

1.2.3 Méthode n°3 : Passage par des β,β -dichloroénamides

Les dérivés β,β -dichloroénamides peuvent être obtenus soit au départ d'une base purique ou pyrimidique soit au départ de dérivés formamides.

1.2.3.1 Au départ de bases puriques ou pyrimidiques

En faisant réagir, la cytosine **389** en présence d'hydrure de sodium et de tétrachloroéthylène dans l'HMPA, le β,β -dichloroénamide **390** a été isolé avec un rendement modeste de 20%. Après traitement par une solution de *n*-BuLi, l'ynamide **391** est isolé avec un rendement de 44% (Schéma 169).¹⁶⁵

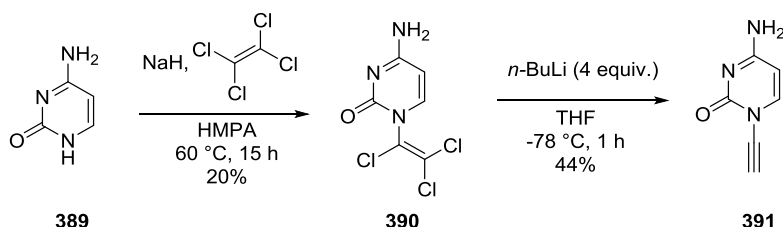


Schéma 169 : Synthèse de l'ynamine **391** par réaction d'élimination

1.2.3.2 Au départ de formamides

1.2.3.2.1 Formation d'ynamides terminaux

Des ynamides peuvent être obtenus à partir de β,β -dichloroénamides, provenant de dérivés formamides **395** grâce à la méthode développée par F. Ramirez *et coll.*¹⁶⁶ L'accès aux formamides **395** peut se faire par trois méthodes : soit par alkylation du formamide tosylé

¹⁶⁵ R.V. Joshi, Z.Q. Xu, M.B. Ksebati, D. Kessel, T.H. Corbett, J.C. Drach, J. Zemlicka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 1089-1098

¹⁶⁶ F. Ramirez, N.B. Desal, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1745-1747

392, soit par introduction du formamide grâce au formyl benzotriazole **394**, soit par couplage peptidique entre un sulfonamide **393** et de l'acide formique (**Schéma 170**).¹⁶⁷

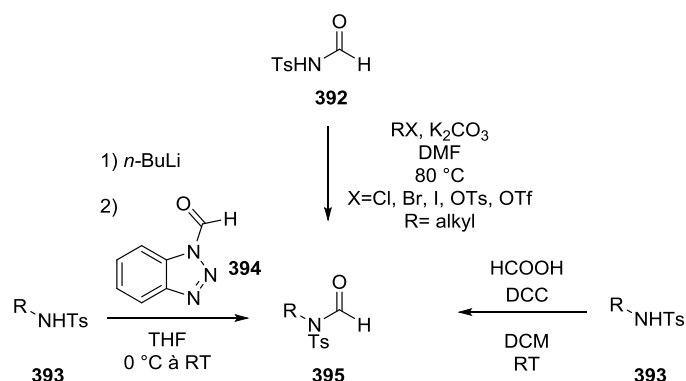


Schéma 170 : Divers accès au formamide **395**

Ainsi en plaçant un formamide **395** en présence de triphénylphosphine et de tétrachlorométhane, D. Brückner *et coll.* ont obtenu le composé *gem*-dichloré **396**. Ce dernier traité par une solution de *n*-BuLi permet d'accéder à l'ynesulfonamide **397** (**Schéma 171**).^{168,169}

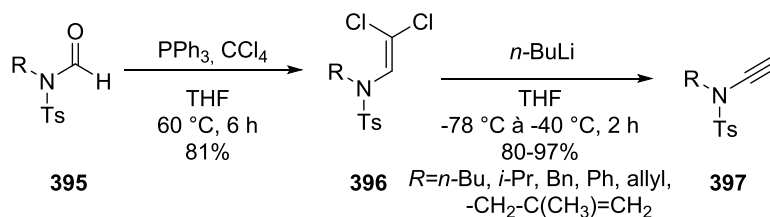


Schéma 171 : Synthèse d'ynesulfonamides par D. Brückner

Ces auteurs ont également montré que l'utilisation de composés *gem*-dibromé **399** diminue le rendement en ynesulfonamide **404** : après échange halogène-métal, le dérivé lithié **400** peut subir deux réactions compétitives : une élimination qui induit la fragmentation du dérivé **400** en sulfonamide **401** et en bromoacétylène **402**, ou une évolution vers le carbène **403** qui se réarrange par migration 1,2 pour conduire à la formation de l'ynesulfonamide **404** (**Schéma 172**).^{168,169}

¹⁶⁷ A.R. Katritzky, H.X. Chang, B. Yang, *Synthesis*, **1995**, 503-505

¹⁶⁸ D. Brückner, *Synlett*, **2000**, *10*, 1402-1404

¹⁶⁹ D. Brückner, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3809-3814

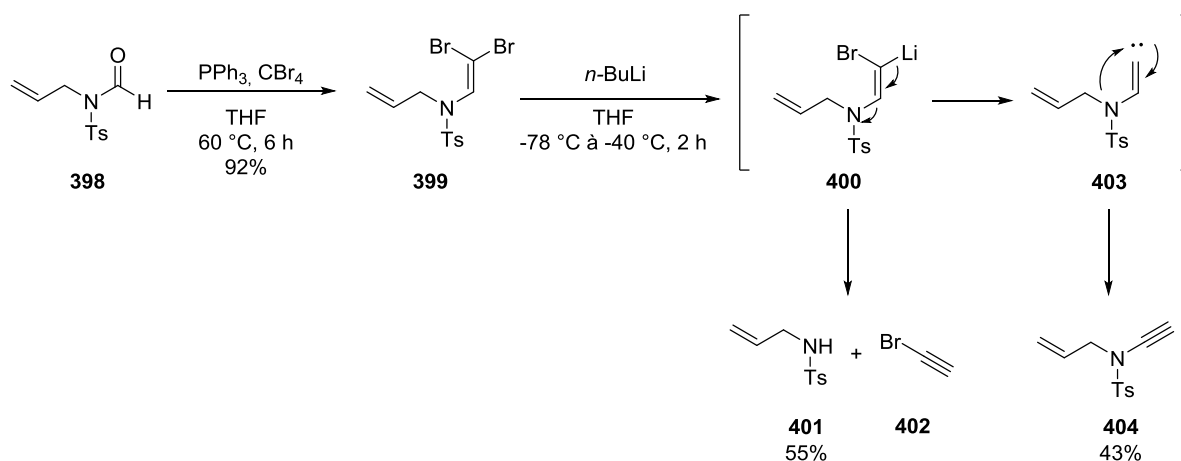


Schéma 172 : Inconvénient du passage par un dérivé *gem*-dibromé

1.2.3.2.2 Formation d'un ynamide substitué

1.2.3.2.2.1 Par ajout d'un électrophile

De nombreuses équipes se sont intéressées au piégeage d'un ynesulfonamide lithié, obtenu après réaction d'élimination par ajout d'électrophiles.^{170,171}

A.R. Katritzky *et coll.* ont synthétisé des composés *gem*-dichlorés **405** au départ de formyl benzotriazole **394**. Après réaction d'élimination par ajout de *n*-BuLi, et piégeage par un électrophile, ils ont obtenu divers ynamides **406** substitués par des groupements alkyles, alcools ou silyles (Schéma 173).¹⁷⁰

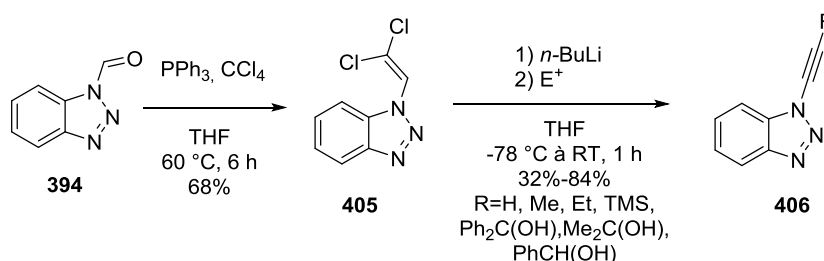


Schéma 173 : Fonctionnalisation d'ynamides par A.R. Katritzky *et coll.*

D. Rodríguez *et coll.*¹⁷¹ ont également isolé les ynesulfonamides substitués **408** après réaction d'élimination du composé *gem*-dichloré **407** avec du *n*-BuLi puis ajout d'électrophiles comme par exemple le sulfate de méthyle, le chlorure de triméthylsilyle ou le chloroformate d'éthyle (Schéma 174).

¹⁷⁰ A.R. Katritzky, S.K. Singh, R. Jiang, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3794-3797

¹⁷¹ D. Rodríguez, M.F. Martínez-Esperón, L. Castedo, C. Saá, *Synlett*, **2007**, *12*, 1963-1965

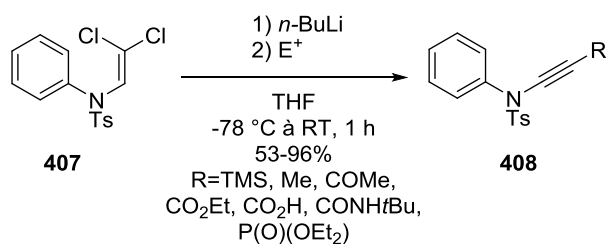


Schéma 174 : Fonctionnalisation d'ynesulfonamides par D. Rodríguez *et coll.*

1.2.3.2.2.2 Par couplage de Negishi

Une autre stratégie consiste à transmétaller l'alcyne par ajout de ZnBr_2 afin de générer un organozincique **409**. Ce dernier a été valorisé par réaction de couplage croisé de Negishi, donnant accès à des ynesulfonamides fonctionnalisés par des groupement aryles **410** avec de bons rendements (**Schéma 175**).^{172,173}

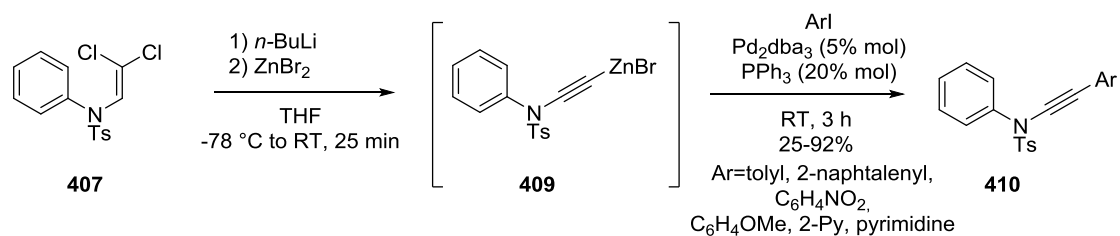


Schéma 175 : Fonctionnalisation de l'ynesulfonamide par réaction de Negishi

Enfin, J. Cossy *et coll.* ont reporté une synthèse d'ynesulfonamides **413** par élimination de mono-chloroénamide **412**.¹⁷⁴ Pour ce faire, le β,β -dichloroénamide **411** est engagé dans une réaction de couplage croisé de Suzuki, ce qui donne accès à des β -chloroénamides fonctionnalisés par un groupement aryle **412** (**Schéma 176**). La stéréochimie de la double liaison est exclusivement *Z*, le palladium s'insérant du côté le moins encombré. Les β -chloroénamides **412** subissent alors une réaction d'élimination en milieu basique pour conduire aux ynesulfonamides **413** correspondants.

¹⁷² D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett*, **2004**, 4, 783-786

¹⁷³ M.F. Martínez-Esperón, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3843-3855

¹⁷⁴ S. Couty, M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett*, **2005**, 6, 905-910

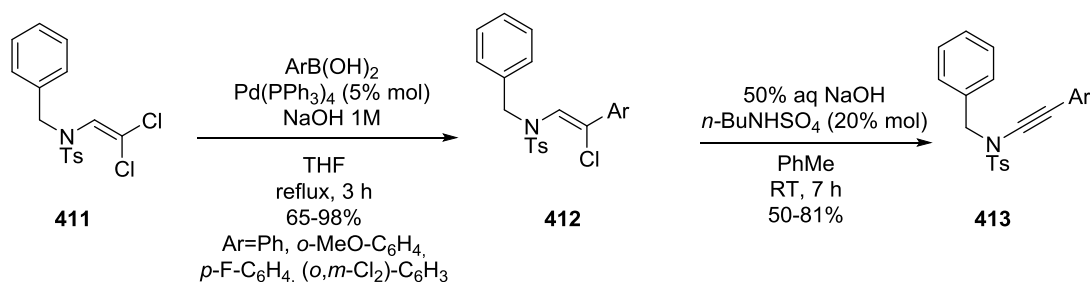


Schéma 176 : Synthèse d'ynesulfonamides **413** fonctionnalisés par un groupement aromatique

Enfin, dans la variante proposée par R.P. Hsung *et coll.*, un couplage de type Sonogashira a été directement réalisé sur l'ynamide terminal **414** pour conduire aux yne-oxazolidinones **415** fonctionnalisés par un groupement aromatique (**Schéma 177**).¹⁷⁵

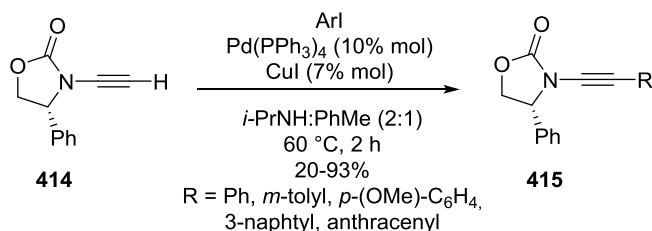


Schéma 177 : Fonctionnalisation de l'ynamide terminal **414** par réaction de Sonogashira

1.2.4 Méthode n°4 : Elimination d' α,β -dichloroénamide

Très récemment, E.A. Anderson *et coll.* ont décrit une nouvelle voie de synthèse d'ynamides en deux étapes. La première étape consiste en la synthèse de α,β -dichloroénamides **418** en présence de trichloroéthylène **417** et de carbonate de césium au départ de l'amide **416**. Ces α,β -dichloroénamides **418**, en présence de *n*-BuLi ou de phényllithium conduisent alors à la formation des ynamides désirés **419** avec de bons rendements (**Schéma 178**).¹⁷⁶

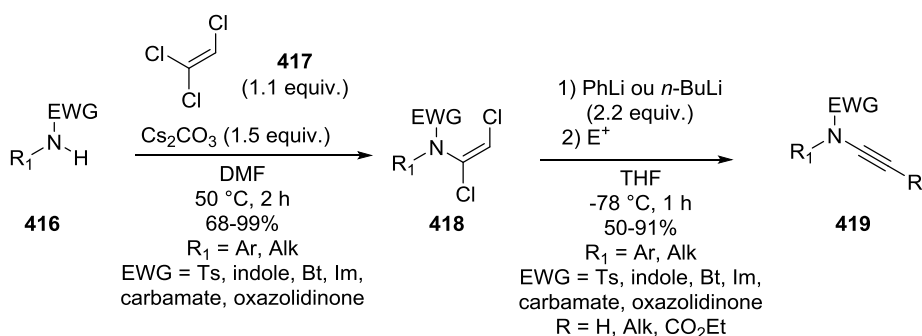


Schéma 178 : Formation d'ynamide substitués par élimination d' α,β -dichloroénamides

¹⁷⁵ M.R. Tracey, Y. Zhang, M.O. Frederick, J.A. Mulder, R.P. Hsung, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2209-2212

¹⁷⁶ S.J. Mansfield, C.D. Campbell, M.W. Jones, E.A. Anderson, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 3316-3319

Cette méthode permet la synthèse d'une vaste gamme d'ynamides (hétérocycle, sulfonamide, carbamate, oxazolidinone) et permet également la fonctionnalisation de l'ynamide par ajout d'un électrophile comme l'iodure de méthyle ou du chloroformate d'éthyle. Il est également possible d'introduire des composés aromatiques **421** après transmétallation avec du chlorure de zinc (II) et couplage de Negishi (**Schéma 179**).

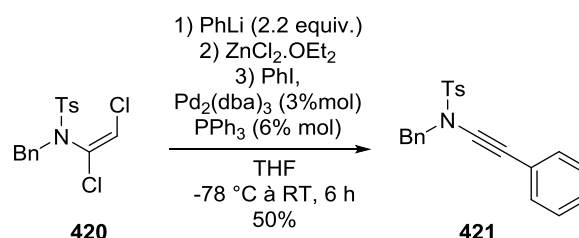


Schéma 179 : Formation de composés substitués par des groupements aromatiques par réaction de Negishi

Cependant, cette méthode utilise soit du phényllithium ou du *n*-BuLi en excès, pouvant ne pas être compatible avec d'autres groupements fonctionnels.

1.2.5 Méthode n°5 : Sels d'iodoniums

Les sels d'iodonium offrent une autre possibilité d'accès aux ynamides.

En s'appuyant sur les travaux de P.J. Stang *et coll.*¹⁷⁷, qui ont montré que des triflates d'alcynyl iodonium pouvaient conduire à la formation d'ynamines, B. Witulski *et coll.* ont largement étudié la réactivité de ces sels pour promouvoir la synthèse d'ynamides. Ainsi en plaçant le sulfonamide **422** en présence de KHMDS et d'alcynyl iodonium triflate **423**, ils ont obtenu l'ynamide silylé **424** (**Schéma 180**).¹⁷⁸

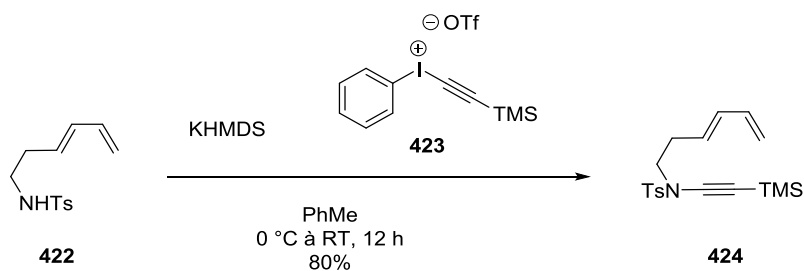


Schéma 180 : Utilisation de l'alcynyl iodonium triflate **423** pour promouvoir la synthèse d'ynesulfonamide **424**

¹⁷⁷ P. Murch, B.L. Williamson, P.J. Stang, *Synthesis*, **1994**, 1255-1256

¹⁷⁸ (a) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 489-492; (b) B. Witulski, M. Gössmann, *Chem. Commun.*, **1999**, 1879-1880; (c) B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2426-2430; (d) B. Witulski, M. Gössmann, *Synlett*, **2000**, 1793-1797; (e) B. Witulski, T. Stengel, J.M. Fernández-Hernández, *Chem. Commun.*, **2000**, 1965-1966; (f) B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3281-3284; (g) B. Witulski, J. Lumtscher, U. Bergsträßer, *Synlett*, **2003**, *5*, 708-710

En traitant un sulfonamide par une solution de KHMDS, l'amidure de potassium **425** est formé. Ce dernier s'additionne selon un processus de type Michael sur le sel d'iodonium **423** pour donner l'anion vinylique **426** qui élimine du triflate de potassium et de l'iodobenzène pour conduire au carbène **427**. Une migration 1,2 du groupement TMS forme ensuite à l'ynesulfonamide correspondant **428** (Schéma 181).

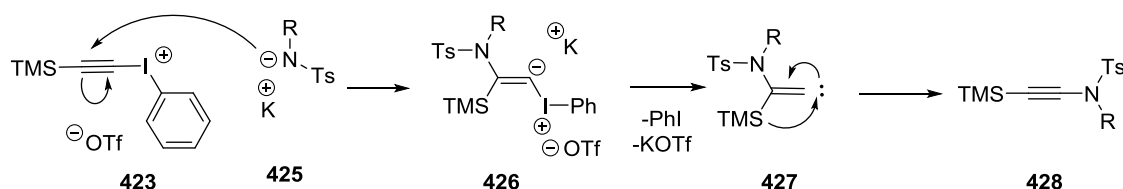


Schéma 181 : Mécanisme réactionnel

Dans certain cas, l'emploi d'une base forte n'est pas nécessaire et l'utilisation du carbonate de césium permet la déprotonation du sulfonamide **429**. Ceci a permis à J. Cossy *et coll.* d'obtenir les ynesulfonamides **430** avec de bons rendements sans perdre l'information chirale. Cependant cette stratégie ne s'applique pas au départ d'amides ou de carbamates (Schéma 182).¹⁷⁹

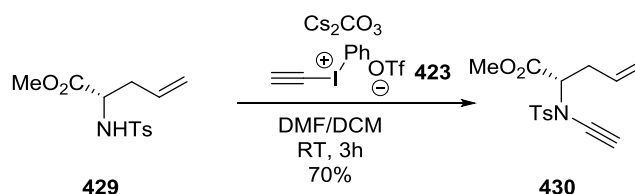


Schéma 182 : Utilisation de Cs₂CO₃ lors de la synthèse d'ynesulfonamide **430**

Il est toutefois à signaler que cette réaction souffre de la faible variété des sels d'iodonium disponibles qui sont soit substitué par un proton, un groupement silyle ou un groupement aromatique. Cependant, cette méthode peut permettre la synthèse d'ynamides au départ d'une grande variété d'amides (sulfonamide, amide, oxazolidinone, lactame). De plus les amides encombrés sont tolérés.¹⁶⁰

Enfin, K. Muñiz *et coll.*¹⁸⁰ ont décrit une synthèse permettant de s'affranchir de l'activation du sulfonamide par une base. En traitant de l'iodobenzène diacétate **431** par du *bis*-tosyl-imide, on forme l'iode hypervalent **432**. L'utilisation de ce dernier permet de transformer directement l'acétylénique **433** en ynesulfonamide **434**. Toutefois, ce protocole implique la

¹⁷⁹ S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1809-1832

¹⁸⁰ J.A. Souto, P. Becker, Á. Iglesias, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 15505-15511

formation d'ynamide de type *N*-bis-sulfonimide **434**, réduisant ainsi les futures possibilités synthétiques (**Schéma 183**).

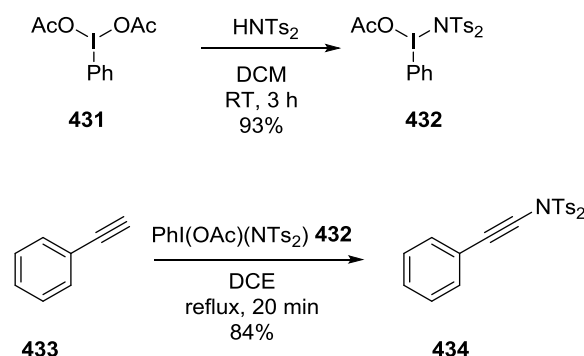


Schéma 183 : Fonctionnalisation de l'acétylique par un bis-sulfonimide

La synthèse d'ynesulfonamides peut être achevée grâce à l'emploi de sels d'iode hypervalent. Cela peut nécessiter dans certains cas, l'utilisation de bases fortes (*n*-BuLi ou KHMDS), incompatible avec certaines fonctionnalités. Le frein majeur à cette stratégie est la faible substitution de l'ynesulfonamide (uniquement par des groupements silyles ou aromatiques). Cependant, même si cette méthode reste une stratégie de choix pour la synthèse d'ynamides, elle a été supplantée par des *N*-alcynylations catalysées au cuivre.

1.2.6 Méthode n°6-10 : Catalyse au cuivre en conditions non oxydantes

Il existe deux catégories de couplages au cuivre :

- L'un est non oxydant : il est réalisé entre un dérivé alcynyl halogéné et un amide
- L'autre oxydant : il est réalisé entre un alcyne et un amide

1.2.6.1 Méthode n°6 : utilisation de cyanure de cuivre

R.P. Hsung *et coll.* ont démontré que le cyanure de cuivre permettait la *N*-alcynylation d'oxazolidinone **435** en présence du bromo-alcyne **436** et de *N,N*-diméthyléthylènediamine (DMEDA) et de phosphate de potassium.¹⁸¹ Cette méthode permet l'obtention d'yne-oxazolidinones **415** ou d'yne-lactames avec de bons rendements et une bonne tolérance fonctionnelle (**Schéma 184**). Cependant, ce protocole ne s'applique pas la synthèse d'yne-urées, d'ynecarbamates et d'ynesulfonamides.

¹⁸¹ M.O. Frederick, J.A. Mulder, M.R. Tracey, R.P. Hsung, J. Huang, K.C.M. Kurtz, L. Shen, C.J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2368-2369

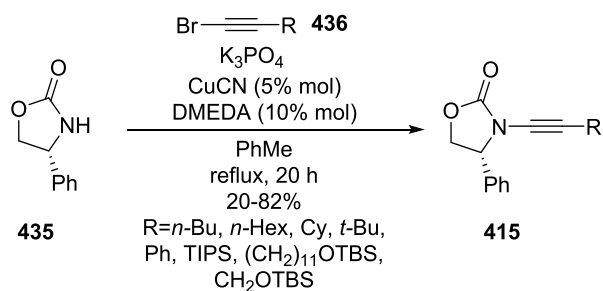


Schéma 184 : Obtention d'yne-oxazolidinones **415** par catalyse au CuCN

1.2.6.2 Méthode n°7 : utilisation d'iodure de cuivre

La même année, R.L. Danheiser *et coll.* ont publié une stratégie permettant l'accès à un vaste panel d'yne-oxazolidinones **438** ou ynesulfonamides, yne-carbamates et yne-urée. Toutefois, cette stratégie nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre (**Schéma 185**) au départ de l'amide correspondant et du bromo-acétylénique **436**.¹⁸² Après déprotonation de l'amide par le KHMDS et ajout d'iodure de cuivre en quantité stœchiométrique, ces auteurs ont pu obtenir les ynamides **438** avec une tolérance fonctionnelle plus large que précédemment.

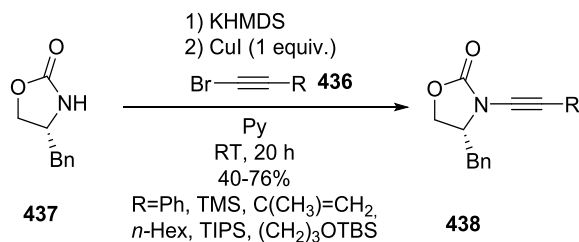


Schéma 185 : Stratégie de R.L. Danheiser

1.2.6.3 Méthode n°8 : utilisation de sulfate de cuivre

R.P. Hsung *et coll.* ont reporté une méthode utilisant le sulfate de cuivre pentahydraté en présence de 1,10-phénanthroline permettant la *N*-alcynylation d'oxazolidinones **435**, de sulfonamides, de lactames et d'hétérocycles azotés désactivés avec de bons rendements (**Schéma 186**).^{183,184} Le sulfate de cuivre pentahydraté est un composé moins polluant et toxique que les halogénures de cuivre et le cyanure de cuivre. De plus, le bromo-acétylénique **436** peut également être substitué par divers groupements (alkyle, silyle, aryle, hétéroaryle)

¹⁸² J.R. Dunetz, R.L. Danheiser, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4011-4014

¹⁸³ Y. Zang, R.P. Hsung, M.R. Tracey, K.C.M. Kurtz, E.L. Vera, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1151-1154

¹⁸⁴ K.C.M. Kurtz, M.O. Frederick, R.H. Lambeth, J.A. Mulder, M.R. Tracey, R.P. Hsung, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3928-3938

permettant la synthèse d'un large panel d'ynamides. Cette réaction peut être réalisée de façon intramoléculaire et sur de grandes échelles (35 grammes).¹⁸⁵

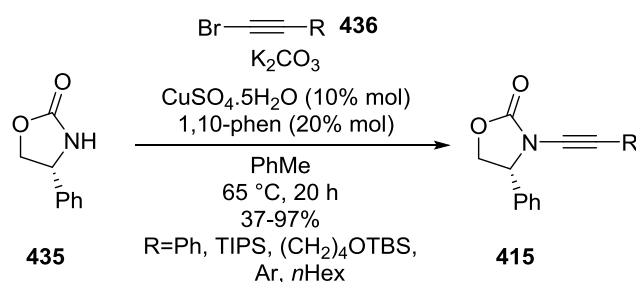


Schéma 186 : Couplage au sulfate de cuivre pentahydrate : obtention des ynamides **415**

Ce protocole a été repris par H. Urabe *et coll.*, qui ont remplacé le sulfate de cuivre pentahydraté par de l'iodure de cuivre en présence de DMEDA.¹⁸⁶ Ils ont ainsi pu prouver que non seulement, dans la réaction originelle de R.P. Hsung, le sulfate de cuivre devait être réduit en cuivre (I) qui est le catalyseur actif, mais également que le système $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ -1,10-phénanthroline pouvait être remplacé par le système CuI-DMEDA (**Schéma 187**).

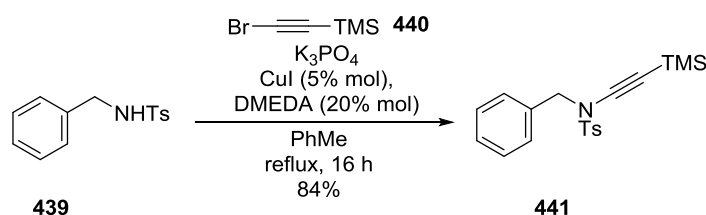


Schéma 187 : Adaptation de la méthodologie de R.P. Hsung *et coll.*

Le mécanisme impliquant ces transformations n'a pas encore été démontré. Il est toutefois admis que le cuivre (I) **442** est l'espèce catalytique. En milieu basique, l'amide **393** est déprotoné par la base, pour conduire à l'amidure qui peut se coordonner au cuivre pour conduire au complexe **443**. Cette espèce peut alors effectuer une addition oxydante avec le bromo-acétylénique **436**. Une élimination réductrice du complexe **444** libère l'ynamide **445** et régénère le cuivre (I) **442** (**Schéma 188**).¹⁸⁷

¹⁸⁵ X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R.P. Hsung, K.C.M. Kurtz, J. Oppenheimer, M.E. Petersen, I.K. Sagamanova, L. Shen, M.R. Tracey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *71*, 4170-4177

¹⁸⁶ Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1820

¹⁸⁷ E. Sperotto, G.P.M. van Klink, J.G. de Vries, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 10338-10351

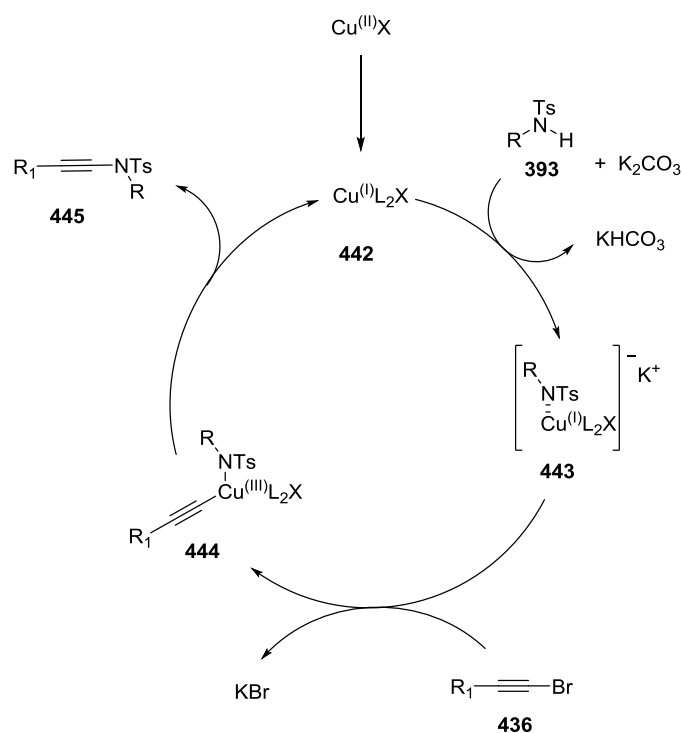


Schéma 188 : Mécanisme réactionnel postulé

1.2.6.4 Méthode n°9 : Utilisation de *gem*-dibromoalcènes

G. Evano *et coll.* ont décrit la première synthèse d'ynamides à partir de *gem*-dibromoalcènes en utilisant un couplage croisé catalysé au cuivre.¹⁸⁸

En plaçant un composé *gem*-dibromoalcène **446** en présence d'oxazolidinone **435**, de carbonate de césium, d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et de DMEDA, dans le dioxane ou le DMF, ces auteurs ont accédé à une vaste gamme d'ynamides **415** (Schéma 189). Des ynesulfonamides, des yne-oxazolidinones, des yne-carbamates et des yne-lactames ont été préparés et ce, quelque soit l'encombrement autour de l'atome d'azote. Seuls les amides acycliques n'ont pas pu être obtenus.

Une variation du substituant R des dérivés *gem*-dibromoalcènes **446** a également été étudiée. Cela a permis de conclure que cette méthode possédait une très bonne tolérance fonctionnelle tant pour les groupements aryles (activés ou désactivés) que pour les dérivés alkyles.

¹⁸⁸ A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4381-4385

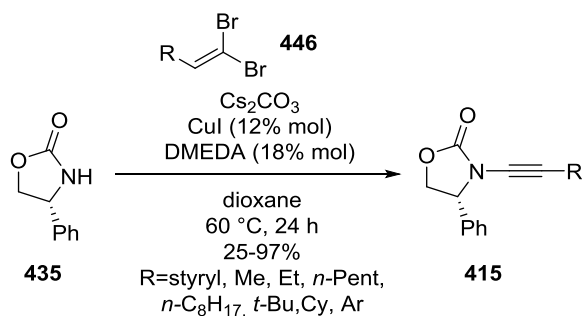


Schéma 189 : Obtention d'ynamides à partir de *gem*-dibromoalcènes par G. Evano *et coll.*

Le mécanisme postulé consiste en une déprotonation de l'amide **393** par le carbonate de césium.¹⁸⁸ L'amidure ainsi formé se coordine au cuivre (I) **442** pour conduire au complexe **447**. Le métal subit alors une addition oxydante pour former sélectivement l'oléfine *Z* **448**. Enfin, l' α -bromo-énamide **449** peut être obtenue par élimination réductrice. En milieu basique, cette dernière conduit à la formation de l'ynamide **445** attendu par déhydrobromation (Schéma 190).

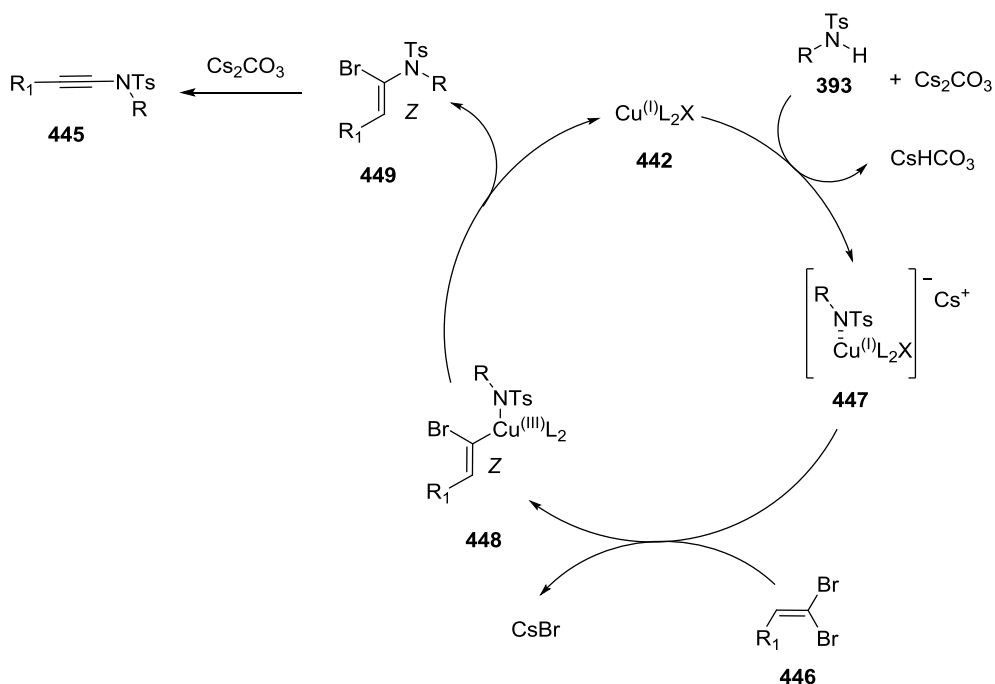


Schéma 190 : Formation d'ynamides au départ de composés *gem*-dibromés **446** par catalyse au cuivre (I)

1.2.6.5 Méthode n°10 : au départ d'alcynyl(triaryl)bismuthonium tétrafluoroborate

Une nouvelle méthode, n'utilisant pas de base forte ni une activation thermique, a été décrite par T. Sueda *et coll.*¹⁸⁹ : les sels d'alcynyl(triaryl)bismuthonium **450** en présence de bromure de cuivre conduisent aux ynimides **451** correspondants de façon majoritaire. (**Schéma 191**).

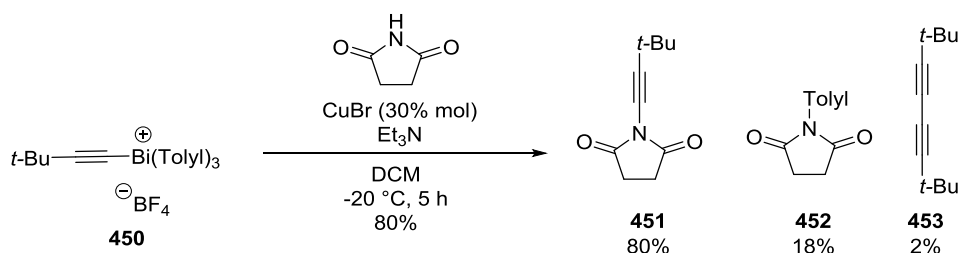


Schéma 191 : Synthèse d'ynimides **451** au départ d'alcynyl(triaryl)bismuthonium **450**

Ces auteurs ont obtenu un mélange d'ynimides **451** accompagnés de *N*-aryl-succinimide **452** et de diynes symétriques **453**. L'obtention de ces composés peut s'expliquer par un clivage non sélectif de la liaison $\text{C}_{\text{alcynyl}}$ -bismuth ou C_{aryl} -bismuth. Cependant, la polarité du milieu réactionnel influe également sur la sélectivité. Ainsi, une forte polarité du milieu favorise l'apparition du diyne **453** jusqu'à 80%. Un autre inconvénient de cette réaction est la faible variété de sels d'alcynyl(triaryl)bismuthonium existants.¹⁹⁰

1.2.7 Méthode n°11-13 : Couplage au cuivre en conditions oxydantes

La première équipe à avoir obtenu des ynamides par *N*-alcynylation catalysée au cuivre en condition oxydante est l'équipe d'A. Balsamo et P. Domiano en 1985. En faisant réagir le β -lactame **454** en présence de propiolate de *t*-butyle en présence d'une quantité stœchiométrique de chlorure de cuivre sous atmosphère d'oxygène, l'ynamide **455** correspondant a été isolé avec un rendement de 40%.¹⁹¹

¹⁸⁹ T. Sueda, A. Oshima, N. Teno, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3996-3999

¹⁹⁰ 11 alcynyl(triaryl)bismuthonium tétrafluoroborate étaient connus en 2015 (dont 7 acétyléniques différents)

¹⁹¹ A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, P. Domiano, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4141-4144

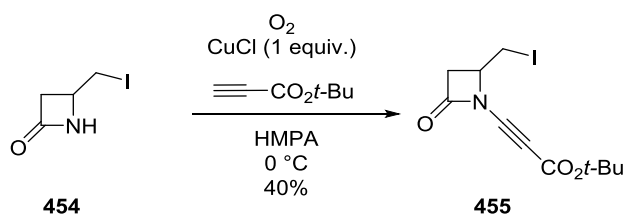


Schéma 192 : Travaux précurseurs d'A. Balsamo *et coll.*

1.2.7.1 Méthode n°11 : au départ de l'acétylénique

Dans ce contexte, S.S. Stahl *et coll.* ont montré qu'il était possible de synthétiser des ynamides à partir d'acétylénique en conditions oxydantes. En faisant réagir un acétylénique **24** avec l'amide **456** en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre et sous atmosphère d'oxygène, ils ont pu obtenir les ynamides **457** avec de bons rendements (Schéma 193).¹⁹²

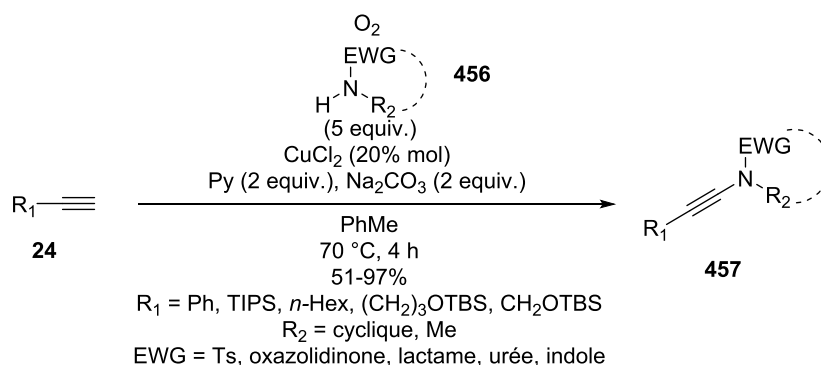


Schéma 193 : Synthèse d'ynamides **457** par S.S. Stahl *et coll.*

Cette stratégie a permis l'obtention de divers ynesulfonamides, yne-imidazolidinones, et *N*-alcynyl-indoles, au départ d'acétyléniques substitués **24** (aromatique, aliphatique et silyle) avec des rendements compris entre 62% et 97%. Cependant, afin d'éviter l'apparition de produits secondaires, l'ajout de l'acétylénique doit être très lent et l'amide doit être utilisé en large excès. En effet, en conditions oxydantes, le cuivre conduit au diyne correspondant par réaction de dimérisation oxydative de Glaser-Hay¹⁹³.

Le mécanisme de cette transformation n'est pas encore totalement élucidé. Après coordination du chlorure de cuivre (II) **458** à l'acétylénique **24** et déprotonation, l'acétylénique cuivrique **459** peut être obtenu. Ce composé peut également coordonner l'amide pour former

¹⁹² T. Hamada, X. Ye, S.S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 833-835

¹⁹³ A.S. Hay, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3320-3321

l'intermédiaire **460**. Une étape d'élimination réductrice libère alors l'ynamide **369** et l'oxydation par l'oxygène permet la régénération du catalyseur **458** (Schéma 194).

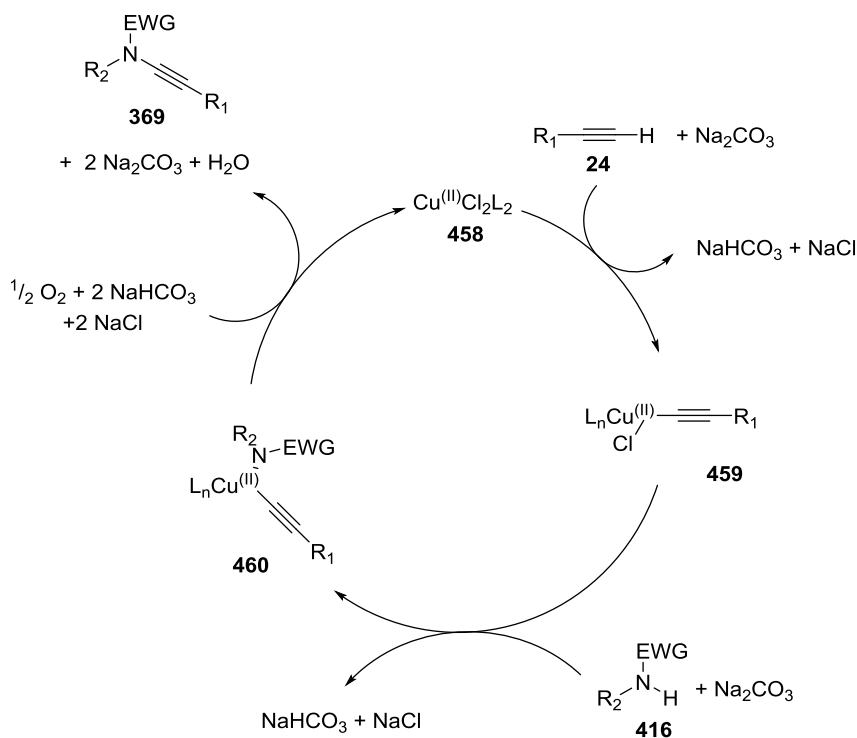


Schéma 194 : Mécanisme de formation d'ynamides par catalyse au cuivre en conditions oxydantes

Afin de limiter l'apparition de diynes symétriques, C. Xia *et coll.*¹⁹⁴ proposent d'utiliser une quantité stœchiométrique d'oxyde de cuivre avec ajout de 20% de chlorure de potassium et de 4-phénylpyridine, afin de maintenir des rendements en diyne sous le seuil des 10% (Schéma 195, A).

N. Mizumo *et coll.*¹⁹⁵ ont reporté l'usage de dihydroxyde de cuivre en présence de carbonate de potassium, de carbonate de césium ou d'hydroxyde de césium, ce qui conduit à l'ynamide **461** sans contamination avec le diyne (Schéma 195, B).

¹⁹⁴ X. Tong, G. Ni, X. Deng, C. Xia, *Synlett*, **2012**, 23, 2497-2500

¹⁹⁵ X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizumo, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 4974-4976

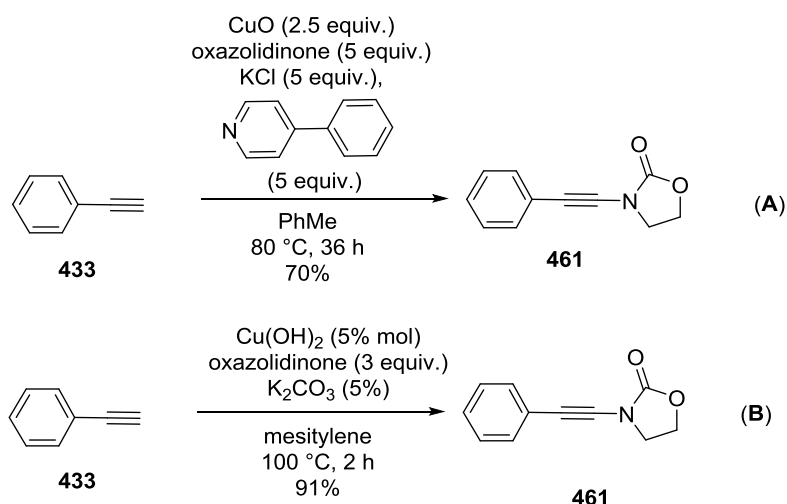


Schéma 195 : Adaptation de C. Xia *et coll.* (A) et N. Mizuno *et coll.* (B)

1.2.7.2 Méthode n°12 : au départ d'alcynyl-trifluoroborates

La catalyse au chlorure de cuivre (II) a également permis à G. Evano *et coll.* d'obtenir des ynamides à partir d'alcynyl-trifluoroborates **462**.¹⁹⁶ Ainsi, en présence de chlorure de cuivre (II) dihydrate et de diméthylimidazole sous atmosphère d'oxygène, l'alcynyltrifluoroborate **462** conduit aux ynamides **463**. Cette méthode permet de s'affranchir de l'utilisation de base et d'activation thermique en évitant la formation de produits d'homocouplage. Par ailleurs, cette réaction tolère une large gamme de groupements fonctionnels, permettant l'obtention d'ynamides variés.

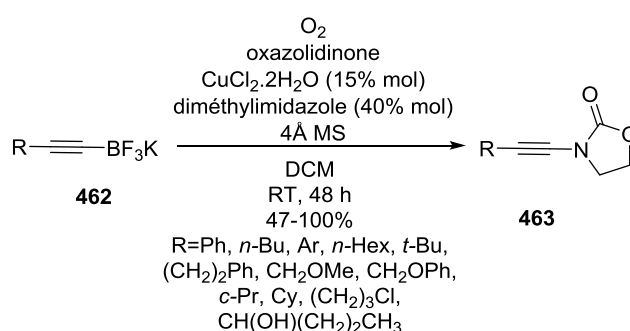


Schéma 196 : *N*-alcynylation d'amides avec des sels d'alcynyltrifluoroborates **462**

Enfin, N. Jiao *et coll.*¹⁹⁷ ont décrit un couplage au cuivre en milieu oxydant, permettant l'accès à des ynamides au départ d'acides propioliques **464** par décarboxylation. Cette stratégie permet l'accès à des composés yne-oxazolidinones **463** et *N*-alcynyl-indoles **465** avec de bons

¹⁹⁶ K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3272-3275

¹⁹⁷ W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2000-2003

rendements. Toutefois les ynesulfonamides et les yne-lactames sont obtenus avec de faibles rendements (**Schéma 197**).

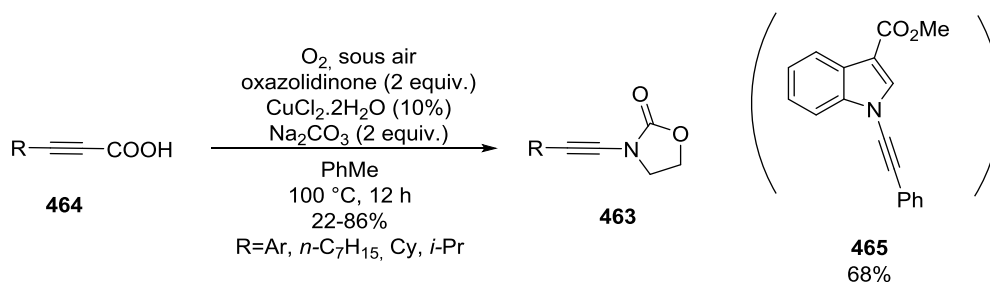


Schéma 197 : N-alcynylation oxydative d'acide propiolique **452**

1.2.7.3 Méthode n°13 : au départ d'alcynyl-cuivre(I)

Enfin, un protocole innovant a été développé par G. Evano *et coll.*¹⁹⁸ En se basant sur le fait que le cuivre (I) pouvait s'insérer dans la liaison C_{alcynyl}-H, ces auteurs ont fait réagir un alcynyl-cuivre (I) en présence d'un partenaire azoté. Ainsi l'alcynure de cuivre (I) **466** peut facilement être synthétisé au départ d'un alcynes terminal **24** et d'iodure de cuivre en présence d'hydroxyde d'ammonium dans l'éthanol ou de carbonate de potassium dans le DMF (**Schéma 198**). Après simple filtration, l'alcynyl-cuivre (I) **466**, un composé organométallique stable, est isolé sous la forme d'un solide jaune.

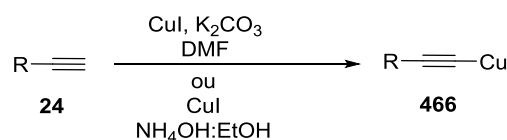


Schéma 198 : Synthèse d'alcynyl-cuivre (I)

Les auteurs ont ainsi obtenus différents yne-oxazolidinones **463** ou yne-lactames **467** en plaçant ce composé **466** en présence d'un large excès d'oxazolidinones ou de lactames en présence d'oxygène et de TMEDA (**Schéma 199**).

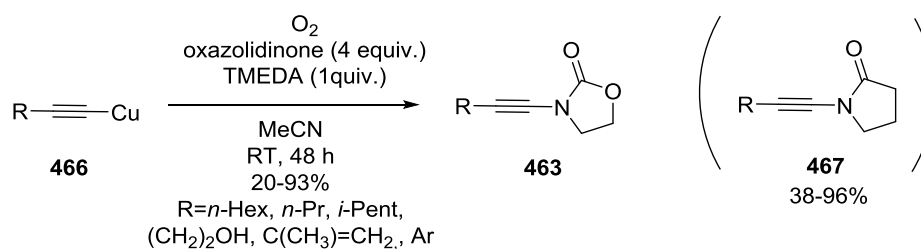


Schéma 199 : N-alcynylation d'alcynyl-cuivre(I) **466** en conditions oxydantes

¹⁹⁸ K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 756-760

Cette réaction se déroule en plusieurs étapes. La première étape implique une oxydation de l'alcynyl cuivre (I) **468** en alcynyl cuivre (III) **469**. Ce dernier peut se coordonner avec l'amide en excès pour conduire au composé **470**, qui, après élimination réductrice du cuivre forme l'ynamide **463**. La deuxième voie s'oriente vers la réaction de Glaser-Hay et aux composés diyne symétriques **472** (Schéma 200).

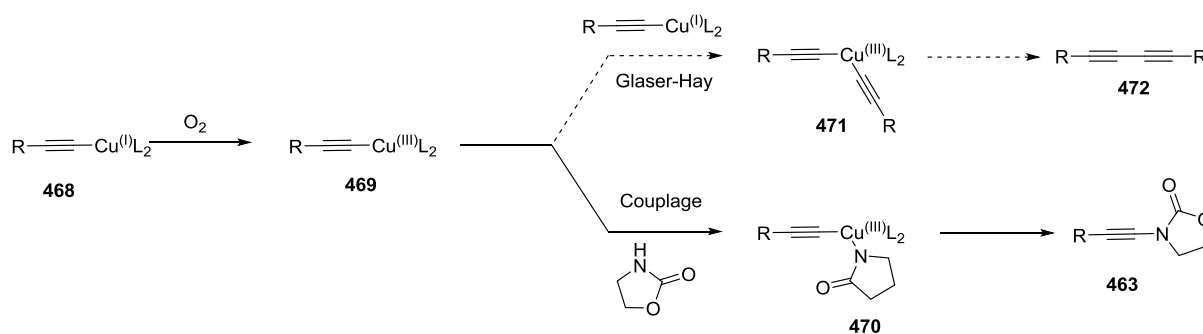


Schéma 200 : Mécanisme réactionnel

Cette réaction présente de nombreux avantages : elle n'est sensible ni à l'eau, ni à l'oxygène.. Elle possède une grande tolérance fonctionnelle (bromo-aromatique et alcools non protégés) et peut être réalisée à température ambiante. Cette réaction est également intéressante d'un point de vue pratique : une fois que le substrat initial **466** a été consommé, le milieu jaune hétérogène vire au bleu profond. Enfin, elle permet également d'obtenir des *P*-alcynylphosphites en remplaçant l'amide par du diéthyl phosphite.

Cependant, cette réaction produit également le diyne symétrique **472** dans des proportions allant jusqu'à 40%.

1.2.8 Méthode n°14 : Lithiation d'ynamines

Enfin, une dernière méthode permet de synthétiser une ynamine lithiée, qui par ajout d'un électrophile, conduit à un ynamide fonctionnalisé.

T.L. Gilchrist *et coll.*¹⁹⁹ ont utilisé la fragmentation du 1-phényl-1,2,3-triazole **473** en présence de *n*-BuLi à -20 °C. L'intermédiaire lithié **475** est piégé par du chloroformate de méthyle, pour donner l'ynecarbamate **476** correspondant (Schéma 201).

¹⁹⁹ S. Ghose, T.L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 775-779

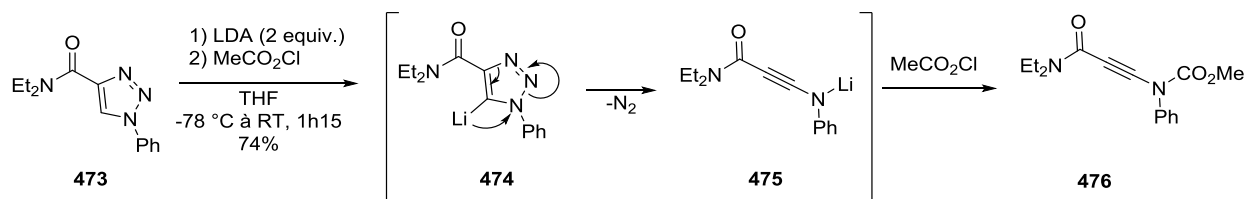


Schéma 201 : Stratégie par fragmentation de 1,2,3-triazole **473**

Dans le même esprit, S. Masson *et coll.* ont montré qu'il était possible d'obtenir des ynamides de type **481** au départ de *S*-methyl- α -(triméthylsilyl)-éthanimidothiolate **477**.²⁰⁰ En traitant ce dernier par du *n*-BuLi, on forme l'énamidure de lithium **478**. Ce dernier élimine une molécule de méthanthiolate de lithium pour former l'allénamine lithiée **479**. Une isomérisation en présence d'un excès de chlorure d'acyle conduit l'ynamide **481** avec un bon rendement de 75%.

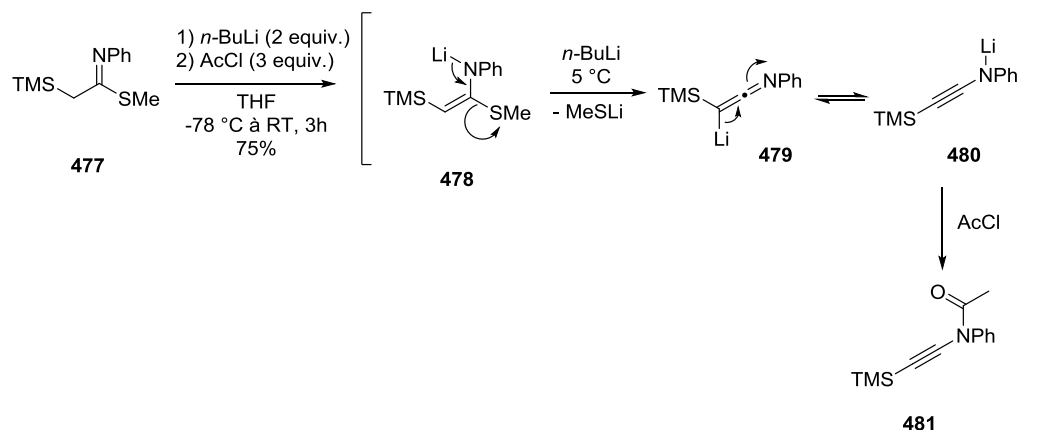


Schéma 202 : Stratégie de S. Masson

1.2.9 Conclusion

Les ynamines sont connus depuis plus de 120 ans.¹⁵⁴ Ce n'est que depuis deux décennies que les méthodes de synthèses d'ynamides ne cessent de se développer de façon exponentielle. Nous avons recensé ici quatorze méthodes permettant l'accès à divers ynamides.

La méthode par isomérisation (méthode n°1) reste la moins prometteuse car la plus faible en terme de diversité structurale : ces méthodes permettent uniquement d'isomériser un propargylamide en ynamide substitué par un groupement méthyle.

²⁰⁰ C. Formont, S. Masson, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 5405-5418

La stratégie par élimination de α -chloroénamide (méthode n°2) permet l'accès à des yne-oxazolidinones et des yne-lactames uniquement. Cependant dans ce cas, il est possible de substituer l'ynamide par un groupement aromatique ou aliphatique.

L'élimination de β,β -dichloroénamides (méthode n°3), les plus souvent obtenus au départ de formamides, peut conduire à un grand nombre de sulfonylynamides notamment après piégeage de l'alcynure par un électrophile ou par une réaction de Negishi. Il est aussi possible de réaliser une élimination de α,β -dichloroénamide (méthode n°4), facilement accessible par réaction d'alkylation du trichloroéthylène en présence de carbonate de césium. Cependant cette stratégie emploie un excès de *n*-BuLi, pas toujours compatible avec la présence de groupements fonctionnels.

L'emploi de sels d'iodonium (méthode n°5) permet l'accès à des ynamides substitués par un groupement silyle, aromatique ou par un proton. Il est possible de réaliser cette transformation au départ de sulfonamides, d'amides, d'oxazolidinones et de lactames. Cette stratégie reste une méthode de choix pour l'introduction de l'ynamide lorsque l'amide est encombré. L'inconvénient principal de cette méthode reste la faible fonctionnalisation de l'ynamide.

La catalyse au cyanure de cuivre (méthode n°6) permet l'accès à des ynamides dérivant d'oxazolidinones et de lactames. Cette méthode possède une large tolérance fonctionnelle même si elle n'est pas applicable au départ d'urées, de carbamates ou de sulfonamides.

En utilisant le cuivre (I) en quantité stœchiométrique (méthode n°7), on peut obtenir des ynamides dérivant de sulfonamides, de carbamates, d'oxazolidinones et d'urée. Il est également possible de fonctionnaliser l'ynamide. Cette méthode possède toutefois l'inconvénient d'utiliser une quantité stœchiométrique de cuivre (I), ainsi que l'emploi d'une base forte, le KHMDS.

L'utilisation d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre pentahydrate (méthode n°8) permet la *N*-alcynylation de sulfonamides, d'oxazolidinones, de lactames et d'hétérocycles azotés avec de bons rendements. Cela permet également d'obtenir des ynamides variés avec une grande tolérance fonctionnelle. Cette méthode nécessite toutefois la synthèse du bromo-acétylénique correspondant.

Les *gem*-dibromoalcènes peuvent également être utilisés comme précurseurs d'ynamides (méthode n°9). Cette méthode permet d'introduire un ynamide au départ de sulfonamides,

d'oxazolidinones, de carbamates et de lactames, et ce, même lorsque l'amide est encombré. La fonctionnalisation de l'ynamide est également possible. L'inconvénient de cette stratégie est la synthèse du dérivé *gem*-dibromé.

Des ynimides peuvent être obtenus grâce au sels d'alcynyl (triaryl)bismuth (méthode n°10). Cependant les faibles quantités de sels de bismuth commerciaux ainsi que la formation de diyne symétriques sont un frein à cette méthodologie.

La méthode de Stahl, permettant un couplage croisé entre un acétylénique et un amide catalysé par le chlorure de cuivre (II) en condition aérobie (méthode n°11) permet la synthèse d'ynesulfonamides, d'yne-imidazolidinones et *N*-alcynyl-indoles avec une grande tolérance fonctionnelle. Toutefois, afin d'éviter l'apparition de diyne symétriques, l'ajout de l'acétylénique doit être lent et l'amide doit être utilisé en excès par rapport à l'acétylénique.

Il est également possible d'obtenir des ynamides au départ d'alcynyltrifluoroborates ou d'acides propioliques grâce à une catalyse au dichlorure de cuivre en milieu aérobie (méthode n°12), mais l'amide doit être utilisé en excès. Dans le cas des alcynyltrifluoroborates, des ynamides issus d'oxazolidinones et de sulfonamides peuvent être obtenus alors qu'au départ d'acides propioliques ce sont des yne-oxazolidinones et des *N*-alcynyl-indoles qui sont formés.

Des yne-oxazolidinones et des yne-lactames peuvent être synthétisés au départ d'alcynyl-cuivre (I) en conditions aérobie (méthode n°13). Cependant ce protocole tend à générer une forte quantité de diyne symétrique mais reste attractif par sa simplicité.

Des ynamines lithiées peuvent être préparée (soit par fragmentation de 1,2,3-triazole soit par élimination de méthanethiolate de lithium (méthode n°14) suivi par l'ajout d'un électrophile pour conduire à des ynamides ou des yncarbamates. Cependant, ces méthodes peuvent être considérées comme des cas particuliers car elles ne sont applicables qu'à des substrats spécifiques.

Un résumé des avantages et inconvénients de ces méthodes sont listées **Tableau 13**.

Méthodes	Substrat de départ	Réactif	Catalyse	T°	Ynamide
<u>n°1</u> ¹⁶¹	propargylamide	-	<i>t</i> -BuOK	RT	Ynamide méthylé uniquement
<u>n°2</u> ¹⁶³	α -chloroénamide	<i>t</i> -BuOK	-	0 °C à RT	Oxazolidinones, Lactames
<u>n°3</u> ¹⁶⁹	β,β -dichloroénamide	2 equiv. <i>n</i> -BuLi	-	-78 °C à RT	Sulfonamides
<u>n°3</u> ¹⁷⁶	α,β -dichloroénamide	2 equiv. PhLi ou <i>n</i> -BuLi	-	-78 °C à RT	Hétérocycle, Carbamate, Amide, Sulfonamide
<u>n°5</u> ¹⁷⁸	Amide	Sel d'iodonium, KHMDS	-	0 °C à RT	Oxazolidinones, Lactames, Sulfonamides
<u>n°6</u> ¹⁸¹	Bromo-acétylénique	Amide, K ₃ PO ₄	CuCN, DMEDA	110 °C	Oxazolidinones, Lactames
<u>n°7</u> ¹⁸²	Amide	CuI.Py, Bromo- acétylénique, KHMDS	-	0 °C à RT	Oxazolidinones, Lactames, Urée, Sulfonamides
<u>n°8</u> ¹⁸³	Bromo-acétylénique	Amide, K ₂ CO ₃	CuSO ₄ .5H ₂ O, 1,10-phen	65 °C	Oxazolidinones, Lactames
<u>n°9</u> ¹⁸⁸	<i>Gem</i> -dibromoalcène	Amide, Cs ₂ CO ₃	CuI, DMEDA	60 °C	Oxazolidinones, Lactames, Amides, Sulfonamides, Carbamates
<u>n°10</u> ¹⁸⁹	Alcynyl(triaryl)bismuth	Amide, Et ₃ N	CuBr	- 20 °C	Imides
<u>n°11</u> ¹⁹²	Acétylénique	Amide, Py, Na ₂ CO ₃ , O ₂	CuCl ₂	70 °C	Sulfonamides, Imidazolidinones, Hétérocyles
<u>n°12</u> ¹⁹⁶	Alcynyltrifluoroborates	Amide, MS 4Å, O ₂	CuCl ₂ .2H ₂ O, diméthyl- imidazole	RT	Oxazolidinones, Sulfonamides
<u>n°13</u> ¹⁹⁶	Alcynylcuivre (I)	Amide, TMEDA, O ₂ ,	-	RT	Oxazolidinones, Lactames,
<u>n°14</u> ^{199,200}	Précurseur	<i>n</i> -BuLi/ LDA, électrophile	-	-78 °C à RT	Amide

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des divers moyens d'obtenir des ynamides

1.3 Cycloisomérisation d'ynamides

La réactivité d'ynamides est très étudiée depuis l'explosion de leurs méthodes de synthèse. Nous nous limiterons ici à la description de réactions de cycloisomérisation au départ d'ynamides.

1.3.1 Catalyse aux sels de ruthénium (métathèse ene-ynamide)

Les premiers qui ont étudié la réaction de métathèse ène-ynamide sont M. Mori *et coll.* en 2002.²⁰¹ Après avoir placé les ène-ynamides **482** dans le dichlorométhane en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, ces auteurs ont obtenu les diénamides cycliques **484** et **485** (Schéma 203). La nature du composé obtenu est fonction de la longueur du bras espaceur. Ainsi, un bras espaceur à deux unités méthyléniques conduit aux dihydropyroles **484**, alors qu'un substrat à bras espaceur à trois unités méthyléniques permet l'accès à des dérivés de pipéridine **485**.

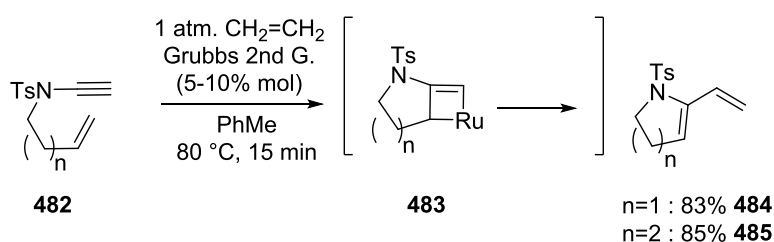


Schéma 203 : Métathèse ene-ynamide

En 2006, M. Mori *et coll.* ont étudié l'influence d'une substitution de l'ynamide au départ d'ynesulfonamide lors de la réaction de métathèse ene-ynamide.²⁰² Les sulfonylynamides **486** substitués par un groupement aryle ou ester conduisent, en présence du catalyseur de Grubbs (II) aux diènes **487** correspondants. Des réactions de Diels-Alder permettent ensuite d'accéder à des indoles **488** ou des quinoléines **489** suivant la taille du bras espaceur avec de bons rendements (Schéma 204).

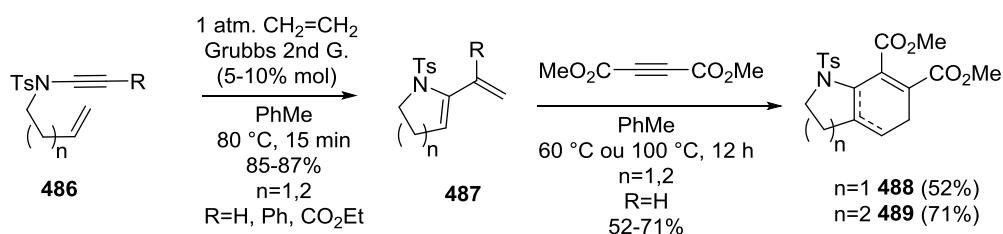


Schéma 204 : Substitution de l'ynamide et valorisation du diénamide **487** par réaction de Diels-Alder

²⁰¹ N. Saito, Y. Sato, M. Mori, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 803-805

²⁰² M. Mori, H. Wakamatsu, N. Saito, Y. Sato, R. Narita, Y. Sato, R. Fujita, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3872-3881

Ces auteurs ont également réalisé la métathèse d'ène-ynamides permettant la synthèse d'hétérocycles à sept ou huit chaînons (**Schéma 205**).²⁰³ De ces travaux, on remarque qu'aucune rationalisation au niveau des conditions réactionnelles ne peut être postulée. Les auteurs utilisent tantôt le dichlorométhane à reflux tantôt le toluène à 80 °C. L'utilisation d'une atmosphère d'éthylène est bénéfique à la réaction dans certains cas, dans d'autres elle nuit au rendement. Ils ont toutefois pu obtenir des 1,3-benzodiazépines **491** et des 1,5-diazocines **493** avec de bons rendements.

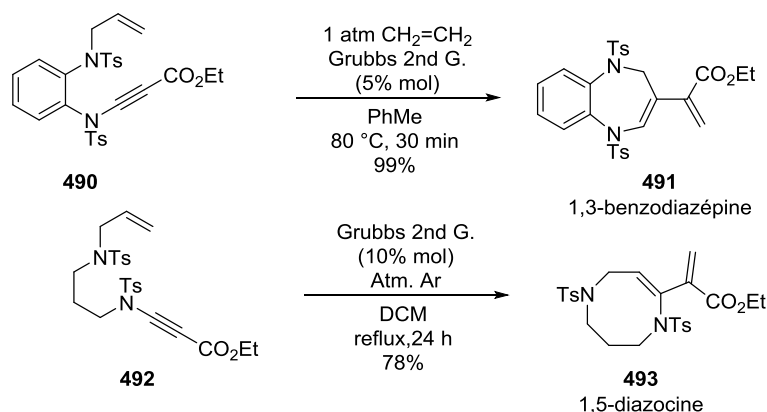


Schéma 205 : Synthèse d'hétérocycles azotés par métathèse

En prenant appui sur cette méthodologie, R.P. Hsung *et coll.* ont pu obtenir des composés de type *aza*-bicyclo[5.4.0]undécanone **495a** en mélange avec des *aza*-bicyclo[4.4.0]décanone **495b**, par une réaction tandem diène-ynamide au départ du diène-ynamide **494** (**Schéma 206**).¹⁶¹

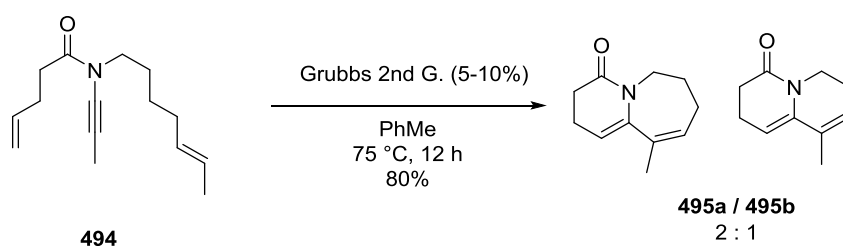


Schéma 206 : Métathèse tandem diène-ynamide

1.3.2 Catalyse avec des sels de platine

Historiquement, la première équipe qui a réalisée une cycloisomérisation d'ynamides est l'équipe de L. Fensterbank et M. Malacria.^{204,205} En utilisant des sels de chlorure de platine

²⁰³ H. Wakamatsu, M. Sakagami, M. Hanata, M. Takeshita, *Macromol. Symp.*, **2010**, 293, 5-9

²⁰⁴ F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1509-1511

(II) au départ d'ène-ynamides **482**, ils ont pu isoler soit un dihydropyrole **484**, soit un composé *aza*-bicyclo[4.2.0]octane **496** selon la taille du groupement espaceur (**Schéma 207**).

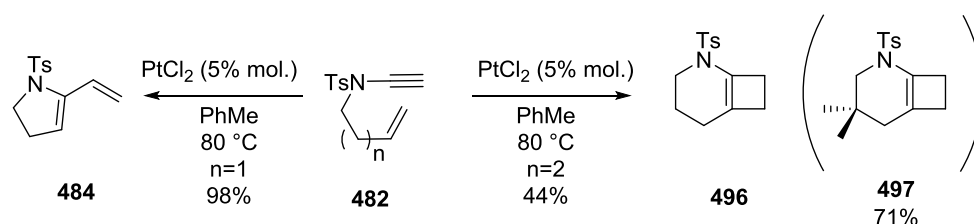


Schéma 207 : Cycloisomérisation catalysée au platine

Le rendement relativement faible dans le cas du dérivé à deux unités méthyléniques s'explique par une dégradation de l'*aza*-bicyclo[4.2.0]octane **496** lors de la purification. Pour limiter ce phénomène, le bicyclo "brut" **496** a été engagé de façon monotopée soit dans une réaction d'ozonolyse pour conduire à un céto-lactame **498** soit dans une hydrolyse acide pour obtenir la cyclobutanone **499** (**Schéma 208**).

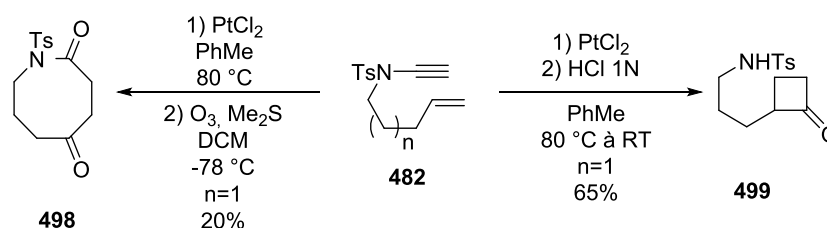


Schéma 208 : Synthèse monotopée du céto-lactame **498** et de la cyclobutanone **499**

Le mécanisme présenté par ces auteurs a été confirmé par des études DFT²⁰⁶ : la coordination du platine à l'ènesulfonamide **500**, permet la formation d'un cyclopropyl carbène-platine **501** ou d'un cétène-iminium **502**, tous deux pouvant évoluer vers la formation du bicyclo [4.2.0] cationique **503**. Après élimination du chlorure de platine (II), on obtient l'*aza*-cyclobutène **504**. Si $n=1$, la tension de cycle entraîne l'ouverture électrocyclique du composé **505**, qui conduit au diénamide **484**. Lorsque $n=2$, l'isomérisation de la double liaison en jonction de cycle conduit au composé bicyclique **496**.

²⁰⁵ F. Marion, J. Coulomb, A. Servais, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3856-3871

²⁰⁶ E. Soriano, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9345-935

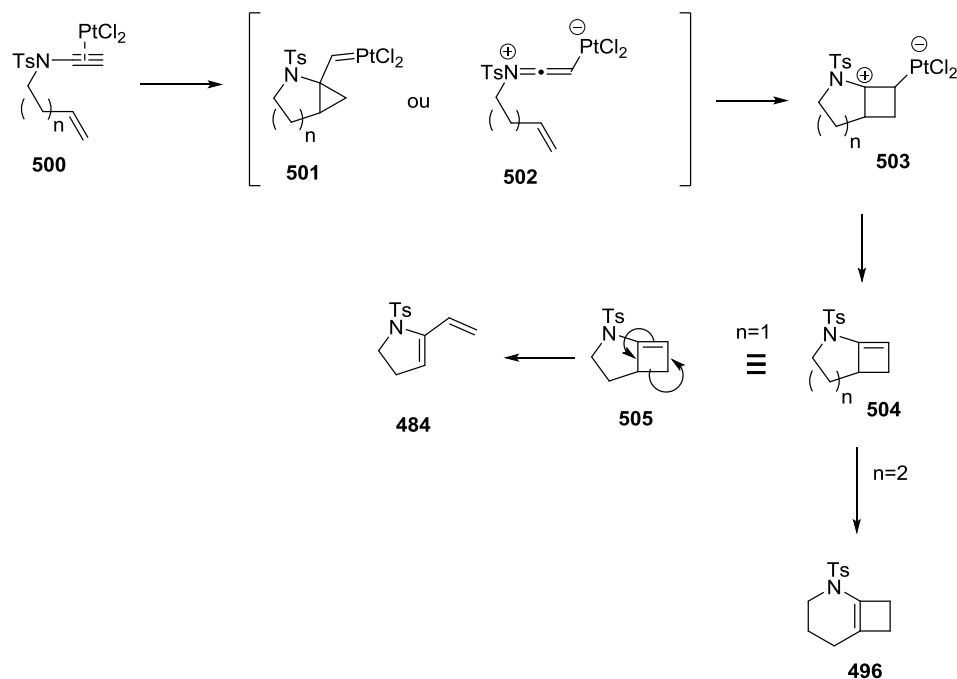


Schéma 209 : Mécanisme réactionnel de la cycloisomérisation catalysée au chlorure de platine (II)

R.P. Hsung *et coll.* ont également utilisé des catalyseurs de platine pour cycliser des arènynamides **506** de façon stéréosélective. Le caractère π -acide de Lewis du PtCl₄ permet l'activation de l'ynamide **506** en cétène-iminium **507**. Il s'en suit une attaque nucléophile du groupement aromatique sur ce cétène-iminium suivie par une ré-aromatisation du système **508** pour conduire aux énamides **509** de configuration *E* mais avec des rendements modestes (**Schéma 210**).²⁰⁷ Toutefois, les acides de Brønsted sont plus appropriés pour réaliser cette transformation mais avec une sélectivité *Z* (cf. § 1.3.8., p. 200).

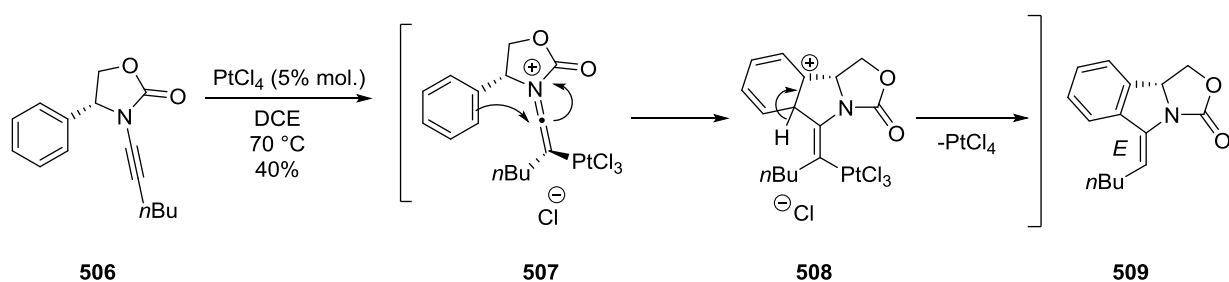


Schéma 210 : Utilisation de PtCl₄ pour la formation d'isoindoles **509**

²⁰⁷ Y. Zang, R.P. Hsung, Z. Zhang, J. Huang, B.W. Slafer, A. Davies, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1047-1050

1.3.3 Catalyse aux sels de palladium

En 2008, R.P. Hsung *et coll.* ont décrit une synthèse de 2-amido-indoles **512** au départ de 1-bromo-2-(bromoéthynyl)benzène **510**.²⁰⁸ Pour ce faire, ils se sont basés sur la sélectivité des couplages croisés catalysés au cuivre(I) et au palladium(0) (**Schéma 211**).

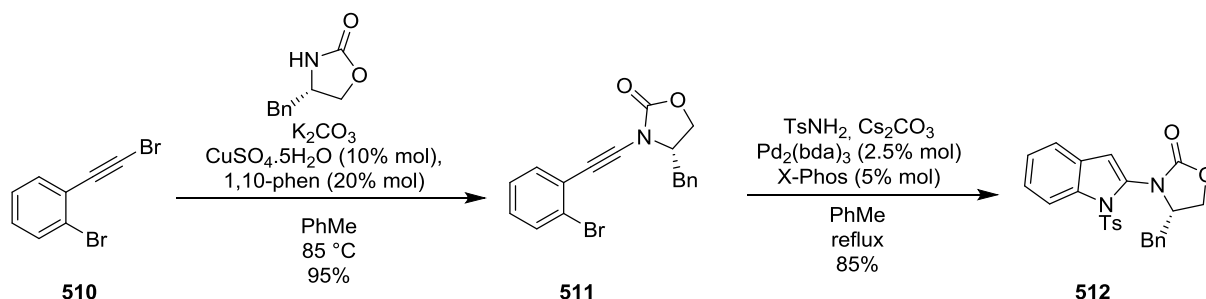


Schéma 211 : Cycloisomérisation en milieu basique

L'yne-oxazolidinone **511** est synthétisée par couplage au cuivre¹⁸³ puis est convertie en aniline tosylée par réaction de Buchwald-Hartwig. Cette aniline est alors déprotonée par le carbonate de césium pour s'additionner sur le cétène-iminium par cyclisation de type *5-endo-dig*, formant les amido-indoles **512**. La généralité de cette suite de réaction a été prouvée en utilisant divers bromures d'aryles, d'ynamides et d'amides primaires.

Cette synthèse a été adaptée par T. Skrydstrup *et coll.* : en plaçant un ynamide libre **514** en présence d'une iodo-aniline **513**, les auteurs ont été en mesure d'obtenir des 2-amido-indoles **515** (**Schéma 212**).²⁰⁹

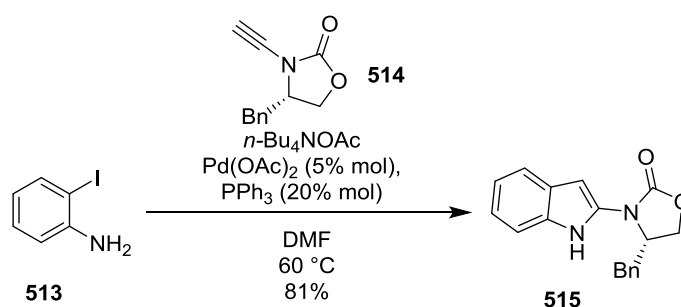


Schéma 212 : Couplage croisé au palladium suivi par cycloisomérisation en milieu basique

Le mécanisme proposé par les auteurs est une réaction de couplage croisé de type Sonogashira, permettant d'introduire l'yne-oxazolidinone **514** sur le cycle aromatique. Enfin,

²⁰⁸ P.Y. Yao, Z. Zhang, R.P. Hsung, K. Zhao, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4275-4278

²⁰⁹ K. Dooleweerd, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 221-224

comme précédemment la base permet de déprotoner l'aniline, qui peut alors s'additionner par réaction *5-endo-dig* sur le cétène-iminium, pour accéder aux amido-indoles **515**.

E.A. Anderson *et coll.*²¹⁰ se sont intéressés à la cycloisomérisation de systèmes ène-ynamides **516** à l'aide de palladium ou de ruthénium pour synthétiser des pyrrolidines **517** (Schéma 213).

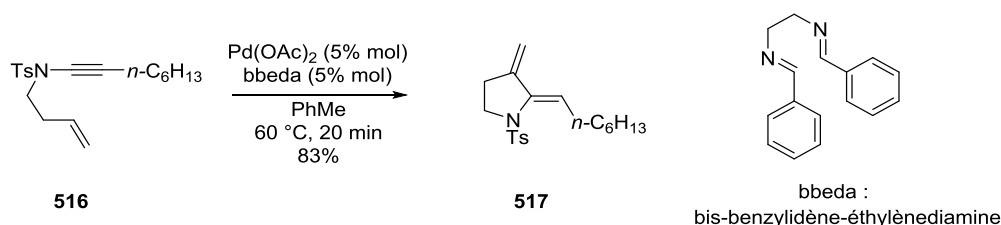


Schéma 213 : Cycloisomérisation d'ène-ynamide **516** par le palladium

Le mécanisme est différent des cycloisomérisations passant par un intermédiaire de type cyclopropyl-métallo-carbène. La première étape consiste en une coordination du palladium à l'ynamide pour former l'intermédiaire **518**, permettant la stabilisation du cétène-iminium **519**. L'oléfine peut alors cycliser selon un processus *5-endo-dig*. Après prototropie, la pyrrolidine **521** est obtenue (Schéma 214).

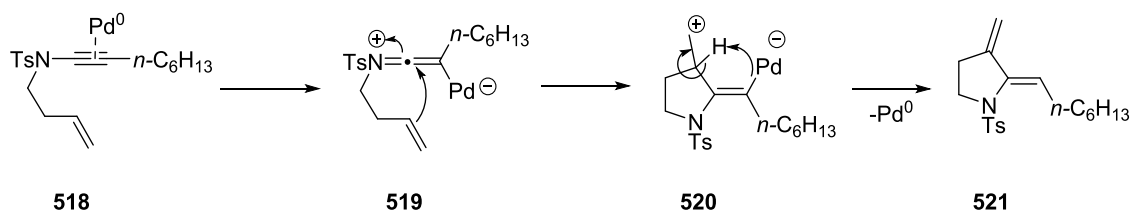


Schéma 214 : Mécanisme de la synthèse de pyrrolidine **521** par catalyse au palladium

En se basant sur leurs travaux précédents sur la cyclisation de bromoenyne, E.A. Anderson *et coll.* se sont intéressés à la réactivité des systèmes bromo-enynamides **522**.²¹¹ Ainsi, en présence d'acides boroniques **523** et de palladium *tetrakis*, une cycloisomérisation catalysée au palladium suivie d'une électrocyclisation à six électrons π du triène **524** permet la formation des tétrahydroindoles de type **525** (Schéma 215).

²¹⁰ P.R. Walker, C.D. Campbell, A. Suleman, G. Carr, E.A. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 9139-9143

²¹¹ R.L. Greenaway, C.D. Campbell, O.T. Holton, C.A. Russel, E.A. Anderson, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 14366-14370

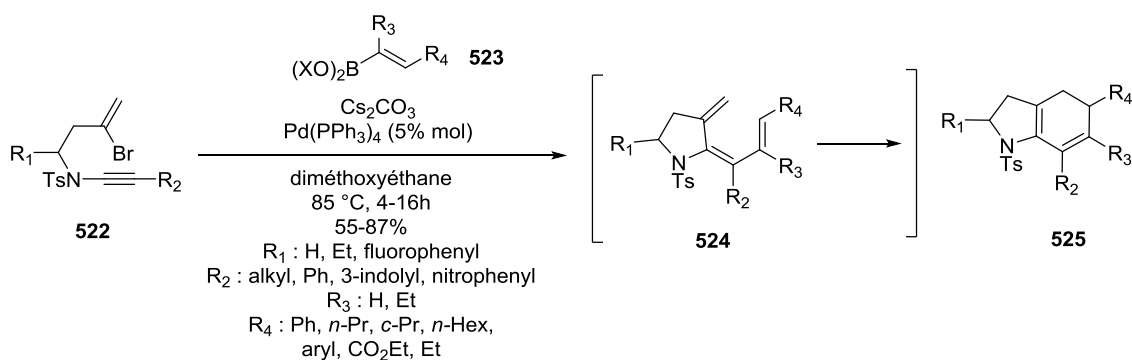


Schéma 215 : cycloisomérisation d'ynamides **524** suivie une réaction d'électrocyclisation

1.3.4 Catalyse aux sels d'or

1.3.4.1 Cyclisation de carbonates : formation d'oxazolones

A.S.K. Hashmi *et coll.* ont étudié la cycloisomérisation de carbonates de *t*-butyle catalysée aux sels d'or. Ainsi, ils ont reporté en 2007,²¹² que la réactivité de *N*-alcynyl-carbamate **526** en présence de [Au(PPh₃)] [NTf₂] conduisait à des oxazolones **529**. Cette transformation implique une cyclisation de type *5-endo-dig* du groupement carbamate sur l'alcyne activé par l'or (intermédiaire **527**). Il s'en suit alors une élimination d'isobutène formant du vinyl-or **528**, qui après protodémétallation conduit à l'oxazolone **529**. Cette stratégie n'a toutefois été effectuée qu'au départ d'ynamides substitués par un proton ou un groupement silyle (**Schéma 216**).

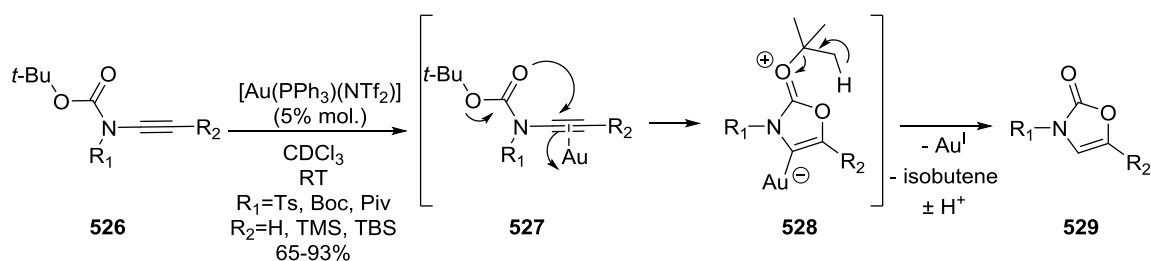


Schéma 216 : Cyclisation d'*N*-alcynyl-carbamate **526** à l'or (I)

Les travaux de F. Gagosz *et coll.* parus peu après, ont permis d'explorer la tolérance de cette réaction en fonctionnalisant d'avantage l'ynamide **530** en utilisant [Au(PPh₃)(MeCN)] [SbF₆] dans le dichlorométhane à 40 °C ou en utilisant uniquement le triflimide d'argent (**Schéma 217**).

²¹² A.S.K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, *Synlett*, **2007**, *11*, 1763-1766

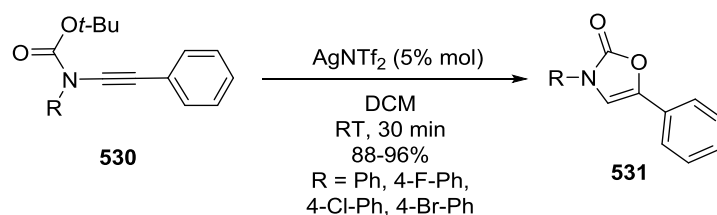


Schéma 217 : Formation d'oxazolones **531** par catalyse au AgNTf_2

1.3.4.2 Mécanisme réactionnel impliquant un passage par un carbène-or

En se basant sur les résultats de L. Fensterbank et M. Malacria *et coll.*, A.S.K. Hashmi *et coll.* ont montré en 2008 qu'il était possible d'orienter le cyclopropyle carbène-or vers la synthèse de tétrahydroquinoléines **533** et de dihydroindoles **534** selon la taille du groupement espaceur (**Schéma 218**).^{213,214}

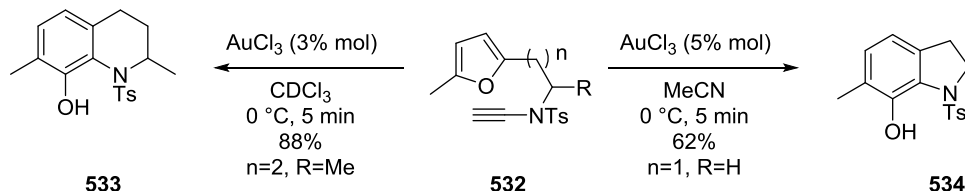


Schéma 218 : Synthèse de tétrahydroquinoléines **533** et de dihydroindoles **534**

J. Cossy *et coll.* se sont également intéressés aux cycloisomérisations d'ynamide en présence de sels d'or. En étudiant la réactivité d'ène-ynamide **535** vis-à-vis de complexes d'or, ils ont découvert une réactivité proche de celle du chlorure de platine (II).^{179, 215}

En faisant réagir un ène-ynamide silylé **535** en présence de chlorure d'or (I) en quantité catalytique et à température ambiante, ils ont pu observer la formation de cyclobutanones **539**. Le mécanisme de cette transformation implique, comme pour la transformation décrite par L. Fensterbank et M. Malacria²⁰⁴, le passage par un dérivé aza-bicyclo[3.2.0]heptane silylé **536**. Après protonation de la double liaison, le dérivé **537** conduit à l'aza-bicyclo[3.2.0]heptène **538**. Ce dernier conduit aux cyclobutanones **539** après hydrolyse (**Schéma 219**). De bonnes diastéréosélectivités ont été observées pour des substrats portant un centre stéréogène en position α ou β de l'atome d'azote.

²¹³ A.S.K. Hashmi, M. Rudolph, J.W. Bats, W. Frey, F. Rominger, T. Oeser, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6672-6678

²¹⁴ A.S.K. Hashmi, S. Pankajakshan, M. Rudolph, E. Enns, T. Bander, F. Rominger, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2855-2875

²¹⁵ S. Couty, C. Meyer, S. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6726-6730

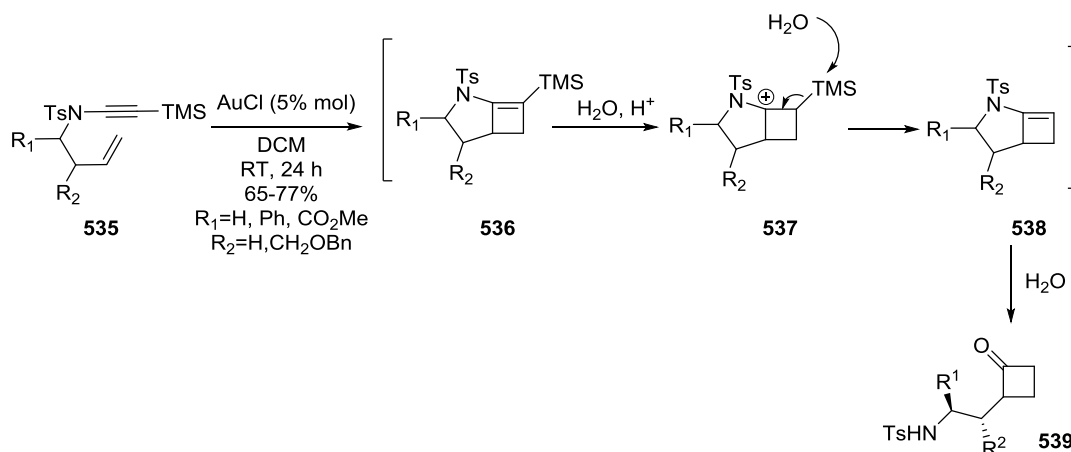


Schéma 219 : Obtention de cyclobutanones **539** par catalyse à l'or (III)

C.Y. Li *et coll.* ont également pu obtenir des dérivés aza-bicyclo[3.1.0]hexane **541** au départ d'ène-ynamide **540** par catalyse aux sels d'or en conditions oxydantes (Schéma 220) avec un mécanisme similaire (cf. § 1.3.5. p. 195).²¹⁶

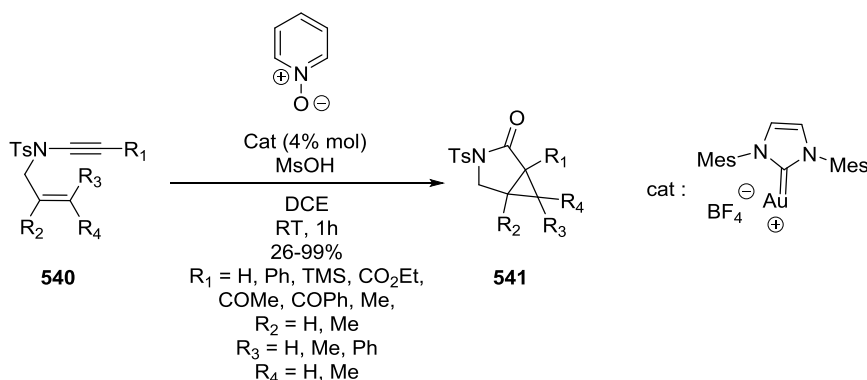


Schéma 220 : Cycloisomérisation de d'ène-ynamides **540** par catalyse à l'or

P.W. Davies *et coll.* ont reporté une cycloisomérisation de sulfonylynamides **542** en présence de sels d'or, permettant une synthèse d'indènes fonctionnalisés **543** (Schéma 221).²¹⁷

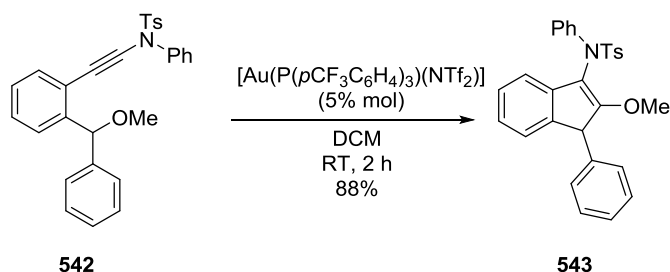


Schéma 221 : Obtention d'indènes fonctionnalisés **543** par cycloisomérisation catalysée à l'or (I)

²¹⁶ K.B. Wang, R.Q. Ran, S.D. Xiu, C.Y. Liu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2374-2377

²¹⁷ H.V. Adcock, T. Langer, P.W. Davies, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 7262-7266

Cette synthèse est hautement sélective et procède par une migration 1,2 d'azote : l'or active la triple liaison et l'éther **542** peut alors cycliser de manière *6-endo-dig*. Après réarrangement de l'oxacycle **544**, l'hémiaminal **545** cyclise pour former le carbocation **546**. La migration 1,2 de l'atome d'azote de ce dernier conduit à l'aziridinium **548** qui se réarrange pour conduire au dérivé **549**. Après protodémétallation, l'indène **543** est obtenu. Par marquage au ^{13}C , ces auteurs ont montré que la migration 1,2 de l'atome d'azote est plus sélective que la migration 1,2 de l'atome d'oxygène et que cette sélectivité est d'autant plus marquée que les groupements sont encombrants (**Schéma 222**).

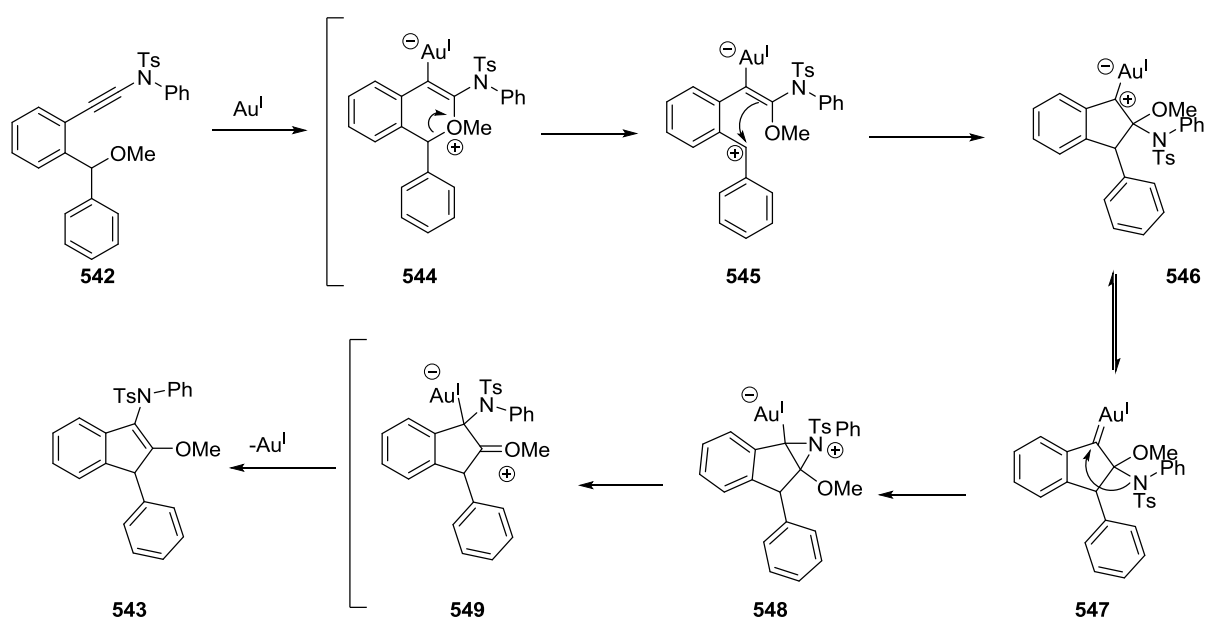


Schéma 222 : Mécanisme de la formation d'indènes **543** fonctionnalisés par catalyse à l'or (I)

1.3.4.3 Addition sur le cétène-iminium

A.K. Sahoo *et coll.* se sont intéressés à la réactivité des yne-ynamides **550** vis-à-vis des sels d'or en présence d'acide *p*-toluènesulfonique hydraté, pour obtenir des dihydropyridinones **551** (**Schéma 223**).²¹⁸

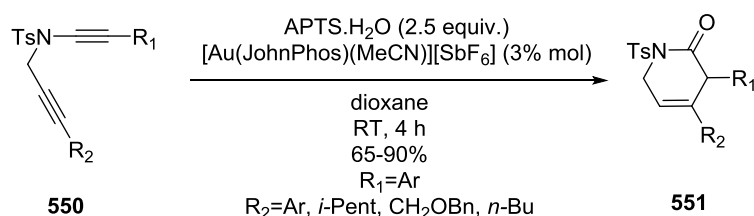


Schéma 223 : Synthèse de dihydropyridinones **551** par catalyse à l'or

²¹⁸ N. Ghosh, S. Nayak, A.K. Sahoo, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9428-9433

Le mécanisme de cette transformation est innovant par la combinaison de l'organocatalyse et de la métallocatalyse. L'acidité de l'acide *p*-toluènesulfonique permet la stabilisation de l'intermédiaire cétène-iminium **552**. Ce dernier subit ensuite l'addition du sulfonate. La cyclisation de l'éther d'énol de sulfonate **553** sur la triple liaison activée par l'or conduit ensuite au vinyl-or **554**. Après protodémétallation, la dihydropyridinone **551** est obtenue (**Schéma 224**).

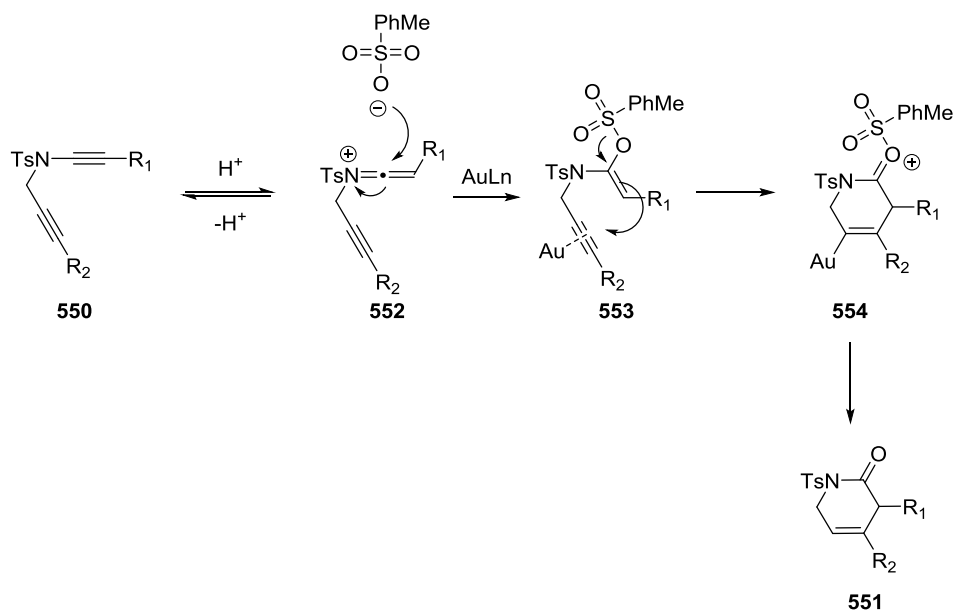


Schéma 224 : Combinaison de la catalyse à l'or (I) et de l'organocatalyse pour conduire aux dihydropyridinone **551**

Ce type d'addition par des sulfonates ou des sulfoxydes a également été décrit par R.S. Liu *et coll.*²¹⁹ puis peu après par le groupe de C.Y. Li²²⁰. Ainsi, en plaçant un ynesulfonamide **555** fonctionnalisé par un cyclopropyle, il est possible, après catalyse à l'or en présence de diphénylsulfoxyde, d'obtenir les dérivés cyclobuténiques **559**.

Le mécanisme, très semblable au précédent implique le passage par un intermédiaire cétène-iminium **556**. Ce dernier peut subir une addition de diphénylsulfoxyde pour conduire au composé **557**. L'élimination de sulfure conduit à la formation du carbène-or **558**, qui se réarrange ensuite en cyclobutène **559** avant une étape de protodémétallation (**Schéma 225**).

²¹⁹ C.W. Li, K. Pati, G.Y. Lin, S.M. Abu Sohel, H.H. Hung, R.S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9891-9894

²²⁰ C.F. Xu, M. Xu, Y.X. Jia, C.Y. Li, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1556-1559

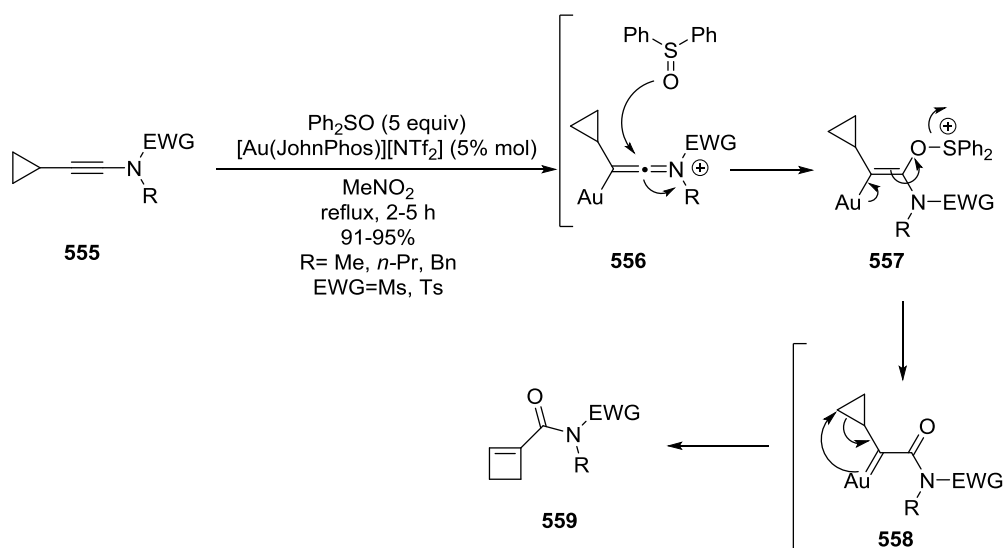


Schéma 225 : Expansion de cycle au départ de sulfonylaminides **555**

En plaçant un ene-ynamide **560** en présence de sels d'or en conditions oxydantes, R.S. Liu *et coll.* ont obtenu des composés indéniques **562**. En se basant sur des résultats expérimentaux, les auteurs proposent un mécanisme impliquant une oxydation de l'alcyne pour former un composé carbonylé **561** qui cyclise de façon intramoléculaire (**Schéma 226**).²²¹

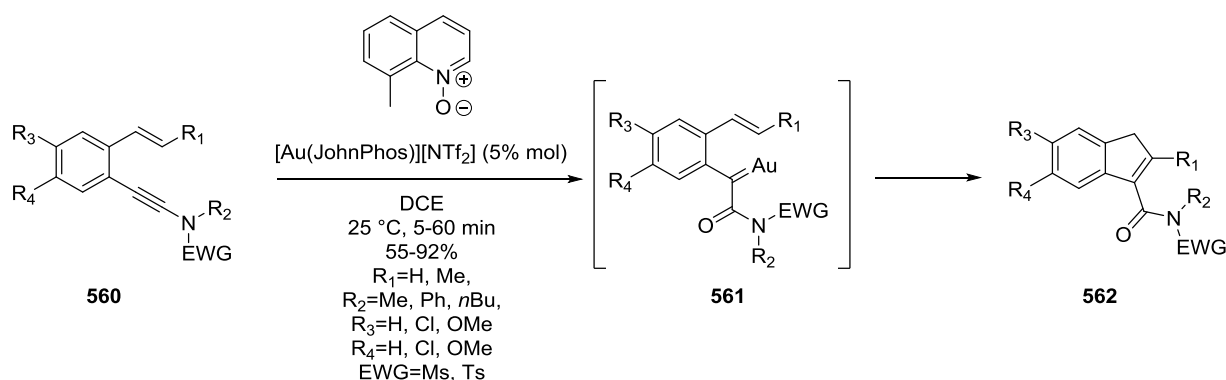


Schéma 226 : Synthèse de composés indéniques **562**

Très récemment, Y. Liu *et coll.* ont décrit une cycloisomérisation catalysée à l'or à partir d'yne-ynamides **563** fonctionnalisés par une fonction propargyl-ester, ce qui a permis d'obtenir des indoles fonctionnalisés **564** (**Schéma 227**). La migration 1,2 ou 1,3-acyloxy est fonction de la nature du catalyseur et des substituants de l'alcyne.²²²

²²¹ D. Vasu, H.H. Hung, S. Bhunia, S.A. Gawade, A. Das, R.S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6911-6914

²²² J. Liu, M. Chen, L. Zhang, Y. Liu, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1009-1013

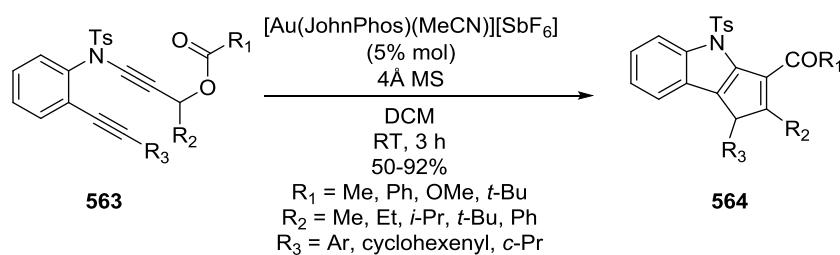


Schéma 227 : Cycloisomérisation d'yne-ynamides **563** catalysée à l'or

1.3.5 Catalyse aux sels de rhodium

Les sels de rhodium, connus pour leur utilité dans la réaction d'hydroformylation, peuvent également être utilisés dans la cycloisomérisation d'ynamides. T. Hayashi *et coll.* ont développé une cycloisomérisation énantiosélective d'ène-ynamide **565** catalysée au rhodium. Des aza ou oxabicyclo[4.1.0]heptène **566** sont obtenus avec de bons rendements et une bonne énantiosélectivité (**Schéma 228**).²²³

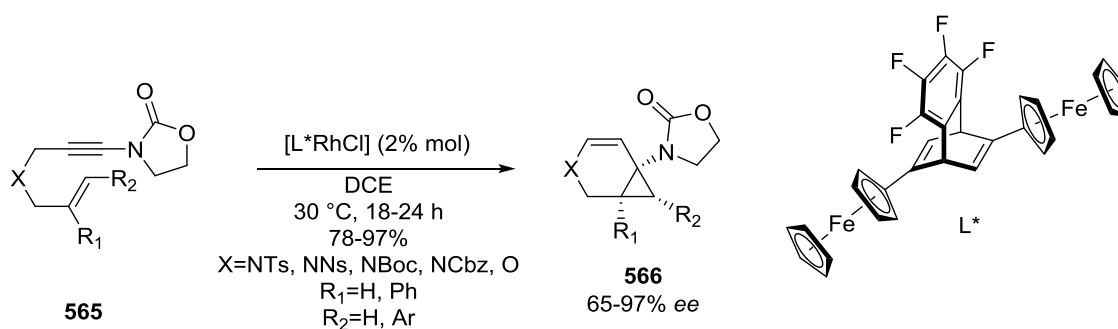


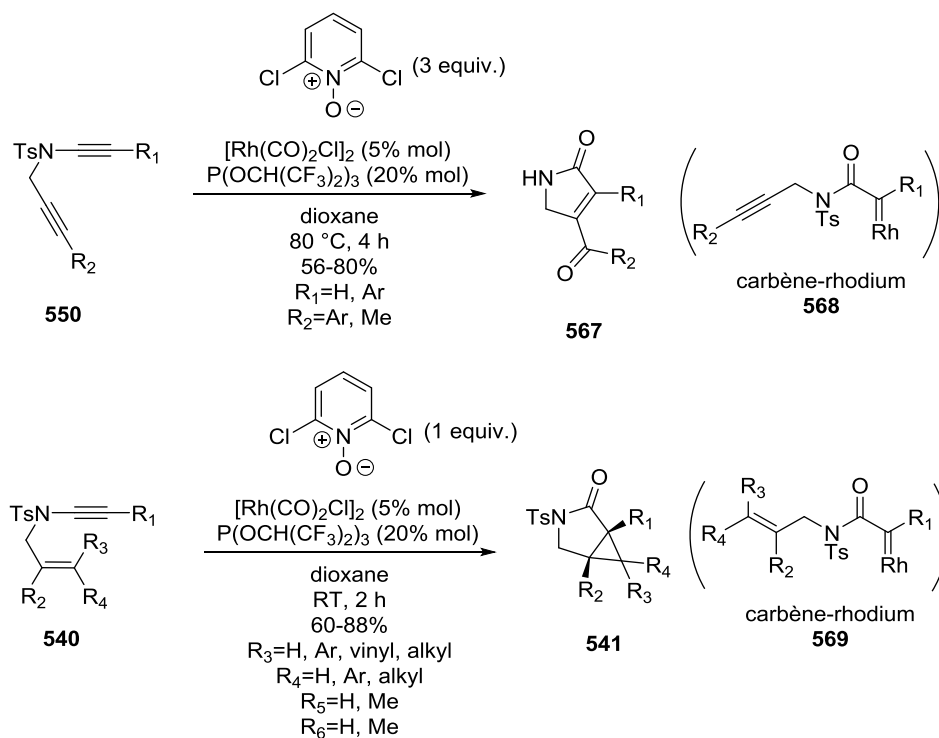
Schéma 228 : Synthèse de bicyclo[4.1.0]heptène **529** par catalyse au rhodium

Par analogie avec les résultats obtenus lors de la catalyse au PtCl_2 , le mécanisme fait intervenir un intermédiaire cyclopropyl-carbène rhodium. Les très bons rendements et la très bonne énantiosélectivité sont attribués à la coordination de la fonction carbonyle de l'oxazolidinone au métal.

En 2013, W. Tang *et coll.* ont développé une cycloisomérisation de sulfonylynamides en conditions oxydantes.²²⁴ Ils ont obtenu des pyrrolidinones **567** au départ d'yne-ynamide **550** ainsi que des aza-bicyclo[3.1.0]hexanone **541** au départ d'ène-ynamide **540**. Ces travaux sont complémentaires de ceux de T. Hayashi *et coll.*²²³ (**Schéma 229**).

²²³ T. Nishimura, Y. Takiguchi, Y. Maeda, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 1374-1382

²²⁴ R. Liu, G.N. Winston-McPherson, Z.Y. Yang, X. Zhou, W. Song, I.A. Guzei, X. Xu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 8201-8204



Dans le cas des yne-ynamides **550**, le mécanisme consiste en une activation de l'ynamide par le rhodium et une addition de pyridine *N*-oxyde sur le cétène-iminium, conduisant à la formation du carbène-rhodium **568**. Après réaction de métathèse et réarrangement du carbène, les pyrrolidinones **567** sont obtenus.

Dans le cas des ene-ynamides **540**, le carbène rhodium **569** peut alors évoluer par cyclopropanation concertée avec élimination réductrice du rhodium, conduisant à la formation des aza-bicyclo[3.1.0]hexanes **541**.

1.3.6 Catalyse aux sels d'argent

L'argent possède des propriétés carbophiles et oxophiles, mais moins marquées que l'or. Dans ce contexte, R.S. Liu *et coll.* ont publié une réaction de cycloisomérisation au départ de l'époxyde **570** portant une fonction ynamide (**Schéma 230**).²²⁵

²²⁵ G.Y. Lin, C.W. Li, S.H. Hung, R.S. Liu, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5059-5062

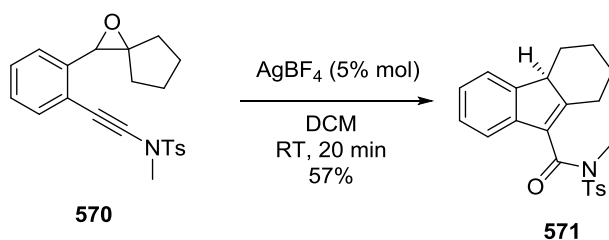


Schéma 230 : Cycloisomérisation catalysé à l' AgBF_4

Cette transformation débute par une isomérisation de l'ynesulfonamide **570** en cétène-iminium **572** par stabilisation à l'aide d' AgBF_4 . L'époxyde **572** s'additionne alors sur le cétène-iminium pour former l'oxacycle **573**. Une migration 1,2 entraîne une expansion de cycle pour donner le composé **574**. L'oxacycle **574** subit ensuite une contraction de cycle pour donner l'oxétane **575** qui se réarrange en indène **571**.

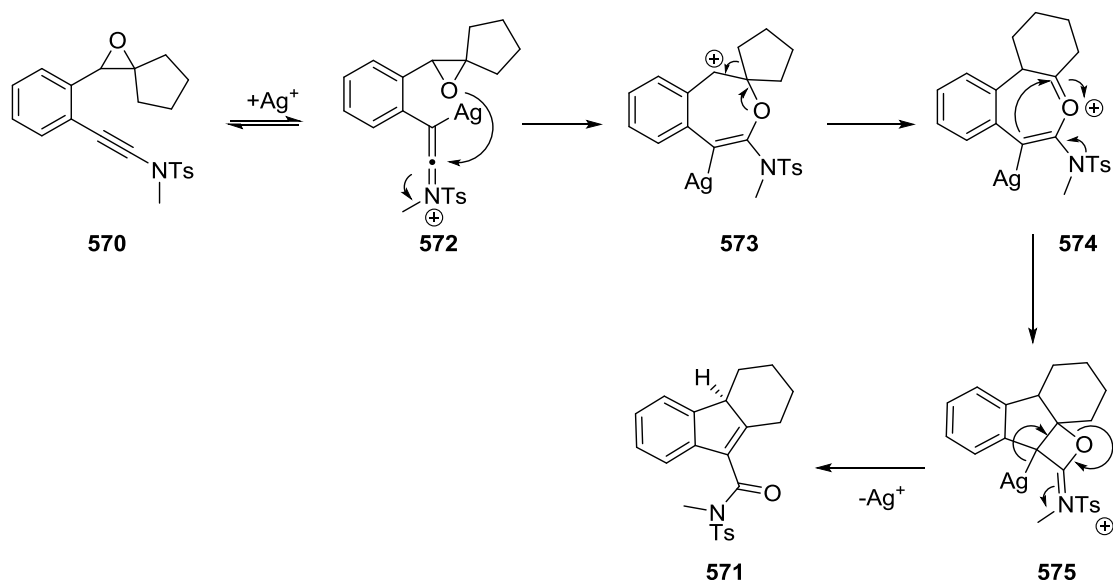


Schéma 231 : Mécanisme réactionnel de la formation d'indènes **571** par catalyse avec AgBF_4

L'équipe de M. Malacria a étudié la réactivité d'allenylynamides en présence de sels d'argent. La cycloisomérisation d'allenylynamides **576** en présence de triflate d'argent conduit ainsi à des hétérocycles triéniques **577**.²²⁶ Après activation de la triple liaison par l'argent, l'allène possède une nucléophilie suffisante pour pouvoir s'additionner sur l'ynamide selon un processus de type *6-endo-dig* (Schéma 232).

²²⁶ P. Garcia, Y. Harrak, L. Diab, P. Cordier, C. Ollivier, V. Gandon, M. Malacria, L. Fensterbank, C. Aubert, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2952-2955

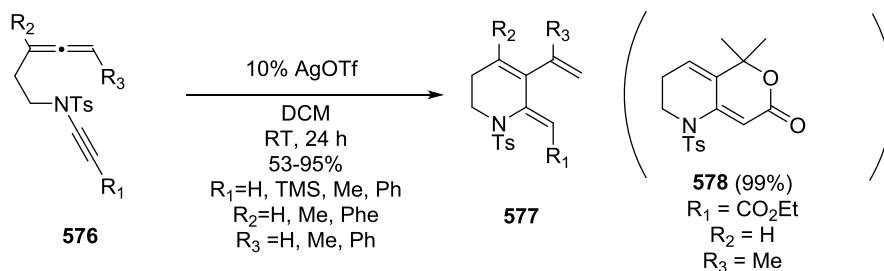


Schéma 232 : Synthèse d'azacycles **577** par catalyse à l'AgOTf

Récemment, T. Sueda *et coll.* se sont intéressés à la réactivité d'ynimides **579** vis-à-vis de sels d'or et d'argent.²²⁷ En présence de sels d'argent, on observe la formation d'oxazoles **580** au départ des ynimides **579** (Schéma 233).

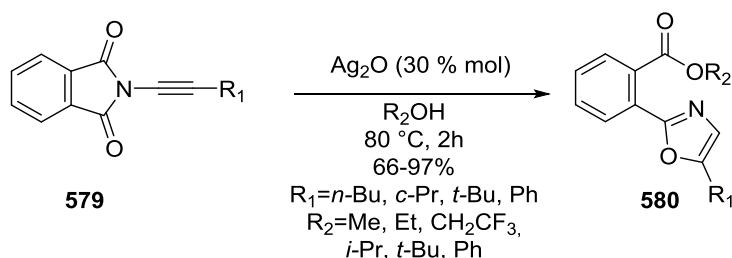


Schéma 233 : Synthèse d'oxazoles **580** par catalyse à Ag_2O

L'argent se coordine aux atomes d'oxygène de l'ynimide, activant les fonctions carbonyles afin d'obtenir un hémiacétal **581** après addition d'une molécule de méthanol. Après ouverture du cycle à cinq chaînons, l'addition de l'alcoolate d'argent **582** sur la triple liaison par réaction *5-endo-dig* conduit à la formation du vinyl-argent **583**. Après protodémétallation, l'oxazole **580** est obtenu (Schéma 234).

²²⁷ T. Sueda, A. Kawada, Y. Urashi, N. Teno, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1560-1563

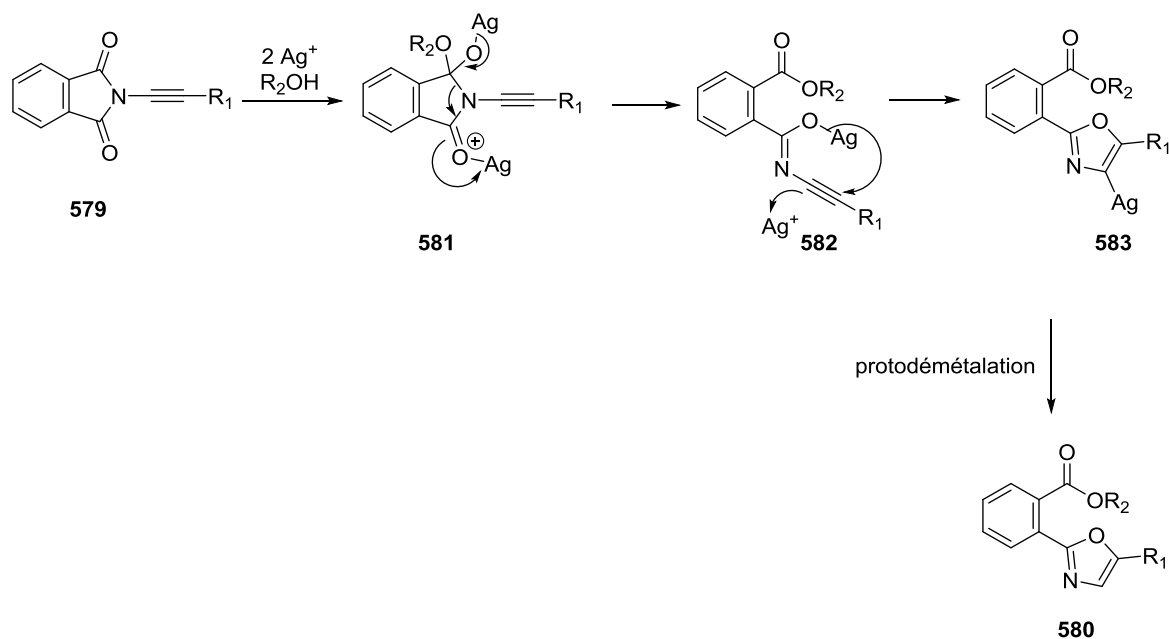


Schéma 234 : Mécanisme de la formation d'oxazoles **580** par catalyse à l' Ag_2O

1.3.7 Utilisation de sels de cuivre

Les sels de cuivre sont relativement peu utilisés pour promouvoir des réactions de cycloisomérisation d'ynamides. Toutefois deux protocoles utilisent les propriétés π acides du cuivre.

L'une est reportée par l'équipe d'A.S.K. Hashmi, qui au départ de propargylamide **584** en utilisant les conditions modifiées de S.S. Stahl *et coll.*¹⁹² a conduit par réaction domino à des 5-chloro-oxazines **587**. Cette réaction a permis de prouver que le cuivre, tout comme l'or ou l'argent, possède la faculté d'activer les triples liaisons (Schéma 235).²²⁸

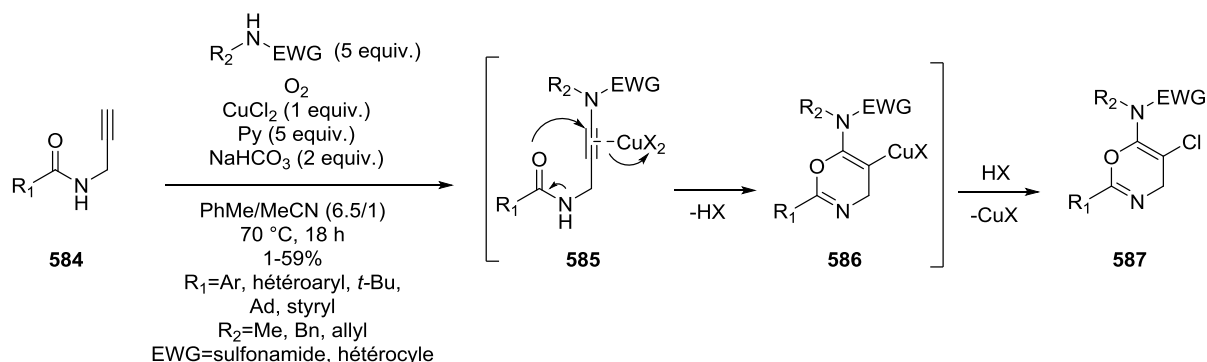


Schéma 235 : Utilisation de sels de cuivre (II) pour la synthèse de 5-chloro-oxazines **587**

²²⁸ A.S.K. Hashmi, A.M. Schuster, M. Zimmer, F. Rominger, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5511-5515

G. Evano *et coll.* ont également utilisé une carbocupration afin d'effectuer une cyclisation *5-endo-dig* au départ d'un bromure d'aryle **588** (Schéma 236).²²⁹ Le mécanisme de cette transformation implique un échange halogène-métal, suivie par une transméallation par l'atome de cuivre. Une cyclisation *5-endo-dig* forme alors le cycle indole **589**. Cette synthèse peut présenter une alternative intéressante à la synthèse d'indole de Fischer.²³⁰

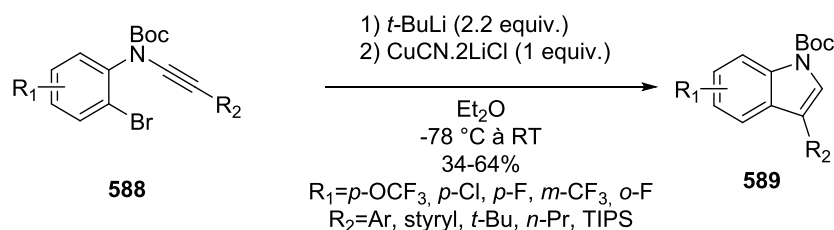


Schéma 236 : Synthèse d'indoles **589** par carbocupration

1.3.8 Catalyse en milieu acide de Brønsted

Une variante de la réaction de Pictet-Spengler²³¹ a été reportée par R.P. Hsung *et coll.* en 2005 en utilisant des acides de Brønsted comme le triflimide et l'acide *p*-nitrobenzenesulfonique (PNBSA).²⁰⁷ Ces auteurs ont observé la formation sélective d'isoquinoléines **591** de configuration *Z* exclusive au départ des yne-oxazolidinones **590**. Dans le cas des sulfonyllynamides **592** dérivant de la tryptamine, le triflimide n'a pas conduit à la formation des produits désirés, en revanche l'utilisation du PNBSA a permis l'obtention des tétrahydrocarbazoles correspondants **593** (Schéma 237).

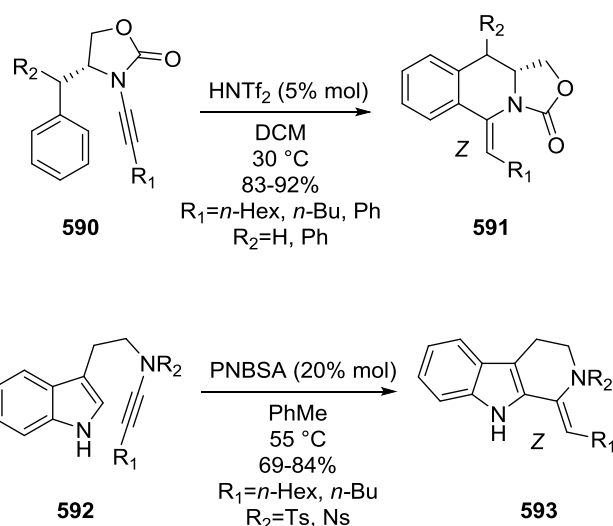


Schéma 237 : Utilisation d'acide de Brønsted vers la formation d'hétérocycles azotés

²²⁹ W. Gati, F. Couty, T. Boubaker, M.M. Rammah, M.B. Rammah, G. Evano, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3122-3125

²³⁰ E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2241-2245

²³¹ E.D. Cox, J.M. Cook, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1797-1842

La sélectivité *Z* est fonction de l'encombrement stérique du catalyseur. Ainsi, le PtCl_4 favorise l'obtention exclusive de l'énamide *E* alors que l'utilisation d' HNTf_2 conduira à l'énamide *Z* (cf. § 1.3.2., p. 184).

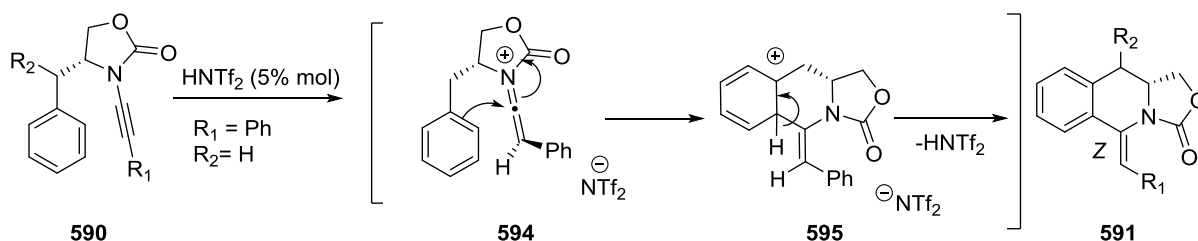


Schéma 238 : Mécanisme vers la formation d'isoquinolines par catalyse acide de Brønsted

1.3.9 Conclusion

Les réactions de métathèse au départ d'ynamides, fonctionnalisés ou non, conduisent à des composés facilement valorisables, notamment par réaction de Diels-Alder.

Les sels de platine permettent la synthèse de dérivé *aza*-bicyclo[4.2.0]octanes, passant par un intermédiaire de type cyclopropyl-carbène-platine. Il est également possible d'obtenir des composés fonctionnalisés par réaction monotope (notamment par ozonolyse ou hydrolyse acide).

Une réaction de couplage croisé au palladium de type Buchwald-Hartwig ou Sonogashira, suivie par une cycloisomérisation catalysée par la base mise en jeu a également été envisagée.^{210,211} De plus, les travaux d'E.A. Anderson *et coll.*²¹⁰ montrent que le palladium peut aussi promouvoir la cycloisomérisation d'ynamides.

La catalyse à l'or permet d'accéder à un grand nombre de dérivés hétérocycliques par deux types de réactivités. La première est la formation d'un carbène-or à partir de la triple liaison de l'ynamide. Ce type de réactivité peut être comparée à celle des sels de ruthénium, de platine ou de rhodium. La seconde consiste en une stabilisation du cétène-iminium qui peut subir une addition nucléophile, suivie par des réarrangements (prototropie, migrations, etc...).

Les réactions de cycloisomérisation catalysées aux sels de rhodium sont peu développées. Cependant, les travaux des équipes de T. Hayashi.²²³ et de W. Tang²²⁴ permettent d'affirmer que les sels de rhodium possèdent la même réactivité que le PtCl_2 ou l' AuCl vis-à-vis des ène-ynamides.

Les sels d'argent sont encore peu utilisés pour promouvoir la cycloisomérisation d'ynamides. R.S. Liu *et coll.*²²⁵ ont pu obtenir un composé indénique au départ d'un ynamide, cependant un seul exemple a été décrit. La réactivité d'allenylynamides a été également étudiée vis-à-vis des sels d'argent, ce qui permet d'obtenir des dérivés triéniques.²²⁶ Enfin, les ynimides réagissent différemment, du fait de la forte désactivation de la triple liaison. Ces composés conduisent à des dérivés oxazoles.²²⁷

Les sels de cuivre sont peu employés pour de promouvoir la cycloisomérisation d'ynamides. Cependant deux protocoles utilisent les propriétés π -acides du cuivre. L'une permet l'accès à des 5-chloro-oxazines²²⁸ tandis que l'autre, impliquant une étape de carbocupration, est une alternative intéressante à la synthèse de Fischer d'indoles.²²⁹

Enfin, les acides de Brønsted permettent également une cycloisomérisation d'ynamides. L'emploi de tels acides comme catalyseur peut conduire à des énamides de configuration *Z* tandis que l'emploi de catalyseur de platine permet l'obtention des énamides de configuration *E*.²⁰⁷

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la réactivité de cétones cycliques portant un bras espaceur fonctionnalisé par une fonction ynamide, pouvant conduire à la formation d'azacycles par une réaction formelle de type Conia-Ene.

1.4 Travaux précédents au laboratoire

Récemment, une réaction de Conia-Ene catalysée à l'argent a été reportée au sein du laboratoire.⁹ Celle-ci permet l'obtention de dérivés spiraniques **597** au départ d'éther d'énol silylés **596** dérivant d'alcynyl-cétone (**Schéma 239**). Il est également possible de piéger l'intermédiaire vinyl-argent par ajout d'une source électropositive d'iodure, ce qui forme un iodure vinylique spiranique **598**. Cette réaction s'applique également aux acétyléniques activés par une fonction ester **599**, formant dans ce cas les spiro-cétones **600** de façon exclusive. Il faut souligner que dans ce cas, le triflimide d'argent permet l'isomérisation de l'éther d'énol cinétique en éther d'énol thermodynamique.

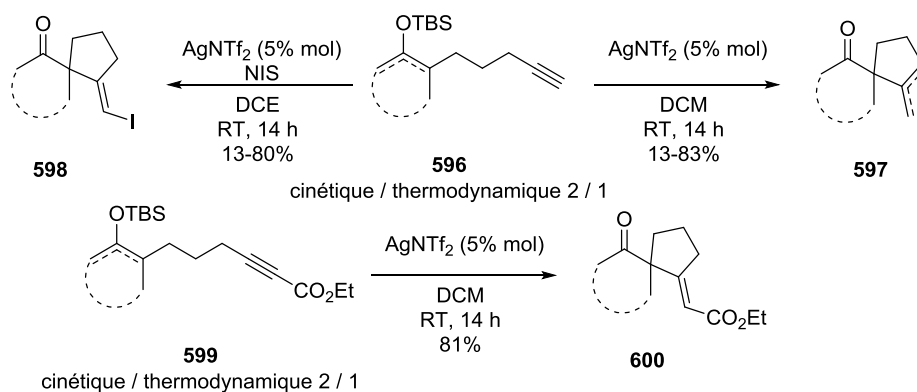


Schéma 239 : Cyclisation 5-*exo-dig* vers la formation de spiranes au départ d'alcynyl-cétone

2 RÉACTIVITÉ D'YNE-OXAZOLIDINONES DÉRIVANT D'ALCYNYL-CÉTONE

En se basant sur les résultats obtenus au laboratoire⁹ nous nous sommes intéressés à la réactivité d'yne-oxazolidinones **601** en présence de sels d'argents, dans le but d'obtenir des énamides spiraniques **602** (Schéma 240).

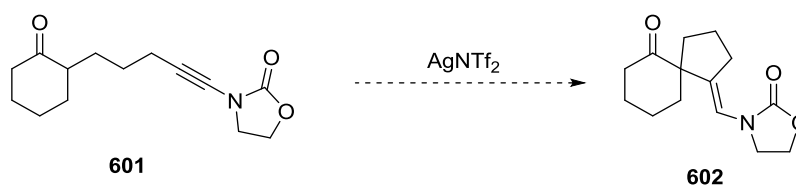


Schéma 240 : Réaction de Conia-Ene d'yne-oxazolidinones

2.1 Synthèse de l'yne-oxazolidinone

2.1.1 Stratégie par couplage catalysé au CuCN

Afin d'obtenir les yne-oxazolidinones **601** nécessaires à notre étude, plusieurs méthodes s'offraient à nous. Nous avons opté pour un couplage entre un bromo-acétylénique et une oxazolidinone catalysé au cyanure de cuivre.¹⁸¹ Pour ce faire, il nous fallait tout d'abord préparer l'acétylénique bromé **603** nécessaire au couplage. La méthode d'H. Hoffmeister *et coll.*²³², utilisant du nitrate d'argent en présence de NBS, nous paraissait la plus appropriée pour effectuer la synthèse de l'acétylénique bromé après protection de la fonction cétone afin d'éviter une bromation en position α du carbonyle (Schéma 241).

²³² H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 727-729

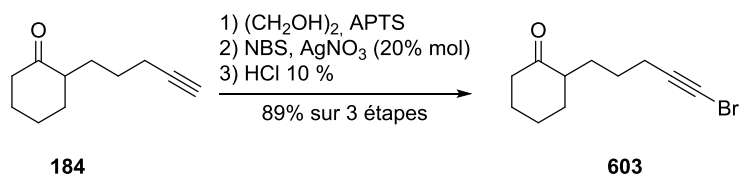


Schéma 241 : Obtention de la bromo-alcynyl cétone **603**

La bromo-alcynyl cétone **603** a ensuite été engagé dans une réaction de couplage croisé catalysé au cyanure de cuivre avec l'oxazolidinone, ce qui nous a permis d'accéder à l'yne-oxazolidinone **601** avec un bon rendement de 83%, directement accompagné d'une faible quantité d'énamide spiranique **602** avec un rendement de 9% (**Schéma 242**).

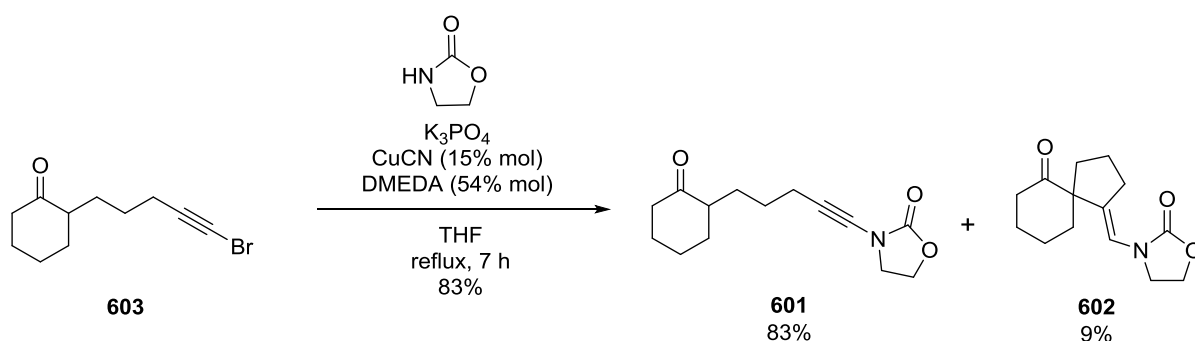


Schéma 242 : Formation de l'yne-oxazolidinone **601** accompagné de l'énamide spiranique **602**

Ce dérivé spiranique **602** est l'énamide recherché et nous avons tenté d'améliorer son rendement en variant les conditions réactionnelles dont la température, la proportion de cyanure de cuivre et de base. Cependant nous n'avons pas été en mesure d'augmenter le rendement en énamide spiranique **602**.

Cette voie de synthèse nous a permis d'accéder à l'yne-oxazolidinone **601** avec un bon rendement de 74% sur quatre étapes. Toutefois, afin de réduire les étapes de synthèse, nous nous sommes alors intéressés à une méthode plus directe.

2.1.2 Stratégie par alcynyl-cuivre (I)

La seconde alternative, plus rapide, pour accéder à l'yne-oxazolidinone **601** était de réaliser un couplage entre un acétylure de cuivre et l'oxazolidinone en conditions oxydantes, selon la méthode reportée par G. Evano *et coll.*¹⁹⁸ L'acétylure de cuivre **604** a été préparé en faisant réagir l'alcynyl cétone **184** en présence d'iodure de cuivre et de carbonate de potassium dans le DMF. Après quatre heures de réaction, l'acétylure de cuivre **604** est obtenu par simple filtration avec un bon rendement. Ce dernier est placé dans l'acétonitrile en présence d'oxazolidinone et de TMEDA sous atmosphère d'oxygène pour conduire à la formation de

l'yne-oxazolidinone **601** attendu avec un rendement de 53% et accompagné du produit de dimérisation **605** issu de la réaction de Glaser-Hay. Afin de diminuer l'apparition du dimère **605**, diverses conditions ont été tentées : comme la saturation de milieu en oxygène, la variation de la température, le nombre d'équivalents d'oxazolidinone mais nous n'avons pu améliorer le rendement en yne-oxazolidinone **601**.

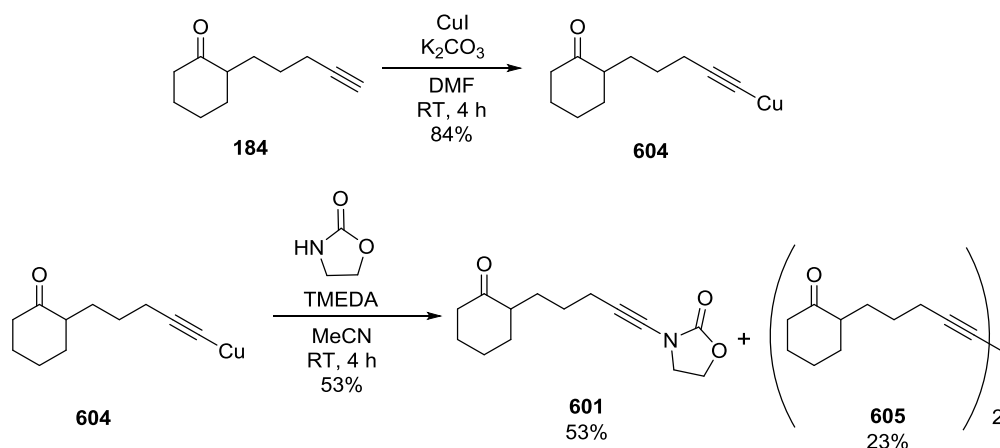


Schéma 243 : Synthèse de l'yne-oxazolidinone **601** à partir de l'alcynyl-cuivre (I) **604**

Ainsi, ces deux méthodes permettent bien l'accès à l'yne-oxazolidinone **601** toutes deux au départ de l'acétylénique **184**. La méthode utilisant du cyanure de cuivre en quantité catalytique permet d'accéder à l'yne-oxazolidinone **601** avec un rendement de 74% sur quatre étapes tandis que la *N*-alcynylation au départ d'alcynyl-cuivre (I) permet l'accès au dérivé **601** avec un rendement de 45% sur deux étapes. Nous avons privilégié la méthode au départ de l'alcynyl-cuivre (I) **604** pour sa rapidité.

2.2 Cycloisomérisation de l'yne-oxazolidinone **601**

2.2.1 Réactivité en présence de sels d'argent

La réactivité de l'yne-oxazolidinone **601** en présence de sels d'argent a été étudiée. Ainsi, en faisant réagir l'yne-oxazolidinone **601**, en présence d'une quantité catalytique de triflimide d'argent, nous avons isolé la décaline **606** avec un bon rendement de 89% (Schéma 244). L'emploi de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{NTf}_2]$ ou de triflate d'argent a conduit aux mêmes résultats respectivement avec des rendements de 94% et 87%. Il est à noter que le triflimide ne peut promouvoir cette réaction, un mélange complexe de produits est obtenu.

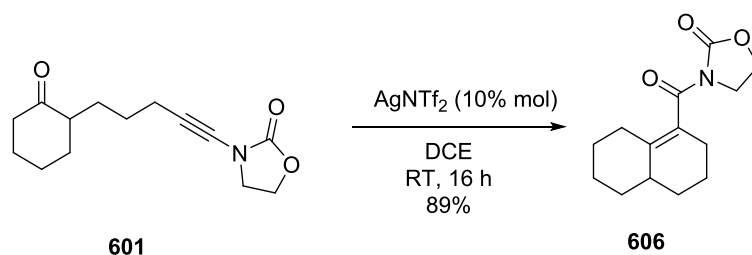


Schéma 244 : Cycloisomérisation de l'ynone-oxazolidinone **601** catalysé à l' AgNTf_2

Malheureusement ce type de réactivité a déjà été décrit par l'équipe de R.P. Hsung en 1999 qui a montré qu'en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, l'ynone-oxazolidinone **607** conduit au dérivé diamide **608**.²³³

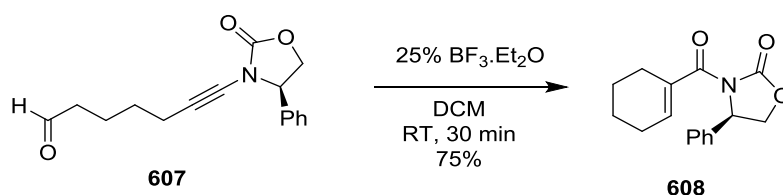


Schéma 245 : Cycloisomérisation de l'ynone-oxazolidinone **607** en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

2.2.2 Mécanisme proposé

Le mécanisme que nous proposons pour cette transformation est le suivant : l'ynone-oxazolidinone **601** est en équilibre avec le cétène-iminium **609**, qui peut alors s'additionner sur la fonction carbonyle, activée par l'argent, pour conduire à la décaline **610**. L'alcoolate peut ensuite, à son tour, s'additionner sur le cétène iminium **610**, formant alors l'oxétène **611**. Une ouverture électrocyclique, assistée par le doublet électronique de l'atome d'azote permet la synthèse du composé zwitterionique **612**, qui, après réarrangement donne la décaline **606**.

²³³ K.C.M. Kurtz, R.P. Hsung, Y. Zhang, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 231-234

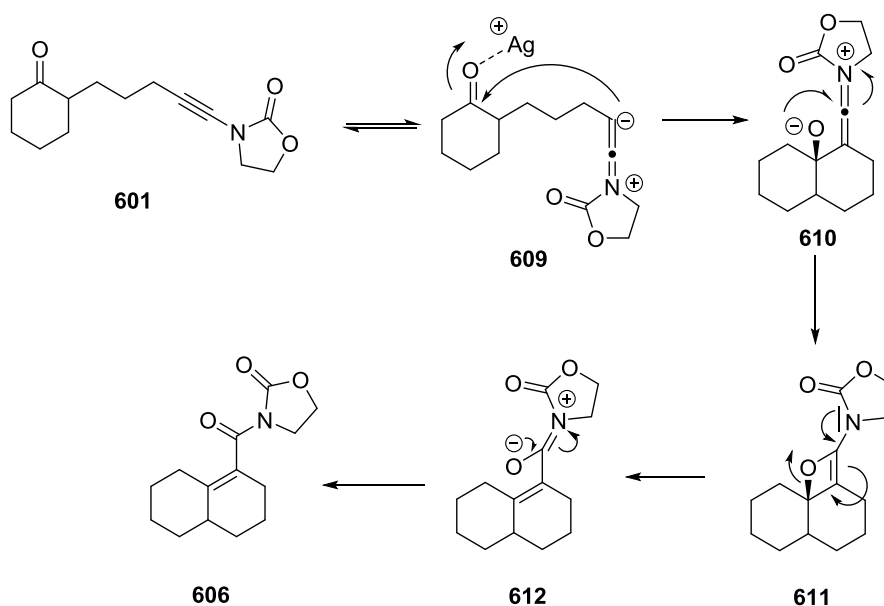


Schéma 246 : Mécanisme proposé

Nous avons obtenu des monocristaux de la décaline **606** et une analyse aux rayons X a permis de confirmer la structure du composé bicyclique **606** (Figure 20).

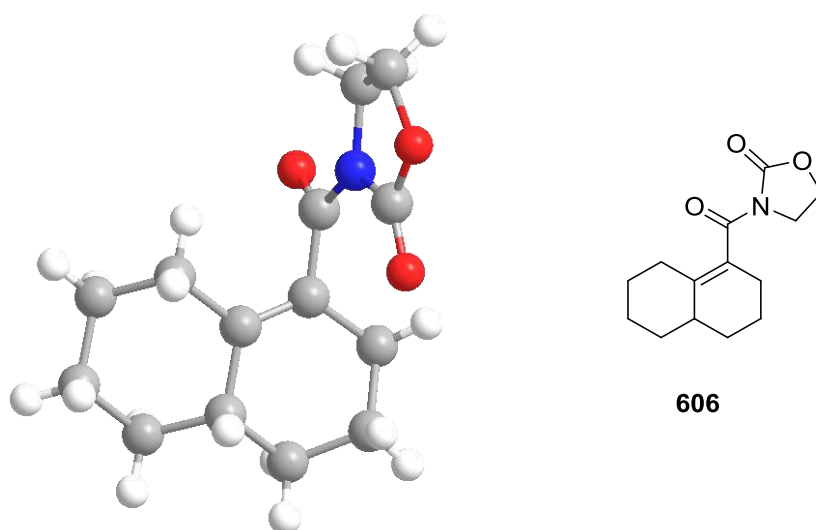


Figure 20 : Structure cristallographique du composé **606**

2.2.3 Piégeage de l'alcool en jonction de cycle

Nous avons alors cherché à conserver la fonction hydroxyle en jonction de cycle en piégeant l'intermédiaire **610**. En présence de triflimide d'argent et de TBSOTf, on obtient uniquement la décaline **606**. En revanche, en présence de triéthylamine et de TBSOTf, on observe cette fois-ci la formation du composé fonctionnalisé **613**, toutefois avec un faible rendement de 14%. Nous n'avons pas été en mesure d'améliorer le rendement observé en modifiant les conditions réactionnelles.

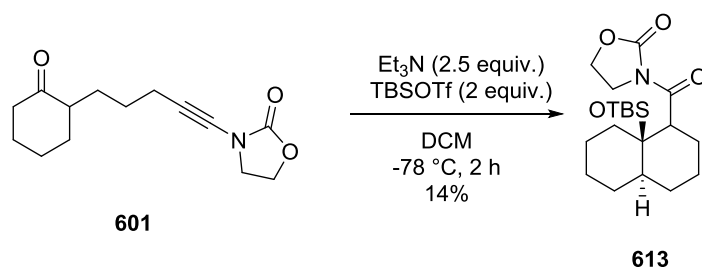


Schéma 247 : Piégeage de la fonction hydroxyle

2.2.4 Obtention de l'énamide spiranique **602**

Comme le dérivé spiranique **602** n'a pu être synthétisé par cycloisomérisation, nous avons tenté de fonctionnaliser l'iodure vinylique spiranique **614**. Ce dernier avait déjà été obtenu au laboratoire par cycloisomérisation catalysée aux sels d'argent et piégeage au NIS.⁹

Pour ce faire, nous avons utilisé les conditions décrites par S.L. Buchwald *et coll.* qui consistent à faire réagir l'iodure vinylique **614** en présence d'oxazolidinone, de carbonate de césium, d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre et de DMEDA.²³⁴ Dans ces conditions on obtient l'énamide spiranique **602** avec un rendement de 87% (**Schéma 248**). Nous avons également obtenu des monocristaux de ce composé et une analyse aux rayons X a permis de confirmer la structure du composé (**Figure 21**).

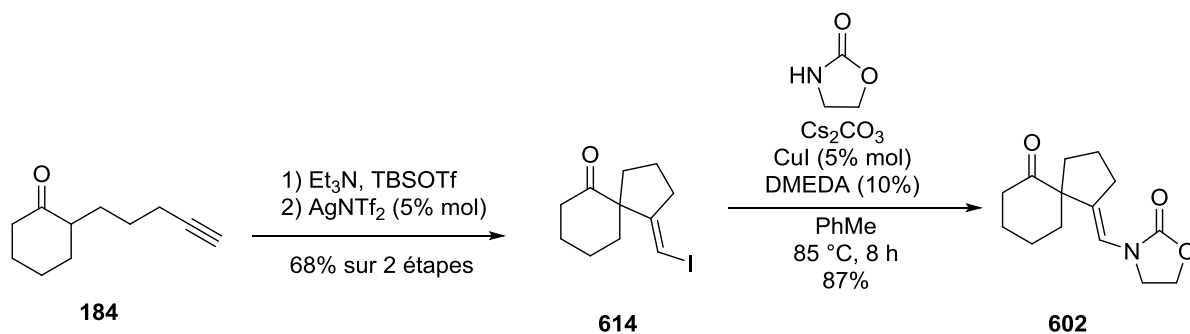


Schéma 248 : Transformation de l'iodure vinylique **614** en énamide spiranique **602**

²³⁴ L. Jiang, G.E. Job, A. Klapars, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3667-3669

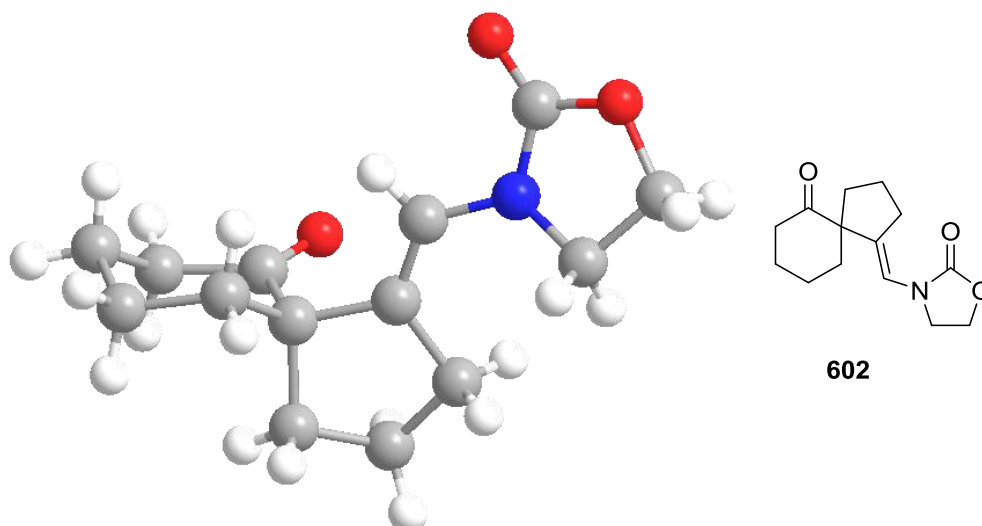


Figure 21 : Structure cristallographique du composé **602**

2.2.5 Conclusion

Les yne-oxazolidinones dérivant d'alcynyl cétones réagissent en présence de sels d'argent pour conduire à la formation de dérivés bicycliques. Cependant ce type de réactivité a déjà été décrite R.P. Hsung *et coll.*²³³ Afin d'obtenir des énamides spiraniques, la méthode la plus efficace consiste à fonctionnaliser l'iodure vinylo spiranique en énamide par couplage croisé catalysé au cuivre (I) selon la méthode de S.L. Buchwald *et coll.*²³⁴

3 RÉACTIVITÉ D'YNESULFONAMIDES INTERNES DÉRIVANT D'ALCYNYL CÉTONE

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude de la réactivité d'alcynyl-cétones présentant une fonction de type ynesulfonamide intégrée dans le bras espaceur afin d'obtenir des dérivés spiraniques **616** où l'énamide serait endocyclique. Ce motif aza-spiranique **616** peut être retrouvé dans divers produits naturels comme par exemple la Marcfortine C (**617**) ou le Paraherquamide A (**619**), deux puissants antihelminthiques^{235,236} ou la Strychnofoline (**618**), un alcaloïde possédant des propriétés antitumorales²³⁷.

²³⁵ B.H. Lee, M.F. Clothier, F.E. Dutton, S.J. Nelson, S.S. Johnson, D.P. Thompson, T.G. Geary, H.D. Whaley, C.L. Haber, V.P. Marshall, G.I. Kornis, P.L. McNally, J.I. Ciadella, D.G. Martin, J.W. Bowman, C.A. Baker, E.M. Coscarelli, S.J. Alexander-Bowman, J.P. Davies, E.W. Zinser, V. Wiley, M.F. Lipton, M.A. Mauragis, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2002**, 2, 779-793

²³⁶ W.L. Shoop, J.R. Egerton, C.H. Eary, D. Suhayda, *J. Parasitol.*, **1990**, 76, 349-551

²³⁷ R. Bassleer, M.C. Depauw-Gillet, B. Massart, J.M. Mamette, P. Wiliquet, M. Caprasse, L. Angenot, *Planta Med.*, **1982**, 45, 123-126

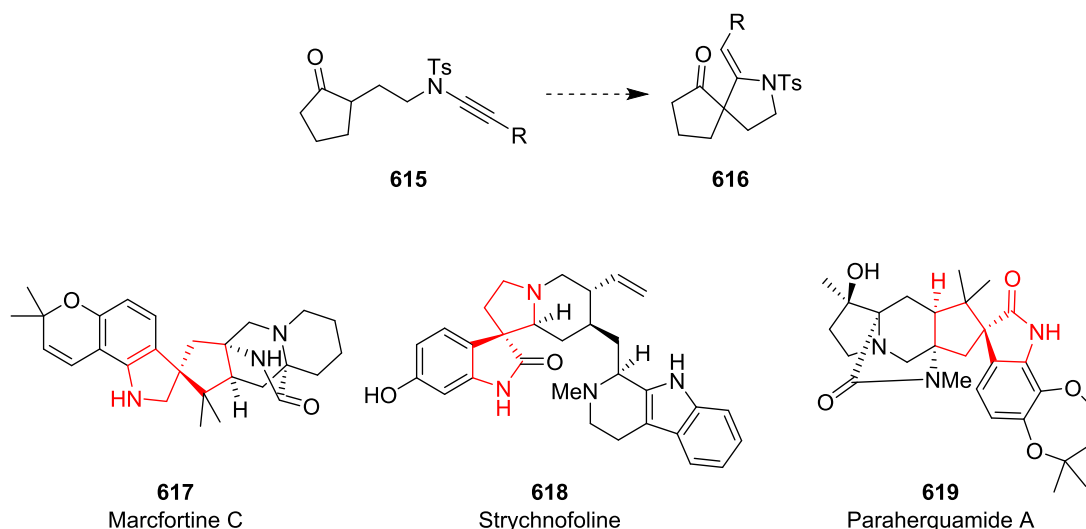


Figure 22 : Plan prévisionnel

3.1 Obtention des composés de départ

3.1.1 Plan synthétique

Pour étudier la réactivité de ces cétones cycliques portant un bras espaceur fonctionnalisé par une fonction ynamide, notre première tâche a été de préparer le substrat de départ. L'éther d'énol silylé **620** pourrait être obtenu au départ de l'ynamide silylé **621** par déprotection de l'ynamide et synthèse de l'énoxysilane. L'ynamide **621** pourrait être synthétisé par réaction de *N*-alcynylation au départ du sulfonamide **622** accessible au départ de la cyclohexanone **182** par ouverture de la *N*-tosyl-aziridine **623** (Schéma 249).

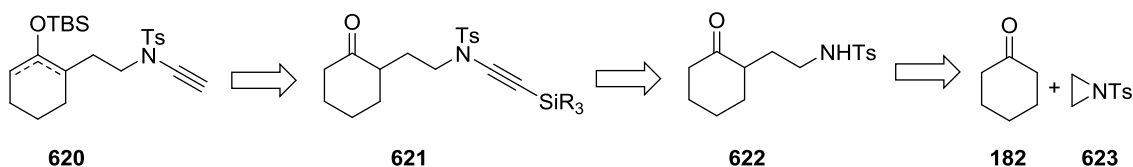


Schéma 249 : Schéma rétrosynthétique

3.1.2 Alkylation par ouverture de l'aziridine tosylée 623

Nous avons tout d'abord préparé l'aziridine tosylée **623**. Pour ce faire, nous avons suivi le protocole décrit par A.S.K. Hashmi *et coll.* qui consiste à faire réagir l'éthanolamine **624** en présence de chlorure de tosylé dans la pyridine à -35 °C, le dérivé bis-*N,O*-tosyl-éthanolamine **625** est alors obtenu. Après traitement en milieu basique, on obtient l'aziridine tosylée **623** avec un très bon rendement de 93% (Schéma 250).²³⁸

²³⁸ A.S.K. Hashmi, F. Ata, E. Kurpejovic, J. Huck, M. Rudolph, *Top. Catal.*, **2007**, *44*, 245-251

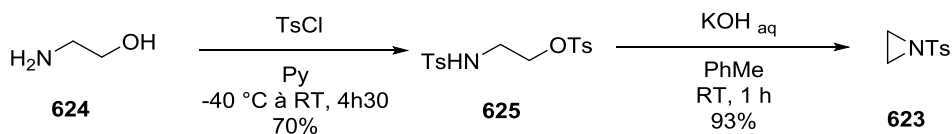


Schéma 250 : Synthèse de l'aziridine tosylée 623

En ce basant sur le protocole de D. Enders *et coll.*, nous avons placé l'hydrazone lithiée dérivant de **183** en présence d'aziridine tosylée **623**. Cela nous a permis d'obtenir le sulfonamide **622** avec un bon rendement de 90%.^{239,240}

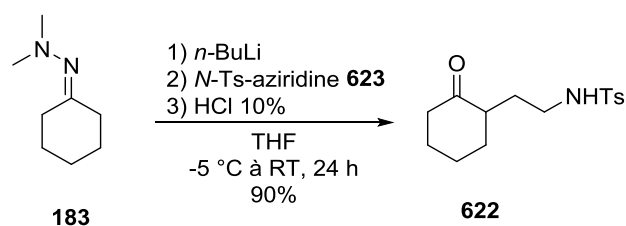


Schéma 251 : Formation du céto-sulfonamide 622

3.1.3 Introduction de l'ynamide

3.1.3.1 Par la méthode utilisant des sels d'iodonium

Nous avons ensuite tenté de synthétiser l'ynamide requis par réaction de *N*-alcynylation aux sels d'iodonium. Le sel d'iodonium a été préparé en utilisant la méthode de K. Tanaka *et coll.*²⁴¹ qui consiste à faire réagir de l'iodobenzène diacétate **431** en présence de bis-triméthylsilyl-acétylène et d'acide triflique ce qui conduit à l'alcynyl iodonium triflate **423** avec un rendement de 70% (Schéma 252).

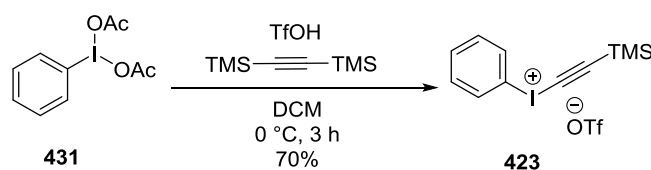


Schéma 252 : Synthèse de l'alcynyl iodonium triflate 423

Toutefois, en plaçant le sulfonamide **622** en présence de KHMDS puis d'alcynyl iodonium triflate **423**, nous avons obtenu un mélange complexe de produits (Schéma 253),²⁴² vraisemblablement du à la présence de la cétone énolisable en milieu basique.

²³⁹ D. Enders, M. Voith, S.J. Ince, *Synthesis*, **2002**, 12, 1775-1779

²⁴⁰ X.E. Hu, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2701-2743

²⁴¹ K. Tanaka, K. Takeishi, *Synthesis*, **2004**, 2920-2923

²⁴² A. Frischmuth, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 10084-10088

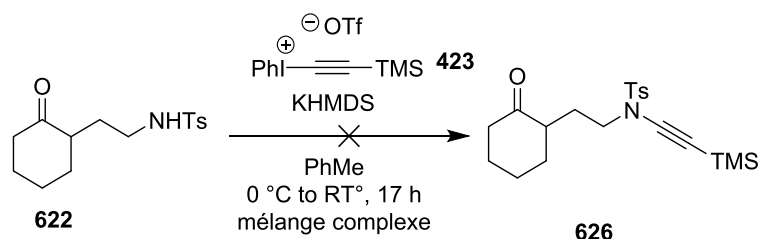


Schéma 253 : Échec de la formation de l'ynamide **626** à l'aide d'un d'iodonium

3.1.3.2 *N*-alcynylation catalysée au sulfate de cuivre pentahydrate

Une réaction catalysée au sulfate de cuivre pentahydrate¹⁸³ a ensuite été testée pour introduire l'ynamide silylé. Pour ce faire, nous avons tout d'abord synthétisé le bromo-acétylénique **628** en présence de NBS et de nitrate d'argent.²³² Ce bromo-acétylénique **628**, ainsi obtenu, mis en présence du sulfonamide **622**, de sulfate de cuivre pentahydrate, de 1,10-phénanthroline et de carbonate de potassium nous a bien conduit à la formation du sulfonylynamide **629** avec un bon rendement de 74% (**Schéma 254**).

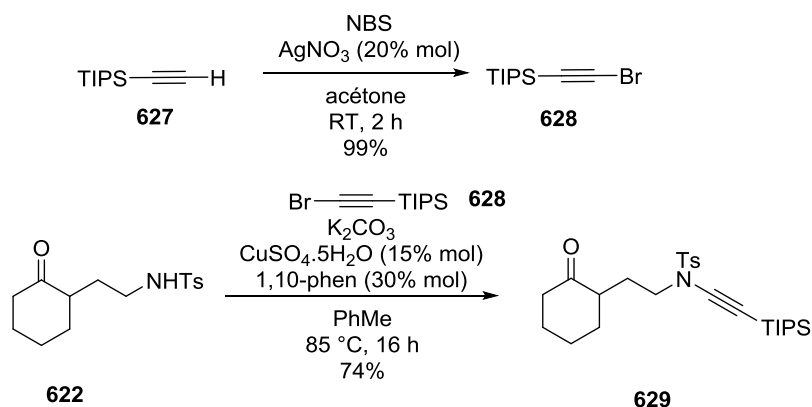


Schéma 254 : Formation de l'ynesulfonamide **629** par catalyse au sulfate de cuivre pentahydrate

3.1.3.3 Synthèse de l'éther d'énol silylé

3.1.3.3.1 Déprotection au TBAF : méthode en deux étapes

L'ynamide silylé **629** a ensuite été déprotégée par l'utilisation de TBAF. Cependant, après avoir traité le sulfonylynamide **629** par le TBAF à -40 °C, on observe bien la formation du composé déprotégé **630** qui se dégrade par purification par chromatographie sur gel de silice.

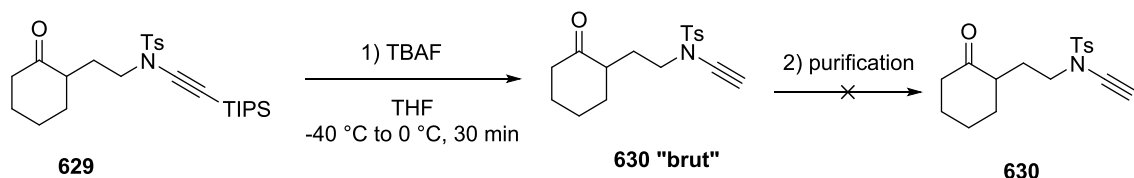


Schéma 255 : Dégradation de l'ynamide **630** durant la purification

Afin de contourner ce problème, nous avons tout d'abord protégé la fonction carbonyle du composé **622** sous la forme d'un groupement dioxolane. Le cétal cyclique attendu **631** est ainsi obtenu avec un rendement de 66%, accompagné du dérivé cyclisé **632** avec un rendement de 31%. Après réaction de *N*-alcynylation catalysée au sulfate de cuivre pentahydrate au départ du composé **631**, l'ynamide **633** est obtenu avec un bon rendement de 88% (Schéma 256).

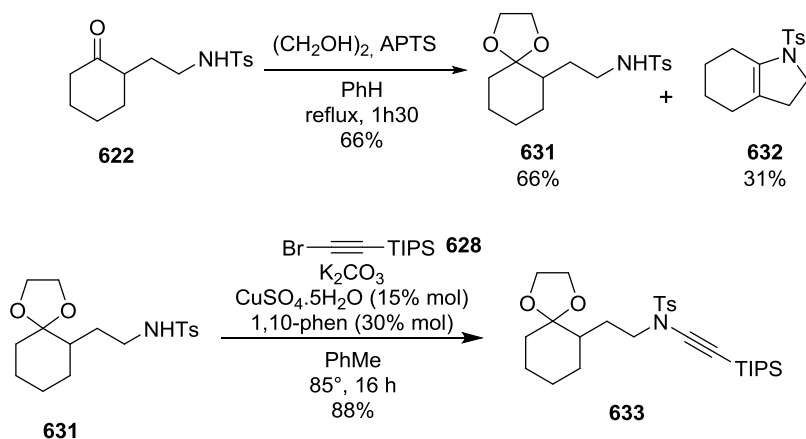


Schéma 256 : Formation de l'ynamide protégé **633**

La triple liaison est ensuite déprotégée par une solution de TBAF et, après purification, l'ynamide **634** non substitué est obtenu. Cependant tous nos efforts vers la déprotection du carbonyle ont échoué. Nous avons uniquement obtenu des composés de dégradation, vraisemblablement du à la sensibilité de la fonction ynamide aux conditions acides (Schéma 257).

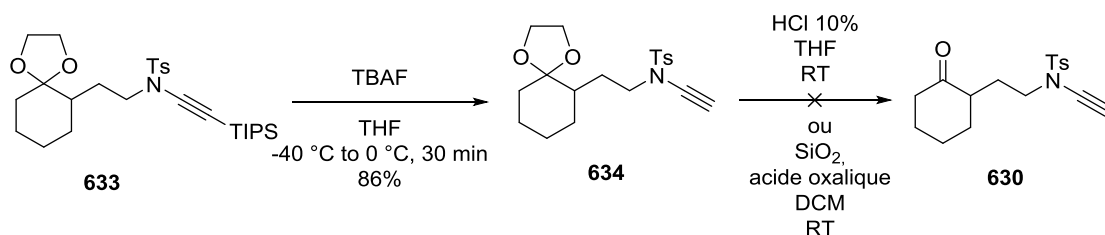


Schéma 257 : Échecs de la déprotection du cétal cyclique **634**

3.1.3.3.2 Déprotection au TBAF et synthèse de l'éther d'énol : méthode séquentielle

Ainsi, pour éviter toute dégradation de l'ynamide **630** nous avons songé à une réaction séquentielle : après déprotection au TBAF de l'ynamide silylé **629**, l'ynamide **630** "brut" est alors directement engagé dans la réaction suivante. En présence de TBSOTf et de triéthylamine, le silyloxy-ène-sulfonylynamide **635** a ainsi pu être isolé avec un bon rendement de 72% sur deux étapes.

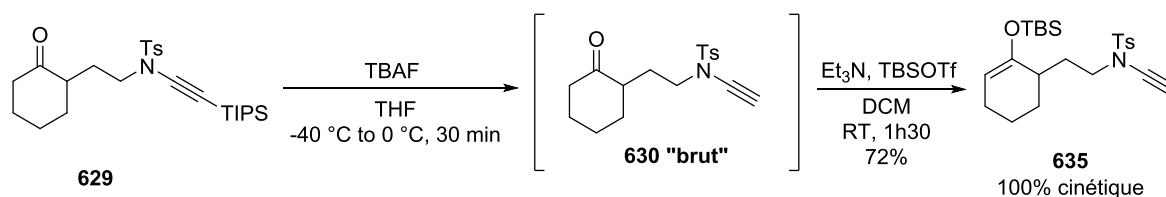


Schéma 258 : Synthèse du silyloxy-ène-sulfonylynamide **635** de façon séquentielle

De façon étonnante, seul l'éther d'énol cinétique a été obtenu. Nous avons pu obtenir des monocristaux et une analyse au rayons X a été réalisée (Figure 23). Afin de rationaliser la sélectivité observée, nous suggérons la possibilité d'un encombrement stérique entre le groupement silyle et le groupement tosyle, qui permettrait uniquement la synthèse du dérivé cinétique.

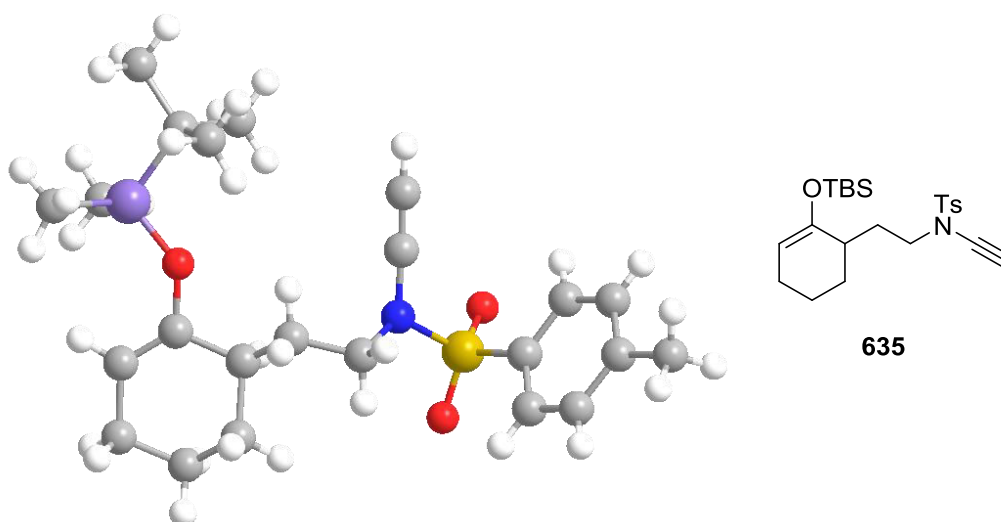


Figure 23 : Structure cristallographique du composé **635**

3.1.3.3.3 Test de notre hypothèse vis-à-vis de la sélectivité

Afin de vérifier notre hypothèse quant à l'influence des interactions stériques entre le groupement tosyle et le groupement silyle, nous avons décidé de réduire ces interactions en utilisant le groupement triméthylsilyle puis d'étudier la sélectivité observée.

Le bromo-acétylénique **440** dérivant du triméthylsilyl-acétylène **636** a été obtenu par réaction avec du nitrate d'argent en présence de NBS,²³² avec un rendement modeste du fait de la forte volatilité des composés. Une réaction de couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate¹⁸³ entre le sulfonamide **622** et le bromo-acétylénique **440**, a ensuite permis la synthèse du sulfonylamine **626** avec un rendement moindre comparé au dérivé TIPS (**Schéma 259**).

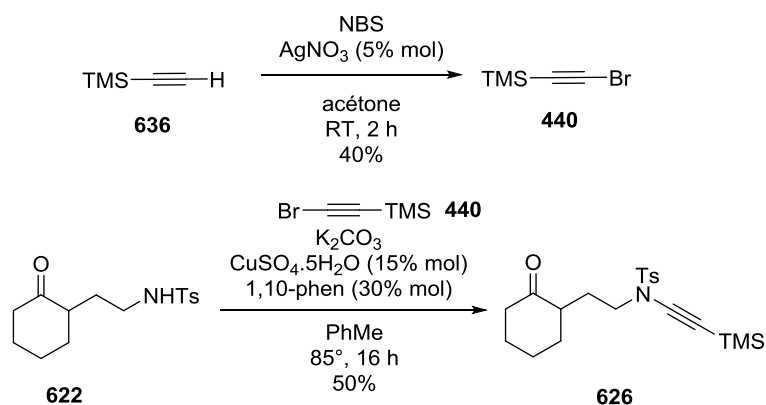


Schéma 259 : Synthèse de l'ynamide **626** protégé par un groupement TMS

Enfin, l'ynamide **626** est déprotégé par une solution de TBAF avant la synthèse de l'éther d'énol silylé de triméthylsilyle. Un mélange d'énosiloxanes cinétique **637a** et thermodynamique **637b** avec un ratio 1.2 / 1 est obtenu (**Schéma 260**).

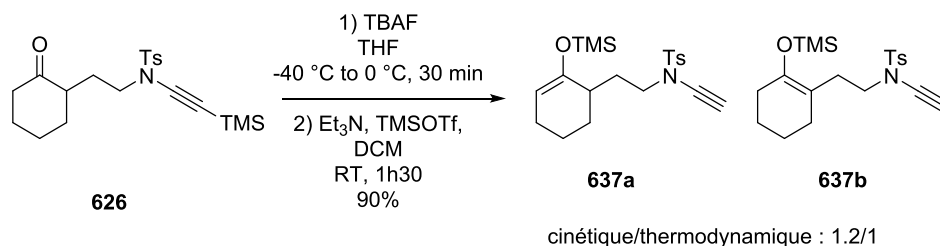


Schéma 260 : Synthèse des éthers d'énol de TMS **637a** / **637b**

Ainsi, notre hypothèse concernant les interactions stériques entre le groupement tosylo et le groupement silylo semble vérifié au regard de la sélectivité observée : un groupement silylé moins encombré diminue les interactions stériques et donc la sélectivité envers l'éther d'énol cinétique.

Notre synthèse du substrat de départ **635** s'appuie sur une alkylation d'hydrazone lithiée dérivant du composé **183** par la N-tosyl-aziridine **623**. Le sulfonamide **622** ainsi obtenu est alors converti en sulfonylamine **629** par réaction de couplage croisé catalysé au sulfate de

cuivre pentahydrate avec le bromo-acétylénique **628**. Ce sulfonylamine **629** est ensuite déprotégé par une solution de TBAF et le brut réactionnel est directement engagé dans la synthèse de l'éther d'énol silylé **635**. Cette suite de réactions nous a permis d'accéder à des silyloxy-ène-sulfonylaminés cinétiques de manière exclusive uniquement dans les cas de l'éther d'énol de TBS (Schéma 261).

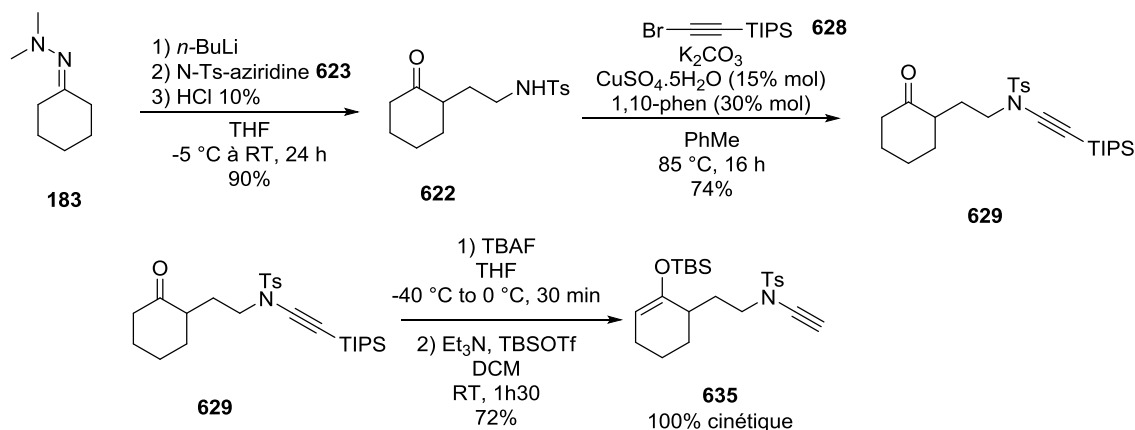


Schéma 261 : Schéma récapitulatif de notre stratégie

3.2 Réactivité vis-à-vis des sels d'argent

Une fois la stratégie d'obtention vers des silyloxy-ène-sulfonylaminés mise en place, nous avons pu tester la réactivité de tels composés vis-à-vis des sels d'argent.

3.2.1 Détermination des conditions optimales

3.2.1.1 Premiers résultats

Notre premier essai a été d'engager le silyloxy-ène-sulfonylamine cinétique **635** en présence d'une quantité catalytique de triflimide d'argent dans le 1,2-dichloroéthane, conditions connues au laboratoire pour promouvoir la cycloisomérisation d'alcynyl cétone.⁹

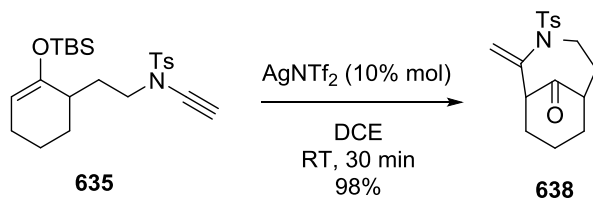


Schéma 262 : Obtention de l'énamide ponté **638** en utilisant AgNTf_2 comme catalyseur

A notre surprise, nous avons isolé l'énamide **638** de type *aza*-bicyclo[4.3.1]décanone par cyclisation de type 7-*exo-dig* sans trace de dérivé spiranique après 30 minutes de réaction à

température ambiante. Des monocristaux du composé **638** nous ont permis de réaliser une analyse aux rayons X, confirmant la structure de l'énamide ponté **638** obtenu.

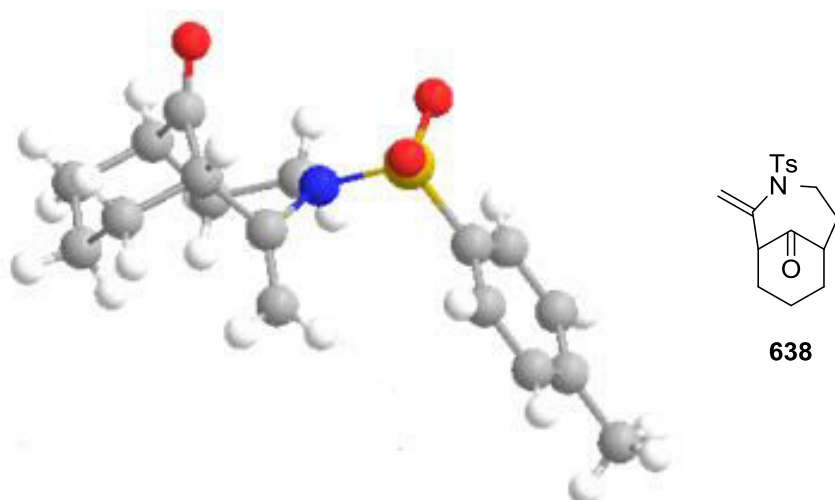


Figure 24 : Structure cristallographique du composé **638**

La quantité de triflimide d'argent a été diminuée. En utilisant 1% mol de triflimide d'argent, l'énamide ponté **638** est isolé avec un rendement de 92%, avec temps de réaction allongé à une heure trente.

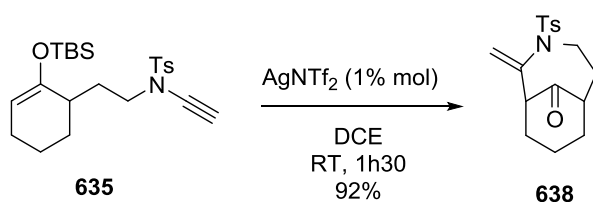


Schéma 263 : Utilisation de 1% mol de AgNTf₂

3.2.1.2 Réactivité de l'éther d'énol de triméthylsilyl vis-à-vis du triflimide d'argent

Nous avons également placé notre mélange d'éther d'énol de triméthylsilyl **637** en présence d'une quantité catalytique de triflimide d'argent. Dans ce cas l'énamide ponté **638** a été isolé avec un rendement de 49% accompagné de produits de dégradation (Schéma 264).

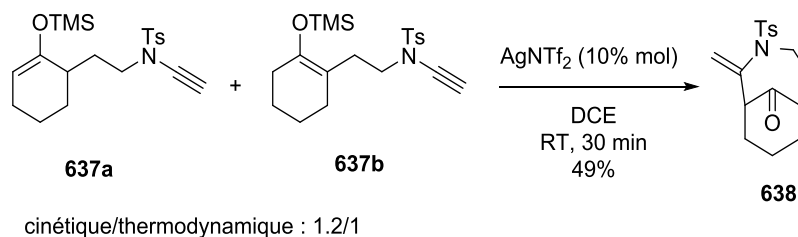


Schéma 264 : Cyclisomérisation au départ d'éther d'énol de TMS **637**

On peut conclure de cette expérience que l'énoxysilane cinétique **637a** est converti en énamide ponté **638** tandis que l'énoxysilane thermodynamique **637b** ne réagit pas dans ces conditions et se dégrade au cours de la réaction.

3.2.1.3 Utilité de l'énoxysilane

Nous avons voulu vérifier s'il était possible de réaliser cette cyclisation directement au départ du céto-ynamide **630**. Ainsi, après déprotection au TBAF de l'ynamide **629**, l'ynamide **630** "brut" est mise en présence de triflimide d'argent. Après seize heures de réaction, on retrouve alors uniquement des produits de dégradations (**Schéma 265**). Cette expérience "contrôle" indique que la fonction carbonyle nécessite une activation sous forme énoxysiloxane pour évoluer vers l'énamide **638**.

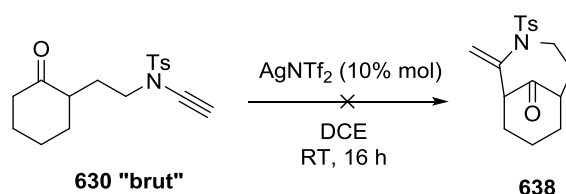


Schéma 265 : Expérience "contrôle"

3.2.2 Screenings de catalyseurs

Afin d'étudier plus avant cette transformation, nous nous sommes intéressés à l'emploi de divers sels d'argent. Ainsi, le silyloxy-ène-ynamide **635** a été placé en présence d'une quantité catalytique de carbonate d'argent, de tosylate d'argent, de benzoate d'argent ou d'acétate d'argent dans le 1,2-dichloroéthane pendant seize heures. Dans ces conditions, nous récupérons uniquement le substrat de départ. Ces sels se sont probablement révélés inefficaces pour réaliser cette transformation du fait de leur faible solubilité. Le triflimide seul permet l'accès à une faible quantité d'énamide **638** (21%).

Cependant l'emploi de sels d'argents solubles (héxafluoroantimonate d'argent (AgSbF_6), tétrafluoroborate d'argent (AgBF_4) ou triflate d'argent (AgOTf)) ainsi que l'utilisation d'une catalyse aux sels d'or comme $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{NTf}_2]$ ou $[\text{Au}(\text{JohnPhos})(\text{MeCN})][\text{SbF}_6]$, catalyseur plus actif, permettent d'accéder à l'énamide ponté **638** après trente minutes de réaction avec des rendements comparables à ceux obtenus avec le triflimide d'argent (**Figure 25**).

Le triflimide d'argent nous a paru le catalyseur le plus approprié pour effectuer cette cyclisation. En effet, ce catalyseur, facile d'accès, disponible en grande quantité est moins hygroscopique et plus stable que ses congénères.

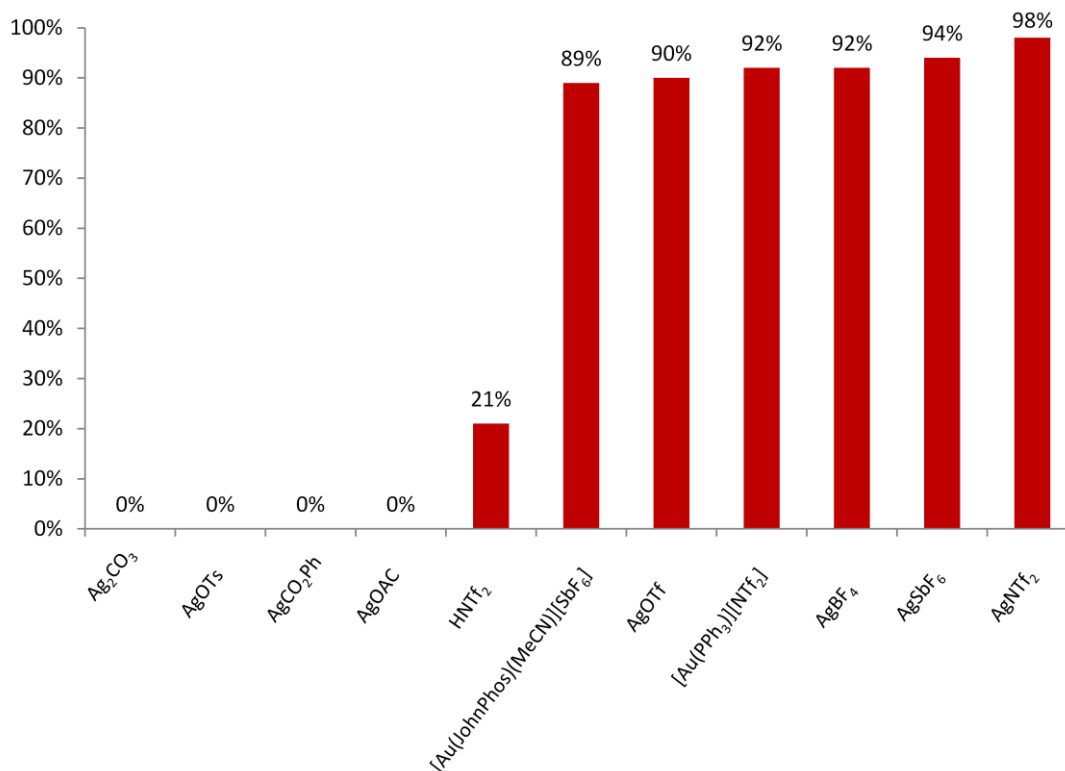
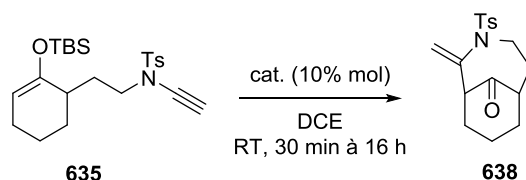


Figure 25 : Screening de catalyseurs

3.2.3 Rôle des solvants

Fort de ces investigations, divers solvants ont ensuite été étudiés. L'emploi d'acétonitrile, de méthanol ou de DMF s'est avéré néfaste à l'activité du catalyseur, probablement du fait de la coordination du solvant au métal.

L'utilisation de THF ou de chloroforme ont conduit à de très faibles rendements, le substrat ayant été dégradé.

De façon surprenante, le dichlorométhane, solvant utilisé pour la cycloisomérisation d'alcyne-cétone, conduit à des rendements modérés, tout comme l'éther diéthylique ou le nitrométhane.

Enfin, le toluène, solvant apolaire tout comme le 1,2-dichloroéthane, permet d'accéder à l'énamide ponté **638** avec de bons rendements avec 85% et 98% respectivement (**Figure 26**).

Nous avons alors choisi de poursuivre nos recherches en utilisant le 1,2-dichloroéthane.

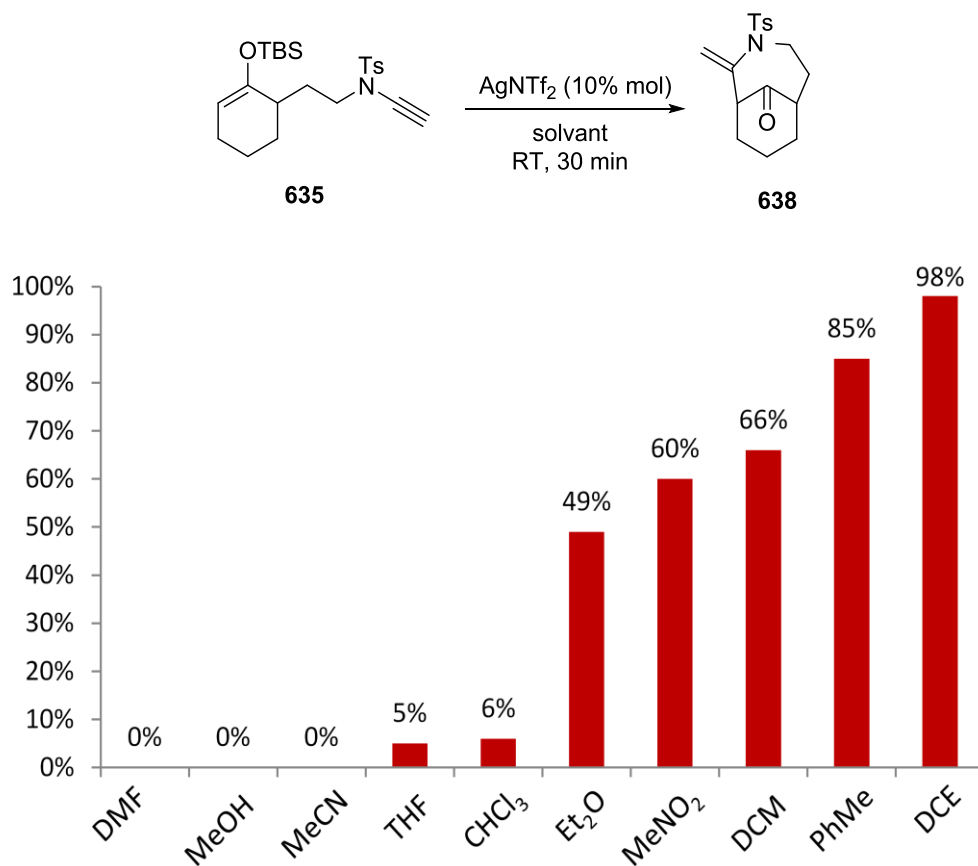


Figure 26 : Screening des solvants

Ainsi, nous avons déterminé les conditions optimales à l'établissement de cette réaction 7-exo-dig au départ de silyloxy-ène-sulfonylaminés. Nous avons choisi le triflimide d'argent en tant que catalyseur pour son efficacité et sa faible hygroscopicité et le 1,2-dichloroéthane a été sélectionné comme solvant.

3.3 Modification du sulfonamide

Afin de cerner les limites de cette réaction, la nature du groupement électroattracteur de l'atome d'azote a été variée. Nous avons sélectionné deux sulfonamides : le *p*-nitrobenzenesulfonamide pour l'effet désactivant du groupement nitro et pour sa coupure plus aisée que son homologue tosylé ainsi que le *p*-méthoxybenzenesulfonamide, pour l'effet mésomère donneur.

3.3.1 Synthèse du sulfonamide

3.3.1.1 Méthode par ouverture de l'aziridine

Dans un premier temps nous avons cherché à obtenir l'aziridine nosylée **642** pour synthétiser le sulfonamide correspondant **643**. Ainsi, l'éthanolamine **639** a été mise en présence de chlorure de nosyle pour conduire à l'intermédiaire *N*-nosyl-éthanolamine **640**. Ce dernier a ensuite été converti en sulfonate **641** avec un rendement de 42%. L'ajout d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium a permis d'accéder à l'aziridine nosylée **642** avec un rendement de 71% (Schéma 266).²³⁸

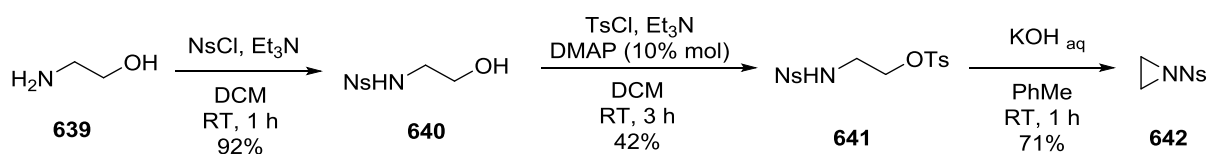


Schéma 266 : Obtention de l'aziridine nosylée **730**

Cependant, une fois l'aziridine nosylée **642** mise en présence de l'hydrazone lithiée dérivant de **183**, nous n'avons pas observé la formation du sulfonamide **643**. A l'issue de la réaction, nous avons retrouvé uniquement la cyclohexanone **182** et l'aziridine nosylée **642** (Schéma 267).

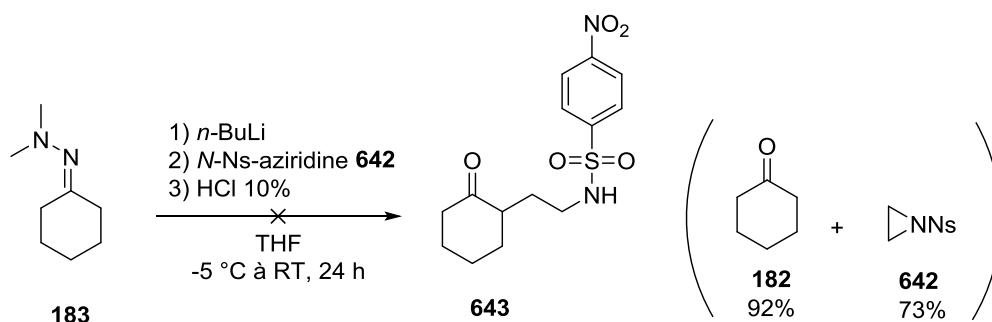


Schéma 267 : Échec de la formation du sulfonamide **643** par ouverture de l'aziridine **642**

3.3.1.2 Méthode au départ de l'ester **644**

Afin d'accéder aux sulfonamides, nous nous sommes orientés vers une autre stratégie qui implique une substitution nucléophile d'un tosylate par le sulfonamide.²⁴³ Ainsi, nous avons débuté cette synthèse par la protection du cétoester **644** sous la forme d'un cétal cyclique **645** en conditions acides. L'ester **645** est ensuite réduit en alcool **646** puis converti en tosylate **647** par ajout de chlorure de tosylate en présence de DMAP et de triéthylamine (Schéma 268).

²⁴³ G. Liu, S.S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6328-6325

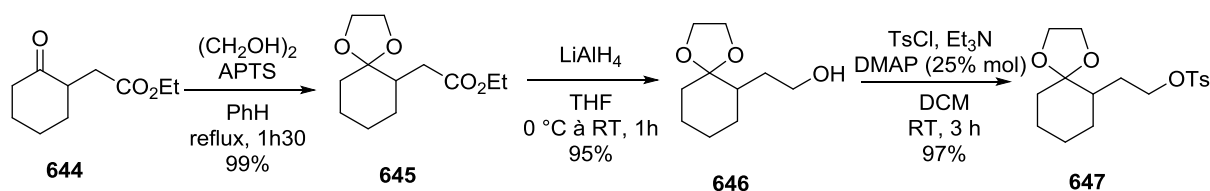


Schéma 268 : Formation du tosylate **647**

En faisant réagir ce tosylate **647** en présence de carbonate de potassium et de nosylamide ou de *p*-méthoxybenzenesulfonamide, nous avons pu obtenir les sulfonamides **643** et **648** après hydrolyse acide (Schéma 269).

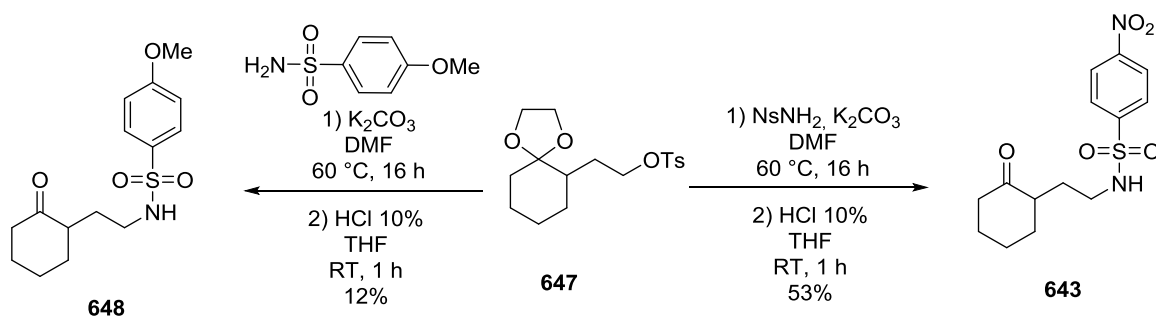


Schéma 269 : Obtention des sulfonamides **643** et **648**

3.3.2 Formation de l'énosilane

Disposant des sulfonamides, nous les avons engagés dans une réaction de couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate avec le bromo-acétylénique **628**,¹⁸³ ce qui a permis l'accès aux ynamides silylés attendus avec un rendement de 74% pour le dérivé nitro **649** et un rendement de 65% pour le dérivé méthoxy **650** (Schéma 270).

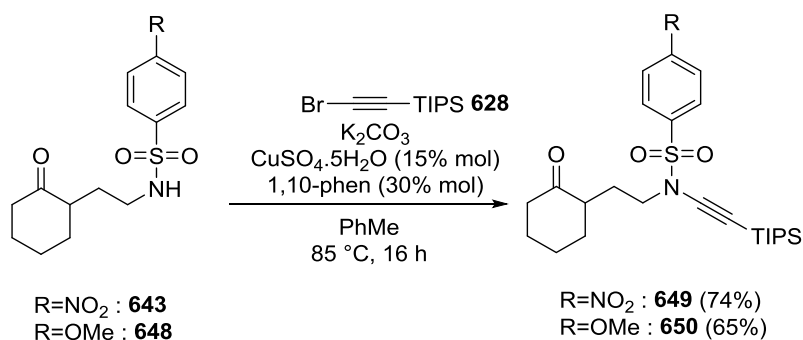


Schéma 270 : Obtention des sulfonylynamides **649** et **650**

Afin de synthétiser les éthers d'énol silylé, nous avons utilisé les mêmes conditions que précédemment (cf. § 3.1.3.3.2, p. 214) à savoir, déprotection de l'ynamide par une solution de

TBAF suivie par le traitement du céto-ynamide brut par le TBSOTf en présence de triéthylamine.

Des résultats différents au départ des deux ynamides **649** et **650** sont observés: au départ du substrat portant un groupement nosyle **649**, l'apparition d'un mélange d'énosilylène cinétique **651a** et thermodynamique **651b** (ratio 3/1) est constaté. Le composé portant un groupement *p*-méthoxy-benzènesulfonamide **650** conduit quant à lui exclusivement à l'énosilylène cinétique **652**. Cependant, dans les deux cas, des rendements comparables de l'ordre de 70% sur deux étapes sont obtenus (**Schéma 271**).

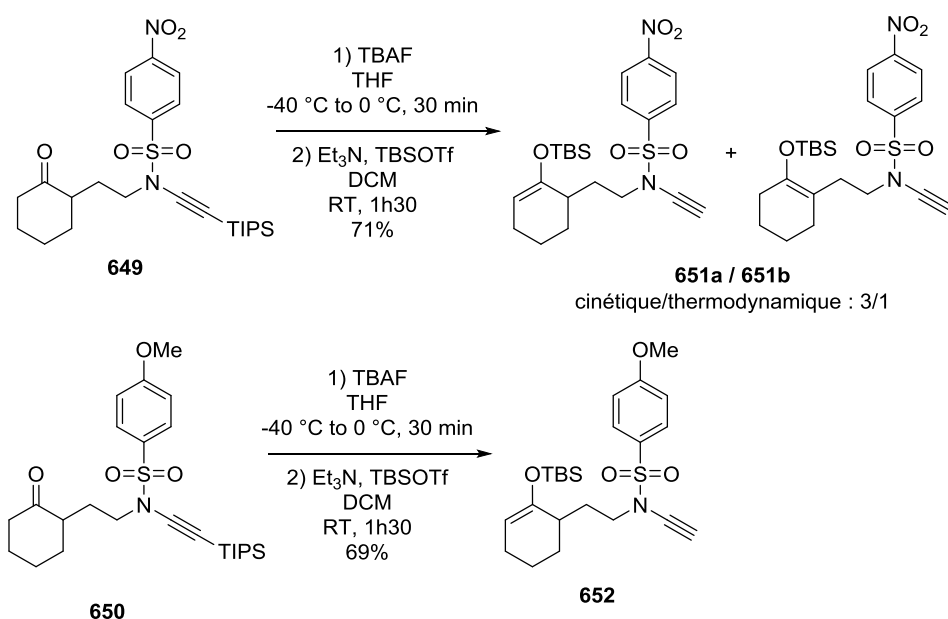


Schéma 271 : Formation des silyloxy-ène-sulfonylaminés **651** et **652**

Le substituant présent sur le sulfonamide influe sur la sélectivité des éthers d'énol silylés obtenus. Avec les substituants de type mésomère ou inductif donneur (groupement méthyle ou groupement méthoxy), on observe uniquement la formation du dérivé cinétique. Lorsque le substituant est attracteur (groupement nitro), on forme alors un mélange de composés cinétique et thermodynamique à hauteur de 3/1.

3.3.3 Réactivité en présence de triflimide d'argent

Les énosilylènes **651** et **652** ont ensuite été engagés dans une réaction de cyclisation catalysée avec du triflimide d'argent pour conduire respectivement à l'*aza*-bicyclo[4.3.0]décanone **653** et **654**. Comme précédemment (cf. § 3.2.1.2, p. 217), l'énosilylène thermodynamique **651b** ne cyclise pas dans ces conditions et se dégrade au cours de la réaction (**Schéma 272**).

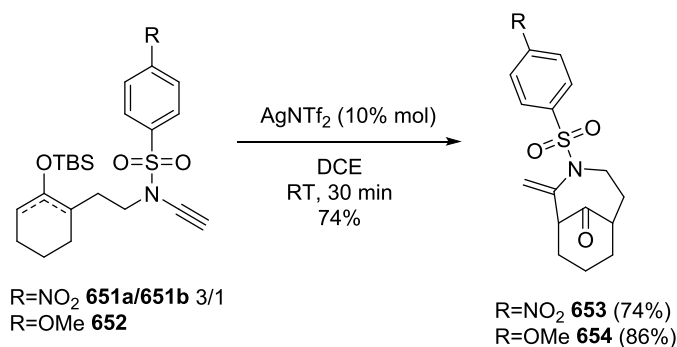


Schéma 272 : Cyclisation catalysée au AgNTf_2 au départ des enoxysilanes **653** et **654**

3.4 Variation de la longueur de chaîne

Fort de ces résultats, l'influence du nombre d'unités méthyléniques entre la cétone cyclique et la fonction ynamide sur la cyclisation a été étudié. Nous avons ainsi synthétisé deux homologues supérieurs du silyloxy-ene-ynamide **635** ainsi qu'un homologue inférieur.

3.4.1 Homologues supérieurs

3.4.1.1 Synthèse du sulfonamide

Afin de synthétiser les céto-ynamides portant des bras espaceur à trois ou quatre atomes de carbones, nous avons décidé de reprendre la stratégie précédente (cf. § 3.3.1.2, p. 221) à savoir la substitution nucléophile d'un tosylate par le tosylamide.

Pour ce faire, nous avons mono-alkylé l'hydrazone lithiée dérivant de **183** par du bromure d'allyle ou par du 4-bromobutène pour obtenir respectivement les dérivés alkylés **655** ($n=1$) et **656** ($n=2$). Après protection de la fonction cétone par un groupement dioxolane, une réaction d'hydroboration nous a permis d'obtenir les alcools primaires **659** ($n=1$) et **660** ($n=2$) avec de bons rendements. Après méthylation et substitution nucléophile du mésylate par le tosylamide et hydrolyse acide, on obtient les céto-sulfonamides **661** ($n=1$) et **662** ($n=2$) avec un bon rendement de 56% sur cinq étapes pour chacun des deux composés (**Schéma 273**).

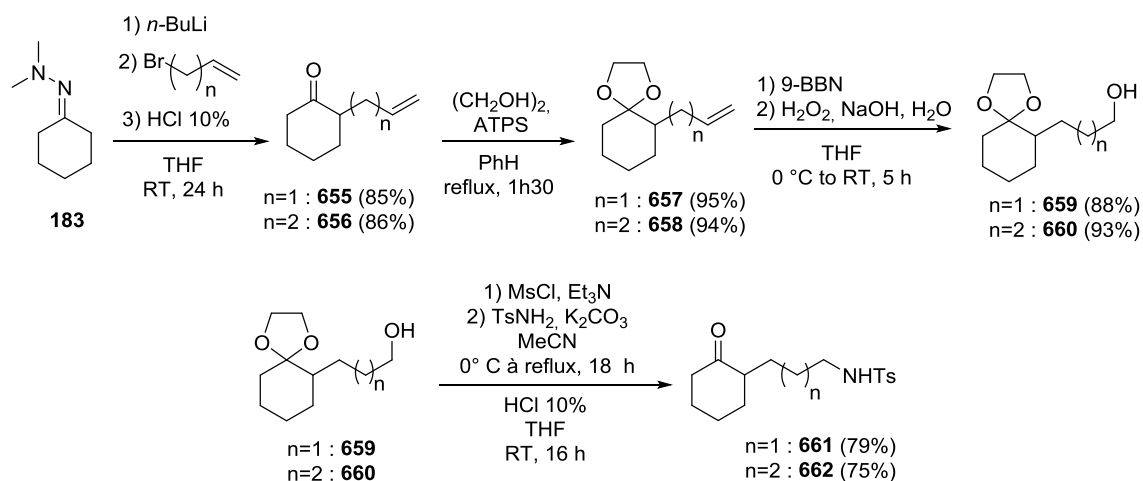


Schéma 273 : Obtention des deux homologues supérieurs **661** et **662**

3.4.1.2 Synthèse des enoxysilanes

Comme précédemment, un couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate¹⁸³ entre les sulfonamides **661** et **662**, et le bromo-acétylénique **628** nous a permis d'accéder aux sulfonyllynamides **663** (n=1) et **664** (n=2). Une déprotection au moyen de TBAF suivie de la synthèse de l'éther d'énol silylé, a conduit aux silyloxy-ène-sulfonyllynamides **665** (n=1) et **666** (n=2) voulus sous la forme d'un mélange d'éthers d'énol silylés cinétique et thermodynamique avec un ratio 3:1. Le manque de sélectivité observé dans ce cas, peut être expliqué par l'éloignement du groupement tosyle du groupement silylé, diminuant les contraintes stériques qui orientent la réaction vers la formation d'un mélange d'énoxysilanes dans ce cas.

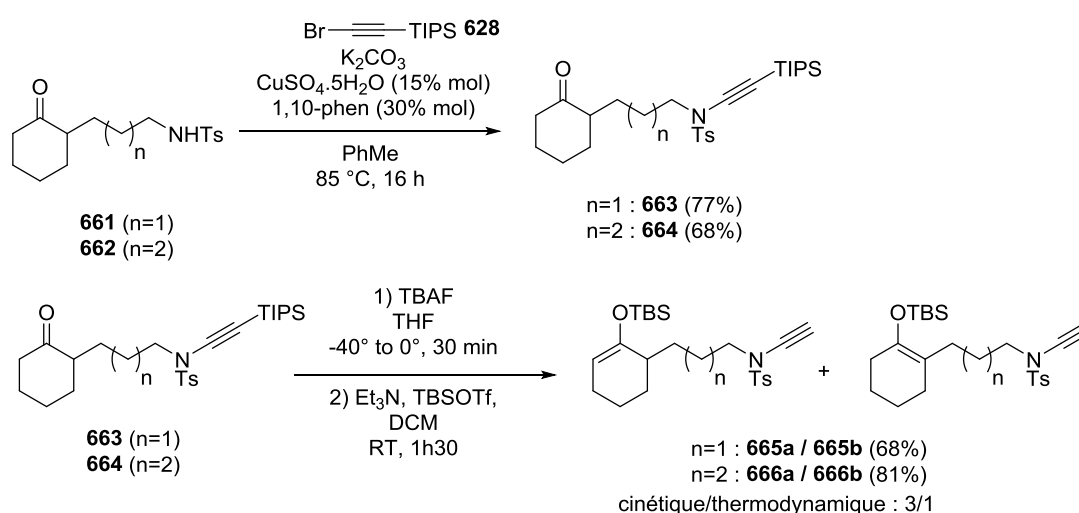


Schéma 274 : Préparation des silyloxy-ène-sulfonyllynamides **665** (n=1) et **666** (n=2)

3.4.1.3 Cyclisation catalysée au triflimide d'argent

Les mélanges d'éthers d'énol silylé **665** et **666** ont ensuite été engagés dans la réaction de cyclisation catalysée par le triflimide d'argent.

Le dérivé à trois unités méthyléniques **665** a donné accès à un dérivé *aza*-bicyclo[5.3.1]undécanone **667** avec un rendement de 72% accompagné de 22% de dérivé spirane **668**. Les proportions de ces composés correspondent au mélange d'éthers d'énol cinétiques et thermodynamiques.

La réaction au départ du composé à quatre unités méthyléniques **666** n'a pas donné accès au composé *aza*-bicyclo[6.3.1]dodécanone **669** mais uniquement au spirane **670** à hauteur de 24%. La chaîne à quatre unités méthyléniques constitue ainsi la limite de cette réaction de cyclisation pour accéder à des dérivés pontés (**Schéma 275**).

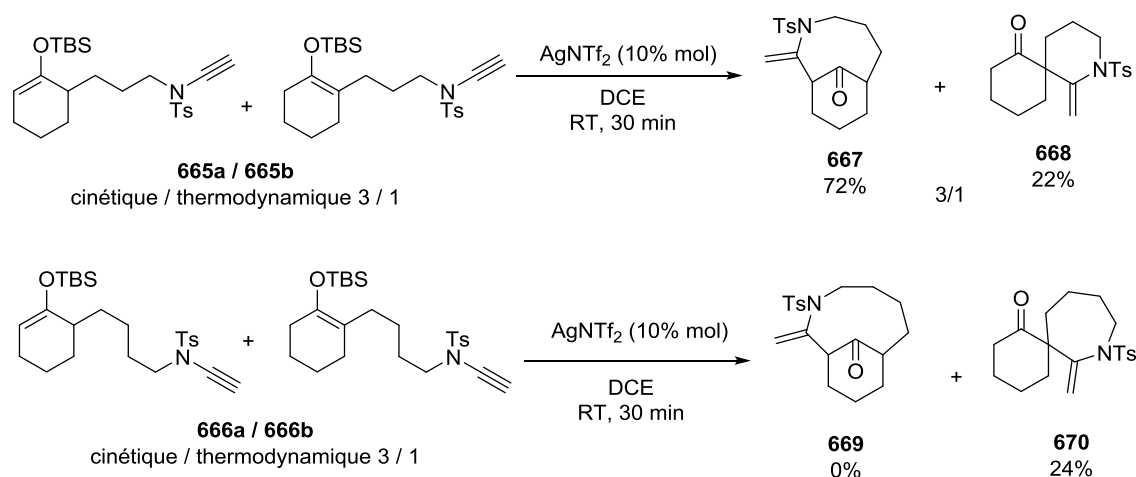


Schéma 275 : Variation du nombre d'unités méthyléniques et limite de la réaction de cycloisomérisation

3.4.2 Homologue inférieur

3.4.2.1 Synthèse de l'énoxysilane

Nous nous sommes également proposés de synthétiser un composé à bras espaceur à une unité méthylénique entre la cétone cyclique et la fonction ynamide. A cette fin, nous nous sommes appuyés sur le protocole développé par H. Kinoshita *et coll.* : en milieu basique un nucléophile peut s'additionner sur une tosylimide, formée *in situ*.²⁴⁴

²⁴⁴ H. Kinoshita, K. Inomata, M. Hayashi, T. Kondoh, H. Kotake, *Chem. Lett.*, **1986**, 1033-1036

Ainsi, le réactif bis-tosylé **671** a été synthétisé par chauffage d'une solution tosylamide, de *p*-toluènesulfinate de sodium et de formol dans un mélange eau / acide acétique à 65 °C (**Schéma 276**).

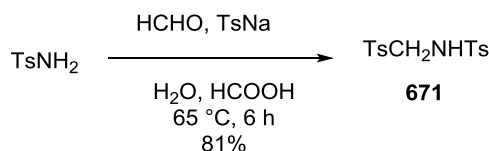


Schéma 276 : Obtention du dérivé bis-tosylé **671**

L'énamine **672** dérivant de la cyclohexanone **182**, en présence de DBU et du dérivé bis-tosylé **671** forme bien le céto-sulfonamide **673** désiré avec un bon rendement de 74%. Ce dernier conduit ensuite au sulfonylamine **674** avec un rendement de 43% par réaction de couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate avec le bromo-acétylénique **628**.¹⁸³ Une déprotection par l'emploi de TBAF suivie par la synthèse de l'éther d'énol silylé permet ensuite l'obtention de l'éther d'énol silylé **675** de manière exclusive mais avec un rendement faible de 18% sur deux étapes. Ce faible rendement peut s'expliquer par l'élimination de la fonction ynamide en milieu basique (**Schéma 277**).

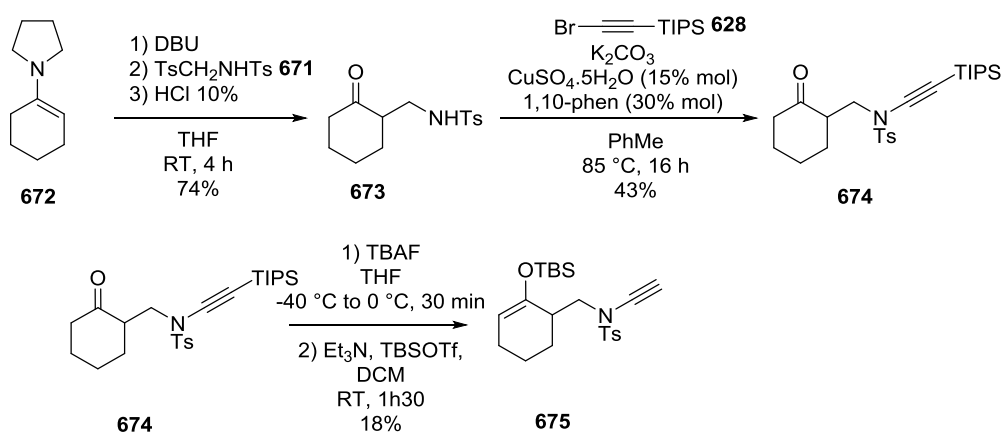


Schéma 277 : Préparation de du silyloxy-ène-sulfonylamine **675**

3.4.2.2 Cyclisation de l'énosilane

L'énosilane **675** a ensuite été mis en présence de triflimide d'argent pour conduire à la formation du dérivé *aza*-bicyclo[3.3.1]nonanone **676** avec un faible rendement de 31% accompagné de produits de dégradations.

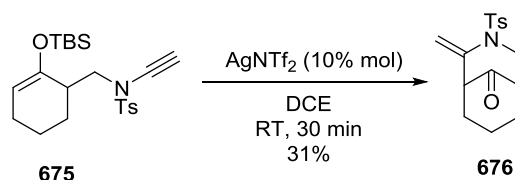


Schéma 278 : Formation du dérivé aza-bicyclo[3.3.1]nonanone **663**

Nous avons ainsi étudié l'influence du bras espaceur sur cette réaction de cyclisation catalysée au triflimide d'argent. Le dérivé à une unité méthylénique **675** permet l'accès au dérivé aza-bicyclo[3.3.1]nonanone **676** mais avec un faible rendement de 31% malgré l'obtention exclusive de l'éther d'énol silylé **675**. Les homologues supérieurs à trois ou quatre unités méthyléniques donnent accès à un mélange d'énoxysilanes. Le céto-ynamide **663** à trois unités méthyléniques conduit via les énoxysilanes cinétiques et thermodynamiques **665** aux dérivés dérivé aza-bicyclo[5.3.1]undécanone **667** et au spirane **668**. Alors que le composé à quatre unités méthylénique **664** ne donne accès qu'au composé spirane **670** uniquement via les énoxysilanes **666**. La présence de composés spiranes, dans des proportions comparables à la proportion du composé thermodynamique, prouve que le triflimide d'argent ne peut isomériser l'éther d'énol, comme ceci était le cas pour les alcynyl-cétones. Ceci est probablement dû au fait que la dégradation de l'éther d'énol thermodynamique est plus rapide que la réaction d'isomérisation.

3.5 Modification de la cycloalcanone

Après avoir étudié l'influence du sulfonamide et la longueur du bras espaceur, nous nous sommes intéressés à construire divers motifs aza-bicyclo[4.m.1]alcanone en modifiant la taille et la nature de la cétone. Dans un premier temps, nous avons tout d'abord synthétisé un substrat acyclique pour valider notre stratégie.

Nous allons tout d'abord décrire la synthèse des céto-sulfonamides puis la préparation des énoxysilanes et enfin la cyclisation catalysée au triflimide d'argent.

3.5.1 Obtention des sulfonamides

3.5.1.1 Substrat acyclique

Le céto-sulfonamide **679** a été préparé au départ du 4-pentynol **677**. Après activation de l'alcool primaire sous la forme d'un mésylate, puis substitution nucléophile par le tosylamide, le sulfonamide **678** est obtenu avec un rendement modeste de 46%. Une hydrolyse de

l'acétylénique par du tétrachloroaurate de sodium (NaAuCl₄) à permis d'obtenir le céto-sulfonamide linéaire **679** avec un rendement de 79%.²⁴⁵

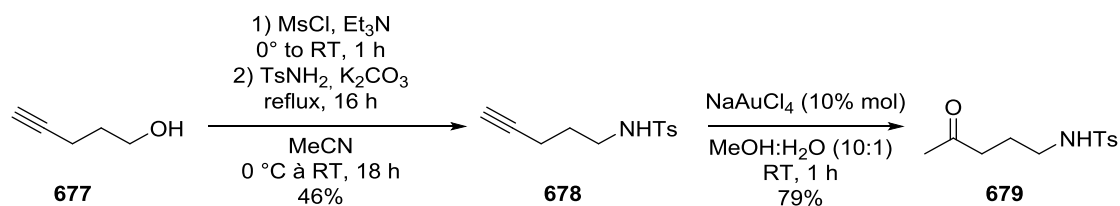
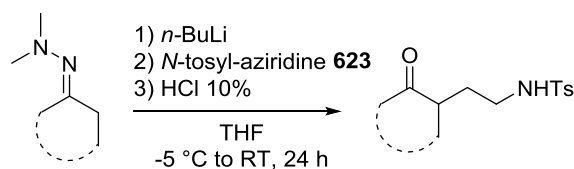


Schéma 279 : Obtention du céto-sulfonamide linéaire **679**

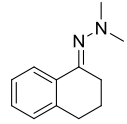
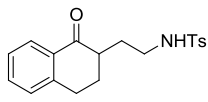
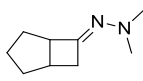
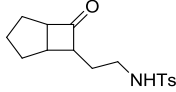
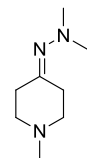
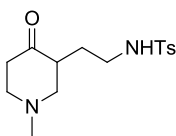
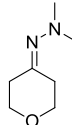
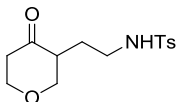
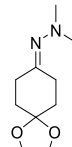
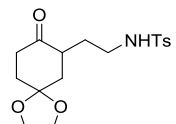
3.5.1.2 Variation de la cétone cyclique

Des sulfonamides portant des cétones cycliques de tailles variables ont été synthétisés. Pour ce faire, nous avons procédé de la même façon que précédemment (cf. § 3.1.2, p. 210), à savoir ouverture de l'aziridine tosylé **623** à l'aide de l'hydrazone lithiée dérivant de la cycloalcanone correspondante (**Tableau 14**).



Entrée	Hydrazone	Sulfonamide	Rendement
1			683 78%
2			684 86%
3			685 78%
4			686 90%
5			687 67%

²⁴⁵ M.B. Zhou, R.J. Song, C.Y. Wang, J.H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 10805-10808

6		219		688	67%
7		263		689	52%
8		680		690	94%
9		681		691	0%
10 ^a		682		692	95%

^a **Remarque** : Dans ce cas, l'hydrolyse de l'hydrazone a été réalisée à l'aide d'une solution saturée d'acide oxalique pour conserver la protection de la fonction carbonyle.²⁴⁶

Tableau 14 : Obtention de divers sulfonamides

Ce protocole s'est montré efficace pour l'accès aux céto-sulfonamides **683-690** et **692** avec des rendements de 52% à 95%. Seul le dérivé issu de la 4-tétrahydropyranone **691** n'a pu être obtenu.

3.5.1.3 Au départ d'un β -céto-ester

Enfin dans le but d'introduire une fonctionnalisation en tête de pont, nous nous sommes penchés sur le protocole de D.J. Dixon *et coll.*²⁴⁷ Ce dernier indiquait qu'une quantité catalytique de DABCO, de TMG (tétraméthylguanidine) ou de BEMP (2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine) permettait l'introduction d'un motif amido-éthylène par ouverture de l'aziridine tosylée **623**. En utilisant le DABCO en quantité catalytique, nous avons pu synthétiser le β -céto-ester-sulfonamide **694** désiré avec un bon rendement de 88% (**Schéma 280**). Cependant ce protocole ne nous a pas permis l'accès à des sulfonamides fonctionnalisés par une fonction nitrile au lieu de l'ester.

²⁴⁶ K.M. Drummond, D. Chen, M.M. Davies, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5064-5068

²⁴⁷ T.A. Moss, D.M. Barber, A.F. Kyle, D.J. Dixon, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 3071-3081

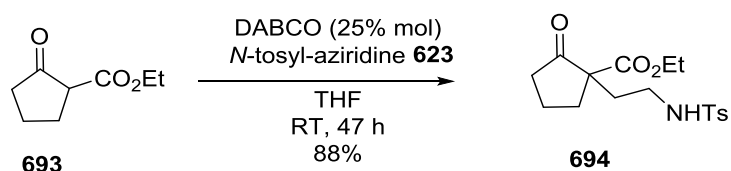
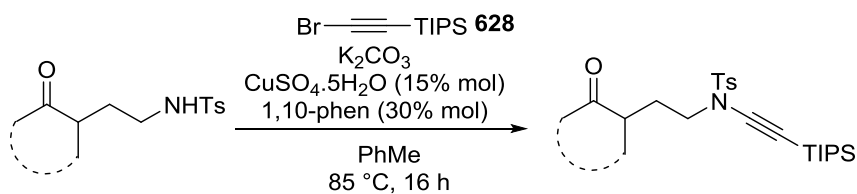


Schéma 280 : Synthèse du sulfonamide **694** au départ de β -céto-ester **693**

Ainsi, nous avons pu obtenir une vaste gamme de céto-sulfonamides que nous avons tenté de fonctionnaliser en ynesulfonamides.

3.5.2 Synthèse du sulfonylamine

Nous avons converti les céto-sulfonamide en sulfonylamine par couplage croisé au sulfate de cuivre pentahydrate avec le bromo-acétylénique **628**, ce qui nous a permis, dans tous les cas, d'obtenir les sulfonylamine **695-705** désirés avec des rendements de 55% à 82%.



Entrée	Céto-sulfonamide	Sulfonylamine	Rendement
1	 679	 695	60%
2	 683	 696	80%
3	 684	 697	79%
4	 685	 698	68%
5	 686	 699	65%
6	 687	 700	62%
7	 688	 701	82%

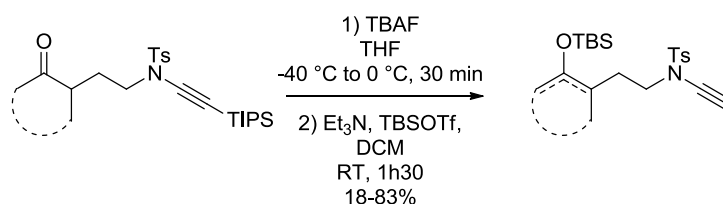
8		689		702	72%
9		690		703	55%
10		692		704	78%
11		694		705	71%

Tableau 15 : Synthèse des sulfonylnamides **695-705** par couplage au sulfate de cuivre pentahydrate

Des résultats comparables au dérivé issu de la cyclohexanone **629** (74%) ont été obtenus dans la quasi-totalité des cas (**Tableau 15, entrée 2-8, 10-11**). Le dérivé linéaire **695** (**Tableau 15, entrée 1**) et le dérivé issu de la pipéridone **703** (**Tableau 15, entrée 9**) ont été obtenus avec des rendements légèrement inférieur de 60% et 55% respectivement.

3.5.3 Synthèse des enoxysilanes

Ces sulfonylnamides ont été ensuite engagés dans la synthèse des éthers d'énol silylé correspondant selon la méthode décrite précédemment (cf. § 3.1.3.3.2, p. 214). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 16**.



Entrée	Sulfonylnamide	Silyloxy-ène-ynamide	Rendement
1	695	706a / 706b (1.5 : 1)	83%
2	696	707a / 707b (2.3 : 1)	38%
3	697	708	28%

4		698		709	78%
5		699		710	78%
6		700		711	60%
7		702		712	18%
8		703		713a / 713b (3 : 1)	55%
9		704		714	72%
10		705		715	74%

Tableau 16 : Obtention des silyloxy-ène-sulfonylamides **706-715**

Les dérivés issus de la cyclobutanone **708** et de la bicyclo[3.2.0]heptanone **712** donnent accès à de faibles rendements, très probablement du fait de la tension de cycle présente dans ces molécules (**Tableau 16, entrée 2,7**).

Dans trois cas, nous avons remarqué l'apparition d'un mélange d'éther d'énols cinétiques / thermodynamiques. Dans le cas du dérivé acyclique **706** (**Tableau 16, entrée 1**), cela est probablement dû à une plus grande flexibilité de la molécule du fait de l'absence de cycle. Dans les cas de la cyclobutanone **707** (**Tableau 16, entrée 2**), et de la 4-pipéridone **713** (**Tableau 16, entrée 9**), nous supposons que la géométrie générée par la forte tension de cycle ou par l'atome d'azote induise la présence du mélange d'éthers d'énol silylés cinétiques et thermodynamiques. Dans le cas des éthers d'énol issus de la 4-pipéridone, les éthers d'énol cinétique **713a** et thermodynamique **713b** sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

Toutefois, dans la majorité des cas (**Tableau 16, entrée 3-7, 9-10**), l'éther d'énol silylé cinétique est retrouvé de manière exclusive avec des rendements comparables à celui obtenu pour la cyclohexanone portant un bras espaceur à deux atomes de carbone **635** (72%).

Lorsque cette transformation est effectuée au départ du sulfonylamine **701** dérivant de la tétralone, la formation de l'éther d'énol thermodynamique n'est pas observée, et ce même dans le dichlorométhane à reflux. On observe alors la silylation de la fonction ynamide (composé **717**) avec un rendement de 5% ainsi que la formation de l'éther d'énol silylé correspondant **716** avec un rendement de 21% (**Schéma 281**).

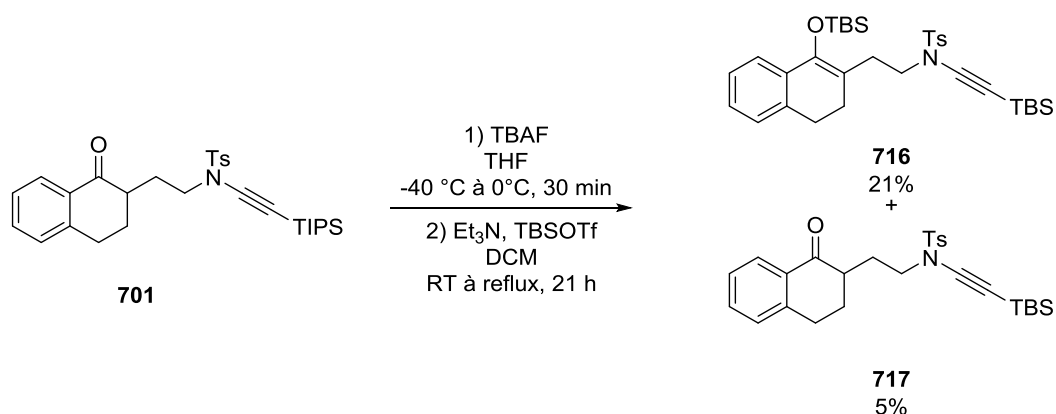
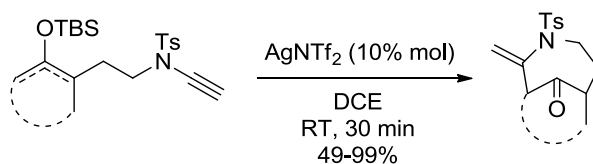


Schéma 281 : Réaction de déprotection-silylation au départ de la tétralone **701**

*Nous avons ainsi pu accéder à dix silyloxy-ène-sulfonylaminides avec différentes tailles de cycles ainsi que diverses substitutions au niveau de ce dernier. La méthode employée consiste en un couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate entre un sulfonamide et le bromo-acétylénique **628**. Le sulfonylamine est ensuite déprotégé par l'emploi d'une solution de TBAF et la silylation peut être réalisé de façon séquentielle. Dans la majorité des cas, les enoxysilanes cinétiques sont exclusivement formés.*

3.5.4 Étude de la cyclisation catalysée au triflimide d'argent

Disposant des éthers d'énol silylé nous avons étudié l'effet de la taille de cycle sur la réaction de cyclisation catalysée au triflimide d'argent. Les résultats sont résumés **Tableau 17**.



Entrée	Silyloxy-ène-ynamide		Énamide ponté	Rendement
1		706a / 706b (1.5 : 1)		718 49%
2		707a / 707b (2.3 : 1)		719 63%
3		708		720 90%
4		635		638 98%
5		709		721 89%
6		710		722 99%
7		711		723 86%
8		712		724 0%
9		713b		725 0%
10		714		726 87%
11		715		727 63%

Tableau 17 : Synthèse des énamides pontés de type *aza-bicyclo*[4.m.1]alcanones par catalyse au AgNTf₂

Le dérivé acyclique **706a** cyclise bien dans ces conditions, formant un dérivé 4-azépanone **718** où la double liaison de l'énamide, initialement *exo* s'est isomérisé en composé *endo*

(**Tableau 17, entrée 1**). Malgré la tension de cycle, le dérivé issu de la cyclobutanone **707a** forme bien le dérivé *aza*-bicyclo[4.1.1]octanone **719** avec un rendement relativement bon de 63% (**Tableau 17, entrée 2**). Les enoxysilanes thermodynamiques **706b** et **707b** ne semblent pas cycliser dans ces cas, aucun composé spiranique n'est observé et la proportion de composés pontés formés coïncide avec la proportion de l'énoxysilane cinétique de départ.

Les dérivés issus de la cyclopentanone **708**, de la cyclohexanone **635**, de la cycloheptanone **710** et de la cyclooctanone **711** permettent l'accès à des dérivés cyclisés **720**, **638**, **722**, **723** respectivement avec de très bons rendements (**Tableau 17, entrée 3,4,6,7**). Nous avons toutefois remarqué une légère diminution du rendement d'environ 10% pour les cyclohexanones **721** et **726** (**Tableau 17, entrée 4 et 9**).

Les enoxysilanes **712** et **713b** ne cyclisent pas dans ces conditions. Ceci est vraisemblablement dû à l'instabilité des composés **724** et **725** (**Tableau 17, entrée 8 et 9**).

Enfin, le β -cétoester **715** cyclise dans ces conditions avec un rendement de 63% pour conduire au dérivé *aza*-bicyclo[4.2.1]nonanone **727** avec un ester éthylique en tête de pont (**Tableau 17, entrée 11**). La diminution du rendement observé entre les énamides **719** (**Tableau 17, entrée 3**) et **727** (**Tableau 17, entrée 11**) tout deux dérivant de la cyclopentanone, est probablement due à des effets stériques consécutif à la présence du groupement ester.

Dans tous les cas, excepté pour le dérivé acyclique, la double liaison est *exocyclique*, conformément à la règle développée par J. Bredt, qui stipule qu'une double liaison ne peut se situer en tête de pont.²⁴⁸

La cycloisomérisation de silyloxy-ène-sulfonylamides permet l'accès à des dérivés aza-bicyclo[4.m.1]alcanones (où m=1 à 6) avec de bons rendements. Cette réaction menée au départ d'un dérivé acyclique permet la synthèse d'une azépanone. Il est également possible de fonctionnaliser la cycloalcanone. L'éther d'énol cinétique réagit dans la majorité des cas avec un très bon rendement en énamide ponté, tandis que le dérivé thermodynamique est dégradé au cours de la réaction car nous n'avons jamais retrouvé de dérivés spiraniques.

²⁴⁸ K.J. Shea, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1683-1715

3.6 Substitution du sulfonylamine

Toujours dans l'optique d'étudier le champ d'application de cette cyclisation catalysée par des sels d'argent nous avons fonctionnalisé le sulfonylamine.

3.6.1 Synthèse de l'ynamide

3.6.1.1 Utilisation de *gem*-dibromoalcène

Afin de synthétiser les sulfonylaminés substitués, nous avons testé la méthode décrite par G. Evano *et coll.* qui consiste en un couplage croisé catalysé à l'iodure de cuivre (I) entre un sulfonamide et un composé *gem*-dibromé.¹⁸⁸

Le *gem*-dibromobutène a été synthétisé en faisant réagir le propionaldéhyde **728** en présence de triphénylphosphine et de tétrabromométhane, ce qui nous a permis d'accéder au *gem*-dibromobutène **729** avec un rendement de 52% (**Schéma 282**).¹⁶⁶

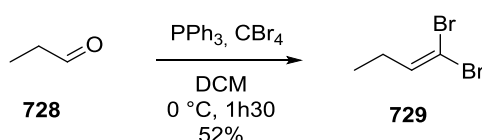


Schéma 282 : Obtention du *gem*-dibromobutène **729**

Le sulfonamide **622** a été mis en présence du dérivé *gem*-dibromé **729**, de carbonate de césium, d'iodure de cuivre et de DMEDA dans le dioxane à 70 °C. Après seize heures de réaction, l'ynamide **730** n'est pas formé. On observe la formation du dérivé **632** accompagné de 20% de produit de départ (**Schéma 283**). Afin d'expliquer la formation du composé **632**, nous suggérons qu'après la déprotonation du sulfonamide par le carbonate de césium, l'amidure s'additionne sur le carbonyle, permettant la formation de l'indène **632** après déshydratation.

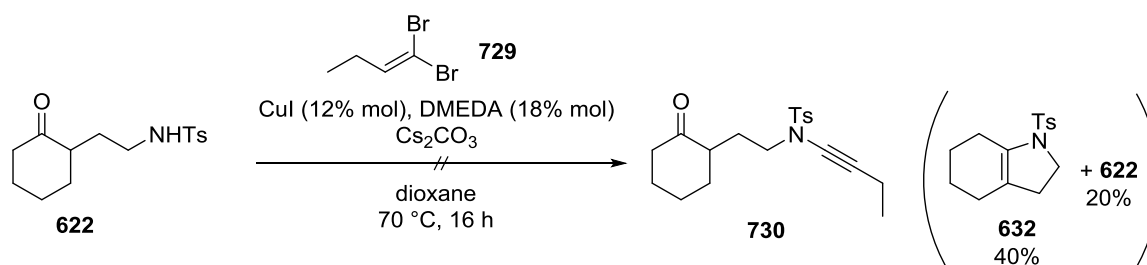


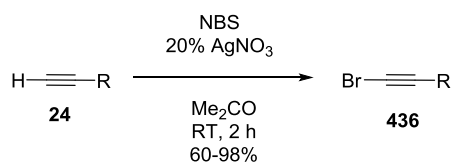
Schéma 283 : Échec du couplage entre le sulfonamide **622** et le *gem*-dibromobutène **729**

3.6.1.2 Méthode par couplage au sulfate de cuivre pentahydrate

Pour pallier cet inconvénient, nous avons décidé d'utiliser les conditions réactionnelles précédentes (cf. § 3.1.3.2, p. 212), c'est-à-dire un couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate entre un sulfonamide et un bromo-acétylénique, en faisant varier les bromo-acétyléniques mis en jeu.¹⁸³

3.6.1.2.1 Synthèse des composés bromo-acétyléniques

Divers acétyléniques, sélectionnés pour leur diversité, ont été placés en présence de *N*-bromo-succinimide et d'une quantité catalytique de nitrate d'argent. Les bromo-acétyléniques correspondants ont ainsi été obtenus (**Tableau 18**).



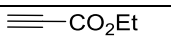
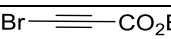
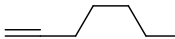
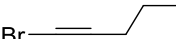
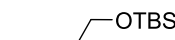

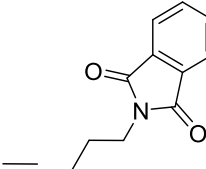
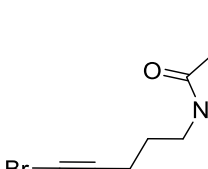
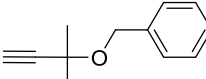
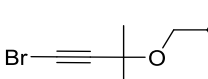
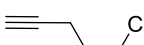
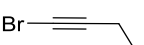


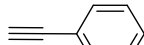
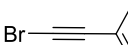
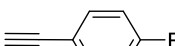
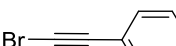
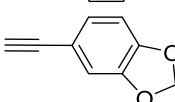
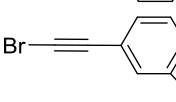
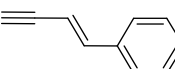
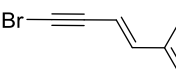
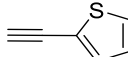
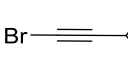
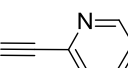
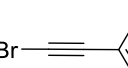
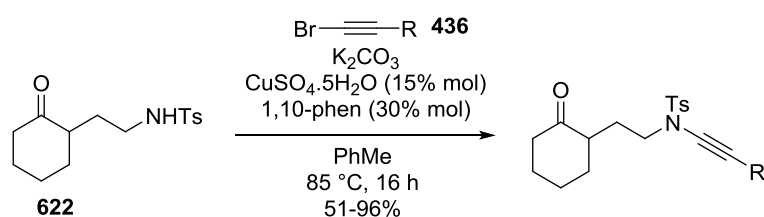
Entrée	Acétylénique		Bromo-acétylénique		Rendement
1	 731		 743		92%
2	 732		 744		84%
3	 733		 745		89%
4	 734		 746		98%
5	 735		 747		97%
6	 736		 748		91%
7	 737		 749		92%
8	 433		 750		98%
9	 738		 751		91%
10	 739		 752		72%
11	 740		 753		83%
12	 741		 754		60%
13	 742		 755		0%

Tableau 18 : Formation des bromo-acétyléniques **743-755** par catalyse au AgNO₃ en présence de NBS

Les rendements obtenus en bromo-acétyléniques sont bons, hormis pour les composés volatils (**Tableau 18, entrée 2**) ou instables (**Tableau 18, entrée 10-12**). Lorsque nous avons réalisé cette réaction au départ de la 2-éthynyl-pyridine **742**, le brut réactionnel s'est enflammé spontanément après hydrolyse et concentration sous vide (**Tableau 18, entrée 13**).

3.6.1.2.2 Synthèse du sulfonylamine

Un couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate entre le sulfonamide **622** et les bromo-acétyléniques **743-754** a été effectué comme précédemment. Ainsi, après seize heures à 85 °C dans le toluène, les sulfonylaminides substitués correspondants ont été isolés avec de bons rendements.



Entrée	Bromo-acétylénique	Sulfonylamine	Rendement
1	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$ 743		756 63%
2	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{13}$ 744		757 86%
3	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OTBS}$ 745		758 88%
4			759 70%
5	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2\text{OBn}$ 747		760 90%
6	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}$ 748		761 51%
7	$\text{Br}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$ 749		762 89%

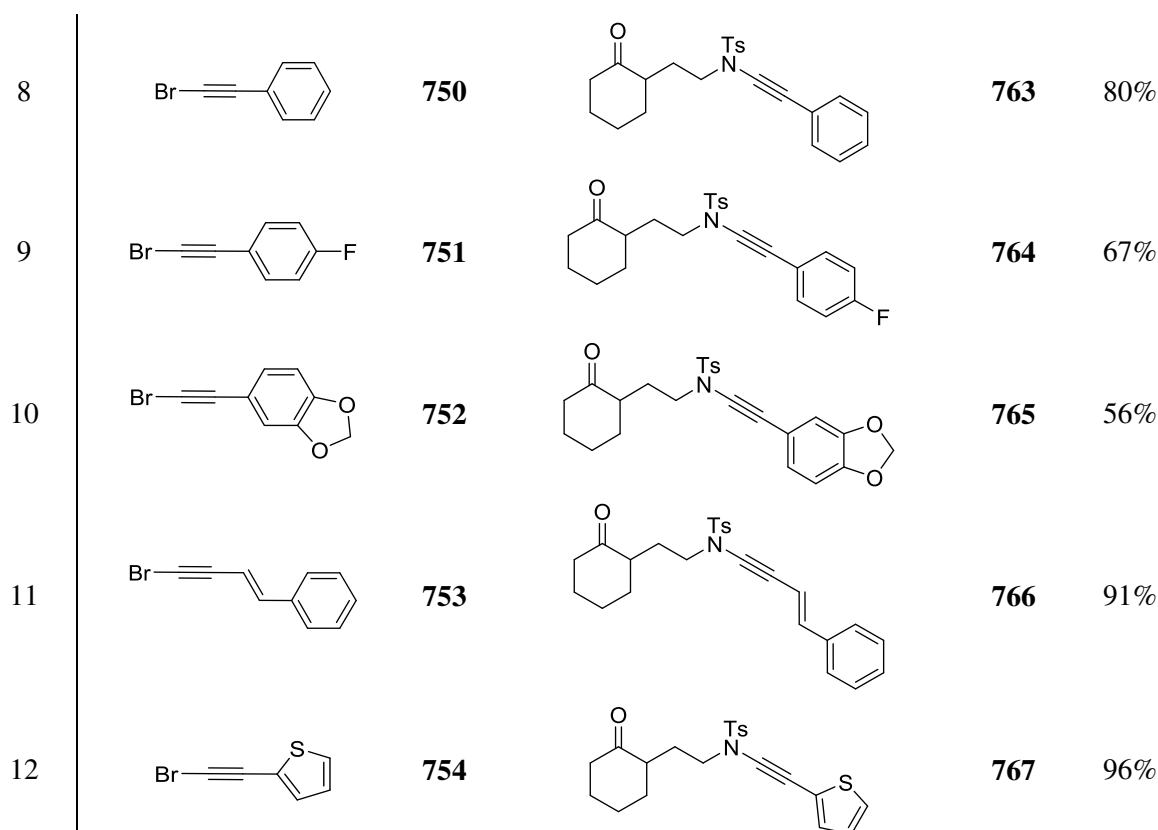


Tableau 19 : Formation des ynesulfonamides **756-767** par catalyse au sulfate de cuivre pentahydrate

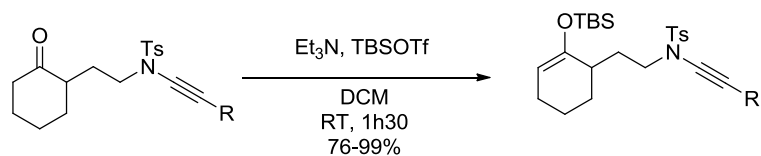
Douze ynesulfonamides ont été obtenus, fonctionnalisés par une fonction ester (**Tableau 19, entrée 1**), un dérivé aliphatique (**Tableau 19, entrée 2**), des fonctions alcools protégées (**Tableau 19, entrée 3,5**), un dérivé phthalimide (**Tableau 19, entrée 4**), un dérivé chloré (**Tableau 19, entrée 6**), un cyclopropyle (**Tableau 19, entrée 7**) ou des substituants aromatiques de type phényle (**Tableau 19, entrée 8-10**) ou thiophène (**Tableau 19, entrée 12**). Nous avons également préparé un sulfonylamine substitué par un groupement styryle (**Tableau 19, entrée 11**).

Les dérivés ester **756**, chloré **761** et benzodioxole **765** sont obtenus avec des rendements plus faibles vraisemblablement du à la sensibilité des groupements fonctionnels en milieu basique.

Ces sulfonylaminides **756-767** ont ensuite été directement convertis en éthers d'énol silylé.

3.6.2 Synthèse de l'énosilane

Les sulfonylaminides ainsi formés ont été traités par du TBSOTf en présence de triéthylamine pour conduire aux éthers d'énol silylé correspondants (**Tableau 20**).



Entrée	Sulfonylamine		Enoxysilane		Rendement
1		756		768a/768b (5.7/1)	83%
2		757		769	92%
3		758		770	99%
4		759		771	90%
5		760		772	83%
6		761		773	90%
7		762		774	93%
8		763		775	94%
9		764		776	80%
10		765		777	76%

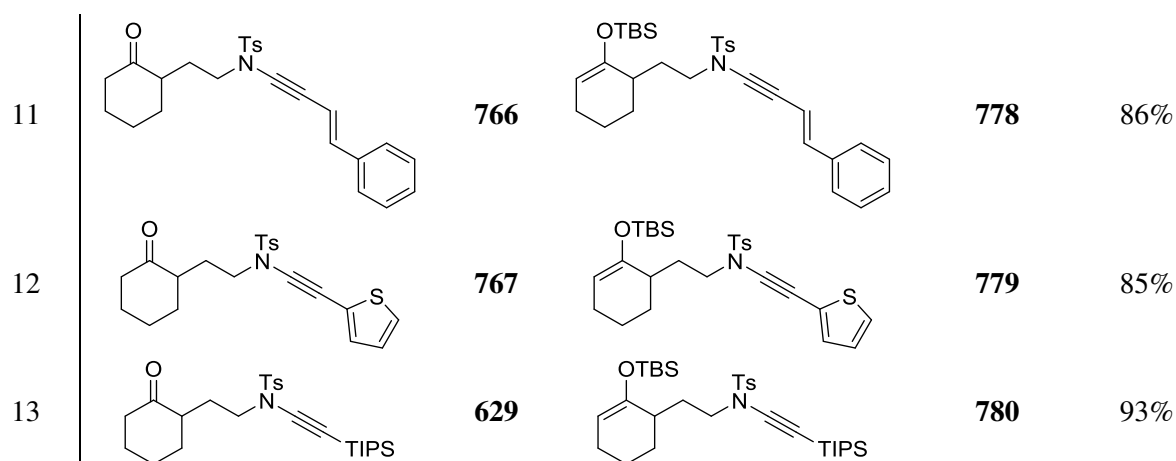
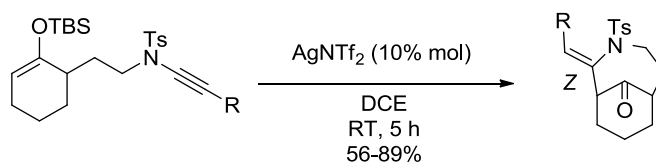


Tableau 20 : Synthèse des éthers d'énol silylé **768-780**

Les rendements obtenus pour cette réaction sont bons quelque soit le groupement fonctionnel impliqué. Seul le composé **756**, où la triple liaison est substituée par un groupement ester conduit à un mélange d'éthers d'énol silylé cinétique **768a** et thermodynamique **768b** dans un ratio 5.7/1 (**Tableau 20**, entrée 1), les autres dérivés conduisent, quant à eux, aux enoxysilanes cinétiques de manière exclusive.

3.6.3 Cyclisation au départ d'ynamides fonctionnalisés

Nous avons ensuite engagé nos enoxysiloxanes **768-780** dans une réaction de cycloisomérisation catalysée au triflimide d'argent (**Tableau 21**).



Entrée	Enoxysilane	Énamide ponté	Rendement
1			781 (21%)
	768a/768b (5.7/1)		+ 782 (21%)
2			783 76%
3			784 76%

4		771		785	89%
5		772		786	87%
6		773		787	85%
7		774		788	82%
8		775		789	68%
9		776		790	78%
10		777		791	66%
11		778		792	56%



Tableau 21 : Cycloisomérisation catalysée au AgNTf₂ d'ynamides substitués

Nous avons constaté une augmentation du temps de réaction (cinq heures au lieu de trente minutes) par rapport au ynamides non substitués, probablement dû à la stabilisation de l'intermédiaire réactionnel par le substituant. Les *aza*-bicyclo[4.3.1]décanone substitués obtenus sont exclusivement de stéréochimie *Z*.

Lorsque cette transformation est réalisée au départ du composé ester **768**, obtenu sous la forme d'un mélange d'éthers d'énol (**768a** et **768b**), on obtient bien l'énamide ponté **781** mais avec un rendement médiocre de 21% et accompagné de 21% de dérivés spiraniques **782** (**Tableau 21, entrée 1**).

Une fonctionnalité peut être introduire au niveau de l'ynamide qui n'altère pas le rendement en dérivé *aza*-bicyclo[4.3.1]décanone (**Tableau 21, entrée 3,6**).

Le dérivé phthalimide **771** permet l'accès à l'énamide fonctionnalisé par un imide **785** avec un très bon rendement de 89% (**Tableau 21, entrée 4**). Pour justifier le bon rendement obtenu malgré l'encombrement stérique, nous pouvons imaginer une stabilisation de l'intermédiaire réactionnel par les atomes d'oxygène du phthalimide.

L'allénamide **786** a également pu être obtenu après élimination de l'alcool benzylique lors de la réaction de cyclisation avec un rendement de 87% (**Tableau 21, entrée 5**). Nous avons pu obtenir des monocristaux de ce composé **786** et une analyse par diffraction aux rayons X a pu confirmer sa structure (**Figure 27**).

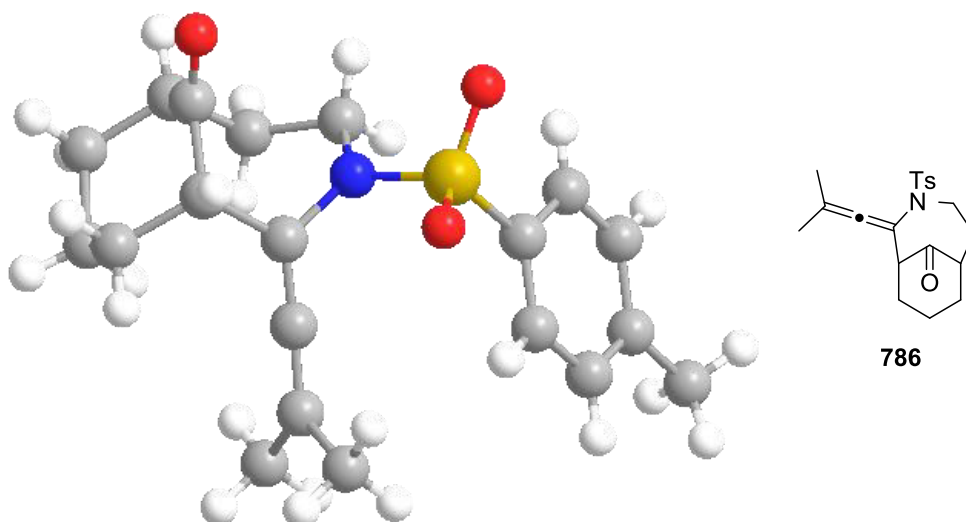


Figure 27 : Structure cristallographique du composé **786**

Il est intéressant de noter que le dérivé chloré **773** peut conduire, après cyclisation, à l'*aza*-bicyclo[3.4.1]décanone **787** fonctionnalisé en fin de chaîne par un atome de chlore (**Tableau 21, entrée 6**), alors que les sels d'argent sont connus pour leur propriété d'abstracteur d'halogène.²⁴⁹

L'énamide **788** portant un groupement cyclopropyle a été obtenu avec un très bon rendement sans qu'il y ait ouverture du cycle à trois chaînons (**Tableau 21, entrée 7**).

Nous avons remarqué que les énamides aromatiques étaient formées avec des rendements légèrement plus faibles. Lorsque le cycle aromatique est enrichi (benzodioxole **791**), un rendement comparable au dérivé phényle **789** est observé. Cependant lorsque la densité électronique du cycle aromatique diminue (composé **790**), le rendement en composé ponté augmente (**Tableau 21, entrée 8-10**).

Le faible rendement obtenu pour le dérivé styryle **792** peut s'expliquer par sa trop grande réactivité (**Tableau 21, entrée 11**). Nous avons été en mesure d'obtenir des monocristaux de ce composé et une analyse aux rayons X à confirmer sa structure (**Figure 28**).

²⁴⁹ A.V. Pestov, Y.A. Skorik, G. Kogan, Y.G. Yatluk, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2008**, *108*, 119-127

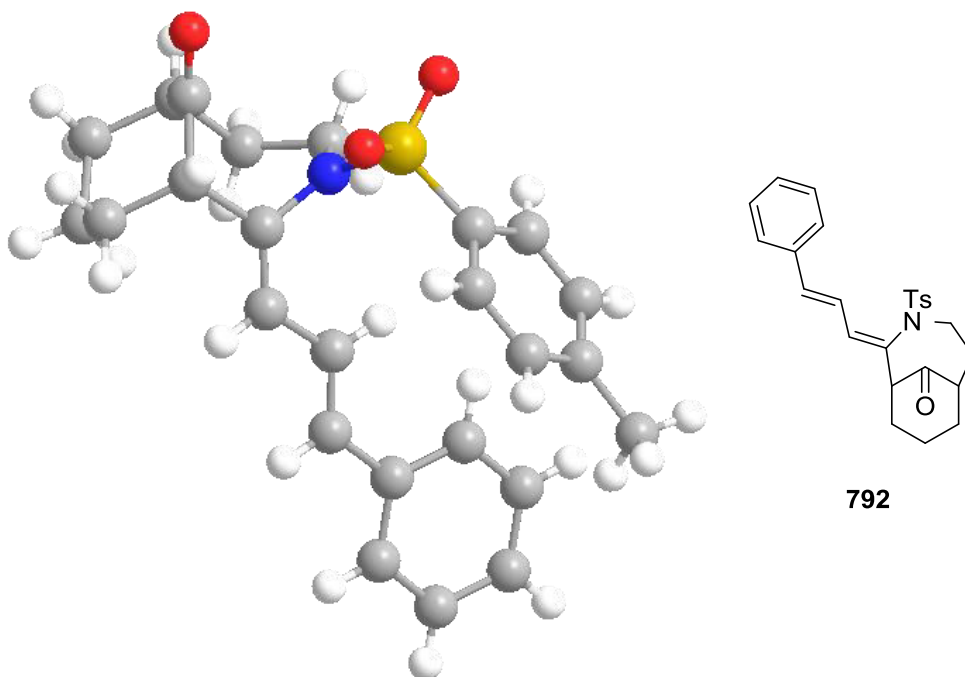


Figure 28 : Structure cristallographique du composé 792

Lorsque cette réaction de cyclisation catalysée par le triflimide d'argent est effectuée au départ du dérivé thiophényle **793**, seul un mélange complexe est obtenu (**Tableau 21, entrée 12**).

Enfin, en faisant réagir le dérivé TIPS **780** en présence de triflimide d'argent, aucune réaction n'est observée après cinq heures et le produit de départ est récupéré à hauteur de 86%. En utilisant un catalyseur à l'au (I) comme le $[\text{Au}(\text{PPh}_3)][\text{NTf}_2]$, on récupère le céto-ynamide **629** avec un rendement de 61% (**Schéma 284**).

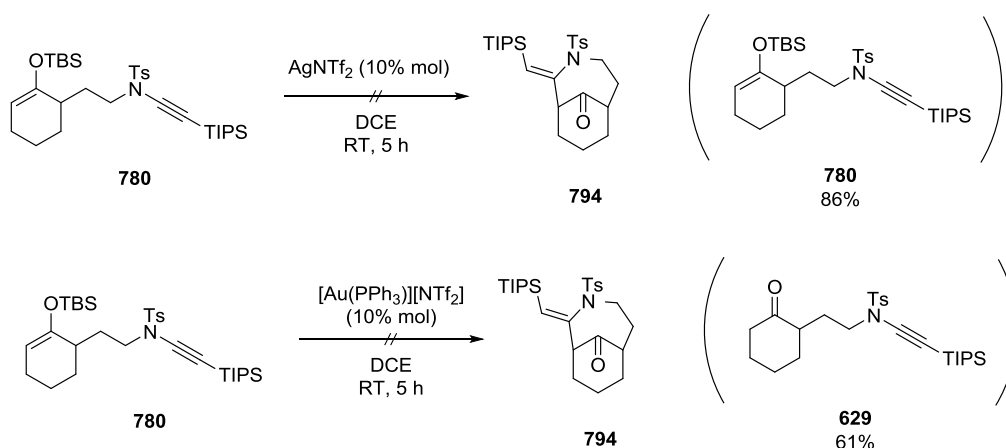


Schéma 284 : Échecs de la cyclisation de l'éther d'énol silylé **780**

Nous avons été en mesure de synthétiser des ynamides substitués par catalyse au sulfate de cuivre pentahydrate en utilisant des bromo-acétyléniques variés. Ces sulfonynynamides ont ensuite été convertis en éthers d'énol silylé. Dans la quasi-totalité des cas, un éther d'énol

silylé cinétique a été obtenu de manière exclusive. Ces composés, placés en présence de triflimide d'argent, permettent alors l'obtention d'énamides pontés Z sélectivement. Cette réaction de Conia-Ene formelle catalysée au triflimide d'argent est compatible avec une large gamme de substituants de type chlorés, imides, cyclopropyle, alcools protégés. Si l'on substitue l'ynamide par une chaîne portant un groupe partant, on peut former un allénamide. La fonction ester est mal tolérée tandis que les groupements thiophène et silyle sont incompatibles avec ce type de cyclisation.

3.7 Piégeage de l'intermédiaire

Lorsque la réaction de cycloisomérisation catalysée au triflimide d'argent est effectuée au départ d'éthers d'énol silylés **596** dérivant d'alcynyl-cétone, il est possible de piéger l'intermédiaire vinyl argent par une source électropositive d'halogénure, comme la NIS.^{9,250}

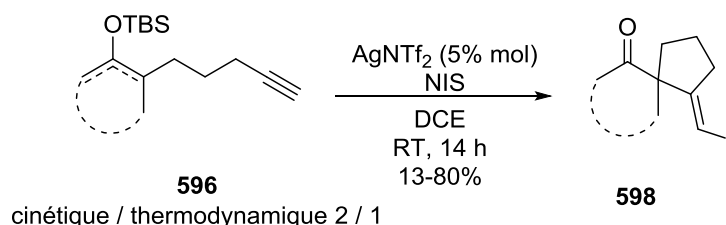


Schéma 285 : Formations des iodures vinyliques **598** par piégeage de l'intermédiaire vinyl argent

Ainsi, nous nous sommes demandés s'il était également possible d'obtenir des énamides iodés par piégeage de l'intermédiaire vinyl-argent.

Ainsi, le silyloxy-ène-sulfonylynamide **635** a été placé dans le 1,2-dichloroéthane en présence d'un mélange de NIS et de 10% mol de triflimide d'argent. L'iodo-énamide ponté **795** a ainsi été obtenu avec un rendement de 55% (**Schéma 286**).

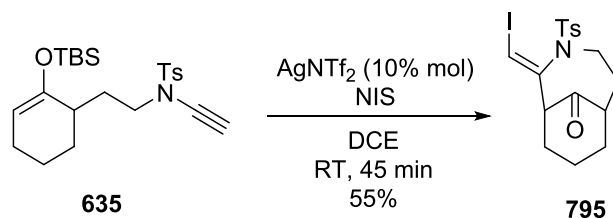


Schéma 286 : Piégeage de l'intermédiaire vinyl-argent

²⁵⁰ A.K. Buzas, F.M. Istrate, F. Gagosz, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1889-1901

Dans ce contexte, J. Cao *et coll.* ont placés des ynamides **796** en présence d'iode ou de NIS et ont observé la formation des iodures vinyliques **797** correspondants sans utiliser de métaux (**Schéma 287**).²⁵¹

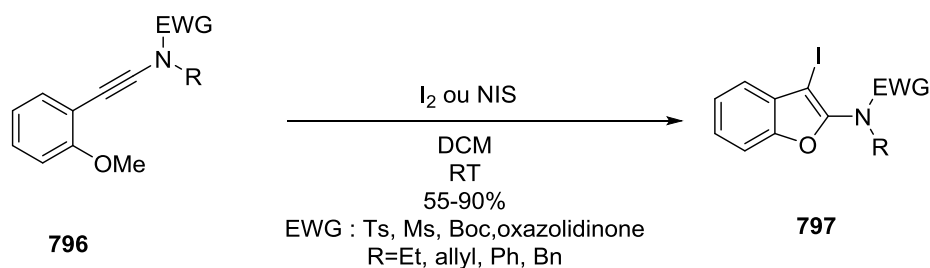


Schéma 287 : Formation des iodures vinyliques **797** sans métaux

Nous avons réalisé une réaction de type Conia-Ene sans catalyse à l'argent, en utilisant uniquement la NIS. A l'issue de cette réaction, nous récupérons uniquement 14% de l'énamide pontée **795** accompagné de produits de dégradation (**Schéma 288**).

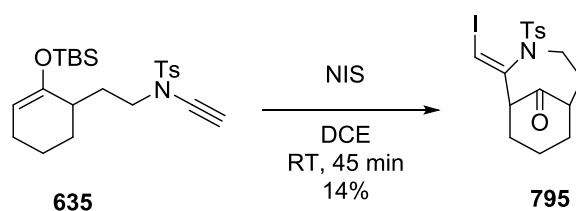


Schéma 288 : Formation de l'iodure vinylique **795** sans catalyse au $AgNTf_2$

Ces résultats montrent bien qu'en présence de triflimide d'argent et de NIS, il y a eu iododémétallation pour conduire au composé souhaité. En absence de métal, le dérivé iodé intermédiaire formé est vraisemblablement trop instable et la dégradation est plus rapide que la réaction de cyclisation.

Nous avons pu obtenir des monocristaux de ce dérivé iodé **795** et une analyse aux rayons X a permis de confirmer la stéréochimie de la double liaison.

²⁵¹ Y. Kong, L. Yu, L. Fu, J. Cao, G. Lai, Y. Cui, Z. Hu, G. Wang, *Synthesis*, **2013**, 1975-1982

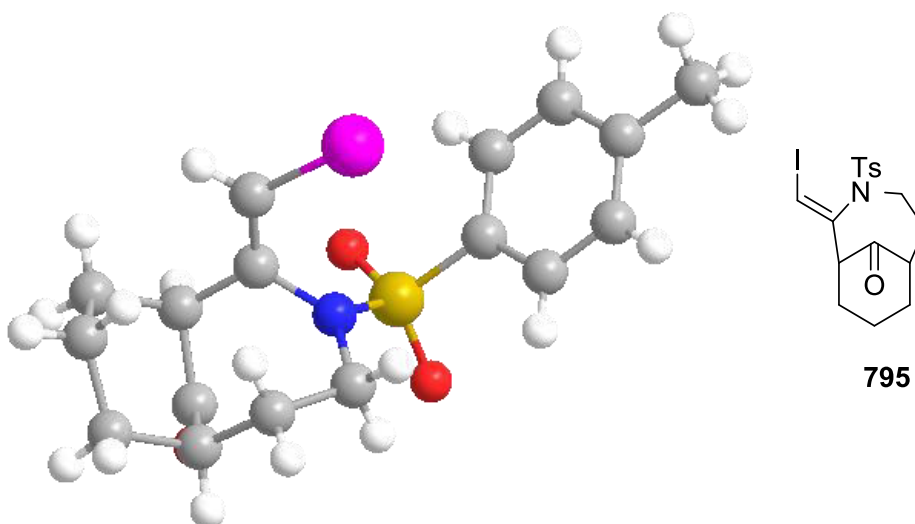


Figure 29 : Structure cristallographique du composé 795

3.8 Formation d'énamides énantio-enrichies

3.8.1 Version énantiosélective

Nous avons ensuite envisagé la possibilité de synthétiser des enoxysilanes énantio-enrichi **798** qui pourrait, par réaction de cyclisation intramoléculaire, conduire de façon majoritaire à l'un des systèmes pontés **799** du fait de la tension de cycle (**Schéma 289**).

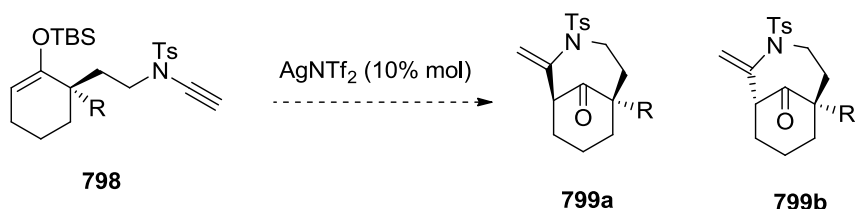


Schéma 289 : Formation d'énamide ponté énantio-enrichi **799**

3.8.2 Stratégie par ouverture d'aziridine chirales

Notre première approche implique une ouverture d'aziridine chirale, qui permettrait d'accéder à des sulfonamides énantio-enrichis.

3.8.2.1 Synthèse de l'aziridine chirale

Les aziridines tosylées chirales **809-811** ont été préparé par une méthodologie en trois étapes à partir d'acides aminés.²⁵² Ainsi, les esters méthyliques dérivant de la L-isoleucine méthyle ester (**800**, R=*sec*-butyl), de la L-Leucine (**801**, R=*iso*-butyl) et la L-Alanine (**802**, R=méthyle) ont été convertis en sulfonamides **803-805** avec des rendements quantitatifs. Après réduction

²⁵² B.M. Berry, D. Craig, *Synlett*, **1992**, 41-44

au LiAlH₄ les aminoalcools **806-808** ont été engagés dans une réaction de Mitsunobu intramoléculaire pour conduire aux aziridines tosylées **809-811**. (Schéma 290).

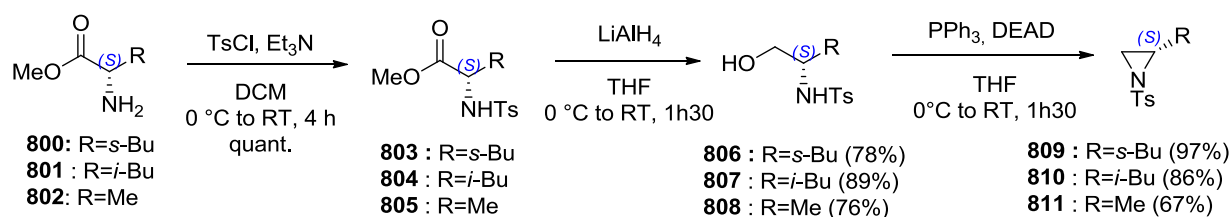
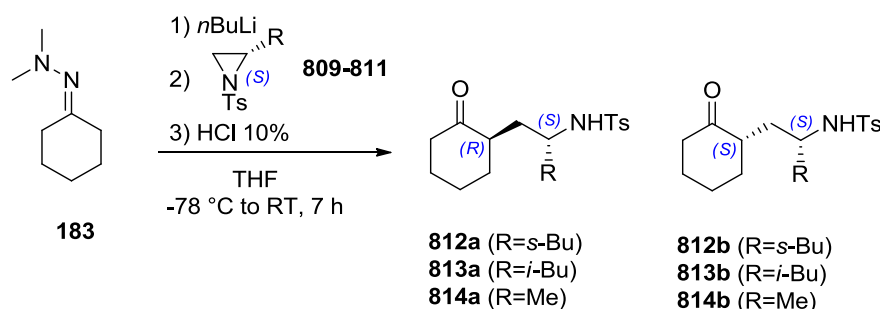


Schéma 290 : Obtention d'aziridines chirales

3.8.2.2 Réaction d'ouverture d'aziridine avec l'hydrazone 183

L'hydrazone lithiée dérivant de **183** a été traitée par les aziridines chirales **809-811**. Nous avons ainsi obtenu les sulfonamides **812-814**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (Tableau 22).



Entrée	Aziridine	Diastéréoisomère A	Diastéréoisomère B	Rendement total
1	809 (R= <i>s</i> -Bu)	812a 25%	812b 8%	33%
2	810 (R= <i>i</i> -Bu)	813a 42%	813b 5%	47%
3	811 (R=Me)	814a 23%	814b 20%	41%

Tableau 22 : Ouvertures des aziridines chirales **809-811** et accès aux sulfonamides **812-814**

Malgré les faibles rendements et sélectivités observées, nous avons tout de même voulu savoir s'il était possible d'introduire la fonction ynamide sur ces composés.

3.8.2.3 Introduction du sulfonylamine

Pour ce faire nous avons fait réagir le sulfonamide **812a** avec le bromo-acétylénique **628** en présence de sulfate de cuivre pentahydrate, de 1,10-phénanthroline et de carbonate de potassium (Schéma 291).

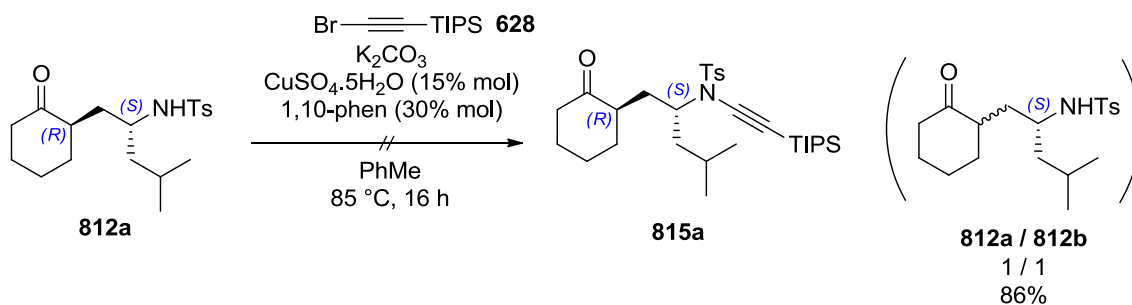


Schéma 291 : Échec de la synthèse de l'ynamide **815a** par catalyse au sulfate de cuivre pentahydrate

Cette réaction ne nous a pas conduit à la formation du sulfonamide **815a** et nous avons uniquement remarqué l'épimérisation du composé **812a** avec l'obtention d'un mélange **812a** / **812b** avec un ratio 1:1. Cette épimérisation était prévisible du fait de la présence de la base. Nous supposons que l'encombrement stérique au niveau de l'atome d'azote empêche l'introduction de la fonction ynamide.

Nous avons alors décidé d'introduire une copule chirale au niveau du groupement électroattracteur.

3.8.3 Tentatives de synthèse du sulfinamide chirale

3.8.3.1 Par substitution nucléophile

Pour ce faire, le tosylamide a été remplacé par le (*R*)-*t*-butyl-sulfinamide. Toutefois la substitution nucléophile du tosylate **647** par le (*R*)-*t*-butyl-sulfinamide en présence de carbonate de potassium ou une réaction de Mitsunobu au départ de l'alcool **646** ne nous ont pas permis d'obtenir le sulfinamide **816** (**Schéma 292**).

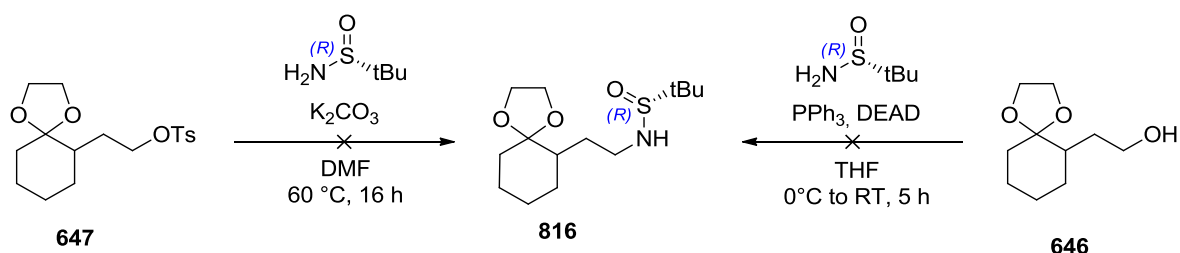


Schéma 292 : Tentatives de formation du sulfinamide **816**

3.8.3.2 Par utilisation d'une aziridine chirale

De plus, la tentative de synthétiser la *N*-sulfinyl-aziridine **819** en faisant réagir le sulfonate **818** en présence de (*R*)-*t*-butyl-sulfinamide, de soude, de carbonate de potassium et de

chlorure de *tétrabutylammonium* (TBAC), n'a pas permis la formation de *N*-sulfinyl-aziridine **819** désirée.²⁵³

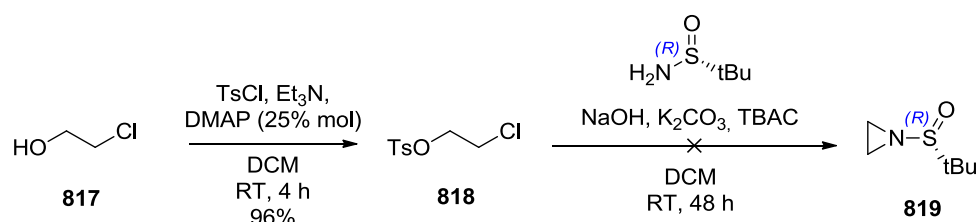


Schéma 293 : Échec de la synthèse de la *N*-sulfinyl-aziridine

Face à ces échecs, nous nous sommes orientés vers la formation d'une cétone énantiomériquement enrichie disubstituée en position alpha.

3.8.4 Tentatives de catalyse asymétrique par transfert de phase

D.J. Dixon *et coll.* ont décrit l'utilisation de catalyseur de transfert de phase dérivant de la cinchonidine, ce qui leur a permis d'obtenir des β -cétosters fonctionnalisés par un motif amido-éthylène de façon énantio-enrichie.²⁴⁷ Ainsi en faisant réagir le β -cétostère de *t*-butyle **820** en présence de l'aziridine **821** et d'un ammonium quaternaire **822** dérivant de la cinchonidine en présence d'une solution aqueuse de carbonate de césium, ils ont obtenu le sulfonamide chiral **823** avec un excès énantiomérique de 82% et un rendement de 78%. Cependant, en essayant de reproduire ces conditions expérimentales sur le même substrat, nous n'avons pas pu accéder au dérivé **823**.

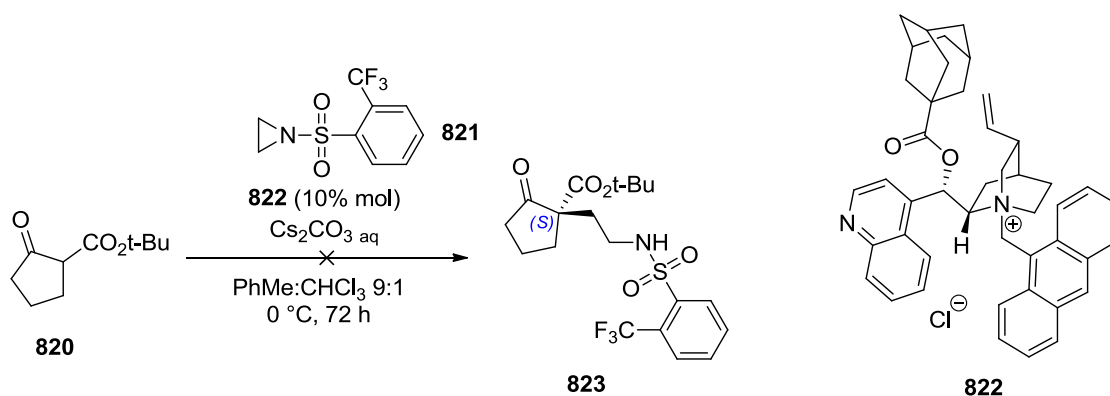


Schéma 294 : Échec de la catalyse asymétrique par transfert de phase

Par la suite nous avons utilisé la méthode de J. D'Angelo *et coll.*, qui consiste à effectuer des réactions d'additions 1,4 de façon énantiosélective en utilisant une imine chirale.^{8,254,255,256}

²⁵³ D.M. Hodgson, S.P. Hughes, A.L. Thompson, T.D. Heightman, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3453-3456

3.8.5 Utilisation de la méthode de J. D'Angelo

J. D'Angelo et coll. ont développé un protocole pour la synthèse de cycloalcanones 2,2-disubstituées énantio-enrichies. Ces auteurs ont montré que des imines chirales **826** dérivant de cycloalcanones α -substituées **824** et de (*R*)-(+)-1-phényléthylamine **825** s'additionnent aux oléfines électrophiles pour former, après hydrolyse acide, les cycloalcanones α -disubstituées **827** avec de bons rendements, une bonne régio- et stéréosélectivité.²⁵⁴

Ainsi, lorsque nous avons traité la méthyl-cyclohexanone **824** en présence de (*R*)-(+)-1-phényléthylamine **825** suivie par l'addition d'acrylate de méthyle en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, nous avons obtenu le cétoester **827** énantio-enrichi. La mesure du pouvoir rotatoire du composé **827** permet de déterminer l'excès énantiomérique à 95% par comparaison avec les résultats précédents obtenus au laboratoire. (Schéma 295).^{1,257}

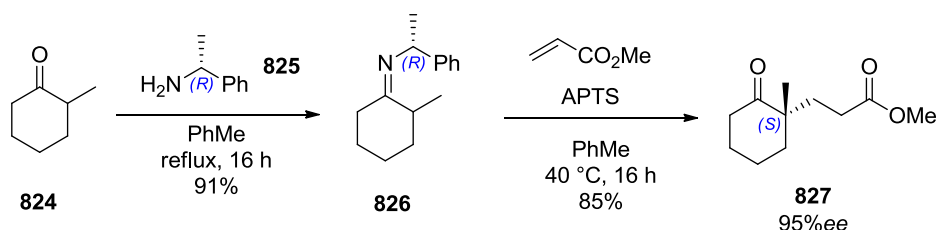


Schéma 295 : Formation du composé énantio-enrichi **827**

Le cétoester énantio-enrichi **827** a ensuite été transformé en sulfonamide **828** grâce à la méthode présentée précédemment (cf. § 3.3.1.2, p. 221). Après protection de la fonction carbonyle du composé **827**, réduction de l'ester, l'alcool obtenu est transformé en sulfonate **828**. Une substitution nucléophile par le tosylamide nous a ensuite permis d'accéder au céto-sulfonamide **829** après hydrolyse acide avec un rendement de 68% sur deux étapes (Schéma 296).

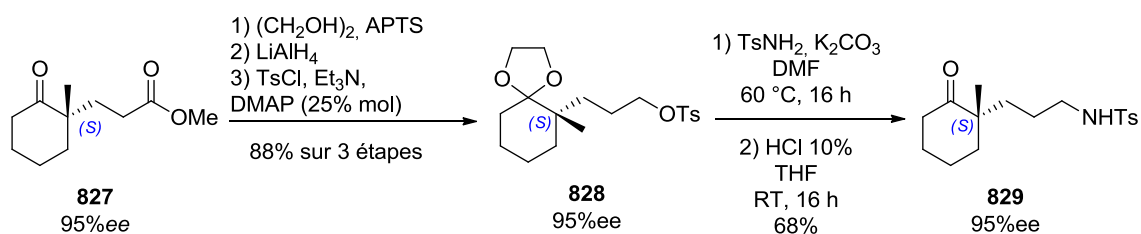


Schéma 296 : Formation du sulfonamide **829** à partir de l'ester **827**

²⁵⁴ J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *Tetrahedron Asymm.*, **1992**, 3, 459-505

²⁵⁵ A. Klein, M. Miesch, *Synthesis*, **2006**, 2613-2617

²⁵⁶ P. Geoffroy, M.P. Ballet, S. Finck, E. Marchioni, C. Marcic, M. Miesch, *Synthesis*, **2010**, 171-179

²⁵⁷ C. Schäfer, Thèse, Université de Strasbourg, **2013**

3.8.5.1 Synthèse de l'éther d'énol silylé

Afin d'obtenir le sulfonylynamide **830**, le céto-sulfonamide **829** a été placé en présence du bromo-acétylénique **628**, de sulfate de cuivre pentahydrate, de 1,10-phénanthroline et de carbonate de potassium. La déprotection au TBAF suivi par le traitement par du TBSOTf en présence de triéthylamine nous a conduit à l'éther d'énol silylé **831** avec un rendement de 77% sur deux étapes (Schéma 297).

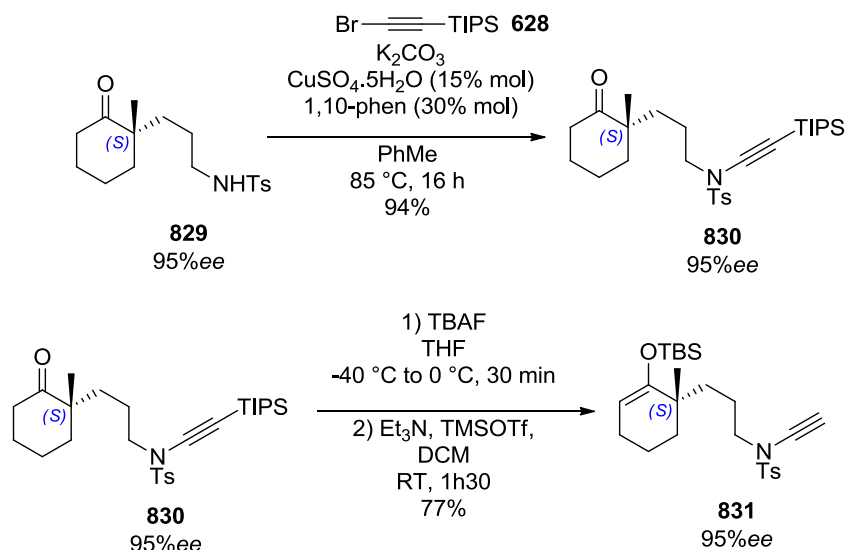


Schéma 297 : Formation de l'éther d'énol silylé énantiomériquement enrichi **831**

3.8.5.2 Synthèse d'énamide énantiomériquement enrichi par catalyse à l'argent

La cyclisation du composé **831** au moyen du triflimide d'argent a permis l'obtention du dérivé *aza*-bicyclo[5.3.1]undécanone **832a** énantiomériquement enrichi avec un très bon rendement de 81% (Schéma 298). La structure de l'énamide ponté **832a** a été confirmée par RMN NOE. Aucune trace du composé **832b** n'a pu être détectée par analyse RMN 1H .

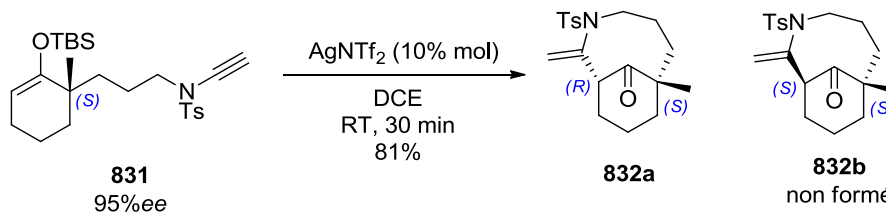


Schéma 298 : Formation de l'énamide ponté *aza*-bicyclo[5.3.1]undécanone **832a** énantiomériquement enrichi

Seule la méthode développée par J. d'Angelo et coll. nous a permis d'accéder à un motif *aza*-bicyclo[5.3.1]undécanone **832a** de façon énantiomériquement enrichi où la stéréochimie du

carbone quaternaire contrôle la formation du second centre asymétrique introduit après cyclisation.

3.9 Mécanisme réactionnel postulé

En se basant sur les précédents travaux effectués sur la réaction de Conia-Ene au laboratoire,⁹ ainsi que sur les travaux de R.P. Hsung sur la cycloisomérisation d'yne-oxazolidinones en présence d'acides de Brønsted,²⁰⁷ nous proposons un mécanisme réactionnel expliquant les transformations et les sélectivités Z observées.

3.9.1 Cycle catalytique de l'argent

La première étape de cette transformation est une stabilisation du cétène-iminium **834** par le triflimide d'argent. Il s'en suit alors une réaction de cyclisation de type 7-endo-dig pour conduire au composé vinyl-argent **835** assisté par l'activation du métal et de l'éther d'énol silylé. Ce dernier peut évoluer de deux manières : sans ajout de NIS, une étape de proto-démétallation conduit à la formation du zwitterion **837**, qui après hydrolyse conduit à l'énamide pontée **838**. En présence de NIS, on peut effectuer une réaction d'iodo-démétallation, conduisant à la formation du cation **836**, puis à l'iodo-énamide **795** après hydrolyse (Schéma 299).

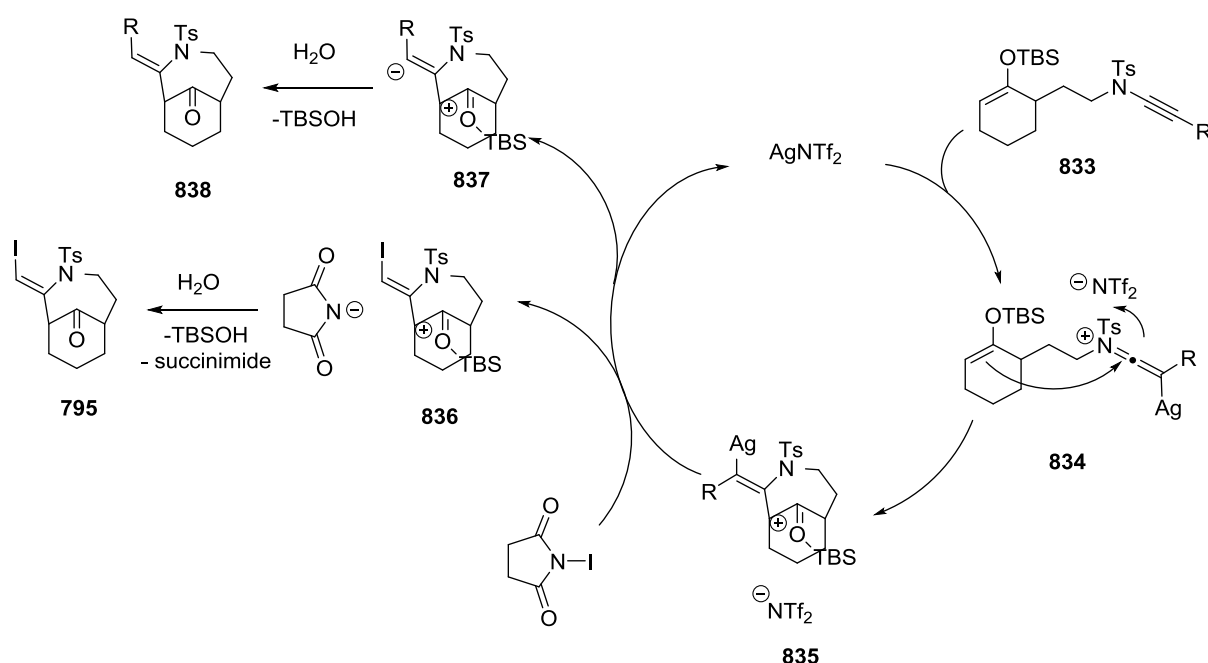


Schéma 299 : Mécanisme réactionnel proposé

3.9.2 Sélectivité

3.9.2.1 En l'absence de substituants sur l'ynamide

La première étape du mécanisme réactionnel consiste en une stabilisation de l'ynamide par la formation d'un cétène-iminium. Cet intermédiaire détermine la stéréochimie de la double liaison du produit formé.

Dans le cas présenté **Schéma 300-A**, l'argent, encombrant, est au dessus du plan, minimisant les contraintes stériques avec l'éther d'énol silylé (intermédiaire **840**). Par cyclisation 7-*endo-dig*, la stéréochimie du vinyl-argent est *Z*, permettant la stabilisation du vinyl-argent **841** par coordination par le sulfonamide selon un modèle à six centres. Ceci ayant été démontré pour d'autres métaux.^{258,259} Après proto-démétallation, l'énamide **638** est isolée alors qu'après iodo-démétallation, l'iodo-énamide *Z* **795** est obtenu.

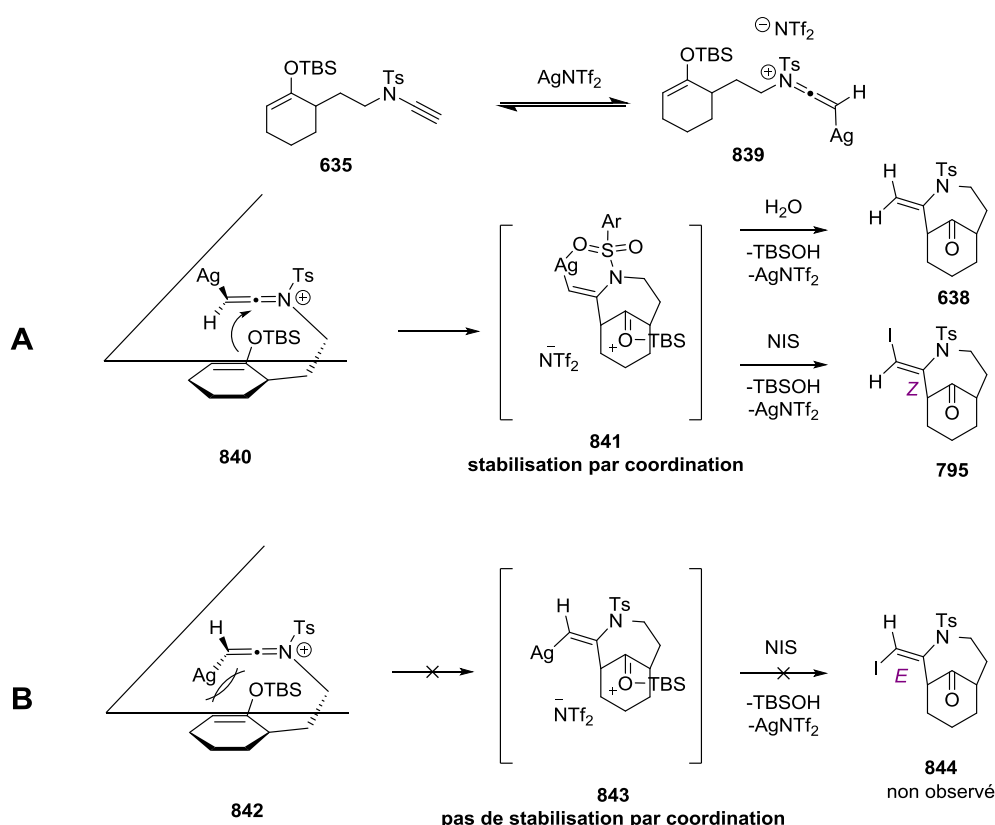


Schéma 300 : Sélectivité *Z/E* observée

Dans le cas présenté **Schéma 300-B**, l'atome d'argent est dans le même plan que l'éther d'énol silylé, induisant la présence de contrainte stérique (intermédiaire **842**). Après cyclisation 7-

²⁵⁸ D.R. Whitcomb, M. Rajeswaran, *J. Chem. Crystallog.*, **2006**, *36*, 587-598

²⁵⁹ A. Szadkowska, K. Żukowska, A.E. Pazio, K. Woźniak, R. Kadyrov, K. Grela, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1130-1138

endo-dig on obtient un énamide **843** de configuration *E*, qui n'est pas stabilisé par coordination entre l'argent et le sulfonamide. La voie **Schéma 300-B** est par conséquent moins favorable.

3.9.2.2 Présence d'un substituant sur l'ynamide

Lorsque l'ynamide est substitué, comme précédemment la première étape est la formation du cétène-iminium.

Dans le cas présenté **Schéma 301-A**, le métal devient moins encombrant que le radical R. Ainsi, les contraintes stériques entre le radical et l'éther d'énol silylé sont maximales lorsque l'argent est dans le plan au dessus du cétène-iminium (intermédiaire **845**). Par conséquent la cyclisation n'a pas lieu.

Dans le cas présenté **Schéma 301-B**, les interactions stériques entre le radical et le dérivé silylé sont minimisés, permettant la formation de l'intermédiaire **850** après cyclisation. Ce dernier, après proto-démétallation, conduit aux énamides pontés **838** de stéréochimie *Z*.

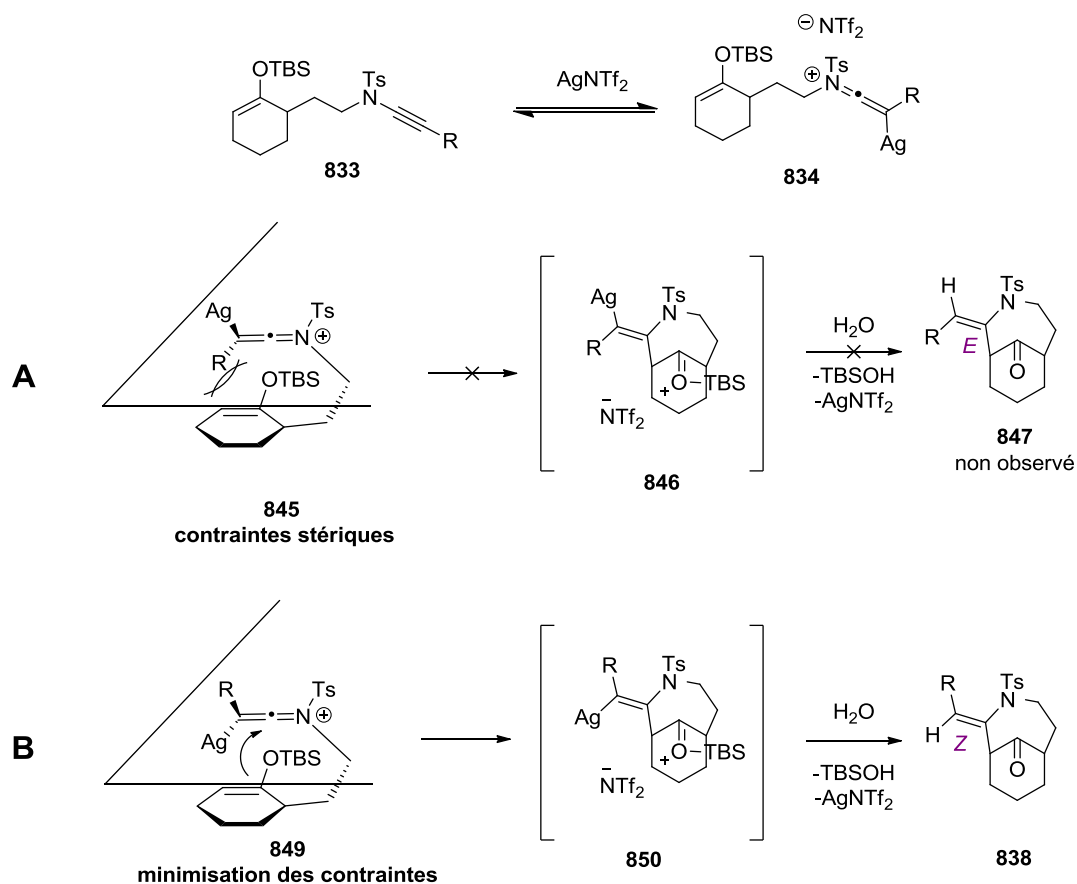


Schéma 301 : Cas des ynamides substitués

Afin de minimiser les interactions stériques, c'est donc la voie **Schéma 301-B** qui est favorisée, permettant la formation des énamides pontés **838** de stéréochimie Z.

4 CONCLUSION

- Réactivité d'yne-oxazolidinone dérivée d'alcynyl cétone en présence de triflimide d'argent

L'alcynyl-cétone **184** a été fonctionnalisée par une fonction yne-oxazolidinone pour conduire au composé **601** *via* un intermédiaire alcynyl-cuivre (I) **604**. Cet yne-oxazolidinone **601**, en présence de sels d'argent, conduit à la formation de décalines **606** après cyclisation. Cependant, ce type de réactivité a déjà été décrit par R.P. Hsung *et coll.* en présence d'un acide de Lewis (**Schéma 302**).

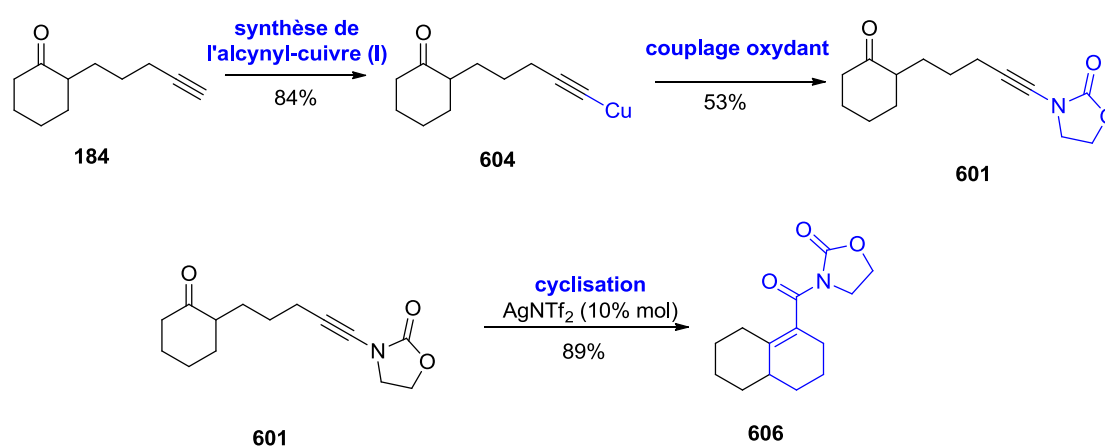


Schéma 302

- Formation des différents sulfonamides

La réactivité de céto-sulfonylynamide où la fonction ynamide est insérée entre la cétone cyclique et la triple liaison a également été étudiée (**Schéma 303**).

- Le sulfonamide **673** portant une unité méthylénique entre la cétone cyclique et la fonction sulfonylynamide a été préparé par réaction entre l'enamine dérivée de la cyclohexanone et la tosylimide formé *in situ* en milieu basique.
- Les substrats à bras espaceur à deux unités méthyléniques ont été obtenus par une stratégie basée sur l'ouverture de la *N*-tosyl-aziridine **623**.
- Les sulfonamides à trois et quatre unités méthyléniques ont été synthétisés par une stratégie basée sur la substitution nucléophile d'un sulfonate par le tosylamide.

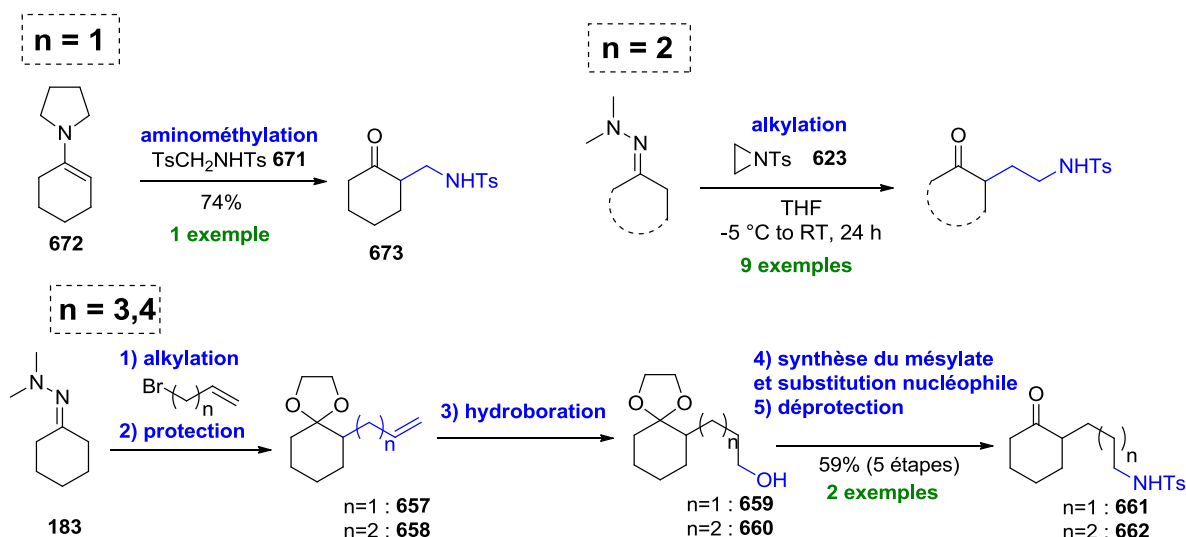


Schéma 303

• Obtention des énoxy-silanes cinétiques

Ces sulfonamides ont été convertis en sulfonyl-énamines par couplage croisé catalysé au sulfate de cuivre pentahydrate avec le bromo-acétylénique **628** puis déprotégé à l'aide de TBAF. Après silylation, l'éther d'énol cinétique a été obtenu dans la majorité des cas de manière exclusive. Ce phénomène est explicable par les interactions stériques entre le groupement silylé et le groupement tosylé.

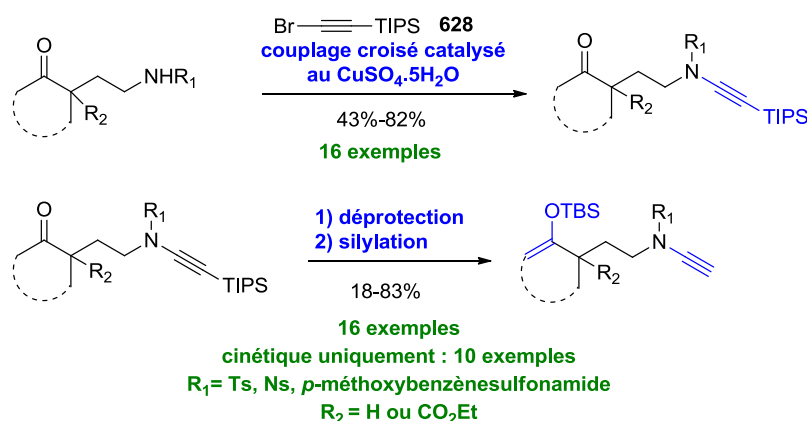


Schéma 304

• Cyclisation au triflimide d'argent des sulfonyl-énamines non substitués

Après cyclisation catalysée par le triflimide d'argent divers énamides pontés *aza*-bicyclo[4.m.1]alcanone (où m=1 à 5) ont été obtenus. La cétone cyclique peut être substituée par un groupement *gem*-diméthyle ou par une fonction carbonyle protégée. Il est également

possible d'introduire un groupement ester en tête de pont. Cette réaction de cyclisation tolère également divers sulfonamides (**Schéma 305**).

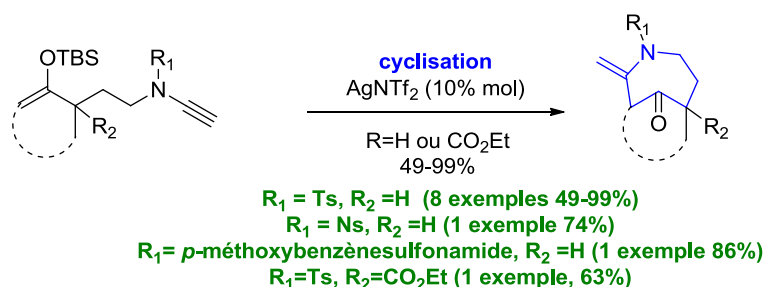


Schéma 305

- Modification de la taille du bras espaceur**

Lorsque la longueur du bras espaceur est augmentée ($n = 3$ ou $n=4$), nous avons constaté l'apparition de l'éther d'énol silylé thermodynamique entraînant la formation de dérivés spiraniques lors de la cyclisation catalysée par les sels d'argent. Toutefois les dérivés *aza*-bicyclo[6.4.1]dodécanone **669** ne sont pas accessibles par cette stratégie. Le bras espaceur à quatre unités méthyliques **666** constitue ainsi la limite de cette réaction de cyclisation catalysée au triflimide d'argent. Le sulfonylynamide à bras espaceur à une unité méthyliques **675** cyclise mal dans ces conditions (**Schéma 306**).

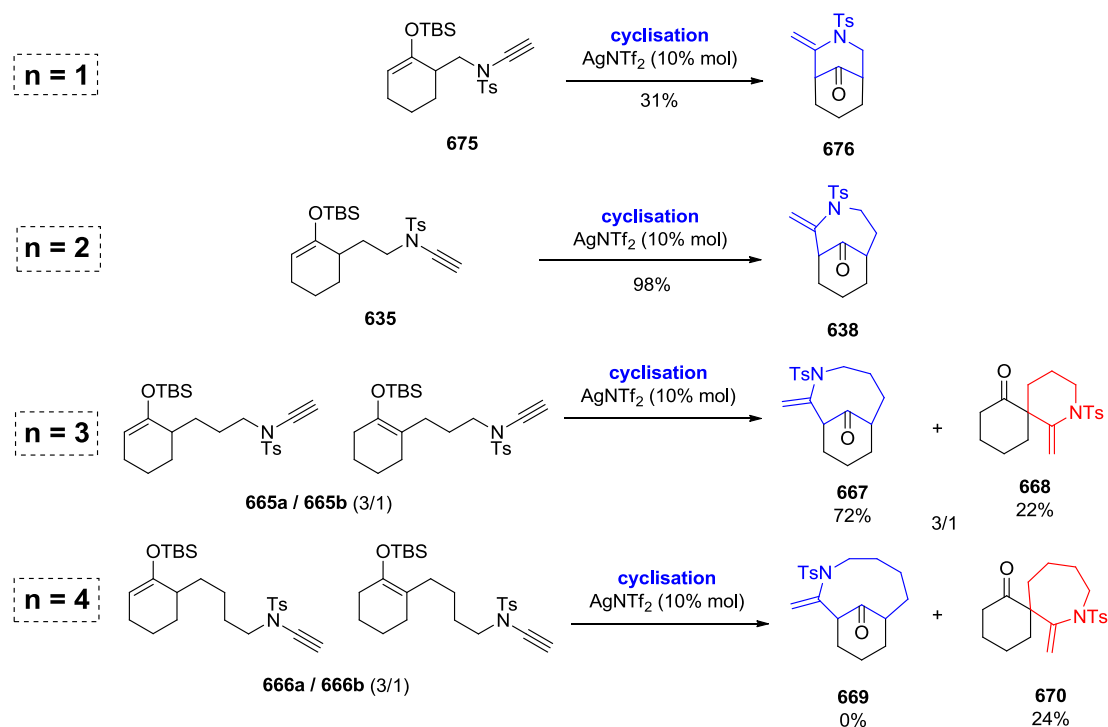


Schéma 306

- **Cyclisation au triflimide d'argent des sulfonylammides substitués**

En ce qui concerne la substitution au niveau du sulfonylammide des éthers d'énol silylé, les imides, les dérivés chloré, aromatiques ou alcools protégés sont compatibles avec cette réaction catalysée au triflimide d'argent alors que les dérivés esters, thiophényle et les ynamides silylés ne sont pas tolérés (**Schéma 307**).

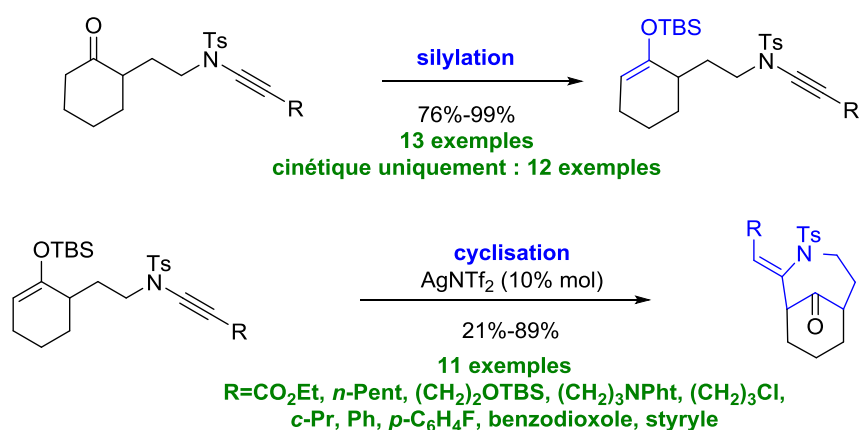


Schéma 307

- **Piégeage de l'intermédiaire vinyl argent**

En se basant sur la réactivité des alcynyl-cétones, nous avons également piégé l'intermédiaire vinyl-argent **851** par une source électropositive d'halogénure en utilisant la NIS. Ceci a conduit à la formation de l'iodo-énamide **795** sélectivement *Z* (**Schéma 308**).

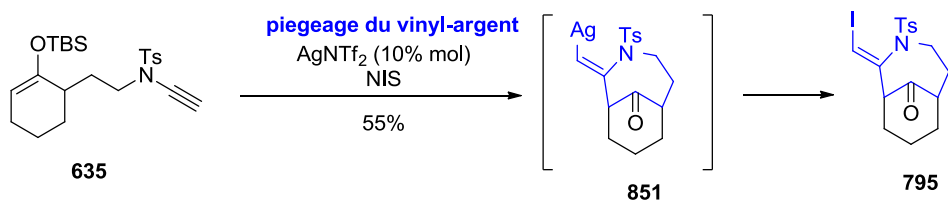


Schéma 308

5 PERSPECTIVES

Ce travail offre plusieurs perspectives : dans un premier temps, l'objectif serait de synthétiser des énamides pontés énatio-enrichie en utilisant des catalyseurs chiraux. Nous nous proposons également d'appliquer notre méthodologie à la synthèse d'un composé bioactif, le JARIN-1.

5.1 Synthèse d'*aza*-bicyclo[4.3.1]décanone énatio-enrichis

5.1.1 Au départ de céto-ynamides racémiques

Un moyen d'obtenir des *aza*-bicyclo[3.4.1]décanone énatio-enrichi serait l'utilisation de catalyseur métallique en présence de ligands chiraux, ce qui conduirait à la formation d'énamides pontés **852** énatio-enrichis. Pour ce faire, nous pourrions appliquer les conditions utilisées par F.D. Toste *et coll.*²⁶⁰ Ces auteurs ont montré qu'un transfert de chiralité était réalisable lors de réaction de Conia-Ene, en utilisant des sels de palladium et une phosphine chirale comme ligand (**Schéma 309**).

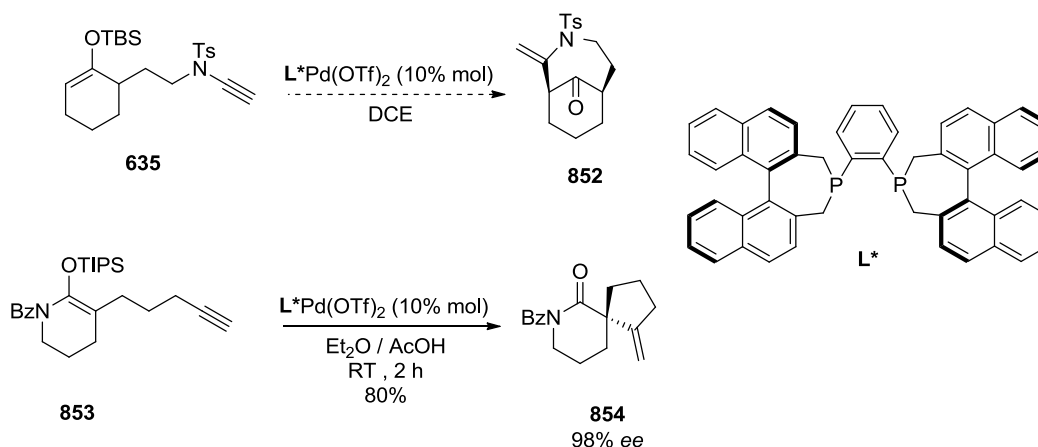


Schéma 309 : Exemple de réaction de Conia-Ene énatio-enrichie catalysée au palladium

5.1.2 Au départ de β -cétoester énatio-enrichis

Une autre façon d'obtenir des énamides pontés énatio-enrichie serait de créer un centre quaternaire par catalyse asymétrique. Ainsi, la synthèse des composés à bras espaceur à trois unités méthyléniques pourrait être réalisée par ouverture du sulfonamide **855**²⁴⁷ tandis que le composé à bras espaceur à deux unités méthyléniques pourrait provenir de l'ouverture de l'aziridine **623**. Le contrôle de la chiralité pourrait être obtenu par organocatalyse asymétrique (**Schéma 310**). Une fois ces sulfonamides chiraux **823** et **856** en notre possession, nous

²⁶⁰ J.F. Brazeau, S. Zhang, I. Colomer, B.K. Corkey, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2742-2749

pourrions les convertir en silyloxy-ene-ynamides correspondants puis une cyclisation au moyen de triflimide d'argent devrait nous permettre d'obtenir les énamides pontés énatio-enrichis **857** et **858** au départ des composés **856** et **823** respectivement.

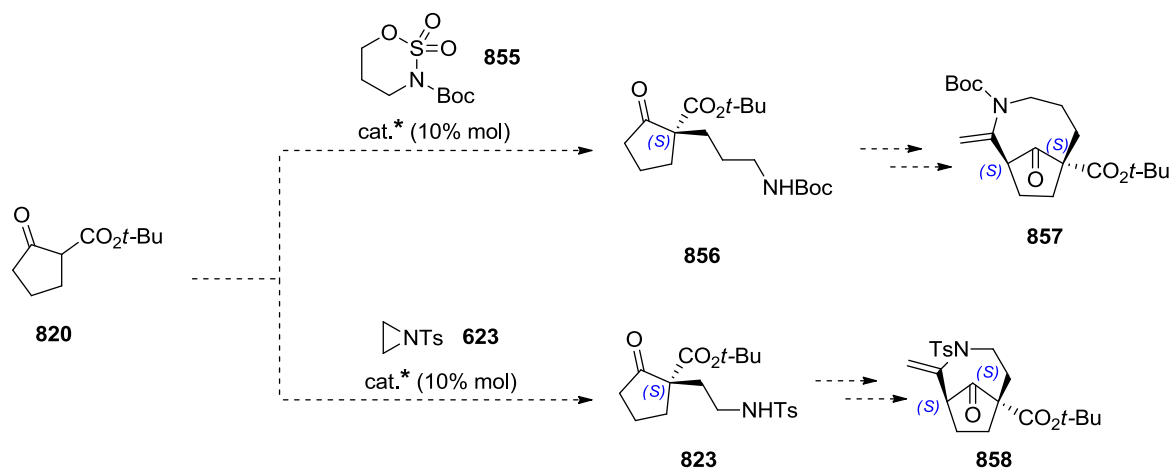


Schéma 310 : Synthèse énantio-enrichie au départ du β -cétoester **820**

A cette fin, nous pourrions utiliser le catalyseur chiral **860** dérivant d'un guanidium cyclique comme dans le cas de la synthèse d'oxindoles chiraux **861** décrit par Z. Jiang *et coll.*²⁶¹

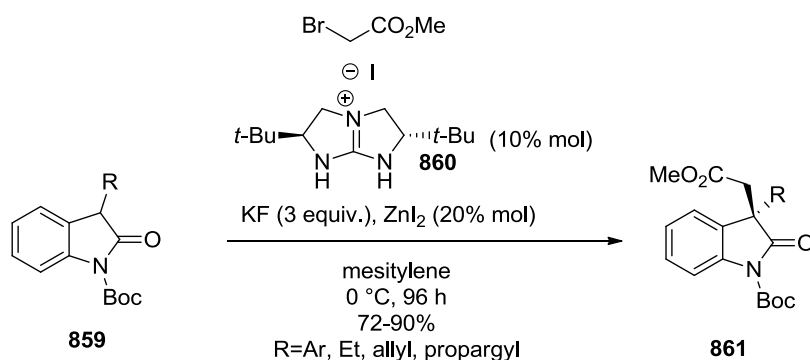


Schéma 311 : Obtention d'oxindoles chiraux **861**

5.2 Vers la synthèse de produits bioactif : le JARIN-1

Le Jarin-1 est le premier inhibiteur synthétique de la voie des jasmonates. En ce fixant sur l'enzyme JAR-1, il empêche le couplage de JA à la molécule de L-Ile, ce qui prévient toute accumulation de JA-Ile au niveau cellulaire. Ainsi, le Jarin-1 pourrait être utilisé comme inhibiteur synthétique dans la recherche de nouveaux acteurs dans le processus de signalisation des jasmonates : un accès vers ces composés serait d'un grand intérêt pour les

²⁶¹ W. Chen, W. Yang, L. Yan, C.H. Tan, Z. Jiang, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 9854-9856

biologistes qui travaillent à l'élucidation de la voie des jasmonates.²⁶² Le JARIN-1 **862** possède une structure de type *aza*-bicyclo[3.3.1]nonanone condensé à une pyridinone (**Figure 30**).

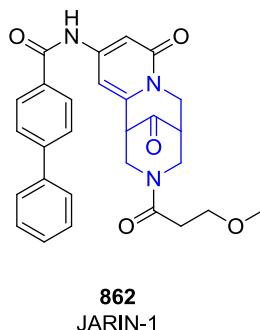


Figure 30 : Structure de l'inhibiteur JARIN-1 **862** avec le squelette *aza*-bicyclo[3.3.1]nonanone en bleu

Ainsi, nous pourrions proposer une stratégie vers l'accès à un tel composé en utilisant la méthodologie développée précédemment.

La première étape de synthèse consisterait en la synthèse du dérivé bromé **865** au départ du dérivé *gem*-dibromé **863** en présence de l'organozincique **864**.²⁶³ Après isomérisation photochimique de l'ène-yne **865**,²⁶⁴ déprotection de l'acétylénique et bromation de la triple liaison, le bromo-acétylénique **867** pourrait être obtenu.

Un couplage croisé entre le bromo-acétylénique **867** et le sulfonamide **868** pourrait conduire à l'ynesulfonamide **869**.¹⁸³ Après silylation de ce dernier et traitement au triflimide d'argent, le motif *aza*-bicyclo[3.3.1]nonanone, le noyau bicyclique **870** pourrait être obtenu.

Enfin, le noyau pyridinone pourrait être synthétisé après déprotection du nosylamide puis irradiation micro-onde au départ de l'énamide **870**.²⁶⁵ Après déprotection de la fonction amine et couplage peptidique avec l'acide **872** le squelette tricyclique du JARIN-1 **873** pourrait être obtenu. Enfin, un couplage de Buchwald²³⁴ avec l'amide **874** permettrait d'obtenir le JARIN-1 **862**.

²⁶² C. Meesters, T. Mönig, J. Oeljeklaus, D. Krahn, C.S. Westfall, B. Hause, J.M. Jez, M. Kaiser, E. Kombrink, *Nat. Chem. Biol.*, **2014**, *10*, 830-836

²⁶³ P. Knochel, N. Millot, A.L. Rodriguez, C.E. Tucker, *Organic Reactions : Preparation and Applications of functionalized Organozinc Compounds*, John Wiley & Sons, New-York (United States), **2001**, *58*, p. 417-731

²⁶⁴ F.D. Lewis, D.K. Howard, S.V. Barancyk, J.D. Oxman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3016-3023

²⁶⁵ J. Adams, A. Hardin, F. Vounatsos, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9895-9898

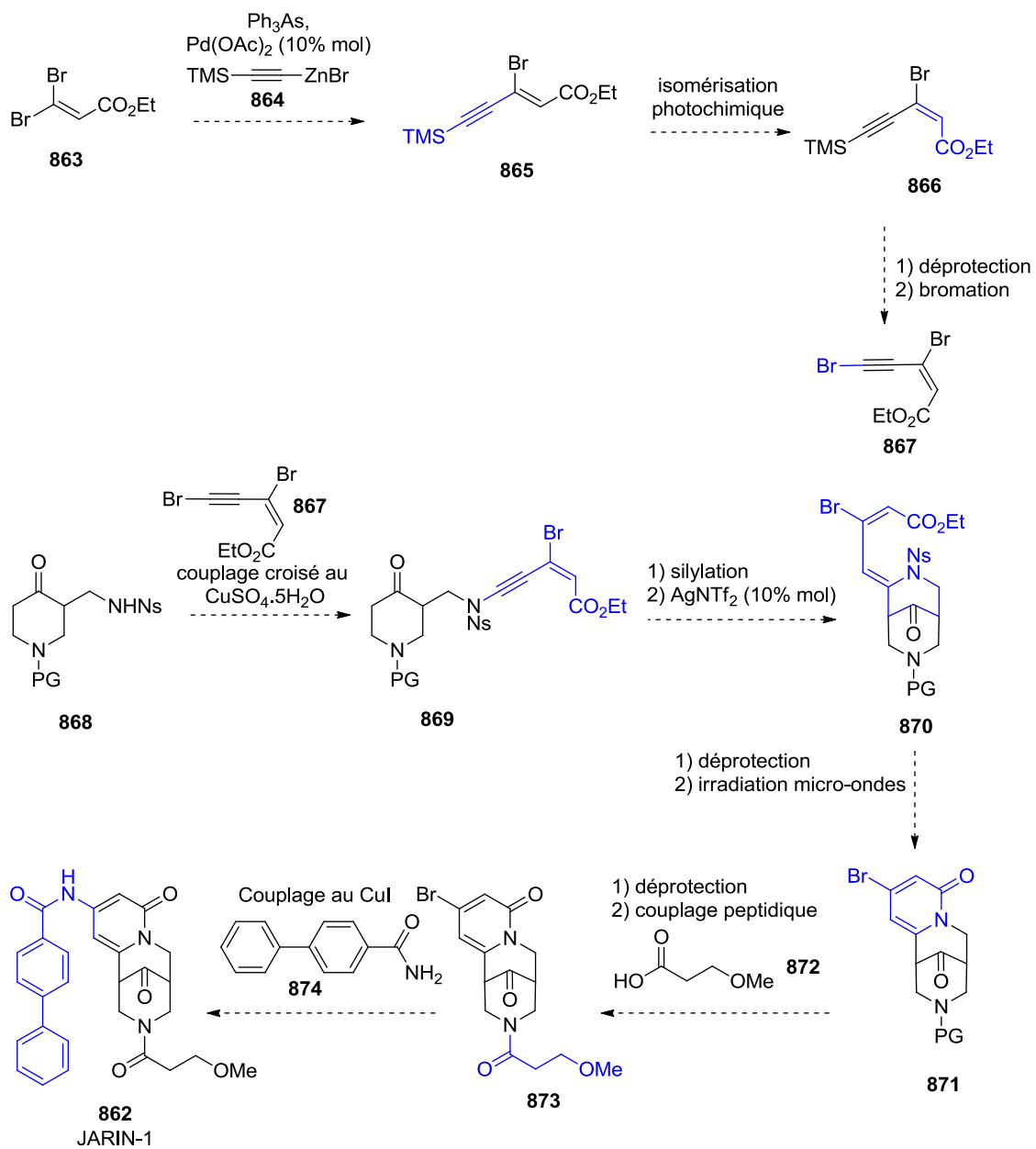


Schéma 312 : Proposition de synthèse vers l'accès au JARIN-1 **862**

Conclusion générale

CONCLUSION GÉNÉRALE :

Ce travail de thèse porte sur deux parties : la première concerne la réactivité de céto-3-alcynoates et la seconde partie de ce mémoire traite de la réactivité de céto-sulfonylamides.

Cyclisation de 3-alcynoates catalysée au carbonate de césium : synthèse d'allénoates bicycliques

Dans la première partie de nos travaux nous avons fonctionnalisé les alcynyl-cétones en céto-3-alcynoates. Nous avons remarqué que les céto-3-alcynoates réagissaient en présence d'une quantité catalytique de carbonate de césium pour conduire à des allénoates bicycliques avec une sélectivité totale vis-à-vis de la stéréochimie de l'allénoate. Cette sélectivité s'érode suivant la polarité du milieu jusqu'à obtenir un mélange d'allénoates **171a** "trans-trans" et **171b** "trans-cis" équimolaire. La sélectivité au niveau de l'allénoate est conservée avec la modification de la cycloalcanone et la taille du bras espaceur. Avec un bras espaceur à deux unités méthyléniques, la sélectivité est totale au niveau de la jonction de cycle et au niveau de la stéréochimie de l'allénoate. (**Schéma 313**).

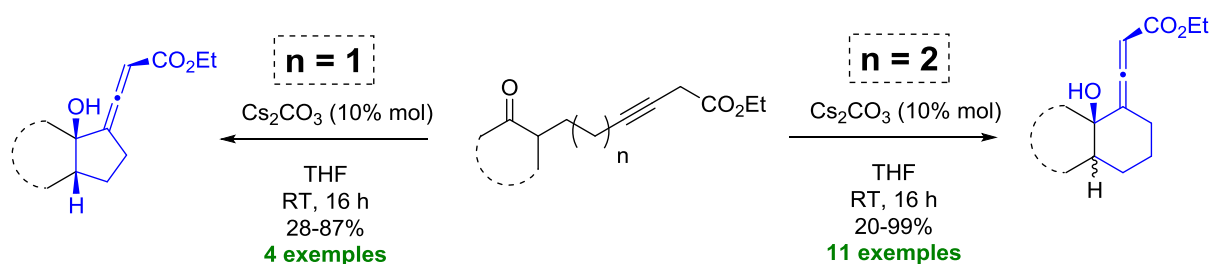


Schéma 313

Nous avons également mis au point une synthèse directe d'allénoates bicycliques au départ des alcynyl-cétones correspondant. En traitant une alcynyl-cétone avec du diazoacétate d'éthyle **26** en présence de quantité catalytique d'iodure de cuivre et de carbonate de césium, les allénoates bicycliques ont été obtenus. Malgré l'épimérisation consécutive à l'emploi de l'acétonitrile comme solvant, une sélectivité totale a été obtenue dans trois cas (allénoates bicycliques **168b**, **256b**, **257b**) (**Schéma 314**).

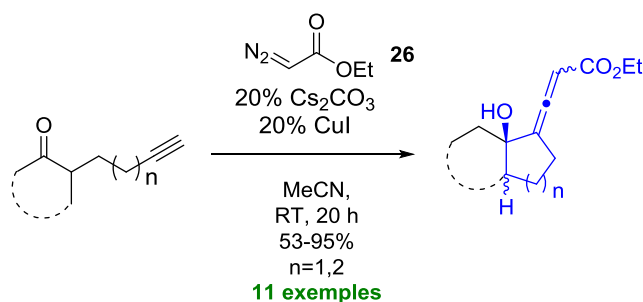


Schéma 314

Il est possible de réaliser cette transformation au départ de l'alcynyl-cétone dérivant de la bicyclo[3.2.0]heptanone. Les rendements sont très bons en utilisant la synthèse monotope au départ de l'alcynyl-cétone correspondant (65% et 93%) (Schéma 315).

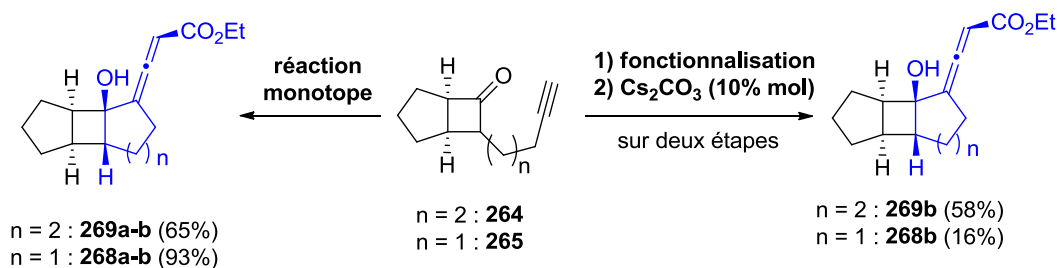


Schéma 315

Utilisation de céto-3-alcynoates pour la synthèse totale d'hormones végétales

Les 3-alkynoates ont été utilisés pour effectuer la synthèse totale du 12-COOH-JA et du (-)-12-COOH-JA-Ile énantiomériquement enrichis, dans le cadre d'une collaboration avec les Drs Thierry Heitz, F. Pinot, E. Widemann, R. Lugan et Y. Aubert (Institut de Biologie Moléculaire des Plantes, UPR 2357, Université de Strasbourg). La synthèse de ces standards biologiques a permis d'élucider le catabolisme du JA-Ile **291a** lors de blessures.

Notre synthèse a débuté au départ du (\pm)-MeJA (\pm)-**294** racémique. Une saponification de ce dernier puis un couplage peptidique avec l'isoleucinate de méthyle permet de réaliser une résolution et la séparation des diastéréoisomères **337b** et **337c** par chromatographie sur gel de silice (Schéma 316).

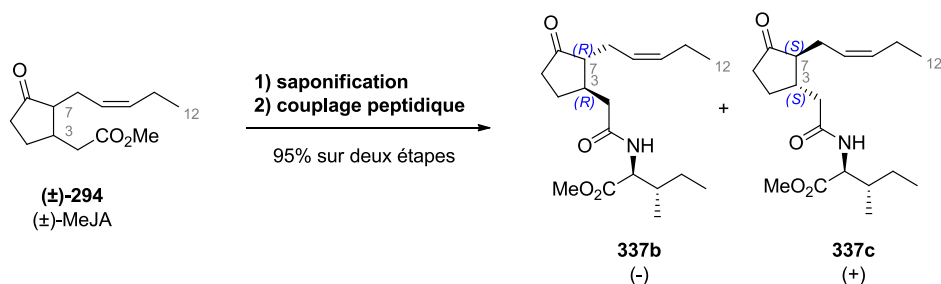


Schéma 316

Deux voies de synthèse permettent l'accès soit au (-)-12-COOH-JA soit au (-)-12-COOH-JA-Ile (Schéma 317):

- Une activation de l'amide sous la forme d'un carbamate entraîne d'une part l'homologation du carbonyle lors de la réaction de Bestmann-Ohira et d'autre part une méthanolyse de la partie isoleucinate. Cela a permis l'obtention de l'intermédiaire acétylénique pour la synthèse du (-)-12-COOH-JA
- La conservation de l'amide libre permet l'homologation du carbonyle en acétylénique en conservant la partie isoleucinate de méthyle sur le composé. Ceci permet l'accès à l'acétylénique pour la synthèse du (-)-12-COOH-JA-Ile.

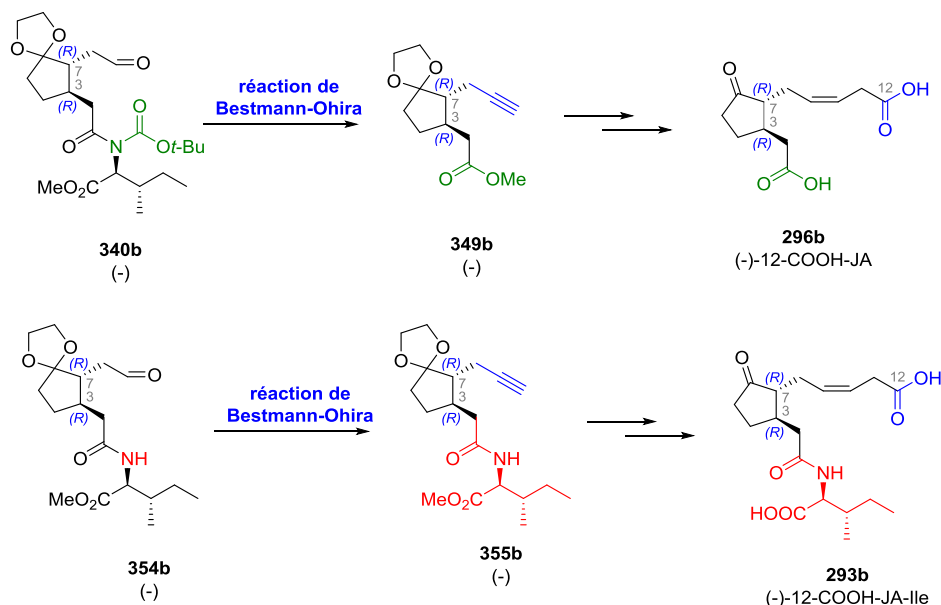


Schéma 317

Les acétyléniques **349b** et **355b** ont été fonctionnalisés en 3-alcynoates **350b** et **356b**. Une réduction au nickel P-2, formé *in situ*, a permis l'hydrogénation partielle de la triple liaison en alcène Z exclusivement. Les diesters protégés sont ensuite déprotégés en une seule étape pour

conduire respectivement au (-)-12-COOH-JA **296b** (16% sur neuf étapes) et au (-)-12-COOH-JA-Ile **293b** (32% sur huit étapes).

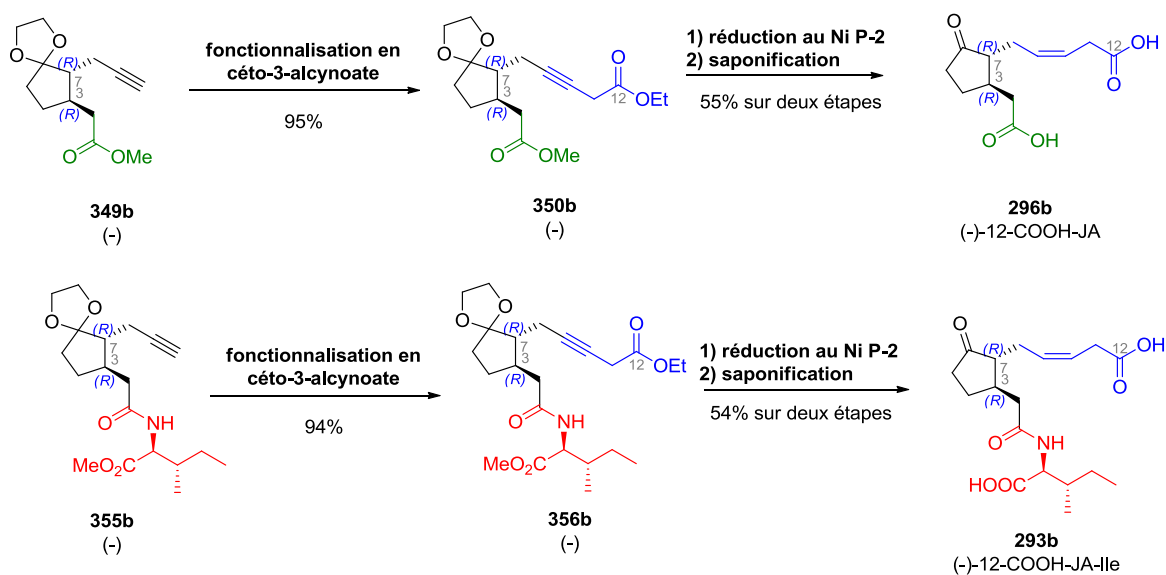


Schéma 318

L'étude du catabolisme oxydatif réalisé par nos partenaires biologistes, grâce aux composés synthétisés, a montré que le CYP94B3 inactive le JA-Ile **291a** en 12-OH-JA-Ile **295a** et que le CYP94C1 oxyde le 12-OH-JA-Ile **295a** en 12-COOH-JA-Ile **293a**. De plus, ils ont montré que des amidohydrolases permettent de cliver le JA-Ile **291a** et le 12-OH-JA-Ile **295a** en JA **290a** et 12-OH-JA **292a** respectivement. Ces résultats permettent une exploration et une meilleure compréhension de la régulation du signal hormonal du JA-Ile **291a**.

Étude de la réactivité de Céto-Ynamides vis-à-vis des sels d'argent

Enfin, nous avons étudié la réactivité d'une cétone cyclique portant une chaîne latérale comportant une fonction sulfonylamine vis-à-vis d'une catalyse aux sels d'argent. Dans un premier temps, nous avons converti l'alcynyl-cétone **184** en yne-oxazolidinone **601**. En présence de triflimide d'argent, cette dernière conduit à la décaline **606** (Schéma 319).

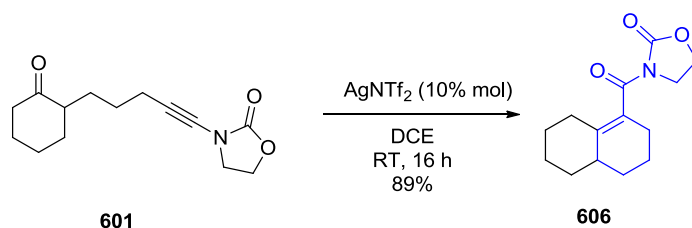


Schéma 319

Tous nos efforts afin d'obtenir l'enamide spiranique **602** au départ de l'yne-oxazolidinone **601** avec de bons rendements ont échoués. Cependant, il est possible d'obtenir ce dernier spiranique **602** par couplage croisé au cuivre entre l'iodure vinylique **614** et l'oxazolidinone avec un très bon rendement de 87% (Schéma 320).

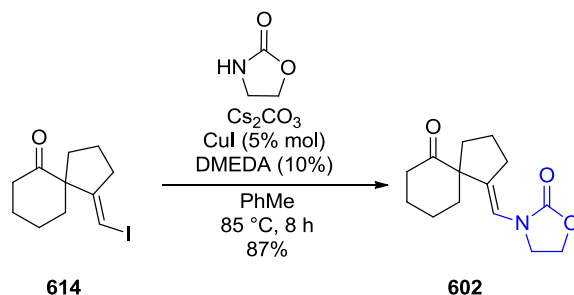


Schéma 320

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité de silyloxy-ène-sulfonylamides où l'ynamide est cette fois, intégré dans le bras espaceur. Après la synthèse des silyloxy-ène-ynamides correspondants, les éthers d'énol silylés cinétique sont obtenus exclusivement dans la plupart des cas.

La taille de la cycloalcanone a été variée et divers ènamides pontés avec *aza*-bicyclo[4.m.1]alcanone (m=1 à 5) ont été obtenus. La fonctionnalisation de la cétone cyclique ainsi que l'introduction d'un groupement ester éthylique en tête de pont sont également possible (Schéma 321).

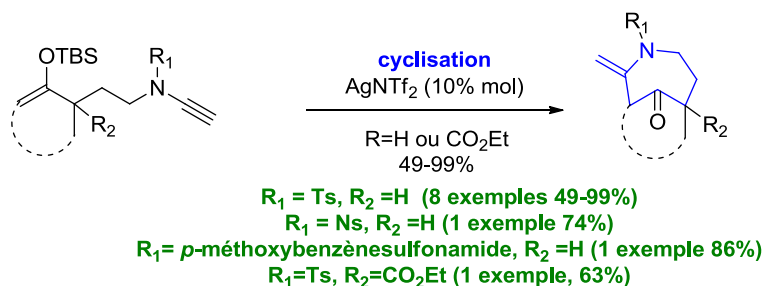


Schéma 321

L'influence du bras espaceur a été étudiée. Dans le cas de l'homologue inférieur **675**, (n=1), seul l'éther d'énol cinétique est retrouvé et ce dernier conduit bien à la formation de l'enamide ponté **676** (31%) uniquement par catalyse au triflimide d'argent. Dans les cas des homologues supérieurs (n=3 et 4), la sélectivité diminue du fait de l'éloignement entre le groupement silylé et le groupement tosylé se trouvant sur l'amine. Le composé à trois unités

méthyléniques **665** (n=3) peut cycliser par une réaction de *8-exo-dig* pour conduire à l'*aza*-bicyclo[3.5.1]undécanone **667**, alors que le dérivé à quatre unités méthyléniques **666** (n=4) ne forme pas l'*aza*-bicyclo[3.6.1]dodécanone **669**. Dans ces deux derniers cas uniquement, on observe l'apparition d'énamides spiraniques **668** (n=3) et **670** (n=4) à hauteur de respectivement 22% et 24% (Schéma 322).

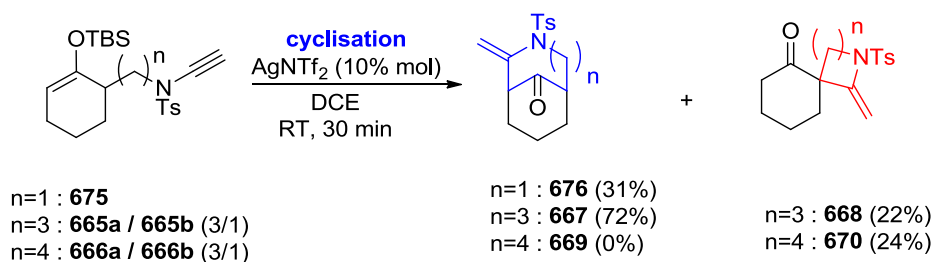


Schéma 322

Il est possible de réaliser cette transformation en substituant l'ynamide par une large gamme de substituants dont des imides, des dérivés chlorés, des fonctions alcools protégés, un cyclopropyle ou un styryle. Les substituants aromatiques sont également tolérés (Schéma 323). Dans tous les cas, la stéréochimie de l'énamide est exclusivement Z.

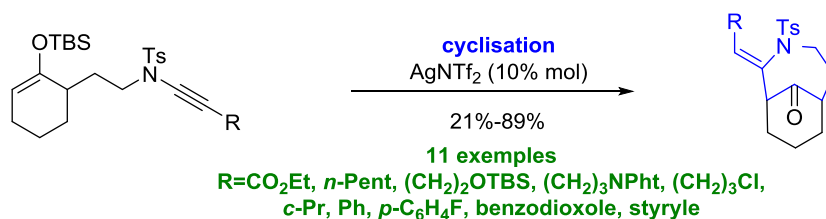


Schéma 323

Nous avons pu piéger l'intermédiaire vinyl-argent **851** par l'ajout d'une source électropositive d'iode, ce qui a conduit à la formation de l'iodo-énamide **795** exclusivement Z avec un rendement de 55% (Schéma 324).

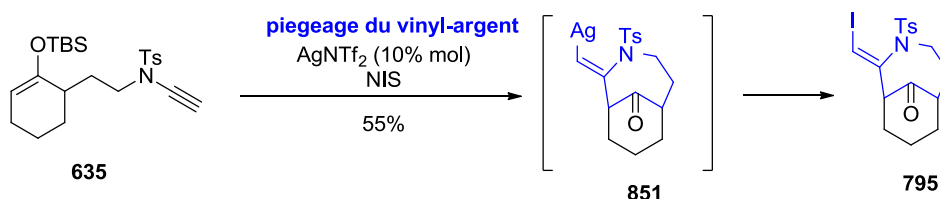


Schéma 324

COMMUNICATIONS ET PRÉSENTATIONS

Communication orale :

- "Synthèse d'oxydes de Jasmonates : vers l'élucidation du catabolisme végétal" Novembre 2013, *Journée des Doctorants en Chimie*, Université de Strasbourg
- "Synthèse d'oxydes de Jasmonates : vers l'élucidation du catabolisme végétal", Janvier 2014, *Journées de l'UMR*, Université de Strasbourg
- "Cyclisation catalysée au Cs_2CO_3 de céto-3-alcynoates : synthèse d'allénoates bicycliques", Octobre 2015, *Journées Scientifiques de l'UMR*, Université de Strasbourg

Présentation de poster :

- "Addition-1, 2 intramoléculaire d'allénoates sur des cétones cycliques catalysée au Cs_2CO_3 : vers des allénoates polycycliques", C. Heinrich, M. Miesch, L. Miesch, 5^{ème} *Symposium de Synthèse Totale*, Juin 2015, Université de Strasbourg
- "Synthèse totale de 12-COOH-JA couplé ou non à L-isoleucine: Élucidation du catabolisme des jasmonates", C. Heinrich, E. Widemann, M. Miesch, R. Lugan, T. Heitz, F. Pinot, L. Miesch, 5^{ème} *Symposium de Synthèse Totale*, Juin 2015, Université de Strasbourg
- "Synthèse totale de 12-COOH-JA couplé ou non à L-isoleucine: Élucidation du catabolisme des jasmonates", C. Heinrich, E. Widemann, M. Miesch, R. Lugan, T. Heitz, F. Pinot, L. Miesch, Octobre 2015, *Journées Scientifiques de l'UMR*, Université de Strasbourg

Publications :

- "Silver catalyzed Conia Ene Cycloisomerization of Silyloxyynamide", C.F. Heinrich, L. Miesch, manuscrit soumis.
- "CYP76C1 (Cytochrome P450)-Mediated Linalool Metabolism and the Formation of Volatile and Soluble Linalool Oxides in Arabidopsis Flowers: A Strategy for Defense against Floral Antagonists". B. Boachon., R.R. Junker, L. Miesch, J.E. Bassard, R. Höfer., R. Caillieaudeaux, D.E. Seidel, A. Lesot, C. Heinrich, J.F. Ginglinger, L.

Allouche, B. Vincent, D.S. Wahyuni, C. Paetz, F. Beran, M. Miesch, B. Schneider, K. Leiss, D. Werck-Reichhart, *The Plant Cell*, **2015**, 27, 2972-2990

- "Sequential oxidation of jasmonoyl-phenylalanine and jasmonoyl-isoleucine by multiple cytochrome P450 of the CYP94 family through newly identified aldehyde intermediates." E. Widemann, B. Grausem, H. Renault, E. Pineau, C. Heinrich, R. Lugin, P. Ullmann, L. Miesch, Y. Aubert, M. Miesch, T. Heitz, F. Pinot, *Phytochemistry*, **2015**, 117, 388-399.
- "Identification of the 12-oxojasmonoyl-isoleucine, a new intermediate of jasmonate metabolism in Arabidopsis, by combining chemical derivatization and LC-MS/MS analysis." E. Widemann, T. Heitz, L. Miesch, M. Miesch, C. Heinrich, F. Pinot, R. Lugin, *Metabolomics*, **2015**, 11, 991-997
- "A Route for the Total Synthesis of Enantiomerically Enriched Jasmonates 12-COOH-JA and 12-COOH-JA-Ile". C. F. Heinrich, E. Widemann, J. Sanz, R. Lugin, T. Heitz, F. Pinot, M. Miesch, L. Miesch, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 5, 1130-1136.
- "*In situ* intramolecular catalytic 1,2-addition of allenates to cyclic ketones towards polycyclic allénates." C. F. Heinrich, M. Miesch, L. Miesch, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 2153-2156.
- "The amido-hydrolases IAR3 and ILL6 contribute to jasmonoyl-isoleucine hormone turnover and generate 12-hydroxy-jasmonic acid upon wounding in Arabidopsis leaves". E. Widemann, L. Miesch, R. Lugin, E. Holder, C. Heinrich, Y. Aubert, M. Miesch, F. Pinot, T. Heitz, *J. Biol. Chem.*, **2013**, 288, 31701-31714.

Partie expérimentale

INDICATIONS GÉNÉRALES

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

Les réactifs commerciaux et les solvants sont distillés, lorsque cela est réalisable, tel que :

- L'éther diéthylique, le tétrahydrofurane et le dichlorométhane sont séchés en utilisant une station de séchage de solvant "Dry Solvent Station GTS100".
- Le 1,2-dichloroéthane est distillé sur CaH_2 .
- Le 1,4-dioxane est distillé sur couple sodium-benzophénone et conservé à l'abri de la lumière sur tamis moléculaire activé (4 Å).
- Le *N,N*-diméthylformamide est pré-séché avec Na_2SO_4 pendant une nuit puis distillé sous vide (63°C, 40 mbar) et conservé à l'abri de la lumière sur tamis moléculaire activé (4 Å).
- Le toluène est distillé à pression atmosphérique et conservé sur tamis moléculaire activé (4 Å).
- L'acétonitrile, l'acétone, l'éthanol et le méthanol sont utilisés tels quels (solvants obtenus auprès de *Sigma Aldrich*, pureté $\geq 99.9\%$).
- La triéthylamine, la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) et la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA) sont distillées et conservées sur des pastilles de KOH.

Le *n*-butyllithium (solution commerciale à 1,6 M dans l'hexane) est dosé avant chaque utilisation à l'aide de l'acide diphenylacétique dans le tétrahydrofurane anhydre. Le fluorure de tétra-*n*-butylaluminium (TBAF) est une solution commerciale 1.0 M dans le tétrahydrofurane.

Les chromatographies sur couche mince sont effectuées sur des plaques en verre de type MERCK 60F254. Celles-ci sont lues sous lumière UV et révélées soit par un mélange acide phosphomolybdique-sulfate de cérium, soit par la vanilline sulfurique, soit par une solution d'anisaldéhyde, soit par une solution de KMnO_4 ; suivi d'un chauffage au décapeur thermique. La désactivation de la silice par la triéthylamine s'effectue de la manière suivante : la silice est d'abord conditionnée par un mélange de 1% de triéthylamine dans l'éther de pétrole et la colonne est conditionnée comme habituellement. Cinq gouttes de triéthylamine sont ajoutées pour 100 mL d'éluant.

Les séparations par chromatographie sur colonne de silice ont été effectuées soit avec la silice fine (gel de silice MERCK Si60, 40-63 μm) au moyen de colonnes de tailles variables, sous moyenne pression à l'aide d'un groupement de pompage PROMINENT, soit avec de la grosse silice (gel de silice Si60, 63-200 μm) pour les colonnes de 3 g.

Les ozonolyses sont réalisées à l'aide d'un ozonolyseur FISHER 502.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre BRUKER ALPHA.

Les points de fusion ont été mesurés au microscope à platine chauffante SMP 3 Stuart Scientific.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à 20°C dans les conditions de concentration et de solvant indiquées à l'aide d'un polarimètre PERKIN ELMER 341, dans une cuve en verre d'une capacité de 1 mL, en utilisant une lampe à onde continue à la raie D du sodium (589 nm). Les concentrations des échantillons sont exprimées en $\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$.

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

La détermination des structures par diffraction des rayons X a été effectuée au "Service Commun des Rayons X" à l'Institut de Chimie de Strasbourg sur un diffractomètre Kappa CCD.

Les analyses de masse haute résolution (HRMS) ou basse résolution ont été réalisées par le "Service Commun de Spectrométrie de Masse" de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Ces expériences ont été réalisées sur le mode positif d'un spectromètre Bruker Daltonics microTOF équipé d'une interface d'électronébulisation orthogonale.

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

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) ont été mesurés soit à 300 MHz sur un appareil BRUKER AC-300, soit à 500 MHz sur un appareil BRUKER ARX-500, dans le chloroforme, le méthanol ou le benzène deutérés. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au signal résiduel du solvant non deutéré donné comme référence interne.

L'abréviation s, d, t, q, qi, et m désignent respectivement la multiplicité : singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, et multiplet. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

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

Les réactions aux micro-ondes s'effectuent avec un appareil START SYSTEM de MILESTONE.

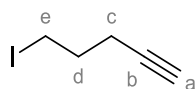
CHAPITRE I : CYCLISATION DE CÉTO-3-ALCYNOATES CATALYSÉE AU CARBONATE DE CÉSIUM : SYNTHÈSE D'ALLÉNOATES BICYCLIQUES

• Réaction de Finkelstein

Procédure générale :

L'acétylénique (1 equiv.) est solubilisé dans l'acétone anhydre (C=0.5 M). Le NaI (1.8 equiv.) est ajouté par portions et le milieu est refluxé seize heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite (25°C, 200 mbar) jusqu'à environ 10 mL de solvant et dilué à l'éther diéthylique (50 mL), hydrolysé avec une solution saturée de Na₂S₂O₃ (35 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaCl saturée (35 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide (25°C, 200 mbar). Le brut réactionnel est purifié par distillation sous pression réduite pour conduire aux composés d'intérêts sous la forme de liquides incolores.

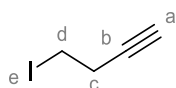
Composé 181 : 5-iodo-pent-1-yne



C₅H₇I
MM : 194.01 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Φ_{eb} = 63°C, 30 mbar
88% (214 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.31 (t, 2H, J = 6.75 Hz, H_e), 2.34 (td, 2H, J = 6.8, 2.55 Hz, H_c), 1.96-2.05 (m, 3H, H_a, H_d) ppm

Composé 245 : 4-iodo-but-1-yne

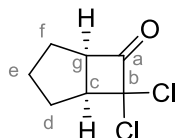


C₄H₅I
MM : 179.99 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Φ_{eb} = 70°C, 98 mbar
67% (25.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 3.24 (t, 2H, J=7.2 Hz, H_d), 2.79 (td, 2H, J=7.3, 2.5 Hz, H_c), 2.16 (t, 1H, J=2.6 Hz, H_a) ppm

• Synthèse de la bicyclo[3.2.0]heptanone 262

Composé 261 : 7,7-dichlorobicyclo[3.2.0]heptan-6-one



$C_7H_8Cl_2O$
 MM : 179.04 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 53^\circ C, 2.0 \times 10^{-1}$ torr
 73% (114 mmol)

Dans un tétracol pourvu d'un thermomètre, d'un reflux, d'une agitation mécanique et d'une ampoule à addition est placé le cyclopentène (200 mL, 2.34 mol, 15 equiv.) puis le chlorure de dichloroacétyle (15 mL, 156 mmol, 1 equiv.) est ajouté à la seringue. Le mélange est refluxé pendant 15 minutes puis la triéthylamine (25 mL, 179 mmol, 1.15 equiv.) est ajouté au goutte à goutte par petites portions d'environ 0.5 mL sur un délai de 45 min. La réaction est exothermique. Le mélange est encore refluxé pendant 15 min puis laissé refroidir à température ambiante. Les sels blancs formés sont solubilisés à l'eau distillée (300 mL) et le milieu est dilué au dichlorométhane (100 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3 × 80 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution d'HCl 5% (250 mL) puis avec une solution saturée de NaHCO₃ (250 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est distillé sous vide (53°C, 2.0×10⁻¹ torr) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'une huile incolore (20.4g, 114 mmol, 73%).

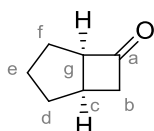
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : 4.04 (t, 1H, J=8.1 Hz, H_g), 3.38 (t, 1H, J=8.1 Hz, H_c), 2.25-2.30 (m, 1H, H_f), 2.19 (dd, 1H, J=12.9, 6.2 Hz, H_f), 1.77-1.87 (m, 2H, H_e), 1.59-1.68 (m, 1H, H_d), 1.46-1.56 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : 199.9 (C_a), 88.8 (C_b), 62.5 (C_c), 52.8 (C_g), 30.8 (C_d ou C_f), 30.4 (C_d ou C_f), 26.1 (C_e) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2962$ (CH₃, CH₂), 2872 (CH₃, CH₂), 1799 (CO), 804 (C-Cl) cm⁻¹

R_f : 0.81 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 262 : bicyclo[3.2.0]heptan-6-one



$C_7H_{10}O$
 MM : 110.15 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Produit volatil
 98% (111 mmol)

De la poudre de zinc, activé en milieu acide (37.3 g, 570 mmol, 5 equiv.) est mise en suspension dans l'acide acétique anhydre (350 mL) dans un tétracol pourvu d'une ampoule à addition, d'un reflux, d'une agitation mécanique et d'un thermomètre. La dichlorocétone **259** (20.4g, 114 mmol, 1 equiv.) est solubilisée dans 40 mL d'acide acétique et ajoutée au goutte à goutte et l'ampoule est lavée avec 10 mL

de solvant. La réaction est exothermique. Le milieu réactionnel est laissé 22 heures à 45°C. Après ce délai, le milieu est filtré sur célite et lavé abondamment au dichlorométhane. Le filtrat est hydrolysé trois fois à l'eau distillée (3×100 mL). Les phases aqueuses combinées sont extraites deux fois au dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées deux fois avec une solution saturée de NaHCO₃ (2×50 mL), à l'eau distillée (50 mL) puis avec une solution saturée de NaCl (50 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide pour conduire à un liquide jaune pâle (16.9 g, 134%) sentant encore l'acide acétique. Ce liquide est dilué dans le dichlorométhane (100 mL) et lavé deux fois avec une solution saturée de NaHCO₃ (2×25 mL). Les phases aqueuses combinées sont lavées deux fois au dichlorométhane (2×50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un liquide jaune pâle (12.3g, 111 mmol, 98%) utilisé sans purifications supplémentaires.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : 3.49-3.54 (m, 1H, H_g), 3.16 (ddd, 1H, *J*=18.7, 4.2, 9.0 Hz, H_b), 2.83-2.88 (m, 1H, H_c), 2.46 (dt, 1H, *J*=18.1, 4.0 Hz, H_b), 2.01 (dd, 1H, *J*=11.1, 5.6 Hz, H_i), 1.78-1.84 (m, 2H, H_d ou H_e), 1.67-1.75 (m, 1H, H_f), 1.50-1.64 (m, 2H, H_d ou H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : 215.4 (C_a), 65.1 (C_g), 51.8 (C_b), 33.1 (C_d ou C_f), 30.2 (C_d ou C_f), 29.2 (C_c), 25.0 (C_e) ppm

IR (ATR) : ν = 2946 (CH₃, CH₂), 2861 (CH₃, CH₂), 1770 (CO) cm⁻¹

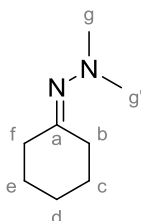
R_f : 0.63 (PE/AcOEt 80/20)

• Obtention des *N,N*-diméthylhydrazones

Procédure générale :

La cycloalcanone (1 equiv.) est solubilisée dans le benzène (C=0.45 M). La *N,N*-diméthylhydrazine (1.5 equiv.) puis l'acide trifluoroacétique (6 gouttes) sont ensuite ajoutés. Le milieu est porté à reflux une nuit puis la quasi-totalité du benzène est retiré du milieu via le dispositif de Dean-Stark. Le milieu est dilué à l'éther diéthylique (30 mL) et hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO₃ (25 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est distillé sous pression réduite pour conduire aux produits d'intérêts correspondants.

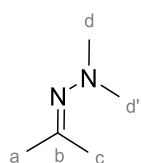
Composé 183 : 2-cyclohexylidène-1,1-diméthylhydrazine



$C_8H_{16}N_2$
MM : 140.23 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 65^\circ C ; 15 \text{ mbar}$
86% (140 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.50$ (t, 2H, $J = 6.13$ Hz, H_b), 2.43 (s, 6H, H_g, H_{g'}), 2.24 (t, 2H, $J = 6.18$ Hz, H_f), 1-61-1.73 (m, 6H, H_c, H_d, H_e) ppm

Composé 212 : 1,1-diméthyl-2-(propan-2-ylidène)hydrazine

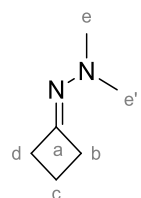


$C_5H_{12}N_2$
MM : 100.17 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 93^\circ C, PA$
50% (43.0 mmol)

Note : Ce composé a été obtenu en ajoutant la diméthylhydrazine à l'acétone avant de chauffer à reflux pendant six heures, toutes choses égales par ailleurs.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.43$ (s, 3H, H_a, H_c), 1.96 (s, 3H, H_d ou H_{d'}), 1.93 (s, 3H, H_d ou H_{d'}) ppm

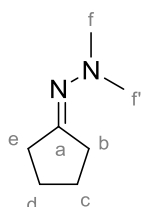
Composé 213 : 2-cyclobutylidène-1,1-diméthylhydrazine



$C_6H_{12}N_2$
MM : 112.17 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 45^\circ C ; 15 \text{ mbar}$
54% (7.88 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.86$ -2.98 (m, 4H, H_b, H_d), 2.55 (s, 6H, H_e, H_{e'}), 1.95 (qi, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_c) ppm

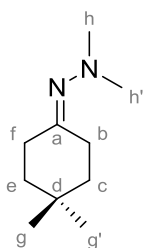
Composé 214 : 2-cyclopentylidène-1,1-diméthylhydrazine



$C_7H_{14}N_2$
MM : 126.20 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 55^\circ C ; 15 \text{ mbar}$
91% (54.4 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.49$ (s, 6H, H_f, H_{f'}), 2.34-2.43 (m, 4H, H_b, H_e), 1.70-1.81 (m, 4H, H_c, H_d) ppm

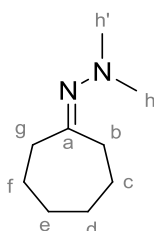
Composé 215: 2-(4,4-diméthylcyclohexylidène)-1,1-diméthylhydrazine



$C_{10}H_{20}N_2$
MM : 168.28 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 52^\circ C ; 1.6 \times 10^{-1}$ torr
94% (11.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 2.52$ (t, 2H, $J=6.8$ Hz, H_b), 2.44 (s, 6H, H_h, H_{h'}), 2.27 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, H_f), 1.50 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, H_c), 1.44 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, H_e), 1.00 (s, 6H, H_g, H_{g'}) ppm

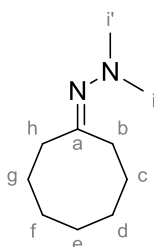
Composé 216: 2-cycloheptylidène-1,1-diméthylhydrazine



$C_9H_{18}N_2$
MM : 154.25 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 78^\circ C ; 9$ mbar
90% (80.2 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.61$ (t, 2H, $J=6.1$ Hz, H_b), 2.37-2.41 (m, 8H, H_g, H_h, H_{h'}), 1.55-1.66 (m, 8H, H_c, H_d, H_e, H_f) ppm

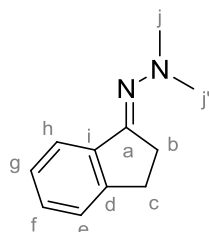
Composé 217: 2-cyclooctylidène-1,1-diméthylhydrazine



$C_{10}H_{20}N_2$
MM : 168.28 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 96^\circ C ; 15$ mbar
84% (69.9 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.49$ (t, 2H, $J=6.3$ Hz, H_h), 2.40 (s, 6H, H_i, H_{i'}), 2.32 (t, 2H, $J=6.3$ Hz, H_b), 1.71-1.83 (m, 4H, H_c, H_g), 1.38-1.55 (m, 6H, H_d, H_e, H_f) ppm

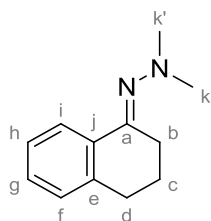
Composé 218 : 2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidène)-1,1-diméthylhydrazine



$C_{11}H_{14}N_2$
MM : 174.24 g.mol⁻¹
Liquide jaune
 $\Phi_{eb} = 68^\circ C ; 6.0 \times 10^{-2}$ torr
95% (86.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 7.71$ (d, 1H, $J=7.3$ Hz, H_h), 7.16-7.31 (m, 3H, H_e, H_f, H_g), 2.96-3.02 (m, 2H, H_c), 2.82-2.86 (m, 2H, H_b), 2.59 (s, 6H, H_j, H_{j'}) ppm

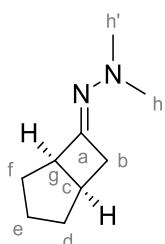
Composé 219: 2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidène)-1,1-diméthylhydrazine



$C_{12}H_{16}N_2$
MM : 188.27 g.mol⁻¹
Liquide jaune
 $\Phi_{eb} = 79^\circ C ; 2.1 \times 10^{-1}$ torr
93% (32.1 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 8.15$ (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.1 Hz, H_i), 7.18-7.29 (m, 2H, H_f, H_h), 7.12 (dd, 1H, $J=7.4$, 1.1 Hz, H_g), 2.78-2.85 (m, 4H, H_c, H_d), 2.60 (s, 6H, H_k, H_{k'}), 1.92 (m, 2H, H_b) ppm

Composé 263: 2-(bicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidène)-1,1-diméthylhydrazine



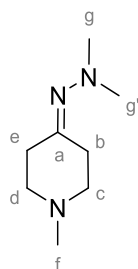
$C_9H_{16}N_2$
MM : 152.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 86^\circ C, 15$ mbar
84% (25.7 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 3.42-3.47$ (m, 1H, H_g), 3.05 (ddd, 1H, $J=17.3, 9.0, 1.8$ Hz, H_b), 2.67-2.80 (m, 1H, H_b), 2.56 (s, 6H, H_h, H_{h'}), 2.38 (dt, 1H, $J=17.7, 3.8$ Hz, H_c), 1.47-1.95 (m, 6H, H_d, H_e, H_f) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : 162.5 (C_a), 52.5 (C_g), 46.9 (C_h, C_{h'}), 39.4 (C_f), 33.0 (C_c), 32.1 (C_d), 32.0 (C_e), 24.6 (C_b) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2950$ (CH₂, CH₃), 2854 (CH₂, CH₃), 2817 (NCH₃), 2774 (NCH₃), 1664 (C=N) cm⁻¹

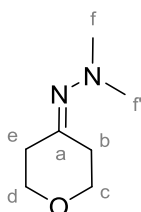
Composé 690 : 4-(2,2-diméthylhydrazono)-1-méthylpiperidine



$C_8H_{17}N_3$
MM : 155.25 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 81^\circ C, 15$ mbar
81% (35.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 2.65$ (t, 2H, $J=6.0$ Hz, H_c), 2.53 (t, 2H, $J=6.0$ Hz, H_d), 2.46 (t, 2H, $J=5.9$ Hz, H_b), 2.42 (s, 6H, H_g, H_{g'}), 2.37 (t, 2H, $J=6.0$ Hz, H_e), 2.30 (s, 3H, H_f) ppm

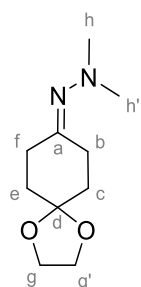
Composé 681 : 1,1-diméthyl-2-(tétrahydro-4H-pyran-4-ylidène)hydrazine



$C_7H_{14}N_2O$
MM : 142.20 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 52\text{ }^\circ\text{C}$, 15 mbar
68% (33.7 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 3.83$ (t, 2H, $J=5.7$ Hz, H_c ou H_d), 3.74 (t, 2H, $J=5.7$ Hz, H_c ou H_d), 2.68 (t, 2H, $J=5.7$ Hz, H_b ou H_e), 2.44 (s, 6H, H_f, H_f), 2.39 (t, 2H, $J=5.7$ Hz, H_b ou H_e) ppm

Composé 682 : 1,1-diméthyl-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ylidène)hydrazine



$C_{10}H_{18}N_2O_2$
MM : 198.27 g.mol⁻¹
Liquide incolore
 $\Phi_{eb} = 123\text{ }^\circ\text{C}$, 10 mbar
87% (13.9 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 3.95$ -3.97 (m, 4H, H_g, H_{g'}), 2.66 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H_b, H_f), 2.40-2.43 (m, 8H, H_b, H_f, H_h, H_{h'}), 1.82 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H_c, H_e), 1.77 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H_c, H_e) ppm

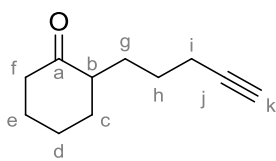
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 168.0$ (C_a), 108.3 (C_d), 64.8 (C_g, C_{g'}), 47.8 (C_h, C_{h'}), 35.0 (C_c ou C_e), 34.2 (C_c ou C_e), 32.8 (C_b ou C_f), 25.1 (C_b ou C_f) ppm

• Synthèse des alcynyl-cétones par alkylation

Procédure générale :

La N,N-diméthylhydrazone (1 equiv.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.30 M). Le milieu est refroidi à -5 °C et la solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.1 equiv.) est ajouté au goutte à goutte. Après une heure, le bras acétylénique (1.1 equiv.) est ajouté au goutte à goutte à -5°C, laissé réagir une heure à -5°C et laissé à température ambiante pendant six heures. Le milieu est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (15 mL) et laissé réagir seize heures. Au matin, la phase aqueuse est extraite cinq fois à l'acétate d'éthyle (5×30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL), une solution saturée de Na₂S₂O₃ (20 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL), une solution aqueuse saturée de NaCl (20 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts correspondants.

Composé 184 : 2-(pent-4-yn-1-yl)cyclohexanone



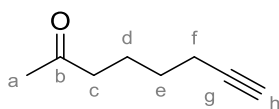
$C_{11}H_{16}O$
MM : 164.24 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
91% (29.5 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 2.00-2.41 (m, 7H, H_b, H_c, H_e, H_f), 1.93 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_k), 1.80-1.90 (m, 2H, H_i), 1.26-1.71 (m, 6H, H_d, H_g, H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 213.4 (C_a), 84.7 (C_j), 68.7 (C_k), 50.6 (C_b), 42.4 (C_f), 34.3 (C_e), 29.0 (C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 28.4 (C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 26.6 (C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 25.3 (C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 18.9 (C_i) ppm

R_f : 0.82 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 220 : oct-7-yn-2-one



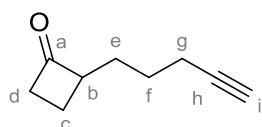
$C_8H_{12}O$
MM : 124.18 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
49% (4.94 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 2.42 (t, 2H, $J=7.4$ Hz, H_c), 2.16 (td, 2H, $J=6.9, 2.7$ Hz, H_f), 2.10 (s, 3H, H_a), 1.91 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_h), 1.65 (qi, 2H, $J=7.5$ Hz, H_d), 1.48 (qi, 2H, $J=7.5$ Hz, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 208.9 (C_b), 84.2 (C_g), 68.8 (C_h), 43.3 (C_e), 30.1 (C_a), 28.0 (C_e), 23.0 (C_d), 18.5 (C_f) ppm

R_f : 0.32 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 221 : 2-(pent-4-yn-1-yl)cyclobutanone



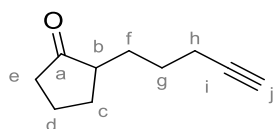
$C_9H_{12}O$
MM : 136.19 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
53% (3.77 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 3.26-3.33 (m, 1H, H_b), 2.99-2.07 (m, 1H, H_d), 2.88-2.96 (m, 1H, H_d), 2.15-2.30 (m, 3H, H_c et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g), 1.95 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_i), 1.76-1.83 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_f ou H_g), 1.54-1.70 (m, 4H, H_c et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.1 (C_a), 84.2 (C_h), 69.0 (C_i), 60.3 (C_b), 44.9 (C_d), 28.9 (C_e ou C_f), 26.3 (C_e ou C_f), 18.6 (C_g), 17.2 (C_c) ppm

R_f : 0.68 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 222 : 2-(pent-4-yn-1-yl)cyclopentanone



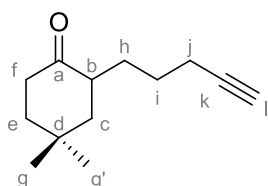
$C_{10}H_{14}O$
MM : 150.22 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
83% (13.2 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.96-2.31 (m, 7H, H_b, H_e, H_f, H_h), 1.93 (t, 1H, $J=2.5$ Hz, H_j), 1.71-1.88 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g), 1.47-1.60 (m, 3H, H_c et/ou H_d et/ou H_g), 1.31-1.39 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 221.4 (C_a), 84.4 (C_i), 68.9 (C_k), 49.0 (C_b), 38.4 (C_f), 29.9 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 29.2 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 26.8 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 21.0 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 21.0 (C_h) ppm

R_f : 0.66 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 223 : 4,4-diméthyl-2-(pent-4-yn-1-yl)cyclohexanone



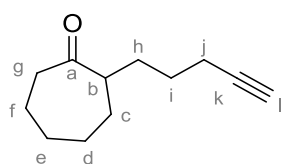
C₁₃H₂₀O
MM : 192.30 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
88% (5.97 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 2.38-2.49 (m, 2H, H_f), 2.24 (ddd, 1H, $J=13.8, 4.2$ Hz, 2.6 Hz, H_b), 2.18 (qd, 2H, $J=6.6, 2.7$ Hz, H_h), 1.93 (t, 1H, $J=2.4$ Hz, H_j), 1.81-1.89 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.69-1.79 (m, 2H, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.63 (dd, 1H, $J=13.8$ Hz, 4.5 Hz, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.48-1.56 (m, 2H, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.33 (t, 1H, $J=13.5$ Hz, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.21-1.26 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_i ou H_j), 1.20 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 1.00 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.8 (C_a), 84.8 (C_k), 68.7 (C_i), 47.1 (C_c), 46.0 (C_b), 40.5 (C_e), 38.8 (C_f), 31.8 (C_g ou C_{g'}), 31.2 (C_d), 28.7 (C_h), 26.5 (C_i), 24.9 (C_g ou C_{g'}), 19.0 (C_j) ppm

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 224 : 2-(pent-4-yn-1-yl)cycloheptanone



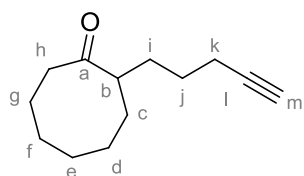
C₁₂H₁₈O
MM : 178.27 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
84% (27.3 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 2.38-2.55 (m, 3H, H_b, H_g), 2.14-2.21 (m, 2H, H_j), 1.93 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_j), 1.83-1.87 (m, 4H, H_c, H_h), 1.70-1.76 (m, 1H, H_i), 1.58-1.60 (m, 1H, H_i), 1.25-1.54 (m, 6H, H_d, H_e, H_f) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 216.4 (C_a), 84.6 (C_k), 68.8 (C_i), 52.1 (C_b), 43.1 (C_g), 31.7 (C_e, C_d), 29.9 (C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 28.9 (C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 26.5 (C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 24.9 (C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 18.8 (C_j) ppm

R_f : 0.74 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 225 : 2-(pent-4-yn-1-yl)cyclooctanone



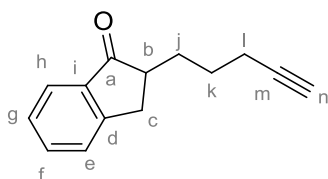
$C_{13}H_{20}O$
MM : 192.30 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
29% (8.72 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 2.51-2.60 (m, 1H, H_b), 2.24-2.45 (m, 2H, H_h), 2.11-2.16 (m, 2H, H_k), 1.90-2.01 (m, 2H, H_j, H_m), 1.54-1.83 (m, 6H, H_c, H_g, H_i, H_j), 1.37-1.47 (m, 6H, H_d, H_e, H_f, H_i), 1.18-1.27 (m, 1H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 219.8 (C_a), 84.0 (C_l), 68.4 (C_m), 50.1 (C_b), 41.9 (C_h), 32.7 (C_c ou C_i), 31.5 (C_c ou C_i), 27.3 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g ou C_j), 26.3 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g ou C_j), 25.7 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g ou C_j), 25.5 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g ou C_j), 24.7 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g ou C_j), 18.4 (C_k) ppm

R_f : 0.77 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 226 : 2-(pent-4-yn-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one



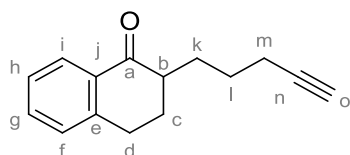
$C_{14}H_{14}O$
MM : 198.26 g.mol⁻¹
Liquide jaune
69% (1.67 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.75 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, H_h), 7.58 (td, 1H, $J=7.5$, 1.0 Hz, H_g), 7.45 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, H_e), 7.36 (t, 1H, $J=7.4$ Hz, H_f), 3.34 (dd, 1H, $J=17.3$, 8.0 Hz, H_c), 2.82 (dd, 1H, $J=17.2$, 4.1 Hz, H_c), 2.67 (dddd, 1H, $J=8.8$, 8.9, 4.3, 4.3 Hz, H_b), 2.20-2.29 (m, 2H, H_i), 2.01-2.08 (m, 1H, H_j), 1.95 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_n), 1.57-1.71 (m, 3H, H_j, H_k) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 208.9 (C_a), 153.9 (C_d), 137.0 (C_i), 135.1 (C_f), 127.7 (C_e ou C_h), 126.9 (C_e ou C_h), 124.2 (C_g), 84.3 (C_m), 69.0 (C_n), 47.2 (C_b), 33.2 (C_c), 30.9 (C_j ou C_k), 26.7 (C_j ou C_k), 18.8 (C_l) ppm

R_f : 0.64 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 227 : 2-(pent-4-yn-1-yl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one



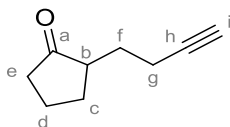
$C_{15}H_{16}O$
MM : 212.29 g.mol⁻¹
Liquide jaune
91% (9.75 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.02 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.4 Hz, H_i), 7.45 (td, 1H, $J=7.4$, 1.5 Hz, H_g), 7.21-7.32 (m, 2H, H_f, H_h), 3.00 (t, 2H, $J=6.1$ Hz, H_d), 1.45-2.55 (m, 1H, H_b), 2.20-2.29 (m, 3H, H_c et/ou H_k et/ou H_m), 1.84-2.08 (m, 2H, H_l), 1.95 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_o), 1.62-1.68 (m, 3H, H_c et/ou H_k et/ou H_m) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 200.2$ (C_a), 144.1 (C_e), 133.4 (C_g), 132.7 (C_j), 128.9 (C_f ou C_i), 127.7 (C_f ou C_i), 126.8 (C_h), 84.5 (C_n), 68.7 (C_o), 44.3 (C_b), 29.0 (C_d), 28.7 (C_c et C_k), 26.3 (C_l), 18.9 (C_m) ppm

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 248 : 2-(but-3-yn-1-yl)cyclopentanone



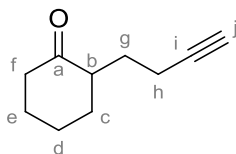
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$
MM : 136.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide jaune pâle
64% (4.59 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 2.19$ -2.38 (m, 5H, H_b , H_e , H_f), 2.11 (ddd, 1H, $J=18.7$, 10.6, 8.4 Hz, H_g), 1.96-2.05 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g), 1.94 (t, 1H, $J=2.5$ Hz, H_i), 1.74-1.84 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_g), 1.42-1.54 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 221.1$ (C_a), 83.9 (C_h), 69.3 (C_i), 48.4 (C_b), 38.4 (C_f), 29.8 (C_c ou C_f), 28.7 (C_c ou C_f), 21.0 (C_d), 17.0 (C_g) ppm

R_f : 0.66 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 249 : 2-(but-3-yn-1-yl)cyclohexanone



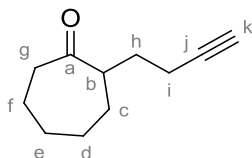
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$
MM : 150.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide jaune pâle
51% (3.46 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 2.50$ (m, 1H, $J=6.1$ Hz, H_b), 2.30-2.41 (m, 2H, H_f), 2.26 (tt, 2H, $J=6.8$ Hz, 3.4 Hz, H_g), 2.00-2.16 (m, 3H, H_c et H_e), 1.93 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_j), 1.85-1.89 (m, 1H, H_c ou H_e), 1.68 (mt, 2H, $J=12.2$ Hz, 2.8 Hz, H_h), 1.32-1.41 (m, 2H, H_d) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.2$ (C_a), 84.5 (C_i), 68.9 (C_j), 49.4 (C_b), 42.6 (C_f), 34.4 (C_c), 28.5 (C_d ou C_g), 28.4 (C_d ou C_g), 25.5 (C_e), 16.5 (C_h) ppm

R_f : 0.72 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 250 : 2-(but-3-yn-1-yl)cycloheptanone



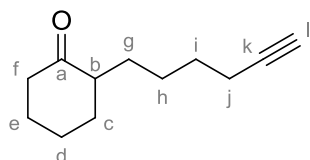
$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$
MM : 164.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide jaune pâle
61% (3.70 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 2.70$ -2.76 (m, 1H, H_b), 2.41-2.51 (m, 2H, H_g), 2.16-2.19 (m, 2H, H_i), 1.78-1.96 (m, 6H, H_c , H_f , H_h , H_k), 1.60-1.69 (m, 1H, H_h), 1.39-1.52 (m, 2H, H_d ou H_e), 1.24-1.34 (m, 2H, H_d ou H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 215.8$ (C_a), 84.2 (C_j), 69.1 (C_k), 50.6 (C_b), 43.5 (C_g), 31.7 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 30.7 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.5 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.0 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 24.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 16.6 (C_i) ppm

R_f : 0.70 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 251 : 2-(hex-5-yn-1-yl)cyclohexanone



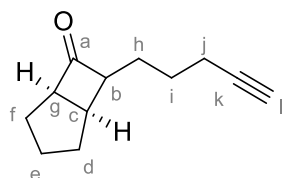
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$
MM : 178.27 g.mol $^{-1}$
Liquide jaune pâle
85% (5.46 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 2.40$ -2.35 (m, 1H, H_b), 2.23-2.30 (m, 2H, H_f), 2.17 (td, 2H, $J=7.0$, 2.7 Hz, H_j), 2.08-2.13 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_i), 1.99-2.05 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_i), 1.92 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_l), 1.74-1.87 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_i), 1.60-1.71 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_i), 1.51 (m, 2H, H_h), 1.32-1.42 (m, 3H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_i), 1.15-1.22 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_i) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.7$ (C_a), 84.9 (C_k), 68.5 (C_l), 50.9 (C_b), 42.4 (C_f), 34.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 29.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 28.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 28.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 26.6 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 25.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 18.6 (C_j) ppm

R_f : 0.78 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 264 : 7-(pent-4-yn-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-one



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$
MM : 176.25 g.mol $^{-1}$
Liquide jaune pâle
62% (15.8 mmol)

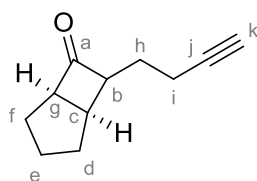
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 3.40$ (td, 1H, $J=7.7$, 2.9 Hz, H_g), 2.42-2.56 (m, 2H, H_b , H_c), 2.12 (td, 2H, $J=6.8$, 2.6 Hz, H_j), 1.89 (t, 1H, $J=2.6$ Hz, H_l), 1.46-1.82 (m, 10H, H_d , H_e , H_f , H_h , H_i) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 216.9$ (C_a), 84.0 (C_k), 68.9 (C_l), 63.6 (C_b ou C_g), 61.9 (C_b ou C_g), 36.6 (C_c), 33.1 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 29.6 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 28.8 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 26.2 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 25.4 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 18.4 (C_j) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3289$ ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 2940 (CH_2), 2860 (CH_2), 1765 (CO) cm^{-1}

R_f : 0.79 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 265: 7-(pent-4-yn-1-yl)bicyclo[3.2.0]heptan-6-one



$C_{11}H_{14}O$
MM : 162.23 g.mol⁻¹
Masse exacte : 162.10 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
59% (5.68 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 3.43-3.47 (m, 1H, H_g), 2.72-2.76 (m, 1H, H_c), 2.52 (dd, 1H, $J=11.7, 6.9$ Hz, H_b), 2.27 (td, 2H, $J=7.1, 2.6$ Hz, H_i), 1.96-2.00 (m, 1H, H_d ou H_e ou H_f ou H_h), 1.93 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_k), 1.82-1.90 (m, 3H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.67-1.75 (m, 2H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.52-1.65 (m, 2H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 216.7 (C_a), 83.5 (C_j), 69.3 (C_k), 62.8 (C_b ou C_g), 62.1 (C_b ou C_g), 36.5 (C_c), 33.1 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.6 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 28.5 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 25.5 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 16.6 (C_i) ppm

IR (ATR) : ν = 3289 (C≡CH), 2942 (CH₂), 2861 (CH₂), 1764 (CO) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 185.0931; trouvé : 185.0927 (± 8.8 ppm)

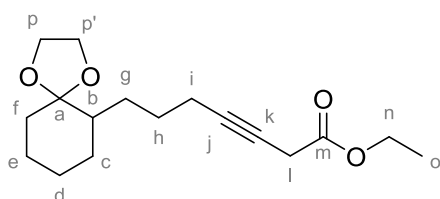
R_f : 0.81 (PE/AcOEt 80/20)

- **Protection de la fonction cétone en présence d'éthylène glycol en milieu acide**

Procédure générale :

La cétone (1 equiv.) est solubilisée dans le benzène (C=0.20 M) dans un montage de type Dean-Stark. L'éthylène glycol (3 equiv.) puis l'acide *para*-toluène sulfonique (cat.) sont ajoutés et le mélange est porté à reflux pendant quatre heures. Puis la quasi-totalité du benzène est retirée par le dispositif de Dean-Stark. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué à l'éther diéthylique (30 mL), puis hydrolysé avec une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Composé 200 : ethyl 7-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)hept-3-ynoate



$C_{17}H_{26}O_4$
MM : 294.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 294.18 g.mol⁻¹
Liquide incolore
94% (2.28 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.16 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, H_n), 3.89-3.96 (m, 4H, H_p, H_{p'}), 3.22 (t, 2H, *J*=2.5 Hz, H_l), 2.13-2.19 (m, 2H, H_i), 1.71-1.78 (m, 2H, H_b, H_f), 1.56-1.65 (m, 4H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.49-1.55 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.39-1.47 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.33 (dd, 1H, *J*=12.2, 4.0 Hz, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.26 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, H_o), 1.12-1.23 (m, 3H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h) ppm

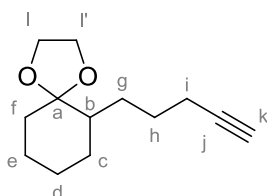
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 169.3 (C_m), 111.1 (C_a), 84.2 (C_j), 71.7 (C_k), 65.1 (C_p ou C_{p'}), 65.0 (C_p ou C_{p'}), 61.7 (C_n), 44.6 (C_b), 35.0 (C_f), 29.4 (C_c), 27.9 (C_e ou C_g), 27.3 (C_e ou C_g), 26.4 (C_i), 24.8 (C_d ou C_h), 24.2 (C_d ou C_h), 19.6 (C_i), 14.5 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2932 (CH₂, CH₃), 2863 (CH₂, CH₃), 2140 (C≡C), 1740 (CO₂Et), 1088 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 317.1723; trouvé : 317.1708 (± 4.9 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 603-1 : 6-(pent-4-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



C₁₃H₂₀O₂
 MM : 208.30 mol⁻¹
 Liquide incolore
 95% (14.7 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.89-3.97 (m, 4H, H_l, H_{l'}), 2.12-2.19 (m, 2H, H_i), 1.92 (t, 1H, *J*=2.7 Hz, H_k), 1.71-1.78 (m, 2H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.41-1.68 (m, 4H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.41-1.53 (m, 3H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.13-1.37 (m, 4H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 111.1 (C_a), 85.1 (C_j), 68.4 (C_k), 65.1 (C_l ou C_{l'}), 65.0 (C_l ou C_{l'}), 44.6 (C_b), 35.0 (C_f), 29.5 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 27.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 27.1 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 24.8 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 24.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 19.2 (C_i) ppm

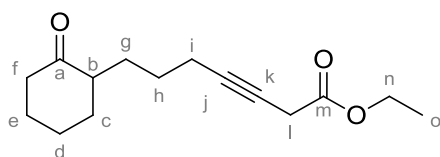
R_f : 0.50 (PE/AcOEt 95/05)

• **Obtention des céto-3-alcynoates**

Procédure générale :

L'acétylénique (1 equiv.) est solubilisé dans l'acétonitrile anhydre (C=0.25 M). Le diazoacétate d'éthyle (1.1 equiv.) puis le CuI (20% mol.) sont ajoutés. Le milieu est laissé réagir pendant 4 heures à l'abri de la lumière avant d'être concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Composé 185 : ethyl 7-(2-oxocyclohexyl)hept-3-ynoate d'éthyle



$C_{15}H_{22}O_3$
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Liquide incolore
99% (4.51 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.14 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 3.20 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_i), 2.33-2.37 (m, 1H, H_b), 2.24-2.29 (m, 2H, H_f), 2.14-2.19 (m, 2H, H_i), 2.05-2.10 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.97-2.02 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.78-1.85 (m, 2H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.61-1.66 (m, 2H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.44-1.50 (m, 2H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h), 1.27-1.39 (m, 2H, H_c ou H_d ou H_e ou H_g ou H_h ou H_i), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

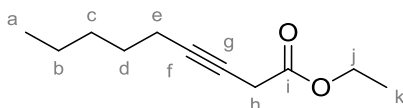
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.5 (C_a), 169.2 (C_m), 83.7 (C_j), 72.0 (C_k), 61.7 (C_n), 50.6 (C_b), 42.3 (C_f), 34.2 (C_c), 29.0 (C_d), 28.3 (C_h), 26.6 (C_l), 26.4 (C_e ou C_g), 25.2 (C_e ou C_g), 19.2 (C_i), 14.4 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2932 (CH₃, CH₂), 2861 (CH₃, CH₂), 2244 (C≡C), 1706 (CO₂Et, CO), 1177 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 273.1467; trouvé : 273.1476 (\pm 1.8 ppm)

R_f : 0.46 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 228 : non-3-ynoate d'éthyle



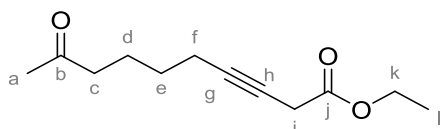
$C_{11}H_{18}O_2$
MM : 182.26 g.mol⁻¹
Masse exacte : 182.13 g.mol⁻¹
Liquide jaune
98% (2.36 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.19 (q, 2H, $J=6.9$ Hz, H_j), 3.24 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_h), 2.19 (tt, 2H, $J=7.1, 2.5$ Hz, H_e), 1.48-1.54 (m, 2H, H_d), 1.31-1.40 (m, 4H, H_b, H_c), 1.28 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_k), 0.90 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_a) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 169.4 (C_i), 84.2 (C_f), 71.8 (C_g), 61.7 (C_j), 31.4 (C_e), 28.8 (C_b ou C_c ou C_d), 26.5 (C_h), 22.6 (C_b ou C_c ou C_d), 19.1 (C_b ou C_c ou C_d), 14.5 (C_k), 14.3 (C_a) ppm

R_f : 0.78 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 229 : ethyl 9-oxodec-3-ynoate



$C_{12}H_{18}O_3$
MM : 210.27 g.mol⁻¹
Masse exacte : 210.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
98% (5.90 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.14 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_k), 3.20 (t, 2H, $J=2.2$ Hz, H_i), 2.42 (t, 2H, $J=7.1$ Hz, H_c), 2.18 (tt, 2H, $J=7.1, 2.2$ Hz, H_f), 2.11 (s, 3H, H_a), 1.65 (qt, 2H, $J=7.4$ Hz, H_e), 1.47 (qt, 2H, $J=7.4$ Hz, H_e), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_l) ppm

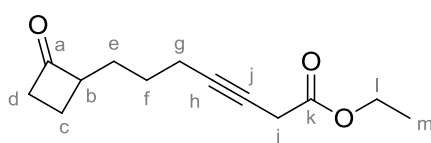
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 209.1$ (C_b), 169.2 (C_j), 83.4 (C_g), 72.2 (C_h), 61.7 (C_k), 43.4 (C_c), 30.1 (C_a), 28.3 (C_e), 26.3 (C_i), 23.2 (C_d), 18.8 (C_f), 14.4 (C_l) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2938$ (CH_3 , CH_2), 2868 (CH_3 , CH_2), 2251 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1740 (CO_2Et), 1713 (CO), 1178 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 233.1148; trouvé : 233.1157 (± 3.7 ppm)

R_f : 0.24 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 230 : ethyl 7-(2-oxocyclobutyl)hept-3-ynoate



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$
MM : 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 222.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
99% (1.45 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 4.15$ (q, 2H, $J=7.0$ Hz, H_l), 3.24-3.30 (m, 1H, H_b), 3.20 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_j), 3.0 (dddd, 1H, $J=17.8$, 10.6, 7.3, 3.2 Hz, H_d), 2.89 (dddd, 1H, $J=17.7$, 9.7, 5.2, 2.8 Hz, H_d), 2.10-2.20 (m, 3H, H_c et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g), 1.72-1.79 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_f ou H_g), 1.51-1.67 (m, 4H, H_c et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g), 1.24 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_m) ppm

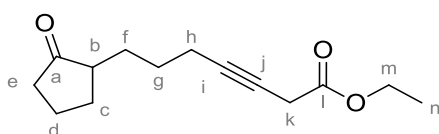
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.2$ (C_a), 169.2 (C_k), 83.3 (C_h), 72.4 (C_j), 61.7 (C_l), 60.3 (C_b), 44.8 (C_d), 28.9 (C_e ou C_f), 26.4 (C_e et/ou C_f et/ou C_j), 26.3 (C_e et/ou C_f et/ou C_j), 18.9 (C_g), 17.2 (C_c), 14.4 (C_m) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2934$ (CH_3 , CH_2), 2861 (CH_3 , CH_2), 2260 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1774 (CO_2Et), 1738 (CO), 1177 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 245.1154; trouvé : 245.1162 (± 5.8 ppm)

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 231 : ethyl 7-(2-oxocyclopentyl)hept-3-ynoate



$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$
MM : 236.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 236.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
93% (4.04 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 4.17$ (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_m), 3.23 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_k), 2.29 (dd, 1H, $J=17.9$, 9.1 Hz, H_b), 2.18-2.24 (m, 3H, H_c , H_f), 2.10 (dd, 1H, $J=18.8$, 9.8 Hz, H_c), 1.97-2.06 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.74-1.86 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.47-1.59 (m, 3H, H_c et/ou H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.29-1.38 (m, 1H, H_c et/ou H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_n) ppm

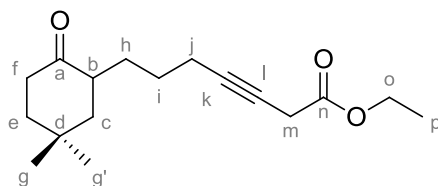
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 221.5$ (C_a), 169.2 (C_l), 83.5 (C_i), 72.2 (C_j), 61.7 (C_m), 49.1 (C_b), 38.4 (C_e), 29.9 (C_c ou C_f ou C_g), 29.3 (C_c ou C_f ou C_g), 27.0 (C_c ou C_f ou C_g), 26.4 (C_k), 21.0 (C_d), 19.1 (C_h), 14.4 (C_n) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2941$ (CH_3 , CH_2), 2870 (CH_3 , CH_2), 2255 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1732 (CO_2Et , CO), 1157 (C-O) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 259.1310; trouvé : 259.1299 (± 2.3 ppm)

R_f : 0.41 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 232 : ethyl 7-(5,5-diméthyl-2-oxocyclohexyl)hept-3-ynoate



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$
MM : 278.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 278.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
99% (4.79 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 4.18$ (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_o), 3.23 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_m), 2.37-2.49 (m, 2H, H_p), 2.17-2.25 (m, 3H, H_b , H_j), 1.75-1.86 (m, 2H, H_c , H_e), 1.69-1.73 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_h ou H_i), 1.55-1.67 (m, 2H, H_c et/ou H_e et/ou H_h et/ou H_i), 1.47-1.53 (m, 2H, H_c et/ou H_e et/ou H_h et/ou H_i), 1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p), 1.21-1.24 (m, 1H, H_c ou H_e ou H_h ou H_i), 1.20 (s, 3H, H_g ou H_g'), 0.99 (s, 3H, H_g ou H_g') ppm

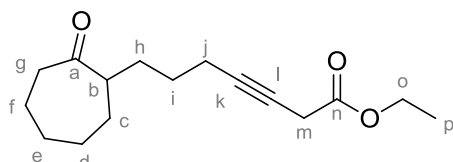
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.8$ (C_a), 169.3 (C_n), 83.9 (C_k), 72.0 (C_l), 61.8 (C_o), 47.1 (C_f), 46.0 (C_b), 40.4 (C_c), 38.8 (C_e), 31.8 (C_g ou C_g'), 31.1 (C_d), 28.7 (C_i), 26.6 (C_h), 26.4 (C_m), 24.9 (C_g ou C_g'), 19.3 (C_j), 14.5 (C_p) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2926$ (CH_3 , CH_2), 2865 (CH_3 , CH_2), 2256 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1740 (CO_2Et), 1709 (CO), 1176 (C-O) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 301.1780; trouvé : 301.1769 (± 1.8 ppm)

R_f : 0.42 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 233 : ethyl 7-(2-oxocycloheptyl)hept-3-ynoate



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$
MM : 264.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 264.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
99% (3.62 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 4.13$ (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_o), 3.18 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_m), 2.44 (tt, 2H, $J=11.2$, 3.5 Hz, H_p), 2.35-2.39 (m, 1H, H_b), 2.12-2.15 (m, 2H, H_j), 1.78-1.82 (m, 4H, H_c , H_f), 1.65-1.70 (m, 1H, H_d ou H_e ou H_h ou H_i), 1.51-1.59 (m, 1H, H_d ou H_e ou H_h ou H_i), 1.36-1.49 (m, 3H, H_d et/ou H_e et/ou H_h et/ou H_i), 1.25-1.33 (m, 3H, H_d et/ou H_e et/ou H_h et/ou H_i), 1.23 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p) ppm

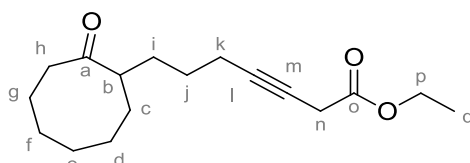
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 216.4 (C_a), 169.2 (C_n), 83.5 (C_k), 72.0 (C_l), 61.7 (C_o), 52.0 (C_b), 42.9 (C_g), 31.7 (C_h \text{ ou } C_i), 31.6 (C_h \text{ ou } C_i), 29.8 (C_f \text{ ou } C_c), 28.7 (C_f \text{ ou } C_c), 26.6 (C_d \text{ ou } C_e), 26.3 (C_m), 24.8 (C_d \text{ ou } C_e), 19.1 (C_j), 14.4 (C_p)$ ppm

IR (ATR) : $\nu = 2927 (CH_3, CH_2), 2854 (CH_3, CH_2), 1739 (CO_2Et), 1698 (CO), 1161 (C-O)$ cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 287.1623; trouvé : 287.1628 (± 3.8 ppm)

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 234 : ethyl 7-(2-oxocyclooctyl)hept-3-ynoate



C₁₇H₂₆O₃
MM : 278.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 278.19 g.mol⁻¹
Liquide incolore
93% (2.66 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 4.16 (q, 2H, J=7.2 \text{ Hz}, H_p), 3.21 (t, 2H, J=2.4 \text{ Hz}, H_n), 2.51-2.60 (m, 1H, H_b), 2.36-2.44 (m, 1H, H_h), 2.24-2.32 (m, 1H, H_h), 2.13-2.18 (m, 2H, H_k), 1.89-2.01 (m, 1H, H_c), 1.54-1.84 (m, 7H, H_c, H_d, H_g, H_i), 1.37-1.48 (m, 6H, H_e, H_f, H_j), 1.26 (t, 3H, J=7.2 \text{ Hz}, H_q)$ ppm

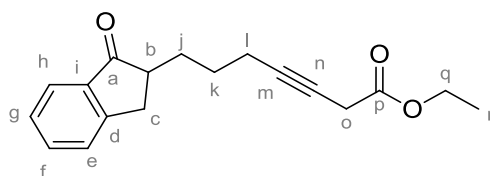
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 220.1 (C_a), 169.0 (C_o), 83.3 (C_l), 72.0 (C_m), 61.5 (C_p), 50.3 (C_b), 42.1 (C_h), 32.8 (C_c \text{ ou } C_i), 31.7 (C_c \text{ ou } C_i), 27.4 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 26.6 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 26.2 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 25.9 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 25.6 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 24.9 (C_d \text{ ou } C_e \text{ ou } C_f \text{ ou } C_g \text{ ou } C_j \text{ ou } C_n), 18.9 (C_k), 14.2 (C_q)$ ppm

IR (ATR) : $\nu = 2927 (CH_3, CH_2), 2854 (CH_3, CH_2), 2255 (C\equiv C), 1739 (CO_2Et), 1698 (CO), 1161 (C-O)$ cm⁻¹

ESI-MS : 301.17 (M+Na), 579.36 (2M+Na)

R_f : 0.49 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 235 : ethyl 7-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)hept-3-ynoate



C₁₈H₂₀O₃
MM : 284.35 g.mol⁻¹
Masse exacte : 284.14 g.mol⁻¹
Liquide jaune
94% (0.55 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 7.52 (d, 1H, J=7.7 \text{ Hz}, H_h), 7.37 (td, 1H, J=7.4 \text{ Hz}, 1.3 \text{ Hz}, H_g), 7.25 (d, 1H, J=7.6 \text{ Hz}, H_e), 7.14 (t, 1H, J=7.4 \text{ Hz}, H_f), 3.94 (q, 2H, J=7.2 \text{ Hz}, H_q), 3.13 (dd, 1H, J=17.1 \text{ Hz}, 7.8 \text{ Hz}, H_c), 3.02 (t, 2H, J=2.5 \text{ Hz}, H_o), 2.61 (dd, 1H, J=17.3 \text{ Hz}, 4.1 \text{ Hz}, H_c), 2.41-2.49 (m, 1H, H_c), 2.02-2.07 (m, 2H, H_i), 1.77-1.87 (m, 1H, H_j), 1.35-1.50 (m, 3H, H_j, H_k), 1.04 (t, 3H, J=7.2 \text{ Hz}, H_r)$ ppm

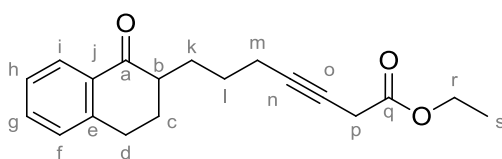
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 208.6 (C_a), 168.9 (C_p), 153.7 (C_d), 136.7 (C_i), 134.8 (C_g), 127.4 (C_f), 126.6 (C_e), 123.9 (C_h), 83.1 (C_m), 72.2 (C_n), 61.4 (C_q), 47.0 (C_b), 32.9 (C_c ou C_j), 30.7 (C_c ou C_j), 26.6 (C_k), 26.1 (C_o), 18.9 (C_i), 14.1 (C_r) ppm

IR (ATR) : ν = 2935 (CH₃, CH₂), 1727 (CO₂Et), 2263 (C≡C), 1706 (CO), 1180 (C-O) cm⁻¹

ESI-MS : 307.13 (M+Na), 591.27 (2M+Na)

R_f : 0.55 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 236 : ethyl 7-(1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalen-2-yl)hept-3-ynoate



C₁₉H₂₂O₃
MM : 298.38
Masse exacte : 298.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
99% (3.45 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.01 (dd, 1H, $J=7.7, 1.4$ Hz, H_i), 7.44 (td, 1H, $J=7.5, 1.3$ Hz, H_g), 7.26 (m, 2H, H_h, H_f), 4.17 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_r), 3.22 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_p), 2.99-3.01 (m, 2H, H_d), 2.44-2.54 (m, 1H, H_b), 2.19-2.28 (m, 3H, H_c et/ou H_k et/ou H_m), 1.85-2.04 (m, 2H, H_i), 1.57-1.69 (m, 3H, H_c et/ou H_k et/ou H_m), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 200.3 (C_a), 169.2 (C_q), 144.2 (C_e), 133.4 (C_g), 132.8 (C_j), 129.0 (C_f ou C_i), 127.8 (C_f ou C_i), 126.9 (C_h), 83.7 (C_n), 72.2 (C_o), 61.7 (C_r), 47.5 (C_b), 29.1 (C_d), 28.7 (C_c et C_k), 26.6 (C_i ou C_p), 26.4 (C_i ou C_p), 19.3 (C_m), 14.5 (C_s) ppm

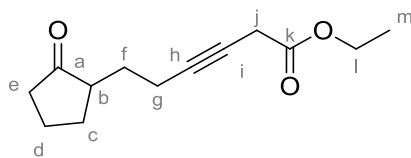
IR (ATR) : ν = 2932 (CH₃, CH₂), 1738 (CO₂Et), 1679 (CO), 2247 (C≡C), 1177 (C-O) cm⁻¹

Pf : 52.9-53.7°C

ESI-MS : 312.15 (M+Na), 619.30 (2M+Na)

R_f : 0.38 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 252 : ethyl 6-(2-oxocyclopentyl)hex-3-ynoate d'éthyle



C₁₃H₁₈O₃
MM : 222.28 g.mol⁻¹
Masse exacte : 222.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
96% (1.61 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : 4.16 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_i), 3.21 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_j), 2.18-2.37 (m, 5H, H_b, H_c, H_f), 2.10 (ddd, 1H, $J=18.6, 10.5, 8.1$ Hz, H_g), 1.94-2.02 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g), 1.74-1.82 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_g), 1.39-1.53 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_g), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_m) ppm

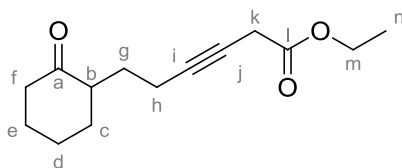
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : 221.3 (C_a), 169.1 (C_k), 83.0 (C_h), 72.6 (C_i), 61.7 (C_j), 48.4 (C_b), 38.4 (C_e), 29.7 (C_c ou C_f), 28.9 (C_c ou C_f), 26.4 (C_j), 21.0 (C_d), 17.4 (C_g), 14.4 (C_m) ppm

IR (ATR) : ν = 2960 (CH₃, CH₂), 2868 (CH₃, CH₂), 2254 (C≡C), 1731 (CO₂Et, CO), 1157 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 245.1154; trouvé : 245.1168 (± 8.2 ppm)

R_f : 0.54 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 253 : ethyl 6-(2-oxocyclohexyl)hex-3-ynoate



$C_{14}H_{20}O_3$
MM : 236.31 g.mol⁻¹
Masse exacte : 236.14 g.mol⁻¹
Liquide incolore
92% (1.52 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.18 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_m), 3.23 (t, 2H, $J=2.3$ Hz, H_k), 2.50 (m, 1H, $J=6.2$ Hz, H_b), 2.30-2.40 (m, 2H, H_f), 2.24-2.28 (m, 2H, H_h), 2.11-2.15 (m, 1H, H_c ou H_e), 1.98-2.01 (m, 2H, H_c, H_e), 1.85-1.88 (m, 1H, H_c ou H_e), 1.63-1.72 (m, 2H, H_g), 1.32-1.39 (m, 2H, H_d), 1.28 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_n) ppm

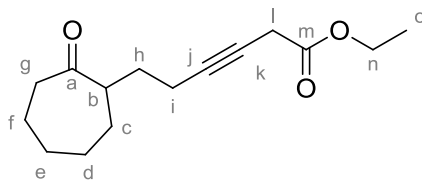
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.3 (C_a), 169.3 (C_l), 83.6 (C_i), 72.3 (C_j), 61.8 (C_m), 49.5 (C_b), 42.6 (C_f), 34.3 (C_c), 28.7 (C_e ou C_g), 28.4 (C_e ou C_g), 26.5 (C_k), 25.5 (C_d), 16.8 (C_h), 14.5 (C_n) ppm

IR (ATR) : ν = 2932 (CH₃, CH₂), 2861 (CH₃, CH₂), 2244 (C≡C), 1706 (CO₂Et, CO), 1177 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 259.1310; trouvé : 259.1318 (\pm 5.3 ppm)

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 254 : ethyl 6-(2-oxocycloheptyl)hex-3-ynoate



$C_{15}H_{22}O_3$
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Liquide incolore
97% (0.76 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : 4.18 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_n), 3.23 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_l), 2.71-2.76 (m, 1H, H_b), 2.43-2.51 (m, 2H, H_g), 2.20 (tt, 2H, $J=7.1, 2.5$ Hz, H_i), 1.80-1.96 (m, 5H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.61-1.71 (m, 1H, H_c ou H_d ou H_e ou H_f ou H_h), 1.40-1.53 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.26-1.34 (m, 5H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h et H_o) ppm

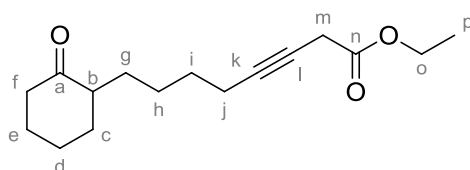
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : 216.1 (C_a), 169.2 (C_m), 83.3 (C_j), 72.6 (C_k), 61.8 (C_n), 50.8 (C_b), 43.4 (C_g), 31.6 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 31.0 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.0 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 26.4 (C_l), 24.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 17.0 (C_i), 14.5 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2927 (CH₃, CH₂), 2854 (CH₃, CH₂), 2255 (C≡C), 1739 (CO₂Et), 1698 (CO), 1161 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 273.1467; trouvé : 273.1435 (\pm 9.6 ppm)

R_f : 0.56 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 255 : ethyl 8-(2-oxocyclohexyl)oct-3-ynoate



$C_{16}H_{24}O_3$
MM : 264.36 g.mol⁻¹
Masse exacte : 264.17 g.mol⁻¹
Liquide incolore
94% (1.84 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.16 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_o), 3.21 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_m), 2.14-2.40 (m, 5H, H_b, H_f, H_j), 2.00-2.13 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h et/ou H_i), 1.60-1.86 (m, 4H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h et/ou H_i), 1.44-1.52 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h et/ou H_i), 1.30-1.41 (m, 3H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h et/ou H_i), 1.26 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p), 1.12-1.21 (m, 1H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h et/ou H_i) ppm

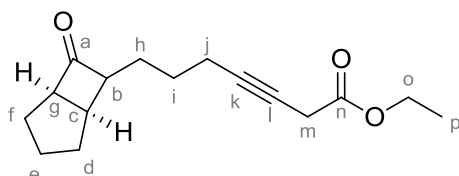
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 213.6 (C_a), 169.3 (C_n), 83.9 (C_k), 71.9 (C_l), 61.7 (C_o), 50.9 (C_b), 42.3 (C_f), 34.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 29.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 29.1 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 28.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 26.7 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 26.4 (C_m), 25.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h ou C_i), 19.0 (C_j), 14.4 (C_p) ppm

IR (ATR) : ν = 2932 (CH₃, CH₂), 2859 (CH₃, CH₂), 2253 (C≡C), 1739 (CO₂Et), 1706 (CO), 1177 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 287.1618; trouvé : 287.1603 (\pm 5.1 ppm)

R_f : 0.56 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 266 : ethyl 7-(7-oxobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)hept-3-ynoate



$C_{16}H_{22}O_3$
MM : 262.34 g.mol⁻¹
Masse exacte : 262.16 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
96% (2.77 mmol)

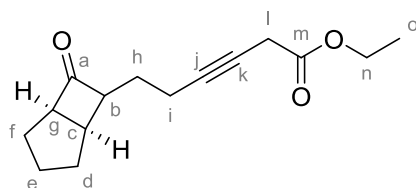
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 4.18 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_o), 3.46 (ddd, 1H, $J=8.6, 6.7, 2.5$ Hz, H_g), 3.23 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_m), 2.48-2.62 (m, 2H, H_b, H_c), 2.18-2.24 (m, 2H, H_j), 2.01 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, H_h), 1.55-1.87 (m, 9H, H_d, H_e, H_f, H_h, H_i), 1.27 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_p) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 217.5 (C_a), 169.3 (C_m), 83.4 (C_k), 72.4 (C_l), 63.9 (C_g), 62.1 (C_c), 61.8 (C_o), 36.8 (C_b), 33.3 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 29.8 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 29.1 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 26.5 (C_m), 26.4 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 25.6 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h ou C_i), 19.0 (C_j), 14.5 (C_p) ppm

IR (ATR) : ν = 2937 (CH₃, CH₂), 2861 (CH₃, CH₂), 2247 (C≡C), 1767 (CO₂Et), 1741 (CO), 1171 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 285.1467; trouvé : 285.1447 (\pm 4.9 ppm)

R_f : 0.63 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 267: ethyl 6-(7-oxobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)hex-3-ynoate

$C_{15}H_{20}O_3$
 MM : 248.32 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 248.14 g.mol⁻¹
 Liquide jaune pâle
 57% (0.58 mmol)

Nom	Masse (mg)	Volume (mL)	Moles (mmol)	Equiv.
Bicyclocétone alkylée CA18	163	-	1.01	1.0
Diazoacétate d'éthyle	-	0.12	1.11	1.1
CuI	16	-	0.10	10%
MeCN (solvant)	-	5	-	-
3-alkynoate EP18	141	-	0.58	57%
Allénoate tricyclique AB18a	74	-	0.29	29%
Allénoate tricyclique AB18b	24	-	0.10	10%
Total	239	-	0.97	96%

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.16 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 3.46 (ddd, 1H, $J=9.9, 6.5, 2.9$ Hz, H_g), 3.21 (t, 2H, $J=2.4$ Hz, H_i), 2.73-2.77 (m, 1H, H_c), 2.54 (dd, 1H, $J=11.6, 6.9$ Hz, H_b), 2.29 (tt, 2H, $J=7.1, 2.5$ Hz, H_i), 1.98-2.02 (m, 1H, H_d ou H_e ou H_f ou H_h), 1.83-1.90 (m, 3H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.68-1.75 (m, 2H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.56-1.66 (m, 2H, H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_h), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 217.2 (C_a), 169.1 (C_m), 82.8 (C_j), 72.8 (C_k), 63.1 (C_g), 62.1 (C_c), 61.8 (C_n), 36.6 (C_b), 33.2 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 29.7 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 28.8 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 26.4 (C_i), 25.5 (C_d ou C_e ou C_f ou C_h), 17.1 (C_i), 14.4 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2940 (CH₃, CH₂), 2860 (CH₃, CH₂), 2247 (C≡C), 1766 (CO₂Et), 1740 (CO), 1178 (C-O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 271.1310; trouvé : 271.1308 (\pm 1.1 ppm)

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 90/10)

• Synthèse d'allénoates polycycliques

Procédure générale pour la réaction à 10% Cs₂CO₃ (procédure A):

Dans un ballon, le 3-alkynoate (1 equiv.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.08 M) puis le Cs₂CO₃ anhydre (10% mol) est ajouté et le milieu est laissé réagir une nuit à température ambiante. Au matin, le milieu est dilué à l'éther diéthylique (10 mL) et hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (5 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Procédure générale de la réaction "one-pot" (procédure B):

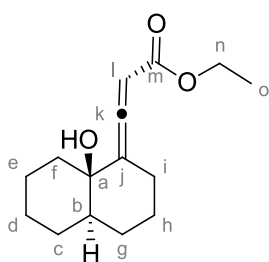
A une solution de céto-alcyne (1 equiv.) dans l'acétonitrile anhydre (C=0.20 M) dans un ballon flambé sous atmosphère d'argon est ajouté le diazoacétate d'éthyle (1.5 equiv.). Le milieu est laissé homogénéiser pendant 5 minutes avant ajout du Cs₂CO₃ anhydre (20% mol.). Après 10 minutes le CuI (20%) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé réagir 24 heures à température ambiante à l'abri de la lumière. Après ce délai, le milieu est dilué à l'éther diéthylique (15 mL) et hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (15 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Procédure générale de la réaction au TBAF (procédure C):

Dans un ballon préalablement flambé sous atmosphère d'argon, le 3-alkynoate (1 equiv.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.08 M). Le TBAF (1 M sol. dans le tétrahydrofurane, 1.1 equiv.) est ajouté. Après cinq minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Composés 171a-c : ethyl 3-(8a-hydroxyoctahydronaphthalen-1(2H)-ylidène)acrylate

Composé 171a : composé "trans-trans"



C₁₅H₂₂O₃
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. B : 5% (0.05 mmol)
Proc. C : 19% (0.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.53 (d, 1H, J=4.0 Hz, H_i), δ_A=4.19 δ_B=4.13 (ABX₃, 2H, J_{AX}=7.0 Hz, J_{BX}=7.0 Hz, J_{AB}=8.5 Hz, H_n), 2.48 (tt, 1H, J=12.8, 4.5 Hz, H_i), 2.28 (dt, 1H, J=13.4, 2.2 Hz, H_j), 1.84-1.87 (m, 1H, H_c), 1.47-1.72 (m, 9H, H_b, H_c, H_d, H_e, H_f, H_h), 1.37-1.42 (m, 3H, H_g, OH), 1.31-1.33 (m, 1H, H_h), 1.28 (t, 3H, J=7.2 Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 207.5 (C_k), 166.7 (C_m), 113.7 (C_j), 88.9 (C_i), 71.0 (C_a), 60.9 (C_n), 45.9 (C_b), 37.1 (C_f), 28.9 (C_g), 28.4 (C_h), 27.4 (C_i), 26.9 (C_c), 26.2 (C_d), 21.9 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

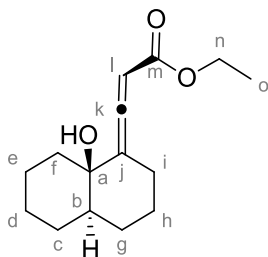
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 273.1467; trouvé : 273.1464 (± 1.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3456$ (OH), 2929 (CH₃, CH₂), 2855 (CH₃, CH₂), 1957 (C=C=C), 1697 (CO₂Et), 1149 (C-O) cm⁻¹

Pf : 61.5 – 62.3 °C

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 171b : composé "trans-cis"



C₁₅H₂₂O₃
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. A : 84% (0.25 mmol)
Proc. B : 63% (0.77 mmol)
Proc. C : 69% (0.74%)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.59$ (d, 1H, $J=3.6$ Hz, H_l), 4.12-4.21 (m, 2H, H_n), 2.60 (tt, 1H, $J=13.4, 4.1$ Hz, H_i), 2.21-2.24 (m, 1H, H_i), 2.12 (sl, 1H, OH), 1.81-1.84 (m, 1H, H_c), 1.64-1.72 (m, 3H, H_c, H_e, H_f), 1.39-1.58 (m, 5H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_h), 1.30-1.37 (m, 3H, H_b, H_g, H_h), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o), 1.21-1.24 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 207.2$ (C_k), 166.1 (C_m), 114.2 (C_j), 88.9 (C_l), 70.8 (C_a), 61.0 (C_n), 45.8 (C_b), 37.3 (C_f), 28.8 (C_g), 28.3 (C_h), 27.3 (C_i), 26.7 (C_c), 26.4 (C_d), 21.8 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 273.1467; trouvé : 273.1464 (± 5.5 ppm)

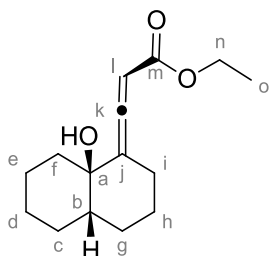
IR (ATR) : $\nu = 3494$ (OH), 2928 (CH₃, CH₂), 2854 (CH₃, CH₂), 1957 (C=C=C), 1695 (CO₂Et), 1212 (C-O) cm⁻¹

Elem. Anal. : Calc : C(71.97%), H(8.86%), O(19.17%), trouvé : C (71.68%), H (8.81%)

Pf : 103.6 – 104.8 °C

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 171c : composé "cis-cis"



C₁₅H₂₂O₃
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. A : 15% (0.05 mmol)
Proc. B : 11% (0.13 mmol)
Proc. C : 9% (0.09 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz, T=333 K) : $\delta = 5.62$ (t, 1H, $J=2.2$ Hz, H_l), 4.17 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_n), 2.51-2.56 (m, 1H, H_i), 2.19-2.23 (m, 1H, H_i), 2.08 (sl, 1H, OH), 1.89-1.96 (m, 2H, H_c), 1.63-1.76 (m, 4H, H_e, H_f), 1.49-1.69 (m, 3H, H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.33-1.47 (m, 4H, H_b, H_d et/ou H_g et/ou H_h), 1.28 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 200 MHz, T=333K) : δ = 208.0 (C_k), 169.9 (C_m), 113.1 (C_j), 89.6 (C_l), 72.8 (C_a), 61.0 (C_n), 44.0 (C_b), 36.3 (C_f), 36.2 (C_g), 28.4 (C_h), 28.3 (C_i), 28.0 (C_c), 23.9 (C_d), 23.7 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

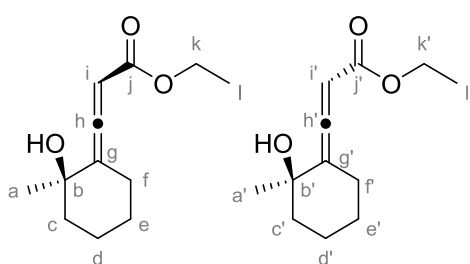
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 273.1467; trouvé : 273.1483 (\pm 8.2 ppm)

IR (ATR) : ν = 3392 (OH), 2929 (CH_3 , CH_2), 2859 (CH_3 , CH_2), 1956 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1697 (CO_2Et), 1156 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1}

Pf : 89.6 – 91.0°C

R_f : 0.37 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 238a / 238b : ethyl 3-(2-hydroxy-2-methylcyclohexylidene)acrylate



$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 MM : 210.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 210.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 Configuration relative
 Ratio 1:1
 Proc. A. : 81% (0.39 mmol)

Note : Du fait de leur polarité identique, l'interprétation des spectres proton et carbone n'ont pu être réalisée entièrement du fait de la superposition des signaux.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 5.61 (s, 1H, $J=2.7$, 1.3 Hz, H_i), 5.59 (dd, 1H, $J=2.7$, 1.3 Hz, H_j), 4.12-4.19 (m, 4H, H_k , H_l), 2.88 (sl, 1H, OH), 2.48-2.54 (m, 1H, H_f ou H_f'), 2.39-2.45 (m, 1H, H_f ou H_f'), 2.19-2.29 (m, 4H, H_b , H_f , H_c , H_c'), 1.66-1.81 (m, 6H, H_c , H_c' , CH_2), 1.51-1.58 (m, 4H, CH_2), 1.37 (s, 3H, H_a), 1.33 (s, 3H, H_a), 1.24-1.29 (m, 6H, H_d , H_d') ppm

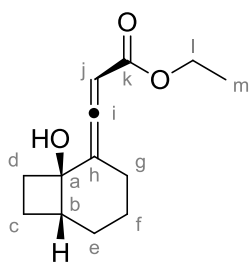
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 207.1 (C_h), 207.0 (C_h), 167.4 (C_j), 166.7 (C_j), 114.6 (C_g), 113.9 (C_g'), 89.4 (C_l), 89.2 (C_l), 70.3 (C_b), 69.9 (C_b), 61.2 (C_k), 61.0 (C_k'), 40.7 (C_c), 40.6 (C_c), 28.5 (C_a), 28.3 (C_a), 28.0 (C_f), 27.9 (C_f), 26.7 (C_e), 26.6 (C_e), 22.4 (C_d), 22.3 (C_d), 14.5 (C_i , C_i') ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 233.1148; trouvé : 233.1159 (\pm 4.9 ppm)

IR (ATR) : ν = 3411 (OH), 2974 (CH_3 , CH_2), 2934 (CH_3 , CH_2), 1960 ($\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1697 (CO_2Et), 1162 ($\text{C}-\text{O}$) cm^{-1}

R_f : 0.37 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 239 : ethyl 3-(1-hydroxybicyclo[4.2.0]octan-2-ylidène)acrylate



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$
 MM : 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 222.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 Configuration relative
 Proc. A : 28% (0.09 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.68 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, H_j), 4.16 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, H_i), 2.52-2.56 (m, 1H, H_b), 2.31-2.35 (m, 1H, H_g), 2.25 (tt, 1H, *J*=13.0, 3.7 Hz, H_g), 2.06 (t, 1H, *J*=9.2 Hz, H_d), 1.90 (q, 1H, *J*=9.9 Hz, H_d), 1.44-1.73 (m, 6H, H_c, H_e, H_f), 1.26 (t, 3H, *J*=7.0 Hz, H_m), 1.25 (sl, 1H, OH) ppm

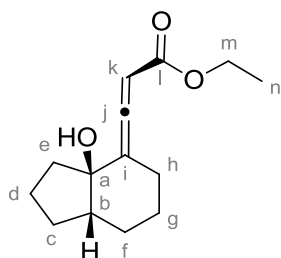
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 209.6 (C_j), 166.8 (C_k), 111.7 (C_h), 89.7 (C_j), 72.2 (C_a), 61.3 (C_i), 42.8 (C_b), 34.4 (C_d), 26.4 (C_g), 24.5 (C_e), 21.7 (C_f), 16.0 (C_c), 14.6 (C_m) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 245.1154; trouvé : 245.1134 (± 5.8 ppm)

IR (ATR) : ν = 3380 (OH), 2927 (CH₃, CH₂), 2858 (CH₃, CH₂), 1955 (C=C=C), 1697 (CO₂Et), 1151 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.17 (PE/AcOEt 80/20)

Composés 168b : ethyl 3-(3a-hydroxyhexahydro-1H-inden-4(2H)-ylidène)acrylate



C₁₄H₂₀O₃
 MM : 236.31 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 236.14 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration relative
 Proc. A : 87% (0.29 mmol)
 Proc. B : 65% (0.80 mmol)
 Proc. C : 52% (0.53 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.61 (dd, 1H, *J*=2.8, 1.3 Hz, H_k), 4.11-4.20 (m, 2H, H_m), 2.58 (sl, 1H, OH), 2.41-2.46 (m, 1H, H_h), 2.11-2.17 (m, 1H, H_h), 1.95-2.00 (m, 3H, H_b, H_c, H_e), 1.60-1.84 (m, 5H, H_c, H_d, H_e, H_g), 1.48-1.53 (m, 1H, H_g), 1.36-1.41 (m, 1H, H_f), 1.25 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_n), 1.21-1.23 (m, 1H, H_f) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 207.8 (C_j), 167.0 (C_l), 113.3 (C_i), 89.6 (C_k), 79.9 (C_a), 61.0 (C_m), 48.9 (C_b), 36.1 (C_e), 28.9 (C_f), 28.7 (C_c), 28.6 (C_h), 24.8 (C_g), 20.8 (C_d), 14.5 (C_n) ppm

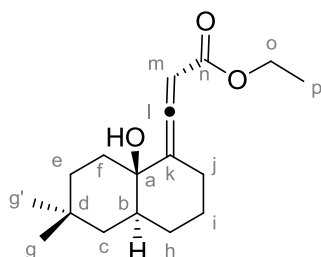
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 259.1310; trouvé : 259.1329 (± 9.4 ppm)

IR (ATR) : ν = 3391 (OH), 2930 (CH₃, CH₂), 2869 (CH₃, CH₂), 1957 (C=C=C), 1695 (CO₂Et), 1149 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.28 (PE/AcOEt 80/20)

Composés 240a-c : ethyl 3-(8a-hydroxy-6,6-dimethyloctahydronaphthalen-1(2H)-ylidène)acrylate

Composé 240a : composé "trans-trans"



C₁₇H₂₆O₃
 MM : 278.39 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 278.19 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration relative
 Proc. B : 5% (0.05 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.52 (d, 1H, *J*=4.0 Hz, H_m), δ_A=4.23 δ_B=4.11 (ABX₃, 2H, *J*_{AX}=7.5 Hz, *J*_{BX}=7.0 Hz, *J*_{AB}=4.0 Hz, H_o), 2.47 (tt, 1H, *J*=13.1, 4.4 Hz, H_j), 2.28 (dt, 1H, *J*=13.1, 2.8 Hz, H_j), 1.84-1.88 (m, 1H, H_i), 1.47-1.88 (m, 6H, H_b, H_c, H_e, H_g, H_i), 1.33-1.35 (m, 3H, H_f, H_h, OH), 1.27 (t, 3H, *J*=7.2 Hz, H_p), 1.20-1.25 (m, 1H, H_c), 1.04 (ddd, 1H, *J*=13.3, 3.6, 2.5 Hz, H_f), 0.92 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.90 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

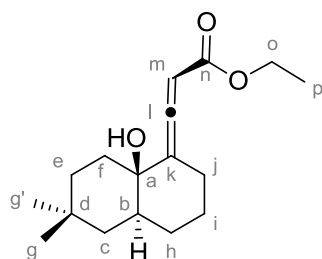
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 207.4 (C_l), 166.7 (C_n), 113.4 (C_k), 88.9 (C_m), 70.8 (C_a), 60.9 (C_o), 41.9 (C_f), 41.6 (C_b), 34.5 (C_c), 33.4 (C_e), 33.1 (C_g ou C_{g'}), 30.9 (C_d), 28.2 (C_h), 27.4 (C_i), 26.8 (C_j), 24.8 (C_g ou C_{g'}), 14.6 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 301.1780; trouvé : 301.1785 (± 3.5 ppm)

IR (ATR) : ν = 3466 (OH), 2929 (CH₃, CH₂), 2857 (CH₃, CH₂), 1958 (C=C=C), 1697 (CO₂Et), 1148 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.65 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 240b : composé "trans-cis"



C₁₇H₂₆O₃
 MM : 278.39 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 278.19 g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Configuration relative
 Proc. A : 77% (0.28 mmol)
 Proc. B : 51% (0.51 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.60 (d, 1H, *J*=3.6 Hz, H_m), 4.10-4.19 (m, 2H, H_o), 2.59 (tt, 1H, *J*=13.4, 3.8 Hz, H_j), 2.29 (sl, 1H, OH), 2.22 (dt, 1H, *J*=13.2, 2.6 Hz, H_j), 1.81-1.85 (m, 1H, H_i), 1.36-1.64 (m, 7H, H_b, H_e, H_f, H_h, H_i), 1.26-1.30 (m, 1H, H_h), 1.24 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_p), 1.13-1.17 (m, 1H, H_c), 0.98 (dt, 1H, *J*=12.4, 2.0 Hz, H_c), 0.89 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.87 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 207.1 (C_l), 167.1 (C_n), 114.0 (C_k), 88.8 (C_m), 70.6 (C_a), 61.0 (C_o), 41.8 (C_f), 41.4 (C_b), 34.5 (C_c), 33.5 (C_e), 33.1 (C_g ou C_{g'}), 30.9 (C_d), 28.1 (C_h), 27.3 (C_i), 26.7 (C_j), 25.0 (C_g ou C_{g'}), 14.6 (C_p) ppm

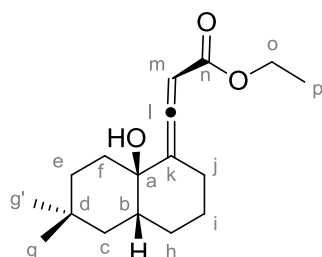
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 301.1780; trouvé : 301.1726 (± 16.1 ppm)

IR (ATR) : ν = 3400 (OH), 2931 (CH₃, CH₂), 2856 (CH₃, CH₂), 1958 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1154 (C-O) cm⁻¹

Pf : 102.6 – 103.4 °C

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 240c : composé "cis-cis"



$C_{17}H_{26}O_3$
MM : 278.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 278.19 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. A : 16% (0.06 mmol)
Proc. B : 2% (0.02 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.64 (d, 1H, $J=3.9$ Hz, H_m), $\delta_A=4.19$ $\delta_B=4.17$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.5$ Hz, $J_{BX}=7.0$ Hz, $J_{AB}=3.5$ Hz, H_o), 2.56-2.63 (m, 1H, H_j), 2.49 (sl, 1H, OH), 2.20 (d, 1H, $J=13.1$ Hz, H_i), 2.12 (tt, 1H, $J=12.9, 5.1$ Hz, H_j), 1.98-2.01 (m, 1H, H_b), 1.67-1.78 (m, 2H, H_e), 1.49-1.60 (m, 2H, H_h), 1.40 (t, 1H, $J=13.7$ Hz, H_f), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_p), 1.20-1.24 (m, 3H, H_c, H_i), 1.04 (dd, 1H, $J=13.3, 3.0$ Hz, H_f), 0.96 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.89 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 208.6 (C_l), 167.3 (C_n), 109.1 (C_k), 88.9 (C_m), 73.2 (C_a), 61.2 (C_o), 41.4 (C_f), 38.1 (C_b), 37.6 (C_c), 35.4 (C_e), 33.1 (C_g ou C_{g'}), 31.0 (C_d), 27.2 (C_i), 26.7 (C_j), 24.9 (C_g ou C_{g'}), 20.5 (C_h), 14.6 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 301.1780; trouvé : 301.1814 (± 13.1 ppm)

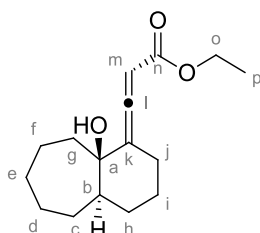
IR (ATR) : ν = 3392 (OH), 2934 (CH₃, CH₂), 2864 (CH₃, CH₂), 1956 (C=C=C), 1697 (CO₂Et), 1160 (C-O) cm⁻¹

Pf: 76.1-78.8°C

R_f : 0.38 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 241a-c : ethyl 3-(9a-hydroxydecahydro-1H-benzo[7]annulene-1-ylidène)acrylate

Composé 241a : composé "trans-trans"



$C_{16}H_{24}O_3$
MM : 264.36 g.mol⁻¹
Masse exacte : 264.17 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. B : 12% (0.15 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.53 (d, 1H, $J=3.8$ Hz, H_m), $\delta_A = 4.19$ $\delta_B=4.15$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.0$ Hz, $J_{BX}=7.0$ Hz, $J_{AB}=3.5$ Hz, H_o), 2.44 (tt, 1H, $J=13.0, 4.3$ Hz, H_j), 2.23-2.27 (m, 1H, H_j), 1.88-1.93 (m, 1H, H_g), 1.81-1.86 (m, 1H, H_c), 1.71-1.78 (m, 2H, H_g, OH), 1.62-1.70 (m, 4H, H_e, H_h, H_i), 1.53-1.57 (m, 1H, H_b), 1.44-1.52 (m, 6H, H_c, H_d, H_e, H_f), 1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p), 1.20-1.24 (m, 1H, H_h) ppm

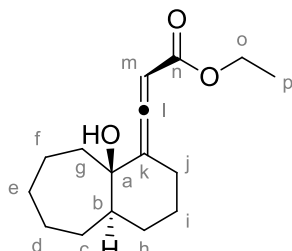
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 207.5 (C_l), 166.8 (C_n), 114.5 (C_k), 88.7 (C_m), 74.0 (C_a), 60.9 (C_o), 49.3 (C_b), 41.3 (C_g), 30.3 (C_i), 30.1 (C_h), 28.6 (C_f), 27.7 (C_d), 27.6 (C_j), 26.9 (C_c), 21.2 (C_e), 14.6 (C_p) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 287.1623; trouvé : 287.1589 (± 1.9 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3460$ (OH), 2924 (CH₃, CH₂), 2856 (CH₃, CH₂), 1957 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1149 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.57 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 241b : composé "trans-cis"



C₁₆H₂₄O₃
MM : 264.36 g.mol⁻¹
Masse exacte : 264.17 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. A : 81% (0.27 mmol)
Proc. B : 59% (0.73 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.54$ (d, 1H, $J=3.6$ Hz, H_m), $\delta_A=4.18$ $\delta_B=4.11$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.5$ Hz, $J_{BX}=7.5$ Hz, $J_{AB}=4.0$ Hz, H_o), 2.52 (tt, 1H, $J=13.5, 4.2$ Hz, H_j), 2.36 (sl, 1H, OH), 2.17 (dt, 1H, $J=13.0, 2.2$ Hz, H_j), 1.63-1.80 (m, 7H, H_c, H_d, H_e, H_g, H_i), 1.48-1.52 (m, 2H, H_f), 1.29-1.39 (m, 5H, H_b, H_c, H_d, H_h), 1.22 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p), 1.13-1.18 (m, 1H, H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 207.2$ (C_l), 167.1 (C_n), 115.2 (C_k), 88.6 (C_m), 73.4 (C_a), 61.0 (C_o), 49.4 (C_b), 40.9 (C_g), 30.3 (C_i), 29.8 (C_h), 27.9 (C_f), 27.4 (C_d), 27.2 (C_j), 26.8 (C_c), 20.9 (C_e), 14.6 (C_p) ppm

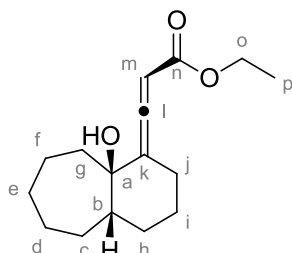
ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 287.1623; trouvé : 287.1589 (± 10.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3392$ (OH), 2924 (CH₃, CH₂), 2857 (CH₃, CH₂), 1956 (C=C=C), 1694 (CO₂Et), 1152 (C-O) cm⁻¹

Pf : 88.6 – 89.2 °C

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 241c : composé "cis-cis"



C₁₆H₂₄O₃
MM : 264.36 g.mol⁻¹
Masse exacte : 264.17 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. A : 12% (0.04 mmol)
Proc. B : 4% (0.05 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.64$ (dd, 1H, $J=2.0, 2.0$ Hz, H_m), 4.17 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_o), 2.47-2.53 (m, 1H, H_j), 2.20-2.25 (m, 1H, H_j), 1.85-1.91 (m, 3H, H_b, H_e, H_g), 1.69-1.81 (m, 5H, H_c, H_d, H_g, H_h, OH), 1.54-1.62 (m, 3H, H_c, H_f), 1.31-1.52 (m, 5H, H_d, H_f, H_i), 1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_p) ppm

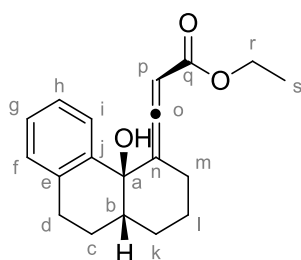
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 208.0$ (C_l), 167.0 (C_n), 115.0 (C_k), 89.5 (C_m), 75.1 (C_a), 61.1 (C_o), 46.4 (C_b), 40.8 (C_g), 29.9 (C_i), 29.4 (C_h), 29.0 (C_f), 28.5 (C_d), 26.8 (C_j), 23.8 (C_c), 21.3 (C_e), 14.6 (C_p) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 287.1623; trouvé : 287.1612 (± 2.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3400$ (OH), 2923 (CH_3 , CH_2), 2856 (CH_3 , CH_2), 1955 ($C=C=C$), 1696 (CO_2Et), 1146 ($C-O$) cm^{-1}

R_f : 0.38 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 242c : ethyl 3-(4a-hydroxy-1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthren-4(4aH)-ylidene)acrylate



$C_{19}H_{22}O_3$
MM : 298.38 $g \cdot mol^{-1}$
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. A
29% (0.08 mmol)

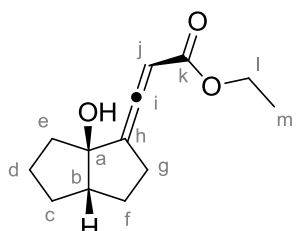
1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) : $\delta = 7.45$ (dd, 1H, $J=7.3, 1.8$ Hz, H_i), 7.09-7.23 (m, 3H, H_f, H_g, H_h), 5.61 (dd, 1H, $J=2.8, 1.2$ Hz, H_p), 4.19 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_r), 2.77-2.95 (m, 2H, H_m), 2.47-2.55 (m, 1H, H_k), 2.10-2.34 (m, 3H, H_b, H_k, OH), 1.84-2.01 (m, 2H, H_d), 1.59-1.80 (m, 3H, H_i, H_c), 1.39-1.52 (m, 1H, H_c), 1.30 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_s) ppm

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) : $\delta = 208.8$ (C_o), 166.7 (C_q), 137.9 (C_e), 136.8 (C_j), 129.6 (C_g), 128.3 (C_f ou C_i), 127.8 (C_f ou C_i), 126.6 (C_h), 114.9 (C_n), 90.0 (C_p), 74.1 (C_a), 61.1 (C_r), 43.7 (C_b), 29.5 (C_k), 27.7 (C_c), 26.5 (C_m), 25.3 (C_d), 24.0 (C_l), 14.6 (C_s) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3399$ (OH), 2928 (CH_3 , CH_2), 2861 (CH_3 , CH_2), 1960 ($C=C=C$), 1694 (CO_2Et), 1155 ($C-O$) cm^{-1}

R_f : 0.28 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 256b : ethyl 3-(6a-hydroxyhexahydropentalen-1(2H)-ylidène)acrylate



$C_{13}H_{18}O_3$
MM : 222.28 $g \cdot mol^{-1}$
Masse exacte : 222.13 $g \cdot mol^{-1}$
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. A : 65% (0.23 mmol)
Proc. B : 64% (0.79 mmol)

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) : $\delta = 5.66$ (t, 1H, $J=3.5$ Hz, H_j), 4.15 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_l), 2.93 (sl, 1H, OH), 2.71-2.78 (m, 1H, H_c), 2.52-2.59 (m, 1H, H_c), 2.35-2.41 (m, 1H, H_g), 2.08-2.13 (m, 1H, H_b), 1.94-2.02 (m, 1H, H_e), 1.82-1.92 (m, 2H, H_d), 1.72-1.80 (m, 1H, H_e), 1.57-1.63 (m, 1H, H_g), 1.30-1.42 (m, 2H, H_f), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_m) ppm

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) : $\delta = 206.6$ (C_i), 166.9 (C_k), 117.2 (C_h), 92.5 (C_a), 91.1 (C_j), 61.3 (C_l), 52.6 (C_b), 40.5 (C_e), 32.0 (C_g), 31.4 (C_c), 30.8 (C_f), 25.5 (C_d), 14.6 (C_m) ppm

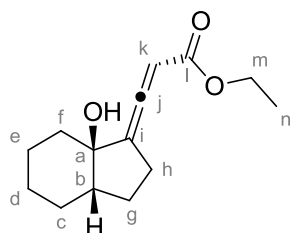
ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 245.1154; trouvé : 245.1133. (± 6.3 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3390$ (OH), 2951 (CH₃, CH₂), 2867 (CH₃, CH₂), 1959 (C=C=C), 1695 (CO₂Et), 1154 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.26 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 173a-b : ethyl 3-(7a-hydroxyoctahydro-1H-inden-1-ylidène)acrylate d'éthyle

Composé 173a : composé "cis-trans"



C₁₄H₂₀O₃
MM : 236.31 g.mol⁻¹
Masse exacte : 236.14 g.mol⁻¹
Solide jaune
Configuration relative
Proc. B : 22% (0.27 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.64$ (t, 1H, $J=4.2$ Hz, H_k), $\delta_A=4.18$ $\delta_B=4.05$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.5$ Hz, $J_{BX}=7.0$ Hz, $J_{AB}=7.5$ Hz, H_m), 2.65-2.76 (m, 2H, H_h), 2.08-2.16 (m, 1H, H_c), 1.86-1.95 (m, 3H, H_b, H_f, OH), 1.53-1.64 (m, 4H, H_d, H_g, H_f), 1.43-1.50 (m, 2H, H_c, H_d), 1.41 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_n), 1.13-1.22 (m, 2H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 207.3$ (C_j), 166.4 (C_l), 112.7 (C_i), 91.2 (C_k), 83.8 (C_a), 61.0 (C_m), 47.6 (C_b), 34.8 (C_f), 28.9 (C_g), 28.4 (C_c), 26.7 (C_h), 24.6 (C_e), 23.4 (C_d), 14.5 (C_n) ppm

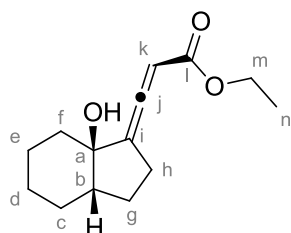
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 259.1310; trouvé : 259.1314 (± 3.8 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3401$ (OH), 2927 (CH₃, CH₂), 2852 (CH₃, CH₂), 1960 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1148 (C-O) cm⁻¹

Pf : 69.8 – 71.6 °C

R_f : 0.36 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 173b : composé "cis-cis"



C₁₄H₂₀O₃
MM : 236.31 g.mol⁻¹
Masse exacte : 236.14 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. A : 87% (0.37 mmol)
Proc. B : 73% (0.90 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.66$ (t, 1H, $J=4.1$ Hz, H_k), 4.14 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_m), 3.14 (sl, 1H, OH), 2.74-2.80 (m, 1H, H_h), 2.55-2.63 (m, 1H, H_h), 2.11-2.17 (m, 1H, H_c), 1.91-1.97 (m, 1H, H_b), 1.86-1.90 (m, 1H, H_f), 1.50-1.63 (m, 4H, H_c, H_d, H_e, H_f), 1.42 (ttd, 1H, $J=9.2, 2.8, 2.8$ Hz, H_g), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_n), 1.11-1.22 (m, 2H, H_d, H_e), 1.00-1.07 (m, 1H, H_g) ppm

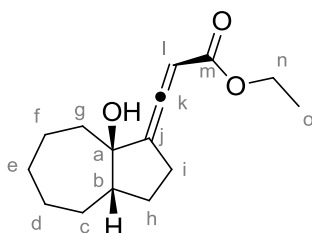
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 207.1$ (C_j), 167.0 (C_l), 113.6 (C_i), 91.1 (C_k), 83.3 (C_a), 61.1 (C_m), 47.2 (C_b), 34.3 (C_f), 28.7 (C_g), 28.4 (C_c), 26.7 (C_h), 24.4 (C_e), 23.9 (C_d), 14.5 (C_n) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 259.1310; trouvé : 259.1332 (± 10.7 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3374$ (OH), 2928 (CH₃, CH₂), 2854 (CH₃, CH₂), 1960 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1153 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.29 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 257b : ethyl 3-(8a-hydroxyoctahydroazulen-1(2H)-ylidène)acrylate



C₁₅H₂₂O₃
MM : 250.33 g.mol⁻¹
Masse exacte : 250.16 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration relative
Proc. A : 62% (0.17 mmol)
Proc. B : 53% (0.54 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.67$ (t, 1H, $J=3.8$ Hz, H_l), 4.16 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 2.71-2.78 (m, 1H, H_c), 2.50-2.57 (m, 1H, H_c), 2.29 (sl, 1H, OH), 2.12-2.22 (m, 2H, H_b, H_i), 1.91-1.95 (m, 1H, H_g), 1.75-1.82 (m, 2H, H_f, H_h), 1.66-1.72 (m, 2H, H_e, H_g), 1.54-1.59 (m, 2H, H_e, H_h), 1.29-1.45 (m, 4H, H_d, H_f, H_i), 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 207.4$ (C_k), 166.8 (C_m), 118.3 (C_j), 91.3 (C_i), 86.5 (C_a), 61.2 (C_n), 52.9 (C_b), 39.1 (C_g), 33.4 (C_i), 32.2 (C_c), 31.2 (C_h), 29.3 (C_d ou C_f), 29.1 (C_d ou C_f), 23.3 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

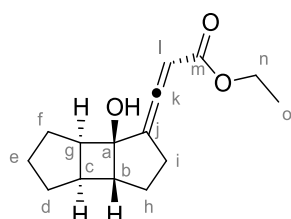
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 273.1467; trouvé : 273.1493 (± 11.6 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3370$ (OH), 2921 (CH₃, CH₂), 2851 (CH₃, CH₂), 1958 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1155 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.37 (PE/AcOEt 80/20)

Composés 268a-b : ethyl 3-(6b-hydroxyhexahydrocyclobuta[1,2:3,4]di[5]annulen-1(2H,3bH,6bH)-ylidène)acrylate

Composé 268a : composé "cis-trans"



C₁₅H₂₀O₃
MM : 248.32 g.mol⁻¹
Masse exacte : 248.14 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
Configuration relative
Proc. B : 32% (0.43 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.67$ (dd, 1H, $J=5.1, 2.0$ Hz, H_l), 4.11-4.20 (m, 2H, H_n), 2.76-2.84 (m, 1H, H_i), 2.66-2.72 (m, 2H, H_b, H_i), 2.46 (sl, 1H, OH), 1.99-2.13 (m, 4H, H_c, H_d, H_f, H_g), 1.74-1.80 (m, 2H, H_e), 1.68 (dd, 1H, $J=12.2, 7.0$ Hz, H_d), 1.59-1.63 (m, 1H, H_h), 1.37-1.51 (m, 2H, H_f, H_h), 1.25 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

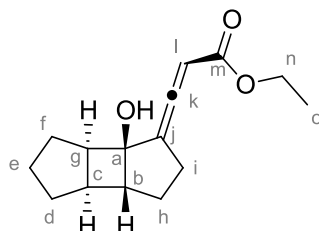
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 204.6$ (C_k), 166.7 (C_m), 118.8 (C_j), 91.7 (C_i), 80.7 (C_a), 61.2 (C_n), 52.8 (C_b), 47.4 (C_g), 37.3 (C_c), 33.3 (C_h), 31.4 (C_d), 30.2 (C_i), 27.1 (C_f), 25.9 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 271.1305; trouvé : 271.1307 (± 0.8 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3367$ (OH), 2940 (CH₃, CH₂), 2852 (CH₃, CH₂), 1959 (C=C=C), 1696 (CO₂Et), 1161 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.59 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 268b : composé "cis-cis"



C₁₅H₂₀O₃
MM : 248.32 g.mol⁻¹
Masse exacte : 248.14 g.mol⁻¹
Solide jaune pâle
Configuration relative
Proc. A : 27% (0.63 mmol)
Proc. B : 61% (0.81 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.76$ (dd, 1H, $J=5.0, 1.8$ Hz, H_l), $\delta_A=4.17$ $\delta_B=4.15$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.5$ Hz, $J_{BX}=7.0$ Hz, $J_{AB}=5.5$ Hz, H_m), 2.87-2.95 (m, 1H, H_i), 2.77 (dd, 1H, $J=8.3, 5.5$ Hz, H_b), 2.67 (dd, 1H, $J=15.4, 7.3$ Hz, H_j), 2.04-2.06 (m, 2H, H_c, H_g), 1.92-2.02 (m, 2H, H_d, H_f), 1.65-1.79 (m, 3H, H_d, H_e), 1.56-1.51 (m, 2H, H_h, OH), 1.40-1.49 (m, 2H, H_f, H_h), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 204.7$ (C_k), 166.8 (C_m), 117.6 (C_j), 92.0 (C_l), 80.9 (C_a), 61.1 (C_n), 52.4 (C_g), 47.9 (C_b), 37.3 (C_c), 33.2 (C_h), 31.5 (C_d), 30.4 (C_i), 27.1 (C_f), 25.9 (C_e), 14.6 (C_o) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 271.1305; trouvé : 271.1311 (± 2.2 ppm)

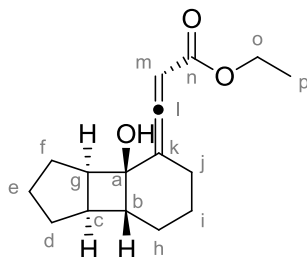
IR (ATR) : $\nu = 3413$ (OH), 2940 (CH₃, CH₂), 2853 (CH₃, CH₂), 1961 (C=C=C), 1698 (CO₂Et), 1155 (C-O) cm⁻¹

Pf : 59.7 – 61.8°C

R_f : 0.52 (PE/AcOEt 80/20)

Composés 269a-b : ethyl 3-(3b-hydroxyhexahydro-1H-cyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2]benzen-4(2H,3bH,7bH)-ylidene)acrylate

Composé 269a : composé "cis-trans"



C₁₆H₂₂O₃
MM : 262.34 g.mol⁻¹
Masse exacte : 262.16 g.mol⁻¹
Liquide jaune pâle
Configuration relative
Proc. B : 21% (0.26 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 5.52$ (dd, 1H, $J=4.1, 0.6$ Hz, H_m), $\delta_A=4.21$ $\delta_B=4.13$ (ABX₃, 2H, $J_{AX}=7.5$ Hz, $J_{BX}=7.0$ Hz, $J_{AB}=7.0$ Hz, H_o), 2.72 (tt, 1H, $J=8.1, 2.1$ Hz, H_b), 2.33-2.38 (m, 1H, H_j), 2.21-2.30 (m, 2H, H_g, H_j), 1.92-1.96 (m, 1H, H_c), 1.85-1.90 (m, 1H, OH), 1.73-1.78 (m, 3H, H_e, H_f), 1.61-

1.68 (m, 3H, H_d, H_i), 1.47-1.53 (m, 2H, H_f, H_h), 1.39-1.45 (m, 2H, H_h, H_i), 1.25 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_p) ppm

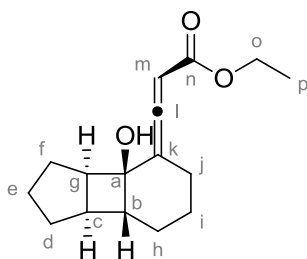
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 210.5 (C_l), 166.4 (C_n), 112.2 (C_k), 89.6 (C_m), 70.3 (C_a), 61.0 (C_o), 47.7 (C_b), 46.3 (C_c), 37.0 (C_g), 31.5 (C_h), 26.8 (C_d), 26.3 (C_f), 25.6 (C_j), 24.7 (C_i), 21.4 (C_e), 14.6 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 285.1467; trouvé : 285.1447 (± 5.0 ppm)

IR (ATR) : ν = 3401 (OH), 2937 (CH₃, CH₂), 2851 (CH₃, CH₂), 1955 (C=C=C), 1694 (CO₂Et), 1146 (C-O) cm⁻¹

R_f : 0.56 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 269b : composé "cis-cis"



C₁₆H₂₂O₃
MM : 262.34 g.mol⁻¹
Masse exacte : 262.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration relative
Proc. A : 60% (0.15 mmol)
Proc. B : 44% (0.54 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.67 (t, 1H, *J*=2.4 Hz, H_m), 4.14 (q, 2H, *J*=7.0 Hz, H_o), 2.63 (tt, 1H, *J*=8.3, 1.7 Hz, H_b), 2.33-2.36 (m, 2H, H_j), 2.10-2.19 (m, 2H, H_g, OH), 1.93-2.00 (m, 2H, H_c, H_d), 1.36-1.84 (m, 9H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_h), 1.24 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_p) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 210.0 (C_l), 167.0 (C_n), 113.5 (C_k), 90.0 (C_m), 69.9 (C_a), 61.2 (C_o), 48.2 (C_b), 45.0 (C_c), 36.5 (C_g), 31.6 (C_h), 26.7 (C_d), 26.2 (C_f), 25.8 (C_j), 24.6 (C_i), 21.0 (C_e), 14.5 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 285.1467; trouvé : 285.1456 (± 1.8 ppm)

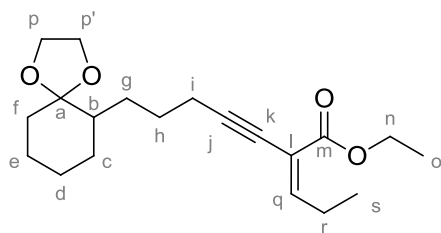
IR (ATR) : ν = 3378 (OH), 2934 (CH₃, CH₂), 2850 (CH₃, CH₂), 1953 (C=C=C), 1697 (CO₂Et), 1147 (C-O) cm⁻¹

Pf : 49.6 – 53.8 °C

R_f : 0.44 (PE/AcOEt 80/20)

• Piégeage de l'intermédiaire : synthèse du dérivé ène-yne

Composé 202 : ethyl 2-propylidène-7-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)hept-3-ynoate



$C_{20}H_{30}O_4$
 MM : 334.21 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 334.45 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Composé instable
 68% (0.17 mmol)

Le composé **199** (75 mg, 0.26 mmol, 1 equiv.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (5 mL). Le propanal fraîchement distillé (55 μ L, 0.76 mmol, 3 equiv.) est ajouté et le milieu réactionnel est laissé pendant 20 minutes sous agitation magnétique à température ambiante puis le Cs₂CO₃ sec (8 mg, 0.03 mmol, 10% mol) est ajouté. Le milieu est laissé réagir seize heures à température ambiante. Après ce délai, le milieu est dilué à l'éther diéthylique (10 mL) et hydrolysé avec une solution d'eau distillée (5 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 92/08) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'une huile jaune pâle (58 mg, 0.17 mmol, 68%).

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz) : δ = 7.28 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, H_q), 4.06 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 3.48-3.56 (m, 4H, H_p et H_{p'}), 2.37 (qi, 2H, $J=7.6$ Hz, H_r), 2.26 (td, 2H, $J=7.0$ Hz, 2.2 Hz, H_i), 1.85-1.92 (m, 1H, H_b), 1.68-1.74 (m, 2H, H_f), 1.49-1.64 (m, 5H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h), 1.27-1.47 (m, 5H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_g et/ou H_h), 1.00 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_o), 0.84 (t, 3H, $J=7.5$ Hz, H_s) ppm

¹³C RMN (C₆D₆, 125 MHz) : δ = 165.7 (C_m), 153.4 (C_q), 118.7 (C_l), 111.4 (C_a), 98.4 (C_j), 75.8 (C_k), 65.4 (C_p ou C_{p'}), 65.3 (C_p ou C_{p'}), 61.6 (C_n), 45.4 (C_b), 35.7 (C_f), 30.1 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 28.7 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 28.0 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 25.5 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 25.0 (C_r), 24.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 21.0 (C_i), 14.9 (C_o), 13.2 (C_s) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 357.2031; trouvé : 357.2020 (\pm 4.5 ppm)

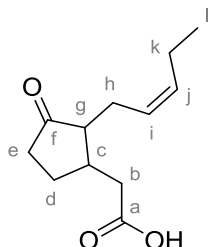
IR (ATR) : ν = 2933 (CH₂, CH₃), 2872 (CH₂, CH₃), 2231 (C \equiv C), 1719 (CO₂Et), 1088 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

R_f : 0.68 (PE/AcOEt 80/20)

CHAPITRE II : UTILISATION DE CÉTO-3-ALCYNOATES POUR LA SYNTHÈSE TOTALE D'HORMONES VÉGÉTALES

• (±)-JA (±)-290

Composé (±)-290 : jasmonic acid



$C_{12}H_{18}O_3$
MM : 210.27 g.mol⁻¹
Masse exacte : 210.13 g.mol⁻¹
Huile jaune pâle
99% (23 mmol)

A température ambiante, une solution aqueuse de NaOH 1N (45 mL, 46 mmol, 2 equiv.) est ajoutée à une solution de jasmonate de méthyle (5.1 g, 23 mmol, 1 equiv.) dans le méthanol (50mL, C=0.45 M) et le mélange est porté à reflux pendant 1.5 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est acidifié à pH 1 avec une solution d'HCl 2N (20 mL) et extraite trois fois au dichlorométhane (3×50 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'une huile jaune pâle (4.8 g, 23 mmol, 99%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 11.43 (sl, 1H, COOH), 5.35-5.43 (m, 1H, H_i ou H_j), 5.17-5.24 (m, 1H, H_i ou H_j), 2.69 (dd, 1H, J=19.8, 8.3 Hz, H_b), 1.84-2.37 (m, 10H, H_b, H_c, H_d, H_e, H_g, H_h, H_k), 1.47 (td, 1H, J=9.8, 2.5 Hz, H_d), 0.89 (t, 3H, J=7.5 Hz, H_l) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 219.7 (C_f), 178.3 (C_a), 134.4 (C_i ou C_j), 125.0 (C_i ou C_j), 54.0 (C_g), 38.9 (C_b), 37.9 (C_c, C_e), 27.3 (C_h ou C_k), 25.6 (C_h ou C_k), 20.7 (C_d), 14.2 (C_l) ppm

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc : 233.26; trouvé : 233.12

IR (ATR) : ν = 2962 (CO₂H), 1736 (C=O), 1707 (CO₂H) cm⁻¹

R_f: 0.29 (PE/AcOEt 50/50)

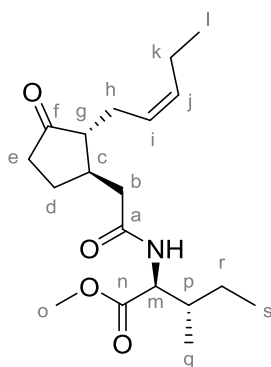
• (-)-JA-(Me)Ile 337b et (+)-JA-(Me)Ile 337c

Composés JA-(Me)Ile 337 : methyl (2S,3S)-3-methyl-2-(2-(3-oxo-2-((Z)-pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)acetamido)pentanoate

A une solution d'acide jasmonique (±)-290 (3.19 g, 15.2 mmol, 1 equiv) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL, C=0.30 M) sont ajoutés la L-isoleucine methyl ester hydrochloride (3.31 g, 18.2 mmol, 1.2 equiv.), la 4-(diméthylamino)pyridine (5.56 g, 45.5 mmol, 3 equiv.) et le N-(3-

diméthylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.49 g, 18.2 mmol, 1.2 equiv.). Le milieu réactionnel est laissé 1.5 heures à température ambiante puis est hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl 1N (25 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25 mL). Les phases aqueuses combinées sont extraites trois fois au éther diéthylique (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 70/30) pour conduire aux composés **337b** (2.34 g, 7.01 mmol, 46%) et **337c** (2.55 g, 7.59 mmol, 50%) sous la forme d'huiles incolores (4.89 g, 14.6 mmol, 96%, **337b** / **337c** 1:1).

Composé 337b: methyl (2-((1R,2R)-3-oxo-2-((Z)-pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)acetyl)-L-isoleucinate



C₁₉H₃₁NO₄
 MM : 337.46 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 337.23 g.mol⁻¹
 Huile jaune
 46% (7.01 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.06 (d, 1H, J=8.3 Hz, NH), 5.21-5.45 (m, 2H, H_i, H_j), 4.57 (dd, 1H, J=8.6, 4.9 Hz, H_m), 3.70 (s, 3H, H_o), 2.61 (dd, 1H, J=14.0, 4.2 Hz, H_b), 1.81-2.35 (m, 10H, H_b, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k, H_p), 1.33-1.55 (m, 2H, H_d), 1.07-1.21 (m, 2H, H_r), 0.86-0.94 (m, 9H, H_i, H_s, H_q) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 219.5 (C_f), 172.8 (C_n), 171.3 (C_a), 134.1 (C_i ou C_j), 125.5 (C_i ou C_j), 56.5 (C_m), 54.4 (C_g), 52.4 (C_o), 41.3 (C_b), 39.0 (C_p), 38.1 (C_e), 38.0 (C_c), 27.4 (C_h ou C_k), 25.9 (C_r), 25.5 (C_h ou C_k), 20.6 (C_d), 15.7 (C_q), 14.4 (C_l), 11.8 (C_s) ppm

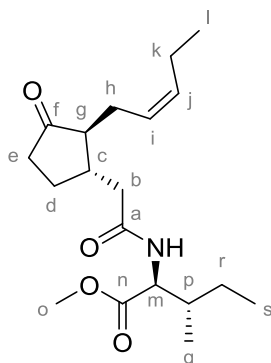
IR (ATR): ν = 3309 (NH), 1737 (CO₂Me, C=O), 1646 (OC-NH), 1532 (C=N), 1435 (C-N), 1150 (C-O) cm⁻¹

[α]_D²²: -13.2 (c=1.0, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc : 360.2145; trouvé: 360.2119

R_f: 0.43 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 337c: methyl (2-((1S,2S)-3-oxo-2-((Z)-pent-2-en-1-yl)cyclopentyl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{19}H_{31}NO_4$
MM : 337.46 g.mol⁻¹
Masse exacte : 337.23 g.mol⁻¹
Huile jaune
50% (7.59 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.09 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, NH), 5.19-5.45 (m, 2H, H_i, H_j), 4.59 (dd, 1H, $J=8.6, 4.9$ Hz, H_m), 3.70 (s, 3H, H_o), 2.63 (dd, 1H, $J=14.1, 4.2$ Hz, H_b), 1.82-2.36 (m, 10H, H_b, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k, H_p), 1.33-1.54 (m, 2H, H_d), 1.06-1.21 (m, 2H, H_r), 0.86-0.94 (m, 9H, H_i, H_s, H_q) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 219.5 (C_f), 172.8 (C_n), 171.2 (C_a), 134.2 (C_i ou C_j), 125.4 (C_i ou C_j), 56.6 (C_m), 54.4 (C_g), 52.4 (C_o), 41.5 (C_b), 38.9 (C_p), 38.2 (C_e), 38.0 (C_c), 27.4 (C_h ou C_k), 25.8 (C_r), 25.5 (C_h ou C_k), 20.9 (C_d), 15.8 (C_q), 14.4 (C_l), 11.8 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 3309 (NH), 1738 (CO₂Me, C=O), 1646 (OC-NH), 1532 (C=N), 1435 (C-N), 1150 (C-O) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: +9.9 ($c=1.0$, MeOH)

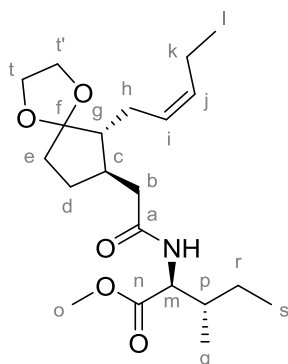
ESI-MS: [M+Na]⁺ calc : 360.2145; trouvé: 360.2119

R_f: 0.52 (PE/AcOEt 50/50)

• **Protection de la fonction carbonyle : composés 338b et 338c**

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Protéction de la fonction cétone en présence d'éthylène glycol en milieu acide" en remplaçant le benzène par le toluène, toutes choses égales par ailleurs. Voir p. 294.

Composé 338b : methyl (2-((6R,7R)-6-((Z)-pent-2-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{11}H_{35}NO_5$
MM : 381.25 g.mol⁻¹
Masse exacte : 381.51 g.mol⁻¹
Huile jaune
91% (4.01 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.90 (d, 1H, *J*=8.3 Hz, NH), 5.35-5.41 (m, 2H, H_i, H_j), 4.60 (dd, 1H, *J*=8.6, 4.9 Hz, H_m), 3.84-3.92 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.73 (s, 3H, H_o), 2.52-2.58 (m, 1H, H_b), 1.65-2.38 (m, 10H, H_b, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k, H_p), 1.31-1.46 (m, 3H, H_d, H_r), 1.15-1.21 (m, 1H, H_d), 0.89-0.98 (m, 9H, H_i, H_s, H_q) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.0 (C_n), 171.1 (C_a), 132.6 (C_i ou C_j), 128.2 (C_i ou C_j), 118.1 (C_f), 65.1 (C_t ou C_{t'}), 64.5 (C_t ou C_{t'}), 56.5 (C_m), 52.4 (C_g), 51.8 (C_o), 43.0 (C_b), 40.3 (C_p), 38.3 (C_e), 35.5 (C_c), 28.2 (C_h ou C_k), 27.0 (C_r), 25.6 (C_h ou C_k), 21.0 (C_d), 15.8 (C_q), 14.6 (C_i), 11.9 (C_s) ppm

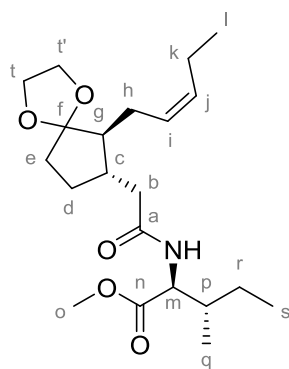
IR (ATR): ν = 3319 (NH), 1744 (CO₂Me, O-CNH), 1646 (OC-NH), 1536 (C=N), 1436 (C-N), 1150 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: +3.7 (*c*=1.0, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc : 404.2407; trouvé: 404.2372

R_f: 0.42 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 338c : methyl (2-((6*S*,7*S*)-6-((*Z*)-pent-2-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



C₁₁H₃₅NO₅
MM : 381.25 g.mol⁻¹
Masse exacte : 381.51 g.mol⁻¹
Huile jaune
91% (7.88 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.95 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, NH), 5.28-5.38 (m, 2H, H_i, H_j), 4.57-4.62 (m, 1H, H_m), 3.82-3.91 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.70 (s, 3H, H_o), 2.54 (dt, 1H, *J*=12.7, 3.2 Hz, H_b), 1.64-2.26 (m, 10H, H_b, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k, H_p), 1.10-1.43 (m, 4H, H_d, H_r), 0.82-0.97 (m, 9H, H_i, H_s, H_q) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.9 (C_n), 171.1 (C_a), 132.6 (C_i ou C_j), 128.1 (C_i ou C_j), 118.1 (C_f), 65.0 (C_t ou C_{t'}), 64.4 (C_t ou C_{t'}), 56.5 (C_m), 52.3 (C_g), 51.7 (C_o), 43.0 (C_b), 40.3 (C_p), 38.3 (C_e), 35.5 (C_c), 28.2 (C_h ou C_k), 27.0 (C_r), 25.5 (C_h ou C_k), 20.9 (C_d), 15.8 (C_q), 14.5 (C_i), 11.9 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 3307 (NH), 1742 (CO₂Me, O-CNH), 1646 (OC-NH), 1532 (C=N), 1436 (C-N), 1150 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: +22.2 (*c*=1.0, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc : 404.2407; trouvé: 404.2401

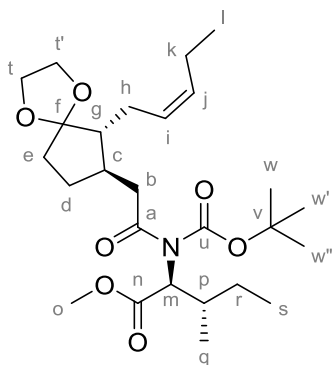
R_f: 0.55 (PE/AcOEt 60/40)

• **Activation de l'amide par un carbamate : composés 339b et 339c**

Procédure générale :

A une solution d'amide (1 equiv.) dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.10 M) sont ajoutés le Boc₂O (6 equiv.) et la 4-(diméthylamino)pyridine (6 equiv.) et porté à ébullition pendant 1.5 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré sous vide, repris à l'éther diéthylique (20 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (15 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés titres sous la forme d'huiles incolores.

Composé 339b : methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(2-((6*R*,7*R*)-6-((*Z*)-pent-2-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



C₂₆H₄₃NO₇
 MM : 481.63 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 481.30 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 100% (3.36 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.30-5.43 (m, 2H, H_i, H_j), 4.93 (d, 1H, *J*=9.2 Hz, H_m), 3.82-3.92 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.65 (s, 3H, H_o), 3.20 (dd, 1H, *J*=16.9, 3.7 Hz, H_b), 2.76 (dd, 1H, *J*=17.1, 10.0 Hz, H_b), 1.92-2.29 (m, 8H, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k), 1.65-1.78 (m, 3H, H_d, H_p), 1.46 (s, 9H, H_w, H_{w'}, H_{w''}), 1.15-1.23 (m, 2H, H_r), 1.10 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, H_q), 0.93 (t, 3H, *J*=7.6 Hz, H_i), 0.83 (s, 3H, *J*=6.7 Hz, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.0 (C_n), 171.1 (C_a), 152.4 (C_u), 131.9 (C_i ou C_j), 128.1 (C_i ou C_j), 117.8 (C_f), 83.7 (C_v), 64.7 (C_t ou C_{t'}), 64.1 (C_t ou C_{t'}), 60.2 (C_m), 51.9 (C_g), 51.2 (C_o), 44.0 (C_b), 39.5 (C_p), 35.3 (C_e), 34.3 (C_c), 28.2 (C_h ou C_k), 27.9 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 26.6 (C_r), 24.7 (C_h ou C_k), 20.6 (C_d), 18.2 (C_q), 14.2 (C_i), 11.1 (C_s) ppm

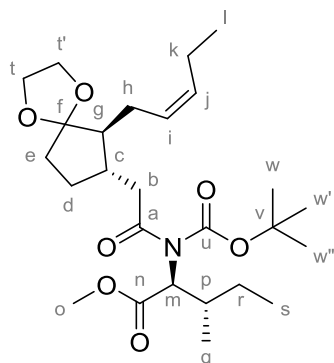
IR (ATR): ν = 1744 (CO₂Me, O-CNH), 1646 (OC-NH), 1536 (C=N), 1436 (C-N), 1150 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: -1.3 (*c*=1.0, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 504.2932; trouvé: 504.2906.

R_f: 0.78 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 339c : methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(2-(((6*S*,7*S*)-6-((*Z*)-pent-2-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{26}H_{43}NO_7$
MM : 481.63 g.mol⁻¹
Masse exacte : 481.30 g.mol⁻¹
Huile incolore
97% (2.54 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.30-5.44 (m, 2H, H_i, H_j), 4.94 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, H_m), 3.80-3.89 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.63 (s, 3H, H_o), 3.20 (dd, 1H, $J=17.5, 3.7$ Hz, H_b), 2.76 (dd, 1H, $J=17.5, 10.2$ Hz, H_b), 1.90-2.26 (m, 8H, H_c, H_e, H_g, H_h, H_k), 1.66-1.76 (m, 3H, H_d, H_p), 1.44 (s, 9H, H_w, H_{w'}, H_{w''}), 1.13-1.20 (m, 2H, H_r), 1.08 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, H_q), 0.92 (t, 3H, $J=7.6$ Hz, H_i), 0.82 (s, 3H, $J=7.0$ Hz, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.0 (C_n), 171.2 (C_a), 152.4 (C_u), 131.9 (C_i ou C_j), 128.1 (C_i ou C_j), 117.8 (C_f), 83.7 (C_v), 64.7 (C_t ou C_{t'}), 64.1 (C_t ou C_{t'}), 60.2 (C_m), 51.9 (C_g), 51.3 (C_o), 44.0 (C_b), 39.4 (C_p), 35.3 (C_e), 34.5 (C_c), 28.3 (C_h ou C_k), 27.9 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 26.6 (C_r), 24.8 (C_h ou C_k), 20.6 (C_d), 18.3 (C_q), 14.2 (C_l), 11.2 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 1737 (CO₂Me, NCOO, O-CN), 1696 (OC-NH), 1458 (C-N), 1147 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: -62.6 ($c=1.0$, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 504.2932; trouvé: 504.2893

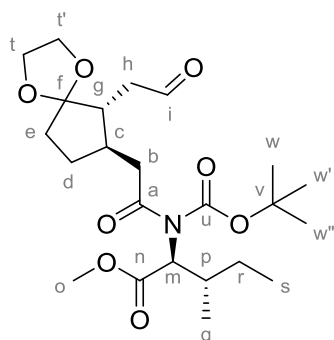
R_f: 0.84 (PE/AcOEt 70/30)

• Ozonolyse : composés 340b et 340c

Procédure générale:

A -78°C, une solution d'alcène (1 equiv.) dans le méthanol anhydre (C=0.10 M) est placée dans les conditions d'ozonolyse pendant 15-20 minutes avant addition de diméthylsulfure (10 equiv.) à -78°C. Après 10 minutes, le milieu est laissé revenir à température ambiante pendant 1 heure avant d'être concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés titres sous la forme d'huiles incolores.

Composé 340b : methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(2-((6R,7R)-6-(2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{23}H_{37}NO_8$
MM : 455.55 g.mol⁻¹
Masse exacte : 455.25 g.mol⁻¹
Huile incolore
62% (1.12 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.69 (dd, 1H, $J=2.8, 1.6$ Hz, H_i), 4.89 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, H_m), 3.72-3.91 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.62 (s, 3H, H_o), 3.13 (dd, 1H, $J=16.7, 4.9$ Hz, H_b), 2.85 (dd, 1H, $J=16.8, 8.2$ Hz, H_b), 2.10-2.57 (m, 5H, H_c, H_e, H_g, H_h), 1.89-2.00 (m, 1H, H_h), 1.64-1.80 (m, 2H, H_d), 1.43 (s, 9H, H_w, H_{w'}, H_{w''}), 1.15-1.26 (m, 2H, H_r), 1.06 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, H_q), 0.84-0.93 (m, 1H, H_p), 0.78-0.82 (m, 3H, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 202.5 (C_i), 175.0 (C_n), 171.2 (C_a), 152.6 (C_u), 117.4 (C_t), 84.3 (C_v), 64.8 (C_t ou C_{t'}), 64.6 (C_t ou C_{t'}), 60.5 (C_m), 52.2 (C_o), 47.3 (C_g), 43.8 (C_b), 43.3 (C_h), 39.0 (C_p), 35.1 (C_e), 34.6 (C_c), 28.6 (C_d), 28.1 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 25.0 (C_r), 18.5 (C_q), 11.4 (C_s) ppm

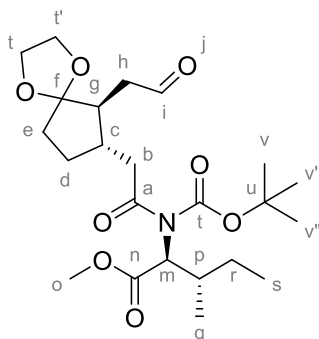
IR (ATR): ν = 2969 (CHO), 1736 (CHO, CO₂Me, NCOO, O-CN), 1692 (CO-N), 1147 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_d^{22}$: -5.0 ($c=0.5$, MeOH)

ESI-MS: [M+K]⁺ calc: 494.2151; trouvé: 494.2316

R_f: 0.66 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 340c : methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(2-((6S,7S)-6-(2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{23}H_{37}NO_8$
MM : 455.55 g.mol⁻¹
Masse exacte : 455.25 g.mol⁻¹
Huile incolore
60% (1.65 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.69 (dd, 1H, $J=2.7, 1.6$ Hz, H_i), 4.91 (d, 1H, $J=9.3$ Hz, H_m), 3.73-3.87 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.61 (s, 3H, H_o), 3.18 (dd, 1H, $J=16.7, 4.6$ Hz, H_b), 2.80 (dd, 1H, $J=16.9, 8.2$ Hz, H_b), 2.12-2.52 (m, 5H, H_c, H_e, H_g, H_h), 1.90-2.00 (m, 1H, H_h), 1.63-1.77 (m, 2H, H_d), 1.42 (s, 9H, H_w,

H_w, H_{w'}), 1.18-1.32 (m, 2H, H_r), 1.06 (d, 3H, *J*=6.4 Hz, H_q), 0.83-0.94 (m, 1H, H_p), 0.77-0.81 (m, 3H, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 202.5 (C_i), 175.0 (C_n), 171.2 (C_a), 152.6 (C_u), 117.4 (C_t), 84.2 (C_u), 64.8 (C_t ou C_{t'}), 64.6 (C_t ou C_{t'}), 60.4 (C_m), 52.2 (C_o), 47.3 (C_g), 43.7 (C_b), 43.2 (C_h), 39.0 (C_p), 35.1 (C_e), 34.7 (C_e), 28.6 (C_d), 28.1 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 25.0 (C_r), 18.5 (C_q), 11.4 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 2964 (CHO), 1737 (CHO, CO₂Me, NCOO, O-CN), 1695 (CO-N), 1148 (C-O), 949 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: -61.6 (c=0.5, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 478.2411; trouvé: 478.2367

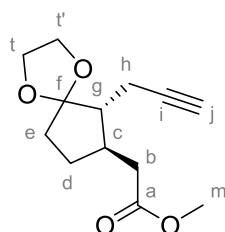
R_f: 0.71 (PE/AcOEt 60/40)

• Réaction de Bestmann-Ohira : composés 349b et 349c

Procédure générale :

A une solution d'aldéhyde (1 equiv.) dans le méthanol anhydre (C=0.10 M) sont ajoutés le phosphonate de Bestmann-Ohira (2.2 equiv.) puis le K₂CO₃ (2.5 equiv.). Après 16 heures à température ambiante, le milieu est concentré sous vide, hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (25 mL) et extrait trois fois à l'éther diéthylique (3×30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés titres sous la forme d'huiles incolores.

Composé 349b : methyl 2-((6*R*,7*R*)-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetate



C₁₃H₁₈O₄
MM : 238.28 g.mol⁻¹
Masse exacte : 238.12 g.mol⁻¹
Huile incolore
62% (1.21 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79-3.91 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.61 (s, 3H, H_m), 2.69 (dd, 1H, *J*=14.8, 4.5 Hz, H_b), 1.99-2.20 (m, 4H, H_b, H_e, H_g), 1.84 (t, 1H, *J*=2.7 Hz, H_j), 1.53-1.82 (m, 4H, H_d, H_c, H_h), 1.10-1.23 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 173.2 (C_a), 117.2 (C_f), 83.6 (C_i), 69.1 (C_j), 65.2 (C_t ou C_{t'}), 64.5 (C_t ou C_{t'}), 51.6 (C_m), 50.1 (C_g), 39.8 (C_e), 39.3 (C_c), 35.6 (C_b), 28.3 (C_d), 18.0 (C_h) ppm

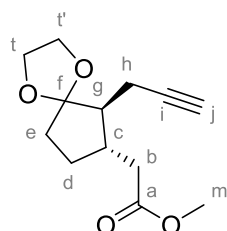
IR (ATR): ν = 3279 (C≡CH), 1732 (CO₂Me), 1150 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: + 18.9 (c=1, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 261.1097; trouvé: 261.1093

R_f: 0.55 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 349c : methyl 2-((6*S*,7*S*)-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetate



$C_{13}H_{18}O_4$
MM : 238.28 g.mol⁻¹
Masse exacte : 238.12 g.mol⁻¹
Huile incolore
68% (1.13 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79-3.91 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.61 (s, 3H, H_m), 2.69 (dd, 1H, $J=14.8$, 4.5 Hz, H_b), 1.99-2.20 (m, 4H, H_b, H_c, H_g), 1.84 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_j), 1.53-1.82 (m, 4H, H_d, H_c, H_h), 1.10-1.23 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 173.2 (C_a), 117.2 (C_f), 83.6 (C_i), 69.1 (C_j), 65.2 (C_t ou C_{t'}), 64.5 (C_t ou C_{t'}), 51.6 (C_m), 50.1 (C_g), 39.8 (C_e), 39.3 (C_c), 35.6 (C_b), 28.3 (C_d), 18.0 (C_h) ppm

IR (ATR): ν = 3285 (C≡CH), 1732 (CO₂Me), 1149 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_d^{22}$: -19.5 (c=1, MeOH)

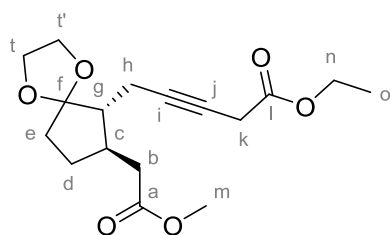
ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 261.1097; trouvé: 261.1127

R_f: 0.55 (PE/AcOEt 80/20)

• **Synthèse du 3-alcynoate : composés 350b et 350c**

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Obtention des céto-3-alcynoates". Voir p. 295.

Composé 350b : ethyl 5-((6*R*,7*R*)-7-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-ynoate



$C_{17}H_{24}O_6$
MM : 324.37 g.mol⁻¹
Masse exacte : 324.16 g.mol⁻¹
Huile incolore
95% (1.53 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.01 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_n), 3.69-3.81 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.51 (s, 3H, H_m), 3.08 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_k), 2.64 (dd, 1H, $J=15.0$ Hz, 4.5 Hz, H_b), 1.97-2.27 (m, 5H, H_b, H_c, H_e, H_g), 1.58-1.80 (m, 4H, H_d, H_h), 1.12 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.1 (C_a), 168.7 (C_l), 117.0 (C_f), 82.5 (C_i), 72.1 (C_j), 65.0 (C_t ou C_{t'}), 64.3 (C_t ou C_{t'}), 61.3 (C_n), 51.3 (C_m), 50.4 (C_g), 39.8 (C_c), 39.6 (C_b), 35.1 (C_e), 28.1 (C_d), 26.1 (C_k), 18.4 (C_h), 14.1 (C_o) ppm

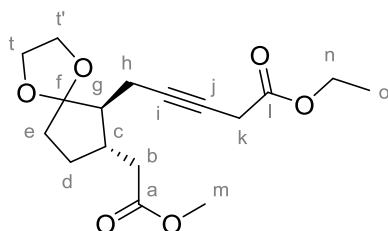
IR (ATR) : ν = 2254 (C≡C), 1736 (CO₂Me, CO₂Et), 1160 (C-O), 949 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_d^{22}$: + 8.2 (c=1, MeOH)

ESI-MS: $[M+Na]^+$ calc: 347.1465; trouvé: 347.1455.

R_f: 0.50 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 350c : ethyl 5-((6*S*,7*S*)-7-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-ynoate



$C_{17}H_{24}O_6$
MM : 324.37 g.mol⁻¹
Masse exacte : 324.16 g.mol⁻¹
Huile incolore
96% (1.03 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.01 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_n), 3.69-3.81 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.51 (s, 3H, H_m), 3.08 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_k), 2.64 (dd, 1H, $J=15.0$ Hz, 4.5 Hz, H_b), 1.97-2.27 (m, 5H, H_b, H_c, H_e, H_g), 1.58-1.80 (m, 4H, H_d, H_h), 1.12 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.1 (C_a), 168.7 (C_i), 117.0 (C_f), 82.5 (C_i), 72.1 (C_j), 65.0 (C_l ou C_{l'}), 64.3 (C_l ou C_{l'}), 61.3 (C_n), 51.3 (C_m), 50.4 (C_g), 39.8 (C_c), 39.6 (C_b), 35.1 (C_e), 28.1 (C_d), 26.1 (C_k), 18.4 (C_h), 14.1 (C_o) ppm

IR (ATR): ν = 2255 (C≡C), 1736 (CO₂Me, CO₂Et), 1150 (C-O), 949 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: - 8.0 ($c=1$, MeOH)

ESI-MS: $[M+Na]^+$ calc: 347.1465; trouvé: 347.1471.

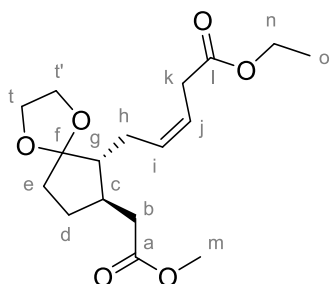
R_f: 0.50 (PE/AcOEt 70/30)

• Hydrogénation catalysée au nickel P-2 : composés 352b et 352c

Procédure générale :

Le Ni(OAc)₂ (1.2 equiv.) est solubilisé dans l'éthanol anhydre (C=0.01 M de Ni(OAc)₂) et le mélange est dégazé trois fois et placé sous atmosphère d'hydrogène. Le NaBH₄ en solution dans l'éthanol anhydre est ajouté goutte à goutte (C=0.25 M de NaBH₄, 1.2 equiv.). Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes puis l'éthylenediamine (4 equiv.) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Après 15 minutes, une solution d'alkynoate dans l'éthanol (C=0.25 M d'alkynoate, 1 equiv.) est ajouté et le milieu est laissé réagir pendant six heures puis est dilué à l'éther diéthylique (20 mL) et hydrolysé à l'eau distillée (10 mL), filtré sur Célite[®], puis concentré sous vide. La phase aqueuse est diluée à l'éther diéthylique (25 mL) et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×25 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés titres sous la forme d'huiles incolores.

Composé 352b : ethyl (Z)-5-((6*R*,7*R*)-7-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-enoate



$C_{17}H_{26}O_6$
MM : 326.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 326.17 g.mol⁻¹
Huile incolore
90% (0.31 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.48-5.62 (m, 2H, H_i, H_j), 4.09 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 3.78-3.87 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.61 (s, 3H, H_m), 3.06 (d, 2H, $J=5.1$ Hz, H_k), 2.52 (dd, 1H, $J=15.2, 4.5$ Hz, H_b), 2.15-2.27 (m, 2H, H_b, H_c), 1.97-2.10 (m, 2H, H_e), 1.83-1.91 (m, 1H, H_g), 1.62-1.75 (m, 3H, H_d, H_h), 1.27-1.33 (m, 1H, H_d), 1.21 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.4 (C_a), 172.2 (C_l), 132.2 (C_j), 121.7 (C_i), 117.8 (C_f), 64.9 (C_t ou C_{t'}), 64.4 (C_t ou C_{t'}), 60.8 (C_n), 51.7 (C_m), 51.3 (C_g), 40.0 (C_c), 39.6 (C_b), 35.4 (C_e), 33.3 (C_h), 28.3 (C_d), 27.0 (C_k), 14.5 (C_o) ppm

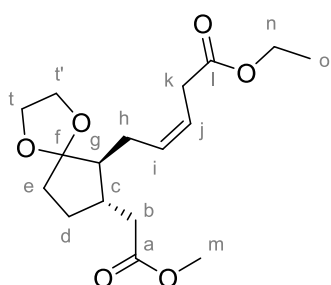
IR (ATR): ν = 1732 (CO₂Et, CO₂Me), 1150 (C-O), 947 (dioxolane), 732 (CH=CH) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: + 9.6 ($c=1$, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 349.1622; trouvé: 349.1625

R_f: 0.51 (PE/EtOAc 70/30)

Composé 352c : ethyl (Z)-5-((6*S*,7*S*)-7-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-enoate



$C_{17}H_{26}O_6$
MM : 326.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 326.17 g.mol⁻¹
Huile incolore
86% (0.48 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.48-5.62 (m, 2H, H_i, H_j), 4.09 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_n), 3.78-3.87 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.61 (s, 3H, H_m), 3.06 (d, 2H, $J=5.1$ Hz, H_k), 2.52 (dd, 1H, $J=15.2, 4.5$ Hz, H_b), 2.15-2.27 (m, 2H, H_b, H_c), 1.97-2.10 (m, 2H, H_e), 1.83-1.91 (m, 1H, H_g), 1.62-1.75 (m, 3H, H_d, H_h), 1.27-1.33 (m, 1H, H_d), 1.21 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.4 (C_a), 172.2 (C_l), 132.2 (C_j), 121.7 (C_i), 117.8 (C_f), 64.9 (C_t ou C_{t'}), 64.4 (C_t ou C_{t'}), 60.8 (C_n), 51.7 (C_m), 51.3 (C_g), 40.0 (C_c), 39.6 (C_b), 35.4 (C_e), 33.3 (C_h), 28.3 (C_d), 27.0 (C_k), 14.5 (C_o) ppm

IR (ATR): $\nu = 1731(\text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Me}), 1149 (\text{C-O}), 948 (\text{dioxolane}), 742 (\text{CH}=\text{CH}) \text{ cm}^{-1}$

$[\alpha]_d^{22}$: -11.0 ($c=1$, MeOH)

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 349.1622; trouvé: 349.1569.

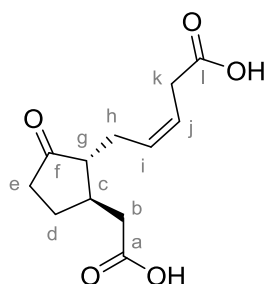
R_f: 0.51 (PE/EtOAc 70/30)

• Déprotections finales : composés 296b et 296c

Procédure générale :

A une solution de diester (1 equiv.) dans le méthanol ($C=0.02 \text{ M}$) est ajoutée une solution aqueuse de NaOH 1N (5 equiv.) et le milieu est porté à ébullition pendant 4 heures puis acidifié à pH 1 par une solution d'HCl 1N et laissé revenir à température ambiante. Le milieu est alors dilué à l'eau distillée et extrait trois fois au dichlorométhane ($3 \times 15 \text{ mL}$). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM/MeOH 100/0 à 95/15) pour conduire aux composés d'intérêt sous la formes d'huiles incolores.

Composé 296b : (Z)-5-((1R,2R)-2-(carboxyméthyl)-5-oxocyclopentyl)pent-3-énoic acid



$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$
MM : $240.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : $240.10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Huile jaune pâle
61% (0.19 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 9.62$ (bs, 2H, COOH), 5.62-5.67 (m, 1H, H_i ou H_j), 5.48-5.54 (m, 1H, H_i ou H_j), 3.15 (d, 2H, $J=8.0 \text{ Hz}$, H_k), 2.85 (d, 1H, $J=13.5 \text{ Hz}$, H_b), 2.25-2.50 (m, 5H, H_b , H_c , H_e , H_g), 2.08-2.17 (m, 1H, H_h), 1.87-1.91 (m, 1H, H_h), 1.58-1.64 (m, 1H, H_d), 1.44-1.50 (m, 1H, H_d) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 219.0$ (C_f), 179.4 (C_a), 178.7 (C_l), 130.6 (C_j), 123.0 (C_i), 53.7 (C_g), 39.3 (C_b), 38.1 (C_e), 38.0 (C_c), 33.2 (C_h), 27.9 (C_k), 26.0 (C_d) ppm

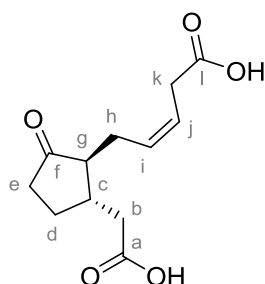
IR (ATR): $\nu = 2925 (\text{COOH}), 1702 (\text{CO}), 1406 (\text{COO}^-), 1278 (\text{OH}), 730 (\text{CH}=\text{CH}) \text{ cm}^{-1}$

$[\alpha]_d^{22}$: -34.5 ($c=1$, MeOH)

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 263.0890; trouvé: 263.0880

R_f: 0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10)

Composé 296c : (Z)-5-((1S,2S)-2-(carboxymethyl)-5-oxocyclopentyl)pent-3-enoic acid



$C_{12}H_{16}O_5$
MM : 240.26 g.mol⁻¹
Masse exacte : 240.10 g.mol⁻¹
Huile jaune pâle
65% (0.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 9.62 (bs, 2H, COOH), 5.62-5.67 (m, 1H, H_i ou H_j), 5.48-5.54 (m, 1H, H_i ou H_j), 3.15 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, H_k), 2.85 (d, 1H, *J*=13.5 Hz, H_b), 2.25-2.50 (m, 5H, H_b, H_c, H_e, H_g), 2.08-2.17 (m, 1H, H_h), 1.87-1.91 (m, 1H, H_h), 1.58-1.64 (m, 1H, H_d), 1.44-1.50 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz): δ = 219.0 (C_f), 179.4 (C_a), 178.7 (C_l), 130.6 (C_j), 123.0 (C_i), 53.7 (C_g), 39.3 (C_b), 38.1 (C_e), 38.0 (C_c), 33.2 (C_h), 27.9 (C_k), 26.0 (C_d) ppm

IR (ATR): ν = 2931 (COOH), 1703 (CO), 1407 (COO⁻), 1280 (OH), 727 (CH=CH) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: +33.5 (*c*=1, MeOH)

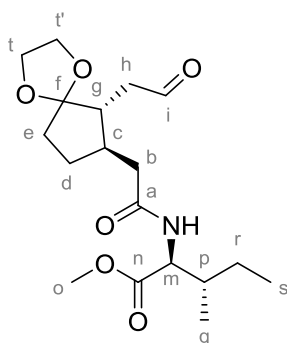
ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 263.0890; trouvé: 263.0881.

R_f: 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 90/10)

- **Ozonolyse de l'amide libre : composés 354b et 354c**

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Ozonolyse : 340b et 340c". Voir p. 322.

Composé 354b : methyl (2-((6R,7R)-6-(2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{18}H_{29}NO_6$
MM : 355.43 g.mol⁻¹
Masse exacte : 355.20 g.mol⁻¹
Huile incolore
87% (2.39 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.55 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, 1.3 Hz, H_i), 6.55 (d, 1H, *J*=8.7 Hz, NH), 4.38 (dd, 1H, *J*=8.4, 5.3 Hz, H_m), 3.62-3.71 (m, 4H, H_i, H_j), 3.54 (s, 3H, H_o), 2.42 (ddd, 1H, *J*=16.8, 7.9, 2.5 Hz, H_b), 2.25-2.32 (m, 2H, H_b, H_c), 1.94-2.21 (m, 3H, H_e, H_g), 1.57-1.76 (m, 3H, H_d, H_h), 1.18-1.31 (m, 2H, H_d, H_p), 0.93-1.10 (m, 2H, H_r), 0.70-0.75 (m, 6H, H_s, H_q) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 202.3$ (C_i), 172.5 (C_n), 171.7 (C_a), 117.1 (C_f), 64.4 (C_t ou $\text{C}_{t'}$), 64.3 (C_t ou $\text{C}_{t'}$), 56.4 (C_m), 51.9 (C_o), 46.6 (C_g), 43.1 (C_b), 41.2 (C_p), 39.5 (C_e), 37.5 (C_c), 34.7 (C_h), 28.0 (C_r), 25.2 (C_d), 15.4 (C_q), 11.4 (C_s) ppm

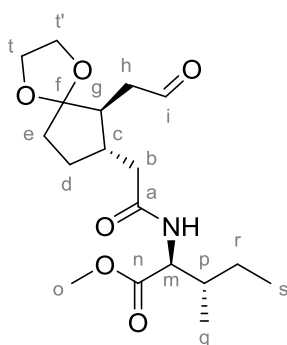
IR (ATR): $\nu = 3307$ (NH), 2878 (CHO), 1721 (CO_2Me , CHO), 1647 (OC-NH), 1530 (C=N), 1436 (C-N), 1151 (C-O), 950 (dioxolane) cm^{-1}

$[\alpha]_d^{22}$: +7.5 ($c=1.0$, MeOH)

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 378.1887; trouvé: 378.1876

R_f : 0.40 (PE/AcOEt 40/60)

Composé 354c : methyl (2-(((6S,7S)-6-(2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$
MM : 355.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 355.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Huile incolore
82% (2.65 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 9.69$ (dd, 1H, $J=2.5$ Hz, 1.3 Hz, H_i), 6.18 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, NH), 4.54 (dd, 1H, $J=8.4$, 5.3 Hz, H_m), 3.74-3.86 (m, 4H, H_t , $\text{H}_{t'}$), 3.69 (s, 3H, H_o), 2.55 (ddd, 1H, $J=16.9$, 8.1, 2.5 Hz, H_b), 2.34-2.45 (m, 2H, H_b , H_c), 2.14-2.33 (m, 3H, H_e , H_g), 1.68-1.96 (m, 4H, H_d , H_h), 1.34-1.46 (m, 2H, H_p , H_r), 1.08-1.21 (m, 1H, H_r), 0.87 (t, 6H, $J=7.2$ Hz, H_s , H_q) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 202.1$ (C_i), 172.5 (C_n), 171.4 (C_a), 117.1 (C_f), 64.5 (C_t ou $\text{C}_{t'}$), 64.3 (C_t ou $\text{C}_{t'}$), 56.3 (C_m), 52.0 (C_o), 46.6 (C_g), 43.2 (C_b), 41.6 (C_p), 39.5 (C_e), 37.7 (C_c), 34.7 (C_h), 28.1 (C_r), 25.2 (C_d), 15.4 (C_q), 11.5 (C_s) ppm

IR (ATR): $\nu = 3307$ (NH), 2878 (CHO), 1739 (CO_2Me , CHO), 1645 (OC-NH), 1532 (C=N), 1436 (C-N), 1151 (C-O), 948 (dioxolane) cm^{-1}

$[\alpha]_d^{22}$: -30.9 ($c=1.0$, MeOH)

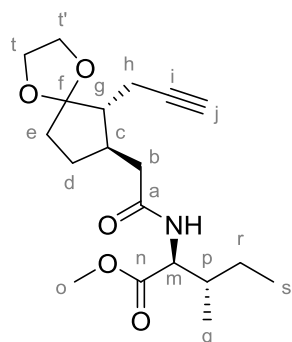
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 378.1887; trouvé: 378.1868.

R_f : 0.37 (PE/AcOEt 40/60)

• Réaction de Bestmann-Ohira en conservant l'acide aminé : composés 355b et 355c

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Réaction de Bestmann-Ohira : 349b et 349c". Voir p. 324.

Composé 355b : methyl (2-((6*R*,7*R*)-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{19}H_{29}NO_5$
MM : 351.44 g.mol⁻¹
Masse exacte : 351.20 g.mol⁻¹
Huile incolore
84% (1.92 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.00 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, NH), 4.60 (dd, 1H, $J=8.7, 4.8$ Hz, H_m), 3.83-3.96 (m, 4H, H_t, H_r), 3.73 (s, 3H, H_o), 2.66 (dd, 1H, $J=18.2, 9.0$ Hz, H_b), 2.25-2.32 (m, 1H, H_b), 2.18-2.27 (m, 3H, H_c, H_e), 1.96 (t, 1H, $J=2.7$ Hz, H_j), 1.69-1.90 (m, 4H, H_d, H_g, H_h), 1.33-1.47 (m, 2H, H_d, H_p), 1.09-1.27 (m, 2H, H_r), 0.89-0.94 (m, 6H, H_q, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.5 (C_n), 171.7 (C_a), 116.3 (C_f), 83.7 (C_i), 68.8 (C_j), 64.8 (C_t ou C_r), 64.2 (C_t ou C_r), 56.2 (C_m), 51.8 (C_o), 50.2 (C_g), 41.9 (C_b), 40.1 (C_p), 37.6 (C_c), 35.0 (C_e), 27.8 (C_r), 25.2 (C_d), 17.9 (C_h), 15.4 (C_q), 11.4 (C_s) ppm

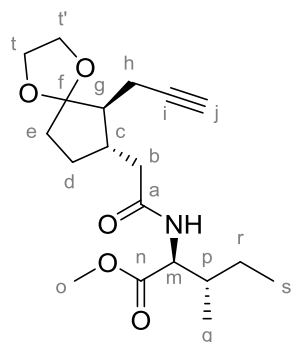
IR (ATR): ν = 3290 (C≡CH, NH), 1741 (CO₂Me, O-CN), 1646 (CO-NH), 1435 (CN), 1153 (C-O), 985 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: +7.6 ($c=1.0$, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 374.1938; trouvé: 374.1926

R_f: 0.51 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 355c : methyl (2-((6*S*,7*S*)-6-(prop-2-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)acetyl)-L-isoleucinate



$C_{19}H_{29}NO_5$
MM : 351.44 g.mol⁻¹
Masse exacte : 351.20 g.mol⁻¹
Huile incolore
89% (1.86 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.05 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, NH), 4.60 (dd, 1H, $J=8.7, 4.9$ Hz, H_m), 3.82-3.95 (m, 4H, H_t, H_r), 3.72 (s, 3H, H_o), 2.66 (dd, 1H, $J=18.2, 9.0$ Hz, H_b), 2.25-2.32 (m, 1H, H_b), 2.18-2.27 (m, 3H, H_c, H_e), 1.96 (t, 1H, $J=2.8$ Hz, H_j), 1.69-1.90 (m, 5H, H_d, H_g, H_h), 1.33-1.47 (m, 2H, H_p, H_r), 1.09-1.27 (m, 1H, H_r), 0.90 (t, 6H, $J=7.6$ Hz, H_q, H_s) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 172.9$ (C_n), 171.8 (C_a), 117.4 (C_f), 84.0 (C_i), 69.3 (C_j), 65.3 (C_t ou C_t'), 64.6 (C_t ou C_t'), 56.6 (C_m), 52.4 (C_o), 50.5 (C_g), 42.6 (C_b), 40.1 (C_p), 38.3 (C_c), 35.4 (C_e), 28.3 (C_r), 25.6 (C_d), 18.4 (C_h), 15.8 (C_q), 11.9 (C_s) ppm

IR (ATR): $\nu = 3290$ ($\text{C}\equiv\text{CH}$, NH), 1740 (CO_2Me , O-CN), 1644 (CO-NH), 1436 (CN), 1153 (C-O), 988 (dioxolane) cm^{-1}

$[\alpha]_d^{22}$: -24.8 ($c=1.0$, MeOH)

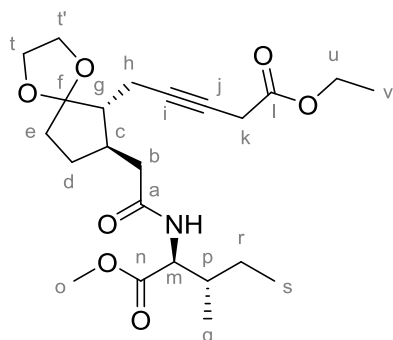
ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 374.1938; trouvé: 374.1892

R_f : 0.58 (PE/AcOEt 50/50)

• Synthèse du 3-alcynoate : 356b et 356c

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Obtention des céto-3-alcynoates". Voir p.295.

Composé 356b : ethyl 5-((6*R*,7*R*)-7-(2-(((2*S*,3*S*)-1-methoxy-3-méthyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-ynoate



$\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7$
MM : 437.53 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 347.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Huile jaune pâle
95% (1.53 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.41$ (d, 1H, $J=8.3$ Hz, NH), 4.52 (dd, 1H, $J=8.5$, 5.3 Hz, H_m), 4.11 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_u), 3.78-3.89 (m, 4H, H_i , H_t'), 3.65 (s, 3H, H_o), 3.20 (t, 2H, $J=2.5$ Hz, H_k), 2.75-2.81 (m, 1H, H_b), 2.28-2.37 (m, 1H, H_b), 2.10-2.22 (m, 3H, H_c , H_e), 1.69-1.90 (m, 5H, H_d , H_g , H_h), 1.32-1.49 (m, 2H, H_p , H_r), 1.17-1.23 (m, 4H, H_r , H_v), 0.82-0.87 (m, 6H, H_q , H_s) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 172.8$ (C_n), 172.3 (C_i), 169.4 (C_a), 117.3 (C_f), 83.1 (C_i), 72.4 (C_j), 65.1 (C_t ou C_t'), 64.6 (C_t ou C_t'), 61.7 (C_u), 56.5 (C_m), 52.1 (C_o), 50.5 (C_g), 42.3 (C_b), 40.7 (C_p), 37.9 (C_c), 35.2 (C_e), 28.1 (C_r), 26.3 (C_k), 25.5 (C_d), 18.7 (C_h), 15.7 (C_q), 14.3 (C_v), 11.7 (C_s) ppm

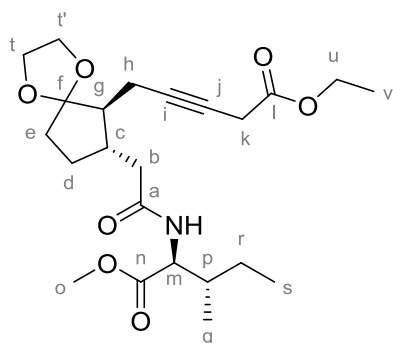
IR (ATR): $\nu = 3345$ (NH), 2251 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1739 (CO_2Me , O-CN), 1659 (CO-NH), 1435 (CN), 1157 (C-O), 949 (dioxolane) cm^{-1}

$[\alpha]_d^{22}$: +1.3 ($c=1.0$, MeOH)

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc: 460.2306; trouvé: 460.2305

R_f : 0.48 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 356c : ethyl 5-((6*R*,7*R*)-7-(2-(((2*S*,3*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-ynoate



$C_{23}H_{35}NO_7$
MM : 437.53 g.mol⁻¹
Masse exacte : 347.24 g.mol⁻¹
Huile jaune pâle
94% (0.94 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.43 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, NH), 4.54 (dd, 1H, $J=8.6, 5.2$ Hz, H_m), 4.11 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_u), 3.79-3.89 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.66 (s, 3H, H_o), 3.20-3.22 (m, 2H, H_k), 2.74-2.83 (m, 1H, H_b), 2.28-2.38 (m, 1H, H_b), 2.10-2.22 (m, 3H, H_c, H_e), 1.69-1.96 (m, 5H, H_d, H_g, H_h), 1.32-1.45 (m, 2H, H_p, H_r), 1.16-1.23 (m, 4H, H_r, H_v), 0.83-0.88 (m, 6H, H_q, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.9 (C_n), 172.4 (C_l), 169.5 (C_a), 117.3 (C_f), 83.1 (C_i), 72.5 (C_j), 65.1 (C_t ou C_{t'}), 64.5 (C_t ou C_{t'}), 61.7 (C_u), 56.5 (C_m), 52.1 (C_o), 50.5 (C_g), 42.3 (C_b), 40.6 (C_p), 38.0 (C_c), 35.2 (C_e), 28.2 (C_r), 26.3 (C_k), 25.4 (C_d), 18.8 (C_h), 15.7 (C_q), 14.3 (C_v), 11.7 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 3308 (NH), 2253 (C≡C), 1737 (CO₂Me, O-CN), 1650 (CO-NH), 1436 (CN), 1155 (C-O), 950 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: -15.0 ($c=1.0$, MeOH)

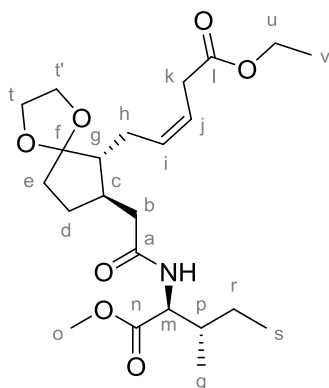
ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 460.2306; trouvé: 460.2265

R_f: 0.55 (PE/AcOEt 50/50)

• Hydrogénation catalysée au Nickel P-2 : 357b et 357c

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Hydrogénation catalysée au Nickel P-2 : 352b et 352c". Voir p.326.

Composé 357b : ethyl (Z)-5-((6*R*,7*R*)-7-(2-(((2*S*,3*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-enoate



$C_{23}H_{37}NO_7$
MM : 439.55 g.mol⁻¹
Masse exacte : 439.26 g.mol⁻¹
Huile incolore
80% (0.23 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.18 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, NH), 5.44-5.60 (m, 2H, H_i, H_j), 4.51 (dd, 1H, *J*=8.6, 5.2 Hz, H_m), 4.07 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, H_u), 3.77-3.83 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.65 (s, 3H, H_o), 3.03-3.06 (m, 2H, H_k), 2.46-2.55 (m, 1H, H_b), 2.16-2.24 (m, 1H, H_b), 1.96-2.08 (m, 3H, H_c, H_e), 1.62-1.89 (m, 5H, H_d, H_g, H_h), 1.28-1.41 (m, 2H, H_p, H_r), 1.19 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_v), 1.08-1.13 (m, 1H, H_r), 0.84 (t, 6H, *J*=7.1 Hz, H_q, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.8 (C_n), 172.2 (C_l), 172.1 (C_a), 132.7 (C_j), 121.5 (C_i), 117.9 (C_f), 64.9 (C_t ou C_{t'}), 64.4 (C_t ou C_{t'}), 60.9 (C_u), 56.5 (C_m), 52.2 (C_o), 51.5 (C_g), 42.6 (C_b), 40.5 (C_p), 38.0 (C_c), 35.4 (C_e), 28.0 (C_r), 27.0 (C_k), 25.5 (C_d), 18.7 (C_h), 15.7 (C_q), 14.4 (C_v), 11.8 (C_s) ppm

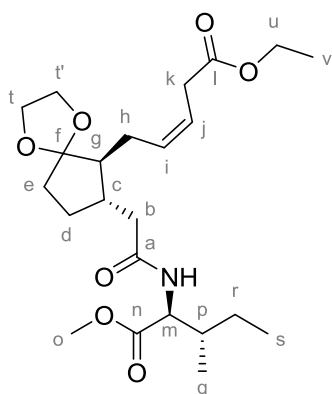
IR (ATR): ν = 3307 (C≡CH, NH), 1735 (CO₂Me, O-CN), 1647 (CO-NH), 1436 (CN), 1152 (C-O), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: -0.2 (*c*=1.0, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 462.2462; trouvé: 440.2589

R_f: 0.54 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 357c : ethyl (Z)-5-((6*S*,7*S*)-7-(2-(((2*S*,3*S*)-1-methoxy-3-methyl-1-oxopent-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-6-yl)pent-3-enoate



C₂₃H₃₇NO₇
MM : 439.55 g.mol⁻¹
Masse exacte : 439.26 g.mol⁻¹
Huile incolore
83% (0.21 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.16 (d, 1H, *J*=8.6 Hz, NH), 5.47-5.63 (m, 2H, H_i, H_j), 4.55 (dd, 1H, *J*=8.6, 5.1 Hz, H_m), 4.10 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, H_u), 3.78-3.88 (m, 4H, H_t, H_{t'}), 3.68 (s, 3H, H_o), 3.06-3.10 (m, 2H, H_k), 2.51-2.57 (m, 1H, H_b), 2.18-2.27 (m, 1H, H_b), 1.96-2.10 (m, 3H, H_c, H_e), 1.64-1.91 (m, 5H, H_d, H_g, H_h), 1.27-1.44 (m, 2H, H_p, H_r), 1.22 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, H_v), 1.07-1.17 (m, 1H, H_r), 0.88 (t, 6H, *J*=7.0 Hz, H_q, H_s) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.9 (C_n), 172.4 (C_l), 172.1 (C_a), 132.6 (C_j), 121.6 (C_i), 117.9 (C_f), 64.9 (C_t ou C_{t'}), 64.4 (C_t ou C_{t'}), 60.9 (C_u), 56.5 (C_m), 52.2 (C_o), 51.5 (C_g), 42.7 (C_b), 40.5 (C_p), 38.1 (C_c), 35.5 (C_e), 33.3 (C_h), 28.1 (C_r), 27.1 (C_k), 25.5 (C_d), 15.7 (C_q), 14.5 (C_v), 11.8 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 3311 (C≡CH, NH), 1736 (CO₂Me, O-CN), 1648 (CO-NH), 1436 (CN), 1154 (C-O), 949 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: -21.4 (*c*=1.0, MeOH)

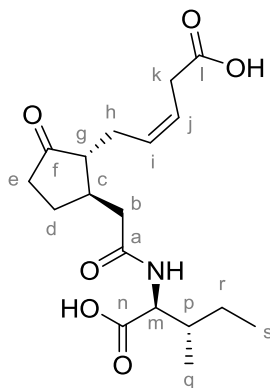
ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 462.2462; trouvé: 462.2426.

R_f: 0.54 (PE/AcOEt 50/50).

• **Déprotections finales : 293b et 293c**

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Déprotections finales : 296b et 296c". Voir p. 328.

Composé 296b : (Z)-5-((1R,2R)-2-(2-(((1S,2S)-1-carboxy-2-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl)-5-oxocyclopentyl)pent-3-enoic acid



C₁₈H₂₇NO₆
 MM : 353.42 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 353.18 g.mol⁻¹
 Huile incolore
 68% (0.09 mmol)

¹H RMN (MeOD, 500 MHz): δ = 5.68 (dd, 1H, J=17.9, 7.5 Hz, H_i ou H_j), 5.45 (d, 1H, J=17.9, 7.5 Hz, H_i ou H_j), 4.32 (dd, 1H, J=17.1, 6.1 Hz, H_m), 3.06-3.17 (m, 2H, H_k), 2.80 (dd, 1H, J=13.2, 4.3 Hz, H_b), 2.42-2.46 (m, 2H, H_e), 2.33-2.40 (m, 2H, H_b, H_g), 2.14-2.20 (m, 3H, H_c, H_d), 1.56-1.63 (m, 3H, H_h, H_p), 1.20-1.29 (m, 2H, H_r), 0.93-1.00 (m, 6H, H_q, H_q) ppm

¹³C RMN (MeOD, 125 MHz): δ = 222.4 (C_f), 180.5 (C_n), 178.6 (C_l), 175.3 (C_a), 130.5 (C_j), 126.9 (C_i), 60.8 (C_m), 56.3 (C_g), 42.9 (C_b), 41.6 (C_c), 39.4 (C_e), 39.2 (C_p), 36.5 (C_k), 31.0 (C_d), 28.9 (C_h), 27.1 (C_r), 17.1 (C_q), 12.7 (C_s) ppm

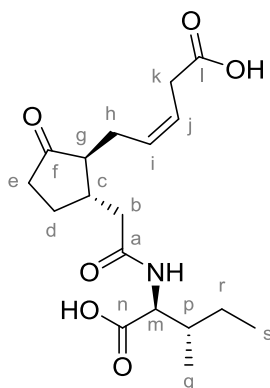
IR (ATR): ν = 3342 (COOH), 1702 (CO), 1644 (CONH), 1558 (COO⁻), 1416 (C=N) cm⁻¹

[α]_D²²: -35.9 (c=1, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 376.1731; trouvé: 376.1728

R_f: 0.42 (DCM/MeOH 80/20)

Composé 296c : (Z)-5-((1S,2S)-2-(2-(((1S,2S)-1-carboxy-2-methylbutyl)amino)-2-oxoethyl)-5-oxocyclopentyl)pent-3-enoic acid



$C_{18}H_{27}NO_6$
MM : 353.42 g.mol⁻¹
Masse exacte : 353.18 g.mol⁻¹
Huile incolore
71% (0.22 mmol)

¹H RMN (MeOD, 500 MHz): δ = 5.60-5.68 (m, 1H, H_i ou H_j), 5.55-5.60 (dd, 1H, H_i ou H_j), 4.41 (d, 1H, $J=8.7, 5.7$ Hz, H_m), 3.06-3.17 (m, 1H, H_k), 2.61-2.72 (m, 1H, H_k), 2.28-2.44 (m, 5H, H_b, H_e, H_g), 2.14-2.18 (m, 1H, H_d), 2.01-2.05 (m, 1H, H_c), 1.91-1.96 (m, 1H, H_d), 1.68-1.81 (m, 1H, H_p), 1.53-1.63 (m, 2H, H_h), 1.24-1.32 (m, 2H, H_r), 0.95-1.01 (m, 6H, H_q, H_s) ppm

¹³C RMN (MeOD, 125 MHz): δ = 222.4 (C_f), 180.5 (C_n), 178.6 (C_l), 175.4 (C_a), 130.5 (C_j), 125.8 (C_i), 60.8 (C_m), 56.3 (C_g), 42.9 (C_b), 41.6 (C_c), 39.4 (C_e), 39.2 (C_p), 39.1 (C_k), 31.0 (C_d), 28.9 (C_h), 27.2 (C_r), 17.0 (C_q), 12.7 (C_s) ppm

IR (ATR): ν = 3310 (COOH), 1725 (CO), 1642 (CONH), 1543 (COO⁻), 1406 (C=N) cm⁻¹

$[\alpha]_D^{22}$: +21.4 ($c=1$, MeOH)

ESI-MS: [M+Na]⁺ calc: 376.1731; trouvé: 376.1734

R_f: 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH 80/20)

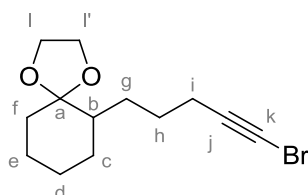
ETUDE DE LA RÉACTIVITÉ DE CÉTO-YNAMIDES EN PRÉSENCE DE SELS D'ARGENT

• Bromation de la triple liaison catalysée à AgNO_3

Procédure générale :

A une solution de d'acétylénique (1.0 equiv.) dans l'acétone anhydre ($C=0.30$ M) sont ajoutés la *N*-bromosuccinimide (1.2 equiv.) et l' AgNO_3 (10% mol). Après une heure de réaction à température ambiante, la même quantité d' AgNO_3 (10% mol.) est ajoutée. Le milieu est laissé réagir encore une heure et est versé dans un mélange glace-eau (100 mL). Après fusion de la glace, le milieu est extrait trois fois au pentane (3×100 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est filtré sur silice et lavé abondamment au pentane pour conduire aux composés titres.

Composé 603-2 : 6-(5-bromopent-4-yn-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$
MM : 287.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 286.06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
98% (0.94 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 3.90\text{-}3.99$ (m, 4H, H_i , H_i'), 2.13-2.24 (m, 2H, H_i), 1.73-1.80 (m, 2H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.41-1.69 (m, 7H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.30-1.36 (m, 1H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.14-1.28 (m, 3H, H_b et/ou H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 111.1$ (C_a), 80.8 (C_j), 65.1 (C_i ou C_i'), 65.0 (C_i ou C_i'), 44.6 (C_b), 37.9 (C_k), 35.1 (C_f), 29.5 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 27.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 26.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 24.9 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 24.2 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 20.5 (C_i) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2931$ (CH_3 , CH_2), 2862 (CH_3 , CH_2), 2363 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1087 (C-O-C), 947 (dioxolane) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 309.0455; trouvé : 309.0461 (± 6.2 ppm)

R_f : 0.56 (PE/AcOEt 95/05)

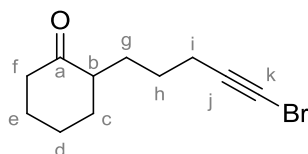
• Déprotection du cétal en condition acide

Procédure générale :

A une solution de cétal (1 equiv.) dans le tétrahydrofurane ($C=0.20$ M) est ajoutée à température ambiante une solution aqueuse d' HCl 10 % (THF : HCl 10% 1:1). Le milieu est laissé réagir pendant deux heures avant d'être dilué à l'eau distillée (15 mL) et extrait trois fois à l'éther diéthylique (3×15

mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêt.

Composé 603 : 2-(5-bromopent-4-yn-1-yl)cyclohexanone



C₁₁H₁₅BrO
 MM : 243.14 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 242.03 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 96% (3.73 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 2.37-2.40 (m, 1H, H_b), 2.26-2.32 (m, 2H, H_f), 2.18-2.23 (m, 2H, H_i), 2.01-2.12 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.79-1.88 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.62-1.70 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.46-4.56 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h), 1.26-1.42 (m, 2H, H_c et/ou H_d et/ou H_e et/ou H_f et/ou H_g et/ou H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.4 (C_a), 80.4 (C_j), 50.6 (C_b), 42.4 (C_f), 38.2 (C_k), 34.3 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 29.0 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 28.4 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 26.3 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 25.3 (C_c ou C_d ou C_e ou C_g ou C_h), 20.2 (C_i) ppm

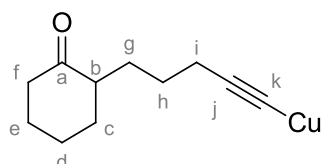
IR (ATR) : ν = 2930 (CH₃, CH₂), 2859 (CH₃, CH₂), 2361 (C≡C), 1704 (C=O) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 265.0193; trouvé : 265.0206 (± 0.1 ppm)

R_f : 0.42 (PE/AcOEt 95/05)

• **Synthèse de l'alcynure de cuivre (I) 604**

Composé 591 : (5-(2-oxocyclohexyl)pent-1-yn-1-yl)copper



C₁₁H₁₅CuO
 MM : 226.04 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 226.78 g.mol⁻¹
 Solide jaune
 83% (2.53 mmol)

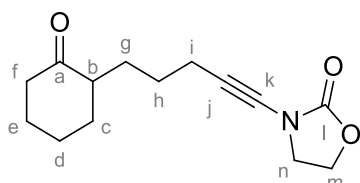
A une suspension de CuI (0.64 g, 3.35 mmol, 1.1 equiv.) dans le *N,N*-diméthylformamide anhydre (15 mL, C=0.20 M) est ajoutée goutte à goutte une solution d'acétylénique **184** (0.50 g, 3.04 mmol, 1 equiv.) dans le *N,N*-diméthylformamide anhydre (C=0.20 M). Du K₂CO₃ sec (0.93 g, 6.70 mmol, 2.2 mmol) est ensuite ajouté au milieu réactionnel. Après 4 heures, le milieu est dilué à l'eau distillée (30 mL) puis avec une solution aqueuse de NH₄OH à 10% (15 mL). Après 10 minutes, le mélange est filtré et le résidu est lavé deux fois avec une solution aqueuse de NH₄OH à 10% (2×15 mL), deux fois à l'eau distillée (2×15 mL), deux fois à l'éthanol (2×15 mL) et deux fois à l'éther diéthylique (2×15 mL). Le solide jaune ainsi récupéré est ensuite séché sous vide pendant la nuit pour conduire à l'obtention du produit d'intérêt, utilisé tel quel sans autres purifications supplémentaires.

IR (ATR) : $\nu = 2930$ (CH₃, CH₂), 2859 (CH₃, CH₂), 1703 (C=O) cm⁻¹

Elem. Anal. : Calc : C(58.26%), H(6.67%), Cu(28.02%) O (7.05%), trouvé : C(58.10%), H(6.63%)

• Synthèse de l'yne-oxazolidinone 601

Composé 588 : 3-(5-(2-oxocyclohexyl)pent-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-one



C₁₄H₁₉NO₃
MM : 249.14 g.mol⁻¹
Masse exacte : 249.31 g.mol⁻¹
Liquide incolore
67% ou 83%

Procédure de la réaction catalysée au CuCN (méthode de Hsung) :

Dans un bicol flambé sous argon est solubilisé le céto-halo-alcyne **603** (0.40 g, 1.65 mmol, 1 equiv.) dans le dichlorométhane anhydre. Le mélange est concentré sous vide et repris sous atmosphère d'argon. Un reflux préalablement flambé est ajouté. Les réactifs sont ensuite ajoutés dans l'ordre suivant : l'oxazolidinone (0.52, 5.92 mmol, 3.6 equiv.), le K₃PO₄ (2.01 g, 9.87 mmol, 6 equiv.), le CuCN (20 mg, 0.25 mmol, 15% mol), le tétrahydrofurane anhydre (20 mL, C=0.08 M). Le milieu est ensuite agité et la *N,N'*-diméthylethylènediamine (10 μ L, 0.89 mmol, 54% mol) est ajoutée. Le mélange réactionnel mis à reflux pendant sept heures, puis dilué à l'éther diéthylique (30 mL) et hydrolysé à l'eau distillée (15 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3 \times 30 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 40/60) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'une huile incolore (0.34 g, 1.37 mmol, 83%).

Procédure de la réaction au départ de l'acétylure de cuivre (méthode d'Evano) :

A l'acétylure de cuivre **604** (0.42 g, 1.85 mmol, 1 equiv.) est ajouté l'oxazolidinone (0.65 g, 7.41 mmol, 4 equiv.) dans un ballon flambé sous air ambiant. L'acétonitrile anhydre (9 mL, C=0.20 M) est ensuite ajouté puis la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (210 μ L, 1.85 mmol, 1 equiv.). Le mélange réactionnel est ensuite laissé réagir pendant quatre heures sous atmosphère d'oxygène (ballon d'oxygène piqué à travers un bouchon à jupe rabattable). Une fois bleu profond, le milieu est concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 40/60) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'huile incolore (0.31 g, 1.24 mmol, 67%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 4.38$ (t, 2H, *J*=8.0 Hz, H_m), 3.84 (t, 2H, *J*=8.0 Hz, H_n), 2.32-2.36 (m, 1H, H_i), 2.22-2.31 (m, 4H, H_b, H_f, H_i), 2.05-2.11 (m, 1H, H_c), 1.97-2.03 (m, 1H, H_c), 1.78-1.85 (m, 2H, H_g), 1.58-1.68 (m, 2H, H_e), 1.49 (qi, 2H, *J*=7.6 Hz, H_h), 1.23-1.39 (m, 2H, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.5$ (C_a), 156.9 (C_l), 71.1 (C_j), 70.5 (C_k), 63.1 (C_m), 50.5 (C_b), 47.3 (C_n), 42.3 (C_f), 34.2 (C_c), 28.9 (C_d), 28.3 (C_g), 26.6 (C_h), 25.1 (C_e), 18.8 (C_i) ppm

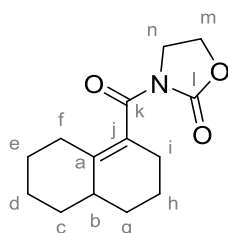
IR (ATR) : $\nu = 2930$ (CH_3 , CH_2), 2860 (CH_3 , CH_2), 1761 (NC=OO), 1703 (C=O), 1112 (C-O) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 272.1257; trouvé : 272.1213 (± 7.6 ppm)

R_f : 0.40 (PE/AcOEt 50/50)

• Formation de la décaline 606 par catalyse au AgNTf_2

Composé 593 : 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydronaphthalene-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one



$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
MM : 249.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 249.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
89% (0.25 mmol)

L'ynamide **601** (70 mg, 0.28 mmol, 1 equiv.) est solubilisé dans le 1,2-dichloroéthane anhydre (5 mL, $\text{C}=0.05$ M). L' AgNTf_2 (11 mg, 0.03 mmol, 10% mol) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures puis dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3×10 mL) et une fois à l'éther diéthylique (10 mL). Les phases aqueuses combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 60/40) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un solide blanc (62 mg, 0.25 mmol, 89%).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 4.40$ (t, 2H, $J=8.1$ Hz, H_m), 4.03 (t, 2H, $J=8.2$ Hz, H_n), 2.20-2.24 (m, 1H, H_b), 2.13-1.16 (m, 1H, H_i), 2.09-2.02 (m, 2H, H_j , H_f), 1.68-1.85 (m, 6H, H_c , H_g , H_e , H_h), 1.54-1.59 (m, 1H, H_d), 1.21-1.39 (m, 4H, H_a , H_k) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 172.3$ (C_k), 152.6 (C_l), 141.0 (C_a), 125.6 (C_j), 62.2 (C_m), 42.6 (C_n), 37.8 (C_i), 35.1 (C_c , C_g), 32.3 (C_b), 30.6 (C_e), 27.5 (C_d), 26.5 (C_f), 20.9 (C_h) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2925$ (CH_3 , CH_2), 2853 (CH_3 , CH_2), 1779 (N(C=O)_2), 1681 (N(C=O)O) cm^{-1}

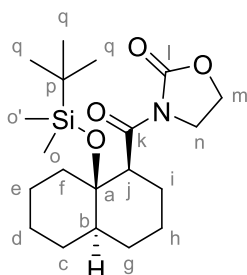
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 272.1252; trouvé : 272.1257 (± 3.6 ppm)

P_f : 83.5 – 85.4°C

R_f : 0.49 (PE/AcOEt 50/50)

• Piégeage de l'intermédiaire

Composé 613 : 3-(8a-((tert-butylidiméthylsilyl)oxy)decahydronaphthalene-1-carbonyl) oxazolidin -2-one



$C_{20}H_{35}NO_4Si$
 MM : 381.58 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 381.23 g.mol⁻¹
 Configuration relative
 Solide blanc
 25% (0.10 mmol)

L'ynamide **601** (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) est solubilisé dans le dichlorométhane anhydre (5 mL, C=0.08 M) et refroidi à -78°C. La triéthylamine distillée est ajoutée au goutte à goutte (140 µL, 1.00 mmol, 2.5 equiv.) puis après 10 minutes, le TBSOTf est ajouté par fractions (36 µL, 0.5 equiv.) toute les demi-heures (180 µL, 0.80 mmol, 2 equiv. au total). Après deux heures, la réaction est hydrolysée à froid puis, après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué au dichlorométhane (15 mL) et hydrolysé à l'eau distillée (10 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane et une fois à l'éther diéthylique (10 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 60/40) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un solide blanc.(27 mg, 0.10 mmol, 25%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 4.37 (t, 2H, J=8.0 Hz, H_m), 4.00 (t, 2H, J=8.0 Hz, H_n), 3.68 (dd, 1H, J=12.5, 2.7 Hz, H_j), 1.96 (qd, 1H, J=12.5, 3.8 Hz, H_i), 1.84 (d, 1H, J=12.5 Hz, H_i), 1.64-1.74 (m, 3H, H_b, H_f), 1.42-1.59 (m, 5H, H_c, H_g, H_h), 1.19-1.36 (m, 5H, H_d, H_e, H_h), 0.96 (s, 9H, H_q), 0.18 (d, 6H, J=15.0 Hz, H_o, H_o) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 174.2 (C_k), 153.8 (C_l), 76.2 (C_a), 61.9 (C_m), 51.7 (C_j), 47.5 (C_b), 43.2 (C_n), 35.2 (C_i), 28.4 (C_c, C_g), 27.3 (C_q), 26.0 (C_i), 25.9 (C_d, C_h), 21.4 (C_e), 20.6 (C_p), -1.7 (d, J=12.5 Hz, C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2924 (CH₃, CH₂), 2853 (CH₃, CH₂), 1768 (C=O), 1698 (N(C=O)O) cm⁻¹

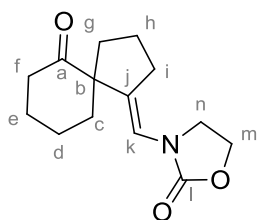
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 404.5709; trouvé : 404.2217 (± 2.6 ppm)

Pf : 172.3 – 173.9 °C

R_f : 0.55 (PE/AcOEt 80/20)

• **Synthèse de l'énamide spiranique 602**

Composé 602: 3-((6-oxospiro[4.5]decan-1-ylidène)méthyl)oxazolidin-2-one



$C_{14}H_{19}NO_3$
 MM : 249.14 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 249.31 g.mol⁻¹
 Solide blanc
 87% (0.30 mmol)
 Solide blanc

Dans un tube de Schlenk est ajouté le CuI (3 mg, 0.02 mmol, 5% mol), le Cs₂CO₃ (449 mg, 1.38 mmol, 4.0 equiv.), l'oxazolidinone (120 mg, 1.38 mmol, 4.0 equiv.), le DMEDA (7 µL, 0.07 mmol, 20% mol) puis l'iodure vinylique **614** (100 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) en solution dans le toluène (2.5 mL, C=0.14 M). Le milieu est scellé et chauffé à 55°C pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, filtré sur silice, lavé abondamment à l'acétate d'éthyle et concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 30/70) pour conduire au composé d'intérêt.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 6.22 (t, 1H, *J*=2.5 Hz, H_k), 4.37 (t, 2H, *J*=8.0 Hz, H_m), 2.98-4.07 (m, 2H, H_n), 2.49-2.61 (m, 3H, H_c ou H_f ou H_g et H_i), 2.36-2.40 (m, 1H, H_c ou H_f ou H_g), 2.01-2.09 (m, 2H, H_c ou H_f ou H_g et H_e), 1.91-1.97 (m, 1H, H_c ou H_f ou H_g), 1.82-1.86 (m, 2H, H_c ou H_f ou H_g et H_d ou H_h), 1.68-1.75 (m, 4H, H_e et H_c ou H_f ou H_g et H_d ou H_h), 1.56-1.63 (m, 1H, H_d ou H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.1 (C_a), 157.1 (C_l), 131.1 (C_j), 119.3 (C_k), 62.6 (C_m), 61.8 (C_b), 45.7 (C_n), 39.4 (C_c ou C_f ou C_g), 38.8 (C_c ou C_f ou C_g), 38.3 (C_c ou C_f ou C_g), 29.8 (C_i), 27.2 (C_e), 23.5 (C_d ou C_h), 22.9 (C_d ou C_h) ppm

IR (ATR) : ν = 2927 (CH₃, CH₂), 2860 (CH₃, CH₂), 1744 (NC=OO), 1698 (C=O), 1124 (C-O) cm⁻¹

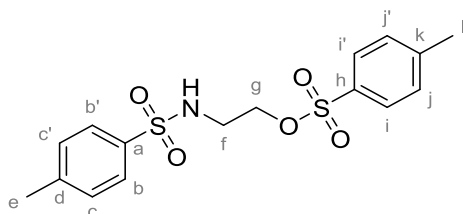
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 272.1257; trouvé : 272.1234 (± 8.5 ppm)

R_f : 0.21 (PE/AcOEt 50/50)

INTEGRATION DE LA FONCTION YNAMIDE DANS LE BRAS ESPACEUR

• Synthèse de la *N*-tosyl-aziridine **623**

Composé 625 : 2-((4-méthylphényl)sulfonamido)éthyl 4-méthylbenzenesulfonate



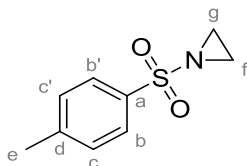
$C_{16}H_{19}NO_5S_2$
MM : 369.45 g.mol⁻¹
Solide blanc
70% (71.4 mmol)

Dans un ballon flambé sous atmosphère d'argon est ajouté le chlorure de tosylé (42.8 g, 224 mmol, 2.2 equiv.) puis la pyridine (130 mL). Le milieu est refroidi à -40 °C et l'éthanolamine **624** (6.23 g, 102 mmol, 1 equiv.) en solution dans la pyridine (30 mL) est ajoutée au goutte à goutte à -40 °C puis laisser remonter à -10 °C pendant deux heures. Le milieu est laissé remonter à température ambiante pendant encore deux heures. Puis un mélange eau/glace est ajouté. Le précipité est filtré. Les eaux mères sont extraites deux fois au dichlorométhane (2×40 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est précipité (DCM/PE) et le solide est filtré et ajouté au précédent pour conduire à l'obtention du composé d'intérêt sous la forme d'un solide blanc (26.2 g, 71.4 mmol, 70%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.69 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_b, H_{b'}), 7.34 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.29 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_c, H_{c'}), 5.05 (t, 1H, *J*=6.5 Hz, NH), 4.04 (t, 2H, *J*=5.2 Hz, H_g), 3.21 (dt, 2H, *J*=6.5, 5.2 Hz, H_f), 2.45 (s, 3H, H_l), 2.42 (s, 3H, H_e) ppm

R_f : 0,59 (Et₂O)

Composé 623 : *N*-tosylaziridine



$C_9H_{11}NO_2S$
MM : 197.25 g.mol⁻¹
Solide blanc
93% (65.9 mmol)

L'éthanolamine *bis*-tosylée **625** (26.2 g, 70.9 mmol, 1 equiv.) est solubilisé dans le toluène (300 mL). Ajout d'une solution de KOH à 20% massique (13.5 g dans 68 mL d'eau, 241 mmol, 3.4 equiv.) goutte à goutte. Après une heure, le milieu est dilué avec du toluène (75 mL) et de l'eau distillée (275 mL). La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau distillée (50 mL), avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice

(PE/AcOEt 70/30) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un solide blanc (12.9 g, 65.9 mmol, 93%).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.82$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_b , H_b'), 7.34 (d, 2H, $J=8.1$ Hz, H_c , H_c'), 2.44 (s, 3H, H_e), 2.36 (sl, 4H, H_g , H_f) ppm

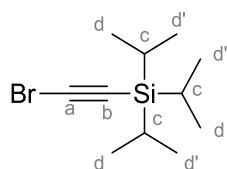
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 145.0$ (C_a), 135.1 (C_d), 130.0 (C_b , C_b'), 128.3 (C_c , C_c'), 27.7 (C_g , C_f), 22.0 (C_e) ppm

R_f : 0.43 (PE/AcOEt 70/30)

• Obtentions des bromo-acétylènes

Ces composés ont été synthétisés en utilisant la procédure générale décrite sous "Bromation de la triple liaison catalysée à AgNO_3 " Voir p. 337.

Composé 628 : (bromoéthynyl)triisopropylsilane

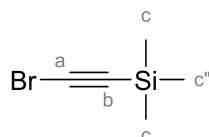


$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrSi}$
 MM : 261.27 g.mol $^{-1}$
 Liquide incolore
 99% (23.4 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 1.08$ (s, 21H, H_d , H_d') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 83.8$ (C_a), 62.1 (C_b), 18.9 (C_d , C_d'), 11.7 (C_c) ppm

Composé 440 : (bromoéthynyl)trimethylsilane

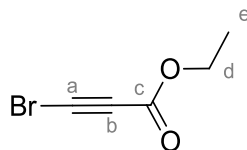


$\text{C}_5\text{H}_9\text{BrSi}$
 MM : 177.12 g.mol $^{-1}$
 Liquide incolore
 $\Phi_{\text{eb}} = 73^\circ\text{C}$; 170 mbar
 Produit volatil
 40% (19.9 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 0.19$ (s, 9H, H_c , H_c , H_c') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 87.3$ (C_a), 62.8 (C_b), 0.1 (C_c , C_c' , C_c'') ppm

Composé 743 : ethyl 3-bromopropiolate

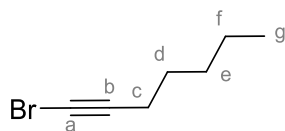


$\text{C}_5\text{H}_5\text{BrO}_2$
 MM : 177.00 g.mol $^{-1}$
 Solide blanc
 91% (14.1 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 4.24$ (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_d), 1.31 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 152.8$ (C_c), 73.1 (C_a), 62.8 (C_d), 52.8 (C_b), 14.3 (C_e) ppm

Composé 744 : 1-bromohept-1-yne

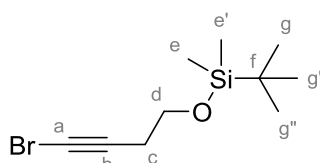


$C_7H_{11}Br$
MM : 175.07 g.mol⁻¹
Liquide incolore
84% (6.39 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 2.20 (t, 2H, J=7.2 Hz, H_c), 1.51 (quintuplet, 2H, J=7.2 Hz, H_f), 1.29-1.39 (m, 4H, H_d, H_e), 0.90 (t, 3H, J=7.2 Hz, H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 80.8 (C_a), 37.8 (C_b), 31.3 (C_d ou C_e ou C_f), 28.3 (C_c), 22.5 (C_d ou C_e ou C_f), 20.0 (C_d ou C_e ou C_f), 14.3 (C_g) ppm

Composé 745 : ((4-bromobut-3-yn-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane

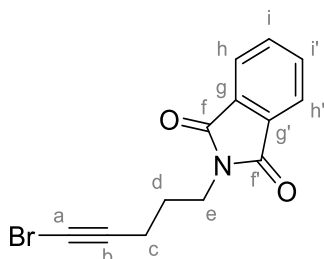


$C_{10}H_{19}BrOSi$
MM : 263.25 g.mol⁻¹
Liquide incolore
89% (6.52 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.73 (t, 2H, J=7.0 Hz, H_d), 2.41 (t, 2H, J=7.0 Hz, H_c), 0.90 (s, 9H, H_g, H_{g'}, H_{g''}), 0.07 (s, 6H, H_e, H_{e'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 77.9 (C_a), 61.8 (C_d), 39.4 (C_b), 26.2 (C_g, C_{g'}, C_{g''}), 24.4 (C_c), 18.7 (C_f), -4.9 (C_e, C_{e'}) ppm

Composé 746 : 2-(5-bromopent-4-yn-1-yl)isoindoline-1,3-dione

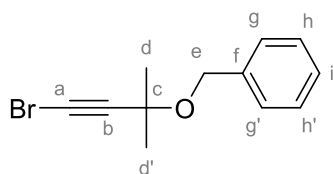


$C_{13}H_{10}BrNO_2$
MM : 292.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
98% (7.37 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.84 (dd, 2H, J=5.5, 3.0 Hz, H_h, H_{h'}), 7.70 (dd, 2H, J=5.5, 3.0 Hz, H_i, H_{i'}), 3.77 (t, 2H, J=7.0 Hz, H_e), 2.29 (t, 2H, J=7.0 Hz, H_c), 1.91 (quintuplet, 2H, J=7.0 Hz, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 168.7 (C_f, C_{f'}), 134.3 (C_i, C_{i'}), 132.4 (C_g, C_{g'}), 123.6 (C_h, C_{h'}), 79.2 (C_a), 39.0 (C_b), 37.5 (C_e), 27.3 (C_c), 17.9 (C_d) ppm

Composé 747 : (((4-bromo-2-methylbut-3-yn-2-yl)oxy)methyl)benzene

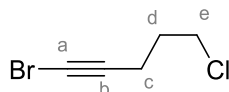


$C_{12}H_{13}BrO$
MM : 253.14 g.mol⁻¹
Liquide incolore
97% (7.78 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.16\text{-}7.26$ (m, 5H, H_g , H_g' , H_h , H_h' , H_i), 4.52 (s, 2H, H_e), 1.45 (s, 6H, H_d , H_d') ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 139.1$ (C_f), 128.7 (C_h , C_h'), 128.0 (C_g , C_g'), 127.8 (C_i), 72.1 (C_c), 72.0 (C_a), 67.1 (C_e), 39.5 (C_b), 29.1 (C_d , C_d') ppm

Composé 748 : 1-bromo-5-chloropent-1-yne

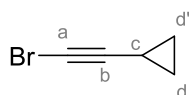


$\text{C}_5\text{H}_6\text{BrCl}$
MM : 181.46 g.mol $^{-1}$
Liquide incolore
91% (7.29 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 3.64$ (t, 2H, $J=6.3$ Hz, H_e), 2.41 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, H_c), 1.97 (quintuplet, 2H, $J=6.6$ Hz, H_d) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 78.7$ (C_a), 43.8 (C_e), 39.4 (C_b), 31.3 (C_d), 17.5 (C_c) ppm

Composé 749 : (bromoethynyl)cyclopropane

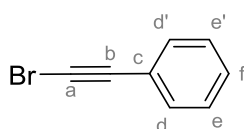


$\text{C}_5\text{H}_5\text{Br}$
MM : 145.00 g.mol $^{-1}$
Liquide incolore
92% (14.0 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 1.22\text{-}1.27$ (m, 1H, H_c), 0.70-0.77 (m, 4H, H_d , H_d') ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 83.6$ (C_a), 33.6 (C_b), 8.2 (C_d , C_d'), 0.9 (C_c) ppm

Composé 750 : (bromoethynyl)benzene

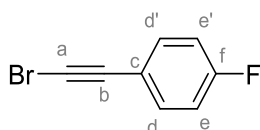


$\text{C}_8\text{H}_5\text{Br}$
MM : 181.03 g.mol $^{-1}$
Liquide jaune pâle
98% (8.92 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.37\text{-}7.40$ (m, 2H, H_e , H_e'), 7.21-7.30 (m, 3H, H_d , H_d' , H_f) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 132.3$ (C_d , C_d'), 129.0 (C_f), 128.7 (C_e , C_e'), 123.0 (C_c), 80.4 (C_a), 50.1 (C_b) ppm

Composé 751 : 1-(bromoethynyl)-4-fluorobenzene

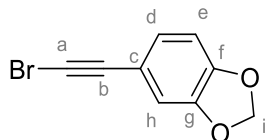


$\text{C}_8\text{H}_4\text{BrF}$
MM : 199.02 g.mol $^{-1}$
Solide jaune
91% (7.44 mmol)

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.41\text{-}7.47$ (m, 2H, H_e , H_e'), 7.02 (t, 2H, $J=8.8$ Hz, H_d , H_d') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 162.7$ (d, $J=250.0$ Hz, C_f), 134.0 (d, $J=8.4$ Hz, C_d , $\text{C}_{d'}$), 118.9 (d, $J=3.2$ Hz, C_c), 115.7 (d, $J=22.2$ Hz, C_e , $\text{C}_{e'}$), 79.1 (C_b), 49.6 (C_a) ppm

Composé 752 : 5-(bromoéthynyl)benzo[*d*][1,3]dioxole

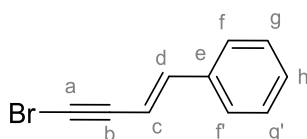


$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_2$
MM : 225.04 g.mol $^{-1}$
Solide jaune
72% (5.89 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 6.98$ (dd, 1H, $J=8.0$, 1.6 Hz, H_d), 6.88 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, H_h), 6.74 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, H_c), 5.97 (s, 2H, H_i) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 148.6$ (C_f), 147.7 (C_g), 127.1 (C_d), 116.2 (C_c), 112.2 (C_h), 108.7 (C_e), 101.7 (C_i), 80.2 (C_b), 48.2 (C_a) ppm

Composé 753 : (E)-(4-bromobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene

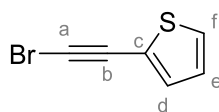


$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}$
MM : 207.07 g.mol $^{-1}$
Liquide jaune
85% (4.99 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.30$ -7.40 (m, 5H, H_f , $\text{H}_{f'}$, H_g , $\text{H}_{g'}$, H_h), 7.01 (d, 1H, $J=16.3$ Hz, H_d), 6.13 (d, 1H, $J=16.3$ Hz, H_c) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 142.8$ (C_d), 135.7 (C_e), 128.8 (C_h), 128.7 (C_g , $\text{C}_{g'}$), 126.2 (C_f , $\text{C}_{f'}$), 107.4 (C_c), 79.3 (C_a), 51.2 (C_b) ppm

Composé 754 : 2-(bromoéthynyl)thiophene



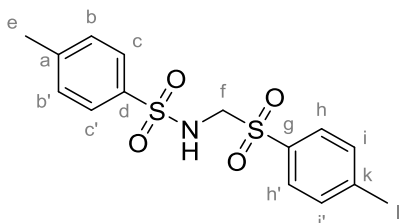
$\text{C}_6\text{H}_3\text{BrS}$
MM : 187.05 g.mol $^{-1}$
Liquide rouge
60% (5.73 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.26$ -7.28 (m, 2H, H_d , H_e), 6.98 (dd, 1H, $J=5.1$, 3.8 Hz, H_f) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 133.2$ (C_d), 127.7 (C_f), 127.1 (C_e), 123.1 (C_c), 73.8 (C_b), 54.4 (C_a) ppm

- **Synthèse du réactif bis-tosylé 671**

Composé 671 : 4-méthyl-N-(tosylmethyl)benzenesulfonamide



$C_{15}H_{17}NO_4S_2$
 MM : 339.42 g.mol⁻¹
 Solide blanc
 81% (23.7 mmol)

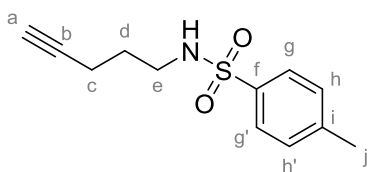
A une solution de *p*-toluène sulfonamide (5.00 g, 29.2 mmol, 1 equiv.) et de *p*-toluène sulfinate de sodium (5.98 g, 33.6 mmol, 1.15 equiv.) dans un mélange H₂O et d'acide formique (H₂O : HCO₂H 6 : 4, 90 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution de formaldéhyde à 37% dans l'eau (2.96 mL, 29.2 mmol, 1 equiv.). Le milieu est chauffé à 75 °C pendant cinq heures puis est filtré après retour à température ambiante. Le résidu est lavé deux fois à l'eau distillée (2×100 mL) et deux fois au pentane (2×100 mL). Le brut réactionnel est séché à la rampe à vide pendant la nuit pour obtenir un solide blanc (8.03 g, 23.7 mmol, 81%) utilisé tel quel sans purifications supplémentaires.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.73 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_c, H_{c'}), 7.58 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.33 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_b, H_{b'}), 7.25 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 5.67 (t, 1H, *J*=7.2 Hz, NH), 4.33 (d, 2H, *J*=7.1 Hz, H_f), 2.46 (s, 3H, H_e), 2.42 (s, 3H, H_l) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 146.1 (C_g), 144.5 (C_d), 137.1 (C_k), 133.2 (C_a), 130.3 (C_c, C_{c'} ou C_h, C_{h'}), 130.2 (C_c, C_{c'} ou C_h, C_{h'}), 129.4 (C_b, C_{b'} ou C_i, C_{i'}), 127.1 (C_b, C_{b'} ou C_i, C_{i'}), 63.8 (C_f), 22.1 (C_e ou C_l), 21.9 (C_e ou C_l) ppm

- **Préparation du sulfonamide linéaire 666**

Composé 678 : 4-méthyl-N-(pent-4-yn-1-yl)benzenesulfonamide



$C_{12}H_{15}NO_2S$
 MM : 237.32 g.mol⁻¹
 Solide blanc
 46% (5.47 mmol)

A une solution de pent-4-ynol (1.00 g, 11.9 mmol, 1 equiv.) dans l'acétonitrile anhydre (20 mL) sont ajoutés à 0°C, le chlorure de mésyle fraîchement distillé (1.01 mL, 13.1 mmol, 1.1 equiv.) et la triéthylamine (1.81 mL, 13.1 mmol, 1.1 equiv.) puis le milieu est laissé à température ambiante pendant 1 heure. Le K₂CO₃ (3.29 g, 23.8 mmol, 2 equiv.) et le 4-méthylbenzenesulfonamide (2.65 g, 15.5 mmol, 1.8 equiv.) sont ajoutés et le milieu est porté à reflux pendant la nuit. Au matin, le milieu est concentré sous vide, repris à l'acétate d'éthyle (50 mL) et hydrolysé à l'eau distillée (50 mL). La

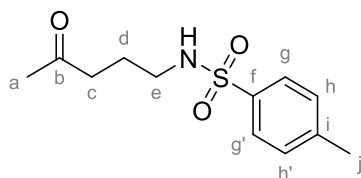
phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3×50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 78/22) pour conduire au composé attendu sous la forme d'un solide blanc (1.30 g, 5.47 mmol, 46%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.29 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 5.04 (t, 1H, J=6.3 Hz, NH), 3.04 (q, 2H, J=6.6 Hz, H_e), 2.41 (s, 3H, H_j), 2.19 (td, 2H, J=6.9, 2.7 Hz, H_c), 1.92 (t, 1H, J=2.7 Hz, H_a), 1.67 (qi, 2H, J=6.9 Hz, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 143.7 (C_f), 137.2 (C_i), 130.0 (C_g, C_{g'}), 127.4 (C_h, C_{h'}), 83.2 (C_b), 69.7 (C_a), 42.4 (C_e), 28.4 (C_d), 21.8 (C_j), 16.0 (C_c) ppm

R_f : 0.32 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 679 : 4-methyl-N-(4-oxopentyl)benzenesulfonamide



C₁₂H₁₇NO₃S
 MM : 255.33 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 79% (4.32 mmol)

Le composé **678** (1.30 g, 5.47 mmol, 1 equiv.) est solubilisé dans un mélange méthanol/eau (10:1, 11 mL) et le NaAuCl₄·2H₂O (218 mg, 0.55 mmol, 10% mol) est ajouté en une fois. Le milieu est laissé réagir 1 heure à l'abri de la lumière puis est concentré sous vide. Le résidu est repris avec un mélange éther diéthylique (20 mL) et d'eau (20 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'éther diéthylique (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé titre sous la forme d'un liquide incolore (1.10 g, 4.32 mmol, 79%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.69 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_g, H_{g'}), 7.26 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 4.95 (t, 1H, J=6.3 Hz, NH), 2.89 (q, 2H, J=6.5 Hz, H_e), 2.47 (t, 2H, J=6.9 Hz, H_c), 2.38 (s, 3H, H_j), 2.07 (s, 3H, H_a), 1.69 (qi, 2H, J=6.9 Hz, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 208.7 (C_b), 143.7 (C_f), 137.2 (C_i), 130.0 (C_g, C_{g'}), 127.3 (C_h, C_{h'}), 42.8 (C_e), 40.5 (C_c), 30.3 (C_a), 23.5 (C_d), 21.8 (C_j) ppm

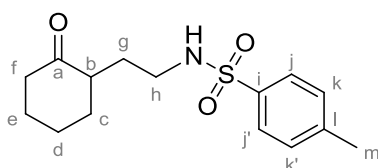
R_f : 0.25 (PE/AcOEt 60/40)

• Synthèse de sulfonamide au départ d'hydrazones

Procédure générale :

La *N,N*-diméthylhydrazone (1 equiv.) est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.15 M). Le milieu est refroidi à -5 °C et la solution de *n*-butyllithium dans l'hexane (1.1 equiv.) est ajoutée au goutte à goutte. Après une heure, la *N*-tosylaziridine **623** en solution dans 5 mL de tétrahydrofurane (1.1 equiv.) est ajoutée au goutte à goutte à -5°C et le milieu est laissé réagir une heure à -5°C et laissé revenir à température ambiante pendant six heures. Le milieu est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10% (15 mL) et laissé réagir seize heures. Au matin, la phase aqueuse est extraite cinq fois à l'acétate d'éthyle (5×25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (25 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts correspondants.

Composé **622** : 4-méthyl-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)éthyl)benzenesulfonamide



C₁₅H₂₁NO₃S
 MM : 295.40 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 295.12 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 90% (6.26 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7.71 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.27 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 5.37 (t, 1H, *J*=6.1 Hz, NH), 2.93 (qd, 2H, H_h), 2.36-2.42 (m, 4H, H_b, H_m), 2.20-2.30 (m, 2H, H_f), 1.94-2.03 (m, 2H, H_c), 1.90 (sextuplet, 1H, *J*=6.9 Hz, H_g), 1.76-1.81 (m, 1H, H_g), 1.54-1.63 (m, 2H, H_d), 1.24-1.33 (m, 2H, H_e) ppm

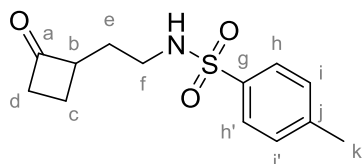
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 213.4 (C_a), 143.3 (C_i), 137.1 (C_l), 129.8 (C_j, C_{j'}), 127.2 (C_k, C_{k'}), 47.9 (C_b), 42.2 (C_f), 41.3 (C_h), 34.3 (C_c), 29.5 (C_g), 28.1 (C_d), 25.2 (C_e), 21.6 (C_m) ppm

IR (ATR) : ν = 3279 (NHTs), 2930 (CH₂, CH₃), 2859 (CH₂, CH₃), 1703 (CO), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 318.1134; trouvé : 318.1115 (± 6.0 ppm)

R_f : 0.48 (PE/AcOEt 60/40)

Composé **683** : 4-méthyl-*N*-(2-(2-oxocyclobutyl)éthyl)benzenesulfonamide



C₁₃H₁₇NO₃S
 MM : 267.34 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 267.09 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 78% (2.54 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_h, H_{h'}), 7.28 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 5.37 (t, 1H, *J*=5.5 Hz, NH), 3.23-3.30 (m, 1H, H_b), 2.99-3.07 (m, 2H, H_f), 2.83-2.94 (m, 2H, H_d), 2.40 (s, 3H, H_k), 2.17 (q_d, 1H, *J*=10.7, 4.5 Hz, H_e), 1.65-1.80 (m, 2H, H_c), 1.56-1.63 (m, 1H, H_e) ppm

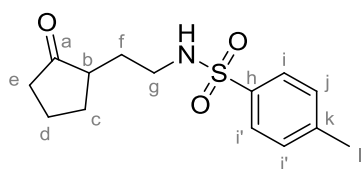
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.1 (C_a), 143.6 (C_g), 137.1 (C_j), 130.0 (C_h, C_{h'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 58.4 (C_b), 44.6 (C_d), 41.6 (C_f), 29.6 (C_e), 21.8 (C_k), 16.8 (C_c) ppm

IR (ATR) : ν = 3280 (NHTs), 2927 (CH₂, CH₃), 2873 (CH₂, CH₃), 1770 (CO), 1323 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 290.0821 trouvé : 290.0803 (± 6.3 ppm)

R_f : 0.34 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 684 : 4-methyl-N-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)benzenesulfonamide



C₁₄H₁₉NO₃S
MM : 281.37 g.mol⁻¹
Masse exacte : 281.11 g.mol⁻¹
Liquide incolore
86% (2.79 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.28 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 5.19 (sl, 1H, NH), 2.92-3.07 (m, 2H, H_g), 2.40 (s, 3H, H_l), 2.28 (dd, 1H, *J*=18.7, 8.8 Hz, H_b), 2.15-2.20 (m, 1H, H_e), 2.04-2.12 (m, 2H, H_f), 1.94-2.00 (m, 1H, H_c), 1.81 (sextuplet, 1H, *J*=7.0 Hz, H_c), 1.69-1.77 (m, 1H, H_c), 1.41-1.51 (m, 2H, H_d) ppm

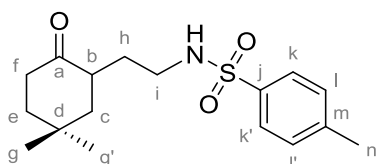
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 221.7 (C_a), 143.6 (C_h), 137.1 (C_k), 130.0 (C_i, C_{i'}), 127.3 (C_j, C_{j'}), 47.3 (C_b), 41.9 (C_g), 38.2 (C_e), 29.9 (C_f), 29.5 (C_e), 21.8 (C_l), 21.0 (C_d) ppm

IR (ATR) : ν = 3278 (NHTs), 2960 (CH₂, CH₃), 2874 (CH₂, CH₃), 1728 (CO), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 304.0978; trouvé : 304.0974 (± 1.4 ppm)

R_f : 0.57 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 685 : N-(2-(5,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₁₇H₂₅NO₃S
MM : 323.45 g.mol⁻¹
Masse exacte : 323.16 g.mol⁻¹
Liquide incolore
78% (2.53 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.29 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.46 (d, 1H, *J*=5.2 Hz, NH), 2.91-3.02 (m, 2H, H_i), 2.50-2.42 (m, 5H, H_f, H_n), 2.21 (ddd, 1H, *J*=14.1, 4.6, 2.7 Hz, H_b), 1.87 (dq, 1H, *J*=14.2, 7.0 Hz, H_c), 1.62-1.71 (m, 2H, H_e), 1.57 (td, 1H, *J*=13.9, 5.2 Hz, H_c), 1.25-1.30 (m, 2H, H_h), 1.16 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.97 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

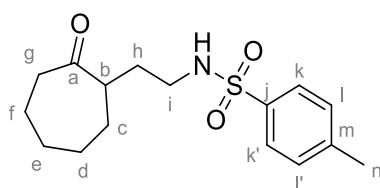
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 214.2$ (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 127.4 (C_l , $\text{C}_{l'}$), 47.3 (C_i), 44.0 (C_b), 41.8 (C_f), 40.3 (C_c), 38.7 (C_h), 31.6 (C_g ou C_g'), 31.2 (C_d), 29.5 (C_e), 24.7 (C_g ou C_g'), 21.9 (C_n) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3288$ (NHTs), 2925 (CH_2 , CH_3), 2860 (CH_2 , CH_3), 1706 (CO), 1325 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 346.1447; trouvé : 346.1440 (± 2.2 ppm)

R_f : 0.58 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 686 : 4-méthyl-N-(2-(2-oxocycloheptyl)éthyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 309.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 309.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
90% (2.93 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.70$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , $\text{H}_{k'}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , $\text{H}_{l'}$), 4.81-4.97 (m, 1H, NH), 2.84-2.89 (m, 2H, H_i), 2.62-2.66 (m, 1H, H_b), 2.38-2.49 (m, 5H, H_g , H_n), 1.79-1.89 (m, 4H, H_c , H_h), 1.58-1.72 (m, 2H, H_d ou H_e ou H_f), 1.35-1.53 (m, 2H, H_d ou H_e ou H_f), 1.23-1.28 (m, 2H, H_d ou H_e ou H_f) ppm

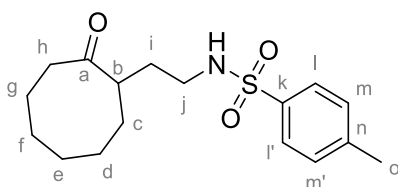
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 216.5$ (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 127.3 (C_l , $\text{C}_{l'}$), 49.1 (C_b), 43.4 (C_g), 41.5 (C_i), 32.2 (C_c ou C_d ou C_e), 31.9 (C_h), 29.4 (C_c ou C_d ou C_e), 29.0 (C_c ou C_d ou C_e), 24.2 (C_f), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3279$ (NHTs), 2925 (CH_2 , CH_3), 2854 (CH_2 , CH_3), 1694 (CO), 1156 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 332.1291; trouvé : 332.1272 (± 5.6 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 687 : 4-méthyl-N-(2-(2-oxocyclooctyl)éthyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 323.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 323.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
67% (2.18 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.70$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , $\text{H}_{k'}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m , $\text{H}_{m'}$), 4.98 (sl, 1H, NH), 2.77-2.89 (m, 2H, H_j), 2.69-2.75 (m, 1H, H_b), 2.38-2.43 (m, 5H, H_n , H_o), 2.27-2.33 (m, 1H, H_c), 1.93-2.01 (m, 1H, H_c), 1.83-1.88 (m, 2H, H_i), 1.71-1.78 (m, 2H, H_g), 1.45-1.57 (m, 4H, H_d , H_f), 1.32-1.39 (m, 1H, H_e), 1.09-1.14 (m, 1H, H_e) ppm

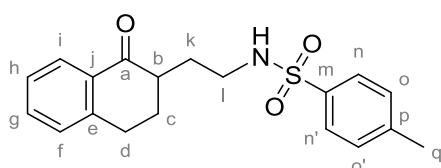
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 220.6$ (C_a), 143.7 (C_k), 137.0 (C_n), 130.0 (C_l , C_r), 127.3 (C_m , C_m'), 47.4 (C_b), 42.8 (C_h), 41.8 (C_j), 33.5 (C_c), 32.2 (C_i), 27.8 (C_g), 25.6 (C_d ou C_e ou C_f), 25.3 (C_d ou C_e ou C_f), 24.9 (C_d ou C_e ou C_f), 21.8 (C_o) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3276$ (NHTs), 2926 (CH_2 , CH_3), 2857 (CH_2 , CH_3), 1693 (CO), 1326 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 346.1447; trouvé : 346.1463 (± 4.6 ppm)

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 688 : 4-methyl-N-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
 MM : 343.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 343.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Solide blanc
 67% (2.17 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.98$ (dd, 1H, $J=7.9$, 1.4 Hz, H_i), 7.74 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_n , $\text{H}_{n'}$), 7.47 (td, 1H, $J=7.4$, 1.5 Hz, H_g), 7.29 (t, 1H, $J=7.6$ Hz, H_f ou H_h), 7.25 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_o , H_o'), 7.22 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, H_f ou H_h), 5.17 (t, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 3.11 (qd, 2H, $J=6.3$, 2.7 Hz, H_l), 2.90-3.01 (m, 2H, H_c), 2.49-2.53 (m, 1H, H_b), 2.38 (s, 3H, H_q), 2.05-2.17 (m, 2H, H_k), 1.79-1.84 (m, 1H, H_d), 1.62-1.69 (m, 1H, H_d) ppm

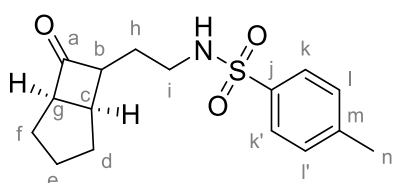
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 200.7$ (C_a), 144.3 (C_e), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 133.8 (C_i), 132.5 (C_p), 130.0 (C_n , $\text{C}_{n'}$), 129.0 (C_g), 127.7 (C_f), 127.4 (C_o , $\text{C}_{o'}$), 129.9 (C_h), 45.6 (C_b), 41.7 (C_l), 30.0 (C_k), 29.3 (C_c), 29.1 (C_d), 21.8 (C_q) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3277$ (NHTs), 2930 (CH_2 , CH_3), 2863 (CH_2 , CH_3), 1677 (CO), 1325 (SO_2N), 1154 (SO_2) cm^{-1}

Pf : 132.2 – 134.5 $^\circ\text{C}$

R_f : 0.40 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 689 : 4-methyl-N-(2-(7-oxobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)ethyl)benzenesulfonamide

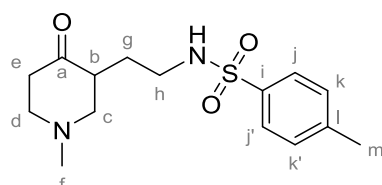


$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
 MM : 307.41 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 307.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 52% (1.68 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.72$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k , H_k'), 7.29 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l , H_l'), 5.24 (t, 1H, $J=6.1$ Hz, NH), 3.41-3.45 (m, 1H, H_g), 3.07 (sextuplet, 1H, $J=6.5$ Hz, H_i), 2.92 (sextuplet, 1H, $J=6.5$ Hz, H_i), 2.52-2.57 (m, 1H, H_b), 2.45 (q, 1H, $J=6.5$ Hz, H_c), 2.41 (s, 3H, H_n), 1.95-1.99 (m, 1H, H_f), 1.79-1.85 (m, 2H, H_f , H_h), 1.66-1.76 (m, 3H, H_d , H_h), 1.52-1.60 (m, 2H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 217.2 (C_a)$, 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 62.0 (C_g), 61.6 (C_b), 41.8 (C_i), 36.4 (C_c), 33.0 (C_d), 29.7 (C_f), 29.6 (C_h), 25.4 (C_e), 21.8 (C_n) ppm
IR (ATR) : $\nu = 3278$ (NHTs), 2947 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 1762 (CO), 1326 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

Composé 690 : 4-méthyl-N-(2-(1-méthyl-4-oxopiperidin-3-yl)éthyl)benzenesulfonamide



C₁₅H₂₂N₂O₃S
 MM : 310.41 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 310.41 g.mol⁻¹
 Liquide jaune
 94% (3.04 mmol)

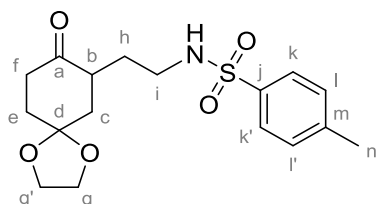
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 7.71$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.29 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 5.11 (t, 1H, $J=5.8$ Hz, NH), 2.91-3.00 (m, 5H, H_c, H_d, H_e, H_h), 2.55-2.65 (m, 2H, H_b, H_e), 2.41 (s, 3H, H_m), 2.34 (s, 3H, H_f), 2.36-2.38 (m, 1H, H_d), 2.09 (t, 1H, $J=11.0$ Hz, H_c), 1.89 (sextuplet, 1H, $J=7.1$ Hz, H_g), 1.34-1.40 (m, 1H, H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 210.7 (C_a)$, 143.7 (C_i), 137.2 (C_i), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.4 (C_k, C_{k'}), 61.5 (C_c), 56.1 (C_d), 47.3 (C_b), 45.5 (C_f), 41.5 (C_e), 41.3 (C_h), 27.7 (C_g), 21.8 (C_m) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3274$ (NHTs), 2945 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2791 (N-CH₃), 1712 (CO), 1328 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.49 (DCM/MeOH 90/10)

Composé 692 : 4-méthyl-N-(2-(8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)éthyl)benzenesulfonamide



C₁₇H₂₃NO₅S
 MM : 353.43 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 353.13 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 95% (2.86 mmol)

Note : A défaut d'utiliser une solution d'acide chlorhydrique à 10% pendant une nuit, une solution aqueuse saturée d'acide oxalique pendant 30 minutes à été utilisée, toutes choses égales par ailleurs.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7.71$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l, H_{l'}), 4.82 (t, 1H, $J=6.2$ Hz, NH), 3.96-4.05 (m, 4H, H_g, H_{g'}), 2.95 (qd, 2H, $J=6.5, 1.8$ Hz, H_i), 2.72 (ddt, 1H, $J=13.3, 7.9, 5.1$ Hz, H_b), 2.60 (dt, 1H, $J=14.2, 6.6$ Hz, H_f), 2.40 (s, 3H, H_n), 2.32 (ddd, 1H, $J=14.1, 5.1, 3.0$ Hz, H_f), 1.97-2.03 (m, 2H, H_c), 1.86-1.95 (m, 2H, H_e), 1.65 (t, 1H, $J=13.2$ Hz, H_h), 1.31-1.39 (m, 1H, H_h) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 211.9 (C_a)$, 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_i, C_{i'}), 107.4 (C_d), 65.1 (C_g ou C_{g'}), 64.9 (C_g ou C_{g'}), 44.2 (C_b), 41.5 (C_i), 40.9 (C_f), 38.5 (C_e), 35.0 (C_c), 29.3 (C_h), 21.8 (C_n) ppm

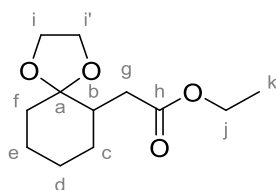
IR (ATR) : $\nu = 3277$ (NHTs), 2954 (CH₂, CH₃), 2888 (CH₂, CH₃), 1711 (CO), 1327 (SO₂N), 1158 (SO₂), 947 (dioxolane) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 376.1189; trouvé : 376.1178 (± 2.9 ppm)

R_f : 0.36 (PE/AcOEt 40/60)

• Synthèse du tosylate 647 au départ de l'ester 644

Composé 645 : ethyl 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)acetate



C₁₂H₂₀O₄
MM : 228.29 g.mol⁻¹
Liquide incolore
99% (28.1 mmol)

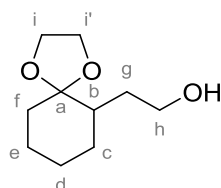
Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Protection de la fonction cétone en présence d'éthylène glycol en milieu acide" Voir p. 294.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 4.08-4.13$ (m, 2H, H_j), 3.88-3.95 (m, 4H, H_i, H_{i'}), 2.53 (dd, 1H, $J=15.1, 5.8$ Hz, H_g), 2.18-2.23 (m, 1H, H_b), 2.05 (dd, 1H, $J=15.2, 7.8$ Hz, H_g), 1.75-1.78 (m, 2H, H_f), 1.61-1.64 (m, 2H, H_c), 1.43-1.50 (m, 1H, H_e), 1.30-1.39 (m, 3H, H_d, H_e), 1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_k) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 173.9$ (C_h), 110.3 (C_a), 65.1 (C_i ou C_{i'}), 64.9 (C_i ou C_{i'}), 60.5 (C_j), 42.0 (C_b), 34.9 (C_f), 34.8 (C_g), 30.4 (C_c), 24.9 (C_d), 24.1 (C_e), 14.6 (C_k) ppm

R_f : 0.65 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 646 : 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)ethan-1-ol



C₁₀H₁₈O₃
MM : 186.25 g.mol⁻¹
Liquide incolore
94% (22.6 mmol)

Procédure générale :

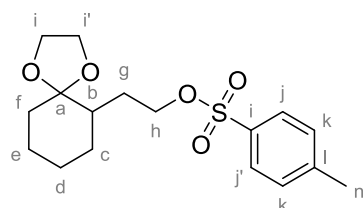
A une solution d'ester (1.0 equiv.) dans le tétrahydrofurane anhydre (C=0.4 M) et refroidie à 0 °C est ajouté par portions le LiAlH₄ (1.5 equiv.). Après 1 heure à 0 °C le milieu est hydrolysé avec une solution aqueuse de NaOH 1N (30 mL) et est filtré sur célite. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est utilisé tel quel sans purification supplémentaires sous la forme d'un liquide incolore.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 3.93\text{-}3.98$ (m, 4H, H_i , H_f), 3.54-3.71 (m, 2H, H_h), 2.29 (sl, 1H, OH), 1.72-1.84 (m, 3H, H_b , H_f), 1.59-1.66 (m, 2H, H_c), 1.22-1.49 (m, 6H, H_d , H_e , H_g) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 110.6$ (C_a), 64.6 (C_i ou C_f), 64.4 (C_i ou C_f), 61.6 (C_h), 41.9 (C_b), 34.3 (C_f), 32.3 (C_g), 30.5 (C_c), 24.6 (C_d), 23.7 (C_e) ppm

R_f : 0.17 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 647 : 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$
MM : 340.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 340.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
97% (5.36 mmol)

Procédure générale :

A une solution d'alcool primaire (1 equiv.), de triéthylamine (1.5 equiv.) et *N,N*-diméthylaminopyridine (25% mol.) dans le dichlorométhane anhydre (0.15 M) refroidi à 0° C est ajouté le chlorure de tosylo (1.2 equiv.). Après trois heures, le milieu est dilué au dichlorométhane (30 mL) et lavé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (30 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane (20 mL) et une fois à l'éther diéthylique (20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 60/40) pour conduire au composé titre sous la forme d'un liquide incolore.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.79$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j), 7.34 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , H_k), 4.08 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, H_h), 3.80-3.93 (m, 4H, H_i , H_f), 2.44 (s, 3H, H_n), 1.93-2.00 (m, 1H, H_f), 1.71-1.74 (m, 1H, H_b), 1.56-1.64 (m, 4H, H_c , H_e , H_f), 1.39-1.43 (m, 2H, H_g), 1.17-1.30 (m, 3H, H_d , H_e) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 144.9$ (C_i), 133.5 (C_i), 130.1 (C_k , C_k), 128.2 (C_j , C_j), 110.5 (C_a), 70.1 (C_h), 65.0 (C_i ou C_f), 64.8 (C_i ou C_f), 41.1 (C_b), 34.8 (C_f), 29.7 (C_c), 28.5 (C_g), 24.8 (C_d), 23.9 (C_e), 22.0 (C_n) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2933$ (CH_2 , CH_3), 2861 (CH_2 , CH_3), 1357 (SO_2N), 1188 (SO_2), 954 (dioxolane) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 363.1237 trouvé : 363.1207 (± 8.2 ppm)

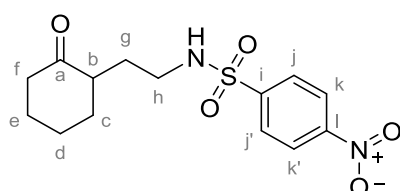
R_f : 0.57 (PE/AcOEt 60/40)

• **Synthèse de sulfonamides au départ du tosylate 647**

Procédure générale :

A une solution du composé tosylé **647** (1 equiv.) dans le *N,N*-diméthylformamide (0.3 M) sont ajoutés successivement l'amide (3 equiv.) et le K_2CO_3 (3 equiv.). Le milieu est chauffé à 60 °C pendant 16 heures, puis après retour à température ambiante, est dilué à l'eau distillée (20 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées cinq fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl (5×20 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est solubilisé dans le THF (0.2 M) et une solution aqueuse d'HCl à 10% (THF : HCl 10% 1:1) est ajouté goutte à goutte. Après une heure, le milieu est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêt.

Composé 643 : 4-nitro-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{14}H_{18}N_2O_5S$
 MM : 326.37 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 326.09 g.mol⁻¹
 Solide jaune pâle
 53% (3.56 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 8.35 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, H_k, H_{k'}), 8.04 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, H_j, H_{j'}), 5.30 (t, 1H, *J*=5.8 Hz, NH), 2.96-3.09 (m, 2H, H_h), 2.35-2.42 (m, 2H, H_f), 2.28 (td, 1H, *J*=12.9, 5.9 Hz, H_b), 2.01-2.10 (m, 2H, H_c), 1.84-1.93 (m, 2H, H_g), 1.59-1.68 (m, 2H, H_d), 1.35-1.44 (m, 2H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 214.0 (C_a), 150.3 (C_i), 146.2 (C_i), 128.6 (C_j, C_{j'}), 124.7 (C_k, C_{k'}), 48.7 (C_b), 42.5 (C_h), 42.0 (C_f), 34.8 (C_c), 29.8 (C_g), 28.2 (C_d), 25.4 (C_e) ppm

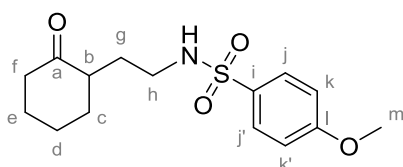
IR (ATR) : ν = 3285 (NHNs), 2938 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 1704 (CO), 1530 (NO₂), 1349 (SO₂N), 1164 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 349.0829 trouvé : 349.0856 (± 7.9 ppm)

Pf : 132.6 – 136.4 °C

R_f : 0.57 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 648 : 4-methoxy-*N*-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{15}H_{21}NO_4S$
 MM : 311.40 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 311.12 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 12% (0.99 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H_j, H_{j'}), 6.96 (d, 2H, *J*=9.0 Hz, H_k, H_{k'}), 4.74 (sl, 1H, NH), 3.86 (s, 3H, H_m), 2.87-3.03 (m, 2H, H_h), 2.21-2.44 (m, 3H, H_b, H_f), 2.00-2.07 (m, 2H, H_c), 1.81-1.97 (m, 2H, H_g), 1.58-1.68 (m, 2H, H_d), 1.29-1.40 (m, 2H, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 213.5 (C_a), 163.1 (C_l), 131.8 (C_i), 129.5 (C_j , C_j), 114.5 (C_k , C_k), 55.9 (C_m), 48.4 (C_b), 42.5 (C_h), 41.7 (C_f), 34.6 (C_c), 29.7 (C_g), 28.3 (C_d), 25.5 (C_e) ppm

IR (ATR) : ν = 3273 (NH), 2935 (CH_2 , CH_3), 2861 (CH_2 , CH_3), 1702 (CO), 1325 (SO_2N), 1180 (SO_2), 1095 (OMe) cm^{-1}

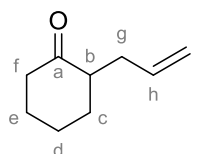
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 334.1083 trouvé : 334.1061 (\pm 6.8 ppm)

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 50/50)

• Synthèse de la cycloalcanone alkylée 655 et 656

Ces composés ont été obtenus en utilisant la procédure générale décrite sous "Synthèse des alcynyl-cétones par alkylation", voir p. 288, en utilisant le bromure d'allyle ou le 4-bromobutène à la place du 5-iodopentyne **181**.

Composé 655 : 2-allylcyclohexan-1-one



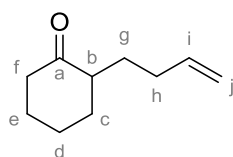
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$
MM : 138.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
85% (30.3 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 5.68-5.82 (m, 1H, H_h), 4.95-5.03 (m, 2H, H_i), 2.47-2.56 (m, 1H, H_b), 2.27-2.41 (m, 3H, H_f , H_g), 1.91-2.16 (m, 3H, H_c , H_f), 1.78-1.89 (m, 1H, H_e), 1.59-1.68 (m, 2H, H_d), 1.27-1.40 (m, 1H, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 212.8 (C_a), 136.8 (C_i), 116.5 (C_h), 50.6 (C_b), 42.3 (C_f), 34.1 (C_c), 33.7 (C_g), 28.2 (C_d), 25.3 (C_e) ppm

R_f : 0.46 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 656 : 2-(but-3-en-1-yl)cyclohexan-1-one



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$
MM : 138.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
86% (30.8 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 5.72-5.80 (m, 1H, H_i), 4.99 (d, 1H, $J=17.4$ Hz, H_j), 4.93 (d, 1H, $J=10.4$ Hz, H_j), 2.35-2.40 (m, 1H, H_b), 2.24-2.31 (m, 2H, H_f), 2.00-2.12 (m, 4H, H_c , H_g), 1.81-1.93 (m, 2H, H_h), 1.62-1.71 (m, 2H, H_d), 1.36 (qd, 1H, $J=12.2$, 3.8 Hz, H_e), 1.25 (sixtuplet, 1H, $J=7.1$ Hz, H_e) ppm

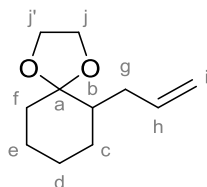
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 213.6 (C_a), 138.8 (C_i), 115.0 (C_j), 50.1 (C_b), 42.4 (C_f), 34.2 (C_c), 31.5 (C_h), 28.7 (C_g), 28.4 (C_d), 25.3 (C_e) ppm

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 95/05)

• **Protections des fonctions carbonyles : 657 et 658**

Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Protection de la fonction cétone en présence d'éthylène glycol en milieu acide" Voir p. 294.

Composé 657 : 6-allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



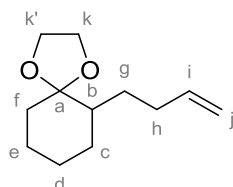
$C_{11}H_{18}O_2$
 MM : 182.26 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 95% (18.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.71-5.79 (m, 1H, H_h), 4.94-5.00 (m, 2H, H_i), 3.88-3.98 (m, 4H, H_j, H_{j'}), 2.36-2.41 (m, 1H, H_b), 1.72-1.85 (m, 3H, H_f, H_g), 1.60-1.64 (m, 3H, H_c, H_f), 1.42-1.50 (m, 1H, H_d), 1.34 (td, 1H, J=12.5, 3.7 Hz, H_d), 1.18-1.27 (m, 2H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 138.3 (C_i), 115.7 (C_h), 110.9 (C_a), 65.1 (C_j ou C_{j'}), 65.0 (C_j ou C_{j'}), 44.7 (C_b), 35.2 (C_f), 33.3 (C_c), 29.2 (C_g), 24.9 (C_d), 24.3 (C_e) ppm

R_f : 0.61 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 658 : 6-(but-3-en-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



$C_{12}H_{20}O_2$
 MM : 182.26 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 94% (28.6 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 5.81 (ddt, 1H, J=17.1, 10.2, 6.7 Hz, H_i), 5.00 (qd, 1H, J=17.1, 1.6 Hz, H_j), 4.93 (d, 1H, J=10.2 Hz, H_j), 3.89-3.99 (m, 4H, H_k, H_{k'}), 2.10-2.18 (m, 1H, H_b), 1.92-1.99 (m, 1H, H_f), 1.61-1.83 (m, 5H, H_c, H_g, H_f), 1.44-1.58 (m, 2H, H_h), 1.34 (td, 1H, J=12.3, 3.7 Hz, H_e), 1.13-1.27 (m, 3H, H_d, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 139.7 (C_i), 114.5 (C_j), 111.2 (C_a), 65.1 (C_k ou C_{k'}), 65.0 (C_k ou C_{k'}), 44.3 (C_b), 35.1 (C_f), 32.0 (C_c), 29.2 (C_h), 27.7 (C_g), 24.8 (C_d), 24.2 (C_e) ppm

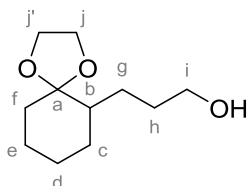
R_f : 0.68 (PE/AcOEt 95/05)

• **Hydroboration pour la synthèse des alcools 659 et 660**

Procédure générale :

A une solution d'oléfine (1 equiv.) dans le tétrahydrofurane anhydre (0.55 M) est ajouté à 0°C le 9-BBN (solution à 0.5 M, 1.5 equiv.). Le milieu est laissé réagir pendant cinq heures puis une solution de NaOH à 3 N (2.55 equiv.), suivie de l'ajout d'une solution d'eau oxygénée à 35% wt. (1.5 equiv.). Après une heure de réaction, le milieu est dilué à l'eau distillée (50 mL) et extrait trois fois à l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 65/35) pour conduire au composé attendu sous la forme d'un liquide incolore.

Composé 659 : 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)propan-1-ol



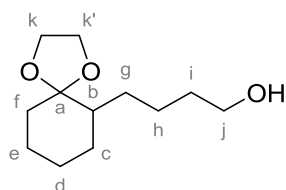
C₁₁H₂₀O₃
 MM : 200.28 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 88% (7.28 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 3.87-3.97 (m, 4H, H_j, H_j), 3.60 (t, 2H, J=6.3 Hz, H_i), 1.93 (sl, 1H, OH), 1.71-1.81 (m, 2H, H_b, H_f), 1.59-1.67 (m, 4H, H_h, H_g), 1.51-1.56 (m, 1H, H_f), 1.42-1.49 (m, 2H, H_e), 1.31 (td, 1H, J=12.5, 3.5 Hz, H_c), 1.19-1.26 (m, 2H, H_d), 1.07-1.14 (m, 1H, H_c) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 111.2 (C_a), 65.0 (C_j ou C_j), 64.9 (C_j ou C_j), 63.4 (C_i), 44.5 (C_b), 34.9 (C_f), 30.9 (C_c), 29.5 (C_g), 24.8 (C_d), 24.5 (C_e), 24.1 (C_h) ppm

R_f : 0.08 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 660 : 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)butan-1-ol



C₁₂H₂₂O₃
 MM : 214.31 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 93% (7.66 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.88-3.98 (m, 4H, H_k, H_k), 3.63 (t, 2H, J=6.3 Hz, H_j), 1.71-1.82 (m, 2H, H_b, H_f), 1.44-1.63 (m, 8H, H_c, H_d, H_e, H_f, H_g), 1.12-1.37 (m, 5H, H_e, H_h, H_i) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 111.2 (C_a), 65.1 (C_k ou C_k), 65.0 (C_k ou C_k), 63.3 (C_j), 44.9 (C_b), 35.0 (C_f), 33.5 (C_c), 29.3 (C_g), 28.1 (C_h), 24.8 (C_d), 24.2 (C_e), 24.0 (C_i) ppm

R_f : 0.26 (PE/AcOEt 70/30)

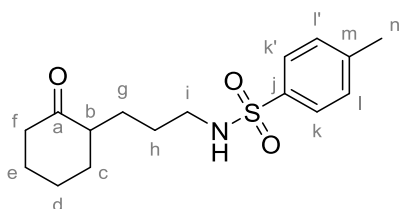
• Synthèse des homologues supérieurs : 661 et 662

Procédure générale :

A une solution d'alcool primaire (1 equiv.) dans l'acétonitrile anhydre (C=0.30 M) est ajouté à 0 °C, le chlorure de mésyle fraîchement distillé (1.1 equiv.) puis la triéthylamine (1.1 equiv.) et le milieu est laissé à température ambiante pendant une heure. Le K₂CO₃ (2 equiv.) et le 4-methylbenzenesulfonamide (1.8 equiv.) sont ajoutés et le milieu est porté à reflux pendant la nuit. Au matin, le milieu est concentré sous vide, repris à l'acétate d'éthyle (50 mL) et hydrolysé à l'eau distillée (50 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3×50 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide.

Le brut réactionnel est ensuite solubilisé dans le tétrahydrofurane (C=0.30 M) et traité avec une solution aqueuse d'HCl à 10% (20 mL) pendant la nuit. Au matin, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ (20 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 60/40) pour conduire au composé attendu sous la forme d'un liquide incolore.

Composé 661 : 4-methyl-N-(3-(2-oxocyclohexyl)propyl)benzenesulfonamide



C₁₆H₂₃NO₃S
 MM : 309.42 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 309.14 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 79% (4.56 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.73 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 4.80-4.72 (m, 1H, NH), 2.83-2.95 (m, 2H, H_i), 2.42 (s, 3H, H_n), 2.33-2.36 (m, 1H, H_b), 2.18-2.28 (m, 2H, H_f), 1.99-2.04 (m, 2H, H_c), 1.67-1.74 (m, 2H, H_g), 1.60-1.64 (m, 2H, H_d), 1.45 (qi, 2H, J=7.0 Hz, H_h), 1.27-1.35 (m, 1H, H_e), 1.13-1.20 (m, 1H, H_e) ppm

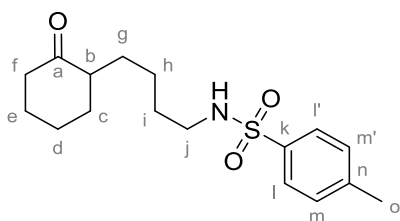
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.6 (C_a), 143.6 (C_j), 137.2 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 127.4 (C_l, C_{l'}), 50.5 (C_b), 43.5 (C_f), 42.4 (C_i), 34.5 (C_e), 28.3 (C_d), 27.5 (C_h), 26.6 (C_g), 25.3 (C_e), 21.8 (C_n) ppm

IR (ATR) : ν = 3275 (NHTs), 2935 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 1700 (CO), 1326 (SO₂N), 1159 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 332.1291 trouvé : 332.1333 (± 12.6 ppm)

R_f : 0.44 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 662 : 4-methyl-N-(4-(2-oxocyclohexyl)butyl)benzenesulfonamide



$C_{17}H_{25}NO_3S$
MM : 323.45 g.mol⁻¹
Masse exacte : 323.45 g.mol⁻¹
Solide blanc
75% (4.23 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.30 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 4.67 (t, 1H, J=6.1 Hz, NH), 2.93 (q, 2H, J=6.8 Hz, H_j), 2.42 (s, 3H, H_o), 2.34-2.38 (m, 1H, H_b), 2.17-2.29 (m, 2H, H_f), 2.01-2.06 (m, 2H, H_c), 1.82-1.84 (m, 1H, H_g), 1.61-1.68 (m, 3H, H_g, H_i), 1.45 (qt, 2H, J=7.2 Hz, H_h), 1.31-1.36 (m, 1H, H_e), 1.21-1.27 (m, 2H, H_d), 1.08-1.15 (m, 1H, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.8 (C_a), 143.6 (C_k), 137.3 (C_n), 130.0 (C_l, C_{l'}), 127.4 (C_m, C_{m'}), 50.8 (C_b), 43.2 (C_j), 42.4 (C_f), 34.3 (C_c), 29.8 (C_i), 28.9 (C_g), 28.4 (C_d), 25.3 (C_e), 24.3 (C_h), 21.8 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 3277 (NHTs), 2934 (CH₂, CH₃), 2861 (CH₂, CH₃), 1702 (CO), 1326 (SO₂N), 1158 (SO₂) cm⁻¹

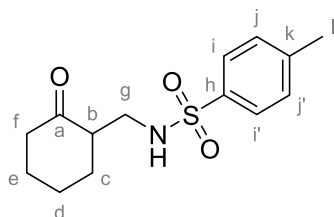
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 346.1447 trouvé : 346.1490 (± 9.6 ppm)

Pf : 67.2 – 72.1 °C

R_f : 0.49 (PE/AcOEt 60/40)

- **Synthèse de l'homologue inférieur 673**

Composé 660 : 4-methyl-N-((2-oxocyclohexyl)methyl)benzenesulfonamide



$C_{14}H_{19}NO_3S$
MM : 281.37 g.mol⁻¹
Solide blanc
74% (6.08 mmol)

Après distillation, le 1-pyrrolidino-1-cyclohexene **672** (1.25 g, 8.26 mmol, 1 equiv.), est solubilisé dans le tétrahydrofurane anhydre (20 mL), suivi par un ajout de DBU distillé (1.36 mL, 9.09 mmol, 1.1 equiv.). Le dérivé bis-tosylé **671** (4.21 g, 12.4 mmol, 1.5 equiv.) solubilisée dans le tétrahydrofurane anhydre (100 mL) et ajoutée au goutte à goutte sur une durée de 15 minutes. Le milieu est laissé réagir deux heures puis est hydrolysé avec une solution aqueuse d'HCl à 10% (50 mL). Après 2 heures, le milieu est extrait cinq fois à l'acétate d'éthyle (5× 25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL), séchées sur Na₂SO₄,

filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au composé titre sous la forme d'un solide blanc (1.71 g, 6.08 mmol, 74%).

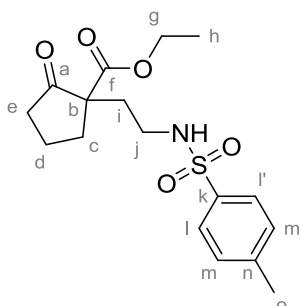
$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.72$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i , H_i'), 7.29 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j , H_j'), 5.25 (t, 1H, $J=6.5$ Hz, NH), 2.89-2.98 (m, 2H, H_g), 2.51-2.57 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H, H_l), 2.33-2.36 (m, 1H, H_f), 2.25 (td, 1H, $J=13.5$, 5.9 Hz, H_i), 2.01-2.08 (m, 2H, H_c), 1.84-1.87 (m, 2H, H_d), 1.51-1.69 (m, 1H, H_e), 1.40 (qd, 1H, $J=13.3$, 4.0 Hz, H_e) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.5$ (C_a), 143.6 (C_h), 137.2 (C_k), 130.0 (C_i , C_i'), 127.2 (C_j , C_j'), 50.8 (C_b), 43.7 (C_f), 42.3 (C_g), 31.8 (C_c), 27.9 (C_d), 25.0 (C_e), 21.8 (C_l) ppm

R_f : 0.48 (PE/AcOEt 60/40)

• Obtention de sulfonamide au départ de β -cétoester

Composé 694 : ethyl 1-(2-((4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$
 MM : 353.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 353.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 88% (1.19 mmol)

A une solution de β -cétoester **693** (400 μL , 2.70 mmol, 2 equiv.) dans le tétrahydrofurane anhydre (5 mL, 0.3 M) est ajouté le DABCO (38 mg, 0.34 mmol, 25% mol.). Après 10 minutes de réaction à température ambiante, la *N*-tosyl-aziridine **623** (266 mg, 1.35 mmol, 1 equiv.) est ajoutée. Après 50 heures, la réaction est stoppée par concentration sous vide. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 40/60) pour conduire au composés titre (421 mg, 1.19 mmol, 88%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.65$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , H_l'), 7.23 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m , H_m'), 4.79 (t, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 4.02-4.09 (m, 2H, H_g), 2.96 (q, 2H, $J=6.7$ Hz, H_j), 2.33-2.38 (m, 6H, H_e , H_i , H_o), 2.19-2.26 (m, 1H, H_c), 1.85-1.98 (m, 3H, H_c , H_d), 1.78 (dt, 1H, $J=14.5$, 7.2 Hz, H_d), 1.14 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_h) ppm

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 215.5$ (C_a), 171.5 (C_f), 143.7 (C_k), 137.0 (C_n), 130.0 (C_i , C_i'), 127.4 (C_m , C_m'), 62.1 (C_g), 59.2 (C_b), 39.9 (C_j), 38.0 (C_e), 33.7 (C_i), 33.2 (C_c), 21.8 (C_o), 20.0 (C_d), 14.3 (C_h) ppm

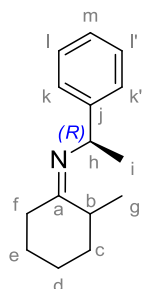
IR (ATR) : $\nu = 3283$ (NHTs), 2977 (CH_2 , CH_3), 2930 (CH_2 , CH_3), 1747 (CO_2Et), 1720 (CO), 1367 (SO_2N), 1158 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 376.1189; trouvé : 376.1167 (± 5.9 ppm)

R_f : 0.19 (PE/AcOEt 70/30)

• Synthèse de l'imine chirale **826**

Composé 826 : 2-méthyl-N-((R)-1-phényléthyl)cyclohexan-1-imine



$C_{14}H_{19}N$
 MM : 201.31 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration absolue
 $\Phi_{eb} = 88^{\circ}C, 3.0 \times 10^{-1}$ torr
 90% (149 mmol)

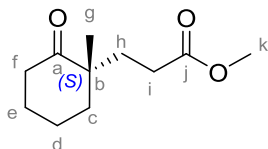
A une solution de 2-méthyl-cyclohexanone **824** (20 mL, 165 mmol, 1 equiv.) dans le toluène (40 mL, C= 4 M) est ajouté la (R)-(+)-1-phényléthylamine **825** (21.3 mL, 165 mmol, 1 equiv.). Le milieu est chauffé à reflux dans un montage de type Dean-Stark pendant la nuit, puis le toluène est extrait par le montage de Dean-Stark. Le brut réactionnel est purifié par distillation sous vide pour conduire aux composés d'intérêt sous la forme d'un liquide incolore (32 g, 149 mmol, 90%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 7.45-7.15$ (m, 5H, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}, H_m), 4.72 (ddd, 1H, J=13.3, 6.6, 2.0 Hz, H_h), 2.70-2.20 (m, 3H, H_b, H_f), 2.15-1.45 (m, 6H, H_c, H_d, H_e), 1.41 (s, 3H, H_g), 1.14 (dd, 3H, J=6.7, 3.9 Hz, H_i) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 173.6$ (C_a), 147.0 (C_j), 128.5 (C_k), 128.2 (C_{k'}), 126.7 (C_m), 126.4 (C_l), 125.7 (C_{l'}), 57.5 (C_h), 42.3 (C_b), 35.7 (C_f), 28.0 (C_c), 27.8 (C_e), 25.6 (C_i), 24.2 (C_d), 17.4 (C_g) ppm
 $[\alpha]_D^{22} : +35.1$ (c=1.0, CHCl₃)

• Synthèse du cétoester **827** énantio-enrichi

Composé 827 : methyl (S)-3-(1-méthyl-2-oxocyclohexyl)propanoate



$C_{11}H_{18}O_3$
 MM : 198.26 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration absolue
 $\Phi_{eb} = 69^{\circ}C, 1.2 \times 10^{-2}$ torr
 81% (121 mmol)

A une solution d'imine chirale **826** (32g, 149 mmol, 1 equiv.) et d'acide *p*-toluène sulfonate (cat.) dans le toluène anhydre (50 mL, C=3 M) est ajouté au goutte à goutte et à 0 °C l'acrylate de méthyle (40 mL, 447 mmol, 3 equiv.). Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant la nuit et hydrolysé à -5 °C avec de l'acide acétique (6 mL), de l'eau (6 mL) et agité à température ambiante pendant deux heures. Le mélange réactionnel est versé dans une solution aqueuse de NaCl saturée (40 mL) et extrait cinq fois à l'éther diéthylique (5×20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une

solution d'acide chlorhydrique à 10% (30 mL), à l'eau (30 mL) et avec une solution aqueuse de NaCl saturée (30 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est distillé sous pression réduite pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un liquide incolore (24 g, 121 mmol, 81%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.63 (s, 3H, H_k), 2.40-2.21 (m, 3H, H_f, H_i), 1.95-1.50 (m, 9H, H_c, H_d, H_e, H_f, H_h), 1.04 (s, 3H, H_g) ppm

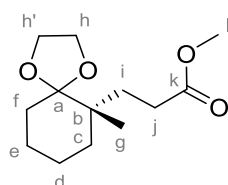
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 215.2 (C_a), 174.0 (C_j), 51.6 (C_k), 47.9 (C_b), 39.2 (C_f), 38.6 (C_i), 32.4 (C_c), 29.0 (C_h), 27.4 (C_d), 22.3 (C_g), 21.0 (C_e) ppm

[α]_D²²: -29.2 (c=1.0, EtOH)

R_f: 0.48 (PE/AcOEt 80/20)

- **Protection de la fonction carbonyle du composé 827**

Composé 828-1 : methyl (S)-3-(6-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)propanoate



C₁₃H₂₂O₄
 MM : 242.15 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration absolue
 94% (4.74 mmol)

Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Protection de la fonction cétone en présence d'éthylène glycol en milieu acide" Voir p. 294.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.88-3.92 (m, 4H, H_h, H_{h'}), 3.63 (s, 3H, H_l), 2.27 (ddd, 2H, J=10.5, 6.7, 3.2 Hz, H_j), 1.72-1.81 (m, 2H, H_f), 1.49-1.61 (m, 4H, H_g, H_i), 1.39-1.41 (m, 4H, H_d, H_e), 0.89 (s, 3H, H_g) ppm

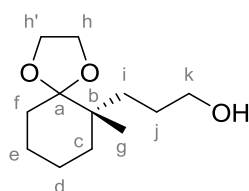
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 175.4 (C_k), 113.0 (C_a), 65.2 (C_h ou C_{h'}), 65.0 (C_h ou C_{h'}), 51.8 (C_l), 41.1 (C_b), 35.0 (C_f), 30.8 (C_j), 30.4 (C_i), 29.5 (C_c), 23.8 (C_d), 21.0 (C_e), 19.6 (C_g) ppm

IR (ATR) : ν = 2933 (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 1735 (CO₂Me), 1436 (CH₃), 948 (dioxolane) cm⁻¹

[α]_D²²: - 4.5 (c=1.0, CHCl₃)

R_f: 0.62 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 828-2 : (S)-3-(6-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)propan-1-ol



$C_{12}H_{22}O_3$
MM : 214.31 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration absolue
96% (9.90 mmol)

Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Synthèse du tosylate **647** au départ de l'ester **644**". Voir p. 355.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 3.87-3.97 (m, 4H, H_h, H_{h'}), 3.62 (t, 2H, $J=5.8$ Hz, H_k), 1.80-1.89 (m, 1H, H_f), 1.38-1.63 (m, 12H, H_c, H_d, H_e, H_f, H_i, H_j, OH), 0.92 (s, 3H, H_g) ppm

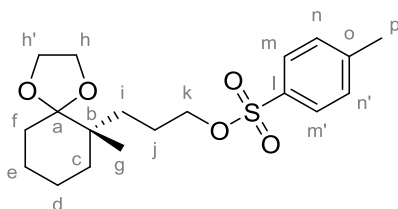
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 112.3 (C_a), 64.3 (C_h ou C_{h'}), 64.1 (C_h ou C_{h'}), 63.4 (C_k), 40.3 (C_b), 33.6 (C_f), 29.8 (C_j), 29.7 (C_c), 26.4 (C_i), 22.9 (C_d), 20.2 (C_e), 18.8 (C_g) ppm

IR (ATR) : ν = 3376 (OH), 2930 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 1467 (CH₃), 951 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_d^{22}$: - 1.09 ($c=1.0$, CHCl₃)

R_f : 0.26 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 828 : (S)-3-(6-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-yl)propyl 4-methylbenzenesulfonate



$C_{19}H_{28}O_5S$
MM : 368.49 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration absolue
97% (10.0 mmol)

Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Synthèse du tosylate **647** au départ de l'ester **644**". Voir p. 356.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.67 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 7.23 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_n, H_{n'}), 3.89 (t, 2H, $J=6.6$ Hz, H_k), 3.70-3.83 (m, 4H, H_h, H_{h'}), 2.33 (s, 3H, H_p), 1.37-1.53 (m, 6H, H_c, H_f, H_i), 1.24-1.29 (m, 6H, H_d, H_e, H_j), 0.74 (s, 3H, H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 144.9 (C_i), 133.6 (C_o), 130.1 (C_m, C_{m'}), 128.2 (C_n, C_{n'}), 113.0 (C_a), 72.1 (C_k), 65.2 (C_h ou C_{h'}), 65.0 (C_h ou C_{h'}), 41.1 (C_b), 34.7 (C_f), 30.7 (C_j), 23.8 (C_c, C_i), 21.9 (C_d), 21.1 (C_e), 19.6 (C_g) ppm

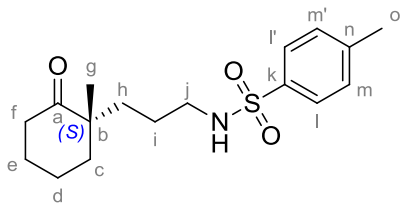
IR (ATR) : ν = 2931 (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 1453 (CH₃), 1357 (SO₂N), 1188 (SO₂), 952 (dioxolane) cm⁻¹

$[\alpha]_d^{22}$: - 3.4 ($c=1.0$, CHCl₃)

R_f : 0.51 (PE/AcOEt 80/20)

- **Obtention du sulfonamide énantio-enrichi 829**

Composé 829 : (S)-4-méthyl-N-(3-(1-méthyl-2-oxocyclohexyl)propyl)benzenesulfonamide



C₁₇H₂₅NO₃S
 MM : 323.45 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 323.16 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Configuration absolue
 68% (5.74 mmol)

Ce composé a été obtenu en utilisant la procédure générale décrite sous "Synthèse des sulfonamide au départ du tosylate 647". Voir p. 357.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.71 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.28 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.72 (t, 1H, J=6.2 Hz, NH), 2.88 (q, 2H, J=6.2 Hz, H_j), 2.40 (s, 3H, H_o), 2.23-2.34 (m, 2H, H_f), 1.73-1.77 (m, 2H, H_c), 1.60-1.69 (m, 4H, H_h, H_i), 1.49-1.57 (m, 2H, H_d), 1.31-1.41 (m, 2H, H_e), 0.97 (m, 3H, H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 216.2 (C_a), 143.7 (C_k), 137.2 (C_n), 130.0 (C_l, C_{l'}), 127.4 (C_m, C_{m'}), 48.5 (C_b), 44.0 (C_j), 39.4 (C_f), 39.0 (C_c), 34.7 (C_h), 27.7 (C_i), 24.4 (C_d), 23.0 (C_g), 21.8 (C_o), 21.3 (C_e) ppm

IR (ATR) : ν = 3275 (NHTs), 2933 (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 1699 (CO), 1451 (CH₃), 1326 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+H]⁺ calc : 324.1628; trouvé : 324.1672 (± 13.5 ppm)

[α]_D²² : - 2.0 (c=1.0, CHCl₃)

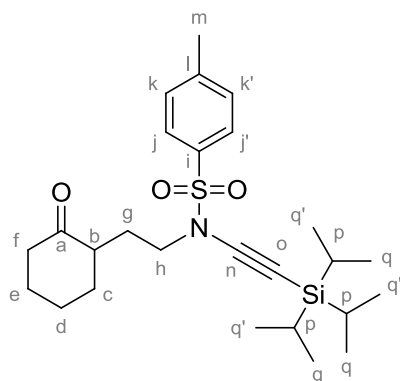
R_f : 0.56 (PE/AcOEt 60/40)

- **Formation de l'ynesulfonamide par catalyse au CuSO₄·5H₂O**

Procédure générale :

Dans un tube de Schlenk flambé sous argon est placé le CuSO₄·5H₂O (15% mol), la 1,10-phénanthroline (30% mol), le K₂CO₃ (2.5 equiv.), le sulfonamide (1 equiv.), le toluène anhydre (C=0.2 M) et le bromo-acétylénique (1.25 equiv.). Le milieu est chauffé à 85°C pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur silice, lavé abondamment à l'acétate d'éthyle et concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 75/25) pour conduire aux composés d'intérêts.

Composé 629 : 4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{26}H_{41}NO_3Si$
 MM : 475.26 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 475.76 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 74% (1.91 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, J=8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 3.37-3.43 (m, 1H, H_h), 3.29-3.34 (m, 1H, H_h), 2.46-2.52 (m, 1H, H_b), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.34-2.38 (m, 1H, H_f), 2.25-2.32 (m, 1H, H_f), 2.04-2.15 (m, 3H, H_c, H_g), 1.82-1.86 (m, 1H, H_c), 1.59-1.70 (m, 2H, H_d), 1.46-1.53 (m, 1H, H_e), 1.34 (qd, 1H, J=12.4, 3.5 Hz, H_e), 1.03 (s, 21H, H_p, H_q, H_{q'}) ppm

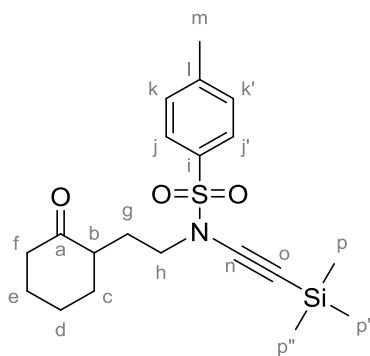
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.7 (C_a), 144.9 (C_i), 134.7 (C_l), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 96.5 (C_o), 69.6 (C_n), 49.9 (C_h), 47.2 (C_b), 42.6 (C_f), 34.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 18.9 (C_q, C_{q'}), 11.7 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+H]⁺ calc : 498.2463; trouvé : 498.2421 (± 9.5 ppm)

IR (ATR) : ν = 2939 (CH₂, CH₃), 2863 (CH₂, CH₃), 2160 (C≡C), 1710 (CO), 1368 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.67 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 626 : 4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-N-((trimethylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{26}H_{29}NO_3Si$
 MM : 391.60 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 391.16 g.mol⁻¹
 Liquide jaune
 50% (0.84 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, J=8.4 Hz, H_j, H_{j'}), 7.33 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 3.28-3.41 (m, 2H, H_h), 2.47-2.52 (m, 1H, H_b), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.27-2.39 (m, 2H, H_f), 2.06-2.13 (m, 3H, H_c, H_g), 1.84-1.88 (m, 1H, H_g), 1.58-1.73 (m, 2H, H_d), 1.43-1.51 (m, 1H, H_e), 1.34 (qd, 1H, J=12.2, 4.1 Hz, H_e), 0.15 (s, 9H, H_p, H_p, H_{p''}) ppm

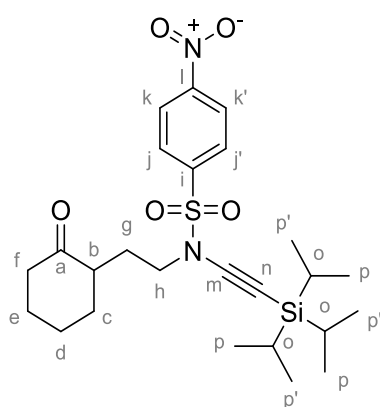
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.8$ (C_a), 145.0 (C_i), 134.7 (C_l), 130.0 (C_j , C_j'), 128.0 (C_k , C_k'), 96.4 (C_o), 73.4 (C_n), 49.9 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.2 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 0.5 (C_p , C_p' , C_p'') ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc : 392.1710; trouvé : 392.1683 (± 7.3 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2935$ (CH_2 , CH_3), 2862 (CH_2 , CH_3), 2161 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1709 (CO), 1366 (SO_2N), 1186 (SO_2), 1057 (TMS), 836 (TMS), cm^{-1}

Rf : 0.48 (PE/AcOEt 80/20)

Composé	649	:	4-nitro-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-N-((triaisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide
----------------	------------	---	--



$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$
 MM : 506.73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 506.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide jaune
 74% (1.71 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 8.38$ (d, 2H, $J=8.7$ Hz, H_k , H_k'), 8.09 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, H_j , H_j'), 3.48 (ddd, 1H, $J=12.8$, 8.0, 6.5 Hz, H_h), 3.39 (dt, 1H, $J=12.8$, 6.3 Hz, H_b), 2.45-2.51 (m, 1H, H_b), 2.36-2.41 (m, 1H, H_f), 2.30 (td, 1H, $J=13.6$, 6.0 Hz, H_f), 2.06-2.13 (m, 3H, H_c , H_g), 1.85-1.89 (m, 1H, H_g), 1.61-1.75 (m, 2H, H_d), 1.50-1.57 (m, 1H, H_e), 1.37 (qd, 1H, $J=12.7$, 3.7 Hz, H_e), 1.04 (s, 21H, H_o , H_p , H_p') ppm

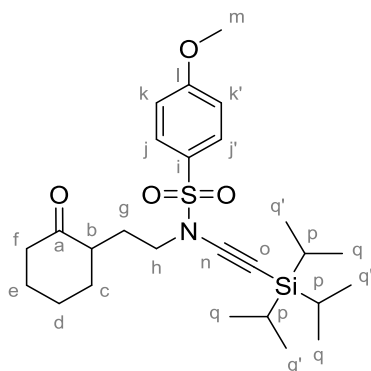
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.4$ (C_a), 150.9 (C_i), 143.0 (C_i), 129.2 (C_j , C_j'), 124.7 (C_k , C_k'), 95.2 (C_n), 70.9 (C_m), 50.5 (C_h), 47.2 (C_b), 42.6 (C_f), 34.9 (C_c), 28.4 (C_g), 28.2 (C_d), 25.6 (C_e), 18.9 (C_p , C_p'), 11.6 (C_o) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2941$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 2165 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1710 (CO), 1532 (NO_2), 1377 (SO_2N), 1174 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 529.2133; trouvé : 529.2163 (± 5.7 ppm)

Rf : 0.56 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 650 : 4-methoxy-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{26}H_{41}NO_4Si$
 MM : 491.76 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 491.25 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 65% (0.64 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.82 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, H_j, H_{j'}), 6.97 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.87 (s, 3H, H_m), 3.37-3.42 (m, 1H, H_h), 3.29-3.34 (m, 1H, H_h), 2.47-2.53 (m, 1H, H_b), 2.26-2.38 (m, 2H, H_f), 2.05-2.15 (m, 3H, H_c, H_g), 1.83-1.87 (m, 1H, H_g), 1.60-1.71 (m, 2H, H_d), 1.47-1.53 (m, 1H, H_e), 1.34 (qd, 1H, $J=12.3, 3.4$ Hz, H_e), 1.04 (s, 21H, H_p, H_q, H_{q'}) ppm

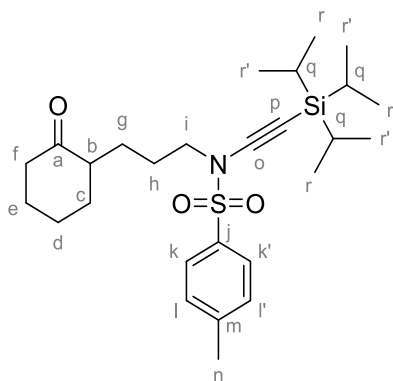
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.7 (C_a), 164.0 (C_i), 130.2 (C_j, C_{j'}), 129.3 (C_i), 114.5 (C_k, C_{k'}), 96.7 (C_o), 69.6 (C_n), 56.0 (C_m), 49.8 (C_h), 47.2 (C_b), 42.6 (C_f), 34.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 19.0 (C_q, C_{q'}), 11.7 (C_p) ppm

IR (ATR) : ν = 2940 (CH₂, CH₃), 2863 (CH₂, CH₃), 2160 (C≡C), 1710 (CO), 1366 (SO₂N), 1163 (SO₂), 1092 (OMe) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 514.2418; trouvé : 514.2381 (\pm 7.1 ppm)

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 663 : 4-methyl-N-(3-(2-oxocyclohexyl)propyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{43}NO_3Si$
 MM : 489.79 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 489.27 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 77% (1.75 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 3.29 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H_i), 2.44 (s, 3H, H_n), 2.34-2.38 (m, 1H, H_b), 2.22-2.30 (m, 2H, H_f), 2.01-2.07 (m, 2H, H_c), 1.82-1.86 (m, 1H, H_g), 1.71-1.77 (m, 1H, H_g), 1.61-1.67 (m, 4H, H_d, H_h), 1.30-1.39 (m, 1H, H_e), 1.21-1.29 (m, 1H, H_e), 1.03 (s, 21H, H_q, H_r, H_{r'}) ppm

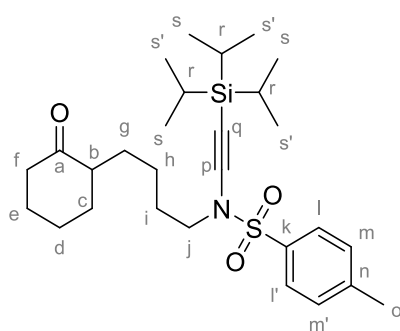
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.1$ (C_a), 144.8 (C_j), 134.7 (C_m), 129.9 (C_k , C_k'), 128.0 (C_l , C_l'), 96.5 (C_p), 69.7 (C_o), 51.7 (C_i), 50.4 (C_b), 42.4 (C_f), 34.3 (C_c), 28.4 (C_e), 26.5 (C_h), 25.7 (C_g), 25.2 (C_d), 22.0 (C_n), 18.9 (C_r , C_r'), 11.7 (C_q) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2939$ (CH_2 , CH_3), 2863 (CH_2 , CH_3), 2158 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1709 (CO), 1366 (SO_2N), 1186 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 512.2625; trouvé : 512.2640 (± 3.0 ppm)

R_f : 0.69 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 664 : 4-méthyl-N-(4-(2-oxocyclohexyl)butyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SSi}$
MM : 503.82 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 503.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
68% (1.86 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.78$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l , H_l'), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_m , H_m'), 3.30 (td, 2H, $J=7.0$, 1.8 Hz, H_j), 2.44 (s, 3H, H_o), 2.35-2.39 (m, 1H, H_b), 2.18-2.30 (m, 2H, H_f), 2.02-2.10 (m, 2H, H_c), 1.82-1.86 (m, 1H, H_g), 1.71-1.78 (m, 1H, H_g), 1.61-1.69 (m, 4H, H_h , H_i), 2.14-1.35 (m, 3H, H_d , H_e), 1.14-1.19 (m, 1H, H_e), 1.03 (s, 21H, H_r , H_s , H_s') ppm

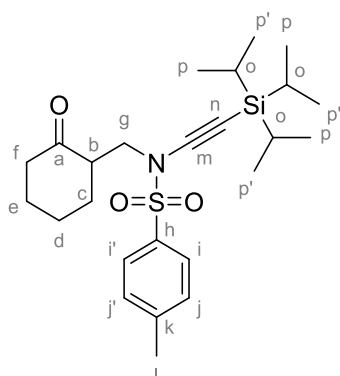
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.6$ (C_a), 144.8 (C_k), 134.8 (C_n), 129.9 (C_l , C_l'), 128.0 (C_m , C_m'), 96.6 (C_p), 69.6 (C_o), 51.5 (C_i), 50.9 (C_b), 42.4 (C_f), 34.2 (C_c), 29.1 (C_j), 28.4 (C_g), 28.2 (C_e), 25.3 (C_d), 24.2 (C_h), 22.0 (C_o), 18.9 (C_s , C_s'), 11.7 (C_r) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2940$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 2160 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1710 (CO), 1368 (SO_2N), 1170 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc : 504.2962; trouvé : 504.3006 (± 8.8 ppm)

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 674 : 4-methyl-N-((2-oxocyclohexyl)methyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{25}H_{39}NO_3SSi$
MM : 461.74 g.mol⁻¹
Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
43% (1.43 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.32 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 3.61 (dd, 1H, $J=13.3, 4.0$ Hz, H_g), 3.35 (dd, 1H, $J=13.3, 10.0$ Hz, H_g), 2.79 (septuplet, 1H, $J=5.3$ Hz, H_b), 2.44 (s, 3H, H_l), 2.39 (d, 1H, $J=14.7$ Hz, H_f), 2.28-2.32 (m, 1H, H_f), 2.09-2.11 (m, 1H, H_c), 1.92-1.94 (m, 1H, H_c), 1.58-1.70 (m, 3H, H_d, H_e), 1.34-1.41 (m, 1H, H_e), 1.01 (s, 21H, H_o, H_p, H_{p'}) ppm

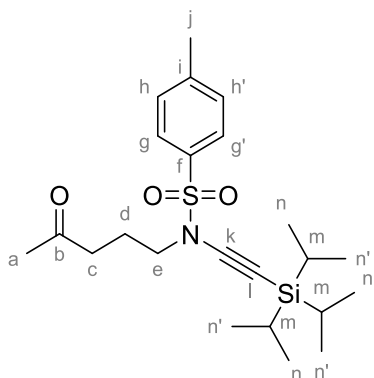
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 211.2 (C_a), 145.0 (C_h), 134.4 (C_k), 130.0 (C_i, C_{i'}), 128.1 (C_j, C_{j'}), 96.6 (C_n), 69.6 (C_m), 51.7 (C_g), 49.4 (C_b), 42.5 (C_f), 32.1 (C_c), 28.1 (C_e), 25.1 (C_d), 22.0 (C_l), 18.9 (C_p, C_{p'}), 11.6 (C_o) ppm

IR (ATR) : ν = 2941 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 2159 (C≡C), 1709 (CO), 1369 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 484.2312; trouvé : 484.2335 (± 5.2 ppm)

R_f : 0.61 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 695 : 4-methyl-N-(4-oxopentyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{23}H_{37}NO_3SSi$
MM : 435.70 g.mol⁻¹
Masse exacte : 435.23 g.mol⁻¹
Liquide incolore
60% (2.57 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_g, H_{g'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 3.32 (t, 2H, $J=6.4$ Hz, H_e), 2.55 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H_e), 2.43 (s, 3H, H_j), 2.12 (s, 3H, H_a), 1.91 (qi, 2H, $J=6.7$ Hz, H_d), 1.03 (s, 21H, H_m, H_n, H_{n'}) ppm

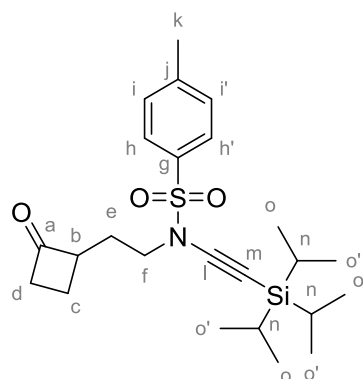
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 207.8 (C_b), 145.0 (C_f), 134.7 (C_i), 130.0 (C_g, C_{g'}), 128.0 (C_h, C_{h'}), 96.4 (C_l), 68.9 (C_k), 50.9 (C_e), 39.8 (C_c), 30.3 (C_a), 21.9 (C_j), 21.9 (C_d), 18.9 (C_n, C_{n'}), 11.7 (C_m) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 458.2156; trouvé : 458.2119 (± 8.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2942$ (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 2159 (C \equiv C), 1718 (CO), 1367 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 80/20)

Composé	696	:	4-methyl-N-(2-(2-oxocyclobutyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide
----------------	------------	---	--



C₂₄H₃₇NO₃SSi
MM : 447.71 g.mol⁻¹
Masse exacte : 447.23 g.mol⁻¹
Liquide incolore
80% (1.91 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : $\delta = 7.76$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.29 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 3.38 (t, 3H, $J=6.8$ Hz, H_d, H_f), 2.98-3.11 (m, 1H, H_f), 2.82-2.94 (m, 1H, H_b), 2.42 (s, 3H, H_k), 2.25 (qd, 1H, $J=10.6, 4.9$ Hz, H_e), 2.05 (qd, 1H, $J=13.6, 6.8$ Hz, H_e), 1.75-1.87 (m, 1H, H_c), 1.61-1.71 (m, 1H, H_c), 1.01 (s, 21H, H_n, H_{n'}, H_o) ppm

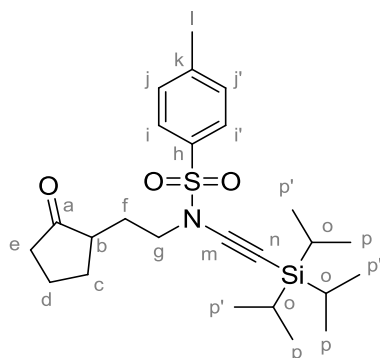
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : $\delta = 210.4$ (C_a), 145.0 (C_g), 134.7 (C_j), 130.0 (C_h, C_{h'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 96.3 (C_m), 70.1 (C_l), 57.6 (C_b), 49.7 (C_f), 45.2 (C_d), 28.1 (C_e), 22.0 (C_k), 18.9 (C_o, C_{o'}), 17.4 (C_c), 11.7 (C_n) ppm

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 470.2156; trouvé : 470.2084 (± 0.5 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2941$ (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 2160 (C \equiv C), 1780 (CO), 1367 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.69 (PE/AcOEt 80/20)

Composé	697	:	4-methyl-N-(2-(2-oxocyclopentyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide
----------------	------------	---	---



C₂₅H₃₉NO₃SSi
MM : 461.73 g.mol⁻¹
Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
79% (1.68 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 7.25 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 3.36 (t, 2H, *J*=6.6 Hz, H_g), 2.37 (s, 3H, H_l), 2.17-2.30 (m, 2H, H_b, H_e), 2.04-2.11 (m, 2H, H_e, H_f), 1.88-2.01 (m, 2H, H_f, H_c), 1.62-1.79 (m, 1H, H_c), 1.39-1.53 (m, 2H, H_d), 0.97 (s, 21H, H_o, H_p, H_{p'}) ppm

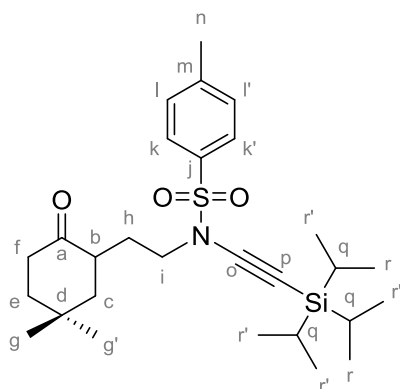
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 220.2 (C_a), 144.9 (C_h), 134.7 (C_k), 130.0 (C_i, C_{i'}), 128.0 (C_j, C_{j'}), 96.4 (C_n), 70.1 (C_m), 50.3 (C_g), 46.7 (C_b), 38.0 (C_e), 30.1 (C_f), 28.3 (C_c), 22.0 (C_l), 21.0 (C_d), 18.9 (C_p, C_{p'}), 11.7 (C_o) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 484.2312; trouvé : 484.2270 (± 3.2 ppm)

IR (ATR) : ν = 2941 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 2160 (C≡C), 1737 (CO), 1366 (SO₂N), 1168 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.52 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 698 : N-(2-(5,5-diméthyl-2-oxocyclohexyl)éthyl)-4-méthyl-N-((triisopropylsilyl)éthynyl)benzenesulfonamide



C₂₈H₄₅NO₃SSi
MM : 503.82 g.mol⁻¹
Masse exacte : 503.29 g.mol⁻¹
Liquide incolore
68% (1.74 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.31 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 3.33-3.44 (m, 2H, H_i), 2.55-2.61 (m, 1H, H_i), 2.41-2.47 (m, 4H, H_b, H_n), 2.21 (ddd, 1H, *J*=13.9, 4.2, 2.6 Hz, H_f), 2.09 (sextuplet, 1H, *J*=6.9 Hz, H_h), 1.68-1.75 (m, 2H, H_e), 1.60 (td, 1H, *J*=13.9, 4.8 Hz, H_h), 1.39-1.46 (m, 1H, H_c), 1.32 (t, 1H, *J*=13.4 Hz, H_c), 1.19 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 1.04 (s, 21H, H_q, H_r, H_{r'}), 0.98 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

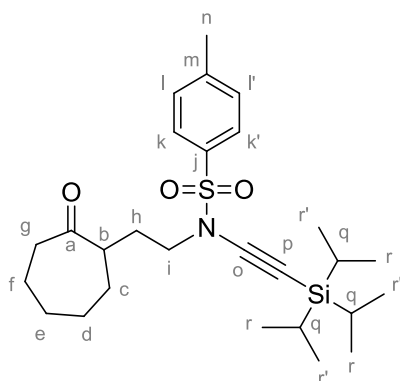
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.2 (C_a), 144.9 (C_j), 134.8 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_l, C_{l'}), 96.5 (C_p), 69.7 (C_o), 49.9 (C_i), 47.5 (C_f), 42.7 (C_b), 40.6 (C_c), 38.8 (C_e), 31.7 (C_g ou C_{g'}), 31.3 (C_d), 27.9 (C_h), 24.7 (C_g ou C_{g'}), 22.0 (C_n), 19.0 (C_r, C_{r'}), 11.7 (C_q) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 526.2782; trouvé : 526.2787 (± 1.0 ppm)

IR (ATR) : ν = 2943 (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 2160 (C≡C), 1712 (CO), 1370 (SO₂N), 1170 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.68 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 699 : 4-methyl-N-(2-(2-oxocycloheptyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{43}NO_3SSi$
 MM : 489.79 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 489.27 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 65% (1.35 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.76 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.31 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 3.31-3.36 (m, 1H, H_i), 3.18-3.23 (m, 1H, H_i), 2.77-2.83 (m, 1H, H_g), 2.55 (dt, 1H, *J*=16.0, 4.6 Hz, H_b), 2.38-2.43 (m, 4H, H_g, H_n), 2.04-2.11 (m, 1H, H_c), 1.60-1.89 (m, 6H, H_c, H_d et/ou H_e et/ou H_f, H_h), 1.45-1.54 (m, 1H, H_d ou H_e ou H_f), 1.21-1.33 (m, 2H, H_d et/ou H_e et/ou H_f), 1.04 (s, 21H, H_q, H_r, H_{r'}) ppm

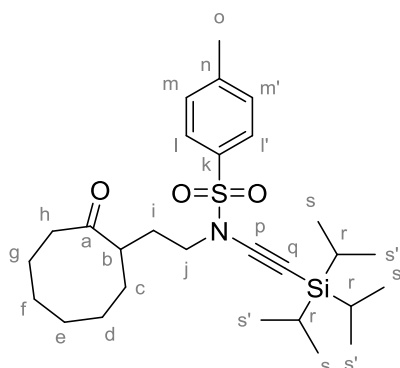
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 215.4 (C_a), 144.9 (C_j), 134.7 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_l, C_{l'}), 96.5 (C_p), 69.7 (C_o), 49.9 (C_i), 47.8 (C_b), 43.8 (C_g), 32.3 (C_c ou C_d ou C_e), 30.1 (C_h), 29.3 (C_c ou C_d ou C_e), 29.2 (C_c ou C_d ou C_e), 23.9 (C_f), 22.0 (C_n), 18.9 (C_r, C_{r'}), 11.7 (C_q) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 512.2526; trouvé : 512.2627 (± 0.4 ppm)

IR (ATR) : ν = 2927 (CH₂, CH₃), 2863 (CH₂, CH₃), 2159 (C≡C), 1701 (CO), 1367 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.66 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 700 : 4-methyl-N-(2-(2-oxocyclooctyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{28}H_{45}NO_3SSi$
 MM : 503.81 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 503.29 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 62% (1.18 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 7.28 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_m, H_{m'}), 3.26 (ddd, 1H, *J*=12.7, 8.6, 5.8 Hz, H_j), 3.11 (dt, 1H, *J*=12.8, 5.8 Hz, H_j), 2.81-2.90 (m, 1H, H_b), 2.52

(ddd, 1H, $J=14.1, 7.8, 3.1$ Hz, H_h), 2.41 (s, 3H, H_o), 2.29 (ddd, 1H, $J=14.2, 11.0, 3.2$ Hz, H_h), 1.97-2.08 (m, 2H, H_c), 1.34-1.88 (m, 10H, H_d, H_e, H_f, H_g, H_i), 1.02 (s, 21H, H_r, H_s, H_s') ppm

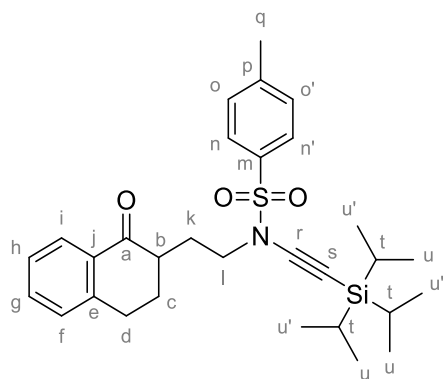
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 219.6$ (C_a), 145.0 (C_k), 134.5 (C_n), 130.0 (C_l, C_l'), 128.0 (C_m, C_m'), 96.3 (C_q), 70.0 (C_p), 49.7 (C_j), 46.0 (C_b), 43.5 (C_h), 34.0 (C_c), 30.0 (C_i), 28.2 (C_g), 25.4 (C_d ou C_e ou C_f), 25.0 (C_d ou C_e ou C_f), 24.8 (C_d ou C_e ou C_f), 22.0 (C_o), 18.9 (C_s, C_s'), 11.7 (C_t) ppm

ESI-HRMS : $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 1029.5671; trouvé : 1029.5711 (± 4.7 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2928$ (CH_2, CH_3), 2863 (CH_2, CH_3), 2159 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1699 (CO), 1369 (SO_2N), 1169 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.55 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 701 : 4-méthyl-N-(2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)éthyl)-N-((triisopropylsilyl)éthynyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{SSi}$
MM : 523.80 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 523.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
82% (1.66 mmol)

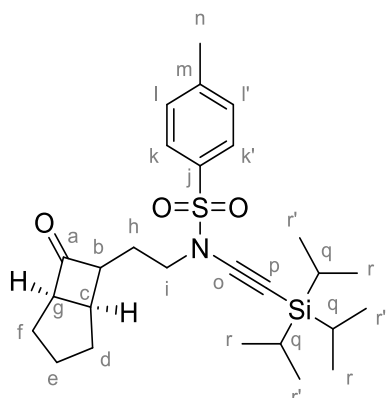
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 7.99$ (dd, 1H, $J=7.8, 1.4$ Hz, H_i), 7.80 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_n, H_n'), 7.45 (td, 1H, $J=7.4, 1.5$ Hz, H_g), 7.26-7.31 (m, 3H, H_f, H_o, H_o'), 7.22 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, H_h), 3.57 (m, 2H, $J=6.5$ Hz, H_l), 2.90-3.07 (m, 2H, H_k), 2.47-2.59 (m, 1H, H_b), 2.39 (s, 3H, H_o), 2.30-2.37 (m, 1H, H_c), 2.17-2.25 (m, 1H, H_c), 1.68-1.93 (m, 2H, H_d), 1.03 (s, 21H, H_t, H_u, H_u') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 199.7$ (C_a), 144.9 (C_e), 144.1 (C_j), 134.8 (C_m), 133.6 (C_i), 132.8 (C_p), 130.0 (C_n, C_n'), 129.0 (C_g), 128.0 (C_o, C_o'), 127.7 (C_l), 126.9 (C_h), 96.5 (C_s), 70.0 (C_r), 50.1 (C_l), 44.7 (C_b), 29.6 (C_k), 29.3 (C_c), 28.7 (C_d), 21.9 (C_q), 18.9 (C_u, C_u'), 11.7 (C_t) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2941$ (CH_2, CH_3), 2863 (CH_2, CH_3), 2158 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1683 (CO), 1367 (SO_2N), 1186 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.69 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 702 : 4-methyl-N-(2-((7-oxobicyclo[3.2.0]heptan-6-yl)ethyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{41}NO_3SSi$
MM : 487.77 g.mol⁻¹
Masse exacte : 487.26 g.mol⁻¹
Liquide incolore
72% (1.21 mmol)

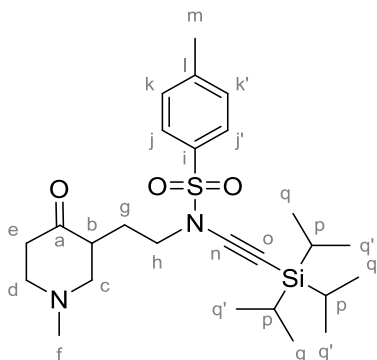
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 3.45-3.49 (m, 1H, H_g), 3.39 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, H_i), 2.62-2.67 (m, 1H, H_b), 2.55 (q, 1H, $J=6.4$ Hz, H_c), 2.44 (s, 3H, H_n), 1.98-2.05 (m, 2H, H_h), 1.69-1.95 (m, 4H, H_d, H_f), 1.55-1.61 (m, 2H, H_e), 1.03 (s, 21H, H_q, H_r, H_{r'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 215.9 (C_a), 145.0 (C_j), 134.6 (C_m), 130.0 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_l, C_{l'}), 96.2 (C_p), 70.2 (C_o), 62.5 (C_g), 60.8 (C_b), 49.7 (C_i), 36.8 (C_c), 33.2 (C_d), 29.7 (C_f), 28.1 (C_h), 25.5 (C_e), 22.0 (C_n), 18.9 (C_r, C_{r'}), 11.7 (C_q) ppm

IR (ATR) : ν = 2942 (CH₂, CH₃), 2864 (CH₂, CH₃), 2159 (C≡C), 1769 (CO), 1368 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.67 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 703 : 4-methyl-N-(2-(1-methyl-4-oxopiperidin-3-yl)ethyl)ethyl)-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide



$C_{26}H_{42}N_2O_3SSi$
MM : 490.78 g.mol⁻¹
Masse exacte : 490.27 g.mol⁻¹
Liquide jaune
55% (1.68 mmol)

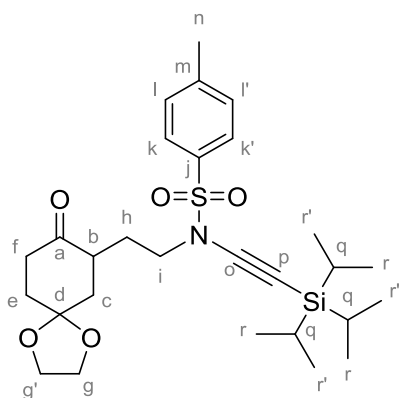
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.30-3.42 (m, 2H, H_c), 3.03-3.07 (m, 2H, H_d), 2.74 (sextuplet, 1H, $J=5.8$ Hz, H_h), 2.61 (td, 1H, $J=12.8$, 6.4 Hz, H_h), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.37 (s, 3H, H_f), 2.29 (dt, 1H, $J=13.6$, 2.8 Hz, H_b), 2.06-2.15 (m, 2H, H_e), 1.49 (sextuplet, 1H, $J=7.0$ Hz, H_g), 1.07-1.10 (m, 1H, H_g), 1.03 (s, 21H, H_p, H_q, H_{q'}) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 209.8$ (C_a), 144.9 (C_i), 134.6 (C_l), 130.0 (C_j , C_j'), 128.0 (C_k , C_k'), 96.3 (C_o), 69.9 (C_n), 61.8 (C_c), 56.5 (C_d), 49.7 (C_h), 46.2 (C_b), 45.5 (C_f), 41.4 (C_e), 25.5 (C_g), 22.0 (C_m), 18.9 (C_q , C_q'), 11.7 (C_p) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2942$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 2787 (N-CH_3), 2161 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1716 (CO), 1369 (SO_2N), 1170 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.26 (PE/AcOEt 40/60)

Composé 704 : 4-méthyl-N-(2-(8-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)éthyl)-N-((triisopropylsilyl)éthynyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SSi}$
 MM : 533.80 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 533.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 78% (2.31 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.78$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , H_k'), 7.31 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , H_l'), 3.99-4.10 (m, 4H, H_g , H_g'), 3.35 (t, 2H, $J=6.7$ Hz, H_i), 2.84 (ddt, 1H, $J=13.4$, 7.6, 5.6 Hz, H_b), 2.66 (td, 1H, $J=14.0$, 6.5 Hz, H_f), 2.44 (s, 3H, H_n), 2.34 (ddd, 1H, $J=14.0$, 4.9, 2.7 Hz, H_f), 2.09-2.16 (m, 2H, H_h), 2.01-2.04 (m, 1H, H_e), 1.96 (td, 1H, $J=13.6$, 5.1 Hz, H_e), 1.67 (t, 1H, $J=13.3$ Hz, H_c), 1.46-1.53 (m, 1H, H_c), 1.04 (s, 21H, H_q , H_r , H_r') ppm

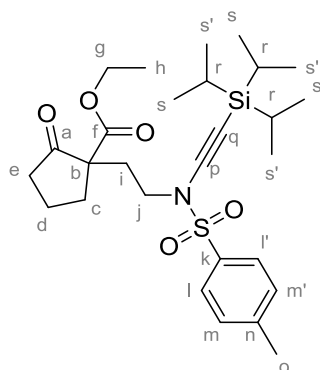
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 211.1$ (C_a), 144.9 (C_j), 134.7 (C_m), 130.0 (C_k , C_k'), 128.0 (C_l , C_l'), 107.4 (C_d), 96.4 (C_p), 69.9 (C_o), 65.2 (C_g ou C_g'), 64.9 (C_g ou C_g'), 49.6 (C_i), 43.2 (C_b), 41.0 (C_f), 38.6 (C_e), 35.3 (C_c), 27.6 (C_h), 22.0 (C_n), 18.9 (C_r , C_r'), 11.7 (C_q) ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 556.2523; trouvé : 556.2482 (± 7.4 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2942$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 2162 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1715 (CO), 1368 (SO_2N), 1169 (SO_2), 995 (dioxolane) cm^{-1}

R_f : 0.67 (PE/AcOEt 60/40)

Composé 705 : ethyl 1-(2-((4-methyl-N-((triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)sulfonamido)ethyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate



$C_{28}H_{43}NO_5Si$
MM : 533.80 g.mol⁻¹
Masse exacte : 533.26 g.mol⁻¹
Liquide incolore
71% (1.73 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l, H_{l'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 4.15 (q, 2H, $J=7.0$ Hz, H_g), $\delta_A=3.45$, $\delta_B=3.44$ (système ABX₃, 2H, $J_{AX}=5.5$ Hz, $J_{BX}=6.0$ Hz, $J=4.0$ Hz, H_j), 2.51-2.57 (m, 1H, H_e), 2.44 (s, 3H, H_o), 2.39-2.41 (m, 1H, H_e), 2.23-2.30 (m, 2H, H_i), 1.87-2.07 (m, 4H, H_c, H_d), 1.24 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_h), 1.03 (s, 21H, H_r, H_s, H_{s'}) ppm

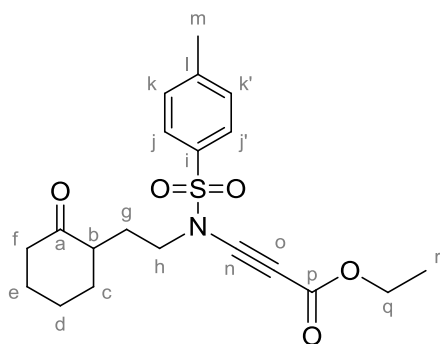
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 214.3 (C_a), 170.7 (C_f), 145.0 (C_k), 134.7 (C_n), 130.0 (C_i, C_r), 128.0 (C_m, C_{m'}), 96.4 (C_q), 70.1 (C_p), 62.0 (C_g), 58.9 (C_b), 48.4 (C_j), 37.9 (C_e), 33.8 (C_i), 31.9 (C_e), 22.0 (C_o), 20.1 (C_d), 18.9 (C_s, C_{s'}), 14.4 (C_h), 11.7 (C_r) ppm

IR (ATR) : ν = 2942 (CH₂, CH₃), 2865 (CH₂, CH₃), 1751 (CO₂Et), 1724 (CO), 1367 (SO₂N), 1169 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 556.2523; trouvé : 556.2510 (\pm 2.5 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 756 : ethyl 3-(4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)phenyl)sulfonamido)propionate



$C_{20}H_{25}NO_5S$
MM : 391.48 g.mol⁻¹
Masse exacte : 391.15 g.mol⁻¹
Liquide rouge
63% (1.24 mmol)

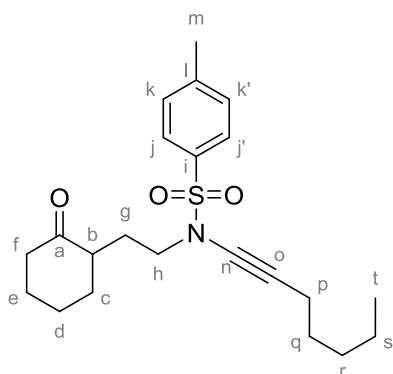
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.79 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.36 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 4.21 (q, 2H, $J=7.1$ Hz, H_q), 3.41-3.53 (m, 2H, H_h), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.26-2.42 (m, 3H, H_b, H_f), 2.03-2.10 (m, 3H, H_c, H_g), 1.83-1.86 (m, 1H, H_g), 1.58-1.71 (m, 2H, H_d), 1.47-1.54 (m, 1H, H_e), 1.33-1.39 (m, 1H, H_e), 1.29 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, H_r) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.5$ (C_a), 154.4 (C_p), 145.8 (C_i), 134.4 (C_l), 130.4 (C_j , $\text{C}_{j'}$), 128.0 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 82.6 (C_n), 67.9 (C_o), 61.9 (C_q), 50.0 (C_h), 47.2 (C_b), 42.5 (C_f), 34.9 (C_c), 28.5 (C_g), 28.5 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 14.5 (C_r) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2935$ (CH_2 , CH_3), 2862 (CH_2 , CH_3), 2214 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1702 (CO , CO_2Et), 1371 (SO_2N), 1188 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.49 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 757 : N-(hept-1-yn-1-yl)-4-méthyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)éthyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$
 MM : 398.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Masse exacte : 389.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Liquide incolore
 86% (1.31 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.75$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , $\text{H}_{j'}$), 7.32 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , $\text{H}_{k'}$), 3.23-3.35 (m, 2H, H_h), 2.50 (sextuplet, 1H, $J=6.2$ Hz, H_b), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.31-2.38 (m, 2H, H_f), 2.24 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H_p), 2.06-2.16 (m, 3H, H_c , H_g), 1.84-1.87 (m, 1H, H_g), 1.61-1.74 (m, 2H, H_d), 1.43-1.48 (m, 3H, H_e , H_s), 1.27-1.38 (m, 5H, H_e , H_q , H_r), 0.88 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_t) ppm

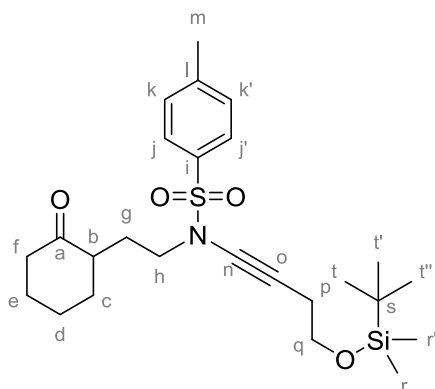
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.9$ (C_a), 144.6 (C_i), 134.7 (C_l), 129.9 (C_j , $\text{C}_{j'}$), 127.9 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 73.3 (C_o), 70.6 (C_n), 49.9 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.7 (C_c), 31.3 (C_q ou C_r), 29.0 (C_q ou C_r), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 22.5 (C_s), 22.0 (C_m), 18.8 (C_p), 14.4 (C_t) ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 412.1917; trouvé : 412.1913 (± 0.9 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2930$ (CH_2 , CH_3), 2859 (CH_2 , CH_3), 2252 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1708 (CO), 1361 (SO_2N), 1186 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.73 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 758 : N-(4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{25}H_{39}NO_4Si$
MM : 477.74 g.mol⁻¹
Masse exacte : 477.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
88% (1.49 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.75 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.66 (t, 2H, $J=7.3$ Hz, H_q), 3.23-3.25 (m, 2H, H_h), 2.44-2.51 (m, 6H, H_f, H_m, H_p), 2.28-2.39 (m, 2H, H_b, H_f), 2.04-2.14 (m, 3H, H_g, H_c), 1.84-1.87 (m, 1H, H_g), 1.62-1.73 (m, 2H, H_d), 1.42-1.48 (m, 1H, H_e), 1.34 (q_d, 1H, $J=12.6, 3.5$ Hz, H_e), 0.87 (s, 9H, H_t, H_{t'}, H_{t''}), 0.04 (s, 6H, H_r, H_{r'}) ppm

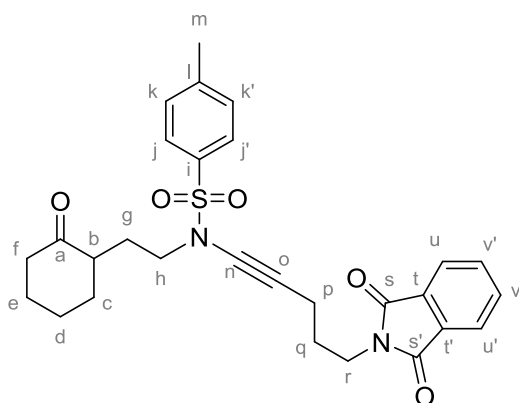
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.9 (C_a), 144.7 (C_i), 134.7 (C_l), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_k, C_{k'}), 74.3 (C_o), 67.4 (C_n), 62.5 (C_q), 50.0 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 26.2 (C_t, C_{t'}), 25.6 (C_e), 23.2 (C_p), 22.0 (C_m), 18.6 (C_s), -5.0 (C_r, C_{r'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 500.2261; trouvé : 500.2232 (± 5.8 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2254 (C≡C), 1710 (CO), 1364 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1092 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.51 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 759 : N-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pent-1-yn-1-yl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{28}H_{30}N_2O_5S$
MM : 506.62 g.mol⁻¹
Masse exacte : 506.19 g.mol⁻¹
Liquide incolore
70% (1.19 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.83 (dd, 2H, $J=5.5, 3.0$ Hz, H_u, H_{u'}), 7.79 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.71 (dd, 2H, $J=5.5, 3.0$ Hz, H_v, H_{v'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.73 (t, 2H, $J=7.0$ Hz, H_r), 3.19-3.36 (m, 2H, H_h), 2.46-2.55 (m, 1H, H_f), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.31-2.39 (m, 4H, H_b, H_f, H_p), 2.05-2.17 (m, 3H, H_c, H_g), 1.82-1.91 (m, 3H, H_g, H_q), 1.62-1.91 (m, 2H, H_d), 1.31-1.52 (m, 2H, H_e) ppm

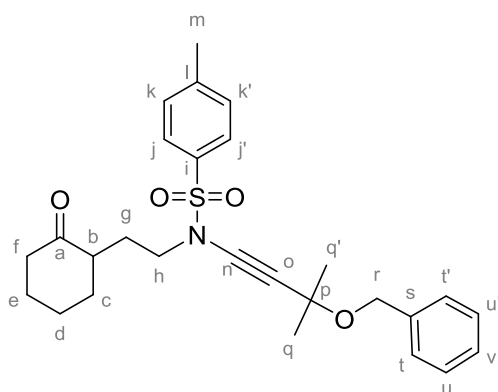
^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) : $\delta = 212.9$ (C_a), 168.6 (C_s , C_s'), 144.7 (C_i), 134.8 (C_l), 134.3 (C_v , C_v'), 132.4 (C_t , C_t'), 130.1 (C_j , C_j'), 127.9 (C_k , C_k'), 123.5 (C_u , C_u'), 74.1 (C_o), 68.9 (C_n), 49.9 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 37.5 (C_r), 34.7 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_q), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 16.7 (C_p) ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 529.1768 ; trouvé : 529.1753 (± 2.3 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2935$ (CH_2 , CH_3), 2861 (CH_2 , CH_3), 2254 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1772 (CO-N-CO), 1708 (CO), 1359 (SO_2N), 1167 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.25 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 760 : N-(3-(benzyloxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$
MM : 467.62 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 467.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
90% (1.53 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.75$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j'), 7.24-7.32 (m, 7H, H_k , H_k' , H_t , H_t' , H_u , H_u' , H_v), 4.50 (s, 2H, H_r), 3.30-3.42 (m, 2H, H_h), 2.43-2.50 (m, 1H, H_f), 2.40 (s, 3H, H_m), 2.25-2.38 (m, 2H, H_b , H_f), 2.04-2.15 (m, 3H, H_c , H_g), 1.83-1.86 (m, 1H, H_e), 1.59-1.71 (m, 2H, H_d), 1.53 (s, 6H, H_q , H_q'), 1.43-1.49 (m, 1H, H_e), 1.34 (qd, 1H, $J=12.6$, 3.5 Hz, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.7$ (C_a), 145.0 (C_i), 139.4 (C_s), 134.6 (C_l), 130.0 (C_j , C_j'), 128.6 (C_t , C_t'), 127.9 (C_k , C_k' , C_u , C_u'), 127.6 (C_v), 78.2 (C_o), 73.1 (C_p), 71.4 (C_n), 66.7 (C_r), 49.9 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.6 (C_c), 29.3 (C_q , C_q'), 28.5 (C_g), 28.2 (C_d), 25.6 (C_e), 21.9 (C_m) ppm

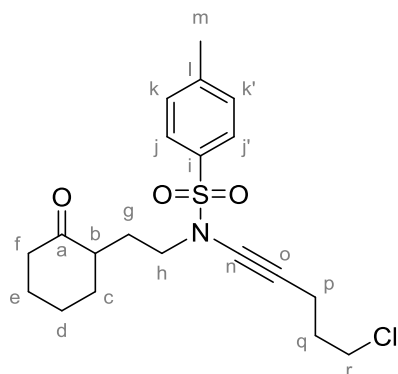
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 490.2023; trouvé : 490.2027 (± 1.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2933$ (CH_2 , CH_3), 2862 (CH_2 , CH_3), 2237 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1708 (CO), 1336 (SO_2N), 1186 (OBn), 1169 (SO_2), 1092 (OTBS), 838 (OTBS) cm^{-1}

R_f : 0.29 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 761 :

N-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{20}H_{26}ClNO_3S$
MM : 395.94 g.mol⁻¹
Masse exacte : 395.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
51% (0.86 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.75 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.33 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.59 (t, 2H, $J=6.4$ Hz, H_r), 3.25-3.35 (m, 2H, H_h), 2.44-2.50 (m, 6H, H_f, H_m, H_p), 2.28-2.38 (m, 2H, H_b, H_f), 2.05-2.14 (m, 3H, H_c, H_g), 1.92 (quintuplet, 2H, $J=6.6$ Hz, H_q), 1.84-1.88 (m, 1H, H_g), 1.60-1.73 (m, 2H, H_d), 1.44 (sextuplet, 1H, $J=6.8$ Hz, H_e), 1.34 (td, 1H, $J=12.5, 3.5$ Hz, H_e) ppm

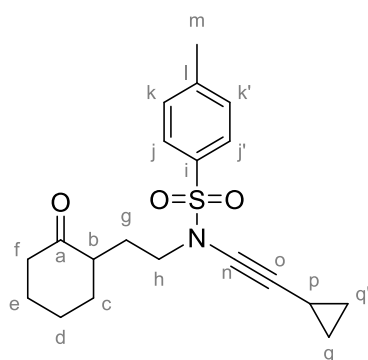
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.8 (C_a), 144.8 (C_i), 134.6 (C_l), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_k, C_{k'}), 74.4 (C_o), 68.5 (C_n), 49.9 (C_h), 47.3 (C_b), 43.9 (C_r), 42.6 (C_f), 34.7 (C_c), 31.8 (C_q), 28.5 (C_g), 28.1 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 16.2 (C_p) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 418.1214; trouvé : 418.1206 (± 1.9 ppm)

IR (ATR) : ν = 2934 (CH₂, CH₃), 2861 (CH₂, CH₃), 2252 (C \equiv C), 1707 (CO), 1362 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.32 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 762 : N-(cyclopropylethynyl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{20}H_{25}NO_3S$
MM : 359.48 g.mol⁻¹
Masse exacte : 359.16 g.mol⁻¹
Liquide incolore
89% (1.51 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.74 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.22-3.33 (m, 2H, H_h), 2.45-2.50 (m, 1H, H_f), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.28-2.39 (m, 2H, H_b, H_f), 2.04-2.14 (m, 3H, H_c, H_g), 1.84-1.87 (m, 1H, H_g), 1.60-1.73 (m, 2H, H_d), 1.40-1.47 (sextuplet, 1H, $J=6.8$ Hz, H_e), 1.34 (td, 1H, $J=12.7, 3.7$ Hz, H_e), 1.28 (ddd, 1H, $J=8.3, 4.7, 3.3$ Hz, H_p), 0.77 (dq, 2H, $J=8.3, 3.3$ Hz, H_q, H_{q'}), 0.60-0.62 (m, 2H, H_q, H_{q'}) ppm

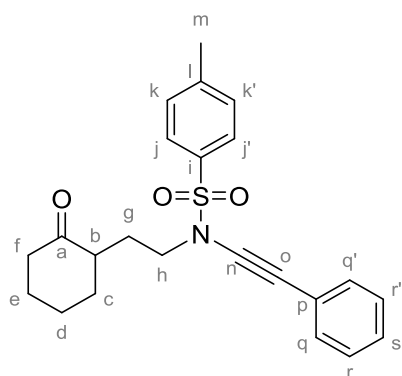
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.9$ (C_a), 144.6 (C_i), 134.7 (C_l), 129.9 (C_j , C_j'), 127.9 (C_k , C_k'), 74.9 (C_o), 68.9 (C_n), 50.0 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.7 (C_c), 28.5 (C_g), 28.0 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m), 9.2 (C_q ou C_q'), 9.1 (C_q ou C_q'), -0.4 (C_p) ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 382.1447; trouvé : 382.1440 (± 2.0 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2934$ (CH_2 , CH_3), 2862 (CH_2 , CH_3), 2251 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1708 (CO), 1364 (SO_2N), 1168 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.37 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 763 : 4-méthyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)éthyl)-N-(phényléthyne)benzenesulfonamide



$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 395.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 395.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide jaune
80% (1.54 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.80$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j'), 7.32-7.34 (m, 4H, H_q , H_q' , H_r , H_r'), 7.25-7.29 (m, 3H, H_k , H_k' , H_s), 3.37-3.49 (m, 2H, H_h), 2.50-2.56 (m, 1H, H_f), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.26-2.37 (m, 2H, H_b , H_f), 2.11-2.17 (m, 2H, H_c), 2.04-2.09 (m, 1H, H_g), 1.82-1.86 (m, 1H, H_g), 1.59-1.73 (m, 2H, H_d), 1.51-1.56 (m, 1H, H_e), 1.35 (qd, 1H, $J=12.5$, 3.8 Hz, H_e) ppm

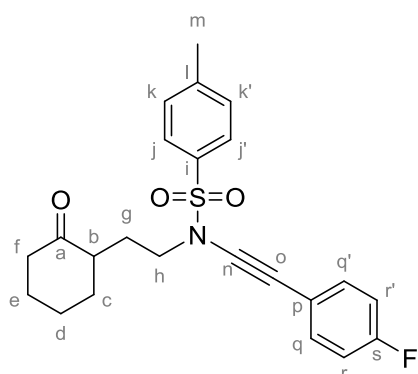
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.8$ (C_a), 145.0 (C_i), 134.7 (C_l), 131.6 (C_q , C_q'), 130.2 (C_j , C_j'), 128.6 (C_r , C_r'), 128.1 (C_s), 128.0 (C_k , C_k'), 123.1 (C_p), 82.7 (C_n), 71.0 (C_o), 50.2 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.9 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m) ppm

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 418.1447; trouvé : 418.1442 (± 1.6 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 2933$ (CH_2 , CH_3), 2861 (CH_2 , CH_3), 2235 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1708 (CO), 1365 (SO_2N), 1186 (SO_2) cm^{-1}

R_f : 0.34 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 764 : N-((4-fluorophenyl)ethynyl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{23}H_{24}FNO_3S$
MM : 413.51 g.mol⁻¹
Masse exacte : 413.15 g.mol⁻¹
Liquide jaune
67% (1.13 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.81 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.31-7.36 (m, 4H, H_k, H_{k'}, H_q, H_{q'}), 6.98 (t, 2H, $J=8.6$ Hz, H_r, H_{r'}), 3.38-3.50 (m, 2H, H_h), 2.50-2.57 (m, 1H, H_f), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.28-2.40 (m, 2H, H_b, H_f), 2.12-2.19 (m, 2H, H_c), 2.06-2.11 (m, 1H, H_g), 1.85-1.88 (m, 1H, H_g), 1.61-1.72 (m, 2H, H_d), 1.50-1.57 (m, 1H, H_e), 1.37 (qd, 1H, $J=12.4, 3.8$ Hz, H_e) ppm

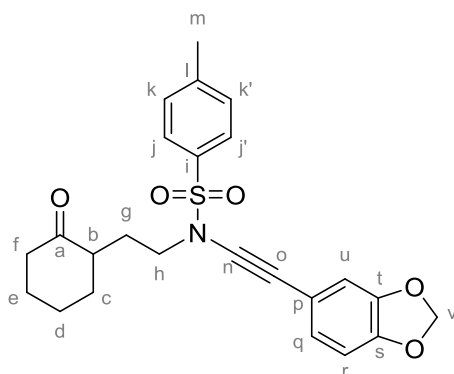
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.8 (C_a), 162.6 (d, $J=249.2$ Hz, C_s), 145.1 (C_i), 134.7 (C_i), 133.7 (d, $J=8.1$ Hz, C_q, C_{q'}), 130.2 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 119.1 (d, $J=2.8$ Hz, C_p), 115.9 (d, $J=21.9$ Hz, C_r, C_{r'}), 82.3 (C_n), 69.9 (C_o), 50.2 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.6 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 436.1353; trouvé : 436.1334 (± 4.1 ppm)

IR (ATR) : ν = 2934 (CH₂, CH₃), 2862 (CH₂, CH₃), 2238 (C \equiv C), 1706 (CO), 1362 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.33 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 765 : N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylethynyl)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{24}H_{25}NO_5S$
MM : 439.53 g.mol⁻¹
Masse exacte : 439.15 g.mol⁻¹
Liquide jaune
56% (0.95 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.35 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 6.89 (dd, 1H, $J=8.0, 1.6$ Hz, H_q), 6.81 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, H_u), 6.73 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, H_r), 5.96 (s, 2H, H_v), 3.35-3.51 (m, 2H, H_h), 2.48-2.58 (m, 1H, H_f), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.26-2.37 (m, 2H, H_b, H_f), 2.10-2.18

(m, 2H, H_c), 2.05-2.09 (m, 1H, H_g), 1.84-1.89 (m, 1H, H_g), 1.52-1.68 (m, 3H, H_d, H_e), 1.33-1.43 (m, 1H, H_e) ppm

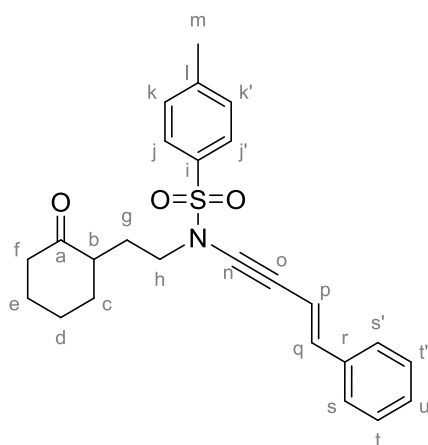
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.5 (C_a), 147.7 (C_s), 147.4 (C_t), 144.6 (C_i), 134.5 (C_i), 129.8 (C_j, C_{j'}), 127.7 (C_k, C_{k'}), 126.3 (C_q), 115.9 (C_p), 111.8 (C_u), 108.4 (C_r), 101.3 (C_v), 80.7 (C_n), 70.4 (C_o), 49.9 (C_h), 47.1 (C_b), 42.3 (C_f), 34.5 (C_c), 28.2 (C_g), 28.0 (C_d), 25.3 (C_e), 21.7 (C_m) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 462.1346; trouvé : 462.1335 (± 2.4 ppm)

IR (ATR) : ν = 3933 (CH₂, CH₃), 2862 (CH₂, CH₃), 2237 (C≡C), 1706 (CO), 1361 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.21 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 766 : (E)-4-methyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)ethyl)-N-(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide



C₂₅H₂₇NO₃S
MM : 421.56 g.mol⁻¹
Masse exacte : 421.17 g.mol⁻¹
Liquide orange
91% (1.54 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.25-7.36 (m, 7H, H_k, H_{k'}, H_s, H_{s'}, H_t, H_{t'}, H_u), 6.82 (d, 1H, J=16.1 Hz, H_q), 6.23 (d, 1H, J=16.1 Hz, H_p), 3.36-3.48 (m, 2H, H_h), 2.49-2.55 (m, 1H, H_f), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.30-2.41 (m, 2H, H_b, H_f), 2.07-2.17 (m, 3H, H_c, H_g), 1.86-1.88 (m, 1H, H_g), 1.61-1.75 (m, 2H, H_d), 1.49-1.56 (m, 1H, H_e), 1.37 (qd, 1H, J=12.6, 3.5 Hz, H_e) ppm

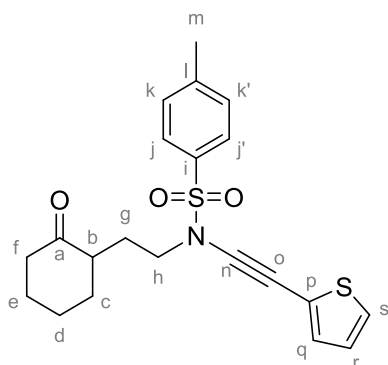
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.9 (C_a), 145.0 (C_i), 139.8 (C_q), 136.7 (C_r), 134.8 (C_i), 130.2 (C_j, C_{j'}), 129.0 (C_s, C_{s'}), 128.7 (C_u), 127.9 (C_k, C_{k'}), 126.4 (C_t, C_{t'}), 107.8 (C_p), 84.7 (C_n), 70.7 (C_o), 50.2 (C_h), 47.3 (C_b), 42.6 (C_f), 34.9 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 444.1604; trouvé : 444.1607 (± 7.4 ppm)

IR (ATR) : ν = 2934 (CH₂, CH₃), 2861 (CH₂, CH₃), 2219 (C≡C), 1708 (CO), 1363 (SO₂N), 1169 (SO₂), cm⁻¹

R_f : 0.38 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 767 : 4-méthyl-N-(2-(2-oxocyclohexyl)éthyl)-N-(thiophen-2-ylethynyl)benzenesulfonamide



$C_{21}H_{23}NO_3S_2$
MM : 401.54 g.mol⁻¹
Masse exacte : 401.11 g.mol⁻¹
Liquide rouge
96% (1.62 mmol)

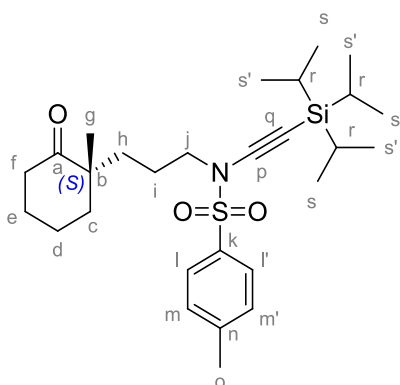
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.81 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.36 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.26 (dd, 1H, $J=5.2, 4.1$ Hz, H_s), 7.16 (dd, 1H, $J=3.6, 1.1$ Hz, H_q), 6.96 (dd, 1H, $J=5.2, 3.6$ Hz, H_r), 3.39-3.51 (m, 2H, H_h), 2.50-2.56 (m, 1H, H_f), 2.46 (s, 3H, H_m), 2.28-2.40 (m, 2H, H_b, H_f), 2.06-2.16 (m, 3H, H_c, H_g), 1.85-1.88 (m, 1H, H_g), 1.61-1.75 (m, 2H, H_d), 1.49-1.56 (m, 1H, H_e), 1.36 (qd, 1H, $J=12.7, 3.6$ Hz, H_e) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.8 (C_a), 145.1 (C_i), 134.7 (C_l), 133.3 (C_q), 130.2 (C_j, C_{j'}), 128.1 (C_s), 128.0 (C_k, C_{k'}), 127.3 (C_r), 123.1 (C_p), 86.2 (C_n), 64.2 (C_o), 50.4 (C_h), 47.4 (C_b), 42.6 (C_f), 34.9 (C_c), 28.5 (C_g), 28.3 (C_d), 25.6 (C_e), 22.0 (C_m) ppm

IR (ATR) : ν = 2933 (CH₂, CH₃), 2861 (CH₂, CH₃), 2228 (C≡C), 1708 (CO), 1366 (SO₂N), 1186 (SO₂) cm⁻¹

R_f : 0.45 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 830 : (S)-4-méthyl-N-(3-(1-méthyl-2-oxocyclohexyl)propyl)-N-((triisopropylsilyl)éthynyl)benzenesulfonamide



$C_{28}H_{45}NO_3SSi$
MM : 503.82 g.mol⁻¹
Masse exacte : 503.29 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Configuration absolue
94% (2.70 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.78 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l, H_{l'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 3.30 (t, 2H, $J=6.1$ Hz, H_j), 2.44 (s, 3H, H_o), 2.28-2.38 (m, 2H, H_f), 1.82-1.88 (m, 1H, H_c), 1.63-1.78 (m, 6H, H_d, H_h, H_i), 1.51-1.56 (m, 1H, H_e), 1.39-1.45 (m, 2H, H_e), 1.03 (s, 21H, H_r, H_s, H_{s'}), 1.00 (s, 3H, H_g) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 215.8 (C_a), 144.9 (C_k), 134.7 (C_n), 130.0 (C_l , C_r), 128.0 (C_m , C_m), 96.4 (C_q), 69.9 (C_p), 52.1 (C_j), 48.5 (C_b), 39.6 (C_f), 39.1 (C_c), 34.4 (C_h), 27.8 (C_i), 22.8 (C_g), 22.5 (C_d), 22.0 (C_o), 21.3 (C_e), 18.9 (C_s , C_s), 11.7 (C_t) ppm

IR (ATR) : ν = 2940 (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 2158 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1706 (CO), 1463 (CH_3), 1369 (SO_2N), 1170 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc : 504.2962; trouvé : 504.3010 (\pm 9.6 ppm)

$[\alpha]_d^{22}$: - 2.4 ($c=1.0$, CHCl_3)

R_f : 0.63 (PE/AcOEt 80/20)

• Synthèse des éthers d'énol silylés

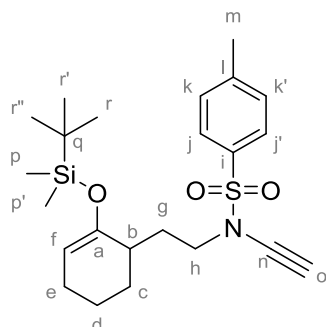
Procédure générale pour la déprotection au TBAF (procédure D) :

A une solution d'ynamide silylé (1 equiv.) dans le tétrahydrofurane anhydre ($C=0.15$ M) et refroidie à -40°C est ajoutée goutte à goutte une solution de TBAF 1M dans le tétrahydrofurane (1.1 equiv.). Après 5 minutes à -40°C le milieu est laissé remonter à 0°C pendant une heure et est dilué à l'éther diéthylique (20 mL) et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de NH_4Cl (15 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique (3×20 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est directement engagé dans la réaction suivante.

Procédure générale pour la synthèse d'éthers d'énol silylés (procédure E)

La cétone (1 equiv.) est solubilisée dans le dichlorométhane anhydre ($C=0.15$ M). La triéthylamine (2.5 equiv.) et le TBSOTf (1.2 equiv.) sont ajoutés et le milieu est laissé réagir pendant 1.5 heures. Le milieu est alors dilué au dichlorométhane (15 mL) et lavé à l'eau froide (10 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane (3×15 mL) et une fois à l'éther diéthylique (15 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice traitée à la triéthylamine (PE/AcOEt 100/0 à 18/82 + 5 gouttes Et_3N) pour conduire aux composés d'intérêts.

Composé 635 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-1-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{23}H_{35}NO_3SSi$
MM : 433.68 g.mol⁻¹
Masse exacte : 433.21 g.mol⁻¹
Solide blanc
Proc. D puis E
72% (1.63 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 4.80 (t, 1H, $J=4.0$ Hz, H_f), 3.37-3.43 (m, 1H, H_h), 3.28-3.33 (m, 1H, H_h), 2.70 (s, 1H, H_o), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.04-2.14 (m, 2H, H_c), 1.95-1.98 (m, 2H, H_g), 1.73-1.80 (m, 1H, H_b), 1.49-1.56 (m, 2H, H_e), 1.38-1.46 (m, 2H, H_d), 0.89 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.11 (d, 6H, $J=5$ Hz, H_p, H_{p'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.4 (C_a), 144.9 (C_i), 134.9 (C_l), 130.1 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_k, C_{k'}), 104.5 (C_f), 76.3 (C_n), 59.5 (C_o), 49.8 (C_h), 36.5 (C_b), 30.7 (C_c), 28.5 (C_g), 26.1 (C_r, C_{r'}, C_{r''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.4 (C_e), 18.4 (C_q), -4.2 (d, $J=25$ Hz, C_p, C_{p'}) ppm

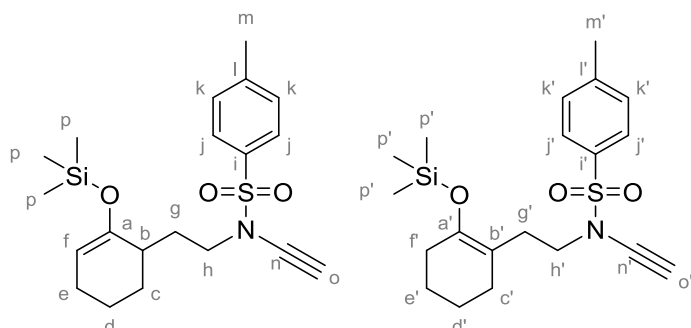
IR (ATR) : ν = 3316 (C≡CH), 2928 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2135 (C≡CH), 1364 (SO₂N), 1156 (SO₂), 1091 (OTBS), 835 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 456.1999; trouvé : 456.2038 (± 8.4 ppm)

Pf : 71.3 – 73.1°C

R_f : 0.54 (PE/AcOEt 90/10)

Composés 637a / 637b : N-ethynyl-4-methyl-N-(2-(2-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)benzenesulfonamide



$C_{20}H_{29}NO_3SSi$
MM : 391.60 g.mol⁻¹
Masse exacte : 391.16 g.mol⁻¹
Cinétique / Thermodynamique 55/45
Liquide jaune
Proc. D puis E
91% (0.67 mmol)

Note : Du fait de leur polarité identique, l'interprétation des spectres proton n'a pu être réalisée entièrement du fait de la superposition des signaux. De plus, du fait de la sensibilité de l'éther d'énol de triméthylsilyl ce mélange de composés n'a pas été purifié.

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz) : δ = 7.88-7.90 (m, 2H, H_j, H_{j'}), 6.76 (d, 1.1 H, J=8.2 Hz, H_k), 6.73 (d, 0.9 H, 0.9 H, H_{k'}), 4.81 (t, 0.6 H, J=3.8 Hz, H_f), 3.39-3.54 (m, 2H, H_h, H_{h'}), 2.55 (t, 0.6 H, J=8.0 Hz, H_f), 2.18-2.26 (m, 1.7 H, CH₂), 2.10 (bs, 0.6 H, CH₂), 1.81-1.91 (m, 2.6 H, CH₂), 1.81-1.82 (m, 3H, H_m, H_{m'}), 1.59-1.67 (m, 1.2 H, CH₂), 1.34-1.43 (m, 2.5 H, CH₂), 1.23-1.26 (m, 1.2 H, CH₂), 0.20 (s, 5.0 H, H_p), 0.18 (s, 4.0 H, H_{p'}) ppm

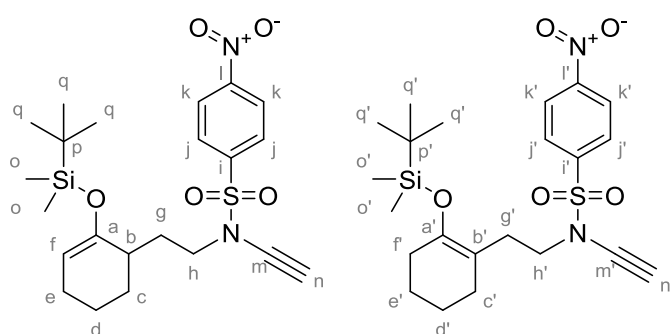
¹³C RMN (C₆D₆, 500 MHz) : δ = 153.4 (C_a), 146.7 (C_{a'}), 144.7 (C_i), 144.6 (C_{i'}), 136.6 (C_r), 136.4 (C_{r'}), 130.2 (C_k, C_{k'}), 128.7 (C_j), 128.6 (C_{j'}), 111.7 (C_b), 104.4 (C_f), 97.5 (C_n), 97.3 (C_{n'}), 73.7 (C_o), 73.4 (C_{o'}), 50.9 (C_h), 50.7 (C_{h'}), 46.6 (C_r), 37.0 (C_b), 32.2 (C_c), 31.1 (C_{c'}), 30.8 (C_g), 29.6 (C_{g'}), 24.9 (C_d), 24.3 (C_{d'}), 23.8 (C_e), 21.7 (C_m, C_{m'}), 21.4 (C_e), 1.0 (C_p), 0.9 (C_{p'}) ppm

IR (ATR) : ν = 2928 (CH₂, CH₃), 2860 (CH₂, CH₃), 2160 (C≡CH), 1369 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1091 (OTMS), 840 (OTMS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 392.1710; trouvé : 392.1658 (± 12.3 ppm)

R_f : 0.68 (PE/AcOEt 90/10)

Composés 651a / 651b : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-nitrobenzenesulfonamide



C₂₂H₃₂N₂O₅SSi
 MM : 464.65 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 464.18 g.mol⁻¹
 Cinétique / Thermodynamique 75/25
 Solide blanc
 Proc. D puis E
 71% (1.25 mmol)

Note : Du fait de leur polarité identique, l'interprétation du spectre proton n'a pu être réalisée entièrement du fait de la superposition des signaux.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 8.39-8.41 (m, 2H, H_j, H_{j'}), 8.11 (d, 2H, J=8.7 Hz, H_k, H_{k'}), 4.82 (td, 0.8H, J=3.9, 0.9 Hz, H_f), 3.35-3.51 (m, 2H, H_h, H_{h'}), 2.75 (s, 0.2H, H_n), 2.75 (s, 0.8H, H_n), 2.37 (t, 0.5H, J=8.1 Hz, CH₂), 2.04-2.15 (m, 1.5H, H_b, CH₂), 1.95-2.00 (m, 2H, H_g, H_{g'}), 1.72-1.81 (m, 0.8H, CH₂), 1.35-1.65 (m, 4.4H, CH₂), 0.89 (s, 2.4H, H_q), 0.89 (s, 6.6H, H_q), 0.11 (s, 4.5H, H_o), 0.10 (s, 1.5H, H_{o'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.0 (C_i), 151.0 (C_a, C_{a'}), 146.6 (C_r), 143.2 (C_i), 134.4 (C_r), 129.2 (C_k, C_{k'}), 124.8 (C_j), 124.7 (C_{j'}), 110.1 (C_b), 104.7 (C_f), 75.5 (C_m), 75.2 (C_m), 60.3 (C_n), 60.2 (C_{n'}), 50.4 (C_h), 50.2 (C_{h'}), 36.5 (C_b), 30.9 (C_c), 30.6 (C_{c'}), 29.6 (C_r), 28.6 (C_g), 28.6 (C_{g'}), 26.2 (C_q), 26.1 (C_q), 24.3 (C_d), 23.8 (C_{d'}), 23.1 (C_e), 20.5 (C_e), 18.5 (C_p), 18.4 (C_p), -3.2 (C_o), -4.2 (d, J=37.5 Hz, C_o) ppm

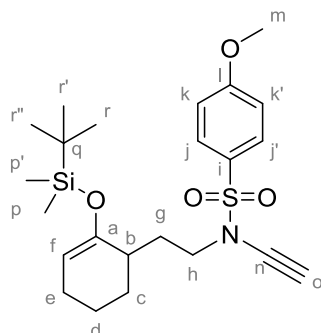
IR (ATR) : ν = 3309 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2137 (C≡CH), 1532 (NO₂), 1378 (SO₂N), 1173 (SO₂), 1089 (OTBS), 836 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 487.1632; trouvé : 487.1683 (\pm 12.6 ppm)

Pf : 121.9 – 123.3 °C

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 652 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methoxybenzenesulfonamide



$C_{23}H_{35}NO_4SSi$
MM : 449.68 g.mol⁻¹
Masse exacte : 449.21 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. D puis E
69% (0.44 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.95 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.00 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, H_k, H_{k'}), 4.81 (t, 1H, $J=3.9$ Hz, H_f), 3.88 (s, 3H, H_m), 3.36-3.41 (m, 1H, H_h), 3.27-3.33 (m, 1H, H_h), 2.70 (s, 1H, H_o), 2.04-2.14 (m, 2H, H_c), 1.99-1.94 (m, 2H, H_g), 1.73-1.80 (m, 1H, H_b), 1.51-1.57 (m, 2H, H_d), 1.37-1.45 (m, 2H, H_e), 0.89 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.10 (s, 6H, H_p, H_{p'}) ppm

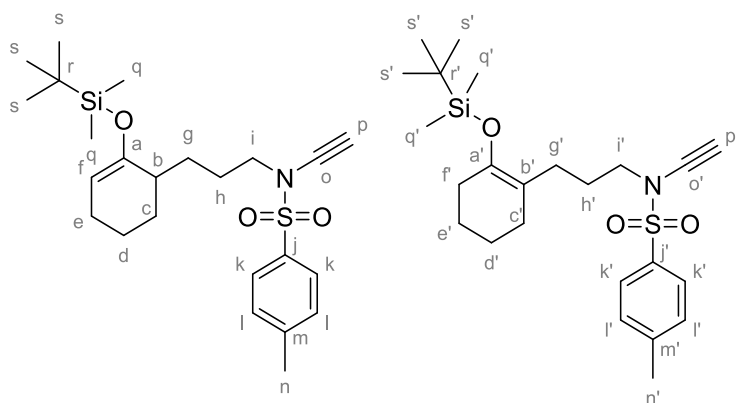
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 164.0 (C_l), 152.4 (C_a), 130.2 (C_j, C_{j'}), 129.5 (C_i), 114.6 (C_k, C_{k'}), 104.5 (C_f), 76.5 (C_n), 59.5 (C_o), 56.0 (C_m), 49.8 (C_h), 36.5 (C_b), 30.7 (C_c), 28.5 (C_g), 26.2 (C_r, C_{r'}, C_{r''}), 24.3 (C_d), 20.5 (C_e), 18.4 (C_q), -4.1 (d, $J=26.6$ Hz, C_p, C_{p'}) ppm

IR (ATR) : ν = 3314 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1363 (SO₂N), 1161 (SO₂), 1092 (OTBS, OMe), 833 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 472.1948; trouvé : 472.1890 (\pm 12.4 ppm)

R_f : 0.42 (PE/AcOEt 90/10)

Composés 665a / 665b : N-(3-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)propyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{24}H_{37}NO_3SSi$
MM : 447.71 g.mol⁻¹
Masse exacte : 447.23 g.mol⁻¹
Cinétique/Thermodynamique 75/25
Liquide incolore
Proc. D puis E
68% (1.19 mmol)

Note : Du fait de leur polarité identique, l'interprétation des spectres proton n'a pu être réalisée entièrement du fait de la superposition des signaux.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.79 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 4.79 (t, 0.8H, *J*=4.0 Hz, H_f), 3.23-3.32 (m, 2H, H_i, H_{i'}), 2.72 (s, 1H, H_p, H_{p'}), 2.44 (s, 3H, H_n, H_{n'}), 1.89-2.04 (m, 4H, CH₂), 1.50-1.72 (m, 5.50H, CH₂), 1.35-1.45 (m, 1H, CH₂), 1.24-1.31 (m, 0.8H, H_b), 0.91 (s, 2.2H, H_s), 0.90 (s, 6.8H, H_s), 0.11 (d, 4.5H, *J*=1.4 Hz, H_q), 0.09 (s, 1.5 Hz, H_q) ppm

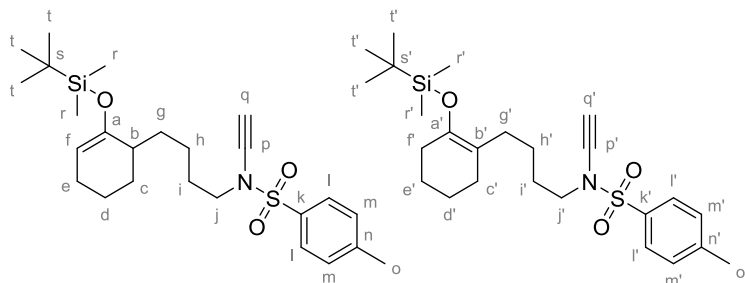
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 153.0 (C_a, C_{a'}), 145.0 (C_j), 144.3 (C_{j'}), 135.0 (C_{m'}), 134.9 (C_m), 130.1 (C_k, C_{k'}), 127.9 (C_l, C_{l'}), 113.9 (C_b), 104.2 (C_f), 76.5 (C_o), 76.3 (C_{o'}), 59.4 (C_p), 59.2 (C_{p'}), 51.9 (C_i), 51.7 (C_{i'}), 38.7 (C_b), 30.7 (C_f), 29.2 (C_c), 28.4 (C_g), 28.0 (C_c), 27.1 (C_{g'}), 26.2 (C_s), 26.1 (C_s), 25.6 (C_d), 24.4 (C_e), 24.0 (C_d), 23.2 (C_e), 22.0 (C_n, C_{n'}), 20.5 (C_h, C_{h'}), 18.5 (C_r), 18.4 (C_r), -3.3 (C_q), -4.2 (d, *J*=12.5 Hz, C_q) ppm

IR (ATR) : ν = 3319 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2862 (CH₂, CH₃), 2133 (C≡CH), 1363 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1091 (OTBS), 835 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 470.2156; trouvé : 470.2199 (± 9.1 ppm)

R_f : 0.63 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 666a / 666b : N-(4-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)butyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₅H₃₉NO₃SSi
 MM : 461.74 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
 Cinétique/Thermodynamique 75/25
 Liquide incolore
 81% (1.52 mmol)

Note : Du fait de leur polarité identique, l'interprétation des spectres proton n'a pu être réalisée entièrement du fait de la superposition des signaux.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.34 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.79 (t, 0.75H, *J*=3.6 Hz, H_f), 3.28-3.30 (m, 2H, H_j, H_{j'}), 2.72 (s, 1H, H_q, H_{q'}), 2.45 (s, 3H, H_o, H_{o'}), 2.00-2.03 (m, 0.8H, H_b), 1.95-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.86 (t, 0.5H, *J*=6.0 Hz, H_f), 1.50-1.68 (m, 5.4H, CH₂), 1.31-1.43 (m, 3H, CH₂), 1.22-1.26 (m, 1.6H, CH₂), 0.92 (s, 3H, H_l), 0.90 (s, 6H, H_{l'}), 0.11 (d, 4H, *J*=1.4 Hz, H_r), 0.09 (s, 2H, H_r) ppm

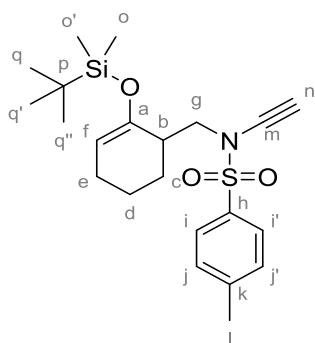
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 153.5 (C_a, C_{a'}), 145.0 (C_k), 143.7 (C_{k'}), 134.9 (C_n, C_{n'}), 130.1 (C_l, C_{l'}), 128.0 (C_m, C_{m'}), 115.0 (C_b), 104.1 (C_f), 76.3 (C_p, C_{p'}), 59.4 (C_q, C_{q'}), 51.6 (C_j), 51.5 (C_j), 39.0 (C_b), 31.9 (C_c), 30.7 (C_f), 29.8 (C_{c'}), 28.3 (C_g), 28.2 (C_i), 28.0 (C_{g'}), 27.9 (C_{i'}), 26.1 (C_i, C_{i'}), 24.7 (C_d), 24.5 (C_d), 24.1 (C_e), 23.3 (C_{e'}), 22.0 (C_o, C_{o'}), 20.5 (C_h, C_{h'}), 18.5 (C_s), 18.4 (C_s), -3.0 (d, *J*=87.5 Hz, C_r), -4.1 (d, *J*=12.5 Hz, C_r) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3318$ (C≡CH), 2928 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2133 (C≡CH), 1366 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1091 (OTBS), 834 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 462.2493; trouvé : 462.2493 (±0.5 ppm)

R_f : 0.66 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 675 : N-((2-((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)methyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₂H₃₃NO₃SSi
MM : 419.65 g.mol⁻¹
Masse exacte : 419.20 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. D puis E
18% (0.48 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 7.79$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 4.90 (t, 1H, $J=3.8$ Hz, H_f), 3.44 (dd, 1H, $J=12.7, 3.5$ Hz, H_g), 3.32 (dd, 1H, $J=12.8, 11.2$ Hz, H_g), 2.71 (s, 1H, H_n), 2.48-2.51 (m, 1H, H_b), 2.45 (s, 3H, H_l), 1.98-2.01 (m, 2H, H_c), 1.69-1.74 (m, 2H, H_d), 1.46-1.55 (m, 2H, H_e), 0.86 (s, 9H, H_q, H_{q'}, H_{q''}), 0.11 (d, 6H, $J=10.0$ Hz, H_o, H_{o'}) ppm

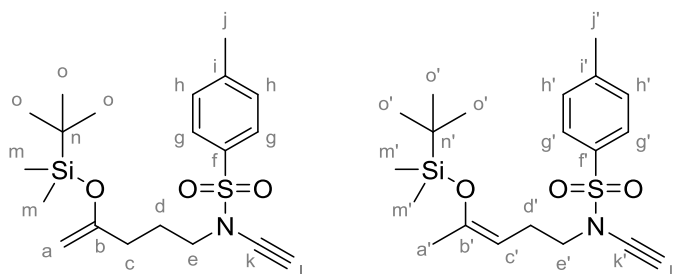
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 149.7$ (C_a), 145.0 (C_h), 134.8 (C_k), 130.1 (C_i, C_{i'}), 128.0 (C_j, C_{j'}), 106.6 (C_f), 76.6 (C_m), 59.2 (C_n), 53.6 (C_g), 38.4 (C_b), 26.0 (C_q, C_{q'}, C_{q''}), 25.7 (C_c), 24.2 (C_d), 22.0 (C_l), 19.1 (C_e), 18.3 (C_p), -4.2 (d, $J=25$ Hz, C_o, C_{o'}) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3295$ (C≡CH), 2930 (CH₂, CH₃), 2858 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1369 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1091 (OTBS), 828 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 442.1843; trouvé : 442.1816 (± 3.7 ppm)

R_f : 0.48 (PE/AcOEt 90/10)

Composés 706a / 706b : N-(4-((tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)-N-ethynyl-4-methylbenzene-sulfonamide



C₂₀H₃₁NO₃SSi
MM : 393.62 g.mol⁻¹
Masse exacte : 393.18 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Cinétique/Thermodynamique 60/40
Proc. D puis E
83% (2.14 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 7.80$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_g, H_{g'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 4.28 (t, 0.3H, $J=7.1$ Hz, H_{c'}), 4.02 (s, 1.3H, H_a), 3.32 (t, 1.2H, $J=7.3$ Hz, H_e), 3.26 (t, 0.8H, $J=7.6$ Hz, H_{c'}), 2.71 (s, 1H, H_i, H_{i'}), 2.44 (s, 3H, H_j, H_{j'}), 2.34 (q, 0.8H, $J=7.7$ Hz, H_{d'}), 2.05 (t, 1.2H, $J=7.4$ Hz,

H_c), 1.83 (qi, 1.2H, *J*=7.4 Hz, H_d), 1.73 (s, 1.2H, H_{a'}), 0.91 (s, 3H, H_{o'}), 0.90 (s, 6H, H_o), 0.14 (s, 3.4H, H_m), 0.11 (s, 2.6H, H_{m'}) ppm

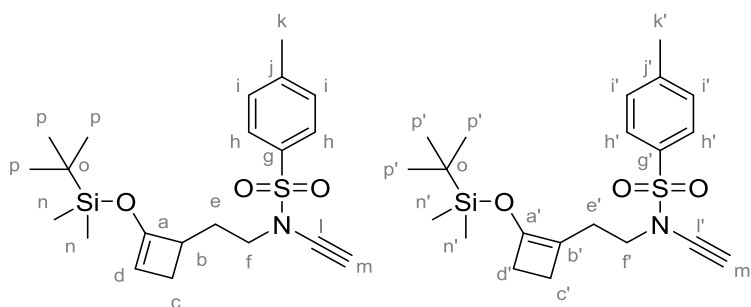
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 158.1 (C_b), 157.5 (C_{b'}), 145.0 (C_i, C_{f'}), 135.0 (C_i, C_{i'}), 130.1 (C_g), 130.0 (C_{g'}), 128.0 (C_h, C_{h'}), 102.9 (C_{c'}), 90.8 (C_a), 76.4 (C_{k'}), 76.3 (C_k), 59.5 (C_l, C_{l'}), 51.2 (C_{e'}), 51.0 (C_e), 33.7 (C_c), 26.1 (C_a), 26.0 (C_o, C_{o'}), 25.4 (C_d), 24.4 (C_{d'}), 23.0 (C_j), 22.0 (C_{j'}), 12.6 (C_n, C_{n'}), -3.5 (C_m), -4.4 (C_m) ppm

IR (ATR) : ν = 3318 (C≡CH), 2930 (CH₂, CH₃), 2861 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1364 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1093 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 416.1686; trouvé : 416.1682 (± 0.9 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

Composés 707a / 707b : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclobut-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₁H₃₁NO₃SSi
 MM : 405.63 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 405.18 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Cinétique/Thermodynamique 70/30
 Proc. D puis E
 38% (0.87 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_h, H_{h'}), 7.34 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_i, H_{i'}), 4.48 (s, 0.7H, H_d), 3.40-3.47 (m, 1.4H, H_f), 3.30-3.37 (m, 0.6H, H_{f'}), 2.72 (s, 1H, H_m, H_{m'}), 2.76-2.81 (m, 0.7H, H_{b'}), 2.44 (s, 3H, H_k, H_{k'}), 2.28-2.32 (m, 1H, H_c, H_{c'}), 2.14 (dd, 0.6H, *J*=10.6, 4.4 Hz, H_{d'}), 1.88-1.97 (m, 1.4H, H_e), 1.73-1.82 (m, 0.6H, H_{e'}), 1.59 (d, 1H, *J*=10.6 Hz, H_c, H_{c'}), 0.90 (s, 9H, H_p, H_{p'}), 0.15 (s, 4H, H_n), 0.13 (s, 2H, H_{n'}) ppm

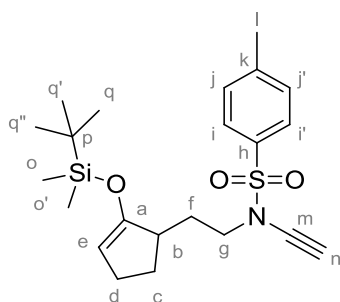
¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 152.0 (C_a, C_{a'}), 144.9 (C_g, C_{g'}), 135.1 (C_j, C_{j'}), 130.1 (C_h, C_{h'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 112.3 (C_b), 100.7 (C_d), 76.5 (C_l), 76.3 (C_{l'}), 59.4 (C_m, C_{m'}), 50.2 (C_f), 49.6 (C_{f'}), 43.9 (C_b), 32.8 (C_{d'}), 31.1 (C_e, C_{e'}), 26.8 (C_c), 25.9 (C_p, C_{p'}), 22.2 (C_{c'}), 22.0 (C_k, C_{k'}), 18.3 (C_o, C_{o'}), -3.8 (C_{n'}), -4.5 (d, *J*=20 Hz, C_n) ppm

IR (ATR) : ν = 3307 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1365 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1091 (OTBS), 839 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 428.1686; trouvé : 428.1637 (± 11.6 ppm)

R_f : 0.61 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 708 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopent-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{22}H_{33}NO_3Si$
MM : 419.65 g.mol⁻¹
Masse exacte : 419.20 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. D puis E
28% (0.70 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.69 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_i, H_{i'}), 7.23 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 4.45 (d, 1H, J=1.9 Hz, H_e), 3.28-3.33 (m, 1H, H_g), 3.16-3.22 (m, 1H, H_g), 2.62 (s, 1H, H_n), 2.35-2.40 (m, 1H, H_b), 2.33 (s, 3H, H_l), 2.05-2.09 (m, 2H, H_d), 1.87-1.98 (m, 2H, H_c), 1.30-1.41 (m, 2H, H_f), 0.79 (s, 9H, H_q, H_q, H_{q''}), 0.03 (d, 6H, J=5.0 Hz, H_o, H_{o'}) ppm

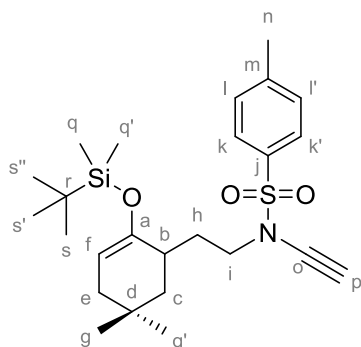
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 156.5 (C_a), 144.8 (C_h), 134.8 (C_k), 130.0 (C_i, C_{i'}), 127.8 (C_j, C_{j'}), 101.4 (C_e), 76.2 (C_m), 59.4 (C_n), 49.9 (C_g), 42.2 (C_b), 31.5 (C_f), 28.1 (C_c), 27.2 (C_d), 25.9 (C_q, C_q, C_{q''}), 21.8 (C_l), 18.2 (C_p), -4.5 (d, J=12.5 Hz, C_o, C_{o'}) ppm

IR (ATR) : ν = 3316 (C≡CH), 2930 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2135 (C≡CH), 1362 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1092 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 442.1843; trouvé : 442.1833 (± 2.2 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 709 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{25}H_{39}NO_3Si$
MM : 461.74 g.mol⁻¹
Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
Solide blanc
Proc. D puis E
78% (1.36 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2H, J=8.3 Hz, H_l, H_{l'}), 4.72 (d, 1H, J=5.9 Hz, H_f), 3.25-3.39 (m, 2H, H_i), 2.69 (s, 1H, H_p), 2.45 (s, 3H, H_n), 2.12-2.19 (m, 2H, H_e), 1.90 (d, 1H, J=15.9 Hz, H_b), 1.66 (dd, 1H, J=15.9, 6.2 Hz, H_c), 1.45-1.56 (m, 2H, H_h), 1.11 (t, 1H, J=12.0 Hz, H_c), 0.93 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.89 (s, 9H, H_s, H_s, H_{s''}), 0.88 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.11 (d, 6H, J=5.0 Hz, H_q, H_{q'}) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 159.9$ (C_a), 144.9 (C_j), 135.0 (C_m), 130.1 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 128.0 (C_l , $\text{C}_{l'}$), 103.5 (C_f), 76.4 (C_o), 59.5 (C_p), 49.4 (C_i), 42.6 (C_e), 38.3 (C_c), 34.4 (C_b), 31.8 (C_g ou $\text{C}_{g'}$), 30.5 (C_h), 29.7 (C_d), 26.2 (C_s , C_s' , $\text{C}_{s''}$), 25.2 (C_g ou $\text{C}_{g'}$), 22.0 (C_n), 18.4 (C_r), -4.2 (d, $J=62.5$ Hz, C_q , $\text{C}_{q'}$) ppm

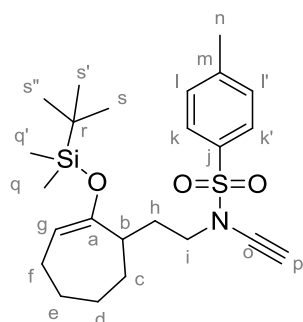
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 484.2312; trouvé : 484.2308 (± 0.9 ppm)

IR (ATR) : $\nu = 3319$ ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 2929 (CH_2 , CH_3), 2858 (CH_2 , CH_3), 2134 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1366 (SO_2N), 1170 (SO_2), 1092 (OTBS), 839 (OTBS) cm^{-1}

Pf : 53.8 – 54.3 $^\circ\text{C}$

R_f : 0.41 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 710 : N-(2-(2-((tert-butyltrimethylsilyloxy)cyclohept-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SSi}$
MM : 433.68 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 447.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
Proc. D puis E
72% (1.63 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.79$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , $\text{H}_{k'}$), 7.33 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , $\text{H}_{l'}$), 4.90 (t, 1H, $J=6.8$ Hz, H_g), 3.28-3.41 (m, 2H, H_i), 2.71 (s, 1H, H_p), 2.44 (s, 3H, H_n), 2.22-2.27 (m, 1H, H_b), 1.93-2.07 (m, 3H, H_c , H_h), 1.59-1.67 (m, 4H, H_d , H_f , H_h), 1.45-1.52 (m, 3H, H_e , H_f), 0.88 (s, 9H, H_s , H_s' , H_s''), 0.11 (s, 3H, H_q ou $\text{H}_{q'}$), 0.10 (s, 3H, H_q ou $\text{H}_{q'}$) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 157.1$ (C_a), 144.9 (C_j), 134.9 (C_m), 130.1 (C_k , $\text{C}_{k'}$), 127.9 (C_l , $\text{C}_{l'}$), 107.6 (C_g), 76.4 (C_o), 59.4 (C_p), 50.5 (C_i), 42.2 (C_b), 30.1 (C_c), 29.6 (C_h), 28.0 (C_d ou C_e ou C_f), 27.0 (C_d ou C_e ou C_f), 26.1 (C_s , C_s' , C_s''), 24.3 (C_d ou C_e ou C_f), 22.0 (C_n), 18.3 (C_r), -4.2 (d, $J=12.5$ Hz, C_q , $\text{C}_{q'}$) ppm

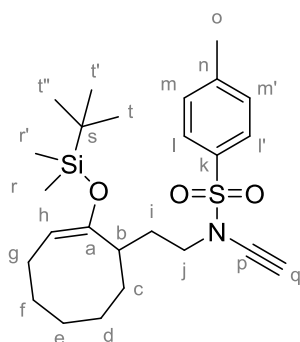
IR (ATR) : $\nu = 3326$ ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 2927 (CH_2 , CH_3), 2856 (CH_2 , CH_3), 2136 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1368 (SO_2N), 1186 (SO_2), 1092 (OTBS), 839 (OTBS) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 470.2156; trouvé : 470.2119 (± 7.7 ppm)

Pf : 43.2– 45.1 $^\circ\text{C}$

R_f : 0.51 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 711 : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclooct-2-en-1-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{25}H_{39}NO_3SSi$
MM : 461.73 g.mol⁻¹
Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
Solide blanc
Proc. D puis E
60% (0.71 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l, H_{l'}), 7.33 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 4.73 (t, 1H, $J=8.2$ Hz, H_h), 3.28 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, H_j), 2.66-2.72 (m, 2H, H_b, H_q), 2.44 (s, 3H, H_o), 1.96-2.02 (m, 3H, H_c, H_i), 1.69-1.75 (m, 2H, H_g, H_i), 1.53-1.59 (m, 2H, H_d, H_g), 1.34-1.43 (m, 3H, H_d, H_f), 1.20-1.25 (m, 2H, H_e), 0.87 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.14 (d, 6H, $J=5.0$ Hz, H_r, H_{r'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.1 (C_a), 144.8 (C_k), 135.0 (C_n), 130.1 (C_l, C_{l'}), 128.0 (C_m, C_{m'}), 105.6 (C_h), 76.6 (C_p), 59.2 (C_q), 50.4 (C_j), 35.2 (C_b), 34.8 (C_c), 32.4 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 30.5 (C_i), 27.9 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 26.5 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 26.1 (C_t, C_{t'}, C_{t''}), 26.0 (C_d ou C_e ou C_f ou C_g), 22.0 (C_o), 18.5 (C_s), -4.2 (d, $J=62.5$ Hz, C_r, C_{r'}) ppm

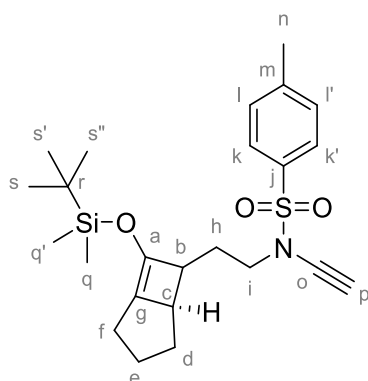
IR (ATR) : ν = 3317 (C≡CH), 2928 (CH₂, CH₃), 2856 (CH₂, CH₃), 2135 (C≡CH), 1371 (SO₂N), 1171 (SO₂), 1092 (OTBS), 839 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 484.2312; trouvé : 484.2245 (\pm 13.9 ppm)

Pf : 102.5 – 107.0 °C

R_f : 0.59 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 712 : N-(2-(7-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)bicyclo[3.2.0]hept-1(7)-en-6-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{24}H_{35}NO_3SSi$
MM : 445.69 g.mol⁻¹
Masse exacte : 445.21 g.mol⁻¹
Liquide jaune
Proc. D puis E
18% (0.22 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 3.40 (ddd, 2H, $J=9.1, 7.6, 1.2$ Hz, H_i), 3.01-3.04 (m, 1H, H_b), 2.73 (s, 1H, H_p), 2.62 (dd, 1H, $J=6.6, 3.3$ Hz,

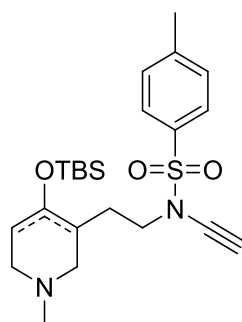
H_c), 2.44 (s, 3H, H_n), 2.26-2.36 (m, 1H, H_f), 2.09-2.19 (m, 1H, H_f), 1.55-1.63 (m, 3H, H_d, H_h), 1.43-1.49 (m, 1H, H_d), 1.06-1.12 (m, 2H, H_e), 0.90 (s, 9H, H_s, H_s, H_s'), 0.13 (s, 6H, H_q, H_q) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ 144.9 (C_j), 143.9 (C_a), 135.1 (C_m), 130.1 (C_k, C_{k'}), 127.9 (C_l, C_{l'}), 112.5 (C_g), 76.3 (C_o), 59.5 (C_p), 50.3 (C_b), 49.7 (C_i), 39.7 (C_c), 25.9 (C_s, C_s, C_s'), 25.6 (C_d), 24.6 (C_f), 24.3 (C_h), 23.2 (C_e), 22.0 (C_n), 18.4 (C_r), -3.8 (d, J=12.5 Hz, C_q, C_{q'}) ppm

IR (ATR) : ν = 3317 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2856 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1364 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1091 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

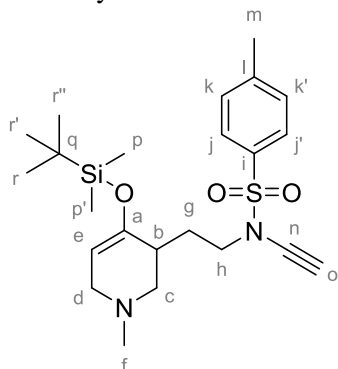
Composés 713 : Éthers d'énol cinétique 713a et thermodynamique 713b



Note : Les deux éthers d'énol 713a et 713b possèdent une polarité différente et ont pu être isolés et caractérisés.

Nom	Masse (mg)	Volume (mL)	Moles (mmol)	Equiv.
Cétone 703	561	-	1.14	1.0
TBAF (1M. sol. in THF)	-	1.26	1.26	1.1
Et ₃ N	-	0.40	2.86	2.5
TBSOTf	-	0.32	1.37	1.2
THF / DCM (solvant)	-	10 mL	-	-
Éther d'énol cinétique 713a	216	-	0.48	42%
Éther d'énol cinétique 713b	65	-	0.15	13%
Total	281	-	0.63	55%

Composé 713a : N-(2-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₃H₃₆N₂O₃SSi
 MM : 448.70 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 448.22 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. D puis E
 42% (0.48 mmol)

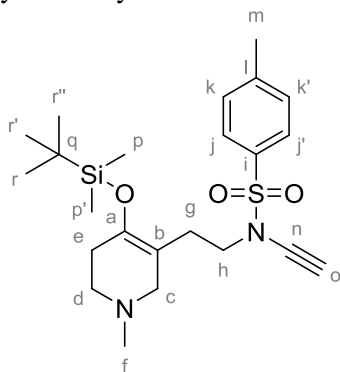
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.34 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 4.73 (t, 1H, *J*=3.6 Hz, H_e), 3.42-3.48 (m, 1H, H_h), 3.25-3.31 (m, 1H, H_h), 2.85-2.88 (m, 2H, H_c), 2.70 (s, 1H, H_o), 2.58 (dd, 1H, *J*=10.7, 4.7 Hz, H_b), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.30 (s, 3H, H_f), 2.26-2.29 (m, 2H, H_d), 1.08-1.12 (dd, 2H, *J*=13.8, 7.5 Hz, H_g), 0.89 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.13 (d, 6H, *J*=5.0 Hz, H_p, H_{p'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 151.0 (C_a), 145.0 (C_i), 134.8 (C_l), 130.1 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 101.6 (C_e), 76.2 (C_n), 59.6 (C_o), 57.7 (C_c), 54.0 (C_d), 49.7 (C_h), 46.1 (C_b), 37.5 (C_f), 29.3 (C_g), 26.1 (C_r, C_{r'}, C_{r''}), 22.0 (C_m), 18.4 (C_q), -4.2 (d, *J*=6.8 Hz, C_p, C_{p'}) ppm

IR (ATR) : ν = 3317 (C≡CH), 2930 (CH₂, CH₃), 2858 (CH₂, CH₃), 2784 (N-CH₃), 2134 (C≡C), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1091 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.51 (AcOEt)

Composé 713b : N-(2-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₃H₃₆N₂O₃SSi
 MM : 448.70 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 448.22 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. D puis E
 13% (0.15 mmol)

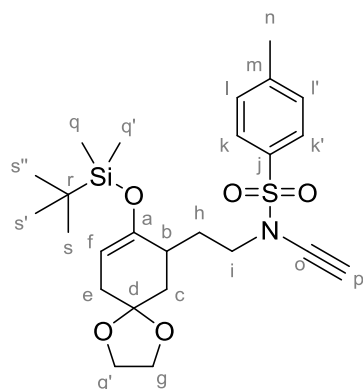
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, H_k, H_{k'}), 3.25-3.28 (m, 2H, H_h), 2.83 (s, 2H, H_c), 2.70 (s, 1H, H_o), 2.51 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, H_d), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.30-2.34 (m, 5H, H_e, H_f), 2.16 (t, 2H, *J*=5.7 Hz, H_g), 0.88 (s, 9H, H_r, H_{r'}, H_{r''}), 0.09 (s, 6H, H_p, H_{p'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 144.9 (C_a), 144.6 (C_i), 134.8 (C_l), 130.1 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_k, C_{k'}), 108.4 (C_b), 76.4 (C_n), 59.5 (C_o), 57.3 (C_c), 52.9 (C_d), 49.6 (C_h), 45.8 (C_f), 31.0 (C_e), 27.4 (C_g), 26.1 (C_r, C_{r'}, C_{r''}), 22.0 (C_m), 18.4 (C_q), -3.3 (C_p, C_{p'}) ppm

IR (ATR) : ν = 3317 (C≡CH), 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2788 (N-CH₃), 2134 (C≡C), 1364 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1093 (OTBS), 837 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.23 (AcOEt)

Composé 714 : N-(2-(8-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-en-7-yl)ethyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{25}H_{37}NO_5SSi$
 MM : 491.72 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 491.22 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. D puis E
 72% (1.63 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.70 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.25 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 4.58-4.59 (m, 1H, H_f), 3.84-3.90 (m, 4H, H_g, H_{g'}), 3.16-3.32 (m, 2H, H_i), 2.60 (s, 1H, H_p), 2.35 (s, 3H, H_n), 2.22-2.27 (m, 1H, H_b), 2.05-2.11 (m, 2H, H_h), 1.83 (ddd, 1H, J=13.0, 6.1, 2.2 Hz, H_e), 1.67 (t, 1H, J=7.0 Hz, H_c), 1.56 (dtd, 1H, J=13.9, 9.3, 4.6 Hz, H_c), 1.48 (dd, 1H, J=13.0, 9.2 Hz, H_e), 0.79 (s, 9H, H_s, H_{s'}, H_{s''}), 0.03 (d, 6H, J=5.0 Hz, H_q, H_{q'}) ppm

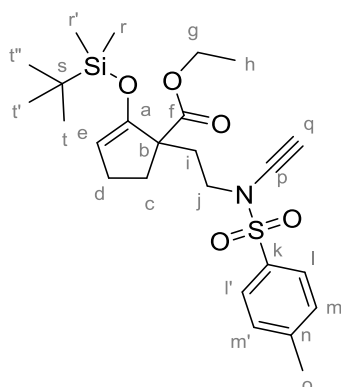
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 151.6 (C_a), 145.0 (C_j), 134.8 (C_m), 130.1 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_i, C_{l'}), 107.9 (C_d), 100.7 (C_f), 76.3 (C_o), 64.8 (C_g ou C_{g'}), 64.7 (C_g ou C_{g'}), 59.6 (C_p), 49.4 (C_i), 36.5 (C_e), 35.9 (C_b), 34.6 (C_c), 30.0 (C_h), 26.2 (C_s, C_{s'}, C_{s''}), 22.0 (C_n), 18.4 (C_t), -4.2 (d, J=25.0 Hz, C_q, C_{q'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 514.2054; trouvé : 514.2029 (± 4.7 ppm)

IR (ATR) : ν = 3289 (C≡CH), 2955 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1364 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1090 (OTBS), 945 (dioxolane), 837 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.38 (PE/AcOEt 85/15)

Composé 715 : ethyl 2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-((N-ethynyl-4-methylphenyl)sulfonamido)ethyl)cyclopent-2-ene-1-carboxylate



$C_{25}H_{37}NO_5SSi$
 MM : 491.72 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 491.22 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. D puis E
 75% (1.34 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.79 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_l, H_{l'}), 7.33 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_m, H_{m'}), 4.64 (t, 1H, J=2.2 Hz, H_e), 4.10 (q, 2H, J=7.0 Hz, H_g), 3.48 (ddd, 1H, J=12.9, 11.6, 5.1 Hz, H_j), 3.33 (ddd, 1H, J=12.9, 11.6, 5.1 Hz, H_j), 2.72 (s, 1H, H_q), 2.44 (s, 3H, H_o), 2.30-2.37 (m, 2H, H_d), 2.18-2.23

(m, 1H, H_c), 2.11 (ddd, $J=13.3, 11.6, 5.1$ Hz, 1H, H_i), 2.01 (ddd, 1H, $J=13.3, 11.6, 5.1$ Hz, H_i), 1.74-1.80 (m, 1H, H_c), 1.23 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_h), 0.87 (s, 9H, H_t, H_{t'}, H_{t''}), 0.13 (d, 6H, $J=10.0$ Hz, H_r, H_{r'}) ppm

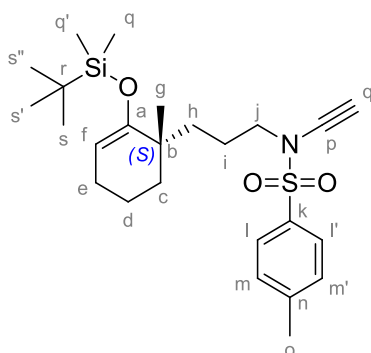
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 174.8$ (C_f), 154.0 (C_a), 144.9 (C_k), 135.1 (C_n), 130.1 (C_l, C_{l'}), 127.9 (C_m, C_{m'}), 103.0 (C_e), 76.4 (C_p), 61.1 (C_g), 59.4 (C_q), 56.9 (C_b), 48.6 (C_j), 33.0 (C_i), 32.8 (C_c), 26.9 (C_d), 25.8 (C_t, C_{t'}, C_{t''}), 22.0 (C_o), 18.2 (C_s), 14.5 (C_h), -4.8 (d, $J=75.0$ Hz, C_r, C_{r'}) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3291$ (C≡CH), 2956 (CH₂, CH₃), 2858 (CH₂, CH₃), 2134 (C≡CH), 1726 (CO₂Et), 1366 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1092 (OTBS), 841 (OTBS) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 514.2054; trouvé : 514.2064 (± 2.0 ppm)

R_f : 0.42 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 831 : (S)-N-(3-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-1-methylcyclohex-2-en-1-yl)propyl)-N-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₅H₃₉NO₃SSi
MM : 461.74 g.mol⁻¹
Masse exacte : 461.24 g.mol⁻¹
Solide blanc
Configuration absolue
77% (1.37 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 7.79$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l, H_{l'}), 7.34 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 4.65 (t, 1H, $J=4.0$ Hz, H_f), 3.20-3.30 (m, 2H, H_j), 2.71 (s, 1H, H_q), 2.44 (s, 3H, H_o), 1.94 (m, 2H, H_c), 1.48-1.57 (m, 5H, H_h, H_j, H_d), 1.43 (td, 1H, $J=12.4, 4.1$ Hz, H_e), 1.29-1.32 (m, 1H, H_d), 1.19 (td, 1H, $J=11.8, 4.7$ Hz, H_e), 0.97 (s, 3H, H_g), 0.90 (s, 9H, H_s, H_{s'}, H_{s''}), 0.12 (d, 6H, $J=7.8$ Hz, H_q, H_{q'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 155.5$ (C_a), 144.9 (C_k), 135.1 (C_n), 130.1 (C_l, C_{l'}), 128.0 (C_m, C_{m'}), 102.1 (C_f), 76.5 (C_q), 59.3 (C_p), 52.4 (C_j), 38.4 (C_b), 36.2 (C_f), 35.2 (C_c), 26.2 (C_g, C_s, C_{s'}, C_{s''}), 24.9 (C_h), 23.2 (C_d), 22.0 (C_o), 19.7 (C_e), 18.5 (C_r), -4.2 (d, $J=94.9$ Hz, C_q, C_{q'}) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2929$ (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2135 (C≡C), 1462 (CH₃), 1369 (SO₂N), 1186 (SO₂), 1091 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

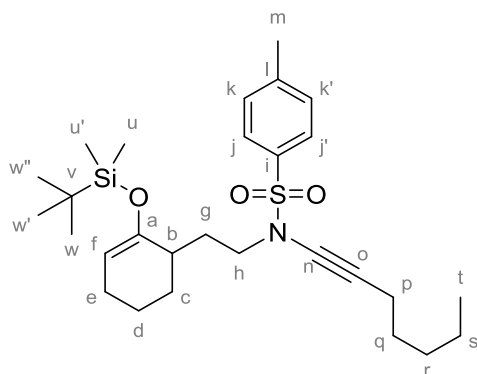
ESI-HRMS : [M+H]⁺ calc : 462.2493; trouvé : 462.2448 (± 9.8 ppm)

$[\alpha]_D^{22}$: - 1.7 ($c=1.0$, CHCl₃)

Pf : 69.1 – 71.2 °C

R_f : 0.49 (PE/AcOEt 95/05)

Composé 769 : N-(2-(2-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-(hept-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{28}H_{45}NO_3Si$
MM : 503.82 g.mol⁻¹
Masse exacte : 503.29 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
92% (1.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.80 (t, 1H, J=3.9 Hz, H_f), 3.23-3.37 (m, 2H, H_h), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.23 (t, 2H, J=7.0 Hz, H_p), 2.05-2.16 (m, 2H, H_c), 1.95-2.00 (m, 2H, H_g), 1.74-1.81 (m, 1H, H_b), 1.40-1.53 (m, 6H, H_d, H_e, H_s), 1.25-1.32 (m, 4H, H_q, H_r), 0.87-0.90 (m, 12H, H_t, H_w, H_{w'}, H_{w''}), 0.11 (d, 6H, J=1.3 Hz, H_u, H_{u'}) ppm

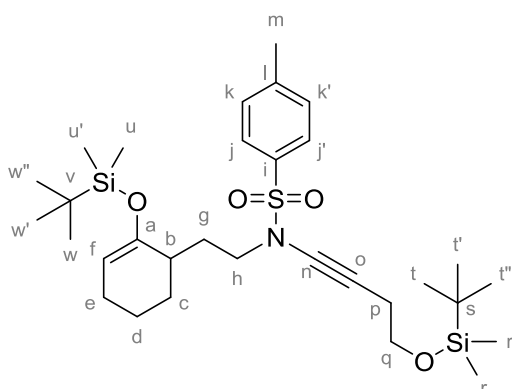
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.6 (C_i), 144.4 (C_a), 135.0 (C_l), 129.9 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 104.4 (C_f), 73.4 (C_o), 70.6 (C_n), 50.2 (C_h), 36.6 (C_b), 31.4 (C_c), 30.8 (C_q ou C_r), 29.0 (C_q ou C_r), 28.5 (C_g), 26.1 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 24.3 (C_d), 22.6 (C_s), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.8 (C_p), 18.4 (C_v), 14.4 (C_l), -4.1 (d, J=25 Hz, C_u, C_{u'}) ppm

ESI-HRMS : [M+H]⁺ calc : 504.2962; trouvé : 504.2976 (± 3.0 ppm)

IR (ATR) : ν = 2928 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2252 (C≡C), 1363 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1056 (OTBS), 836 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.74 (PE/AcOEt 85/15)

Composé 770 : N-(4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)but-1-yn-1-yl)-N-(2-(2-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{31}H_{53}NO_4Si_2$
MM : 592.00 g.mol⁻¹
Masse exacte : 591.32 g.mol⁻¹
Solide blanc
Proc. E
99% (1.48 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.80 (t, 1H, J=3.8 Hz, H_f), 3.66 (t, 2H, J=7.4 Hz, H_q), 3.23-3.37 (m, 2H, H_h), 2.44-2.47 (m, 5H, H_m, H_p),

2.03-2.10 (m, 2H, H_c), 1.94-2.01 (m, 2H, H_g), 1.74-1.80 (m, 1H, H_b), 1.39-1.58 (m, 4H, H_d, H_e), 0.89 (s, 9H, H_t, H_{t'}, H_{t''}), 0.88 (s, 9H, H_w, H_{w'}, H_{w''}), 0.11 (s, 6H, H_u, H_{u'}), 0.05 (s, 6H, H_r, H_{r'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.5 (C_a), 144.5 (C_i), 134.9 (C_l), 129.9 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 104.4 (C_f), 74.5 (C_o), 67.3 (C_n), 62.5 (C_q), 50.2 (C_h), 36.6 (C_b), 30.8 (C_c), 28.5 (C_g), 26.2 (C_t, C_{t'}, C_{t''}), 26.1 (C_w, C_{w'}, C_{w''}), 24.3 (C_d), 23.2 (C_p), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.6 (C_s), 18.4 (C_v), -4.1 (d, J=25 Hz, C_u, C_{u'}), -4.9 (C_r, C_{r'}) ppm

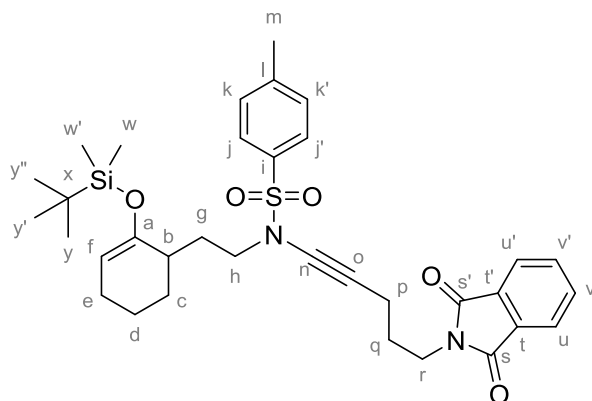
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 614.3126; trouvé : 614.3091 (± 5.6 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2252 (C≡C), 1364 (SO₂N), 1171 (SO₂), 1059 (OTBS), 836 (OTBS) cm⁻¹

Pf : 57.7 – 58.2 °C

R_f : 0.56 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 771 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pent-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₃₄H₄₄N₂O₅SSi
MM : 620.88 g.mol⁻¹
Masse exacte : 620.27 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
90% (1.07 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.84 (dd, 2H, J=5.5, 3.0 Hz, H_u, H_{u'}), 7.82 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.71 (dd, 2H, J=5.5, 3.0 Hz, H_v, H_{v'}), 7.34 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.79 (t, 1H, J=4.0 Hz, H_f), 3.73 (t, 2H, J=7.1 Hz, H_r), 3.21-3.36 (m, 2H, H_h), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.33 (t, 2H, J=7.1 Hz, H_p), 2.03-2.10 (m, 2H, H_c), 1.94-1.99 (m, 2H, H_g), 1.87 (quintuplet, 2H, J=7.2 Hz, H_q), 1.73-1.78 (m, 1H, H_b), 1.39-1.55 (m, 4H, H_d, H_e), 0.86 (s, 9H, H_y, H_{y'}, H_{y''}), 0.09 (s, 6H, H_w, H_{w'}) ppm

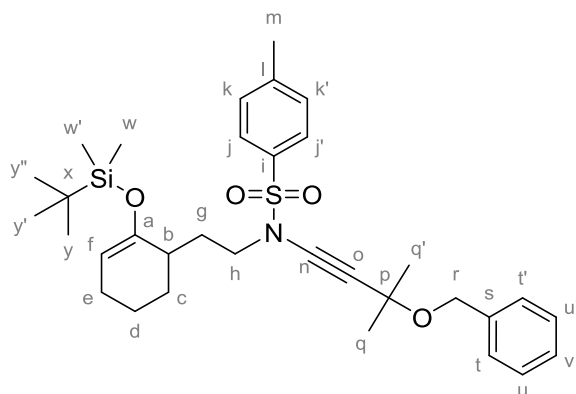
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 168.6 (C_s, C_{s'}), 152.6 (C_a), 144.5 (C_i), 135.0 (C_l), 134.3 (C_v, C_{v'}), 132.4 (C_t, C_{t'}), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 123.6 (C_u, C_{u'}), 104.4 (C_f), 74.2 (C_o), 68.9 (C_n), 50.1 (C_h), 37.6 (C_r), 36.5 (C_b), 30.8 (C_c), 28.5 (C_g), 28.4 (C_q), 26.1 (C_y, C_{y'}, C_{y''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.3 (C_x), 16.8 (C_p), -4.2 (d, J=37.5 Hz, C_w, C_{w'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 643.2632; trouvé : 623.2657 (± 3.7 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2856 (CH₂, CH₃), 2252 (C≡C), 1774 (CONCO), 1360 (SO₂N), 1168 (SO₂), 1060 (OTBS), 836 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 772 : N-(3-(benzyloxy)-3-methylbut-1-yn-1-yl)-N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{33}H_{47}NO_4SSi$
 MM : 581.89 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 581.30 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. E
 83% (1.28 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.76 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.24-7.32 (m, 7H, H_k, H_{k'}, H_l, H_{l'}, H_u, H_{u'}, H_v), 4.82 (t, 1H, J=4.0 Hz, H_f), 4.49 (s, 2H, H_r), 3.38 (t, 2H, J=7.1 Hz, H_h), 2.39 (s, 3H, H_m), 2.01-2.18 (m, 2H, H_c), 1.97-2.01 (m, 2H, H_g), 1.74-1.79 (m, 1H, H_b), 1.42-1.56 (m, 10H, H_d, H_e, H_q, H_{q'}), 0.90 (s, 9H, H_y, H_{y'}, H_{y''}), 0.12 (s, 6H, H_w, H_{w''}) ppm

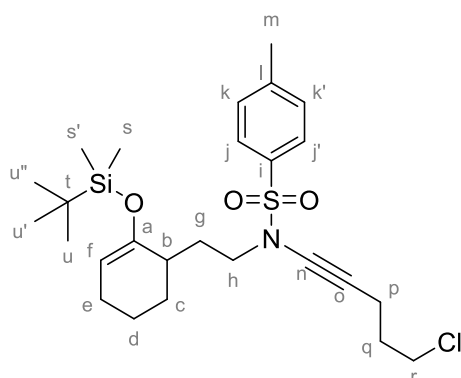
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.1 (C_a), 144.5 (C_i), 139.1 (C_s), 134.6 (C_l), 129.7 (C_j, C_{j'}), 128.3 (C_t, C_{t'}), 127.7 (C_k, C_{k'}, C_u, C_{u'}), 127.3 (C_v), 104.3 (C_f), 78.3 (C_o), 72.7 (C_p), 71.1 (C_n), 66.4 (C_r), 50.1 (C_h), 36.4 (C_b), 30.9 (C_c), 29.1 (C_q, C_{q'}), 28.4 (C_g), 25.9 (C_y, C_{y'}, C_{y''}), 24.0 (C_d), 21.6 (C_m), 20.1 (C_e), 18.1 (C_x), -4.4 (d, J=37.5 Hz, C_w, C_{w''}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 604.2887; trouvé : 604.2916 (± 5.1 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2237 (C≡C), 1367 (SO₂N), 1168 (OBn, SO₂), 1089 (OTBS), 837 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 773 : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-(5-chloropent-1-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{26}H_{40}ClNO_3SSi$
 MM : 510.21 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 509.22 g.mol⁻¹
 Liquide incolore
 Proc. E
 90% (0.76 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.33 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 4.81 (t, 1H, J=3.8 Hz, H_f), 3.59 (t, 2H, J=6.4 Hz, H_r), 3.24-3.38 (m, 2H, H_h), 2.43-2.46 (m, 5H, H_m, H_p),

2.04-2.10 (m, 2H, H_c), 1.95-2.00 (m, 2H, H_g), 1.92 (quintuplet, 2H, $J=6.5$ Hz, H_q), 1.74-1.81 (m, 1H, H_b), 1.40-1.57 (m, 4H, H_d, H_e), 0.89 (s, 9H, H_u, H_{u'}, H_{u''}), 0.11 (s, 6H, H_s, H_{s'}) ppm

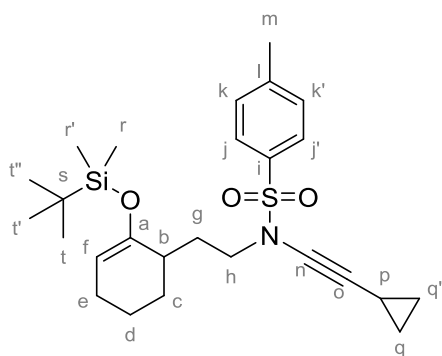
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.5 (C_a), 144.7 (C_i), 134.8 (C_l), 130.0 (C_j, C_{j'}), 127.9 (C_k, C_{k'}), 104.5 (C_f), 74.5 (C_o), 68.6 (C_n), 50.1 (C_h), 44.0 (C_r), 36.5 (C_b), 31.9 (C_q), 30.8 (C_c), 28.5 (C_g), 26.1 (C_u, C_{u'}, C_{u''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.4 (C_v), 16.3 (C_p), -4.2 (d, $J=37.5$ Hz, C_s, C_{s'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 532.2079; trouvé : 532.2036 (\pm 6.9 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2254 (C \equiv C), 1365 (SO₂N), 1170 (SO₂), 1091 (OTBS), 838 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.50 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 774 : N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-(cyclopropylethynyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₂₆H₃₉NO₃SSi
MM : 473.75 g.mol⁻¹
Masse exacte : 473.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
93% (1.51 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.76 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.32 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 4.80 (t, 1H, $J=4.2$ Hz, H_f), 3.20-3.37 (m, 2H, H_h), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.01-2.13 (m, 2H, H_e), 1.94-1.99 (m, 2H, H_g), 1.71-1.80 (m, 1H, H_b), 1.38-1.63 (m, 4H, H_d, H_e), 1.25-1.31 (m, 1H, H_p), 0.90 (s, 9H, H_t, H_{t'}, H_{t''}), 0.72-0.79 (m, 2H, H_q ou H_{q'}), 0.58-0.63 (m, 2H, H_q ou H_{q'}), 0.11 (s, 6H, H_r, H_{r'}) ppm

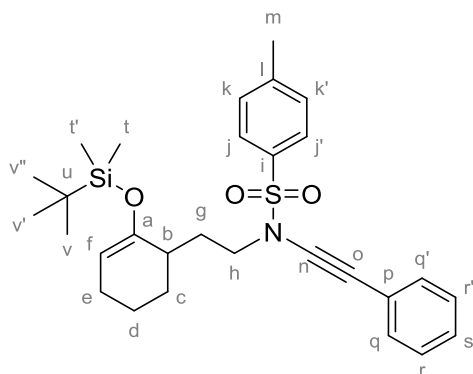
¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.6 (C_a), 144.5 (C_i), 135.0 (C_l), 129.9 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 104.4 (C_f), 74.9 (C_o), 69.0 (C_n), 50.2 (C_h), 36.6 (C_b), 30.8 (C_c), 28.5 (C_g), 26.2 (C_v, C_{v'}, C_{v''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.4 (C_s), 9.1 (C_q, C_{q'}), -0.3 (C_p), -4.1 (d, $J=13.9$ Hz, C_r, C_{r'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 496.2312; trouvé : 496.2323 (\pm 7.6 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2254 (C \equiv C), 1368 (SO₂N), 1170 (SO₂), 1091 (OTBS), 837 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.58 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 775 : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methyl-N-(phenylethynyl)benzenesulfonamide



$C_{29}H_{39}NO_3Si$
MM : 509.78 g.mol⁻¹
Masse exacte : 509.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
94% (1.44 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.84 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.34-7.36 (m, 4H, H_q, H_{q'}, H_r, H_{r'}), 7.27-7.28 (m, 3H, H_k, H_{k'}, H_s), 4.81 (t, 1H, $J=3.9$ Hz, H_f), 3.38-3.52 (m, 2H, H_h), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.09-2.19 (m, 2H, H_c), 1.97-2.00 (m, 2H, H_g), 1.78-1.82 (m, 1H, H_b), 1.52-1.63 (m, 3H, H_d, H_e), 1.44-1.47 (m, 1H, H_e), 0.84 (s, 9H, H_v, H_{v'}, H_{v''}), 0.10 (s, 6H, H_t, H_{t'}) ppm

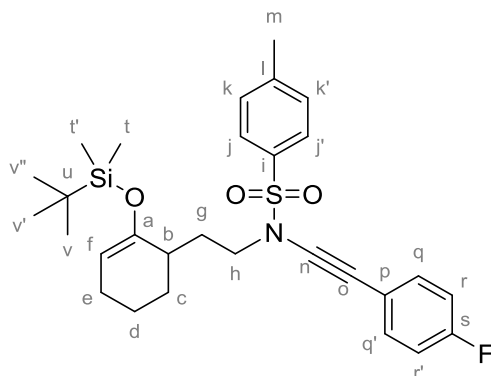
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.5 (C_a), 144.8 (C_i), 134.9 (C_l), 131.8 (C_r, C_{r'}), 130.1 (C_j, C_{j'}), 128.5 (C_q, C_{q'}), 128.0 (C_k, C_{k'}, C_s), 123.3 (C_p), 104.5 (C_f), 82.8 (C_n), 71.0 (C_o), 50.4 (C_h), 36.6 (C_b), 31.0 (C_c), 28.6 (C_g), 26.1 (C_v, C_{v'}, C_{v''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.3 (C_u), -4.1 (d, $J=12.5$ Hz, C_t, C_{t'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 532.2312; trouvé : 532.2328 (± 3.2 ppm)

IR (ATR) : ν = 2928 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2235 (C \equiv C), 1366 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1090 (OTBS), 836 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.60 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 776 : N-(2-(2-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-N-((4-fluorophenyl)ethynyl)-4-methylbenzenesulfonamide



$C_{29}H_{38}FNO_3Si$
MM : 527.77 g.mol⁻¹
Masse exacte : 527.23 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
80% (0.91 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.82 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.31-7.36 (m, 4H, H_k, H_{k'}, H_q, H_{q'}), 6.98 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, H_r, H_{r'}), 4.81 (t, 1H, $J=4.0$ Hz, H_f), 3.36-3.50 (m, 2H, H_h), 2.45 (s, 3H, H_m),

2.09-2.18 (m, 2H, H_c), 1.96-2.00 (m, 2H, H_g), 1.77-1.82 (m, 1H, H_b), 1.52-1.61 (m, 3H, H_d, H_e), 1.42-1.46 (m, 1H, H_e), 0.83 (s, 9H, H_w, H_v, H_{v'}), 0.09 (s, 6H, H_t, H_{t'}) ppm

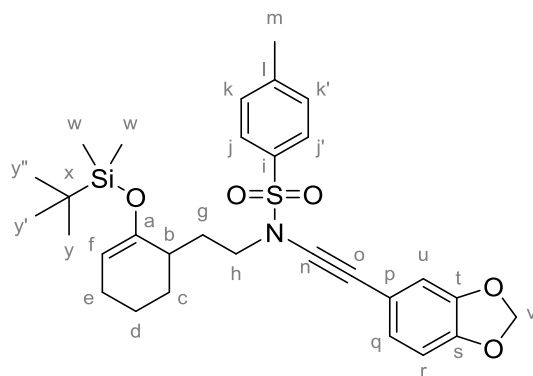
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 162.6 (d, J=248.9 Hz, C_s), 152.4 (C_a), 144.9 (C_i), 134.9 (C_l), 133.9 (d, J=8.5 Hz, C_q, C_{q'}), 130.1 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 119.3 (d, J=3.0 Hz, C_p), 115.8 (d, J=22.3 Hz, C_r, C_{r'}), 104.6 (C_f), 82.4 (C_n), 69.9 (C_o), 50.3 (C_h), 36.3 (C_b), 31.0 (C_c), 28.6 (C_g), 26.1 (C_v, C_{v'}, C_{v''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.3 (C_u), -4.1 (d, J=29.9 Hz, C_t, C_{t'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 550.2218; trouvé : 550.2232 (± 1.9 ppm)

IR (ATR) : ν = 2929 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2238 (C≡C), 1365 (SO₂N), 1169 (SO₂), 1090 (OTBS), 833 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.47 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 777 : N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylethynyl)-N-(2-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methylbenzenesulfonamide



C₃₀H₃₉NO₅SSi
MM : 553.79 g.mol⁻¹
Masse exacte : 553.23 g.mol⁻¹
Liquide incolore
Proc. E
76% (0.72 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.82 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.34 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 6.88 (dd, 1H, J=8.0, 1.6 Hz, H_q), 6.80 (d, 1H, J=1.6 Hz, H_u), 6.73 (d, 1H, J=8.0 Hz, H_r), 5.96 (s, 2H, H_v), 4.81 (t, 1H, J=4.1 Hz, H_f), 3.35-3.49 (m, 2H, H_h), 2.45 (s, 3H, H_m), 2.10-2.17 (m, 2H, H_c), 1.96-2.01 (m, 2H, H_g), 1.76-1.81 (m, 1H, H_b), 1.51-1.61 (m, 3H, H_d, H_e), 1.43-1.46 (m, 1H, H_e), 0.85 (s, 9H, H_y, H_{y'}, H_{y''}), 0.10 (s, 6H, H_w, H_{w'}) ppm

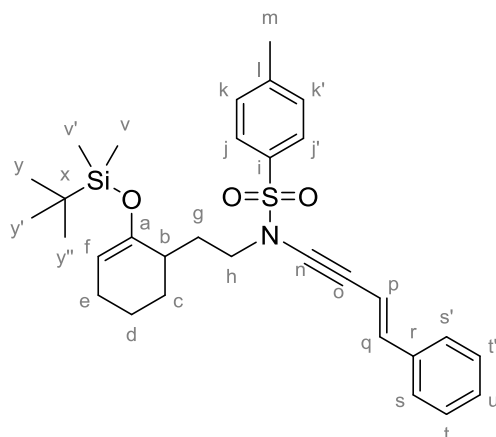
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.5 (C_a), 147.9 (C_s), 147.6 (C_t), 144.8 (C_i), 134.9 (C_l), 130.0 (C_j, C_{j'}), 128.0 (C_k, C_{k'}), 126.8 (C_q), 116.4 (C_p), 112.3 (C_u), 108.6 (C_r), 104.5 (C_f), 101.6 (C_v), 81.8 (C_n), 70.7 (C_o), 50.4 (C_h), 36.6 (C_b), 31.0 (C_c), 28.6 (C_g), 26.2 (C_y, C_{y'}, C_{y''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.4 (C_x), -4.1 (d, J=25 Hz, C_w, C_{w'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 576.2210; trouvé : 576.2255 (± 7.8 ppm)

IR (ATR) : ν = 2928 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 2236 (C≡C), 1362 (SO₂N), 1167 (SO₂), 1089 (OTBS), 835 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.35 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 778 : (E)-N-(2-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methyl-N-(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide



$C_{31}H_{41}NO_3Si$
 MM : 535.82 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 535.26 g.mol⁻¹
 Liquide jaune
 Proc. E
 86% (1.32 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.80 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.29-7.34 (m, 6H, H_k, H_{k'}, H_s, H_{s'}, H_t, H_{t'}), 7.23-7.26 (m, 1H, H_u), 6.79 (d, 1H, $J=16.2$ Hz, H_q), 6.21 (d, 1H, $J=16.2$ Hz, H_p), 4.80 (t, 1H, $J=3.8$ Hz, H_f), 3.33-3.47 (m, 2H, H_h), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.09-2.15 (m, 2H, H_c), 1.96-1.99 (m, 2H, H_g), 1.75-1.80 (m, 1H, H_b), 1.51-1.63 (m, 3H, H_d, H_e), 1.36-1.45 (m, 1H, H_e), 0.88 (s, 9H, H_y, H_{y'}, H_{y''}), 0.10 (s, 6H, H_v, H_{v'}) ppm

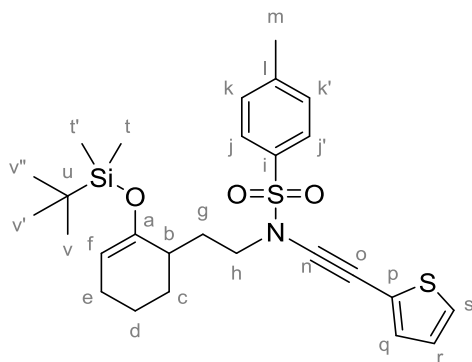
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 152.4 (C_a), 144.8 (C_i), 139.6 (C_q), 136.8 (C_r), 135.0 (C_i), 130.1 (C_j, C_{j'}), 129.0 (C_s, C_{s'}), 128.6 (C_u), 127.9 (C_k, C_{k'}), 126.3 (C_t, C_{t'}), 108.1 (C_p), 104.5 (C_f), 84.8 (C_n), 70.8 (C_o), 50.3 (C_h), 36.6 (C_b), 31.0 (C_c), 28.5 (C_g), 26.1 (C_y, C_{y'}, C_{y''}), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.4 (C_x), -4.1 (d, $J=25$ Hz, C_v, C_{v'}) ppm

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 558.2469; trouvé : 558.2461 (\pm 1.3 ppm)

IR (ATR) : ν = 2928 (CH₂, CH₃), 2856 (CH₂, CH₃), 2219 (C \equiv C), 1366 (SO₂N), 1170 (SO₂), 1090 (OTBS), 837 (OTBS) cm⁻¹

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 90/10)

Composé 779 : N-(2-(2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)ethyl)-4-methyl-N-(thiophen-2-ylethynyl)benzenesulfonamide



$C_{27}H_{37}NO_3S_2Si$
 MM : 515.80 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 515.20 g.mol⁻¹
 Liquide jaune
 Proc. E
 85% (1.43 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.82 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.35 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.25 (dd, 1H, $J=5.1, 1.3$ Hz, H_s), 7.15 (dd, 1H, $J=3.6, 1.1$ Hz, H_q), 6.96 (dd, 1H, $J=5.2, 3.6$ Hz, H_r), 4.81 (t,

1H, $J=4.0$ Hz, H_f), 3.37-3.51 (m, 2H, H_h), 2.46 (s, 3H, H_m), 2.09-2.17 (m, 2H, H_c), 1.95-2.00 (m, 2H, H_g), 1.76-1.81 (m, 1H, H_b), 1.50-1.62 (m, 3H, H_d , H_e), 1.43-1.46 (m, 1H, H_e), 0.84 (s, 9H, H_v , H_v' , H_v''), 0.09 (d, 6H, $J=1.7$ Hz, H_t , H_t') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 152.4$ (C_a), 144.9 (C_i), 134.9 (C_l), 133.3 (C_q), 130.1 (C_j , C_j'), 128.0 (C_k , C_k'), 127.9 (C_s), 127.2 (C_r), 123.4 (C_p), 104.5 (C_f), 86.3 (C_n), 64.4 (C_o), 50.5 (C_h), 36.6 (C_b), 31.0 (C_c), 28.6 (C_g), 26.1 (C_v , C_v' , C_v''), 24.3 (C_d), 22.0 (C_m), 20.5 (C_e), 18.3 (C_u), -4.1 (d, $J=23.3$ Hz, C_t , C_t') ppm

IR (ATR) : $\nu = 2928$ (CH_2 , CH_3), 2856 (CH_2 , CH_3), 2227 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1368 (SO_2N), 1170 (SO_2), 1091 (OTBS), 836 (OTBS) cm^{-1}

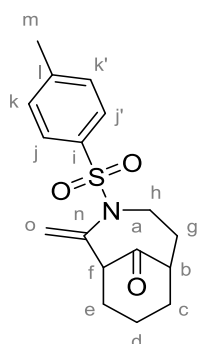
R_f : 0.54 (PE/AcOEt 90/10)

• Synthèse d'énamides pontés par cyclisation au AgNTf_2

Procédure générale:

L'éther d'énol (1 equiv.) est solubilisé dans le 1,2-dichloroéthane anhydre ($C=0.05$ M). L' AgNTf_2 (10% mol.) est ajouté à l'abri de la lumière. Le milieu est laissé réagir pendant 30 minutes (cinq heures pour les ynamides fonctionnalisés) et est concentré sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire aux composés d'intérêts.

Composé 638 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 319.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 319.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
98% (0.25 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.67$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j'), 7.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , H_k'), 5.24 (dd, 2H, $J=19.1$, 1.4 Hz, H_o), 3.73 (ddd, 1H, $J=13.0$, 5.4, 3.5 Hz, H_h), 3.39 (ddd, 1H, $J=13.3$, 10.7, 2.9 Hz, H_h), 3.17 (t, 1H, $J=1.8$ Hz, H_f), 2.66-2.71 (m, 1H, H_b), 2.40 (s, 3H, H_m), 2.11-2.19 (m, 2H, H_c , H_g), 1.93-2.06 (m, 2H, H_c , H_g), 1.82-1.89 (m, 3H, H_d , H_e), 1.47-1.50 (m, 1H, H_d) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.1$ (C_a), 143.9 (C_i), 142.4 (C_n), 137.2 (C_l), 129.8 (C_j , C_j'), 127.9 (C_k , C_k'), 115.5 (C_o), 56.2 (C_f), 48.2 (C_b), 48.0 (C_h), 33.3 (C_c), 32.9 (C_g), 28.1 (C_e), 21.8 (C_m), 16.7 (C_d) ppm

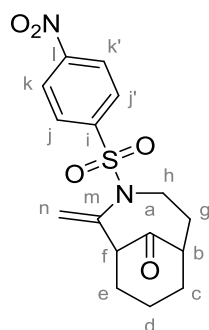
IR (ATR) : $\nu = 2924$ (CH₂, CH₃), 2855 (CH₂, CH₃), 1718 (CO), 1340 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 342.1242; trouvé : 342.1124 (± 3.0 ppm)

Pf : 84.8 – 88.7°C

R_f : 0.18 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 653 : 2-methylene-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



C₁₆H₁₈N₂O₅S
MM : 350.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 350.09 g.mol⁻¹
Solide blanc
74% (0.21 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 8.35$ (d, 2H, $J=8.7$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.96 (d, 2H, $J=8.7$ Hz, H_j, H_{j'}), 5.37 (d, 2H, $J=2.2$ Hz, H_n), 3.74 (ddd, 1H, $J=12.8, 5.8, 3.0$ Hz, H_h), 3.51 (ddd, 1H, $J=12.8, 10.8, 3.0$ Hz, H_h), 3.13 (dt, 1H, $J=4.4, 2.2$ Hz, H_f), 2.63-2.67 (m, 1H, H_b), 2.16-2.22 (m, 1H, H_c), 2.05-2.12 (m, 2H, H_g), 1.94-2.01 (m, 1H, H_c), 1.82-1.91 (m, 3H, H_d, H_e), 1.48-1.54 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 211.7$ (C_a), 150.4 (C_i), 145.5 (C_m), 141.2 (C_i), 129.1 (C_k, C_{k'}), 124.6 (C_j, C_{j'}), 117.9 (C_n), 55.4 (C_f), 48.3 (C_b), 48.3 (C_h), 33.0 (C_e), 32.6 (C_g), 27.6 (C_e), 16.5 (C_d) ppm

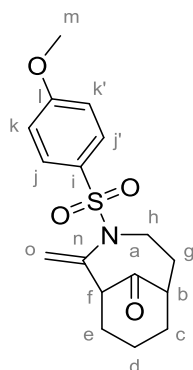
IR (ATR) : $\nu = 2931$ (CH₂, CH₃), 2862 (CH₂, CH₃), 1716 (CO), 1527 (NO₂), 1347 (SO₂N), 1160 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 373.0820; trouvé : 373.0829 (± 2.2 ppm)

Pf : 127.4 – 131.1 °C

R_f : 0.27 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 654 : 3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methylene-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



C₁₇H₂₁NO₄S
MM : 335.42 g.mol⁻¹
Masse exacte : 335.12 g.mol⁻¹
Liquide incolore
86% (0.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 7.73$ (d, 2H, $J=8.9$ Hz, H_j, H_{j'}), 6.96 (d, 2H, $J=8.9$ Hz, H_k, H_{k'}), 5.32 (s, 1H, H_o), 5.21 (s, 1H, H_o), 3.83 (s, 3H, H_m), 3.70 (ddd, 1H, $J=13.1, 4.9, 3.6$ Hz, H_h), 3.38 (ddd, 1H, $J=13.1, 10.5, 3.1$ Hz, H_h), 3.16 (sl, 1H, H_f), 2.70 (sl, 1H, H_b), 2.10-2.19 (m, 2H, H_c, H_g), 2.00-2.07 (m, 1H, H_c), 1.94-1.99 (m, 1H, H_g), 1.83-1.90 (m, 3H, H_d, H_e), 1.47-1.51 (m, 1H, H_d) ppm

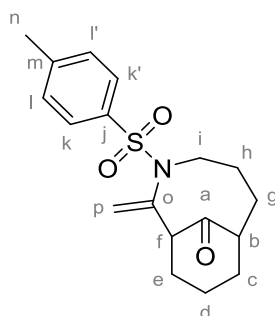
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 212.3$ (C_a), 163.3 (C_i), 142.4 (C_n), 131.7 (C_i), 130.2 (C_j, C_{j'}), 115.5 (C_o), 114.4 (C_k, C_{k'}), 56.2 (C_m), 55.9 (C_f), 48.3 (C_b), 47.9 (C_h), 33.3 (C_c), 32.9 (C_e), 28.1 (C_g), 24.1 (C_d) ppm

IR (ATR) : $\nu = 3934$ (CH₂, CH₃), 2871 (CH₂, CH₃), 1717 (CO), 1340 (SO₂N), 1151 (SO₂), 1000 (OMe) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 358.1083; trouvé : 358.1041 (± 11.0 ppm)

R_f : 0.18 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 667 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[5.3.1]undecan-11-one



C₁₈H₂₃NO₃S
 MM : 333.45 g.mol⁻¹
 Masse exacte : 333.14 g.mol⁻¹
 Solide blanc
 72% (0.26 mmol)

Nom	Masse (mg)	Volume (mL)	Moles (mmol)	Equiv.
Éther d'énol 665	159	-	0.36	1.0
AgNTf ₂	14	-	0.04	10%
DCE (solvant)	-	6.5 mL	-	-
Enamide 667	85	-	0.26	72%
Enamide spiranique 668	26	-	0.08	22%
Total	-	-	0.33	94%

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 7.71$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.28 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 5.44 (s, 1H, H_p), 4.99 (s, 1H, H_p), 3.73 (dt, 1H, $J=14.0$ Hz, H_i), 3.67 (sl, 1H, H_f), 2.93 (t, 1H, $J=12.6$, H_i), 2.53-2.57 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H, H_n), 2.31 (d, 1H, $J=15.5$ Hz, H_e), 1.85-2.04 (m, 4H, H_c, H_d, H_e), 1.74-1.80 (m, 3H, H_d et H_g ou H_h), 1.43-1.53 (m, 2H, H_h, H_g) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : $\delta = 213.6$ (C_a), 147.1 (C_j), 143.9 (C_o), 135.8 (C_m), 129.7 (C_k, C_{k'}), 128.4 (C_i, C_{i'}), 115.1 (C_p), 53.4 (C_f), 54.0 (C_i), 52.2 (C_b), 33.5 (C_c), 30.0 (C_g), 29.4 (C_h), 26.9 (C_e), 21.9 (C_n), 15.6 (C_d) ppm

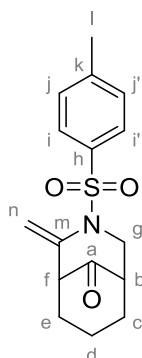
IR (ATR) : $\nu = 2927$ (CH₂, CH₃), 2867 (CH₂, CH₃), 1711 (CO), 1343 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 356.1291; trouvé : 356.1311 (± 5.7 ppm)

Pf : 133.2 – 136.4 °C

R_f : 0.19 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 676 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one



$C_{16}H_{19}NO_3S$
MM : 305.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 305.11 g.mol⁻¹
Solide blanc
31% (0.10 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.33 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 4.84 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, H_n), 4.59 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, H_n), 4.45 (dd, 1H, $J=11.5, 2.0$ Hz, H_g), 3.44 (ddd, 1H, $J=11.5, 4.1, 1.5$ Hz, H_g), 2.99-3.01 (m, 1H, H_f), 2.59-2.61 (m, 1H, H_b), 2.49-2.54 (m, 1H, H_e), 2.43 (s, 3H, H_l), 2.25-2.35 (m, 2H, H_c), 2.04-2.15 (m, 2H, H_e, H_d), 1.53-1.60 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 212.0 (C_a), 144.4 (C_m), 144.0 (C_h), 137.5 (C_k), 130.2 (C_i, C_{i'}), 127.4 (C_j, C_{j'}), 103.4 (C_n), 56.6 (C_f), 52.1 (C_g), 47.0 (C_b), 37.4 (C_c), 35.1 (C_e), 21.9 (C_l), 19.1 (C_d) ppm

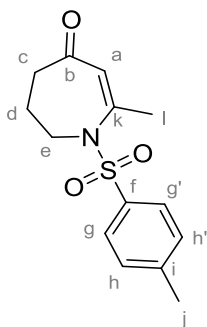
IR (ATR) : ν = 2933 (CH₂, CH₃), 2859 (CH₂, CH₃), 1727 (CO), 1341 (SO₂N), 1161 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 328.0978; trouvé : 328.0997 (\pm 8.2 ppm)

Pf : 123.8 – 124.6 °C

R_f : 0.44 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 718 : 2-methyl-1-tosyl-1,5,6,7-tetrahydro-4H-azepin-4-one



$C_{14}H_{17}NO_3S$
MM : 278.37 g.mol⁻¹
Masse exacte : 278.10 g.mol⁻¹
Liquide incolore
49% (0.13 mmol)

Note : Ce composé a été purifié en utilisant un gradient isocratique DCM/Me₂CO 99/01 avec chromatographie par gravité.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.79 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_g, H_{g'}), 7.35 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 5.45 (s, 1H, H_a), 3.76 (t, 2H, $J=6.9$ Hz, H_e), 2.64 (t, 2H, $J=7.3$ Hz, H_c), 2.45 (s, 3H, H_j), 2.17-2.21 (m, 5H, H_d, H_l) ppm

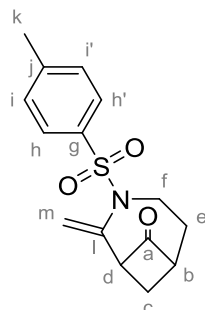
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 200.8 (C_b), 156.5 (C_k), 144.8 (C_f), 137.8 (C_i), 130.4 (C_g, C_{g'}), 127.3 (C_h, C_{h'}), 120.9 (C_a), 55.1 (C_e), 41.0 (C_c), 28.8 (C_d), 23.1 (C_j), 21.9 (C_l) ppm

IR (ATR) : ν = 2927 (CH₂, CH₃), 1652 (CO), 1348 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 308.0821; trouvé : 302.0816 (± 1.6 ppm)

R_f : 0.46 (DCM/Me₂CO 99/01)

Composé 719 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.1]octan-7-one



$C_{15}H_{17}NO_3S$
MM : 291.37 g.mol⁻¹
Masse exacte : 291.09 g.mol⁻¹
Liquide incolore
63% (0.16 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_h, H_{h'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 4.88 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, H_m), 4.32-4.36 (m, 1H, H_d), 3.87 (tt, 1H, $J=5.9, 2.4$ Hz, H_b), 3.44 (q, 1H, H_f), 3.02 (ddd, 1H, $J=15.4, 12.1, 3.0$ Hz, H_f), 2.42 (s, 3H, H_k), 2.19-2.25 (m, 1H, H_c), 1.89-1.96 (m, 2H, H_e), 1.70-1.74 (m, 1H, H_c) ppm

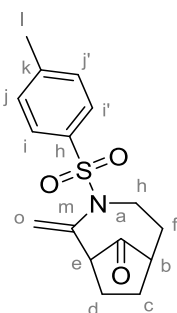
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 204.7 (C_a), 144.0 (C_g), 139.6 (C_l), 138.7 (C_j), 130.1 (C_h, C_{h'}), 127.3 (C_i, C_{i'}), 110.7 (C_m), 68.3 (C_d), 59.1 (C_b), 48.1 (C_f), 24.9 (C_e), 22.8 (C_c), 21.9 (C_k) ppm

IR (ATR) : ν = 2953 (CH₂, CH₃), 2926 (CH₂, CH₃), 1775 (CO), 1338 (SO₂N), 1157 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 314.0821; trouvé : 314.0797 (± 7.7 ppm)

R_f : 0.57 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 720 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.2.1]nonan-9-one



$C_{16}H_{19}NO_3S$
MM : 305.39 g.mol⁻¹
Masse exacte : 305.11 g.mol⁻¹
Liquide incolore
90% (0.25 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.70 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_j, H_{j'}), 4.85 (d, 2H, $J=28.2$ Hz, H_n), 3.88 (ddd, 1H, $J=15.5, 6.4, 4.1$ Hz, H_g), 3.42-3.48 (m, 1H, H_g), 3.04 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, H_e), 2.58-2.61 (m, 1H, H_b), 2.43 (s, 3H, H_l), 2.21-2.26 (m, 1H, H_f), 2.14-2.20 (m, 2H, H_c ou H_d), 1.92-1.97 (m, 2H, H_c ou H_d), 1.65-1.71 (m, 1H, H_f) ppm

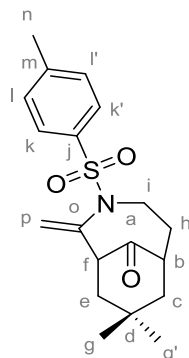
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 216.5 (C_a), 144.1 (C_h), 143.2 (C_m), 137.8 (C_k), 129.9 (C_i, C_{i'}), 127.8 (C_j, C_{j'}), 109.7 (C_n), 55.5 (C_e), 47.2 (C_g), 45.0 (C_b), 30.9 (C_f), 26.6 (C_c), 26.1 (C_d), 21.9 (C_l) ppm

IR (ATR) : ν = 2954 (CH₂, CH₃), 2927 (CH₂, CH₃), 1737 (CO), 1338 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 328.0878; trouvé : 328.0975 (± 0.9 ppm)

R_f : 0.24 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 721 : 8,8-diméthyl-2-méthylène-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



C₁₉H₂₅NO₃S
MM : 347.47 g.mol⁻¹
Masse exacte : 347.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
89% (0.21 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.66 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.28 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 5.14 (s, 1H, H_p), 5.08 (s, 1H, H_p), 3.66-3.71 (m, 2H, H_i), 3.22-3.25 (m, 1H, H_f), 2.66-2.72 (m, 1H, H_b), 2.40 (s, 3H, H_n), 1.96-2.09 (m, 2H, H_h), 1.87 (ddd, 1H, $J=13.9, 9.1, 2.5$ Hz, H_c), 1.62-1.68 (m, 2H, H_e), 1.23 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, H_c), 0.98 (s, 3H, H_g ou H_{g'}), 0.86 (s, 3H, H_g ou H_{g'}) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 214.6 (C_a), 145.1 (C_j), 144.0 (C_o), 137.3 (C_m), 129.8 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_l, C_{l'}), 114.1 (C_p), 54.2 (C_f), 47.9 (C_i), 44.7 (C_b), 42.9 (C_c), 41.2 (C_e), 33.2 (C_g ou C_{g'}), 31.9 (C_h), 29.8 (C_d), 27.9 (C_g ou C_{g'}), 21.9 (C_n) ppm

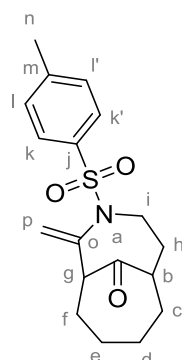
IR (ATR) : ν = 2954 (CH₂, CH₃), 2868 (CH₂, CH₃), 1716 (CO), 1342 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : $[M+Na]^+$ calc : 370.1447; trouvé : 370.1444 (± 0.7 ppm)

Pf : 75.8 – 82.4 °C

R_f : 0.22 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 722 : 2-méthylène-3-tosyl-3-azabicyclo[4.4.1]undecan-11-one



C₁₈H₂₃NO₃S
MM : 333.45 g.mol⁻¹
Masse exacte : 333.14 g.mol⁻¹
Solide blanc
99% (0.25 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.67 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.27 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 5.22 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, H_p), 5.14 (d, 1H, $J=2.3$ Hz, H_p), 3.79 (dt, 1H, $J=14.1, 4.4$ Hz, H_i), 3.56-3.58 (m, 1H, H_i), 3.47 (ddd, 1H, $J=14.1, 11.0, 3.1$ Hz, H_g), 2.73-2.78 (m, 1H, H_b), 2.40 (s, 3H, H_n), 1.99-2.04 (m,

^1H , H_f), 1.89-1.96 (m, 1H, H_f), 1.71-1.82 (m, 5H, H_c , H_d , H_h), 1.60-1.65 (m, 1H, H_d), 1.53-1.55 (m, 1H, H_e), 1.22-1.25 (m, 1H, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 213.6 (C_a), 144.0 (C_j), 143.9 (C_o), 137.5 (C_m), 129.9 (C_k , C_k'), 127.8 (C_l , C_l'), 117.1 (C_p), 60.3 (C_g), 53.6 (C_b), 48.3 (C_i), 31.6 (C_h), 28.2 (C_c), 26.8 (C_d ou C_e), 26.4 (C_d ou C_e), 25.3 (C_f), 21.8 (C_n) ppm

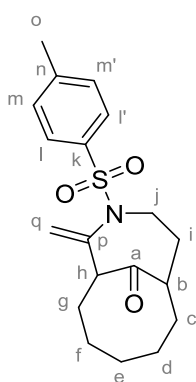
IR (ATR) : ν = 2928 (CH_2 , CH_3), 2861 (CH_2 , CH_3), 1700 (CO), 1341 (SO_2N), 1158 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 356.1291; trouvé : 356.1282 (\pm 2.5 ppm)

Pf : 106.2 – 109.5°C

R_f : 0.23 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 723 : 8-methylene-9-tosyl-9-azabicyclo[5.4.1]dodecan-12-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 347.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 347.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
86% (0.21 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 7.66 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , H_l'), 7.27 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m , H_m'), 5.24 (s, 1H, H_q), 5.12 (s, 1H, H_q), 3.75 (dt, 1H, $J=13.9$, 4.3 Hz, H_j), 3.26 (ddd, 1H, $J=14.0$, 9.5, 4.6 Hz, H_j), 3.09-3.18 (m, 2H, H_b , H_h), 2.40 (s, 3H, H_o), 2.12-2.16 (m, 1H, H_g), 1.91-1.98 (m, 1H, H_g), 1.75-1.85 (m, 2H, H_i), 1.58-1.65 (m, 2H, H_c), 1.48-1.53 (m, 2H, H_f), 1.34-1.41 (m, 2H, H_e), 1.25-1.30 (m, 2H, H_d) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 215.9 (C_a), 147.2 (C_k), 143.8 (C_p), 137.5 (C_n), 129.8 (C_l , C_l'), 127.8 (C_m , C_m'), 117.5 (C_q), 59.2 (C_h), 52.8 (C_j), 45.7 (C_b), 34.2 (C_g), 33.6 (C_d ou C_e ou C_f), 30.4 (C_i), 28.0 (C_c), 27.4 (C_d ou C_e ou C_f), 26.0 (C_d ou C_e ou C_f), 21.8 (C_o) ppm

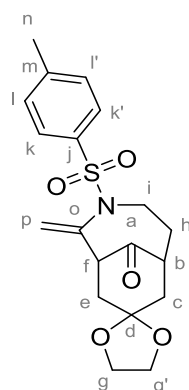
IR (ATR) : ν = 2926 (CH_2 , CH_3), 2854 (CH_2 , CH_3), 1723 (CO), 1336 (SO_2N), 1156 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 717.3002; trouvé : 717.3052 (\pm 6.5 ppm)

Pf : 153.9 – 157.8 °C

R_f : 0.34 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 726 : 2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{19}H_{23}NO_5S$
MM : 377.46 g.mol⁻¹
Masse exacte : 377.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
87% (0.23 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.67 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.29 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 5.19 (dt, 2H, $J=6.6, 1.5$ Hz, H_p), 3.87-3.95 (m, 4H, H_g, H_{g'}), 3.68-3.71 (m, 2H, H_i), 3.35-3.37 (m, 1H, H_f), 2.78-2.84 (m, 1H, H_b), 2.44 (d, 1H, $J=4.0$ Hz, H_c), 2.41 (s, 3H, H_n), 2.21-2.26 (m, 2H, H_c, H_e), 2.02-2.09 (m, 2H, H_h), 1.80-1.84 (m, 1H, H_c) ppm

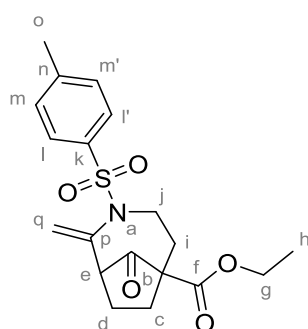
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 210.5 (C_a), 144.1 (C_j, C_o), 137.2 (C_m), 129.9 (C_k, C_{k'}), 128.0 (C_i, C_{i'}), 115.3 (C_p), 106.7 (C_d), 65.2 (C_g ou C_{g'}), 64.5 (C_g ou C_{g'}), 54.1 (C_f), 48.2 (C_i), 45.2 (C_b), 39.3 (C_e), 37.4 (C_c), 31.1 (C_h), 21.9 (C_n) ppm

IR (ATR) : ν = 2950 (CH₂, CH₃), 2887 (CH₂, CH₃), 1723 (CO), 1341 (SO₂N), 1156 (SO₂), 942 (dioxolane) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 400.1189; trouvé : 400.1150 (\pm 9.2 ppm)

R_f : 0.29 (PE/AcOEt 50/20)

Composé 727 : ethyl 2-methylene-9-oxo-3-tosyl-3-azabicyclo[4.2.1]nonane-6-carboxylate



$C_{19}H_{23}NO_5S$
MM : 377.46 g.mol⁻¹
Masse exacte : 377.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
63% (0.17 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.69 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_i, H_{i'}), 7.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m, H_{m'}), 4.86 (d, 2H, $J=14.5$ Hz, H_q), 4.19 (q, 2H, $J=7.2$ Hz, H_g), 3.98 (ddd, 1H, $J=15.8, 6.1, 4.0$ Hz, H_j), 3.36 (ddd, 1H, $J=15.8, 9.8, 3.5$ Hz, H_j), 3.19 (dd, 1H, $J=9.2, 2.4$ Hz, H_c), 2.60-2.68 (m, 1H, H_c), 2.49 (dq, 1H, $J=14.1, 3.1$ Hz, H_i), 2.42 (s, 3H, H_o), 2.30-2.37 (m, 1H, H_c), 2.13-2.20 (m, 2H, H_d), 1.83 (ddd, 1H, $J=14.1, 9.7, 4.3$ Hz, H_i), 1.25 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_h) ppm

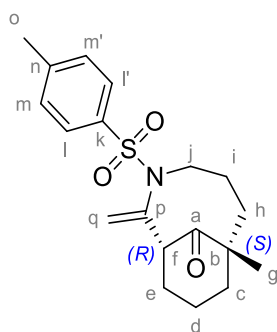
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 209.9 (C_a), 171.8 (C_f), 144.2 (C_k), 142.2 (C_p), 137.8 (C_n), 130.0 (C_1 , C_l), 127.7 (C_m , C_m), 110.0 (C_q), 62.0 (C_g), 59.5 (C_b), 56.0 (C_e), 47.1 (C_j), 33.1 (C_i), 32.2 (C_c), 24.7 (C_d), 21.9 (C_o), 14.4 (C_h) ppm

IR (ATR) : ν = 2956 (CH_2 , CH_3), 2925 (CH_2 , CH_3), 1752 (CO), 1725 (CO_2Et), 1341 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 400.1189; trouvé : 400.1193 (± 1.0 ppm)

R_f : 0.24 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 832a : (1R,7S)-7-methyl-2-methylene-3-tosyl-3-azabicyclo[5.3.1]undecan-11-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$
MM : 347.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 347.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
Configuration absolue
81% (0.23 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 7.73 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_l , H_l), 7.29 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_m , H_m), 5.45 (dd, 1H, $J=2.7$, 1.4 Hz, H_q), 5.06 (dd, 1H, $J=2.7$, 1.4 Hz, H_q), 3.70 (dt, 1H, $J=13.3$, 3.6 Hz, H_j), 3.66-3.68 (m, 1H, H_f), 2.93 (td, 1H, $J=12.8$, 2.7 Hz, H_j), 2.42 (s, 3H, H_o), 2.30-2.34 (m, 1H, H_c), 2.26 (dd, 1H, $J=14.7$, 9.1 Hz, H_h), 2.07 (qt, 1H, $J=13.7$, 3.9 Hz, H_c), 1.89 (tt, 1H, $J=14.6$, 4.9 Hz, H_h), 1.72-1.74 (m, 1H, H_d), 1.57-1.63 (m, 2H, H_i), 1.45-1.49 (m, 1H, H_d), 1.53-1.67 (m, 2H, H_d), 1.00 (s, 3H, H_g) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 213.3 (C_a), 147.6 (C_k), 143.8 (C_p), 136.0 (C_n), 129.8 (C_1 , C_l), 128.5 (C_m , C_m), 114.8 (C_q), 56.7 (C_f), 54.0 (C_j), 50.6 (C_b), 42.2 (C_c), 35.9 (C_h), 29.4 (C_i), 25.1 (C_e), 25.0 (C_g), 21.9 (C_o), 16.7 (C_d) ppm

IR (ATR) : ν = 2932 (CH_2 , CH_3), 2871 (CH_2 , CH_3), 1706 (CO), 1462 (CH_3), 1343 (SO_2N), 1157 (SO_2) cm^{-1}

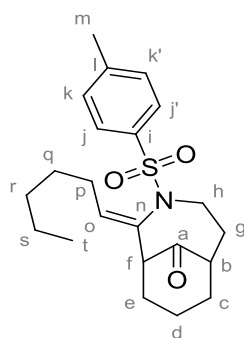
ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc : 348.1628; trouvé : 348.1628 (± 7.5 ppm)

$[\alpha]_d^{22}$: + 3.9 ($c=1.0$, CHCl_3)

Pf : 156.8 – 158.1 $^\circ\text{C}$

R_f : 0.21 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 783 : Z-2-hexylidene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{22}H_{31}NO_3S$
MM : 395.55 g.mol⁻¹
Masse exacte : 395.20 g.mol⁻¹
Liquide incolore
76% (0.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.67 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 5.91 (ddd, 1H, $J=8.4, 5.7, 2.4$ Hz, H_o), 3.55 (dt, 1H, $J=11.3, 3.9$ Hz, H_n), 3.27-3.33 (m, 2H, H_f, H_h), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.40-2.41 (m, 1H, H_b), 2.07-2.32 (m, 5H, H_c, H_g, H_e), 1.73-1.85 (m, 4H, H_q, H_r), 1.38-1.50 (m, 3H, H_e, H_d), 1.26-1.35 (m, 4H, H_p, H_s), 0.89 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, H_t) ppm

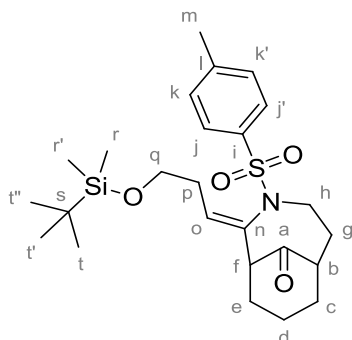
¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.0 (C_a), 143.8 (C_i), 136.5 (C_o, C_l), 130.5 (C_n), 129.7 (C_j, C_{j'}), 128.1 (C_k, C_{k'}), 55.1 (C_f), 49.1 (C_b), 46.3 (C_h), 33.6 (C_c), 32.1 (C_e, C_q ou C_r ou C_s), 28.8 (C_g), 28.7 (C_q ou C_r ou C_s), 26.4 (C_p), 22.8 (C_q ou C_r ou C_s), 21.9 (C_m), 15.7 (C_d), 14.4 (C_l) ppm

IR (ATR) : ν = 2924 (CH₂, CH₃), 2857 (CH₂, CH₃), 1719 (CO), 1343 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 412.1917; trouvé : 412.1941 (\pm 6.0ppm)

R_f : 0.14 (PE/AcOEt 85/15)

Composé 784 : (Z)-2-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)propylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{25}H_{39}NO_4Si$
MM : 477.74 g.mol⁻¹
Masse exacte : 477.24 g.mol⁻¹
Liquide incolore
76% (0.19 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.64 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 6.00 (ddd, 1H, $J=9.1, 4.9, 2.5$ Hz, H_o), 3.69-3.78 (m, 2H, H_h), 3.56 (dt, 1H, $J=11.1, 3.9$ Hz, H_f), 3.21-3.27 (m, 2H, H_q), 2.54-2.64 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H, H_m), 2.32-2.39 (m, 2H, H_c, H_g), 2.11-2.25 (m, 3H, H_c, H_e, H_g), 1.69-1.80 (m, 4H, H_d, H_e, H_p), 1.34-1.39 (m, 1H, H_d), 0.87 (s, 9H, H_t, H_{t'}, H_{t''}), 0.04 (s, 6H, H_r, H_{r'}) ppm

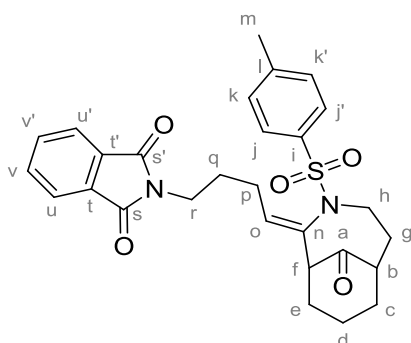
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.1$ (C_a), 143.8 (C_i), 136.4 (C_l), 134.4 (C_o), 131.8 (C_n), 129.7 (C_j , C_j'), 128.1 (C_k , C_k'), 62.5 (C_q), 55.1 (C_f), 49.3 (C_b), 46.4 (C_h), 33.6 (C_c), 32.6 (C_p), 32.1 (C_e), 26.3 (C_g , C_t , C_r , C_r'), 22.0 (C_m), 18.7 (C_s), 15.7 (C_d), -5.0 (C_r , C_r') ppm

IR (ATR) : $\nu = 2928$ (CH_2 , CH_3), 2857 (CH_2 , CH_3), 1719 (CO), 1345 (SO_2N), 1157 (SO_2), 1059 (OTBS), 938 (OTBS) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 500.2261; trouvé : 500.2265 (± 0.9 ppm)

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 785 : 2-(Z)-4-(10-oxo-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-2-ylidene)butylisoindoline-1,3-dione



$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
MM : 506.62 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 506.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide incolore
89% (0.22 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.83$ (dd, 2H, $J=5.5, 3.0$ Hz, H_u , H_v), 7.70 (dd, 2H, $J=5.5, 3.0$ Hz, H_v , H_v'), 7.64 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j'), 7.29 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , H_k'), 5.96 (ddd, 1H, $J=8.1, 6.3, 1.9$ Hz, H_o), 3.68-3.72 (m, 2H, H_r), 3.56 (dt, 1H, $J=11.7, 3.7$ Hz, H_f), 3.26-3.51 (m, 2H, H_h), 2.42 (s, 3H, H_m), 2.24-2.36 (m, 3H, H_b , H_c , H_g), 2.05-2.13 (m, 2H, H_c , H_g), 1.72-1.91 (m, 7H, H_e , H_d , H_p , H_q), 1.41-1.43 (m, 1H, H_d) ppm

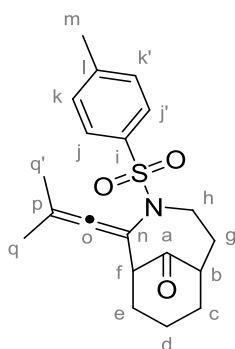
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.8$ (C_a), 168.6 (C_s , C_s'), 143.8 (C_i), 136.3 (C_l), 134.6 (C_o), 134.2 (C_v , C_v'), 132.4 (C_t , C_t'), 131.8 (C_n), 129.7 (C_j , C_j'), 128.1 (C_k , C_k'), 123.5 (C_u , C_u'), 55.0 (C_f), 49.1 (C_b), 46.3 (C_h), 37.9 (C_r), 33.5 (C_c), 32.2 (C_e), 28.0 (C_g), 26.3 (C_q), 26.0 (C_p), 21.9 (C_m), 15.7 (C_d) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2939$ (CH_2 , CH_3), 2865 (CH_2 , CH_3), 1707 (CO, CONCO), 1341 (SO_2N), 1156 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 529.1768; trouvé : 529.1734 (± 3.6 ppm)

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 50/50)

Composé 786 : 2-(2-methylprop-1-en-1-ylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{20}H_{25}NO_3S$
MM : 359.48 g.mol⁻¹
Masse exacte : 359.16 g.mol⁻¹
Solide blanc
91% (0.23 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.65 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.27 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 3.64 (ddd, 1H, $J=12.4, 5.6, 3.7$ Hz, H_h), 3.50 (ddd, 1H, $J=12.5, 10.8, 3.3$ Hz, H_h), 3.19 (dt, 1H, $J=4.8, 2.3$ Hz, H_f), 2.66-2.70 (m, 1H, H_b), 2.42 (s, 3H, H_m), 2.10-2.19 (m, 2H, H_c, H_g), 1.97-2.01 (m, 2H, H_c, H_g), 1.77-1.92 (m, 3H, H_d, H_e), 1.75 (s, 3H, H_q ou H_{q'}), 1.65 (s, 3H, H_q, ou H_{q'}), 1.47 (dt, 1H, $J=14.4, 4.3$ Hz, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 213.2 (C_a), 200.2 (C_o), 143.5 (C_i), 137.3 (C_i), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.8 (C_k, C_{k'}), 105.3 (C_n), 103.2 (C_p), 53.8 (C_f), 48.7 (C_b), 48.3 (C_h), 33.1 (C_c), 32.4 (C_e), 28.4 (C_g), 21.9 (C_m), 20.4 (C_q ou C_{q'}), 20.3 (C_q ou C_{q'}), 16.9 (C_d) ppm

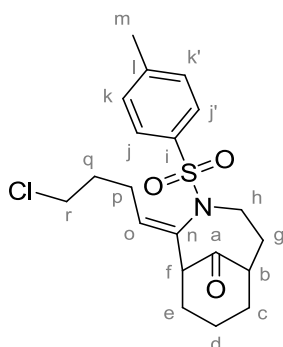
IR (ATR) : ν = 2935 (CH₂, CH₃), 2856 (CH₂, CH₃), 1716 (CO), 1337 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+H]⁺ calc : 360.1628; trouvé 360.1818 (± 1.2 ppm)

Pf : 120.3 – 121.0 °C

R_f : 0.19 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 787 : (Z)-2-(4-chlorobutylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{20}H_{26}ClNO_3S$
MM : 395.94 g.mol⁻¹
Masse exacte : 395.13 g.mol⁻¹
Liquide incolore
85% (0.22 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.66 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 5.90 (ddd, 1H, $J=8.2, 6.3, 2.5$ Hz, H_o), 3.56-3.62 (m, 3H, H_f, H_h), 3.25-3.31 (m, 2H, H_f), 2.50-2.58 (m, 1H, H_b), 2.44 (s, 3H, H_m), 2.34-2.43 (m, 2H, H_c, H_g), 2.22-2.26 (m, 1H, H_c), 1.99-2.14 (m, 3H, H_g, H_q), 1.76-1.93 (m, 5H, H_e, H_d, H_p), 1.41-1.45 (m, 1H, H_d) ppm

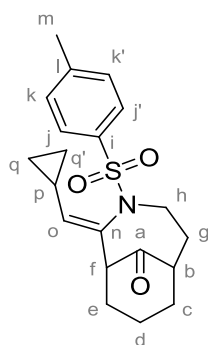
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.7$ (C_a), 144.0 (C_i), 136.2 (C_l), 134.3 (C_o), 132.1 (C_n), 129.8 (C_j , C_j'), 128.2 (C_k , C_k'), 55.0 (C_f), 49.1 (C_b), 46.4 (C_h), 44.9 (C_r), 33.5 (C_c), 32.2 (C_e), 31.8 (C_p), 26.3 (C_g , C_q), 22.0 (C_m), 15.8 (C_d) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2939$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 1718 (CO), 1343 (SO_2N), 1156 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 418.1214; trouvé : 418.1189 (± 6.0 ppm)

R_f : 0.11 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 788 : (Z)-2-(cyclopropylmethylene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 359.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 359.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide incolore
82% (0.23 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.70$ (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j , H_j'), 7.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k , H_k'), 5.22 (dd, 1H, $J=10.0$, 2.5 Hz, H_o), 3.61 (dt, 1H, $J=10.9$, 3.9 Hz, H_h), 3.39 (dt, 1H, $J=12.3$, 3.0 Hz, H_h), 3.32 (sl, 1H, H_f), 2.45-2.48 (m, 1H, H_b), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.03-2.22 (m, 3H, H_c , H_g , H_p), 1.77-1.87 (m, 4H, H_c , H_e , H_g), 1.69-1.74 (m, 1H, H_d), 1.37-1.41 (m, 1H, H_d), 0.78-0.84 (m, 2H, H_q et/ou H_q'), 0.44-0.52 (m, 2H, H_q et/ou H_q') ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.1$ (C_a), 143.7 (C_i), 140.4 (C_o), 136.7 (C_l), 129.7 (C_j , C_j'), 129.0 (C_n), 128.2 (C_k , C_k'), 55.1 (C_f), 49.2 (C_b), 46.4 (C_h), 33.5 (C_c), 32.0 (C_e), 26.6 (C_g), 21.9 (C_m), 15.7 (C_d), 11.5 (C_p), 7.7 (C_q ou C_q'), 7.3 (C_q ou C_q') ppm

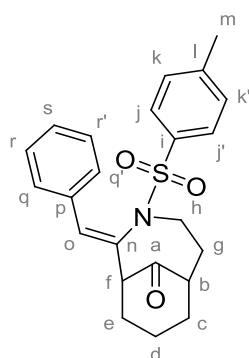
IR (ATR) : $\nu = 2931$ (CH_2 , CH_3), 2864 (CH_2 , CH_3), 1715 (CO), 1340 (SO_2N), 1155 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 382.1447; trouvé : 382.1422 (± 6.5 ppm)

Pf : 134.4 – 137.0 $^\circ\text{C}$

R_f : 0.31 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 789 : Z-2-benzylidene-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{23}H_{25}NO_3S$
MM : 395.52 g.mol⁻¹
Masse exacte : 395.16 g.mol⁻¹
Solide jaune
68% (0.17 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.77 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.62-7.64 (m, 2H, H_q, H_{q'}), 7.51-7.54 (m, 3H, H_r, H_{r'}, H_s), 7.41 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.02 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, H_o), 4.00 (dt, 1H, $J=11.5$, 4.1 Hz, H_h), 3.91 (td, 1H, $J=11.5$, 2.5 Hz, H_h), 3.85 (sl, 1H, H_f), 2.86-2.89 (m, 1H, H_b), 2.66 (s, 3H, H_m), 2.40-2.58 (m, 2H, H_c, H_g), 2.12-2.29 (m, 4H, H_e, H_e, H_g), 1.73-1.77 (m, 1H, H_d), 1.54-1.61 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.5 (C_a), 143.5 (C_i), 136.8 (C_l), 134.8 (C_o), 133.5 (C_n), 131.3 (C_p), 129.5 (C_j, C_{j'}), 128.8 (C_q, C_{q'}), 128.6 (C_k, C_{k'}), 128.3 (C_s), 127.8 (C_r, C_{r'}), 56.3 (C_f), 49.3 (C_b), 47.1 (C_h), 33.6 (C_c), 33.0 (C_e), 26.1 (C_g), 21.8 (C_m), 16.0 (C_d) ppm

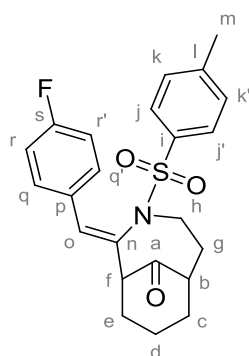
IR (ATR) : ν = 2926 (CH₂, CH₃), 2858 (CH₂, CH₃), 1716 (CO), 1346 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 418.1447; trouvé : 418.1462 (\pm 3.6 ppm)

Pf : 150.0 – 151.6 °C

R_f : 0.12 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 790 : 2-((Z)-4-fluorobenzylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{23}H_{24}FNO_3S$
MM : 413.51 g.mol⁻¹
Masse exacte : 413.15 g.mol⁻¹
Solide blanc
78% (0.20 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.51 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.33-7.36 (m, 2H, H_q, H_{q'}), 7.17 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_k, H_{k'}), 6.93 (t, 2H, $J=8.5$ Hz, H_r, H_{r'}), 6.71 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, H_o), 3.72 (dt, 1H, $J=11.3$, 4.1 Hz, H_h), 3.63 (td, 1H, $J=11.9$, 2.7 Hz, H_h), 3.56 (sl, 1H, H_f), 2.59-2.62 (m, 1H, H_b), 2.41 (s, 3H,

H_m), 2.34-2.39 (m, 1H, H_c), 2.11-2.28 (m, 2H, H_c, H_g), 1.85-2.03 (m, 4H, H_e, H_d, H_g), 1.47-1.51 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.4 (C_a), 162.7 (d, J=250.2 Hz, C_s), 143.8 (C_i), 136.9 (C_l), 132.3 (C_o), 131.3 (C_n), 131.0 (d, J=3.5 Hz, C_p), 130.4 (d, J=8.5 Hz, C_q, C_{q'}), 129.6 (C_j, C_{j'}), 127.8 (C_k, C_{k'}), 115.8 (d, J=21.6 Hz, C_r, C_{r'}), 56.3 (C_f), 49.3 (C_b), 47.1 (C_h), 33.6 (C_c), 33.0 (C_e), 26.2 (C_g), 21.8 (C_m), 16.0 (C_d) ppm

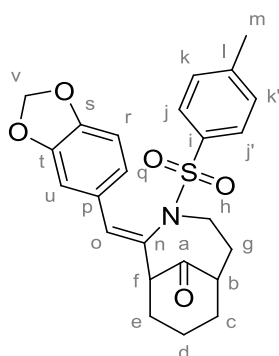
IR (ATR) : ν = 2942 (CH₂, CH₃), 2862 (CH₂, CH₃), 1717 (CO), 1454 (SO₂N), 1154 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 436.1353; trouvé : 436.1319 (± 7.2 ppm)

Pf : 205.1 – 207.9 °C

R_f : 0.24 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 791 : (Z)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



C₂₄H₂₅NO₅S
MM : 439.53 g.mol⁻¹
Masse exacte : 439.15 g.mol⁻¹
Solide blanc
66% (0.17 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.53 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.17 (d, 2H, J=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 6.89 (d, 1H, J=1.3 Hz, H_l), 6.81 (dd, 1H, J=8.1, 1.4 Hz, H_q), 6.70 (d, 1H, J=8.1 Hz, H_r), 6.63 (d, 1H, J=2.5 Hz, H_o), 5.94 (s, 2H, H_v), 3.72 (dt, 1H, J=11.3, 4.1 Hz, H_h), 3.63 (td, 1H, J=11.9, 2.7 Hz, H_h), 3.55 (sl, 1H, H_f), 2.57-2.60 (m, 1H, H_b), 2.40 (s, 3H, H_m), 2.30-2.35 (m, 1H, H_c), 2.09-2.25 (m, 2H, H_c, H_g), 1.83-2.01 (m, 4H, H_e, H_d, H_g), 1.44-1.48 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.7 (C_a), 148.0 (C_s), 149.9 (C_l), 143.5 (C_i), 137.0 (C_l), 133.0 (C_o), 129.7 (C_n), 129.5 (C_j, C_{j'}), 128.9 (C_p), 127.8 (C_k, C_{k'}), 123.7 (C_q), 108.5 (C_r), 108.2 (C_u), 101.5 (C_v), 56.3 (C_f), 49.4 (C_b), 47.0 (C_h), 33.6 (C_c), 33.0 (C_e), 26.2 (C_g), 21.9 (C_m), 16.0 (C_d) ppm

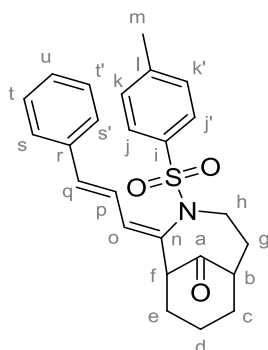
IR (ATR) : ν = 2940 (CH₂, CH₃), 2867 (CH₂, CH₃), 1717 (CO), 1445 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 462.1346; trouvé : 462.1361 (± 3.3 ppm)

Pf : 184.4 – 186.7 °C

R_f : 0.23 (PE/AcOEt 70/30)

Composé 792 : (Z)-2-((E)-3-phenylallylidene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$C_{23}H_{27}NO_3S$
MM : 421.56 g.mol⁻¹
Masse exacte : 421.17 g.mol⁻¹
Solide jaune pâle
56% (0.14 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.72 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, H_j, H_{j'}), 7.23-7.31 (m, 7H, H_k, H_{k'}, H_s, H_{s'}, H_t, H_{t'}, H_u), 6.78 (dd, 1H, $J=15.6, 10.4$ Hz, H_p), 6.66 (d, 1H, $J=16.0$ Hz, H_q), 6.59 (dd, 1H, $J=10.4, 2.2$ Hz, H_o), 3.59-3.62 (m, 2H, H_h), 3.51 (sl, 1H, H_i), 2.55-2.58 (m, 1H, H_b), 2.37 (s, 3H, H_m), 2.32-2.34 (m, 1H, H_c), 2.06-2.12 (m, 2H, H_c, H_g), 1.82-1.95 (m, 4H, H_d, H_e, H_g), 1.47-1.49 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 212.7 (C_a), 144.0 (C_i), 136.9 (C_i), 135.6 (C_n), 133.7 (C_o, C_q), 132.8 (C_r), 129.9 (C_j, C_{j'}), 128.9 (C_s, C_{s'}), 128.6 (C_u), 128.1 (C_k, C_{k'}), 127.2 (C_t, C_{t'}), 124.0 (C_p), 55.8 (C_f), 49.2 (C_b), 47.2 (C_h), 33.4 (C_c), 32.1 (C_e), 29.6 (C_g), 21.9 (C_m), 16.2 (C_d) ppm

IR (ATR) : ν = 2937 (CH₂, CH₃), 2866 (CH₂, CH₃), 1717 (CO), 1347 (SO₂N), 1156 (SO₂) cm⁻¹

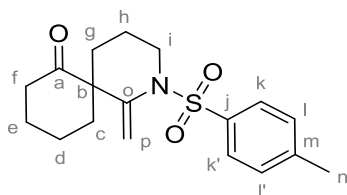
ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 444.1604; trouvé : 444.1575 (\pm 6.2 ppm)

Pf : Décomposition (T > 250 °C)

R_f : 0.27 (PE/AcOEt 70/30)

- **Caractérisation des énammides spiraniques 668 et 670**

Composé 668 : 1-méthylène-2-tosyl-2-azaspiro[5.5]undécane-7-one



$C_{18}H_{23}NO_3S$
MM : 333.45 g.mol⁻¹
Masse exacte : 333.14 g.mol⁻¹
Liquide incolore
22% (0.08 mmol)

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.71 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_k, H_{k'}), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l, H_{l'}), 5.22 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, H_p), 4.99 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, H_p), 3.49 (ddd, 1H, $J=12.1, 7.3, 4.5$ Hz, H_i), 3.40 (ddd, 1H, $J=11.6, 7.1, 4.7$ Hz, H_i), 2.61 (td, 1H, $J=13.1, 6.2$ Hz, H_f), 2.42 (s, 3H, H_n), 2.34-2.38 (m, 1H, H_f), 2.26-2.30 (m, 1H, H_c), 2.17 (ddd, 1H, $J=13.5, 7.6, 4.7$ Hz, H_c), 1.99-2.03 (m, 1H, H_g), 1.87-1.97 (m, 2H, H_h), 1.62-1.69 (m, 3H, H_d, H_g), 1.42 (td, 1H, $J=13.6, 3.9$ Hz, H_e), 1.33 (ddd, 1H, $J=13.7, 8.7, 4.9$ Hz, H_e) ppm

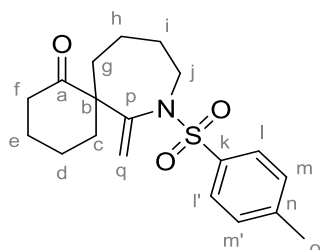
^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 212.6$ (C_a), 147.2 (C_j), 143.9 (C_o), 137.9 (C_m), 130.0 (C_k , C_k'), 127.8 (C_l , C_l'), 109.8 (C_p), 55.8 (C_b), 50.1 (C_i), 40.7 (C_f), 37.0 (C_c), 35.3 (C_g), 28.5 (C_e), 21.9 (C_n), 21.7 (C_d), 21.4 (C_h) ppm

IR (ATR) : $\nu = 2927$ (CH_2 , CH_3), 2855 (CH_2 , CH_3), 1706 (CO), 1339 (SO_2N), 1156 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 356.1291; trouvé : 356.1299 (± 1.4 ppm)

R_f : 0.54 (PE/AcOEt 80/20)

Composé 670 : 7-methylene-8-tosyl-8-azaspiro[5.6]dodecan-1-one



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$
MM : 347.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 347.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Liquide jaune
24% (0.07 mmol)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 7.74$ (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_l , H_l'), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, H_m , H_m'), 5.13 (d, 2H, $J=19.5$ Hz, H_q), 3.50 (ddd, 1H, $J=10.9$, 6.7, 4.2 Hz, H_j), 3.11 (ddd, 1H, $J=11.2$, 8.3, 3.7 Hz, H_j), 2.83 (ddd, 1H, $J=13.8$, 10.4, 5.6 Hz, H_f), 2.42 (s, 3H, H_o), 2.38-2.42 (m, 1H, H_f), 2.23-2.27 (m, 1H, H_c), 1.95-2.11 (m, 3H, H_c , H_g), 1.55-1.75 (m, 7H, H_d , H_e , H_h , H_i), 1.42-1.47 (m, 1H, H_e) ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 213.1$ (C_a), 148.3 (C_p), 143.8 (C_k), 137.3 (C_n), 130.0 (C_l , C_l'), 128.2 (C_m , C_m'), 117.7 (C_q), 59.7 (C_b), 51.5 (C_j), 40.7 (C_f), 39.2 (C_c), 37.3 (C_g), 28.0 (C_e), 27.8 (C_d), 23.5 (C_i), 21.9 (C_h , C_o) ppm

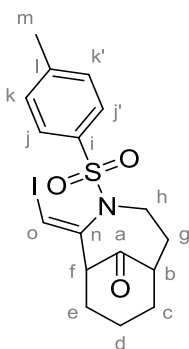
IR (ATR) : $\nu = 2930$ (CH_2 , CH_3), 2862 (CH_2 , CH_3), 1703 (CO), 1336 (SO_2N), 1154 (SO_2) cm^{-1}

ESI-HRMS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calc : 370.1447; trouvé : 370.1479 (± 7.6 ppm)

R_f : 0.53 (PE/AcOEt 80/20)

• **Synthèse de l'iodo-énamide 795**

Composé 795 : Z-2-(iodomethylene)-3-tosyl-3-azabicyclo[4.3.1]decan-10-one



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}_3\text{S}$
MM : 445.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Masse exacte : 445.02 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Solide blanc
55% (0.14 mmol)

A un mélange d'AgNTf₂ (10 mg, 0.03 mmol, 10%), et de *N*-iodosuccinimide (68 mg, 0.30 mmol, 1.2 equiv.) est ajouté l'éther d'énol **635** (110 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) en solution dans le 1,2-dichloroéthane anhydre (5 mL, C=0.05 M) et laisser réagir pendant 1.5 heures. Après ce délai, le milieu est filtré sur silice et abondamment lavé à l'acétate d'éthyle. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (PE/AcOEt 100/0 à 65/35) pour conduire au composé d'intérêt sous la forme d'un solide blanc (62 mg, 0.14 mmol, 55%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 7.69 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_j, H_{j'}), 7.31 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, H_k, H_{k'}), 7.00 (d, 1H, *J*=2.6 Hz, H_o), 3.69 (dt, 1H, *J*=11.1, 3.9 Hz, H_h), 3.39-3.42 (m, 1H, H_h), 3.36-3.37 (m, 1H, H_f), 2.47-2.51 (m, 1H, H_b), 2.43 (s, 3H, H_m), 2.22-2.27 (m, 1H, H_c), 1.98-2.05 (m, 2H, H_c, H_g), 1.82-1.92 (m, 3H, H_e, H_g), 1.75-1.79 (m, 1H, H_d), 1.44-1.47 (m, 1H, H_d) ppm

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) : δ = 210.8 (C_a), 144.1 (C_i), 143.1 (C_n), 136.7 (C_i), 129.8 (C_j, C_{j'}), 128.2 (C_k, C_{k'}), 88.4 (C_o), 56.8 (C_f), 49.1 (C_b), 45.4 (C_h), 33.4 (C_c), 32.3 (C_e), 26.2 (C_g), 22.0 (C_m), 15.8 (C_d) ppm

IR (ATR) : ν = 2938 (CH₂, CH₃), 2863 (CH₂, CH₃), 1715 (CO), 1344 (SO₂N), 1155 (SO₂) cm⁻¹

ESI-HRMS : [M+Na]⁺ calc : 468.0101; trouvé : 468.0080 (± 6.0 ppm)

Pf : Décomposition (T > 60 °C)

R_f : 0.29 (PE/AcOEt 70/30)

Clément HEINRICH

Des alcynyl-cétones fonctionnalisées : vers la synthèse de squelettes carbonés originaux

Résumé

Les travaux décrits dans ce mémoire de thèse ont pour objet d'une part l'étude de la réactivité de céto-3-alcynoates et de céto-sulfonylaminides.

Les céto-3-alcynoates conduisent à la formation d'allénoates bi- ou tricycliques par catalyse au carbonate de césium. La sélectivité est totale au niveau de l'allénoate bicyclique obtenu. Il est également possible d'effectuer cette réaction de cyclisation de façon monotope au départ de l'alcynyl-cétone correspondante, dans ce cas les allénoates tricycliques sont obtenus avec de très bons rendements.

Les 3-alcynoates peuvent également être utilisés pour la synthèse de dérivés oxydés de l'acide jasmonique. Ainsi deux composés énantiomériquement enrichis, le (-)-12-COOH-JA et le (-)-12-COOH-JA-Ile, observés dans les plantes blessées ont été synthétisés. Ces composés ont permis d'élucider deux voies cataboliques : une voie oxydative et une voie hydrolytique.

L'étude de la réactivité de céto-sulfonylaminides en présence de triflimide d'argent a conduit à l'obtention d'aza-bicyclo[n.m.1]alcanones. Cette réaction de Conia-ène formelle s'applique à différentes cycloalcanones, ainsi qu'à une grande variété d'aminides fonctionnalisés

Mot clés : alcynyl-cétones, céto-3-alcynoates, allénoates bicycliques, (-)-12-COOH-JA, (-)-12-COOH-JA-Ile, céto-sulfonylaminides, aza-bicyclo[n.m.1]alcanones, triflimide d'argent

Résumé en anglais

The work described in this manuscript involved the reactivity of keto-3-keto-alkynoates and keto-sulfonamides.

Keto-3-alkynoates led to bi- or tricyclic allenates in the presence of a catalytic amount of cesium carbonate. Cyclization proceeds in a totally stereoselective manner in the case of the two-carbon linker chain. A one-pot reaction starting from alkynyl ketones afforded tricyclic fused ring systems with good yields.

Enantiomerically enriched, oxidized, conjugated or non-conjugated jasmonate derivatives were obtained through 3-alkynoates, in particular (-)-12-COOH-JA and (-)-12-COOH-JA-Ile found in wounded leaves. The availability of those synthetic compounds allowed deeper exploration of the complex regulation of JA-Ile hormone homeostasis and unraveled an oxidative and a hydrolytic pathway.

Aza-bicyclo[n.m.1]alkanone frameworks could be obtained when keto-sulfonylaminides were treated under silver catalysis. This formal Conia-ene reaction was compatible with various cycloalkanones, as well as a wide range of functionalized aminides.

Keywords: alkynyl-ketones, keto-3-alkynoates, bicyclic allenate, (-)-12-COOH-JA, (-)-12-COOH-JA-Ile, keto-sulfonylaminides, aza-bicyclo[n.m.1]alcanones, silver triflimide