UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences et Technologies

Équipe EA 4244 – Laboratoire de Physicochimie des Matériaux et des Biomolécules (PCMB)

THÈSE

présentée par :

Samuel INACK NGI

soutenue le : **10 juillet 2009**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

Hétérocyclisations en présence de sels cuivreux

Président

M. DUCHENE Alain	Professeur, Université François-Rabelais, Tours

Rapporteurs

Mme AUBERT Corinne	Directeur de Recherche CNRS, Paris VI
M. VAN de WEGHE Pierre	Professeur, Université de Rennes I

Examinateurs

M. ABARBRI Mohamed	Professeur, Université François-Rabelais, Tours
M. PARRAIN Jean-Luc	Directeur de Recherche CNRS, Aix-Marseille III
M. THIBONNET Jérôme	Professeur, Université François-Rabelais, Tours

---

Directeur de thèse

M. THIBONNET Jérôme	Professeur, Université François-Rabelais, Tours

À Onia et Isabelle

À mes parents

À tous ceux que j’aime

Remerciements

Je tiens spécialement à exprimer ici toute ma reconnaissance et ma gratitude à Madame Aubert Corinne, Directeur de Recherche au CNRS à l'Université de Paris VI, Monsieur Van de Weghe Pierre, Professeur à l'Université de Rennes I et Monsieur Parrain Jean-Luc, Directeur de Recherche CNRS à l'Université d'Aix-Marseille III, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je ne sais vraiment comment remercier à leurs justes valeurs Messieurs Duchêne Alain et Thibonnet Jérôme, tous deux Professeurs à l'Université François-Rabelais de Tours. Je leur dois tellement qu'il m'est extrêmement difficile de trouver les mots adéquats pour exprimer ce que je ressens à leur égard. Qu'ils trouvent néanmoins ici mes plus précieux remerciements pour le crédit qu'ils m'ont accordé en acceptant de me prendre en thèse, pour leur disponibilité et leur aide constante tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Abarbri Mohamed, Professeur à l'Université de Tours pour sa grande disponibilité et les très nombreux conseils et explications qu'il m'a prodigué.

Mes pensées vont naturellement vers Jean-Claude Kizirian et Ivan Carcenac que j'ai assailli de tout un tas de questions aussi farfelues les unes que les autres ; je vous remercie du temps que vous avez consacré à me répondre. Je n'oublie pas, Zineb Bahlaouan, Elsa Anselmi Charlotte Beord et Khalid Zine sans qui la vie de notre équipe ne serait pas la même.

Je ne saurai oublier de remercier l'ensemble de mes enseignants et encadrants de stages divers pour les connaissances prodiguées et surtout mes différents employeurs qui ont indirectement financé une partie de ma thèse.

Je remercie les plateaux d'analyses de Tours et de Marseille pour les spectres de masses et les analyses par diffraction des rayons X.

Je termine ces remerciements par une pensée envers mes petits stagiaires, Bailly Laurent et Buet Philippe à qui je souhaite une bonne continuation et beaucoup de succès.

Résumé

Les hétérocycles que l'on retrouve dans une large proportion de substances naturelles, ont une grande importance du fait de l'activité de certains d'entre eux sur les organismes vivants. En effet, de par leurs activités, nombre de composés hétérocycliques sont utilisés comme médicament. De très nombreuses publications concernent plus ou moins directement ces structures, dont les plus courantes contiennent de l'oxygène ou de l'azote.

Les réactions d'hétérocyclisation sont le plus souvent décrites par des réactions de cyclisation inter ou intramoléculaires, en milieu acide ou basique, avec usage ou non de sels de métaux comme le fer, l'argent, le palladium, le cuivre ou l'or, ceci en proportion stoechiométique ou catalytique. La fermeture sélective de ces cycles constitue toujours un challenge pour les chimistes organiciens.

Nous nous sommes intéressés dans ce manuscrit à la synthèse sélective de γ-butyrolactones et d'α-pyrones. Nous avons pu montrer que l'opposition d'acides α,β-insaturé-β-halogénés et d'alcynes vrais en présence de sels de cuivre au degré d'oxydation (I) conduit sélectivement selon le type de substrat à la production de l'une ou l'autre de ces deux structures selon un mécanisme de type tandem couplage-hétérocyclisation. La validation du protocole réactionnel montre que l'on peut s'affranchir de l'utilisation de complexes de métaux plus coûteux comme les complexes du palladium.

L'extension de la réaction à des substrats acides α,β-insaturé-α,β-dihalogénés a conduit uniquement à l'obtention de buténolides α-halogénés, montrant ainsi une sélectivité réactionnelle sur les halogènes. La réactivité de l'halogène en α a été mise en évidence par des réactions de couplage classiques, permettant d'envisager de créer facilement de nouveaux buténolides.

Par cette réaction tandem nous accédons à la synthèse de précurseurs de substances naturelles comme les nostoclides I et II ou d'analogues de la vitamine A.

Mots clés :

Réaction tandem – régiosélectivité – stéréosélectivité – cyclisation intramoléculaire – acides β-halogéné α,β insaturés – acides α,β dihalogénés α,β insaturés – butyrolactones – α-pyrones – γ-alkylidènebuténolides – indoles – thiophènes – isocoumarines – nostoclides – rétinoïdes.

Résumé en anglais

The heterocycles which are found in a broad proportion of natural substances, have a great importance because of the activity of some of them on the living organisms. Indeed from their effects, many of heterocyclic compounds are used like drug. Very many publications relate more or less directly to these structures, which the most part contains oxygen or nitrogen.

The heterocyclisation reactions are generally described by intramolecular cyclization reactions or not, in acid or basic medium, with use or not of metal salts as iron, silver, palladium, copper or gold salts, this in stoechiometic or catalytic proportions. The selective closing of these cycles still constitutes a challenge for the organician chemists.

We were interested in this work in the selective synthesis of γ-butyrolactones and α-pyrones. We could show that the reaction between β-halogenated α-unsaturated acids and terminal alkynes in the presence of cuprous salts in mild conditions led selectively, according to the type of substrate, to the production of one or the other of these two structures in a coupling-heterocyclization tandem reaction. The validation of the reactional protocol shows a new heterocyclisation way free from the use of more expensive metal complexes like palladium complexes.

The extension of the reaction to α,β-dihalo-α,β-unsaturated acid substrates led only to α-halogenated buténolides, showing a reactional selectivity from the position of each halogen. The reactivity of the remaining α halogen was tested by traditional coupling reactions, making it possible to plan to easily create a library of this class of product. This may show a possible interest in “drug-design”.

It was possible to us, using this tandem reaction, to reach the synthesis of precursors of natural substances like nostoclides I and II or analogues of vitamin A.

Keywords :

Tandem reaction – regioselectivity – stereoselectivity – intramolecular cyclisation – β-halogeno α,β-unsaturated acids – α,β-dihalogeno α,β-unsaturated acids – butyrolactones – pyranones – α-pyrone – γ-alkylidenebutenolides – indoles – thiophens – isocoumarins – nostoclides – retinoids.

Table des matières

Introduction .....

Première partie : Utilisation du cuivre en réaction de couplage carbone-carbone, carbone-hétéroatome .....

I. Le cuivre dans la création de liaisons carbone-carbone 5

I.A. Utilisation stoechiométrique du cuivre : Les organocuivres 5

I.A.1. Les organocuivreux 6

I.A.2. Les homo et hétéro organocuprates 9

➔ *Les cuprates de Gilman* 9

➔ *Le réactif de Lipshutz* 10

I.B. Utilisation du cuivre en réaction de couplages catalytiques 13

I.B.1. Le couplage de Glaser 13

I.B.2. Le couplage de Cadiot-Chodkiewicz 14

I.B.3. La réaction d'Ullmann 15

I.B.4. Synthèses de propargylamides et propargylamines 18

II. Le cuivre dans la création de liaisons C-Hétéroatome : synthèses d'éthers et d'alkyl (aryl)amines 23

II.A. Modifications de la réaction d'Ullmann 23

II.A.1. Cas des arylamines et arylamides 23

II.A.2. Cas des éthers 25

II.A.3. Synthèse d'éthers à partir d'organostanniques 26

II.A.4. Ullmann sur des systèmes non-aromatiques 26

II.B. Couplages d'acides boroniques : Synthèse de Chan-Lam-Evans 27

III. Le cuivre en synthèse hétérocyclique 31

III.A. Réactions tandem couplage - hétérocyclisation 31

III.B. Hétérocyclisations cuprocatalysées 32

III.B.1. Synthèse d'indoles 32

III.B.2. Synthèse d'imidazopyridines 33

III.C. Synthèse d'azides : «Click chemisty» 34

Conclusion 36

Deuxième partie : Synthèse de γ-alkylidènebuténolides et d'α-pyrones .....

I. Synthèse de γ-alkylidènebuténolides 37

I.A. Synthèse de γ-alkylidènebuténolides : Rappels bibliographiques 39

I.A.1. Contractions ou extensions de cycles oxygénés 39
I.A.2. Condensations sur des cycles de type furane 44
I.A.3. Cyclisation de chaînes oxygénées ouvertes 47
Conclusion 66
I.B. Notre apport à la synthèse de buténolides 67
I.A. Synthèse d'acides β-halogéno-α,β-insaturés 68
I.B. Etude des paramètres de la réaction 70
I.C. Discussion 74
Conclusion 88
II. Synthèse de α-halogéno-γ-alkylidène buténolides 91
II.A. Rappels bibliographiques 91
II.A.1. Synthèse d'acides α,β-dihalogéno-α,β-insaturés 92
II.B. Nos résultats de cyclisation 98
II.C. Réactivité de l'halogène en position α du carbonyle 103
II.C.1. Couplage de type Suzuki 103
II.C.2. Synthèse de type Negishi 104
III. Application de la méthodologie à d'autres structures 106
III.A. Synthèse d'isocoumarines via l'acide *o*-iodobenzoïque 106
III.A.1. Rappels bibliographiques 106
III.A.2. Nos résultats 111
III.B. Synthèse de dérivés d'indoles 113
III.B.1. Préparation des matières premières 113
III.B.2. Essais de cyclisation 116
III.C. Synthèse de dérivés du thiophène 121
IV. Applications à la synthèse de produits naturels et analogues 123
IV.A. Synthèse totale de rétinoïdes 123
IV.A.1. Rappels bibliographiques 123
IV.A.2. Synthèse des alcynes 124
IV.A.3. Synthèse d'analogues de rétinoïdes 125
Conclusion 127
IV.B. Essais de synthèse totale de nostoclides 128
IV.B.1. Rappels bibliographiques 128
IV.B.2. Synthèses des acides 129

IV.B.3. Synthèse des alcynes 131
IV.B.4. Synthèse des Nostoclides I et II 138
Conclusion 139
Conclusion générale .....
Troisième partie Partie expérimentale .....
I. Techniques générales utilisées 141
I.A. Spectrométrie 141
I.B. Chromatographie 142
I.C. Solvants 142
I.D. Montage expérimental 142
I.E. Purification du cuivre 143
I.F. Méthode de dosage RMN ^{1}H 143
II. Préparation des matières premières organiques 144
II.A. Préparation des acides α,β-acétyléniques 144
II.A.1. Préparation des 1,1-dibromo-alkyl-1-ènes 144
II.A.2. Préparation des esters α,β-acétyléniques 146
II.A.3. Préparation des acides carboxyliques α,β-acétyléniques 148
II.B. Halogénation des acides carboxyliques α,β-acétyléniques 149
II.B.1. Préparation des acides carboxyliques β-iodo-(*Z*)-α,β-éthyléniques 149
II.B.2. Préparation de l'acide 1-D-(*Z*)-3-iodobut-2-énoïque 153
II.B.3. Préparation de l'acide (*Z*)-3-bromobut-2-énoïque 154
II.B.4. Préparation des acides carboxyliques α,β-diiodo-(*E*)-α,β-éthyléniques 155
II.B.5. Péparation des acides carboxyliques α,β-dibromo-(*E*)-α,β-acétyléniques 157
II.B.6. Dibromation de l'acide propiolique 160
II.C. Préparation des alcynes vrais 161
II.C.1. Préparation du (*E*)-2-(but-1-èn-3-ynyl)-1,3,3-triméthylcyclohex-1-ène 161
II.C.2. Préparation du (3-hydroxyprop-1-ynyl)-triméthylsilane 162
II.C.3. Préparation du (3-bromoprop-1-ynyl)-triméthylsilane 163
II.C.4. Préparation du 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynylphosphonate de diéthyle 163
II.C.5. Préparation des (*E*)-1,5,5-triméhyl-6- et (*E*)-1,3,3-triméthyl-2-(3-méthylhexa-1,3-dièn-5-ynyl)cyclohex-1-ène 164
II.C.6. Synthèse du tributyl(1-éthoxybut-3-ynyl) étain 167
II.C.7. Synthèse de dérivés maloniques 168

II.D. Synthèse des éthynylphénols 169
II.D.1. Synthèse du 2-chloro-4-éthynylphénol 169
II.D.2. Synthèse des 2-chloro et 2,6-dichloro-4-[(triméthylsilyl) éthynyl] phénols .. 171
II.D.3. Synthèse du 2-chloro-4-éthynylphénol 172
II.D.4. Synthèse des 4-éthynylphénol et 2,6-dichloro-4-éthynylphénol 173
II.D.4.c. Synthèse de l'acétate de 4-formylbenzène 175
II.E. Réactions de cyclisation en présence de sels de cuivre 183
II.E.1. Synthèse des γ-alkylidène buténolides 183
II.E.2. Synthèse de pyranones 205
II.E.3. Synthèse de dérivés indoliques 208
II.E.4. Synthèse de dérivés du thiophène 221
II.F. Synthèse de type Suzuki 223
II.G. Synthèse de type Negishi 229
II.G.1. Synthèse des organomagnésiens 229
II.G.2. Synthèse des organozinciques 229
II.G.3. Couplage de type Negishi 229
Annexes .....
Résumé .....
Résumé en anglais .....

Introduction

La formation de cycles est une étape prépondérante dans la synthèse de molécules hétérocycliques. Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes permettant les réactions d'hétérocyclisation dont les plus courantes de nos jours s'effectuent à l'aide de catalyseurs aux sels de métaux de transition.

Les structures hétérocycliques de type γ-lactones de la famille des buténolides ou de type α-pyronnes, se retrouvent dans le squelette de nombreuses molécules naturelles. Parmi ces substances, certaines présentent des intérêts divers pour les industries pharmaceutiques, cosmétiques, agricoles ou autres. Divers processus, faisant intervenir des substrats et des réactifs différents, sont décrits pour l'accès à ces structures.

Dans le cadre de ce travail de recherche, nous nous sommes penchés dans un premier temps sur la synthèse des γ-alkylidènebuténolides. Nous avons étudié la réactivité d'acides β-halogénés-α,β-insaturés vis-à-vis d'alcynes vrais, en présence de sels de cuivre. Les conditions de la réaction et l'influence des différents acteurs de la transformation seront établies. Cette même méthodologie nous aura aussi conduits à l'accès aux structures α-pyronnes et dérivés. Nous discuterons de la régio et de la stéréosélectivité de ce processus. Nous étendrons ensuite cette réaction à des systèmes α,β-dihalogénés-α,β-insaturés, dans le but d'obtenir des structures α-halogéno-γ-alkylidènebuténolide, dont la réactivité de l'halogène sera évaluée. Nous appliquerons ensuite les conditions de cette réaction à des essais de synthèse totale de produits naturels, les nostoclides I et II ou d'analogues de l'acide rétinoïque.

Première partie :
Utilisation du cuivre en réaction de couplage carbone-carbone, carbone-hétéroatome

Qui dit synthèse de composés organiques dit immanquablement création de liaisons carbone-carbone et (ou) carbone-hétéroatome. Ces étapes fondamentales sont réalisées par diverses méthodologies mises au point et continuellement améliorées par des générations de chimistes, des chimistes organiciens en particulier. Les métaux de transition sont des réactifs de choix pour réaliser ces transformations. Ils sont alors soit utilisés comme réactifs stœchiométriques afin de générer des espèces organométalliques, soit comme catalyseurs ou co-catalyseurs. Les avancées sur les réactions de couplage carbone-carbone symbolisées par l'utilisation de sels de palladium dans diverses réactions comme par exemple la réaction de Tsuji-Stille[1] (Figure 1), ou de sels de ruthénium ou de tungstène en métathèse des oléfines[2] en sont une illustration.

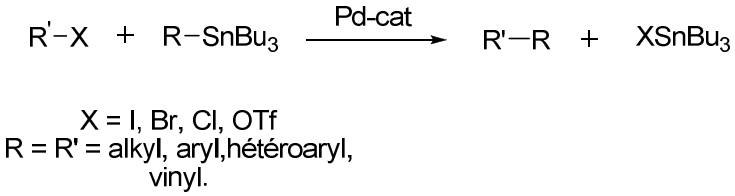


Figure 1

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la réactivité du cuivre à l'état d'oxydation (I), dans le but de générer des hétérocycles oxygénés selon une double séquence couplage/cyclisation.

Cet élément de transition de la même famille que l'argent et l'or, est probablement l'un des premiers métaux travaillé par l'homme.[3] Abondant dans la nature, on l'y retrouve sous différentes formes notamment à l'état natif. C'est une matière peu onéreuse, douée de très nombreuses propriétés. Le cuivre trouve ainsi sa place dans de nombreux domaines comme la métallurgie, l'électronique ou la santé. D'un point de vue chimique, l'élément présente quatre degrés d'oxydations usuels. Le cuivre moléculaire (natif) Cu (0) et les ions Cu (I) et Cu (II) sont communs alors que l'existence de l'ion Cu (III) n'a été démontrée que dans des intermédiaires réactionnels.[4]

---

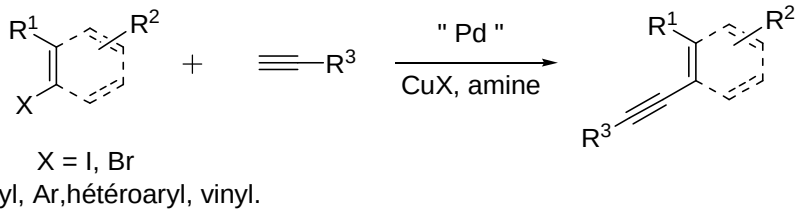
[1] (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636. (b) Espinet, P.; Echavarren, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (c) Imperato, G.; Burkhard König, R. V. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2243. (d) Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809.

[2] (a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161 (b) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42.

[3] (a) Briard, J. *Âge du Bronze en Europe 2000-800 avant J.-C.*; Errance: Paris, **1985.** (b) Guilaine, J. *La préhistoire d'un continent à l'autre*; Larousse: Paris, **1986.** (c) Leroi-Gourhan, A. *Dictionnaire de la Préhistoire*; Presses Universitaires de France, **2005**.

[4] (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. (b) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. (c) Alexakis, A.; Sedrani, R.; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 345.

Le cuivre est notament utilisé dans les réactions de couplage en tant que co-catalyseur de métaux plus «nobles» comme dans la réaction de Sonogashira[5] (Figure 2) ; néanmoins de nombreuses synthèses sont décrites dans la littérature permettant la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome en présence uniquement de réactifs au cuivre à divers degrés d'oxydation.



X = I, Br
R^i = alkyl, Ar,hétéroaryl, vinyl.

Figure 2

Nous allons dans cette première partie revenir sur quelques unes des utilisations du cuivre en chimie organique. Dans un premier temps, nous verrons l'utilisation de cet élément dans la création de liaisons carbone-carbone, puis dans celle de la création de liaisons carbone- hétéroatome. Vu la quantité de publications concernant la chimie de cet élément, nous avons choisi de nous concentrer uniquement sur des exemples décrivant son utilisation en tant que réactif ou catalyseur principal.

[5] (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379. (c) Lemay, A. B.; Vulic, K. S.; Ogilvie, W. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3615. (d) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.

I. Le cuivre dans la création de liaisons carbone-carbone

I.A. Utilisation stoechiométrique du cuivre : Les organocuivres

Les organocuivres sont d'excellents réactifs pour créer des liaisons carbone-carbone. On en distingue plusieurs types selon le nombre et la nature des ligands qui entourent le cuivre. La description de leurs structures exactes fait l'objet de controverses. L'objet de ce chapitre n'étant pas de discuter de leurs structures, nous représentons ces molécules telles que trouvées dans les publications d'origine.

Ces organométalliques sont réactifs sur un grand nombre de substrats (Figure 3), et sont le plus souvent utilisés pour effectuer des additions sur des oléfines ou des alcynes, sur des carbonyles accepteurs de Michael ou non, ou encore sur des isocyanates. Ils sont entre autre aussi utilisés comme agents nucléophiles pour des substitutions sur des halogéno-alkyles ou aryles et des halogénures d'acide.

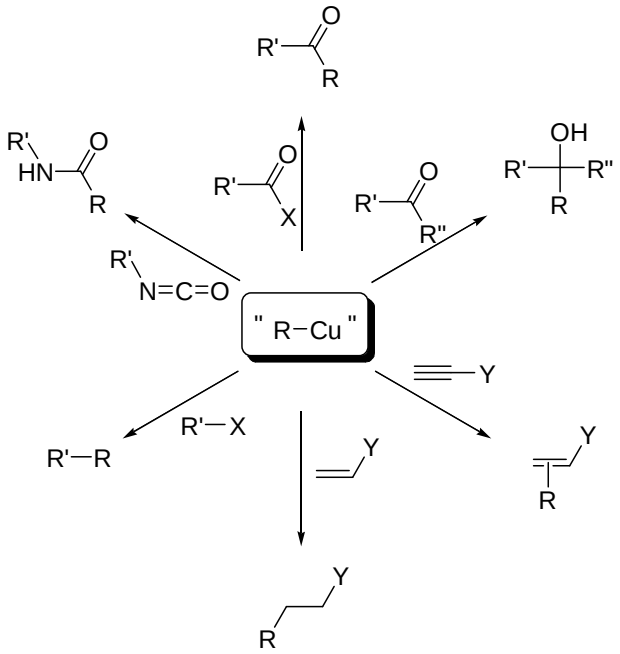


Figure 3

Les réactions dans lesquelles ils sont impliqués sont souvent caractérisées par une bonne régio et stéréosélectivité. Ils sont peu basiques, on n'observe par conséquent pas de réaction d'élimination.[6]

Dans ce chapitre nous allons, en abordant les organocuivreux, les organocuprates et les organocuprates supérieurs, voir quelques synthèses de ces organométalliques ainsi que quelques exemples de leurs réactivités particulières.

I.A.1. Les organocuivreux

Les organocuivreux sont en général obtenus par transmétallation,[7] en faisant réagir un équivalent d'organométallique sur la même quantité de sel de cuivre (I) (Figure 4). L'utilisation d'additifs ayant un caractère base de Lewis, comme le diméthylsulfure ou les amines, permet de stabiliser les organocuivreux.

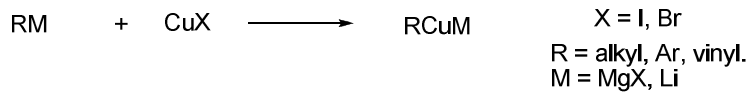


Figure 4

Ces espèces sont principalement utilisées pour effectuer des additions de Michael comme dans cet exemple sur la synthèse par Noyori[8] de la prostaglandine E_2 où une des étape-clés est l'addition 1,4 stéréosélective d'un organocuivreux sur une énone cyclique (Figure 5). L'énolate intermédiaire généré est alors piégé stéréosélectivement par l'halogénure allylique.

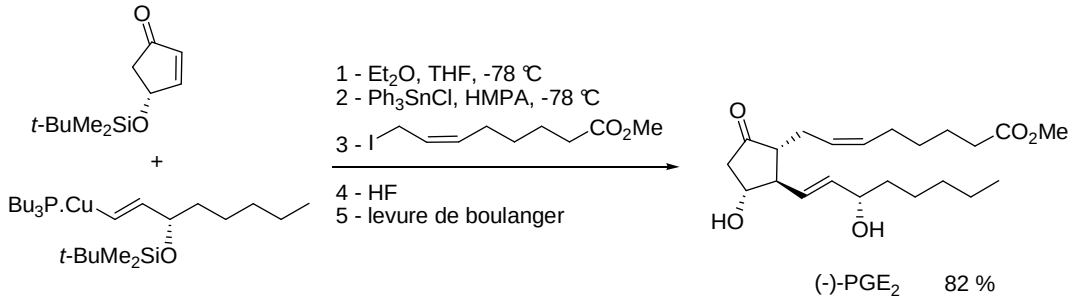


Figure 5

[6] Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253.

[7] (a) Taylor, R. J. K. *Organocopper reagents*, **1994.** (b) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*; Ed. Wiley-VCH, **2002**.

[8] (a) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348. (b) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718.

I.A.1.a. Cas des alcynyl-cuivres

D'autres synthèses plus anciennes, comme celle des alcynyl-cuivres, se font directement entre un alcyne vrai et un sel de cuivre en présence d'une base (Figure 6). [9]

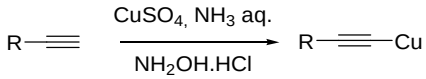


Figure 6

La mise en œuvre de réactions comme les transformations de type Eglinton[10] par exemple, nécessite l'utilisation ces organométalliques pour effectuer le couplage de deux alcynes terminaux en faisant usage d'acétate de cuivre (II), la base servant ici à la déprotonation de l'alcyne pour former un alcynyl-cuivre qui permet ensuite la formation du produit de dimérisation. Cette méthode a été utilisée pour la première étape de la synthèse du macrocycle cyclooctadécanonaène[11] (Figure 7).

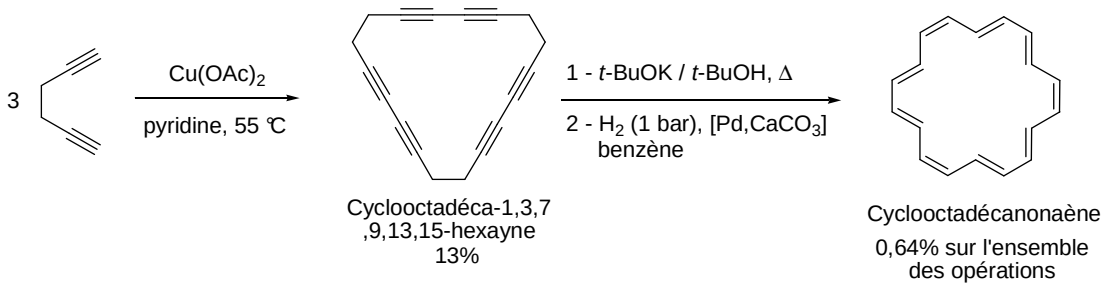


Figure 7

I.A.1.b. Transmétallations par échange étain-cuivre

On peut profiter de la faiblesse de la liaison carbone-étain pour générer des organocuivreux. En effet, en traitant des organostanniques aromatiques par des sels de cuivre (I) dans des solvants polaires comme le diméthylformamide, on peut transmétaller l'étain par le cuivre. Dans le cas des travaux de Piers *et coll.*[12] (Figure 8), les organocuivreux obtenus

[9] (a) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313. (b) Sladkov, A. M.; Lev Yu, U. *Russ. Chem. Rev.* **1968**, 748. (c) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215. (d) Owsley, D. C.; Castro, C. E. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 916.

[10] Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889.

[11] Stöckel, K.; Sondheimer, F. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 68.

[12] (a) Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4905. (b) Piers, E.; Chong, J. M.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6265. (c) Piers, E.; McEachern, E. J.; Romero, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1173. (d) Piers, E.; Yee, J. G. K.; Gladstone, P. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 481.

par cette voie entrent dans une réaction de couplage intramoléculaire aboutissant à une cyclisation grâce à la dismutation intramoléculaire du cuivre de l'intermédiaire organocuivreux. La dismutation suivie de l'élimination réductrice de l'atome de cuivre restant permet d'accéder à un carbocycle. On peut outre obtenir des éthers et des alcènes non conjugués. Ce type de réaction nécessite l'utilisation de plusieurs équivalents de sels de cuivre.

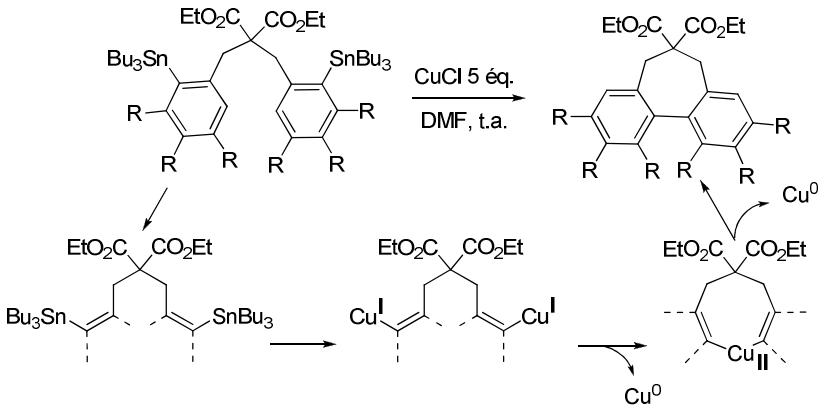


Figure 8

Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant du cuivre au degré d'oxydation (II) (Figure 9) afin d'effectuer des homocouplages d'organostanniques.[13]

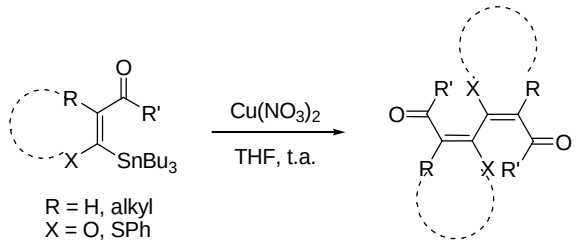


Figure 9

La notation R-Cu que nous utilisons ici et que l'on trouve dans certains ouvrages peut prêter à confusion ; en effet, l'espèce réactive[6,14] est un sel de cuivre que l'on peut noter $[RCuX]^-$. La synthèse, la conservation et l'utilisation en chimie organique de ces organométalliques nécessite en général de basses températures et l'utilisation d'un gaz inerte du fait de leur instabilité. Par exemple, les dérivés alkylés primaires et secondaires se décomposent à partir de 15 °C.[7] Mais on trouve des organocuivreux comme le (phényléthynyl)cuivre qui est stable à 100 °C. Les alcynyl-cuivres sont par ailleurs inertes à l'hydrolyse en général. Les organocuivreux peuvent en outre être insolubles dans les solvants

[13] (a) Ghosal, S.; Luke, G. P.; Kyler, K. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4296. (b) Beddoes, R. L.; Cheeseright, T.; Wang, J.; Quayle, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 283.

[14] Bonini, B. F.; Capperuci, A.; Comes-Franchini, M.; Degl'Innocenti, A.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *Synlett* **1993**, 937.

usuels. Ces problèmes peuvent être contournés en utilisant des solvants comme le diméthylsulfure ou des ligands comme des amines, des sulfures, des phosphines ou encore des acides de Lewis, qui améliorent dans le même temps les rendements de ces réactions.[15] Malgré leur potentiel en synthèse, cette classe d'organocuivre est en quelque sorte abandonnée au profit d'autres classes plus réactives comme les organocuprates et les organocuprates d'ordre supérieur.

I.A.2. Les homo et hétéro organocuprates

I.A.2.a. Préparation via RLi

➔ *Les cuprates de Gilman*

Les organocuivres les plus célèbres sont les cuprates lithiens introduits en synthèse organique par Gilman.[16] Ils sont préparés à partir d'un organolithien et d'un halogénure cuivreux dans un solvant l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane à basse température et sous atmosphère inerte. Ces molécules qui sont aussi qualifiées d'organocuprates sont notées sous la forme [$R_2CuLi.LiX$]. Elles bénéficient d'une stabilité et d'une nucléophilie supérieure à celle de leurs homologues organocuivreux. Les homo-organocuprates de Gilman (Figure 10) et leurs dérivés permettent la préparation d'alcanes par couplage avec des dérivés halogénés saturés.[6] Avec des substrats vinyliques halogénés, on obtient des composés éthyléniques substitués. Sur les composés carbonylés α, β-insaturés, ils réagissent de façon régiosélective en addition 1,4 à la différence des réactifs de Grignard qui eux réagissent en 1,2.[17] L'utilisation de substrats non conjugués donne lieu à une réaction d'addition 1,2 [18] alors que l'on peut obtenir des mélanges de produits issus de l'addition 1,6 ; 1,8 ; etc, sur des substrats possédant une conjugaison plus étendue.[19]

[15] Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 425.
[16] Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.
[17] Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308.
[18] (a) Lipshutz, B. H. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 1 chapter 1.4. (b) Metz, P.; Schoop, A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10597.
[19] (a) Posner, G. H. *Org. React. (N.Y.)* **1972**, *19*, 1. (b) Barbot, F.; Kadib-Elban, A.; Miginiac, P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *345*, 239. (c) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React. (N.Y.)* **1992**, *41*, 135. (d) Krause, N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3509. (e) Haubrich, A.; van Klaveren, M.; van Koten, G.; Handke, G.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5849.

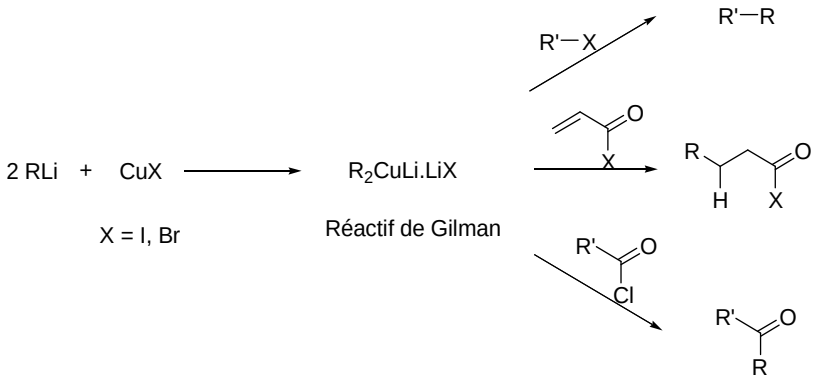


Figure 10

Un seul groupe R de l'organocuprate est transféré lors de la réaction. La réaction devient alors coûteuse, financièrement ou en temps de préparation, si le groupe R est complexe. Pour atténuer cela, le groupe non transféré peut alors être un groupe différent et moins onéreux. On utilise ainsi de plus en plus d'organocuprates mixtes de type [RR'CuLi.LiX] ou hétéro-organocuprates qu'on obtient par addition successive de deux organolithiens différents sur un sel cuivreux. Les ligands forts de type alcynyle ou nitrile[20] par exemple sont de bons groupes non-transférables. Beames[21] a démontré qu'ils se transfèrent beaucoup plus lentement que d'autres groupements organiques.

➔ *<u>Le réactif de Lipshutz</u>*

En ajoutant du cyanure de cuivre à deux équivalent d'organolithien, Lipshutz a découvert une nouvelle famille de organocuivre (Figure 11) dont la préparation dépend de la nature du solvant. [22] Contrairement aux espèces vues précédemment, ceux-ci sont dit d'ordre supérieur. Ils ont une formule générale de type $R_{m+n}Cu_mLi_n$ dans le cas des homo-organocuprates avec m+n nécessairement supérieur à deux. Dans le cas des hétéro-organocuprates d'ordre supérieur, m+n représente le nombre de ligand au total. Ces structures sont encore plus réactives et plus stables que les réactifs de Gilman.

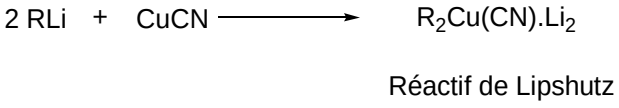


Figure 11

[20] (a) Gorlier, J. P.; Hamon, L.; Levisalles, J.; Wagnon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 88. (b) Acker, R.-D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3407. (c) Hamon, L.; Levisalles, J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *251*, 133.
[21] Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210.
[22] (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 50050. (b) Lipshutz, B. H.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1695.

Les réactifs de Lipshutz, parmis lesquels on trouve les stannylcuprates $(R_3Sn)_2Cu(CN)Li_2$ et $R_3Sn\text{-}(R')Cu(CN)Li_2$, sont très utilisés pour réaliser des stannylcupration d'alcynes. Avec l'acétal diéthylique du propynal, Normant[23] et Quintard[24] ont montré que la stannylcupration est régiosélective. L'addition s'effectue de façon syn. L'intermédiaire stannylvinylcuprate obtenu peut ensuite être piégé par des électrophiles (Figure 12).

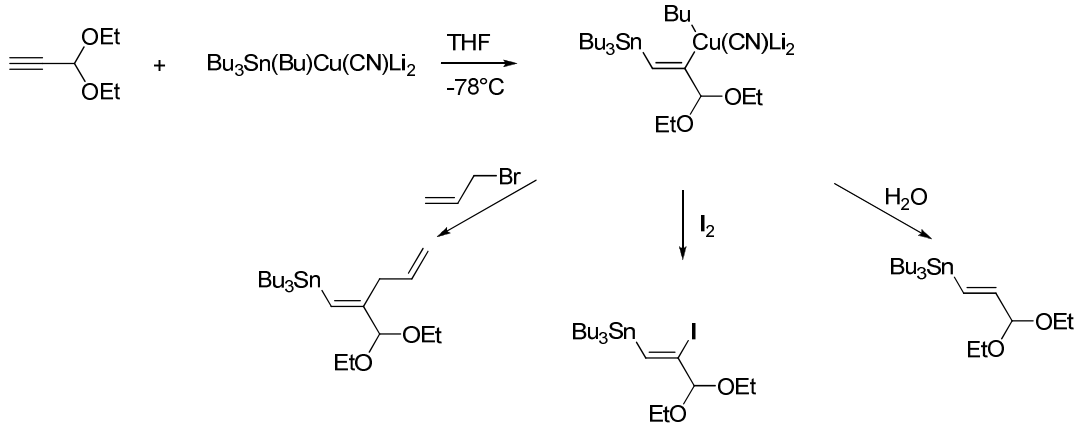


Figure 12

I.A.2.b. Préparation via RMgX

Les réactions de transmétallation via des réactifs de Grignard permettent de préparer un grand nombre d'organocuivre. En utilisant une stoéchiométrie adéquate, Normant (Figure 13) a préparé des organocuprates vinyliques à partir des organomagnésiens correspondants.[25] Ils sont en général plus réactifs que les organolithiens et les organomagnésiens correspondants dans les réactions de substitution sur les halogénures vinyliques par exemple.[26] Ils sont en outre des agents de choix pour l'ouverture d'époxydes et de lactones (Figure 14).[27]

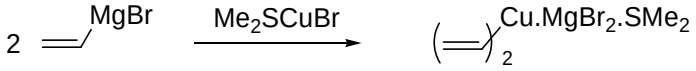


Figure 13

[23] Marek, I.; Alexakis, A.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6337.
[24] Beaudet, I.; Parrain, J.-L.; Quintard, J.-P. Ibid., 6333.
[25] (a) Marek, I.; Alexakis, A.; Normant, J.-F. Ibid., 6337. (b) Normant, J. F.; Bourgain, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2583.
[26] (a) Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911. (b) Whitesides, G. M.; Fischer, W. F.; San Filippo, J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
[27] Fujisawa, T.; Mori, T.; Kawara, T.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 569.

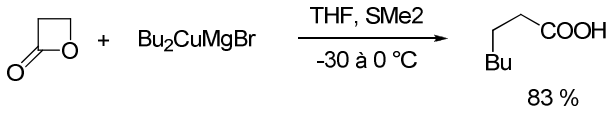


Figure 14

Les vinylcuprates de type Normant, peuvent également être obtenus par transmétallation d'autres vinyl-métaux comme les vinylzinciques, les vinylétains, les vinylaluminiums, ou les vinylzirconiums. [28]

Les réactifs de Normant comme les cuprates lithiens peuvent par aussi être préparés par addition directe d'un cuprate lithien ou magnésien sur un alcyne. Normant a montré que cette transformation se fait toujours en syn-addition. La régiosélectivité dépend par contre de la nature des groupements R^1 et R^2 d'une part et du solvant et du ligand utilisé d'autre part. [29] (Figure 15).

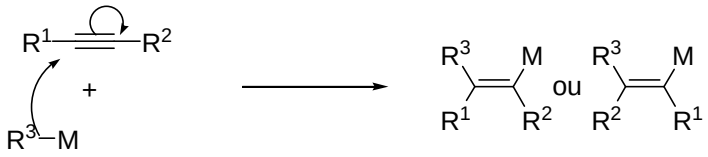


Figure 15

[28] (a) Rao, C. J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4593. (b) Knochel, P.; Rozema, M. J.; Tucker, C. E.; Retherford, C.; Furlong, M.; Achtyutha Rao, S. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 361. (c) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (d) Crimmins, M. T.; Nantermet, P. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 41. (e) Lipshutz, B. H. In *Advances in metal-organic chemistry*; Liebeskind, Ed.; L.S., JAI Press. Inc.: Greenwich, CT, **1995**; Vol. 4, p 1.

[29] (a) Alexakis, A.; Normant, J. F.; Villieras, J. *J. Mol. Catal.* **1975**, *1*, 43. (b) Normant, J. F.; Alexakis, A.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *57*, C99. (c) Normant, J.-F.; Alexakis, A. *Synthesis* **1981**, *11*, 841.

I.B. Utilisation du cuivre en réaction de couplages catalytiques

I.B.1. Le couplage de Glaser

Le couplage de Glaser, l'une des plus anciennes méthodes de couplage catalysée par le cuivre, met en jeu des sels de cuivre (I), une base et d'un oxydant, en général de l'oxygène. [30] C'est une réaction d'homocouplage d'alcynes vrais dans le but d'obtenir des poly-ynes symétriques. Plus tard, Hay[31] apportera une modification à cette méthodologie en adjoignant le complexe TMEDA au chlorure de cuivre (I) dans l'acétone, permettant ainsi de meilleurs rendemenst. De nombreux exemples d'homocouplages d'alcynes ont été publiés[32] utilisant cette technique comme par exemple cette structure poly-yne synthétisée par Gibtner (Figure 16).

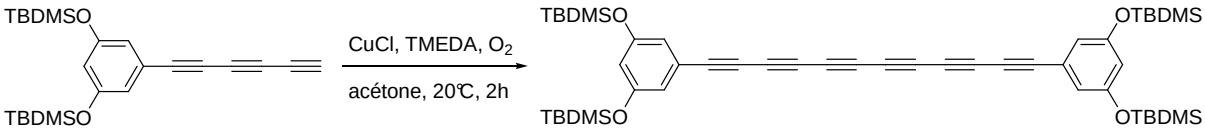


Figure 16

Des essais effectués sur des complexes de Fischer[33] portant un alcyne vrai montrent un accès facile à des bis-complexes poly-ynes de Fischer (Figure 17). Cette méthodologie tolère la présence d'amines et d'autres métaux.

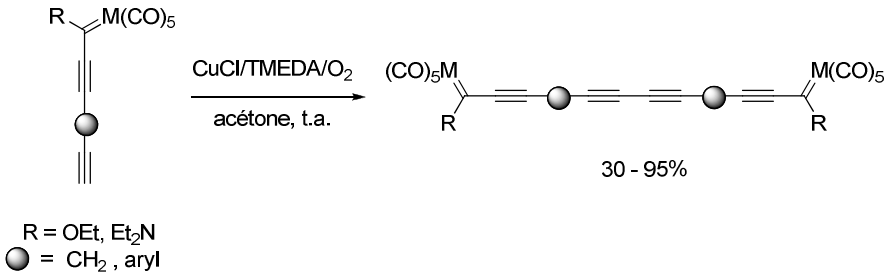


Figure 17

[30] (a) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137. (b) Glaser, C. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422. (c) Sato, Y.; Yamasaki, R.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 504.

[31] Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.

[32] (a) Cameron, M. D.; Bennett, G. E. Ibid.**1957**, *22*, 557. (b) Hoeger, S.; Meckenstock, A.-D.; Pellen, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4556. (c) Gibtner, T.; Hampel, F.; Gisselbrecht, J.-P.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 408. (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Gayathri, K. U.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6493. (e) Vizer, S. A.; Yerzhanov, K. B.; Dembitsky, V. M. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 66.

[33] Lopez-Alberca, M. P.; Mancheno, M. J.; Fernandez, I.; Gomez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 365.

I.B.2. Le couplage de Cadiot-Chodkiewicz

Le couplage de Cadiot-Chodkiewicz[34] se différencie du couplage de Glaser par la mise en contact d'alcynes vrais et d'halogéno-alcynes catalysée par des sels de cuivre (I) et présence d'une base uniquement, souvent une amine. La méthodologie donne accès à des poly-ynes (Figure 18). La base déprotone l'alcyne qui va ensuite servir à générer un alcynylcuivre. Celui-ci entre dans une séquence d'addition oxydante et élimination réductrice pour former le poly-yne.

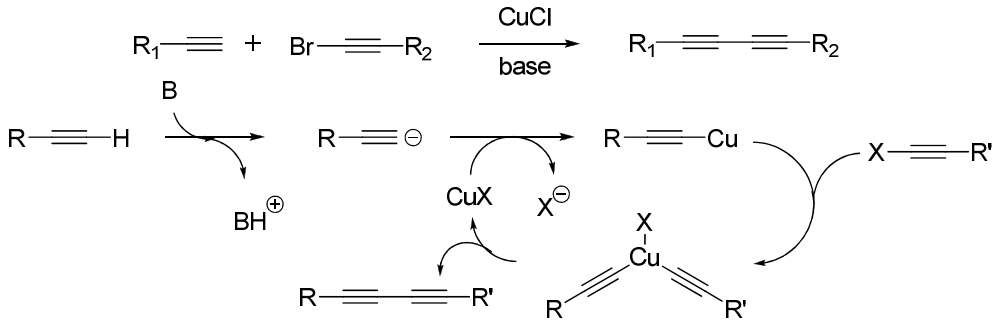


Figure 18

Dans certains développements de cette réaction, on fait usage d'organométalliques comme le butyllithium (Figure 19).[32c] L'espèce d'organocuivre est dans ce cas un organocuprate mixte.

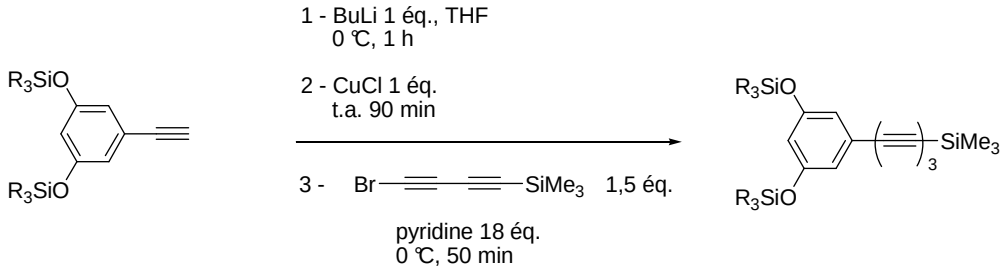


Figure 19

Cette réaction peut aussi être réalisée directement sur des alcynylsilanes[35] avec le groupement R^1 différent de l'hydrogène (Figure 20). Cette évolution présente l'avantage de ne pas utiliser de base.

[34] (a) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris, Fr.)* **1957**, *2*, 819. (b) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. In *Chemistry of acetylenes*; Viehe, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1969**, p 597. (c) Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6841. (d) Bandyopadhyay, A.; Varghese, B.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4544.

[35] Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4075.

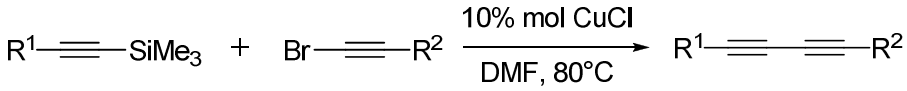


Figure 20

I.B.3. La réaction d'Ullmann

La réaction d'Ullmann originale[36] permet la synthèse de biaryles symétriques en par homocouplage d'halogénures d'aryle, en presence de cuivre métallique en excès ou des alliages de cuivre. Les hautes températures que nécessite la réaction permettent l'activation du cuivre qui va s'insérer dans la liaison carbone halogène en passant par un cycle d'oxydation en cuivre (II) puis de réduction en cuivre (I). L'organocuivre ainsi obtenu s'insère à son tour dans la liaison carbone-halogène d'un autre halogénure d'aryle et s'oxyde en cuivre (III), s'en suit une élimination réductrice d'halogénure de cuivre et la formation de la liaison carbone-carbone du biaryle.

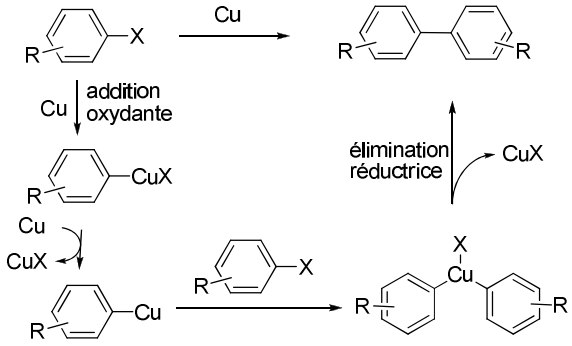


Figure 21

Cette version de cette réaction présente des conditions de réaction assez dures au niveau de la température et donne des rendements moyens.[37] (Figure 22).

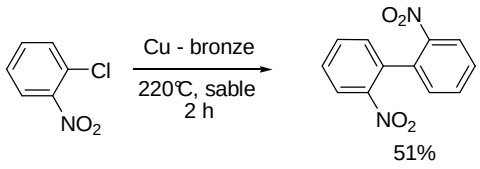


Figure 22

[36] (a) F. Ullmann, J. B. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174. (b) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9. (c) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
[37] Reynold, F. C.; Cleveland, E. A. *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol. 3*, 339.

Les developpements de cette méthodologie ont permis de faire baisser la quantité de cuivre utilisée et d'élargir le champ des substrats et la compatibilité de nombreux groupes fonctionnels. L'opposition d'un halogénure d'aryle et d'un alcyne, en présence d'une base et de sels de cuivre (I) en quantité catalytique en est un exemple. Le cuivre, ici, entre dans un cycle catalytique (Figure 23) où on retrouve une espèce Cu (III) à partir de laquelle se regénère le catalyseur et se forme le produit de couplage.

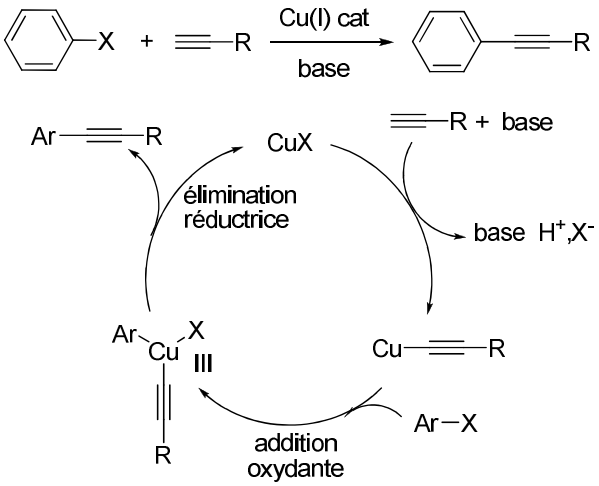


Figure 23

De nombreuses améliorations ont été apportées dans la littérature tant au niveau de la source de cuivre que du type d'halogénures et de nucléophiles.[36c,38] L'utilisation de ligands, notamment des ligands bidendates[39] (Figure 24) sur le cuivre apporte un gain important au niveau de la température de réaction ; la formation des organocuivres intermédiaires nécessitant alors moins d'énergie. Venkataraman[38,40] a montré qu'on pouvait utiliser des complexes de cuivre et de phénantroline comme catalyseur pour le couplage entre l'iodobenzène et le phénylacétylène dans le toluène en présence de carbonate de potassium comme base. La réaction (Figure 24) s'effectue néanmoins encore à des températures de l'ordre de 110 °C avec de bons rendements.

[38] Bates, C. G.; Saejueng, P.; Murphy, J. M.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4727.

[39] (a) Xu, H.-W.; Wang, J.-F.; Liu, G.-Z.; Hong, G.-F.; Liu, H.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1247. (b) Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4050.

[40] (a) Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315. (b) Bates, C. G.; Saejueng, P.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1441. (c) Saejueng, P.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Synthesis* **2005**, *2005*, 1706.

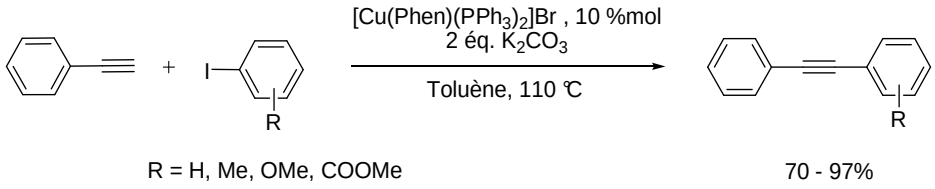


Figure 24

Des developpements en série éthylénique (Figure 25) du même auteur, montrent que l'association de l'iodure de cuivre et du ligand bidendate non-aromatiques *N,N* diméthylglycine permet l'accès à la synthèse d'énynes.

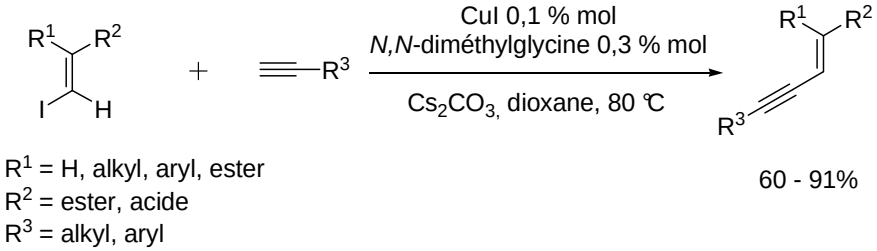


Figure 25

Les essais de Shao[41] conduisent à des résultats similaires. La formation de l'ényne en une étape est accompagnée d'une réaction de β-élimination donnant ainsi un accès à des 1,3-butadiènes (Figure 26).

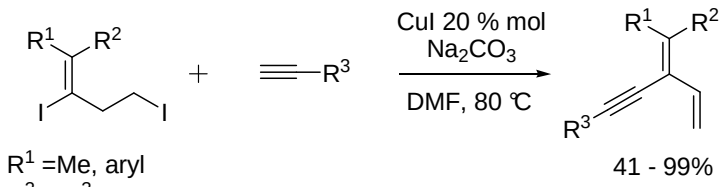


Figure 26

[41] Shao, L.-X.; Shi, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11938.

I.B.4. Synthèses de propargylamides et propargylamines

Les travaux sur la fonctionalisation directe de bases de Schiff ou de pyridines et dérivés de type quinolines et isoquinolines[42] permettent d'accéder à des propargylamides et étendent un peu plus l'efficacité de l'utilisation du cuivre dans des synthèses complexes. Les travaux rapportés par Arndtsen [42a,d] présentent une synthèse à trois composants catalysée par des halogénures de cuivre (I). Celle-ci met en jeu un motif imine, un chlorure d'acide et un alcyne vrai, en milieu basique (Figure 27 et Figure 28).

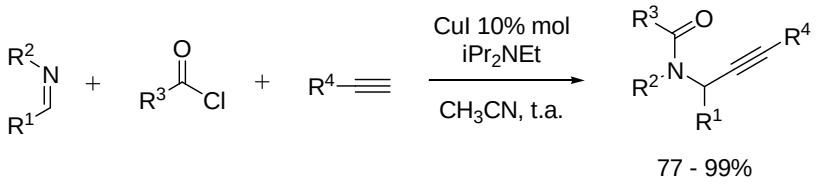


Figure 27

Le chlorure d'acide joue le rôle d'activateur du motif imine en créant un site électrophile (Figure 28). Le couplage avec l'alcynylcuivre sur ce site électrophile conduit à la génération d'un centre asymétrique.

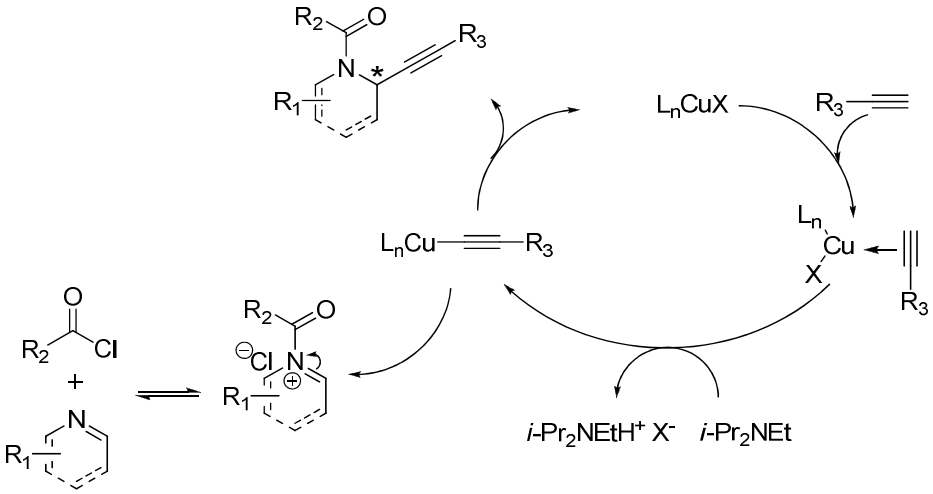


Figure 28

[42] (a) Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1107. (b) Yamamoto, Y.; Hayashi, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10149. (c) Pan, Y.; Lu, H.; Fang, Y.; Fang, X.; Chen, L.; Qian, J.; Wang, J.; Li, C. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1242. (d) Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906.

L'utilisation de ligands chiraux (Figure 29 et Figure 30) [43] sur le cuivre permet d'obtenir l'un ou l'autre des énantiomères de ces molécules.

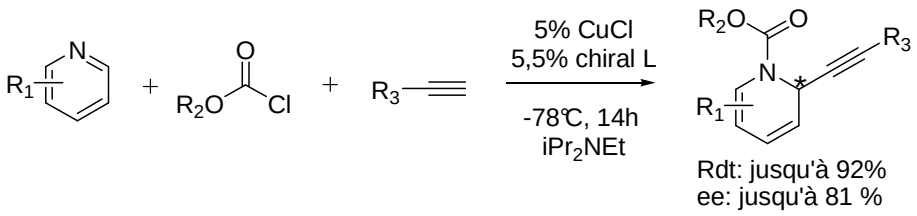


Figure 29

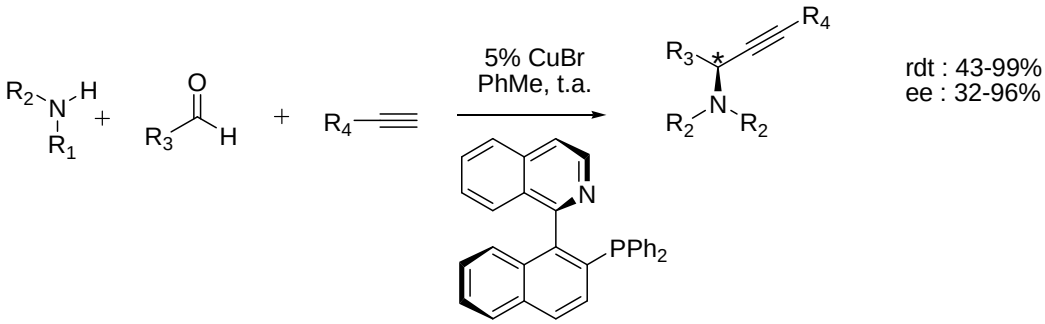


Figure 30

Des résultats intéressants en matière de chimie verte ont été rapportés en synthèse de propargylamines. Cette transformation a été décrite dans l'eau, avec l'iodure de cuivre sous activation micro-onde[44] ou avec du chlorure de cuivre supporté en catalyse hétérogène[45] sous activation thermique (Figure 31). La grande résistance des intermédiaires probables alcynylcuivres à l'hydrolyse peut expliquer ces résultats.

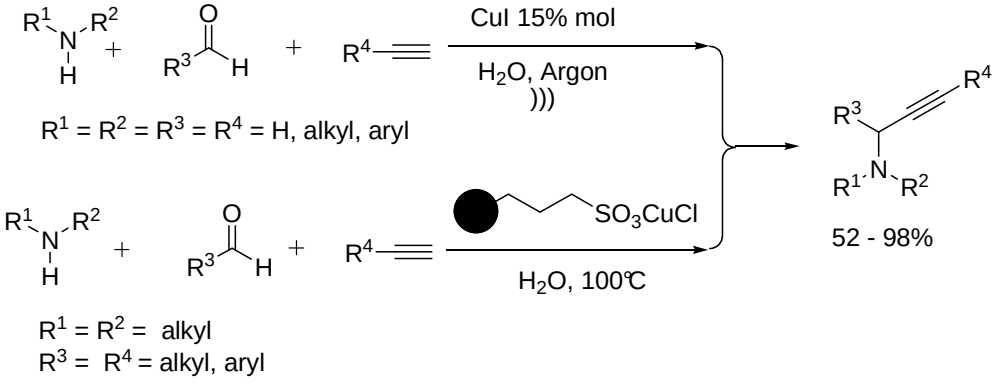


Figure 31

[43] Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.
[44] Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001.
[45] Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Krishna, C. S. V.; Babu, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7882.

La synthèse de propargylamines peut également s'effectuer avec des sels de cuivre dispersés dans un liquide ionique (Figure 32). L'association sel de cuivre (I)/1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate ([Bmim]PF_6) par exemple, permet d'obtenir de bons rendements et présente l'avantage de pouvoir être recyclé et ré-utilisé avec des rendements similaires sur au moins trois cycles. [46]

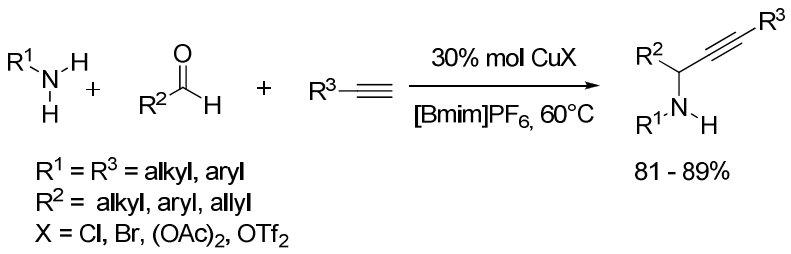


Figure 32

I.B.4.a. Utilisation d'organostanniques

Plusieurs études comme celle de Ye[47] ou celle de Piers[12] que nous avons vu précédemment (paragraphe I.A.1.b), ont montré que la liaison carbone-étain est facilement coupée par les sels de cuivre (I) pour obtenir des organocuivreux qui peuvent alors être piégés par des électrophiles (Figure 34Figure 33).

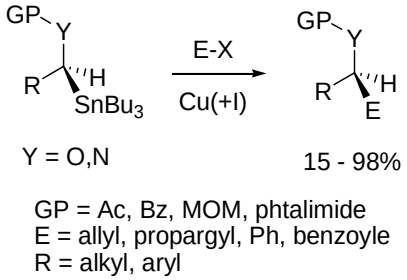


Figure 33

Liebeskind[48] a proposé deux possibilités de mécanisme pour la formation de la liaison carbone-carbone (Figure 34). Le cuivre (I) peut selon les cas entrer directement dans la liaison carbone-halogène et ainsi former un monocuprate qui va transmétaller l'organostannique pour obtenir un homo ou un hétérocuprate. Le cuivre peut aussi directement transmétaller la liaison carbone-étain et seulement par la suite s'insérer dans la liaison carbone-halogène.

[46] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naveenkumar, V.; Rao, R. S.; Nagaiah, K. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 335.
[47] Falck, J. R.; Bhatt, R. K.; Ye, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5973.
[48] Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.

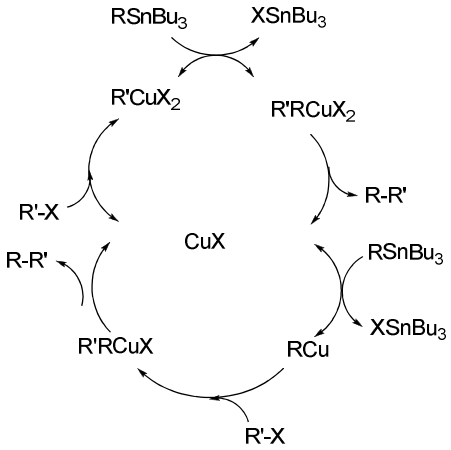
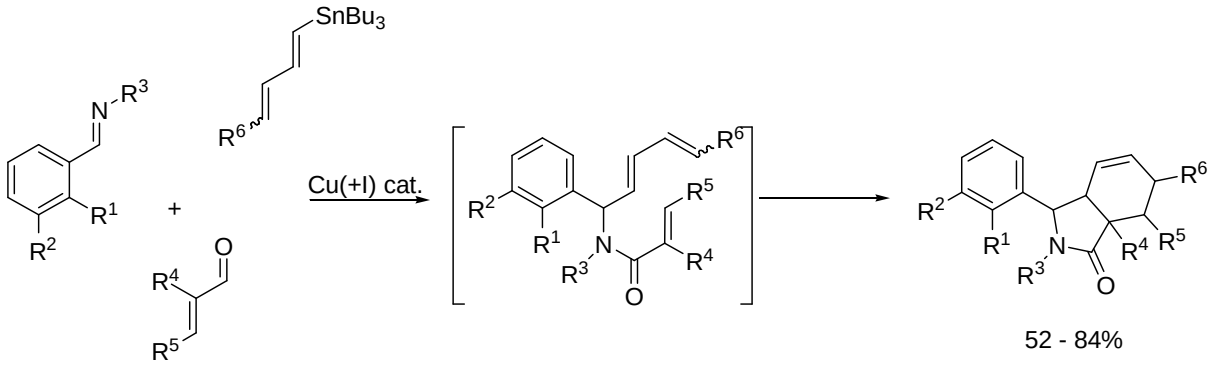


Figure 34

Des vinylétains ont ainsi été utilisés dans des réactions en cascade[49] comme celles décrites pour la synthèse de propargylamines (Figure 35). Le mécanisme de la réaction se déroule comme celle de Arndtsen[42a,d] à la différence près qu'il utilise un vinylcuprate intermédiaire obtenu par transmétallation du vinylétain par le cuivre. L'amide intermédiaire obtenu entre immédiatement ensuite dans une électro-cyclisation de type 4+2.



R^1, R^2 = H, Br, Me
R^3 = Bn, p-MeOPh, allyl
R^4, R^5, R^6 = H, Me

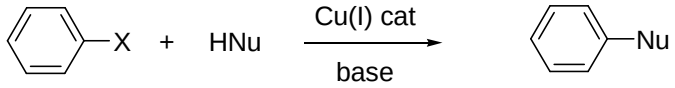
Figure 35

[49] Zhang, L.; Malinakova, H. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1484.

II. Le cuivre dans la création de liaisons C-Hétéroatome : synthèses d'éthers et d'alkyl (aryl)amines

II.A. Modifications de la réaction d'Ullmann

Outre la création de liaison carbone-carbone que nous avons vu dans le parargaphe I.B.3, la réaction d'Ulmann permet de construire des liaisons carbone-hétéroatome. En effet cette méthodologie est aussi connue comme étant la synthèse d'éthers biaryliques d'Ullmann (Figure 36). Le nucléophile utilisé pour piéger le cuprate intermédiaire est dans ce cas un alcool, un thiol ou une amine primaire ou secondaire. La réaction aboutit à l'obtention d'éthers, thioéthers et d'arylamines ou amides.



HNu = HNRR', HOAr, HSR

Figure 36

II.A.1. Cas des arylamines et arylamides

L'une des premières modifications de la réaction d'Ullmann est la modification de Goldberg. Elle remplace le nucléophile par un amide et obtient ainsi des arylamides (Figure 37). [50] De nombreux exemples décrits dans la littérature, comme l'utilisation par Liu (Figure 38)[39a] et Gueiffier (Figure 39)[51] d'amides cycliques montrent bien l'intérêt de cette technique pour la synthèse de molécules azotées.

[50] (a) Goldberg, I. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691. (b) Goldberg, I. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 4541. (c) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (d) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. (e) Kang, S.-K.; Kim, D.-H.; Park, J.-N. *Synlett* **2002**, *2002*, 0427.

[51] Enguehard-Gueiffier, C.; Thery, I.; Gueiffier, A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6042.

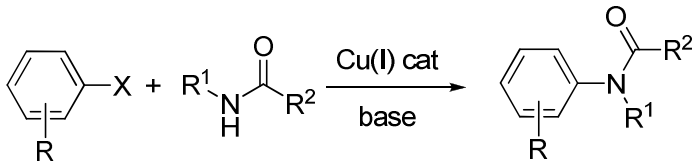


Figure 37

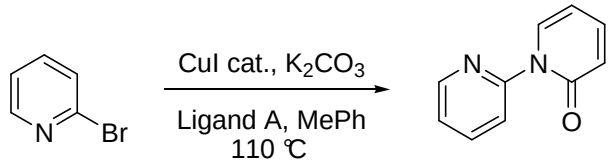


Figure 38

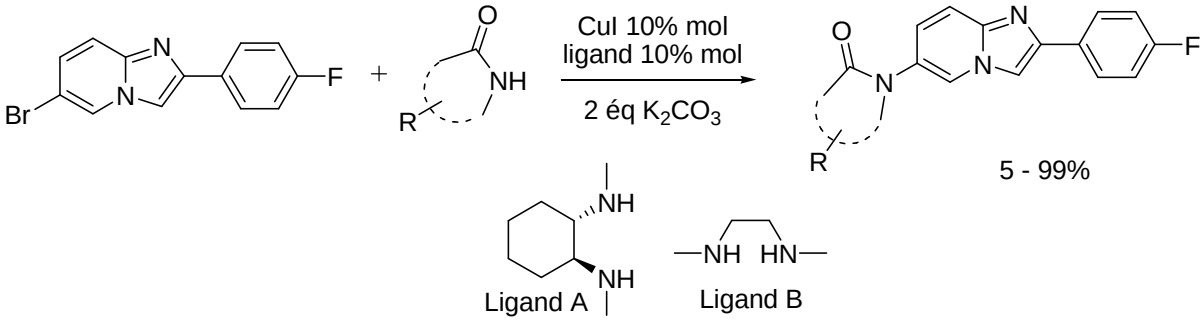


Figure 39

Buchwald, l'un des plus grands contributeurs au developpement de la synthèse des arylamines par la méthodologie d'Ullmann, utilise des diols[52] pour ligander et stabiliser le cuivre dans l'isopropanol. Dans l'exemple de la Figure 40, seul l'éthylène glycol donne de bons résultats. La réaction a l'avantage de pouvoir s'effectuer à l'air libre.

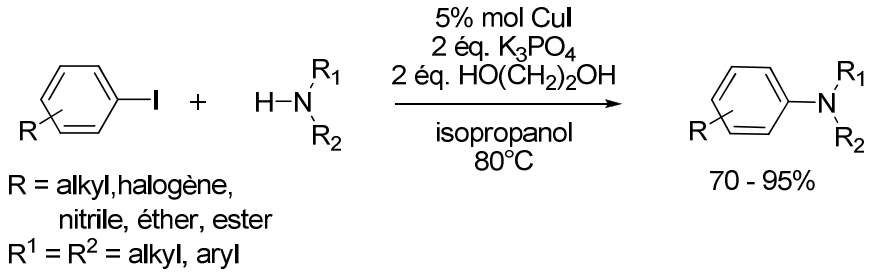


Figure 40

52 (a) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657 (b) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581.

II.A.2. Cas des éthers

La synthèse d'éthers et de thioéthers peut se faire dans des solvants polaires ou non (Figure 41). Les bases utilisées pour les transformations dépendent des réactifs utilisés. Dans les récents travaux de Chan,[53] les seules bases efficaces se sont révélées être le phosphate de potassium et la soude, alors que l'emploi d'autres bases inorganiques ne permettent pas la transformation.

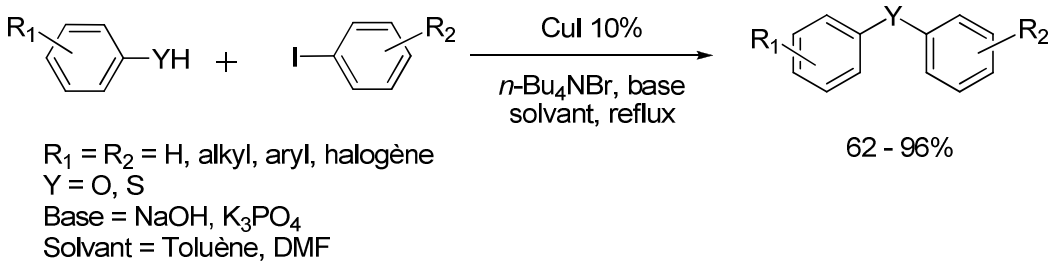


Figure 41

L'utilisation d'iodure de cuivre et de carbonate de potassium cette fois dans l'éthylène glycol selon un protocole modifié de Buchwald (Figure 42),[54] a permis à Gueiffier[51] d'effectuer de nombreux couplages en position 6 d'imidazopyridines, en utilisant des thiophénols.

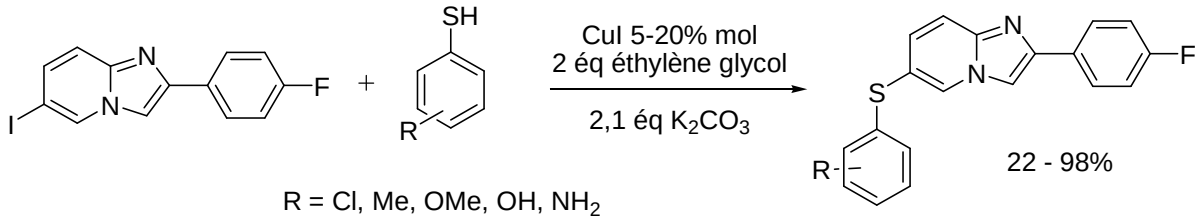


Figure 42

De nombreux autres résultats et modifications de cette réaction au niveau de la source de cuivre, du solvant, du type de base ou encore de l'introduction ou non de ligands[55] ont permis d'améliorer les transformations. Les modifications sur le nucléophile comme l'utilisation de phénoxydes par Samuelson[56], couplés à l'utilisation de malachite

[53] (a) Buranaprasertsuk, P.; Chang, J. W. W.; Chavasiri, W.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2023. (b) Chang, J. W. W.; Chee, S.; Mak, S.; Buranaprasertsuk, P.; Chavasiri, W.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2018.

[54] Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.

[55] (a) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973. (b) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Hamada, S.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913. (c) Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742. (d) Sperotto, E.; de Vries, J. G.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7366. (e) Zhang, H.; Ma, D.; Cao, W. *Synlett* **2007**, *2007*, 243. (f) Altman, R. A.; Shafir, A.; Choi, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 284.

[56] Ghosh, R.; Samuelson, A. G. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1390.

($CuCO_3.Cu(OH)_2.H_2O$) comme source de cuivre donne d'excellents résultats de synthèse d'éther (Figure 43).

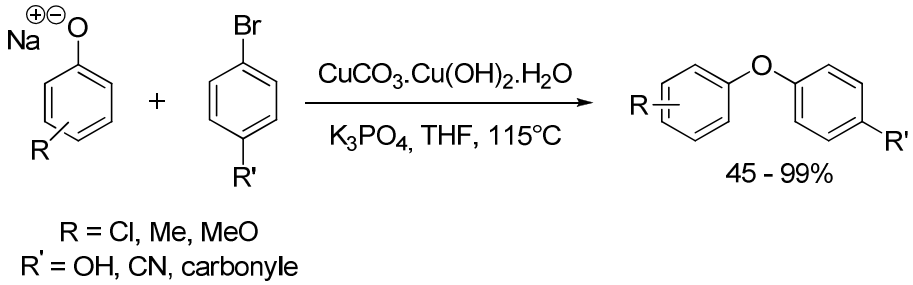


Figure 43

II.A.3. Synthèse d'éthers à partir d'organostanniques

La facile insertion du cuivre dans les liaisons carbone-étain fait que les arylétains sont de bons candidats pour ces transformations. Il est ainsi possible de coupler ainsi différents arylétains à des phénols en présence de cuivre (II)[57] (Figure 44). D'autres modifications impliquant des acides boroniques, que nous verrons un peu plus loin, des sels d'arylbore,[58] des plombanes ou des bismuthanes sont disponibles dans la littérature.[59]

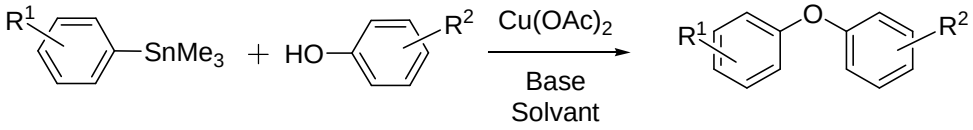


Figure 44

II.A.4. Ullmann sur des systèmes non-aromatiques

Le protocole d'Ullmann a été étendu à des systèmes non-aromatiques. La synthèse d'énamides de Sanapo[60] par exemple (Figure 45), inspirée de la modification de Goldberg,[50a,61] se fait entre un amide et une oléfine dihalogénée. Dans un autre exemple (Figure 46), le 2-bromovinylstyrène réagit avec l'imidazole en présence de L-proline dans un liquide ionique, le butylméthylimidazolium tétrafluoroborate ([Bmim]BF_4) pour générer le *N*-vinylimidazole.

---

[57] Vakalopoulos, A.; Kavazoudi, X.; Schoof, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8607.
[58] (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397. (b) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381.
[59] Steven V. Ley, A. W. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
[60] Sanapo, G. F.; Daoust, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4196.
[61] Steven V. Ley, A. W. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.

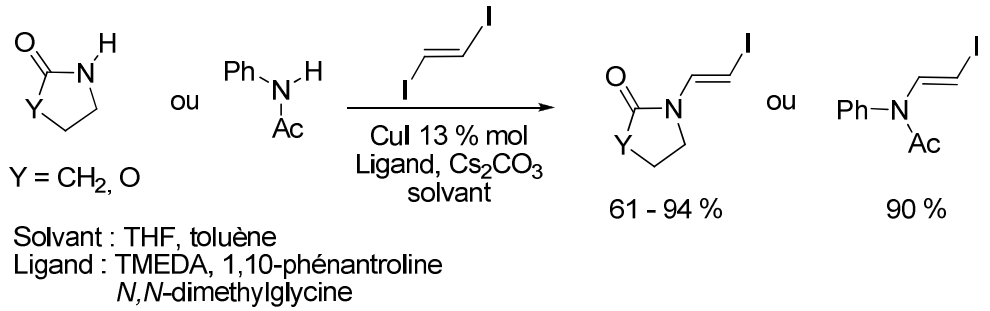


Figure 45

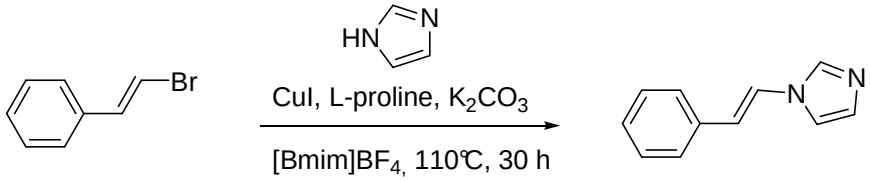


Figure 46

II.B. Couplages d'acides boroniques : Synthèse de Chan-Lam-Evans

Cette réaction permet le couplage entre un acide boronique et des substrats aminés ou hydroxylés en présence de l'oxygène de l'air et (ou) d'oxydants additionnels. [58,62] Le cuivre utilisé est au degré d'oxydation (II). Il peut être employé en quantité catalytique ou stoechiométrique.

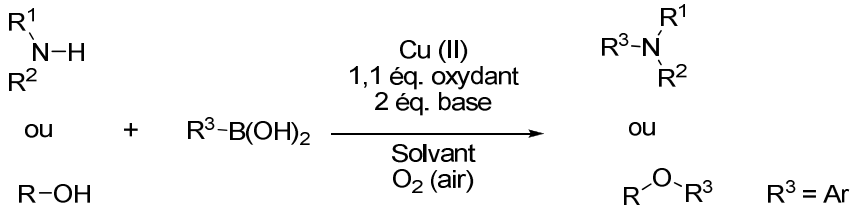


Figure 47

Le cuivre se coordine au substrat déprotoné et à la base qui est souvent une base de Lewis comme la triéthylamine ou la pyridine, pour former un complexe de cuivre (II) qui effectue une transmétallation avec l'acide boronique. La présence de l'oxygène sert alors à

[62] (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937. (b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941. (c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Synlett* **2000**, 674. (d) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863. (e) Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Bonne, D.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927.

oxyder le cuivre (II) du complexe en cuivre (III) pour permettre la perte d'un cuivre (I) plus facilement réoxydable qu'un cuivre moléculaire qui se formerait pendant la phase d'élimination réductrice dans le cas d'une utilisation catalytique. L'influence de l'oxygène est déterminante dans tous les cas de figure. En son absence, la réaction est très lente du fait de la cinétique de l'élimination réductrice à partir du cuivre (II) vers le cuivre (0). Les meilleurs résultats sont obtenus en mode stoechiométrique. La réaction peut en outre être effectuée à température ambiante. Le mécanisme possible décrit ci-dessous (Figure 48) pour l'amination est aussi valable pour des nucléophiles oxygénés ou soufrés.

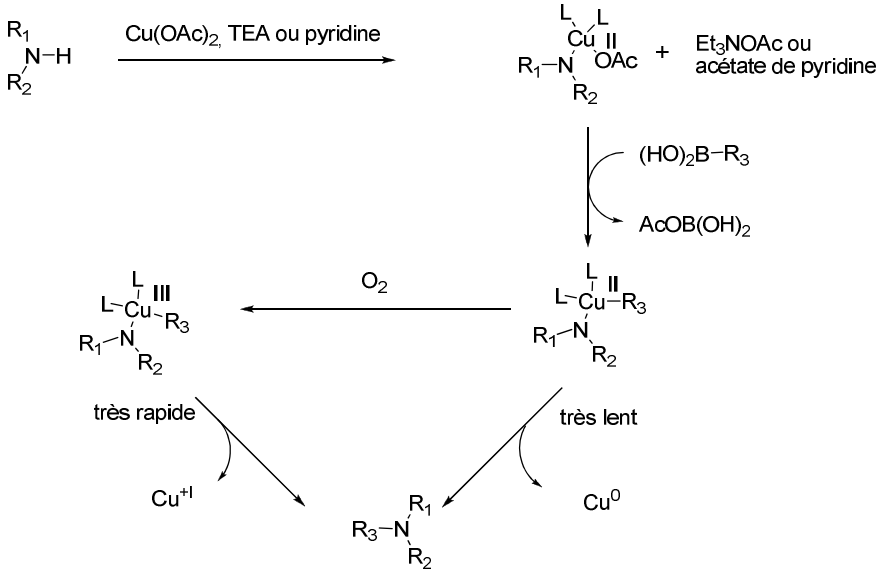


Figure 48

Des modifications et améliorations ont été apportées à cette synthèse par l'utilisation en quantité catalytique de sels de cuivre plus simples de degré d'oxydation (I) ou (II). Les travaux de Lan[63] par exemple montrent que la synthèse de *N*-phénylimidazole peut être faite dans un solvant protique comme les alcools, en particulier le méthanol. Les conditions de la réaction peuvent tolérer jusqu'à 50 % d'eau dans le solvant. Mais à 100 % d'eau la réaction donne des rendements très faibles. D'autres solvants comme le tétrahydrofurane, l'acétone ou l'acétonitrile ne permettrons la réaction que s'il y a une adjonction d'eau (1:1).

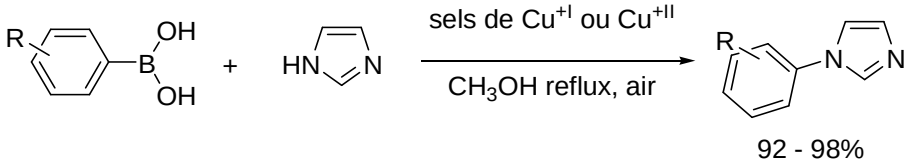


Figure 49

[63] Lan, J.-B.; Chen, L.; Yu, X.-Q.; You, J.-S.; Xie, R.-G. *Chem. Commun.* **2004**, *2*, 188.

Les sels de cuivre de type CuX, $Cu(OAc)_2$, CuX_2,xH_2O et ($Cu(OAc)_2$, xH_2O) fonctionnent très bien. Un minimum de 2 % mol de ces sels est suffisant pour dépasser les 90% de rendement. La quantité idéale étant fixée à 5 % mol.

III. Le cuivre en synthèse hétérocyclique

Des réactions de couplage conduisant à la formation d'hétérocycles divers sont décrites avec l'implication du cuivre, soit en présence d'autres métaux, notamment en synthèse palladiée de type Sonogashira[64] , soit en tant que catalyseur principal. Nous allons nous focaliser sur quelques exemples utilisant le cuivre en tant que catalyseur principal. Ces transformations peuvent résulter d'une hétérocyclisation par couplage carbone-hétéroatome direct ou d'un mécanisme de type tandem couplage suivi d'une hétérocyclisation.

III.A. Réactions tandem couplage - hétérocyclisation

L'application d'un protocole de type Ullmann entre des *o*-iodophénols et des dérivés du phénylacétylène (Figure 50), en présence de complexes de cuivre, de phénanthroline et de triphénylphosphine, permet de synthétiser des benzofuranes substitués en position 2 en une étape[38]. Cette méthodologie de type tandem couplage carbone-carbone suivie d'une hétérocyclisation a malheureusement le désavantage ne pouvoir être catalysée par des sels de cuivre moins complexes.

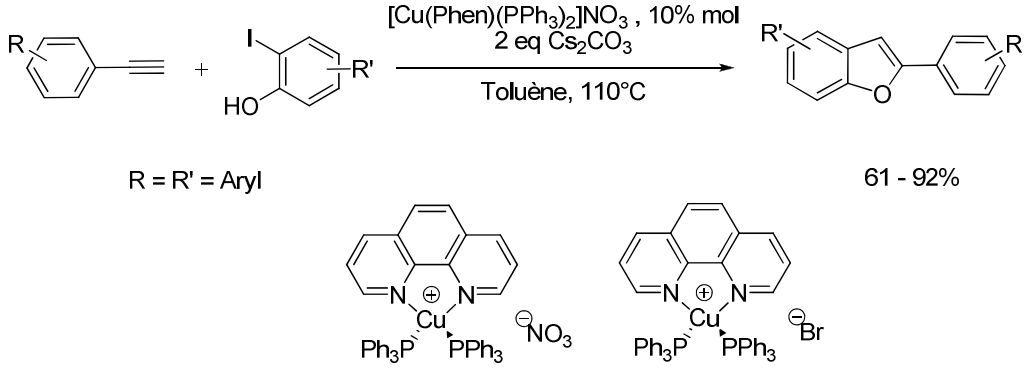


Figure 50

64 (a) Larock, R. C.; Hightower, T. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298. (b) Oskooie, H., A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438. (c) Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Kamali, T. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 907. (d) Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Hashemi, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1002

Dans des travaux récents, Liu[39a] a montré, par un mécanisme similaire, un nouvel accès à la synthèse d'indoles (Figure 51) en utilisant le couple catalytique CuI/L-proline.

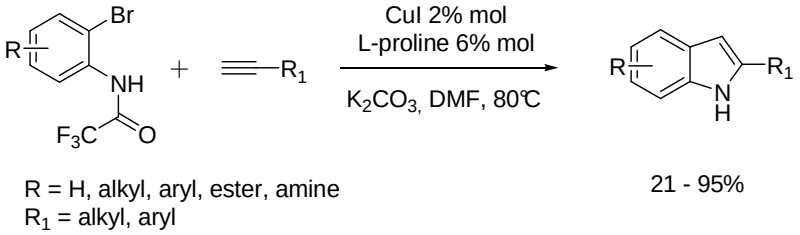


Figure 51

III.B. Hétérocyclisations cuprocatalysées

III.B.1. Synthèse d'indoles

De nombreuses études ont rapporté des cyclisations en Ullmann intramoléculaires. Dans cet exemple décrit par Cusack[65] on retrouve l'association cuivre (I) - L-proline. Les cyclisations s'effectuent d'autant mieux que les systèmes sont riches en électrons.

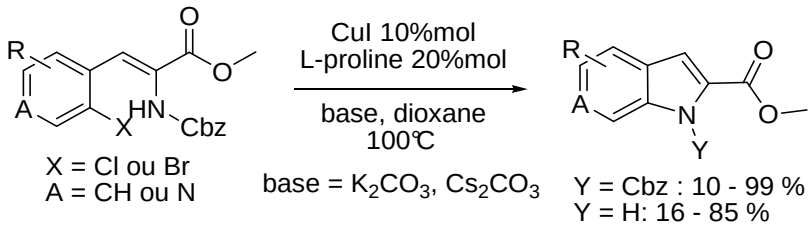


Figure 52

Cette technique a servi à synthétiser un indole intermédiaire clé dans la synthèse de l'agent anti-hypertenseur U86192A (figure 54). ou dans la synthèse multi-étapes de produits naturels comportant de nombreux centres asymétriques, comme celle de la (+)Yatakemycine.[66]

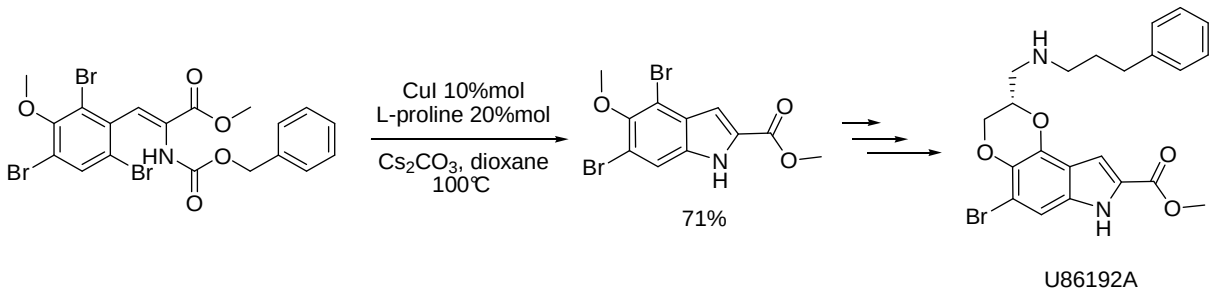


Figure 53

[65] Barberis, C.; Gordon, T. D.; Thomas, C.; Zhang, X.; Cusack, K. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8877.
[66] Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136.

L'utilisation du cuivre en synthèse indolique se révèle aussi bien utile pour la fermeture de cycles via des dérivés de type énynoïques comme les dérivés de la 2-éthynylaniline.[67] La réaction décrite dans cet exemple (Figure 54) s'effectue dans un mélange eau/éthanol.

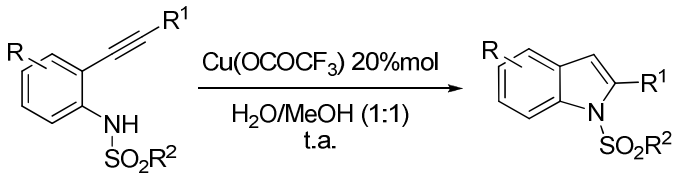


Figure 54

III.B.2. Synthèse d'imidazopyridines

Récemment, Narsaiah[68] a obtenu des imidazopyridines en couplant des diazocétones avec des aminopyridines en présence de sels de cuivre (II). L'intervention du cuivre se produit lors de la phase de cyclisation entre la pyridine et la diazoimine intermédiaire issue de la réaction entre le carbonyle et l'amine aromatique. Cette méthode s'applique aussi bien à des diazocétones aliphatiques qu'aromatiques, et permet la rétention de la configuration des carbones asymétriques (Figure 55).

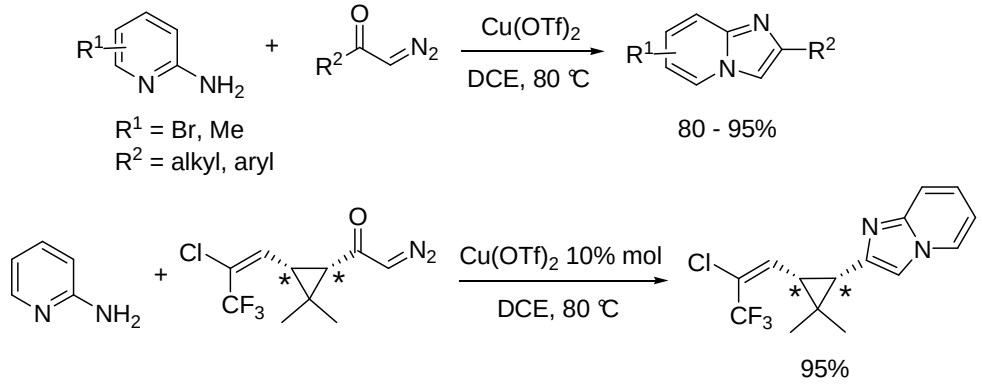


Figure 55

[67] Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10958.
[68] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, Y. G.; Srinivas, M.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7717.

III.C. Synthèse d'azides : «Click chemisty»

L'attrait pour des catalyseurs simples et peu onéreux comme les halogénures de cuivre se vérifie aussi par la popularité de nouvelles réactions comme la cycloaddition alcyne – azide. Il s'agit en fait d'une variante de la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire de Huisgen[69] qui fut developpée dans les années soixante. Celle-ci met en réaction, à haute température, un azide et un alcyne sans catalyseur. Cette méthodologie permet d'obtenir la formation de régioisomères de 1,2,3 triazoles en position 4 ou 5 (Figure 56).

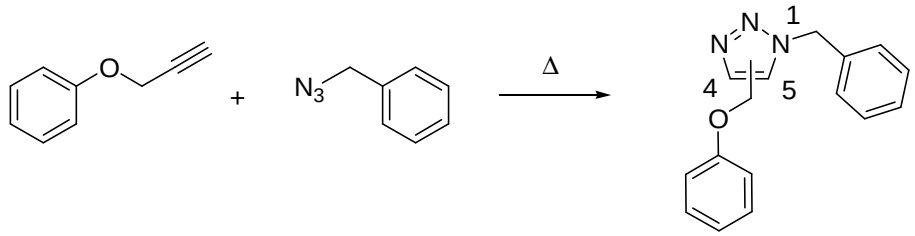


Figure 56

Cette variante (Figure 57) catalysée par le cuivre est la tête d'affiche des réactions de type Click, une philosophie dans la pratique de la chimie organique initiée par Sharpless.[70]

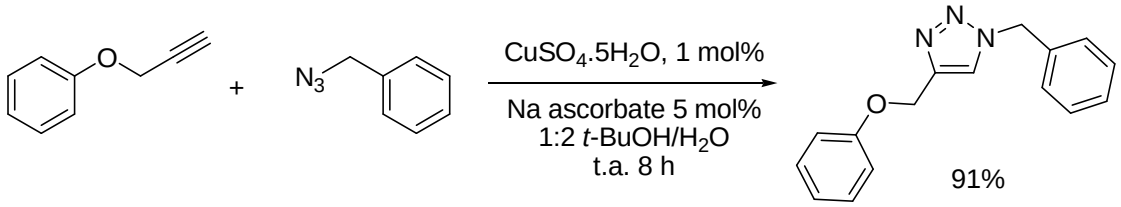


Figure 57

Cette philosophie met en avant des recommandations pour une chimie plus respectueuse des environements. Le terme Click est ainsi utilisé pour décrire toute une série de transformations qui ont en commun, entre autres, d'avoir une grande efficacité en terme de sélectivité et de rendement, une mise en œuvre et un traitement peu astreignant, la formation, le cas échéant, de sous-produits non toxiques et l'utilisation de solvants bénins pour l'environnement. L'idéal serait d'effectuer les manipulations en phase aqueuse [71] ou en phase solide.[72] Bien qu'utilisant des solvants organiques, de nombreuses publications décrivent néanmoins des approches Click. L'utilisation du cuivre permet d'effectuer les transformations à température ambiante, mais dans des temps de réaction assez longs en général. L'utilisation du chauffage par microondes pemet d'amméliorer très significativement les temps de réaction

[69] (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
[70] Kolb, H. C.; Finn, K. M. G.; Sharpless, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
[71] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708.
[72] Tornoe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

ainsi que les rendements.[73] La réaction permet d'obtenir sélectivement des régioisomères 1,4 de 1,2,3 triazoles.

On peut envisager de très nombreuses applications à ce couplage, en allant des simples couplages monomériques à des réactions de polymérisations[74] (Figure 58 et 59), aux fonctionalisations de polymères[75] ou de surfaces de molécules dendritiques[76] (Figure 60 et 61), en passant par des synthèse de macrocycles.[77]

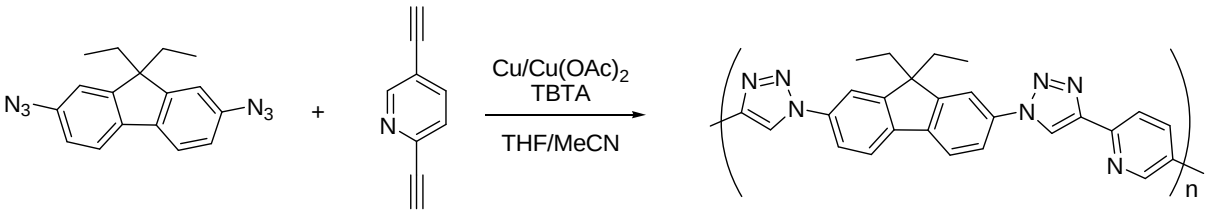


Figure 58

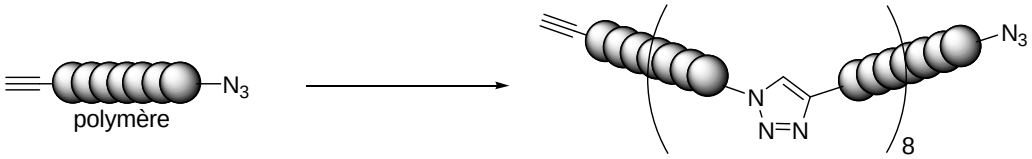


Figure 59

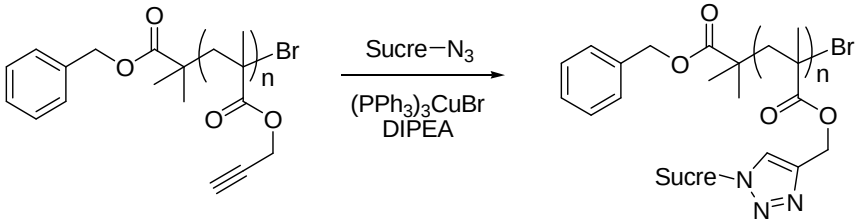


Figure 60

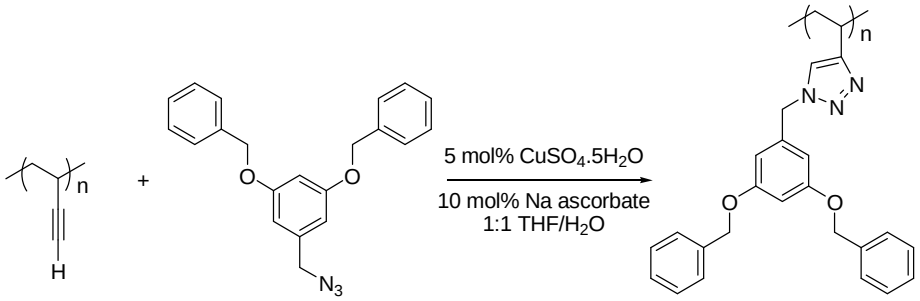


Figure 61

---

[73] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.

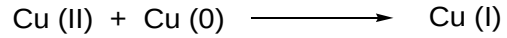
[74] (a) Tsarevsky, N. V.; Sumerlin, B. S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3558. (b) van Steenis, D. J. V. C.; David, O. R. P.; van Strijdonck, G. P. F.; van Maarseveen, J. H.; Reek, J. N. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4333.

[75] (a) Helms, B.; Mynar, J. L.; Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020. (b) Malkoch, M.; Thibault, R. J.; Drockenmuller, E.; Messerschmidt, M.; Voit, B.; Russell, T. P.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14942. (c) Ladmiral, V.; Mantovani, G.; Clarkson, G. J.; Cauet, S.; Irwin, J. L.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823.

[76] Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663.

[77] Laurent, B. A.; Grayson, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4238.

L’espèce catalytique active est le cuivre (I). On peut l’ajouter au départ de la réaction sous forme de simples sels de cuivre ou de cuivre plus organosoluble comme les halogénures de tristriphénylphosphine cuivre, ou encore le générer in-situ via une réaction de médiamutation en utilisant du cuivre (II) et du cuivre métallique.



Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, on pense que la transformation passe par la formation d’un alcynylcuivre, bon dipolarophile, qui cycliserait ensuite avec l’azide de façon régio sélective (Figure 62) pour donner un vinylcuprate qui peut enfin être substitué par des électrophiles.[73]

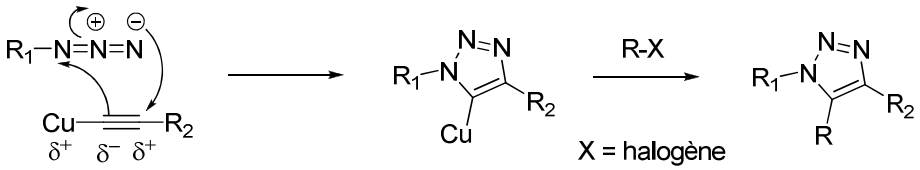


Figure 62

Conclusion

A travers ces nombreux rappels bibliographiques, nous avons voulu montrer et voyons que l’élément cuivre qui est la clé de voûte de nos travaux, permet une grande variété de transformations, notamment pour la création de liaisons carbone-carbone ou de liaisons carbone-hétéroatome via différentes méthodologies.

L’utilisation du cuivre en catalyse en tant que catalyseur principal, un temps un peu abandonné du fait de l’avènement notament des couplages palladiés, revient de plus en plus dans la littérature d’une part sûrement par son faible coût par rapport aux autres métaux, mais aussi par les avancées non négligeables quant à la qualité des catalyseurs et la disponibilité de protocoles fiables pour la création de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Dans la suite de ce travail nous nous intéressons plus particulièrement à la liaison carbone-oxygène lors de la synthèse de buténolides que l’on peut synthétiser entre autre par des synthèses palladiées de type Sonogashira.

Deuxième partie :

Synthèse de γ-alkylidènebuténolides et d'α-pyrones

I. Synthèse de γ-alkylidènebuténolides

Les buténolides sont une classe de lactones dont le squelette est constitué de quatre atomes de carbone, liés par une insaturation et d'un atome d'oxygène. Ce sont en quelque sorte des dérivés du furane. Suivant la position de la double liaison, on distingue les $\Delta^{\beta,\gamma}$ buténolides ou 3*H*-furan-2-ones et les $\Delta^{\alpha,\beta}$ buténolides ou 5*H*-furan-2-ones.

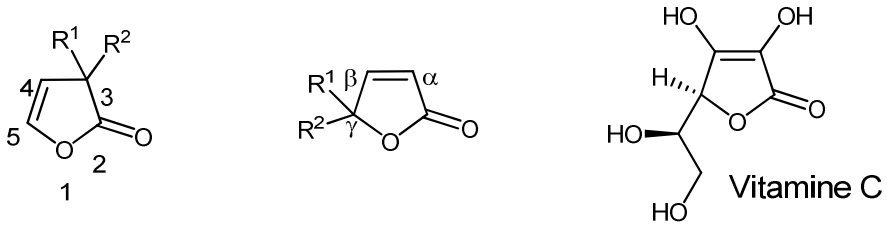
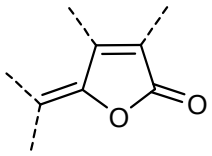


Figure 63

La 2-furanone ($R^1 = R^2 = H$), le buténolide le plus simple et ses dérivés sont largement distribués dans la structure de très nombreuses substances naturelles. On citera l'acide ascorbique, anciennement appelé acide hexuronique[78], un sucre aux propriétés antioxydantes dont l'énantiomère L est connu sous le nom de vitamine C. Nous nous intéressons spécifiquement dans notre travail aux γ-alkylidènebuténolides.



γ-alkylidènebuténolides

Figure 64

L'intérêt de ces structures est évident à en juger par la quantité de publications effectuées sur celles-ci. De nombreux composés comportant ces structures ont été isolés de produits naturels (Figure 65) et la majorité d'entre eux a montré des activités biologiques intéressantes. Parmi ces isolats, on peut citer l'Uncinine, alcaloïde isolé *d'Artabotrys uncinatus*, une plante utilisée en médecine traditionelle à Taiwan dans le traitement des

[78] Svirbely, J. L.; Szent-Gyorgyi, A. *Biochem. J.* **1932**, *26*, 865.

cancers hépatique et nasopharyngique.[79] Le Bovolide[80] a des effets cytotoxiques, il permet entre autre de contrôler la prolifération et la différenciation de plusieurs types cellulaires. Des activités antibiotiques ont été observées dans le cas des Rubrolides.[81] Les Xérulines[82] quant à elles inhibent la biosynthèse du cholestérol. Les γ-alkylidènebuténolides sont en outre d'excellents précurseurs en synthèse organique, par exemple pour la synthèse de métabolites comme les polycétides.[83]

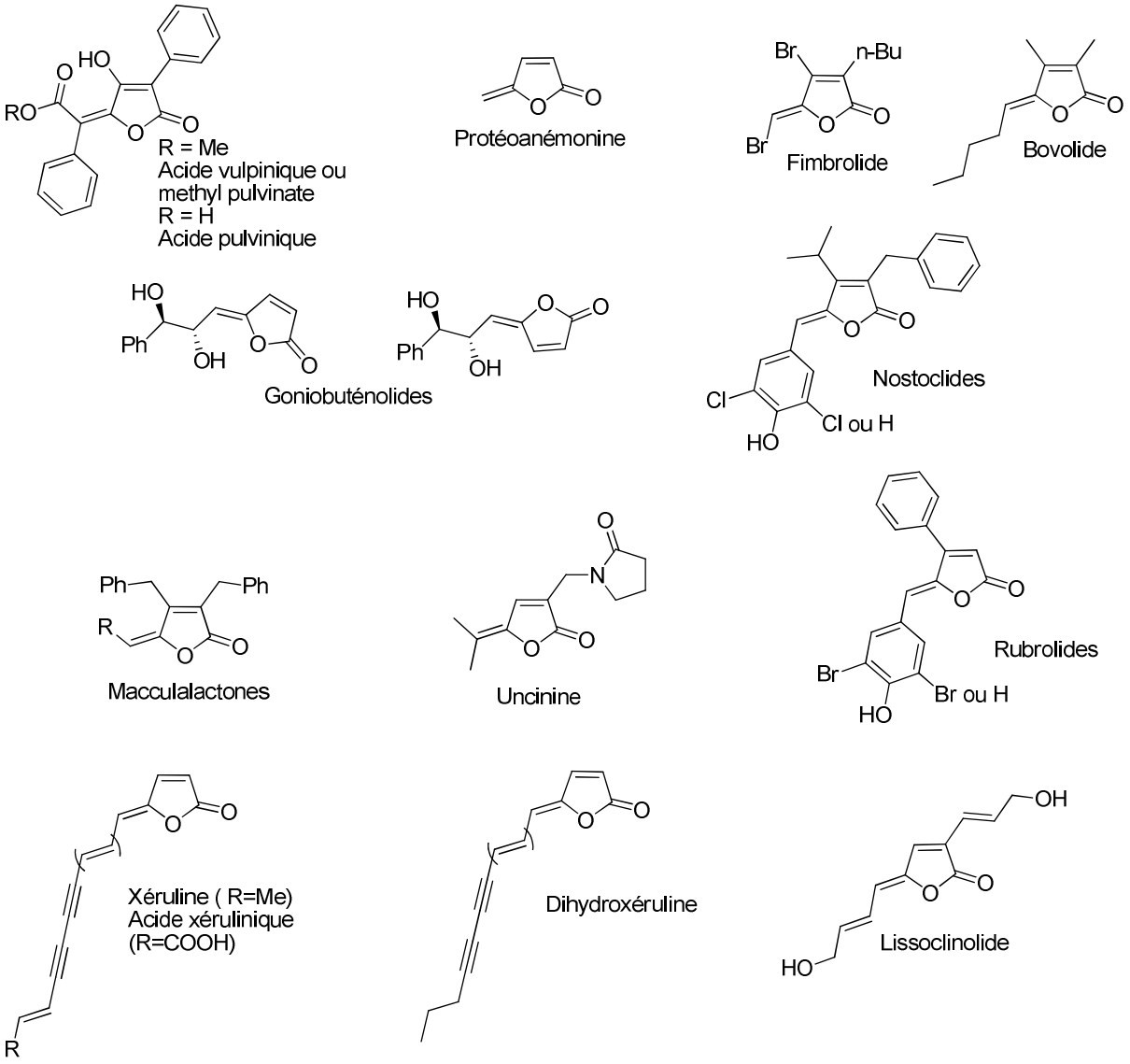


Figure 65

[79] Fakova, H.; Pour, M.; Kunes, J.; Senel, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8137.
[80] Lardelli, G.; Dijkstra, G.; Harkes, P. D.; Boldingh, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 43.
[81] (a) Miao, S.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6275. (b) Kotora, M.; Negishi, E. I. *Synthesis* **1997**, 121.
[82] (a) Sorg, A.; Brueckner, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523. (b) Sorg, A.; Siegel, K.; Brueckner, R. *Synlett* **2004**, 321. (c) Sorg, A.; Siegel, K.; Brueckner, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1610.
[83] Langer, P.; Eckardt, T.; Saleh, Nehad N. R.; Karimé, I.; Müller, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3657.

I.A. Synthèse de γ-alkylidènebuténolides : Rappels bibliographiques

Différentes méthodes de synthèses de ces molécules existent dans la littérature. Elles reposent sur des techniques connues en chimie organique, mais la plupart de ces transformations aboutissent le plus souvent à l'obtention de mélanges d'isomères *Z/E* de la double liaison exocyclique et de régioisomères dont le principal est l'α-pyrone. Quelques méthodes synthétiques régiosélectives, stéréosélectives ou régio- et stéréosélectives ont néanmoins été developpées depuis les années 1950. Nous allons présenter, dans ce chapitre, quelques synthèses significatives des travaux effectués jusqu'ici. Les techniques d'accès aux γ-alkylidènebuténolides sont très variées. Depuis les années 50, l'attention portée à ces motifs a permis d'explorer probablement une bonne partie des voies qui permettent la synthèse de ces structures.

Pour accéder aux buténolides, on peut distinguer trois approches : soit on part d'une structure cyclique oxygénée dont on modifie la taille, soit on fait apparaître sur cette dernière le reste des éléments du buténolide attendu, à savoir les insaturations et fonctions le cas échéant, soit on part d'une structure linéaire ou pseudo linéaire que l'on cyclise pour former la lactone. Nous allons présenter quelques unes des grandes transformations de la littérature dans les rappels qui suivent.

I.A.1. Contractions ou extensions de cycles oxygénés

I.A.1.a. Contractions de cycles

Une des premières contractions de cycle donnant accès aux γ-alkylidènebuténolides est observée par Rees.[84] Il rapporte que la 2-isopropyl-5-méthyl-*p*-benzoquinone traitée par de l'azide de sodium en milieu acide, entraine la formation d'un buténolide. Un résultat dont Shelden[85], en 1968, proposera un mécanisme de réarrangement (Figure 66).

[84] (a) Rees, A. H. *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1964**, 931. (b) Rees, A. H. *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1965**, *No. 29*, 1298.
[85] Moore, H. W.; Shelden, H. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4019.

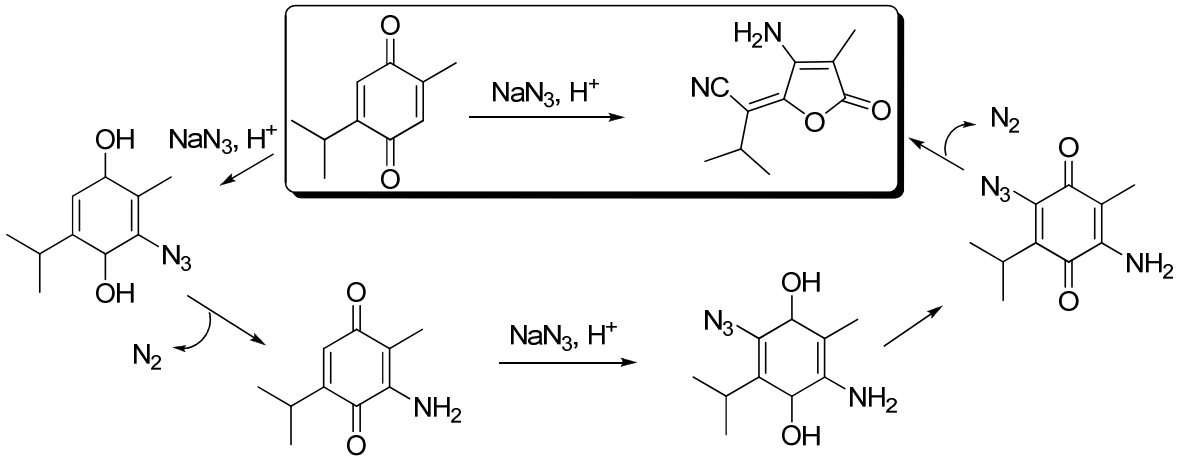


Figure 66

Plus récemment, Ram[86] a montré (Figure 67) que l'on a accès majoritairement aux γ-butyrolactones par la contraction de cycles pyranone. Les conditions de la réaction épargnent les fonctions présentes sur le cycle.

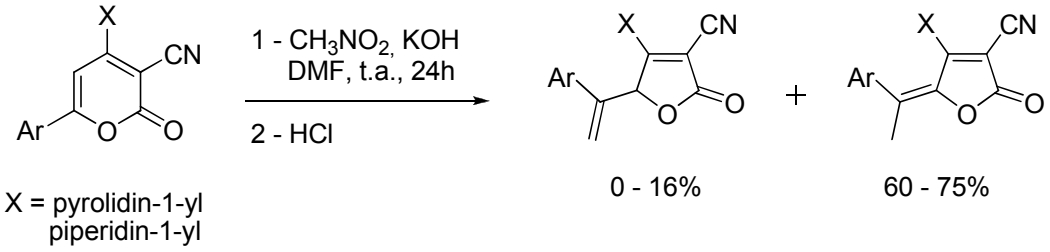


Figure 67

Les réactions d'oxydation sur les composés aromatiques oxygénés sont un bon moyen d'obtenir des buténolides polyfonctionalisés. Par exemple, l'oxydation par Frank[87] (Figure 68) de l'acide polyporique en présence de tétraacétate de plomb conduit après chauffage dans l'acide acétique à la lactone pulvinique. L'hydrolyse de celle-ci donne accès aux acides vulpinique, ethylpulvinate et pulvinique, selon l'agent d'hydrolyse utilisé (méthanolyse pour l'acide vulpinique, l'éthanolyse pour le méthyl pulvinate et hydrolyse basique par la soude pour l'acide pulvinique).

[86] Sil, D.; Sharon, A.; Maulik, P. R.; Ram, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6273.
[87] Frank, R. L.; Clark, G. R.; Coker, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1824.

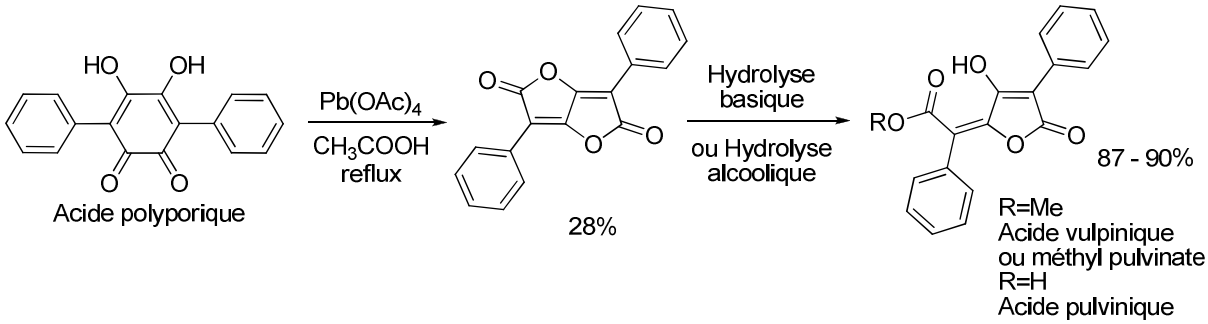


Figure 68

Reineke[88] oxyde des 4,5-dihalogénobenzène-1,2-diol par l'acide peracétique dans l'acide acétique en présence de fer ferrique et obtient des buténolides avec des rendements moyens par un mécanisme d'ouverture-fermeture de cycle aromatique.

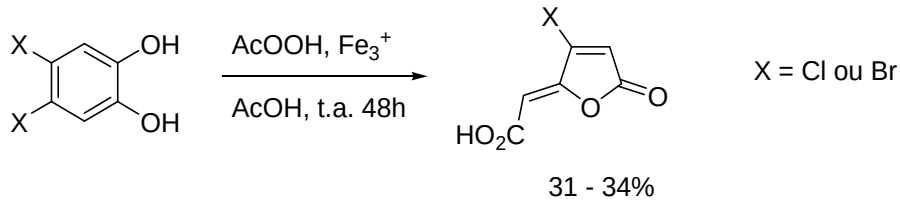


Figure 69

L'acétolyse de glucuronolactones[89] entraine une ouverture de cycle régio-sélective (Figure 70). Le butanolide obtenu, traité par la triéthylamine, donne accès à un mélange de γ-alkylidène buténolide ou de dihydro-(2*H*)-pyrane.

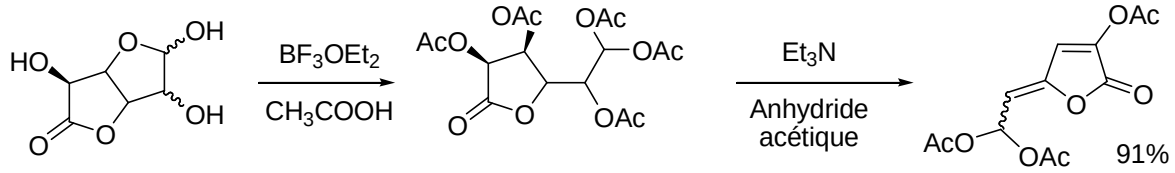


Figure 70

En les soumettant à l'action de l'acide bromhydrique dans le chloroforme, les oxazolones sont transformées en 3-benzoylaminobuténolides (Figure 71).[90] La transformation passe probablement par un intermédiaire γ-cétoacide qui cyclise spontanément.

[88] Kaschabek, S. R.; Reineke, W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4001.
[89] Itoh, H.; Aoki, K.; Matsumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 777.

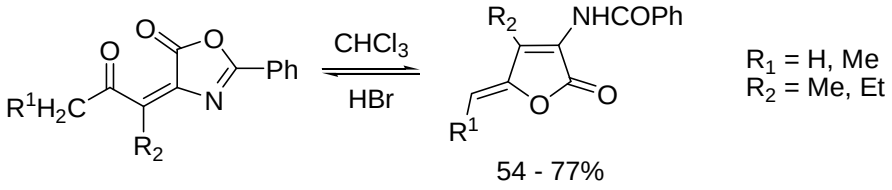


Figure 71

Les transformations par irradiation ou par voie thermique sont très utilisées pour les ouvertures et fermetures de cycle. Dans ses travaux, Torres[91] effectue ainsi des réarrangements de benzisoxazolequinones pour obtenir des buténolides fonctionnalisés. Les produits de cyclisation Z sont obtenus exclusivements dans la plupart des cas (Figure 72). Mais les meilleurs résultats en termes de sélectivité sont obtenus par la voie photochimique.

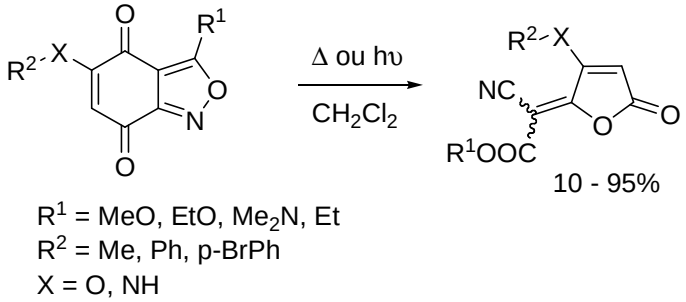


Figure 72

I.A.1.b. Extensions de cycle

Il est possible de transformer la 2,3-diphénylcycloprop-2-énone en furanone par un mécanisme d'extension de cycle. La réaction en présence du sel de sodium du diméthylmalonate dans le diméthylformamide à température ambiante donne accès à un mélange d'isomère *E/Z* de γ-lactone insaturées, mais aussi des dérivés d'esters maloniques[92] (Figure 73).

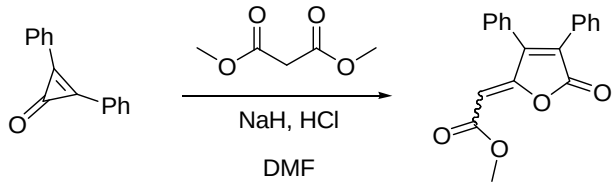


Figure 73

[90] Gelmi, M. L.; Clerici, F.; Melis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1843.
[91] Armesto, D.; Rodriguez-Morgade, S.; Ortiz, M. J.; Vazquez, P.; Torres, T. *Tetrahedron* **1997**, 3363.
[92] Veprek-Bilinski, V.; Narasimhan, K.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3018.

Les complexes metal-carbène de Fischer, ici des chrome-carbènes[93] (Figure 74), réagissent sur des cyclobutènediones pour conduire à des mélanges de produits cycliques à cinq chaînons parmis lesquels on trouve des γ-alkylidènebuténolides. Les γ-alkylidènebuténolides, obtenus sous forme de mélange d'isomère *E/Z* au niveau de la double liaison exocyclique, ne sont formés qu'avec des arylcarbènes et des cyclobutènediones oxygénés. Les buténolides isomères sont obtenus en proportion 1:1.

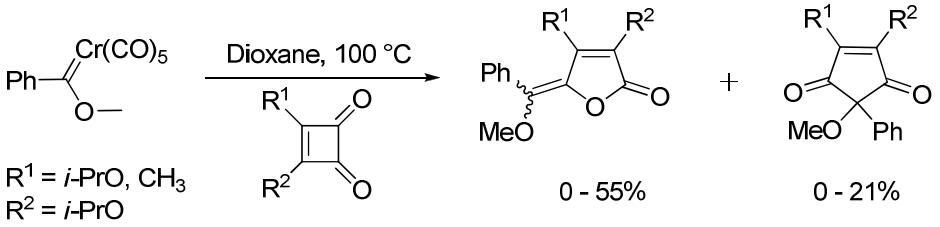


Figure 74

Eguchi[94] montre un autre accès possible par ouverture fermeture de cycle par voie radicalaire par emploi de de tétraacétate de plomb. Le γ-acétate buténolide éventuellement obtenu en sus du γ-alkylidènebuténolide peut subir une réaction de β-élimination pour conduire à un seul produit (Figure 75).

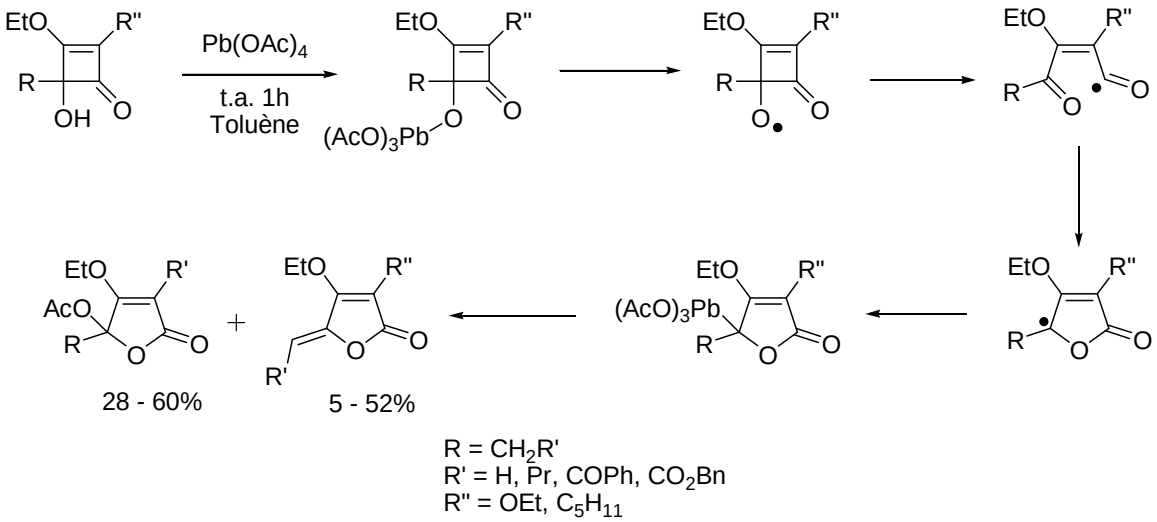


Figure 75

[93] (a) Zora, M.; Herndon, J. W. *Organometallics* **1993**, *12*, 248. (b) Zora, M.; Li, Y.; Herndon, J. W. *Organometallics* **1999**, *18*, 4429.
[94] (a) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4707. (b) Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9653.

I.A.2. Condensations sur des cycles de type furane

I.A.2.a. Via la réaction de Wittig

La réaction de Wittig[95] est l'une des plus anciennes et des plus utilisées des condensations de la littérature pour obtenir des doubles liaisons exocycliques. Elle est spécialement efficace lorsque le substrat est un anhydride maléïque[96]. On obtient souvent des mélanges de buténolides isomères *E/Z* sur la double liaison exocyclique.

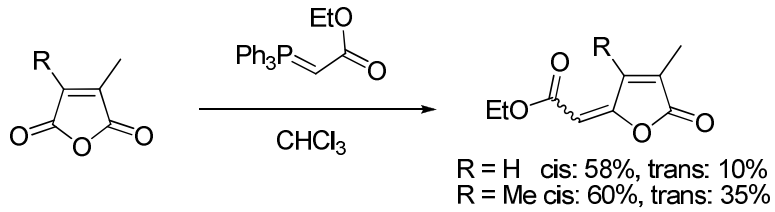


Figure 76

I.A.2.b. Via l'aldolisation de Mukaïyama

Les éthers *o*-silylés issus du furane sont de bons produits de départs pour la synthèse de γ-alkylidènebuténolides. En effet ceux-ci attaquent spécifiquement de nombreux types d'électrophiles sur leur position gamma. Lerpinière[97] utilise une variante aux sels d'étain de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama[98] sur des dérivés éther-silylés du furane, pour synthétiser un mélange *E/Z* de goniobuténolides (Figure 77).

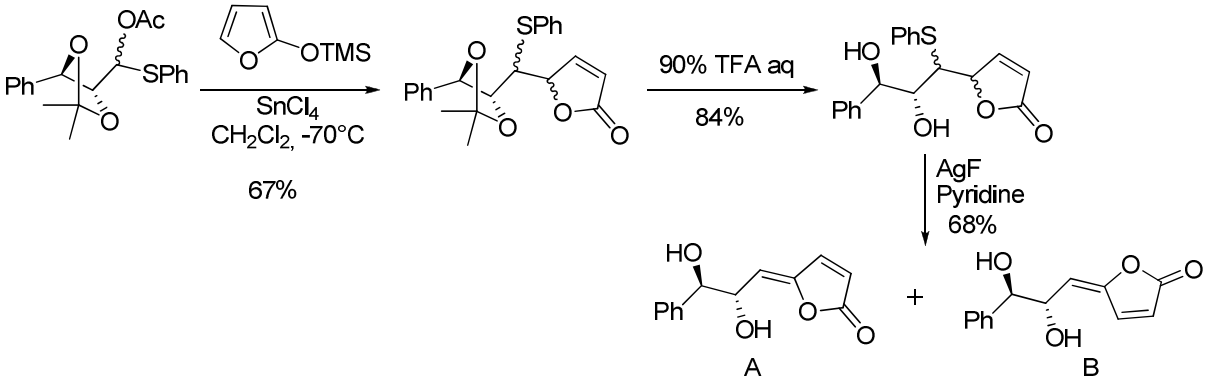


Figure 77

[95] (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318. (b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.

[96] (a) Ingham, C. F.; Massy-Westropp, R. A.; Reynolds, G. D.; Thorpe, W. D. *Aust. J. Chem.* **1975**, *28*, 2499. (b) Abell, A. D.; Massy Westropp, R. A. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2077.

[97] Ko, S. Y.; Lerpiniere, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2101.

[98] (a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K. *Org. Synth. Coll. Vol. 8, p.323 (1993)* **1987**, *65*, 6.

Lachance[99] oppose des arylaldéhydes à des γ-buténolides en présence de sulfonate de tert-butyldiéthylsilyl trifluorométhane (TBDMSOTf) et de diisopropyléthylamine suivi d'une élimination par 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undéc-7-ène (DBU), pour obtenir des γ-alkylidène buténolides. La réaction passe par un intermédiaire éther d'énol O-silylé, ce qui correspond à une nouvelle variante de la réaction de Mukaiyama. Ils obtienent exclusivement des *Z*-arylméthylène buténolides.

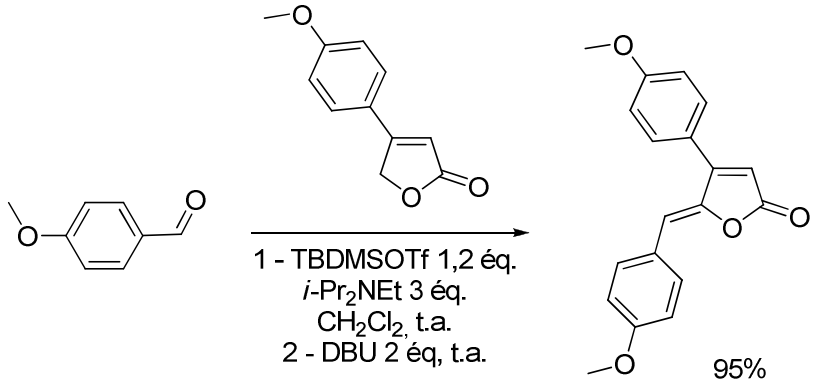
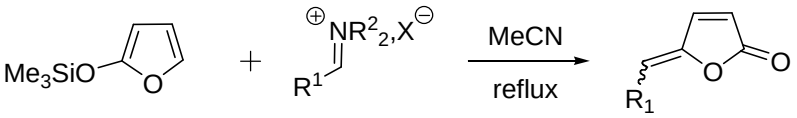


Figure 78

Plus tard Piper[100] a utilisé des sels d'iminium et obtenu la formation de mélanges d'isomères *Z/E* (Figure 79).



R^1 = Ar, COOEt
R^2 = Me, éther
X = Cl, benzotriazole

67 - 91%

Figure 79

I.A.2.c. Via la condensation de Knoevenagel

Les γ-buténolides constituent aussi des précurseurs intéressants lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions de condensations de type Knoevenagel.[39a,101] L'acidité des protons en position γ de ces structures permet de les assimiler en de potentiels anions qui sont de bons

[99] (a) Boukouvalas, J.; Maltais, F.; Lachance, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7897. (b) Boukouvalas, J.; Lachance, N.; Ouellet, M.; Trudeau, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7665. (c) Boukouvalas, J.; Beltran, P. P.; Lachance, N.; Cote, S.; Maltais, F.; Pouliot, M. *Synlett* **2007**, 219

[100] Piper, S.; Risch, N. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2003**, 86.

[101] Knoevenagel, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596.

nucléophiles. Kar[102] synthétise ainsi une macculalactone de type B avec de bon rendements (Figure 81).

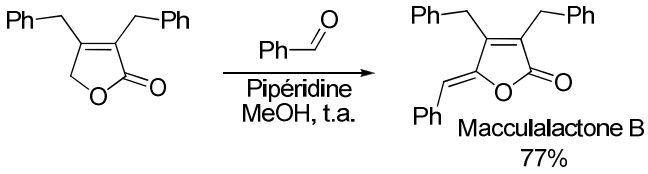


Figure 80

Reutrakul[103] a utilisé cette propriété pour synthétiser régiosélectivement des buténolides γ-lithiés qui sont condensés sur des aldéhydes aromatiques pour donner des mélanges de *E/Z* de γ-alkylidène buténolides (Figure 81).

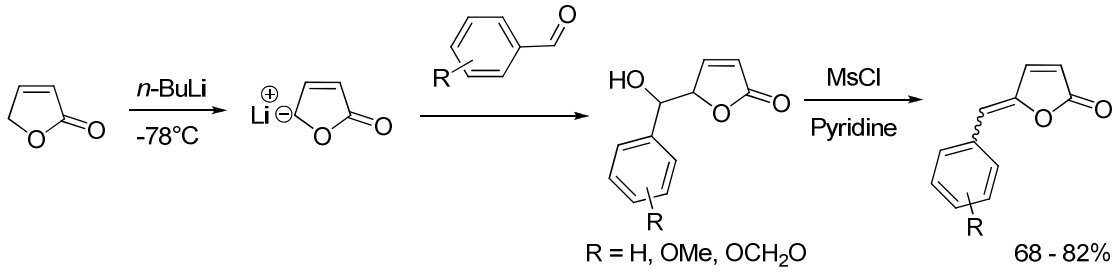


Figure 81

Brown[104] rapporté la synthèse de maculalactones, cette fois par voie organométallique (Figure 82). Celles-ci sont obtenues en faisant réagir du bromobenzyle magnésium sur l'anhydride A, suivi d'une déshydratation par l'acide sulfurique concentré.

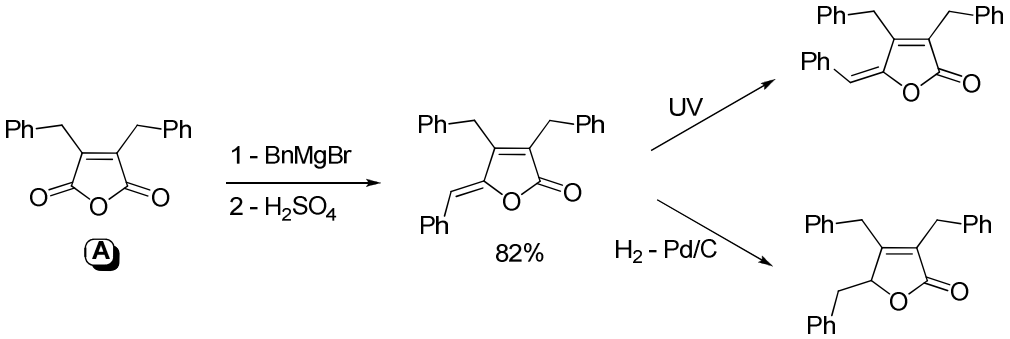


Figure 82

[102] Kar, A.; Gogoi, S.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5297.
[103] Pohmakotr, M.; Tuchinda, P.; Premkaisorn, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11297.
[104] (a) Brown, G. D.; Wong, H.-F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5439. (b) Brown, G. D.; Wong, H. F.; Hutchinson, N.; Lee, S. C.; Chan, B. K. K.; Williams, G. A. *Phytochem. Rev.* **2005**, *3*, 381.

L'isomérisation de la double liaison exocyclique permet d'accéder aux maculalactones de type C alors que celles de type A sont obtenues par hydrogénation catalytique. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 83, sur le mécanisme de la réaction de Wittig, les condensations que nous avons traitées sont fondamentalement des approches qui sont peu stéréosélectives, du fait des réactions d'élimination qui permettent d'obtenir l'insaturation exocyclique.

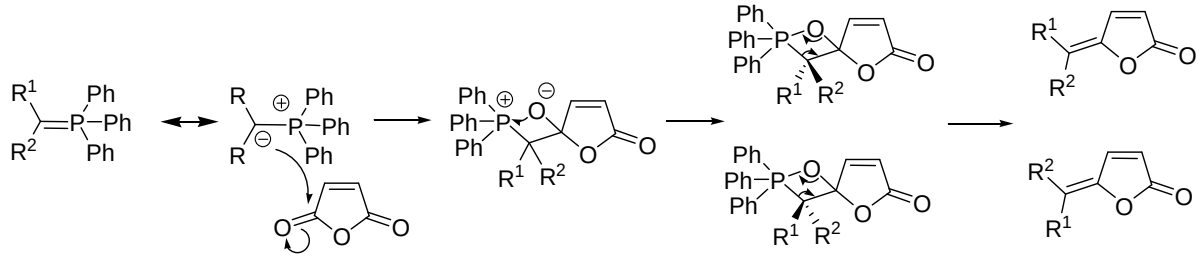


Figure 83

I.A.3. Cyclisation de chaînes oxygénées ouvertes

I.A.3.a. Cyclisation de γ-cétoacides et γ-cétoesters

Les γ-cétoacides sont parmis les plus anciens substrats utilisés pour la formation de lactones.[105] Kober prépare ainsi un constituant de l'huile essentielle des ranunculacées, la protéoanémonine,[106] à partir de l'acide lévulinique. Une bromation de l'α-Angelicalactone, obtenue par la déshydratation de l'acide de départ, suivi d'une double élimination lui permettent ensuite d'accéder au γ-alkylidènebuténolide (Figure 84).

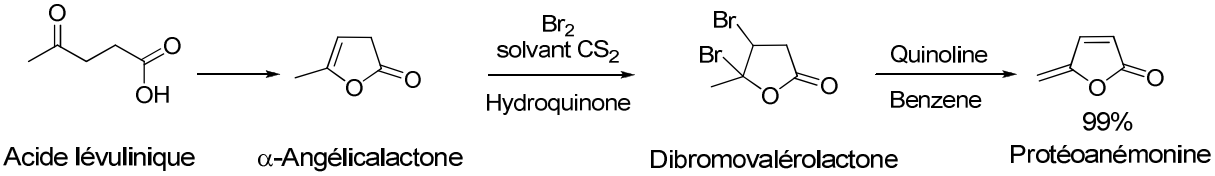


Figure 84

Brueckner a pu montrer (Figure 85) qu'en traitant les γ-cétoacides par un mélange d'oléum/acide sulfurique concentré, ou du pentoxyde de phosphore, on obtient sélectivement

[105] Eisner, U.; Elvidge, J. A.; Linstead, R. P. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1501
[106] Grundmann, C.; Kober, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2332.

des dérivés bromés de la protéoanémonine. Ces derniers, traités soit par l'hydrure de tributyl étain en présence de tétrakistriphénylphosphine palladium, soit simplement par la triéthylamine, conduisent à un troisième dérivé bromé de la protéoanémonine, qu'il utilisera ensuite pour sa synthèse totale de l'acide xérulinique. [82]

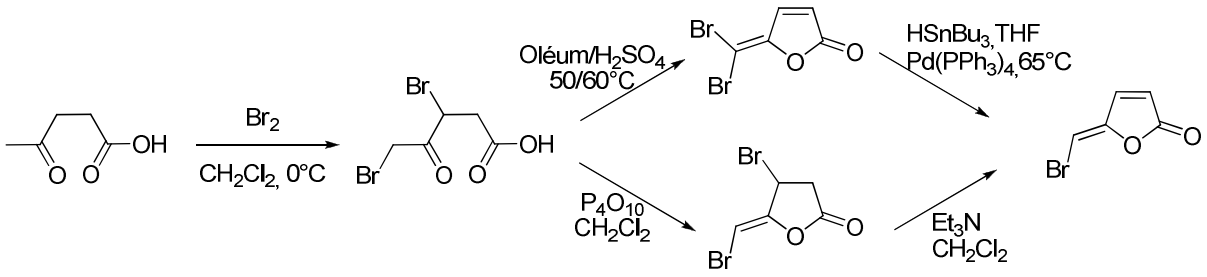


Figure 85

Les essais de cyclisation par emploi d'acétate de sodium effectués par Wakharkar[107] (Figure 86) sur des cétoacides ramifiés se sont soldés par la formation de mélanges de régio-isomères et de produits acycliques.

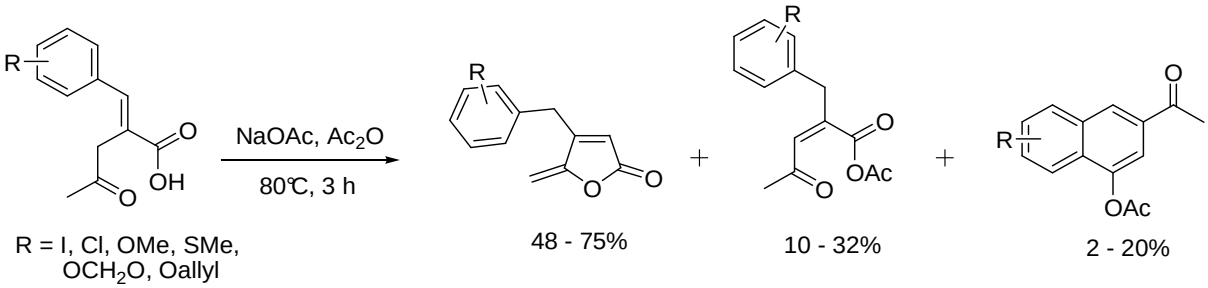


Figure 86

I.A.3.b. Cyclisation d'hydroxyacides et d'hydroxyesters

Les γ-hydroxyacides sont connus pour cycliser facilement en γ-lactones (Figure 87). La présence sur la chaîne en position α ou β de groupements fonctionnels de type halogénure, hydroxyde ou sulfure, succeptibles d'entrer dans une réaction d'élimination, permettent de former la double liaison exocyclique de la structure γ-alkylidènebuténolide.

[107] (a) Mahajan, V. A.; Shinde, P. D.; Borate, H. B.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1009. (b) Mahajan, V. A.; Borate, H. B.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1258.

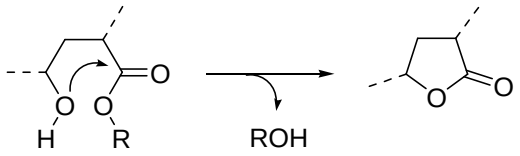


Figure 87

La cyclisation s'effectue par une réaction de transestérification intramoléculaire. Des intermédiaires γ-hydroxyester peuvent-être générés in-situ dans ce but. Un accès aux fimbrolides, est ainsi rapporté par Caine[108] en couplant des β-lithiocarboxylates de lithium, obtenus par action du butyllithium sur les acides correspondants, avec l'anhydride acétique (Figure 88). Le γ-hydroxybuténolide obtenu subit ensuite une déshydratation qui permet d'acéder à un dérivé de la Protéoanémonine. Celui-ci est ensuite bromé pour obtenir le fimbrolide attendu. Ce type de synthèse est en compétition avec la transestérification intermoléculaire qui peut dans certains cas devenir majoritaire.

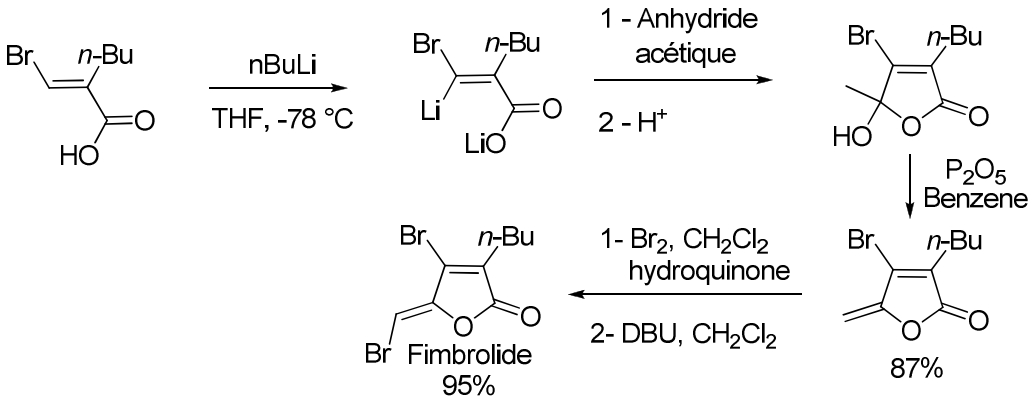


Figure 88

D'autres synthèses de fimbrolides similaires, comme celle de De March[109] sont rapportées dans la littérature (Figure 89). Ce dernier génère un intermédiaire hydroxyester par action du *N*-bromosuccinimide et de l'eau sur des esters alléniques.

[108] (a) Caine, D.; Samuels, W. D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4057. (b) Caine, D.; Frobese, A. S.; Ukachukwu, V. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 740.
[109] de March, P.; Font, J.; Gracia, A.; Qingying, Z. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1814.

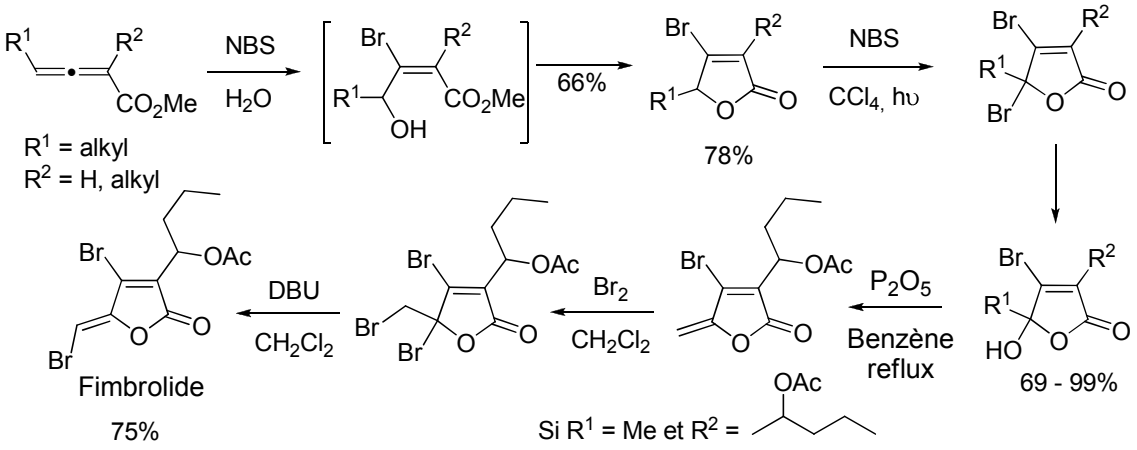


Figure 89

L'absence d'une insaturation en α de l'ester (ou de l'acide) oblige à avoir un deuxième groupement fonctionnel éliminable en cette position. Tsuge[110] accède ainsi au γ-alkylidènebuténolide par une réaction d'élimination au DBU après bromation de l'hydroxyle position α du butanolide B (Figure 90).

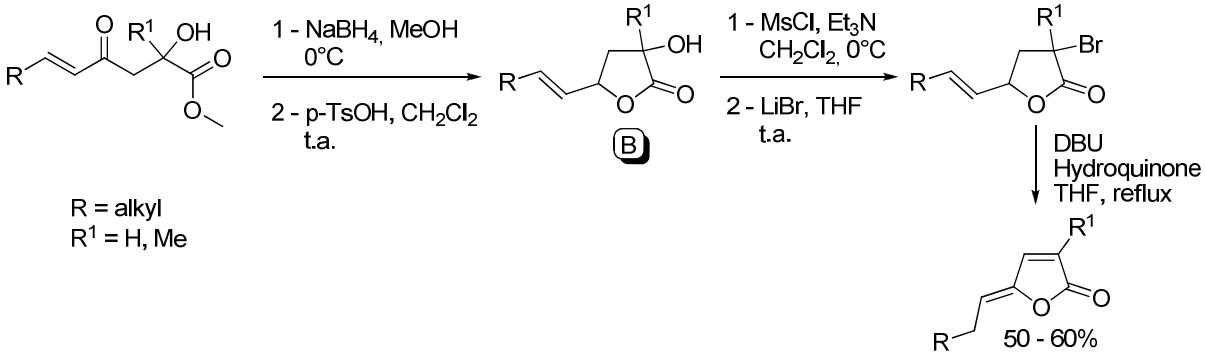


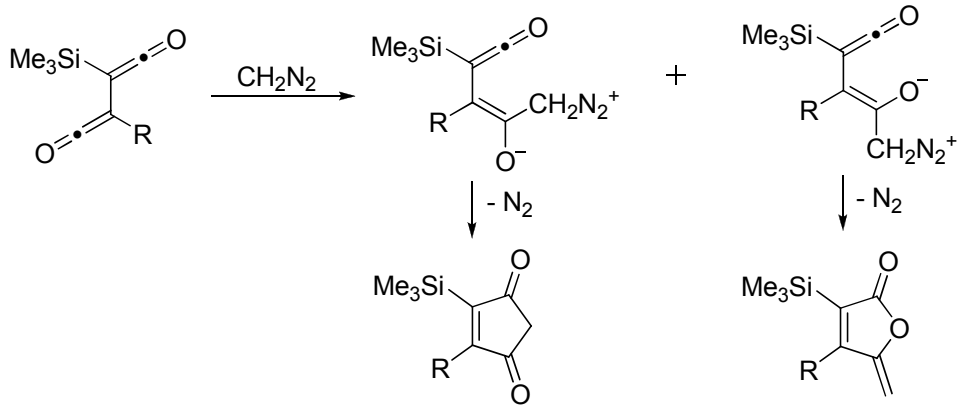
Figure 90

I.A.3.c. Cyclisation de cétènes

La réaction des biscétènes, obtenus par ouverture photolytique ou thermique de cyclobutènedione, avec le diazométhane, peut entrainer la formation de deux types de produits dont le buténolide. L'impossibilité de n'obtenir ce dernier qu'avec le diazométhane et surtout, comme le montrent les travaux de Warkentin,[111] seulement sur les substrats dont R est un groupement phényle ou triméthylsilyle, constitue un point faible de cet accès possible au buténolide. La formation des produits peut être expliquée par un processus impliquant une attaque initiale du diazométhane sur le cétène le plus activé. Ce qui entraine la formation

[110] Kanemasa, S.; Nakagawa, N.; Suga, H.; Tsuge, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 171.
[111] Colomvakos, J. D.; Egle, I.; Ma, J.; Pole, D. L.; Tidwell, T. T.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9522.

possible de deux zwitterions stéréoisomères qui après la perte d'une molécule de diazote, entrainent la formation de deux produits de cyclisation dont les buténolides C, analogues de la Protéoanémonine (Figure 91).



R		C
Me_3Si	22%	63%
Ph	49%	16%

Figure 91

Récemment, Hampel[112] a montré qu'en opposant des céténylidènetriphényl phosphoranes à des esters portant une fonction amine, hydroxyle ou thionyle, il est possible d'effectuer une réaction de type tandem addition – Wittig (Figure 92).

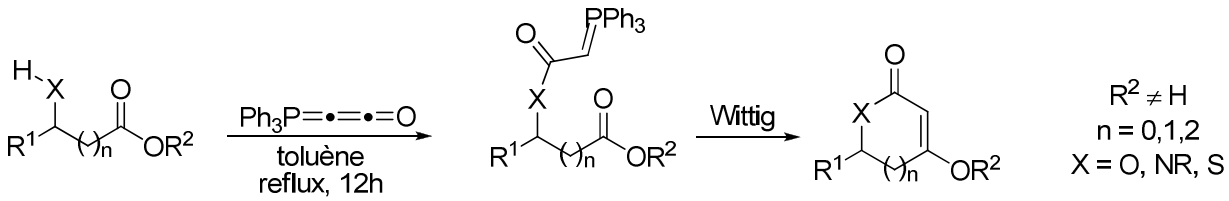


Figure 92

L'utilisation d'α-cétoester énolisables, par le même auteur, lui a permis d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de γ-alkylidènebuténolides. La stéréochimie de la cyclisation est influencée par la nature du groupement R^1. En effet lorsque celui-ci est différent de l'hydrogène, on constate la formation de mélanges *E/Z* (Figure 93).

[112] Schobert, R.; Siegfried, S.; Nieuwenhuyzen, M.; Milius, W.; Hampel, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1723.

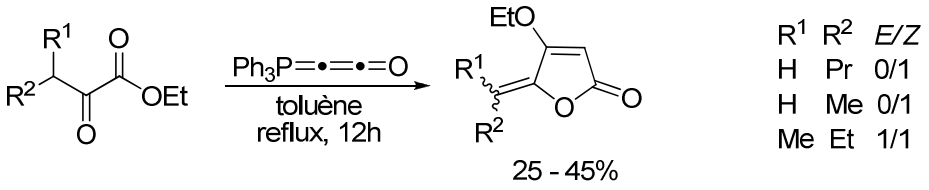


Figure 93

I.A.3.d. Cyclisation de β-acétoacétates

De nouvelles approches pour la synthèse de γ-alkylidènebuténolides ont été mises en œuvre par Langer[113] sur des β-acétoacétates et des β-dicétones. En opposant ces molécules à l'amine de Weinreb[114] *N*,*N'*-dimethoxy-*N*,*N'*-diméthyléthanediamide, il obtient majoritairement des γ-alkylidènebuténolides de stéréochimie *E* (Figure 94).

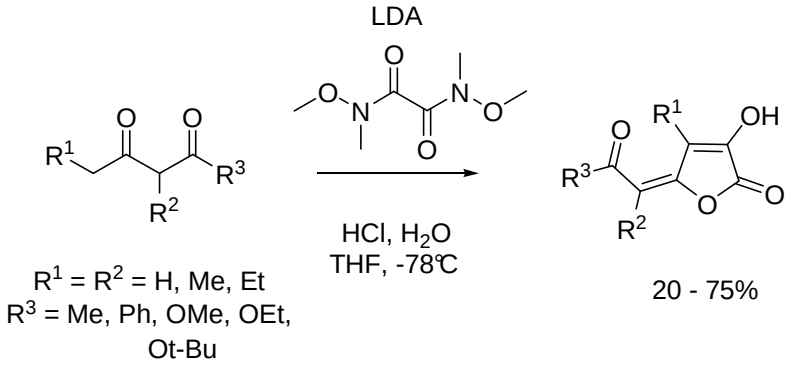


Figure 94

Les acétoacétates peuvent être transformés en diène *o*-silylés qui, mis en présence de chlorure d'oxalyle[83,115] entrainent la formation de buténolides presqu'exclusivement de stéréochimie *Z* (Figure 95), les produits étant obtenus avec des rendements satisfaisants et avec une très bonne stéréosélectivité (*Z*/*E* > 98/2).

[113] Langer, P.; Stoll, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1803.
[114] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
[115] (a) Langer, P.; Eckardt, T.; Schneider, T.; Gobel, C.; Herbst-Irmer, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2222. (b) Ahmed, Z.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3753.

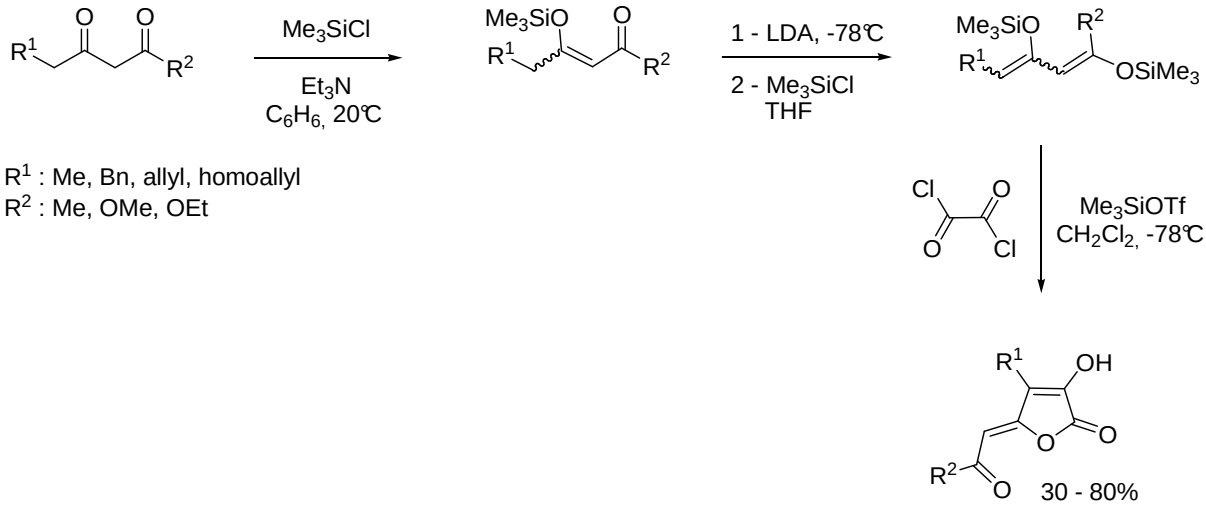


Figure 95

Mis à part les synthèses de Langer qui sont plutôt sélectives, la plupart des synthèses présentées plus haut sont peu ou pas régio ou stéréosélectives. En effet on obtient souvent des mélanges d'isomères et la formation de sous-produits. Dans les cas ou on a une bonne régio-sélectivité, les résultats satisfaisants en terme de stéréosélectivité sont essentiellement obtenus lorsque la position β du buténolide est substituée. On constate ainsi qu'en absence de substituant dans cette position, on obtient souvent des mélanges *E/Z*.

I.A.3.e. Cyclisation d'acides γ-insaturés

Les acides γ-insaturés permettent, contrairement à d'autres substrats, une approche un peu plus régiosélective. En effet d'après les règles de Baldwin[116] (Figure 96), seules les furanones et les pyranones sont les produits favorisés en cas de cyclisation. De plus la présence ou non de substituant en position β n'est pas déterminante quant au résultat de la cyclisation.

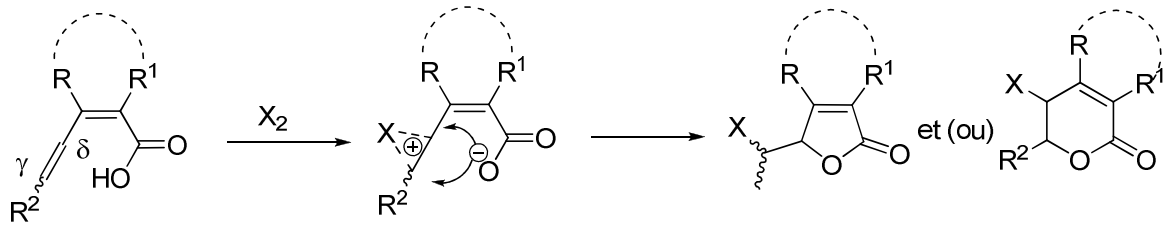


Figure 96

[116] (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846.

La formation de pyranones constitue ainsi la principale transformation parasite des réactions de cyclisation sur cette famille de substrats, lorsqu'on veut accéder aux buténolides.

➔ *Halolactonisations de dérivés d'acides acryliques*

Le traitement de dérivés d'acides acryliques[117] avec des halogènes moléculaires (Figure 97 et Figure 98) ou des halosuccinimides en présence de bases, conduit à la formation de γ-alkylidènebuténolides ou de butanolides, suivant le substrat. En fonction du réactif, ces cyclisations sont possibles dans des solvants polaires tels que l'eau ou apolaire comme le tétrachlorure de carbone ou un mélange des deux. [118] Helquist par exemple [119] cyclise les dérivés de l'acide acrylique par halogénolactonisation. Après une réaction de β-élimination par DBU, Il obtient des mélanges de produits contenant 26 % au maximum de γ-alkylidènebuténolides (Figure 98).

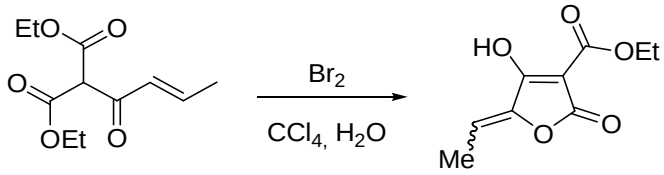


Figure 97

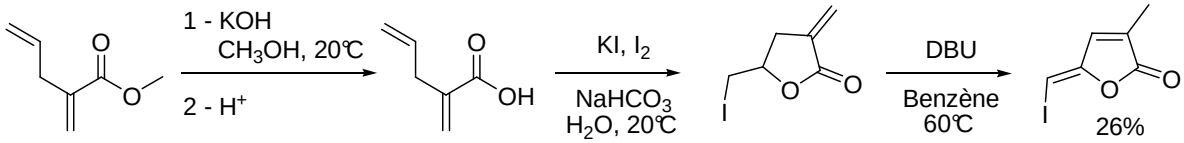


Figure 98

➔ *Halolactonisations d'acides alléniques*

Le traitement par KI_3 des acides β-alléniques permet un accès régiospécifique[120] à des mélanges de γ-alkylidènebuténolides avec des rendements moyens. Le rendement en isomères de stéréochimie *Z* au niveau de la double liaison exocyclique est au moins cinq fois supérieure celui de l'isomère de stéréochimie *E*. Ce type de réaction est caractérisé par un temps de réaction assez long et la nécessité d'une totale obscurité (Figure 99).

---

[117] (a) Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Stabile, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5023. (b) Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1063. (c) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936.

[118] Fleming, I.; Harley-Mason, J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4778.

[119] Yu, L.-C.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4536.

[120] Tsuboi, S.; Wada, H.; Mimura, S.; Takeda, A. *Chem. Lett.* **1987**, 937.

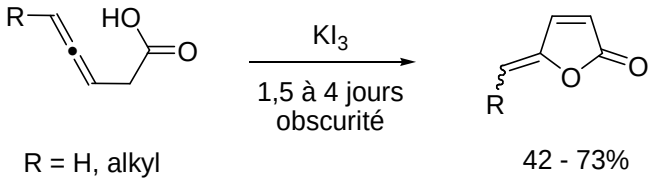


Figure 99

L'utilisation de diiode moléculaire ou d'iodure de sodium entraine la formation de plusieurs sous produits dont les régioisomères buténolide et α-pyrone (Figure 100). L'halogéno lactonisation se fait dans ce cas en faveur du cycle à six. Lorsque l'allène est tétrasubstitué, la sélectivité est totalement orientée vers la formation de l'α-pyrone. [121]

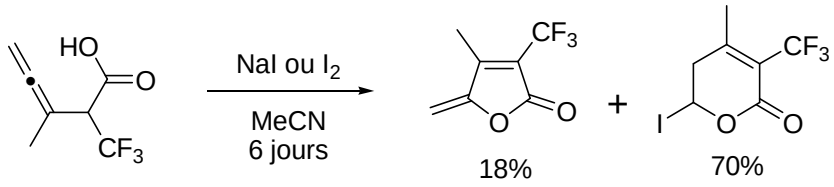


Figure 100

➔ *Halolactonisations d'acides ou d'esters énynoïques*

Les essais d'halocyclisations d'acides acétyléniques et d'esters ou d'acides énynoïques aboutissent à un produit de cyclisation par trans-addition de stéréochimie *E* uniquement.[122] Ce qui permet par la suite d'envisager la synthèse stéréospécifique de buténolides de stéréochimie *E* (Figure 101).

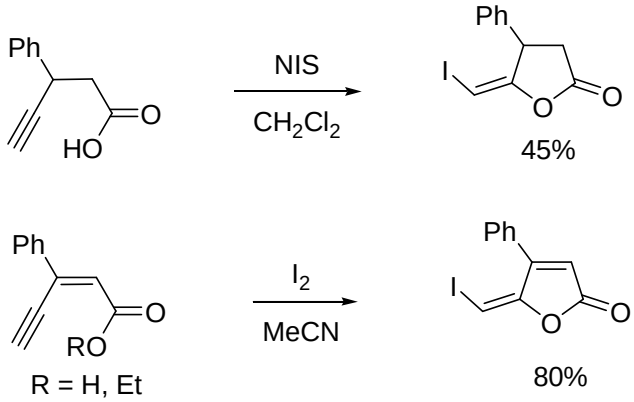


Figure 101

[121] Tellier, F.; Audouin, M.; Sauvêtre, R. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *113*, 167.
[122] Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 230.

➔ *Cyclisations de carbènes de Fischer*

La réaction d'addition entre des complexes métal-carbène sur des alcynes disubstitués permet un accès à des dérivés du furane qui peuvent être réarrangés en γ-alkylidènebuténolides. Springer [123] synthétise le bovolide de cette manière, en utilisant des complexes cobalt-carbène (Figure 102).

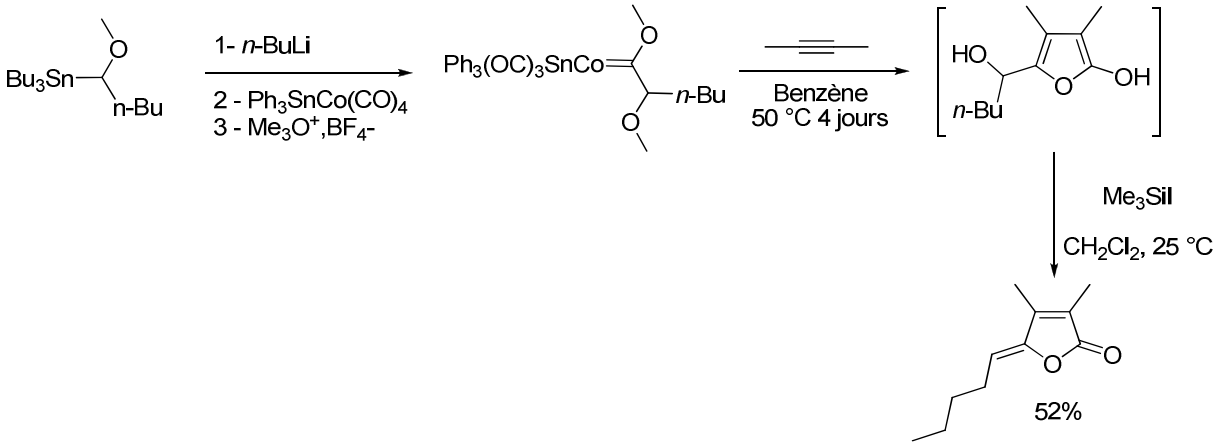


Figure 102

I.A.3.f. Utilisation d'alcynylcuivre sur des acides β-halogénés

Alors qu'il essaye de synthétiser des acides énynoïques, en s'inspirant des travaux de Posner[6] sur la réaction entre des alcynylcuivres et des acides β-halogénés (Figure 103), Seltzer[124] éprouve des difficultés et obtient des produits cyclisés lorsque R est un bon groupement électro-attracteur. Ces résultats corroborent l'étude de Nazy[125] qui montre que plus un système énynoïque acide est polarisé, plus rapide et donc plus facile est sa cyclisation. Le problème de la synthèse des énynes sera contourné en utilisant des esters β-halogénés à la place des acides correspondants.

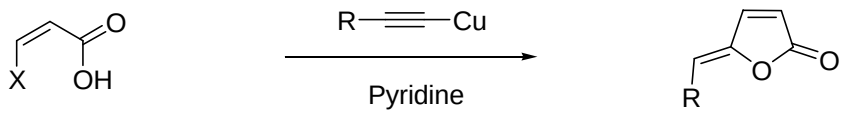


Figure 103

[123] Wulff, W. D.; Gilbertson, S. R.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 520.
[124] Struve, G.; Seltzer, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2109.
[125] Letsinger, R. L.; Oftedahl, E. N.; Nazy, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 742.

En accord avec les travaux de Whitting,[126] Seltzer montrera, après avoir étudié les effets du pH sur la transformation, que les acides énynoïques cyclisent d'autant mieux qu'ils sont sous forme de carboxylates, ces derniers jouant le rôle de nucléophiles par rapport à la triple liaison (Figure 104).

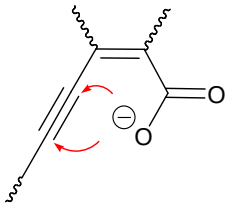


Figure 104

Les travaux de Sakamoto[127] (Figure 105) ou ceux de Rao[128] indiquent que le produit de cyclisation d'une ényne carboxylée dépend de l'acidité ou de la basicité du milieu réactionnel utilisé. Lorsqu'on utilise un mileu acide, on favorise une fermeture de type 6-*endo dig*, alors que l'utilisation d'un milieu basique favorisera plutôt la fermeture de type 5-*exo dig*.

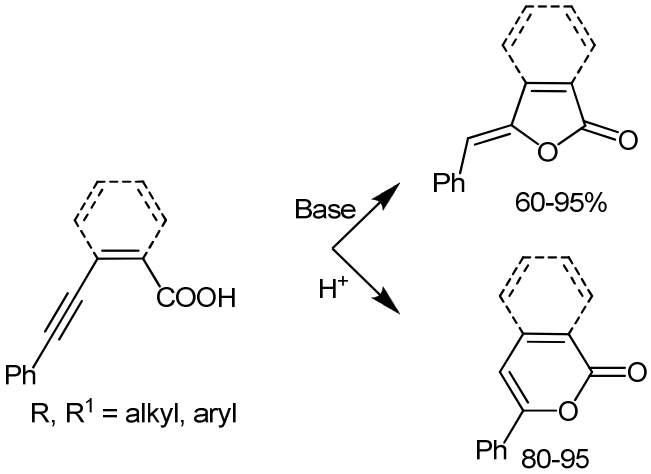


Figure 105

I.A.3.g. Cyclisations catalysées par des sels métalliques

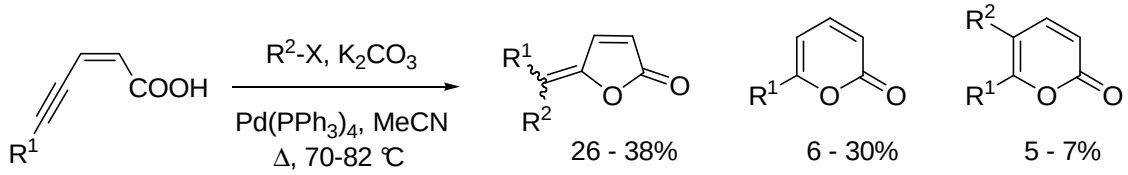
L'utilisation en de sels de métaux comme le palladium, le platine, l'argent, le plomb, le zinc ou l'or, renforce les efforts mis en œuvre pour accéder directement aux γ-

[126] Bell, I.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1958**, 1313
[127] Uchiyama, M.; Ozawa, H.; Takuma, K.; Matsumoto, Y.; Yonehara, M.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5517.
[128] Rao, Y. S.; Filler, R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1457.

alkylidènebuténolides. Ces réactions permettent également un meilleur contrôle de la stéréochimie des cyclisations hétérocycliques.

➔ *Catalyse paladiée sur les énynes acides*

Il est possible d'obtenir des buténolides δ-substitués, en effectuant la cyclisation en présence d'électrophiles. Dans ses travaux, Rossi[129] montre que la cyclisation d'acides énynoïques en catalyse palladiée, en présence de carbonate de potassium et d'halogénures organiques, conduit à la formation d'un mélange de buténolides δ-disubstitués et de pyranones γ,δ-disubstitués. On passe par un intermédiaire qui peut être piégé par substitution nucléophile sur l'halogénure organique, si ce dernier est suffisament électrophile. Sinon on trouve en plus des produits non piégés par R^2 (Figure 106) dans le brut réactionnel, ceux piégés par un proton du milieu.



R^1 = alkyl, aryl
R^2 = alkyl, aryl, pyridyl
X = Br, I

Figure 106

➔ *Cyclisations pallado-catalysées d'acides β-halogénés*

L'opposition de dérivés β-halogénés de l'acide acrylique ou de leurs esters avec des alcynes vrais dans le but d'obtenir des furanones a récemment connu une certaine recrudescence. [130] Elle permet d'économiser l'étape de synthèse des énynes acides, dont l'obtention directe est assez difficile.[124] Le mécanisme de ces transformations se fait par un tandem couplage-cyclisation intramoléculaire catalysée par des sels de palladium dans des conditions de type Sonogashira (Figure 107). Ces transformations sont largement utilisées

[129] R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, A. Catanese, L. Mannina, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5281.
[130] (a) Lu, X.; Huang, X.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5963. (b) Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10213. (c) Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11421.

dans la synthèse de produits naturels comme celles des Xérulines[131] (Figure 108), de la Freelingyne[132] ou celle de la Péridinine.[133]

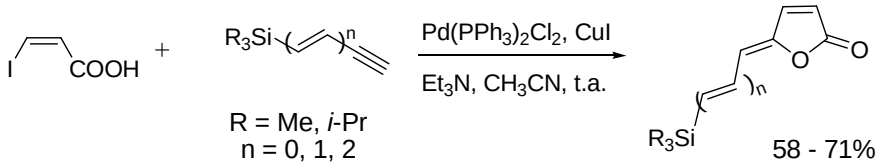


Figure 107

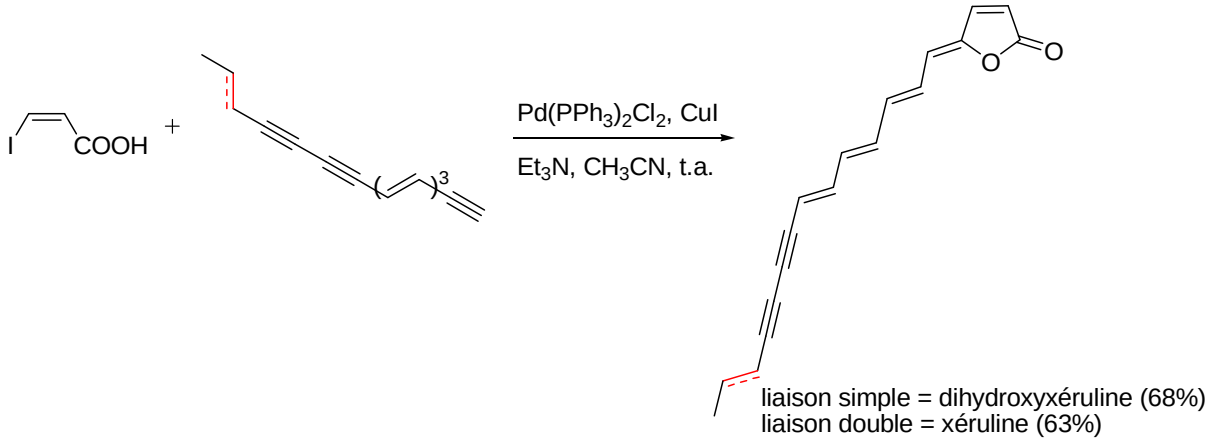


Figure 108

➔ *Acquis du laboratoire : Cyclisations pallado-catalysées d'esters stanniques*

La synthèse de buténolides est un sujet déjà abordé au sein du laboratoire. Il a été démontré que les réactions de couplages palladiés entre des alcynes et des esters stanniques β-halogénés conduisent à l'obtention de buténolides γ-*E* (Figure 109) et surtout δ-stannylés qui peuvent alors subir d'autres réactions de couplage.[134]

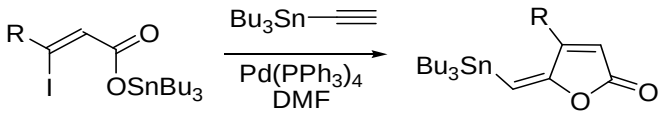


Figure 109

[131] (a) Negishi, E.-i.; Alimardanov, A.; Xu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65. (b) Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10213. (c) Fiandanese, V.; Bottalico, D.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11421.
[132] Mori, H.; Kubo, H.; Hara, H.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5311.
[133] Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1023.
[134] Rousset, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene, A.; Parrain, J.-L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 701.

L'étain peut être éliminé par une réaction d'halogéno-déstanylation, pour obtenir un buténolide δ-halogéné. Le produit obtenu à 0 °C conserve la stéréochimie de l'organostannique de départ, mais s'isomérise rapidement à température ambiante (Figure 110).

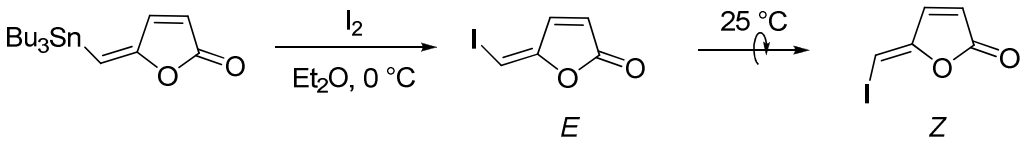


Figure 110

Les alcynes utilisés peuvent ne pas être terminaux. Le couplage entre un alcynylétain substitué et un ester stannique β-halogéné (Figure 111) permet d'accéder à un seul isomère de buténolide ou de pyronne suivant l'alcyne utilisé. [135] La liaison C – Sn est suffisament faible pour permettre la substitution de l'étain par des électrophiles. Un traitement avec une solution de chlorure d'ammonium permet d'obtenir la pyranone ou la furanone. Il semblerait qu'en général l'utilisation d'alcynes contenants un atome électronégatif induise une sélectivité 5-*exo dig*, alors que des groupements alkyles entrainent plutôt la formation du produit 6-*endo dig*.

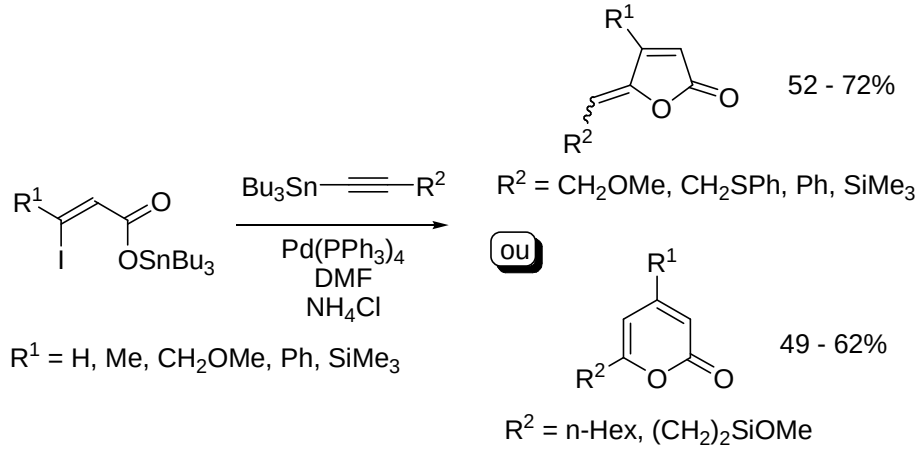


Figure 111

L'utilisation de diiode comme électrophile permet de générer des lactones iodées qui permettent ensuite l'extension des structures (Figure 112).

[135] Rousset, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7633.

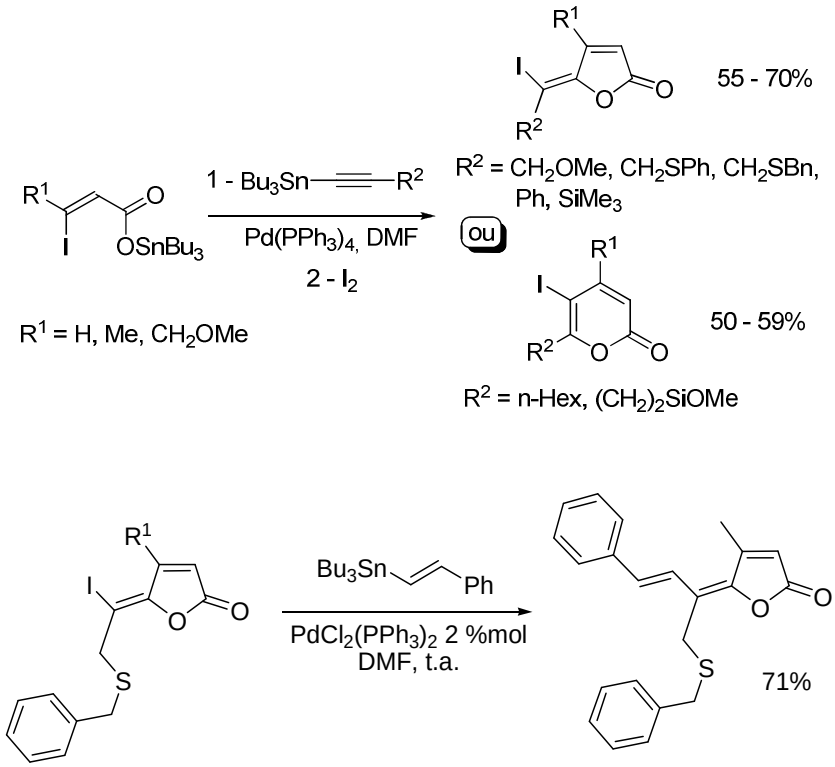


Figure 112

➔ *<u>Cyclisation par carbopalladation</u>*

L'utilisation de complexes γ-cétoacyl palladium[136] par Negishi et son équipe (Figure 113) a permis de dégager une nouvelle voie de synthèse de γ-alkylidènebuténolide ou de γ-alkylidène butanolides. La réaction est peu sélective même si on obtient en général une plus grande proportion de γ-alkylidènebuténolide par rapport aux sous-produits. Les complexes sont obtenus par carbonylation palladocatalysée de cétones (*Z*)-β-halogéno-α,β-insaturées. Ces complexes cyclisent immédiatement en présence d'une base adéquate (triéthylamine, carbonate de potassium). La double liaison exocyclique du buténolide majoritaire est de stéréochimie *Z*, sauf dans le cas où R_2 est un hydrogène.

[136] (a) Negishi, E.-i.; Tour, J. M. Ibid.**1986**, *27*, 4869. (b) Coperet, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3422.

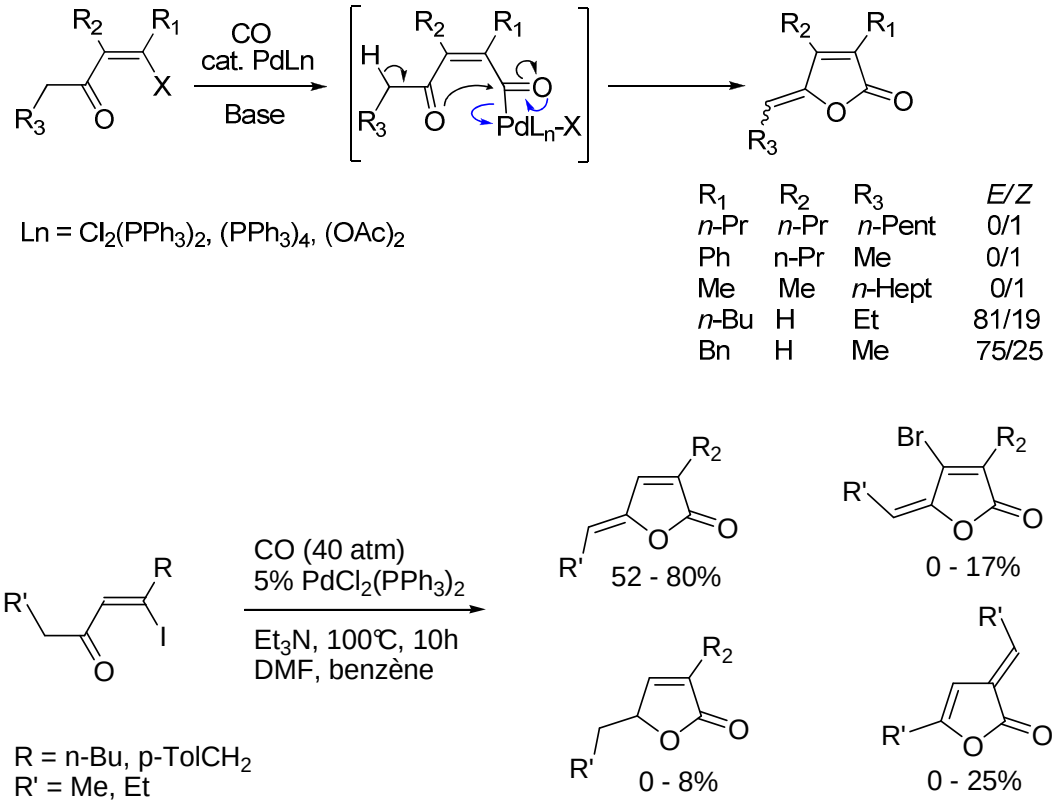


Figure 113

Malgré le manque de sélectivité de la réaction, cette technique a permis la synthèse totalement stéréosélective, avec un bon rendement du Bovolide.[137]

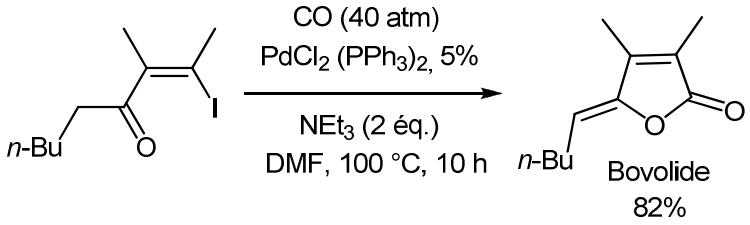


Figure 114

Senel[79] améliorera cette technique de carbonylation - cyclisation palladocatalysée de cétones (*Z*)-β-halogéno-α,β-insaturées. Il montrera en synthétisant l'Uncinine[138] (Figure 115), que cette réaction peut être réalisée avec seulement une pression de 1 atm de monoxyde de carbone.

[137] Coperet, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3422.
[138] Hsieh, T.-J.; Chang, F.-R.; Chia, Y.-C.; Chen, C.-Y.; Lin, H.-C.; Chiu, H.-F.; Wu, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1157.

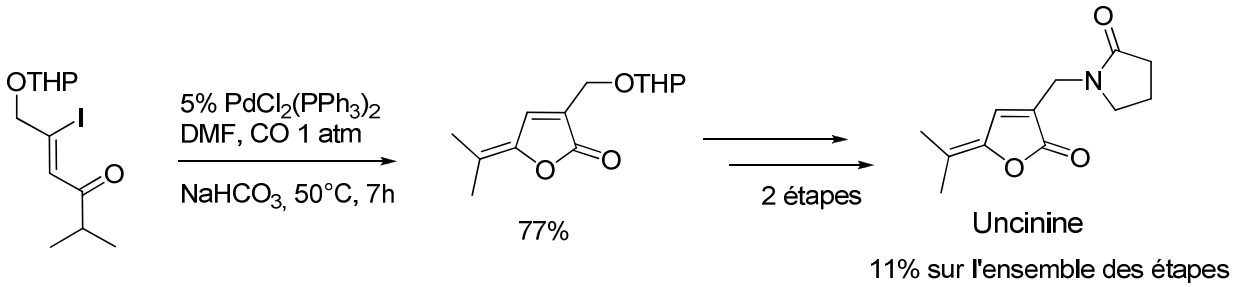
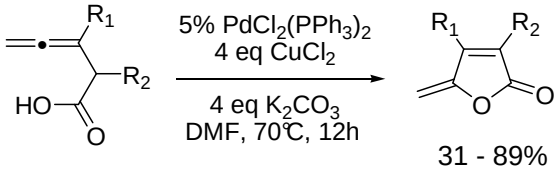


Figure 115

➔ *Cyclisations palladocatalysées d'acides β-alléniques*

En présence de catalyseurs au palladium, d'un excès d'au moins quatre équivalents de sels de cuivre (II) et du même excès de carbonate de potassium, les acides β-alléniques cyclisent en γ-alkylidène buténolides avec de bons rendements. Ma[139] a appliqué cette technique afin de mettre au point une nouvelle synthèse de la protéoanémonine et dérivés. L'excès de carbonate de potassium et de sel de cuivre est nécessaire et joue sur le rendement de la transformation. Cette réaction peut en outre se passer de palladium, mais avec une baisse conséquente du rendement de la cyclisation. La transformation semble dépendante de la source de cuivre (II); l'utilisation de bromure de cuivre (II) donne en effet de très mauvais résultats par rapport à celle du chlorure de cuivre (II).



R^1 = H, alkyl, allyl, benzyl
R^2 = H, alkyl

Figure 116

➔ *Catalyse par l'argent, le plomb ou le zinc sur les énynes acides*

Les métaux lourds comme le mercure, le chrome ou l'argent sont utilisés comme acides de Lewis pour effectuer les cyclisations (Figure 117). Nous citons parmis d'autres, les travaux de Castañer[140], qui a montré que l'utilisation de sels d'argent permet de réaliser la

[139] Ma, S.; Yu, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9896.

[140] (a) Castañer, J.; Pascual, J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3962. (b) Algueró, M.; Bosch, J.; Castañer, J.; Castellá, J.; Castells, J.; Mestres, R.; Pascual, J.; Serratosa, F. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1381. (c) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649. (d) Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 582. (d) Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5459.

cyclisation de l'acide 2-carboxy-5-phényl-pent-2-én-4-ynoïque à température ambiante pour obtenir des γ-alkylidènebuténolides avec de bons rendements. L'introduction des métaux dans les reactions de cyclisation a permis de gagner en température et en temps de réaction sur ce type de transformations. Une cyclisation d'acide énynoïque effectuée à 190 °C, [126,141] se fera à température ambiante en cas d'utilisation de nitrate d'argent. Un point faible de ces transformations est l'utilisation de ces métaux dans des proportions stoechiométriques, ce qui peut limiter l'intérêt de ces méthodologies, au moins pour des questions de coûts.

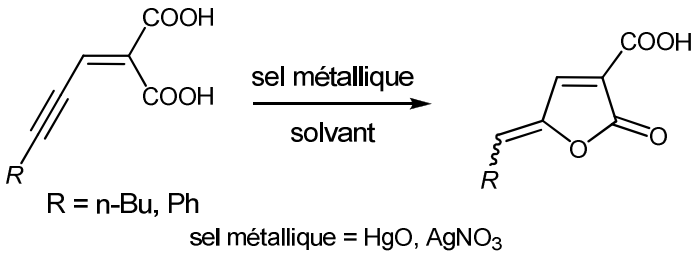


Figure 117

L'utilisation d'argent en quantité catalytique, sous forme de nitrate ou de carbonate, pour les cyclisations permet d'obtenir de bons résultats. Ceux-ci s'avèrent même meilleurs en termes de sélectivité qu'en catalyse palladiée, par exemple pour la synthèse des lissoclinolides[142], ou des xérulines. [130a,143] La réactivité d'autres métaux montre une différence de sélectivité qui peut être mise à profit lors des cyclisations d'énynes acides (Figure 118). Les sels de zinc (II) par exemple auront plutôt tendance à préférer des cyclisations de type 6-*endo dig* alors que les sels d'argent donneront plutôt des produits issus d'une approche de type 5 *exo dig*[144].

[141] Belil, C.; Pascual, J.; Serratosa, F. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2701.
[142] Xu, C.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431.
[143] Rossi, R.; Bellina, F.; Catanese, A.; Mannina, L.; Valensin, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 479.
[144] Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673.

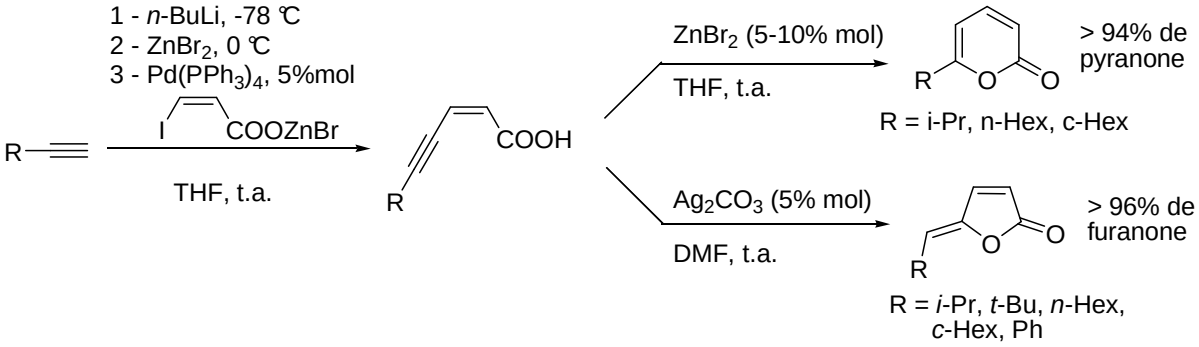


Figure 118

➔ *Catalyse à l'or sur des acides ynoïques*

L'utilisation de ce métal connaît aujourd'hui une montée en puissance au vu de la régio et stéréosélectivité qu'il apporte en synthèse organique[145]. On peut accéder stéréosélectivement à des γ-alkylidènebutanolides en utilisant de l'or (I)[146] en quantité catalytique, en présence de carbonate de potassium et à température ambiante sur des acides γ, δ, ε ou ζ-acétyléniques (Figure 119). Le choix des solvants pour cette méthodologie est important, la réaction ne s'effectuant de manière satisfaisante que dans des solvants comme le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile. Le choix des solvants s'élargit au dichlorométhane si les sels d'or sont accompagnés de triphénylphosphine. Lorsque n = 2, on obtient toujours des (*Z*)-γ-alkylidènebutanolides si R n'est pas un groupement alkyle. Dans le cas où R est un alkyle, la cyclisation aboutit à la formation d'un mélange de furanones et de pyranones. La cyclisation ne se fait pas du tout si la triple liaison est substituée par le silicium.

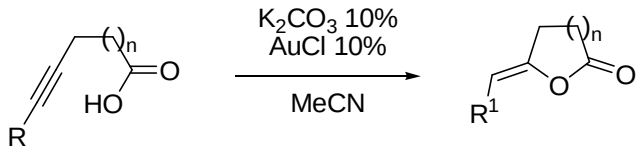


Figure 119

[145] (a) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (b) Diì az-Requejo, M. M.; Peì rez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379. (c) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (d) Jimeì nez-Nuì nìfez, E. s.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. (e) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (d) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.

[146] Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273.

Les résultats obtenus en utilisant de l'or (I) ou (III) [147] sur des dérivés maloniques sont comparables. L'utilisation d'or se fait dans ce cas sans l'emploi de base (Figure 120).

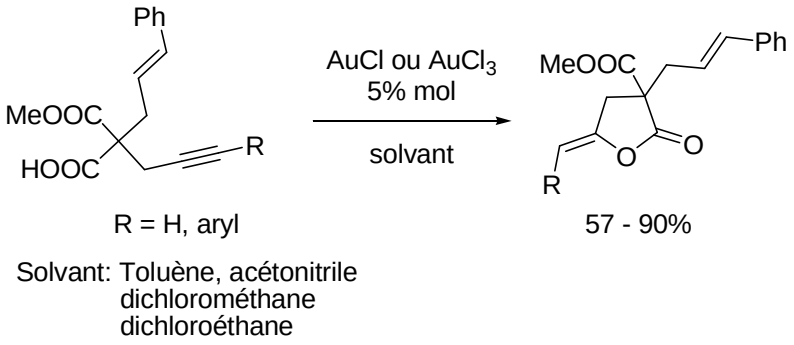


Figure 120

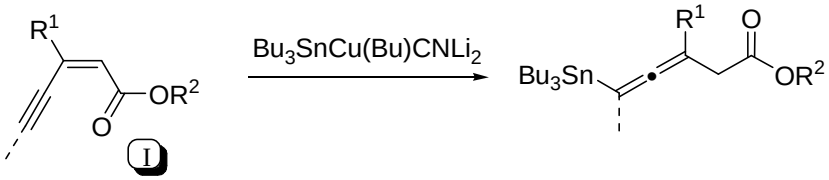
Conclusion

De tous ces rappels bibliographiques, on notera que l'accès aux buténolides est très divers. La sélectivité et la stéréochimie de ces réactions sont le plus souvent mal contrôlées, bien qu'il y ait quelques exemples de synthèse régio- ou stéréosélectives. L'isomère de γ-alkylidènebuténolide le plus favorisé est celui dont la double liaison exocyclique est de configuration *Z*. Ceci se produit lorsque le buténolide est substitué en β du carbonyle. L'absence de substituant dans cette position entrainant la formation de mélanges *Z/E*. On peut obtenir avec un peu plus de difficultés l'isomère *E* qui est en fait thermodynamiquement défavorisé. Les synthèses les plus récentes font en majorité intervenir des complexes de palladium, que ce soit dans les réactions de type tandem couplage suivi de cyclisation ou dans la synthèse des énynes qui sont utilisées par la suite pour des cyclisations catalysées par d'autres métaux. Dans les chapitres qui suivent, nous avons développé une méthodologie complètement libre de palladium pour la synthèse des γ-alkylidènebuténolides.

[147] (a) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Marie, P.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J.-P.; Michelet, V. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)* **2007**, 67. (b) Gao, M.; Wang, D.-X.; Zheng, Q.-Y.; Huang, Z.-T.; Wang, M.-X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6060.

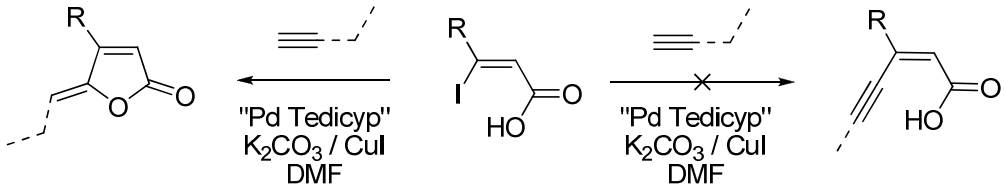
I.B. Notre apport à la synthèse de buténolides

Suite aux travaux de N. Krause concernant les additions de type Michael d'organocuivreux sur des structures conjuguées,[148] le laboratoire a tenté d'obtenir des allène-étains portant une fonction ester ou acide en additionnant du réactif de Lipshutz sur des acides ou des esters conjugués(I).[149]



R^2 = H, Et

Pour ce faire, il a fallu synthétiser des structures acides énynoïques. En collaboration avec le laboratoire de Jean Luc Parrain à Marseille, une méthodologie de type Sonogashira entre un acide β-iodé et un alcyne vrai a été choisie. Un système catalytique décrit par Santelli[150] a été utilisé. Celui-ci permet d'utiliser de faibles quantités de palladium grâce à l'adjonction d'un ligand tétrapodal, le Tedicyp. Mais les analyses par résonnance magnétique nucléaire du proton des bruts réactionnels ont mis en évidence les traces d'une structure de type γ-alkylidènebuténolides au lieu de l'acide énynoïque attendu. Les quantités de catalyseur utilisées étant de l'ordre de 0,1 % mol, nous avons essayé la réaction en l'absence de palladium-tedicyp, mais en conservant le cuivre (I). Les résultats de cet essai ont conforté le précédent constat. L'obtention d'un buténolide dans ces conditions induit un mécanisme probable de couplage de l'alcyne suivi d'une cyclisation en une étape.



Dans ce chapitre, nous allons présenter la mise au point de cette technique de réaction tandem de couplage - cyclisation d'alcynes vrais sur des acides acryliques β-halogénés en utilisant du cuivre au degré d'oxydation (I), dans le but d'obtenir des γ-alkylidène

148 (a) Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186. (b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. In *Modern Organocopper Chemistry*; Norbert, K., Ed. **2002**, p 145. (c) Krause, N.; Thorand, S. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 1. (d) Krause, N.; Zelder, C. In *The Chemistry of Dienes and Polyenes*; Zvi, R., Ed. **2003**, p 645.

149 Thibonnet, J., Université François Rabelais, Tours, **1999**.

150 (a) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6667. (b) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5659. (c) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5923. (d) Feuerstein, M.; Laurenti, D.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2313. (e) Laurenti, D.; Feuerstein, M.; Pepe, G.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1633. (f) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3813.

buténolides. On peut imaginer la synthèse de buténolides selon le schéma rétrosynthétique suivant :

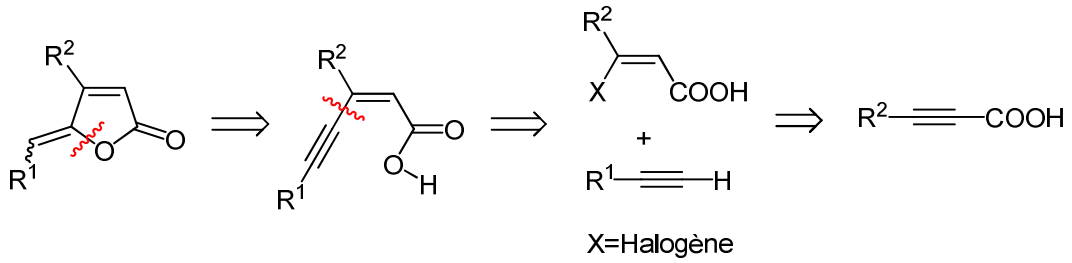


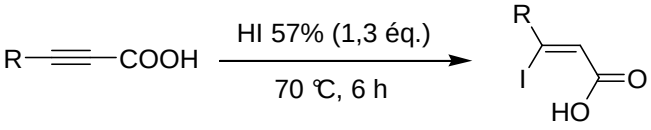
Figure 121

Dans un premier temps, nous allons présenter la synthèse des acides β-halogénés puis nous verrons les optimisations apportées à la méthodologie par les variations de certains paramètres de la réaction.

I.A. Synthèse d'acides β-halogéno-α,β-insaturés

Il existe plusieurs méthodes dans la littérature pour arriver à synthétiser les acides β-halogéno-α,β-éthylénique. Parmis celles-ci, on peut citer celle décrite par Ma[129a,151] qui fait réagir de l'iodure de sodium sur des acides α,β-acétyléniques dans l'acide acétique.

Nous nous sommes appuyés sur un protocole décrit au laboratoire,[152] inspiré des travaux de Chalchat.[153] Ce protocole permet l'addition régio- et stéréospécifique d'acide iodhydrique sur des acides α,β-acétyléniques (Figure 122). L'addition par exemple de l'acide iodhydrique sur l'acide but-2-ynoïque à 70 °C permet l'accès à l'acide 3-iodobut-2-énoïque de configuration *Z* uniquement, avec un rendement de 79% (Tableau 1, entrée 2).



R = H, alkyl, aryl

Figure 122

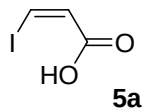
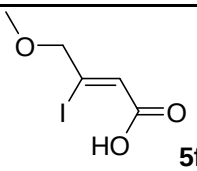
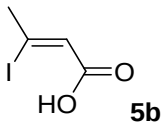
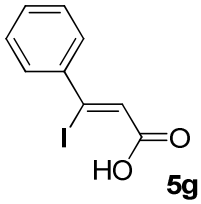
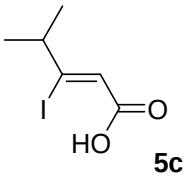
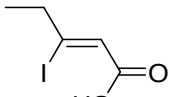
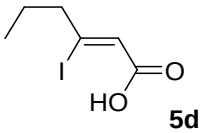
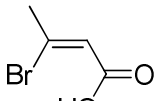
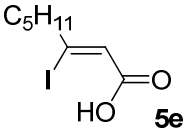
[151] Salazar, J.; Fernandez, F.; Restrepo, J.; Lopez, S. E. *J. Chem. Res.* **2007**, 170.
[152] (a) Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Duchene, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2469. (b) Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Duchene, A. *Synthesis* **2002**, 543.
[153] Chalchat, J. C.; Theron, F.; Vessiere, R. *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **1971**, *273*, 763.

On notera que la réaction d'addition de HI dans le cas de l'acide phénylpropiolique (entrée 7, Tableau 1) conduit à un mélange d'isomères *E/Z*. Une cristallisation dans le dichlorométhane permet d'isoler uniquement le produit Z.

Nous avons essayé d'adapter ce protocole à l'utilisation de l'acide bromhydrique pour obtenir l'acide 3-bromo-but-2-énoïque (entrée 9, Tableau 1). L'addition se fait avec un rapport 20/80 d'isomères *E/Z*. L'isomère Z est aussi isolé par cristallisation dans le dichlorométhane.

Nous avons synthétisé les acides suivant :

Tableau 1

Entrée	Acides	Rendement (%)	Entrée	Acides	Rendement (%)
1	 **5a**	82	6	 **5f**	86
2	 **5b**	79	7	 **5g**	70
3	 **5c**	56	8	 **5h**	70
4	 **5d**	85	9	 **6**	68
5	 **5e**	80			

Ces acides sont utilisés pour la synthèse de buténolides. La mise en réaction de ces acides, par notre protocole, est d'une grande simplicité de mise en œuvre. Nous avons choisi l'acide (*Z)*-3-iodobut-2-énoïque et le phénylacétylène comme substrats de référence (Figure

123). Notre étude s'est par ailleurs appuyée sur le choix et la quantité de sel de cuivre, de la base, du type de solvant à utiliser et l'optimisation des températures et des temps de réaction.

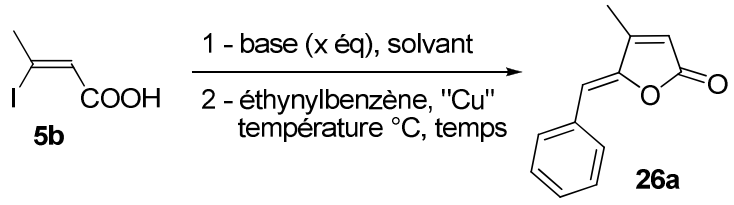


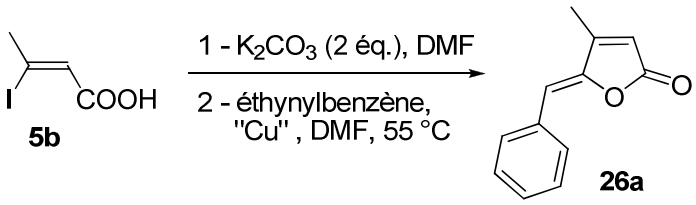
Figure 123

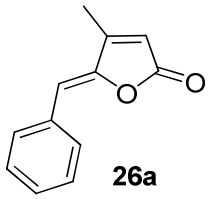
I.B. Etude des paramètres de la réaction

I.B.2.a. Variation de la quantité et de la nature du sel de cuivre

Cette étude a été effectuée dans le DMF à 55 °C avec du carbonate de potassium en guise de base (2 éq.). Nous avons constaté que la réaction de cyclisation est sensible à la source de cuivre. Différents sels de cuivre ont été essayés avec des résultats divers. Les plus mauvais résultats ont été obtenus avec le bromure de cuivre (I) (Tableau 2, entrée 9), tandis que le meilleur sel cuivreux s'est révélé être l'iodure de cuivre. Les essais sur différentes quantités de ce dernier réactif cuivreux ont montré que l'utilisation de 0,2 équivalent molaire par rapport à l'acide β-iodé est suffisante pour dépasser les 50% de rendement de cyclisation. Ce résultat montre qu'on a bien une activité catalytique du cuivre. L'utilisation de 0,2 ou 1 équivalent de sel entraine des résultats similaires. En dessous de 0,2 équivalents les rendements chutent assez rapidement. Le bromure de cuivre (II) ne conduit à aucune transformation dans nos conditions, il est donc nécessaire pour cette réaction d'avoir un cuivre au degré d'oxydation I.

Tableau 2



Entrée	Sel de cuivre	Quantité (éq.)	Produit	Rdt (%)
1	**CuI**	1	 **26a**	>83
2		0,5		83
3		0,4		50 - 80
4		**0,2**		**50 - 80**
5		0,1		23 - 47
6		0,05		7
7	Cu_2O	0,2		55
8	CuCN	0,2		62
9	CuBr	0,2		19
10	$CuBr_2$	0,2		0

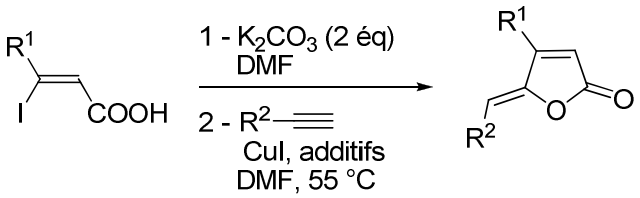
Dans le but de faire baisser la quantité minimale de cuivre utilisé dans cette séquence, le laboratoire de Jean-Luc Parrain a tenté d'utiliser un ligand ou un co-catalyseur. En s'inspirant de réactions de type Ulmann et Sonogashira récement publiées avec des 1,3 dicétones ou des pyridylimines.[154] L'utilisation de la pentane-2,4-dione ni celle de la pyridylimine n'ont apportés aucune amélioration.

Les résultats rapportés par Taillefer[155] sur des arylations de nucléophiles azotés en présence d'un co-catalyseur au fer, ont conduit à examiner ce type de co-catalyseur. Les résultats d'essais effectués à Marseille montrent que l'utilisation d'acétylacétonate de fer (III) avec le cuivre dans l'acétonitrile permet ainsi d'obtenir le buténolide avec de bons rendements tout en baissant la quantité de catalyseur. La combinaison CuI / $Fe(acac)_3$ à 2,5 % molaire est suffisante pour dépasser les 50 % de rendement (Tableau 3, entrée 3), les quantités optimales étant CuI (2,5 % mol) / $Fe(acac)_3$ (7,5 % mol) (Tableau 3, entrée 2). On retire de l'examen de ce tableau que la présence de cuivre est nécessaire puisque l'utilisation de $Fe(acac)_3$ tout seul ne conduit pas à la cyclisation (Tableau 3, entrée 4). Malheureusement cette séquence ne

[154] Inack Ngi, S.; Rahmani, R.; Commeiras, L.; Chouraqui, G.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M.; Parrain, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 779.
[155] Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Hamada, S.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913.

fonctionne que pour le tandem acide (*Z*)-3-iodobut-2-énoïque et phénylacétylène. En effet, lorsqu'on remplace le phénylacétylène par l'octyne, on n'obtient pas la lactone correspondante. De même, l'utilisation de l'acide (*Z*)-3-iodopropénoïque, n'a pas aboutit à l'obtention du buténolide attendu. Dans les deux cas les réactifs de départ sont retrouvés.

Tableau 3

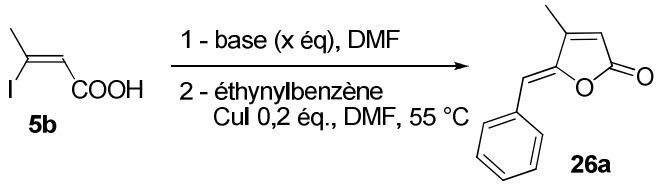


Entrée	Acide	Alcyne	CuI (%)	$Fe(acac)_3$ (%)	Rdt (%)
1			20	60	73
2			2,5	7,5	71
3			2,5	2,5	55
4	**5b**		0	20	< 5
5			2,5	7,5	0
6	**5a**		2,5	7,5	0

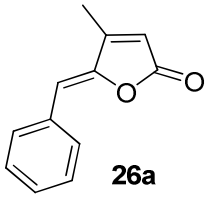
I.B.2.b. Variation de la base

Nous avons essentiellement utilisé des carbonates de métaux alcalins en guise de base. Ils sont souples d'emploi et facilement éliminables. Le carbonate de potassium a donné les meilleurs résultats en cyclisation. Nous l'utiliserons à hauteur de 2 équivalents. Au-delà de cette quantité, nous avons constaté des baisses de rendements sur certains essais. Il est nécessaire d'avoir un carboxylate pour effectuer la cyclisation car en absence de la base, aucune réaction n'a été constatée (Tableau 4, entrée 1) ; on récupère intégralement les produits de départ. Bien que nous ne nous soyons pas attardés sur ce type de composés, nous avons vu que l'utilisation d'une base organique permet aussi la cyclisation (Tableau 4, entrée 8) mais avec des rendements très modestes.

Tableau 4



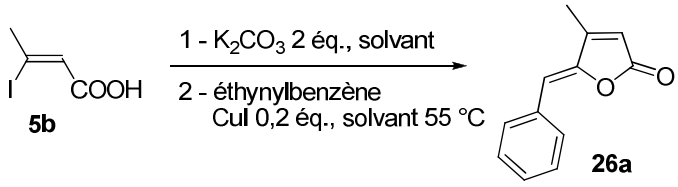
Entrée	Base	Quantité (éq.)	Produit	Rdt (%)
1		0		0
2		1		32
3	**K_2CO_3**	**2**		**80**
4		4		7
5	Cs_2CO_3	2		9
6	$NaHCO_3$	2		55
7	K_3PO_4	2		4
8	Et_3N	2		18



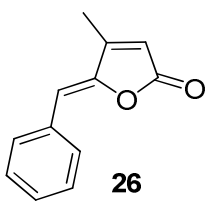
I.B.2.c. Choix du solvant

Divers solvants ont été testés et les meilleurs sont le DMF et le DMSO. Des solvants moins polaires comme le THF ou le toluène, nous ont donné des résultats médiocres. On note que l'acétonitrile donne de mauvais résultats d'hétérocyclisation malgré ses caractéristiques de constante diélectrique (36,6 Farad/mètre) et de moment dipôlaire (3,92 Debye) similaires à ceux du DMF (38,3 F/m et 3,82 D) et du DMSO (47,2 F/m et 3,89 D).

Tableau 5



Entrée	Solvant	Produit	Rdt (%)
1	**DMF**		**80**
2	**DMSO**		**65***
3	MeCN		9*
4	THF		3,5*
5	Toluène		2*

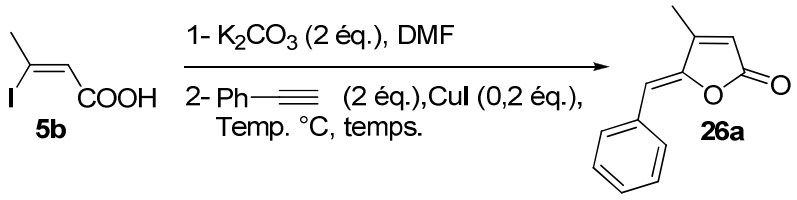


* rendement par dosage RMN^1H du brut réactionnel

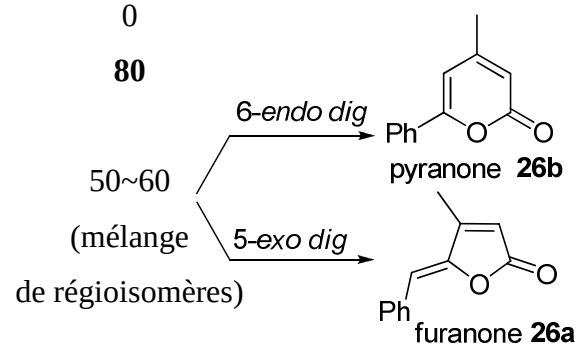
I.B.2.d. Température et temps de réaction

Un suivi par chromatographie sur couche mince nous a permis de constater que cette transformation nécessite une température comprise entre 55 et 65 °C dans le réacteur et un temps de réaction d'un minimum de quatre heures pour la réaliser complètement. Les essais à température ambiante se sont montrés peu concluants. Nous n'avons obtenu que la formation d'alcynyl-cuivres sous forme de précipité jaune insoluble dans l'eau, le DMF et l'éther diéthylique. L'augmentation du temps de réaction ne change rien au rendement de la réaction. Nous n'avons en outre pas noté de dégradation ou d'isomérisation du produit en cas d'allongement de ces temps. Nous avons constaté que lorsqu'on dépasse les 70 °C, on a l'apparition du régioisomère **26b** issu d'une cyclisation de type 6-*endo dig*.

Tableau 6



Température °C	Rdt (%)
25	0
55~65	**80**
> 70	50~60 (mélange de régioisomères)



I.C. Discussion

Cette étude nous permet de dire qu'en définitive, nous obtenons d'excellents résultats lorsque nous faisons réagir nos acides en présence d'au minimum 0,2 équivalent d'iodure de cuivre et de deux équivalents de carbonate de potassium dans le diméthylformamide à 55 °C durant quatre heures (Figure 124).

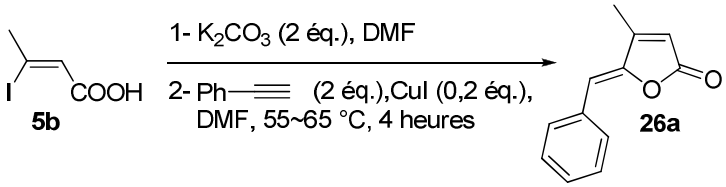


Figure 124

La transformation est une réaction de type tandem couplage-hétérocyclisation totalement régiosélective dans les conditions optimisées. La fermeture du cycle est de type 5-*exo dig*, avec une forte préférence pour une stéréochimie particulière sur la double liaison exocyclique. En effet, comme nous pouvons le voir sur cette figure ORTEP du (Z)-5-benzylidène-4-méthylfuran-2(*5H*)-one (**26a**) (Figure 125) obtenue après analyse aux rayons X, la double liaison exocyclique (C7-C8) est bien de stéréochimie *Z*.

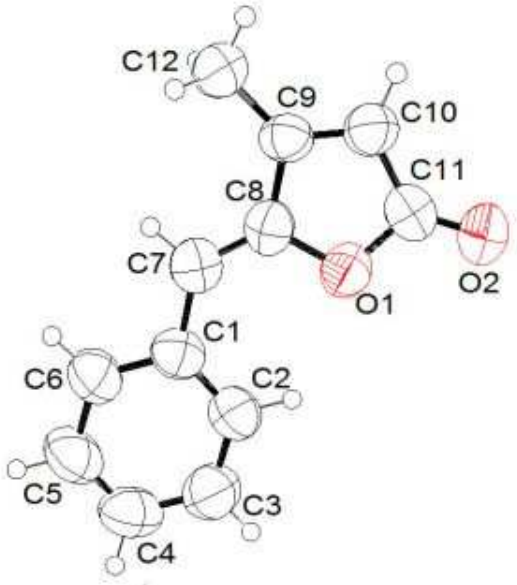


Figure 125

Les buténolides peuvent en outre être différenciés des α-pyrones en spectroscopie infrarouge. En effet la vibration d'élongation $\nu_{C=O}$ d'un γ-alkylidène buténolide donne un signal fort supérieur à 1750 cm^{-1} alors le même signal sera trouvé entre 1740 et 1830 cm^{-1} dans le cas d'une α-pyrone.

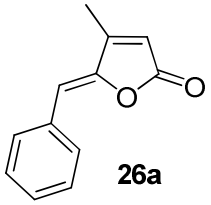
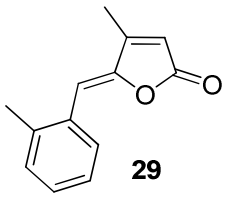
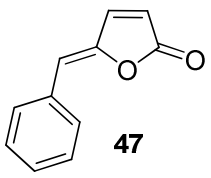
Nous avons pu tester la réactivité avec cette méthodologie sur divers alcynes parmis lesquels certains sont porteurs de diverses fonctions. En observant l'ensemble des tableaux suivants, nous constatons que quelque soit le substituant R en position β par rapport au carbonyle du buténolide, nous obtenons préférentiellement des buténolides dont la double liaison exocylique est de configuration Z, ce qui constitue une avancée par rapport aux résultats trouvés dans la littérature, dans lesquels on a souvent des mélanges *E/Z* du fait par exemple de l'absence de substituant en cette position.

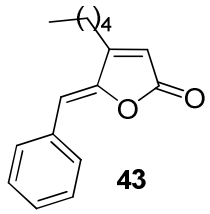
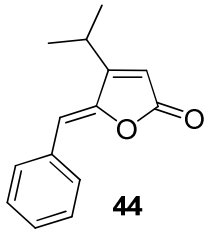
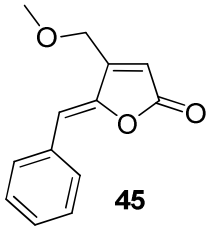
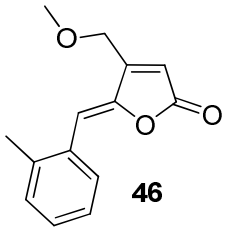
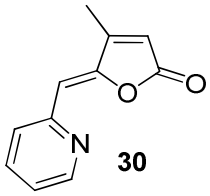
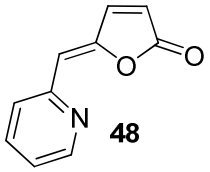
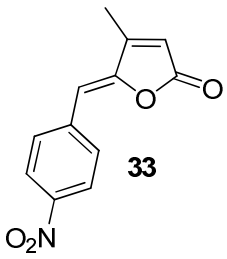
I.B.3.a. Cas des alcynes aromatiques

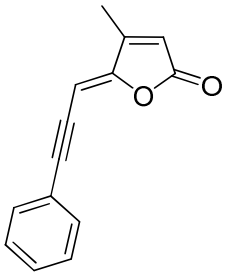
Nous avons obtenu une excellente sélectivité en usant de divers acides β-iodés et d'alcynes aromatiques. La présence d'un groupement donneur comme le groupement méthyl en ortho sur le cycle aromatique augmente légèrement le rendement de la réaction. Ceci peut s'expliquer par l'enrichissement de la triple liaison en densité électronique qui va ensuite permettre un meilleur couplage. Les dérivés de la pyridine réagissent de façon satisfaisante bien que les rendements baissent. Le cycle azoté étant plus électroattracteur qu'un cycle benzénique simple, on a un appauvrissement de la triple liaison en densité électronique, ce qui la rend moins réactive. Ce résultat est accentué lorsque la triple liaison est au contact d'un cycle aromatique substitué par un groupement électro-attracteur (Tableau 7, entrée 10) ou par un groupement phénylacétynyl (Tableau 7, entrée 10 et 11), les rendements baissent alors très nettement. On note par ailleurs que la cyclisation ne marche pas lorsque l'acide (*Z*)-3-iodo-3-phénylacrylique est utilisé (Tableau 7, entrée 12).

Tableau 7



Entrée	R	R^1	Produit	Rdt (%)
1	CH_3	Ph	 **26a**	80
2	CH_3	*o*-Tol	 **29**	82
3	H	Ph	 **47**	72

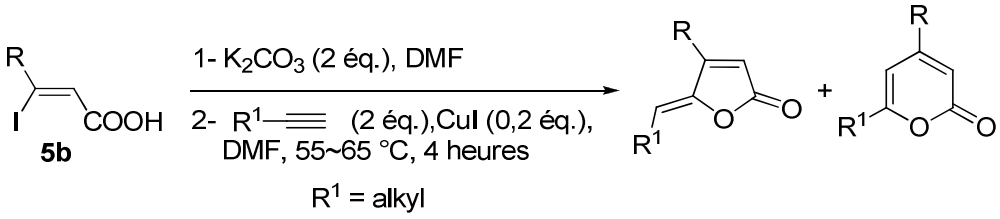
4	*n*-Pent	Ph	 **43**	75
5	*i*-Pr	Ph	 **44**	61
6	CH_3OCH_2	Ph	 **45**	86
7	CH_3OCH_2	*o*-Tol	 **46**	84
8	CH_3OCH_2	2-pyridinyl	 **30**	62
9	H	“	 **48**	40
10	CH_3	*o*-NO_2-C_6H_4	 **33**	10

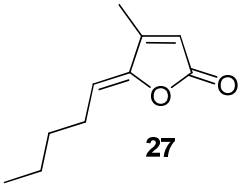
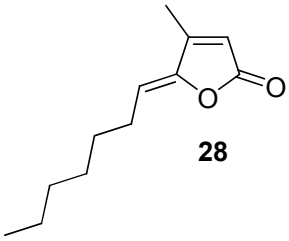
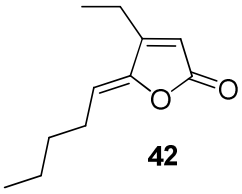
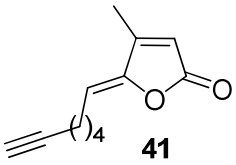
11	CH_3	éthynyl-C_6H_5		< 5
12	Ph	Ph		0

I.B.3.b. Cas des alcynes substitués par une chaîne alkyle

Dans le cas des alcynes portant une chaîne alkyle, nous avons noté une légère perte de régiosélectivité sur certains essais. Les signaux RMN supplémentaires observés ont été attribués à des structures de type pyranone que nous n'avons pas pu isoler. La quantité de ces régioisomères peut aller jusqu'à 20%. Les rendements observés avec ces alcynes sont très moyens dans le cas de l'hexyne et de l'octyne. Ces rendements restent inchangés si on augmente la quantité d'alcyne mais peuvent évoluer jusqu'à 40% en cas d'utilisation d'une quantité stoechiométrique d'iodure de cuivre. Cette baisse de sélectivité vient probablement du fait que dans ce type d'alcyne, la polarisation de la triple liaison est mal définie. Un nucléophile peut alors attaquer sur l'un ou l'autre des carbones de la triple liaison. L'octadiyne (Tableau 8, entrée 4) donne un bien meilleur résultat et permet par la même occasion de générer un alcyne original. Nous n'avons en effet pas observé de produit issu du couplage des deux triples liaisons de la molécule. Le bromure de propargyle ne donne pas de produit de cyclisation.

Tableau 8



Entrée	R	R^1	Produit	Rdt (%)
1	CH_3	*n*-Bu	 **27**	40
			Jusqu'à 20% de régioisomère*	
2	"	n-Hex	 **28**	40
			Jusqu'à 20% de régioisomère*	
3	Et	*n*-Bu	 **42**	50
4	Me		 **41**	73
			Jusqu'à 20% de régioisomère*	
5	Me	$BrCH_2$	-	0

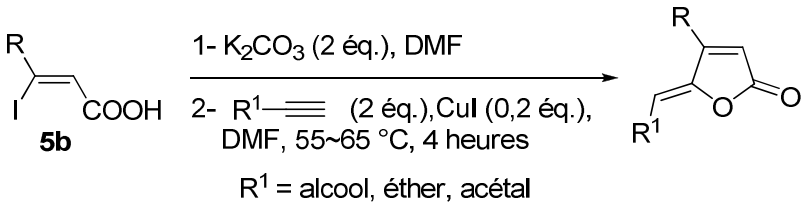
* Rapport obtenu par dosage RMN^{1}H

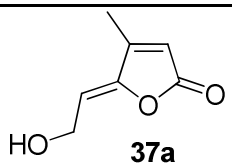
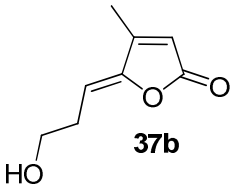
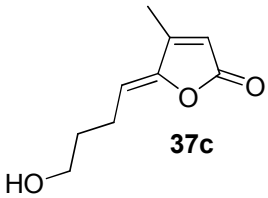
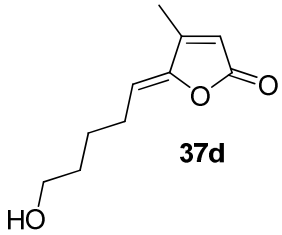
I.B.3.c. Cas des alcynes porteurs d'une fonction alcools ou éther

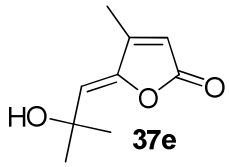
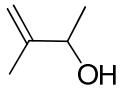
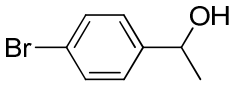
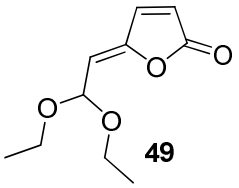
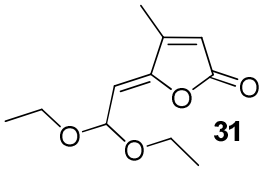
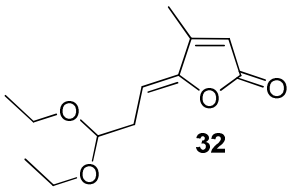
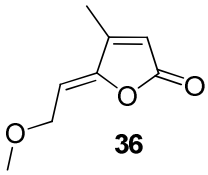
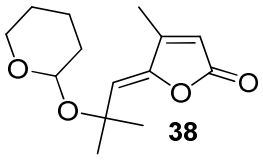
Nous avons observé une difficulté à coupler des alcynes portant une fonction alcool primaire, traduit par de faibles rendements de cyclisation. La purification des produits obtenus s'est révélée très difficile voire impossible sur gel de silice normale (voir spectres de bruts en annexe p. 245-246). L'éloignement de la fonction OH par rapport à la triple liaison ne permet

pas de faire augmenter les rendements de cyclisation. La protection de l'alcool en éther permet d'obtenir de bons rendements de cyclisation (Tableau 9, entrées 11 et 12) on en conclut que la présence d'une fonction alcool libre primaire est néfaste à cette transformation, probablement en piégeant le cuivre. L'utilisation d'un alcool libre tertiaire a entrainé par contre un meilleurs résultat (Tableau 9, entrée 5) ceci peut être expliqué par l'encombrement de cette fonction OH qui limiterait l'accès du cuivre à la dite fonction. Les bons résultats obtenus avec les alcynes porteurs d'une fonction acétal (Tableau 9, entrées 8 à 10) permettent d'avoir un accès facile à des buténolides potentiellement porteurs d'une fonction aldéhyde.

Tableau 9



Entrée	R	R^1	Produit	Rdt (%)
1	CH_3	CH_2OH	 **37a**	25*
2	"	CH_2CH_2OH	 **37b**	32*
3	"	$(CH_2)_2CH_2OH$	 **37c**	30*
4	"	$(CH_2)_3CH_2OH$	 **37d**	28*

5	“	$C(CH_3)_2OH$	 **37e**	51
6	“		-	0
7	“		-	0
8	H	$CH(OEt)_2$	 **49**	70
9	CH_3	$CH(OEt)_2$	 **31**	90
10	“	$CH_2CH(OEt)_2$	 **32**	70
11	CH_3	$MeOCH_2$	 **36**	60
12	“	$C(CH_3)_2OTHP$	 **38**	76

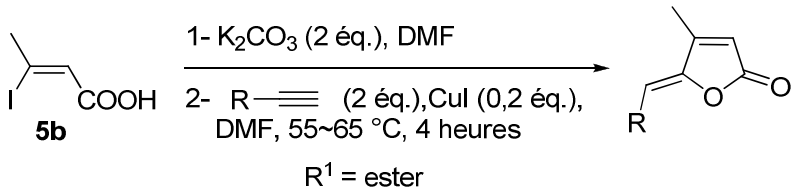
* Rendements mesurés par RMN^{1}H

I.B.3.d. Cas des acides et des esters

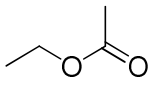
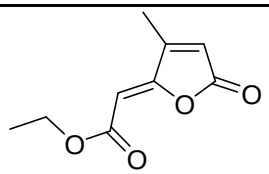
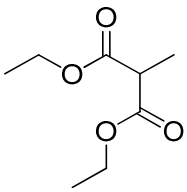
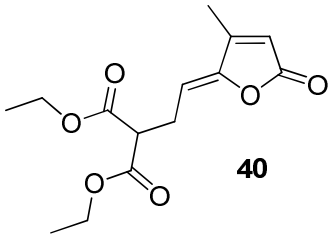
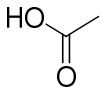
Les essais effectués avec l’acide propiolique ne nous ont pas conduits à un produit de cyclisation. L’emploi du propiolate d’éthyle ne fonctionne pas beaucoup mieux, les spectres RMN des bruts réactionnels n’ont révélé que de faibles signaux de produit de cyclisation. Un résultat surprenant dans le contexte de cette série est la bonne réactivité du 2-éthynylmalonate

de diéthyle (**15a**) (Tableau 10, entrée 2). On a ainsi accès rapide à un précurseur de barbituriques originaux.[156]

Tableau 10



R^1 = ester

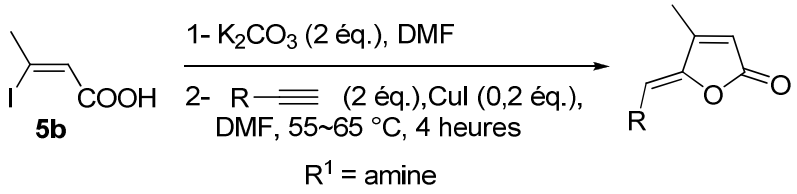
Entrée	R	R^1	Produit	Rdt (%)
1	Me			< 5
2	Me		 **40**	54
3	Me			0

I.B.3.e. Cas des amines propargyliques

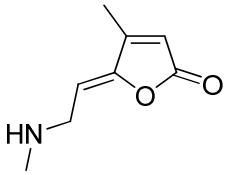
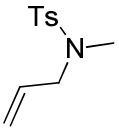
Nous avons testé des propargylamines primaires, secondaires et tertiaires. Seule la propargylamine secondaire a montré de faibles signaux de cyclisation. Ce résultat est plutôt surprenant vu que l'utilisation du cuivre en présence de ligands aminés est décrite comme étant un bon système catalytique dans la littérature. Il est possible dans notre cas que le caractère base de Lewis des amines propargyliques ici empoisonne la réaction en formant un complexe dont l'encombrement ne permet pas l'accès du substrat au cuivre. Aucune transformation secondaire ne se produit et on récupère les produits de départ. Nous notons aussi que ni l'augmentation de la température, ni l'utilisation stoechiométrique d'iodure de cuivre n'ont permis d'obtenir de meilleurs résultats.

[156] Dickey, J. B.; Gray, A. R. *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 60.

Tableau 11



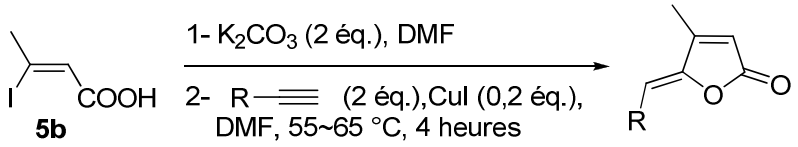
R^1 = amine

Entrée	R	R^1	Produit	Rendement (%)
1	Me	H_2N—	-	0
2	Me			< 5
3	Me		-	0
4	Me		-	0

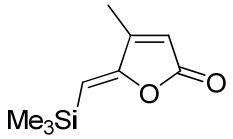
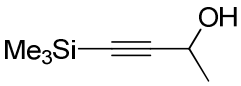
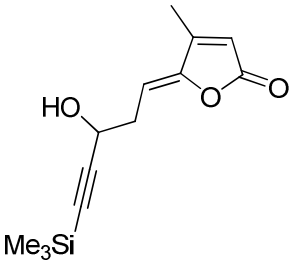
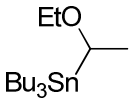
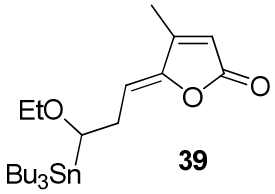
I.B.3.f. Cas des alcynes organométallés

Les métaux comme le silicium, le germanium ou l'étain ont un effet désactivant sur la triple liaison. Les essais de couplages d'alcynes stannylé et germylé (Tableau 12, entrées 4 et 5) n'ont pas permis d'obtenir les buténolides correspondants. L'utilisation d'alcynes silylés donne des rendements très faibles dans les bruts réactionnels (Tableau 12, entrées 1 et 2). Les essais de purification du buténolide silylé sur colonne de silice conduisent à la dégradation de celui-ci. En considérant la possibilité de la formation d'une ényne intermédiaire, cette réactivité est en accord avec les observations de Seltzer[124] qui a montré que la cyclisation d'une ényne acide conjuguée se fait d'autant mieux que l'alcyne est activé par un groupement électro-attracteur. La présence d'un métal directement au contact de la triple liaison exercerait alors un effet désactivant de part son caractère électrodonneur. Les tentatives d'amélioration par augmentation de la quantité de catalyseur, de la température ou de la quantité d'alcyne n'ont aboutit à aucun résultat. Nous avons néanmoins pu obtenir et isoler un buténolide en utilisant du tributyl(1-éthoxybut-3-ynyl)stannane (**14**). Ce résultat élimine la possibilité de consommation du catalyseur par transmétallation sur ces alcynes qui aurait pu expliquer la mauvaise réactivité des alcynes α-organométallés.

Tableau 12



R^1 = organométallique

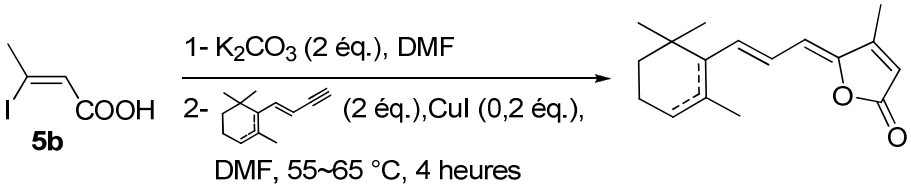
Entrée	R	R^1	Produit	Rendement (%)
1	"	Me_3Si		< 5*
2	"			< 5*
3	"		 **39**	52
4	"	Bu_3Sn	-	0
5	"	Me_3Ge	-	0

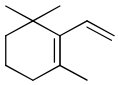
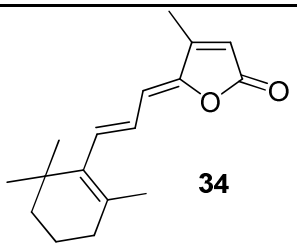
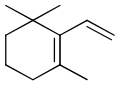
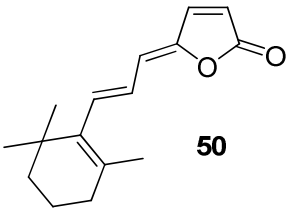
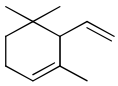
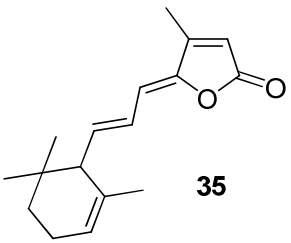
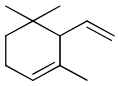
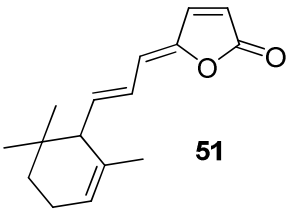
* Rendements observés par dosage RMN^1H des bruts réactionnels

I.B.3.a. Cas des alcynes conjugués

Nous avons testé des alcynes conjugués issus des ionones α (**10b**) et β (**10a**). Nous obtenons des produits de cyclisation avec de bons rendements (Tableau 13). Les structures polyéniques isolées ont toutes une stéréochimie Z au niveau de la double liaison exocyclique, qu'il y ait ou non de substituant en position β du buténolide. Il n'y a pas d'isomérisation de la double liaison du substituant par rapport à l'acyne de départ. Ce résultat nous a inspiré une perspective intéressante que nous verrons plus loin.

Tableau 13



Entrée	R	R^1	Produit	Rendement (%)
1	CH_3		 **34**	69
2	H		 **50**	62
3	CH_3		 **35**	66
4	H		 **51**	63

Nous voyons à travers tous les résultats que nous avons obtenus dans cette série acide β-iodé que la transformation est complètement stéréosélective ; nous n'obtenons que des γ-alkylidènebuténolides de stéréochimie *Z* sur la double liaison exocyclique, ceci même lorsque la position β du buténolide n'est pas substituée. Mis à part avec les alcynes substitués par une chaîne alkyle, la réaction est régiosélective. Cette méthodologie permet de coupler des alcynes porteurs de fonctions comme des acétals, des esters, des éthers. Bien que les dérivés de la pyridine soient acceptés, la fonction amine n'est pas tolérée. Les alcynes organométallés

dans lesquels le métal substitue directement la triple liaison ne sont pas non plus tolérés maislorsque le métal est éloigné de la liaison triple, on obtient un meilleur résultat.

Le cuivre (I) nous permet d'effectuer en une étape, le couplage de l'alcyne et l'oxacyclisation d'une probable ényne intermédiaire, ce qui nous permet, par rapport à d'autres procédés décrits dans la littérature sur la cyclisation des énynes acides, d'en économiser les étapes de synthèse.

I.B.3.b. Discussion sur un mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de cette cyclisation catalysée par CuI n'a pas encore été élucidé. Nous avons néanmoins émis l'hypothèse que la cyclisation passe par la formation du carboxylate de cuivre (I) **1** qui s'insère dans la liaison carbone-halogène en formant le complexe de cuivre **2** à l'état d'oxydation (III). Celui-ci permet l'insertion de l'alcyne entrainant la génération du complexe **3**. L'élimination du cuivre permet d'accéder à l'intermédiaire ényne **4** qui cyclise dans un mécanisme de type 5-*endo dig* pour donner l'intermédiaire **5**. Ce dernier est hydrolysé par un proton du milieu pour donner la lactone **6** et regénérer le catalyseur.

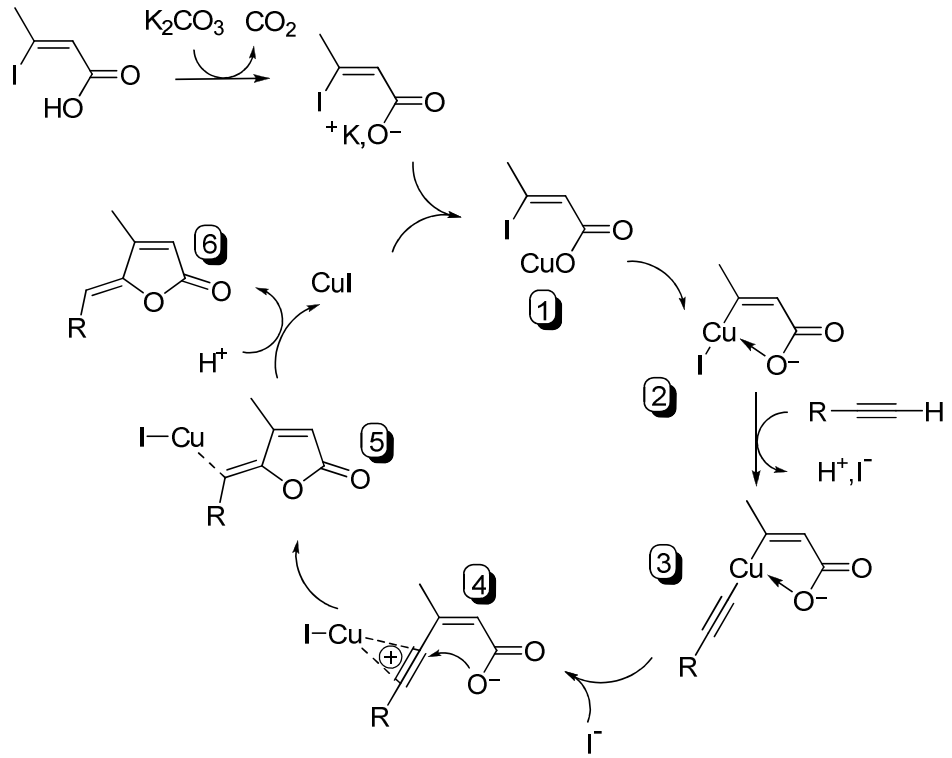
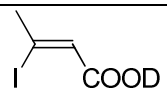
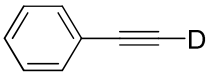
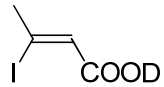
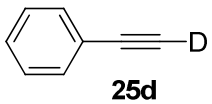
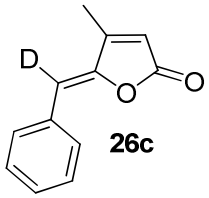
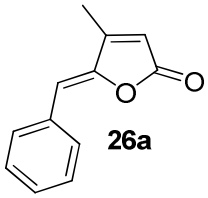


Figure 126

Afin de valider le passage par un vinylcuivre, nous avons essayé de piéger l'intermédiaire **5** par d'autres électrophiles en incorporant de l'iodure de méthyle ou de l'eau lourde en fin de manipulation. Nous n'avons pas obtenu les produits de piégeage mais plutôt le buténolide **26a**. Ce résultat conforte le fait qu'on est bien dans un système catalytique. Nous avons dans le même temps voulu savoir l'origine du proton piégé sur la double liaison exocyclique. Pour cela, nous avons essayé de remplacer les hydrogènes des réactifs par le deutérium.

Tableau 14

Entrée	Conditions	Observations
1	 **5i** Conditions standard.	Pas de produit deutérié
2	 **25d** Conditions standard.	Pas de produit deutérié
3	Conditions standard sauf solvant(DMF d7)	Pas de produit deutérié
4	 **5i**  **25d** DMF d7, K_2CO_3, hydrolyse au D_2O	 **26c**  **26a** 50/50*

***** Rapport observé par dosage RMN^{1}H des bruts réactionnels

Les essais effectués en remplaçant à tour de rôle, l'acide, l'alcyne et le solvant par leurs équivalents deutériés sur les zones réactives n'ont pas montré de produit piégés par le deutérium sur les spectres RMN. Curieusement lorsque nous avons effectué la cyclisation avec tous les paramètres sus-cités en série deutériée avec en plus l'hydrolyse du mélange réactionnel par D_2O, nous avons obtenu le produit de cyclisation avec 50% de produit deutérié sur la double liaison exocyclique (Figure 127). Nous pouvons que remarquer que malgré nos efforts, nous n'avons probablement pas totalement éliminé l'eau de notre milieu réactionnel, ce qui nous empêche pour le moment de mener à bien ce type d'investigation.

Bien que nous n'ayons pas encore pu déterminer avec exactitude l'origine du proton, le fait que nous ayons du deutérium piégé dans cette position montre au moins qu'on passe bien par un intermédiaire de type **5**.

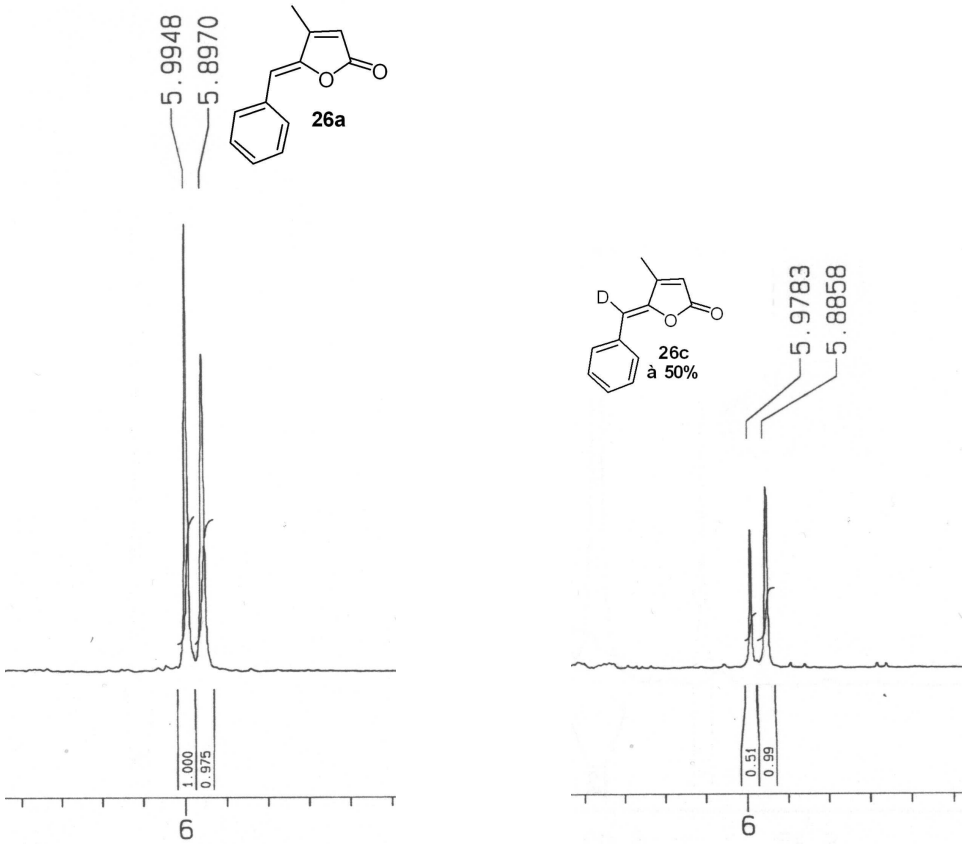


Figure 127

Conclusion

Nous avons developpé une méthodologie régio et stéréosélective pour la synthèse de γ-alkylidène buténolides à partir d'acides β-halogénés. Synthèse douce et qui ne nécessite pas d'onéreux catalyseurs au palladium. Nous obtenons exclusivement des buténolides γ-Z contrairement à d'autres synthèses.[89,91,96,117] L'absence de substituants en β du carbonyle n'induit pas forcément une perte de stéréo-sélectivité au niveau de la double liaison exocyclique lors de la lactonisation contrairement à certains résultats obtenus en catalyse palladiée.[129,130] Nous avons pu avoir accès à de nombreux buténolides originaux. En outre ce protocole tolère l'utilisation d'alcynes fonctionalisés notament par des éthers, esters, acétals et dans une moindre mesure des alcools. Il nous a été possible d'obtenir un buténolide stannylé, le métal n'étant pas au contact direct de la triple liaison influe moins sur cette dernière. En routine l'utilisation de plus de 0,2 équivalent de sels cuivreux amméliore le rendement de la réaction.

A travers les résultats présentés jusqu'ici, nous avons pu entrevoir quelques perspectives intéressantes. Nous allons dans le chapître qui va suivre présenter les résultats que nous avons obtenus en appliquant cette nouvelle méthodologie à des dérivés d'acide acrylique dihalogénés.

II. Synthèse de α-halogéno-γ-alkylidène buténolides

Les bons résultats obtenus sur les acides β-halogénés nous ont naturellement conduit à envisager la synthèse de structures α-halogéno-γ-alkylidènebuténolides. Nous reprenons donc le même schéma rétrosynthétique à la différence près que nous utiliserons des acides α,β-dihalogénés pour effectuer nos cyclisations. La synthèse de ces motifs n'est pas très répandue dans la littérature. Nous allons voir quelques exemples de ces méthodes dans les rappels qui suivent.

II.A. Rappels bibliographiques

Bien que l'on puisse imaginer que la plupart des méthodes précédemment citées peuvent selon le substrat donner accès à des structures α-halogéno-γ-alkylidènebuténolides, assez peu de publications décrivent un accès aux α-halogéno-γ-alkylidènebuténolides. On peut accéder ces structures par traitement de γ-alkylidènebuténolides par un donneur d'halogénium[157] ou directement du dihalogène[158] (Figure 128).

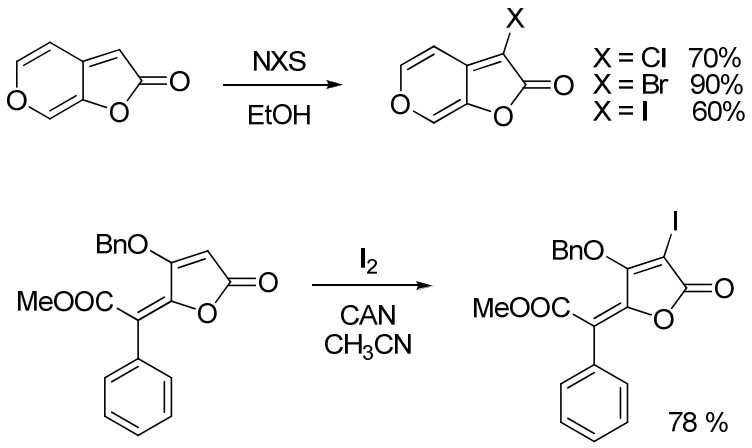


Figure 128

[157] (a) Ge, P.; Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 45. (b) Sun, K.; Chen, Y.; Wagerle, T.; Linnstaedt, D.; Currie, M.; Chmura, P.; Song, Y.; Xu, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2922.

[158] (a) Zhang, F. J.; Li, Y. L. *Synthesis* **1993**, *1993*, 565. (b) Willis, C.; Bodio, E.; Bourdreux, Y.; Billaud, C.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6421. (c) Bourdreux, Y.; Bodio, E.; Willis, C.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8930.

Encore moins de travaux décrivent l'accès direct à ces structures. La cyclisation par exemple de structures énynoïques conjuguées, possédant un halogène en α du carbonyle conduit ainsi à la synthèse de γ-alkylidènebuténolides[159] (Figure 129). Mais ce type de réaction se heurte à la difficulté d'accès à ces énynes La sélectivité de ces réactions entraine aussi la formation de pyran-2-one α-halogénées.

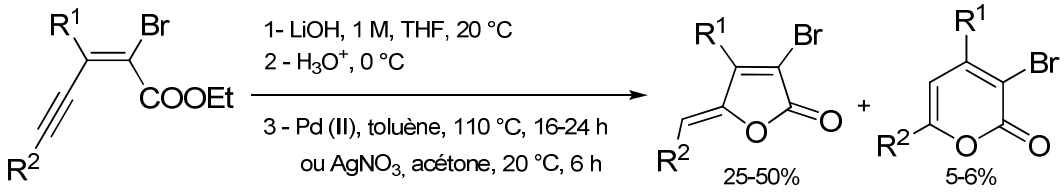


Figure 129

Nous avons reconduit le schéma rétrosynthétique précédemment utilisé et nous avons décidé de l'appliquer à la synthèse d'α-halogéno-γ-alkylidène buténolides. Ceci implique cette fois la synthèse d'acides α,β-dihalogéno-α,β-insaturés (Figure 130).

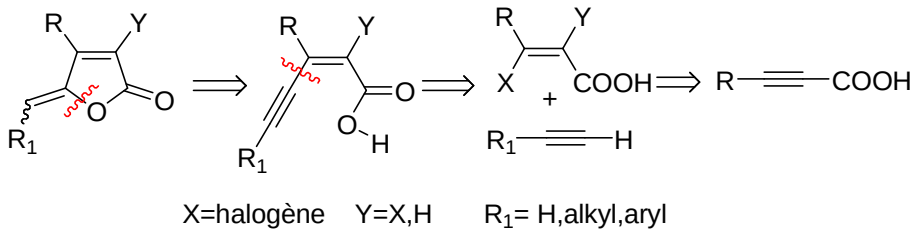


Figure 130

II.A.1. Synthèse d'acides α,β-dihalogéno-α,β-insaturés

Nous nous sommes limités à la synthèse des acides α,β-diiodés et α,β-dibromés issus de dérivés de l'acide propiolique.

[159] Rossi, R.; Bellina, F.; Mannina, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3017.

II.A.1.a. Synthèse des acides α,β-diiodés-α,β-éthyléniques

La synthèse de ces dérivés d'acides α,β-diiodés est très peu décrite dans la littérature. Nous citons entre autres les travaux de Pagni[160] qui arrivent à additionner stéréosélectivement du diiode sur des dérivés de l'acide propiolique en présence d'alumine dans l'éther de pétrole (Figure 131).

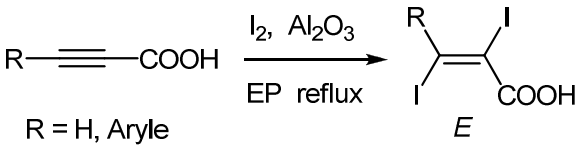


Figure 131

Il a été montré au laboratoire[161] qu'on peut faire l'addition stéréosélective du diiode sur l'acide tétrolique en se passant d'additifs. Au reflux de l'éther diéthylique à l'abri de la lumière pendant 72 heures, on obtient l'acide 2,3-diiodobut-2,3-ynoïque de configuration *E* à plus de 99%.

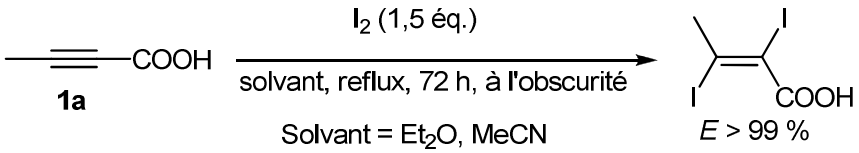


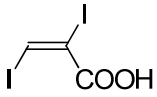
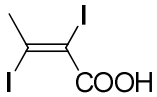
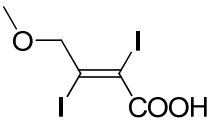
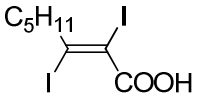
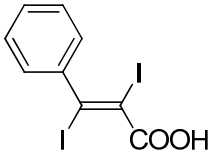
Figure 132

Cette réaction a été étendue à d'autres acides α,β-acétyléniques (Tableau 15). Dans tous les cas l'addition du diiode est très lente (reflux de l'éther ou de l'acétonitrile pendant 3 jours). Le rendement de la synthèse de l'acide (*E*)-2,3-diiodobut-2-énoïque a été amélioré en travaillant dans l'acétonitrile.

[160] Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Boothe, R.; Gaetano, K.; Stewart, L. J.; Conaway, R.; Dial, C.; Gray, D.; Larson, S.; Luidhardt, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4477.

[161] (a) Langle, S., Université François Rabelais, Tours, **2004.** (b) Langle, S.; Inack, N., Samuel ; Anselmi, E.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchene, A. *Synthesis* **2007**, 1724.

Tableau 15

Entrée	R	Solvant	Produit	*E/Z*	Rdt (%)
1	H	Et_2O	 **7a**	> 99	70
2	Me	Et_2O	 **7b**	> 99	77
3	Me	Acétonitrile		> 99	85
4	$MeOCH_2$	Et_2O	 **7d**	> 99	84
5	*n*-pentyl	Et_2O	 **7e**	> 99	95
6	Ar	Et_2O	 **7f**	> 99	80

II.A.1.b. Synthèse des acides (*E*)-α,β-dibromés-α,β-éthyléniques

Peu de synthèses d'acides α,β-dibromés-α,β-éthyléniques sont décrites dans la littérature. On citera les travaux de Peake[162] et d'Andersson[163] qui synthétisent des acides (*E*)-α,β-dibromoacrylique par action du dibrome sur des dérives de l'acide propiolique dans le tétrachlorure de carbone. D'autres auteurs comme Fournier[164], rapportent la synthèse de l'acide (*E*)-2,3-dibromo-3-phénylacrylique par action du tribromure de tétrabutylammonium sur l'acide phénylpropiolique dans le chloroforme à 20 °C.

Au vu des résultats précédents concernant la synthèse des acides α,β-diiodés-α,β-éthyléniques, nous avons essayé de la transposer à la synthèse des acides α,β-dibromés-α,β-

[162] DiSanzo, C. P.; Peake, C. J.; (FMC Corp., USA). Application: US, **1987**, p 9 pp Cont of U S Ser No 349.
[163] Andersson, K. *Chem. Scr.* **1972**, *2*, 113.
[164] Berthelot, J.; Fournier, M. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 603.

éthyléniques. De nombreux essais d'addition sur l'acide but-2-ynoïque ont été réalisés en faisant varier la température et les solvants. Les différents résultats sont rapportés dans le Tableau 16. L'analyse de ce tableau montre que des températures élevées favorisent l'isomère *Z* résultant de la *syn*-addition du brome sur la triple liaison (Tableau 16, entrées 1 et 2). Le solvant semble ne pas avoir d'influence sur la réaction, les résultats sont similaires que nous utilisions l'éther diéthylique ou le méthanol. Des essais ont aussi été réalisés sans solvant avec de bons résultats. En dessous de 0°C, nous constatons une inversion du rapport *E/Z* en faveur de l'isomère *E* (Figure 133). En effet, à -5°C dans le méthanol ou l'éther diéthylique nous obtenons plus de 99% d'isomère *E* avec des rendements de l'ordre de 80%. La structure des acides a été confirmée par analyse par diffraction aux rayons X, comme nous le voyons sur la figure ORTEP de l'acide (*E*)-2,3-dibromobuténoïque (**8a**) (Figure 134). [165]

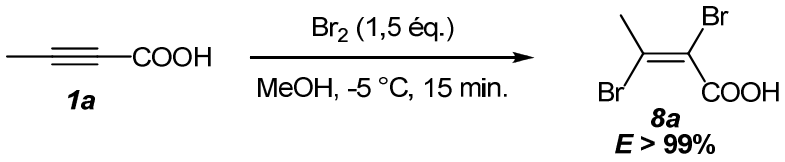


Figure 133

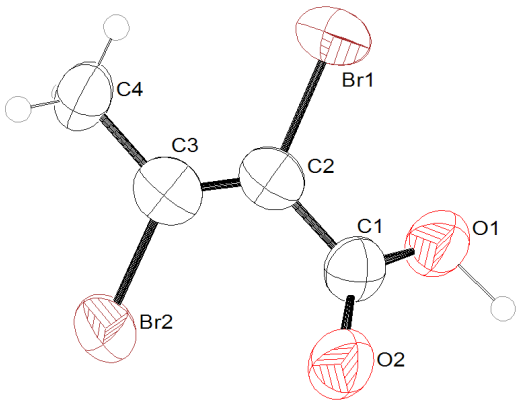


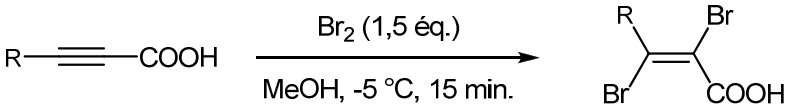
Figure 134

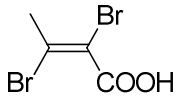
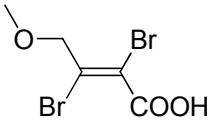
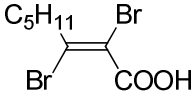
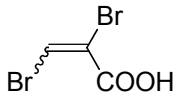
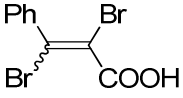
Les différents essais effectués sur les acides propiolique et phénylpropiolique n'ont pas conduit aux mêmes résultats mais à des mélanges de produits que nous n'avons pas élucidés. Dans le cas de l'acide propiolique, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du méthanol comme solvant à -10 °C (*E/Z* = 90/10). L'utilisation de l'éther diéthylique à température ambiante donne seulement 18% d'un mélange *E/Z* de produit dibromé, souillé de produits non isolés. Les analyses par spectrométrie de masse montrent que ce résidu comporte des oléfines tribromées et décarboxylées. L'accès à l'acide 2,3-dibromoprop-2,3-ynoïque a été finalement été effectué en s'inspirant d'une méthode décrite par Castro, par action du bromure

[165] Inack Ngi, S.; Anselmi, E.; Abarbri, M.; Langle, S.; Duchene, A.; Thibonnet, J.; Bhat, V.; Rawal, V. H. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 231.

de cuivre (II) sur les dérivés de l'acide propiolique.[166] Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant:

Tableau 16



Entrée	R	Solvant	Temp. (°C)	Produit	Rdt	*E/Z*
1	Me	Et_2O	Reflux		68	30/70
2	Me	CH_2Cl_2	reflux		72	30/70
3	Me	CH_2Cl_2	25		74	75/25
4	Me	MeOH	25	 **8a**	76	80/20
5	Me	MeOH	0		80	92/8
6	Me	MeOH	-5		80	*E* > 99
7	Me	Et_2O	-5		78	*E* > 99
8	Me	$CHCl_3$	-5		81	*E* > 99
8	$MeOCH_2$	Sans	-5	 **8c**	87	*E* > 99
9	*n*-pentyl	Sans	-5	 **8d**	97	*E* > 99
						*E/Z/X**
10	H	Et_2O	25	 **9**	79	8/10/82
11	H	MeOH	-5		81	90/10/0
12	H	Et_2O	-10		80	80/20/0
						*E/X**
13	Ph	MeOH	-10		55	52/48

* Rapports évalués par RMN^{1}H. X fait référence aux produits non élucidés.

[166] Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 587.

Conclusion

Nous avons pu mettre au point un nouveau protocole de synthèse stéréosélective de l'acide (*E*)-2,3-dibromobut-2-énoïque par addition directe de dibrome sur l'acide tétrolique avec d'excellents rendements. Ce protocole a été étendu avec succès à d'autres acides dérivés de l'acide propiolique, bien que la dibromation des acides propiolique et phénylpropiolique n'ait pu être réalisée de manière totalement stéréosélective par ce même mode opératoire.

Disposant de structures acides α,β-dihalogénées nous allons étudier leur comportement lors de notre réaction de cyclisation.

II.B. Nos résultats de cyclisation

Nos premiers essais sur l'acide diiodé issus de l'acide tétrolique nous donnent régio- et stéréosélectivement des buténolides α-iodés *Z* avec des rendements satisfaisants. Seul l'iodure vinylique en position β a réagi, ce qui nous permet de mettre en évidence la sélectivité réactionnelle du cuivre par rapport aux halogènes dans ce système. Nous n'avons pas observé de résidus montrant une réaction de β-élimination. Il est à noter que des essais effectués au laboratoire, en présence de palladium sur ces oléfines acides dihalogénées dans le but de synthétiser des énynes, ont aboutit à un mélange de produits issus des couplages sur les deux halogènes et de réactions de β-élimination. Les conditions expérimentales optimisées pour le cas des acides β-iodés sont aussi fonctionnelles dans le cas des homologues dihalogénés (Figure 135). Mais contrairement à ceux-ci, le temps de réaction doit être limité. En effet nous avons obtenus le produit de cyclisation α-déhalogénés **26a** jusqu'à hauteur de 50% dans le cas de l'acide **7b** et 10% dans le cas de l'acide **8a**, sur des essais effectués sur une durée de 40h (Figure 135).

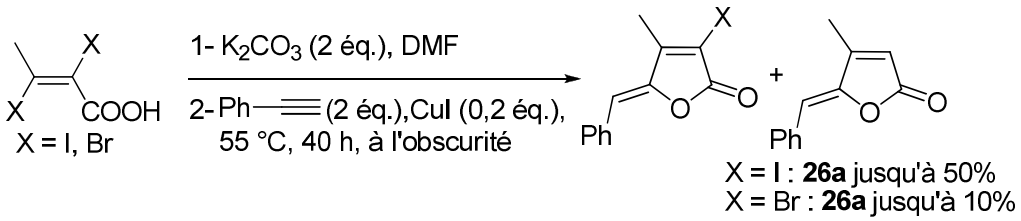


Figure 135

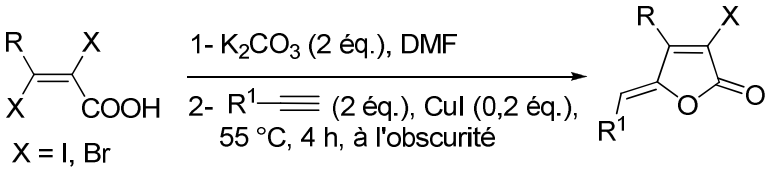
Les résultats de cyclisation sur les acides α,β-dihalogénés-α,β-insaturés sont résumés dans le Tableau 17. Ce tableau montre que les α-halogéno-γ-alkylidènebuténolides sont obtenus avec une exellente régio et stéréosélectivité dans les conditions sus-citées. Les buténolides obtenus sont tous de configuration *Z* sauf dans le cas de la réaction entre l'acide **7a** et le phénylacétylène (Tableau 17, entrée 16) où l'on obtient un mélange en faveur de l'isomère *Z*. La réactivité des acides α,β-dibromés-α,β-insaturés est équivalente à celle de leurs homologues diiodés.

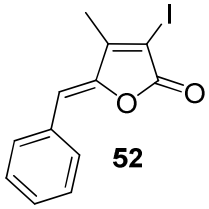
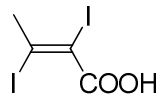
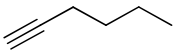
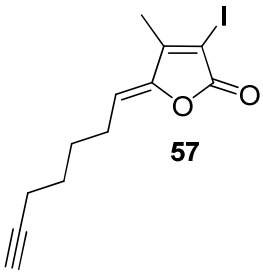
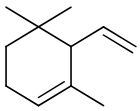
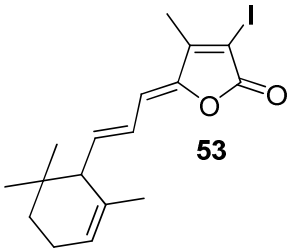
Comme avec les acides monoiodés, les essais de couplages avec le tributylstannylacétylène ou le triméthylgermylacétylène ne permettent pas d'obtenir les buténolides correspondants. L'utilisation du triméthylsilylacétylène donne des rendements très faibles dans le cas de l'acide **7b** et il n'y a pas de réaction dans le cas de l'acide **8a**.

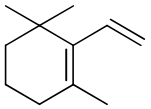
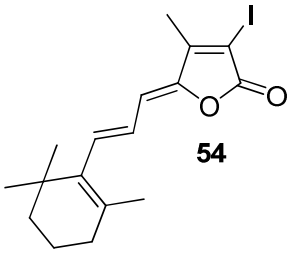
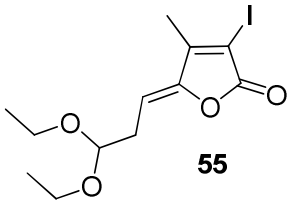
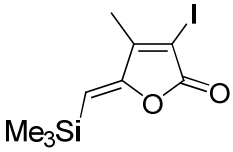
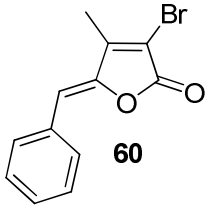
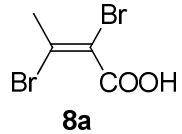
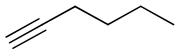
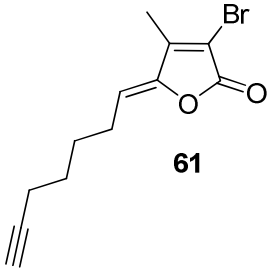
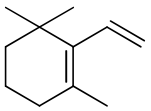
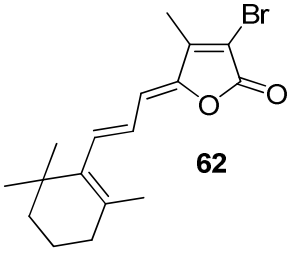
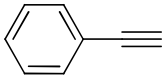
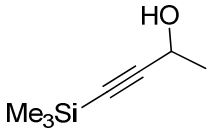
Nous n'avons noté la consommation que d'une seule fonction alcyne en cas d'utilisation de diynes terminales (Tableau 17, entrées 2, 9 et 17). Cette réactivité permet ainsi de générer des alcynes originaux.

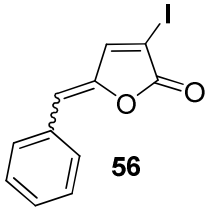
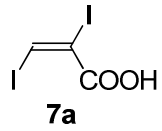
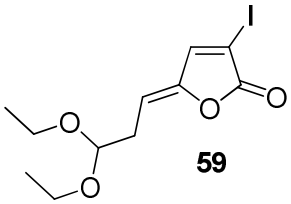
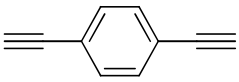
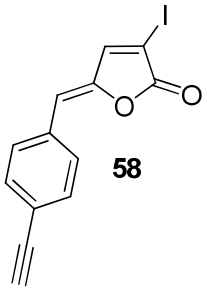
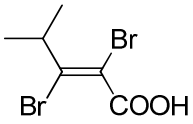
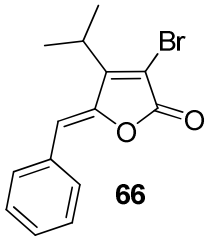
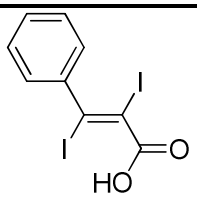
Globalement à travers ces résultats, nous voyons que la tolérance des acides dihalogénés par rapport aux fonctions portées par les alcynes est comparable à celle de leurs équivalents monoiodés, nous avons aisi obtenus des buténolides porteurs d'une fonction acétal (Tableau 17, entrées 5 et 16).

Tableau 17



Entrée	Acide de départ	R^1	Produit	Rdt (%)
1		Ph	 **52**	60
2	 **7b**		 **57**	72
3			 **53**	38

4			 **54**	40
5			 **55**	49
6		Me_3Si		< 5
7		Bu_3Sn		0
8		Ph	 **60**	64
9	 **8a**		 **61**	50
10			 **62**	54
11				<5
12				<5
13		Me_3Si		0

14		Bu_3Sn		0
15		Ph	 **56** *E*/*Z* = 32/68	55
16	 **7a**		 **59**	55
17			 **58**	50
18	 **8b**	Ph	 **66**	65
18		Ph		0

Conclusion

Cette méthode de couplage-cyclisation catalysée par CuI permet dans des conditions douces d'effectuer des cyclisations avec des rendements de réaction appréciables, là où les catalyseurs au palladium échouent. En effet des essais effectués au laboratoire sur ces structures dihalogénées dans des conditions de type Sonogashira ont conduit essentiellement à des réactions de β-élimination. Grâce à cette réactivité du cuivre, nous sommes en mesure de générer des buténolides originaux et possédant un halogène en position α, par rapport à

l’ester. Cet halogène pourrait se prêter à des réactions de substitution. L’introduction de ce point de diversité ouvre de nombreuses perspectives notament en synthèse totale. Nous étudierons dans le chapitre suivant la réactivité de cet halogène par des réactions de couplages croisés.

II.C. Réactivité de l'halogène en position α du carbonyle

La réactivité de l'halogénure vinylique restant a été étudiée au laboratoire par diverses réactions de substitution. Nous avons ainsi introduit divers groupements en α de la fonction carbonyle avec de bons rendements, en utilisant les réactions de couplages de type Suzuki et Negishi.

II.C.1. Couplage de type Suzuki

Les couplages de type Suzuki[149f,167] sont des couplages pallado-catalysé entre un acide ou un ester boronique et un halogénure organique ou un triflate (Figure 136). Ce type de réactions s'étend sur de nombreux substrats incluant les alkyles, les aryles, les alcényles et les alcynyles. Une particularité de ces réactions est qu'elles nécessitent l'activation par une base de l'entité boronique. Ceci facilite la transmétallation. C'est une méthode de couplage assez propre qui donne en général d'excellents résultats. Les organoboroniques sont en général assez stables et peu toxique, ce qui contribue à leur succès sans cesse grandissant en chimie organique.

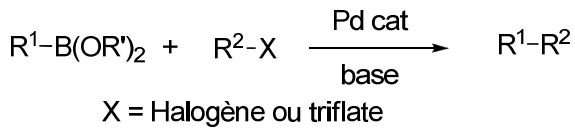


Figure 136

Nous avons testé avec succès ce type de transformations sur quelques uns de nos synthons. Nous sommes capables d'insérer des groupements aryles ou vinyles diversément fonctionalisés avec de très bons rendements (Figure 137). La validation de la réactivité de l'halogénure vinylique en synthèse de type Suzuki ouvre la voie à des perspectives comme nous allons le voir plus loins dans le texte.

[167] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (c) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602. (d) So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2795.

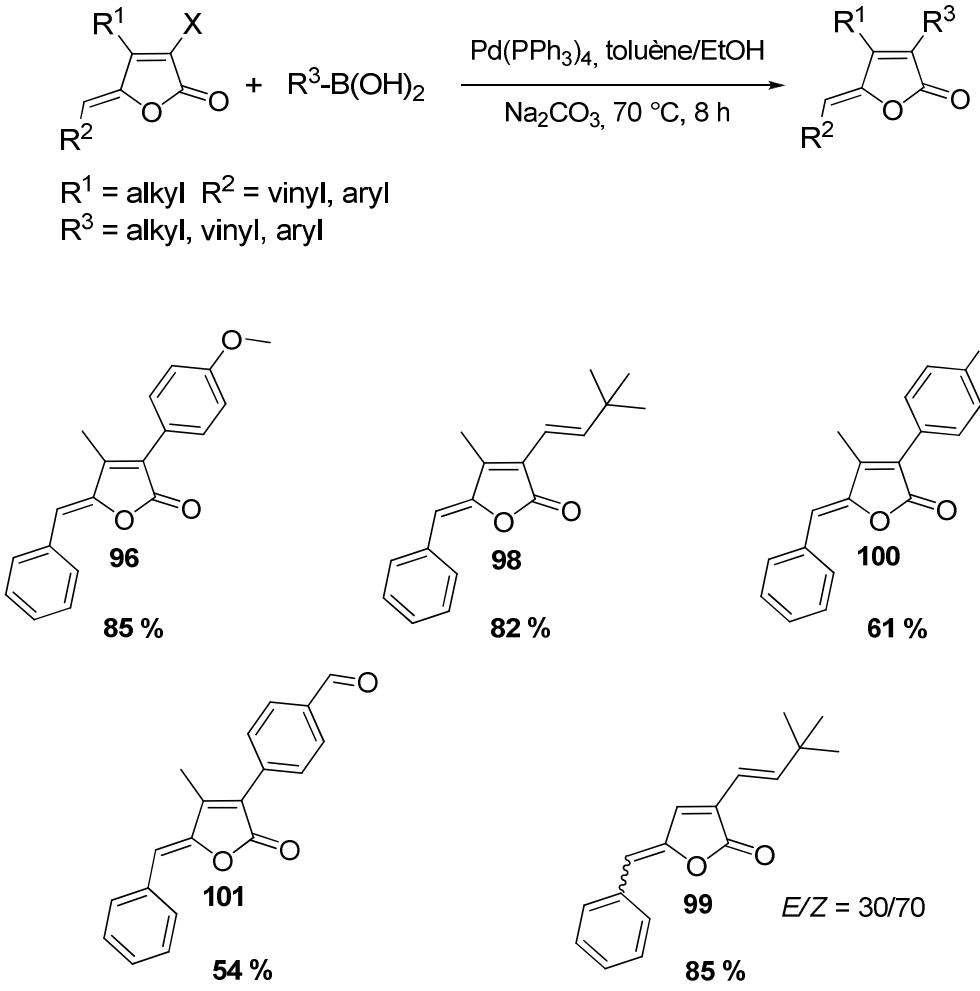


Figure 137

II.C.2. Synthèse de type Negishi

Les synthèses de type Negishi[168] ont lieu entre un oganozincique et un halogénure organique. Ces réactions nécessitent du palladium (II) et se passent aussi bien que dans le cas des transformations de type Suzuki vues précedemment. La difficulté que nous avons rencontrée a été la synthèse des organozinciques qui est délicate du point de vue température. Nous avons obtenu les molécules suivantes :

[168] (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (b) Luo, J.; Huang, S.; Cheng, Y.-J.; Kim, T.-D.; Shi, Z.; Zhou, X.-H.; Jen, A. K. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4471.

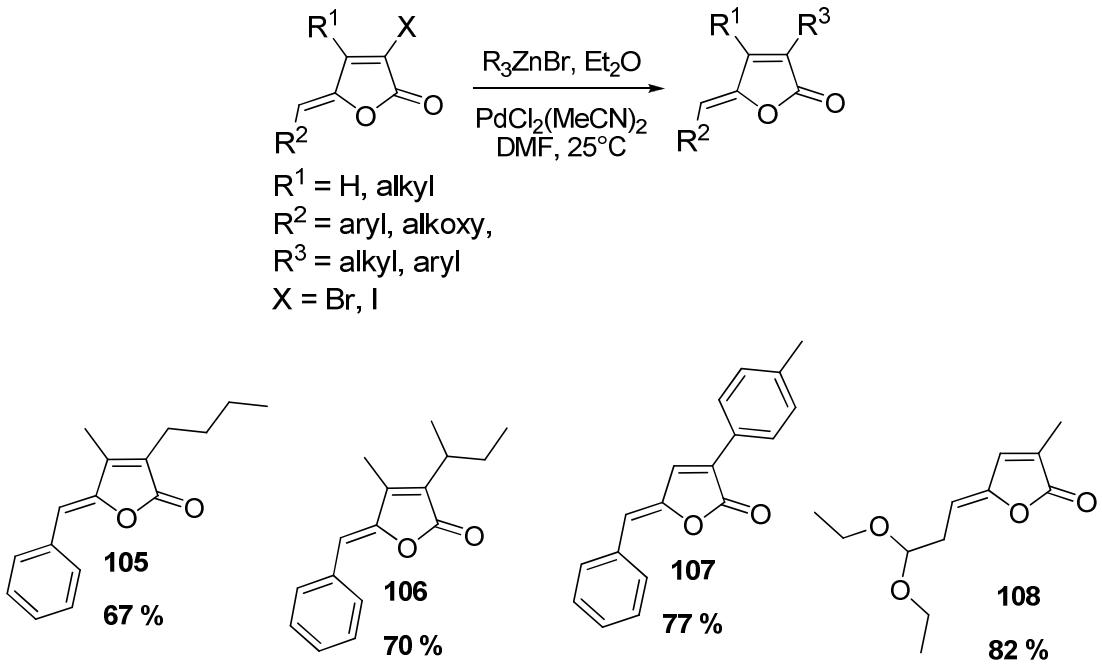


Figure 138

Nous voyons à travers ces exemples que la méthodologie au cuivre que nous avons developpé présente une grande souplesse. La sélectivité sur les deux halogènes permet d'obtenir des buténolides « évolutifs ». Ces derniers se comportent très bien pour ce que nous avons pu voir pour le moment en réaction de couplage croisé. Cette souplesse nous a naturellement conduits à envisager la valorisation de notre technique sur d'autres substrats. Nous avons ainsi focalisé notre attention sur des synthons de type aromatiques et hétéroaromatiques.

III. Application de la méthodologie à d'autres structures

Au vu des résultats obtenus sur les séries précédentes, nous avons entrepris d'étendre notre étude à l'acide *o*-iodobenzoïque, aux indoles et aux thiophènes.

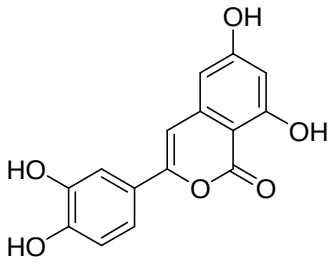
III.A. Synthèse d'isocoumarines via l'acide *o*-iodobenzoïque

III.A.1. Rappels bibliographiques

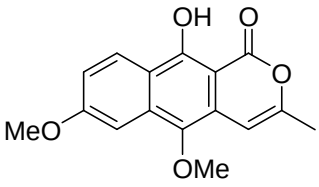
D'après les règles de Baldwin, les lactones les plus faciles à former sont les cycles à cinq et six chainons. Ceci dit, la compétition entre les cycles lactoniques à cinq chainons et ceux à six chainons est à l'avantage des premiers, qui se forment environs 100 fois plus vite que les les cycles à six. Mais ces règles étant empiriques, elles ne sont pas toujours vérifiées. Les α-pyrones, étant des régioisomères des 2-furanones, les méthodes d'accès à ces structures se font souvent par des réactions similaires à celles que nous avons déjà décrites pour les furanones. Les résultats des transformations dépendant du type de réactif, du milieu ou des catalyseurs. Nous avons notamment vu que pour les cyclisations d'énynes carboxyliques, les milieux basiques favorisent la formation de furanones alors que les milieux acides favorisent la formation de pyranones, de même qu'un choix judicieux de catalyseur métallique permet de former plutôt des furanones ou des pyranones. Ces observations sont corroborées par de récents travaux sur la synthèse d'isocoumarines.[169] Nous nous focaliserons dans ce chapitre sur la synthèse de ces structures. Les isocoumarines sont des benzopyranones, structures que

[169] (a) Hellal, M.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F. J. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 62. (b) Kanazawa, C.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 933.

l'on retrouve dans de nombreuses molécules naturelles comme le thunberginol B[170] ou la paepalantine[171] (Figure 139).



Thunberginol B



Paepalantine

Figure 139

De nombreuses méthodologies régiospécifiques de synthèse de ces structures sont décrites dans la littérature. Nous allons en présenter quelques unes.

III.A.1.a. A partir de benzonitrile

Grâce à ses travaux sur l'oxydation des alcynes en cétone dans l'acide formique, Shvo[172] a pu montrer que les alcynes fonctionalisés nécessitent d'être activés par une quantité catalytique de complexes de ruthénium. Cette méthode appliquée au 2-(phényléthynyl)benzonitrile conduit à l'obtention sélective du δ-cétonitrile A qui cyclise en iminolactone. Celle-ci est ensuite oxydé en carbonyle, permettant ainsi un accès sélectif à la 3-phényl-*1H*-isochromen-1-one (Figure 140)

[170] (a) Takeuchi, N.; Murase, K.; Ochi, M.; Tobinaga, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, *13*, 593. (b) Yoshikawa, M.; Chatani, N.; Uchida, E.; Kobayashi, H.; Naitoh, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N.; Yamahara, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3352. (c) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Murakami, N.; Yamahara, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3121. (d) Yoshikawa, M.; Harada, E.; Naitoh, Y.; Inoue, K.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2225. (e) Yoshikawa, M.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Harada, E.; Naitoh, Y.; Miki, A.; Yamahara, J.; Murakami, N. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1440. (f) Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067. (g) Ghulam, Q.; Nasim, H. R.; Syed, J. H. S. *ARKIVOC* **2007**, *Part (xiv)*, 12.

[171] (a) Tavares, D. C.; Varanda, E. A.; Andrade, F. D. P.; Vilegas, W.; Takahashi, C. S. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *68*, 115. (b) Kitagawa, R. R.; Raddi, M. S. G.; ccedil; alves; Khalil, N. M.; Vilegas, W.; Fonseca, L. M. d. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 905.

[172] (a) Menashe, N.; Reshef, D.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2912. (b) Menashe, N.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434.

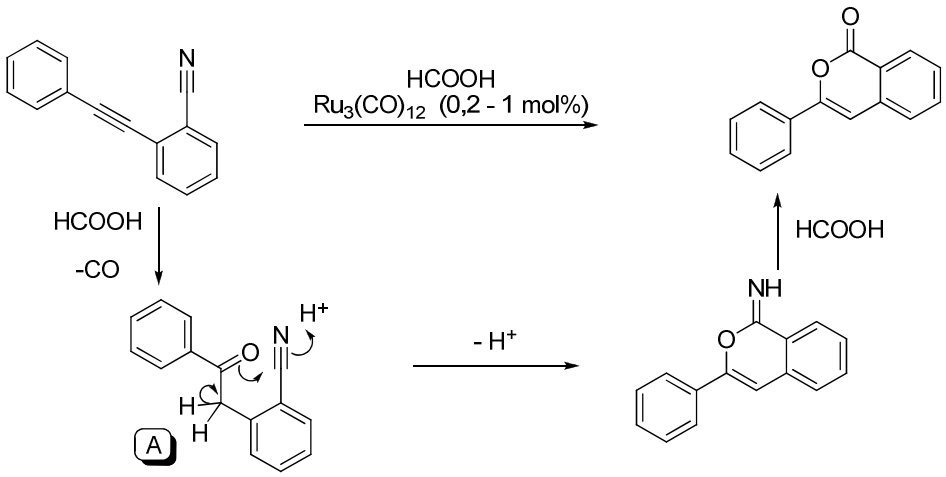


Figure 140

III.A.1.b. Via des isochromanes

L'oxydation des isochromanes par le diméthyldioxyrane en excès conduit à la formation de δ-cétoacides. Bovicelli[173] a pu montrer qu'un équilibre se forme alors entre les δ-cétoacides et les 3-hydroxy-4-hydroisocoumarines en traitant ce mélange par du chlorure de phosphoryle (Figure 141). L'élimination d'eau subséquente à ce traitement permet d'obtenir les isocoumarines avec un rendement quantitatif.

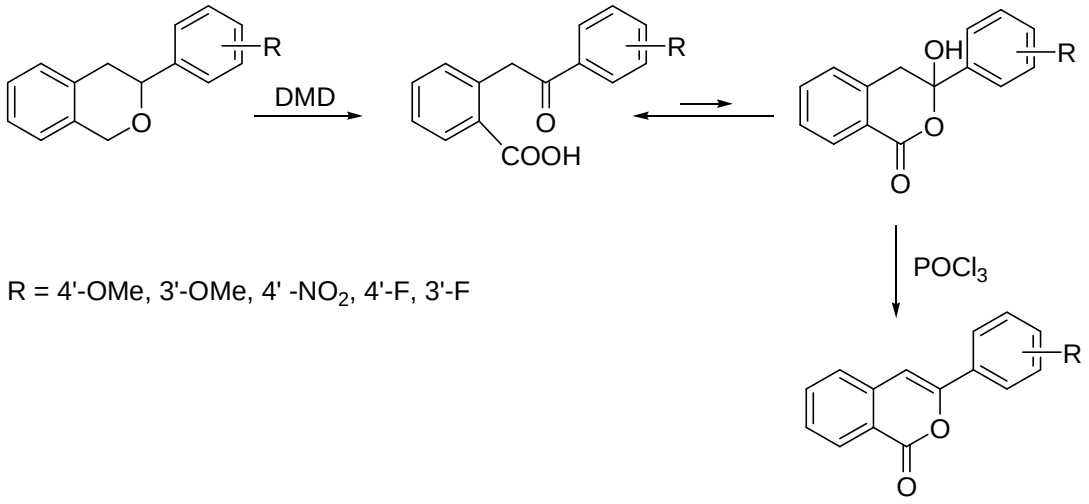


Figure 141

III.A.1.c. Via des acides β-cabonylés

En faisant réagir des diazophosphonates sur des acides 2-acétylbenzoïques en présence de complexes de rhodium, Nakamura obtient régiosélectivement des isocoumarines

[173] (a) Antonioletti, R.; Bovicelli, P.; Crescenzi, B.; Lupattelli, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6751. (b) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Crescenzi, B.; Sanetti, A.; Bernini, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14719.

substituées en position 3 et 4. Les complexes de rhodium sont connus pour décomposer les α-diazocarbonyles.[174] En présence d'acétate de rhodium, le 2-diazo-2-(diéthoxyphosphoryl)acétate d'éthyle est transformé en l'équivalent carbène B qui va immédiatement être hydrolysé par l'acide carboxylique pour donner le phosphonate C. Un traitement basique conduit à la formation de l'ylure de phosphore permettant une cyclisation de type Wittig-Horner intramoléculaire pour obtenir les isocoumarines (Figure 142).

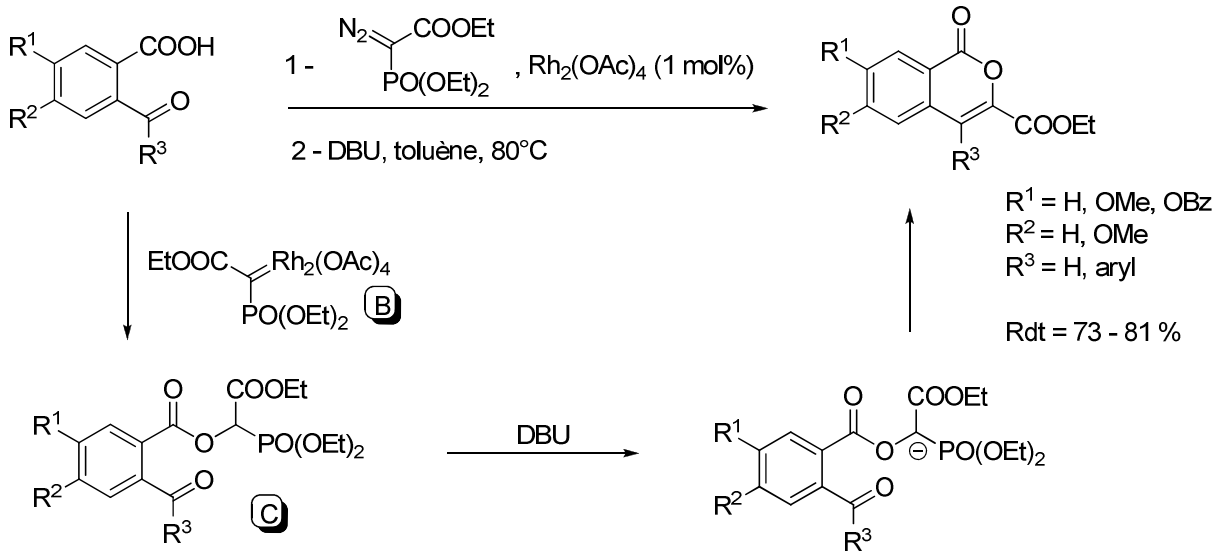


Figure 142

III.A.1.d. Par cyclisation de dérivés d'acides *o*-alk(aryl)ynyl benzoïques

Les acides *o*-alk(aryl)ynyl benzoïques, les esters ou les nitriles correspondants, peuvent être assimilés à des énynes. En milieux acide fort, ces structures ont tendance à cycliser dans un mécanisme de type 6-*endo dig* pour donner des isocoumarines (Figure 147). L'utilisation de sels de métaux comme catalyseurs est de nature à rendre la sélectivité plus efficace. L'utilisation de sulfate de mercure en milieu acide sulfurique permet d'avoir accès régiospécifiquement à des isocoumarines avec de bons rendements.[175] Lorsque R^2 est un silane, il n'y a pas de cyclisation. Les essais de Terada[169b] dans le dioxane aboutissent à une légère perte de sélectivité, avec la formation sur cet exemple (Figure 147) de 5% de phtalide. Des travaux plus récents de cyclisation dans l'acide trifluoroacétique à température ambiante, ou sous micro-ondes en présence de sel de cuivre ou d'or donnent les mêmes résultats.[169a]

[174] Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233.
[175] Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2248.

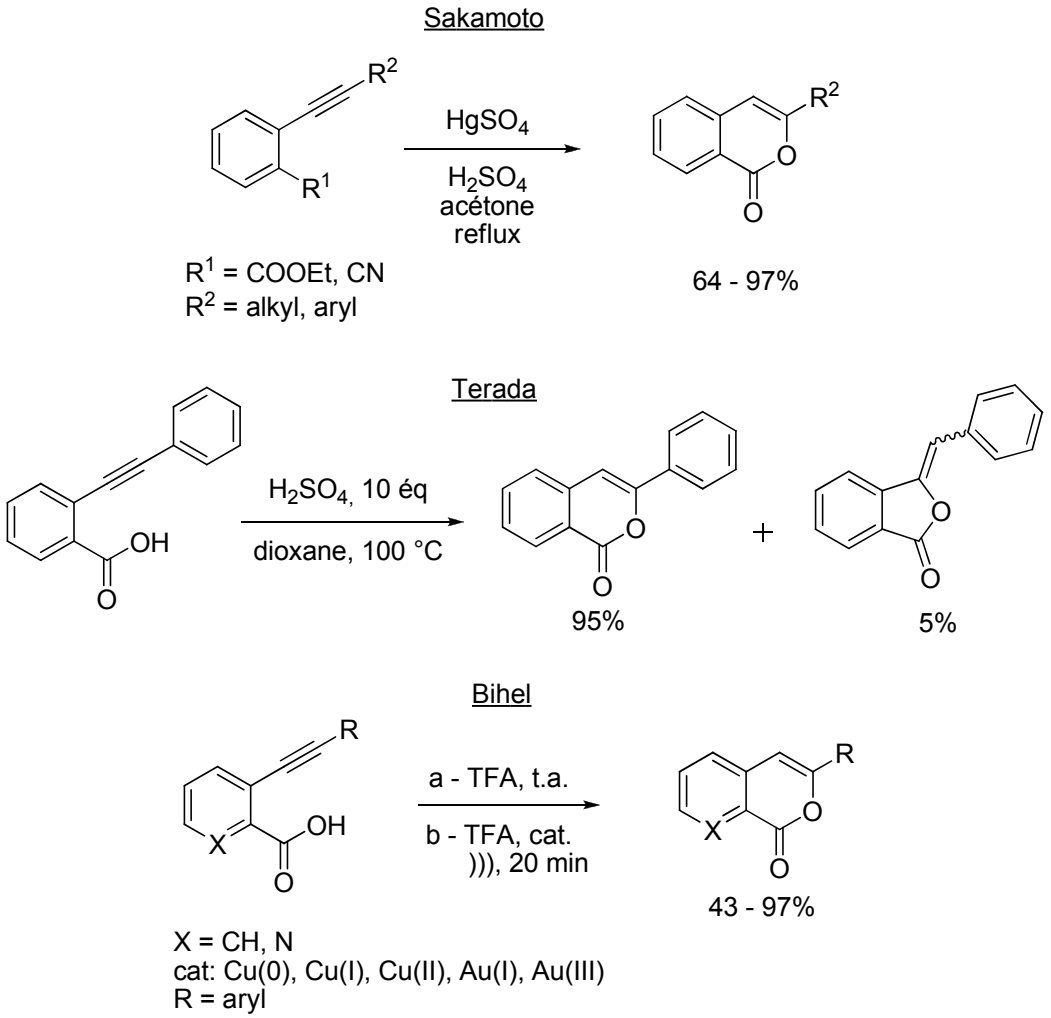


Figure 143

III.A.1.e. Acquis du laboratoire : Cyclisation via des allénylétains

Les conditions de type Stille appliquées à l'opposition de dérivés d'acides β-iodés α,β insaturés à des allénylétains entrainent la formation totalement régiosélective de pyranones et d'isocoumarines[135] (Figure 144). La transformation passe par un intermédiaire acide *o*-allénique.

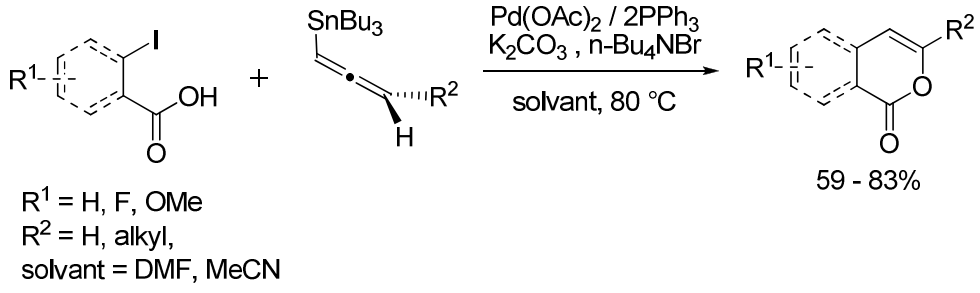
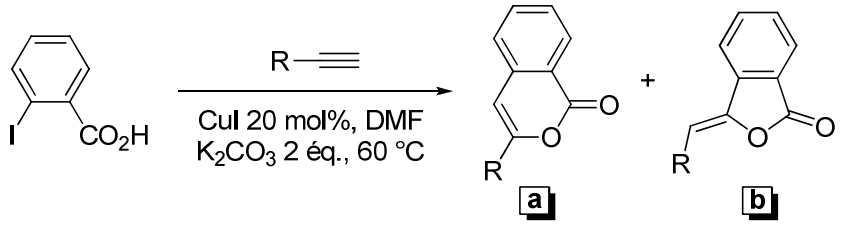


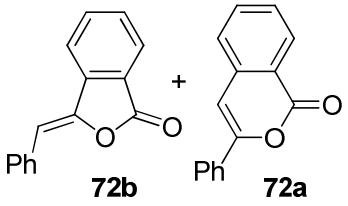
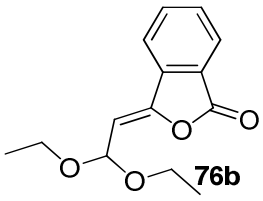
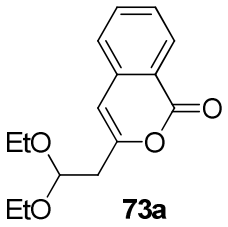
Figure 144

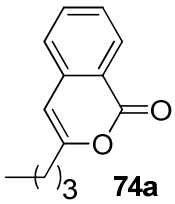
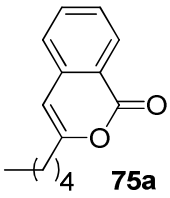
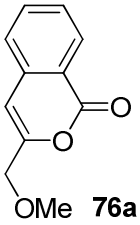
III.A.2. Nos résultats

La régiosélectivité que nous avons obtenu sur les acides β-halogénés en cyclisation cuprocatalysée n'est plus d'actualité lorsqu'on utilise notre méthodologie sur des acides *o*-iodobenzoïques. L'orientation de la régiosélectivité est plutôt en faveur de l'obtention d'isocoumarines avec des rapports allant de 75/25 à 50/50 (Tableau 18). Curieusement, dans le cas où nous utilisons la 3,3-diéthoxyprop-1-yne (Tableau 18, entrée 2), nous obtenons entre 95 et 100% de phthalide. Les transformations se font dans l'ensemble avec des rendements moyens.

Tableau 18



Entrée	R	Produit	a/b	Rendement (%)[a]
1	Ph	 **72b** **72a**	50/50	45
2	$(EtO)_2CH$	 **76b** + **76a**	5/95	70
3	$(EtO)_2CHCH_2$	 **73a** + **73b**	65/35	64

4	*n*-Bu	 **74a**	**+ 74b**	70/30	55
5	*n*-Pent	 **75a**	**+ 75b**	72/28	79
6	CH_3OCH_2	 **76a**	**+ 76b**	75/25	43

Conclusion

La stéréochimie de notre méthodologie est globalement modifiée au profit de la formation d'α-pyronnes lorsque le substrat est l'acide iodobenzoïque. La réaction sur ce substrat est néamoins peu sélective, nous obtenons en effet des mélanges d'isocoumarines et de phthalides.

III.B. Synthèse de dérivés d'indoles

Les indoles sont des benzopyrroles bien distribués dans la nature (Figure 145). Des molécules comme le tryptophane, un acide aminé protéogénique ou la sérotonine, un neurotranmetteur, contienent ce type de motif. De très nombreuses synthèses comme les synthèses de Bischler-Mohlau,[176] de Fischer,[177] ou de Larock,[178] ont été developpées pour accéder à ces structures. Nous nous sommes intéressés synthèse et à la réactivité des indoles **81a** et **81b**.

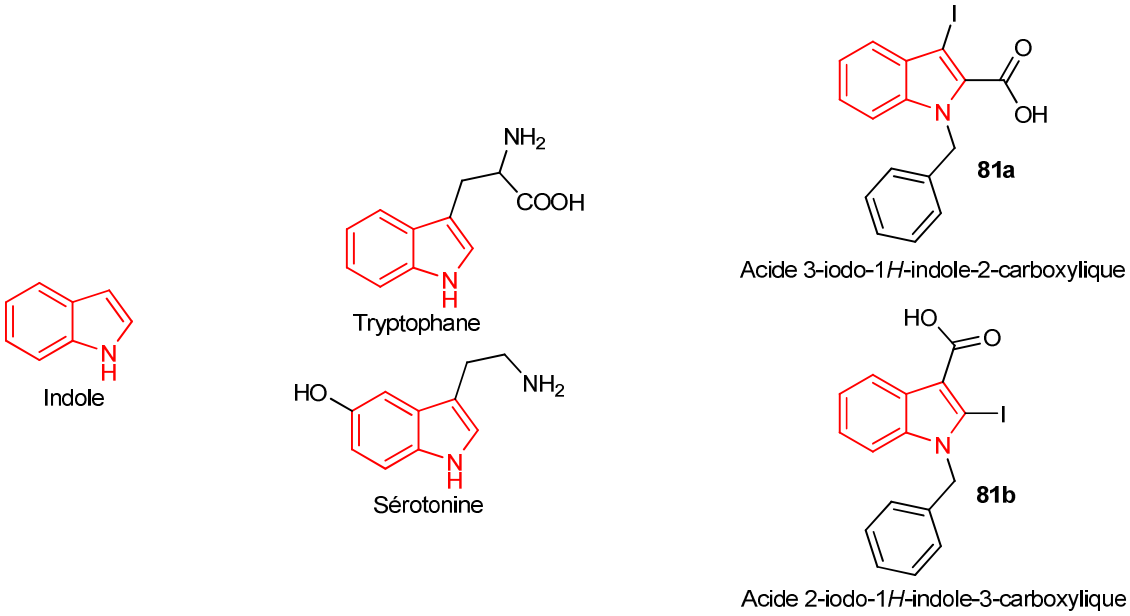


Figure 145

III.B.1. Préparation des matières premières

III.B.2.a. Préparation de l'acide 3-iodo-(1*H*-benzyl)-indole-2-carboxylique (**81a**)

Bien que la substitution de la position 3 de l'indole par un iode soit décrite[179], l'accès aux indoles acide comme le **81a** l'est peu dans la littérature. En nous inspirant de travaux de

[176] (a) Bischler, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 2860. (b) Bischler, A.; Fireman, P. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1336. (c) Sridharan, V.; Perumal, S.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2006**, *2006*, 91. (d) Sridharan, V.; Perumal, S.; Avendaño, C.; Menéndez, J., Carlos *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 1763.

[177] (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241. (b) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621.

[178] Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.

[179] (a) Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2248. (b) Chacun-Lefèvre, L.; Joseph, B.; Mérour, J.-Y. *Synlett* **2001**, *2001*, 848. (c) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Marchesini, A.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6673. (d) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 62. (e) Tang, S.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H.; Wang, N.-X. *Synthesis* **2007**, *2007*, 1841.

la littérature,[180] nous avons dans un premier temps mis en réaction le *N*-iodosuccinimide directement sur l'acide 1*H*-indole-2-carboxylique (Figure 146). Cette réaction n'a donné aucun résultat, on récupère totalement l'acide 1*H*-indole-2-carboxylique. Nous avons donc protégé la fonction acide carboxylique sous forme d'ester éthylique avec un rendement quantitatif. Dans les mêmes conditions que précédemment la réaction de substitution électrophile aromatique a donné de très bons résultats sur l'ester avec un rendement de 95% (Figure 146).

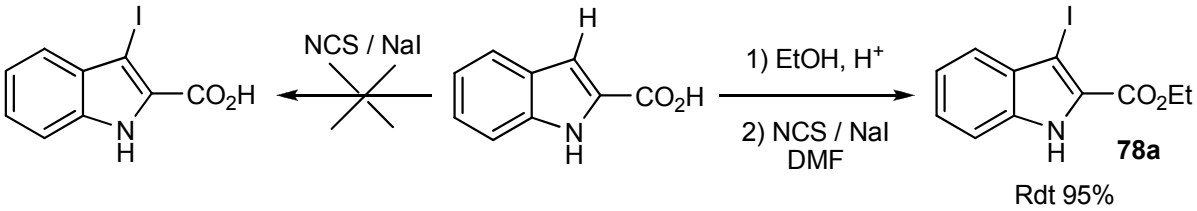


Figure 146

Nous avons montré dans le paragraphe I.B.3.e que la réaction d'hétérocyclisation ne se déroule pas lorsque le substrat est une amine. Nous avons alors décidé de protéger l'amine de l'indole par le bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium. Nous avons ensuite régénéré la fonction acide carboxylique par une réaction de saponification. Lors de nos essais en présence d'hydroxyde de lithium à température ambiante ou au reflux de l'éthanol, aucune réaction de saponification n'a été observée. L'emploi d'une solution d'hydroxyde de potassium à 12% dans l'éthanol et au reflux pendant 12 h nous a permis après acidification d'isoler avec 96% de rendement l'acide 3-iodo-(1*H*-benzyl)-indole-2-carboxylique (**81a**) sur la dernière étape (Figure 150).

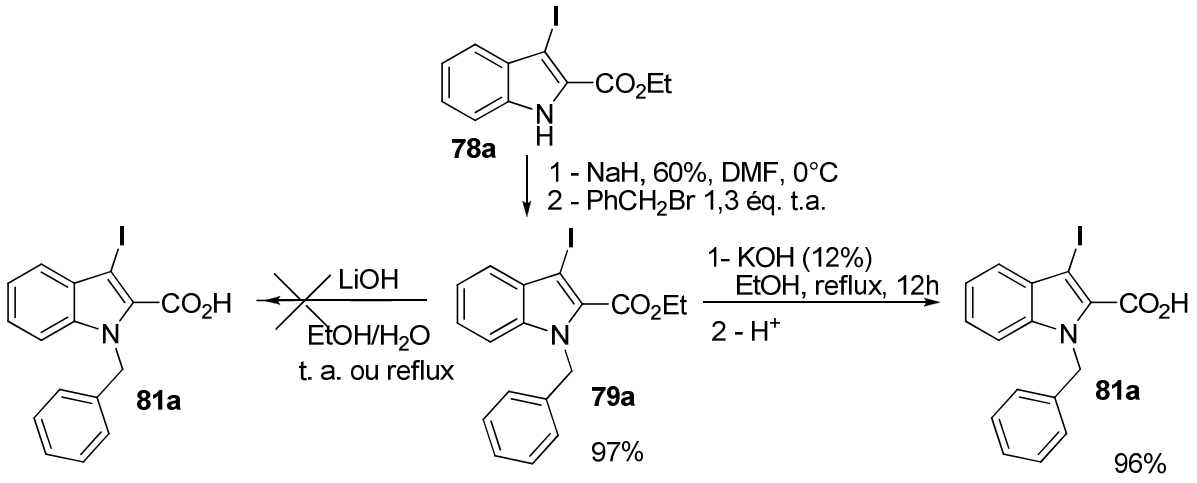


Figure 147

[180] Poriel, C.; Lachia, M.; Wilson, C.; Davies, J. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2978.

III.B.2.b. Préparation de l'acide 2-iodo-(1*H*-benzyl)-indole-2-carboxylique (**81b**)

Comme l'indole précédent, la synthèse de l'acide 2-iodo-(1*H*-benzyl)-indole-2-carboxylique (**81b**) est peu décrite.[177c] Dans le cas de la préparation de cet acide, nous sommes partis du *1H*-indole-3-carboxylate de méthyle. Après la protection de l'amine par un groupement benzyle, la mise en contact de l'indole protégé avec le *n*-buthyllithium a permis d'arracher le proton en position 2 de la molécule. Le lithien obtenu est ensuite piégé par l'iode pour obtenir le 1-benzyl-2-iodo-*1H*-indole-3-carboxylate de méthyle avec un rendement de 40%. Cette étape s'est révélée délicate. En effet, la transformation n'a pas toujours été reproductible. Ni l'augmentation de la température de l'étape de lithiation, ni les dillutions ou les augmentations de quantité de butyllithium effectuées n'ont permis de modifier ce résultat. En dernière étape, nous avons regénéré la fonction acide avec la même méthode que dans le cas de l'acide précédent.

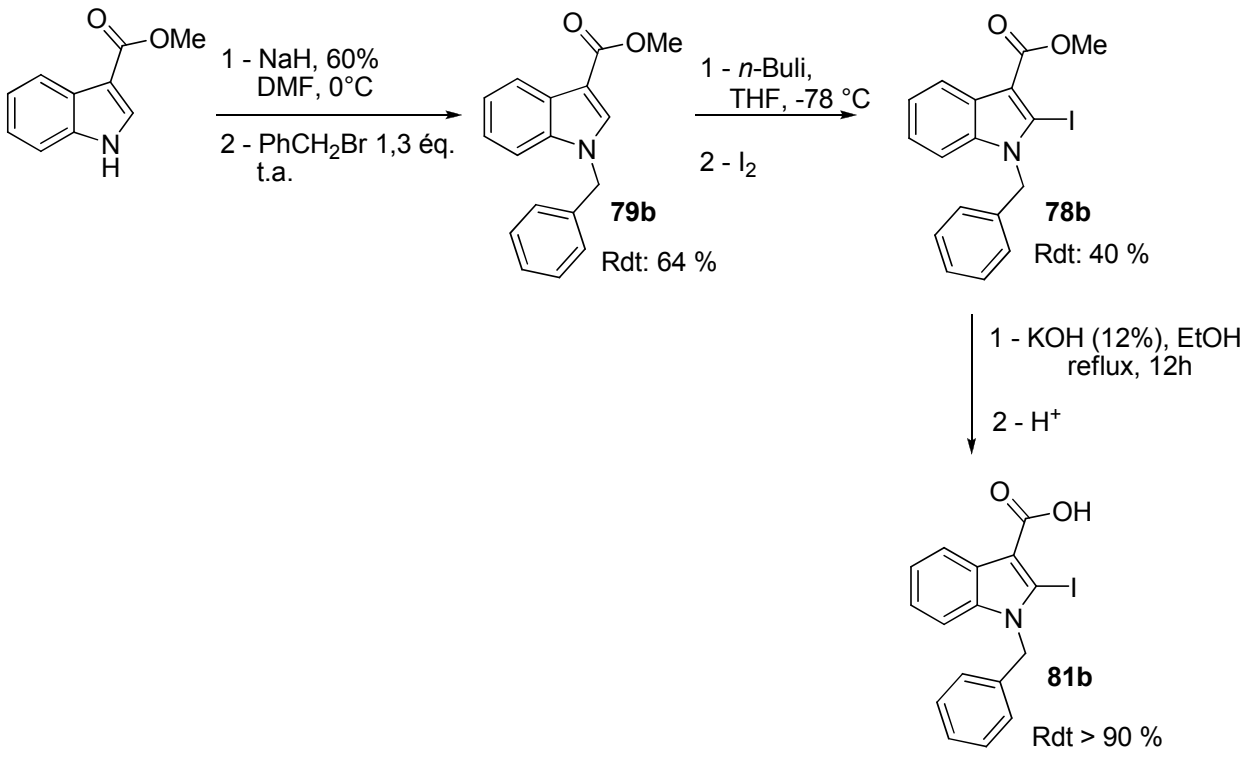


Figure 148

III.B.2. Essais de cyclisation

L'opposition de l'indole **81a** avec le phénylacétylène, dans les conditions développées dans le chapître I.B (K_2CO_3 2 éq., 20 mol % CuI, DMF, 55 °C) seules des traces de produit de cyclisation sont observées en RMN du proton. Nous avons fait varier la température et la quantité de catalyseur (Tableau 19). Il en ressort comme on pouvait s'y attendre qu'à 20°C la réaction n'a pas lieu. Il est en revanche nécessaire d'utiliser une quantité stoechiométrique d'iodure de cuivre à 100°C pour obtenir un rendement de l'ordre de 30%. À 120°C le rendement augmente à 40%. Des suivis par CCM on montré qu'il est nécessaire de travailler avec des temps de réaction supérieurs à 24 h, mais au delà de 48 h on observe des produits de dégradation.

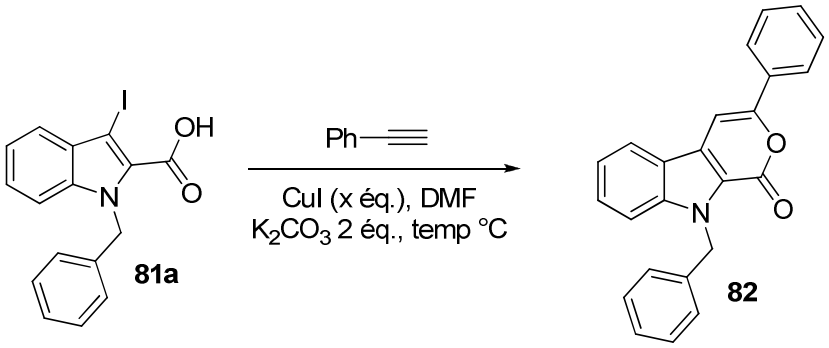


Tableau 19

Entrée	CuI (éq.)	T (°C)	Rdt %
1	0,2	20	0
2	0,4	20	0
2	0,2	60	traces
3	0,4	60	traces
4	0,4	100	5
5	1	100	30
6	1	120	40

La transformation est complètement régiospécifique. Les produits de cyclisation que nous obtenons sont exclusivement issus d'une cyclisation de type 6-endo-dig. La synthèse de ce type de molécule est assez peu décrite dans la littérature. On cite les travaux de Larock [117c] qui utilisent une méthodologie de type Sonogashira sur l'ester A (Figure 149) pour accéder à une ényne qui cyclise ensuite par iodolactonisation.

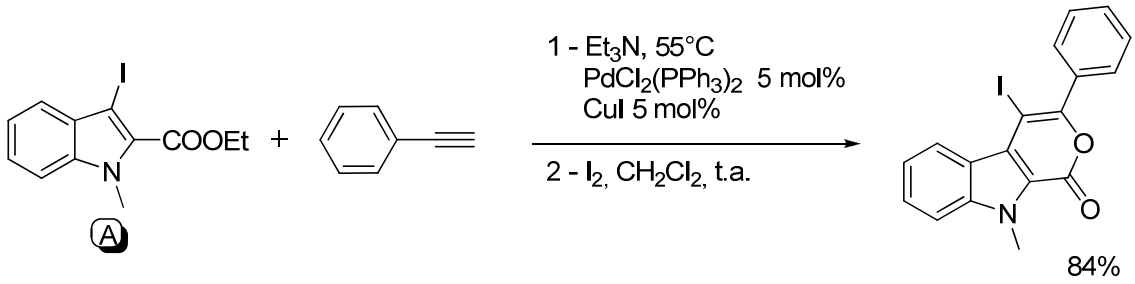


Figure 149

Plus récemment, Thasana[181] a obtenu ces structures en faisant réagir les indoles B (Figure 150) en présence de thiophène-2-carboxylate de cuivre (CuTC) en tube scellé avec une activation par micro-ondes. Il pourrait être intéressant d'envisager ce mode d'activation afin d'essayer de raccoucir les temps de réaction dans notre méthodologie.

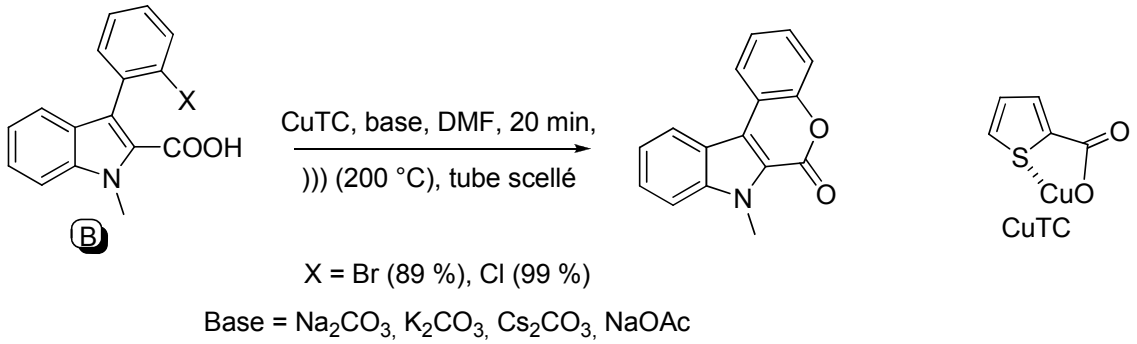


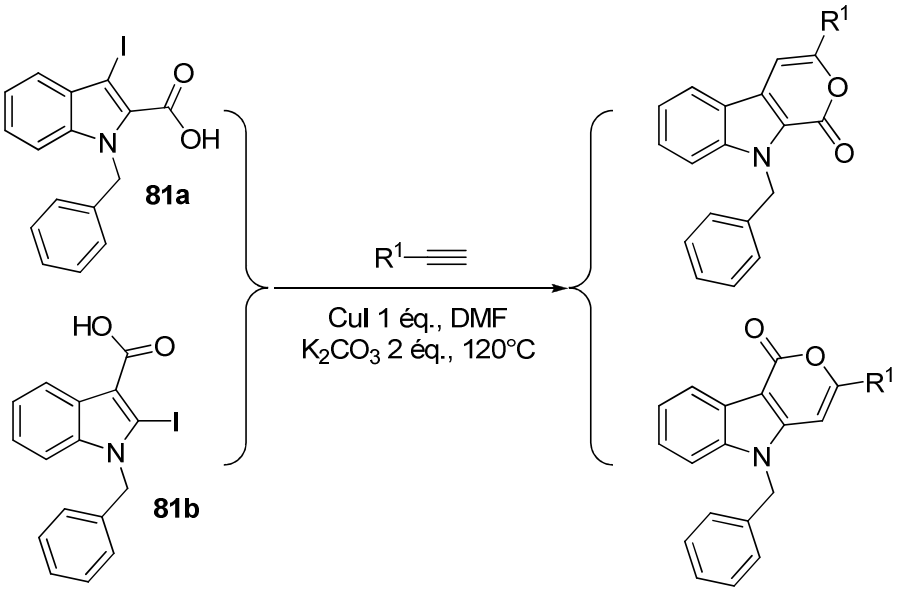
Figure 150

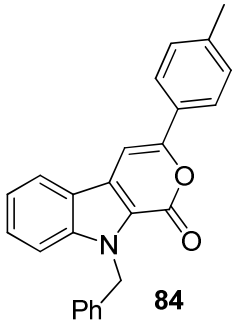
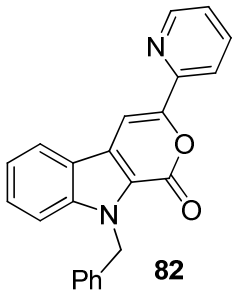
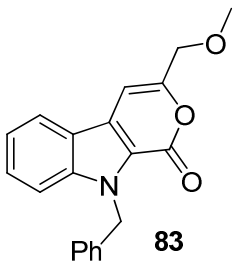
Les essais effectués avec divers autres alcynes ont confirmé la régiospécificité de la transformation sur les substrats indoliques. Les résultats obtenus avec des rendements compris entre 30 et 79 % sont réunis dans le Tableau 20. Dans le cas de l'utilisation du 2,2-di(prop-2-ynyl)malonate d'éthyle (Tableau 20, entrée 6), bien que nous n'ayons pas pu l'isoler, nous avons noté sur les spectres de RMN^{1}H, la présence d'un produit probablement issu du couplage des deux fonctions alcynes.

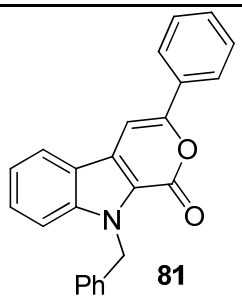
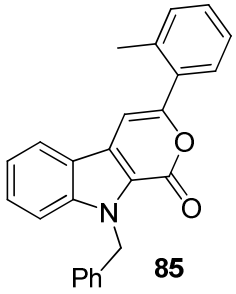
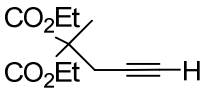
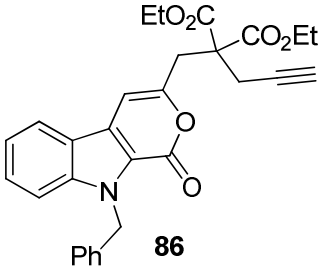
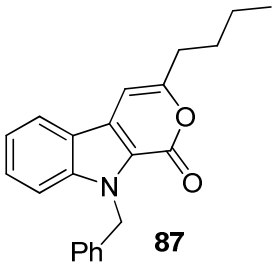
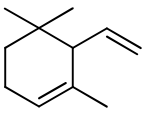
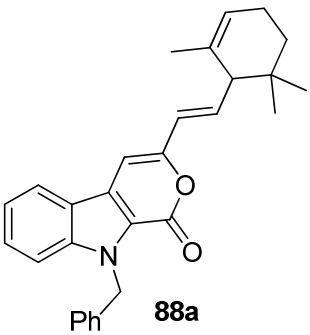
La cyclisation de l'indole **81b** a donné autant de satisfaction que celle des indoles **81a**. Comme nous le voyons dans le Tableau 20, nous obtenons toujours des produits de cyclisation 6-endo dig avec de bons rendements.

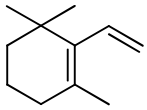
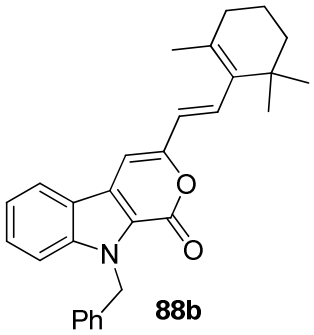
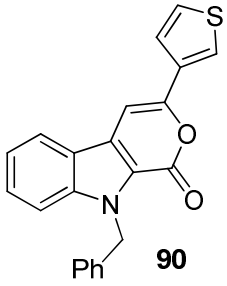
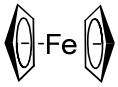
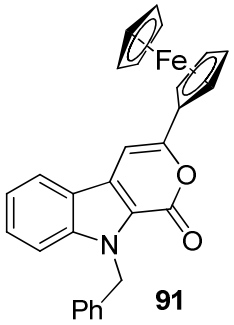
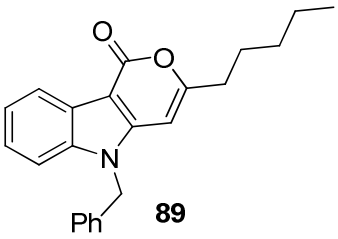
[181] Thasana, N.; Worayuthakarn, R.; Kradanrat, P.; Hohn, E.; Young, L.; Ruchirawat, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9379.

Tableau 20



Entrée	R^1	Produits	Rdt (%)
1	*p*-Tol	 **84**	60
2		 **82**	75
3	$MeOCH_2$	 **83**	77

4	Ph	 **81**	36
5	*o*-Tol	 **85**	40
6		 **86**	30
7	*n*-Bu	 **87**	79
8		 **88a**	70

9		 **88b**	72
		 **90**	69
		 **91**	70
	n-Pent	 **89**	76

III.C. Synthèse de dérivés du thiophène

Les essais effectués sur l'acide 3-iodothiophene-2-carboxylique, montrent que notre méthodologie est complètement régiospécifique sur ce type de substrats. Nous obtenons comme dans le cas des indoles, uniquement des cyclisations de type 6-endo dig avec de bons rendements. Les molécules que nous avons synthétisées avec des rendements corrects, dont un nouveau précurseur de barbiturique (Tableau 21, entrée 3), sont regroupées dans le Tableau 21.

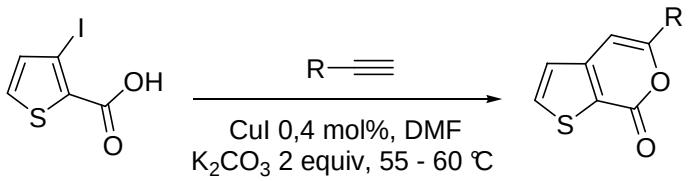
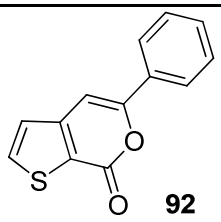
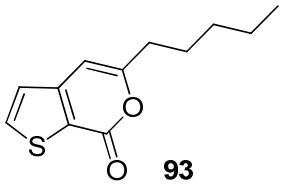
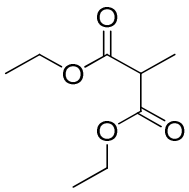
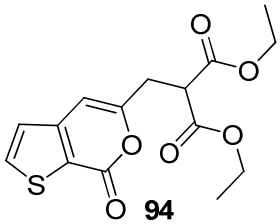
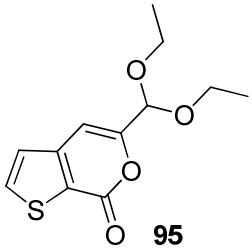


Tableau 21

Entrée	R	Produit	Rdt (%)
1	Ph	 **92**	65
2	*n*-Pent	 **93**	49
3		 **94**	68
4	$(EtO)_2CH$	 **95**	59

Conclusion

Nous venons de voir avec tous ces exemples que lorsqu'on passe sur des substrats de type aromatique, la régiosélectivité est inversée au profit de la formation de produits isssus d'une cyclisation de type 6-*endo dig*. La sélectivité est poussée à 100% lorsque l'on travaille sur des systèmes hétéroaromatiques. Nous dégageons ainsi une nouvelle voie d'accès régiosélective aux isocoumarines. Nous avons pu générer de nombreux exemples de bicycles et de tricycles diversément substitués portant notament des motifs indole ou thiophène.

IV. Applications à la synthèse de produits naturels et analogues

IV.A. Synthèse totale de rétinoïdes

IV.A.1. Rappels bibliographiques

Les bons résultats obtenus lors des couplages en présence d'alcynes issus de l'α ou de la β-ionone (Tableau 13 et Tableau 17), nous ont incités à réaliser la synthèse des homologues (III) de l'acide rétinoïque (I).

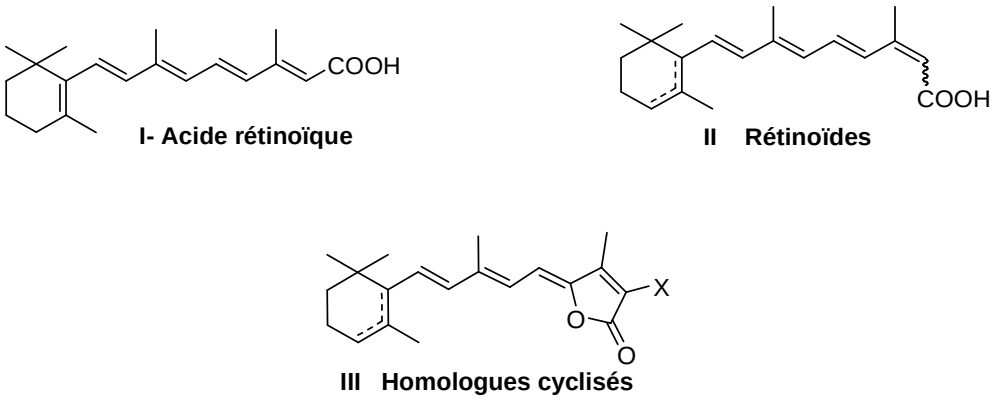


Figure 151

L'acide rétinoïque est un dérivé du rétinal ou vitamine A, bien connu pour ses effets sur la vision, la croissance, l'embryogénèse et la reproduction. Ce composé suscite de l'intérêt pour ses propriétés[182] parmi lesquelles on citera, la régulation de la prolifération et la différenciation de nombreux types cellulaires. Il sert actuellement à soigner des maladies comme la leucémie aiguë promyélocytaire (un type rare de cancer du sang) et représente un grand espoir pour le traitement des médulloblastomes (tumeurs cérébrales).

[182] (a) Breitman, T. R.; Collins, S. J.; Keene, B. R. *Blood* **1981**, *57*, 1000. (b) Breitman, T. R. In *Expression Differenciated Functions in Cancer Cells.*; Raven Press: New York, **1982**, p 257. (c) Hemmi, H.; Breitman, T. R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *109*, 669. (d) Olsson, I. L.; Breitman, T. R. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3924. (e) Jaeger, V.; Guenther, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2543.

Il existe un nombre très important de publications sur les méthodes de préparation des rétinoïdes, naturels ou modifiés. La production de ces molécules est largement répandue au niveau industriel.

Pour réaliser notre synthèse, nous avons imaginé le schéma rétrosynthétique suivant qui suggère de préparer les alcynes E à partir de l'α ou de la β-ionone:

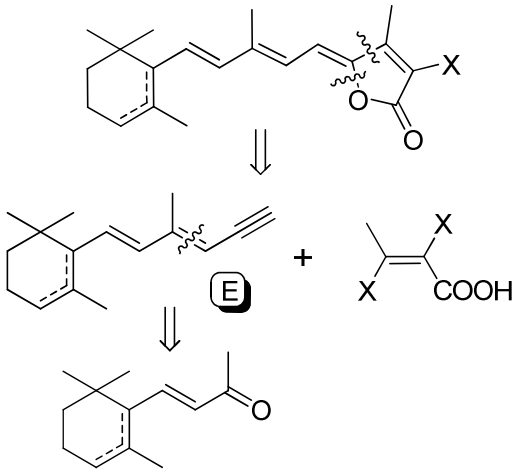


Figure 152

IV.A.2. Synthèse des alcynes

Nous avons mis en œuvre la synthèse de l'alcyne en nous inspirant des travaux de Wright.[183] Nous avons dans un premier temps obtenu les alcynes silylés **12a** et **12b** à partir du phosphonate **11c**. Ce dernier étant lui-même obtenu à partir de l'alcool propargylique.

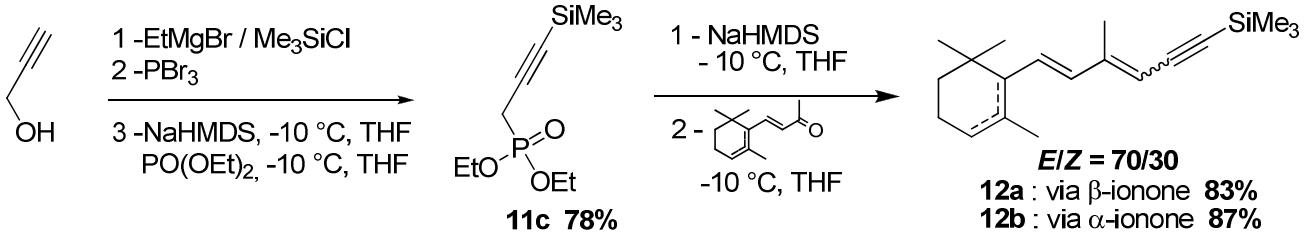
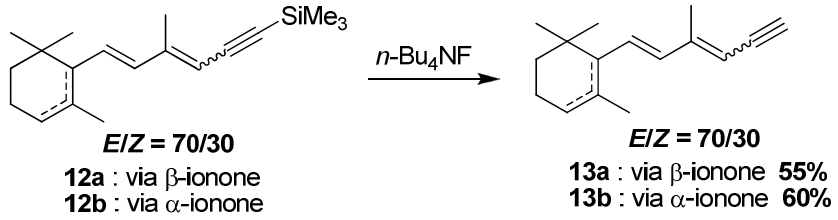


Figure 153

[183] Gibson, A.; Humphrey, G.; Kennedy, D.; Wright, S. B. *Synthesis* **1991**, 414.

Cette réaction de type Wittig-Horner nous a permis d'obtenir au mieux 70% d'isomère *E* de l'intermédiaire sylilé. L'utilisation de phosphine à la place du phosphonate a entrainé l'obtention de mélanges *E/Z* dans un rapport 50/50.

Une opération de désylilation par traitement au fluorure de tétrabutylammonium nous a enfin permis d'obtenir les alcynes **13a** et **13b**.



IV.A.3. Synthèse d'analogues de rétinoïdes

Le mélange d'alcynes issus de l'α-ionone a été couplé à l'acide (*E*)-2,3-dibromobut-2-énoïque (**8a**) dans nos conditions de cyclisation.

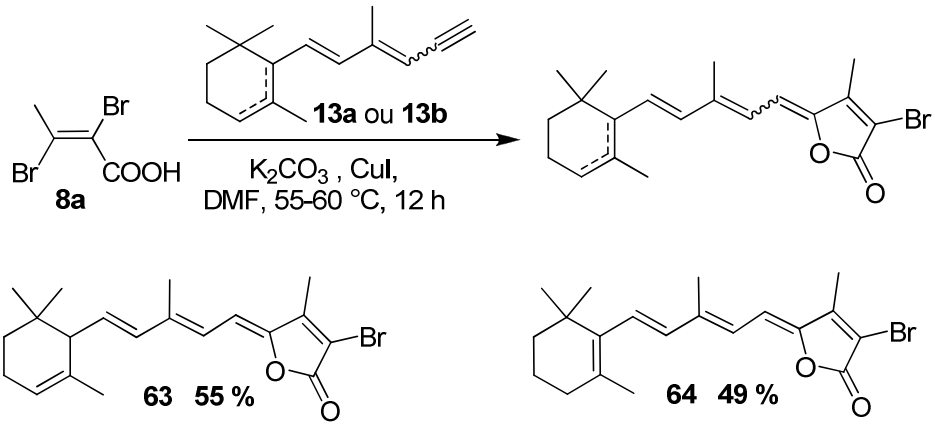


Figure 154

Dans le cas de l'alcyne **13a**, l'analyse du brut réactionnel en RMN^{1}H indique que nous n'obtenons qu'un seul isomère. Après purification, une analyse aux rayons X a confirmé la géométrie 1'*E*, 3'*E*, 5'*Z* des doubles liaisons reliant les deux cycles du rétinoïde **63** (Figure 155). Les essais tentés à partir du mélange d'alcyne issus de la β-ionone ont donné des résultats moins spectaculaires et nous avons obtenu finalement des mélanges de buténolides isomères sur la double liaison exocyclique. Il a néanmoins été possible de séparer l'isomère majoritaire all-trans sur les doubles liaisons C10-C11 et C12-C14.

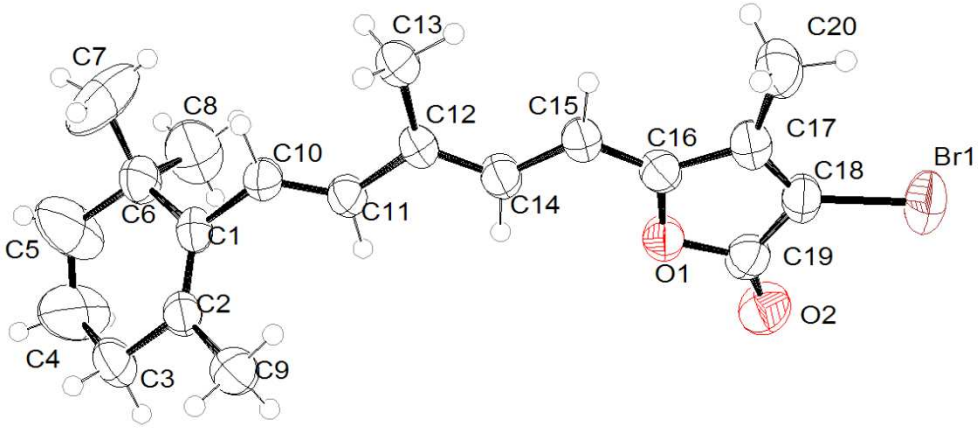


Figure 155

La réactivité de l'halogène en position α du carbonyle dans cet exemple est tout à fait comparable à ce que nous avons déjà vu plus tôt dans le texte. On a ainsi pu accéder à de nouveaux rétinoïdes originaux en appliquant les conditions du couplage de Suzuki. Nous avons observé que ces produits sont assez difficiles à isoler car ils se dégradent rapidement sur colonne de silice. Nous néanmoins pu purifier dans de bonnes conditions les molécules **104** et **105**. Bien que nous n'ayons pas pu les isoler, la présence dans les bruts réactionnels des produits **104a** et **105a** a été confirmée par spectrométrie de masse.

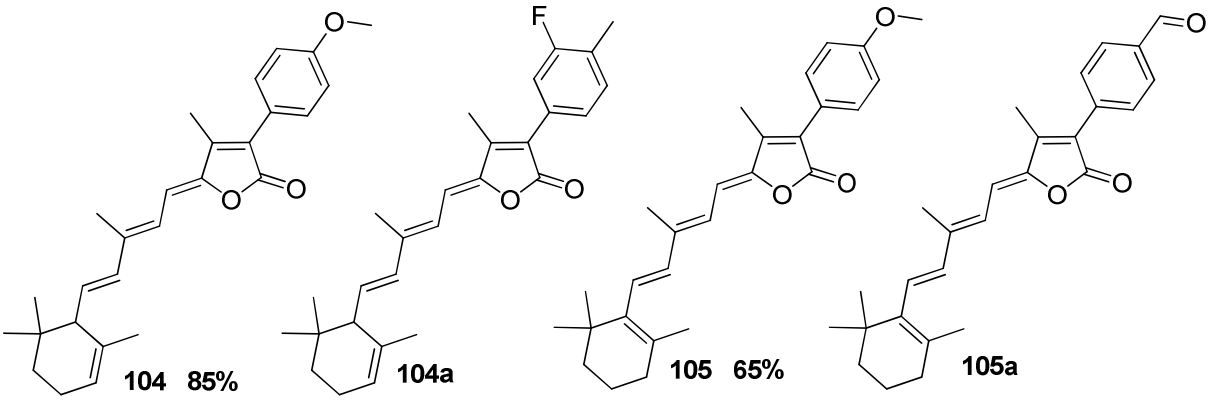


Figure 156

Conclusion

Nous sommes arrivés à synthétiser efficacement et pour la première fois un buténolide halogéné analogue de rétinoïde par notre réaction tandem couplage-cyclisation en présence d'une quantité catalytique de CuI. La synthèse est limitée pour l'instant par la difficulté d'accès aux alcynes issus des ionones.

La réactivité de l'halogène en α du carbonyle des buténolides nous a permis d'envisager et de synthétiser d'autres membres de cette famille de rétinoïques en étendant la structure de ces molécules, qui pourquoi pas, pourraient présenter quelques activités biologique si elles étaient testées.

IV.B. Essais de synthèse totale de nostoclides

IV.B.1. Rappels bibliographiques

Les Nostoclides[184] sont des γ-butyrolactones naturelles extraites de *Nostoc sp*., une cyanobactérie bleue-verte symbiotique d'un lichen commun, *Peltigera canina*. Leur structure a été élucidée par les méthodes spectroscopiques actuelles et par diffraction aux rayons X. Les Nostoclides I et II ont montré une cytotoxycité modérée sur des lignées cellulaires cancéreuses de souris, les Neuro-2a CCL et KB CCL17. Seules trois synthèses totales existent pour l'instant dans la littérature.[99a,112,117a] La synthèse de Lachance oppose un aldéhyde à un dérivé *o*-silylé de furane dans une synthèse de type Mukaiyama (Figure 157). Les autres synthèse à savoir, celle de Rossi et celle d'Argade, ne diffèrent de la précédente que par l'accès à la 3-benzyl-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one.

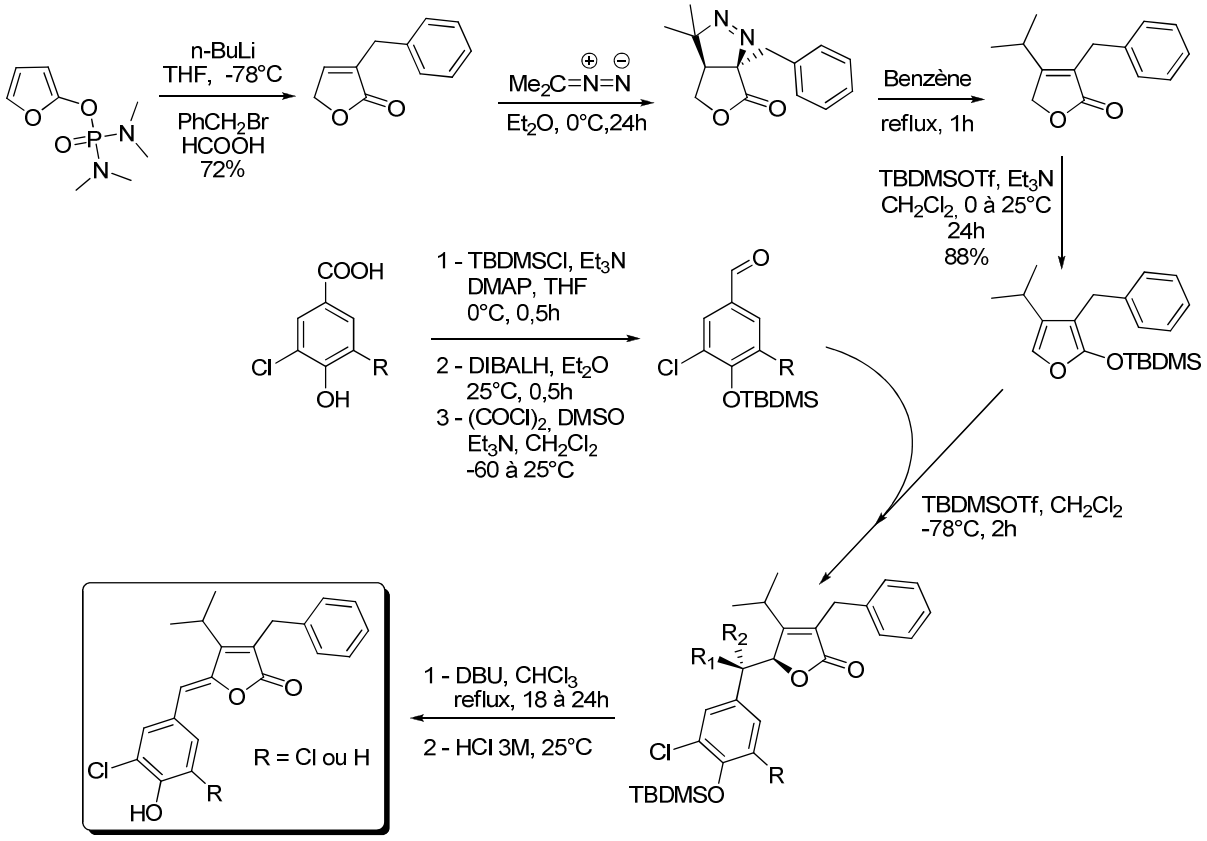


Figure 157

[184] Yang, X.; Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761.

Notre méthodologie passe par la synthèse d'acides dihalogénés via l'acide 4-méthylpent-2-ynoïque et d'alcynes dérivés du phénylacétylène (Figure 158).

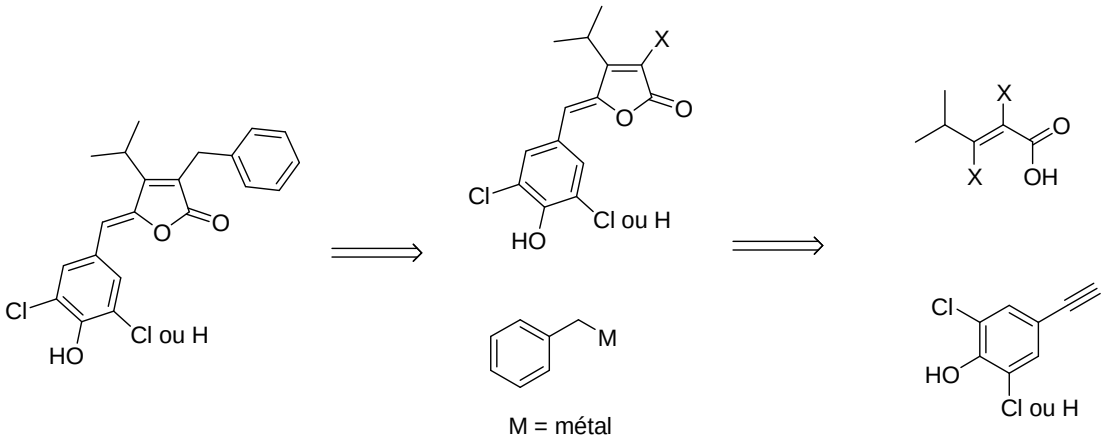


Figure 158

IV.B.2. Synthèses des acides

Pour accéder à l'acide 4-méthylpent-2-ynoïque (**4c**), nous nous sommes inspirés des travaux de Corey et Fuchs.[185] La réaction de Corey-Fuchs permet de transformer un aldéhyde en alcyne en deux étapes. La première étape consiste en la synthèse d'une oléfine gemdibromée à partir du carbonyle en le soumettant à l'action d'un ylure de phosphore dans une transformation de type Wittig. L'ylure est obtenu en mélangeant dans des proportions équimolaires de la triphénylphosphine, du zinc et du tétrabromure de carbone. La deuxième étape est une réaction d'élimination par le butyllithium ; on obtient un alcynure de lithium qui peut ensuite être piégé par un électrophile.

Nous avons ainsi synthétisé le 1,1-dibromo-3-méthylbut-1-ène (**2c**) à partir de l'isobutyraldéhyde (Figure 159). Celui-ci après traitement par le butyllithium et le piégeage du lithien intermédiaire par le chloroformiate d'éthyle, en guise d'électrophile, nous permet d'accéder au 4-méthylpent-2-ynoate d'éthyle (**3c**). La saponification de cet ester par la lithine permet d'accéder à l'acide (**4c**) désiré avec un rendement sur les trois étapes de 81 %.

[185] (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769. (b) Organ, M. G.; Bratovanov, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6945. (c) Commeiras, L., Aix-Marseille III, **2002**.

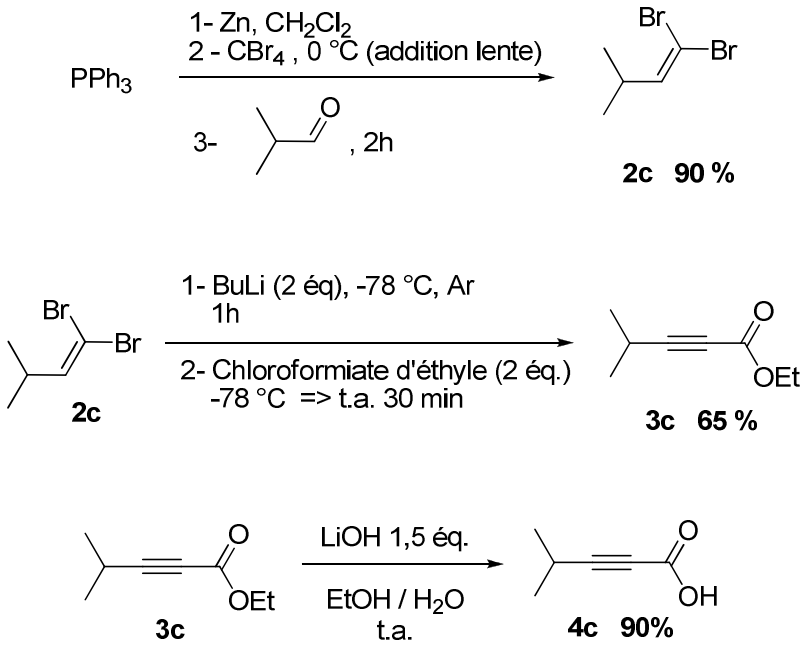


Figure 159

Il est à noter que l'étape de lithiation est dépendante du type de lithien utilisé. Les essais effectués avec le *n*-butyllithium ont entrainés l'apparition d'un produit secondaire jusqu'à 50% en sus de l'ester attendu. Le produit secondaire a pu être séparé du mélange à l'étape de saponification. Le *s*-butyllithium n'a guère produit de meilleur résultat ; nous obtenons les mêmes mêmes produits qu'avec le *n*-butyllithium. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le *t*-butyllithium ; on obtient en effet uniquement l'ester.

L'accès aux acides (*E*)-2,3-dibromo-4-méthylpent-2-énoique (**8b**) et (*E*)-2,3-diiodo-4-méthylpent-2-énoique (**7c**) s'est fait par dihalogénation au brome et à l'iode selon nos méthodologies précédement exposées avec de bons rendements.

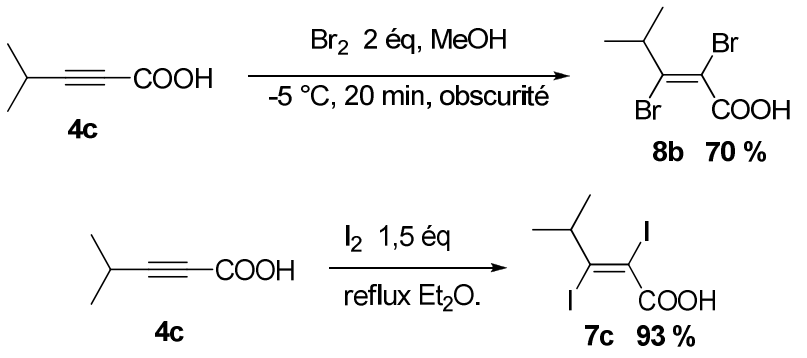


Figure 160

IV.B.3. Synthèse des alcynes

La synthèse des alcynes s'est révélée délicate. Nous avons au préalable tenté de la réaliser par un couplage de type Sonogashira sur le 2-chloro-4-iodophénol et le 2,6-dichloro-4-iodophénol avec le triméthylsilylacétylène. On accèderait ensuite aux alcynes après le clivage du silicium.

IV.B.3.a. Synthèse des dérivés du phénol

La synthèse des dérivés chlorés des *p*-iodophénols a été réalisée en s'inspirant des travaux de Falling[186] qui insèrent sélectivement un atome d'iode sur le 2-chlorophénol en position 4 par rapport à l'hydroxyle en traitant les phénols par de l'iodure de sodium et l'hypochlorite de sodium (Figure 161). Le remplacement de l'iodure de sodium par l'iodure de potassium ne change pas la réactivité de la transformation. Les dérivés iodés **16a** et **16b** ont été obtenus avec de bons rendements.

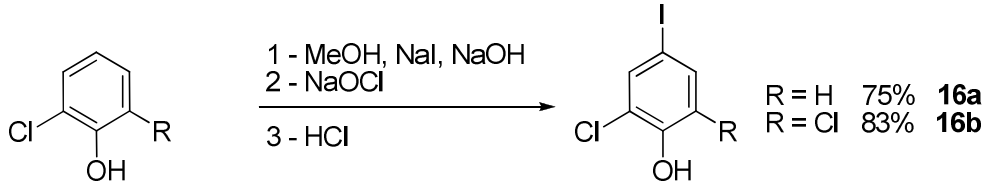


Figure 161

➔ *Synthèse des alcynes mono et dichlorés*

Les iodures aromatiques obtenus ont été couplés au triméthylsilylacétylène via une réaction de type Sonogashira.

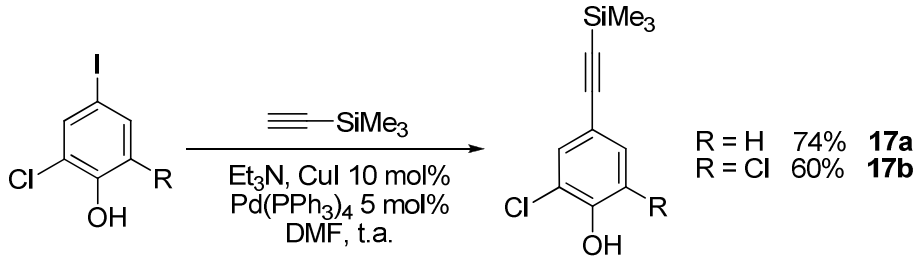


Figure 162

[186] Edgar, K. J.; Falling, S. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5287.

La réaction permet d'accéder au 2-chloro-4-[(triméthylsilyl)éthynyl]phénol (**17a)** et au 2,6-dichloro-4-[(triméthylsilyl)éthynyl]phénol (**17b**) avec de bons rendements. Nous n'avons pas noté la présence de produits issus du couplage sur les positions chlorées.

➔ *Synthèse du 2-chloro-4-éthynylphénol (**18**)*

En dernière étape nous avons traité les alcynes silylés par le fluorure de tétrabutylammonium (*n*-Bu_4NF ou TBAF) pour accéder aux alcynes désirés. On accède au 2-chloro-4-éthynylphénol (**18**) en additionant le TBAF à 0 °C dans le THF. La purification du produit doit être faite très rapidement, nous avons observé qu'il se décompose sur gel de silice. L'alcyne est obtenu avec des rendements de l'ordre de 86%.

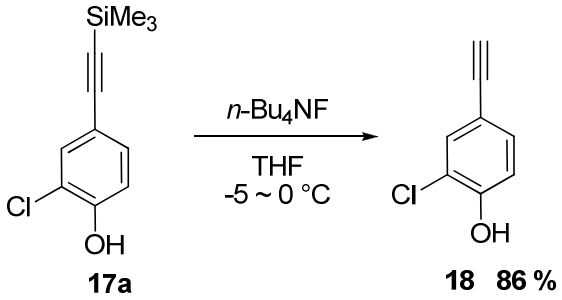


Figure 163

➔ *Synthèse du 2,6-dichloro-4-éthynylphénol (**25c**)*

Dans le cas du 2,6-dichloro-4-[(triméthylsilyl)éthynyl]phénol (**17b**), le traitement par le TBAF ne permet pas d'obtenir l'alcyne correspondant dans de bonnes conditions. Le groupement silylé n'est clivé qu'en partie et nous observons la coupûre de liaisons carbone-chlore sur les spectres RMN^1H des bruts réactionnels. Ni l'abaissement de la température de l'addition du TBAF, ni l'utilisation du méthyllithium n'ont permis d'amméliorer ce résultat. Le peu de produit observé dans les bruts n'a pas pu être isolé par chromatographie sur gel de silice.

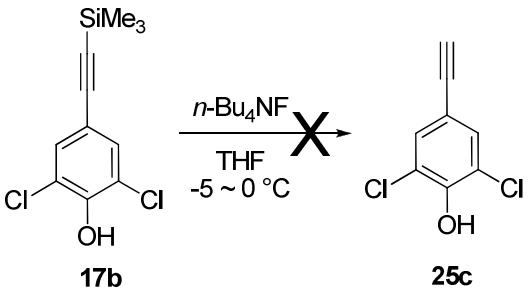


Figure 164

IV.B.3.b. Synthèse du 2,6-dichloro-4-éthynylphenol (**25c**) via Corey Fuchs[185]

Vu le résultat obtenu précedemment, une seconde voie passant par des alcènes gem-dibromés de Corey-Fuchs a été pensée. On pourrait accéder à l'alcyne en passant par une réaction de Corey-Fuchs sur le 3,5 dichloro 4-hydroxybenzaldéhyde obtenu à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde.

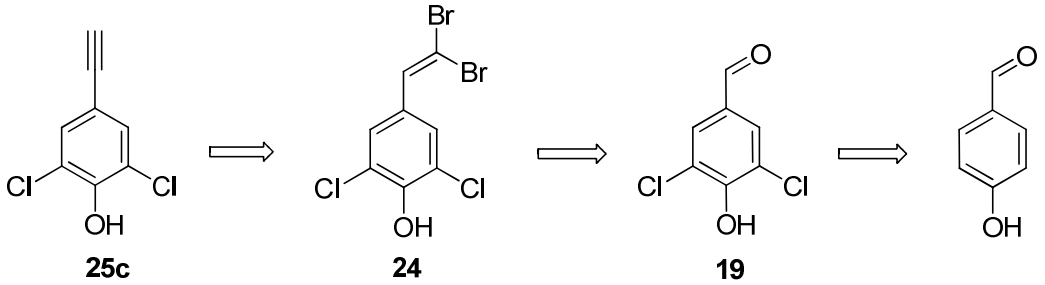


Figure 165

➔ *Synthèse via le 3,5-dichloro 4-hydroxybenzaldéhyde (**19**)*

Nous obtenons le 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldéhyde (**19**) avec des rendements moyens en traitant le *p*-hydroxybenzaldéhyde par le *N*-chlorosuccinimide au reflux du chloroforme.

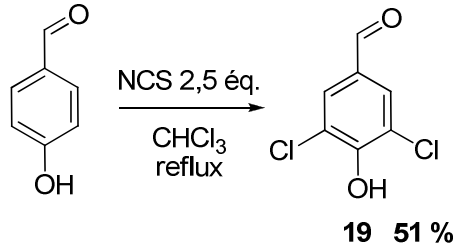


Figure 166

Nous avons soumis le 3,5 dichloro 4-hydroxybenzaldéhyde aux conditions de Corey-Fuchs, mais nous avons constaté que la transformation n'a pas lieu (Figure 167). Nous avons remarqué en remplaçant le 3,5 dichloro 4-hydroxybenzaldéhyde par le 4-hydroxybenzaldéhyde, qu'en absence de chlore la réaction ne marche pas non plus (Figure 168). Les essais effectués sur le 4-hydroxybenzaldéhyde n'ont pas dépassé l'étape de bromation. En effet, la présence d'un hydrogène labile semble être fatale à la réaction.

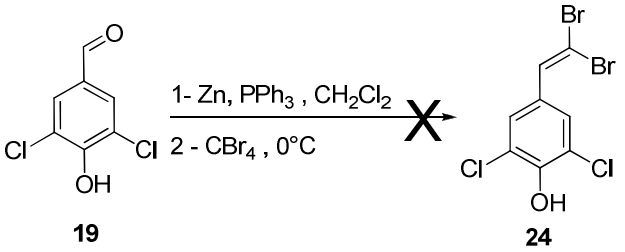


Figure 167

Nous avons obtenus de meilleurs résultats (Figure 168) en effectuant la réaction après protection de l'hydroxyle sous forme de silyle ou d'acétate. Le tert-butyl[4-(2,2-dibromovinyl)phénoxy]diméthylsilane et l'acétate de 4-(2,2-dibromovinyl)phényle sont obtenus avec des rendement respectivement de 87% et de 90%. L'accès au 4-(2,2-dibromovinyl)phénol (**23**) s'est fait soit par la déprotection du gemdibromé silylé (**22a**) par un traitement au carbonate de césium, soit par la déprotection du gemdibromé acylé (**22b**) par un traitement à la soude. Le traitement au butyllithium du gemdibromé protégé par le silicium (**22a**) s'est passé sans encombre avec un rendement supérieur à 90%. Nous trouvons le même résultat avec l'analogue déprotégé (**23**). Pour faire réagir complètement ce dernier il est cependant nécessaire d'utiliser trois équivalents de butyllithium, pour compenser la lithiation de l'hydroxyle. L'alcyne hydroxylé (**25b**) peut aussi être obtenu déprotégeant l'alcyne O-silylé (**25a**) par un traitement au carbonate de césium. Dans le cas de l'acétate de 4-(2,2-dibromovinyl)phényle (**22b**) nous n'avons pas obtenu l'alcyne protégé par l'acétate.

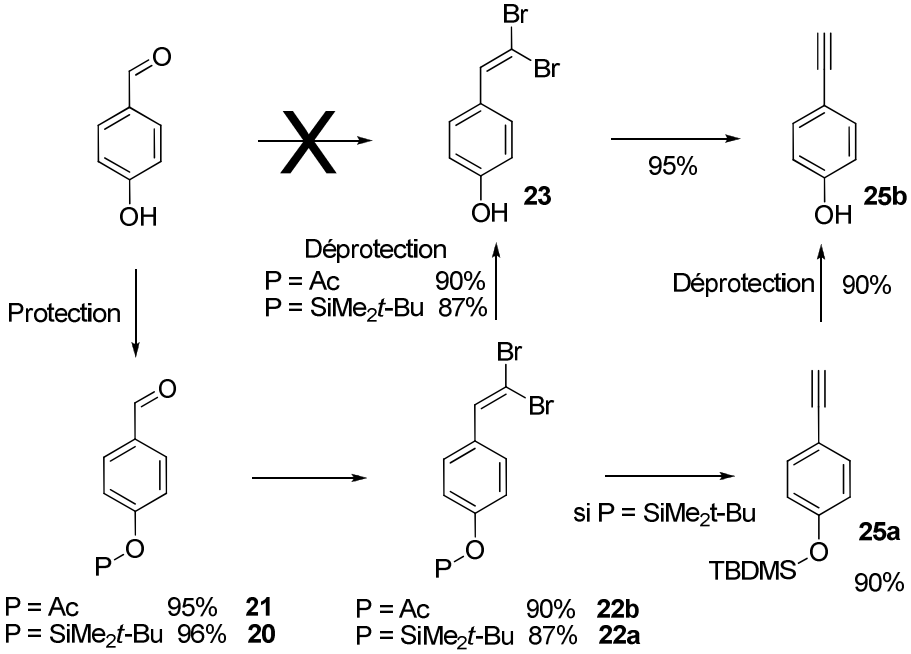
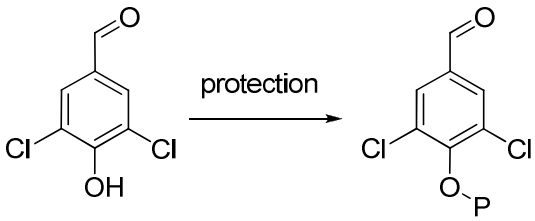


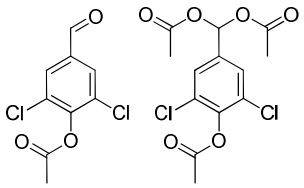
Figure 168

Au vu de ces résultats, nous avons tenté de protéger l'hydroxyle du 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde (**19**), mais nos tous nos essais se sont malheureusement soldés soit par un échec ou par l'irréproductibilité des réactions. Seul les essais effectués avec l'anhydride acétique dans la pyridine ont donné 63% d'un mélange d'acétate de 2,6-dichloro-4-formylphényle et de diacétate de (4-acétoxy-3,5-dichlorophényl)méthylène dans des proportions allant jusqu'à 50/50. Sur certains essais nous avons constaté la perte de chlore sur le noyau aromatique. Cette réactivité pourrait être expliquée par l'encombrement de l'hydroxyle dû à la présence des deux chlores. Ceux-ci entrainent probablement une aumentation de l'acidité du proton porté par l'hydroxyle mais dans le même temps une forte réduction de la nucléophilie du phénate généré après déprotonation. Les essais effectués sont réunis dans le Tableau 22.

Tableau 22

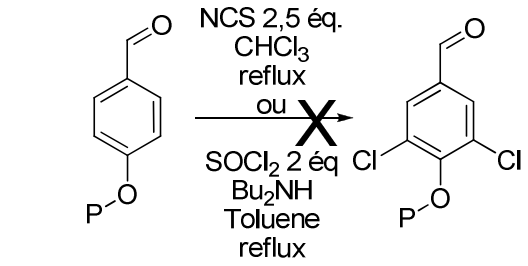


19

Essai	Observation	Essai	Observation
KH 2 éq./ MeI 5 éq. THF 0 °C ➔ reflux	Peu reproductible	Me_2SO_4 1,2 éq H_2O / NaOH	Pas de réaction
NaH 2 éq./ TMSCl 2 éq THF 0°C ➔ reflux	Pas de réaction	KH 2 éq./ TMSCl 2 éq THF 0°C ➔ reflux	Pas de réaction
Et_3N 4 éq/TBDMSCl 2 éq DMF 0°C ➔ reflux	Peu reproductible	Dihydropyrane 1,5 éq APTS 0,5 éq	Pas de réaction
2,6 Lutidine/TipsOTf THF -78°C	Pas de réaction	DMAP, Pyridine CH_3COCl	Pas de réaction
Ac_2O DMAP pyridine	 50/50		

➔ *Via le 4-hydroxybenzaldéhyde protégé*

Nous avons essayé d'insérer les atomes de chlore sur le 4-hydroxybenzaldéhyde protégé. Mais ni le traitement par le *N*-chlorosuccinimide au reflux du chloroforme, ni le traitement par $SOCl_2$ en présence de dibuthylamine au reflux du toluène, n'ont permis d'accéder au produit dichloré.



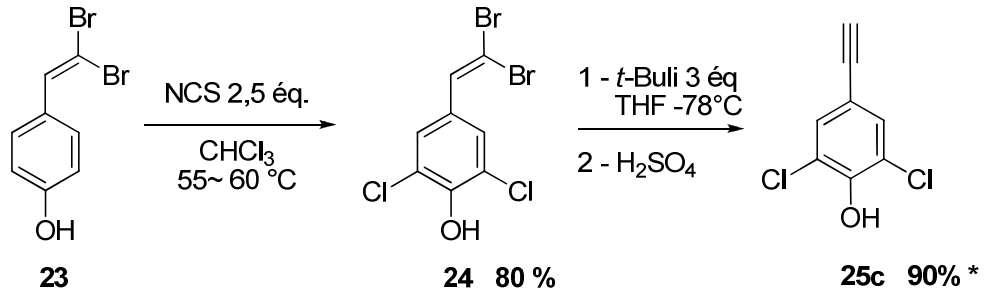
P = Ac, $SiMe_2t$-Bu

Figure 169

➔ *Via le 4-(2,2-dibromovinyl)phénol (**23**)*

Nous avons essayé une nouvelle voie en passant par la dichloration du phénol gemdibromé (**23**). En traitant le 4-(2,2-dibromovinyl)phénol (**23**) par le *N*-chlorosuccinimide, nous avons pu avoir accès au 2,6-dichloro-4-(2,2-dibromovinyl)phénol (**24**). La température de dichloration est très importante dans cette opération. Le produit désiré est obtenu avec des rendements de l'ordre de 80 % lorsque l'on effectue la réaction entre 55 et 60°C. Au-delà, on augmente les risques de production d'une huile orange qui pourrait être un produit de polymérisation de la partie oléfinique dibromée de la molécule.

La synthèse de l'alcyne **25c** à partir de ce dernier synthon s'est déroulée très facilement mais s'est révélée sensible au type de lithien. Le *t*-BuLi s'est révélé être le meilleur réactif pour cette transformation. En effet les essais avec le *n*-BuLi et le *s*-BuLi nous ont conduits à l'obtention d'une grande proportion de produits secondaires. Dans toutes les analyses RMN^1H on note la présence d'une quantité non négligeable de produits styréniques. La purification sur silice de cet alcyne est très difficile sur silice normale. Les essais de purification ont conduit à augmenter très fortement la proportion de produits styréniques. Ceci pourrait être expliqué par la forte polarisation de la triple liaison due au noyau benzénique substitué par les atomes de chlore et le groupement hydroxyle. Cette polarisation faciliterait l'hydrogénation de la triple liaison. Nous avons donc dû utiliser l'alcyne tel quel. Malgré cette difficulté de purification, nous avons pu isoler un peu de l'alcyne pur pour analyses.



23 **24 80 %** **25c 90% ***

* rendement mesuré par RMN dans le brut réactionnel

Figure 170

V.B.1. Synthèse des précurseurs de Nostoclide I et II

La mise en réaction des alcynes que nous avons obtenus n'a posé aucun problème dans nos conditions de cyclisation. Dans tous les cas, la régiosélectivité est orientée vers l'obtention exclusive de buténolides. On note que nous quelque soit l'alcyne utilisé, nous obtenons des buténolides avec un OH libre. Les carbonates étant des bons agent de clivage de la liaison O-Si, l'utilisation du carbonate de potassium en excès dans la réaction de cyclisation conduit logiquement à ce résultat. Compte tenu de la grande diffuculté à les purifier, les précurseurs du Nostoclide I sont obtenus mais avec des rendements modestes, bien que nous ayons utilisé jusqu'à 1 éq de CuI. Les produits obtenus sont regroupés dans le Tableau 23.

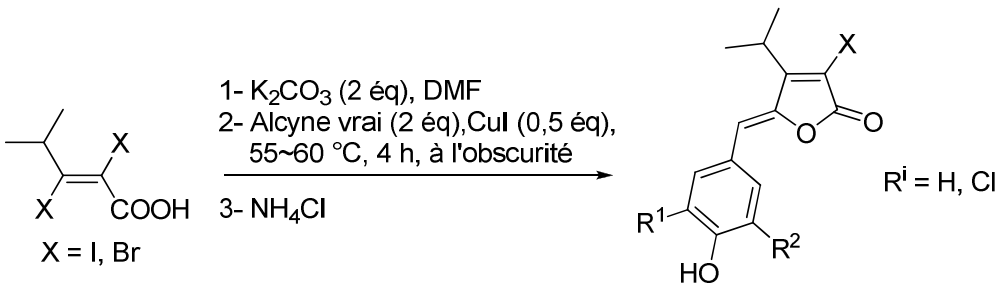
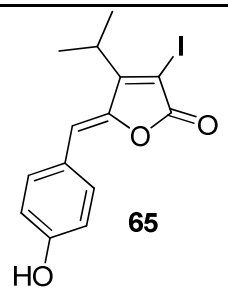
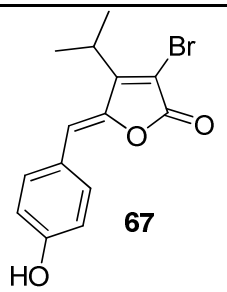
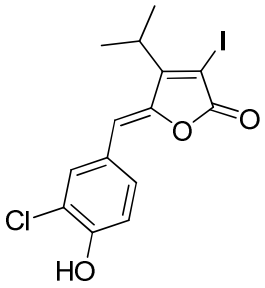
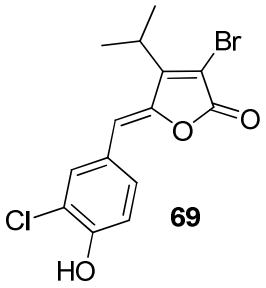
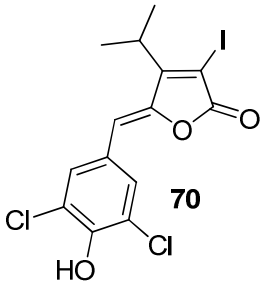
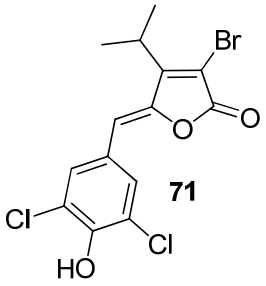


Tableau 23

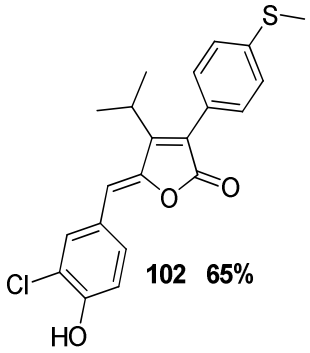
Entrée	Produit	Rdt (%)	Entrée	Produit	Rdt (%)[a]
1	 **65**	45	2	 **67**	38
3		29	4	 **69**	28
5	 **70**	26	6	 **71**	25

Les précurseurs du Nostoclide II (**70** et **71**) se sont révélés encore plus difficiles à isoler sur silice normale, nous avons pu constater une perte de chlore sur le noyau aromatique. Nous ne pouvons pour le moment ne donner que des analyses de spectrométrie RMN du proton et infrarouge.

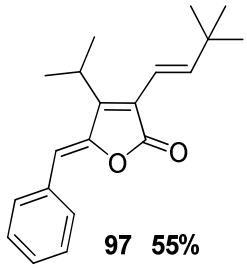
IV.B.4. Synthèse des Nostoclides I et II

Disposant des précurseurs des nostoclides I et II, il nous reste la dernière étape à réaliser. Celle-ci consiste en l'insertion d'un benzyle via une réaction de couplage sur l'halogénure vinylique. La synthèse de Suzuki a été choisie en premier lieu pour obtenir les Nostoclides désirés. Mais nous n'avons pas obtenu les produits attendus. Ce résultat est peut être dû à la stabilité assez faible de l'acide benzylboronique. Nous n'avons pas non plus noté de produit issus du couplage sur les chlorures aromatiques. La synthèse de Negishi s'est aussi

révélée difficile. Malgré l'utilisation d'un large excès de bromure de benzylzinc obtenu selon la méthode de Knochel,[28c,187] nous n'avons pas obtenu de produit de couplage. Nous nous sommes alors demandé si l'accès des organométalliques à l'halogénure n'est pas contrarié par l'encombrement crée par le groupement isopropyle. Mais l'obtention des produits **98** et **103** par couplage de Suzuki montre que l'on peut écarter cette hypothèse.



102 65%



97 55%

Il serait opportun d'essayer prochainement d'autres protocoles comme le couplage de Stille, l'utilisation d'organocuprates supérieurs pouvant transférer un groupement benzyle ou encore des réactions d'échange halogène-métal.

Conclusion

Nous avons mis au point les conditions d'obtention de deux alcynes originaux, qui nous ont permis d'obtenir les précurseurs des Nostoclides I et II. Comme leurs homologues aliphatiques, les alcools aromatiques ont quelque difficultés à être couplés avec de bons rendements et surtout à être purifiés. La dernière étape de la transformation par les synthèses de Suzuki et de Negishi s'est révélée délicate probablement à cause de l'instabilité de l'acide benzylboronique et la difficulté d'obtention et du couplage du bromure de benzylzinc.

[187] Berk, S. C.; Knochel, P.; Yeh, M. C. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5789.

Conclusion générale

L’utilisation de l’iodure cuivreux permet les réactions de couplage d’alcynes suivie d’une oxacyclisation du carboxylate en « one pot »,. Nous notons que c’est la première fois que des réactions d’hétérocyclisation de ce type ont pu être réalisées en l’absence de catalyseurs aux métaux de transition usuels et en particulier les complexes du palladium, ce qui en fait une réaction à faible coût. Les conditions de la réaction sont assez douces et permettent de tolérer un grand nombre de fonctions qui seraient succeptibles de se trouver sur les acides ou sur les alcynes mis en réaction. La sélectivité due à l’utilisation du cuivre (I) permet de ne faire réagir qu’un seul halogène sur une oléfine acide dihalogénée. Ce qui, par la réactivité de l’halogène restant, permet d’introduire de la diversité dans les structures obtenues via cette méthodologie de cyclisation. On a par conséquent potentiellement accès à de nombreux produits naturels ainsi qu’à la possibilité de pouvoir agrandir des familles de substances contenant des motifs buténolides. Nous avons pu par cette méthodologie avoir accès à des analogues de la vitamine A, à des précurseurs de nostoclides et de barbituriques. Afin de s’affanchir totalement de l’utilisation de métaux plus onéreux comme le palladium dans les synthèses totales de produit naturels, il pourrait être intéressant d’explorer la voie de la substitution de l’halogène vinylique par des organocuivreux dans les synthèses totales.

Nous avons par ailleurs pu mettre au point lors de nos travaux, la dibromation stéréosélective d’acides dérivés[161b,165] de l’acide propiolique ainsi que la synthèse de nombreux alcynes originaux avec de bons rendements.

Troisième partie :

Partie expérimentale

I. Techniques générales utilisées

I.A. Spectrométrie

➔ *Résonance magnétique nucléaire.*

Les spectres RMN ont été effectués avec les spectromètres suivants :

Bruker AC 200 : 200,13 MHz pour le ^{1}H et 50,32 MHz pour le ^{13}C.

Bruker Avance 300 : 300,13 MHz pour le ^{1}H et 75,46 MHz pour le ^{13}C.

Bruker Avance 500 : 500,13 MHz pour le ^{1}H et 125,77 MHz pour le ^{13}C.

Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes : (s) singulet ; (d) doublet ; (t) triplet ; (q) quadruplet ; (q_x) quintuplet ; (s_x) pour sextuplet ; (h) pour heptuplet ; (m) multiplet ; (b) signal large ; (dd) doublet dédoublé ; (hd) pour heptuplet dédoublé. Les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hertz (Hz).

➔ *Spectrographie IR*

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer Spectrum One à transformée de Fourrier. Seules les bandes les plus caractéristiques sont indiquées. Les valeurs données sont exprimées en cm^{-1}

➔ *Spectrométrie de masse*

Les spectres ont été effectués :

- Sous impact électronique (70 eV) : à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 5989 à analyseur quadripolaire. Les spectres sont obtenus soit par introduction directe, soit par couplage avec la chromatographie en phase gazeuse (colonne HP1, L = 25 m, D_I = 0.25 mm, d_f = 0.2 µm).
- Sous ionisation chimique: Spectromètre Jeol SX 102 ionisation FAB +

I.B. Chromatographie

Toutes les réactions ont été suivies par:

➔ *Chromatographie sur couche mince.*

Elles ont été effectuées sur des plaques de silice « Merck 60F254 » et ont été révélées à l'aide d'un révélateur (acide phosphomolybdique, acide sulfurique/vanilline)

➔ *Chromatographie en phase gazeuse*

Les analyses ont été effectuées sur un chromatographe Varian 3900, utilisant l'hydrogène comme gaz vecteur et équipé d'un détecteur à ionisation de flamme. La colonne utilisée est une Factor Four ($L = 15$ m, $D_I = 0.25$ mm, $d_f = 0.25$ μm).

➔ *Purification par « flash chromatographie »*

Les chromatographies préparatives sont réalisées :

- Sur colonne ouverte contenant comme phase stationnaire de la silice de granulométrie = 0.070 à 0.2 mm (silice Merck). Celle-ci est préalablement lavée respectivement avec du dichlorométhane, de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole.
- Sur colonne de silice (spherical silica) prépackée VersaPak No. 97757-U

I.C. Solvants

Les solvants ont été distillés sous atmosphère d'argon avant utilisation :

- le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et_2O) sur sodium et benzophénone;
- l'éther de pétrole (EP, T_{eb}: 40-65°C) et le diméthylformamide (DMF) et le dichlorométhane sur hydrure de calcium (CaH_2);
- l'acétonitrile sur chlorure de calcium ($CaCl_2$).

I.D. Montage expérimental

➔ *Tube de Schlenk*

Toute expérience effectuée dans un tube de Schlenk commencera par ce protocole : le tube est séchée à la flamme, sous vide. A température ambiante et sous argon, on verse

rapidement le volume nécessaire de solvant. Celui-ci est ensuite dégazé à froid plusieurs fois avant d'être placé sous atmosphère d'argon.

➔ *Montage de Grignard*

Toute expérience effectuée dans un ballon tricol commencera par ce protocole : le ballon est séché à la flamme, sous flux d'argon. A température ambiante et sous flux d'argon, on introduit rapidement les réactifs et le volume nécessaire de solvant. La réaction peut ensuite suivre son cours.

I.E. Purification du cuivre

L'iodure de cuivre que nous avons utilisé a été purifié selon la méthode de Dieter[188] à partir d'un lot commercial provenant de chez Alfa Aesar lot N° E03R026.

I.F. Méthode de dosage RMN ^{1}H

Dans un tube RMN, on introduit exactement 30 µL d'un échantillon de brut dont on prend exactement la masse m_{ech}. Lorqu'on a un brut visqueux, on le dilue dans un peu de solvant. On aura pris soin de prendre la masse totale du brut m_{tot}. On ajoute exactement 500 µL de $CDCl_3$ contenant précisément une concentration de $5{,}3.10^{-2}$ M de TMS. La concentration de TMS (C_{TMS}) prend alors une nouvelle valeur. On effectue le spectre, on intègre pour 12 le signal de TMS puis on intègre un pic connu (celui du proton sur la double liaison exocyclique par exemple) qui aura une valeur I_{mes}.

Prenons l'exemple du proton sur la double liaison exocyclique. Si en intégrant le TMS pour 12, on trouve une valeur pour I_{mes} égale à 1, alors on pourra dire que le produit correspondant à I est à la concentration C_{TMS} dans le tube. Si ce n'est pas le cas alors la valeur de la concentration du produit dans le tube RMN sera donnée par : C_{TMS} x I / 1. Disposant de cette concentration il est alors aisé de trouver la masse de produit dans le tube et de remonter à la masse du produit dans la solution mère.

[188] Dieter, R. K.; Silks, L. A.; Fishpaugh, J. A.; Kastner, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *107*, 4679.

II. Préparation des matières premières organiques

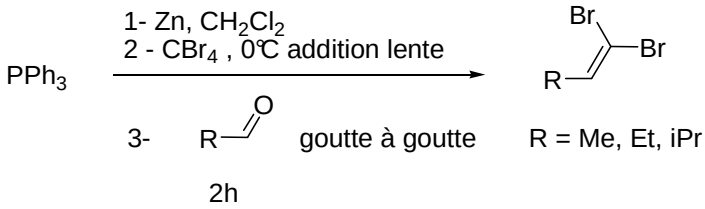
Les préparations de l'acide but-2-ynoïque (ou acide tétrolique) et de l'acide propiolique sont réalisées selon des modes opératoires déjà décrits dans la littérature[189].



1a **1b**

II.A. Préparation des acides α,β-acétyléniques

II.A.1. Préparation des 1,1-dibromo-alkyl-1-ènes

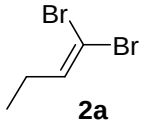


Dans un ballon monocol sec d'un litre muni d'un septum et d'un agitateur magnétique, on introduit 0,3 moles (2 éq.) de triphénylphosphine et autant de zinc en poudre. On y adjoint 610 mL de dichlorométhane. Le mélange est vigoureusement agité et refroidit à -5 °C dans un mélange glace-sel. On y ajoute ensuite 0,3 mole (2 éq.) de tétrabromure de carbone en faisant attention à l'élévation de température. L'ajout prend environs cinq minutes pour cette quantité de réactifs. L'addition terminée, on laisse le mélange à l'agitation pendant environs 72 h. Le mélange glace-sel sera enlevé une fois qu'il aura complètement fondu. Au bout des 72h, le mélange aura pris un aspect blanc laiteux homogène. On y ajoute alors 0,15 mole (1 éq.) de l'aldéhyde choisi. Le mélange qui prend alors une couleur sombre est laissé à l'agitation pendant une heure. Ce mélange est ensuite versé dans un erlenmeyer de deux litres contenant 900 mL d'éther de pétrole froid après une agitation vigoureuse faite à la main, on laisse reposer le mélange et on filtre le surnageant sur un fritté contenant pour un quart de la silice et pour la moitié de la célite. On resolubilise ensuite le résidu et l'opération est recommencée

[189] (a) Simmross, F. M.; Weyersthal, P. *Synthesis*, **1981**, 72. (b) Wolf, V. *Chem. Ber.*, **1953**, *86*, 735.

trois fois. Les phases organiques sont réunies et évaporées. Nous avons ainsi obtenus les 1,1-dibromo-alkyl-1-ènes suivants:

1,1-dibromobut-1-ène[190]



2a

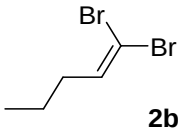
Rdt: 60 %

IR (NaCl): 3011; 2969; 2931; 2874; 1466.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,03 (t, 3H, *J* = 7,3); 2,04 – 2,21 (m, 2H); 6,39 (t, 1H, *J* = 7,3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,3; 26,6; 88,3; 140,2.

1,1-dibromopent-1-ène[191]



2b

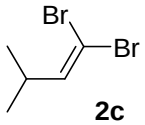
Rdt: 55 %

IR (NaCl): 3009; 2967; 2930; 2872; 1470.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (t, 3H, *J* = 7,4); 1,46 (s_x , 2H, *J* = 7,4); 2,08 (q, 2H, *J* = 7,4); 6,40 (t, 1H, 7,4).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,2; 20,7; 88,2; 138,2.

1,1-dibromo-3-méthylbut-1-ène[192]



2c

Rdt: 87 %

IR (NaCl): 3019; 2967; 2930; 2872; 1466.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,03 (d, 6H, *J* = 6,7); 2,58 (hd, 1H, *J* = 6,7/9,1); 6,22 (d, 1H, *J* = 9,1).

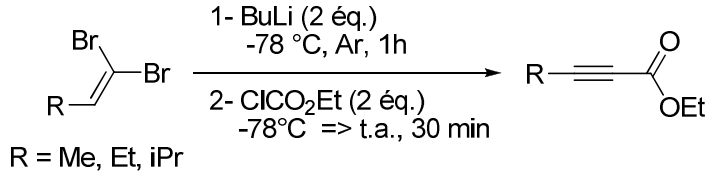
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 20,8; 32,7; 86,5; 144,6.

[190] Betson, M.S.; Fleming, I. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4005.

[191] Bachman, G. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 4279; Charreau, P.; Julia, M.; Verpeaux, J.–N.; *J. Organomet. Chem*. **1989**, *379*, 3, 201

[192] Aoyagi, S.; Wang, T. C.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc*., **1993**,*115*, 24, 11393.

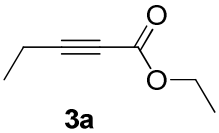
II.A.2. Préparation des esters α,β-acétyléniques



Dans un montage de grignard de 500 mL muni d'un barreau aimanté, d'une entrée d'argon, d'une garde de chlorure de calcium et bouché par un septum, on introduit 0,053 mole de 1,1-dibromo-alkyl-1-ène et 100 mL de THF. La solution est portée à -78 °C, dégazée et mise sous argon. On introduit ensuite goutte à goutte à la seringue 2,5 éq. (77,4 mL, 1,7 M dans l'hexane) de tert-butyllithium. On laisse à l'agitation pendant une heure à -78 °C puis on introduit 2 éq. (10 mL, 97 %) de chloroformiate d'éthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant dix minutes à -78 °C. Après retour à température ambiante le milieu est hydrolysé à 0 °C par 100 mL d'une solution de chlorure de sodium saturé puis extrait par 3x150 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur gel de silicepour donner les esters désirés.

Nous avons ainsi préparé les esters suivants :

Pent-2-ynoate d'éthyle[193]



3a

Rdt: 60 %

IR (NaCl): 2240, 1715.

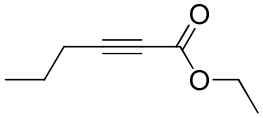
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,14 (t, 3H, *J* = 7,4); 1,26 (t, 3H, *J* = 7,1); 2,30 (q, 2H, *J* = 7,4); 4,08 (q, 2H, *J* = 7,1).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,3; 12,6; 14,1; 62,7; 72,4; 90,4; 153,1.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 126 ($M^{+\cdot}$, 2); 111 (11); 81 (100); 53 (36).

[193] Tokuda, M.; Nishio, O. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1592.

Hex-2-ynoate d'éthyle[194]



3b

Rdt: 62 %

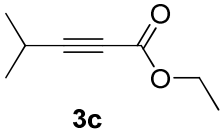
IR (NaCl): 2243, 1719.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,99 (t, 3H, *J* = 7,5); 1,28 (t, 3H, *J* = 7,0); 1,59 (qt, 2H, *J* = 7,0/7,5); 2,29 (t, 2H, *J* = 7,0); 4,19 (q, 2H, *J* = 7,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,6; 13,4; 20,0; 20,6; 61,1; 72,8; 88,5; 153,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 140 ($M^{+\cdot}$, 100); 125 (70); 112 (70); 97 (50); 79 (40); 73 (40); 67 (20); 55 (70); 43 (40).

4-Méthylpent-2-ynoate d'éthyle[195]



3c

Rdt: 65 %

IR (NaCl): 2215; 1710.

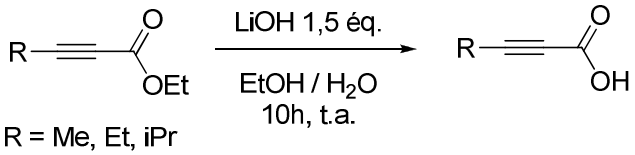
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,20 (t, 3H, *J* = 7,1); 1,25 (d, 6H, *J* = 6,5); 2,63 (h, 1H, *J* = 6,5); 4,20 (q, 2H, *J* = 7,1).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,1; 21,0; 21,5; 62,7; 72,3; 92,3; 153,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 140 ($M^{+\cdot}$, 7); 125 (56); 96 (33) ; 95 (100); 81 (64); 79 (44); 67 (82); 65 (34); 64 (67); 51 (38).

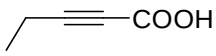
[194] Maity, P.; Lepore, S. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 158.
[195] Frimer, A. A.; Antebi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *45*, 2334.

II.A.3. Préparation des acides carboxyliques α,β-acétyléniques



Dans un ballon monocol de 250 mL muni d'un barreau aimanté, on introduit 0,032 mole d'ester α,β-acétyléniques, 100 mL d'un mélange éthanol/eau (75/25). On y ajoute 2 éq. (1,52 g) d'hydroxyde de lithium. Le mélange réactionnel agité à température ambiante, l'avancement de la réaction étant contrôlée par chromatographie sur couche mince. A la fin de la transformation, l'éthanol est évaporé et le résidu obtenu acidifié par 20 mL (2 M dans l'eau) d'acide sulfurique à 0 °C. On extrait l'acide formé par 3x70 mL d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées sous vide.
Nous obtenons ainsi les acides suivants :

Acide pent-2-ynoïque[196]



4a

Rdt: 75 %

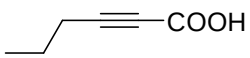
IR (NaCl): 3569; 3057; 2984; 2942; 2622; 2238; 1701.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,21 (t, 3 H, *J* = 7,6); 2,36 (q, 2 H, *J* = 7,6); 8,95 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,1; 12,6; 71,8; 92,9; 154,0.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 98 ($M^{+\cdot}$, 70); 81 (27); 69 (32); 55 (46); 54 (18); 53 (100); 52 (25); 51 (29); 50 (29); 44 (22); 42 (25); 39 (50); 36 (22).

Acide hex-2-ynoïque[197]



4b

Rdt: 67 %

IR (NaCl): 3580; 3047; 2985; 2942; 2625; 2240; 1700.

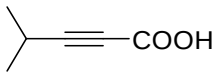
[196] Haynes, L. J. *J. Chem. Soc.* **1946**, 503
[197] Pover, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2338

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,00 (t, 3H, *J* = 7,2); 1,63 (q, 2H, *J* = 7,3); 2,35 (t, 2H, *J* = 7,2); 9,70 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,4; 20,7; 21,0; 72,9; 92,8; 158,5.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 112 ($M^{+\cdot}$, 5); 68 (15); 67 (100); 53 (42); 44 (95); 42 (20); 41 (24); 40 (67); 39 (56); 29 (25); 27 (34).

Acide 4-méthylpent-2-ynoïque[198]



4c

Rdt: 90 %

IR (NaCl): 3444; 2977; 2936; 2875; 2231; 1695; 1277.

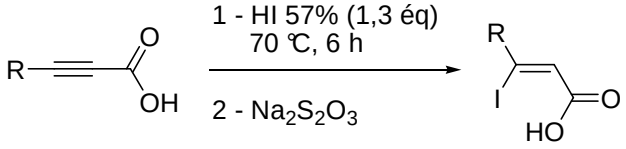
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (d, 6H, *J* = 6,9); 2,70 (h, 1H, *J* = 6,9); 9,01 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 20,1; 21,1; 71,6; 96,1; 157,5.

SM (FAB+) *m/z* 113 $[M+H]^+$, 135 $[M+Na]^+$, 151 $[M+K]^+$

II.B. Halogénation des acides carboxyliques α,β-acétyléniques

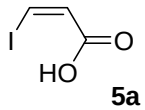
II.B.1. Préparation des acides carboxyliques β-iodo-(*Z*)-α,β-éthyléniques[149]



Dans un montage de Grignard, on introduit 59 mmoles d'acide alk-2-ynoïque et on additionne goutte à goutte 17,35 g (76,7 mmoles, 57% dans l'eau) d'acide iodhydrique. Le mélange est agité à 70 °C pendant 6 heures. Le milieu est ensuite extrait à l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 20% jusqu'à décoloration, puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide. Les acides 3-iodoalk-2-énoïque sont purifié par cristallisation dans un mélange EP/Et_2O (85/15). Les acides **5e** et **5h** qui sont liquides à température ambiante sont utilisés tels quels.

[198] Fleming, I.; Ramarao, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2004** , *2*, 1504.

Acide (*Z*)-3-iodopropénoïque



5a

Rdt: 82 %

F: 63-65 °C

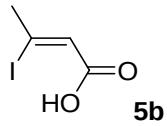
IR (KBr): 3422; 3060; 2930; 1698; 1598; 1230; 1169.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,84 (d, 1H, *J* = 10,0); 7,63 (d,1H, *J* = 10,0); 11,6 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 95,9; 130,3; 165,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 198 ($M^{+\cdot}$, 100); 181 (18); 153 (12); 128 (18); 127 (40); 71 (27); 45 (21); 27 (21); 26 (15).

Acide (*Z*)-3-iodobuténoïque



5b

Rdt: 79 %

F: 110-112 °C

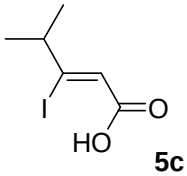
IR (KBr): 3421; 1693; 1616; 1229; 1082.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,84 (s, 3H); 6,43 (s, 1H); 11,6 (bs, 1H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 37,0; 116,8; 125,2; 169,2

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 212 ($M^{+\cdot}$, 74); 127 (19); 85 (97); 45 (25); 43 (43); 39 (100); 38 (17).

Acide (*Z*)-3-iodo-4-méthylpent-2-énoïque



5c

Rdt: 56 %

F: 74-76 °C

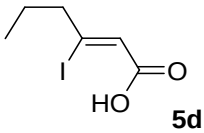
IR (KBr): 3429; 2972; 2923; 2884; 1698; 1614; 1285; 1226.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,19 (d, 6H, *J* = 6,7); 2,89 (h, 1H, *J* = 6, 7); 6,15 (s, 1H); 11,74 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 21,5; 35,9; 120,8; 128,2; 168,6

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 240 ($M^{+\cdot}$, 65); 127 (11); 113 (92); 95 (50); 85 (15); 67 (100); 65 (16); 57 (14); 53 (24); 51 (16); 43 (76); 41 (73).

Acide (*Z*)-3-iodo-hex-2-énoïque



5d

Rdt: 85 %

F: 55-57 °C

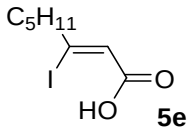
IR (KBr): 3084; 2964; 2872; 1709; 1616.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,96 (t, 3H, *J* = 7,3); 1,68 (s_x, 2H, *J* = 7,3); 2,74 (t, 2H, *J* = 7,3); 6,43 (s, 1H); 9,5 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,6 ; 22,4 ; 50,1 ; 124,4 ; 124,9 ; 169,5.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 240 ($M^{+\cdot}$, 23); 113 (33); 95 (31); 67 (53); 65 (11); 57 (50); 45 (35); 43 (46); 41 (100); 39 (80).

Acide (*Z*)-3-iodo-oct-2-énoïque



5e

Rdt: 80 %

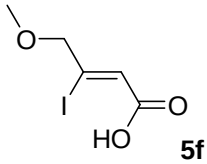
IR (NaCl): 3087; 2960; 1712

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,86 (t, 3H, *J* = 6,6); 1,24-1,34 (m, 4H); 1,53-1,64 (m, 2H); 2,68 (t, 2H, *J* = 7,2); 6,36 (s, 1H); 11,57 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,8; 22,2; 28,8; 30,2; 48,2; 124,2; 125,2; 169,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 268 ($M^{+\cdot}$, 29); 232 (17); 158 (21); 129 (18); 127 (17); 95 (98); 85 (34); 81 (42); 57 (35); 55 (69); 45 (24); 43 (69); 41 (100); 39 (85).

Acide (*Z*)-3-iodo-4-méthoxybut-2-énoïque



5f

Rdt: 86 %

F: 95-97 °C

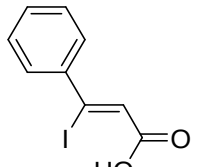
IR (KBr): 3084; 2930; 2820; 1700; 1626; 1112.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,46 (s, 3H); 4,23 (d, 2H, *J* = 1,8); 6,85 (t, 1H, *J* = 1,8); 10,5 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 58,5; 81,7; 119,0; 122,9; 169,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 242 ($M^{+\cdot}$,100); 127 (17); 115 (99); 83 (40); 69 (32); 45 (45); 39 (30).

Acide (*Z*)-3-iodo-3-phénylprop-2-énoïque



5g

Rdt: 70 %

F : 139-141 °C

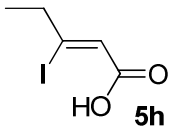
IR (KBr): 3456; 3063; 1690; 1599; 750.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,84 (s, 1H); 7,4-7,85 (m, 5H); 10,1 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 118,9; 128,3; 129,3; 129,5; 130,8; 144,1; 165,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 147 ($M^{+\cdot}$, 73); 103 (25); 102 (48); 77 (54); 69 (86); 51 (24); 45 (13); 18 (100); 17 (25).

Acide (Z)-3-iodopent-2-énoïque



5h

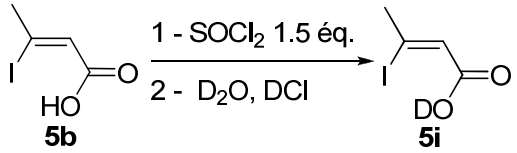
Rdt: 70 %

IR (NaCl): 3074; 2964; 2881; 1719; 1616.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,10 (t, 3H, *J* = 7,4); 2,52 (q, 2H, *J* = 7,4); 6,31 (s, 1H); 11,83 (bs, 1H).

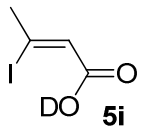
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 9,1; 34,6; 102,7; 134,3; 167,8.

II.B.2. Préparation de l'acide 1-D-(*Z*)-3-iodobut-2-énoïque



Dans un ballon monocol, on introduit 5 mmol (1 g) de **5b**, 5 mL d'éther diéthylique. Le mélange est refroidi dans un mélange glace-sel. On y ajoute ensuite goutte à goutte 10 mmol (2 éq., 1,23 mL) de chlorure de thionyle. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis porté à -50 °C. On élimine ensuite l'acide chlorhydrique par aspiration sous vide à travers un piège contenant une solution saturée de soude dans l'eau pendant 15 minutes. Le mélange est ensuite hydrolysé à 0 °C par 5 mL (1 M dans D_2O) d'acide chlorhydrique deutérié. Le mélange est extrait à l'éther diéthylique (3 x 5 mL). La phase éthérée est lavée avec du D_2O (2 x 5 mL), séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. On obtient l'acide **5i** qui est utilisé tel quel.

Acide 1-D-(*Z*)-3-iodobut-2-énoïque



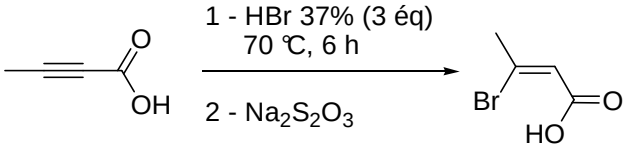
Rdt: 97 %

F : 115-117 °C

IR (KBr): 2701 ; 2595; 1701; 1618.

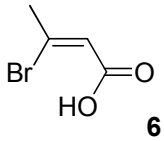
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,79 (d, 3H, *J* = 1,4); 6,38 (bs, 1H).

II.B.3. Préparation de l'acide (*Z*)-3-bromobut-2-énoïque



Dans un montage de Grignard, on introduit 5 g (59,5 mmoles) d'acide but-2-ynoïque et 39,02 g d'acide bromhydrique (3 éq, HBr 37% dans l'eau). Le mélange est agité à 100 °C pendant 20 h. Le milieu est ensuite lavé avec une solution de bisulfite de sodium saturé jusqu'à décoloration. On extrait le mélange à l'éther diéthylique (4 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution d'acide sulfurique 1M (25 mL) et une solution de NaCl saturée (25mL), puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide. On obtient un mélange d'isomères *Z/E* qu'on purifie par cristallisation dans du dichlorométhane pour obtenir le seul isomère Z à 80%.

Acide (Z)-3-bromobut-2-énoïque



6

Rdt: 68 %

F : 95-98 °C

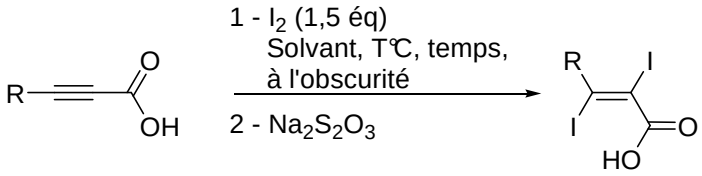
IR (KBr): 3440; 1698; 1638.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,51 (d, 3H, *J* = 1,2); 6,34 (q, 1H, *J* = 1,2); 9,72 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 29,6; 120,6; 135,3; 167,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 164 ($M^{+\cdot}$, 5); 85 (100); 45 (12); 43 (18); 41 (19); 39 (56).

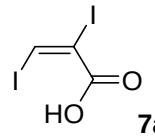
II.B.4. Préparation des acides carboxyliques α,β-diiodo-(*E*)-α,β-éthyléniques[161]



Dans un montage de Grignard protégé de la lumière par du papier aluminium, on introduit 3 g (40 mmoles) d'acide but-2-ynoïque et 15,24 g (1,5 éq.) de diiode. Le mélange est ensuite agité au reflux de l'éther diéthylique (ou de l'acétonitrile) pendant 36 heures. A la fin de la réaction, on lave le milieu avec une solution de thiosulfate de sodium (20% dans l'eau) jusqu'à décoloration. Après extraction à l'éther diéthylique (3 x 25 mL), les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de NaCl saturée, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide. L'acide **7b** est obtenu pur par cristallisation dans un mélange EP/Et_2O = 85/15.

Nous avons par le même procédé préparé les acides **7a**, **c, d et f**. L'acide **7e** est un liquide et est utilisé tel quel.

Acide (*E*)-2,3-diiodoprop-2-énoïque[161]



7a

Rdt: 70%

F: 104-106 °C.

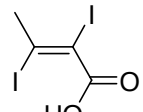
IR (KBr): 3100-2600; 3054; 1701; 1545.

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 8,09 (s, 1 H); 11,70 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 85,9; 91,9; 169,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 324 ($M^{+\cdot}$, 73); 254 (36); 197 (71); 153 (28); 152 (22); 127 (88); 69 (28); 53 (100).

Acide (*E*)-2,3-diiodobut-2-énoïque[161]



7b

Rdt: 77%

F: 113-115 °C.

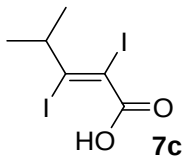
IR (KBr): 3300-2700; 1719; 1625; 1445; 1384; 1235.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,75 (s, 3 H); 9,50 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 40,2; 84,6; 100,2; 171,6.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 338 ($M^{+\cdot}$, 22); 254 (39); 211 (61); 127 (34); 84 (19); 67 (40); 55 (19); 40 (12); 39 (100); 38 (30); 37 (18).

Acide (*E*)-2,3-diiodo-4-méthylpent-2-énoïque



7c

Rdt : 93%

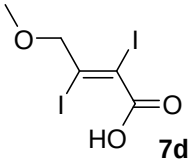
F: 160-162 °C

IR (KBr): 3436, 2964, 2923, 2851, 1683, 1410, 1265.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,05 (d, 6H, J = 6,4); 2,58 (h, 1H, J = 6,4); 8,61 (bs, 1H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 22,1; 42,2; 78,9; 118,0; 170,7.

Acide (*E*)-2,3-Diiodo-4-méthoxybut-2-énoïque[161]



7d

Rdt: 84%

F: 84-86 °C.

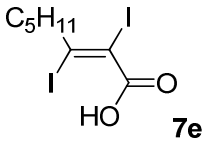
IR (KBr): 3600-2303; 1715; 1445; 1360; 1230.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,41 (s, 3 H); 4,28 (s, 2 H); 10,30 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 57,9; 81,4; 84,4; 103,8; 169,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 368 ($M^{+\cdot}$, 5); 254 (100); 127 (14); 39 (11).

Acide (*E*)-2,3-diiodo-oct-2-énoïque[161]



7e

Rdt: 95%

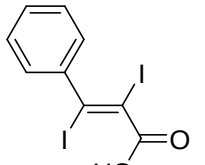
IR (NaCl): 3600-2397; 1703; 1606; 1455; 1383; 1255.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,91 (t, 3 H, *J* = 7,5); 1,30-1,37 (m, 4 H); 1,54-1,60 (m, 2 H); 2,75 (t, 2 H *J* = 7,4); 10,60 (bs, 1 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,9; 22,3; 27,5; 30,2; 49,2; 82,7; 107,4; 171,0.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 394 ($M^{+\cdot}$, 0,1); 254 (100); 127 (29); 95 (12); 67 (17); 55 (22); 51 (12); 49 (22); 43 (14); 41 (41); 39 (29); 35 (13).

Acide (*E*)-2,3-diiodo-3-phénylprop-2-énoïque[161]



7f

Rdt: 80%

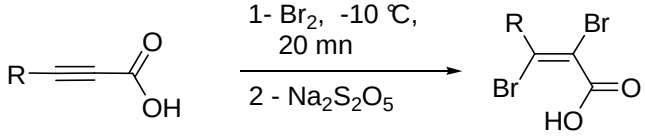
F: 173-175 °C

IR (KBr): 3300-2600; 3055; 1720; 1660; 1603; 1586; 1485; 1391; 1220.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 7,28-7,46 (m, 5 H); 11,30 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 85,6; 99,7; 128,1; 129,0; 129,6; 145,8; 169,7.

II.B.5. Péparation des acides carboxyliques α,β-dibromo-(*E*)-α,β-acétyléniques[165]

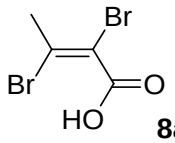


Dans un ballon bicol protégé de la lumière par du papier aluminium, équipé d'un agitateur magnétique, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, on introduit 36 mmoles

d'acide alkynoïque et 10 mL de méthanol. Le mélange est refroidi à -10 °C par un mélange glace-sel. On ajoute ensuite goutte à goutte sous une forte agitation 3,67 mL (2 éq, 72 mmoles) de dibrome mélangé à 2 mL de méthanol. A la fin de l'addition, on rince l'ampoule de coulée avec 2 mL de méthanol. Le mélange est agité pendant 5 minutes dans le bain de glace, puis hydrolysé par une solution saturée de métabisulfite de sodium (30 mL). Le mélange est ensuite très rapidement extrait à l'éther diéthylique (4 x 25 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de chlorure de sodium saturée (15 mL), séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous vide. Le produit brut est ensuite recristallisé si nécessaire dans de l'éther de pétrole ou dans un minimum de dichlorométhane.

Nous avons ainsi synthétisé les acides suivants:

Acide (*E*)-2,3-dibromobut-2-énoïque[165]



8a

Rdt: 85 %

F: 81-83 °C

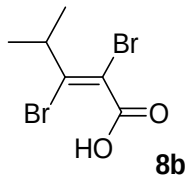
IR (KBr): 3400-2300; 1690; 1599; 1273.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2.58 (s, 3 H); 11,32 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 37,0; 116,8; 125,2; 169,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 244 ($M^{+\cdot}$, 16); 165 (41); 163 (44); 84 (39); 67 (32); 55 (11); 44 (40); 40 (38); 39 (100); 38 (40); 37 (27).

Acide (*E*)-2,3-dibromo-4-méthylpent-2-énoïque



8b

Rdt: 70 %

F: 103-105 °C

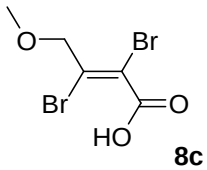
IR (KBr): 3400-2300; 1698; 1275.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,13 (d, 6H, *J* = 6,6); 3,34 (h, 1H, *J* = 6,6); 7,35 (s, 1H)

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 20,4; 35,9; 103,6; 137,3; 168,9.

SM (FAB+) *m/z* = 273 $[M+H]^+$.

Acide (*E*)-2,3-dibromo-4-methoxybut-2-énoïque[165]



8c

Rdt: 87%

F : 66-68 °C

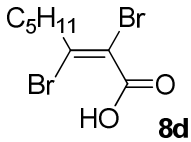
IR (KBr): 3670-2280; 1723; 1623; 1451; 1258.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,43 (s, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 9,9 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 58,2; 74,6; 109,6; 125,6; 166,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 274 ($M^{\cdot+}$+2, 8); 195 (63); 193 (61); 163 (100); 161 (95); 53 (10); 45 (47); 39 (32); 38 (22); 37 (11).

Acide (*E*)-2,3-dibromo-oct-2-énoïque[165]



8d

Rdt: 97%

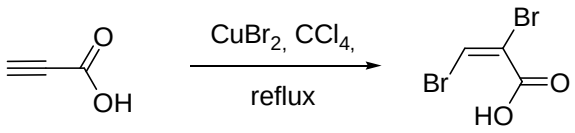
IR (NaCl): 3714-2274; 1718; 1628; 1466; 1381; 1259.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,92 (t, 3 H, J = 7,5); 1,28-1,37 (m, 4 H); 1,61-1,67 (m, 2 H); 2,77 (t, 2 H, J = 7,5); 10,90 (bs, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,8; 22,3; 26,6; 30,5; 41,4; 106,1; 130,8; 168,6.

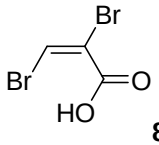
SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 300 ($M^{\cdot+}$+2, 4); 220 (14), 219 (14); 179 (14); 177 (16); 165 (11); 163 (13); 139 (15); 121 (13); 111 (17); 97 (13); 95 (25); 94 (10); 93 (68); 81 (30); 79 (16); 67 (28); 66 (12); 65 (10); 57 (22); 56 (13); 55 (45); 53 (18); 51 (15); 44 (16); 43 (37); 42 (10); 41 (100); 39 (55); 38 (12).

II.B.6. Dibromation de l'acide propiolique[166]



Dans un ballon monocol protégé de la lumière par du papier aluminium et muni d'un réfrigérant à eau, on introduit 4 g (57 mmoles) d'acide propiolique, 19,13 g (85,5 mmoles, 1,5 éq.) de $CuBr_2$ et 60 mL de CCl_4. Le mélange est agité au reflux du CCl_4 pendant 8h. Le milieu est ensuite laissé au repos jusqu'à température ambiante. La solution est filtré sur célite et le filtrat est lavé avec de l'eau (2 x 20 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée sous vide. L'acide (*E*)-2,3-dibromoacrylique est obtenu à 75 % après recristalisation dans un mélange 50/50 éther de pétrole/éther diéthylique.

Acide (*E*)-2,3-dibromoprop-2-énoïque.



8Z

Rdt: 75 %

F: 70-72 °C

IR (KBr): 3400-2500; 1700; 1283; 1224.

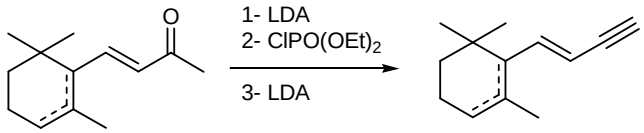
RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 7,42 (s, 1H); 10,82 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 111,5; 116,3; 166,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 230 ($M^{\ddagger}$, 40); 228 (20); 152 (94); 149 (100); 107 (21); 106 (41); 105 (25); 104 (41); 100 (11); 69 (10); 53 (43); 45 (42); 36 (16).

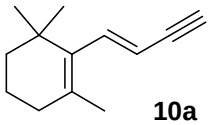
II.C. Préparation des alcynes vrais

II.C.1. Préparation du (*E*)-2-(but-1-èn-3-ynyl)-1,3,3-triméthylcyclohex-1-ène



A une solution de LDA préparée à 0 °C à partir de 14,7 mL (105 mmol) de diisopropylamine dans le THF (solution 0,5 M) et de 42,5 mL de butyllithium (105 mmol, 2,5 M dans l'hexane), on additionne goutte à goutte, 19,4 g (0,1 mmol) de ionone en solution dans 20 mL de THF distillé à -78 °C. La solution est agitée une heure à -78 °C, puis on y additionne 19 g (0,11 mmol) de diéthylchlorophosphate à -78 °C. Le mélange est abandonné sous agitation jusqu'à température ambiante. Ce mélange est ensuite ajouté à -78 °C à une solution de LDA (225 mmol dans le THF). Après agitation pendant six heures à -20 °C, le mélange est hydrolysé à cette même température par ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium. Après extraction au pentane (3 x 100 mL), les phases organiques sont réunies puis lavées par 50 mL d'eau et ensuite séchées sur $MgSO_4$ et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu est alors purifié sur gel de silice (Ether de pétrole 100%).

2-[(1'*E*)-(but-1'-èn-3'-ynyl)]-1,3,3-triméthylcyclohex-1-ène[149]



10a

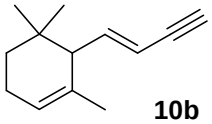
Rdt: 83 %

IR (NaCl): 3300; 3020; 2100; 1635; 1610.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,05 (s, 6H); 1,45-1,69 (m, 4H); 1,75 (s, 3H); 2,04 (t, 2H, *J* = 5,7); 2,96 (dd, 1H, *J* = 2,2/0,8); 5,47 (dd, 1H, *J* = 16,5/2,2); 6,71 (dd, 1H, *J* = 16,5/0,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 18,9; 21,4; 28,6; 32,9; 33,8; 39,4; 76,8; 83,2; 110,7; 131,6; 136,6; 142,4.

3-[(1'*E*)-(but-1'-èn-3'-ynyl)]-2,4,4-triméthylcyclohex-1-ène[199]



10b

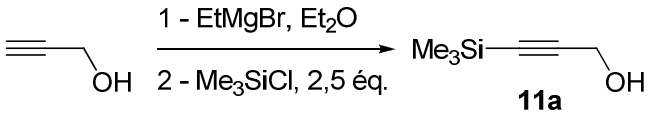
Rdt: 85 %

IR (NaCl): 3300; 3022; 2104; 1634.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,85 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,04-1,49 (m, 2H); 1,58 (d, 3H, *J* = 2); 2,00 (m, 2H); 2,16 (d, 1H, *J* = 9,7); 2,81 (d, 1H, *J* = 2); 5,45 (ddd, 1H, *J* = 15,8/2/0,6); 5,46 (bs, 1H); 6,09 (dd, 1H, *J* = 15,8/9,5).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 23,2; 23,4; 27,2; 28,0; 31,7; 32,7; 55,1; 76,6; 82,8; 110,3; 122,2; 133,0; 141,2.

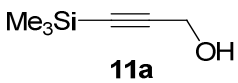
II.C.2. Préparation du (3-hydroxyprop-1-ynyl)-triméthylsilane



11a

A 445 mL d'une solution de bromure d'éthylmagnésium (1M dans Et_2O ; 2,5 éq.) contenu dans un montage de Grignard, on ajoute doucement à 0 °C 0,178 mole (10 g) d'alcool propargylique dans 20 mL de THF. Le mélange est porté au reflux jusqu'à cessation de dégagement d'éthane. On y ajoute à 0 °C 58 g (3 éq.) de chlorure de triméthylsilyle et on le laisse à l'agitation pendant une nuit. Le mélange est ensuite traité par 60 mL (solution 1M) de H_2SO_4 pendant 1h. La phase éthérée est ensuite séparée, lavée avec une solution de NaCl saturé (2 x 60 mL) et à l'eau distillée (2 x 60 mL), séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite distillé sous pression réduite (76-80 °C à 30 mmHg) pour obtenir le produit désiré avec un rendement de l'ordre de 70%.

(3-hydroxyprop-1-ynyl)-triméthylsilane[200]



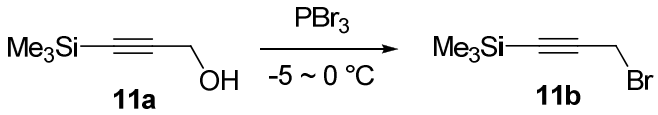
11a

IR (NaCl): 3293; 2960; 2900; 2177.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,16 (s, 9H); 2,27 (bs, 1H); 4,25 (s, 2H).

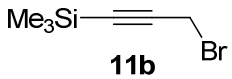
[199] Abarbri, M.; Parrain, J.-L.; Duchêne, A.; Thibonnet, J. *Synthesis* **2006**, 2951.
[200] Duchêne, A., Université de Bordeaux I, **1988**.

II.C.3. Préparation du (3-bromoprop-1-ynyl)-triméthylsilane



Dans un ballon bicol de 100 mL, contenant 0,11 mole (30 g) de tribromure de phosphore, on additionne goutte à goutte 0,3 mole de (3-hydroxyprop-1-ynyl)-triméthylsilane (**11a**) tout en maintenant la température entre -5 et 0 °C. L'addition terminée, l'agitation est maintenue à température ambiante pendant deux heures. La phase organique subit ensuite une extraction au xylène. Le (3-bromoprop-1-ynyl)triméthylsilane (**11b**) est ensuite distillé (82-83 °C à 760 mmHg).

(3-bromoprop-1-ynyl)triméthylsilane[200]

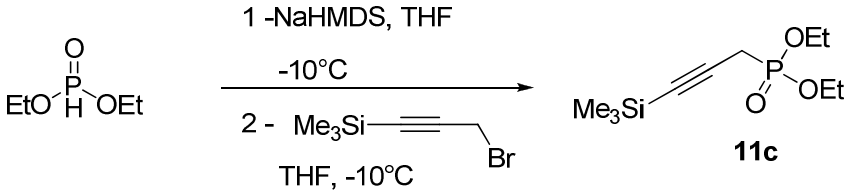


Rdt: 80 %

IR (NaCl): 2961; 2179; 1421; 1251; 1205; 1041; 843; 760.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,22 (s, 9H); 3,92 (s, 2H).

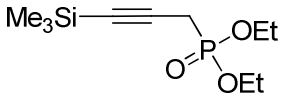
II.C.4. Préparation du 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynylphosphonate de diéthyle



Dans un bicol sous argon contenant une solution de NaHMDS (1M dans le THF, 26 mL, 26 mmoles) à -10 °C, on additionne goutte à goutte 26 mmoles (3,4 mL) de phosphonate de diéthyle dans le THF (8 mL). Le milieu est agité pendant 15 minutes puis traité avec du (3-bromo-prop-1-ynyl)-trimethylsilane (**11b**) (3,7 mL, 26 mmol) dans le THF (8 mL). Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation à -10 °C pendant une heure puis hydrolysé à l'eau (10 mL). Le milieu est ensuite extrait à l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases

organiques sont lavées à l'acide chlorhydrique (2M dans l'eau, 2 x 10 mL) et à l'eau (2 x 10 mL) puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation des solvants, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/éther diéthylique (90/10) pour obtenir le 3-(triméthylsilyl) prop-2-ynylphosphonate de diéthyle (**11c**) à 78 %.

3-(triméthylsilyl)prop-2-ynylphosphonate de diéthyle[201]



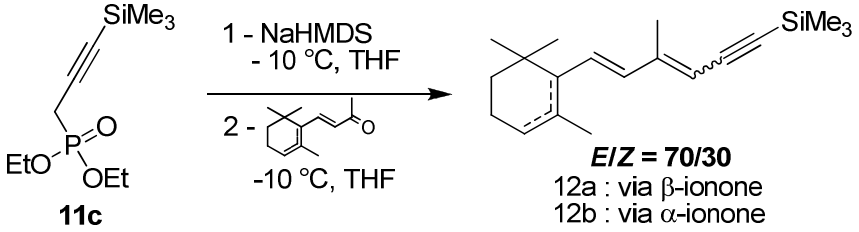
11c

IR (NaCl): 3435; 2962; 2904; 2180; 1642; 1479; 1444; 1393; 1250; 1026.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,14 (s, 9H); 1,36 (t, 6H, J = 7,2); 2,80 (d, 2H, $^2J_{P\text{-}H}$ = 22,2); 4,20 (q, 4H, J = 7,2).

II.C.5. Préparation des (*E*)-1,5,5-triméhyl-6- et (*E*)-1,3,3-triméthyl-2-(3-méthylhexa-1,3-dièn-5-ynyl)cyclohex-1-ène

➔ *Préparation des triméthyl[(3E,5E)-4-méthyl-6-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)hexa-3,5-dièn-1-ynyl]silane (**12a**) et triméthyl[(3E,5E)-4-méthyl-6-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)hexa-3,5-dièn-1-ynyl]silane (**12b**)*

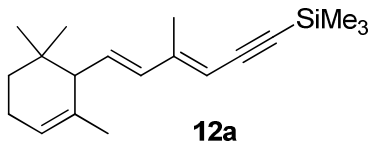


A 20,8 mL de NaHMDS, (20,8 mmoles, 1 M dans le THF), on additionne goutte à goutte, 5,16 g (20,8 mmoles) de 3-(triméthylsilyl)prop-2-ynyl-phosphonate de diéthyle dans 10 mL de THF à -10 °C, puis la solution est agitée pendant 1 heure à -10°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 2 g (10,4 mmoles) d'α ou de β-ionone en solution dans 20 mL de THF. Le

[201] van Summeren, R. P.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2524.

mélange réactionnel est agité à 0 °C pendant quelques heures. La réaction est suivie par CPG puis hydrolysée par 20 mL d'eau distillée. Après extraction à l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL), les phases organiques sont réunies puis lavées par une solution saturée de NaCl puis séchées sur $MgSO_4$. Le résidu est alors concentré sous pression réduite puis purifié sur silice (EP 100%, *E*/*Z* = 70/30).

Triméthyl[(3*E*,5*E*)-4-méthyl-6-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)hexa-3,5-dièn-1-ynyl]silane (isomère majoritaire)



12a

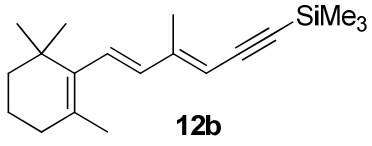
Rdt: 87%

IR (NaCl): 3305; 2940; 2918; 2860; 2760, 1415.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,17 (s, 9H); 0,83 (s, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,17-1,29 (m, 2H); 1,39-1,42 (m, 2H); 1,58 (bd, 3H, *J* = 1,6); 2,03 (s, 3H); 2,20 (d, 1H, *J* = 9,3); 5,38 (t, 1H, *J* = 8,0); 5,45 (bs, 1H); 5,67 (dd, 1H, *J* = 15,5/9,3); 6,10 (d, 1H, *J* = 15,5).

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 286 ($M^{+\cdot}$, 40); 271(60); 243 (12); 197 (43); 159 (25); 143 (100); 105 (15); 73 (30); 59 (15); 43 (30).

Triméthyl[(3*E*,5*E*)-4-méthyl-6-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)hexa-3,5-dièn-1-ynyl]silane (isomère majoritaire)



12b

Rdt: 83%

IR (NaCl): 2995; 2942; 2896; 1410.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,19 (s, 9H); 0,98 (s, 6H); 1,41-1,46 (m, 2H); 1,56-1,60 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,99 (t, 2 H, *J* = 6,3); 2,05 (s, 3H); 5,41 (bs, 1H); 6,05 (d, 1H, *J* = 16,1); 6,25 (d, 1H, *J* = 16,1).

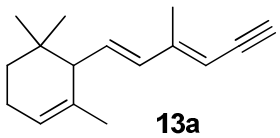
SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 286 ($M^{+\cdot}$, 85); 271(76); 243 (12); 213 (20); 197 (43); 159 (15); 143 (12); 105 (15); 73 (100); 59 (18); 43 (20).

➔ *Préparation des (E)-1,5,5-triméthyl-6- et (E)-1,3,3-triméthyl-2-(3-méthylhexa-1,3-dièn-5-ynyl)cyclohex-1-ène*

A 2 g (7 mmoles) de dérivé silylé, on ajoute 6,35 mL d'une solution de TBAF (7 mmoles, 1,1 M dans le THF). Après 15 minutes d'agitation, la solution est hydrolysée par NH_4Cl puis extraite à l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchée sur $MgSO_4$ puis évaporées sous vide.

Les produits sont obtenus par purification sur gel de silice (EP 100%).

1,5,5-Triméthyl-6-((1*E*,3*E*)-3-méthylhexa-1,3-dién-5-ynyl)cyclohex-1-ène (isomère majoritaire)



13a

Rdt: 60 %

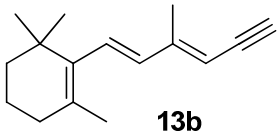
IR (NaCl): 3310; 3026; 2958; 2917; 2855; 2093; 1627; 1582.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,84 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,17-1,29 (m, 2H); 1,39-1,42 (m, 2H); 1,58 (d, 3H, *J* = 1,6); 2,03 (s, 3H); 2,20 (bd, 1H, *J* = 9,4); 3,25 (d, 1H, *J* = 2,2); 5,40 (t, 1H, *J* = 8,8); 5,45 (bs, 1H); 5,67 (dd, 1H, *J* = 15,4/9,4); 6,10 (d, 1H, *J* = 15,4).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 15,8; 23,4; 23,5; 27,4; 28,1; 32,1; 55,1; 82,2; 83,7; 107,5; 121,7; 130,5; 134,0; 134,9; 149,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 214 ($M^{+\cdot}$, 20); 199 (62); 171 (43); 169(20); 157(55); 143 (100); 129 (45); 115 (31); 105 (27); 91 (40); 77 (32); 65 (10).

1,3,3-Triméthyl-2-((1*E*,3*E*)-3-méthylhexa-1,3-dién-5-ynyl)cyclohex-1-ène (isomère majoritaire)[202]



13b

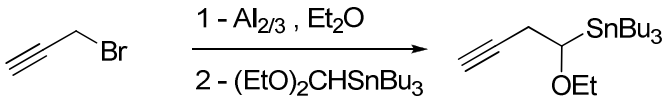
Rdt: 55%

IR (NaCl): 3290; 3029; 2995; 2945; 2885; 2830; 2110.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,02 (s, 6H); 1,44-1,49 (m, 2H); 1,60-1,64 (m, 2H); 1,70 (s, 3H); 2,00 (t, 2 H, *J* = 6,3); 2,09 (s, 3H); 3,29 (d, 1H, *J* = 2,3); 5,41 (bs, 1H); 6,10 (d, 1H, *J* = 16,3); 6,28 (d, 1H, *J* = 16,3).

SM (70 eV, IE) *m/z* (%) = 214 ($M^{+\cdot}$,57); 199 (62); 171 (43); 169(15); 157(58); 143 (100); 129 (45); 128 (39); 115 (31); 105 (27); 91 (40); 77 (32); 65 (14); 41 (20).

II.C.6. Synthèse du tributyl(1-éthoxybut-3-ynyl) étain[200]



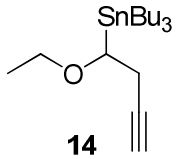
Dans un montage de Grignard de 250 mL, on introduit 3,6 g de tournure d'aluminium, 10 mL d'éther diéthylique et 0,1 g de chlorure mercurique. Le mélange est agité à température ambiante. Après apparition d'un léger trouble, le mélange est porté à 35 °C. On introduit ensuite 0,5 mL de bromure de propargyle pour amorcer la réaction puis on introduit via l'ampoule de coulée le reste de bromure de propargyle (0,1 mole au total) dans 50 mL d'éther diéthylique. Le mélange est laissé à l'agitation à 35 °C jusqu'à disparition complète de l'aluminium.

A 0,01 mole de cette solution de bromure de propargylaluminium (6 mL, 2M), on ajoute goutte à goutte 0,008 mole (3,1 g) de diéthoxyméhyltributylétain contenu dans 10 mL d'éther diéthylique en maintenant la température aux à l'entours de 35 °C. On laisse le mélange à l'agitation pendant 3 heures. Après hydrolyse avec de la soude (5M, 10 mL), le

[202] Akimori, W.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 14, 3931

milieu est ensuite extrait à l'éther diéthylique (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulphate de magnésium et évaporées sous vide. Le tributyl(1-éthoxybut-3-ynyl)étain est obtenu à 70 % après purification sur colonne de silice.

Tributyl(1-éthoxybut-3-ynyl)étain[200]



14

Rdt: 70 %

IR (NaCl): 3320, 1080.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 0,85-0,99 (m, 9H); 1,19 (t, 3H, *J* = 7,0); 1,30-1,40 (m, 12H); 1,51-1,60 (m, 6H); 2,00 (t, 1H, *J* = 2,5); 2,59-2,84 (m, 2H); 3,36-3,42 (qd, 1H, *J* = 7,0/9,0); 3,53-3,59 (qd, 1H, *J* = 7,0/9,0); 3,82 (dd, 1H, *J* = 8,0/8,0, $^{2}J_{Sn\text{-}H}$ = 2,0).

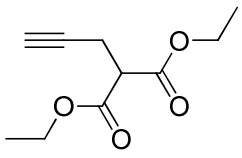
SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 388 ($M^{+\cdot}$, 100); 331 (18); 291 (58); 235 (100); 179 (97); 177 (37); 121 (40); 97 (28); 69 (58).

II.C.7. Synthèse de dérivés maloniques

Dans un ballon monocol d'un litre, on introduit 600 mL d'éthanol et 160 mmol (1,05 éq., 6,32 g, 60% dans l'huile) de NaH. Le mélange est agité pendant 30 minutes. On y ajoute ensuite goutte à goutte 150 mmol (22,8 mL) de malonate de diéthyle. L'ensemble est porté à 0 °C et on y ajoute goutte à goutte 150 mmol (1 éq., 22,3 g) de bromure de propargyle. Après 3h de réaction à froid, le mélange est laissé à l'agitation à température ambiante pendant 18h. La réaction est ensuite arrêtée avec 100 mL d'une solution de NH_4Cl saturée et l'éthanol est chassé sous vide. Le résidu est ensuite extrait à éther diéthylique(4 x 70 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et les solvants éliminés sous vide. On obtient un mélange riche en de malonate monosubstitué que l'on isoler sur colonne de silice.

Pour obtenir le dérivé disubstitué (**15b**) de manière quantitative, il suffit d'utiliser 2 éq. de NaH et de bromure de propargyle.

2-(prop-2-ynyl) malonate d'éthyle[203]



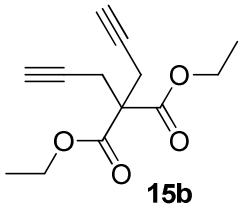
15a

Rdt: 47 %

IR (NaCl): 3289; 2984; 2939; 2908; 2124; 1736.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (t, 6H, *J* = 7,3); 1,98 (t, 1H, *J* = 2,6); 2,74 (dd, 2H, *J* = 2,6/7,7); 3,52 (t, 1H, *J* = 7,7); 4,18 (q, 4H, *J* = 7,3).

2,2-di(prop-2-ynyl) malonate d'éthyle[204]



15b

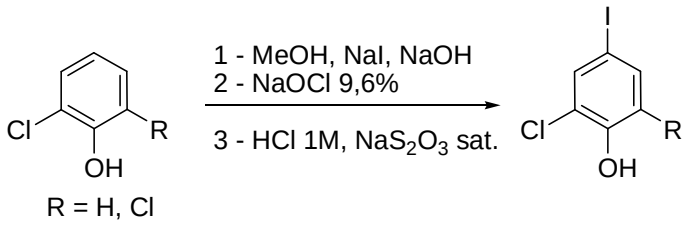
Rdt: 80 %

IR (NaCl): 3289; 2984; 2939; 2908; 2124; 1736.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,27 (t, 6H, *J* = 7,1); 1,98 (t, 2H, *J* = 2,6); 2,98 (d, 4H, *J* = 2,6); 4,18 (q, 4H, *J* = 7,1).

II.D. Synthèse des éthynylphénols

II.D.1. Synthèse du 2-chloro-4-éthynylphénol

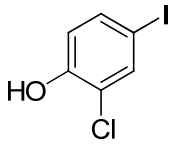


Dans un montage de Grignard , on place 156 mmoles de chlorophénol dilués dans 400 mL de méthanol. On y additionne ensuite 25,70 g (171 mmoles) d'iodure de sodium et 6,84 g

[203] Adamchuk, J.; Schrock, R. R.; Tonzetich, Z. J.; Müller, P. *Organometallics*, **2006**, 25, 2364.
[204] Bhatarah, P.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2603.

(171 mmole) d'hydroxyde de sodium. La solution est refroidie à 0 °C, puis on additionne lentement une solution d'hypochlorite de sodium 9,6 % dans l'eau (135 g, 174 mmoles) puis le mélange réactionnel est abandonné sous agitation à température ambiante pendant une heure. Le milieu est ensuite hydrolysé par une solution de thiosulfate de sodium à 5% (20 mL) puis acidifiée par une solution d'acide chloridriqie 1M jusqu'à un pH entre 5 et 6. Le méthanol est chassé sous vide et le milieu est extrait par de l'éther diéthylique (3 x 100mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de NaCl saturée (25 mL) et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, on obtient un brut solide qui est lavé sur büchner par 100 mL d'éther de pétrole. Nous avons ainsi synthétisé les produits suivants:

2-chloro-4-iodophénol[186]



16a

Rdt: 75 %

F : 94-96 °C

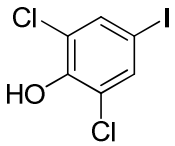
IR (KBr): 3445; 1650; 1474.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,63 (bs, 1H); 6,80 (d, 1H, *J* = 8,6); 7,47 (dd, 1H, *J* = 8,6/2,0); 7,62 (d, 1H, *J* = 2,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 81,5; 118,2; 121,1; 136,9; 137,3; 151,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 254 ($M^{\cdot+}$, 90); 218 (10); 127 (100); 91 (50); 75 (48); 62 (100).

2,6-dichloro-4-iodophénol[205]



16b

Rdt: 83 %

F: 97-99 °C

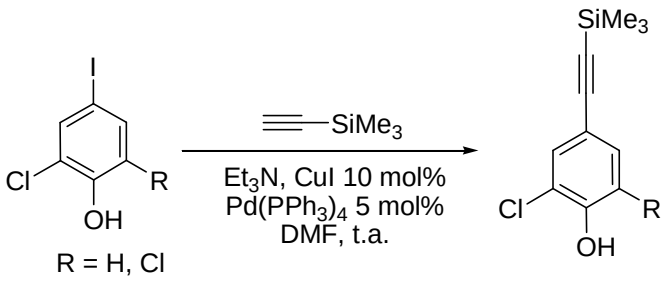
IR (KBr): 3367; 3064; 1560; 1457; 1382; 1236; 1179.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,86 (s, 1H); 7,58 (s, 2H).

[205] Georgiades, S. N.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 19, 4251

SM (eV, EI) *m/z* (%) = 291 (M^{+},10); 253 (7); 218 (10); 189 (100); 161 (25); 125 (20); 74 (15).

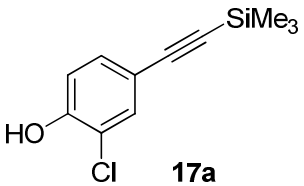
II.D.2. Synthèse des 2-chloro et 2,6-dichloro-4-[(triméthylsilyl) éthynyl] phénols



Dans un schlenk à température ambiante et sous argon, on place 19,6 mmole de **16a** ou de **16b**, 10 mL de DMF, 10 mL de triéthylamine et 58,8 mmloe (5,76 g) de triméthylsilylacétylène. Ce mélange est dégazé plusieurs fois à froid (mélange glace-sel) puis on y incorpore 0,9 mmole (1g) de $Pd(PPh_3)_4$ et 2 mmoles (375 mg) d'iodure de cuivre. Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante pendant trois heures. Le milieu est ensuite hydrolysé par une soluion de NH_4Cl saturée, puis extraite à l'éther diéthylique (3 x 70 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de NaCl saturée (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, on obtient une gomme semi-solide. Celle-ci est cristallisée dans l'éther diéthylique pour donner le produit attendu dans le cas du produit **17a**. Le produit **17b** est utilisé tel quel, les deux produits étant très instables sur silice normale.

Nous avons synthétisé les produits suivants :

2-chloro-4-[(triméthylsilyl)éthynyl]phénol[206]



17a

Rdt: 75 %

F: 78-80 °C

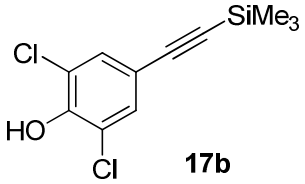
IR (KBr): 3446; 2963; 2150; 1599; 1496; 1287; 842.

[206] Fan, Y.; Zhu, Y.-M.; Dai, F.-R.; Zhang, L.-Y.; Chen, Z.-N. *Dalton Trans.* **2007**, 3885.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,27 (s, 9H); 5,68 (bs, 1H); 6,97 (d, 1H, *J*= 8,4); 7,33 (dd, 1H, *J* = 8,4/1,9); 7,49 (d, 1H, *J* = 1,9).

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 225 ($M^{+\cdot}$, 5); 224 (28); 211 (36); 210 (17); 209 (100); 91 (5); 77 (5); 73 (3).

2,6-dichloro-4-[(triméthylsilyl)éthynyl]phénol



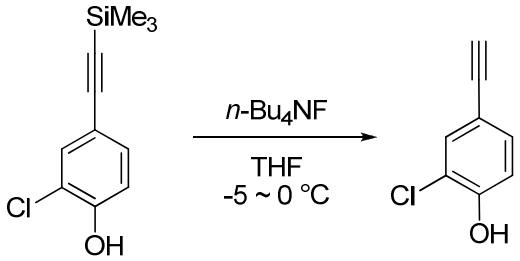
17b

Rdt: 75 %

IR (NaCl): 3346; 2962; 2146; 1599; 1480; 1249; 845

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,23 (s, 9H); 5,68 (s, 1H); 7,38 (s, 2H)

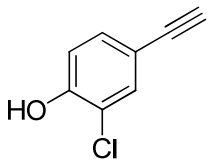
II.D.3. Synthèse du 2-chloro-4-éthynylphénol



17a **18**

Dans un ballon monocol, on place 1,6 g (6,3 mmoles) de **17a** et 20 mL de THF. On additionne ensuite goutte à goutte à -50 °C, 8,20 mL (8,19 mmoles) d'une solution 1 M dans le THF de fluorure de tétrabutylammonium. On laisse la température du milieu remonter à 0 °C puis on l'hydrolyse par une solution de NH_4Cl saturé (20 mL). Le milieu est extrait à l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de NaCl saturée (20 mL) et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, on obtient un brut qui est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange éluant éther de pétrole/éther diéthylique (90/10). On obtient le 2-chloro-4-éthynylphénol sous forme d'une huile visqueuse rouge.

2-chloro-4-éthynylphénol



18

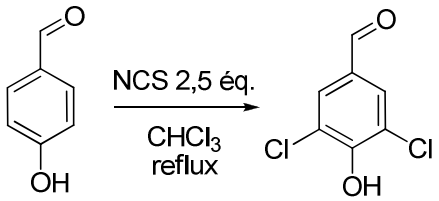
Rdt: 73 %

IR (NaCl): 3515; 3294; 2111; 1600; 1494; 1285; 845.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,06 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 6,93 (d, 1H, *J* = 8,3); 7,30 (dd, 1H, *J* = 8,3/1,9); 7,46 (d, 1H, *J* = 1,9).

II.D.4. Synthèse des 4-éthynylphénol et 2,6-dichloro-4-éthynylphénol

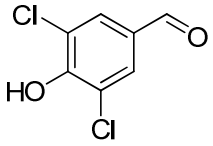
II.D.4.a. Synthèse du 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde



19

Dans un ballon monocol muni d'un agitateur magnétique, on introduit 164 mmoles (20 g) de 4-hydroxybenzaldéhyde, 100 mL de chloroforme et 492 mmoles (3 éq., 65,51 g) de NCS. Le mélange est laissé à l'agitation au reflux du chloroforme pendant 4 jours. Le milieu est ensuite laissé au repos à température ambiante pendant 5 h pour laisser précipiter le maximum de succinimide. Le mélange est ensuite filtré sur célite et le chloroforme est chassé à l'évaporateur rotatif. On obtient un solide qui est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (80/20) pour donner le 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde (**19**).

3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldéhyde[207]



19

Rdt: 51%

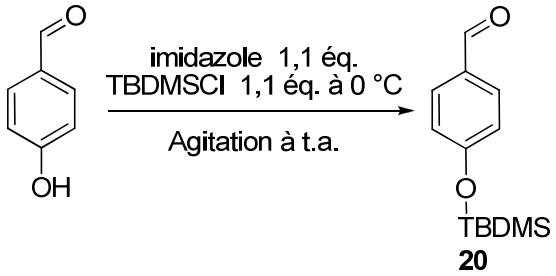
F: 154-156 °C

IR (KBr): 3570; 1693; 1559; 1448; 1200.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^{6}): 2.88 (bs, 1H); 7,86 (s, 2 H); 9,83 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone-d^{6}): 122,1; 129,3; 129,5; 153,3; 188,3.

II.D.4.b. Synthèse du 4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde

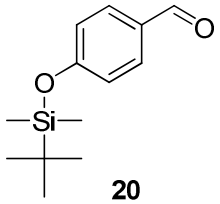


20

Dans un ballon monocol, on place 20 g (164 mmoles) de 4-hydroxybenzaldéhyde et 100 mL de DMF. On additionne ensuite lentement à froid (mélange glace-sel) 12,39 g (1,1 éq., 180,4 mmoles) d'imidazole et 27,71 g (1,1 éq., 180,4 mmoles) de TBDMSCl. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante et la réaction est suivie par CCM. Le mélange est ensuite hydrolysé sur de la glace pilée et on y ajoute 500 mL d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau distillée (15 x 50 mL), séchée et évaporée sous vide. Le mélange est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/éther diéthylique (90/10) pour obtenir 38 g du produit espéré.

[207] Knuutinen, J. S.; Kolehmainen, E. T. *J. Chem. Eng. Data* **1983**, *28*, 139.

4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)benzaldéhyde[208]



20

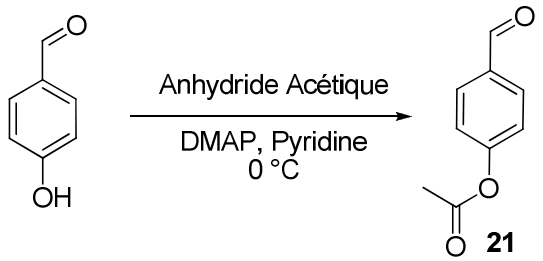
Rdt: 96 %

IR (NaCl): 2956-2734; 1698; 1599; 1576; 1508; 1275; 1212; 1156.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,20 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 7,00 (d, 2H, *J* = 8,2); 7,81 (d, 2H, *J* = 8,2); 9,86 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): -4,8; 17,7; 25,1; 120,0; 129,9; 131,5; 161,1; 190,6.

II.D.4.c. Synthèse de l'acétate de 4-formylbenzène

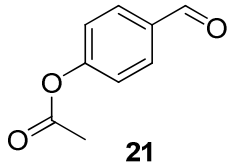


21

Dans un ballon monocol, on place 20 g (164 mmoles) de 4-hydroxybenzaldéhyde, 41,80 g (2,5 éq, 39,02 mL) d'anhydride acétique, 190 mL de pyridine et 1 g (0,05 éq.) de DMAP. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante et la réaction est suivie par ccm. Le mélange est ensuite hydrolysé par une solution de $NaHCO_3$ (50 mL) et on y ajoute 500 mL d'éther diéthylique. La phase organique est lavée avec une solution de $CuSO_4$ (20%) jusqu'à obtention d'une phase aqueuse bleue clair. Après un dernier lavage à l'eau distillée (2 x 50 mL), la phase organique est séchée et évaporée sous vide pour donner 85 g du produit espéré qui est utilisé tel quel.

[208] Kaburagi, Y.; Osajima, H.; Shimada, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3817.

Acétate de 4-formylphényle[209]



21

Rdt: 95 %

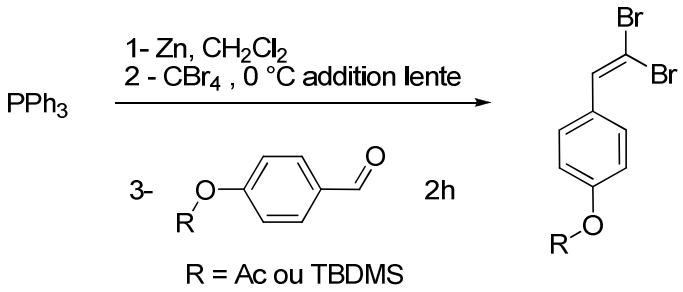
F: < 50 °C

IR (KBr): 3072; 2830; 2742; 1976; 1922; 1763; 1701; 1597; 1502.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,23 (s, 1H); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,4); 7,88 (d, 2H, *J* = 8,4); 9,95 (s, 1H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 20,7; 121,9; 130,7; 133,5; 154,9; 168,3; 190,5.

II.D.4.d. Synthèses des *tert*-butyl[4-(2,2-dibromovinyl)phénoxy]diméthylsilane et acetate de 4-(2,2-dibromovinyl)phényle

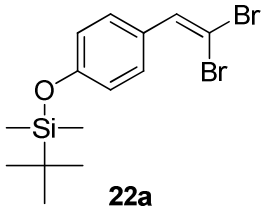


Dans un ballon monocol d'un litre muni d'un septum et d'un agitateur magnétique, on introduit 136 mmoles (2 éq., 35,51g) de triphénylphosphine et autant de zinc en poudre. On y adjoint 271 mL de dichlorométhane. Le mélange est vigoureusement agité et refroidit à -5 °C dans un mélange glace-sel. On y ajoute ensuite 136 mmole (2 éq., 44,9 g) de tétrabromure de carbone en faisant attention à l'élévation de température. L'addition terminée, on laisse le mélange à l'agitation pendant environs 48 h à température ambiante. Au bout de 48 h, le mélange aura pris un aspect blanc laiteux homogène. On y ajoute alors 68 mmoles (1 éq.) de l'aldéhyde choisi. Le mélange est laissé à l'agitation pendant une heure. Ce mélange est ensuite versé dans un erlenmeyer de deux litres contenant 360 mL d'éther de pétrole froid après une agitation vigoureuse faite à la main, on laisse reposer le mélange et on filtre le surnageant sur un fritté contenant pour un quart de silice et pour la moitié de célite. On resolubilise ensuite le résidu et l'opération est recommencée trois fois. Les phases organiques sont réunies et évaporées.

[209] Schiaffo, C. E.; Dussault, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4688.

Nous avons ainsi obtenus les 1,1-dibromovinyls suivants :

tert-Butyl[4-(2,2-dibromovinyl)phénoxy]diméthylsilane



22a

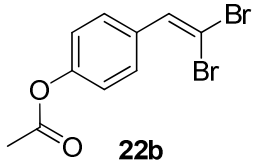
Rdt: 87 %

IR (NaCl): 2955-2857; 1603; 1506; 1471; 1259; 1173; 913.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,27 (s, 6H); 1,04 (s, 9H); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,7); 7,46 (s, 1H); 7,50 (d, 2H, *J* = 8,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): -4,7; 17,9; 25,3; 86,9; 119,6; 127,9; 129,5; 136,0; 155,6.

Acétate de 4-(2,2-dibromovinyl) benzène[210]



22b

Rdt: 90 %

F : < 50 °C

IR (NaCl): 3016; 2928; 1901; 1760; 1602; 1503; 1195; 1168; 1016; 912.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,34 (s, 3H); 7,11 (2H, *J* = 8,6); 7,46 (s, 1H); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,6).

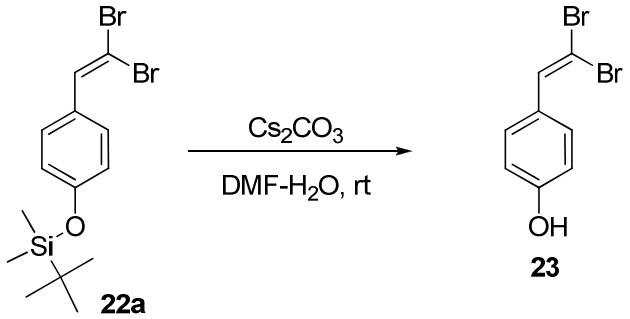
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 20,7; 89,4; 121,2; 129,2; 132,4; 135,5; 150,1; 168,6.

SM (ESI+) *m/z* = 321 $[M+H]^+$

[210] Uenishi, J. i.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965.

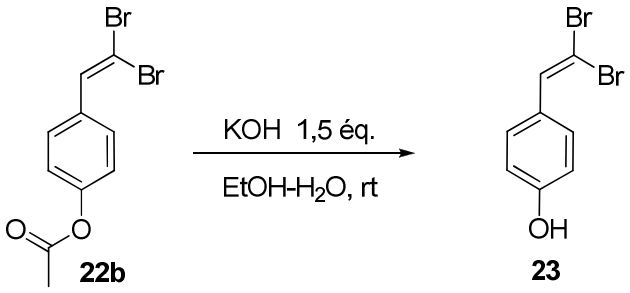
II.D.4.e. Synthèse du 4-(2,2-dibromovinyl)phénol

➔ *À partir du tert-butyl(4-(2,2-dibromovinyl)phénoxy)diméthylsilane*



Dans un ballon bicol muni d'une garde à $CaCl_2$ et d'un barreau aimanté, on introduit 38 mmoles (15 g) de *tert*-butyl[4-(2,2-dibromovinyl)phenoxy]dimethylsilane, 77 mL de DMF, 8 mL d'eau et 48,1 mmoles (13,72 g) de carbonate de césium. Le mélange est laissé à l'agitation à température ambiante pendant 8 h. Le milieu est ensuite repris à l'acétate déthyle (200 mL) et lavé plusieurs fois à l'eau (20 x 10 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis les solvants sont chassés sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (100/0 puis 80/20) pour obtenir le 4-(2,2-dibromovinyl)phénol avec un rendement de 87%.

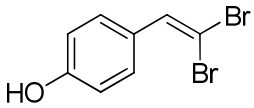
➔ *À partir de l'acétate 4-(2,2-dibromovinyl)benzène*



Dans un ballon monocol muni d'un barreau aimanté, on introduit 46 mmoles (14,59 g) de l'acétate de 4-(2,2-dibromovinyl)benzène, 70 mL d'éthanol, 27 mL d'eau et 69 mmoles (3,87 g) d'hydroxyde de potassium. Le mélange est laissé à l'agitation à température ambiante pendant 8 h. L'éthanol est évaporé sous vide. Le milieu est ensuite acidifié par une solution de H_2SO_4 2M (30 mL) puis repris à l'acétate déthyle (200 mL) et lavé à l'eau (2 x 10 mL). La

phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis les solvants sont chassés sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (80/20) pour obtenir le 4-(2,2-dibromovinyl)phénol avec un rendement de 90%.

4-(2,2-dibromovinyl)phénol[210]



23

Rdt: 90%

F: 97-99 °C

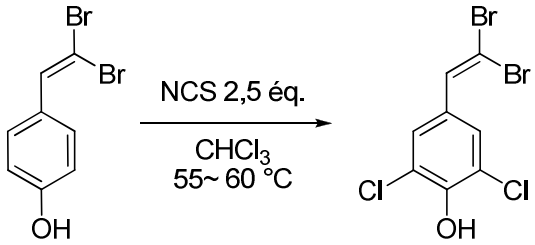
IR (KBr): 3420; 1604; 1507; 1231.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,04 (bs, 1H); 6,83 (d, 2H, *J* = 8,7); 7,40 (s, 1H); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,6).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 87,2; 114,9; 127,8; 129,7; 135,8; 155,1.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 278 ($M^{+\cdot}$, 45); 276 (23); 118 (100); 89 (21); 63 (14); 59 (11).

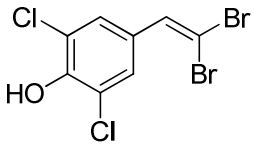
II.D.4.f. Synthèse du 2,6-dichloro-4-(2,2-dibromovinyl)phénol



23 **24**

Dans un ballon monocol muni d'un agitateur magnétique, on introduit 18 mmoles (5 g) de **23**, 40 mL de chloroforme et 45 mmoles (2,5 éq., 6,13 g) de NCS. Le mélange est laissé à l'agitation entre 55 et 60 °C pendant 8 h. Le milieu est ensuite laissé au repos à température ambiante pendant 5 h pour laisser précipiter le maximum de succinimide. Le mélange est ensuite filtré sur celite et le chloroforme est chassé à l'évaporateur rotatif. On obtient un solide qui est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (90/10) pour donner le 2,6-dichloro-4-(2,2-dibromovinyl)phénol (**24**).

2,6-dichloro-4-(2,2-dibromovinyl)phénol



24

Rdt: 80%

F: 69-71 °C

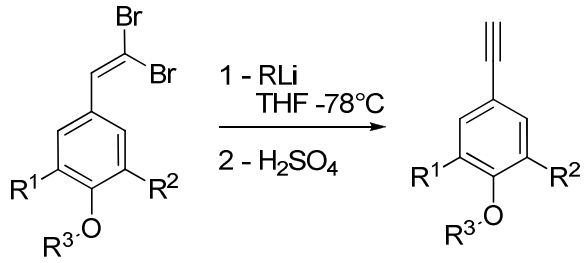
IR (KBr): 3446; 2923; 2851; 1650; 1489.

RMN ^{1}H (500 MHz, Acétone-d^{6}): 7,55 (s, 1H); 7,64 (s, 2H); 9,22 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 89,2; 121,7; 128,4; 128,6; 134,6; 149,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 347 ($M^{+\cdot}$, 80); 268 (10); 232 (5); 189 (30); 186 (100); 150 (15); 122 (10); 87 (50).

II.D.4.g. Synthèse des éthynylphenols



$R^1 = R^2 = Cl$ ou H

R^3 = H ou TBDMS

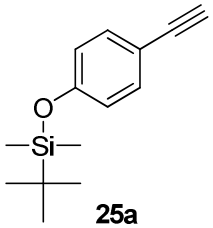
Dans un montage de grignard muni d'un barreau aimanté, on introduit 11,5 mmoles de 1,1-dibromovinylbenzène et 64 mL de THF. La solution est portée à -78 °C, dégazée et mise sous argon. On introduit ensuite goutte à goutte à la seringue 3 éq. (20,3 mL, 1,7 M dans l'hexane) de *tert*-butyllithium (ou *n*-Buli). On agite pendant 5 minutes à -78 °C puis on laisse remonter la température à -60 °C. Le milieu est hydrolysé à cette température par 10 mL (2 M) d'une solution d'acide sulfurique. Le mélange est repris à température ambiante par 150 mL d'éther diéthylique et lavé à l'eau (2 x 10 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide à température ambiante. Le brut réactionnel est chromatographié sur gel de silice avec l'éluant adéquat.

- Alcyne **25a** : 2 éq. de le *n*-BuLi.

- L'alcyne **25b** peut aussi être préparé par déprotection du tert-butyl (4-éthynylphénoxy) diméthylsilane dans les conditions du paragraphe II.D.4.e avec 90% de rendement.
- L'alcyne **25c** se dégrade très rapidement sur silice normale.

Nous avons préparé les alcynes suivants :

Tert-butyl(4-éthynylphénoxy)diméthylsilane



25a

Rdt: 90%

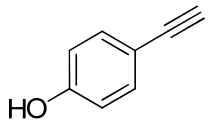
IR (NaCl): 3318; 2957-2859; 2109; 1892; 1602.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,21 (s, 6H); 0,99 (s, 9H); 3,01 (s, 1H); 6,79 (d, 2H, *J* = 8,6); 7,38 (dt, 2H, *J* = 8,6).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): -4,3; 18,3; 25,7; 83,8; 114,9; 120,24; 127,4; 133,7; 156,4.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 232 ($M^{+\cdot}$,40); 175 (100); 159 (10); 145 (15); 115 (15); 101 (10); 75 (20).

4-éthynylphénol[211]



25b

Rdt: 95%

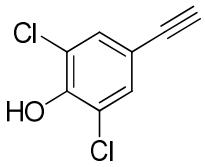
IR (NaCl): 3288; 2106; 1239; 1043.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,99 (s, 1H); 6,71 (bs, 1H); 6,77 (d, 2H, *J* = 8,8); 7,38 (d, 2H, *J* = 8,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 75,9; 83,8; 114,1; 115,3; 131,5; 156,4.

2,6-dichloro-4-éthynylphénol

[211] Pirali, T.; Gatti, S.; Di Brisco, R.; Tacchi, S.; Zaninetti, R.; Brunelli, E.; Massarotti, A.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Moro, L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 437.



25c

Rdt: 90%

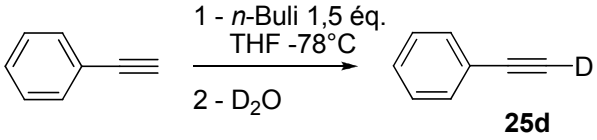
IR (NaCl): 3502; 3294; 2977; 2875; 2105; 1754; 1486.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,06 (s,1H); 7,39 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 77,9; 81,0; 115,5; 121,1; 131,9; 148,8.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 186 ($M^{+\cdot}$, 100); 169 (5); 150 (15); 122 (45); 87 (70).

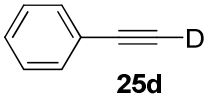
II.D.4.h. Synthèse du 1-D-phénylacétylène



25d

Dans un Schlenk muni d'un barreau aimanté, on introduit 49 mmoles de phénylacétylène 20 mL de Et_2O et 10 mL de THF. La solution est portée à -78 °C, dégazée et mise sous argon. On introduit ensuite goutte à goutte à la seringue 1,5 éq. (46 mL, 1,6 M dans l'hexane) de *n*-BuLi. On laisse à l'agitation pendant une 5 minutes à -78 °C puis on laisse remonter la température à -60 °C. Le milieu est hydrolysé à cette température par 5 mL de D_2O. Le mélange est repris à température ambiante par 20 mL d'éther diéthylique et lavé avec 2 x 5 mL de D_2O. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide.

1-D-phénylacétylène



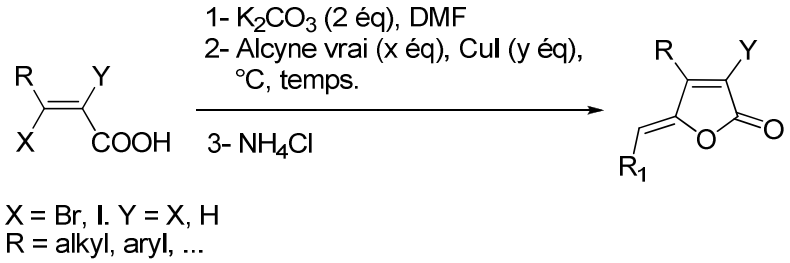
25d

Rdt: 97%

IR (NaCl): 3150-3000; 2585; 2109; 2000-1500.

II.E. Réactions de cyclisation en présence de sels de cuivre

II.E.1. Synthèse des γ-alkylidène buténolides



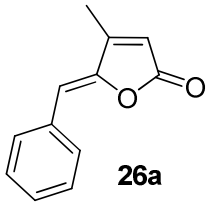
X = Br, I. Y = X, H
R = alkyl, aryl, ...

Dans un Schlenk sous argon, on introduit 5 mmoles d'acide mono halogéné ou dihalogéné, 10 mmoles (2 éq., 1,38 g) de carbonate de potassium et 20 mL de DMF. Le mélange est dégazé à froid sous agitation, pendant 10 minutes. Puis on introduit 10 mmoles (2 éq.) d'alcyne vrai et 2 mmoles (0,2 éq. 0,38 g) de CuI. Le mélange est porté entre 55 et 60 °C pendant 4 heures puis hydrolysé à 0 °C avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL). Le mélange est repris avec 100 mL l'éther diéthylique et filtré sur célite. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et avec de l'eau distillée (7 x 20 mL), puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le brut réactionnel est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant les mélanges éluants adéquats.

Dans le cas des acides dihalogénés, le milieu réactionnel est protégé de la lumière par du papier aluminium.

Nous avons obtenu les produits suivants :

(*Z*)-5-Benzylidène-4-méthylfuran-2(5*H*)-one[154]



26a

Rdt: 80 %

F: 100-102 °C.

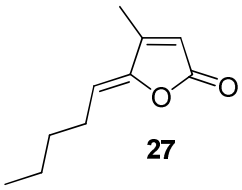
IR (KBr): 2987; 1773; 1754; 1645; 1596; 1442; 1386.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,20 (s, 3H); 6,04 (s, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,14-7,83 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 22,2; 104,6; 112,3; 126,2; 127,8; 129,4; 132,0; 156,7; 161,5; 168,6.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 186 ($M^{+\cdot}$, 100); 158 (25); 157 (17); 130 (23); 129 (42); 128 (10); 118 (22); 115 (32); 90 (46); 89 (39); 64 (13); 63 (24); 51 (14); 40 (17); 39 (42).

(*Z*)-4-Méthyl-5-pentylidène furan-2(*5H*)-one[154]



27

Rdt: 40 %

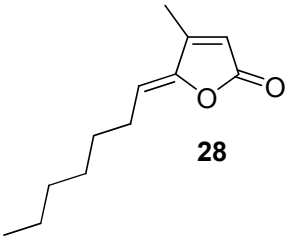
IR (NaCl): 1775; 1656; 1608.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,86 (t, 3H, *J* = 7,0); 1,30-1,41 (m, 4H); 2,11 (d, 3H, *J* = 1,3); 2,35 (q, 2H, *J* = 7,6); 5,28 (t, 1H, *J* = 7,8); 5,86 (bs, 1H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,5; 13,8; 22,4; 25,9; 31,15; 113,4; 115,9; 150,7; 154,7; 169,7

SM (70 eV, EI) m/z (%) = 166 ($M^{+\cdot}$, 40); 110 (60); 55 (100).

(*Z*)-5-Heptylidène-4-méthylfuran-2(5*H*)-one[154]



28

Rdt: 40 %

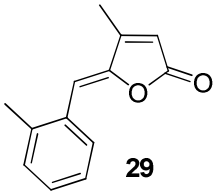
IR (NaCl): 1773; 1673; 1608; 1466.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,83 (t, 3H, *J* = 7,2); 1,10-1,45 (m, 8H); 2,11 (d, 3H, *J* = 1,3); 2,35 (q, 2H, *J* = 7,8); 5,29 (t, 1H, *J* = 7,8); 5,87 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,1; 22,5; 26,2; 28,9; 31,5; 113,4; 115,9; 150,7; 154,6; 169,6.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 194 ($M^{+\cdot}$, 14); 149 (34); 55 (100).

(*Z*)-4-Méthyl-5-(2-méthylbenzylidène)furan-2(5*H*)-one[154]



29

Rdt: 82 %

F: 117-119 °C

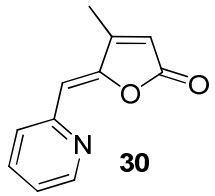
IR (KBr): 2926; 1779; 1550.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,32 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 6,03 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 3H); 8,14 (d, 1H, *J* = 8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,1; 20,2; 106,8; 115,7; 126,6; 129,1; 130,4; 130,8; 131,3; 137,3; 149,6; 156,1; 169,7.

SM (ESI+) *m/z* = 201 $[M+H]^+$; 218 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-4-Méthyl-5-(pyridin-2-ylméthylène)furan-2(5*H*)-one[154]



30

Rdt: 62 %

F: 118-120 °C

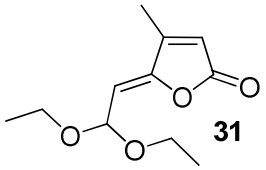
IR (KBr): 1785; 1549; 1465.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,29 (s, 3H); 6,06 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,19-7,30 (m, 1H); 7,72-7,79 (m, 1H); 8,23 (d, 1H, *J* = 8,0); 8,62 (d, 1H, *J* = 4,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 12,0; 110,4; 116,6; 122,9; 125,9; 136,6; 149,7; 151,3; 152,2; 156,5; 168,9.

SM (ESI+) *m/z* = 188 $[M+H]^+$.

(*Z*)-5-(2,2-diéthoxyéthylidène)-4-méthylfuran-2(5*H*)-one[154]



31

Rdt: 90 %

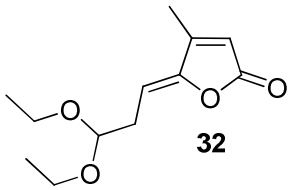
IR (NaCl) : 2977; 2930; 2882; 1782; 1679; 1614; 1444; 1373; 1341.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,04 (t, 6H, *J* = 7,0); 1,99 (s, 3H); 3,30-3,65 (m, 4H); 5,18 (d, 1H, *J* = 7,7); 5,27 (d, 1H, *J* = 7,7); 5,86 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 15,6; 62,9; 96,9; 112,3; 121,7; 144,3; 150,3; 169,3.

SM (ESI+) *m/z* = 235 $[M+Na]^+$.

(*Z*)-5-(3,3-Diéthoxypropylidène)-4-méthylfuran-2(5*H*)-one[154]



32

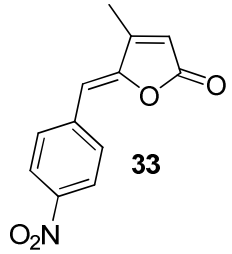
Rdt: 70 %

IR (NaCl): 1778; 1552.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,21 (t, 6H, *J* = 7,0); 2,15 (d, 3H, *J* = 1,3); 2,69-2,75 (dd, 2H, *J* = 7,6/5,3); 3,45-3,76 (m, 4H); 4,57-4,62 (t, 1H, *J* = 5,3); 5,33-5,40 (t, 1H, *J* = 7,6); 5,92 (s, 1H).

SM (ESI+) *m/z* = 227 $[M+H]^+$; 244 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-4-Méthyl-5-(4-nitrobenzylidène)furan-2(*5H*)-one



33

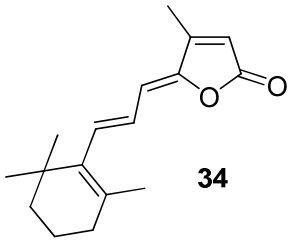
Rdt: 10 %

F: 118 - 120 °C

IR (KBr): 3630-3560; 3392; 1781; 1718; 1701; 1248.

RMN ^{1}H (500 Mhz, $CDCl_3$): 2,36 (d, 3H, *J* = 1,0); 6,27 (bs, 1H); 6,52 (s, 1H); 8,05 (d, 2H, *J* = 10,0); 8,30 (d, 2H, *J* = 10,0).

(*Z*)-4-Méthyl-5-[(*E*)-3-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)allylidène]furan-2(5*H*)-one[154]



34

Rdt: 69 %

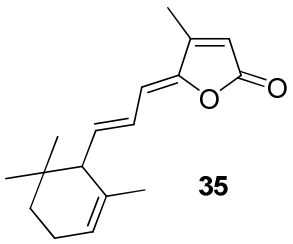
IR (KBr): 3305; 2928; 2863; 1758; 1631; 1587.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,05 (6H, s); 1,48-1,52 (2H, m); 1,58-1,65 (2H, m); 1,79 (3H, s); 2,08 (2H, t, *J* = 6,3); 2,20 (3H, d, *J* = 1,1); 5,92 (1H, bs); 5,94 (1H, d, *J* = 10,6); 6,53 (1H, bd, *J* = 16,0); 6,65 (1H, dd, *J* = 16,0/10,6).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,7; 19,1; 21,9; 29,0; 33,6; 34,2; 39,9; 112,4; 115,4; 125,5; 134,0; 137,3; 137,9; 148,7; 154,3; 169,4.

SM (70 eV, EI) m/z (%) = 258 ($M^{+\cdot}$, 100); 215 (14); 145 (16); 133 (23); 107 (20); 91 (18).

(*Z*)-4-Méthyl-5-[(*E*)-3-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)allylidène]-furan-2(5*H*)-one[154]



35

Rdt: 66 %

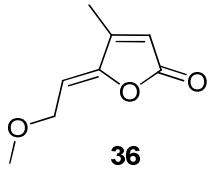
IR (KBr): 3302; 1756; 1628.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,86 (3H, s); 0,92 (3H, s); 1,14-1,20 (1H, m); 1,36-1,45 (1H, m); 1,56 (3H, bd, *J* = 1,9); 1,97-2,03 (2H, m); 2,13 (3H, d, *J* = 1,3); 2,25 (1H, bd, *J* =10); 5,43(1H, m); 5,80-5,91 (3H, m); 6,53 (1H, dd, *J* = 15,3/10).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,7; 23,0; 23,1; 26,9; 27,8; 31,5; 32,7; 55,2; 111,1; 115,8; 121,8; 124,6; 133,2; 143,1; 148,5; 154,5; 169,3.

SM (70 eV, EI) m/z (%) = 258 ($M^{+\cdot}$, 34); 203 (15); 202 (100); 187 (30); 107(36); 122(42).

(*Z*)-5-(2-Méthoxyéthylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



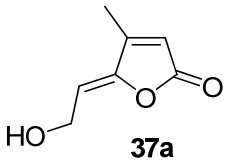
36

Rdt: 60 %

IR (NaCl): 2936; 1752; 1653; 1440; 1381; 1236; 1199; 1124.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 2,17 (d, 3H, *J* = 1); 3,39 (s, 3H); 4,28 (d, 2H, *J* = 9); 5,41 (t, 1H, *J* = 9); 5,99 (bs, 1H).

(*Z*)-5-(2-Hydroxyéthylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



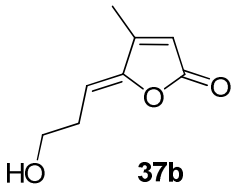
37a

Rdt: 25 %*

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,11 (d, 3H, *J* = 1,4); 4,43 (d, 2 H, *J* = 6,7); 5,46 (t, 1H, *J* = 6,7).

Spectre RMN ^{1}H ($CDCl_3$) de brut en annexe p. 258.

(*Z*)-5-(3-Hydroxypropylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one

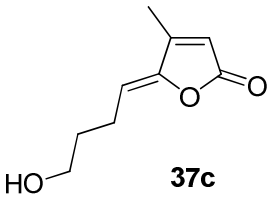


37b

Rdt: 32 % *

Spectre RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) de brut en annexe p. 259.

(*Z*)-5-(4-Hydroxybutylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one

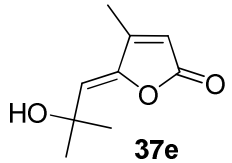


37c

Rdt: 30 %*

Spectre RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) de brut en annexe p. 260.

(*Z*)-5-(2-Hydroxy-2-méthylpropylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



37e

Rdt: 51 %

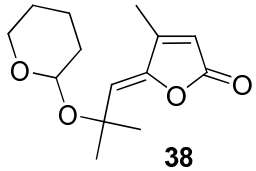
IR (NaCl): 3443; 2978; 2936; 1751; 1667; 1611; 1444.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,49 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,69 (bs, 1H); 5,45 (s, 1H); 5,89 (s, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 11,4; 29,7; 70,1; 115,4; 118,8; 148,1; 155,5; 168,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 168 ($M^{+\cdot}$, 13); 153 (28); 125 (43); 111 (100); 96 (12); 83 (16); 79 (12); 69 (16); 68 (18); 55 (12); 43 (48); 40 (11); 39 (23).

(*Z*)-4-Méthyl-5-[2-méthyl-2-(tétrahydro-*2H*-pyran-2-yloxy)propylidène]furan-2(*5H*)-one



38

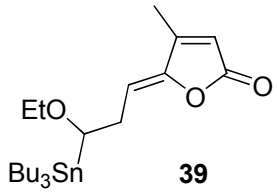
Rdt: 76 %

IR (NaCl): 2943; 2869; 1781; 1667; 1611; 1454; 1343; 1124.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,45-1,95 (m, 6H); 1,53 (s, 3H); 1,54 (s, 3H); 2,11 (d, 3H, *J* = 1,18); 3,35-3,55 (m, 1H); 3,75-4,50 (m, 1H); 4,60-4,80 (m, 1H); 5,58 (s, 1 H); 5,89 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,5; 20,5; 24,8; 27,5; 31,9; 63,4; 95,0; 115,4; 118,0; 118,7; 148,0; 155,6; 168,9.

(*Z*)-5-[3-Ethoxy-3-(tributylstannyl)propylidène]-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



39

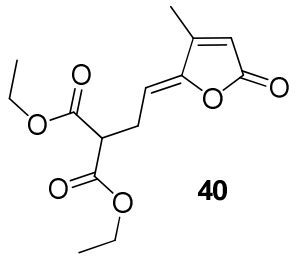
Rdt: 52 %

IR (NaCl): 3045; 2956; 2926; 2870; 1765; 1743; 1606; 1594; 1500; 1472; 1070.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,89 (t, 9H, *J* = 7,6); 1,19 (t, 3H, *J* = 7); 1,21-1,54 (m, 18H); 2,14 (d, 3H, *J* = 1,2); 2,87 (m, 2H); 3,42 (q, 2H, *J* = 7); 3,89 (t, 1H, *J* = 7,5); 5,48 (t, 1H, *J* = 7,5); 5,92 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 8,9 ($^{1}J_{Sn-C}$ = 295); 11,3; 13,3; 27,1 ($^{3}J_{Sn-C}$ = 55); 28,8 ($^{2}J_{Sn-C}$ = 20); 31,1; 65,9; 74,6; 11,3; 115,7; 150,3; 154,2; 169,1.

(Z)-Diéthyl 2-[2-(3-méthyl-5-oxofuran-2(5H)-ylidène)éthyl]malonate



40

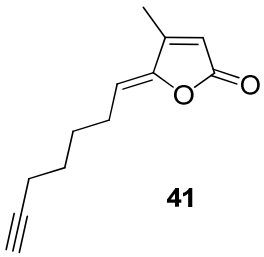
Rdt: 54 %

IR (NaCl): 2983; 2939; 1771; 1747; 1732.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (t, 6H, *J* = 7,1); 2,10 (d, 3H, *J* = 1,4); 2,92 (t, 2H, *J* = 7,5); 3,51 (t, 1H, *J* = 7,3); 4,19 (q, 4H, *J* = 7,1); 5,33 (t, 1H, *J* = 7,6); 5,91 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,3; 13,6; 24,8; 50;6; 61,2; 107,0; 116,3; 151,5; 154,1; 168,0; 168,5.

(*Z*)-5-(Hept-6-ynylidène)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



41

Rdt: 73 %

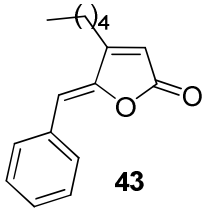
IR (NaCl): 3256; 2975; 2867; 2683; 2117; 1773; 1654; 1459; 1181.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,40-165 (m, 4H); 1,92 (t, 1H, *J* = 2,6); 2,10 (d, 3H, *J* = 1,0); 2,11-2,24 (m, 2H); 2,27-2,40 (m, 2H); 5,27 (t, 1H, *J* = 7,8); 5,87 (bs, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 11,3; 17,7; 25,2; 27,5; 68,1; 83,7; 112,1; 115,6; 150,5; 154,2; 169,0.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 190 ($M^{+\cdot}$, 6); 189 (44); 161 (19); 123 (31); 113 (18); 111 (24); 97 (24); 96 (100); 81 (44); 79 (84); 77 (18); 67 (30).

(*Z*)-5-Benzylidène-4-pentylfuran-2(5*H*)-one[154]



43

Rdt: 75 %

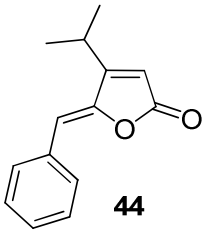
IR (NaCl): 2975; 2867; 2683; 1777; 1546.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,96 (t, 3H, *J* = 7,0); 1,40-1,73 (m, 6H); 2,10 (t, 2H, *J* = 7,0); 5,97 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 7,35-7,40 (m, 3H); 7,80 (d, 2H, *J* = 6,7).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,4; 22,8; 26,5; 28,2; 31,8; 110,2; 114,6; 129,2; 129,4; 131,1; 133,2; 149,3; 161,4; 170,1.

SM (ESI+) *m/z* = 243 $[M+H]^+$; 260 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-5-Benzylidène-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



44

Rdt: 61 %

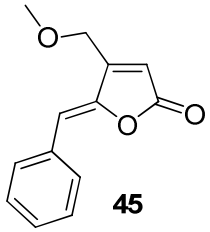
IR (NaCl): 3062; 2971; 2936; 2876; 2646; 1769; 1648; 1597; 1584; 1494.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,96 (d, 6H, *J* = 7,0); 2,92 (h, 1H *J* = 7,0); 5,95 (d, 1H, *J* = 0,7); 6,11 (s, 1H); 7,31-7,45 (m, 3H); 7,78-7,81 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 22,0; 25,5; 109,6; 111,9; 128,4; 128,6; 130,3; 132,4; 147,7; 166,8; 169,5.

MS (ESI+) *m/z* = 215 $[M+H]^+$; 232 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-5-Benzylidène-4-(méthoxyméthyl)furan-2(*5H*)-one[154]



45

Rdt: 86 %

F : 65-67 °C

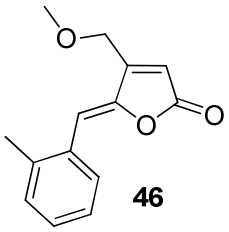
IR (KBr): 3058; 1770; 1674.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,49 (s, 3H); 4,50 (2H, d, *J* = 1,4); 6,08 (1H, s); 6,20 (1H, bs); 7,33-7,47 (3H, m); 7,79 (2H, d, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 59,2; 66,5; 111,2; 115,4; 128,9; 129,3; 130,8; 132,7; 146,7; 156,5; 169,0.

MS (70 eV, EI) *m/z* (%) = 216 ($M^{+\cdot}$, 100); 166 (40); 110 (60).

(*Z*)-4-Méthoxyméthyl)-5-(2-méthylbenzylidène)furan-2(5*H*)-one[154]



46

Rdt: 84 %

F: 76-78 °C

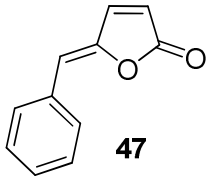
IR (KBr): 1778; 1551.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,36 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 6,04 (s, 1H); 6,14 (s, 1H); 7,18 (d, 2H, *J* = 8,0); 7,66 (d, 2H, *J* = 8,0)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 21,1; 58,7; 66,0; 110,8; 114,4; 129,2; 129,5; 130,3; 139,3; 145,6; 156,1; 168,8.

SM (ESI+) *m/z* = 231 $[M+H]^+$; 248 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-5-Benzylidènefuran-2(5*H*)-one[154]



47

Rdt: 72 %

F: 87-89 °C

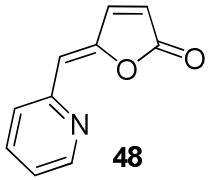
IR (KBr): 1788; 1764; 1552.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,01 (s, 1H); 6,18-6,20 (d, 1H, *J* = 6,0); 7,31-7,48 (m, 5H); 7,76-7,78 (d, 1H, *J* = 6,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 114,3; 118,2; 128,9; 129,4; 130,8; 132,9; 145,3; 148,5; 170,0.

SM (ESI+) *m/z:* 173 $[M+H]^+$; 190 $[M+NH_4]^+$.

(*Z*)-5-(Pyridin-2-ylméthylène)furan-2(5*H*)-one[154]



48

Rdt: 40 %

F: 82-84 °C

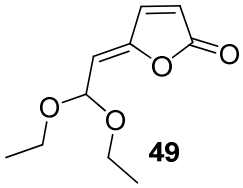
IR (KBr): 1789; 1765; 1585; 1551.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,34 (dd, 1H, *J* = 1,7/5,5); 6,58 (bd, 1H, *J* = 1,2); 7,19 (dd, 1H, *J* = 7,7/4,5); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,7); 7,68 (td, 1H, *J* = 7,7/1,8); 8,62 (bd, 1H, *J* = 4,5); 8,80 (dd, 1H, *J* = 5,5/0,6).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 113,3; 122,2; 123,1; 126,3; 132,6; 137,2; 144,1; 150,5; 153,3; 169,8.

SM (ESI+) *m/z* = 174 $[M+H]^+$.

(*Z*)-5-(2,2-Diéthoxyéthylidène)furan-2(5*H*)-one[154]



49

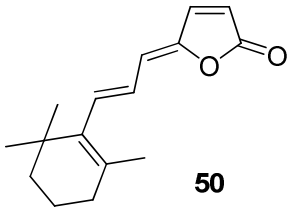
Rdt: 70 %

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (6H, t, *J* = 7,0); 3,53-3,63 (2H, m); 3,68-3,78 (2H, m); 5,35 (1H, d, *J* = 7,8); 5,48 (1H, d, *J* = 7,8); 5,27 (1H, dd, *J* = 5,4/0,7); 7,39 (1H, d, *J* = 5,4).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 15,6; 62,9; 96,9; 112,3; 121,7; 144,3; 150,3; 169,3.

SM (ESI+) *m/z* = 221 $[M+Na]^+$.

(*Z*)-5-[(*E*)-3-(2,6,6-Triméthylcyclohex-1-ényl)allylidène]furan-2(5*H*)-one[154]



50

Rdt: 62 %

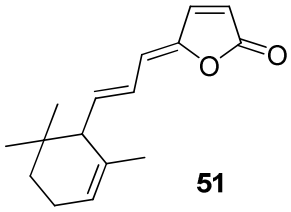
IR (KBr): 3098; 3041; 1751; 1623.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,08 (s, 6H); 1,44-1,48 (m, 2H); 1,59-1,64 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 2,06 (bt, 2H, *J* = 6,3); 5,91 (d, 1H, *J* = 11,0); 6,14 (d, 1H, *J* = 5,3); 6,53 (d, 1H, *J* = 16,0); 6,65 (dd, 1H, *J* = 11,0/16,0); 7,38 (d, 1H, *J* = 5,3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 19,1; 22,0; 29,1; 33,7; 34,2; 39,9; 116,5; 117,9; 125,5; 134,7; 137,3; 138,7; 143,1; 147,7; 170,1.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 244 ($M^{+\cdot}$, 100); 201 (30); 147 (41); 91 (52); 55 (29); 41 (24).

(*Z*)-5-[(*E*)-3-(2,6,6-Triméthylcyclohex-2-énylallylidène)furan-2(*5H*)-one[154]



51

Rdt: 63 %

IR: 3100; 3043; 1754; 1626.

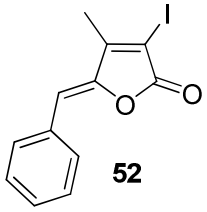
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,85 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,15-1,26 (m, 1H); 1,33-1,47 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 2,03 (bs, 2H); 2,27 (d, 1H, *J* = 9,6); 5,47 (bs, 1H); 5,83 (d, 1H, *J* = 11,3);

5,91 (dd, 1H, *J* = 9,6/15,1); 6,15 (d, 1H, *J* = 5,3); 6,58 (dd, 1H, *J* = 11,3/15,1); 7,36 (d, 1H, *J* = 5,3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 23,1; 26,9; 27,8; 31,5; 32,8; 55,2; 115,1; 118,5; 121,9; 124,7; 133,1; 143,4; 144,0; 147,6; 170,0.

SM (70 eV, EI) m/z (%) = 244 ($M^{\cdot+}$, 47); 188 (100); 91 (52); 41 (18).

(*Z*)-5-Benzylidène-3-iodo-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



52

Rdt: 60 %

F: 137-139 °C

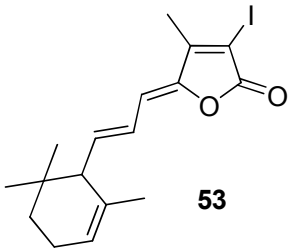
IR (KBr): 3110; 1768; 1645.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,30 (s, 3H); 6,22 (s, 1H); 7,41-7,44 (m, 3H); 7,82-7,86 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 15,0; 84,6; 111,3; 129,4; 129,9; 131,5; 132,8; 149,7; 159,1; 167.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 312 ($M^{\cdot+}$, 100); 129 (39); 118 (15); 90 (33); 67 (51); 51 (10); 39 (38).

(*Z*)-3-Iodo-4-méthyl-5-[(*E*)-3-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)allylidène]furan-2(5*H*)-one



53

Rdt: 38 %

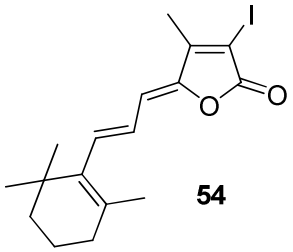
IR (KBr): 2956; 2925; 2857; 1751; 1638.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,84 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 1H); 1,59 (bd, 3H, *J* = 1,6); 1,97-2,05 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,27 (d, 1H, *J* =10,4); 5,47 (bs, 1H); 5,90-6,05 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H, *J* = 15,4/10,4).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,6; 23,4; 27,3; 28,2; 31,8; 33,1; 55,2; 55,7; 84,1; 112,2; 122,4; 124,5; 133,2; 145,0; 148,6; 157,6; 166,5.

SM (70 eV, IE) *m/z* (%) = 384 ($M^{+\cdot}$, 21); 328 (63); 249 (21); 201 (45); 173 (19); 145 (19); 122 (100); 107 (44); 105 (30); 93 (17); 92 (32); 91 (44); 79 (18); 77 (20); 67 (31); 41 (15); 39 (15).

(*Z*)-3-Iodo-4-méthyl-5-[(*E*)-3-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)allylidène]-furan-2(5*H*)-one



54

Rdt: 40 %

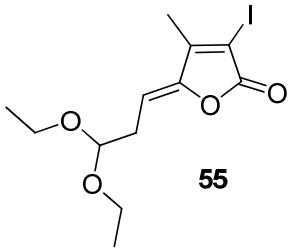
IR (KBr): 2987; 2927; 2845; 1753; 1599; 1565; 1169.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,10 (s, 6H); 1,30-1,55 (m, 2H); 1,60-1,75 (m, 2H); 1,80 (bs, 3H); 2,09 (bt, 3H, J = 6,1); 2,21 (s, 3H); 6,00-6,20 (m, 1H); 6,55-6,70 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,6; 19,4; 22,3; 29,3; 34,1; 34,5; 40,3; 83,5; 102,1; 113,7; 125,2; 135,2; 137,8; 139,6; 148,7; 157,3; 166,7.

SM (70 eV, IE) *m/z* (%) = 384 ($M^{+\cdot}$, 40); 249 (60); 201 (30); 173 (15); 145 (30); 122 (15); 107 (100); 105 (30); 93 (17); 92 (32); 91 (44); 79 (18); 77 (20); 67 (31); 41 (15); 39 (15).

(*Z*)-5-(3,3-Diéthoxypropylidène)-3-iodo-4-méthylfuran-2(5*H*)-one



55

Rdt: 49 %

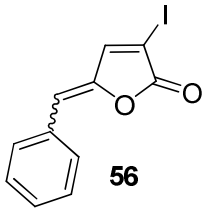
IR (NaCl): 3055; 2983; 2927; 1774; 1665.

RMN^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,24 (t, 6H, *J* = 7,4); 2,19 (s, 3H); 2,71 (dd, 2H, *J* = 5,2/7,7); 3,55-3,70 (m, 4H); 4,62 (t, 1H, *J* = 5,2); 5,55 (t, 1H, *J* = 7,7).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,8; 15,6; 31,4; 62,3; 85,5; 100,8; 108,6; 152; 157,9; 166,6.

SM (70 eV, IE) *m/z* (%) = 307 ($M^{+\cdot}$-45, 39); 251 (22); 103 (94); 75 (66); 67 (19); 55 (22); 47 (100).

(*Z*)-5-Benzylidène-3-iodofuran-2(5*H*)-one



56

Rdt: 55 % *E*/*Z* : 32/68

IR (KBr) : 3110; 1766; 1644.

SM : m/z = 298 ($M^{+\cdot}$, 100); 171 (6); 143 (14); 115 (41); 89 (22); 63 (11); 53 (11).

Isomère *Z*

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,11 (s, 1H); 7,42-7,45 (m, 3H); 7,56 (s, 1H); 7,82-7,86 (m, 2H).

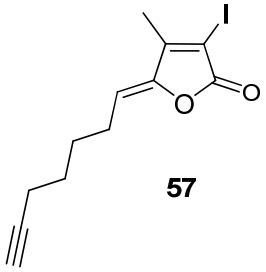
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 82,6; 114,9; 129,4; 130,2; 131,3; 132,8; 143,4; 151,0; 167,8.

Isomère *E*

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 6,15 (s, 1H); 7,42-7,45 (m, 3H); 7,82-7,85 (m, 2H); 7,86 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 82,3; 116,0; 128,9; 129,9; 132,4; 132,8; 147,8; 149,7; 168,0.

(*Z*)-5-(Hept-6-ynylidène)-3-iodo-4-méthylfuran-2(5*H*)-one



57

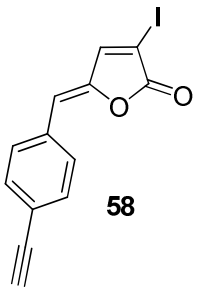
Rdt: 72 %

IR (NaCl): 3305; 2940; 2862; 2116 ; 1764; 1670, 1589 ; 1432.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,41 (m, 4H); 1,8 (t, 1H, *J* = 2,7); 2,00 (s, 3H); 2,01-2,05 (m, 2H); 2,15-2,21 (m, 2H); 5,36 (t, 1H, *J* = 7,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14; 17,6; 25,1; 27,2; 27,5; 68,4; 83,6; 84,2; 113,3; 153,1; 157,2; 165,6.

(Z)-5-(4-Ethynylbenzylidène)-3-iodofuran-2(*5H*)-one



58

Rdt: 50 %

F: 194-196 °C

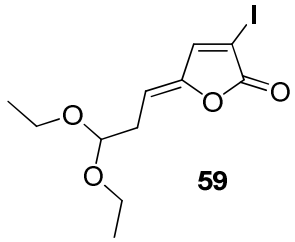
IR (KBr): 3260; 2923; 2095; 1750; 1411; 1093.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^{6}): 3,83 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,5); 7,83 (d, 2H, *J* = 8,5); 8,25 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone-d^{6}): 80,0; 82,2; 82,6; 111,9; 122,6; 122,6; 130,1; 131,9; 133,0; 150,0; 151,1; 166,5.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 322 ($M^{+\cdot}$, 100); 142 (13); 139 (82); 114 (35); 113 (17); 88 (12); 63 (11); 53 (12).

(Z)-5-(3,3-Diéthoxypropylidène)-3-iodofuran-2(*5H*)-one



59

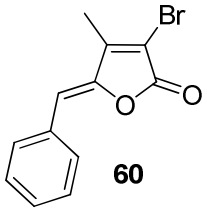
Rdt:55%

IR (NaCl): 3040; 2977; 2928; 1777; 1669; 1048.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^{6}): 1,22 (t, 6H, *J* = 7,0); 2,70 (dd, 2H, *J* = 5,2/7,8); 3,45-3,76 (m, 4H); 4,61 (t, 1H, *J* = 5,2); 5,46 (t, 1H, *J* = 7,8); 7,68 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 16,6; 32,0; 62,3; 84,2; 101,4; 112,3; 149,6; 151,8; 167,4.

(*Z*)-5-Benzylidène-3-bromo-4-méthylfuran-2(5*H*)-one



60

Rdt: 64 %

F : 137-139 °C

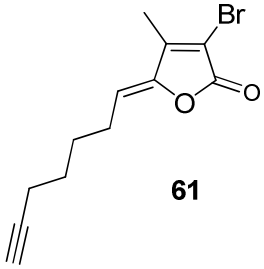
IR (KBr): 3058; 3029; 2925; 1760; 1633; 1601; 1014.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,27 (s, 3H); 6,18 (s, 1H); 7,38-7,43 (m, 3H); 7,77-7,84 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,6; 109,5; 110,9; 128,7; 129,2; 130,5; 132,1; 147,7; 152; 164,8.

SM (70 eV, EI) *m/z* = 266 ($M^{+\cdot}$, 97); 264 ($M^{+\cdot}$, 100); 185 (12); 157 (33); 129 (80); 128 (28); 118 (45); 90 (52); 89 (31); 67 (24); 64 (13); 63 (12); 39 (23).

(*Z*)-5-(Hept-6-ynylidène)-3-bromo-4-méthylfuran-2(5*H*)-one



61

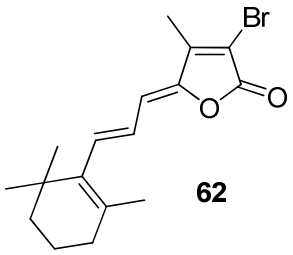
Rdt: 50 %

IR (NaCl): 3306; 2930; 2863; 2116; 1778; 1603.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,10-1,30 (m, 4H); 1,8 (t, 1H, *J* = 2,7); 2,05 (s, 3H); 2,01-2,05 (m, 2H); 2,15-2,21 (m, 2H); 5,38 (t, 1H, *J* = 7,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,3; 17,8; 25,2; 27,5; 27,6; 68,4; 83,7; 109,7; 113,7; 148,9; 150,7; 164,6.

(*Z*)-3-Bromo-4-méthyl-5-[(*E*)-3-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-énylallylidène]furan-2(5*H*)-one



62

Rdt: 54 %

F: 107-109 °C

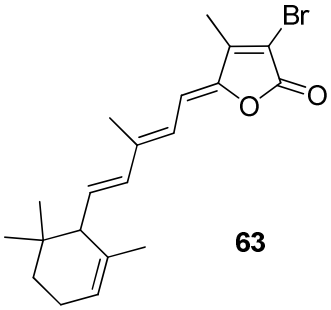
IR (KBr): 2983; 2952; 2857; 1755; 1628; 1591; 1569; 1168.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,10 (s, 6H); 1,48-1,55 (m, 2H); 1,60-1,67 (m, 2H); 1,81 (s, 3H); 2,09 (t, 2H, *J* = 6,5); 2,21 (s, 3H); 6,03-6,15 (m 1H); 6,55-676 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,9; 19,4; 22,3; 29,3; 34,1; 34,5; 40,3; 109,3; 113,9; 125,2; 135,1; 137,7; 139,3; 147,2; 150,9; 165,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 338 ($M^{+\cdot}$, 81); 336 ($M^{+\cdot}$, 84); 323 (48); 321 (48); 145 (44); 133 (76); 122 (60); 107 (75); 91(100).

(*Z*)-3-Bromo-4-méthyl-5-[(2*E*,4*E*)-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-énylpenta-2,4-diénylidène]furan-2(5*H*)-one



63

Rdt: 55 %

F: 148-150 °C

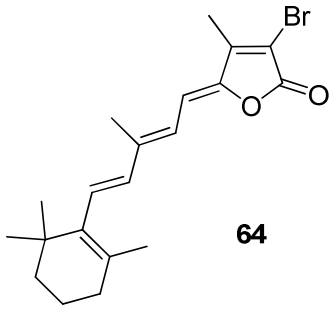
IR (KBr): 2961; 2925; 2851; 1764; 1650.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,11-1,20 (m, 1H); 1,33-1,40 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,92 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 2,18 (d, 1H, *J* = 9,4); 5,40 (bs, 1H); 5,74 (dd, 1H, *J* = 15,5/9,4); 6,16 (d, 1H, *J* = 15,5); 6,25 (d, 1H, *J* = 12,1); 6,46 (d, 1H, *J* = 12,1).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,9; 13,8; 23,4; 27,4; 28,1; 32; 33; 55,3; 109,2; 121,8; 121,9; 134; 136,1; 143,3; 148,2; 150,7; 164,9.

SM (ESI+) *m/z:* 400 $[M+Na]^+$; 416 $[M+K]^+$.

(Z)-3-Bromo-4-méthyl-5-[(2*E*,4*E*)-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)penta-2,4-dienylidène]furan-2(*5H*)-one



64

Rdt: 49 %

F: 159-161 °C

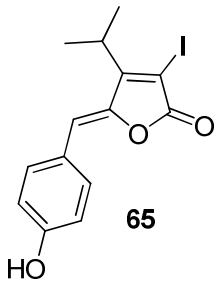
IR (KBr): 2929; 2924; 2851; 1775; 1626; 1596; 1570.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,05 (s, 6H); 1,43-1,50 (m, 2H); 1,57-1,70 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 2,04-2,10 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 6,25 (d, 1H, *J* = 16,0); 6,31 (d, 1H, *J* = 12,5); 6,45 (d, 1H, *J* = 16,0); 6,57 (d, 1H, *J* = 12,5).

RMN ^{13}C (200 MHz, $CDCl_3$): 11,1; 12,5; 18,7; 21,4; 28,6; 329; 33,8; 39,2; 108,5; 121,6; 130,6; 131,1; 136,5;137,0; 142,9; 147,3; 149,8; 164,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 378 ($M^{\cdot+}$, 100); 376 ($M^{\cdot+}$, 99); 376 (99); 363 (67); 360 (67); 308 (27); 308 (18); 297 (17); 295 (16); 294 (19); 291 (36); 201 (18); 91 (83); 77 (45); 41 (60).

(Z)-5-(4-Hydroxybenzylidène)-3-iodo-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



65

Rdt: 45 %

F: 191-193 °C

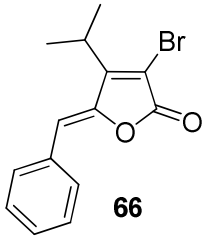
IR (KBr): 3370 ; 2972 ; 2923 ; 2851 ; 1752 ; 1648.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^6): 1,46 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,32 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,63 (s, 1H); 6,95 (d, 2H, *J* = 8,8); 7,82 (d, 2H, *J* = 8,8); 8,98 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone-d^6): 19,1; 78,3; 110,8; 115,5; 124,2; 132,4; 145,9; 158,4; 164,9 ; 166,1.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 356 ($M^{+\cdot}$, 100); 341 (58); 186 (20); 134 (19); 106 (20); 105 (15); 77 (20); 51 (15).

(Z)-5-Benzylidène-3-bromo-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



66

Rdt: 65 %

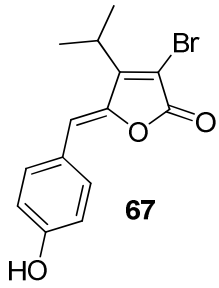
IR (NaCl): 2961; 2923; 1759; 1650; 993.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,44 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,18 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,30 (s, 1H); 7,28-7,42 (m, 3H); 7,77-7,84 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 19,7; 26,7; 107,1; 111,1; 128,5; 129,1; 130,4; 132,0; 146,3; 158,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 292 ($M^{+\cdot}$, 100); 279 (60); 277 (67); 198 (21); 170 (49); 167 (25); 142 (29); 141 (34); 133 (15); 129 (18); 118 (42); 115 (25); 91 (30); 90 (84); 89 (55); 51 (27).

(Z)-3-Bromo-5-(4-hydroxybenzylidène)-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



67

Rdt: 38 %

F: 169-171 °C

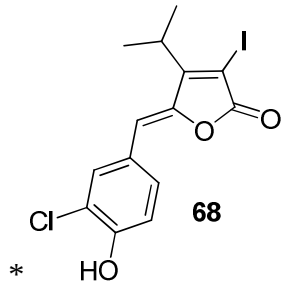
IR (KBr): 3350; 2972; 2935; 1748; 1603.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^6): 1,42 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,29 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,62 (s, 1H); 6,93(d, 2H, *J* = 8,7); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,7); 8,99 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone-d^6):18,9; 26,3; 104,6; 111,3; 115,5; 124,3; 132,4; 144,4; 158,4; 159,3; 164,4.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 308 ($M^{+\cdot}$, 94); 293 (100); 186 (36); 158 (23); 134 (28); 121 (30); 106 (43); 105 (32); 78 (34); 77 (40); 51 (31); 36 (30).

(*Z*)-5-(3-Chloro-4-hydroxybenzylidène)-3-iodo-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



68

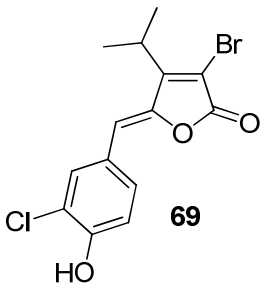
Rdt: 29 %

IR (KBr): 3370; 2972; 2923; 2851; 1752; 1648.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^{6}): 1,45 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,34 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,65 (s, 1H); 7,11 (d, 2H, *J* = 8,3); 7,70 (dd, 1H, *J* = 2,0/8,3); 7,87 (d, 1H, *J* = 2,0); 9,30 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, Acétone-d^{6}): 19,2; 79,1; 110,2; 116,5; 120,4; 125,6; 130,6; 131,9; 145,3; 153,6; 165,1; 167,2.

(*Z*)-3-Bromo-5-(3-chloro-4-hydroxybenzylidène)-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



69

Rdt: 28 %

F : 184-186 °C

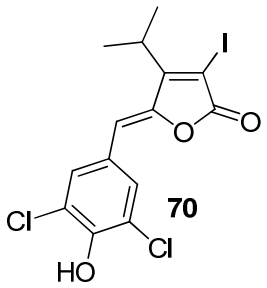
IR (KBr): 3280; 2967; 2923; 2873; 2846; 1759; 1603; 1417; 1293; 1012.

RMN ^{1}H (200 MHz, Acétone-d^{6}): 1,45 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,32 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,66 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, *J* = 8,5); 7,75 (dd, 1H, *J* = 2,1/8,5); 7,95 (d, 1H, *J* = 2,1); 9,45 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 18,8; 26,3; 105,5; 109,7; 116,7; 120,3; 125,6; 130,6; 131,9; 145,3; 153,6; 159,3; 164,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 345 ($M^{+\cdot}$, 14); 344 ($M^{+\cdot}$, 88); 343 ($M^{+\cdot}$, 12); 342 (65); 331 (26); 329 (100); 327 (79); 105 (27); 77 (26); 51 (28); 41 (19).

(*Z*)-5-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzylidène)-3-iodo-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



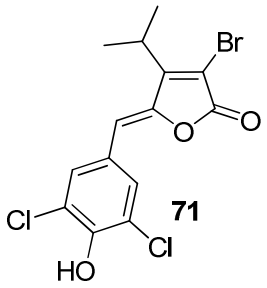
70

Rdt: 26 %

IR (NaCl): 3359; 3075; 2978; 2935; 1776.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,42 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,27 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,55 (s, 1H); 7,85 (s, 2H).

(*Z*)-3-Bromo-5-(3,5-dichloro-4-hydroxybenzylidène)-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



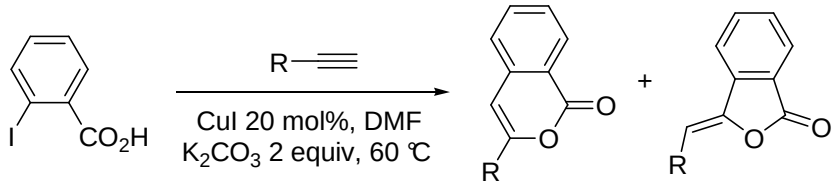
71

Rdt: 25 %

IR (NaCl): 3362; 2978; 2935; 1770; 1487; 1045.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,41 (d, 6H, *J* = 6,9); 3,42 (h, 1H, *J* = 6,9); 6,62 (s, 1H); 7,75 (s, 2H).

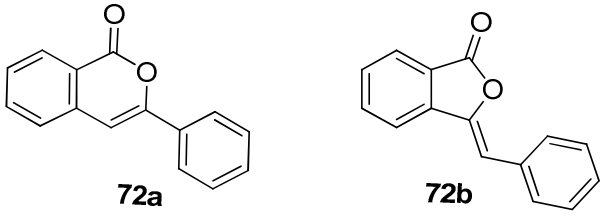
II.E.2. Synthèse de pyranones



Dans un Schlenk sous argon, on introduit 5 mmoles d'acide *o*-iodobenzoïque, 10 mmoles (2 éq., 1,38 g) de carbonate de potassium et 20 mL de DMF. Le mélange est dégazé à froid sous agitation, pendant 10 minutes. Puis on introduit 10 mmoles (2 éq.) d'alcyne vrai et 2 mmoles (0,2 éq. 0,38 g) de CuI. Le mélange est porté entre 55 et 60 °C pendant 4 heures puis hydrolysé à 0 °C avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL). Le mélange est repris avec 100 mL l'éther diéthylique et filtré sur Célite. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et avec de l'eau (7 x 20 mL), puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le brut réactionnel est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant les mélanges éluants adéquats.
Nous avons obtenu les produits suivants (seul l'isomère majoritaire est décrit):

Isomère majoritaire: **3-Phényl-isocoumarine** (**72a**)[212]

Isomère minoritaire: **(*Z*)-3-Benzylidèneisobenzofuran-1(*3H*)-one (72b)**[213]



Jusqu'à 50/50

Rdt: 45 %

F: 88-90 ºC

IR (KBr): 1720.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,97 (s, 1H); 7,42-7,52 (m, 5H); 7,73 (1H, t, *J* = 7,8); 7,89 (2H, d, *J* = 7,2); 8,32 (1H, d, *J* = 8,4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 101,8; 120,5; 125,2; 125,9; 128,1; 128,8; 129,6; 129,9; 131,9; 134,8; 137,4; 153,6; 162,2.

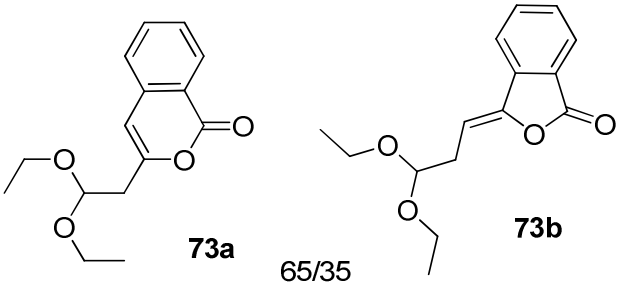
---

[212] H.-Y. Liao, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3711.

[213] Duchene, A.; Thibonnet, J.; Parrain, J.-L.; Anselmi, E.; Abarbri, M. *Synthesis* **2007**, 597.

Isomère majoritaire: **3-(2,2-Diéthoxyéthyl)-isocoumarine** (**73a**)[154]

Isomère minoritaire: **(*Z*)-3-(3,3-Diéthoxypropylidène)isobenzofuran-1(*3H*)-one**[154]



73a **73b**

65/35

Rdt: 64 %

IR (KBr): 3030; 2979; 2930; 1725; 1660; 1607.

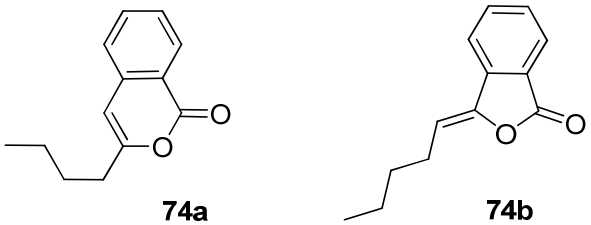
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,10 (t, 6H, *J* = 7,0); 2,78 (d, 2H, *J* = 5,6); 3,47-3,72 (m, 4H); 4,90 (t, 1H, *J* = 5,6); 6,35 (s, 1H); 7,35 (d, 1H, *J* = 8,0); 7,43 (t, 1H, *J* = 8,0); 7,65 (t, 1H, *J* = 8,0); 8,22 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 8,0; 38,3; 61,7; 99,6; 104,7; 120,0; 124,8; 127,4; 128,9; 134,4; 136,9; 153,0; 162,3.

SM (ESI+) *m/z* = 263 $[M+H]^+$, 280 $[M+NH_4]^+$.

Isomère majoritaire: **3-Butyl-isocoumarine (74a)**[214]

Isomère minoritaire: **(*Z*)-3-Pentylidèneisobenzofuran-1(*3H*)-one (74b)**[215]



74a **74b**

70/30

Rdt: 55 %

IR (NaCl): 3072; 2960; 2932; 2874; 1737; 1657; 1607; 1570.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (t, 3H, *J* = 7,5; 1,38 (s_x, 2H, *J* = 7,5); 1,67 (q, 2H, *J* = 7,5); 2,50 (t, 2H, *J* = 7,5); 6,23 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, *J* = 8,0); 7,40-7,43 (t, 1H, *J* = 8,0); 7,63-7,66 (t, 1H, *J* = 8,0); 8,22 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,8; 22,1; 29,0; 33,2; 102,9; 120,1; 125,0; 125,1; 127,5; 129,4; 134,7; 137,6; 158,3; 163,10.

---

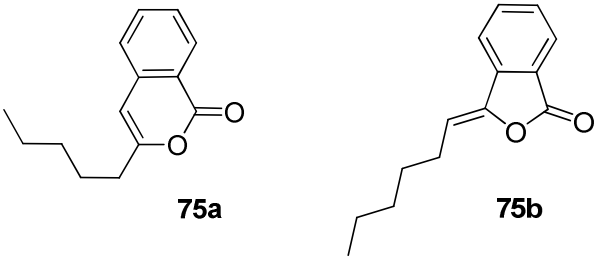
[214] G. Batu, R. Stevenson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1532.

[215] H. Yang, G.-Y. Hu, J. Chen, Y. Wang, Z.-H. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5210.

SM (ESI+) *m/z* = 217 $[M+H]^+$, 234 $[M+NH_4]^+$

Isomère majoritaire: **3-Pentyl-isocoumarine** (**75a**)[216]

Isomère minoritaire: **(*Z*)-3-Hexylidèneisobenzofuran-1(*3H*)-one (75b)**[215]



75a **75b**

72/28

Rdt: 79 %

IR (NaCl): 3072; 2960; 2932; 2874; 1737; 1657; 1607; 1570.

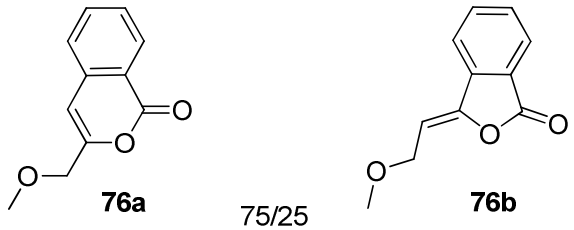
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (t, 3H, *J* = 7,5); 1,38 (s_x, 2H, *J* = 7,5); 1,67 (q, 2H, *J* = 7,5); 2.50 (t, 2H, *J* = 7,5); 6,23 (s, 1H); 7,32 (d, 1H, *J* = 8,0); 7,40-7,43 (t, 1H, *J* = 8,0); 7,63-7,66 (t, 1H, *J* = 8,0); 8,22 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,8; 22,1; 29,0; 33,2; 102,9; 120,1; 125,0; 125,1; 127,5; 129,4; 134,7; 137,6; 158,3; 163,1.

SM (ESI+) *m/z* = 217 $[M+H]^+$, 234 $[M+NH_4]^+$.

Isomère majoritaire: **3-(méthoxyméthyl)-isocoumarine** (**76a**)[212]

Isomère minoritaire: **(*Z*)-3-(2-Méthoxyéthylidène)isobenzofuran-1(*3H*)-one (76b)** [212]



76a 75/25 **76b**

Rdt: 43 %

IR (KBr): 3090; 2992; 2932; 2821; 1750; 1666; 1605; 1550.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,44 (s, 3H); 4,22 (s, 2H); 6,49 (s, 1H); 7,37 (d, 1H, *J* = 8,0); 7,45 (t, 1H, *J* = 8,0); 7,66 (t, 1H, *J* = 8,0), 8,20 (d, 1H, *J* = 8,0).

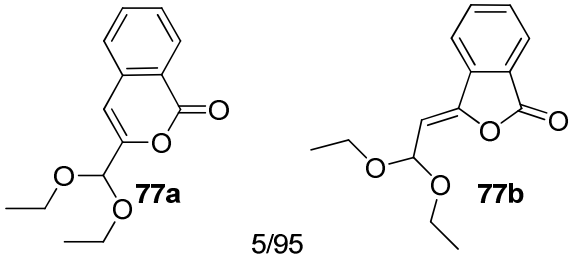
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 58,5; 70,0; 103,4; 120,2; 125,2; 127,9; 129,2; 134,4; 136,3; 153,1; 161,8.

SM (ESI+) *m/z* =191 $[M+H]^+$, 208 $[M+NH_4]^+$.

[216] V. Subramanian, V. R. Batchu, D. Barange, M. Pal, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778

Isomère majoritaire : **(*Z*)-3-(2,2-Diéthoxyéthylidène)isobenzofuran-1(3*H*)-one** (**77b**)[154]

Isomère minoritaire: **3-(Diéthoxyméthyl)-isocoumarine (77a)**[154]



Rdt: 70 %

IR (KBr): 3072; 1789; 1694.

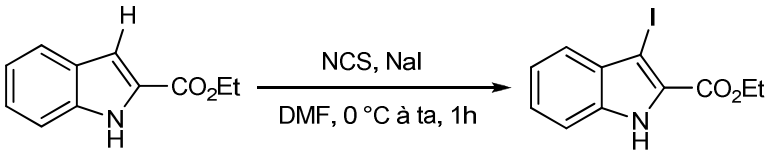
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,21 (t, 6H, *J* = 7); 3,52-3,77 (m, 4H); 5,57 (d, 1H, *J* = 7,8); 5,67 (d, 1H, *J* = 7,8); 7,50-7,87 (4H, m).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,8; 61,9; 96,4; 104,6, 110,3; 120,2; 124,2; 125,0; 130,2; 134,2; 138,5; 146,4; 165.6.

SM (ESI+) *m/z* = 249 $[M+H]^+$, 266 $[M+NH_4]^+$

II.E.3. Synthèse de dérivés indoliques

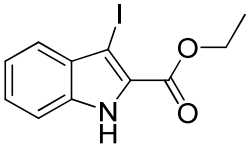
II.E.3.a. Synthèse du 3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylate d'éthyle



78a

Dans un ballon tricol on mélange 1,2 équivalent de *N*-chlorosuccinimide (74 mmol, 16,74 g) dans 100 mL de DMF, puis on additionne 1,2 équivalent d'iodure de sodium (74 mmol, 11,15 g) par petites portions et le mélange est agité pendant 30 min. On ajoute alors à 0 °C goutte à goutte l'indole-2-carboxylate d'éthyle (62 mmol, 11,72 g) dissous dans 40 mL de DMF et on abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est hydrolysé successivement par une solution de thiosulfate à 10% (60 mL) et par de l'eau (40 mL), après 30 min d'agitation on observe un précipité. Le mélange est filtré sur Büchner, le solide est lavé à l'éther de pétrole puis séché sous vide. Nous obtenons le composé **78a** avec un rendement quantitatif.

3-Iodo-indole-2(*1H*)-carboxylate d'éthyle[180]



78a

Rdt: 95 %

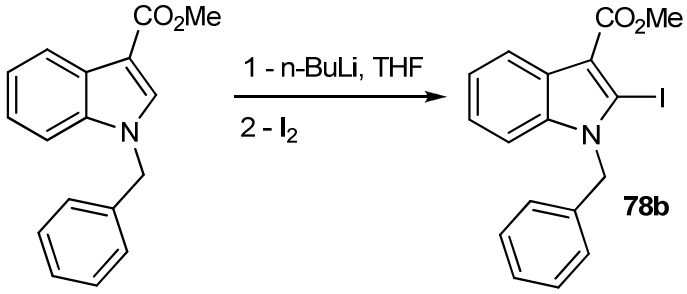
F: 202-203 °C

IR (KBr): 3200-2500; 3028; 1672; 1608; 1276; 742; 724.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,32 (t, 3H, *J* = 7,3); 4,34 (q, 2H, *J* = 7,3); 7,08-7,13 (dd, 1H, *J* = 8,1/7,7); 7,21-7,29 (m, 2H); 7,45 (d, 1H, *J* = 8,1); 9,42 (s, 1H).

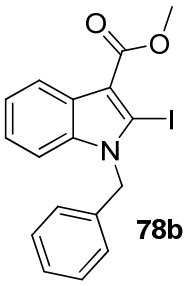
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 14,3; 61,5; 66,0; 112,0; 121,6; 123,5; 126,6; 127,1; 131,4; 136,2; 161,1.

II.E.3.b. Synthèse du 2-iodo-indole-3(*1H*)-carboxylate de méthyle



Dans un ballon bicol, on introduit l'indole-3-carboxylate de méthyle (62 mmol, 16,44 g) dissous dans 50 mL de THF. On porte la solution à -78 °C et ajoute goutte à goutte 47 mL (1,2 éq., 1,6 M dans l'hexane) de *n*-BuLi. On laisse remonter la température jusqu'à -50 °C et on ajoute rapidement 17,32 g (1,1 éq.) de diiode. On abandonne le mélange 2h à température ambiante. Le milieu est hydrolysé par une solution de thiosulfate à 10% jusqu'à décoloration. La phase organique est isolée, lavé à l'eau (40 mL), séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le produit **78b** est purifié par cristalisation dans le dichlorométhane.

2-Iodo-indole-3(*1H*)-carboxylate de méthyle



78b

Rdt: 96%

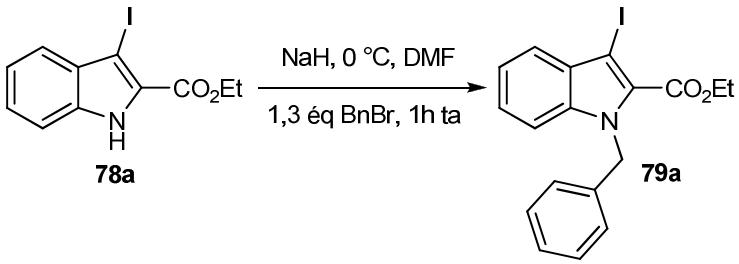
F: 96-98 °C

IR (KBr): 3030; 2950; 1697; 1492; 1451; 1173.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 4,04 (s, 3H); 5,55 (s, 2H); 7,00-7,40 (m, 8H); 8,18 (bd, 1H, *J* = 7,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 51,4; 60,5; 95,3; 110,7; 112,1; 121,8; 122,3; 123,4; 126,4; 127,2; 127,7; 127,9; 129,0; 136,0; 138,5.

II.E.3.c. Synthèse du 1-benzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylate d'éthyle

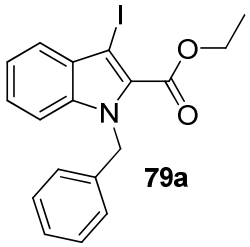


78a **79a**

Dans un ballon tricol préalablement séché à la flamme on place le composé **78a** (62 mmole, 19,53 g) dans 80 mL de DMF distillé. On additionne à 0 °C 1,1 équivalent d'hydrure de sodium à 60% (68,2 mmol, 2,73 g). Après dégagement d'hydrogène on ajoute à 0 °C 1,3 éq. de bromure de benzyle (80,6 mmol, 9,59 mL) goutte à goutte et le mélange est agité pendant 2 heures à température ambiante. Puis on hydrolyse avec 100 mL d'eau le mélange réactionnel. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL) puis séchage, les solvants sont évaporés pour donner avec un rendement quantitatif l'indole **79a**.

Par la même méthode nous avons pu synthétiser l'indole **79b**.

1-Benzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylate d'éthyle



79a

Rdt: 97 %

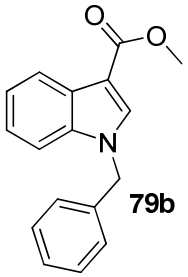
F: 139-139 °C

IR (KBr): 3062; 2980; 1701; 1610.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,43 (t, 3H, *J* = 7,1); 4,46 (q, 2H, *J* = 7,1); 5,86 (s, 2H); 7,20-7,50 (m, 8H); 7,64 (d, 1H, *J* = 7,9).

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 405 ($M^{+\cdot}$, 65); 360 (10); 269 (15); 248 (5); 232 (20); 205 (20); 204 (40); 91 (100).

1-Benzyl-indole-3(*1H*)-carboxylate de méthyle[217]



79b

Rdt: 64 %

F: 70-72 °C

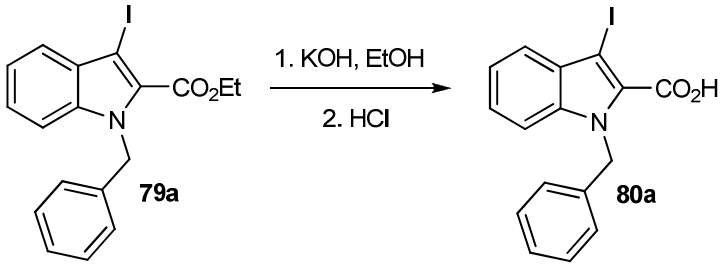
IR (KBr): 3109; 3032; 2948; 1691; 1531.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,92 (s, 3H); 5,34 (s, 2H); 7,00-7,50 (m, 8H); 7,86 (s, 1H); 8,21 (bd, 1H, *J* = 6,1).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 50,3; 50,6; 107,1; 110,0; 111,3; 121,4; 121,7; 122,6; 126,4; 126,7; 127,7; 128,6; 134,2; 135,5; 136,4; 165,1.

[217] Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.

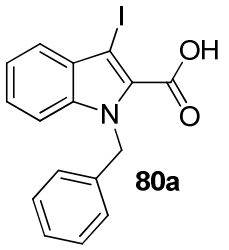
II.E.3.d. Synthèse du 1-benzyl-3-iodo-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle



Dans un ballon monocol on place le composé **79a** (62 mmol, 25,11 g) dans 80 mL d'éthanol et on ajoute 3 éq. de KOH à 12 % (186 mmol, 76,5 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant une nuit. Après évaporation de l'éthanol le mélange réactionnel est acidifié par une solution d'HCl 1M. La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (2 x 30 mL) et lavée avec une solution de NaCl (20 mL). Le brut réactionnel est ensuite séché et évaporé pour donner avec un rendement quantitatif l'indole **80a**.

La même méthode nous a permis d'accéder à l'indole **80b**.

Acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylique



Rdt: 96 %

F: 202-203 °C

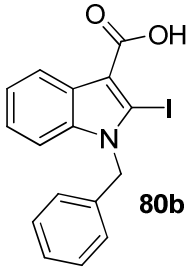
IR (KBr): 3200-2500; 3028; 1672; 1608; 1276; 742; 724.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,99 (s, 2H); 7,12 (dd, 2H, *J* = 1,2); 7,20-7,34 (m, 5H); 7,42 (m, 1H); 7,54-7,64 (m, 2H).

RMN ^{13}C (200 MHz,CD_3OD): 48,6; 67,3; 111,6; 121,8; 123,6; 126,4; 127,2; 128,6; 129,1; 130,5; 131,0; 138,5; 139,0; 161,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 377 ($M^{+\cdot}$, 29); 127 (10); 91 (100); 77 (5).

Acide 1-benzyl-2-iodo-indole-3(*1H*)-carboxylique



80b

Rdt: 93 %

F: 226-228 °C

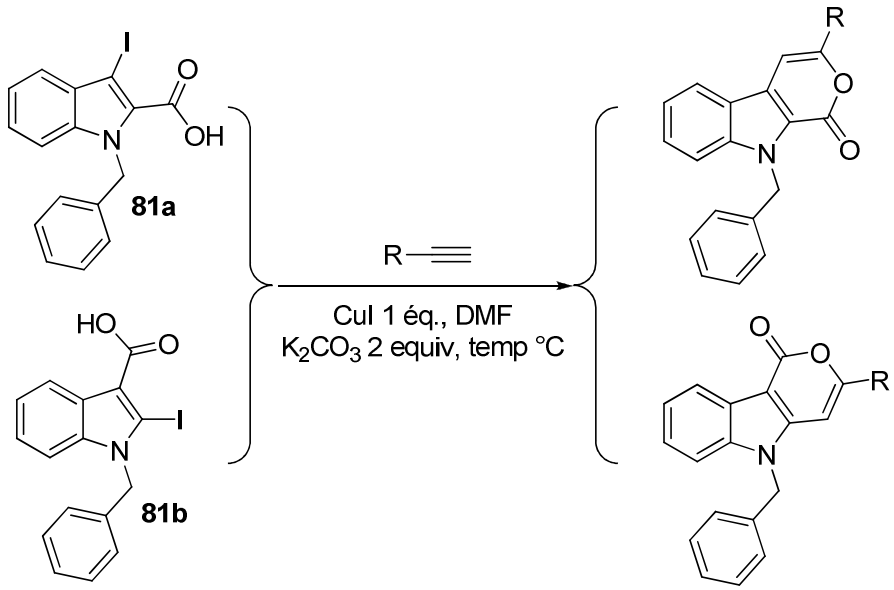
IR (KBr): 3200-2300; 1662; 1495; 1451; 1282; 1186.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,33 (s, 2H); 6,80-7,10 (m, 8H); 8,05 (d, 1H, *J* = 7,0).

RMN ^{13}C (200 MHz, Acetone-d^6): 49,8; 98,1; 110,7; 111,3; 120,6; 121,2; 122,3; 125,8; 126,9; 127,0; 128,2; 136,3; 137,6; 164,6.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 377 ($M^{+\cdot}$, 29); 360 (15); 204 (10); 127 (10); 91 (100); 77 (5).

II.E.3.e. Cyclisation des dérivés de l'indole



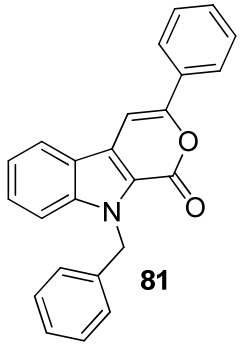
Dans un tube de Schlenk, on place 15 mL de DMF, l'acide 1-benzyl-3-iodo-indole-2(*1H*)-carboxylique (2 mmol, 0.75 g) et deux équivalents de K_2CO_3 (4 mmol, 552 mg). Le mélange est dégazé à froid. On place ensuite X équivalent d'alcyne vrai puis un équivalent de CuI (2 mmol, 381 mg). Le mélange est dégazé à nouveau, puis chauffé à 110 °C pendant 48

heures. Après hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl (15 mL) le milieu est filtré sur célite, puis extrait à l'éther diéthylique (2 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies puis lavées successivement par une solution de NH_4Cl saturée (20 mL) et par une solution de NaCl saturée (20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium ($MgSO_4$), filtrées et évaporées sous vide. Le brut réactionnel est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange adéquat d'éther de pétrole et d'éther diéthylique afin d'obtenir le produit de cyclisation.

Dans le cas du produit **83,** X = 5 éq. d'alcyne.

Dans le cas du **87**, X = 10 éq. d'alcyne.

9-Benzyl-3-phénylpyrano[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



81

Rdt : 40 %

F : 160-161 °C

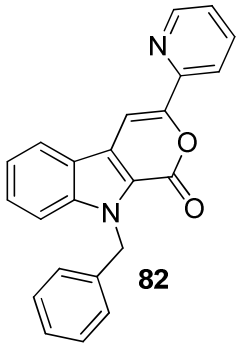
IR (KBr): 3025; 2939; 1716; 1616; 1605; 1526; 1208; 1065; 762; 754; 742.

RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,97 (s, 2H); 7,20-7,55 (m, 12H); 7,85-8,05 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 48,1; 97,1; 11,5; 120,8; 121,2; 121,6; 121,7; 124,9; 126,4; 127,2; 127,6; 128,1; 128,7; 128,8; 129,2; 132,5; 137,5; 141,0; 152,8; 156,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 351 ($M^{+\cdot}$, 100); 260 (59); 232 (23); 204 (18); 105 (12); 91; 45; 77 (14).

9-Benzyl-3-(pyridin-2-yl)pyrano[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



82

Rdt: 75 %

F : 183-184 °C

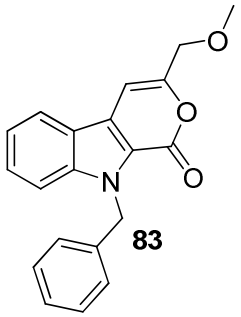
IR (KBr): 3033; 1717; 1616; 1582; 1526; 1204; 1073; 1060; 789; 735.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 5,98 (s, 2H); 7,22-7,36 (m, 7H); 7,49 (m, 2H); 7,84 (t, 1H, *J* = 7,7); 8,05 (t, 2H, *J* = 7,6); 8,19 (s, 1H); 8,68 (d, 1H, *J* = 4,6).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 48,2; 100,0; 111,6; 119,9; 121,7; 121,8; 122,1; 123,6; 126,3; 127,2; 127,7; 128,4; 128,8; 137,4; 141,22; 149,5; 150,0; 151,3; 156,4.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 352 ($M^{+\cdot}$, 100); 261 (51); 233 (26); 204 (10); 106 (10); 91 (54); 78 (19).

9-Benzyl-3-methoxypyrano[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



83

Rdt: 77 %

F : 121-122 °C

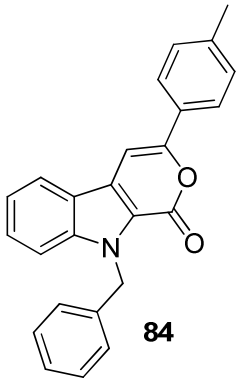
IR (KBr): 3069; 1698; 1626; 1615; 1212; 1084; 980; 744.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 3,55 (s, 3H); 4,42 (s, 2H); 5,97 (s, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 6H); 7,50-7,52 (m, 2H); 7,94 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 48,1; 59,0; 71,0; 100,0; 111,5; 120,8; 121,3; 121,5; 121,7; 125,5; 127,1; 127,6; 128,2; 128,8; 137,5; 140,9; 152,4; 157,0.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 319 ($M^{+\cdot}$, 68); 288 (27); 260 (8); 168 (11); 91 (100).

9-Benzyl-3-*p*-tolylpyrano[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



84

Rdt: 60 %

F : 184-185 °C

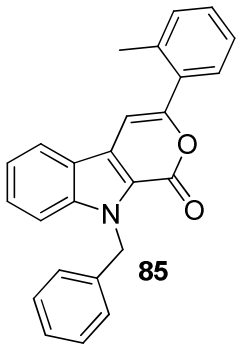
IR (KBr): 3087; 3061; 3032; 1696; 1615; 1515; 1206; 1073; 816; 742.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,45 (s, 3H); 6,0 (s, 2H); 7,28-7,33 (m, 8H); 7,4 (s, 1H); 7,51-7,54 (m,2H); 7,85 (d, 2H, *J* = 8,2); 8,01 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 21,5; 48,1; 96,5; 111,6; 120,8; 121,2; 121,8; 125; 126,7; 127,2; 127,6; 128,2; 128,8; 129,6; 129,9; 137,5; 139,5; 141,1; 153,2; 156,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 365 ($M^{+\cdot}$, 100); 274 (63); 246 (21); 218 (27); 119 (12); 91 (44); 65 (12).

9-Benzyl-3-*o*-tolylpyranol[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



85

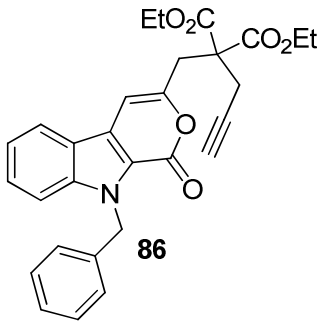
Rdt: 40 %

IR (NaCl): 3063; 3031; 1714; 1544; 1248; 1202.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,60 (s, 3H); 5,38 (s, 2H); 7,17-7,50 (m, 12H); 7,53-7,60 (m, 1H); 7,83-7,92 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 21,1; 50,5; 87,1; 90,3; 98,2; 110,2; 120,4; 120,7; 123,0; 124,1; 125,7; 127,1; 127,6; 128,0; 129,0; 129,5; 131,5; 136,0; 136,7; 139,6.

2-[(9-Benzyl-1,9-dihydropyrano[3,4-*b*]indole-3-yl)méthyl]-2-(prop-2-ynyl)malonate de diéthyle



86

Rdt: 30 %

F: 165-166 °C

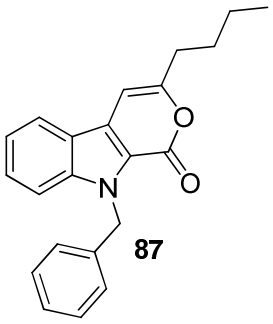
IR (KBr): 3256; 1735; 1709; 1628.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,27 (t, 6H, *J* = 7,1); 2,15 (t, 1H, *J* = 2,5); 2,88 (d, 2H, *J* = 2,5); 3,43 (s, 2H); 5,90 (s, 2H); 4,32 (q, 4H, *J* = 7,1); 5,89 (s, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,21-7,28 (m, 6H); 7,45-7,49 (m, 2H); 7,90 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 14,1; 22,8; 36,2; 48,0; 56,3; 61,7; 62,4; 72,2; 78,9; 102,0; 111,4; 121,2; 121,7; 122,7; 125,5; 126,4; 127,0; 127,6; 128,1; 128,7; 137,4; 140,8; 151,1; 156,6; 169,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 485 ($M^{+\cdot}$, 19); 441 (40); 368 (17); 367 (33); 294 (11); 288 (17); 91 (100).

9-Benzyl-3-butylpyrano[3,4-*b*]indole-1(*9H*)-one



87

Rdt: 79 %

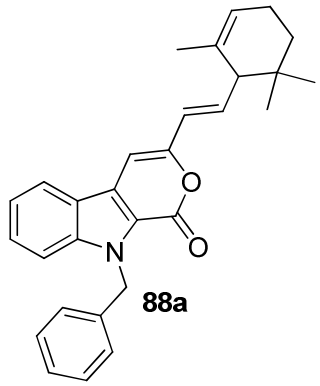
F: 90-91 °C

IR (KBr): 3079; 3025; 1700; 1624; 1532; 1210.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,98 (t, 3H, *J* = 7,3); 1,44 (s_x, 2H, *J* = 7,4); 1,76 (q, 2H, *J* = 7,8); 2,65 (t, 2H, *J* = 7,5); 5,93 (s, 2H); 6,72 (s, 1H); 7,10-7,31 (m, 6H); 7,41-7,48 (m, 2H); 7,88 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : 13,9; 22,3; 29,6; 33,4; 48,0; 98,2; 111,4; 120,2; 120,9; 121,3; 121,7; 126,5; 127,2; 127,6; 128,0; 128,7; 137,7; 141,0; 157,5; 157,8.

(*E*)-9-Benzyl-3-[2-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)vinyl]pyrano[3,4-*b*]indole-1(9*H*)-one



88a

Rdt: 70 %

F: 64-65 °C

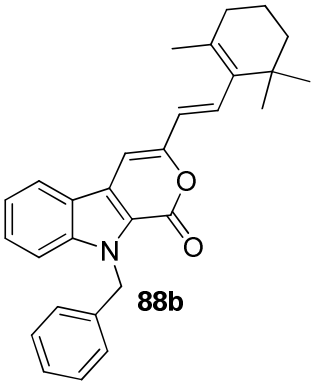
IR (KBr): 3060; 3031; 1710; 1640; 1593; 1210; 1066.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : 0,92 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,20-1,28 (m, 1H); 1,49-1,60 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, *J* = 1,3); 2,02-2,12 (m, 2H); 2,30 (d, *J* = 9,5, 1H); 5,50 (bs, 1H); 5,92 (s, 2H); 6,12 (d, 1H, *J* = 15,4); 6,46 (dd, 1H, *J* = 15,4/9,5); 6,76 (s, 1H); 7,24-7,30 (m, 6H); 7,45-7,53 (m, 2H); 7,87 (d, 1H, *J* = 8,0)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : 23,1; 27,0; 27,9; 31,3; 32,7; 48,0; 54,7; 99,2; 111,4; 120,7; 121,1; 121,5; 121,6; 121,8; 123,2; 126,5; 127,1; 127,5; 128,0; 128,7; 133,2; 135,6; 137,5; 140,9; 151,9; 156,7.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 423 ($M^{+\cdot}$, 41); 368 (12); 367 (40); 331 (24); 301 (20); 289 (10); 288 (39); 91 (100).

(*E*)-9-Benzyl-3-[2-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)vinyl)pyrano[3,4-*b*]indol-1(*9H*)-one



88b

Rdt: 72%

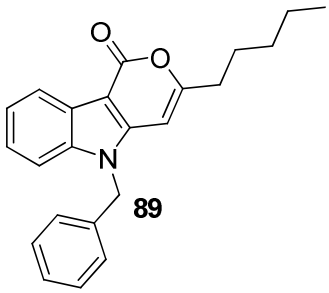
F: 153-155 °C

IR (KBr): 3057; 3015; 1700; 1565; 1215; 1065.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) : 1,14 (s, 6H); 1,45-1,75 (m, 4H); 1,81 (s, 3H); 2,00-2,20 (m, 2H); 5,89 (s, 2H); 6,12 (d, 1H, *J* = 15,9); 6,75 (s, 1H); 7,03 (d, 1H, *J* = 15,9); 7,23 (s, 6H); 7,43 (s, 2H); 7,85 (d, 1H, *J* = 7,9).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 18,8; 21,4; 28,6; 32,9; 33,9; 39,3; 47,5; 99,2; 111,0; 120,1; 120,7; 121,1; 121,3; 123,7; 126,2; 126,7; 127,1; 127,6; 128,2; 130,4; 131,0; 136,7; 137,1; 140,5; 151,8; 156,3.

5-Benzyl-3-pentylpyrano[4,3-*b*]indol-1(*5H*)-one



89

Rdt: 76 %

F: 123-125 °C

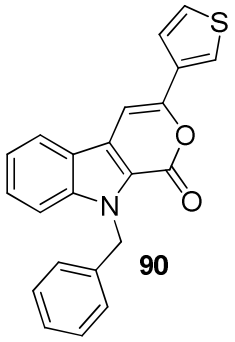
IR (KBr): 3155; 3034; 2959; 2932; 2872; 1793; 1713; 1626; 1608.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,90 (t, 3H, *J* = 6,4); 1,15-1,45 (m, 4H); 1,60-1,90 (m, 4H); 2,60 (t, 2H, *J* = 7,9); 5,41 (s, 2H); 6,31 (s, 1H); 7,05-7,15 (m, 3H); 7,25-7,40 (m, 6H); 8,20-8,30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : 14,0; 22,3; 26,9; 31,2; 34,4; 47,1; 92,7; 99,3; 109,9; 121,1; 122,6; 124,4; 126,3; 128,0; 129,0; 135,6; 138,3; 146,6; 160,1; 164,3.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 331 ($M^{+\cdot}$, 89); 288 (30); 240 (21); 170 (10); 91 (100).

9-Benzyl-3-(thiophen-3-yl)pyrano[3,4-*b*]indol-1(*9H*)-one



90

Rdt: 69%

F : 177-179 °C

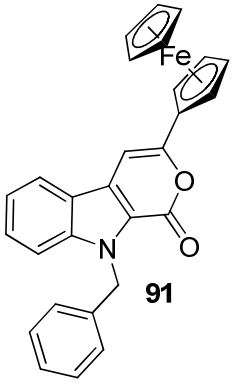
IR (KBr): 3102; 3032; 2932; 1693; 1612; 1463; 1346; 1068.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 5,94 (s, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,24-7,33 (m, 6H); 7,41 (dd, 1H, *J* = 5,1/3,0); 7,45-7,53 (m, 3H); 7,84 (dd, 1H, *J* = 3,0/1,1); 7,95 (d, 1H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 48,0; 96,8; 111,4; 115,4; 118,8; 120,4; 121,1; 121,6; 121,7; 122,7; 124,2; 126,3; 126,7; 127,1; 127,5; 128,1; 128,7; 134,7; 137,4; 141,0; 149,8; 156,5.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 357 (M$^{+\cdot}$, 92); 267 (18); 266 (100); 238 (34); 210 (11); 111 (24); 91 (50); 65 (12).

9-Benzyl-3-(ferrocényl)pyrano[3,4-*b*]indol-1(*9H*)-one



91

Rdt: 70 %

F: 230-232 °C

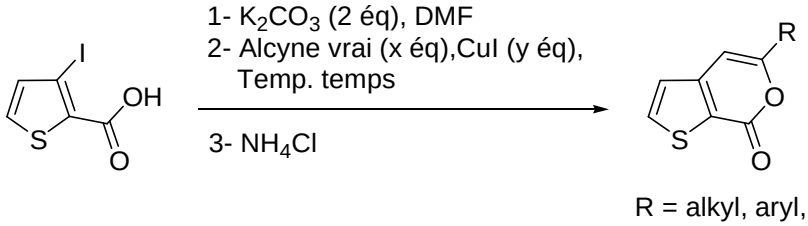
IR (KBr): 3084; 3031; 1700; 1617; 1606; 1208; 743.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 4,23 (s, 5H); 4,42 (m, 2H); 4,84 (m, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,99 (s, 1H); 7,26-2,30 (m, 6H); 7,46-7,50 (m, 2H); 7,94 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) : 47,6; 65,6; 69,4; 94,7; 111,0; 119,5; 120,5; 120,7; 121,4; 126,7, 126,8; 127,1; 127,7; 128,3; 137,1; 140,7; 154,7; 156,8.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 459 (M$^{+\cdot}$, 100); 368 (30); 340 (14); 274 (24); 91 (14).

II.E.4. Synthèse de dérivés du thiophène

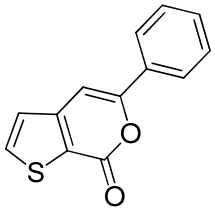


R = alkyl, aryl, ...

Dans un Schlenk sous argon, on introduit 5 mmoles (1,2 g) d'acide 3-iodothiophène-2-carboxylique, 10 mmoles (2 éq., 1,38 g) de carbonate de potassium et 20 mL de DMF. Le mélange est dégazé à froid sous agitation, pendant 10 minutes. Puis on introduit 10 mmoles (2 éq.) d'alcyne vrai et 2 mmoles (0,4 éq. 0,38 g) de CuI. Le mélange est porté entre 55 et 60 °C pendant 4 heures puis hydrolysé à 0 °C avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (15 mL). Le mélange est repris avec 100 mL l'éther diéthylique et filtré sur Célite. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et avec de l'eau (7 x 20 mL), puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. Le brut réactionnel est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant les mélanges éluants adéquats.

Nous avons obtenu les produits suivants :

5-Phényl-thiéno[2,3-*c*]pyran-7(*7H*)-one[218]



92

Rdt: 65 %

F: 121-123 °C

IR (KBr): 3120; 2923; 2846; 1848; 1728; 1710; 1607; 1433; 1057

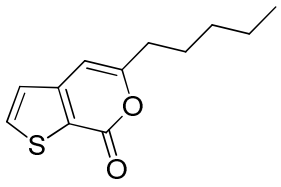
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 7,12 (s, 1H); 7,24 (d, 1H, *J* = 5,12); 7,35-7,55 (m, 3H); 7,78-7,95 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 98,6; 122,5; 124,3; 125,0; 128,5; 130,0; 131,5; 136,4; 147,1; 156,0; 157,8.

[218] Ames, D. E.; Ribeiro, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1390.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 228 ($M^{+\cdot}$, 100); 201 (10); 200 (100); 172 (15); 171 (100); 151 (10); 95 (30); 77 (35).

5-Pentylthiéno[2,3-*c*]pyran-7(*7H*)-one



93

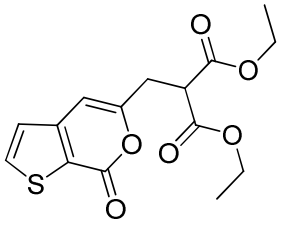
Rdt: 49 %

IR (NaCl): 3084; 2955; 2928; 2859; 1720; 1626; 1525; 1439; 1002.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 0,90 (t, 3H, *J* = 7,4); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,71 (q, 2H, *J* = 7,4); 2.55 (t, 2H, *J* = 7,4); 6,44 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, *J* = 5,1); 7,78 (d, 1H, *J* = 5,1).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 13,9; 22,3; 26,8; 31,1; 33,4; 100,4; 122,0; 124,0; 136,5; 147,6; 159,2; 161,0.

2-[(7-Oxo-thiéno[2,3-*c*]pyran-5(*7H*)-yl)méthyl]malonate de diéthyle



94

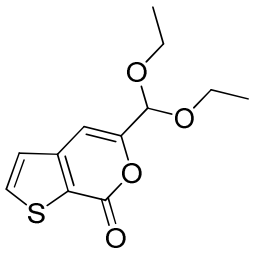
Rdt: 68 %

IR (NaCl): 3285; 2984; 2939; 1736; 1240.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (t, 6H, *J* = 7,0); 3,16 (d, 2H, *J* = 7,5); 3,91 (t, 1H, *J* = 7,5); 4,21 (q, 4H, *J* = 7,0); 6,55 (s, 1H); 7,12 (d, 1H, *J* = 5,1); 7,81 (d, 1H, *J* = 5,1).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,6; 32,2; 49,2; 61,5; 101,9; 122,4; 123,9; 136,3; 146,5; 155,7; 158,0; 167,7.

5-(Diéthoxyméthyl)-thiéno[2,3-*c*]pyran-7(*7H*)-one



95

Rdt: 59 %

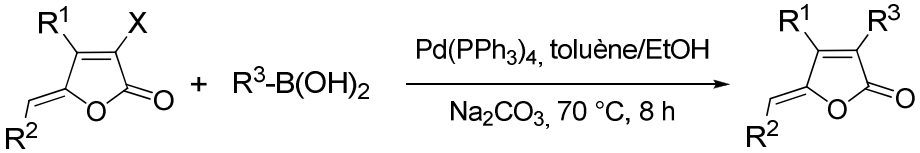
F: < 50 °C

IR (KBr): 3085; 2978; 2929; 2895; 1763; 1714; 1633.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (t, 6H, *J* = 7,0); 3,64 (q, 2H, *J* = 7,5); 3,71 (q, 2H, *J* = 7,5); 5,26 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,20 (d, 1H, *J* = 5,5); 7,84 (d, 1H, *J* = 5,5).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 15,1; 62,5; 97,7; 101,1; 123,8; 124,9; 136,8; 146,4; 155,7; 158,1.

II.F. Synthèse de type Suzuki

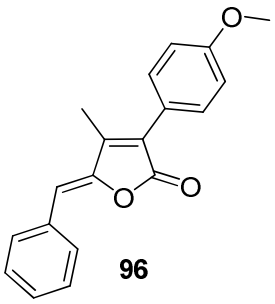


R^1 = alkyl
R^2 = vinyl, aryl
R^3 = alkyl, vinyl, aryl

Dans un schlenk contenant 4 mL d'éthanol, 6 mL de toluène, on introduit 0,6 mmole de buténolide α-halogéné, 0,69 mmoles d'acide boronique et 30 mg (5 %mol) de $Pd(PPh_3)_4$. Le mélange est dégazé à froid et remis sous atmosphère d'argon. On y ajoute ensuite 0,65 mL (1M dans l'eau) de Na_2CO_3 et le mélange est agitaté à 70 °C pendant 8 h. Le mélange est repris à l'éther diéthylique (50 mL) et filtré sur célite. Les solvants organiques du filtrat sont éliminés à l'évaporateur rotatif et le résidu obtenu est est extrait à l'éther diéthylique (2 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant adéquat.

Nous avons obtenu les structures suivantes :

(*Z*)-5-benzylidène-3-(4-méthoxyphényl)-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



96

Rdt: 85 %

F: 168-170 °C

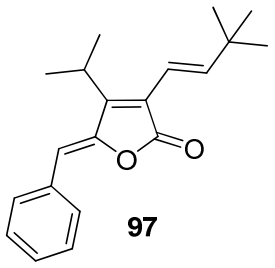
IR (KBr): 2917; 2851; 1757; 1698; 1640; 1602; 1251; 1156; 1026.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,36 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,13 (s, 1H); 7,01 (d, 2H, *J* = 8,9); 7,32-7,46 (m, 3H); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,9); 7,84 (d, 2H, *J* = 8,3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 10,7; 54,9; 108,8; 113,7; 121,9; 125,2; 128,4; 130,0; 132,8; 145,8; 148,5; 159,5; 168,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 292 ($M^{+\cdot}$,100); 263 (10); 221 (20); 146 (60); 131 (20); 103 (25); 91 (10); 77 (20).

(*Z*)-5-Benzylidène-3-[(*E*)-3,3-diméthylbut-1-ényl]-4-isopropylfuran-2(*5H*)-one



97

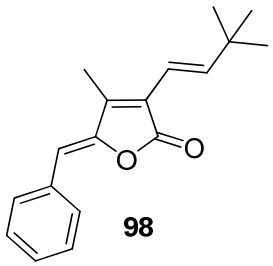
Rdt: 55 %

IR (NaCl): 3058; 2961; 2870; 1762; 1463.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,13 (s, 9H); 1,41 (d, 6H, *J* = 7,1); 3,16 (h, 1H, *J* = 7,1); 6,17 (s, 1H); 6,25 (d, 1H, *J* = 16,1); 7,05 (d, 1H, *J* = 16,1); 7,29-7,44 (m, 3H); 7,80 (d, 2H, *J* = 7,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 19,0; 25,3; 28,8; 33,7; 109,3; 112,6; 121,6; 128,1; 128,3; 130,1; 133,1; 146,7; 149,1; 153,0; 168,2.

(*Z*)-5-Benzylidène-3-[(*E*)-3,3-diméthylbut-1-ényl]-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



98

Rdt: 82 %

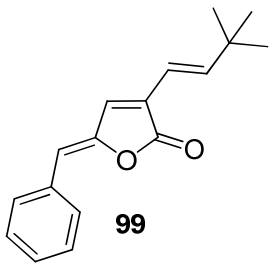
IR (NaCl): 3054; 2960; 2923; 2862; 1752; 1698; 1632; 1014.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,14 (s, 9H); 2,21 (s, 3H); 5,93 (s, 1H); 6,12 (d, 1H, *J* = 16,2); 6,93 (d, 1H, 16,2); 7,28-7,43 (m, 3H); 7,28-7,82 (m, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 10,5; 28,8; 33,7; 108,3; 112,5; 122,6; 128,1; 128,3; 129,9; 133,0; 144,3; 148,4; 149,1; 168,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 268 ($M^{+\cdot}$, 100); 253 (63); 250 (17); 225 (31); 199 (18); 197 (17); 129 (16); 128 (19); 91 (46); 90 (40); 89 (25); 77 (19); 41 (18).

(*Z*)-5-Benzylidène-3-[(*E*)-3,3-diméthylbut-1-ényl]furan-2(*5H*)-one



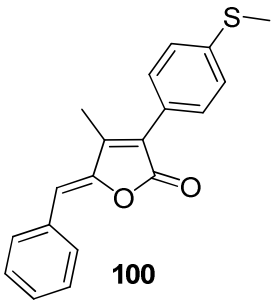
99

Rdt: 70%

IR (NaCl): 3057; 2958; 2925; 1776; 1629; 1014.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,14 (s, 9H); 5,98 (s, 1H); 6,18 (d, 1H, *J* = 16,2); 6,91 (d, 1H, 16,2); 7,28-7,43 (m, 3H); 7,28-7,82 (m, 2H).

(*Z*)-5-Benzylidène-4-méthyl-3-(4-(méthylthio)phényl)furan-2(*5H*)-one



100

Rdt: 61 %

F: 174-176 °C

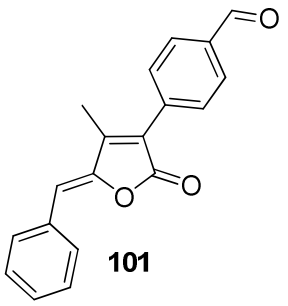
IR (KBr): 3054; 2917; 2851; 1753; 1695; 1642; 1091.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,37 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 7,21-7,46 (m, 5H); 7,53 (d, 2H, *J* = 8,5); 7,84 (d, 2H, *J* = 6,8).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 10,8; 15,0; 109,4; 125,7; 128,4; 128,9; 130,1; 132,7; 145,8; 148,5; 159,5; 168,9.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 308 ($M^{+\cdot}$, 100); 204 (29); 162 (25); 146 (13); 115 (23); 90 (14).

(*Z*)-5-Benzylidène-4-méthyl-3-(4-(methanal)phényl)furan-2(*5H*)-one



101

Rdt: 57 %

F: 166-168 °C

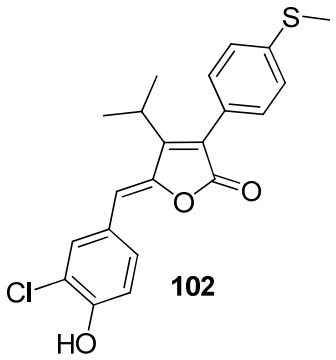
IR (KBr): 3049; 2917; 2846;1751; 1699; 1640; 1604; 1385; 1215.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,42 (s, 3H); 6,42 (s, 1H); 7,32-7,48 (m, 3H); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,3); 7,86 (dd, 2H, *J* = 1,7/8,1); 7,99 (d, 2H, *J* = 8,3); 10,07 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 10,9; 110,8; 124,4; 128,5; 128,9; 129,3; 129,4; 130,3; 132,4; 135,6; 148,1; 149,2; 168,0; 191,1.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 290 ($M^{+\cdot}$, 100); 205 (25); 143 (11); 118 (43); 115 (18); 90 (50); 89 (27).

(*Z*)-5-(3-Chloro-4-hydroxybenzylidène)-4-isopropyl-3-(4-(méthylthio)phényl)furan-2(*5H*)-one



102

Rdt: 65 %

F: 199-201 °C

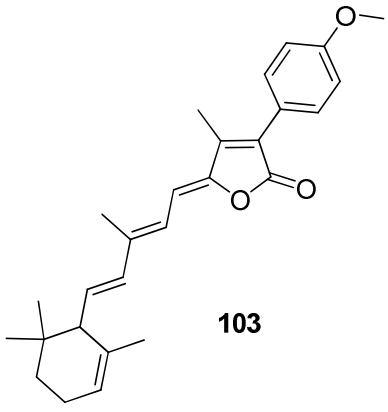
IR (KBr): 3246; 2958; 2924; 2854; 1731; 1602.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,38 (d, 6H, *J* = 7,14); 2,53 (s, 3H); 3,30 (h, 1H, *J* = 7,14); 6,18 (s, 1H); 7,05 (dd, 2H, *J* = 5,42/8,58); 7,18-7,33 (m, 2H); 7,59-7,69 (m, 2H); 7,82-7,90 (m, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 15,0; 21,8; 26,1; 31,5; 109,9; 116,1; 120,1; 125,7; 126,5; 126,6; 129,4; 130,7; 139,48; 145,6; 151,6; 156,8; 168,8.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 386 ($M^{+\cdot}$, 100); 373 (12); 371 (33); 296 (13); 175 (11); 143 (12); 141 (11); 128 (42); 115 (13); 44 (38); 36 (43).

(*Z*)-3-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-5-[(2*E*,4*E*)-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-2-ényl)penta-2,4-diénylidène]furan-2(*5H*)-one



103

Rdt: 87%

F : 109-111 °C

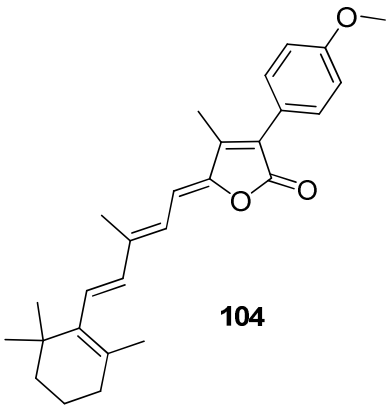
IR (KBr): 2950; 217; 2851; 1752; 1610; 1509; 1251; 1182.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,89 (d, 6H, *J* = 16,8); 1,20-1,25 (m, 1H); 1,40-1,50 (m, 1H); 1,60 (d, 3H, *J* = 1,4); 1,99 (d, 3H, *J* = 0,84); 2,03-2,10 (m, 2H); 2,24 (bd, 1H, *J* = 9,3); 2,30 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,45 (bs, 1H); 5,73 (dd, 1H, *J* = 9,3/15,4); 6,23 (d, 1H, *J* = 15,4); 6,24 (d, 1H ,*J* = 12,4); 6,63 (bd, 1H, *J* = 12,4); 7,00 (d, 2H, *J* = 8,0); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,0).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,5; 13,7; 23,5; 27,4; 28,2; 32,0; 33,1; 55,3; 55,8; 107,5; 114,5; 121,6; 122,9; 123,2; 125,8; 130,8; 134,4; 134,9; 136,3; 141,2; 144,6; 149,5; 160,2; 169,2.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 404 ($M^{+\cdot}$, 100); 349 (19); 348 (58); 290 (16); 283 (20); 282 (60); 267 (18); 256 (35); 216 (18); 147 (24); 146 (67); 145 (74); 133 (21); 132 (60); 131 (46); 122 (24); 119 (34); 117 (29); 115 (22); 107 (32); 105 (26); 103 (27);91 (50); 79 (22); 77 (31); 36 (36).

(*Z*)-3-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-5-[(2*E*,4*E*)-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)penta-2,4-diénylidène)furan-2(*5H*)-one



104

Rdt: 65 %

IR (NaCl): 2928; 1753; 1606; 1512; 1253; 1179.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,06 (s, 6H); 1,44-1,51 (m, 2H); 1,55-1,70 (m, 2H); 1,75 (s, 3H); 2,00-2,20 (m, 5H); 2,30 (s, 3H); 3,31 (s, 3H);3,86 (s, 3H); 6,27 (d, 1H, *J* = 16,3); 6,28 (d, 1H, *J* = 12,1); 6,39 (d, 1H, *J* = 16,3); 6,68 (d, 1H, *J* = 12,1); 6,99 (d, 2H, *J* = 8,9); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,9).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 11,5; 13,2; 19,6; 22,2; 29,4; 33,7; 34,7; 40,1; 55,7; 107,7; 114,4; 123,2; 123,4; 125,6; 129,5; 130,3; 130,8; 137,6; 137,9; 141,7; 144,7; 160,1; 169,3.

SM (ESI+) *m/z* = 405 $[M+H]^+$; 427 $[M+Na]^+$.

II.G. Synthèse de type Negishi

II.G.1. Synthèse des organomagnésiens[219]

Dans un montage de Grignard, on introduit 0,24 g (1 éq.) de paillettes de magnésium qu'on recouvre de 1 mL de THF et d'une goutte de bromure. La réaction est amorcée par adjonction d'un micro cristal d'iode. Le reste de bromure (1,11 mL dans 9 mL de THF, 10 mmoles) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé à l'agitation à température ambiante jusqu'à disparition complète du magnésium. Nous avons ainsi préparé les magnésiens suivants :

- Le bromure de *n*-butyl magnésium (1 M dans le THF)
- Le bromure de *s*-butyl magnésium (1 M dans le THF)
- Le bromure de *m*-tolyl magnésium (1 M dans le THF)
- Le bromure de méthyl magnésium (1 M dans le THF)

II.G.2. Synthèse des organozinciques[219]

Dans un montage de Grignard contenant 10 mL d'une solution 1 M d'organo magnésien, on ajoute à 0°C, par petites portions, 2,3 g (1,01 éq.) de ZnBr2. Après agitation 1 h à température ambiante, l'organozincique est prêt à être utilisé. Nous avons ainsi préparé les organozinciques suivants :

- Le bromure de *n*-butyl zinc (1 M dans le THF)
- Le bromure de *s*-butyl zinc (1 M dans le THF)
- Le bromure de *m*-tolyl zinc (1 M dans le THF)
- Le bromure de méthyl zinc (1 M dans le THF)

II.G.3. Couplage de type Negishi

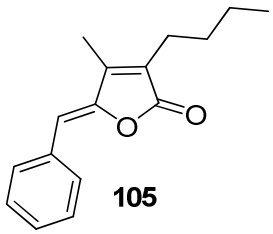
Dans un schlenk contenant 3 mmoles (4 éq.) d'organozincique, on introduit 2 mL de DMF puis 0,75 mmoles (1 éq.) de buténolide α-halogéné dilué dans 2 mL de DMF ainsi qu'une pointe de spatule de $PDCl_2(MeCN)_2$. Le mélange est laissé à l'agitation à température ambiante pendant 8 h. Le mélange hydrolysé à froid avec une solution de NH_4Cl saturée (5

[219] Abarbri, M., Université François Rabelais, Tours, **1995**.

mL) puis est repris à l'éther diéthylique (50 mL) et filtré sur célite. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié sur gel de silice avec un mélange éluant adéquat.

Nous avons obtenu les structures suivantes :

(*Z*)-5-Benzylidène-3-butyl-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



105

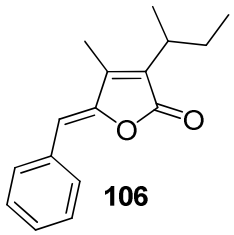
Rdt: 67 %

IR (NaCl): 3020; 2959; 2929; 2859; 1765; 1466.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (t, 3H, *J* = 7,3); 1,29-1,38 (m, 4H); 2,16 (s, 3H); 2,39 (t, 2H, *J* = 7,0); 5,97 (s, 1H); 7,33-7,37 (m, 3H); 7,78 (d, 2H, *J* = 6,7).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,4; 13,6; 22,0; 22,1; 31,2; 107,7; 127,6; 128,1; 128,3; 129,8; 132,8; 147,8; 148,6; 170,1.

(*Z*)-5-Benzylidène-3-*s*-butyl-4-méthylfuran-2(*5H*)-one



106

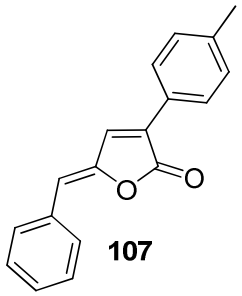
Rdt: 70 %

IR (NaCl): 3001; 2958; 2924; 1766; 1462; 1380.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 0,95 (t, 3H, *J* = 7,1); 1,03 (d, 3H, *J* = 7,0); 1,3-1,35 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,39 (td, 1H, *J* = 7,0); 5,98 (s, 1H); 7,33-7,37 (m, 3H); 7,78 (d, 2H, *J* = 6,9).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 13,4; 13,6; 21,7; 22,0; 31,0; 107,5; 127,3; 128,1; 128,3; 129,8; 132,8; 147,8; 148,6; 170,1.

(Z)-5-Benzylidène-3-*p*-tolylfuran-2(*5H*)-one



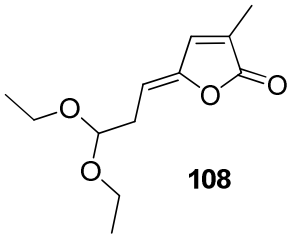
107

Rdt: 77 %

IR (KBr): 3055; 1772; 1631.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 2,43 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 7,27-7,48 (m, 5H); 7,60 (s, 1H); 7,83-7,91 (m, 4H).

(*Z*)-5-(3,3-Diéthoxypropylidène)-3-méthylfuran-2(*5H*)-one



108

Rdt: 82 %

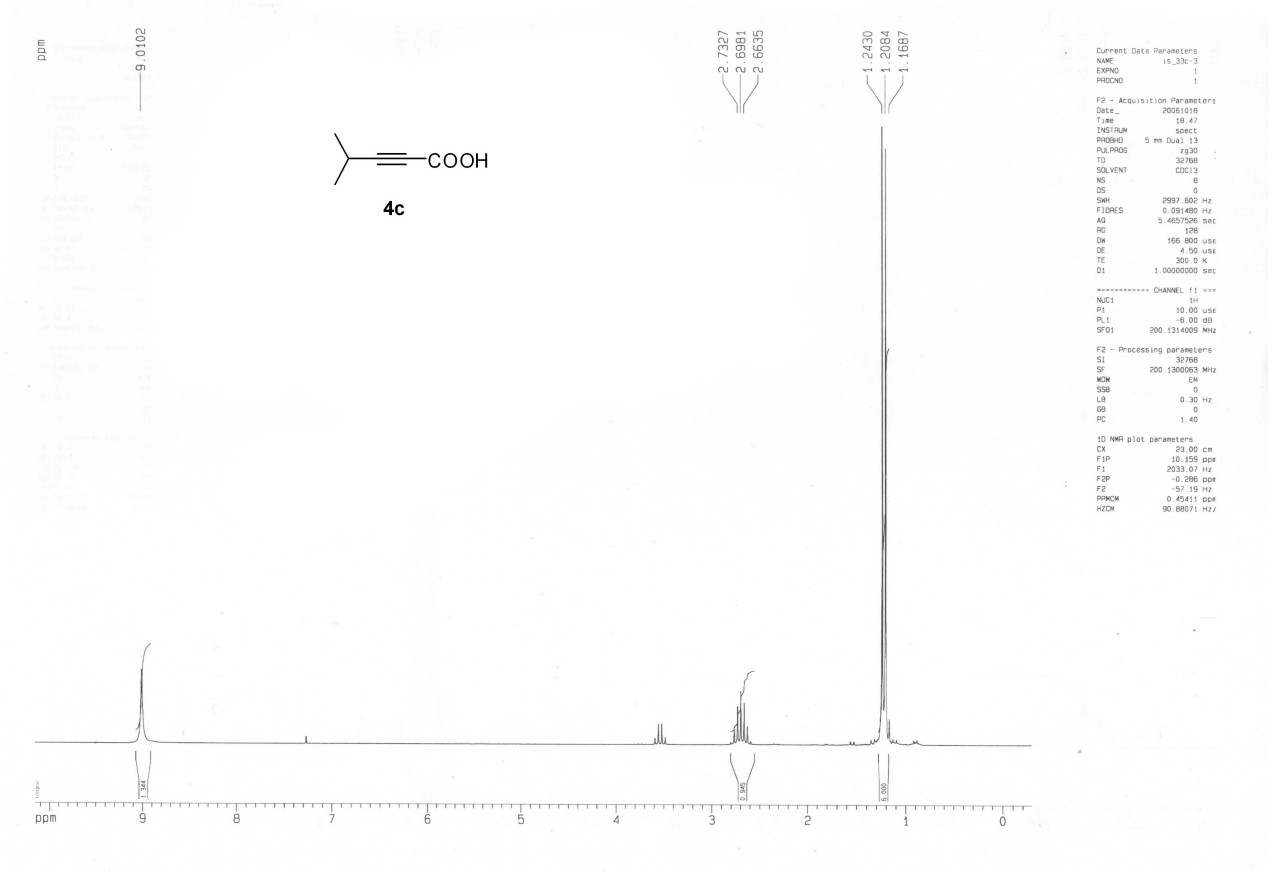
IR (NaCl) : 3050; 2952; 1771; 1630.

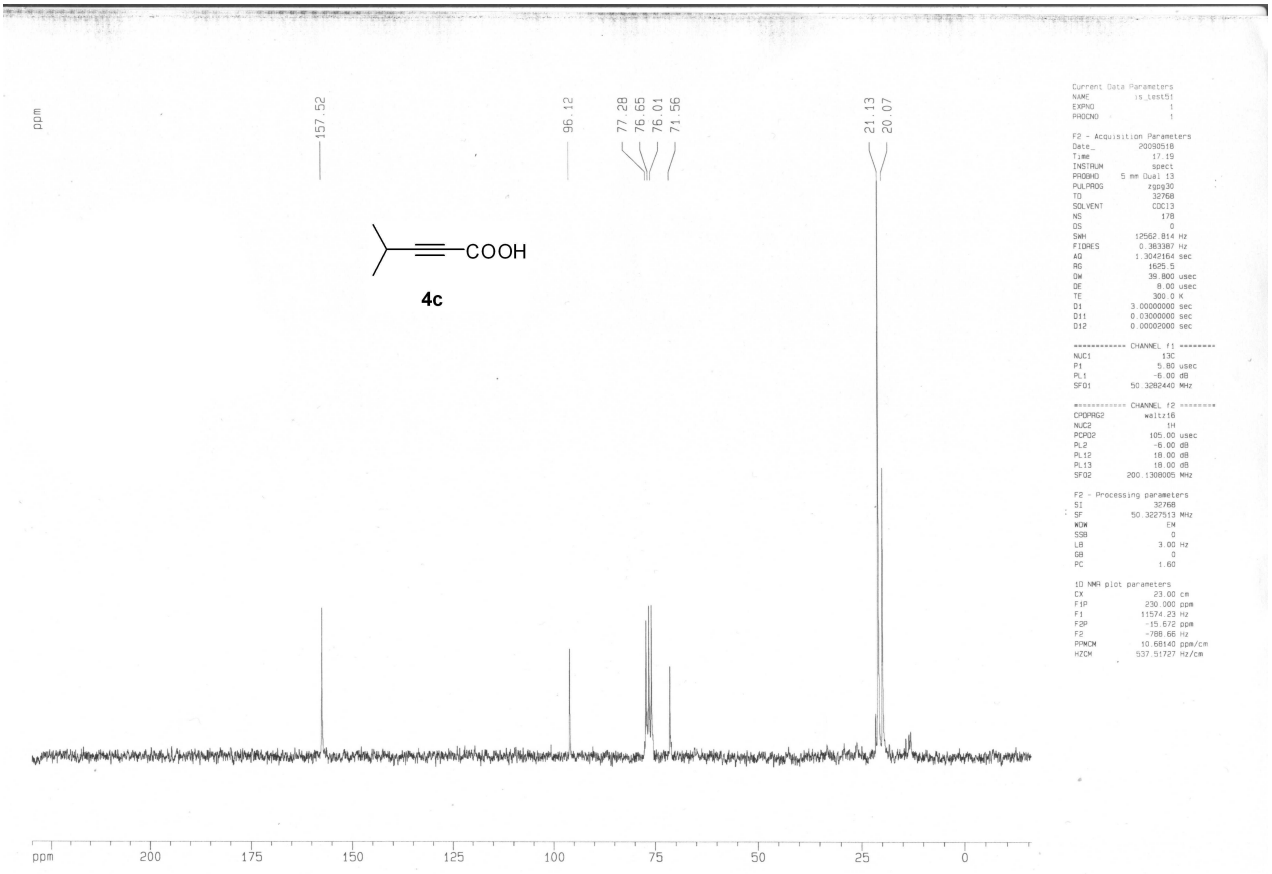
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (t, 6H, *J* = 7,0) ; 2,01 (s, 3H) ; 2,69-2,75 (m, 2H); 3,46-3,76 (m, 4H); 4,60 (t, 1H, *J* = 5,4); 5,23 (t, 1H, *J* = 7,8) ; 7,03 (s, 1H).

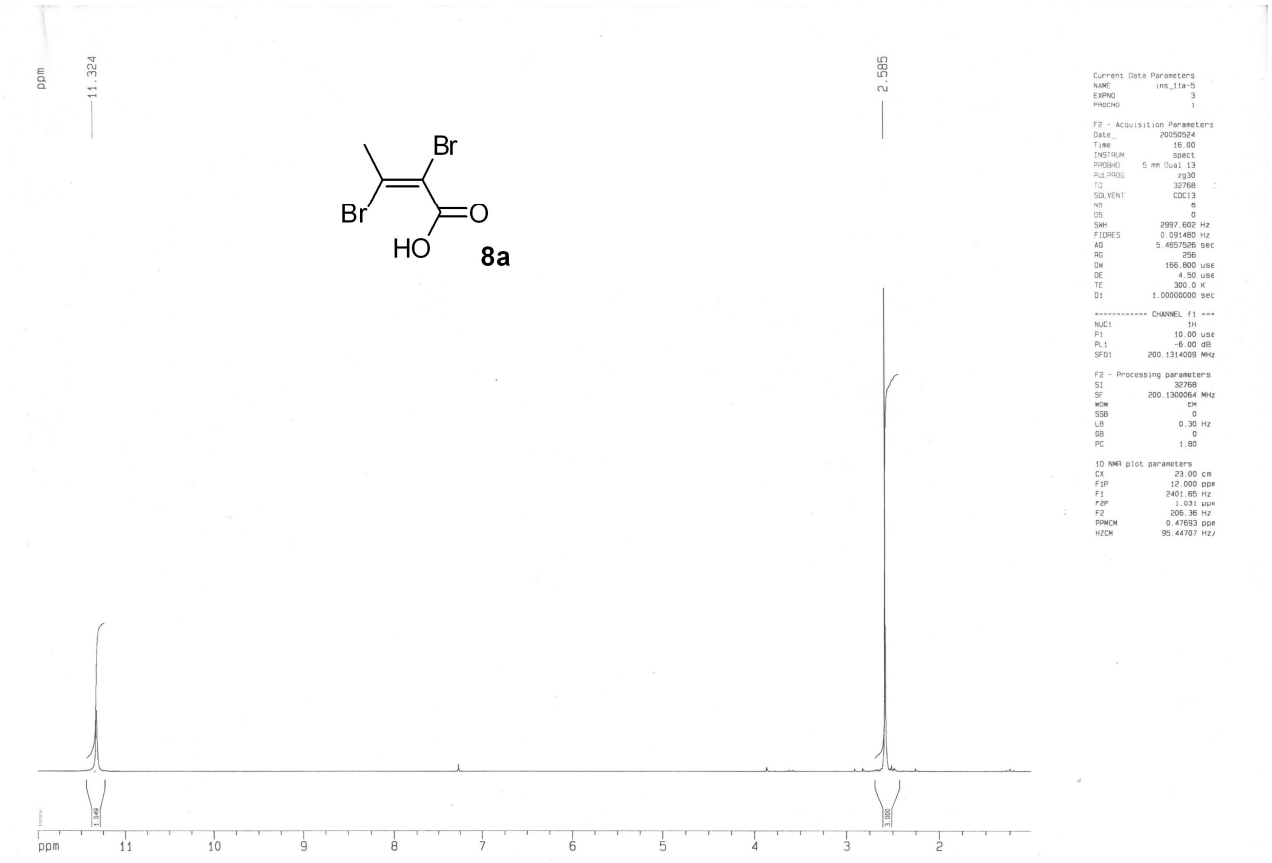
RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): 10,9; 15,6; 31,4; 62,1; 101,9; 109,0; 128,7; 138,1; 149,8; 171,4.

SM (70 eV, EI) *m/z* (%) = 226 (M^+,1); 181 (7); 103 (41); 75 (47); 55(28), 47(100).

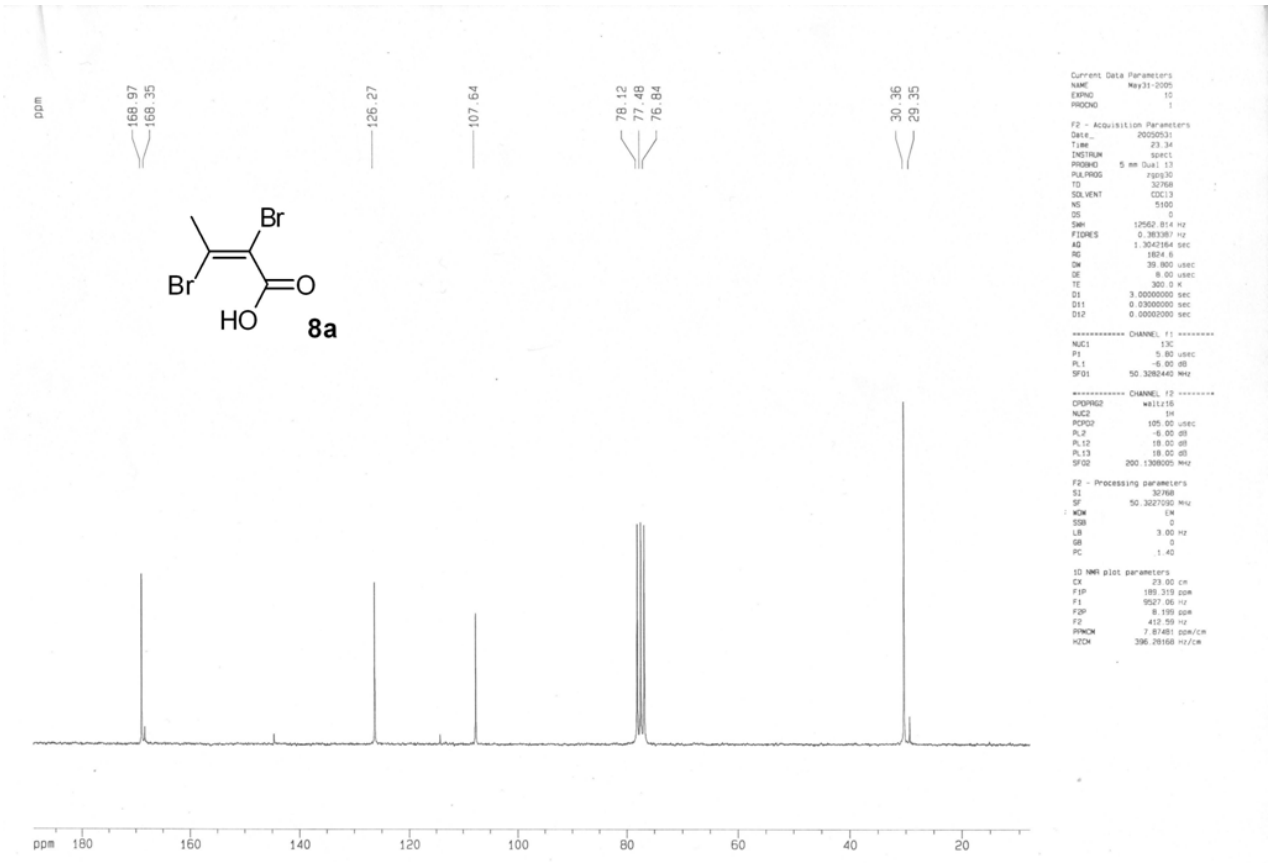
Annexes


ppm
9.0102
2.7327
2.6981
2.6635
1.2430
1.2084
1.1687
COOH
4c
1.344
0.945
6.000
ppm
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Current Data Parameters
NAME is_33c-3
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20061018
Time 18.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 128
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 10.159 ppm
F1 2033.07 Hz
F2P -0.286 ppm
F2 -57.19 Hz
PPMCM 0.45411 ppm
HZCM 90.88071 Hz

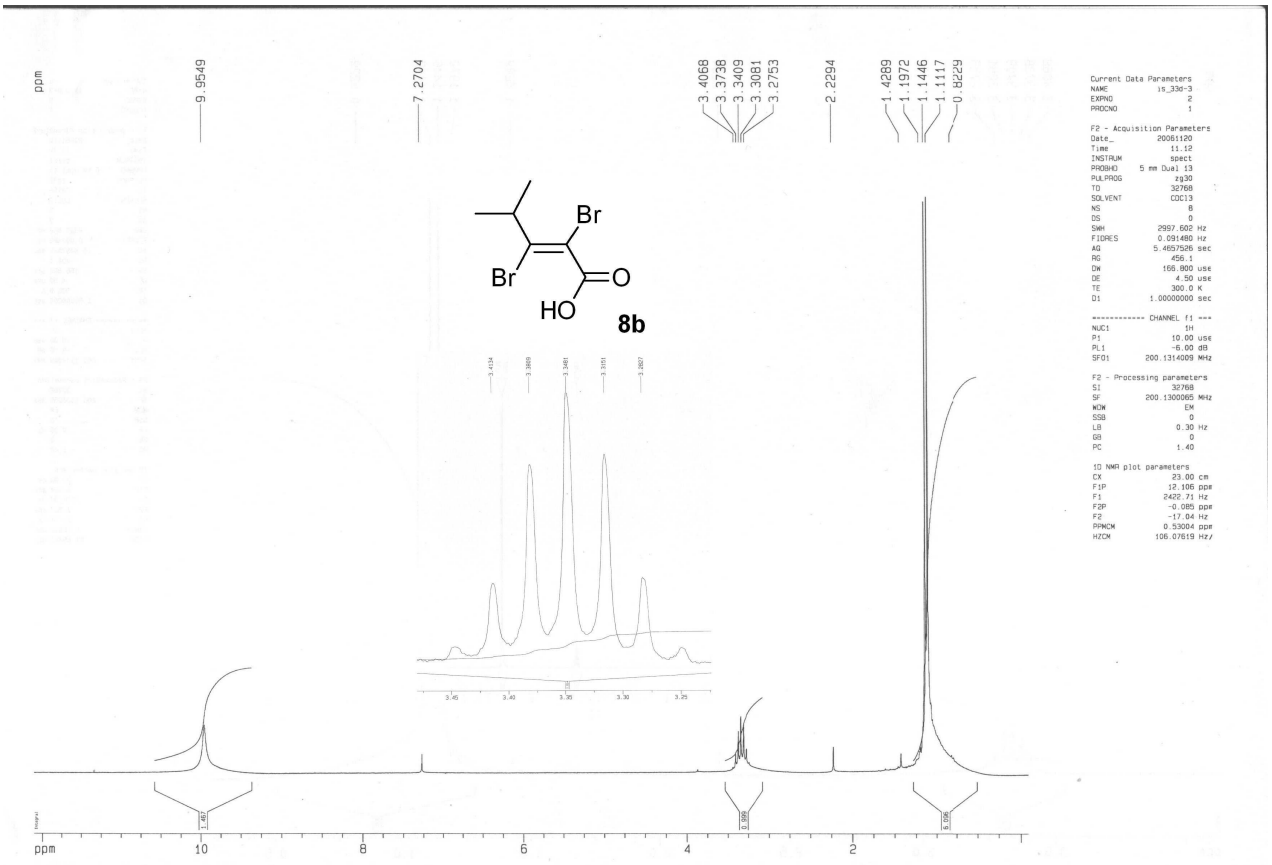

ppm
157.52
96.12
77.28
76.65
76.01
71.56
21.13
20.07
COOH
4c
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0
Current Data Parameters
NAME is_test51
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090518
Time 17.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 178
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 1625.5
DW 39.800 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227913 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 230.000 ppm
F1 11574.23 Hz
F2P -15.672 ppm
F2 -788.66 Hz
PPMCM 10.68140 ppm/cm
HZCM 537.51727 Hz/cm


ppm
11.324
2.585
Br
Br
O
HO
8a
1.048
3.000
ppm 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2

Current Data Parameters
NAME ins_11a-5
EXPNO 3
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050524
Time 16.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 256
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300064 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.80
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.65 Hz
F2P 1.931 ppm
F2 206.36 Hz
PPMCM 0.47693 ppm
HZCM 95.44707 Hz/


ppm
168.97
168.35
126.27
107.64
78.12
77.48
76.84
30.36
29.35
Br
Br
O
HO
8a
ppm 180 160 140 120 100 80 60 40 20

Current Data Parameters
NAME May31-2005
EXPNO 10
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050531
Time 23.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 5100
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 1824.6
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227090 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 189.319 ppm
F1 9527.06 Hz
F2P 8.195 ppm
F2 412.59 Hz
PPMCM 7.87481 ppm/cm
HZCM 396.28168 Hz/cm



Current Data Parameters
NAME is_336-3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20061120
Time 11.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 456.1
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

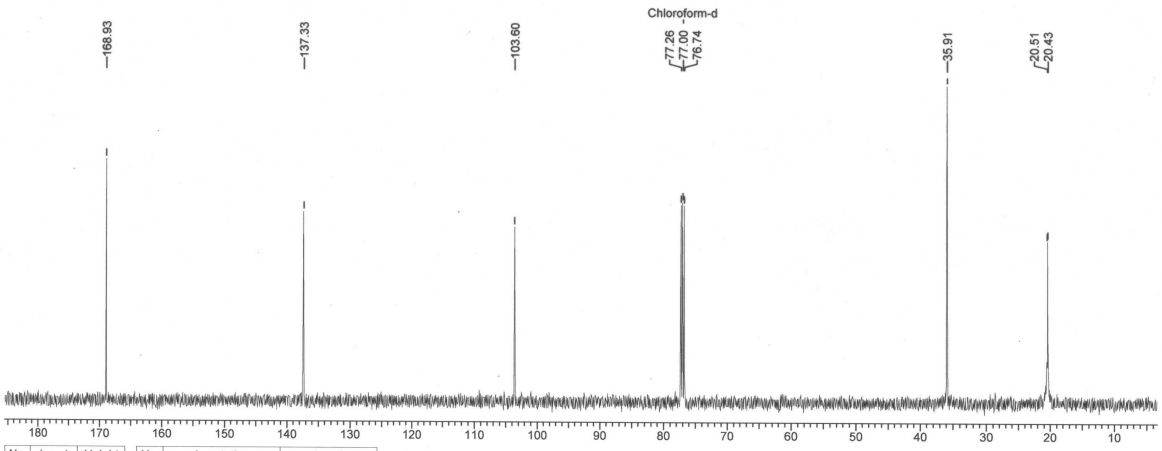
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300065 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.106 ppm
F1 2422.71 Hz
F2P -0.085 ppm
F2 -17.04 Hz
PPMCM 0.53004 ppm
HZCM 106.07619 Hz/

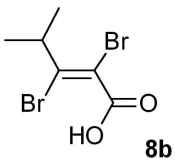
500 Mz

Acquisition Time (sec) 1.0912	***Comment***	Imported from UXNMR.		***Date***	03/07/2009 09:22:00		
Frequency (MHz) 125.76	***Nucleus***	13C	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768	***Sweep Width (Hz)***	30030.03
Temperature (grad C) 0.000							

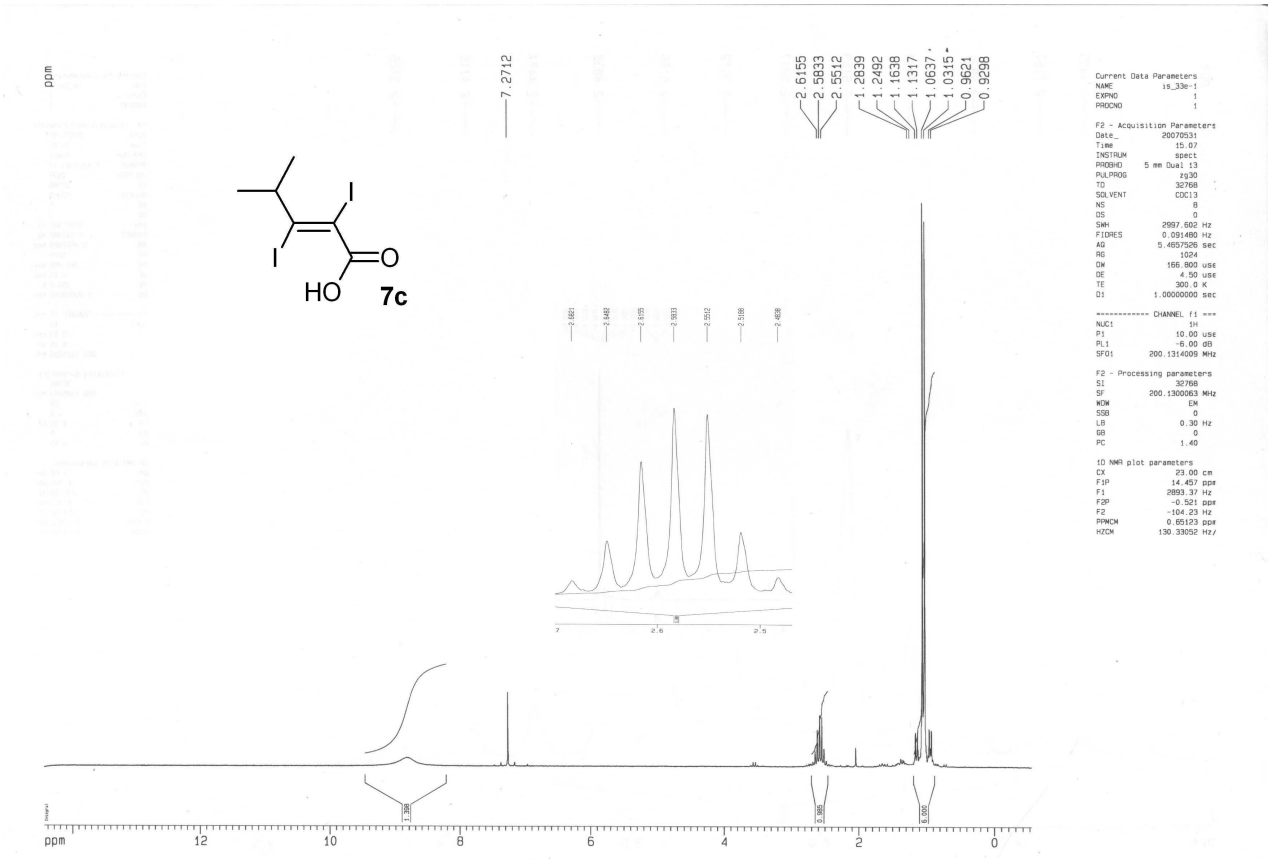


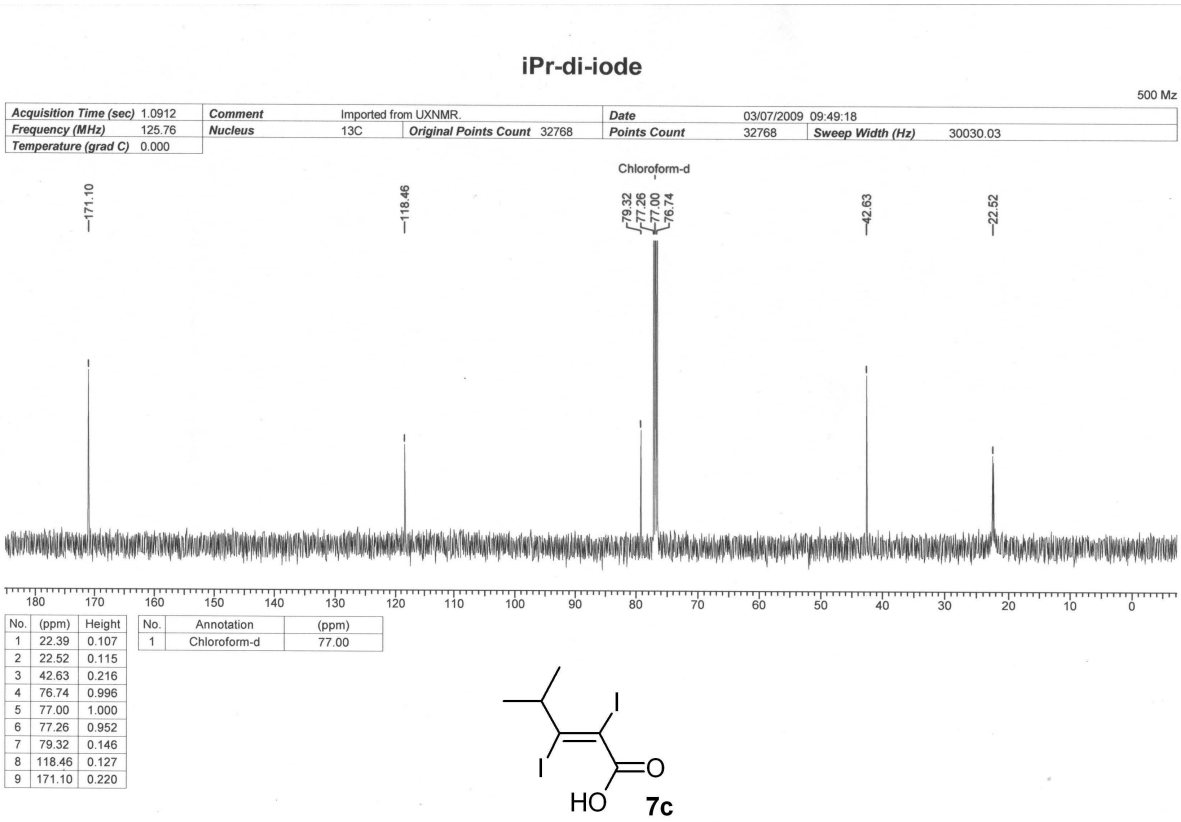
No.	(ppm)	Height
1	20.43	0.511
2	20.51	0.507
3	35.91	1.000
4	76.74	0.620
5	77.00	0.630
6	77.26	0.622
7	103.60	0.552
8	137.33	0.597
9	168.93	0.761

No.	Annotation	(ppm)
1	Chloroform-d	77.00



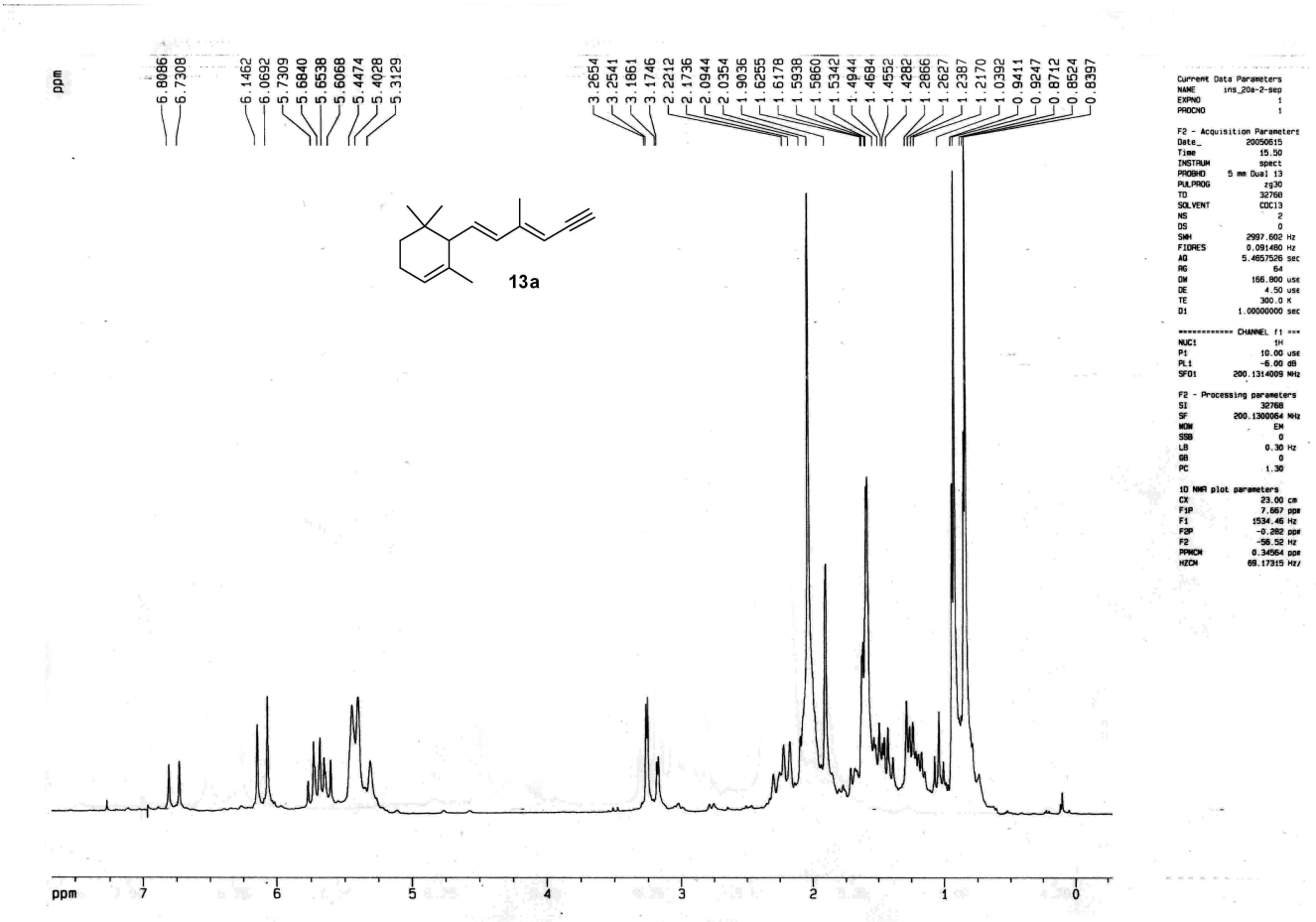
8b

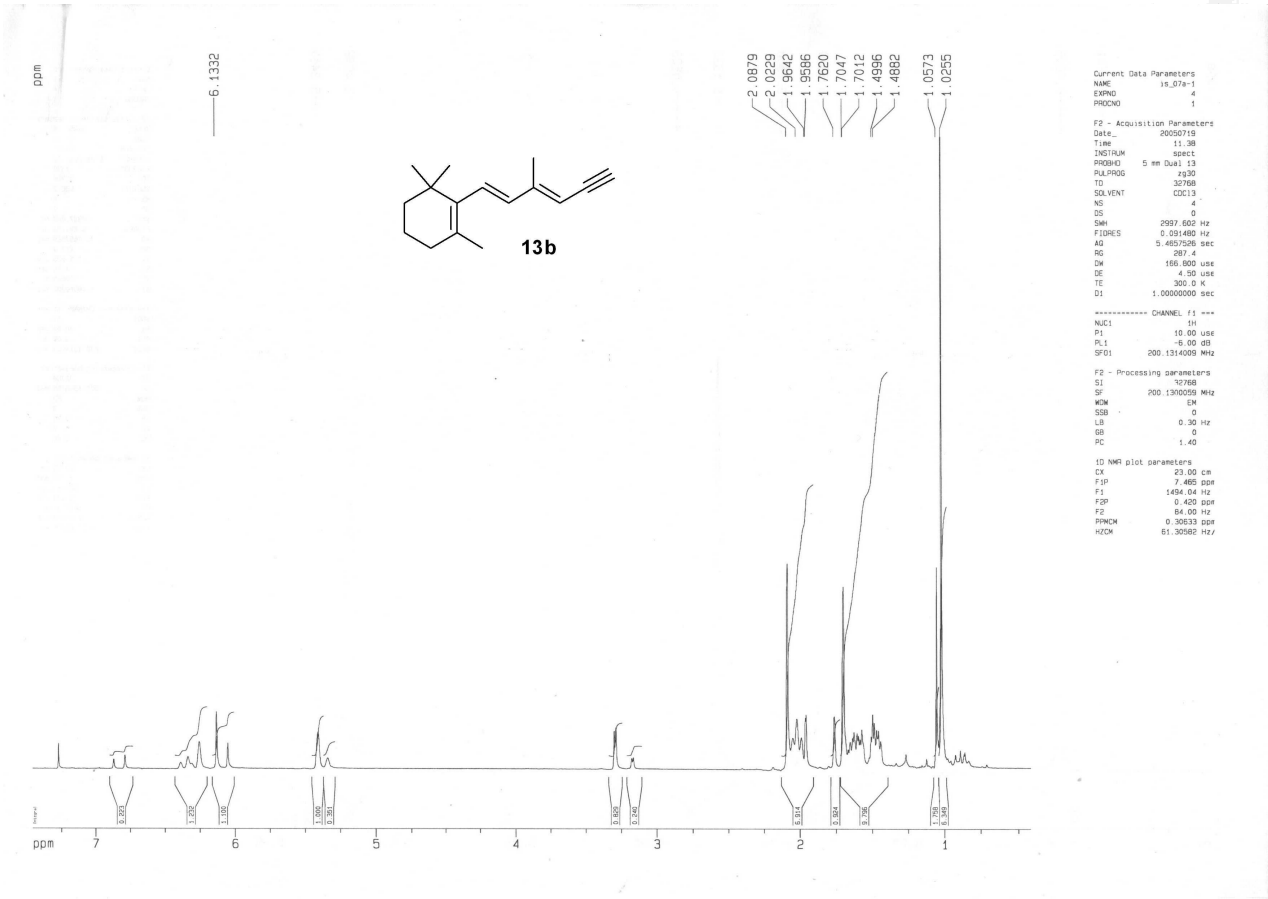


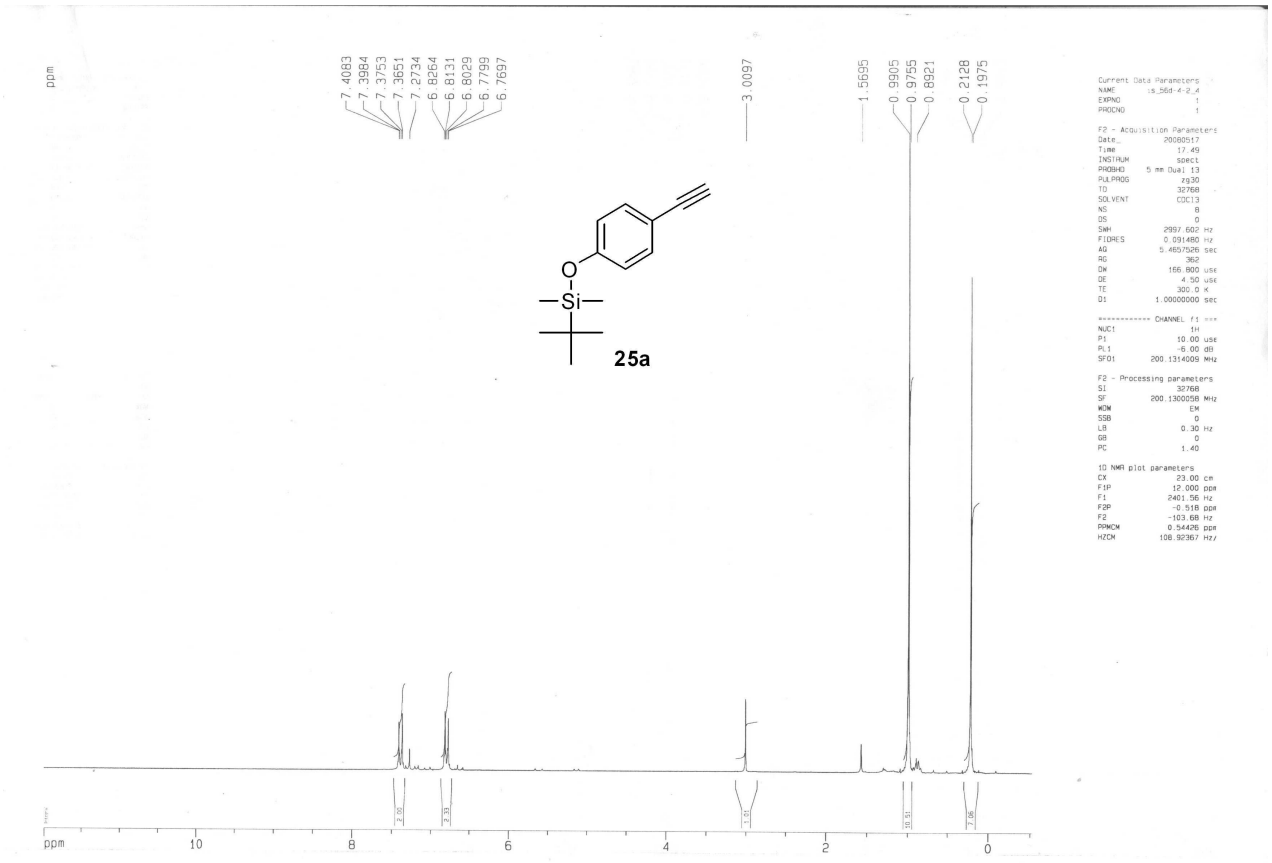


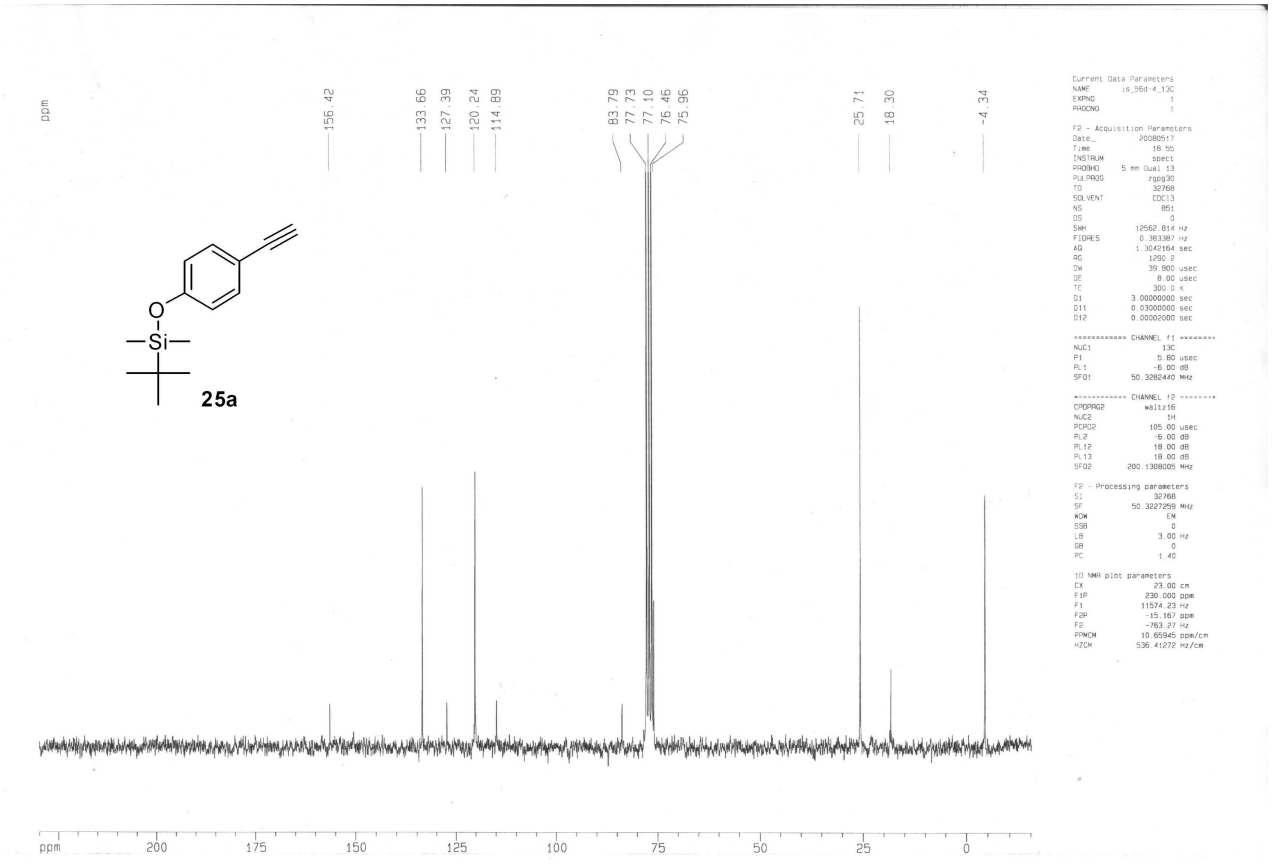
No.	(ppm)	Height
1	22.39	0.107
2	22.52	0.115
3	42.63	0.216
4	76.74	0.996
5	77.00	1.000
6	77.26	0.952
7	79.32	0.146
8	118.46	0.127
9	171.10	0.220

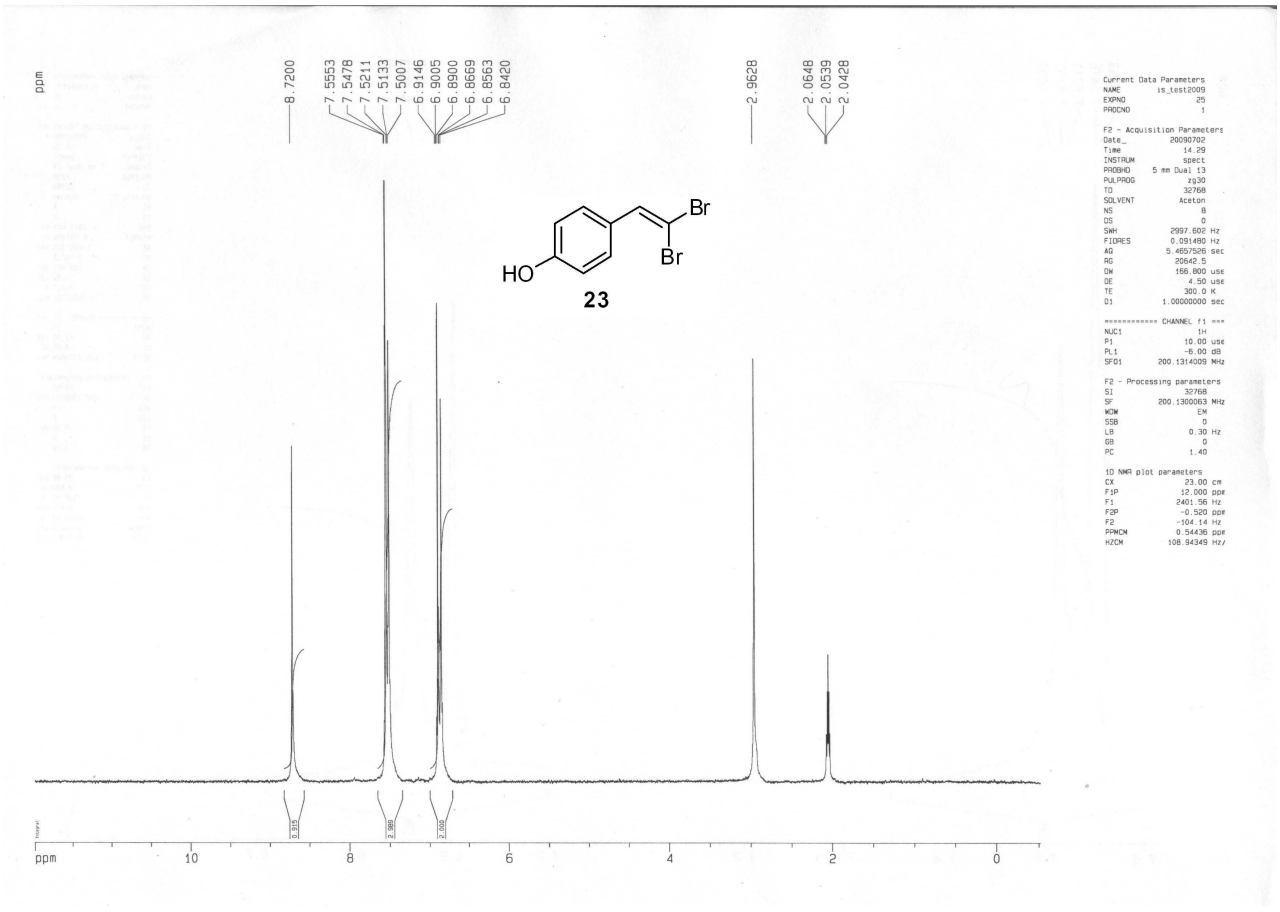
No.	Annotation	(ppm)
1	Chloroform-d	77.00


ppm
6.8086
6.7308
6.1462
6.0692
5.7309
5.6840
5.6538
5.6068
5.4474
5.4028
5.3129
3.2654
3.2541
3.1861
3.1746
2.2212
2.1736
2.0944
2.0354
1.9036
1.6255
1.6178
1.5938
1.5860
1.5342
1.4944
1.4684
1.4552
1.4282
1.2866
1.2627
1.2387
1.2170
1.0392
0.9411
0.9247
0.8712
0.8524
0.8397
13a
ppm
7
6
5
4
3
2
1
0
Current Data Parameters
NAME ins_20a-2-sep
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050615
Time 15.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 64
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300064 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.30
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 7.667 ppm
F1 1534.46 Hz
F2P -0.282 ppm
F2 -56.52 Hz
PPMCM 0.34564 ppm
HZCM 69.17315 Hz/


ppm
6.1332
2.0879
2.0229
1.9642
1.9586
1.7620
1.7047
1.7012
1.4996
1.4882
1.0573
1.0255
13b
ppm
7
6
5
4
3
2
1
0.923
1.235
1.130
1.000
0.781
0.805
0.240
5.914
0.984
0.798
1.705
6.345
Current Data Parameters
NAME is_07a-1
EXPNO 4
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20050719
Time 11.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 287.4
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300059 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 7.465 ppm
F1 1494.04 Hz
F2P 0.420 ppm
F2 84.00 Hz
PPMCM 0.30633 ppm
HZCM 61.30582 Hz/


ppm
7.4083
7.3984
7.3753
7.3651
7.2734
6.8264
6.8131
6.8029
6.7799
6.7697
3.0097
1.5695
0.9905
0.9755
0.8921
0.2128
0.1975
25a
Current Data Parameters
NAME is_56d-4-2_4
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080517
Time 17.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 362
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300058 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.518 ppm
F2 -103.68 Hz
PPMCM 0.54426 ppm
HZCM 108.92367 Hz/
2.00
2.33
3.00
10.51
7.06
ppm
10
8
6
4
2
0


ppm
156.42
133.66
127.39
120.24
114.89
83.79
77.73
77.10
76.46
75.96
25.71
18.30
-4.34
25a
Current Data Parameters
NAME is_56d-4_13C
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080517
Time 18.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 851
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 1290.2
DW 39.800 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227259 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 230.000 ppm
F1 11574.23 Hz
F2P -15.167 ppm
F2 -763.27 Hz
PPMCM 10.65945 ppm/cm
HZCM 536.41272 Hz/cm
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0



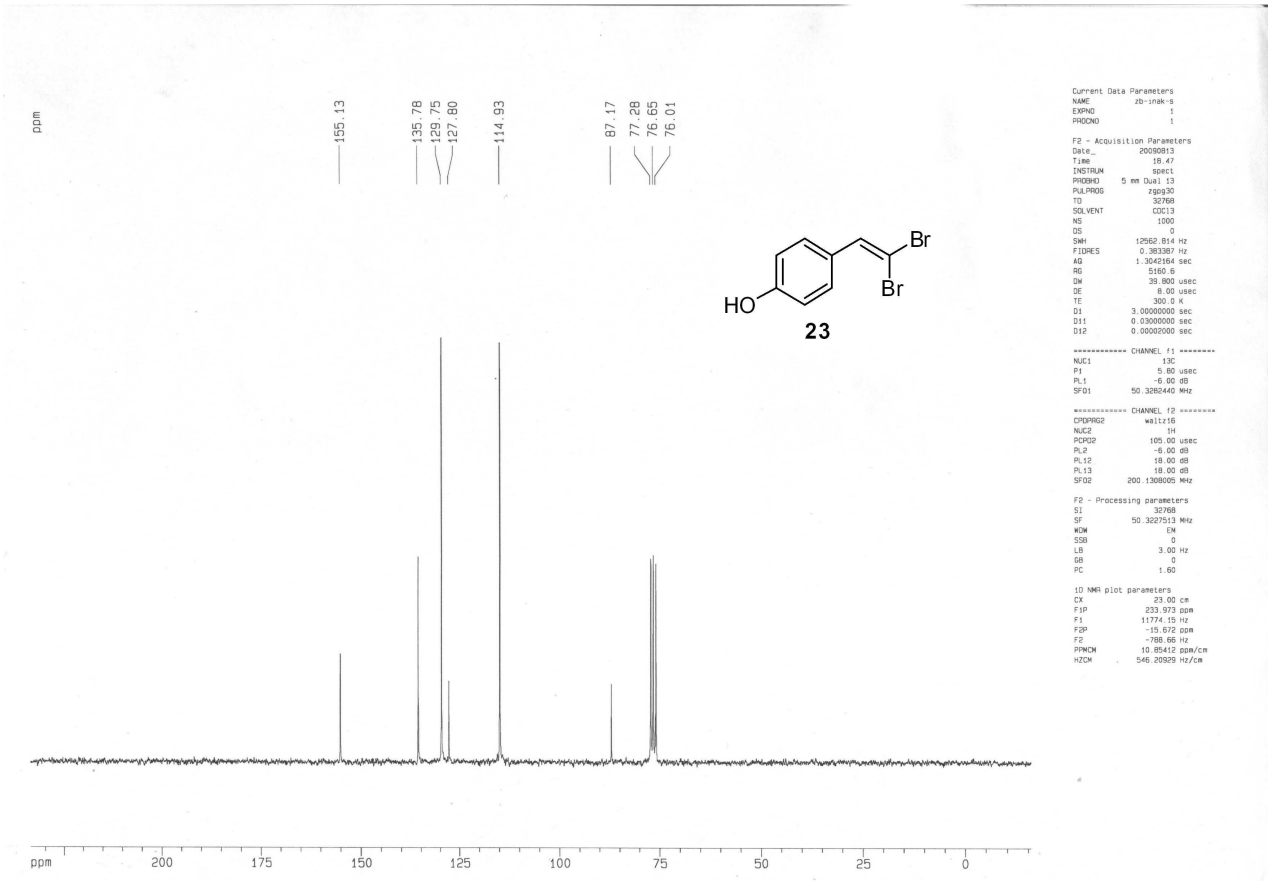
Current Data Parameters
NAME is_test2009
EXPNO 25
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090702
Time 14.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT Aceton
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 20642.5
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.520 ppm
F2 -104.14 Hz
PPMCM 0.54436 ppm
HZCM 108.94349 Hz/



Current Data Parameters
NAME zb-inak-s
EXPNO 1
PROCNO 1

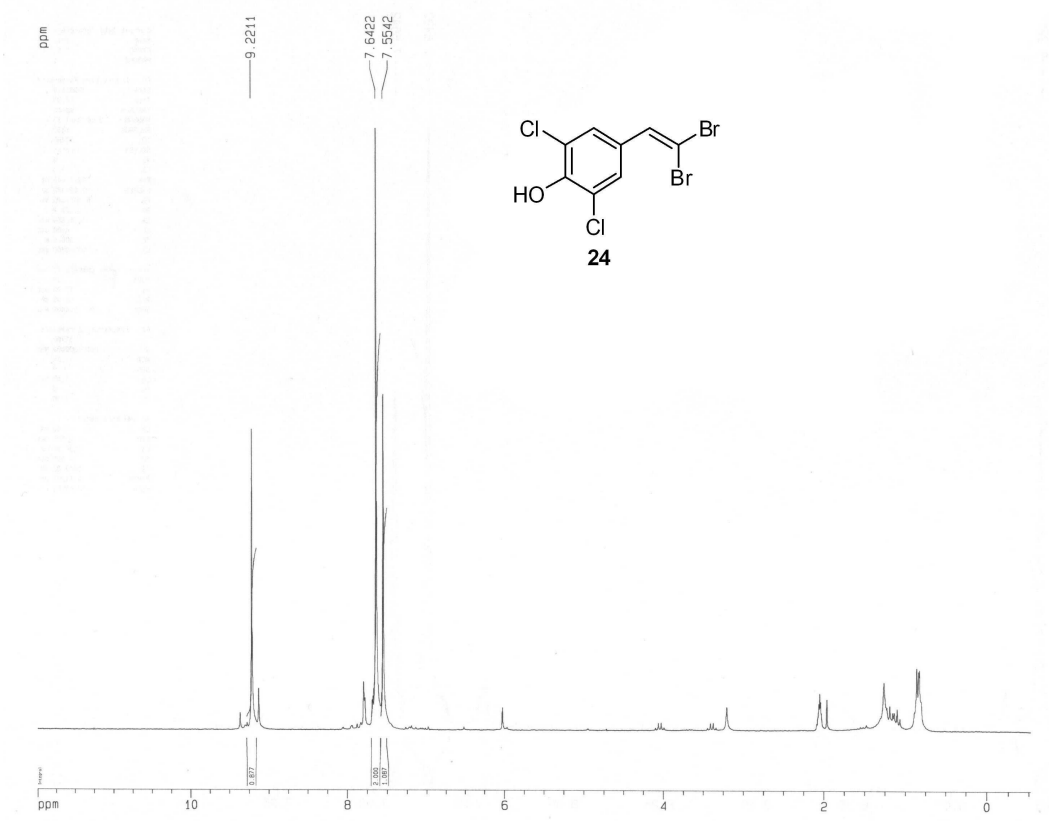
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090813
Time 18.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 1000
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383367 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 5160.6
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz

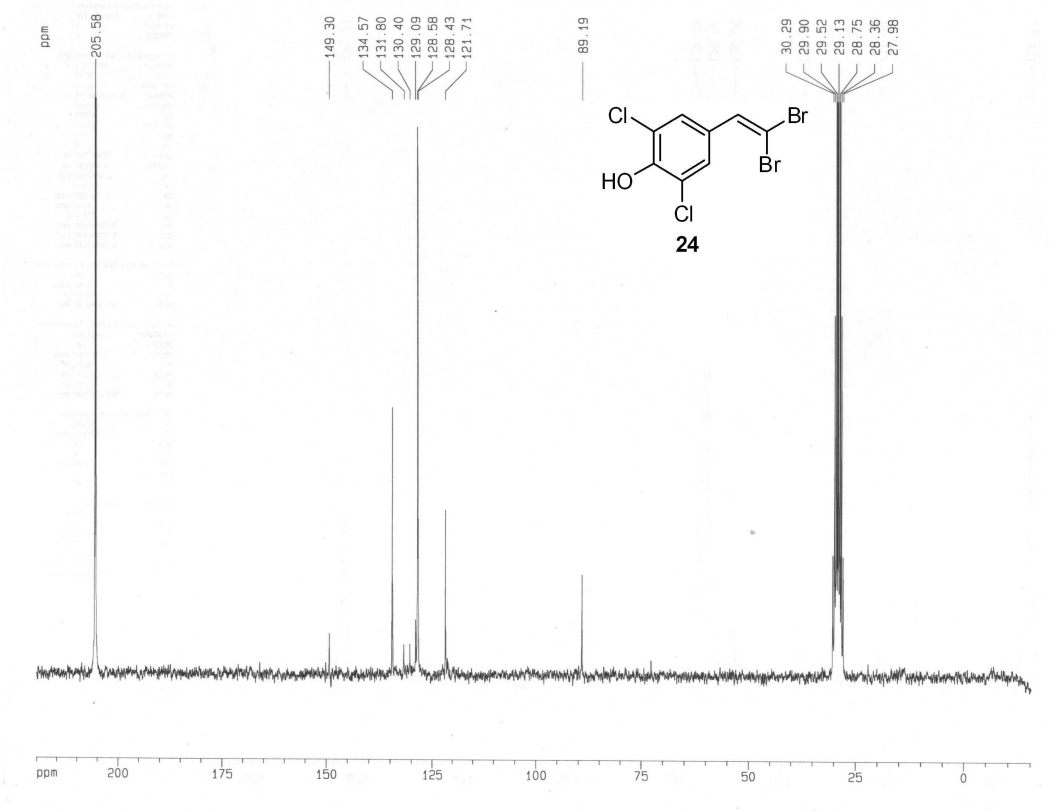
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227513 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60

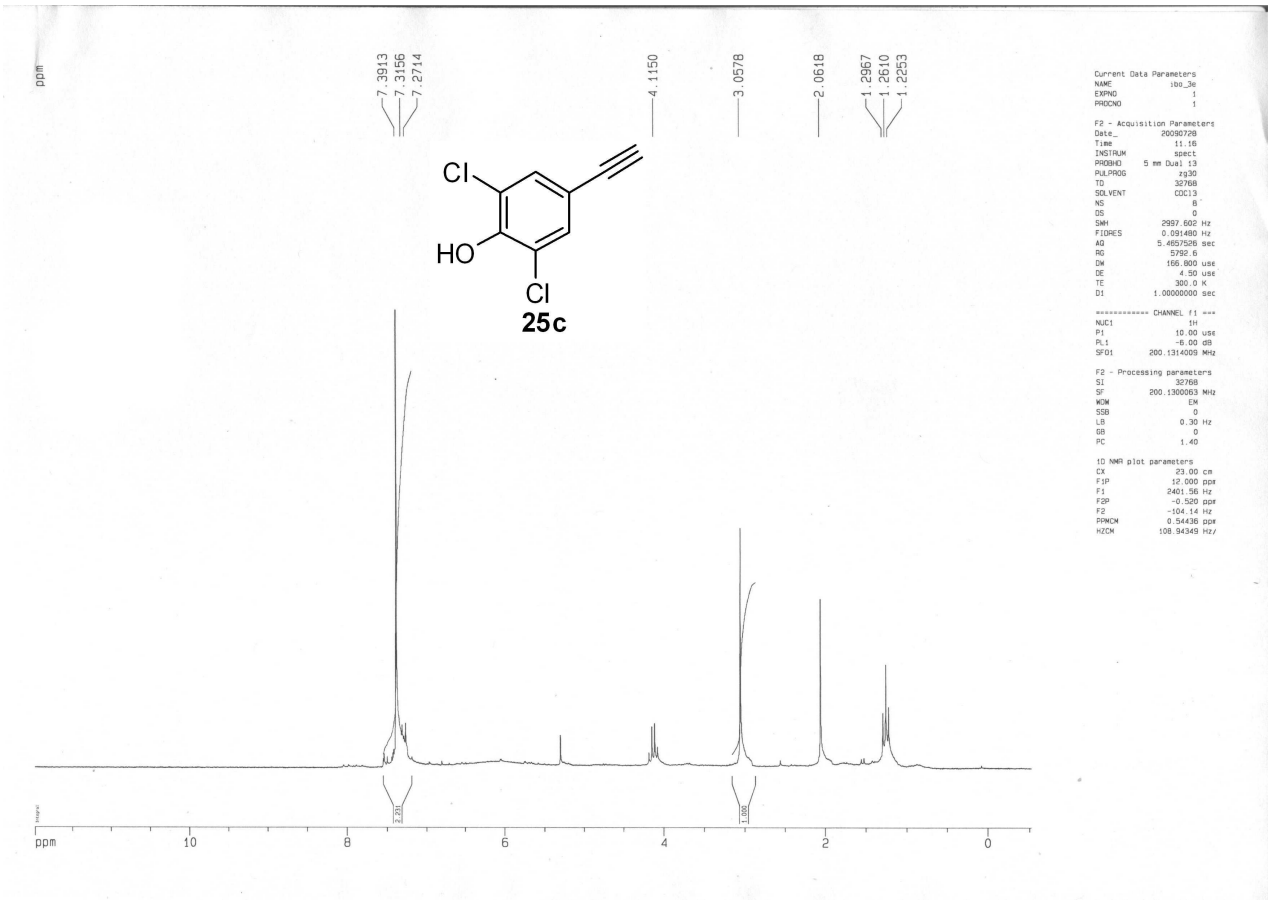
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 233.973 ppm
F1 11774.15 Hz
F2P -15.672 ppm
F2 -788.66 Hz
PPMCM 10.85412 ppm/cm
HZCM 546.20929 Hz/cm




```
Current Data Parameters
NAME                  test
EXPNO                   97
PROCNO                   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_              20081119
Time                  17.33
INSTRUM               spect
PROBHD     5 mm Dual 13
PULPROG               zg30
TD                   32768
SOLVENT             Aceton
NS                       8
DS                       0
SWH                2997.602 Hz
FIDRES             0.091490 Hz
AQ                 5.4657526 sec
RG                   10321.3
DW                   166.800 use
DE                     4.50 use
TE                   300.0 K
D1                 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1                     1H
P1                    10.00 use
PL1                   -6.00 dB
SFO1           200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI                   32768
SF              200.1300062 MHz
WDW                     EM
SSB                      0
LB                    1.00 Hz
GB                       0
PC                    1.40

1D NMR plot parameters
CX                   23.00 cm
F1P                 12.000 ppm
F1                 2401.56 Hz
F2P                 -0.520 ppm
F2                 -104.05 Hz
PPMCM               0.54434 ppm
HZCM              108.93948 Hz/
```




```
Current Data Parameters
NAME            gemdiBr_13C
EXPNO                    1
PROCNO                   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_              20081121
Time                  15.23
INSTRUM               spect
PROBHD     5 mm Dual 13
PULPROG             zgpg30
TD                   32768
SOLVENT              CDCl3
NS                     512
DS                       0
SWH               12562.814 Hz
FIDRES             0.383387 Hz
AQ                 1.3042164 sec
RG                    1824.6
DW                   39.800 usec
DE                    8.00 usec
TE                   300.0 K
D1                 3.00000000 sec
D11                0.03000000 sec
D12                0.00002000 sec

========== CHANNEL f1 ========
NUC1                    13C
P1                    5.80 usec
PL1                   -6.00 dB
SFO1           50.3282440 MHz

========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2             waltz16
NUC2                     1H
PCPD2                105.00 usec
PL2                   -6.00 dB
PL12                  18.00 dB
PL13                  18.00 dB
SFO2           200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI                   32768
SF              50.3227259 MHz
WDW                     EM
SSB                      0
LB                    3.00 Hz
GB                       0
PC                    1.40

1D NMR plot parameters
CX                   23.00 cm
F1P                 220.000 ppm
F1                 11071.00 Hz
F2P                 -15.167 ppm
F2                  -763.27 Hz
PPMCM              10.22467 ppm/cm
HZCM              514.53339 Hz/cm
```



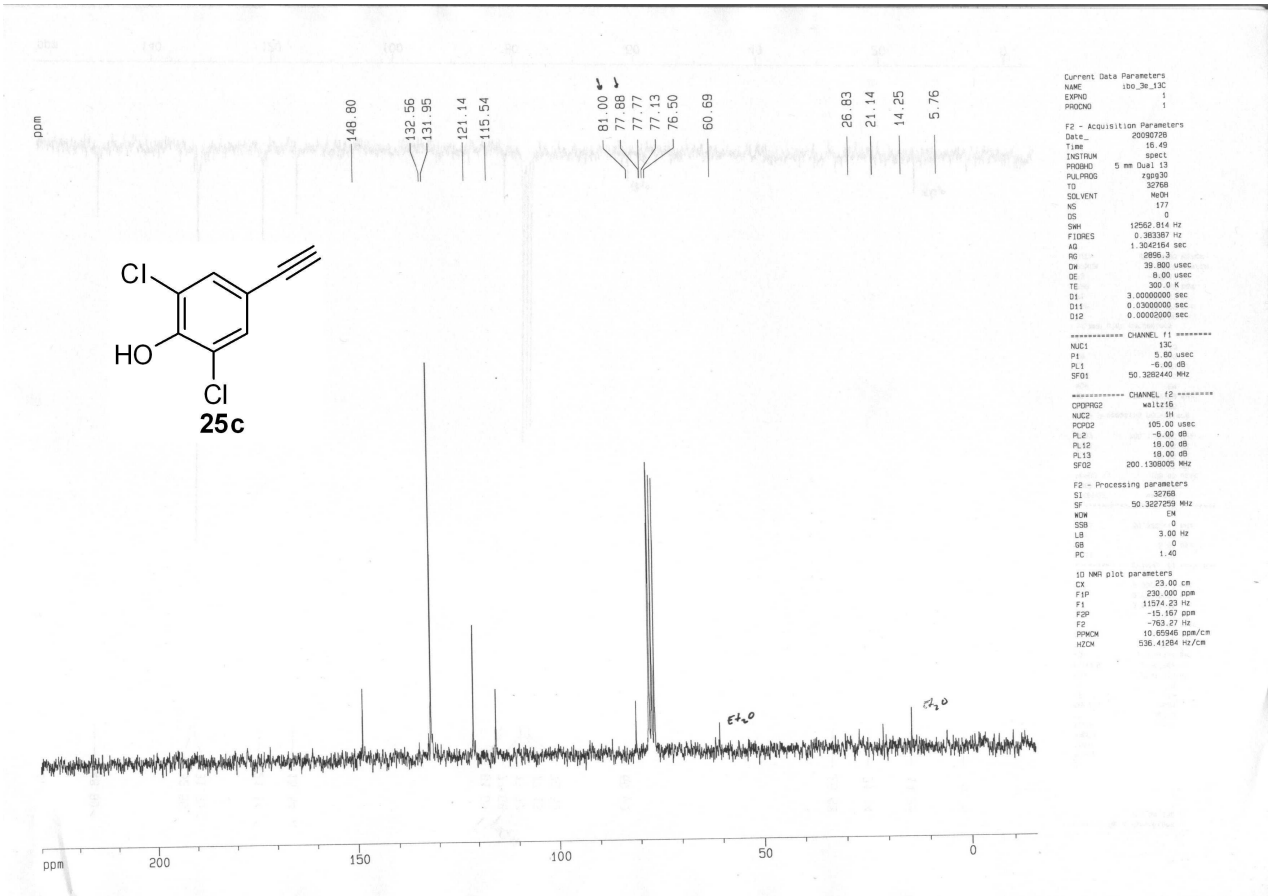
Current Data Parameters
NAME ibo_3e
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090728
Time 11.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 5792.6
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.520 ppm
F2 -104.14 Hz
PPMCM 0.54436 ppm
HZCM 108.94349 Hz/



Current Data Parameters
NAME ibo_3e_13C
EXPNO 1
PROCNO 1

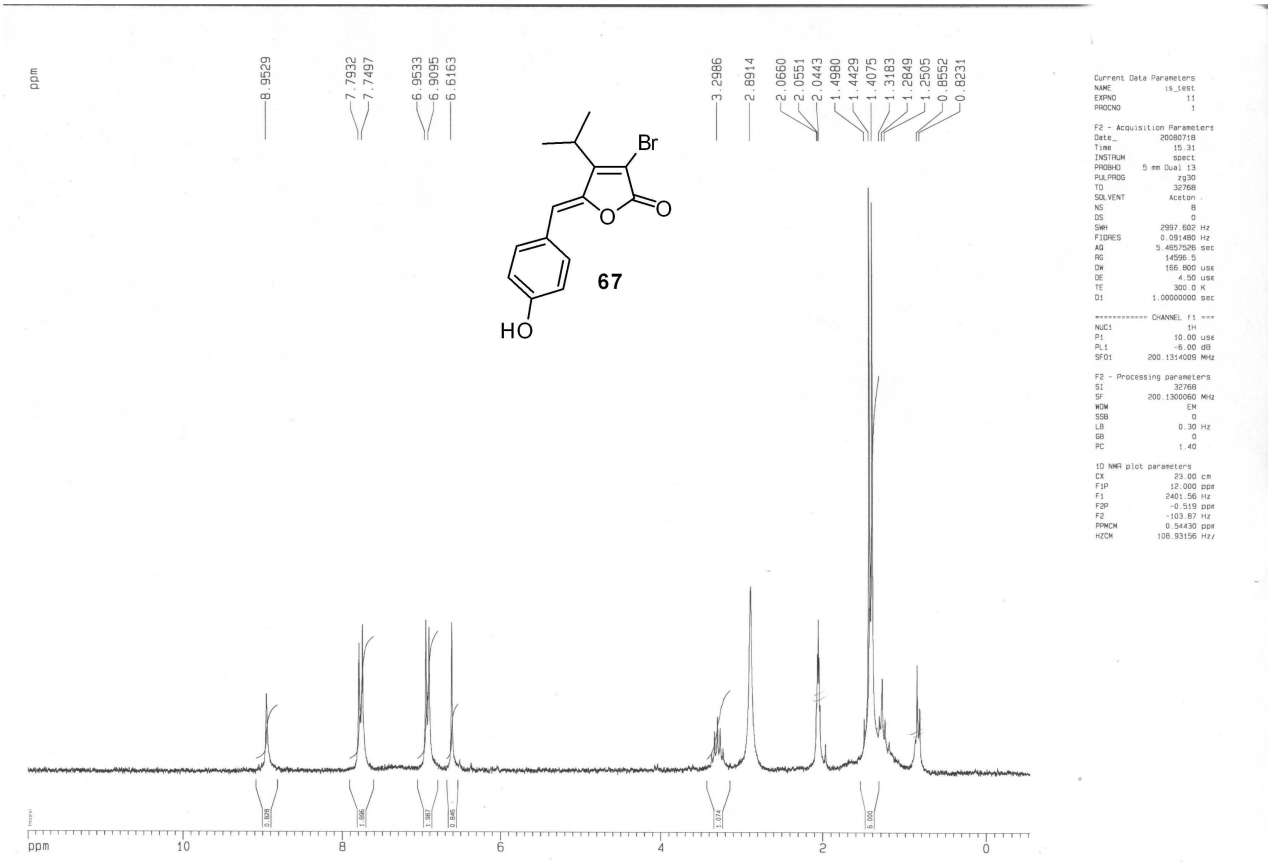
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090728
Time 16.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT MeOH
NS 177
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 2896.3
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz

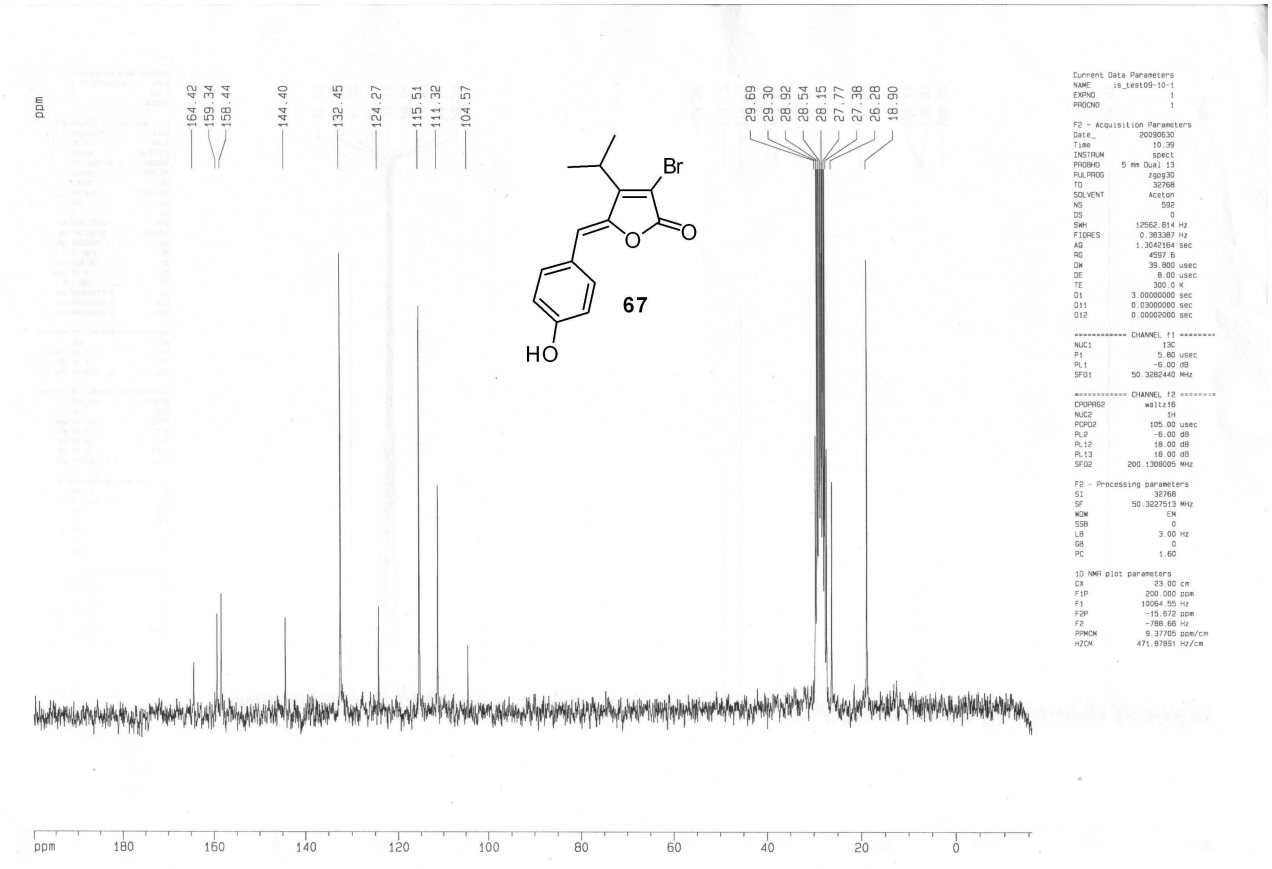
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227259 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40

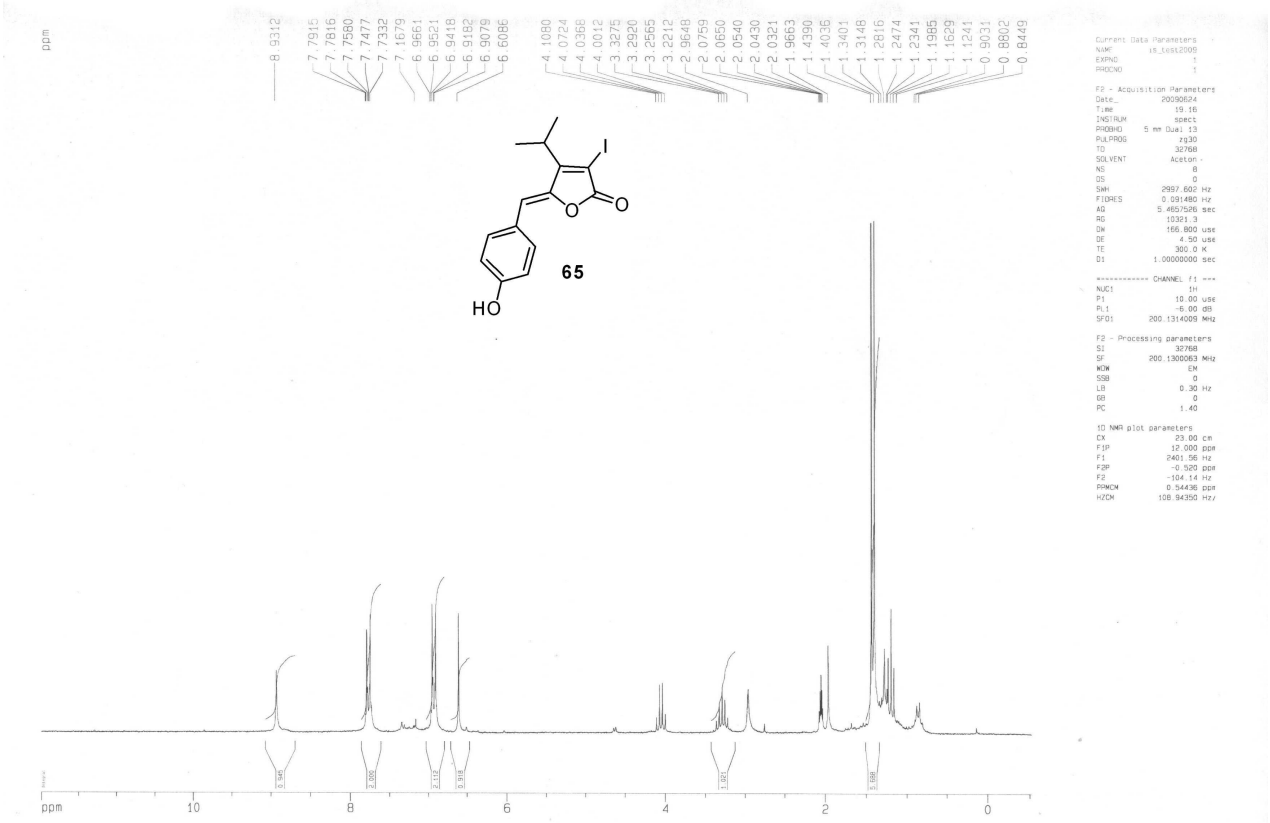
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 230.000 ppm
F1 11574.23 Hz
F2P -15.167 ppm
F2 -763.27 Hz
PPMCM 10.65946 ppm/cm
HZCM 536.41284 Hz/cm




```
Current Data Parameters
NAME                  is_test
EXPNO                      11
PROCNO                      1

F2 - Acquisition Parameters
Date_               20080718
Time                   15.31
INSTRUM                spect
PROBHD     5 mm Dual 13
PULPROG                zg30
TD                     32768
SOLVENT              Aceton
NS                          8
DS                          0
SWH                2997.602 Hz
FIDRES             0.091480 Hz
AQ                 5.4657526 sec
RG                    14596.5
DW                    166.800 use
DE                      4.50 use
TE                     300.0 K
D1                 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1                       1H
P1                     10.00 use
PL1                    -6.00 dB
SFO1              200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI                         32768
SF                200.1300060 MHz
WDW                           EM
SSB                            0
LB                          0.30 Hz
GB                             0
PC                          1.40

1D NMR plot parameters
CX                         23.00 cm
F1P                      12.000 ppm
F1                      2401.56 Hz
F2P                      -0.519 ppm
F2                      -103.67 Hz
PPMCM                    0.54430 ppm
HZCM                   108.93156 Hz/
```




```
Current Data Parameters
NAME          is_test09-10-1
EXPNO                      1
PROCNO                     1

F2 - Acquisition Parameters
Date_               20090630
Time                   10.39
INSTRUM                spect
PROBHD     5 mm Dual 13
PULPROG             zgpg30
TD                     32768
SOLVENT              Aceton
NS                        592
DS                          0
SWH               12562.814 Hz
FIDRES             0.383387 Hz
AQ                 1.3042164 sec
RG                    4597.6
DW                    39.800 usec
DE                     8.00 usec
TE                     300.0 K
D1                 3.00000000 sec
D11                0.03000000 sec
D12                0.00002000 sec

========== CHANNEL f1 ========
NUC1                      13C
P1                      5.80 usec
PL1                    -6.00 dB
SFO1              50.3282440 MHz

========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2                waltz16
NUC2                       1H
PCPD2                 105.00 usec
PL2                    -6.00 dB
PL12                   18.00 dB
PL13                   18.00 dB
SFO2              200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI                         32768
SF                50.3227513 MHz
WDW                           EM
SSB                            0
LB                          3.00 Hz
GB                             0
PC                          1.60

1D NMR plot parameters
CX                         23.00 cm
F1P                      200.000 ppm
F1                     10064.55 Hz
F2P                      -15.672 ppm
F2                      -788.66 Hz
PPMCM                   9.37705 ppm/cm
HZCM                  471.87891 Hz/cm
```



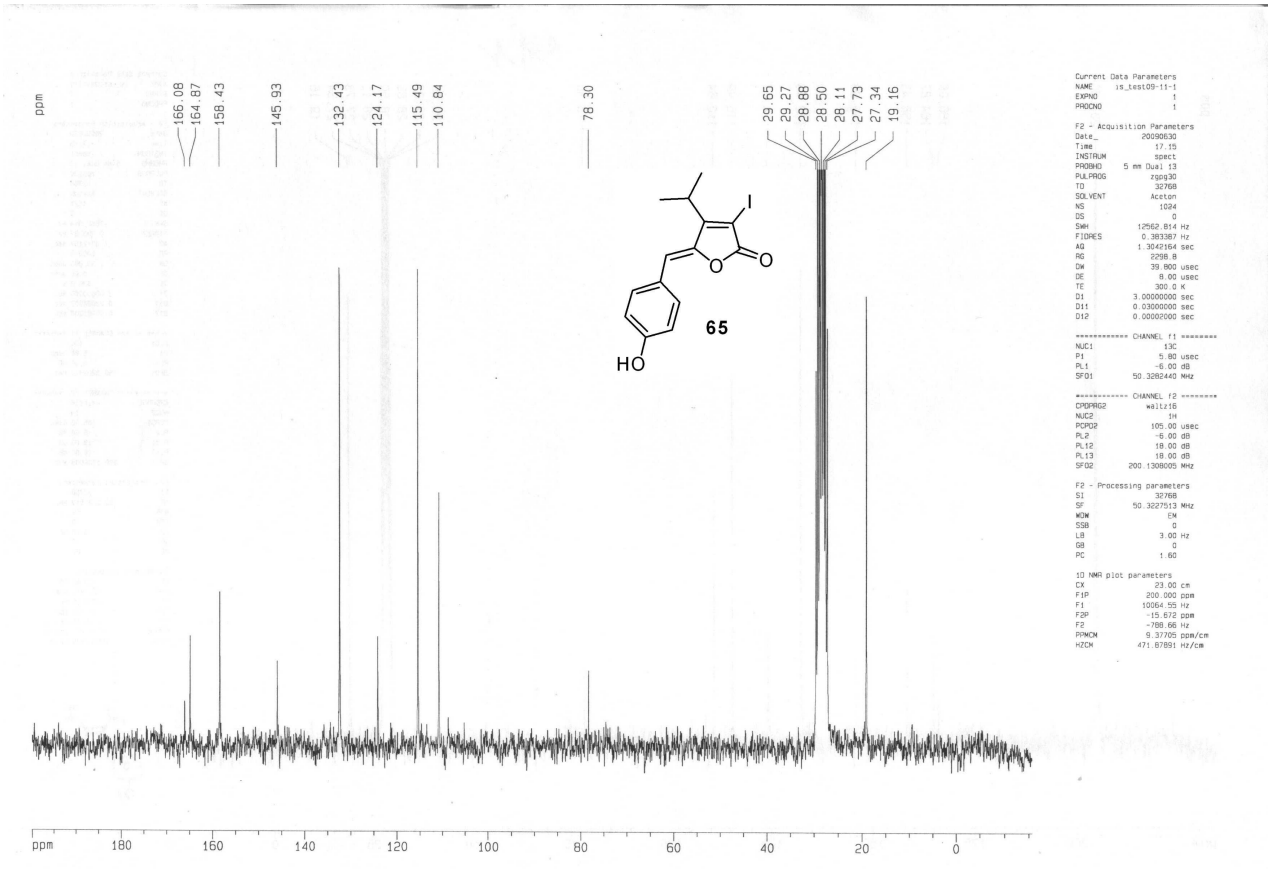
Current Data Parameters
NAME is_test2009
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090624
Time 19.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT Aceton -
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 10321.3
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.520 ppm
F2 -104.14 Hz
PPMCM 0.54436 ppm
HZCM 108.94350 Hz/



Current Data Parameters
NAME is_test09-11-1
EXPNO 1
PROCNO 1

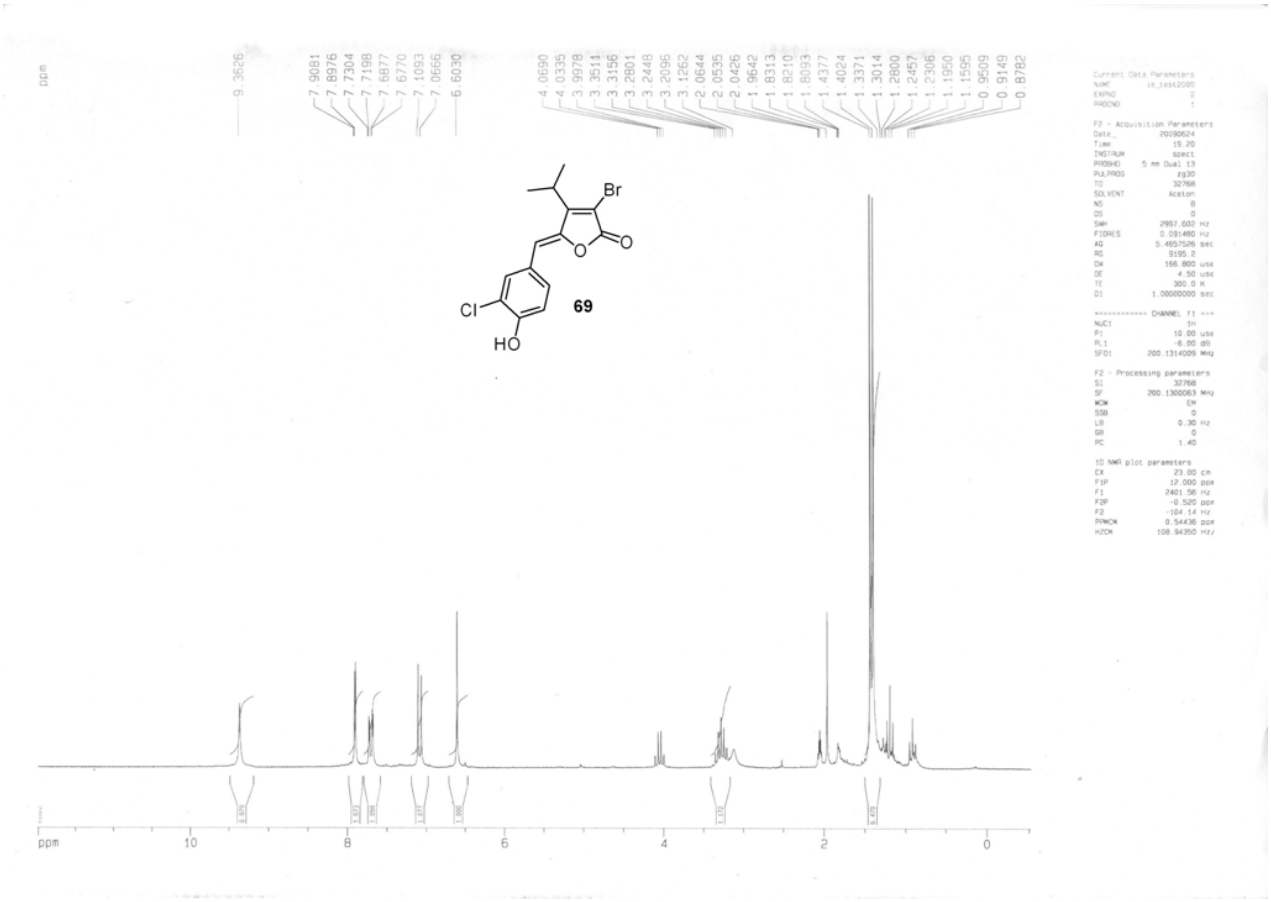
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090630
Time 17.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT Aceton
NS 1024
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 2298.8
DW 39.800 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

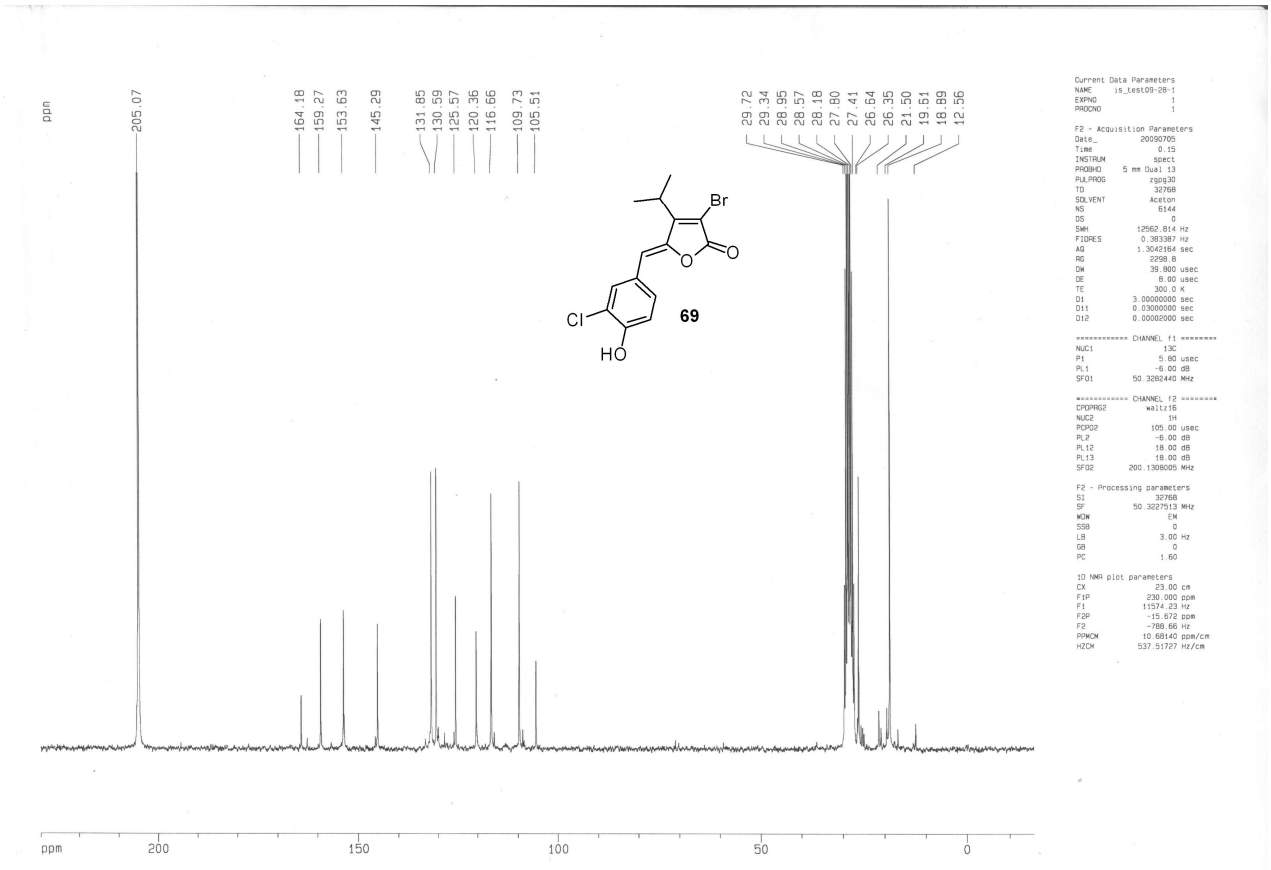
========== CHANNEL f1 =======
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz

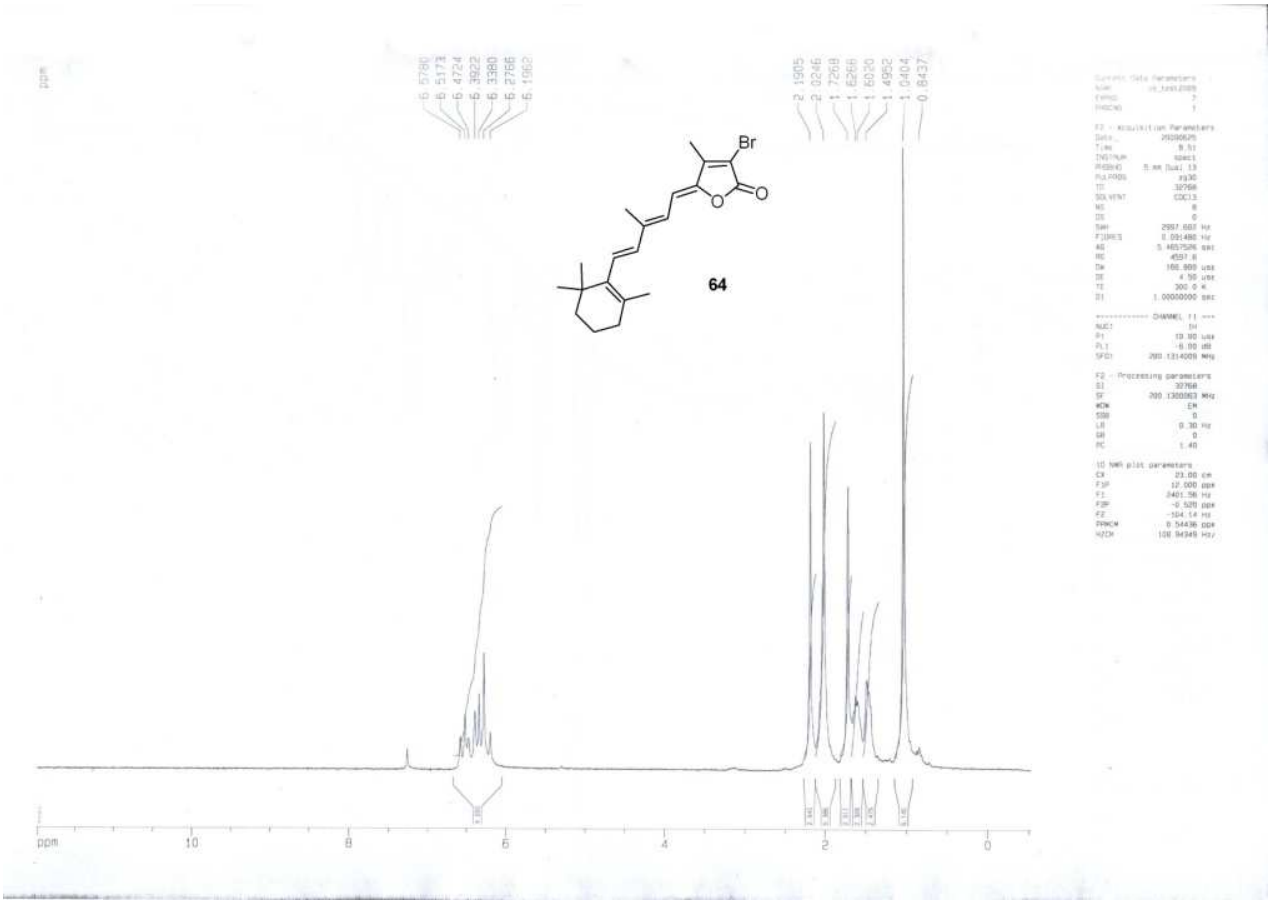
========== CHANNEL f2 =======
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz

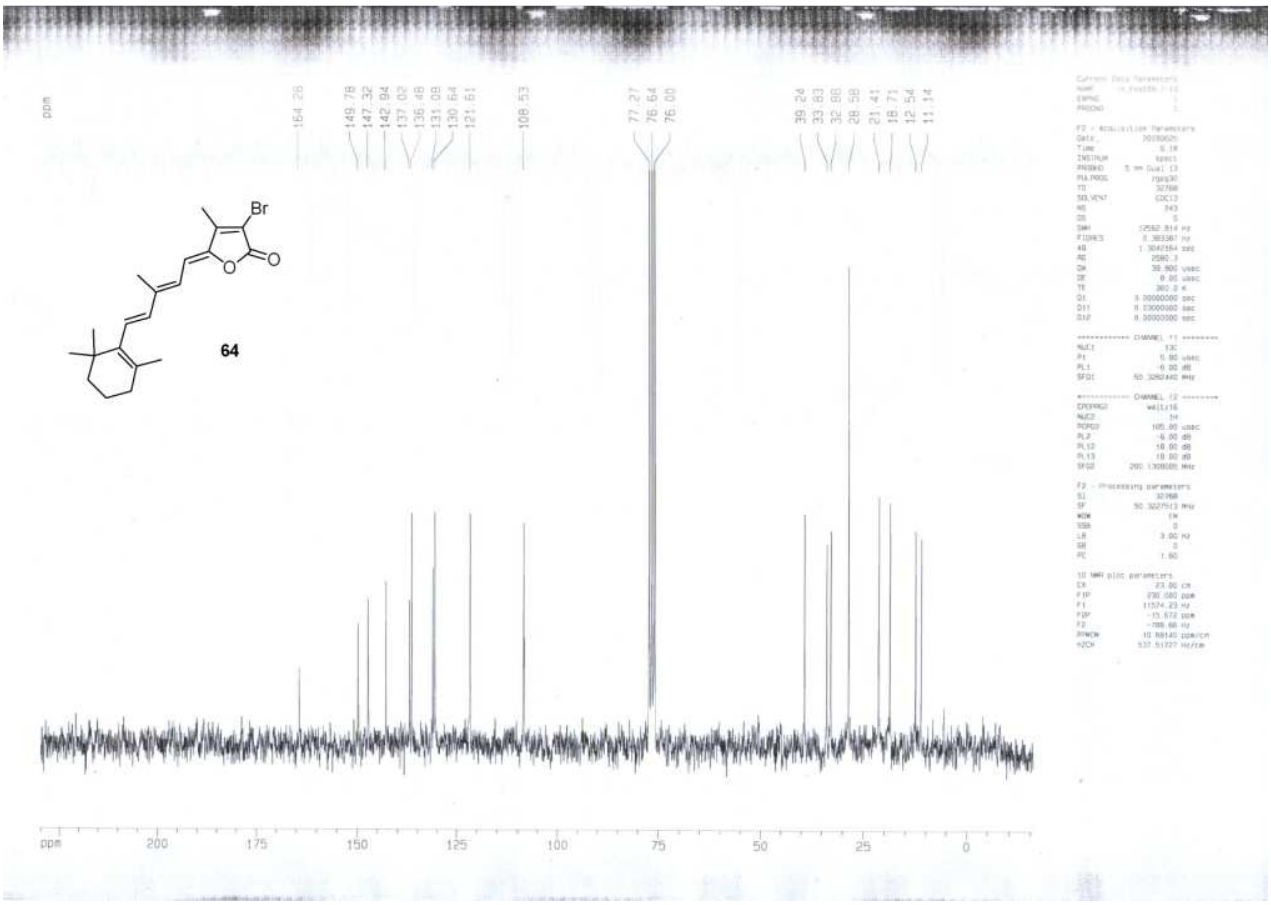
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227513 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60

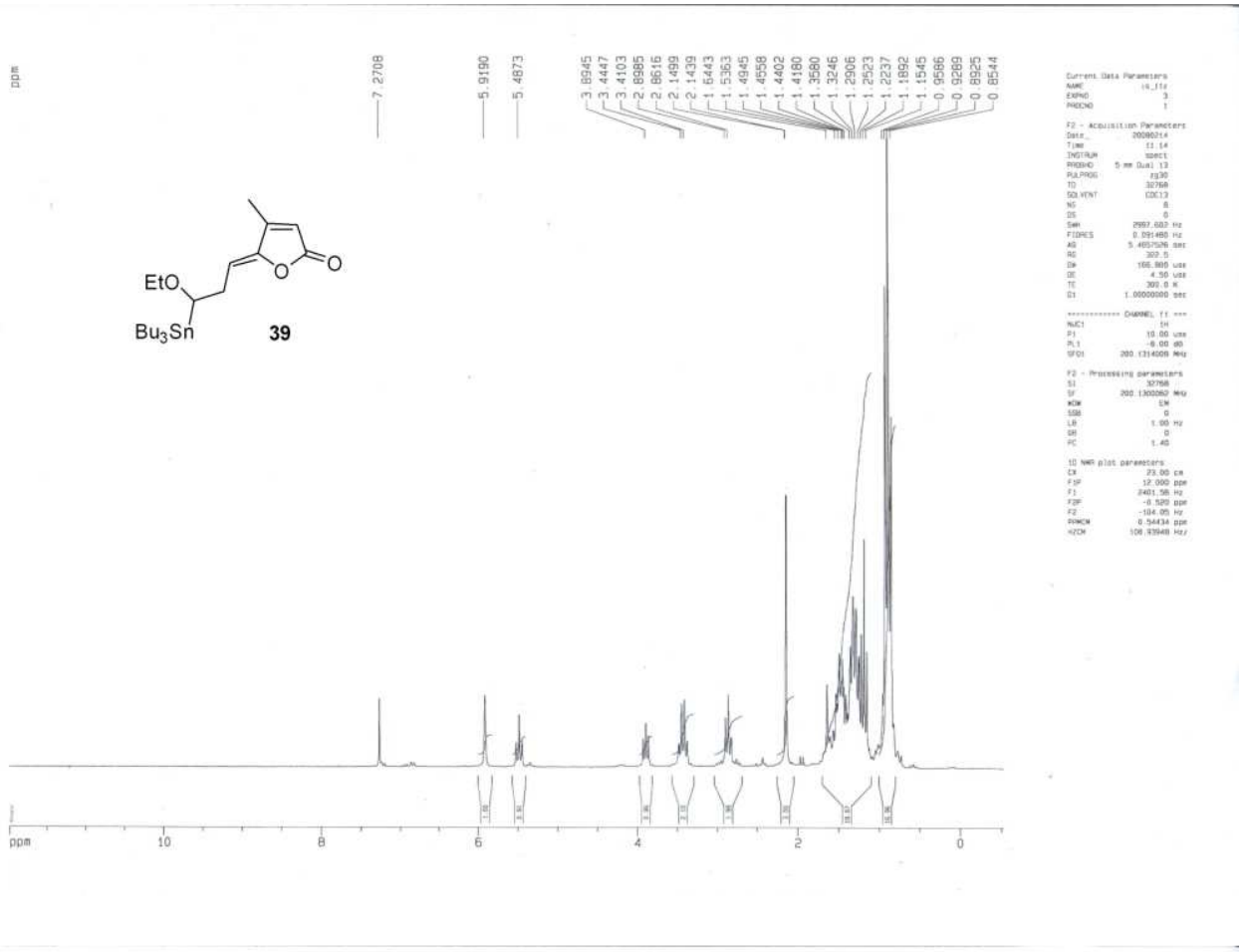
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 200.000 ppm
F1 10064.55 Hz
F2P -15.672 ppm
F2 -788.66 Hz
PPMCM 9.37705 ppm/cm
HZCM 471.67891 Hz/cm

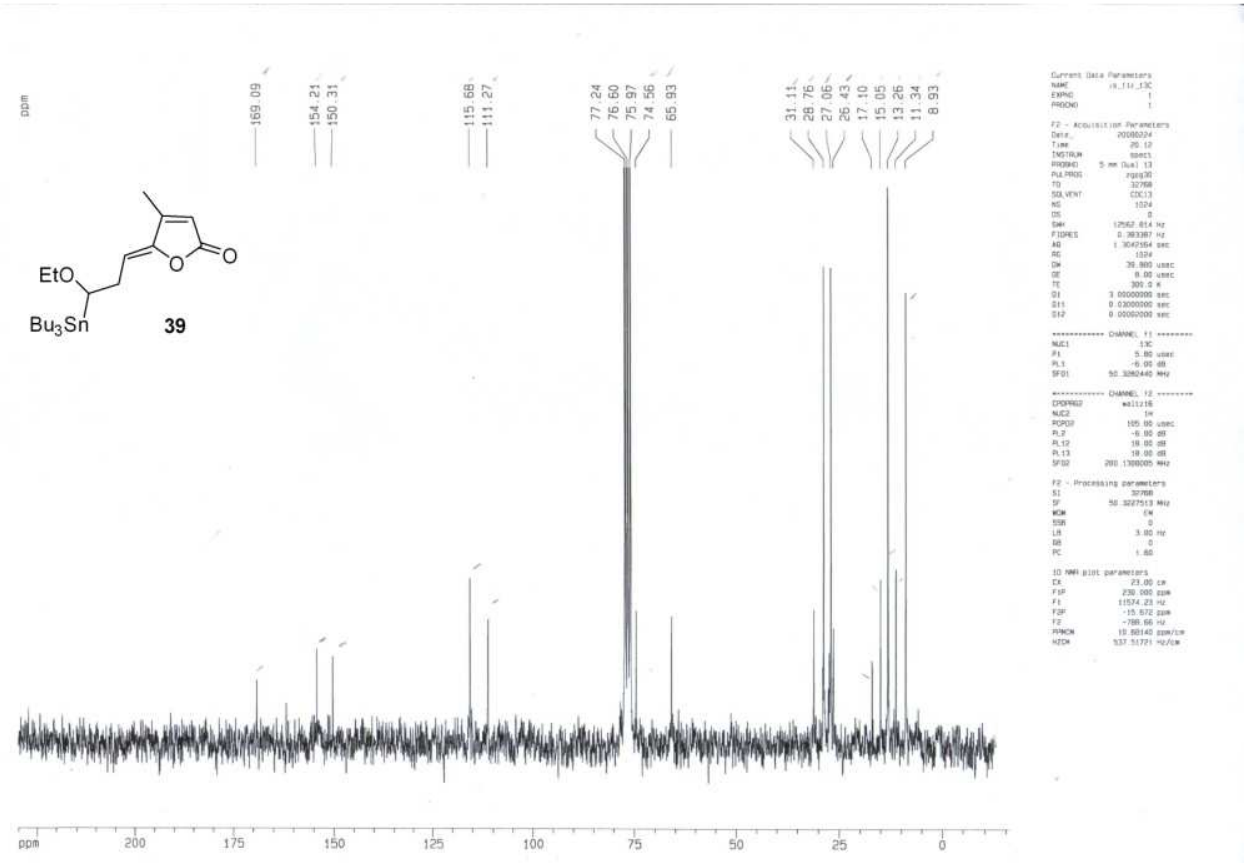

ppm
9.3626
7.9081
7.8976
7.7304
7.7198
7.6877
7.6770
7.1093
7.0666
6.6030
4.0690
4.0335
3.9978
3.3511
3.3156
3.2801
3.2448
3.2096
3.1262
2.0644
2.0535
2.0426
1.9642
1.8313
1.8210
1.8093
1.4377
1.4024
1.3371
1.3014
1.2800
1.2457
1.2306
1.1950
1.1595
0.9509
0.9149
0.8782
Br
O
O
Cl
HO
69
ppm
10
8
6
4
2
0

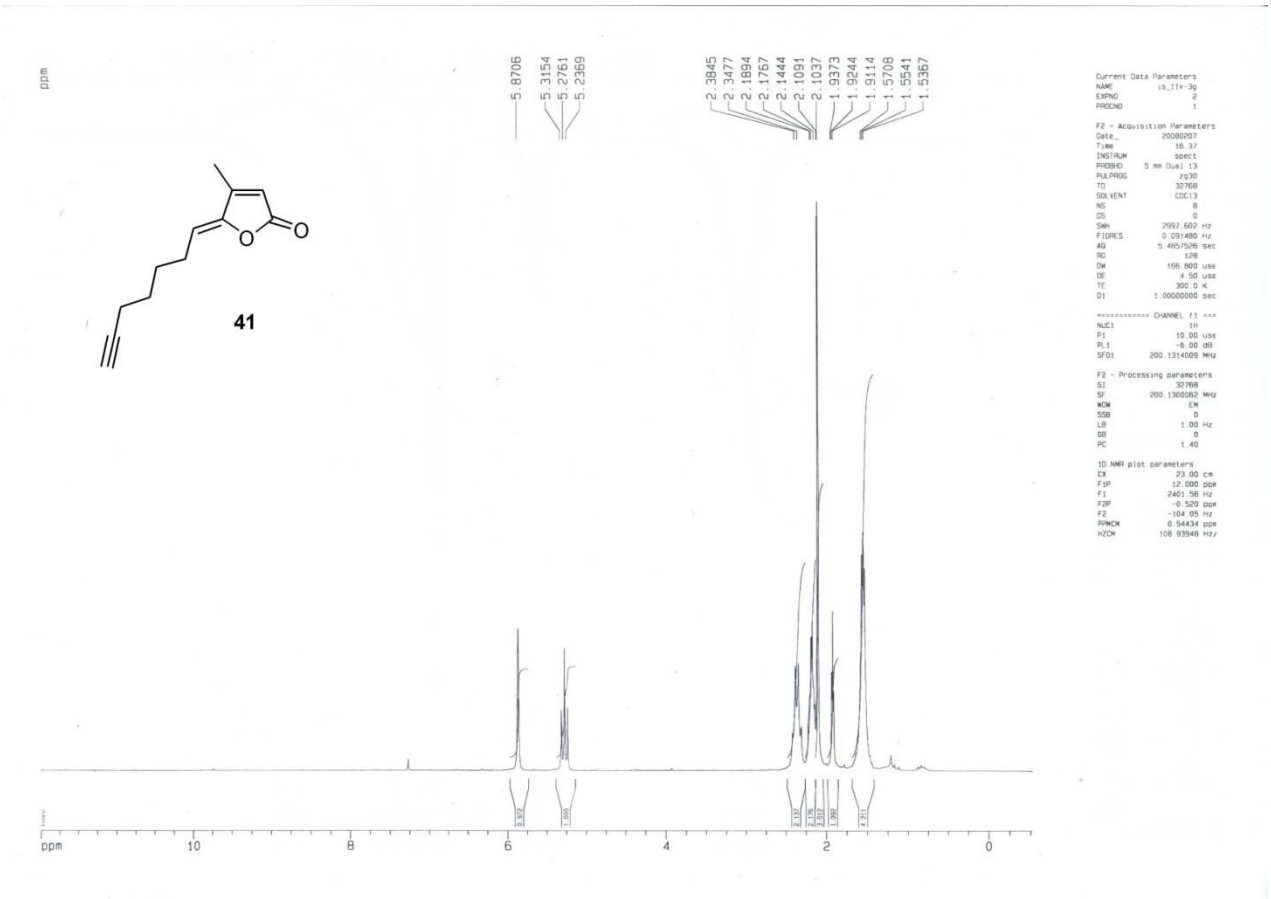

ppm
205.07
164.18
159.27
153.63
145.29
131.85
130.59
125.57
120.36
116.66
109.73
105.51
29.72
29.34
28.95
28.57
28.18
27.80
27.41
26.64
26.35
21.50
19.61
18.89
12.56
Br
O
O
Cl
HO
69
ppm
200
150
100
50
0

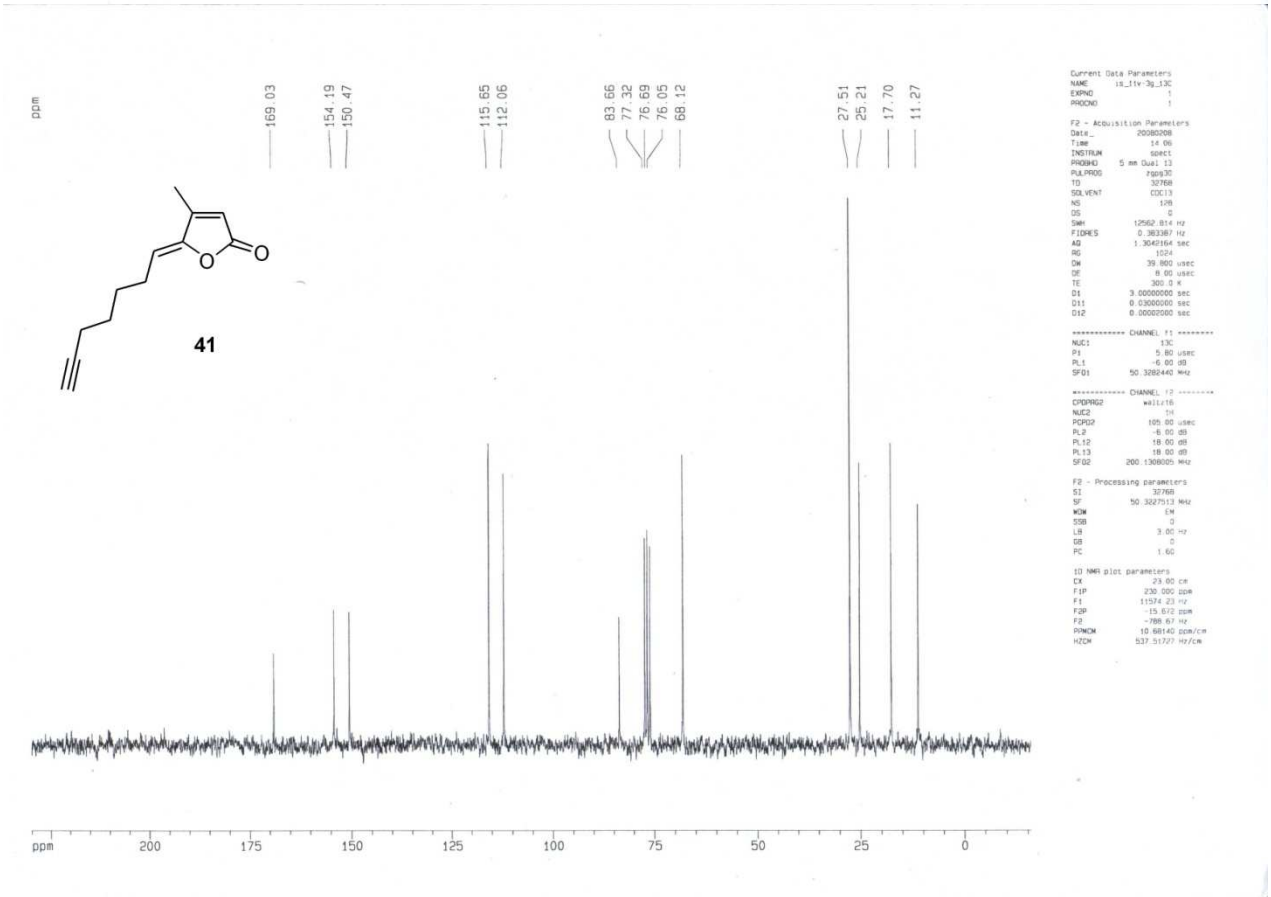

Br
O
O
64
6.5780
6.5173
6.4724
6.3922
6.3380
6.2768
6.1962
2.1905
2.0246
1.7269
1.6266
1.5020
1.4952
1.0404
0.8437
ppm
10
8
6
4
2
0

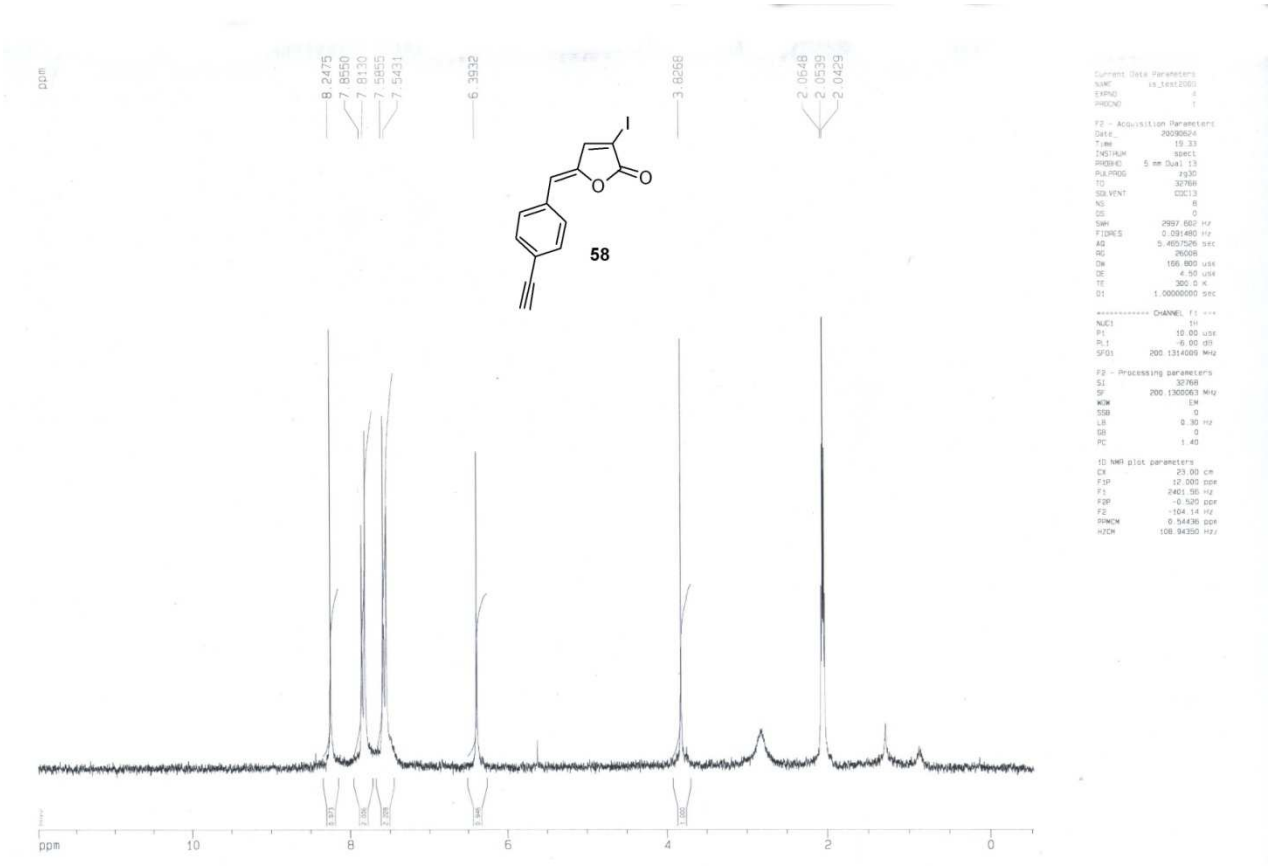

Br
O
O
64
164.26
149.78
147.32
142.94
137.02
136.48
131.08
130.64
121.61
108.53
77.27
76.64
76.00
39.24
33.83
32.80
28.58
21.41
18.71
12.54
11.14
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0

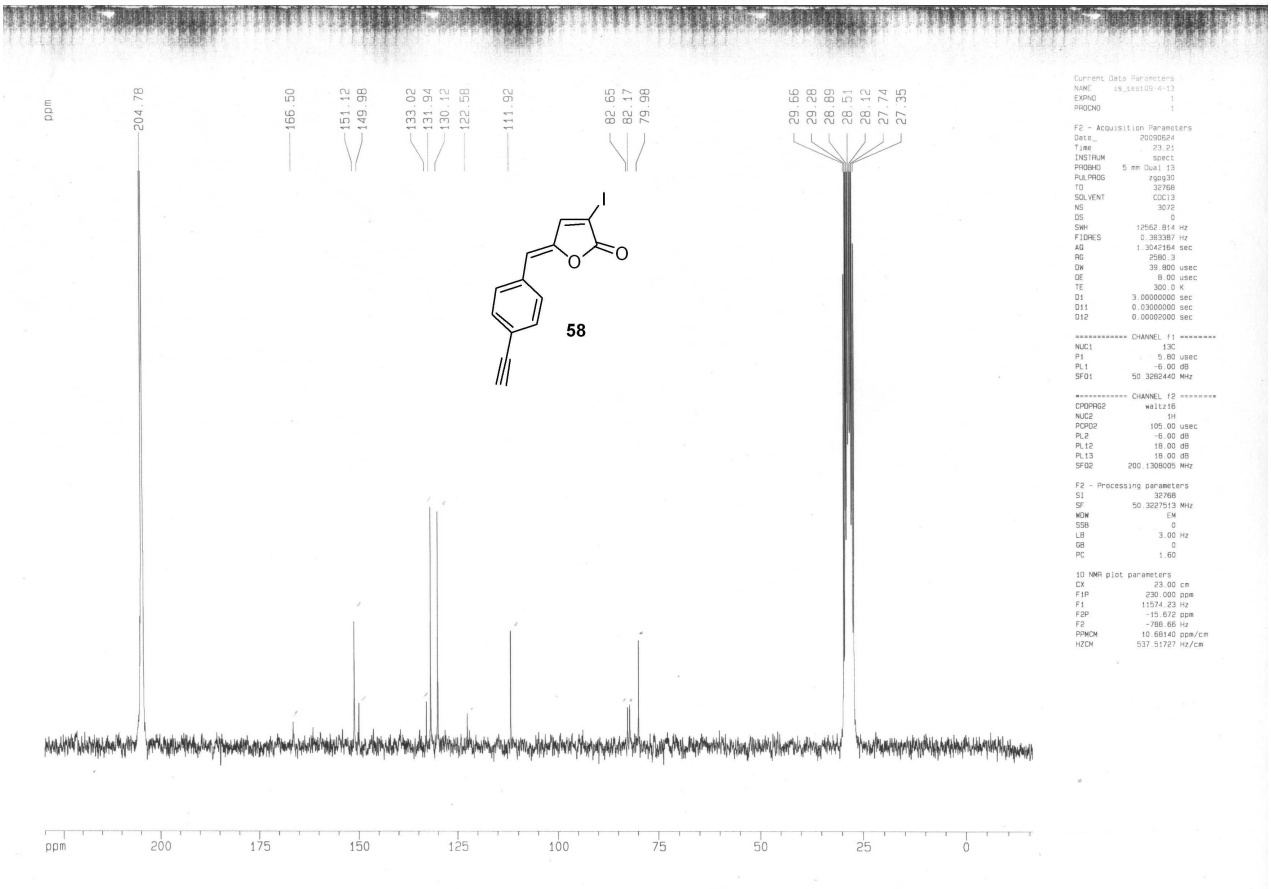

EtO
Bu3Sn
39

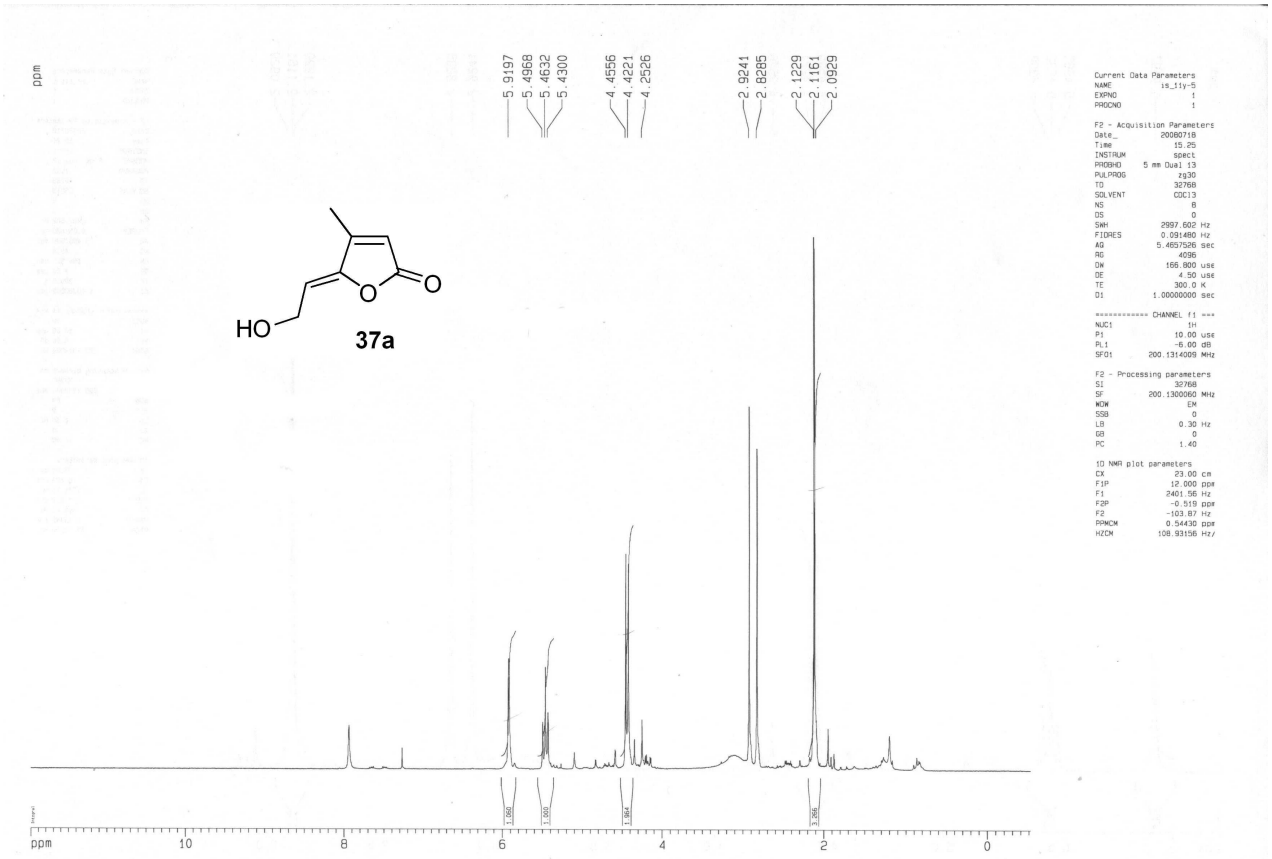

EtO
Bu3Sn
39

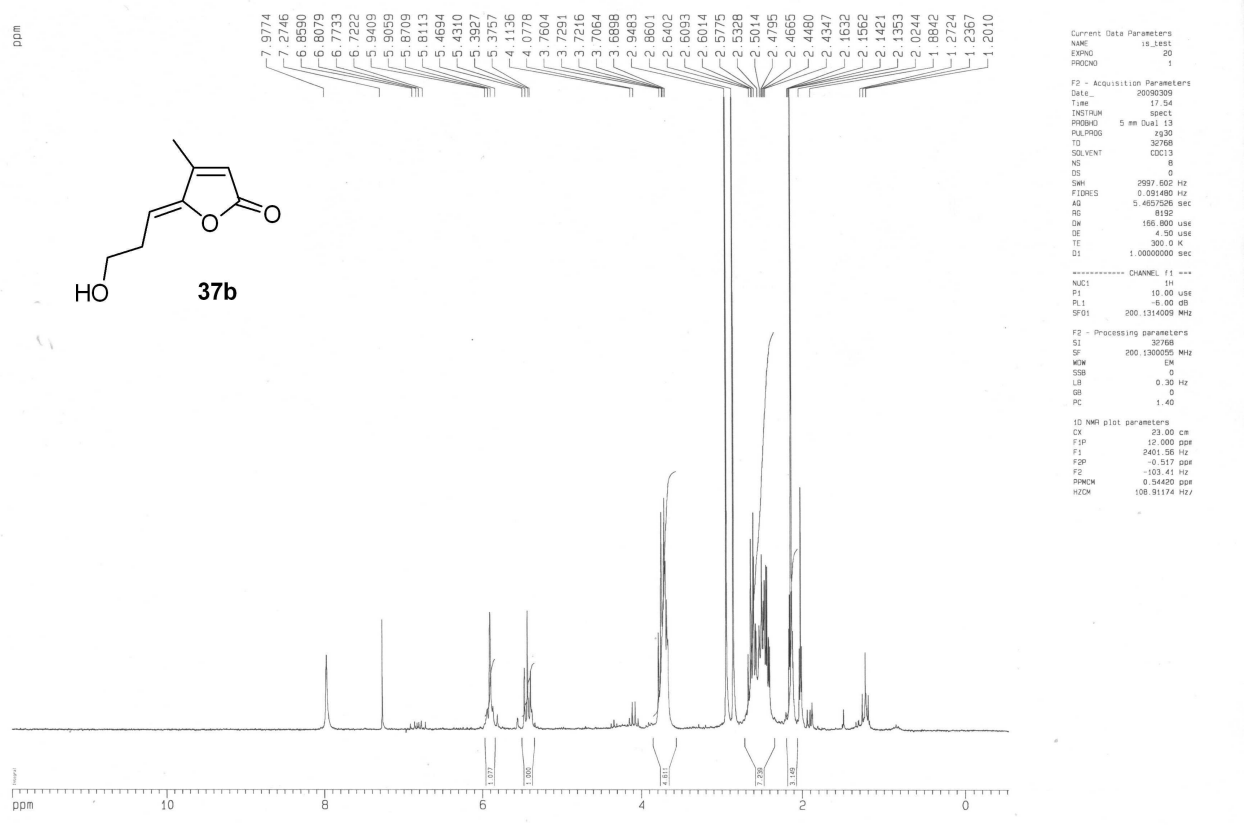

ppm
5.8706
5.3154
5.2761
5.2369
2.3845
2.3477
2.1894
2.1767
2.1444
2.1091
2.1037
1.9373
1.9244
1.9114
1.5708
1.5541
1.5367
41
ppm
10
8
6
4
2
0

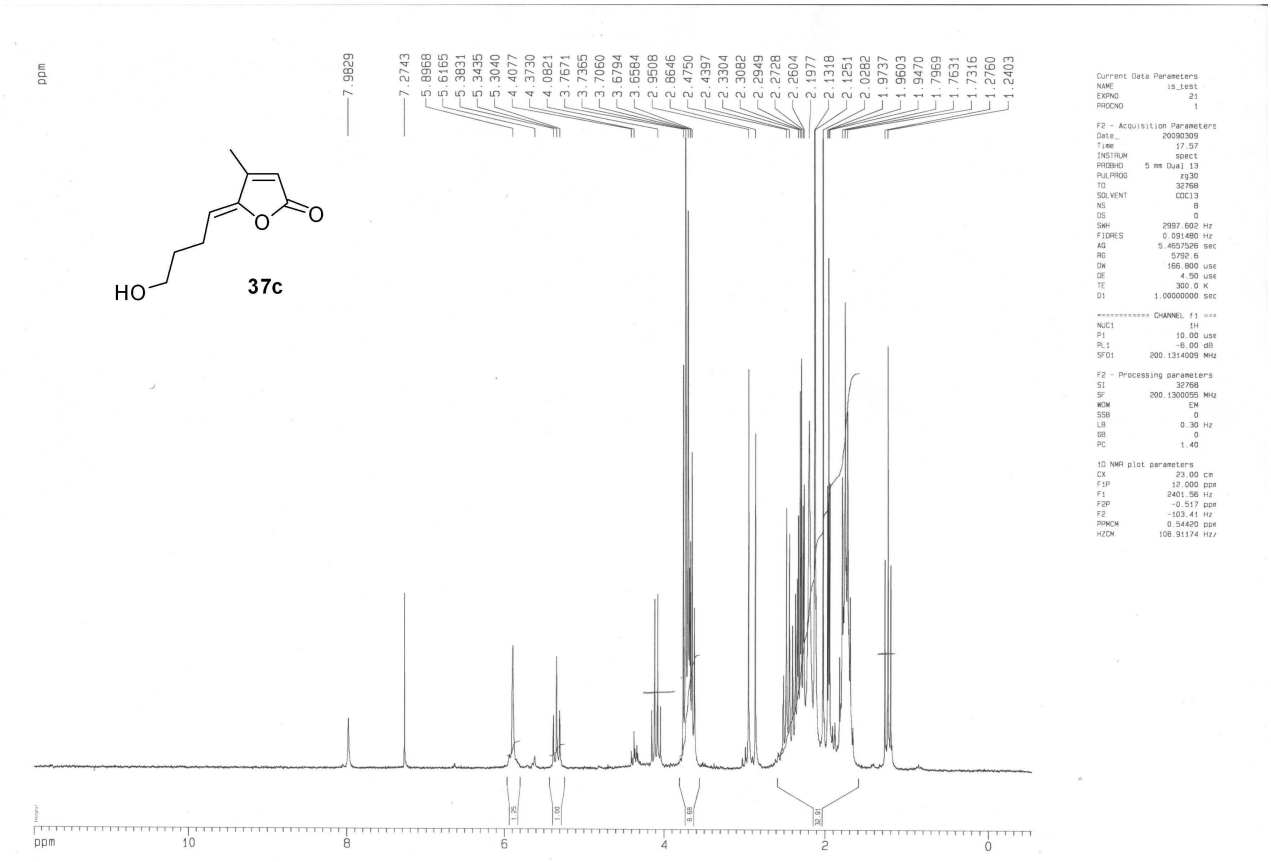

ppm
169.03
154.19
150.47
115.65
112.06
83.66
77.32
76.69
76.05
68.12
27.51
25.21
17.70
11.27
41
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0

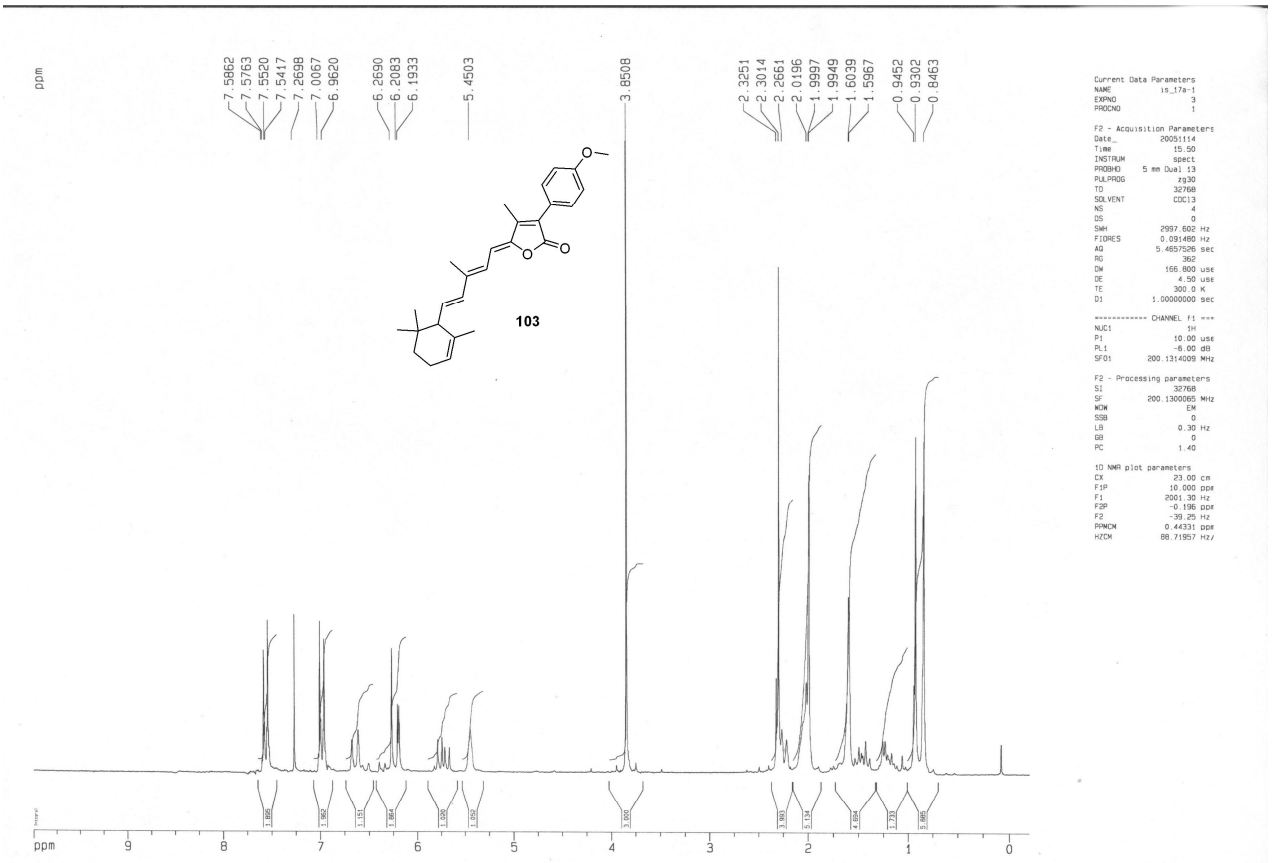

ppm
8.2475
7.8550
7.8130
7.5855
7.5431
6.3932
3.8268
2.0648
2.0539
2.0429
58
ppm
10
8
6
4
2
0


ppm
204.78
166.50
151.12
149.98
133.02
131.94
130.12
122.58
111.92
82.65
82.17
79.98
29.66
29.28
28.89
28.51
28.12
27.74
27.35
58
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0


ppm
5.9197
5.4968
5.4632
5.4300
4.4556
4.4221
4.2526
2.9241
2.8285
2.1229
2.1161
2.0929
HO
O
O
37a
ppm
10
8
6
4
2
0
1.000
1.000
1.864
3.266
Current Data Parameters
NAME is_11y-5
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20080718
Time 15.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 4096
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300060 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.519 ppm
F2 -103.87 Hz
PPMCM 0.54430 ppm
HZCM 108.93156 Hz/


ppm
7.9774
7.2746
6.8590
6.8079
6.7733
6.7222
5.9409
5.9059
5.8709
5.8113
5.4694
5.4310
5.3927
5.3757
4.1136
4.0778
3.7604
3.7291
3.7216
3.7064
3.6898
2.9483
2.8601
2.6402
2.6093
2.6014
2.5775
2.5328
2.5014
2.4795
2.4665
2.4480
2.4347
2.1632
2.1562
2.1421
2.1353
2.0244
1.8842
1.2724
1.2367
1.2010
HO
O
O
37b
ppm
10
8
6
4
2
0
1.037
1.000
4.811
7.239
3.149
Current Data Parameters
NAME is_test
EXPNO 20
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090309
Time 17.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 8192
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.517 ppm
F2 -103.41 Hz
PPMCM 0.54420 ppm
HZCM 108.91174 Hz/


ppm
7.9829
7.2743
5.8968
5.6165
5.3831
5.3435
5.3040
4.4077
4.3730
4.0821
3.7671
3.7365
3.7060
3.6794
3.6584
2.9508
2.8646
2.4750
2.4397
2.3304
2.3082
2.2949
2.2728
2.2604
2.1977
2.1318
2.1251
2.0282
1.9737
1.9603
1.9470
1.7969
1.7631
1.7316
1.2760
1.2403
HO
O
O
37c
1.95
1.00
6.88
20.10
ppm
10
8
6
4
2
0
Current Data Parameters
NAME is_test
EXPNO 21
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090309
Time 17.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 5792.6
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.517 ppm
F2 -103.41 Hz
PPMCM 0.54420 ppm
HZCM 108.91174 Hz/



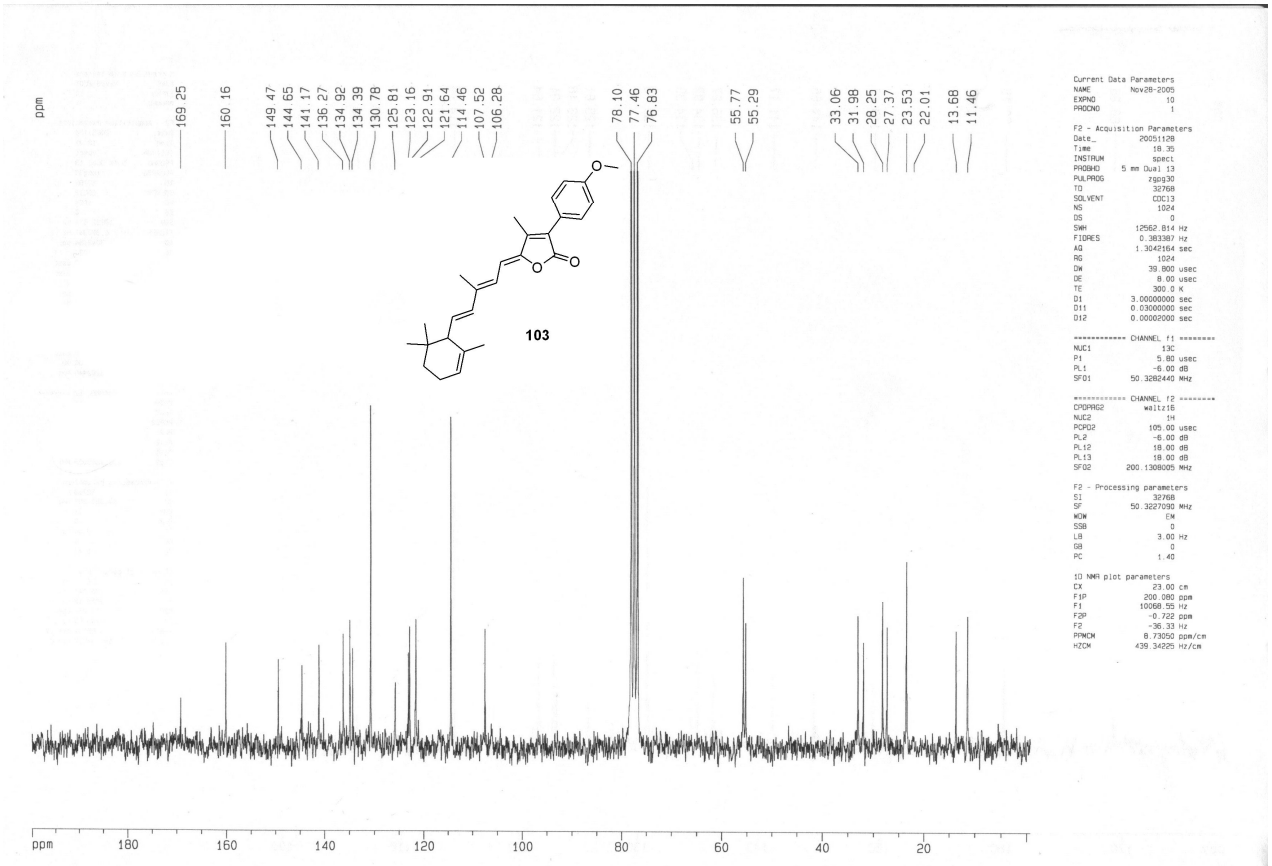
Current Data Parameters
NAME is_17a-1
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051114
Time 15.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 362
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300065 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 10.000 ppm
F1 2001.30 Hz
F2P -0.196 ppm
F2 -39.25 Hz
PPMCM 0.44331 ppm
HZCM 88.71957 Hz/



Current Data Parameters
NAME Nov28-2005
EXPNO 10
PROCNO 1

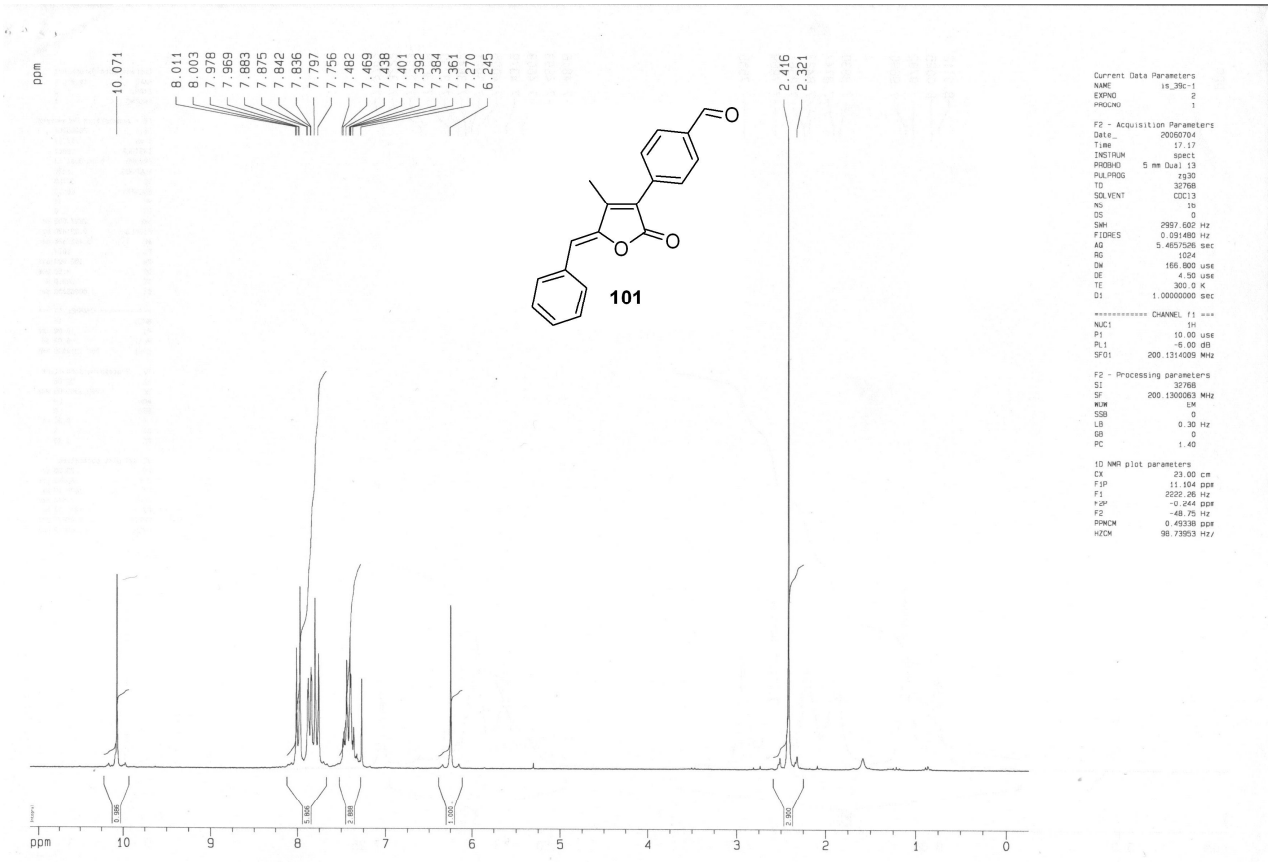
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051128
Time 18.35
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 1024
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

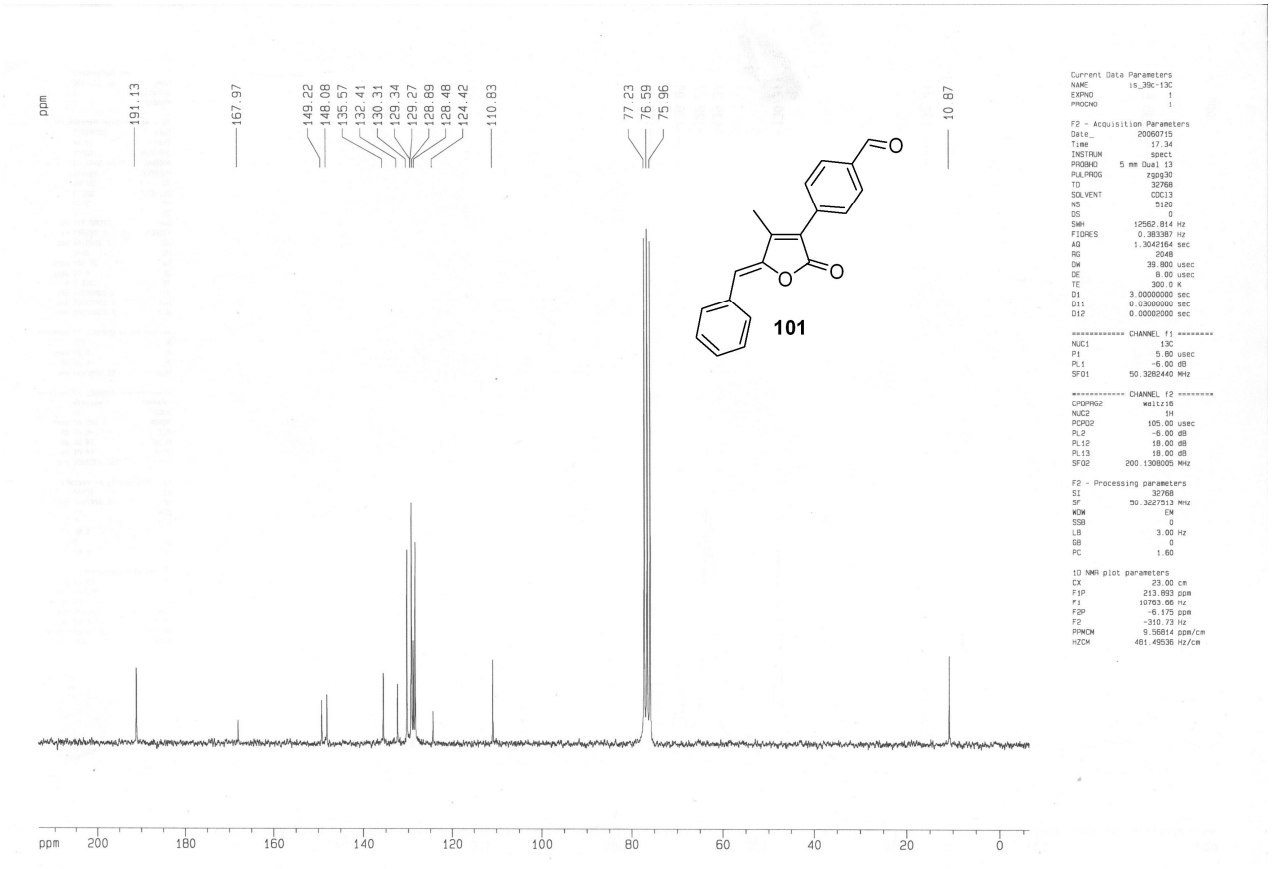
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz

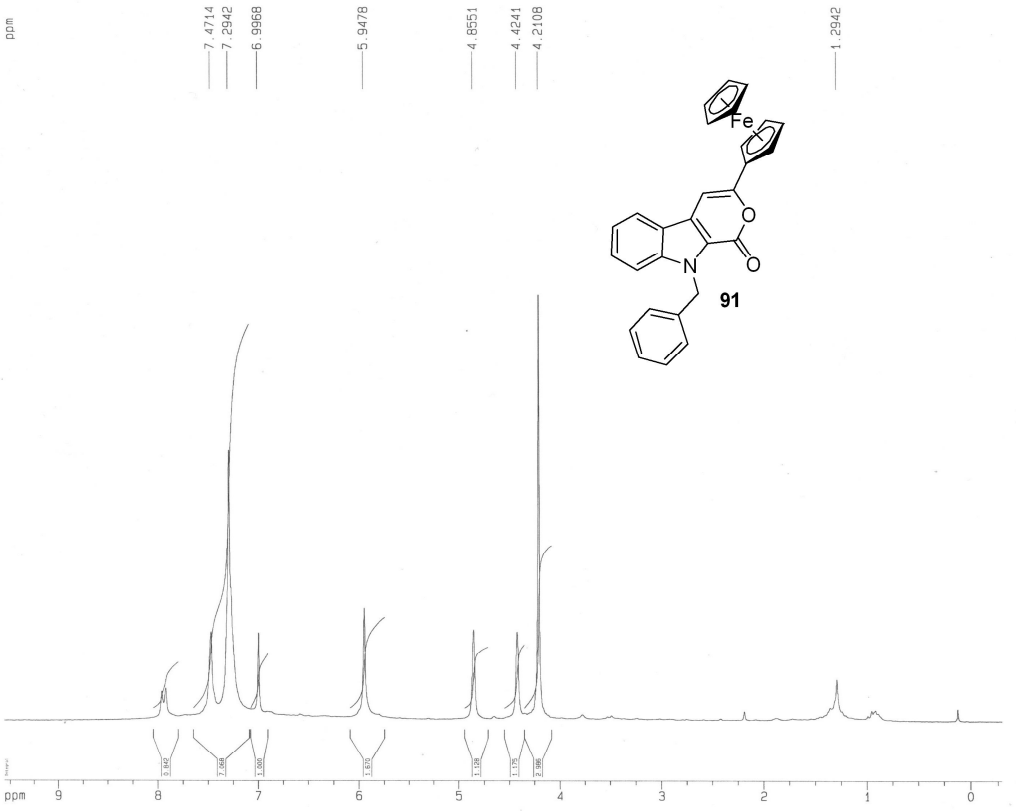
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz

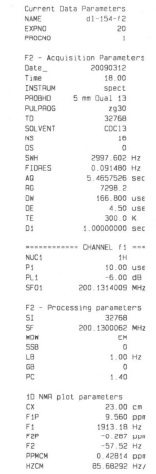
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227090 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40

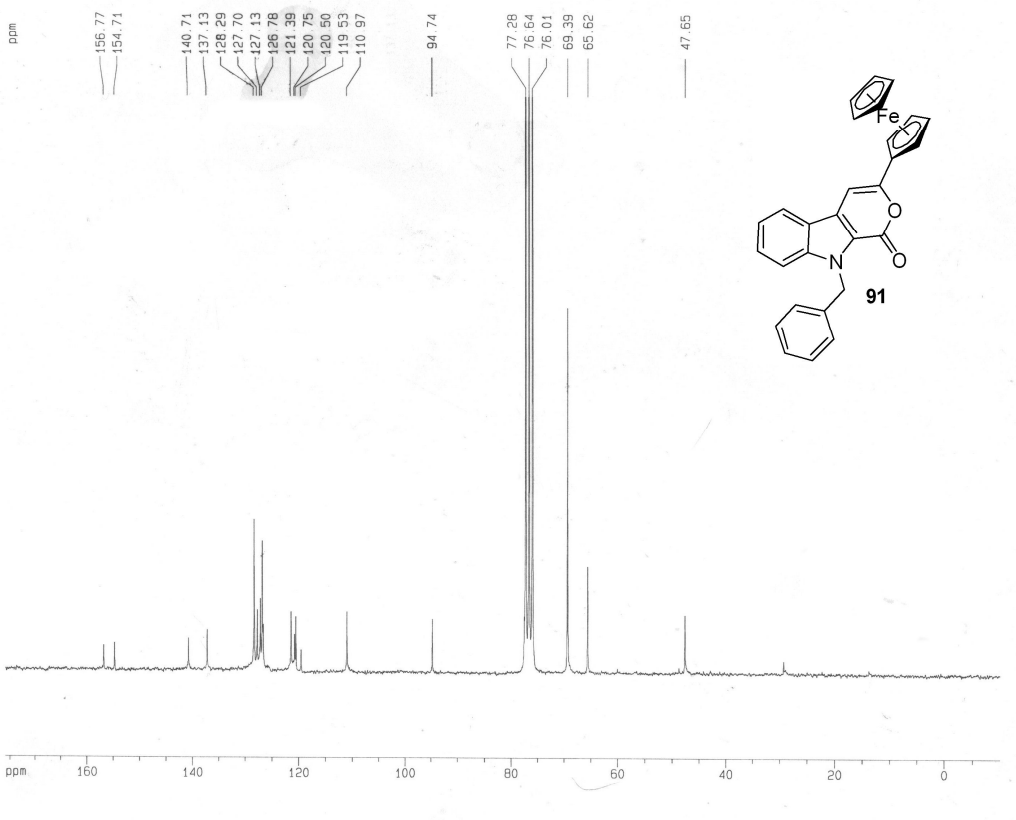
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 200.000 ppm
F1 10068.55 Hz
F2P -0.722 ppm
F2 -36.33 Hz
PPMCM 8.73050 ppm/cm
HZCM 439.34225 Hz/cm


ppm
10.071
8.011
8.003
7.978
7.969
7.883
7.875
7.842
7.836
7.797
7.756
7.482
7.469
7.438
7.401
7.392
7.384
7.361
7.270
6.245
2.416
2.321
101
Current Data Parameters
NAME is_39c-1
EXPNO 2
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060704
Time 17.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 1024
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 11.104 ppm
F1 2222.26 Hz
F2P -0.244 ppm
F2 -48.75 Hz
PPMCM 0.49338 ppm
HZCM 98.73953 Hz/
1.986
5.909
2.899
1.000
2.901


ppm
191.13
167.97
149.22
148.08
135.57
132.41
130.31
129.34
129.27
128.89
128.48
124.42
110.83
77.23
76.59
75.96
10.87
101
Current Data Parameters
NAME is_39c-13C
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060715
Time 17.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 5120
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 2048
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227513 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 213.893 ppm
F1 10763.66 Hz
F2P -6.175 ppm
F2 -310.73 Hz
PPMCM 9.56814 ppm/cm
HZCM 481.49536 Hz/cm


ppm
7.4714
7.2942
6.9968
5.9478
4.8551
4.4241
4.2108
1.2942
Fe
O
N
O
91
0.840
2.000
1.000
4.830
1.128
1.175
2.988
ppm 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

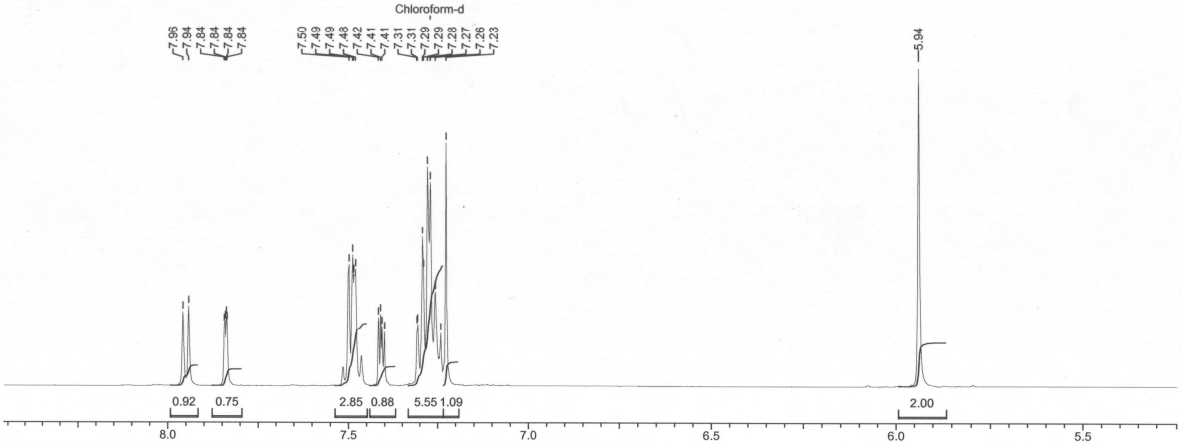

Current Data Parameters
NAME dl-154-f2
EXPNO 20
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090312
Time 18.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091490 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 7298.2
DW 166.800 use
DE 4.50 use
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 use
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300062 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 9.560 ppm
F1 1913.18 Hz
F2P -0.267 ppm
F2 -57.52 Hz
PPMCM 0.42814 ppm
HZCM 85.68292 Hz/


ppm
156.77
154.71
140.71
137.13
128.29
127.70
127.13
126.78
121.39
120.75
120.50
119.53
110.97
94.74
77.28
76.64
76.01
69.39
65.62
47.65
Fe
O
N
O
91
ppm 160 140 120 100 80 60 40 20 0


Current Data Parameters
NAME zb-smic13
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090323
Time 10.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 11068
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383367 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 2298.8
DW 39.800 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227513 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 175.851 ppm
F1 8849.33 Hz
F2P -9.860 ppm
F2 -496.18 Hz
PPMCM 8.07441 ppm/cm
HZCM 406.32645 Hz/cm

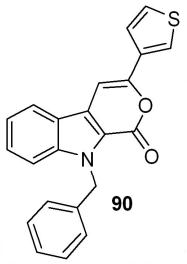
500 Mz

Acquisition Time (sec)	5.9769	***Comment***	Imported from UXNMR.		***Date***	18/06/2009 08:34:10	
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768	***Sweep Width (Hz)*** 5482.46
Temperature (grad C)	0.000						



No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	5.94	1.000	10	7.31	0.187	19	7.50	0.381
2	7.23	0.763	11	7.40	0.168	20	7.84	0.198
3	7.24	0.165	12	7.41	0.185	21	7.84	0.217
4	7.26	0.295	13	7.41	0.225	22	7.84	0.201
5	7.27	0.641	14	7.42	0.215	23	7.84	0.193
6	7.28	0.689	15	7.48	0.367	24	7.94	0.250
7	7.29	0.364	16	7.49	0.348	25	7.96	0.232
8	7.29	0.469	17	7.49	0.412			
9	7.31	0.193	18	7.49	0.328			

No.	Annotation	(ppm)
1	Chloroform-d	7.27

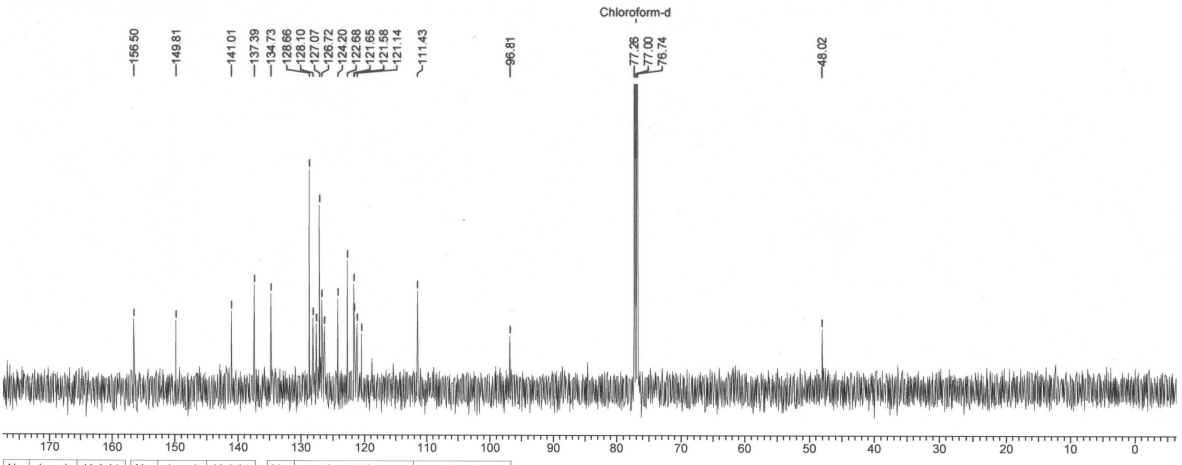


90

thiophene

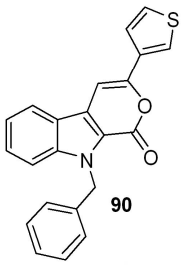
500 Mz

Acquisition Time (sec)	1.0912	***Comment***	Imported from UXNMR.		***Date***	03/07/2009 10:13:40	
Frequency (MHz)	125.76	***Nucleus***	13C	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768	***Sweep Width (Hz)*** 30030.03
Temperature (grad C)	0.000						

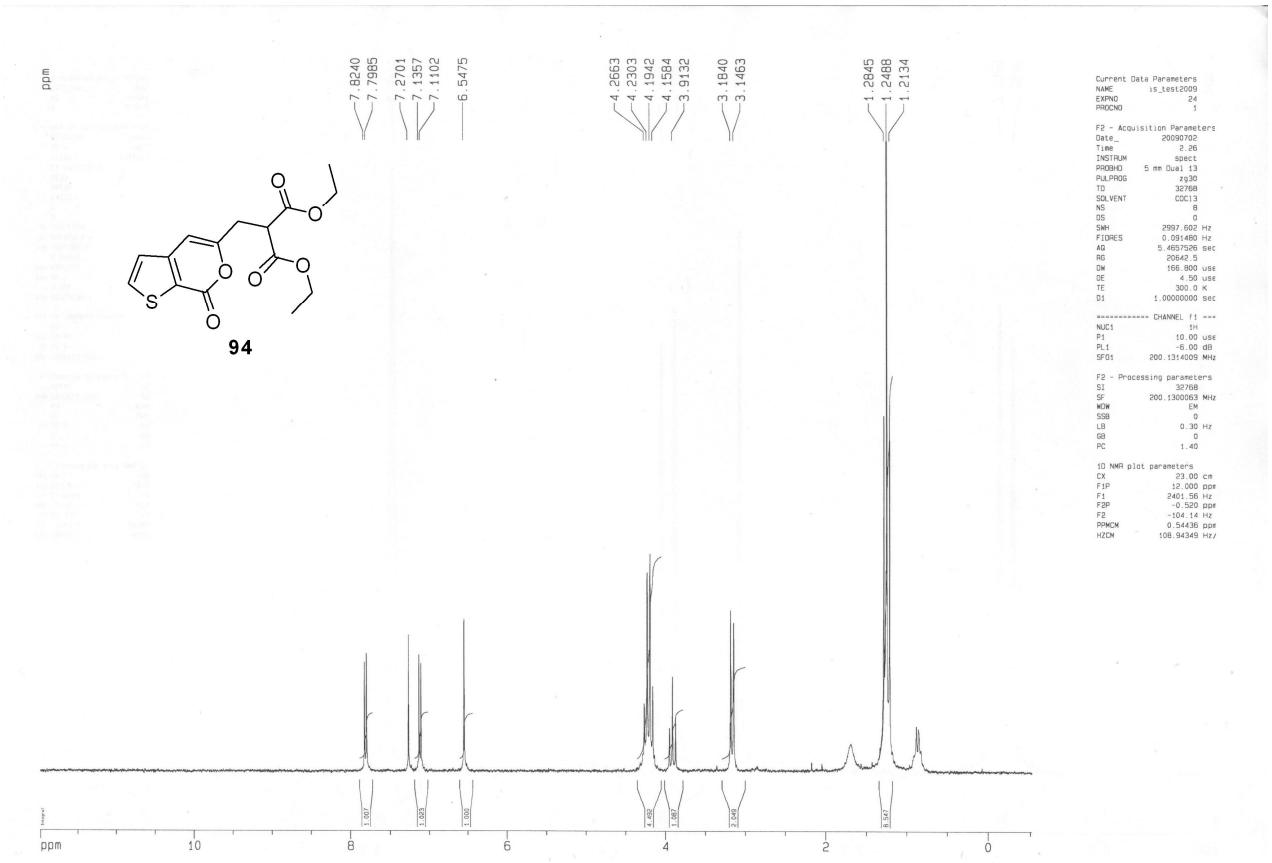


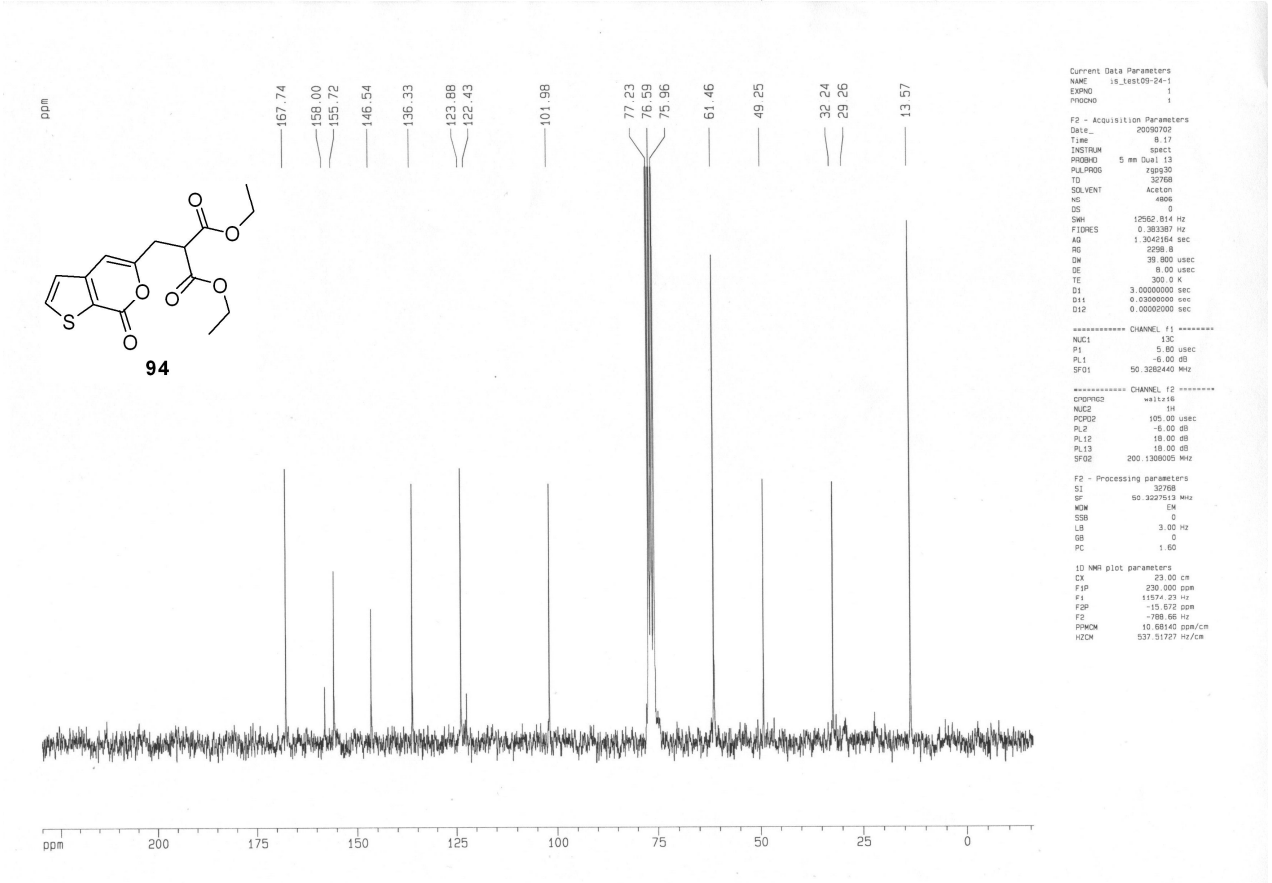
No.	(ppm)	Height	No.	(ppm)	Height
1	48.02	0.082	13	126.31	0.084
2	76.74	0.963	14	126.72	0.120
3	77.00	0.990	15	127.07	0.248
4	77.26	1.000	16	127.55	0.088
5	96.81	0.072	17	128.10	0.096
6	111.43	0.132	18	128.66	0.295
7	120.45	0.075	19	134.73	0.128
8	121.14	0.088	20	137.39	0.140
9	121.58	0.101	21	141.01	0.105
10	121.65	0.142	22	149.81	0.092
11	122.68	0.173	23	156.50	0.094
12	124.20	0.122			

No.	Annotation	(ppm)
1	Chloroform-d	77.00

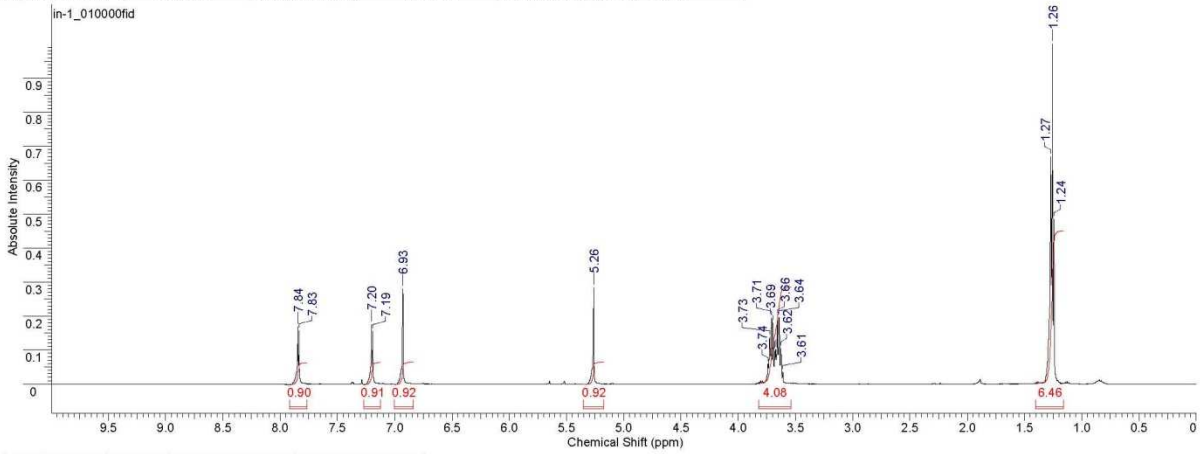


90

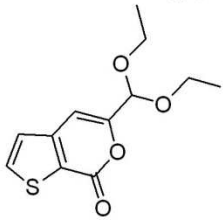

ppm
7.8240
7.7985
7.2701
7.1357
7.1102
6.5475
4.2663
4.2303
4.1942
4.1584
3.9132
3.1840
3.1463
1.2845
1.2488
1.2134
94
Current Data Parameters
NAME is_test2009
EXPNO 24
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090702
Time 2.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
SWH 2997.602 Hz
FIDRES 0.091480 Hz
AQ 5.4657526 sec
RG 20642.5
DW 166.800 usec
DE 4.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
========== CHANNEL f1 ===
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 200.1314009 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 12.000 ppm
F1 2401.56 Hz
F2P -0.520 ppm
F2 -104.14 Hz
PPMCM 0.54436 ppm
HZCM 108.94349 Hz/
1.007
1.035
1.000
2.460
1.087
2.240
8.547
ppm
10
8
6
4
2
0


ppm
167.74
158.00
155.72
146.54
136.33
123.88
122.43
101.98
77.23
76.59
75.96
61.46
49.25
32.24
29.26
13.57
94
Current Data Parameters
NAME is_test09-24-1
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090702
Time 8.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT Aceton
NS 4806
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3042164 sec
RG 2298.8
DW 39.800 usec
DE 8.00 usec
TE 300.0 K
D1 3.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec
========== CHANNEL f1 ========
NUC1 13C
P1 5.80 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 50.3282440 MHz
========== CHANNEL f2 ========
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 105.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227613 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.60
1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
F1P 230.000 ppm
F1 11574.23 Hz
F2P -15.672 ppm
F2 -788.66 Hz
PPMCM 10.68140 ppm/cm
HZCM 537.91727 Hz/cm
ppm
200
175
150
125
100
75
50
25
0

Acquisition Time (sec)	3.1719	Comment	5 mm BBI 1H-BB Z-GRD Z859201/0003			Date	28 Aug 2009 07:13:04
Date Stamp	28 Aug 2009 07:13:04			File Name	D:\Etudes\Thesis - 2005-2008\NMR Fids\NMR-28-08\in-1\in-1_010000fid		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	25.40	SW(cyclical) (Hz)	10330.58	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	3088.5571	Sweep Width (Hz)	10330.26	Temperature (degree C)	25.100		



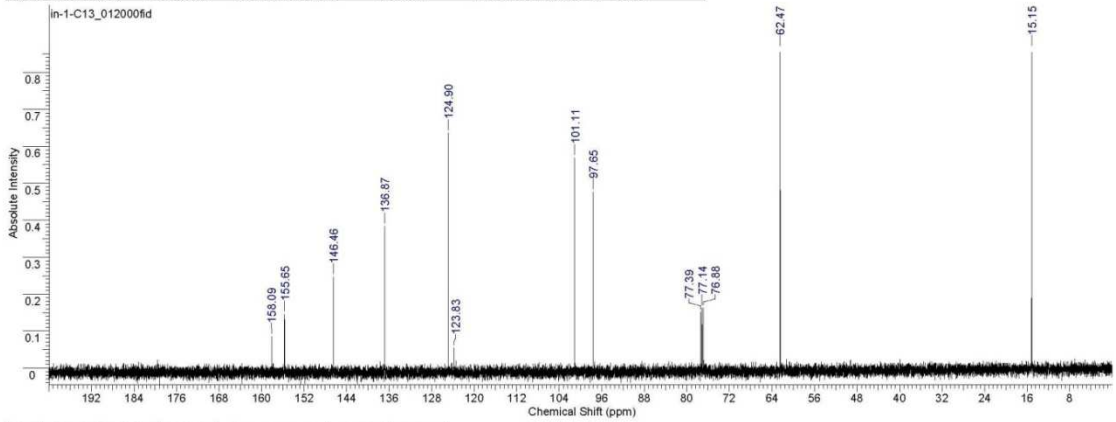
No.	(ppm)	Value	Absolute Value	Non-Negative Value
1	[1.16 .. 1.41]	6.465	2.46508e+9	6.465
2	[3.54 .. 3.82]	4.083	1.55675e+9	4.083
3	[5.17 .. 5.35]	0.916	3.49358e+8	0.916
4	[6.84 .. 7.01]	0.921	3.51073e+8	0.921
5	[7.12 .. 7.27]	0.905	3.45262e+8	0.905
6	[7.76 .. 7.92]	0.896	3.41733e+8	0.896



95

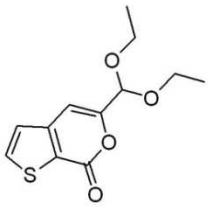
in-1-13C

Acquisition Time (sec)	1.0912	Comment	5 mm BBI 1H-BB Z-GRD Z859201/0003			Date	28 Aug 2009 07:53:36
Date Stamp	28 Aug 2009 07:53:36			File Name	D:\Etudes\Thesis - 2005-2008\NMR Fids\NMR-28-08\in-1-C13\in-1-C13_012000fid		
Frequency (MHz)	125.77	Nucleus	13C	Number of Transients	10	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg
Receiver Gain	322.50	SW(cyclical) (Hz)	30030.03	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	12578.0596	Sweep Width (Hz)	30029.11	Temperature (degree C)	25.600		



No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	15.15	1905.6	1.0000
2	62.47	7857.0	0.9293
3	76.88	9669.7	0.1618
4	77.14	9701.8	0.1622
5	77.39	9733.9	0.1517
6	97.65	12281.6	0.4756
7	101.11	12716.9	0.5693
8	123.83	15574.4	0.0547
9	124.90	15708.2	0.6369
10	136.87	17214.8	0.3843
11	146.46	18420.8	0.2455

No.	(ppm)	(Hz)	Height
12	155.65	19576.5	0.1447
13	158.09	19882.6	0.0849



95

ABBREVIATIONS

AIBN: Azobisisobutyronitrile

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

DIPEA: *N*,*N*-Diisopropyléthylamine

DMAP: 4-Diméthylaminopyridine

DMF: Diméthylformamide

DMSO: Diméthylsulfoxyde

éq.: Equivalent

Et_2O: Ether diéthylique

F: Point de fusion

LDA: Diisopropylamidure de lithium

NaHMDS: Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium

NBS: *N*-Bromosuccinimide

NCS: *N*-Chlorosuccinimide

NIS: *N*-Iodosuccinimide

Rdt: Rendement

t.a.: Température ambiante

TBDMSCl: *tert*-Butylchlorodiméthylsilane

TBDMSOTf: [*tert*-butyl(diméthyl)silyl] trifluorométhanesulfonate

TBTA: Tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine

THF: Tétrahydrofurane

TMEDA: Tetraméthyléthylènediamine

Samuel INACK NGI

HETEROCYCLISATIONS EN PRESENCE DE SELS CUIVREUX

Résumé

Nous avons mis au point une réaction tandem couplage/cyclisation entre des dérivés acides carboxyliques β-iodés et des alcynes vrais en présence sels de cuivre. Cette transformation conduit régio et stéréosélectivement à la formation de γ-alkylidènebuténolides. Les différents essais effectués ont montré que la méthodologie tolère un grand nombre de substrats et de fonctions. L'extension de la réactivité sur des acides carboxyliques α,β-dihalogénés nous a permis d'accéder régio et stéréosélectivement à la formation d'α-halogéno-γ-alkylidènebuténolides. La conservation d'un halogène sur le buténolide obtenu dénote la flexibilité de la transformation et permet ensuite d'étendre la structure du buténolide par les réactions de couplage croisés. Cette flexibilité nous a permis d'accéder à la synthèse de rétinoïdes et de précurseurs de nostoclides I et II. Une étude annexe sur des substrats de type aromatiques et hétéroaromatiques a montré l'invertion de la régiosélectivité au profit de la formation d'α-pyranone. Ces essais ont conduit à la synthétiser de nombreux indoles, isocoumarines et thiophènes originaux.

Mots clé : Réaction tandem – régiosélectivité – stéréosélectivité – cyclisation intramoléculaire – acides β-halogéné-α,β-insaturés – acides α,β-dihalogénés-α,β-insaturés – butyrolactones – α-pyrones – γ-alkylidènebuténolides – indoles – thiophènes – isocoumarines – nostoclides – rétinoïdes

Résumé en anglais

We have developed a tandem coupling/cyclization reaction between β-iodided acrylic acid derivatives and true alkynes in the presence of copper salts. This transformation led regio and stereoselectively to the formation of γ-alkylidenebutenolides. Different tests have shown that the method tolerates many substrates and functions. The extension of the reactivity on α,β-dihalogenated acrylic acids derivatives allowed us to access regio and stereoselectively to the formation of α-halo-γ-alkylidenebutenolides. The conservation of a halogen on the butenolides obtained indicates the flexibility of the process and allows then the extention of the butenolide structure by cross-coupling reactions. This flexibility has allowed us to access to the synthesis of retinoids and nostoclides I and II precursors. An annex study on other substrates like aromatic and heteroaromatic systems showed the inversion of the regioselectivity of our methodology in favor of the formation of α-pyranone. These tests led to the synthesis of many original indoles, isocoumarines and thiophenes moieties

Keywords: Tandem reaction – regioselectivity – stereoselectivity – intramolecular cyclisation – β-halogeno α,β-unsaturated acids – α,β-dihalogeno-α,β-unsaturated acids – butyrolactones – pyranones – α-pyrone – γ-alkylidenebutenolides – indoles – thiophens – isocoumarins – nostoclides – retinoids