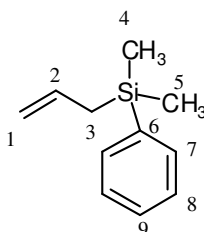


PARTIE EXPERIMENTALE :

CHAPITRE 2 : SYNTHESE DES REACTIFS.

Allyldiméthyl(phényl)silane 7



RN: 18001-18-8

Référence: J. A. Soderquist, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1801-1810

Mode opératoire

3,72 g de magnésium en poudre (161,1 mmol; 1,1 équ.) sont introduits dans un ballon tricol de 1000 mL muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique. Le montage est flambé sous vide, refroidi et placé sous argon. 25 g de chlorodiméthylphénylsilane (139,1 mmol; 1 équ.) et 100 mL de THF sec sont introduits dans le ballon. 16,83 g de bromure d'allyle (139,1 mmol; 1 équ.) sont ajoutés goutte-à-goutte au mélange, à une vitesse suffisante pour maintenir un léger reflux. Le mélange est agité une nuit à température ambiante, puis additionné de 100 mL d'eau. La phase organique est lavée avec une solution de saumure. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄ et concentrées.

Rendement: 99,5% (24,4 g ; liquide incolore) (*litt.* : 93%)

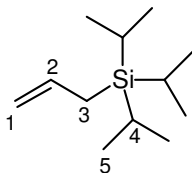
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,52-7,32 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,77 (ddt ; ³J_{2,3} = 8,0 ; ³J_{2,1cis} = 10,2 ; ³J_{2,1trans} = 16,8 ; 1H ; 2) ; 4,86 (2 x dm ; ³J_{1,2trans} = 16,8 ; ³J_{1,2cis} = 10,2 ; 2H ; 1) ; 1,75 (d ; ³J_{3,2} = 8,0 ; 2H ; 3) ; 0,28 (s ; 6H ; 4, 5).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

139,0 (6) ; 134,6 (2) ; 133,6-127,7 (7, 8, 9) ; 113,4 (1) ; 23,7 (3) ; -3,5 (4, 5)

Allyltriisopropylsilane



$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{Si}$ PM=198,42

RN : 24400-84-8

Référence : G. Hagen, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113 ; 4954-4961 ; J. M. Muchowski, R. Naef, M. L. Maddox, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5375-5378.

Rf : 0,9 (20 AcOEt-cyclohexane 80)

Mode opératoire :

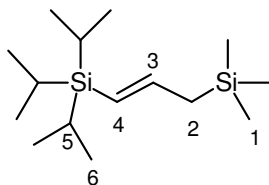
Dans un ballon tricol de 100 mL, séché à la flamme, placé sous argon, et muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, 1,33 g (57,72 mmol ; 2,39 éq.) de magnésium et 6,15 mL (22,87 mmol ; 1 éq.) de triflate de triisopropylsilyle sont mis en solution dans 22,9 mL de THF sec. Une solution de 1,979 mL (22,87 mmol ; 1 éq.) de bromure d'allyle dans 22,9 mL de THF sec est ensuite ajoutée goutte-à-goutte de façon à maintenir un léger reflux. Le mélange est agité 5h30 à température ambiante. La solution est additionnée d'eau, puis la phase organique est décantée et lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites par 3x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Purification du produit par distillation.

Rendement : 85% (3,86 g ; liquide incolore) (*litt.* : 96%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

5,87 (ddt ; $^3\text{J}_{2,3}=8,1$; $^3\text{J}_{2,1\text{cis}}=9,9$; $^3\text{J}_{2,1\text{trans}}=17,1$; 1H ; 2) ; 4,91 (dm ; $^3\text{J}_{1\text{trans},2}=17,1$; 1H ; 1 *trans*) ; 4,81 (dm ; $^3\text{J}_{1\text{cis},2}=10,2$; 1H ; 1 *cis*) ; 1,64 (d ; $^3\text{J}_{3,2}=8,1$; 2H ; 3) ; 1,05 (m ; 21H ; 4, 5)

1-(triisopropyl)silyl-3-(triméthyl)silyl-1-propène 101



C₁₅H₃₄Si₂ PM= 270,60

RN : 104470-24-8

Référence : A. Mordini, G. Palio, A. Ricci, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4991-4994.

Mode opératoire

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 4,6 mL (10,07 mmol ; 2 éq.) d'une solution 2,2 M de *n*-BuLi dans l'hexane sont dissous dans 10 mL de THF sec. La solution est refroidie à -78°C , puis 1,131 g (10,07 mmol ; 2 éq.) de *tert*-butoxide de potassium sont additionnés en une fois. La suspension est agitée à -78°C pendant 50 minutes, puis 1,2 mL (5,039 mmol ; 1 éq.) d'allyltriisopropylsilane sont additionnés goutte-à-goutte. Le mélange est agité 1h15 en laissant la température remonter naturellement à -60°C . La solution est ensuite à nouveau refroidie à -100°C au moyen d'azote liquide, puis 1,35 mL (10,58 mmol ; 2,1 éq.) de chlorotriméthylsilane sont additionnés goutte-à-goutte. La solution est agitée 1h40 en laissant la température remonter naturellement à température ambiante. 20 mL d'hexane sont ajoutés, puis la phase organique est lavée par 1x20 mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . La phase organique est décantée, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 80% (1,1 g ; liquide jaune clair)

Rf : 0,93 (100% hexane)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

6,05 (dt ; $^3J_{3,2}=7,78$; $^3J_{3,4}=18,64$; 1H ; 3) ; 5,28 (d ; $^3J_{4,3}=18,64$; 1H ; 4) ; 1,67 (d ; $^3J_{2,3}=7,78$; 2H ; 2) ; 1,03 (s ; 30 H ; 1, 5, 6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

145,6 (3) ; 121,4 (4) ; 29,1 (2) ; 18,8 (6) ; 11,1 (5) ; -1,8 (1)

IR (film liquide, cm⁻¹)

2940 ; 2864 ; 1601 (CH=CH *trans*) ; 1249 (Si-CH₃) ; 859 (Si-(CH₃)₃)

GC (Permabond) : 100/0/10/220/20

t_r=5,45 min

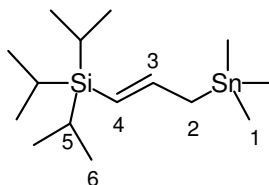
Masse (CI)

Positif : 270,9 (15%, M+H) ; 115,0 (3%, M-Si(*i*Pr)₃)

Négatif : 268,9 (100%, M-H)

HRMS : C₁₅H₃₄Si₂ calculé : 270,219908, trouvé : 270,217961

1-(triisopropyl)silyl-3-(triméthyl)stannyl-1-propène **88**



C₁₅H₃₄SiSn PM= 361,23

RN : /

Référence : K. H. Pannell, M. F. Lappert, K. Stanley, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 112, 37-48.

Mode opératoire : identique à celui de **101** ; on utilise 1,56 mL (10,58 mmol ; 2,1 éq.) de chlorure de triméthylétain au lieu du chlorure de triméthylsilyle.

Rendement : 60% (1,01 g ; liquide incolore)

Rf : 0,92 (100% éther de pétrole)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

6,20 (dt ; ³J_{3,2}=8,32 ; ³J_{3,4}=18,4 ; 1H ; 3) ; 5,22 (d ; ³J_{4,3}=18,56 ; 1H ; 4) ; 1,93 (d ; ³J_{2,3}=8,14 ; 2H ; 2) ; 1,05 (s ; 30 H ; 1, 5, 6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

148,0 (3) ; 117,9 (4) ; 22,4 (2) ; 13,6 (6) ; 11,2 (5) ; -2,5 (1)

GC (OPTIMA 5) : 100/0/10/290/20

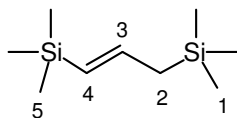
t_r=18,91 min

Masse (CI)

Positif : 361,8 + isotopes (25% ; M+H) ; 346,8 + isotopes (100% ; M-CH₃) ; 318,8 + isotopes (65%, M-*i*Pr)

Négatif : 358,9 + isotopes (20% ; M-H)

Trans-1,3-Bis(triméthylsilyl)propène 13



C₉H₂₂Si₂ PM= 186,44

RN : 52152-48-4

Référence : A. Mordini, G. Palio, A. Ricci, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4991-4994.

Mode opératoire : identique à celui de **101**

Quantités engagées : 3,98 mL (8,751 mmol ; 2 équ.) de *n*-BuLi 2,2 M

982 mg (8,751 mmol ; 2 équ.) de KO^tBu

695 µL (4,375 mmol ; 1 équ.) d'allyltriméthylsilane

1,17 mL (9,189 mmol ; 2,1 équ.) de chlorotriméthylsilane

Rendement : 99% (810 mg ; liquide incolore) (*litt.* : 78%)

R_f : 0,67 (Al₂O₃, 100% hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

6,01 (dt ; ³J_{3,2}=8,1 ; ³J_{3,4}=18,3 ; 1H ; 3) ; 5,42 (dt ; ³J_{4,3}=18 ; ⁴J_{4,2}=1,5 ; 1H ; 4) ; 1,62 (dt ; ³J_{2,3}=8,1 ; ⁴J_{2,4}=1,5 ; 2H ; 2) ; 0,03 (s ; 18H ; 1, 5)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

143,6 (3) ; 128,1 (4) ; 28,3 (2) ; -1,05 (5) ; -2,1 (1).

IR (film liquide, cm⁻¹)

2956 ; 2899 ; 1604 (CH=CH *trans*) ; 1249 (Si-CH₃)

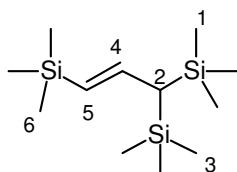
GC (OPTIMA 5) : 50/0/10/290/20

t_r=7,55 min

Masse (EI)

Positif : 185,9 (10%, M⁺)

1,3,3-tris(triméthylsilyl)propène 12



C₁₂H₃₀Si₃ PM= 258,62

RN : 125108-44-3

Référence : G. Fraenkel, A. Chow, W.R. Winchester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1382-1386.

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 500 mg (2,681 mmol ; 1 éq.) de **13** sont dissous dans 2,5 mL de THF sec. La solution est refroidie à -78°C, puis 3,2 mL (3,218 mmol ; 1,2 éq.) de *s*-BuLi 1 M dans l'hexane sont additionnés goutte-à-goutte. La solution devient jaune-vert. La solution est agitée 1h30 à -78°C, puis le bain de glace est retiré et la température remonte naturellement à température ambiante sur une période d'une heure. 340 µL (2,681 mmol ; 1 éq.) de chlorotriméthylsilane sont ensuite ajoutés : la solution se décolore et devient opaque. Le mélange est agité pendant 4h à température ambiante. La solution est hydrolysée par 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par distillation au four à boules (41 mbar, 120-125°C).

Rendement : 32% (222 mg ; liquide incolore) (*litt.* : 49%)

Rf : 0,85 (1 Et₂O-cyclohexane 1)

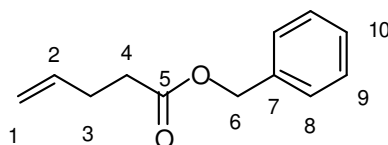
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

5,85 (dd ; ³J_{4,5}=18,4 ; ³J_{4,2}=11,2 ; 1H ; 4) ; 5,29 (d ; ³J_{5,4}=18,4 ; 1H ; 5) ; 1,16 (d ; ³J_{2,4}=11,2 ; 1H ; 2) ; 0,01 (s ; 27H ; 1, 3, 6).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

145,3 (4) ; 127,7 (5) ; 32,9 (2) ; -0,00 (1) ; -0,45 (3) ; -0,85 (6).

4-penténoate de benzyle 20



RN : 113882-48-7

Référence : H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 351-367.

R_f : 0,67 (2 AcOEt-cyclohexane 8)

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 1L, séché à la flamme puis placé sous argon, on dissout 34,95 g (215,5 mmol, 1,1 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 150 mL de dichlorométhane sec. Une solution de 19,62 g (195,9 mmol, 1 éq.) d'acide 4-penténoïque dans 10 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte-à-goutte à température ambiante *via* une ampoule d'addition. La solution devient jaune limpide et on observe un dégagement gazeux. Le mélange est agité pendant 30 minutes à température ambiante. 25,43 g (235,1 mmol, 1,2 éq.) d'alcool benzylique sont ensuite additionnés goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue. Le mélange est agité 6h à température ambiante. Lorsque la réaction est terminée (suivi CCM), la solution est filtrée, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL d'hexane, puis est réfiltré. Le filtrat est à nouveau concentré sous pression réduite. Le produit est purifié par filtration rapide sur silice (2 AcOEt-cyclohexane 8).

Rendement : 85% (31,7 g ; huile jaunâtre)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

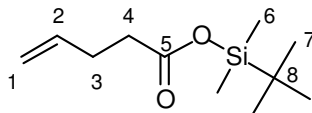
7,36-7,33 (m ; 5H ; 8, 9, 10) ; 5,83 (ddt ; ³J_{2,3}=6,1 ; ³J_{2,1cis}=10,26 ; ³J_{2,1trans}=17,18 ; 1H ; 2) ; 5,12 (s ; 2H ; 6) ; 5,03 (2 x dd ; ³J_{1trans,2}=18,6 ; ³J_{1cis,2}=10,5 ; ²J_{1trans,1cis}=1,5 ; 2H ; 1) ; 2,42 (m ; 4H ; 3, 4).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

173 (5) ; 136,5 (2) ; 136 (7) ; 128,5-128,2 (8, 9, 10) ; 115,5 (1) ; 66,2 (6) ; 33,5 (4) ; 28,8 (3).

GC (OPTIMA 5, 50/10/290/20) : t_r = 14,93 min.

4-penténoate de *tert*-butyl-diméthylsilyl 138



C₁₁H₂₂O₂Si PM=214,38

RN: /

Références : E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6190-6191 ; D. R. Morton, J. L. Thompson, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2102-2106.

R_f : 0,56 (20 AcOEt-cyclohexane 80)

Mode opératoire : Dans un ballon de 1000 mL muni d'un agitateur magnétique et séché à la flamme avant d'être placé sous argon, 15,3 mL (149,8 mmol, 1 éq.) d'acide 4-penténoïque sont dissous dans 15 mL de N,N-diméthylformamide. 27,65 mL (224,7 mmol, 1,5 éq.) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyl et 20,39 g (299,6 mmol, 2 éq.) d'imidazole sont ajoutés successivement. La solution est agitée à une température de 40 °C pendant 7h30, puis à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est lavé par 300 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis la phase aqueuse est extraite par 2x100 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 300 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, puis filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20 AcOEt-cyclohexane 80).

Rendement : 85% (27,3 g ; liquide incolore)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

5,83 (ddt ; ³J_{2,1cis}=10,32 ; ³J_{2,1trans}=17,13 ; ³J_{2,3}=6,24 ; 1H ; 2) ; 5,03 (dm ; ³J_{1trans,2}=17,22 ; 1H ; 1trans) ; 4,98 (dm ; ³J_{1cis,2}=10,29 ; 1H ; 1cis) ; 2,37 (m ; 4H ; 3,4) ; 0,92 (s ; 9H ; 7) ; 0,25 (s ; 6H ; 6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

177,9 (5) ; 136,7 (2) ; 115,2 (1) ; 35,3 (4) ; 29,1 (3) ; 25,7 (7) ; 17,6 (8) ; -4,7 (6).

Masse (EI, 70eV) : positif : 157 (20%, M-*t*Bu) ; 115,1 (5%, TBDMS) ;

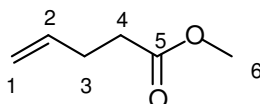
(CI) : positif : 429,4 (35%, 2M+H) ; 215,2 (100%, M+H).

IR : 2956 ; 2931 ; 2859 ; 1722 (C=O ester) ; 1642,5 (CH=CH₂) ; 1254,9 (Si-CH₃)

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : t_r=6,42 min

HRMS : C₁₁H₂₃O₂Si calculé : 215,146734, trouvé : 215,146746

4-penténoate de méthyle **19**



C₆H₁₀O₂ PM= 114,14

RN : 818-57-5

Référence : /

Mode opératoire :

Dans un ballon bicol de 10 mL, muni d'un agitateur magnétique, placé sous argon après avoir été séché à la flamme et refroidi à -78°C sont introduits 50 mL de méthanol. On ajoute ensuite successivement 3,6 mL (48,99 mmol, 1 éq.) de chlorure de thionyle et 5 mL (48,99 mmol ; 1 éq.) d'acide 4-penténoïque. Le bain froid est retiré et la solution est agitée 5h en laissant la température remonter naturellement à température ambiante. Le solvant est ensuite distillé à pression atmosphérique et le résidu est repris dans 25 mL d'éther éthylique. Cette solution est ensuite lavée par 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée à pression atmosphérique.

Rendement : 15% (0,85 g ; huile incolore)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

5,81 (m ; 1H ; 2) ; 5,07 (dd ; ³J_{1trans,2}=17,14 ; ²J_{1trans,1cis}=1,58 ; 1H ; 1 *trans*) ; 5,00 (dm ; ³J_{1cis,2}=10,18 ; 1H ; 1 *cis*) ; 3,68 (s ; 3H ; 6) ; 2,45-2,35 (m ; 4H ; 3+4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

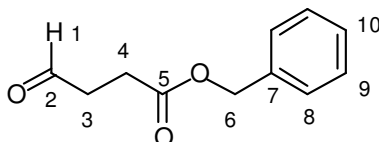
173,5 (5) ; 136,6 (2) ; 115,4 (1) ; 51,4 (6) ; 33,4 (4) ; 28,8 (3)

Masse (EI, 70 eV)

114,0 (20%, M⁺) ; 55,0 (100%, M-COOMe)

GC (OPTIMA 5 : 40/10/290/20) : t_r=4,23 min

4-oxobutanoate de benzyle 21



RN : 53229-60-0

Référence : Y-S. Hon, S-W. Lin, Y-J. Chen, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1543-1553.

Mode opératoire :

L'ozone est bullé dans un ballon tricol de 250 mL refroidi à -78°C et contenant 10g (52,56 mmol, 1 équ.) de 4-penténoate de benzyle dans 100mL de dichlorométhane sec jusqu'à coloration bleue de la solution (+/- 4h). 14,6 mL (105,1 mmol, 2 équ.) de triéthylamine sont ensuite ajoutés à -78°C . La réaction est fortement exothermique et on observe un dégagement gazeux. Le ballon est retiré du bain froid et la température remonte naturellement à température ambiante. La solution est ensuite extraite par 25 mL d'une solution aqueuse 1 M en acide chlorhydrique et par 25 mL d'une solution aqueuse 0,1 M en NaOH. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 74% (7,5g ; huile incolore) (*litt.* : 92%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

9,8 (s ; 1H ; 1) ; 7,35-7,33 (m ; 5H ; 8, 9, 10) ; 5,12 (s ; 2H ; 6) ; 2,78 (t ; ³J_{4,3}=6,93 ; 2H ; 4) ; 2,65 (dt ; ³J_{3,1}=1,23 ; ³J_{3,4}=7,02 ; 2H ; 3).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

200,4 (2) ; 172,6 (5) ; 136,3 (7) ; 129,1-128,6 (8, 9, 10) ; 66,9 (6) ; 39,0 (3) ; 27,1 (2).

Masse (EI, 70 eV)

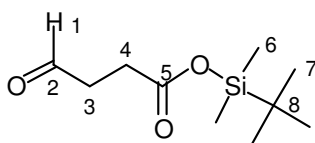
Positif: 192,1 (20% ; M⁺) ; 107,1 (100% ; OBn) ; 101,0 (20% ; M-Bn) ; 91,1 (100% ; Bn).

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : t_r= 11,51 min.

IR : 2953 ; 2831 ; 2730 ; 1750 (C=O aldéhyde) ; 1732 (C=O ester)

Analyse élémentaire :

Elément	% calculé	% trouvé	Δ
C	68,736	68,48	0,256
H	6,292	6,52	0,228
O	24,971	25	0,029

4-oxobutanoate de *tert*-butyldiméthylsilyle 22**RN:** /**Référence :** Y-S. Hon, S-W. Lin, Y-J. Chen, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1543-1553.**R_f** : 0,80 (50 AcOEt-cyclohexane 50)**Mode opératoire :**

L'ozone est bullé dans un ballon tricol de 250 mL refroidi à -78°C et contenant 23,36 g (108,9 mmol, 1 équ.) de 4-penténoate de *tert*-butyldiméthylsilyle dans 150 mL de dichlorométhane sec jusqu'à coloration bleue de la solution (+/- 4h). 30,3 mL (217,9 mmol, 2 équ.) de triéthylamine sont ensuite ajoutés à -78°C . La réaction est fortement exothermique et on observe un dégagement gazeux. Le ballon est retiré du bain froid et la température remonte naturellement à température ambiante. La solution est ensuite extraite par 200 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 M et par 200 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (50 AcOEt-cyclohexane 50).

Rendement : 40% (9,5g ; huile incolore)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

9,7 (s ; 1H ; 1) ; 2,66 (t ; ³J_{4,3}=5,91 ; 2H ; 4) ; 2,55 (dt ; ³J_{3,4}=6,15 ; ³J_{3,1}=0,93 ; 2H ; 3) ; 0,83 (s ; 9H ; 7) ; 0,17 (s ; 6H ; 6)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

200,3 (2) ; 172,3 (5) ; 38,8 (3) ; 31,0 (4) ; 25,6 (7) ; 17,6 (8) ; -4,9 (6)

Masse

(**El**, 70 eV) : positif : 217,1 (7%, M^+) ; 159,1 (100%, $\text{M}-t\text{Bu}$)

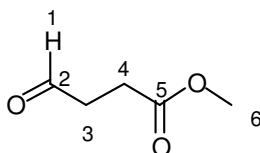
(**Cl**) : positif : 433,2 (2% ; $2\text{M}+\text{H}$) ; 217,1 (100%, $\text{M}+\text{H}$) ; 158,9 (35%, $\text{M}-t\text{Bu}$) ; 85,0 (40%, $\text{M}-\text{OTBDMS}$)

négatif : 431,3 (15%, $2\text{M}-\text{H}$) ; 215,1 (25%, $\text{M}-\text{H}$)

IR : 2957 ; 2932 ; 2860 ; 1787 ($\text{C}=\text{O}$ aldéhyde) ; 1720 ($\text{C}=\text{O}$ ester) ; 1254 ($\text{Si}-\text{CH}_3$)

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : $t_r=7,78$ min

4-oxobutanoate de méthyle 23



$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ PM=116,12

RN : 13865-19-5

Référence : Y-S. Hon, S-W. Lin, Y-J. Chen, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1543-1553.

Mode opératoire : Mode opératoire identique à celui de **22**.

Quantité engagées : **19** : 1 g (8,76 mmol ; 1 éq.)

Triéthylamine : 2,45 mL (17,52 mmol ; 2 éq.)

Rendement : 20% (0,2 g ; liquide incolore) (*litt.* : 60%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

9,83 (s ; 1H ; 1) ; 3,70 (s ; 3H ; 6) ; 2,82 (t ; $^3\text{J}_{4,3}=6,1$; 2H ; 4) ; 2,64 (dt ; $^3\text{J}_{3,1}=1,34$; $^3\text{J}_{3,4}=6,34$; 2H ; 3) ;

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

200 (2) ; 172,7 (5) ; 51,9 (6) ; 28,8 (3) ; 26,3 (4)

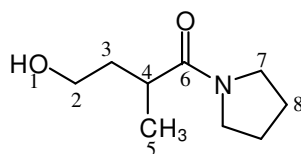
Masse (El, 70 eV)

116,9 (10%, M^+) ; 100,9 (100% ; $\text{M}-\text{CH}_3$) ; 85,0 (15%, $\text{M}-\text{OMe}$)

IR : 2976 ; 1738,2 ($\text{C}=\text{O}$)

GC (OPTIMA 5 : 40/10/290/20) : $t_r=5,55$ min

1-(4-hydroxy-2-méthylbutanoyl)pyrrolidine 28



C₉H₁₇NO₂ PM= 171,24

RN= /

Référence: L. Ghosez, I. Marko, A-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5211-5214.

Rf : 0,46 (Acétone)

Mode opératoire:

24,44 g d'α-méthyl-γ-butyrolactone (244,2 mmol ; 1 éq.), 18,23 g de pyrrolidine (256,4 mmol ; 1,05 éq.) et 25,94 g de triéthylamine (256,4 mmol ; 1,05 éq.) sont introduits dans un ballon de 250 mL. Le mélange est porté à reflux et agité pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite.

Rendement: 95,5% (40 g ; huile brune)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

3,68 (ddd ; ²J_{2a,2b} = 11,0 ; ³J_{2a,3a} = 7,6 ; ³J_{2a,3b} = 4,4 ; 1H ; 2b) ; 3,62 (ddd ; ²J_{2b,2a} = 11,0 ; ³J_{2b,3a} = 4,7 ; ³J_{2b,3b} = 6,4 ; 1H ; 2a) ; 3,48 (m ; 4H ; 7) ; 3,20 (br s ; 1H ; 1) ; 2,82 (ddq ; ³J_{4,3a} = 4,7 ; ³J_{4,3b} = 7,8 ; ³J_{4,5} = 7,2 ; 1H ; 4) ; 1,96 (tt ; ³J_{9,8} = 6,6 ; ³J_{9,10} = 6,6 ; 2H ; 9) ; 1,92 (dddd ; ²J_{3b,3a} = 14,1 ; ³J_{3b,4} = 7,8 ; ³J_{3b,2a} = 6,4 ; ³J_{3b,2b} = 4,4 ; 1H ; 1) ; 1,86 (tt ; ³J_{8,9} = 6,6 ; ³J_{8,7} = 6,6 ; 2H ; 8) ; 1,69 (dddd ; ²J_{3a,3b} = 14,1 ; ³J_{3a,2a} = 4,7 ; ³J_{3a,2b} = 7,6 ; ³J_{3a,4} = 4,7 ; 1H ; 3a)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)

175,45 (6) ; 59,98 (2) ; 46,41 (10) ; 45,71 (7) ; 35,76 (3) ; 35,05 (4) ; 25,96 (9) ; 24,13 (8) ; 16,73 (5)

Masse (IC)

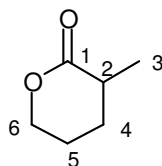
Positif: 172 ([M+H]⁺, 65%), 154 ([M-OH]⁺, 10%), 101 ([M-pyrrolidine]⁺, 100%)

Négatif: 341 ([2M+H]⁺, 40%), 170 ([M-H]⁻, 100%)

IR : 3491 (O-H) ; 2926 (C-H aliph.) ; 2872 (C-H aliph.) ; 1633 (C=O)

HRMS : C₉H₁₈NO₂ (M+H) calculé : 172,133754, trouvé : 172,133765

2-méthyl-δ-valérolactone 26



RN : 10603-03-9

Référence : K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, *Synlett*, **1989**, 1, 45-46

R_f : 0,53 (80 AcOEt-cyclohexane 20)

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 500 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 14,65 mL (104,5 mmol ; 1,05 éq.) de diisopropylamine sont mis en solution dans 75 mL de THF. La solution est refroidie à 5°C, puis est additionnée de 47,55 mL (104,5 mmol ; 1,05 éq.) d'une solution 2,2M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Le mélange est agité 30 minutes à cette température, puis est refroidi à –16°C. Une solution de 10 g (99,88 mmol ; 1 éq.) de δ-valérolactone dans 100 mL de THF, puis 18,2 mL (104,5 mmol ; 1,05 éq.) d'HMPA sont successivement ajoutés à –16°C. La solution est agitée 5 minutes, puis la température est abaissée à –70°C. 6,8 mL (109,3 mmol ; 1,1 éq.) d'iodométhane sont ajoutés à cette température. On laisse ensuite remonter la température naturellement à 0°C, puis le mélange est agité 5h30 à cette température. La réaction est arrêtée par addition de 6 mL (104,5 mmol ; 1 éq.) d'acide acétique et de 200 mL d'eau. Le mélange est extrait par 3*50 mL d'éther éthylique, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par distillation au four à boules sous pression réduite.

Rendement : 21% (2,5 g ; liquide incolore) (*litt.* : 88%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

4,32 (t ; ³J_{6,5}=5,5 ; 2H ; 6) ; 2,6 (m ; 1H ; 4a) ; 2,1 (m ; 1H ; 4b) ; 1,91 (m ; 2H ; 5) ; 1,55 (s ; 1H ; 2) ; 1,26 (d ; ³J_{3,2}=6,88 ; 3H ; 2)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

176 (1) ; 68,05 (6) ; 34,6 (2) ; 27,0 (4) ; 22,0 (5) ; 16,6 (3).

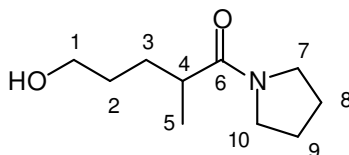
Masse (CI)

Positif : 229,1 (10%, 2M+H) ; 115 (100%, M+H).

Négatif : 113,2 (100%, M-H)

IR : 1732 (C=O lactone)

GC : OPTIMA 5, 100/10/290/20 : t_r =5,24 min

1-(5-hydroxy-2-méthylpentanoyl)pyrrolidine 29

C₁₀H₁₉NO₂ PM= 185,26

RN: /

Référence : L. Ghosez, I. Marko, A-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5211-5214.

Mode opératoire : Dans un ballon de 10 mL, muni d'un agitateur magnétique, et d'un réfrigérant sont introduits 1,23 g (10,8 mmol ; 1 équ.) de **26** ; 1,8 mL (21,6 mmol ; 2 équ.) de pyrrolidine et 3 mL (21,6 mmol ; 2 équ.) de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 14h. Le mélange est concentré sous pression réduite.

Rendement : 100% (2 g ; huile brun-rouge)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

3,61 (m ; 4H ; 7, 10) ; 3,47 (t ; ³J_{1,2}=6,9 ; 2H ; 1) ; 2,55 (m ; 1H ; 4) ; 1,90 (m ; 5H ; 8, 9, 3a) ; 1,5 (m ; 3H ; 3b, 2) ; 1,13 (d ; ³J_{5,4}=6,9 ; 3H ; 5)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

179,5 (6) ; 62,3 (1) ; 46,4 (7) ; 45,7 (10) ; 37,9 (4) ; 30,8 (2) ; 29,6 (3) ; 26,1 (8) ; 24,3 (9) ; 17,6 (5).

Masse (CI)

Positif : 186,0 (100% ; M+H) ; 168,0 (20% ; M-OH) ; 114,8 (20%, M-pyrrolidine)

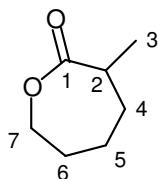
Négatif : 184,2 (100% ; M-H)

IR : 3420 (OH) ; 2975 ; 2878 ; 1619 (C=O amide)

GC : OPTIMA 5, 100/10/290/20 : t_r =13,29 min

HRMS : C₁₀H₁₉NO₂ calculé : 186,149404 ; trouvé : 186,149774

α -méthyl- ϵ -caprolactone 27



RN : 2549-61-3

Référence : M. Ihara, S. Suzuki, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1*, **1992**, 2527-2535.

Rf : 0,51 (30 AcOEt-cyclohexane 70)

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 500 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, on dilue 31,5 mL (31,46 mmol ; 1,19 éq.) d'une solution 1 M de LiHMDS dans 15 mL de THF sec. La solution est refroidie à -78°C . Une solution de 2,9 mL (26,28 mmol ; 1 éq.) d' ϵ -caprolactone dans 9 mL de THF sec est ensuite ajoutée lentement à cette température. La solution est agitée 50 minutes à -78°C , puis une solution de 2,1 mL (33,56 mmol ; 1,27 éq.) d'iodométhane dans 6 mL de THF sec est ajoutée goutte-à-goutte. Le mélange est agité 45 minutes à -78°C , puis la solution est versée dans une solution aqueuse à 10% en KHSO_4 . La phase aqueuse est décantée, puis extraite par 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 1x10 mL d'une solution aqueuse à 2% en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, puis par 1 x10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (30 AcOEt-cyclohexane 70).

Rendement : 78% (2,22 g ; huile jaune clair) (*litt.* : 55%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

4,25 (m ; 2H ; 7) ; 2,72 (m ; 1H ; 2) ; 1,96 (m ; 2H ; 4) ; 1,76-1,58 (m ; 4H ; 5, 6) ; 1,2 (d ; $^3\text{J}_{3,2}=6,72$; 3H ; 3)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

175,54 (1) ; 62,94 (7) ; 38,61 (2) ; 33,92 (4) ; 24,80 (5) ; 24,59 (6) ; 17,95 (3)

Masse (CI) :

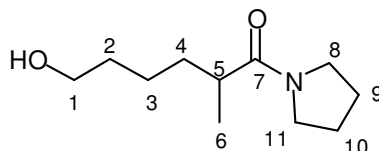
Positif : 129,0 (100%, M+H) ; 2,57,2 (5%, 2M+H)

IR : 2939 ; 2864 ; 1738 (C=O lactone)

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : t_r =5,72 min

HRMS : $C_7H_{12}O_2$ calculé : 129,091555 ; trouvé 129,091133

N-[(6-hydroxy-2-méthyl)hexanoyl]pyrrolidine 30



$C_{11}H_{21}NO_2$ PM= 199,29

RN: /

Référence : L. Ghosez, I. Marko, A-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5211-5214.

Rf : 0,22 (90 *i*PrOH-cyclohexane 10)

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant, sont introduits 2,22 g (39 mmol ; 2 équ.) de pyrrolidine, 3,94 g (39 mmol ; 2 équ.) de triéthylamine et 2,5 g (19,5 mmol ; 1 équ.) de **27**. Le mélange est porté à reflux pendant 15h. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et la triéthylamine est évaporée sous pression réduite.

Rendement : 98% (3,80 g ; huile jaune clair)

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$)

3,64 (t ; $^3J_{1,2}=6,26$; 2H ; 1) ; 3,46 (t ; $^3J_{8,9}=^3J_{11,10}=6,6$; 4H ; 8, 11) ; 2,53 (m ; 1H ; 5) ; 1,88 (m ; 4H ; 9, 10) ; 1,74 (m ; 2H ; 4) ; 1,56 (m ; 2H ; 2) ; 1,34 (m ; 2H ; 3) ; 1,24 (d ; $^3J_{6,5}=6,84$; 3H ; 6)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$)

175,12 (7) ; 62,21 (1) ; 46,24 (8, 11) ; 38,11 (5) ; 33,51 (9, 10) ; 26,13 (2) ; 24,39 (3) ; 23,75 (4) ; 17,44 (6).

Masse (CI) :

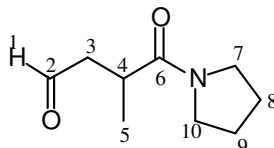
Positif : 200,2 (85%, M+H) ; 182 (18%, M-OH) ; 72,0 (62%, $HOC_7H_{12}O$)

IR : 3420 (O-H) ; 2934 ; 2871 ; 1617 (C=O amide)

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : t_r =15,53 min

HRMS : $C_{11}H_{22}NO_2$ calculé : 200,165064 ; trouvé 200,16065

1-(3-méthyl-4-oxobutanoyl)pyrrolidine **34**



$C_9H_{15}NO_2$ PM= 169,22

Référence : I. E. Marko, Rapport de stage post-doctoral UCL, **1985**

RN: /

Rf : 0,68 (Acétone)

Mode opératoire

Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 5,6 mL (64,23 mmol ; 1,1 éq.) de chlorure d'oxalyle sont dissous dans 50 mL de dichlorométhane sec. La solution est refroidie à -78°C . Une solution de 8,3 mL (116,7 mmol ; 2 éq.) de DMSO dans 5 mL de dichlorométhane sec est additionnée goutte-à-goutte sur une période de 10 minutes, de façon à garder la température inférieure à -68°C . Après 15 minutes d'agitation, une solution de 10 g (58,39 mmol ; 1 éq.) de **28** dans 10 mL de dichlorométhane sec est additionnée goutte-à-goutte sur une période de 8 minutes de façon à garder la température inférieure à -65°C . L'agitation est maintenue 30 minutes, puis 40,6 mL (291,9 mmol ; 5 éq.) de triéthylamine sont additonnés sur une période de 10 minutes. Le mélange est agité 1h à -78°C , puis 1h en laissant la température remonter naturellement jusque 15°C . Le mélange est ensuite filtré, puis acidifié jusque $\text{pH}=1$ par une solution aqueuse 1 M en acide chlorhydrique. Les phases sont décantées et la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse est ensuite extraite par 3x10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 100% (9,88 g ; huile vert pâle)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

9,73 (s ; 1H ; 1) ; 3,42-3,52 (m ; 4H ; 7+10) ; 3,05 (m ; 1H + 1H ; 3a + 4) ; 2,45 (dd ; $^2J_{3b,3a}=21,28$; $^3J_{3b,4}=7,68$; 1H ; 3b) ; 1,84-2,02 (m ; 4H ; 8+9) ; 1,13 (d ; $^3J_{5,4}=6,38$; 3H ; 5).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

201,1 (1) ; 173,6 (6) ; 47,8 (3) ; 46,6 (10) ; 45,7 (7) ; 32,1 (4) ; 26,0 (9) ; 24,2 (8) ; 17,1 (5)

Masse (IC)

Positif: 170 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%) ; 141 ($[\text{M}+\text{H}-\text{CHO}]^+$, 45%) ; 99 ($[\text{M}-\text{pyrrolidine}]^+$, 10%)

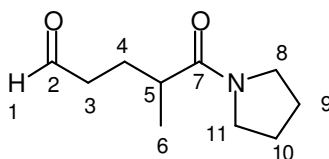
Négatif: 337 ($[\text{2M}-\text{H}]^-$, 100%) ; 168 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 75%)

IR : 2972 (C-H aliph.) ; 2874 (C-H aliph.) ; 1722 (CHO) ; 1634 (amide)

GC (Colonne OPTIMA 5, 100/0/10/290/20) : $t_r=9,16$ min, pureté=100%

HRMS : $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M+H) : calculé : 170,118104, trouvé : 170,118523.

1-(5-oxo-2-méthylpentanoyl)pyrrolidine 35



$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ PM=183,25

RN: /

Référence : I. E. Markò, Rapport de stage post-doctoral, UCL, **1983-1985**.

R_f : 0,41 (70 acétone-hexane 30)

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre basse température, puis séché à la flamme et placé sous argon, 1,8 mL (20,78 mmol ; 1,1 éq.) de chlorure d'oxalyle sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane sec. La solution est refroidie à -78°C . Une solution de 2,7 mL (37,78 mmol ; 2 éq.) de DMSO dans 5 mL de dichlorométhane sec est additionnée goutte-à-goutte sur une période de 7 minutes, de façon à garder la température inférieure à -70°C . Après 15 minutes d'agitation, une solution de 3,5 g (18,89 mmol ; 1 éq.) de **29** dans 5 mL de dichlorométhane sec est additionnée goutte-à-goutte sur une période de 6 minutes de telle sorte que la température ne dépasse pas -65°C . L'agitation est maintenue encore 25 minutes, puis 13,1 mL (94,45 mmol ; 5 éq.) de

triéthylamine sont additionnés sur une période de 5 minutes à -78°C . Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation 1 h supplémentaire en laissant la température remonter naturellement jusque 20°C . Le mélange est ensuite filtré et le filtrat est lavé par 2x10 mL d'une solution aqueuse 1 M en acide chlorhydrique. Les phases aqueuses sont rassemblées, saturées en NaCl, puis extraites par 3x10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et lavées par 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , puis séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 100% (3,5 g ; huile jaune-brun)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

9,75 (s ; 1H ; 1) ; 3,46 (t ; $^3\text{J}_{8,9}=^3\text{J}_{11,10}=6,9$; 4H ; 8, 11) ; 2,45 (dt ; $^3\text{J}_{3,1}=1,8$; $^3\text{J}_{3,4}=7,2$; 2H ; 3) ; 1,9 (m ; 6H ; 4, 9, 10) ; 1,74 (m ; 1H ; 5) ; 1,13 (d ; $^3\text{J}_{6,5}=6,9$; 3H ; 6)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

201,7 (2) ; 173,7 (7) ; 46,1 (8) ; 45,4 (11) ; 41,3 (3) ; 36,7 (5) ; 25,8 (9) ; 23,9 (10) ; 16,9 (6) ;

Masse (CI)

Positif : 184,1 (100%, M+H) ; 127,0 (10%, M- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$)

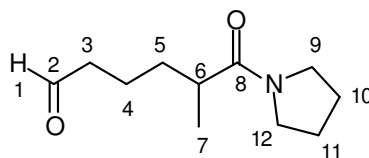
Négatif : 182,2 (100%, M-H)

IR : 1719 (C=O aldéhyde) ; 1618 (C=O amide)

GC : OPTIMA 5, 100/10/290/20 : $t_r=11,70\text{min}$

HRMS : $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: calculé : 184,133754 ; trouvé : 184,133508

N-[(2-méthyl-6-oxo)hexanoyl]pyrrolidine 36



$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ PM= 197,27

RN: /

Référence : I. E. Markò, Rapport de stage post-doctoral, UCL, **1983-1985**

Rf : 0,66 (40 AcOEt-cyclohexane 60)

Mode opératoire : mode opératoire identique à celui de **35**

Quantités engagées : chlorure d'oxalyle : 1,46 g (11,08 mmol ; 1,1 éq.)

Dichlorométhane : 15 mL

DMSO : 1,63 g (20,08 mmol ; 2 éq.)

Dichlorométhane : 10 mL

30 : 2 g (10,04 mmol ; 1 éq.)

Dichlorométhane : 10 mL

Triéthylamine : 5,28 g (50,20 mmol ; 5 éq.)

Rendement : 78 % (1,54 g ; huile orange-brun)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

9,76 (t ; $^3J_{1,2}=1,5$; 1H ; 1) ; 3,46 (t ; $^3J_{9,10}=^3J_{12,11}=7,2$; 4H ; 9, 12) ; 2,55 (m ; 1H ; 6) ; 2,46 (m ; 2H ; 3) ; 1,97 (m ; 4H ; 10, 11) ; 1,70 (m ; 2H ; 4) ; 1,42 (m ; 2H ; 5) ; 1,13 (d ; $^3J_{7,6}=6,6$; 3H ; 7)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

202,0 (2) ; 174,5 (8) ; 46,5 (9) ; 45,7 (12) ; 43,7 (3) ; 38,0 (6) ; 33,6 (5) ; 26,2 (10, 11) ; 20,18 (4) ; 17,2 (7)

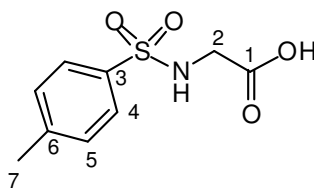
Masse (CI) : 198,2 (94%, M+H) ; 129 (6% ; MH-pyrrolidine)

IR : 2970 ; 2873 ; 1731 (C=O aldéhyde) ; 1613 (C=O amide).

GC (OPTIMA 5, 100/10/290/20) : $t_r=13,66\text{min}$

HRMS : $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ calculé : 198,149404 ; trouvé 198,141570

N-Tosylglycine



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$ PM=229,25

RN : 1080-44-0

Référence : Thèse Benoît Gobeaux, *UCL*, **1990**, 203.

Mode opératoire

Dans un ballon de 500 mL, muni d'un agitateur magnétique sont introduits 10 g (133,2 mmol ; 1 éq.) de glycine et 333 mL (333 mmol ; 2,5 éq.) d'une solution aqueuse 1 M en NaOH. Le mélange est porté à une température comprise entre 65 et 70°C, puis 35,55 g (186,4 mmol ; 1,4 éq.) de chlorure de tosyne sont ajoutés par

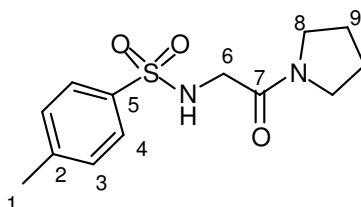
portions. Lorsque tout est dissout, le mélange est ramené à température ambiante. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtention d'un pH<1. La solution hétérogène ainsi obtenue après une nuit d'agitation à température ambiante est filtrée sur fritté. Le solide blanc est lavé par 100 mL d'eau, puis par 100 mL d'une solution aqueuse contenant 10% de NaHCO₃.

Rendement : 98% (29,8 g ; solide blanc) (*litt.* : 87%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO + D₂O)

7,65 (d ; ³J_{4,5}=8,4 ; 2H ; 4) ; 7,36 (d ; ³J_{5,4}=8,1 ; 2H ; 5) ; 3,52 (s ; 2H ; 2) ; 2,36 (s ; 3H ; 7).

N-tosylglycidylpyrrolidine **37**



C₁₃H₁₈N₂O₃S PM= 282,36

RN : 122081-13-4

Référence : Thèse Benoît Gobeaux, *UCL*, **1990**.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant et d'une entrée et sortie de gaz, 2,29 g (10 mmol ; 1 éq.) de N-tosylglycine sont dissous dans 100 mL de benzène. 1,5 mL (20 mmol ; 2 éq.) de chlorure de thionyle sont ajoutés et le mélange est chauffé à reflux pendant 35 minutes (tout doit être soluble). Le mélange est concentré sous vide (rotavapor équipé d'une trappe à P₂O₅). Le résidu est repris dans 100 mL de benzène sec et refroidi au bain de glace sous courant d'argon. Une solution de 3,2 mL (38 mmol ; 3,8 éq.) de pyrrolidine dans 30 mL de benzène sec est ajoutée goutte-à-goutte sur une période de 5 minutes. Le mélange est agité 1h à température ambiante, puis le mélange est concentré sous vide. Le résidu est repris dans 150 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par 25 mL d'une solution aqueuse 1,2 M en HCl, 25 mL d'une solution aqueuse à 10% en NaHCO₃ et 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchée sur MgSO₄, filtrée et

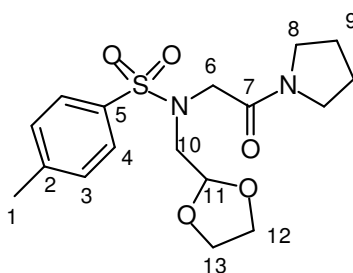
concentrée sous pression réduite. Recristallisation dans un mélange eau 2,7 – 1 méthanol.

Rendement : 85% (2,4 g ; solide blanc) (*litt.* : 85%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

7,76 (d ; $^3J_{4,3}=8,4$; 2H ; 4) ; 7,29 (d ; $^3J_{3,4}=8,4$; 2H ; 3) ; 5,69 (t ; $^3J_{\text{NH},6}=4,3$; 1H ; NH) ; 3,65 (d ; 2H ; 6) ; 3,39 (t ; $^3J_{8,9}=6,9$; 2H ; 8) ; 3,25 (t ; $^3J_{8',9'}=6,7$; 2H ; 8') ; 2,42 (s ; 3H ; 1) ; 1,94 (m ; 2H ; 9) ; 1,82 (m ; 2H ; 9')

1-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl][2-(1,3-dioxolan-2-yl)-méthyl]amino]acétyl]pyrrolidine 38



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ PM=368,45

RN: /

Référence : /

Rf : 0,31 (100% AcOEt)

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant, et placé sous argon après avoir été séché à la flamme 15,5 mg (386,2 μmol ; 1,2 éq.) d'hydruure de sodium et 1,7 μL (32,19 μmol ; 0,1 éq.) d'iodure de potassium sont dissous dans 2,2 mL de DMF. La solution devient jaune limpide. 100 mg (354,1 μmol ; 1,1 éq.) de **37** sont ajoutés, puis le mélange est porté à 100°C. La solution devient brun clair et opaque. Après 30 minutes d'agitation, 33 μL (321,9 μmol ; 1 éq.) de 2-bromométhyl-1,3-dioxolane sont ajoutés à 100°C et le mélange est agité pendant 39h à cette température. Le mélange est refroidi, puis versé dans 25 mL d'une solution aqueuse 1,2 M en HCl. La phase aqueuse est décantée et extraite par 3x20 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% AcOEt).

Rendement : 43% (45 mg ; huile orange).

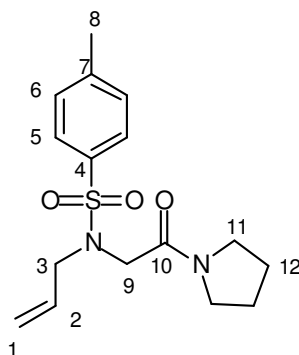
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

7,77 (d ; $^3J_{4,3}=8,26$; 2H ; 4) ; 7,27 (d ; $^3J_{3,4}=8,34$; 2H ; 3) ; 5,08 (t ; $^3J_{11,10}=4,68$; 1H ; 11) ; 4,24 (s ; 3H ; 6) ; 3,85 (m ; 4H ; 12, 13) ; 3,44 (m ; 5H ; 8, 10) ; 2,40 (s ; 3H ; 1) ; 1,88 (m ; 4H ; 9).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

165,8 (7) ; 143,3 (5) ; 136,4 (2) ; 129,6-127,2 (3, 4) ; 103,4 (11) ; 64,7 (12, 13) ; 49,9 (6) ; 49,7 (10) ; 45,9 (8) ; 26,1 (9) ; 23,9 (9') ; 21,5 (1).

1-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl](allyl)amino]acétyl]pyrrolidine **39**



C₁₆H₂₂N₂O₃S PM=322,42

RN: /

Référence : /

Rf : 0,53 (100% AcOEt)

Mode opératoire : Mode opératoire identique à celui de **38**.

Quantités engagées : Hydrure de sodium : 10 mg (251,1 μmol ; 1,2 éq.)

Iodure de potassium : 1 μL (20,92 μmol ; 0,1 éq.)

DMF : 1,4 mL

37 : 65 mg (230,2 μmol ; 1,1 éq.)

DMF : 7 mL

Bromure d'allyle : 18 μL (209,2 μmol ; 1 éq.)

Temps d'agitation : 22 h à 100 °C.

Rendement : 80% (54 mg ; huile brune)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

7,77 (d ; $^3J_{5,6}=8,1$; 2H ; 5) ; 7,29 (d ; $^3J_{6,5}=8,1$; 2H ; 6) ; 5,7 (m ; 1H ; 2) ; 5,19 (dm ; $^3J_{1\text{trans},2}=18,6$; 1H ; 1 *trans*) ; 5,16 (dm ; $^3J_{1\text{cis},2}=5,7$; 1H ; 1 *cis*) ; 4,00 (s ; 2H ; 9) ; 3,90 (d ; $^3J_{3,2}=6,3$; 2H ; 3) ; 3,46 (t ; $^3J_{11,12}=6,6$; 2H ; 11) ; 3,40 (t ; $^3J_{11',12'}=6,9$; 2H ; 11') ; 2,42 (s ; 3H ; 8) ; 1,96 (t ; $^3J_{12,11}=6,6$; 2H ; 12) ; 1,83 (t ; $^3J_{12',11'}=7,2$; 2H ; 12')

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

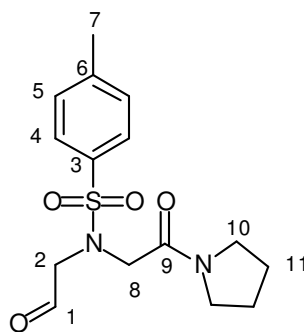
169,1 (10) ; 136,3 (4) ; 136,2 (7) ; 132,7 (2) ; 129,5-127,6 (5, 6) ; 119,3 (1) ; 50,7 (9) ; 48,2 (2) ; 46,01 (11) ; 27,8 (8) ; 26,2 (12) ; 24,0 (12').

Masse (CI) :

Positif : 645,4 (40%, 2M+H) ; 323,2 (100%, M+H).

HRMS : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: calculé : 323,142940; trouvé : 323,142765.

1-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl](2-oxoéthane)amino]acétyl]pyrrolidine 40



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ PM=324,40

RN: /

Référence : Y-S. Hon, S-W. Lin, Y-J. Chen, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1543-1553

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250 mL muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 1 g (3,101 mmol ; 1 éq.) de **39** sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C , puis l'ozone est introduit dans le ballon jusqu'à coloration bleue de la solution. 860 μL (6,203 mmol ; 2 éq.) de triéthylamine sont ajoutés à la solution. On laisse la température remonter naturellement à température ambiante, puis la phase organique est lavée successivement par 1x50 mL d'une solution aqueuse 1 M

en HCl et par 1x50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 93% (0,94g ; cristaux rose pâle)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

9,66 (t ; ³J_{1,2}=1,16 ; 1H ; 1) ; 7,71 (d ; ³J_{4,5}=8,36 ; 2H ; 4) ; 7,32 (d ; ³J_{5,4}=8,56 ; 2H ; 5) ; 4,08 (s ; 2H ; 8) ; 4,01 (d ; ³J_{2,1}=0,98 ; 2H ; 2) ; 3,42 (m ; 4H ; 10) ; 2,43 (s ; 3H ; 7) ; 1,9 (m ; 4H ; 11).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

197,9 (1) ; 174,2 (9) ; 114 (3) ; 141 (6) ; 130,2-127,5 (4, 5) ; 57,4 (2) ; 50,4 (8) ; 46,11 (10) ; 46 (10') ; 26,2 (11) ; 24 (11') ; 21,6 (7).

Masse (CI) :

Positif : 325,2 (100%, M+H) ; 169,2 (2%, M-Tosyle)

Négatif : 324,1 (40%, M) ; 281,2 (20%, M-CH₂CHO) ; 155,2 (100%, tosyle)

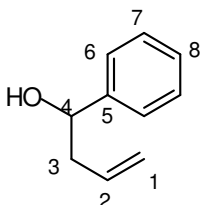
IR : 1733 (C=O aldéhyde) ; 1653,6 (C=O amide) ; 1341,7 et 1158,7 (S=O).

HRMS : C₁₅H₂₁N₂O₄S : calculé : 325,122204 ; trouvé : 325,121249.

CHAPITRE 4 : ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUE

CATALYTIQUE.

(α)-2-propényl-benzène-méthanol



C₁₀H₁₂O PM=148,20

RN : 936-58-3

Référence : D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 2363-2365.

Mode opératoire :

Dans un tube de Schlenk, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, on dissout 57 mg (200 μ mol ; 0,2 éq.) de (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol dans 0,5 mL d'acétonitrile sec. 12,5 mg (100 μ mol ; 0,1 éq.) de fluorure de titane (IV) sont additionnés, puis le système est remplacé sous argon. La solution est rouge foncé. Cette solution est agitée 5 minutes avant évaporation du solvant sous pression réduite. Le résidu est maintenu sous pression réduite (pompe à palettes) pendant 30 minutes avant d'être repris dans 0,5 mL de dichlorométhane sec. La solution est ensuite refroidie à 0°C, puis 238 μ L (1,5 mmol ; 1,5 éq.) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés goutte-à-goutte. La solution est agitée 2h à 0°C, puis 101,6 μ L (1 mmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité 4h à 0°C, puis est additionné de 10 mL d'un mélange Et₂O 1 – 2 pentane. La solution est filtrée sur célite, puis la célite est lavée par 3x15 mL du mélange éther-pentane. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis repris dans 2 mL de THF. La solution résultante est traitée par 1 mL (1 mmol ; 1 éq.) d'une solution 1 M en fluorure de tétrabutylammonium dans le THF ; le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. La réaction est quenchée par addition de 50 mL d'éther éthylique. La phase organique est lavée par 20 mL d'eau, puis par 20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont rassemblées,

séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Purification par chromatographie éclair sur gel de silice (1 Et_2O -pentane 2).

Rendement : 70% (10 mg, cristaux blancs) (*litt.* : 85%).

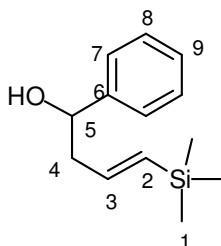
Rf : 0,27 (1 Et_2O -pentane 2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

7,3-7,19 (m ; 5H ; 6, 7, 8) ; 5,74 (ddt ; $^3\text{J}_{2,3}=7,2$; $^3\text{J}_{2,1\text{cis}}=9,9$; $^3\text{J}_{2,1\text{trans}}=17,1$; 1H ; 2) ; 5,1 (d ; $^3\text{J}_{1\text{trans},2}=18,6$; 1H ; 1 *trans*) ; 5,08 (d ; $^3\text{J}_{1\text{cis},2}=8,1$; 1H ; 1 *cis*) ; 4,67 (t ; $^3\text{J}_{4,3}=6$; 1H ; 4) ; 2,45 (m ; 2H ; 3) ;

HPLC : (OD-H, 99 hexane-*i*PrOH 1, 1 ml/min, 25°C, 220 nm) : $t_{r1}=19,776$ min (84%) ; $t_{r2}=27,409$ min (16%) (*litt.* : 80% *ee*)

(α)-[(2*E*)-3-(triméthysilyl)-2-propényl]benzène-méthanol



$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSi}$ PM=220,38

RN : 84110-23-6

Référence : /

Mode opératoire : mode opératoire identique au précédent ;

Quantités engagées :

- au départ de **13** :

TiF_4 : 4,5 mg (35,75 μmol ; 0,1 éq.),

(*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol : 20,5 mg (71,51 μmol ; 0,2 éq.),

13 : 100 mg (536,3 μmol ; 1,5 éq.),

benzaldéhyde : 38 mg (357,5 μmol ; 1 éq.),

138 h d'agitation à température ambiante,

n- Bu_4NF (1 M dans le THF) : 358 μL (357,5 μmol ; 1 éq.)

Rendement : 26% (20 mg, liquide jaune clair)

- au départ de **101** :

TiF₄ : 15 mg (123,1 μmol ; 0,25 éq.),
(*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol : 71 mg (246,3 μmol ; 0,5 éq.),
101 : 200 mg (739 μmol ; 1,5 éq.),
benzaldéhyde : 52 mg (492,7 μmol ; 1 éq.),
91 h d'agitation à température ambiante,
n-Bu₄NF (1 M dans le THF) : 493 μL (492,7 μmol ; 1 éq.)

Rendement : non déterminé

Rf : 0,51 (85 hexane-AcOEt 15)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,64-7,54 (m ; 3H ; 8, 9) ; 7,41-7,28 (m ; 2H ; 6) ; 6,05 (dt ; ³J_{3,2}=18,3 ; ³J_{3,4}=7,2 ; 1H ; 3) ; 5,80 (d ; ³J_{2,3}=18,6 ; 1H ; 2) ; 4,75 (m ; 1H ; 5) ; 2,55 (m ; 2H ; 4) ; 0,07 (s ; 9H ; 1)

HPLC (OD-H, 99 hexane-*i*PrOH 1, 1 ml/min, 25°C, 220 nm): t_{r1}=11,58 min (49%) ; t_{r2}=15,16 min (51%).

Mode opératoire type pour la réaction catalysée par **91**.

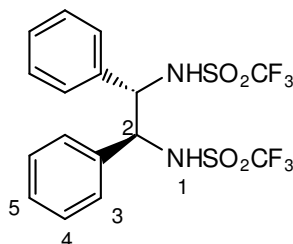
Dans un tube de Schlenk muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 67 mg (94,22 μmol ; 0,191 éq.) de (*S*)-N-(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,1-diphényl-2-benzyl-β-aminoéthanolato-(N,O,O')-dichlorotitane et 102 mg (188,3 μmol ; 0,382 éq.) de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium sont dissous dans 1 mL de dichlorométhane sec. La solution vire du rouge intense au jaune vif. La solution est agitée 30 minutes à température ambiante, puis est refroidie à -78°C. 200 mg (739 μmol ; 1,5 éq.) de **101** sont additionnés goutte-à-goutte et la solution est agitée 1h30 à -78°C. 50 μL (492,7 μmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde sont ajoutés. Le mélange est agité 66 h à -78°C, puis est additionné de 10 mL d'un mélange Et₂O 1 – 2 pentane. La solution est filtrée sur célite et la célite est lavée par 3x20 mL du mélange éther-pentane. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis repris dans 5 mL de THF sec. La solution résultante est traitée par 493 μL (492,7 μmol ; 1 éq.) d'une solution 1 M en fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante, puis la réaction est quenchée par addition de 30 mL d'éther éthylique. La phase organique est lavée par 20 mL d'eau, puis par 20 mL d'une solution aqueuse

saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Conversion : 100%

Rendement : non mesuré

(1*S*,2*S*)-N,N-Bis(trifluorométhanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine



RN : 121788-77-0

Référence : *Organic Synthesis*, **1993**, 71, 30-38.

Mode opératoire : Dans un ballon monocol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, sont introduits 1,06 g (5 mmol ; 1 éq.) de (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-diphényléthylènediamine, 2,1 mL (15 mmol ; 3 éq.) de triéthylamine, 12 mg (100 µmol ; 0,02 éq.) de 4-diméthylaminopyridine et 25 mL de dichlorométhane. La solution est agitée jusqu'à dissolution complète des solides, puis elle est refroidie à -78 °C. 2 mL (12 mmol ; 2,4 éq.) d'anhydride trifluorométhanesulfonique sont ajoutés goutte-à-goutte à cette température. Le bain de glace est ôté et la température remonte naturellement à température ambiante sur une période de 30 minutes. Le mélange est ensuite versé dans une solution aqueuse à 4% en NaHCO₃. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par 2x20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement par 20 mL d'une solution aqueuse 1 M en acide chlorhydrique et par 20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (85 hexane-AcOEt 15).

Rendement : 62% (1,5g ; solide cristallin blanc à jaune pâle) (*litt.* : 69%)

Rf : 0,38 (85 hexane-AcOEt 15).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

7,32-7,30 (m ; 6H ; 4, 5) ; 7,14-7,11 (m ; 4H ; 3) ; 6,85 (sl ; 2H ; 1) ; 4,82 (s ; 2H ; 2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

134,8 (CF_3) ; 129,0 (3, 4, 5) ; 126,9 (carbone quaternaire du phényle) ; 63,97 (2)

Point de fusion : mp=195°C (litt. : 213-214 °C)

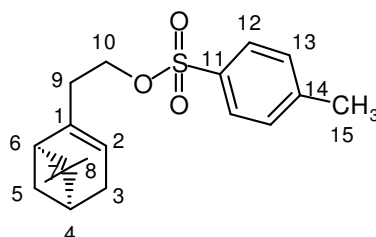
Mode opératoire type pour une réaction catalysée par le (1S,2S)-N,N-Bis(trifluorométhanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine.

Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un condensateur à reflux et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, on dissout 42 mg (87,51 μmol ; 0,05 éq.) de (1S,2S)-N,N-Bis(trifluorométhanesulfonyl)-1,2-diphényléthylènediamine dans 636 μL de 1,2-dichloroéthane. La solution est portée à 80 °C jusqu'à dissolution complète du sel, puis est refroidie à température ambiante. 4 μL (87,51 μmol ; 0,05 éq.) de TiF_4 sont additionnés et la solution résultante est agitée 3h à 80 °C. La solution est ensuite refroidie à température ambiante et le condensateur est remplacé par un bouchon. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est laissé sous pression réduite pendant 30 minutes. Le solide est ensuite dissout dans 318 μL de dichlorométhane et recouvert de 1,6 mL d'heptane. Des cristaux incolores apparaissent après 20h. Le solvant est ôté à l'aide d'une seringue et le solide est redissout dans 1,6 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à -78 °C et 200 mg (1,7 mmol ; 1 éq.) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés. Le mélange est agité 5 minutes à -78 °C, puis 230 μL (2,19 mmol ; 1,3 éq.) de benzaldéhyde sont ajoutés lentement. L'agitation est poursuivie pendant 125 h à température ambiante.

Le mélange est versé dans une solution aqueuse 1 M en acide chlorhydrique ; les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par 25 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement par 25 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et par une solution aqueuse saturée en NaCl . Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

On récupère les produits de départ.

Tosylate de (R)-(-)-nopol



RN : 81600-63-7

Référence : H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, S. A. Weissman, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5513-5518 .

Mode opératoire : Un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant est séché à la flamme, puis surmonté d'un bulleur et placé sous courant d'argon. 2 mL (12,02 mmol ; 1 éq.) de (R)-(-)-nopol et 4,8 mL (59,25 mmol ; 4,92 éq.) de tétrahydrofurane sec sont introduits dans le ballon et le mélange est refroidi à – 78°C. 5,5 mL (12,02 mmol ; 1 éq.) d'une solution 2,2 M en *n*-butyllithium dans l'hexane sont ensuite ajoutés sur une période de 10 minutes et le mélange est agité 1h à –78°C. Une solution de 2,3 g (12,02 mmol ; 1 éq.) de chlorure de tosylo dans 2 mL de THF est ensuite ajoutée lentement et le mélange réactionnel est agité 1h à – 78°C. La température du mélange est ramenée à température ambiante et celui-ci est agité 2h à cette température. La solution est ensuite versée dans un mélange eau-glace et la phase aqueuse est extraite au pentane. L'évaporation sous pression réduite donne un liquide jaune visqueux que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser.

Rendement : 71% (2,74 g ; liquide jaune visqueux) (*litt.* : 100%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,71 (d ; ³J_{12,13}=8,1 ; 2H ; 12) ; 7,27 (d ; ³J_{13,12}=8,1 ; 2H ; 13) ; 5,18 (s ; 1H ; 2) ; 3,96 (t ; ³J_{10,9}=7,2 ; 2H ; 10) ; 2,38 (s ; 3H ; 15) ; 2,22 (m ; 3H ; 6, 9) ; 2,15 (m ; 2H ; 5) ; 2,00 (m ; 1H ; 4) ; 1,83 (m ; 1H ; 3a) ; 1,16 (s ; 3H ; 7) ; 0,99 (d ; ³J_{3a,2}=8,7 ; 1H ; 3a)

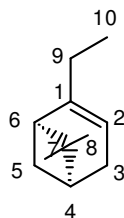
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

114,5 (11) ; 142,5 (14) ; 133,2 (1) ; 129,7 (12) ; 127,8 (13) ; 119,6 (2) ; 70,4 (7) ; 68,6 (10) ; 45,6 (6) ; 40,6 (4) ; 36,2 (9) ; 31,6 (3) ; 31,3 (5) ; 26,2 (15) ; 21,7 (8a) ; 21,1 (8b).

IR (film liquide, cm^{-1}) : 2925,4 ; 2850,8 ($\text{CH}_2\text{-O}$) ; 1450,1 (S=O) ; 1188 (S=O)

Masse (CI) : Négatif : 318,9 (5% ; M-H) ; 228,6 (20% ; M-toluène) ; 164,8 (25% ; M-tosyle).

(1*R*)-2-éthyl-6,6-diméthyl-bicyclo[3,1,1]hept-2-ène



C₁₁H₁₈ PM= 150,26

RN : 38359-49-8

Références :. H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, S. A. Weissman, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5513-5518 .

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 1,18 g (31,2 mmol ; 1 équ.) de LiAlH_4 sont dissous dans 55 mL d'éther éthylique. Une solution de 10 g (31,2 mmol ; 1 équ.) de tosylate de (*R*)-(-)-nopol dans 9 mL d'éther éthylique est ajoutée sur une période de 10 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h, puis la solution est refroidie à 0°C. 1,2 mL d'eau, 1,2 mL d'une solution aqueuse à 15% en soude et 3,5 mL d'eau sont ajoutés successivement à la suspension et l'agitation est maintenue 50 minutes à température ambiante. La suspension blanche est filtrée sur célite et rincée par 20 mL d'éther éthylique. Le filtrat est séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (80 cyclohexane-AcOEt 20).

Rendement : 53% (2,5 g ; huile incolore) (*litt.* : 70%)

Rf : 0,95 (80 cyclohexane-AcOEt 20).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3)

5,17 (sl ; 1H ; 2) ; 2,36 (ddd ; $^2\text{J}_{5a,5b}=8,2$; $^3\text{J}_{5a,6}=5,6$; $^3\text{J}_{5a,4}=5,6$; 1H ; 5a) ; 2,26 (m ; 1H ; 3a) ; 2,18 (sl ; 1H ; 3b) ; 2,08 (ddd ; $^3\text{J}_{4,5a}=5,6$; $^3\text{J}_{4,5b}=0,0$; $^4\text{J}_{4,6}=5,6$; 1H ; 4) ; 2,01 (dd ; $^3\text{J}_{6,5a}=5,6$; $^4\text{J}_{6,4}=5,6$; 1H ; 6) ; 1,95 (m ; 2H ; 9) ; 1,28 (s ; 3H ; 8a) ; 1,16 (dd ; $^3\text{J}_{5b,4}=0,0$; $^3\text{J}_{5b,5a}=8,2$; 3H ; 5b) ; 0,95 (t ; 3H ; 10) ; 0,83 (s ; 3H ; 8b).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

149,9 (1) ; 114,3 (2) ; 45,9 (6) ; 41,1 (4) ; 38,0 (7) ; 31,7 (3) ; 29,8 (5) ; 27,0 (9) ; 26,4 (8) ; 21,2 (8') ; 11,9 (10).

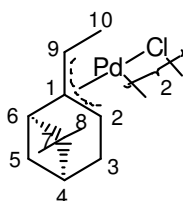
IR (film liquide, cm^{-1}) : 3026,3 ; 2920,5 ; 2833,7 ; 1654,4 (C=C) ; 1380 (C(CH₃)₂)

Masse (CI)

Positif : 151,1 (100%, M+H) ; 135,0 (20% ; M-CH₃) ; 108,9 (20%, MH-C(CH₃)₂)

Négatif : 148,9 (20%, M-H).

di- μ -chlorobis(η^3 -2-éthylidène-6,6-diméthylbicyclo[3,1,1]hept-3-yl)di-palladium.



C₂₂H₃₆Pd₂Cl₂ PM=584,27

RN : 55684-63-4

Références : B. M. Trost, P. E. Strege, L. Weber, T. J. Fullerton, T. J. Dietsche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 3407-3415 ; R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press London, **1985**, 1-18.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant, et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, sont introduits successivement 9,8 mL (170,7 mmol ; 102,8 éq.) d'acide acétique ; 293 μL (3,121 mmol ; 1,88 éq.) d'anhydride acétique ; 430 mg (7,154 mmol ; 4,31 éq.) d'acétate de sodium ; 418 mg (7,154 mmol ; 4,31 éq.) de NaCl ; 446 mg (3,313 mmol ; 1,99 éq.) de CuCl₂ anhydre et 100 mg (563,9 μmol ; 0,34 éq.) de chlorure de palladium (II). Le mélange est chauffé à 95 °C pendant 2h. Une solution de 250 mg (1,661 mmol ; 1 éq.) de (1*R*)-2-éthyl-6,6-diméthyl-bicyclo[3,1,1]hept-2-ène en solution dans 1 mL d'acide acétique est ensuite additionnée d'un trait et le mélange est agité à 60 °C pendant une nuit. La solution est ensuite refroidie à température ambiante, filtrée et versée dans 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite au cyclohexane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 1x20 mL d'eau, puis par 1x20 mL de solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis par 1x20 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et

concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% CHCl₃).

On récupère une fraction qui correspond au produit désiré selon les analyses RMN ¹H et de masse, mais le produit n'est pas très propre. Nous le testerons tel quel.

Rendement : 27% (0,95 g ; huile jaune) (*litt.* : 92%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

3,82 (m ; 1H ; 3) ; 3,72 (m ; 1H ; 2) ; 2,6 (m ; 2 ; 4) ; 2,4-2,2 (m ; 2H ; 6) ; 2,1 (m ; 1H ; 5) ; 1,95 (m ; 1H ; 7) ; 1,42 (s ; 3H ; 9) ; 1,18 (s ; 3H ; 8) ; 0,96 (m ; 3H ; 1).

Masse (CI)

Positif : 584,9 (1%, M+H)

Mode opératoire type de la catalyse par le di-μ-chlorobis(η³-2-éthylidène-6,6-diméthylbicyclo[3,1,1]hept-3-yl)di-palladium

Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et séché à la flamme avant d'être placé sous argon, 50 μL (0,5 mmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde et 29 mg (50 μmol ; 0,1 éq.) de di-μ-chlorobis(η³-2-éthylidène-6,6-diméthylbicyclo[3,1,1]hept-3-yl)di-palladium sont dissous dans 2 mL d'hexane. 271 mg de **101** sont additionnés goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel est agité environ 30 minutes à température ambiante avant addition de 250 μL (0,25 mmol; 0,5 éq.) d'une solution 1 M en fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et de 244 μL (3 mmol; 6 éq.) de THF. Le mélange est agité 72 h à température ambiante. La réaction est quenchée par addition de 10 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase organique est lavée par 1x10 mL de solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Mode opératoire type de la catalyse par le (S)-BINAP.AgX

Dans un tube de Schlenk, muni d'un agitateur magnétique, protégé de la lumière et séché à la flamme avant d'être placé sous argon, 2 mg (7,585 μmol ; 0,052 éq.) de trifluorométhanesulfonate d'argent et 5 mg (7,883 μmol ; 0,054 éq.) de (S)-(-)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl sont dissous dans 221 μL de THF sec. La solution est agitée 10 minutes à température ambiante, puis est refroidie à -20 °C.

Une solution de 15 mg (144,65 μmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde dans 221 μL de THF sec est additionnée à cette température. 40 mg (147,82 μmol ; 1,02 éq.) de **101** sont également additionnés à cette température. La solution est agitée 89 h à -20°C , puis elle est traitée par 10 mL d'une solution aqueuse 1 M en HCl contenant 74 mg (1,27 mmol ; 8,78 éq.) de KF. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. Le précipité résultant est filtré sur célite ; le filtrat est séché sur MgSO_4 , filtré et concentré sous pression réduite.

Mode opératoire type de la catalyse par un catalyseur au V(IV)

A une solution de 43 mg (56,85 μmol ; 0,2 éq.) de (+)-bis-(3-(heptafluorobutyryl)camphorato)oxo-vanadium (IV) dans 5 mL de dichlorométhane sec, refroidie à -40°C , sont ajoutés successivement 29 μL (284,2 μmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde et 100 mg (369,5 μmol ; 1,3 éq.) de **101**. Le milieu réactionnel est agité pendant une nuit à cette température, puis pendant 4 jours à température ambiante. La réaction est quenchée par addition de 1 mL de méthanol. La couleur passe au rouge-orangé. Le solvant est concentré sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1 Et_2O – pentane 10).

On ne récupère que les produits de départ.

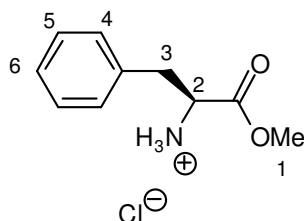
Mode opératoire type de la catalyse par les oxazaborolidines.

Dans un tube de Schlenk, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 50 mg (471,1 μmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde et 13 mg (47,11 μmol ; 0,1 éq.) de (*R*)-2-méthyl-cbs-oxazaborolidine sont dissous dans 2 mL de toluène sec. La solution est agitée pendant 30 minutes à température ambiante, puis est refroidie à -78°C . 82 μL (518,2 μmol ; 1,1 éq.) d'allyltriméthylsilane sont ensuite additionnés goutte-à-goutte. Après 23 jours d'agitation à température ambiante, la solution est diluée par 10 mL d'un mélange 1 Et_2O -pentane 2. La solution est filtrée sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est redissout dans 2 mL de THF. 139 μL d'une solution 1 M de tétrahydrofurane dans le THF sont ensuite ajoutés et le mélange est agité 30 minutes à température ambiante. La réaction est quenchée à l'éther éthylique ; la phase aqueuse est lavée

par une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Aucun produit n'a été formé.

Chlorhydrate de L-phénylalanine méthyl ester



C₁₀H₁₄ClNO₂ PM= 215,68

RN : 7524-50-7

Référence : S. Laurent, L. Vander Elst, S. Houzé, N. Guérit, R. N. Muller, *Helv. Chem. Acta*, **2000**, 394-406.

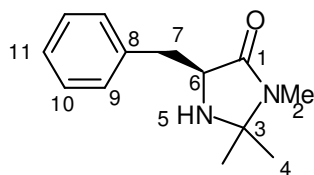
Mode opératoire : Dans un ballon de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique, sont introduits 11,6 mL (287,5 mmol ; 10 éq.) de méthanol. La solution est refroidie à – 5°C, puis 2,3 mL (31,62 mmol ; 1,1 éq.) de chlorure de thionyle sont ajoutés goutte-à-goutte à l'aide d'une seringue. 4,75 g (28,75 mmol ; 1 éq.) de L-phénylalanine sont ensuite additionnés par petites portions à cette température. On obtient une solution blanche très épaisse. Après 24h d'agitation à température ambiante, la solution est jaune très pâle et légèrement trouble. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Rendement : 100% (6,2 g ; poudre blanche) (*litt.* : 100%)

RMN ¹H (300 MHz, D₂O)

7,25-7,18 (m ; 3H ; 5, 6) ; 7,11-7,08 (m ; 2H ; 4) ; 4,23 (dd ; ³J_{2,3b}=7,2 ; ³J_{2,3a}=6,3 ; 1H ; 2) ; 3,64 (s ; 3H ; 1) ; 3,17 (dd ; ³J_{3a,2}=5,7 ; ²J_{3a,3b}=14,4 ; 1H ; 3a) ; 3,04 (dd ; ³J_{3b,2}=7,2 ; ²J_{3b,3a}=14,4 ; 1H ; 3b)

(5S)-5-benzyl-2,3,3-triméthylimidazolidin-4-one



C₁₃H₁₈N₂O PM=218,29

RN : 132278-63-8

Référence : K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. Mac Millan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244 (supporting information).

Mode opératoire : A une solution de 4,6 mL (36,92 mmol ; 1 éq.) de méthylamine dans 5 mL d'éthanol absolu sont additionnés 2 g (9,273 mmol ; 0,251 éq.) de chlorhydrate de L-phénylalanine méthyl ester. La solution est agitée 20 h à température ambiante, puis le solvant est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris deux fois par 10 mL d'éther éthylique puis évaporé. Le solide blanc obtenu correspond au chlorhydrate de l'amide désiré. Ce solide est traité par 1 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis l'amine libre est extraite par 3x20 mL de chloroforme. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est dissout dans 18,46 mL de méthanol. 3,5 mL (47,14 mmol ; 1,27 éq.) d'acétone et 18 mg (102,7 µmol ; 0,00278 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique sont ensuite additionnés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 21h, puis la solution est refroidie à température ambiante et le solvant est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 10 mL d'éther et 10 mL d'une solution 4 M en HCl dans le dioxane est additionnée pour faire précipiter le produit. Nous n'avons malheureusement observé aucune précipitation. Les deux phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite par 10x5 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 5% (0,4 g ; cristaux jaune pâle) (*litt.* : 59%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO)

7,48-7,30 (m ; 5H ; 9, 10, 11) ; 4,60 (m ; 1H ; 6) ; 3,4-3,2 (m ; 2H ; 7) ; 2,76 (s ; 3H ; 2) ; 1,69 (s ; 3H ; 4a) ; 1,50 (s ; 3H ; 4b).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO)

166,4 (1) ; 136,3 (8) ; 129,4-125,5 (9, 10, 11) ; 76,9 (3) ; 57,4 (6) ; 32,9 (7) ; 25,0 (2) ; 23,6 (4a) ; 21,9 (4b).

HPLC (OD-H, 96 hexane-iPrOH 4, 1 ml/min, 25°C, 220 nm): t_{r1} =10,82 min (10,4%) ; t_{r2} =19,28 min (89,6%).

Mode opératoire type pour la catalyse par le catalyseur de MacMillan

Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 13 mg (58,34 μ mol ; 0,2 éq.) d'allyltriméthylsilane et 32 mg (58,34 μ mol ; 0,2 éq.) de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium sont dissous dans 1 mL de dichlorométhane sec. La solution est agitée 30 minutes à température ambiante, puis est refroidie à 0°C. 70 μ L (437,5 μ mol ; 1,5 éq.) d'allyltriméthylsilane sont additionnés, puis le mélange est agité 1h30 à cette température. 30 μ L (291,7 μ mol ; 1 éq.) de benzaldéhyde sont ensuite additionnés et le mélange est agité pendant 144 h à température ambiante. La réaction est arrêtée par addition de 10 mL d'un mélange Et₂O 1 – 2 pentane. La solution est filtrée sur célite et la célite est lavée par 3x20 mL du mélange éther-pentane. Le filtrat est évaporé et le résidu est repris dans 5 mL de THF. 291 μ L d'une solution 1 M en TBAF dans le THF sont ajoutés et la solution résultante est agitée 30 minutes. La réaction est quenchée à l'éther. La phase organique est lavée par 1x10 mL d'eau et par 1x10 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Aucun produit n'a été formé.

Mode opératoire type pour la catalyse par CuCl/*n*-Bu₄Ph₃SiF₂/(*R*)-BINAP

Dans un ballon bicol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et séché à la flamme avant d'être placé sous argon, sont introduits 1,986 mg (20,06 μ mol ; 0,01 éq.) de

chlorure de cuivre (I) et 12,49 mg (20,06 μmol ; 0,01 eq.) de (*R*)-BINAP. Le ballon est ensuite remis sous vide, puis sous argon.

Une solution 0,5 M en benzaldéhyde et 0,25 M en dodécane dans le toluène sec est préparée dans un tube de Schlenk gradué préalablement séché à la flamme. 4 mL de cette solution sont additionnés au chlorure de cuivre (I) et au BINAP. Le milieu réactionnel est jaune-vert. La solution est agitée 10 minutes, puis le mélange est refroidi à 0°C. Une solution de 478,3 μL (3,009 mmol ; 1,5 eq.) d'allyltriméthylsilane dans 2 mL d'hexane est ensuite additionnée en une fois. Le ballon est refroidi au bain de glace pendant les deux premières heures, puis le ballon est transféré à la chambre froide à 4°C.

L'évolution de la réaction est suivie par GC (OPTIMA 5, 100/0/1/130/0) : $\text{tr}_{\text{benzaldéhyde}}=3,73 \text{ min}$; $\text{tr}_{\text{dodécane}}=8,88 \text{ min}$.

Méthode de prélèvement : une petite fraction du mélange est prélevée à l'aide d'une seringue et est quenchée dans quelques gouttes de méthanol.

Mode opératoire type pour l'activation des silanes par les fluorures

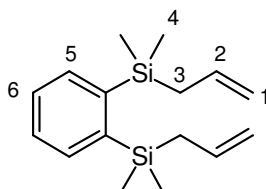
Soit le mode opératoire correspondant à l'entrée 5 du tableau 26 :

Dans un tube de Schlenk, muni d'un agitateur magnétique, préalablement séché à la flamme et placé sous argon, 11 mg (36,95 μmol ; 0,2 eq.) de (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naphthol et 2 mg (18,47 μmol ; 0,1 eq.) de TiF_4 sont dissous dans 1 mL de CH_3CN sec. Le mélange est agité 5 minutes, puis le solvant est ôté sous pression réduite. Le résidu est maintenu 30 minutes sous pression réduite, puis est repris dans 9 mL de THF sec. 92 μL (92,38 μmol ; 0,5 eq.) d'une solution 1 M en TBAF dans le THF et une pointe de spatule de tamis moléculaire 4A sont additionnés à température ambiante. Une solution de 19 μL (184,7 μmol ; 1 eq.) de benzaldéhyde et de 50 mg (184,7 μmol ; 1 eq.) de **101** dans 9 mL de THF sec est ensuite ajoutée à la première solution à l'aide d'une cannule. Le mélange est porté à reflux pendant 28 h. La solution est ensuite refroidie à température ambiante et est traitée par 10 mL d'un mélange 1 méthanol-HCl 1M 1. La phase aqueuse est extraite par 2x10 mL de dichlorométhane, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (gradient jusqu'à 10% d'AcOEt dans le cyclohexane).

Rendement : 70% (40 mg, huile incolore).

1,2-phénylènebis[diméthyl-2-propénysilane]



C₁₆H₂₆Si₂ PM=274,55

RN : 156578-45-9

Référence : A. Shibato, Y. Itagaki, E. Tayama, Y. Hokke, N. Asao and K. Maruoka , *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5373-5382.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, on dissout 100 mg (514,3 μ mol ; 1 éq.) de 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène dans 1 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à -78°C , puis 53 μ L (1,028 mmol ; 2 éq.) de brome sont ajoutés. La solution est orange-brun et est agitée 30 minutes à -78°C . Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris dans 1 mL de THF. La solution est à nouveau refroidie à -78°C , puis 1,2 mL (1,131 mmol ; 2,2 éq.) d'une solution 1 M de bromure d'allylmagnésium dans l'éther éthylique sont additionnés. La solution est devenue blanche ; elle est agitée 30 minutes à -78°C et 30 minutes à température ambiante. La solution est quenchée par addition de 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'éther éthylique, puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% hexane).

Rendement : 100% (140 mg ; liquide incolore) (*litt.* : 75%).

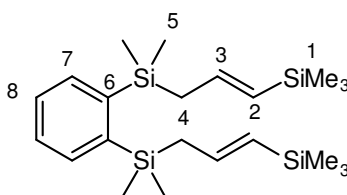
Rf : 0,33 (100% hexane)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,68-7,63 (m ; 2H ; 6) ; 7,36-7,31 (m ; 2H ; 5) ; 5,79 (ddt ; ³J_{2,3}=8,06 ; ³J_{2,1a}=10,22 ; ³J_{2,1b}=15,46 ; 1H ; 2) ; 4,89 (dm ; ³J_{1b,2}=16,8 ; 1H ; 1b) ; 4,87 (dm ; ³J_{1a,2}=10,26 ; 1H ; 1a) ; 1,85 (d ; ³J_{3,2}=8,02 ; 2H ; 3) ; 0,38 (s ; 12H ; 4).

Masse (CI)

Positif : 275,2 (2% ; M+H) ; 259,1 (20% ; M-CH₃) ; 233,0 (100% ; M-CH₂-CH=CH₂) ; 193,0 (35% ; C₁₀H₁₆Si₂).

1,2-phénylèneBis[diméthyl-3-(triméthyl)silyl-2-propénylsilane 98

C₂₂H₄₂Si₄ PM= 418,91

RN : /

Référence : A. Shibato, Y. Itagaki, E. Tayama, Y. Hokke, N. Asao and K. Maruoka , *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5373-5382.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, on dilue 943 µL (2,263 mmol ; 4,4 éq.) d'une solution 2,4 M en *n*-butyllithium dans l'hexane, dans 5 mL de THF sec. La solution est refroidie à -78 °C, puis 254 mg (2,263 mmol ; 4,4 éq.) de *tert*-butylate de potassium sont additionnés. La solution est agitée 50 minutes à cette température, puis 180 µL (129,2 mg ; 2,2 éq.) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés à -78 °C.

Dans un second ballon, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre à basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 100 mg (514,3 µmol ; 1 éq.) de 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène sont dissous dans 1 mL de dichlorométhane sec. La solution est refroidie à -78 °C, puis 53 µL (1,028 mmol ; 2 éq.) de brome sont ajoutés. Le mélange est agité 30 minutes à cette température. Le dichlorométhane est ensuite évaporé sous vide et le résidu est repris dans 1 mL de THF. La solution est refroidie à -78 °C, puis la solution contenue dans le premier ballon est additionnée à l'aide d'une cannuale. Le mélange ainsi obtenu est agité pendant 30 minutes à -78 °C, puis 30 minutes à température ambiante. La solution

est quenchée par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% hexane).

Rendement : 77% (0,165 g ; liquide incolore)

Rf : 0,48 (100% hexane)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)

7,70-7,60 (m ; 2H ; 8) ; 7,38-7,30 (m ; 2H ; 7) ; 5,99 (dt ; 2H ; $^3\text{J}_{3,2}=18,48$; $^3\text{J}_{3,4}=7,74$; 3) ; 5,47 (d ; $^3\text{J}_{2,3}=18,44$; 2H ; 2) ; 1,95 (d ; $^3\text{J}_{4,3}=7,7$; 4) ; 0,37 (s ; 30H ; 1, 5)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO)

144 (6) ; 143,2 (3) ; 135,7 (7) ; 129,4 (2) ; 127,8 (8) ; 28,9 (4) ; 0,01 (5) ; -1,14 (1).

IR (film liquide, cm^{-1})

2956 ; 1250 (Si-C) ; 911,6 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$)

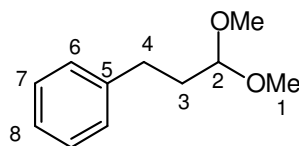
Masse (CI)

Positif : 419,5 (1% ; $\text{M}+\text{H}$) ; 403,4 (85% ; $\text{M}-\text{CH}_3$) ; 305,1 (70% ; $\text{M}-(\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{SiMe}_3)$) ; 193 (20% ; $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Si}_2$).

Mode opératoire type pour l'addition de **98** sur le benzaldéhyde

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 100 mg (238,7 μmol ; 1,1 éq.) de **98** et 22 μL (217 μmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde sont dissous dans 434 μL de THF sec. La solution est refroidie à 0°C, puis 108 μL (108,5 μmol ; 0,5 éq.) d'une solution 1 M en fluorure de tétrabutylammonium sont additionnés. Le mélange est agité 7 h à cette température, puis la réaction est quenchée par addition à 0°C de 10 mL d'un mélange méthanol 100 – 1 HCl concentré. Le milieu est dilué à l'éther et la phase organique est lavée par 1x10 mL d'une solution aqueuse à 10% en NaHCO_3 , puis par 1x10 mL de solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

1,1-diméthoxy-3-phényl-propane



C₁₁H₁₆O₂ PM= 180,24

RN : 30076-98-3

Référence : A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron*, **1998**, 15679-15690.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 4,9 mL (37,26 mmol ; 1 éq.) de 3-phénylpropionaldéhyde sont dissous dans 74,5 mL de méthanol. La solution est refroidie à 0°C, puis 1,9 mL (1,863 mmol ; 0,05 éq.) d'une solution 1 M en TiCl₄ dans le dichlorométhane sec est additionnée sous bonne agitation. Le mélange est agité 20 minutes, puis 621,5 µL (4,471 µmol ; 0,12 éq.) de triéthylamine sont ajoutés à 0°C. La solution est agitée 25 minutes à cette température, puis 10 mL d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 1x10 mL d'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 89% (5,95 g ; liquide incolore légèrement visqueux) (*litt.* : 94%)

Rf : 0,43 (9 hexane – AcOEt 1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

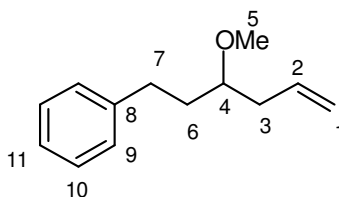
7,28-7,18 (m ; 5H ; 6, 7, 8) ; 4,37 (t ; ³J_{2,3}=5,7 ; 1H ; 2) ; 3,33 (s ; 6H ; 1) ; 2,68 (t ; ³J_{4,3}=7,5 ; 2H ; 4) ; 1,92 (dt ; ³J_{3,2}=5,7 ; ³J_{3,4}=7,5 ; 2H ; 3)

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO)

140 (5) ; 128,4 (6, 7) ; 125,9 (8) ; 103,9 (2) ; 52,8 (1a) ; 52,77 (1b) ; 34,2 (3) ; 30,9 (4).

GC (Chrompack, 100/4/10/290/20) : t_r=12,24 min.

3-méthoxy-5-hexényl-benzène



C₁₃H₁₈O PM= 190,28

RN : 60753-91-5

Référence : J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, P. Srihari, *Synlett*, **2001**, 5, 673-675.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 6,9 mg (13,86 μ mol ; 0,05 eq.) de trifluorométhanesulfonate de scandium sont ajoutés à un mélange de 51,7 mg (277,3 μ mol ; 1 eq.) de **101** et de 50 mg (277,3 μ mol ; 1 eq.) de 1,1-diméthoxy-3-phényl-propane dans 2 mL de dichlorométhane. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 21 h, puis le mélange est versé dans 10 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 100% (0,069 g ; liquide incolore) (*litt.* : 75% au départ de l'allyltriméthylsilane)

Rf : 0,6 (9 hexane – AcOEt 1)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

7,29-7,20 (m ; 5H ; 9, 10, 11) ; 5,82 (ddt ; ³J_{2,1a}=10,1 ; ³J_{2,1b}=17,5 ; ³J_{2,3}=7,3 ; 1H ; 2) ; 5,10 (dd ; ²J_{1b,1a}=2,0 ; ³J_{1b,2}=17,5 ; 1H ; 1b) ; 5,07 (dd ; ²J_{1a,1b}=2,0 ; ³J_{1a,2}=10,1 ; 1H ; 1a) ; 3,37 (s ; 3H ; 5) ; 3,25 (tt ; ³J_{4,3}=³J_{4,6}=6,0 ; 1H ; 4) ; 2,75 (dd ; ²J_{7a,7b}=13,6 ; ³J_{7a,6}=8,0 ; 1H ; 7a) ; 2,64 (dd ; ²J_{7b,7a}=13,6 ; ³J_{7b,6}=8,0 ; 1H ; 7b) ; 2,32 (dd ; ³J_{3,4}=6,0 ; ³J_{3,2}=7,3 ; 2H ; 3) ; 1,80 (ddd ; ³J_{6,7a}=³J_{6,7b}=8,0 ; ³J_{6,4}=6,0 ; 2H ; 6).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)

134,5 (2) ; 116,9 (1) ; 79,5 (4) ; 56,4 (5) ; 37,54 (3) ; 35,2 (6) ; 31,4 (7)

GC (Chrompack, 100/4/10/290/20) : t_r= 13,66 min

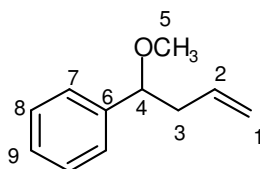
IR (film liquide, cm⁻¹) : 2933 ; 2862 ; 1093 (C-O)

Masse (CI)

Positif : 191,0 (12%, M+H) ; 159,0 (80%, MH-OMe) ; 118,6 (30%, PhCH₂CH₂CH₂) ; 91 (75%, PhCH₂) ;

Négatif : 189,0 (15%, M-H) ; 157 (100% ; M-H-OMe).

1-méthoxy-3-butényl-benzène



C₁₁H₁₄O PM= 162,23

RN : 22039-97-0

Référence : J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, P. Srihari, *Synlett*, **2001**, 5, 673-675.

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 100 mg (657 µmol ; 1 éq.) de benzaldéhyde diméthyl acétal et 122 mg (657 µmol ; 1 éq.) de **13** sont dissous dans 2 mL de dichlorométhane sec. 5,4 mg (32,85 µmol ; 0,05 éq.) de FeCl₃ sont ensuite ajoutés et le mélange est agité 18 h à température ambiante. La solution est ensuite versée dans 10 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (9 hexane – AcOEt 1).

Rendement : 66% (70 mg ; huile incolore à jaune pâle) (*litt.* : 90% au départ de l'allyltriméthylsilane).

Rf : 0,61 (9 hexane – AcOEt 1)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

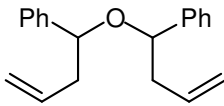
7,36 (m ; 2H ; 8) ; 7,30 (m ; 2H ; 7) ; 7,29 (m ; 1H ; 9) ; 5,77 (dddd ; ³J_{2,1a}=10,0 ; ³J_{2,1b}=17,0 ; ³J_{2,3a}=7,3 ; ³J_{2,3b}=7,3 ; 1H ; 2) ; 5,06 (dddd ; ²J_{1b,1a}=1,5 ; ³J_{1b,2}=17,0 ; ⁴J_{1b,3a}=1,3 ; ⁴J_{1b,3b}=1,3 ; 1H ; 1b) ; 5,03 (dddd ; ²J_{1a,1b}=1,5 ; ³J_{1a,2}=10,0 ; ⁴J_{1a,3a}=1,3 ; ⁴J_{1a,3b}=1,3 ; 1H ; 1a) ; 4,17 (dd ; ³J_{4,3a}=7,3 ; ³J_{4,3b}=5,7 ; 1H ; 4) ; 3,23 (s ; 3H ; 5) ; 2,57 (dddd ; ²J_{3a,3b}=14,3 ; ³J_{3a,2}=7,3 ; ³J_{3a,4}=7,3 ; ⁴J_{3a,1a}=1,3 ; ⁴J_{3a,1b}=1,3 ; 1H ; 3a) ; 2,42 (dddd ; ²J_{3b,3a}=14,3 ; ³J_{3b,2}=7,3 ; ³J_{3b,4}=5,7 ; ⁴J_{3b,1a}=1,3 ; ⁴J_{3b,1b}=1,3 ; 1H ; 3b).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)

141,6 (6) ; 134,7 (2) ; 128,2 (8) ; 127,5 (9) ; 126,6 (7) ; 116,8 (1) ; 83,5 (4) ; 56,5 (5) ; 42,4 (3).

GC (Chrompack, 100/4/10/290/20) : t_r = 13,42 min

IR (film liquide, cm^{-1}) : 2825 (CHOMe) ; 1097 (COMe) ; 909 (CH=CH₂)

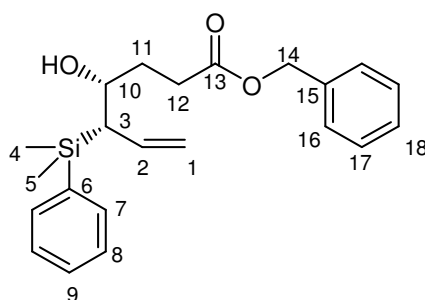
Masse (APCI) : Négatif : 277,2 (90% ;  -H); 131,2 (100%; M-OH).

CHAPITRE 5: ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUE

NON CATALYTIQUE.

rac-anti-1-(5-[diméthyl(phényl)silyl]-4-hydroxyhept-6-énoyl)carboxylate de benzyle

104



C₂₂H₂₈O₃Si PM=368,54

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

R_f : 0,29 (5 Et₂O-hexane 15)

Mode opératoire :

Un ballon tricol de 250 mL est muni d'un agitateur magnétique et d'un thermomètre à basse température, puis est flambé et placé sous argon. 5,62 g (31,21 mmol, 1,2 éq.) de **7** sont dissous dans 100 mL de THF sec. La solution est rafraîchie au bain d'eau, puis 14,2 mL (31,21 mmol, 1,2 éq.) d'une solution 2,2M de *n*-butyllithium dans l'hexane sont additionnés. La solution est jaune. Le mélange est agité 20 minutes à cette température, puis est refroidi à -78°C. 33,8 mL (33,81 mmol, 1,3 éq.) d'une solution 1 M de diéthylméthoxyborane dans le THF sont ajoutés goutte-à-goutte de telle sorte que la température ne dépasse pas -65°C. Le mélange est agité 15 minutes à -78°C avant addition goutte-à-goutte de 3,3 mL (31,21 mmol, 1,2 éq.) de trifluoroborane diéthyl éthérate à cette température, suivie immédiatement par l'addition d'une solution de 5 g (26,01 mmol, 1 éq.) de **21** dans 10 mL de THF. Le mélange est agité 4h à -78°C, puis le bain de glace est retiré et la température

remonte naturellement jusqu'à 10°C. Le mélange est ensuite hydrolysé par 150 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite par 2 x 100 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (5 Et₂O-hexane 15)

Rendement : 66% (6,31 g ; huile jaunâtre)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

7,55-7,35 (m ; 10H ; 7, 8, 9, 16, 17, 18) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,42 ; ³J_{2,1trans}=17,06 ; ³J_{2,3}=10,42 ; 1H ; 2) ; 5,07 (s ; 2H ; 14) ; 5,07 (dd ; ³J_{1cis,2}=10,26 ; ²J_{1cis,1trans}=2,12 ; 1H ; 1cis) ; 4,92 (dd ; ³J_{1trans,2}=17,18 ; ²J_{1trans,1cis}=2,2 ; 1H ; 1trans) ; 3,75 (m ; 1H ; 10) ; 2,38 (t ; ³J_{12,11}=7,4 ; 2H ; 12) ; 1,87 (dd ; ³J_{3,2}=10,62 ; ³J_{3,10}=4,68 ; 1H ; 3) ; 1,73 (td ; ³J_{11,12}=7,08 ; ³J_{11,10}=6,22 ; 2H ; 11) ; 0,35 et 0,32 (2s ; 2x3H ; 4 et 5)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

173,8 (13) ; 137,6 (6) ; 135,6 (15) ; 134,8-127,8 (7, 8, 9, 16, 17, 18) ; 129,1 (2) ; 115,9 (1) ; 70,8 (10) ; 66,2 (14) ; 42,6 (3) ; 32,1 (11) ; 30,9 (12) ; -3,5 (4) ; -4,0 (5)

Masse

(EI, 70 eV) : Positif : 175,1 (10%, 7) ; 135,1 (90%, SiMe₂Ph) ; 91,1 (100%, Bn) (Cl)
Positif : 134,9 (60%, SiMe₂Ph) ; 90,9 (100%, Bn)

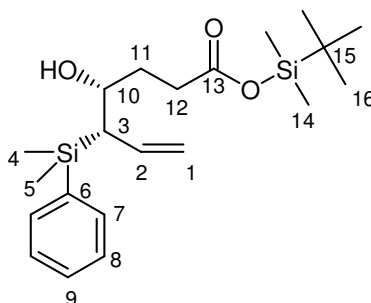
IR : 3466 (OH) ; 3069 ; 2955 ; 1735 (C=O ester) ; 1624 (CH=CH₂) ; 1427 (Si-Ph) ; 1248 (Si-C).

HPLC (OD-H, 2 iPrOH-hexane 98, 30°C, 1 ml/min) : t_{r1}=14,65 min (50%), t_{r2}=16,50 min (50%).

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou Cl.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

rac-anti-1-(5-[diméthyl(phényl)silyl]-4-hydroxyhept-6-énoyl)carboxylate de tert-butyl-diméthyl-silyle 107



C₂₁H₃₆O₃Si₂ PM= 392,68

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

R_f : 0,30 (10 Et₂O-cyclohexane 15)

Mode opératoire :

Mode opératoire identique à celui utilisé pour la synthèse de **139** ;

Quantités engagées : 5,42 g (30,7 mmol ; 1,2 éq.) de **7**

100 mL de THF

13,95 mL (30,7 mmol ; 1,2 éq.) de *n*-BuLi 2,2M

33,3 mL (33,26 mmol ; 1,3 éq.) de diéthylméthoxyborane 1 M

3,9 mL (30,7 mmol ; 1,2 éq.) de trifluoroborane diéthyl étherate

6,51 g (25,59 mmol ; 1 éq.) de **22**

Rendement : 49% (4,91 g ; huile incolore)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

7,6-7,5 (m ; 2H ; 7) ; 7,42-7,35 (m ; 3H ; 8, 9) ; 5,73 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,38 ; ³J_{2,1trans}=17,06 ; ³J_{2,3}=10,38 ; 1H ; 2) ; 5,12 (dd ; ³J_{1cis,2}=10,3 ; ²J_{1cis,1trans}=1,88 ; 1H ; 1cis) ; 4,97 (ddd ; ³J_{1trans,2}=17,58 ; ²J_{1trans,1cis}=1,82 ; ⁴J_{1trans,3}=0,74 ; 1H ; 1trans) ; 4,57 (m ; 1H ; 10) ; 2,45 (m ; 2H ; 12) ; 1,98 (m ; 2H+1H ; 11+3) ; 1,43 (s ; 9H ; 16) ; 0,42 (s ; 6H ; 4+5) ; 0,35 (s ; 6H ; 14)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

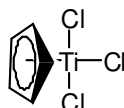
174,4 (13) ; 135,2 (2) ; 134,9-127,7 (6, 7, 8, 9) ; 115,8 (1) ; 70,9 (10) ; 43,4 (3) ; 32,7 (11) ; 26,9 (12) ; 25,5 (16) ; 17,5 (15) ; 1,0 (4) ; -0,04 (5) ; -4,9 (14).

Masse : (CI) Positif : 375,5 (10%, $[M-H_2O]^+$) ; 347,3 (20%, $[M-3CH_3]^+$) ; 204,9 (5%, $[CH_2=CH(SiMe_2Ph)CH_2OH]^+$).

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

Trichlorure de cyclopentadiényltitane (IV)



C₅H₅TiCl₃ PM=219,32

RN : 1270-98-0

Référence : R. D. Gorsich, J. Am. Chem. Soc. , **1960**, 82, 4211.

Mode opératoire :

Du chlore gazeux est introduit dans une solution de 4 mL (26,1 mmol ; 1 équ.) de dichlorure de titanocène dans 160 mL de tétrachlorure de carbone maintenue entre 70 et 80°C pendant 2h40, puis la température est ramenée entre 55 et 60°C et on additionne le chlore jusqu'à disparition de la couleur écarlate (environ 2h). De l'argon est ensuite passé à travers la solution pendant 1h à une température comprise entre 55 et 60°C. Le mélange est ensuite refroidi au bain de glace et les cristaux ocre sont récupérés par filtration.

Rendement : 75% (4,6 g ; cristaux ocre) (*litt.* : 71%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,05 (s)

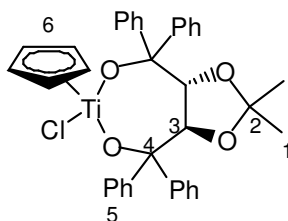
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

123,4 (Cp)

Masse (EI, 70 eV) :

222 (40%, M+4) ; 220 (95% ; M+2) ; 218,0 (100% ; M) ; 216 (10% ; M-2) ; 187 (8% ; TiCpCl₂+4) ; 185 (40% ; TiCpCl₂+2) ; 183 (55% ; TiCpCl₂) ; 155 (20% ; TiCl₃+2) ; 153 (20% ; TiCl₃) ; 150 (10% ; TiCpCl+2) ; 148 (22% ; TiCpCl) ; 85 (16% ; TiCl₂+2) ; 83 (26% ; TiCl₂) ; 65 (60%, Cp).

Chlorure de cyclopentadiényl((4*R*,5*R*)-2,2-diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraphényl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanolato-O,O)titane.



C₃₆H₃₃ClO₄Ti PM= 612,98

RN : 132068-98-5

Références : A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2321.

Mode opératoire :

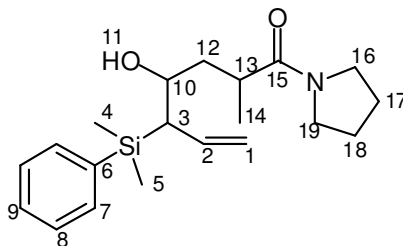
Une suspension de 2,2 g (9,365 mmol ; 1 éq.) de CpTiCl₃ dans 200 mL de cyclohexane sec est traitée par 4,37 g (9,365 mmol ; 1 éq.) de (4*R*,5*R*)-2,2-diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraphényl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol. Le montage est équipé d'un Soxhlet contenant 8 g d'oxyde de magnésium (activé au préalable pendant 4 h dans un four à 300 °C). Le mélange est agité 16 h à reflux, puis le solvant est évaporé et le résidu est repris par 2x100 mL d'éther éthylique, agité 15 minutes et concentré sous pression réduite.

Rendement : 90% (5,3 g ; poudre jaune) (*litt.* : 98%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,56-7,19 (m ; 20H ; aromatiques) ; 6,33 (s ; 5H ; 6) ; 5,06 et 4,86 (spectre AB ; ³J=7,2 ; 3, 4) ; 0,87 et 0,38 (2s ; 6H ; 1).

1-[5-(diméthyl(phényl)silyl)-4-hydroxy-2-méthylhept-6-énoyl]pyrrolidine 112



C₂₀H₃₁NO₂Si PM= 345,56

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

RN: /

Rf : 0,6 (100% AcOEt)

Mode opératoire : mode opératoire identique à celui de **104** pour les inducteurs à base de bore.

Quantités engagées : **7** : 3,78 g (21,46 mmol ; 1,2 éq.)

50 mL de THF

n-BuLi 2,2M : 9,8 mL (21,46 mmol ; 1,2 éq.)

diéthylméthoxyborane 1 M : 23,25 mL (23,25 mmol ; 1,3 éq.)

trifluoroborane diéthyl étherate : 2,7 mL (21,46 mmol ; 1,2 éq.)

34 : 3,22 g (17,88 mmol ; 1 éq.)

Rendement : 74% (4,6 g ; huile incolore)

Avec le (R,R)-ClCpTiTADDOL : Un ballon tricol de 100 mL est muni d'un agitateur magnétique et d'un thermomètre à basse température, puis est flambé et placé sous argon. 2,5 g (14,18mmol ; 1,2 éq.) d'allyldiméthylphénylsilane sont dissous dans 20 mL de THF sec. La solution est rafraîchie au bain d'eau, puis 7,1 mL (14,18 mmol ; 1,2 éq.) de *n*-BuLi 2,2M dans l'hexane sont additionnés goutte-à-goutte. La solution est jaune-orange. Après 45 minutes d'agitation, le mélange est transféré à l'aide d'une cannule vers un ballon tricol de 250 mL contenant une solution refroidie à – 85°C de 9,42 g (15,36 mmol ; 1,3 éq.) de (*R,R*)-ClCpTiTADDOL dans 25 mL de THF. Après 30 minutes d'agitation à –78°C, le mélange est additionné goutte-à-goutte à cette température d'une solution de 2 g (11,81 mmol ; 1 éq.) de **34** dans 5 mL de THF. Le mélange est agité 4h à -78°C, puis le bain de glace est retiré et la température remonte naturellement jusqu'à 10°C. Le mélange est ensuite hydrolysé pendant 30 minutes par 30 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄F. La solution est filtrée sur célite, puis le filtrat est décanté. La phase aqueuse est extraite par 2*30 mL acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% acétate d'éthyle).

Rendement : 48% (1,97 g ; huile incolore)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

Diastéréoisomère majoritaire (65%) : (2S, 4R, 5S)+ (2R, 4S, 5R) :

7,55-7,34 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,83 (ddd ; $^3J_{2,1\text{cis}}=10,4$; $^3J_{2,1\text{trans}}=16,8$; $^3J_{2,3}=10,4$; 1H ; 2) ; 5,00 (dd ; $^2J_{1\text{cis},1\text{trans}}=2,13$; $^3J_{1\text{cis},2}=10,4$; 1H ; 1 *cis*) ; 4,86 (ddd ; $^2J_{1\text{trans},1\text{cis}}=2,13$; $^3J_{1\text{trans},2}=16,8$; $^4J_{1\text{trans},3}=0,6$; 1H ; 1 *trans*) ; 3,79 (dddd ; $^3J_{10,3}=4,4$; $^3J_{10,11}=3,6$; $^3J_{10,12a}=2,7$; $^3J_{10,12b}=9,8$; 1H ; 10) ; 3,49 (dt ; $^2J_{19a,19b}=10,0$; $^3J_{19a,18}=6,7$; 1H ; 19a) ; 3,41 (t ; $^3J_{16,17}=6,7$; 2H ; 16) ; 3,37 (dt ; $^2J_{19b,19a}=10,0$; $^3J_{19b,18}=6,7$; 1H ; 19b) ; 2,78 (ddq ; $^3J_{13,12a}=8,8$; $^3J_{13,12b}=3,6$; $^3J_{14,13}=7,1$; 1H ; 13) ; 2,72 (d ; $^3J_{11,10}=3,6$; 1H ; 11) ; 1,90 (tt ; $^3J_{18,19}=^3J_{18,17}=6,7$; 2H ; 18) ; 1,82 (tt ; $^3J_{17,18}=^3J_{17,16}=6,7$; 2H ; 17) ; 1,80 (ddd ; $^3J_{3,2}=10,4$; $^3J_{3,10}=4,4$; $^4J_{3,1\text{trans}}=0,6$; 1H ; 3) ; 1,70 (ddd ; $^2J_{12a,12b}=14,1$; $^3J_{12a,10}=2,7$; $^3J_{12a,13}=8,8$; 1H ; 12a) ; 1,48 (ddd ; $^2J_{12b,12a}=14,1$; $^3J_{12b,10}=9,8$; $^3J_{12b,13}=3,6$; 1H ; 12b) ; 1,04 (d ; $^3J_{14,13}=7,1$; 3H ; 14) ; 0,36 (s ; 3H ; 5) ; 0,32 (s ; 3H ; 4).

Diastéréoisomère minoritaire (35%) : (2S, 4S, 5R)+ (2R, 4R, 5S) :

7,53-7,33 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,86 (ddd ; $^3J_{2,1\text{cis}}=10,4$; $^3J_{2,1\text{trans}}=16,8$; $^3J_{2,3}=10,4$; 1H ; 2) ; 5,03 (dd ; $^2J_{1\text{cis},1\text{trans}}=2,14$; $^3J_{1\text{cis},2}=10,4$; 1H ; 1 *cis*) ; 4,86 (ddd ; $^2J_{1\text{trans},1\text{cis}}=2,14$; $^3J_{1\text{trans},2}=16,8$; $^4J_{1\text{cis},3}=0,6$; 1H ; 1 *trans*) ; 3,70 (dddd ; $^3J_{10,3}=4,4$; $^3J_{10,11}=4,3$; $^3J_{10,12a}=9,8$; $^3J_{10,12b}=3,6$; 1H ; 10) ; 3,49 (dt ; $^2J_{19a,19b}=10,0$; $^3J_{19a,18}=6,7$; 1H ; 19a) ; 3,41 (t ; $^3J_{16,17}=6,7$; 2H ; 16) ; 3,37 (dt ; $^2J_{19b,19a}=10,0$; $^3J_{19b,18}=6,7$; 1H ; 19b) ; 2,57 (ddq ; $^3J_{13,12a}=8,2$; $^3J_{13,12b}=5,8$; $^3J_{13,14}=7,1$; 1H ; 13) ; 2,22 (d ; $^3J_{11,10}=4,3$; 1H ; 11) ; 1,90 (tt ; $^3J_{18,19}=^3J_{18,17}=6,7$; 2H ; 18) ; 1,82 (tt ; $^3J_{17,18}=^3J_{17,16}=6,7$; 2H ; 17) ; 1,78 (ddd ; $^3J_{3,2}=10,4$; $^3J_{3,10}=4,4$; $^4J_{3,1\text{trans}}=0,6$; 1H ; 3) ; 1,62 (ddd ; $^2J_{12a,12b}=14,0$; $^3J_{12a,13}=8,2$; $^3J_{12a,10}=9,8$; 1H ; 12a) ; 1,40 (ddd ; $^2J_{12b,12a}=14,0$; $^3J_{12b,13}=5,8$; $^3J_{12b,10}=3,6$; 1H ; 12b) ; 1,03 (d ; $^3J_{14,13}=7,1$; 3H ; 14) ; 0,34 (s ; 3H ; 5) ; 0,32 (s ; 3H ; 4).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Diastéréoisomère majoritaire (65%) : (2S, 4R, 5S)+ (2R, 4S, 5R) :

175,39 (15) ; 138,05 (6) ; 135,52 (2) ; 134-157,5 (7, 8, 9) ; 115,1 (1) ; 68,2 (10) ; 46,45 (19) ; 45,66 (16) ; 43,32 (3) ; 40,82 (12) ; 34,76 (13) ; 25,99 (18) ; 24,19 (17) ; 16,83 (14) ; -3,59 (5) ; -4,12 (4).

Masse (IC)

Positif : 347,2 (5%, $\text{M}+\text{H}_2$) ; 170 (15%, M-allyldiméthylphénylsilane)

Négatif : 345,4 (20%, $\text{M}-\text{H}_2$)

IR : 3406 (OH) ; 2977 ; 1734 (C=O) ; 1617 (C=C) ; 1249 (Si-CH₃)

HPLC (AD, 97 hexane-*i*PrOH 3, 0,8 ml/min, 25°C):

Racémique : t_{r1} =14,86 min (2*S*, 4*S*, 5*R* ; 7,5%), t_{r2} =16,44 min (2*R*, 4*R*, 5*S* ; 10%), t_{r3} =19,08 min (2*S*, 4*R*, 5*S* ; 41,5%), t_{r4} =23,02 min (2*R*, 4*S*, 5*R*; 41%).

(-)- β -méthoxydiisopinocamphéylborane : t_{r1} =14,89 min (2*S*, 4*S*, 5*R* ; 5,7%), t_{r2} =16,47 min (2*R*, 4*R*, 5*S* ; 24,3%), t_{r3} =19,15 min (2*S*, 4*R*, 5*S* ; 45,8%), t_{r4} =23,01 min (2*R*, 4*S*, 5*R*; 24,2%).

(*R,R*)-*CpTiTADDOL* : t_{r1} =14,67 min (2*S*, 4*S*, 5*R* ; 0,3%), t_{r2} =16,14 min (2*R*, 4*R*, 5*S* ; 35%), t_{r3} =18,89 min (2*S*, 4*R*, 5*S* ; 62,2%) ; t_{r4} =22,82 min (2*R*, 4*S*, 5*R*; 2,5%).

 $[\alpha]_D^{20}$:

1-[5*S*-(diméthyl(phényl)silyl)-4*R*-hydroxy-2*S*-méthylhept-6-énoyl]pyrrolidine: +20
(*c*=0,07; CH₂Cl₂)

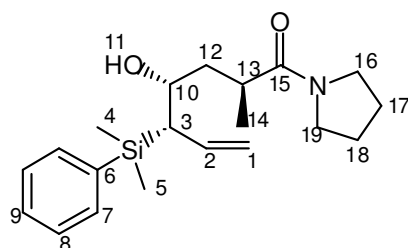
1-[5*S*-(diméthyl(phényl)silyl)-4*R*-hydroxy-2*R*-méthylhept-6-énoyl]pyrrolidine: -26,4
(*c*=0,125; CH₂Cl₂)

1-[5*R*-(diméthyl(phényl)silyl)-4*S*-hydroxy-2*S*-méthylhept-6-énoyl]pyrrolidine: +28,2
(*c*=0,11; CH₂Cl₂).

Analyse élémentaire :

Elément	% calculé	% trouvé	Δ
C	69,516	69,27	0,249
H	9,042	9,23	-0,188
N	4,053	3,94	0,113

RX : 1-[5*S*-(diméthyl(phényl)silyl)-4*R*-hydroxy-2*S*-méthylhept-6-énoyl]pyrrolidine



Longueur d'onde : 0,71069 Å

Système cristallin : monoclinique

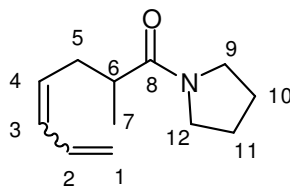
Groupe spatial : P21

Dimensions de l'unité cellulaire : *a*=10,258(3) Å ; α =90°

b=10,003(3) Å ; β =103,21(2)°

c=10,578(3) Å ; γ =90°

1-(2-méthyl-hept-4-ène-6-énoyl)pyrrolidine



C₁₂H₁₉NO PM=193,29

RN: /

Référence : /

R_f : 0,08 (1 Et₂O-cyclohexane 1)

Mode opératoire : Ce composé est obtenu comme produit secondaire dans la synthèse de **125**.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

Isomère Z (30%) :

6,63 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,1 ; ³J_{2,1trans}=17,1 ; ³J_{2,3}=10,1 ; 1H ; 2) ; 6,02 (dd ; ³J_{3,2}=10,1 ; ³J_{3,4}=11 ; 1H ; 3) ; 5,40 (dt ; ³J_{4,3}=11 ; ³J_{4,5}=7,2 ; 1H ; 4) ; 5,16 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=1,9 ; ³J_{1trans,2}=17,1 ; 1H ; 1trans) ; 5,08 (dd ; ²J_{1cis,1trans}=1,9 ; ³J_{1cis,2}=10,1 ; 1H ; 1cis) ; 3,43 (m ; 4H ; 9, 12) ; 2,55 (m ; 1H ; 6) ; 2,46 (ddm ; ²J_{5a,5b}=14,2 ; ³J_{5a,4}=7,2 ; 1H ; 5a) ; 2,30 (ddm ; ²J_{5b,5a}=14,2 ; ³J_{5b,4}=7,2 ; 1H ; 5b) ; 1,91 (m ; 2H ; 11) ; 1,81 (m ; 2H ; 10) ; 1,10 (m ; 3H ; 7).

Isomère E (70%) :

6,25 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,1 ; ³J_{2,1trans}=17,1 ; ³J_{2,3}=10,1 ; 1H ; 2) ; 6,06 (dd ; ³J_{3,2}=10,1 ; ³J_{3,4}=15,2 ; 1H ; 3) ; 5,63 (dt ; ³J_{4,3}=15,2 ; ³J_{4,5}=7,2 ; 1H ; 4) ; 5,07 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=1,9 ; ³J_{1trans,2}=17,1 ; 1H ; 1trans) ; 4,94 (dd ; ²J_{1cis,1trans}=1,9 ; ³J_{1cis,2}=10,1 ; 1H ; 1cis) ; 3,43 (m ; 4H ; 9, 12) ; 2,55 (m ; 1H ; 6) ; 2,42 (ddm ; ²J_{5a,5b}=14,2 ; ³J_{5a,4}=7,2 ; 1H ; 5a) ; 2,12 (ddm ; ²J_{5b,5a}=14,2 ; ³J_{5b,4}=7,2 ; 1H ; 5b) ; 1,91 (m ; 2H ; 11) ; 1,81 (m ; 2H ; 10) ; 1,10 (m ; 3H ; 7).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)

Isomère Z (30%) :

174,22 (8) ; 131,95 (2) ; 130,69 (3) ; 129,48 (4) ; 117,34 (1) ; 46,28 (12) ; 45,52 (9) ; 38,07 (6) ; 31,82 (5) ; 25,97 (11) ; 24,13 (10) ; 16,85 (7)

Isomère E (70%) :

174,22 (8) ; 136,81 (2) ; 132,60 (3) ; 132,13 (4) ; 115,28 (1) ; 46,28 (12) ; 45,52 (9) ;
38,07 (6) ; 36,70 (5) ; 25,97 (11) ; 24,13 (10) ; 16,85 (7)

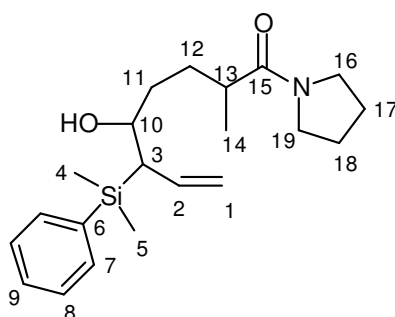
Masse (CI)

Positif : 387,2 (15% ; 2M+H) ; 194,2 (100% ; M+H)

Négatif : 192,3 (100%, M-H)

IR : 2977 ; 2877 ; 1622,8 (C=O amide) ; 1439 (C=C)

1-[6-(diméthyl(phényl)silyl)-5-hydroxy-2-méthyl-oct-7-énoyl]pyrrolidine **119**



C₂₁H₃₃NO₂Si PM= 359,58

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**,
38, 2728-2730.

Mode opératoire : mode opératoire identique à ceux de **112**

Quantités engagées :

Racémique : **7** : 2,3 g (13,09 mmol ; 1,2 éq.)

20 mL de THF

n-BuLi 2,2 M : 6 mL (13,09 mmol ; 1,2 éq.)

diéthylméthoxyborane 1 M : 14,2 mL (14,18 mmol ; 1,3 éq.)

BF₃.OEt₂ : 1,6 mL (13,09 mmol ; 1,2 éq.)

35 : 2 g (10,91 mmol ; 1 éq.)

Rendement : 70% (2,75 g ; huile incolore)

(*R,R*)-*CpTiTADDOL* : **7** : 230,9 g (1,309 mmol ; 1,2 éq.)

5 mL de THF

n-BuLi 2,2 M : 0,6 mL (1,309 mmol ; 1,2 éq.)

(*R,R*)-ClCpTiTADDOL : 0,87 g (1,418 mmol ; 1,3 éq.)

35 : 0,2 g (1,091 mmol ; 1 éq.)

Rendement : 43% (0,17 g ; huile incolore)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (58,5%) (2S, 5R, 6S)+ (2R, 5S, 6R) :

7,55 (m ; 2H ; 7) ; 7,35 (m ; 3H ; 8, 9) ; 5,83 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,62 ; ³J_{2,3}=10,62 ; ³J_{2,1trans}=17,18 ; 1H ; 2) ; 5,04 (dd ; ³J_{1cis,2}=10,34 ; ²J_{1cis,1trans}=2,2 ; 1H ; 1*cis*) ; 4,88 (dd ; ³J_{1trans,2}=16,84 ; ²J_{1trans,1cis}=2,2 ; 1H ; 1*trans*) ; 3,7 (m ; 1H ; 10) ; 3,43 (t ; ³J_{16,17}=6,88 ; 2H ; 16) ; 3,37 (t ; ³J_{19,18}=6,68 ; 2H ; 19) ; 2,4 (m ; 1H ; 3) ; 1,85 (m ; 6H ; 11, 17, 18) ; 1,4 (m ; 3H ; 12, 13) ; 1,05 (d ; ³J_{14,13}=6,76 ; 3H ; 14) ; 0,35 (s ; 3H ; 4) ; 0,32 (s ; 3H ; 5).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (58,5%) (2S, 5R, 6S) + (2R, 5S, 6R) :

179,5 (15) ; 134,6-128,0 (6, 7, 8, 9) ; 124,0 (2) ; 111,6 (1) ; 67,7 (10) ; 42,1 (16) ; 41,9 (19) ; 38,0 (13) ; 34,2 (3) ; 32,5 (11) ; 26,9 (12) ; 23,05 (17) ; 21,2 (18) ; 17,2 (13) ; 0,9 (4) ; -3,5 (5).

Masse : Cl (Positif) : 360,3 (10%, M+H) ; 342,2 (100%, M-H₂O) ; 282,2 (10% ; M-Ph) ; 208,3 (M-OH-SiMe₂Ph).

(Négatif) : 359,3 (2% ; M-H)

APCI (Positif) : 342,3 (100%, M-H₂O)

IR : 3423 (O-H) ; 1621 (C=O amide)

HPLC (OD-H ; 99,2 hexane-EtOH 0,8 ; 1 ml/min, 25°C, 220 nm)

Racémique : t_{r1}=22,50 min (2*R*, 5*R*, 6*S* ; 17,8%), t_{r2}=23,79 min (2*S*, 5*R*, 6*S* ; 32,4%), t_{r3}=29,88 min (2*S*, 5*S*, 6*R* ; 18,8%), t_{r4}=56,72 min (2*R*, 5*S*, 6*R* ; 31%).

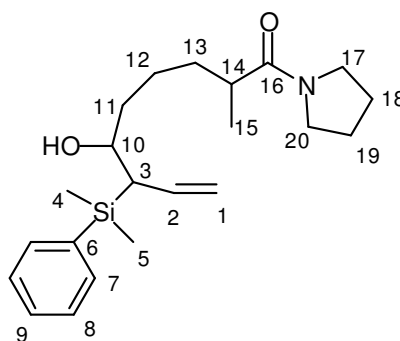
(-)-β-méthoxydiisopinocampféylborane : t_{r1}=22,53 min (2*R*, 5*R*, 6*S* ; 25,5%), t_{r2}=23,85 min (2*S*, 5*R*, 6*S* ; 42,6%), t_{r3}=30,07 min (2*S*, 5*S*, 6*R* ; 12,6%), t_{r4}=56,82 min (2*R*, 5*S*, 6*R* ; 19,3%).

(*R,R*)-CpTiTADDOL : t_{r1}=22,45 min (2*R*, 5*R*, 6*S* ; 39,8%), t_{r2}=23,74 min (2*S*, 5*R*, 6*S* ; 55%), t_{r3}=29,82 min (2*S*, 5*S*, 6*R* ; 1,7%) ; t_{r4}=56,63 min (2*R*, 5*S*, 6*R* ; 3,5%).

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

N-[6-hydroxy-7-(diméthyl(phényl)silyl)-2-méthyl-8-énoyl]pyrrolidine **120**



C₂₂H₃₅NO₂Si PM= 373,60

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 2728-2730.

Rf : 0,48 (100% AcOEt)

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 2,02 g (11,45 mmol ; 1,2 éq.) de **7** sont dissous dans 10 mL de THF sec. La solution est rafraîchie au bain d'eau, puis 5,73 mL (11,45 mmol ; 1,2 éq.) d'une solution 2M de *n*-BuLi est additionnée. Le mélange est agité 30 minutes à cette température, puis est transféré à l'aide d'une cannule vers une solution maintenue à -78°C de 7,61 g (12,41 mmol ; 1,2 éq.) de (*R,R*)-CpTiTADDOL dans 25 mL de THF sec. La solution devient brun foncé. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 30 minutes à -78°C, avant addition goutte-à-goutte de 1,75 g (9,549 mmol ; 1 éq.) d'une solution de **36** dans 2 mL THF sec, de telle sorte que la température ne dépasse pas -70°C. Après 4h d'agitation à -78°C, le bain de glace est retiré et la température remonte naturellement jusqu'à 10°C. Le mélange est hydrolysé par 30 mL de fluorure d'ammonium. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est filtré sur célite et la célite est lavée pr 2x10 mL d'AcOEt. Le filtrat est décanté et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL d'AcOEt. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Purification du produit par chromatographie éclair sur gel de silice (100% AcOEt).

Rendement : 55% (1,955 g ; huile jaune pâle)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (50,5%) (2S, 6R, 7S)+ (2R, 6S, 7R) :

7,48 (m ; 2H ; 7) ; 7,24 (m ; 3H ; 8, 9) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,3 ; ³J_{2,1trans}=17,1 ; ³J_{2,3}=10,3 ; 1H ; 2) ; 5,04 (dd ; ²J_{1cis,1trans}=2,1 ; ³J_{1cis,2}=10,2 ; 1H ; 1*cis*) ; 4,88 (dd ; ²J_{1trans1cis}=2,1 ; ²J_{1trans,2}=17,4 ; 1H ; 1*trans*) ; 3,75 (m ; 1H ; 10) ; 3,46 (m ; 4H ; 17, 20) ; 2,42 (m ; 1H ; 3) ; 1,97 (m ; 4H ; 18, 19) ; 1,61 (m ; 1H ; 14) ; 1,43 (m ; 2H ; 13) ; 1,39 (m ; 2H ; 11) ; 1,27 (m ; 2H ; 12) ; 1,24 (d ; ³J_{15,14}=1,8 ; 3H ; 15) ; 0,39 (s ; 3H ; 4) ; 0,37 (s ; 3H ; 5)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (50,5%) (2S, 6R, 7S)+ (2R, 6S, 7R) :

171,1 (16) ; 135,2 (2) ; 133,7 (6) ; 128,9-127,6 (7, 8, 9) ; 115,4 (1) ; 71,1 (10) ; 46,4 (17, 20) ; 42,2 (3) ; 37,9 (14) ; 37,0 (11) ; 34,6 (12) ; 33,4 (13) ; 24,8 (18, 19) ; 14,2 (15) ; -3,3 (4) ; -3,5 (5)

Masse (CI) :

Négatif : 372,5 (4%, M-H) ; 358,0 (30%, M-CH₃) ; 356,4 (58%, M-OH) ; 238,2 (8%, M-SiMe₂Ph)

IR : 3415 (O-H) ; 2942 ; 1622 (C=O amide)

HPLC (AD ; 97 hexane-iPrOH 3 ; 0,8 ml/min, 25°C, 220 nm)

Racémique : (2R, 6R, 7S ; 21,7%), (2S, 6R, 7S ; 23,2%), (2S, 6S, 7R ; 28,1%), (2R, 6S, 7R ; 27%).

(R,R)-CpTiTADDOL : (2R, 6R, 7S ; 46,5%), (2S, 6R, 7S ; 47,5%), (2S, 6S, 7R ; 3%) ; (2R, 6S, 7R ; 3%).

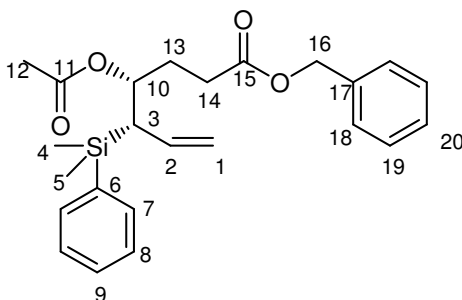
HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

CHAPITRE 6 : CYCLOADDITION [2+2].

rac-anti-1-(4-acétoxy-5-[diméthyl(phényl)silyl]hept-6-énoyl)carboxylate de benzyle

117



C₂₄H₃₀O₄Si PM= 410,58

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

R_f : 0,36 (5 Et₂O-hexane 15)

Mode opératoire : Dans un ballon de 100 mL muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 4,7 g (12,75 mmol, 1 éq.) de **rac-anti-104** et 4,1 mL (51,01 mmol, 4 éq.) de pyridine sont dissous dans 40 mL de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C, puis 2,7 mL (38,25 mmol, 3 éq.) de chlorure d'acétyle sont additionnés goutte-à-goutte sur une période de cinq minutes. Un précipité blanc apparaît. Le bain de glace est retiré et la température remonte naturellement à température ambiante. Les sels de pyridinium sont filtrés et la solution est lavée successivement par 50 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis par 2x50 mL d'une solution aqueuse 1 M en HCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% AcOEt).

Rendement : 63% (3,3 g ; huile jaunâtre)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

7,5-7,3 (m ; 10H ; 7, 8, 9, 18, 19, 20) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,3 ; ³J_{2,1trans}=17,1 ; ³J_{2,3}=10,3 ; 1H ; 2) ; 5,08 (d ; ²J_{16a,16b}=12,45 ; 1H ; 16a) ; 5,07 (ddd ; ³J_{10,3}=3,9 ; ³J_{10,13a}=7,6 ; ³J_{10,13b}=5,6 ; 1H ; 10) ; 5,05 (d ; ²J_{16b,16a}=12,45 ; 1H ; 16b) ; 5,04 (dd ;

$^2J_{1cis,1trans}=1,9$; $^3J_{1cis,2}=10,3$; 1H ; 1cis) ; 4,89 (ddd ; $^2J_{1trans,1cis}=1,9$; $^3J_{1trans,2}=17,1$; $^4J_{1trans,3}=0,7$; 1H ; 1trans) ; 2,28 (ddd ; $^2J_{14b,14a}=15,9$; $^3J_{14b,13a}=9,0$; $^3J_{14b,13b}=6,8$; 1H ; 14b) ; 2,21 (ddd ; $^2J_{14a,14b}=15,9$; $^3J_{14a,13a}=5,9$; $^3J_{14a,13b}=9,3$; 1H ; 14a) ; 1,99 (ddd ; $^3J_{3,2}=10,3$; $^3J_{3,10}=3,9$; $^4J_{3,1trans}=0,7$; 1H ; 3) ; 1,87 (dddd ; $^2J_{13a,13b}=13,7$; $^3J_{13a,14a}=5,9$; $^3J_{13a,14b}=9,0$; $^3J_{13a,10}=7,6$; 1H ; 13a) ; 1,79 (dddd ; $^2J_{13b,13a}=13,7$; $^3J_{13b,14a}=9,3$; $^3J_{13b,14b}=6,8$; $^3J_{13b,10}=5,6$; 1H ; 13b) ; 1,78 (s ; 3H ; 12) ; -4,05 (s ; 3H ; 4) ; -4,12 (s ; 3H ; 5).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$)

172,51 (15) ; 170,18 (11) ; 137,02 (17) ; 135,82 (6) ; 134,20 (2) ; 113,84-127,61 (7, 8, 9, 18, 19, 20) ; 115,87 (1) ; 72,73 (10) ; 66,16 (16) ; 39,88 (3) ; 30,29 (14) ; 20,80 (12) ; 19,39 (13) ; 0,32 (4) ; 0,30 (5).

Masse : Cl (positif) : 215,0 (25%, $[M-OAc-SiMe_2Ph]^+$)

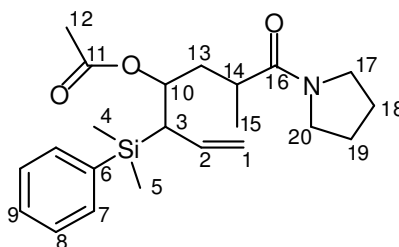
(négatif) : 303,2 (50%, $[M-OBn]^-$)

IR : 1794 (C=O ester benzylique) ; 1723 (C=O acétate) ; 1261 (Si- CH_3)₂ ; 1098 (Si-Ph)

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en Cl.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

1-(4-acétoxy-5-[diméthyl(phényl)silyl]-2-méthyl-hept-6-énoyl)pyrrolidine 121



C₂₂H₃₃NO₃Si PM=387,59

RN : /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

R_f : 0,73 (100% AcOEt)

Mode opératoire : Dans un ballon tricol de 250 mL muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 7,5 g (21,7 mmol ; 1 éq.) de **112** et 8,8 mL (108,5 mmol ; 5 éq.) de pyridine sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane sec. La solution est refroidie à 0°C, puis 6,2 mL (86,81 mmol ; 4

éq.) de chlorure d'acétyle sont additionnés goutte-à-goutte. On observe la formation d'un précipité. Le bain de glace est retiré et la température remonte naturellement à température ambiante. Le mélange est agité 4h15 à cette température, puis les sels de pyridinium sont filtrés et le filtrat est lavé par successivement 50 mL de solution aqueuse saturée en NaCl et 50 mL de solution aqueuse 1 M en HCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (100% AcOEt).

Rendement : 65% (5,5 g ; huile jaunâtre)

Sélectivité : Au départ d'un mélange *2R, 4S, 5R* : 41% ; *2S, 4R, 5S* : 41,5%, *2R, 4R, 5S* : 10%, *2S, 4S, 5R* : 7,5% de **112**, on obtient un mélange des quatre isomères dans les proportions suivantes : *2R, 4S, 5R* : 43% ; *2S, 4R, 5S* : 45%, *2R, 4R, 5S* : 6%, *2S, 4S, 5R* : 6%.

Au départ d'un mélange *2R, 4S, 5R* : 24,2% ; *2S, 4R, 5S* : 45,8%, *2R, 4R, 5S* : 24,3%, *2S, 4S, 5R* : 5,7% de **112**, on obtient un mélange des quatre isomères dans les proportions suivantes : *2R, 4S, 5R* : 28,9% ; *2S, 4R, 5S* : 47,6%, *2R, 4R, 5S* : 18,3%, *2S, 4S, 5R* : 5,2%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

1-(4R-acétoxy-5S-[diméthyl(phényl)silyl]-2S-méthyl-hept-6-énoyl)pyrrolidine (62%) :
7,5-7,3 (2m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,34 ; ³J_{2,3}=10,34 ; ³J_{2,1trans}=17,14 ; 1H ; 2) ; 5,07 (m ; 1H ; 10) ; 5,03 (dd ; ³J_{1cis,2}=10,58 ; ²J_{1cis,1trans}=2,04 ; 1H ; 1cis) ; 4,89 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=2 ; ³J_{1trans,2}=17,1 ; 1H ; 1trans) ; 3,50-3,25 (m ; 4H ; 17, 20) ; 2,42 (m ; 1H ; 14) ; 1,98-1,75 (m ; 6H ; 3, 13a, 18, 19) ; 1,76 (s ; 3H ; 12) ; 1,48 (m ; 1H ; 13b) ; 0,99 (d ; ³J_{15,14}=6,88 ; 3H ; 15) ; 0,32 (s ; 3H ; 5) ; 0,30 (s ; 3H ; 4).

1-(4R-acétoxy-5S-[diméthyl(phényl)silyl]-2R-méthyl-hept-6-énoyl)pyrrolidine (35%) :
7,5-7,3 (2m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,5 ; ³J_{2,3}=10,5 ; ³J_{2,1trans}=17,4 ; 1H ; 2) ; 5,07 (m ; 1H ; 10) ; 5,03 (dd ; ³J_{1cis,2}=10,5 ; ²J_{1cis,1trans}=1,8 ; 1H ; 1cis) ; 4,87 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=1,5 ; ³J_{1trans,2}=16,8 ; 1H ; 1trans) ; 3,5-3,25 (m ; 4H ; 17, 20) ; 2,43 (m ; 1H ; 14) ; 1,98-1,75 (m ; 6H ; 3, 13a, 18, 19) ; 1,76 (s ; 3H ; 12) ; 1,48 (m ; 1H ; 13b) ; 0,99 (d ; ³J_{15,14}=6,88 ; 3H ; 15) ; 0,32 (s ; 3H ; 5) ; 0,30 (s ; 3H ; 4).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

1-(4R-acétoxy-5S-[diméthyl(phényl)silyl]-2S-méthyl-hept-6-énoyl)pyrrolidine et 1-(4S-acétoxy-5R-[diméthyl(phényl)silyl]-2R-méthyl-hept-6-énoyl)pyrrolidine :

174,2 (16) ; 166,3 (11) ; 140,4 (2) ; 134,8-127,6 (6, 7, 8, 9) ; 115,7 (1) ; 72,8 (10) ; 46,2 (17) ; 45,7 (20) ; 41,0 (14) ; 39,0 (13) ; 34,8 (3) ; 24,5 (18) ; 24,3 (19) ; 21,0 (12) ; 17,7 (15) ; -3,8 (4, 5).

IR : 3054 ; 2981 ; 1734 (C=O ester) ; 1634 (C=O amide) ; 1257 (Si-CH₃)

Masse (CI)

Positif : 388,2 (10%, M+H) ; 328,1 (40%, MH-OAc) ; 194,0 (10%, MH-OAc-SiMe₂Ph)

Négatif : 386,0 (5%, M-H)

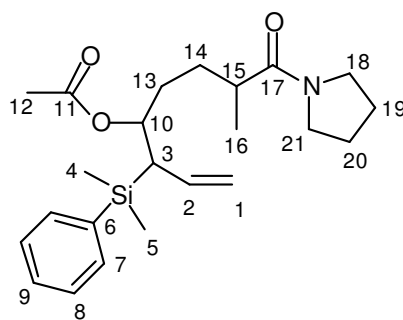
HPLC:

*Au départ d'un mélange 2R, 4S, 5R : 41% ; 2S, 4R, 5S : 41,5%, 2R, 4R, 5S : 10%, 2S, 4S, 5R : 7,5% de **112** (AD, 97 hexane-iPrOH 3, 1 ml/min, 25 °C, 220 nm) :*
t_{r1}=7,57 min (2R, 4S, 5R ; 43%), t_{r2}=8,46 min (2S, 4R, 5S ; 45%), t_{r3}=13,78 min (2R, 4R, 5S ; 6%), t_{r4}=17,16 min (2S, 4S, 5R ; 6%).

*Au départ d'un mélange 2R, 4S, 5R : 24,2% ; 2S, 4R, 5S : 45,8%, 2R, 4R, 5S : 24,3%, 2S, 4S, 5R : 5,7% de **112** (AD, 99 hexane-iPrOH 1, 1 mL/min, 25 °C, 220 nm) :*
t_{r1}=8,07 min (2R, 4S, 5R ; 28,9%), t_{r2}=10,45 min (2S, 4R, 5S ; 47,6%), t_{r3}=12,82 min (2R, 4R, 5S ; 18,3%), t_{r4}=16,78 min (2S, 4S, 5R ; 5,2%).

HRMS : C₂₂H₃₄NO₃Si (M+H) calculé : 388,230798 ; trouvé 388,230322

1-[5-acétoxy-6-(diméthyl(phényl)silyl)-2-méthyl-oct-7-énoyl]pyrrolidine **122**



C₂₃H₃₅NO₃Si PM=401,61

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

Rf : 0,6 (100% AcOEt)

Mode opératoire : mode opératoire identique à celui de **121**

Quantités engagées : **119** : 2,7 g (7,508 mmol ; 1 éq.)

Pyridine : 3 mL (37,54 mmol ; 5 éq.)

CH₂Cl₂ : 10 mL

Chlorure d'acétyle : 2,1 mL (30,03 mmol ; 4 éq.)

Rendement : 1,55 g (51% ; huile incolore)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

Diastéréoisomère majoritaire (2S, 5R, 6S + 2R, 5S, 6R) :

7,55 (m ; 2H ; 7) ; 7,35 (m ; 3H ; 8, 9) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,2 ; ³J_{2,3}=10,2 ; ³J_{2,1trans}=17,1 ; 1H ; 2) ; 5,05 (dd ; ²J_{1cis,1trans}=2,1 ; ³J_{1cis,2}=10,2 ; 1H ; 1cis) ; 4,95 (m ; 1H ; 10) ; 4,89 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=2,1 ; ³J_{1trans,2}=17,4 ; 1H ; 1trans) ; 3,42 (t ; ³J_{18,19}=6,9 ; 2H ; 18) ; 3,33 (t ; ³J_{21,20}=6,9 ; 2H ; 21) ; 2,33 (dd ; ³J_{3,2}=³J_{3,10}=10,2 ; 1H ; 3) ; 2,01 (m ; 2H ; 13) ; 1,90 (m ; 4H ; 19, 20) ; 1,82 (s ; 3H ; 12) ; 1,49 (m ; 3H ; 14, 15) ; 1,02 (d ; ³J_{16,15}=6,9 ; 3H ; 16) ; 0,31 (s ; 3H ; 4) ; 0,29 (s ; 3H ; 5)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

Diastéréoisomère majoritaire (2S, 5R, 6S + 2R, 5S, 6R) :

186 (17) ; 175 (11) ; 134-129 (6, 7, 8, 9) ; 127,6 (2) ; 115,8 (1) ; 73,7 (10) ; 46,3 (18) ; 45,6 (21) ; 39,3 (3) ; 34,4 (15) ; 31,8 (13) ; 29,3 (14) ; 26,1 (19) ; 24,3 (20) ; 21,1 (16) ; 17,06 (12) ; -0,3 (4) ; -4,1 (5)

Masse (CI)

positif : 415,2 (2% ; 2x[M-OAc-SiMe₂Ph]+H) ; 385,9 (1% ; M-CH₃) ; 342,1 (1% ; M-CH₃COO) ; 208,2 (100% ; M-OAc-SiMe₂Ph)

négatif : 206,2 (100% ; M-OAc-SiMe₂Ph)

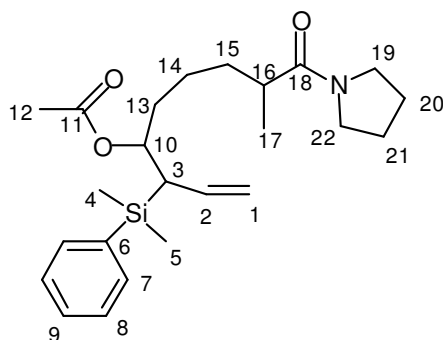
IR : 1722 (C=O ester) ; 1625 (C=O amide)

HPLC: impossible de trouver des conditions permettant la séparation des quatre isomères.

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

N-[6-acétoxy-7-(diméthyl(phényl)silyl)-2-méthyl-8-énoyl]pyrrolidine **123**



C₂₄H₃₇NO₃Si PM= 415,64

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

Rf : 0,63 (100% AcOEt)

Mode opératoire : mode opératoire identique à celui de **121**

Quantités engagées : **120** (mélange *2R*, *6R*, *7S* : 46,5% ; *2S*, *6R*, *7S* : 47,5% ; *2S*, *6S*, *7R* : 3% ; *2R*, *6S*, *7R* : 3%) : 1,75 g (5,05 mmol ; 1 éq.)

Pyridine : 1,99 g (25,24 mmol ; 5 éq.)

CH₂Cl₂ : 20 mL

Chlorure d'acétyle : 1,58 g (20,2 mmol ; 4 éq.)

Rendement : 1,36 g (65% ; huile jaune pâle)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (2S, 6R, 7S + 2R, 6S, 7R):

7,48-7,35 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,82 (ddd ; ³J_{2,1cis}=10,8 ; ³J_{2,1trans}=16,5 ; ³J_{2,3}=10,8 ; 1H ; 2) ; 5,00 (m ; 1H ; 10) ; 4,89 (dd ; ²J_{1cis,1trans}=1,8 ; ³J_{1cis,2}=10,8 ; 1H ; 1*cis*) ; 4,83 (dd ; ²J_{1trans,1cis}=1,8 ; ³J_{1trans,2}=16,5 ; 1H ; 1*trans*) ; 3,42 (m ; 4H ; 19, 22) ; 2,40 (m ; 1H ; 3) ; 1,95 (m ; 1H ; 16) ; 1,93 (m ; 4H ; 20, 21) ; 1,81 (s ; 3H ; 12) ; 1,60 (m ; 2H ; 13) ; 1,43 (m ; 2H ; 14) ; 1,25 (m ; 2H ; 15) ; 1,05 (d ; ³J_{17,16}=6,9 ; 3H ; 17) ; 0,31 (s ; 3H ; 4) ; 0,29 (s ; 3H ; 5).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)

Diastéréoisomère majoritaire (2S, 6R, 7S+ 2R, 6S, 7R):

174,9 (18) ; 170,2 (11) ; 134,5 (2) ; 133,8 (6) ; 128,9-127,5 (7, 8, 9) ; 115,5 (1) ; 73,8 (10) ; 46,4 (19) ; 45,7 (22) ; 37,5 (16) ; 33,8 (13) ; 33,3 (15) ; 26,2 (20) ; 24,3 (21) ; 22,9 (14) ; 21,2 (3) ; 17,4 (17) ; 16,9 (12) ; -3,8 (4) ; -4,0 (5).

Masse (CI) :

Positif : 415,8 (5% ; M+H) ; 356,3 (100%, M-OAc) ; 222,2 (95% ; MH-OAc-SiMe₂Ph)

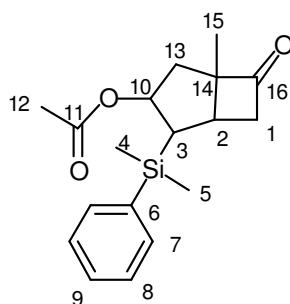
IR : 2953 ; 2872 ; 1734 (C=O ester) ; 1628 (C=O amide)

HPLC : - séparation des deux couples de diastéréoisomères par HPLC préparative : colonne SiO₂ 6 μ ; 99 hexane-*i*PrOH 1 ; 1 ml/min, 25°C ; 220 nm ; t_{r1} =61,74 min (46%) ; t_{r2} =66,61 min (54%).

- analyse de chaque énantiomère par HPLC analytique : colonne AS ; 99 hexane-*i*PrOH 1 ; 1 ml/min ; 25°C ; 220 nm ;
 - 1^{er} diastéréoisomère : t_{r1} =22,01 min (2S, 6R, 7S ou 2R, 6R, 7S ; 94%) ; t_{r2} =29,49 min (2S, 6S, 7R ou 2R, 6S, 7R ; 6%)
 - 2^{ème} diastéréoisomère : t_{r1} =20,38 min (2S, 6S, 7R ou 2R, 6S, 7R ; 6%) ; t_{r2} =26,23 min (2S, 6R, 7S ou 2R, 6R, 7S ; 94%)

HRMS : C₂₄H₃₇NO₃Si : calculé : 415,254273 ; trouvé : 415,253034.

3-acétoxy-2-diméthyl(phényl)silyl-5-méthyl-bicyclo[3,2,0]-heptan-6-one 125



C₁₈H₂₄O₃Si PM=316,47

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 2728-2730.

R_f : 0,53 (1 Et₂O-cyclohexane 1)

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 700 mg (1,806 mmol ; 1 éq.) de **121** et 286,6 μ L (2,167 mmol ; 1,2 éq.) de 2,4,6-collidine sont dissous dans 50 mL de dichloroéthane sec. Une solution de 319 μ L (1,896 mmol ; 1,05 éq.) d'anhydride trifluorométhanesulfonique dans 10 mL de dichloroéthane est ajoutée goutte-à-goutte *via* une seringue sur une période de 20 minutes à température ambiante et sous bonne agitation. Après l'addition, le mélange est agité une heure à température ambiante, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 20 mL de tétrachlorure de carbone et 20 mL d'eau et la solution est agitée 20 h à température ambiante. Les deux phases sont ensuite décantées et la phase aqueuse est extraite par 3x10 mL de tétrachlorure de carbone. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (1 Et₂O-cyclohexane 1).

Rendement : 52% (0,3 g ; huile jaunâtre)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (2S, 3R, 5S + 2R, 3S, 5R) :

7,49-7,37 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,44 (dd ; ³J_{10,3}=4 ; ³J_{10,13a}=4,3 ; 1H ; 10) ; 3,14 (dd ; ³J_{1b,2}=9,5 ; ²J_{1b,1a}=18,2 ; 1H ; 1b) ; 3,07 (dd ; ²J_{1a,1b}=18,2 ; ³J_{1a,2}=5,2 ; 1H ; 1a) ; 2,63 (ddd ; ³J_{2,1a}=5,2 ; ³J_{2,1b}=9,5 ; ³J_{2,3}=7 ; 1H ; 2) ; 2,30 (d ; ²J_{13b,13a}=14,9 ; 1H ; 13b) ; 1,89 (s ; 3H ; 12) ; 1,71 (dd ; ³J_{3,2}=7 ; ³J_{3,10}=4 ; 1H ; 3) ; 1,64 (dd ; ³J_{13a,10}=4,3 ; ²J_{13a,13b}=14,9 ; 1H ; 13a) ; 1,23 (s ; 3H ; 15) ; 0,41 (s ; 3H ; 5) ; 0,40 (s ; 3H ; 4).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)

Diastéréosiomère majoritaire (2S, 3R, 5S + 2R, 3S, 5R) :

216,4 (16) ; 169,8 (11) ; 137,8 (6) ; 133,4 (7) ; 129,2 (9) ; 127,8 (8) ; 81,0 (10) ; 71,1 (14) ; 48,7 (1) ; 46,4 (13) ; 39,4 (2) ; 37,4 (3) ; 21,1 (12) ; 18,5 (15) ; -2,3 (4, 5).

Masse (GC-EI)

Positif : 315,8 (2% ; M⁺) ; 274 (10% ; M-(C=C=O)) ; 135,0 (70% ; SiMe₂Ph)

IR : 2960 ; 1772 (C=O ester) ; 1733 (C=O cyclobutanone) ; 1252 (Si-CH₃)

HPLC (OD-H ; 99,7 hexane-iPrOH 0,3 ; 1 ml/min, 25 °C):

Série racémique : t_{r1}=11,47 min (2R, 3S, 5R ; 43%), t_{r2}=12,85 min (2S, 3R, 5S ; 42%), t_{r3}=15,17 min (2S, 3R, 5R ; 7,5%), t_{r4}=18,63 min (2R, 3S, 5S ; 7,5%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)

Diastéréoisomère majoritaire (2S, 3R, 6S + 2R, 3S, 6R) :

7,45 (m ; 2H ; 7) ; 7,38 (m ; 3H ; 8, 9) ; 5,11 (ddd ; $^3J_{10,3}=2,6$; $^3J_{10,13a}=^3J_{10,13b}=4,0$; 1H ; 10) ; 3,26 (dd ; $^3J_{1a,2}=8,7$; $^2J_{1a,1b}=16,9$; 1H ; 1a) ; 2,22 (ddd ; $^3J_{2,1a}=8,7$; $^3J_{2,1b}=4,0$; $^3J_{2,3}=10,7$; 1H ; 2) ; 2,17 (dd ; $^3J_{1b,2}=4,0$; $^2J_{1b,1a}=16,9$; 1H ; 1b) ; 1,92 (s ; 3H ; 12) ; 1,81 (ddd ; $^3J_{14a,13a}=5,8=^3J_{14a,13b}$; $^2J_{14a,14b}=14,3$; 1H ; 14a) ; 1,74 (dddd ; $^2J_{13a,13b}=14,6$; $^3J_{13a,14a}=5,8=^3J_{13a,14b}$; $^3J_{13a,10}=4,0$; 1H ; 13a) ; 1,58 (dddd ; $^2J_{13b,13a}=14,6$; $^3J_{13b,14a}=5,8$; $^3J_{13b,14b}=9,4$; $^3J_{13b,10}=4,0$; 1H ; 13b) ; 1,30 (ddd ; $^2J_{14b,14a}=14,3$; $^3J_{14b,13a}=5,8$; $^3J_{14b,13b}=9,4$; 1H ; 14b) ; 1,25 (s ; 3H ; 16) ; 0,91 (dd ; $^3J_{3,2}=10,7$; $^3J_{3,10}=2,6$; 1H ; 3) ; 0,37 (s ; 3H ; 4) ; 0,35 (s ; 3H ; 5).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)

Diastéréoisomère majoritaire (2S, 3R, 6S + 2R, 3S, 6R) :

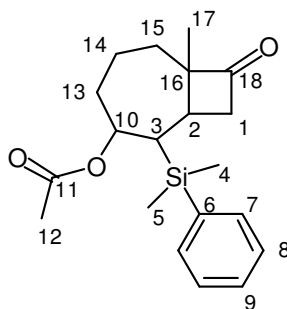
213,18 (17) ; 169,96 (11) ; 137,23 (6) ; 133-137,8 (7, 8, 9) ; 70,27 (10) ; 60,72 (15) ; 52,12 (1) ; 32,46 (3) ; 28,98 (2) ; 26,74 (13) ; 23,60 (14) ; 23,18 (16) ; 21,01 (12) ; -3,94 (4) ; -4,11 (5).

Masse (GC/El) positif : 315,0 (1% ; M- CH_3) ; 288 (2% ; M- CH_2CO) ; 270,9 (M-OAc)

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

3-acétoxy-2-diméthyl(phényl)silyl-7-méthyl-bicyclo[5,2,0]-nonan-8-one **131**



$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ PM= 344,52

RN: /

Référence : J-M. Adam, L. Ghosez, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2728-2730.

Rf : 0,37 (50 Et_2O -cyclohexane 50)

Mode opératoire :

mode opératoire identique à celui de **130**

Quantités engagées : **123** : 620 mg (1,491 mmol ; 1 éq.)

2,4,6-collidine : 217 mg (1,789 mmol ; 1,2 éq.)

dichloroéthane : 65 mL

anhydride triflique : 442 mg (1,556 mmol ; 1,05 éq.)

dichloroéthane : 10 mL

Temps d'addition : 60 minutes

Temps d'agitation : 60 minutes

Rendement : 82,11 mg (16% ; huile jaune pâle)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

7,50-7,35 (m ; 5H ; 7, 8, 9) ; 5,28 (m ; 1H ; 10) ; 3,50 (d ; ²J_{1a,1b}=7,2 ; 1H ; 1a) ; 3,45 (d ; ²J_{1b,1a}=7,2 ; 1H ; 1b) ; 2,8 (dd ; ³J_{2,1}=8,7 ; ³J_{2,3}=9 ; 1H ; 2) ; 2,50 (m ; 2H ; 13) ; 2,2 (m ; 1H ; 3) ; 1,88 (s ; 3H ; 12) ; 1,56 (m ; 2H ; 14) ; 1,33 (m ; 2H ; 15) ; 1,21 (s ; 3H ; 17) ; 0,41 (s ; 3H ; 4) ; 0,30 (s ; 3H ; 5).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃)

213,9 (18) ; 170,0 (11) ; 133,4 (6) ; 129,8-127,8 (7, 8, 9) ; 68,6 (10) ; 57,1 (16) ; 38,6 (1) ; 34,4 (13) ; 32,5 (15) ; 29,9 (3) ; 29,5 (2) ; 17,6 (12) ; 17,5 (14) ; 16,3 (17).

Masse (GC/CI) :

Positif : 329,3 (1% ; M-CH₃) ; 287,4 (1% ; M-CH₃-CH₂CO) ; 150,2 (15% ; M-OAc-SiMe₂Ph) ; 135,3 (75% ; SiMe₂Ph)

IR : 2957 ; 2872 ; 1771 (C=O ester) ; 1733 (C=O cyclobutanone).

HPLC (Chiralpak AD, 65 CH₃CN-H₂O 35 ; 0,3 ml/min ; 25°C ; 220 nm) :

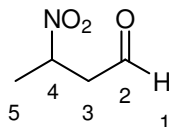
t_{r1}=25,81 min (59%) ; t_{r2}=33,30 min (41%)

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

CHAPITRE 7 : CATALYSE ORGANIQUE DE LA REACTION DE MICHAEL SUR ENONES .

3-nitrobutyraldéhyde



RN : 120532-76-5

Référence : R. Öhrlein, V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6083-6086.

R_f : 0,49 (30 AcOEt – cyclohexane 70)

Mode opératoire :

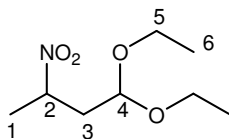
Un mélange de 4,1 mL (50 mmol ; 1 éq.) de crotonaldéhyde fraîchement distillé et de 5,17 g (75 mmol ; 1,5 éq.) de nitrite de sodium dans 20 mL de tétrahydrofurane est refroidi à 0°C, puis additionné goutte-à-goutte sur une période de 10 minutes de 4,4 mL (75 mmol ; 1,5 éq.) d'acide acétique. La solution est agitée 4 jours à 0°C, puis 5 mL d'eau sont ajoutés afin de dissoudre les sels formés. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée par 4x10 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont rassemblées, lavées successivement par 2x15 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis par 2x10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaCl, et enfin par 1x10 mL d'eau. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 29% (1,69 g, liquide jaune pâle) (*litt.* : 17-24%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

9,78 (s ; 1H, 1) ; 5,02 (m ; 1H ; 4) ; 3,39 (dd ; ³J_{3a,4}=8,26 ; ²J_{3a,3b}=18,72 ; 1H ; 3a) ; 2,85 (dd ; ³J_{3b,4}=5,04 ; ²J_{3a,3b}=18,72 ; 1H ; 3b) ; 1,64 (d ; ³J_{5,4}=6,92 ; 3H ; 5).

1,1-diéthoxy-3-nitrobutane



RN: /

Référence : R. Öhrlein, W. Schwab, R. Ehrler, V. Jäger, *Synthesis*, **1986**, 535-538.

Mode opératoire :

Dans un ballon bicol, équipé d'un tube de silicagel, 1,9 g (16,22 mmol ; 1 éq.) de 3-nitrobutyraldéhyde est dissous dans 13,49 mL d'éthanol, puis additionné de 3,24 mL (19,46 mmol ; 1,2 éq.) de triéthylorthoformate et de 97,21 mg (0,5 mmol ; 0,0315 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté. Le mélange est agité pendant 16h, puis les composés volatiles sont éliminés par concentration sous pression réduite. Le résidu obtenu est neutralisé par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase aqueuse est ensuite lavée par 3x10 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le produit est purifié par distillation au four à boules (7,5 mbar ; 150°C).

Rendement : 12% (0,37 g, liquide incolore)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

4,80 - 4,68 (m ; 1H ; 2) ; 4,50 (dd ; ³J_{4,3a}=6,42 ; ³J_{4,3b}=4,64 ; 1H ; 4) ; 3,75 - 3,55 (m ; 4H ; 5) ; 2,45 - 2,35 (m ; 1H ; 3a) ; 2 - 1,9 (m ; 1H ; 3b) ; 1,56 (d ; ³J_{1,2}=6,78 ; 3H ; 1) ; 1,3-1,1 (m ; 6H ; 6).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

99,9 (4) ; 79,9 (2) ; 62,8 et 62,2 (5) ; 39,0 (3) ; 20,0 (1) ; 15,3 et 15,2 (6).

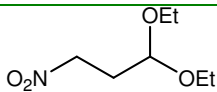
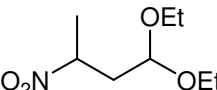
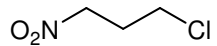
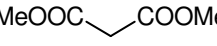
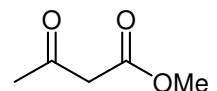
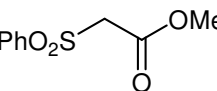
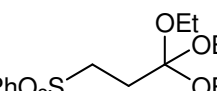
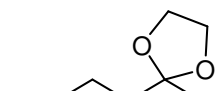
GC (Chiraldex, 100/10/150/1/190/20) : t_{r1}=32,78 (50%) ; t_{r2}=33,08 (50%).

Mode opératoire général pour les réactions d'addition sur la cyclohexénone catalysée par la L-proline :

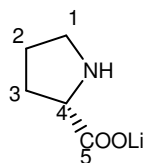
Un mélange de 423,2 μmol (1 éq.) de composé A ; 40,68 mg (423,2 μmol ; 1 éq.) de 2-cyclohexen-1-one ; 48,81 mg (427,4 μmol ; 1,01 éq.) de *trans*-2,5-

diméthylpipérazine et 1,798 mg (15,61 μmol ; 0,0369 éq.) de L-proline dans 3,3 mL de chloroforme préalablement passé sur une colonne d'alumine basique, est agité à température ambiante. Le mélange est ensuite dilué au dichlorométhane, lavé par une solution aqueuse contenant 3% d'HCl, séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Produit non isolé.

Quantités engagées :

Composé A	Quantité engagée	Additifs	Temps de réaction	rd	ee (%)	remarque
	75 mg	/	45 h	1,3 / 1	73	100% rdt
 2	81 mg	/	1 semaine			pas de réaction
	81 mg	+ 82 mg (1 éq.) TIPSCI	98h			pas de réaction
	52 mg	/	72h	1,6 / 1	53 (majo) 21 (mino)	faible taux de conversion
	56 mg	/	76h	/	17	réaction non complète
	49 mg	/	76h	1 / 1	57	réaction non complète
	91 mg	/	72h			pas de réaction
	91 mg	+ 46 mg (1 éq.) TMSCI	1 semaine			pas de réaction
	91 mg	+82 mg (1 éq.) TIPSCI	97h			pas de réaction
	134 mg	/	73h			pas de réaction
	121 mg	/	73h			pas de réaction

L-prolinate de lithium :



RN : 63399-23-5

Référence : M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3520-3530.

Mode opératoire :

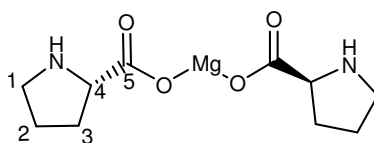
Un mélange de 2 g (17,37 mmol ; 1 éq.) de L-proline et de 729 mg (17,37 mmol ; 1 éq.) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 36 mL de méthanol est agité pendant 2 h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est séché sous haut vide.

Rendement : 100% (2,1 g ; solide blanc)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

3,6-3,5 (m ; 1H ; 4) ; 3,1-3 (m ; 1H ; 1a) ; 2,9-2,8 (m ; 1H ; 1b) ; 2,1-2,0 (m ; 1H ; 3a) ; 1,8-1,6 (m ; 3H ; 3b ; 2).

L-prolinate de magnésium :



RN : /

Référence : M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3520-3530.

Mode opératoire :

Un mélange de 4 g (34,74 mmol ; 2 éq.) de L-proline et de 1,013 mg (17,37 mmol ; 1 éq.) d'hydroxyde de magnésium dans 72 mL de méthanol est agité pendant 2 h à

température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit est séché sous haut vide.

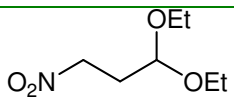
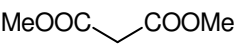
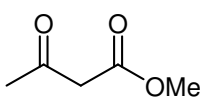
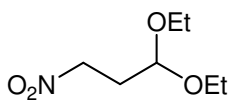
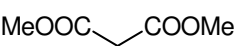
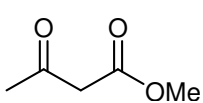
Rendement : 100% (4,39 g ; solide blanc)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

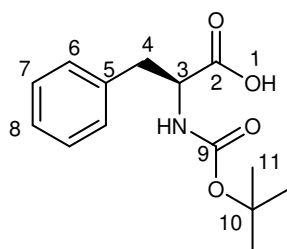
3,6-3,5 (m ; 2H ; 4) ; 3,1-3 (m ; 2H ; 1a) ; 2,9-2,8 (m ; 2H ; 1b) ; 2,1-2,0 (m ; 2H ; 3a) ; 1,8-1,6 (m ; 6H ; 3b ; 2).

Mode opératoire général pour les réactions d'addition sur la cyclohexénone catalysée par le L-prolinate de lithium ou le L-prolinate de magnésium :

Un mélange de 423,2 µmol (1 éq.) de composé A ; 40,68 mg (423,2 µmol ; 1 éq.) de 2-cyclohexen-1-one et 42,32 µmol (0,1 éq.) de catalyseur dans 0,5 mL de chloroforme préalablement passé sur une colonne d'alumine basique, est agité à température ambiante. La réaction est arrêtée par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, puis la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Produit non isolé.

Catalyseur	Quantité engagée	Composé A	Quantité engagée	Temps de réaction	dr	ee (%)	Remarque
prolinate de lithium	5,124 mg		75 mg	143h	2,7 / 1	37	réaction non complète
	5,124 mg		56 mg	222h	/	24	réaction non complète
	5,124 mg		49 mg	143h	2,1 / 1	< 5	réaction non complète
prolinate de magnésium	10,7 mg		75 mg	174h	2,4 / 1	30	réaction non complète
	10,7 mg		56 mg	174h	/	56	réaction non complète
	10,7 mg		49 mg	174h	1,8 / 1	6	réaction non complète

(L)-N-(*t*-butoxycarbonyl)phénylalanine



C₁₄H₁₉NO₄ PM=265,31

RN : 101515-61-1

Référence : K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243-4244.

Mode opératoire :

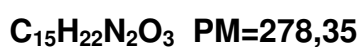
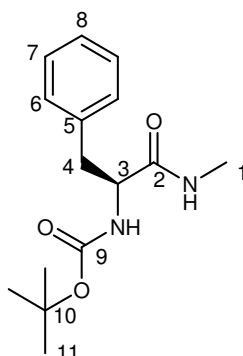
10 g (60,53 mmol ; 1 éq.) de L-phénylalanine sont dissous dans 120 mL de CH₂Cl₂. 16,82 mL (121 mmol ; 2 éq.) de triéthylamine, 13,9 mL (60,53 mmol ; 1 éq.) de di-*t*-butyldicarbonate et 739,5 mg (6,053 mmol ; 0,1 éq.) de 4-diméthylaminopyridine sont ensuite additionnés successivement. La solution est agitée sous argon pendant 40 h à température ambiante. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans 20 mL de pentane. Le mélange est ensuite lavé par 5x20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, puis la phase aqueuse est acidifiée (pH 1-2) par ajout de NaHSO₄ solide. La phase aqueuse est ensuite extraite par 4x20 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Rendement : 55% (8,87 g ; solide blanc)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,3-7,17 (m ; 5H ; 6, 7, 8) ; 4,6 (m ; 1H ; 3) ; 3,1-2,9 (m ; 2H ; 4) ; 1,42 (s ; 9H ; 11).

(L)-N-(*t*-butoxycarbonyl)phénylalanine-N-méthylamide



RN : 109522-21-6

Référence : K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244.

Mode opératoire :

8,87 g (33,43 mmol ; 1 éq.) de (L)-N-(*t*-butoxycarbonyl)phenylalanine ; 5,963 g (36,77 mmol ; 1,1 éq.) de 1,1'-diimidazole carbonyle et 82,78 mL de CH₂Cl₂ sont introduits dans un ballon tricol de 250 mL muni d'un bulleur. Lorsque le dégagement de CO₂ est terminé, 7 mL (66,86 mmol ; 2 éq.) de méthylamine anhydre sont additionnés et le mélange est agité 66h à température ambiante. La solution est ensuite lavée avec 2x20 mL d'eau, puis 2x20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 76% (7,05 g ; solide blanc cassé)

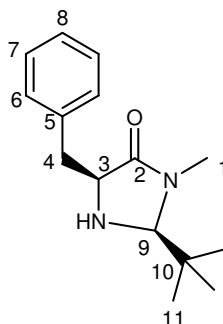
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

7,35-7,15 (m ; 5H ; 6, 7, 8) ; 4,9-4,8 (m ; 1H ; 3) ; 3,1-2,9 (m ; 2H ; 4) ; 2,8 (d ; ³J_{1,NH}=5) ; 1,40 (s ; 9H ; 11).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

170,0 (2) ; 154,0 (9) ; 129,2 ; 128,9 ; 128,5 ; 126,8 (5, 6, 7, 8) ; 76,2 (10) ; 54,7 (3) ; 37,4 (4) ; 28,3 (11) ; 26,2 (1).

(5*S*,3*S*)-5-benzyl-2-méthyl-3-*t*-butylimidazolidin-4-one



C₁₅H₂₂N₂O PM=246

RN : 346440-54-8

Référence : K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244.

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol de 250 mL équipé d'un Dean-Stark, 7 g (25,14 mmol ; 1 éq.) de (l)-N-(*t*-butoxycarbonyl)phenylalanine-N-méthylamide ; 2,034 mL (26,4 mmol ; 1,05 éq.) d'acide trifluoroacétique et 3,097 mL (27,66 mmol ; 1,1 éq.) de triméthylacétaldéhyde sont dissous dans 50 mL de pentane. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h. La solution est ensuite ramenée à température ambiante. Le gel résultant est dilué avec 20 mL d'éther éthylique, puis cette solution est lavée avec 1x20 mL d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. La mousse couleur caramel obtenue est recristallisée dans l'isopropanol.

Rendement non optimisé: 16% (1 g ; poudre blanche)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,3-7,13 (m ; 5H ; 6, 7, 8) ; 4,8-4,7 (m ; 1H ; 9) ; 4,2 (m ; 1H ; 3) ; 2,9 (s ; 3H ; 1) ; 2,8-2,6 (m ; 2H ; 4) ; 1,37 (s ; 9H ; 11).

Masse (CI)

Positif : 247,2 (5%, M+H) ; 189 (5%, M-*t*Bu).

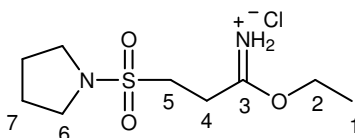
Mode opératoire type pour la réaction d'addition de **14** sur la cyclohexénone en présence du catalyseur de MacMillan :

20,9 mg (84,64 μmol ; 0,2 éq.) de (5*S*, 3*S*)-5-benzyl-2-méthyl-3-*t*-butylimidazolidin-4-one est dissout dans 3,3 mL de CH_2Cl_2 et 15 μL (0,85 mmol ; 2 éq.) d'eau. 18 mg (84,64 μmol ; 0,2 éq.) d'acide 2,4-dinitrobenzoïque et 41 μL (423,2 μmol ; 1 éq.) de 2-cyclohexen-1-one sont additionnés et le mélange est agité 10 minutes à température ambiante.

1^{er} essai : 75 mg (423,2 μmol ; 1 éq.) de **14** sont ensuite additionnés en une fois et le mélange est agité à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par GC chirale (Chiraldex, 100/10/150/1/190/20). Après 8 jours, aucune évolution n'est observée.

2^{ème} essai : Une solution de 75 mg (423,2 μmol ; 1 éq.) de **14** et de 48,81 mg (427,4 μmol ; 1,01 éq.) de trans-2,5-diméthylpipérazine dans 0,5 ml de CH_2Cl_2 est ensuite ajoutée en une fois et le mélange est agité à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par GC chirale (Chiraldex, 100/10/150/1/190/20). Après 7 jours, aucune évolution n'est observée.

Chlorure de 1-(éthoxy)-3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)propan-1-iminium



C₉H₁₉ClN₂O₃S PM=270,77

RN : /

Référence : C. Huart, *Thèse de doctorat UCL-ORSY, 1995.*

Mode opératoire :

Dans un ballon tricol muni d'une entrée et d'une sortie de gaz, d'un thermomètre, d'un agitateur magnétique et préalablement séché à la flamme, 2,63 g (13,97 mmol ; 1 éq.) de 3-(pyrrolidinosulfonyl)propionitrile sont dissous dans 11,61 mL (12,97 éq.) de dichlorométhane sec et 1,23 mL (20,955 mmol ; 1,5 éq.) d'éthanol. Après

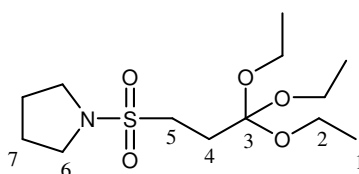
dissolution complète, le mélange est refroidi à -40°C. De l'acide chlorhydrique gazeux fraîchement synthétisé, préparé par addition d'acide sulfurique sur du chlorure d'ammonium, est ensuite introduit dans la solution jusqu'à saturation. La température est alors amenée à 5°C et le mélange est agité 20 h à cette température. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide au moyen d'un rotavapor connecté à une pompe à palettes. Le résidu mousseux obtenu est trituré dans l'éther sec, puis le solvant est évaporé. L'opération est répétée jusqu'à obtention d'un solide blanc.

Rendement : 100% (3,78 g, solide blanc)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

12,60 (s élargi ; 1H ; NH₂⁺) ; 11,75 (s élargi ; 1H ; NH₂⁺) ; 4,69 (q ; ³J_{2,1}=7,0 ; 2H ; 2) ; 3,53 (t ; ³J_{5,4}=6,6 ; 2H ; 5) ; 3,48-3,35 (m ; 4H ; 6) ; 3,22 (t ; ³J_{4,5}=6,5 ; 2H ; 4) ; 2,03-1,90 (m ; 4H ; 7) ; 1,52 (t ; ³J_{1,2}=7,0 ; 3H ; 1).

1-[(3,3,3-triéthoxypropyl)sulfonyl]pyrrolidine 133



C₁₃H₂₇NO₅S PM=309,42

RN : /

Référence : C. Huart, *Thèse de doctorat UCL-ORSY, 1995.*

Mode opératoire :

Dans un ballon préalablement flambé, 3,78 g (13,95 mmol ; 1 éq.) de 1-(ethoxy)-3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)propan-1-iminium chloride préparé peu avant est dissous dans 28,7 mL (32,1 éq.) de dichlorométhane sec et 9,8 mL (11,98 éq.) d'éthanol. Le mélange est agité 65 h à température ambiante. Le précipité de NH₄Cl est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile résultante est dissoute dans 30 mL d'éther et agitée 10 minutes. Le précipité d'amide est filtré et le filtrat est repris dans

23 mL de KOH 3N (hydrolyse de l'ester). L'agitation doit être suffisamment lente pour ne pas mélanger les deux phases. On continue à agiter jusqu'à disparition de l'ester (suivi IR). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par quatre portions d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur 2 g de diérite 10-20 mesh, puis filtrées sur une couche de Na₂SO₄. La diérite est lavée à l'éther et le filtrat est évaporé.

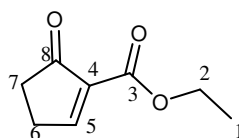
Rendement : 76% (3,29 g ; huile incolore)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)

3,53 (q ; ³J_{2,1}=7,1 ; 6H ; 2) ; 3,39-3,32 (m ; 4H ; 6) ; 3,00 (m ; 2H ; 5) ; 2,29 (m ; 2H ; 4) ; 1,94 (m ; 4H ; 7) ; 1,20 (t ; ³J_{1,2}=7,04 ; 9H ; 1) .

IR: 2978 (C-H), 1332 (NSO₂), 1148 (NSO₂), 1070 (C-O).

2-(carboxyéthyl)cyclopentèn-1-one 132.



C₈H₁₀O₃ PM=154,16

RN : 57020-97-8

Référence : Liotta *et al.*, J. Org. Chem., **1981**, 46, 2920-2923.

Mode opératoire : 1,357 g (7,085 mmol ; 1,05 éq.) de chlorure de phénylsélénium est mis en solution dans 130,4 mL (301,6 éq.) de dichlorométhane et la solution est refroidie à 0°C. 600,4 µL (7,423 mmol ; 1,1 éq.) de pyridine sont additionnés. Après 15 minutes d'agitation, 1 mL (6,748 mmol ; 1 éq.) d'éthyl-2-oxocyclopentanecarboxylate est additionné et le mélange est agité pendant 20 minutes. La solution organique est extraite avec deux portions de 25 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1,2 N, puis est refroidie à 0°C. 517 µL (5,061 mmol ; 0,75 éq.) d'une solution aqueuse contenant 30% de peroxyde d'hydrogène sont ensuite ajoutés. Après 10 minutes, une seconde portion de 517 µL (5,061 mmol ; 0,75 éq.) d'une solution aqueuse contenant 30% de peroxyde d'hydrogène

sont ajoutés, de même après 20 minutes. Après 10 minutes supplémentaires, 20 mL d'eau sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

Rendement : 45% (0,416 g ; liquide incolore) (litt. : 98%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

8,43 (m ; 1H ; 5) ; 4,30 (q ; ³J_{2,1}=7,2 ; 2H ; 2) ; 2,76 (m ; 2H ; 6) ; 2,58 (m ; 2H ; 7) ; 1,34 (t ; ³J_{1,2}=7,2 ; 3H ; 1).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

202,8 (8) ; 171,8 (3) ; 137,5 (4) ; 106,4 (5) ; 61,0 (2) ; 35,7 (7) ; 26,7 (6) ; 14,2 (1).

Mode opératoire type pour la réaction d'addition des orthoesters sur la cyclopenténone **132** en absence de TMSCl et de triéthylamine.

Dans un ballon tricol, muni d'un agitateur magnétique et séché à la flamme, 1 équivalent d'orthoester est dissous dans du tétrahydrofurane sec (solution 0,08M). La solution est refroidie à -78 °C, puis additionnée de 1,05 éq. de *n*-BuLi 1,05M. Après 30 minutes d'agitation, 1,1 éq. de **132** est ajouté. Le mélange est agité 45 minutes à -78 °C, puis additionné d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans des volumes identiques d'éther éthylique et de saumure. La phase aqueuse est extraite par deux portions d'éther éthylique; les phases organiques sont rassemblées, extraites par de la saumure, puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Quantités engagées :

- Addition de **133** sur **132** : 0,2 g (0,632 mmol) de **133**
0,6 mL (0,664 mmol) de *n*-BuLi 1,05 M
8 mL de THF
107 mg (0,695 mmol) de **132**
Récupération de la sulfone-orthoester ; destruction de **132**

- Addition de **134** sur **132**: 0,2 g (0,646 mmol) de **134**
0,65 mL (0,678 mmol) de *n*-BuLi 1,05 M
8,2 mL de THF
110 mg (0,711 mmol) de **132**
Récupération du sulfonamide-orthoester; destruction de **132**.

Mode opératoire type pour la réaction d'addition des orthoesters sur la cyclopenténone **132** en présence de TMSCl et de triéthylamine.

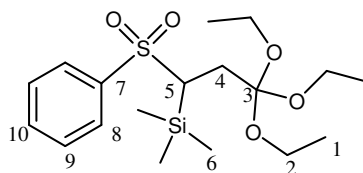
Dans un ballon tricol, muni d'un agitateur magnétique et séché à la flamme, 1 équivalent d'orthoester est dissous dans du tétrahydrofurane sec (solution 0,08M). La solution est refroidie à 0°C, puis additionnée de 1,05 éq. de *n*-BuLi 1,05M. Après 30 minutes d'agitation, 1,1 éq. de **132** est ajouté. Le mélange est agité 45 minutes à 0°C, puis additionné rapidement et successivement de 3,5 éq. de triéthylamine et de 4 éq. de TMSCl. L'agitation est poursuivie pendant 30 minutes en laissant revenir à température ambiante. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans des volumes identiques d'éther éthylique et de saumure. La phase aqueuse est extraite par deux portions d'éther ; les phases organiques sont rassemblées, extraites par de la saumure, puis séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Quantités engagées :

- Addition de **133** sur **132** : 0,2 g (0,632 mmol) de **133**
0,6 mL (0,664 mmol) de *n*-BuLi 1,05 M
8 mL de THF
107 mg (0,695 mmol) de **132**
0,3 mL (2,528 mmol) de TMSCl
0,3 mL (2,212 mmol) de triéthylamine
Récupération de la sulfone-orthoester : destruction de **132**.

- Addition de **134** sur **132**: 0,2 g (0,646 mmol) de **134**
 0,65 mL (0,678 mmol) de *n*-BuLi 1,05 M
 8,2 mL de THF
 110 mg (0,711 mmol) de **132**
 0,3 mL (2,584 mmol) de TMSCl
 0,3 mL (2,261 mmol) de triéthylamine
 Récupération du sulfonamide-orthoester; destruction de **132**.

2-triméthylsilyl-phénylsulfonylorthoester **135**



RN : /

Référence : T. V. RajanBabu, T. Fukunaga, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4571-4572; T. V. RajanBabu, G. S. Reddy, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 5473-5483.

Mode opératoire :

1 g (3,16 mmol ; 1 éq.) de triéthyl-3-phénylsulfonylorthopropionate est dissous dans 10 mL de THF et refroidi à -78°C dans un ballon tricol préalablement séché à la flamme. 1,9 mL (3,318 mmol ; 1,05 éq.) de *n*-BuLi est additionné et la solution est agitée 30 minutes à cette température. 441 µL (3,476 mmol ; 1,1 éq.) de chlorotriméthylsilane sont additonnés. On laisse la température du mélange remonter naturellement à température ambiante, puis on agite encore 1h à cette température. Le mélange est lavé par 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit n'est pas purifié.

Rendement brut : quantitatif (3,16 g ; liquide jaune clair)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

7,9 (d ; $^3\text{J}_{8,9}=6,6$; 2H ; 8) ; 7,56-7,52 (m ; 3H ; 9, 10) ; 3,4 (m ; 1H ; 5) ; 3,3 (m ; 3H ; 2) ; 3,07 (m ; 3H ; 2) ; 2,21 (dd ; $^2\text{J}_{4a,4b}=14,7$; $^3\text{J}_{4a,5}=7,5$; 1H ; 4a) ; 1,98 (d ; $^2\text{J}_{4b,4a}=14,7$; 1H ; 4b) ; 0,99 (t ; $^3\text{J}_{1,2}=6,6$; 9H ; 1) ; 0,35 (s ; 9H ; 6).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

135,0 (7) ; 133,0 (10) ; 129,3 (9) ; 128,2 (8) ; 108,4 (3) ; 57,5 (2) ; 55,2 (5) ; 31,4 (4) ; 15,2 (1) ; -1,4 (6).

IR (film liquide, cm^{-1})

3070 (C-H aromatiques) ; 2982 (C-H aliphatiques) ; 1299 (SO_2) ; 1251 (SiMe_3) ; 1070 (O-C-O).

Masse (CI)

Positif : 417 (5% ; $\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5$) ; 373 (5%, $\text{M}-\text{CH}_3$) ; 343 (40%, $\text{M}+\text{H}-\text{EtOH}$) ; 315 (3%, $\text{M}-\text{SiMe}_3$) ; 241 (5% ; $\text{M}-\text{C}(\text{OEt})_3$).

HRMS : impossible à prendre car absence de pic moléculaire en EI ou CI.

AE : impossible à prendre car l'échantillon est sensible et se décompose.

Mode opératoire pour la réaction d'addition de **135** sur la cyclopenténone **132** en absence de TMSCl et de triéthylamine.

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 50 mg (324,3 μmol ; 1 éq.) de **132** et 132 mg (340,5 μmol ; 1,05 éq.) de **135** sont dissous dans 10 mL de THF sec. La solution est refroidie à 0°C, puis additionnée de 175 mg (324,3 μmol ; 1 éq.) de tétrabutylammonium triphenyldifluorosilicate. Le mélange est agité 4h à 0°C. Le mélange est quenché par addition de 10 mL d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl . Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée par de la saumure. Les phases aqueuses sont rassemblées et extraites par trois portions d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

Récupération de **133** ; destruction de **132**.

Mode opératoire pour la réaction d'addition de **135** sur la cyclopenténone **132** en présence de TMSCl et de triéthylamine.

Dans un ballon tricol de 50 mL, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre basse température et placé sous argon après avoir été séché à la flamme, 50 mg (324,3 μmol ; 1 éq.) de **132** et 132 mg (340,5 μmol ; 1,05 éq.) de **135** sont dissous dans 10 mL de THF sec. La solution est refroidie à 0°C, puis additionnée de 175 mg (324,3 μmol ; 1 éq.) de tétrabutylammonium triphenyldifluorosilicate. Le mélange est agité 1h à 0°C, puis additionné rapidement et successivement de 165 μL (1,297 mmol ; 4 éq.) de TMSCl et 158 μL (1,135 mmol ; 3,5 éq.) de triéthylamine. L'agitation est poursuivie pendant 1h à 0°C, puis la température remonte à température ambiante sur 15 minutes. Le mélange est concentré sous pression réduite et le résidu est repris dans 20 mL d'éther éthylique, lavé par 15 mL de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite.

Récupération de **133** ; destruction de **132**.