

Université Catholique de Louvain

Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences

Molécules, Solides et Réactivité

Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale



Utilisation de la Réaction de Stetter

Pour la

Synthèse de Bicycles Fusionnés

*Dissertation présentée en
vue de l'obtention du grade
de docteur en science*

Thierry de Merode

Louvain-la-Neuve

2017

Remerciements

Lorsque je me suis lancé dans cette aventure il y a de cela plus de dix ans maintenant, je n'imaginais pas à quel point cela allait se révéler compliqué et semé d'embûches. Une chose aussi banale que la formation et la spécialisation allait devenir un parcours du combattant, voir un chemin de croix.

Je vois encore cette affiche trônant dans le couloir de l'ancienne aile disant que pour réussir il fallait être accompagné. Je n'imaginais pas à quel point cela allait être vrai.

Ce petit paragraphe n'est donc pas là pour faire joli ou pour rajouté des pages supplémentaires à ce manuscrit. Il est vraiment important de pouvoir remercier toutes ces personnes qui au cours du temps ont pu et su m'écouter, m'accompagner et me guider à travers toutes les épreuves et les moments découragement que constituent un travail comme celui-ci.

En premier lieu, je souhaite remercier le professeur Marko qui m'a accueilli au sein de son laboratoire de recherche pendant toutes ces années et qui m'a permis d'arrivé au bout du tunnel. L'aide et la compréhension qu'il a pu montrer à mon égard lorsque cela était nécessaire. Dans un premier temps bien sûr, la disponibilité et la porte toujours ouverte de son bureau permettant un échange et un débat d'idée concernant les différents aspects facétieux que la chimie peut montrer à ceux qui savent regarder. Dans un deuxième temps, il y a bien entendu les « autres » conversation passionnée sur des sujets aussi diverses et variées que sont le changement climatique ou la gestion de la crise politique en Belgique. Ces différents aspects font de mon passage dans son laboratoire un moment qui restera inoubliables.

Remerciements

La seconde personne que j'aimerais remercier sont le Professeur William Motherwell et son épouse le Dr. Robine Hay-Motherwell. Bien que nos relations ont été très difficile à la fin de mes trois années passées dans leurs laboratoire de Londres, je n'oublierai jamais cette dernière discussion à propos de mon départ : « the only thing I wanted was you to fight ». Now I can tell you that I fought and I can look at you and tell you that I did it!

Les remerciements suivants s'adressent à ceux qui pendant ces longues années d'épreuves ont joué le rôle de financement alors qu'ils auraient juste dû être celui de la famille. Pour avoir supporté le rôle d'autres personne, chers parents je vous remercie de tout cœur. Au sens plus large de la famille, il y a aussi Simon, Edouard et Eliane sans oublier Anna et Silvia. Toujours dans la famille ceux qui sont encore là pour me voir finir cela et qui ont toujours eut une prière pour moi, merci mamie. Et toujours dans la famille mais qui ont été rappelés par des forces supérieur et qui donc ne sont plus parmi nous aujourd'hui, grande maman et grand papa, ainsi que ma très cher tante Astrid.

Il est bon de mentionner que ce travail est sanctionné par un jury et je les remercie donc de m'avoir accordé une partie de leur temps si précieux.

Viennent ensuite les personnes qui ont fait en sorte que l'abandon ne soit pas une solution. Un tout grand merci à Fabio Lucaccioni pour l'aide fournie en laboratoire mais aussi pour la synthèse de certains composés et pour l'écoute active promulgué durant ces cinq années. Il est, et restera un pilier de ce laboratoire.

Les deux bonnes fées qui connaissent la moindre paperasse, document et autres formulaires ainsi que les méandres de l'administration. Juliette, Chantale, sans vous cela n'aurait jamais été faisable et donc pour tout cela merci.

Un remerciement spécial à celui qui a proprement réécrit toutes ces pages. Lionel, ton expertise linguistique m'a permis de faire de vraies phrases et de pouvoir expliquer clairement et sans fautes ces idées qui pourtant me paraissent si claires.

Un autre remerciement spécial à celui qui m'a fouetté et botté le cul pour me faire avancer alors que même l'énergie du désespoir n'était plus là. Edouard Mûuls, tu as toujours été un exemple, merci encore de m'avoir accueilli à Londres pour me permettre de rédiger dans les meilleures conditions.

Les membres du laboratoire et la fameuse équipe que nous formions il y a de cela dix ans. Ben la blonde (maintenant papa), Pipoune (papa également), Fred et Guiz.

Les membres du laboratoire de l'University College London : Yumi, Mat, Tom, Phil, Josie et Burt. Ces pints que nous avons partagées et les bonnes discussions qui en ont résulté resteront à jamais dans ma mémoire.

Les membres de Labo Marko actuel : Christophe, Simon, Géraldine, Coryse, Kevin, Pol, Thomas, Jean-François, Boris, Damien, Laurent. J'espère qu'il y aura encore quelque onlyburgers et quelques beckett's.

Ces remerciements ayant été rédigés dans les premiers jours de rédaction, une personne supplémentaire est venue se greffer sur cette liste de remerciement. Qui aurait cru que pour un chimiste organicien, la personne qui commence à compter pour lui est une personne portant le nom d'un métal précieux. Je pense bien évidemment à Laure qui ces derniers mois, m'a épaulé, soutenu, consolé et encouragé. Un tout grand merci pour m'avoir permis de sortir les dernières ressources et finalement permis de passer la ligne d'arrivée. Je suis persuadé qu'il ne peut y avoir qu'un monde meilleur après tout cela.

Remerciements

Finalement il y a tous ces anonymes, partenaire de bonne chair et de bonnes discussions. Ils représentent les amis et les rencontres, les neveux, nièces, filleuls et autres membre d'une grande famille que l'on ne peut citer entièrement. Donc finalement. Pour tous ceux que j'aurais oubliés à l'instant où j'écris ces pages et que se reconnaîtront je vous remercie d'avoir été là et de m'avoir soutenu. Je vous remercie également de ne pas m'en vouloir pour cet oubli.

Thierry

In memoriam :

Jamais je n'aurais imaginé être obligé de revenir ajouter quelques mots à cette thèse, mais c'est malheureusement la terrible nouvelle qui est venu déchirer mon lundi matin en cette fin de juillet 2017. Ces mots raisonnent encore dans ma tête : « Thierry, je ne vais pas y aller par quatre chemins, le boss est décédé. ».....

Ce sont donc plus que des remerciements que je devrais écrire ici mais le fait est que je ne trouve pas les mots pour décrire ce que je ressens. Nous y étions presque, je vais devoir passer la ligne d'arriver sans vous et cela me fait mal.

Vous me posiez la question il y a quelque mois en me demandant ce qu'il restait des personnes après leur départ, et nous avons convenu que ce qu'il restait c'était les bons souvenirs,

Boss, Istvan, je ne vous oublierai jamais !

« We shall defend our island, whatever the cost may be, we shall fight on the beaches, we shall fight on the landing grounds, we shall fight in the fields and in the streets, we shall fight in the hills; **we shall never surrender.** »

Sir Winston Churchill.

REMERCIEMENTS	3
ABREVIATIONS	19
RESUME	25
SUMMARY	28
 CHAPITRE 1 - AVANT-PROPOS ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	 33
I.1. Introduction	33
I.2. Approches antérieurs développées dans la littérature.	34
I.3. Approches antérieures développées au laboratoire	37
 CHAPITRE 2- LA REACTION DE STETTER	 41
II.1. Histoire et découverte	41
II.2. Condensation benzoïne	42
II.3. Thiamine ou vitamine B1	45
II.4. Catalyseur et carbène	46
II.4.1. Carbènes	47
II.4.2. La réaction de Stetter	50
II.4.3. Mécanisme	51
II.4.4. Les différentes classifications de la réaction de Stetter	53
II.4.5. Réaction intermoléculaire	53
II.4.6. Réactions intramoléculaires	55

II.4.7.	Réaction de Stetter asymétrique	56
II.4.7.1.	Réactions intermoléculaires asymétriques	59
II.4.7.2.	Réactions intramoléculaires asymétriques	60
II.4.8.	Application à la réaction de Paal-Knorr	63
II.4.9.	Application de la réaction de Stetter en synthèse totale	65
II.4.9.1.	Synthèse de l'acide-(±)-Hirsutique C (75)	65
II.4.9.2.	Synthèse de l'Englerine A (80)	66
II.4.9.3.	Synthèse de la (±)-platensimycine (84)	67
II.4.9.4.	Synthèse de l'atorvastatine (90)	68
II.4.9.5.	Synthèse de la Roseophiline (97)	70
II.4.10.	Variation de la Réaction	71
II.4.11.	Conclusions générales sur les réactions de Stetter	74
 CHAPITRE 3 - OBTENTION DES PREMIERS RESULTATS		
DEVELOPPEMENTS DU DEA		77
 III.1. Origine(s)		77
 III.2. Synthèse des précurseurs		78
III.2.1.	Synthèse d'énonés cycliques	78
III.2.1.1.	Oxydation à l'IBX	78
III.2.1.2.	Syn élimination	79
III.2.2.	Synthèse d'aldéhydes	81
III.2.2.1.	Synthèse du 4-penténal 116	81
III.2.2.2.	Synthèse du 5-hexénal 118	81
III.2.3.	Formation des adduits de Baylis-Hillman	82
III.2.3.1.	Conditions de Nozaki	82
III.2.3.2.	Conditions de Baylis-Hillman	85
III.2.4.	Protection de la fonction alcool	85
III.2.4.1.	Protection par un acétate	86
III.2.4.2.	Protection par un benzoyle	86
III.2.5.	Formation d'aldéhyde par ozonolyse	87
		 -9-

Sommaire

III.2.6.	Formation de bicycles éne-diones par réaction intramoléculaire de Stetter	89
III.2.7.	Conclusions	90
CHAPITRE 4 - ANALYSE RETROSYNTHETIQUE		95
CHAPITRE 5 - DEVELOPPEMENT DE LA REACTION DE STETTER INTERMOLECULAIRE		101
V.1.	Premiers couplages de Stetter intermoléculaires	101
V.2.	Variation de la taille du cycle	103
V.3.	Variations des conditions initiales	104
V.4.	Synthèse et teste de différents précatalyseurs	105
V.5.	Conclusion du couplage par réaction de Stetter	109
CHAPITRE 6 - APPROCHE PAR SYNTHÈSE DES DIONES BICYCLIQUES		111
VI.1.	Nouvelle voie rétrosynthétique par réduction des adduits de Baylis-Hillman	111
VI.2.	Couplage de Morita-Baylis-Hillman	112
VI.3.	Désoxygénation des adduits de Morita-Baylis-Hillman	114
VI.3.1.	Réduction par transfère d'hydrure sur un ion carbonium.	114
VI.3.2.	Désoxygénation à l'iodure de samarium (II)	115
VI.4.	Couplage par réaction de condensation aldol	118
VI.4.1.	Rétrosynthèse par condensation Aldol et isomérisation	118
VI.4.2.	Condensation aldol et isomérisation « one pot »	118

VI.4.3.	Optimisation de la condensation aldol	119
VI.4.4.	Réaction de Mukaiyama-Aldol	120
VI.4.5.	Conclusion sur l'approche par condensation Aldol	123
VI.4.6.	Vers la synthèse des bicycles [5,6] et [6,6]	124
VI.5.	Conclusions relatives à l'approche de dione bicycliques	126

CHAPITRE 7 - APPROCHE PAR COUPLAGE ORGANOMETALLIQUE

129

VII.1.	Rétrosynthèse par couplage organométallique	129
VII.2.	Couplage organométallique au Lithium	131
VII.2.1.	Synthèse des composés halogénés	131
VII.2.1.1.	Synthèse du 5-bromo-pentene (194)	132
VII.2.1.2.	Synthèse d'acétals bromé	133
VII.2.1.3.	Couplage au lithium	134
VII.2.1.4.	Synthèse de l'iodure de pentyle (203)	137
VII.2.2.	Optimisation de la méthode de couplage	139
VII.2.3.	Formation du bicycle [4,4,0]	142
VII.2.4.	Application aux différentes tailles de cycles	143
VII.2.4.1.	Formation du bicycle [3,4,0]	144
VII.2.4.2.	Formation des bicycles [5,4,0] et [6,4,0]	147
VII.3.	Conclusion et perspectives relatives au couplage par composé lithié	151

CHAPITRE 8 - APPROCHE UTILISANT UN ALDEHYDE MASQUE

157

VII.4.	Variation de la rétrosynthèse	157
VIII.1.	Approche de la formation de l'aldéhyde	159

Sommaire

VIII.1.1. Rétrosynthèse de la chaîne latérale portant la fonction aldéhyde	159
VIII.2. Synthèse de l'aldéhyde masqué	160
VIII.3. Couplage aux systèmes à 7 et 8 chaînons	162
VIII.4. Conclusions et perspectives se rapportant à l'utilisation d'un aldéhyde masqué	165
VIII.4.1. Conclusions :	166
VIII.4.2. Perspectives	166
CHAPITRE 9 - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	171
IX.1. Synthèse de systèmes bicycliques	172
IX.1.1. Couplage intermoléculaire de Stetter	172
IX.1.2. Couplage intramoléculaire de Stetter	173
IX.1.2.1. Accès par réaction de Morita-Baylis-Hillman suivi d'une réaction de réduction	173
IX.1.2.2. Accès par couplage aldol intermoléculaire.	174
IX.1.3. Couplage aux métaux	175
IX.1.3.1. Couplage utilisant la réaction d'ozonolyse pour générer l'aldéhyde	175
IX.1.3.2. Couplage utilisant un aldéhyde masqué	176
IX.1.3.3. Annélation par réaction intramoléculaire de Stetter	176
IX.1.3.4. Récapitulatif sous forme de schéma.	178
IX.2. Perspectives	180
IX.2.1. Exemplification de la Méthodologie des aldéhydes masqués	180
IX.2.2. Vers la synthèse de l'acide coronafacique	182
IX.2.2.1. Synthèse d'aldéhyde masqué asymétriques	183
IX.2.2.2. Synthèse de l'acide coronafacique	186

IX.3.	Vers la synthèse de produits naturels variés	188
IX.4.	Le mot de la fin	188
CHAPITRE 10 - EXPERIMENTAL PART		191
IX.1.	General Considerations	191
IX.1.1.	Instrumentation	191
IX.1.2.	Techniques	193
IX.2.	List of synthesised compounds	194
X.1.	2-(phenylthio)cycloheptan-1-one (109)	197
X.2.	cyclohept-2-en-1-one (105)	199
X.3.	2-(phenylthio)cyclooctan-1-one (110)	201
X.4.	Synthesis of (Z)-cyclooct-2-en-1-one (113)	203
X.5.	Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (122)	205
X.6.	Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-one (123)	207
X.7.	Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclooctan-1-one (124)	209
X.8.	Synthesis of 2-(1-hydroxyhex-5-en-1-yl)cyclopent-2-en-1-one (121)	211
X.9.	Synthesis of 1-(7-oxocyclohept-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl acetate (129)	213

X.10.	Synthesis of (Z)-1-(8-oxocyclooct-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl acetate (130)	215
X.11.	Synthesis of 1-(5-oxocyclopent-1-en-1-yl)hex-5-en-1-yl acetate (128)	217
X.12.	Synthesis of 1-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl benzoate (133)	219
X.13.	Synthesis of 4-oxo-1-(7-oxocyclohept-1-en-1-yl)butyl acetate (138)	221
X.14.	Synthesis of (Z)-4-oxo-1-(8-oxocyclooct-1-en-1-yl)butyl acetate (139)	223
X.15.	Synthesis of 5-oxo-1-(5-oxocyclopent-1-en-1-yl)pentyl acetate (137)	225
X.16.	Synthesis of 4-oxo-1-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)butyl benzoate (136)	227
X.17.	Synthesis of 2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1,5-dione (140)	229
X.18.	Synthesis of 3,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[7]annulene-1,5(2H)-dione (142)	231
X.19.	Synthesis of 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydrobenzo[8]annulene-1,5-dione (143)	233
X.20.	Synthesis of 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulene-1,4-dione (141)	235
X.21.	Synthesis of 4-pentenal (116)	237
X.22.	Synthesis of pent-4-en-1-ol (195)	239

X.23.	Synthesis of pent-4-en-1-tosyl (204)	241
X.24.	Synthesis of 5-iodopent-1-ene (203)	243
X.25.	Synthesis of hex-5-en-1-tosyl (204.1)	245
X.26.	Synthesis of 6-iodohex-1-ene (203.1)	247
X.27.	Synthesis of 2-Bromo-2-cyclohexen-1-one (200).	249
X.28.	Synthesis of 6-Bromo-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-one (199)	251
X.29.	Synthesis of 2-Bromo-2-cyclopenten-1-one (198)	253
X.30.	Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-ene (197)	254
X.31.	Synthesis of (cyclohex-1-en-1-yloxy)trimethylsilane (210)	255
X.32.	Synthesis of 2-bromocyclohept-2-enone (212)	257
X.33.	Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.6]undec-6-ene (213)	259
X.34.	Synthesis of (cyclohept-1-en-1-yloxy)trimethylsilane (222)	261
X.35.	Synthesis of 2-bromocyclooct-2-enone (224)	263
X.36.	Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.7]dodec-6-ene (225)	265
X.37.	Synthesis of 4-chlorobutan-1-ol (217)	267
X.38.	Synthesis of 4-chlorobutanal (219)	268
X.39.	Synthesis of 2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolane (220)	270
X.40.	Synthesis of 2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolane (221)	272

Sommaire

X.41.	2-(pent-4-en-1-yl)cyclohex-2-enone (158)	274
X.42.	4-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)butanal (157)	276
X.43.	Octahydronaphthalene-1,5-dione (156)	278
X.44.	2-(pent-4-en-1-yl)cyclohept-2-enone (214)	280
X.45.	2-(pent-4-en-1-yl)cyclooct-2-enone (225.1)	282

Abréviations

°C	Degré Celsius
Å	Angstrom
Ac	Acétate
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
aq.	Aqueux
APT	Attached Proton Test
APTS	Acide para-toluenesulfonique
b	Broad (large)
B-	Base
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
binol	1,1'-bi-2-naphthol
Boc	tert-butoxycarbonyl
Boc-ON	2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenyl acetonitrile
bp	Boiling Point
CAN	Cerium ammonium nitrate
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CI	Chemical Ionisation
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Acide Camphorsulfonique
d.	Day
d	Doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBA	Dibenzylideneacetone
DBAD	Dibenzylazodicarboxylate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide

Abréviations

DCM	Dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarized Transfer
Dibal-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DIP	Diisopinocampheylborane
DMAP	Dimethylaminopyridine
DME	Dimethoxyethane
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
e.e.	Exces enantiomerique
eq.	Equivalent
ESI	Electrospray Ionisation
Et	Ethyle
etc.	Et Cetera
eV	Electronvolt
Fu	Furyle
g	Gramme
GC	Gaz Chromatography
gem	géminal
h.	Heure
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazane
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
Hz	Hertz

i	iso
IBX	Acide o-iodoxybenzoïque
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
j.	Jour
K	Degré Kelvin
l	Litre
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	méta
m	Multiplet ou medium ou metre
M	Molaire
m-CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
min.	Minute
mol	Mole
%mol	Pourcentage molaire
MOM	Methoxyméthyle
MPO	4-méthoxypyridine-N-oxyde
MS	Mass Spectroscopy
M.S.	Molecular Sieve
M.W.	Molecular Weight
m/z	Rapport masse/charge
n	normal
NBS	N-bromosuccinimide
n.c.	Non communiqué
NMO	N-méthylmorpholine-N-oxyde
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidinone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu-	Nucleophile

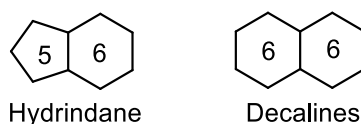
Abréviations

o	ortho
[Ox]	Oxydation
p	para
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
PE	Petroleum Ether
Piv	Pivalate
PMB	para-methoxybenzyle
ppm	Part par million
PPTS	para-toluenesulfonate de pyridinium
ptsa	para-toluenesulfonic acid
q	Quadruplet
qnt	Quintuplet
quant.	Quantitatif
[red]	Reduction
RMN	Resonance Magnetique Nucleaire
RT Room	Temperature
s	Singulet
SAMP	(S)-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine
sat.	Saturé
t	tert
t	Triplet
TA	Temperature Ambiante
TBAF	Fluorure de tetrabutylammonium
TBAT	Difluorotriphenylsilicate de tetrabutylammonium
TBDPS	tert-butyldiphenylsilyle
TBMP	2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine
TBS	(=TBDMS) tert-butyldimethylsilyle
TES	Triethylsilyle

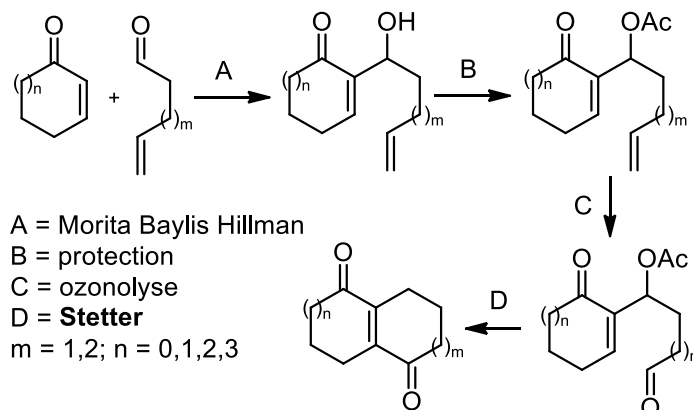
Tf	Triflyle
THF	Tetrahydrofurane
TLC	Thin Layer Chromatography
T.M.	Tamis Moleculaire
TMEDA	N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine
TMS	Trimethylsilyle
TosMIC	p-toluenesulfonylmethyle isonitrile
TPAP	Peruthenate de tetrapropylammonium
TPP	5,10,15,20-tetraphenyl-21H,23H-porphyrine
Tr	Trityle
Ts	Tosyle
UV	Ultraviolet
w	weak (faible)
δ	Deplacement chimique

Résumé

Une grande variété de composés naturels contient un squelette interne composé de bicycles voire de polycycles tels que les hydrindanes ou les decalines.



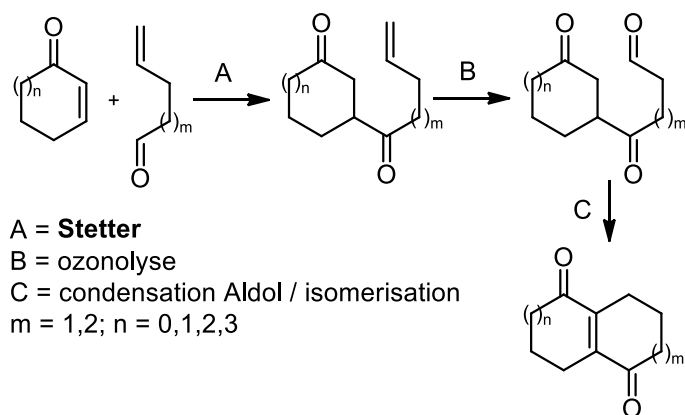
Notre laboratoire s'est depuis longtemps intéressé à la synthèse de tels composés et au développement d'une méthodologie générale qui permette une approche synthétique rapide et efficace de ce type de noyaux. Lors de sa thèse de doctorat, le Dr. Pierre Wasnaire développa une méthodologie permettant d'accéder à ce type de structure en utilisant comme étape-clé une cyclisation employant une réaction de Stetter.



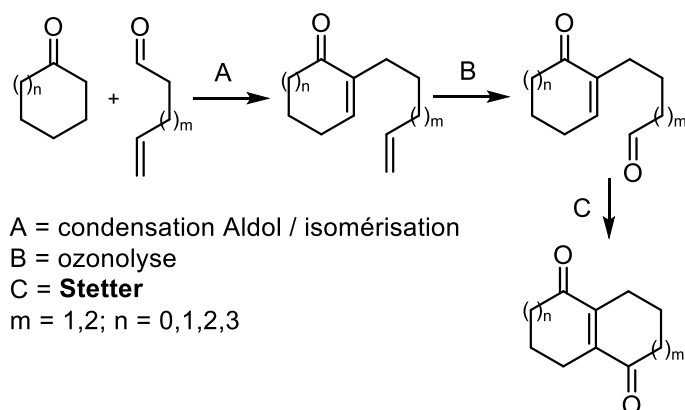
Les conditions très spécifiques requises pour la formation des adduits de Morita-Baylis-Hillman, ainsi que les difficultés rencontrées lors de la sélectivité du clivage oxydatif par ozonolyse, nous ont forcés à repenser cette voie de synthèse. Une seconde approche, plus rapide (3 étapes à la place de 4), évitant la présence de deux doubles liaisons lors

Résumé

de la réaction de clivage oxydatif, et basée sur les mêmes composés de départ a alors été envisagé et investiguée.

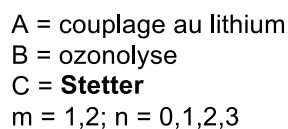


Les mauvais rendements obtenus pour les réactions de Stetter intermoléculaires réduisent l'attrait de cette voie de synthèse, qui se voulait générale et efficace. Cependant, la possibilité d'invertir les étapes de condensation aldol et de réaction de Stetter, de manière à rendre cette dernière intramoléculaire, pourrait solutionner ce problème. C'est cette route qui a finalement retenu notre attention.



Ici encore, la formation de l'adduit de départ a été problématique. Cela nous a forcé à repenser la façon de coupler la cétone cyclique et

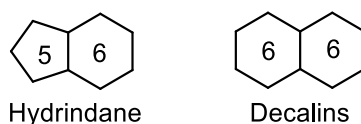
Une réaction d'addition utilisant un vinyl lithien a alors été développée.



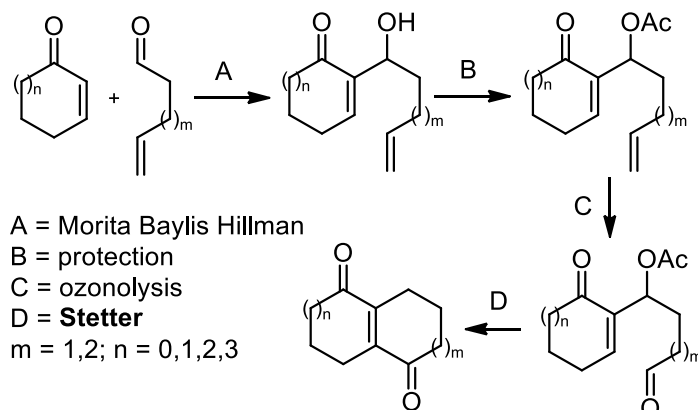
-27-

Summary

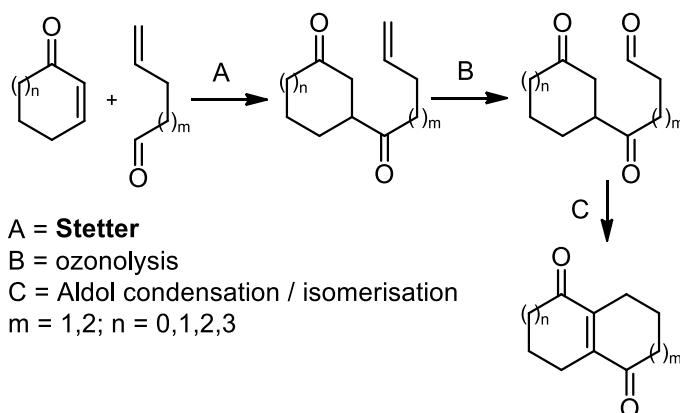
A wide variety of natural compounds contain an internal skeleton composed of bicyclic, or even polycyclic, nucleus such as hydrindanes or decalins.



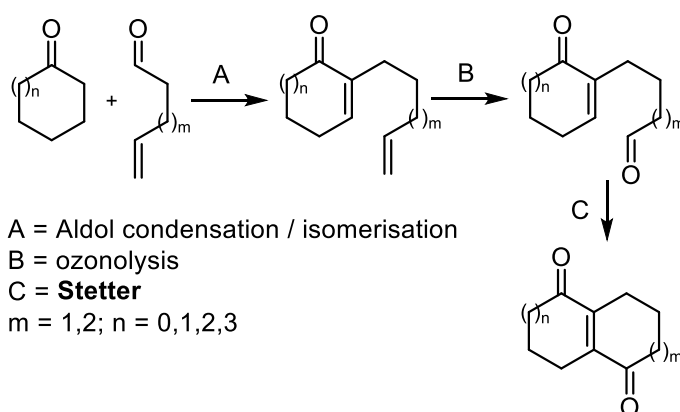
For sometime our laboratory has been interested in the synthesis of such compounds and hence, in the development of a short, general and efficient methodology to assemble them. During his PhD thesis, Dr. Pierre Wasnaire established a procedure to access this type of structures using as the key cyclisation, a Stetter reaction.



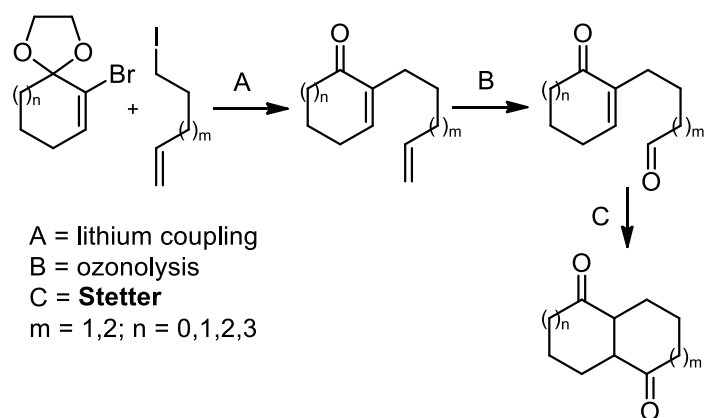
The very specific conditions employed for the formation of the Morita-Baylis-Hillman adduct, coupled with the difficulties encountered during the selective oxidative cleavage of the terminal alkene by ozonolysis forced us to rethink this synthetic route. A second shorter approach (3 steps instead of 4), avoiding the presence of two double bonds in the oxidative cleavage reaction, and based upon the same starting material was then investigated.



The poor yields obtained for the intermolecular Stetter reactions reduced the attractiveness of this synthetic route that was meant to be general and efficient. However, carrying out in a reverse order the Aldol condensation and the Stetter reaction, so as to make the latter intramolecular, could solve the shortcomings of the previous approach.



Again, the formation of the starting adduct was problematic. This forced us to rethink the coupling of the cyclic ketone with the starting aldehyde to reach the intermediate aldehyde. A new pathway using a vinyl lithium species was then developed for this purpose.



This synthetic route gave excellent returns concerning the coupling reaction and eventually enabled us to have access to the bicyclic compound which could then lead to the synthesis of bicyclic natural products.

Chapitre 1

Avant-propos et objectifs de la recherche

I.1. Introduction

La nature est certainement le plus grand laboratoire du monde et elle fournit une extraordinaire diversité de molécules qui peuvent présenter des propriétés intéressantes pour l'industrie pharmaceutique, chimique, agrochimique ou encore cosmétique. Cependant, une fois leur intérêt démontré, leur rareté impose de pouvoir les produire en laboratoire en utilisant des voies de synthèse organique, permettant aux scientifiques d'avoir accès à une grande quantité de ces composés pour un moindre coût. Certains de ces produits peuvent être classés dans une catégorie dite « bicycles fusionnés », c'est-à-dire qu'ils présentent un noyau central composé de deux cycles fusionnés, de tailles variables. Certaines de ces molécules sont présentées dans le schéma 1 à titre d'exemple. La Variecoline (**3**) et le Cucumin H (**4**) font également partie d'une des plus grandes familles de composés naturels : les terpènes.

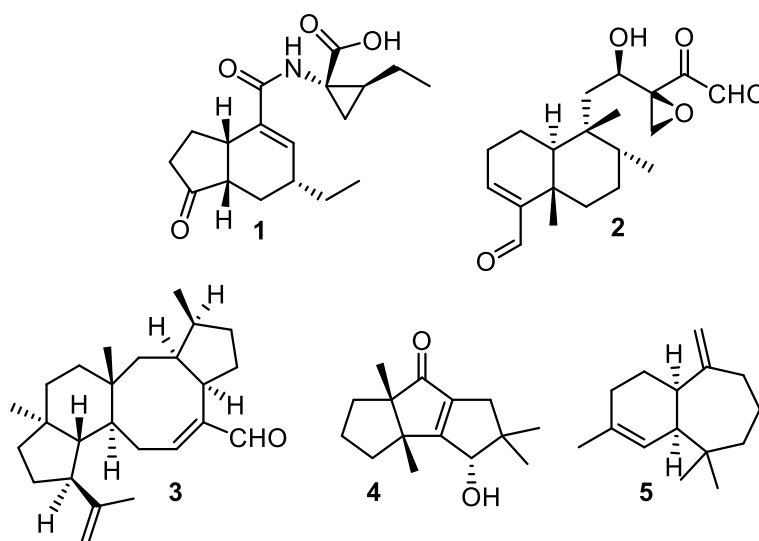


Schéma 1

Pour chacun des composés présentés dans le schéma ci-dessus, il existe une ou plusieurs voie(s) de synthèse décrite(s) dans la littérature. Toutefois, chacune de ces approches est spécifique au produit ciblé¹.

Il nous a dès lors semblé intéressant d'essayer de développer une méthode globale pour accéder à cette catégorie de composés. La clé de voûte de notre approche alternative est la double addition de synthons bifonctionnels, générant rapidement le noyau bicyclique central des différentes structures.

I.2. Approches antérieures développées dans la littérature.

Comme cela sera développé plus loin dans ce chapitre, le composé cible de choix pour approcher la synthèse des composés naturel dont

¹ Marshall, J. A.; Ellison, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98 (14), 4312. ; Taber, D. F.; Sheth, R. B.; Tian, W. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2433. ; Molander, G. A.; Quirmbach, M. S.; Silva, L. F. Jr; Spencer, K. C.; Balsells J. *Org. Lett.*, **2001**, 3 (15), 2257. ; Srikrishna, A.; Dethe, D. H. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (13), 2295. ; Markó, I. E.; Wiaux, M.; Warriner, S. M.; Giles, P. R.; Eustace, P.; Dean, D.; Bailey, M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40 (30), 5629.

nous avons parlé précédemment, devrait posséder un squelette interne montrant une fonction éné-dione bicyclique. Au regard de la littérature il est intéressant de passer en revue les différentes synthèses de ces types de squelette, cependant nous ne pourrions avoir une vision exhaustive étant donné le nombre élevé de combinaisons possibles dû aux différentes variations de taille des cycles possibles. Nous nous limiterons donc à une mettre en lumière les quelques méthodes de synthèses concernant le noyau de type bicycle [4,4,0].

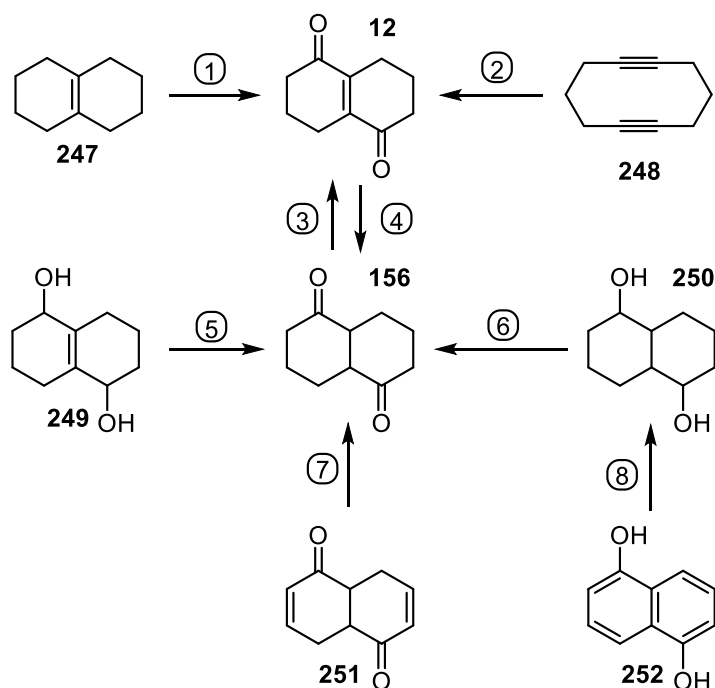
L'une des premières constatations lorsque l'on parcourt la littérature est l'interconnexion entre la dione **156** et l'éné-dione bicyclique **12**. Il semble que l'une soit le précurseur idéal pour l'autre. Il semble donc que le premier reflex rétrosynthétique soit de penser à la version oxydée (ou réduite) de la molécule cible.

L'obtention des deux composés **12** et **156** est par la suite dépendante de simples réactions de transformation de groupe fonctionnel tels que des oxydations ou des réductions. En accord avec les outils de recherches, il existe une vingtaine d'approches répertoriées dans la littérature pour l'éndiones bicyclique **12**² et presque autant pour la dione **156**³.

Le schéma suivant reprend les quelques réactions représentatives de ces synthèses.

² Nicolaou; Montagnon; Baran; Zhong *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, vol. 124, 2245 – 2258 ; Nicolaou; Zhong; Baran *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, vol. 122, 7596 – 7597 ; El Sheikh, S.; Kausch, N.; Lex; Neudoerfl; Schmalz, H. G. *Synlett*, **2006**, 1527 – 1530 ; Campbell; Harris *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, vol. 63, 272-2725 ; Russell, G.A. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, vol. 96, 7249 – 7254.

³ Feng, F.; Murai, A. *Chemistry Letters*, **1992**, 1587 – 1590 ; Jeffrey, D.A.; Cogen, J. M.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.*, **1986**, vol. 51, 3206 – 3209 ; Minne, G.; Verlinden, L.; Verstuyf, A.; De Clercq, P. J. *Molecules*, **2009**, vol. 14, 894 – 903 ; McChesney; Kabra; Fraher *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1979**, vol. 68, 1116 – 1120.



1. a. SO_2 , Ac_2O , H_2O , 0-30 °C; b. NaOH , EtOH ; c. $\text{Al}(t\text{-BuO})_3$, acétone, benzène, reflux; 2. I_2 , Et_2O , O_2 , 2h 5-20%; 3. SOCl_2 1.1eq., CH_2Cl_2 , t.a., 20h, 36%; 4. TiCl_3 4eq., HCl 2N, acétone, ta, 97%; 5. HCl , O_2 , isopropanol, benzène, 54% ou CuBr_2 , DCM/EtOAc , reflux, 60%; 6. 8N, H_2CrO_4 , 2h, 93%; 7. H_2 , Pd/C , EtOH , 64% 8. H_2 , Raney Ni W - 7, EtOH , 110 bar, 100°C, 4h, 67%.

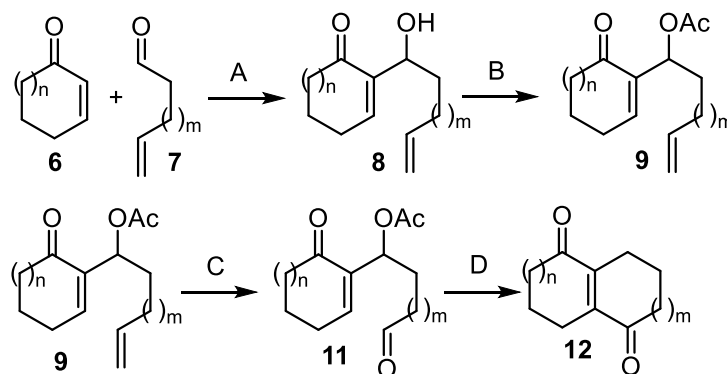
Schéma 2

Comme nous l'avons précisé chacune des étapes qui sont présentées sont des réactions d'oxydation ou de réduction permettant de synthétiser les composés ciblés. Nous avons également précisé que ceci était donné à titre d'exemple pour se donner une idée des méthodes et des rendements mais que nous ne pourrions pas effectuer une revue complète de la littérature.

Finalement il est à noter que les rendements pour ces réactions vont de moyen à bon. Cependant, ils ne concernent que les dernières étapes de synthèse. Notre méthode pourrait permettre de démarrer à partir de synthons simples en offrant des rendements globaux corrects.

I.3. Approches antérieures développées au laboratoire

Au cours de sa thèse de doctorat, le Dr Pierre Wasnaire a développé une voie de synthèse basée sur la construction linéaire des composés ciblés (**12**). Elle permet d'accéder aux bicycles cibles (**12**) en 4 étapes de synthèse, avec de bons rendements, à partir de synthons relativement simples (**6** et **7**). Ces derniers résultats sont décrits dans le Schéma 3.



	n	m	rendement
A = 1,5 eq d'aldéhyde; 50 mol% binol, Bu ₃ P, THF, ta. ou 1,2 eq d'aldéhyde; 1,4 eq. Et ₂ Al-I; DCM, 0°C, 24h	0	1	50%
B = (CH ₃ CO) ₂ O, Sc(OTf) ₃ cat., CH ₃ CN, ta, 2h.	0	2	46%
C = O ₃ , Rouge Soudan 7B, DCM, -78°C	1	1	66%
D = 1eq. chlorure de thiazolium, 1,2 eq. NEt ₃ , EtOH, reflux, 150 min.	2	1	80%
	3	1	80%

Schéma 3

L'étape clef de cette voie de synthèse est la réaction de Stetter utilisant un sel de thiazolium comme précatalyseur. Cette transformation, peu connue, opère généralement dans des conditions douces et n'utilise que des co-réactifs (précatalyseur, base et solvant) bon marché.

La question principale constituant le sujet de cette thèse est de savoir s'il est encore possible d'améliorer la synthèse discutée précédemment (Schéma 3).

Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour améliorer notre méthodologie. Celle-ci sont : i) la réduction du nombre d'étapes de synthèse, ii) éviter d'utiliser un composé comportant deux insaturations (9). Cela rend en effet la réaction de clivage oxydatif fort sensible aux concentrations en ozone, concentrations difficiles à maîtriser. Pour éluder ce problème, nous pensons former un intermédiaire équivalent, ne comportant pas d'insaturations au niveau du bicycle. Ceci nous permettrait de contrôler, dès la réaction de cyclisation, la géométrie de la jonction de pont des composés cibles.

Les nouvelles approches synthétiques des bicycles fonctionnalisables qui vont être développées seront alors basées sur l'utilisation de la réaction de Stetter comme réaction clef.

Le chapitre suivant sera dès lors consacré à une revue de la littérature, permettant de comprendre les différents aspects de la réaction de Stetter. Celle-ci se veut représentative de l'état de connaissance du milieu scientifique, sans pour autant avoir la prétention d'aller dans les moindres détails.

Chapitre 2

La réaction de Stetter

II.1. Histoire et découverte

La réaction de Stetter fait partie de la classe de réactions dite « Umpolung » dont le concept introduit par Dieter Seebach, réside en l'idée d'inverser la polarité du carbone portant la fonction carbonyle. Ce changement de polarité induit une réactivité opposée à celle normalement attendue et permet de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone par l'addition d'un électrophile.

L'exemple classique de cette classe de réactions est la formation de dithianes à partir d'un composé carbonyle (aldéhyde **14**)⁴. La formation du dithiane, comme rapporté dans la publication de Seebach et Corey, se fait en présence d'une catalyse acide dans le chloroforme (schéma 4).

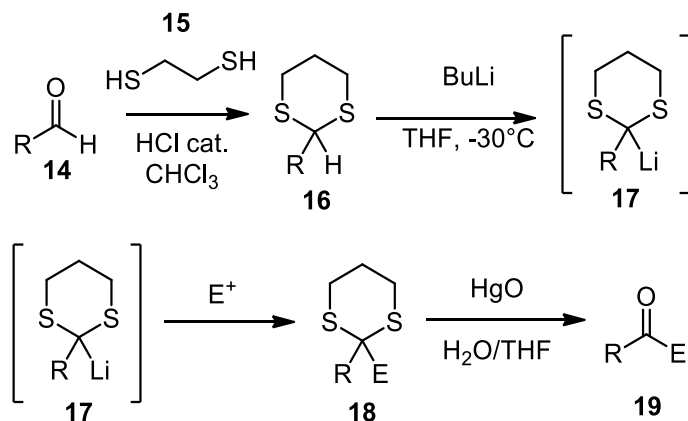


Schéma 4

Le dithiane **16** obtenu peut alors être déprotoné sur la position du carbonyle masqué et ainsi réagir comme un nucléophile avec différent

⁴ Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 231.

type d'électrophiles, pour donner les composés **18**. Après deprotection du thiocétale, les produits de la réaction d'Umpolung **19** sont générés.

II.2. Condensation benzoïne

Cependant, au regard de la littérature, il peut être noté qu'il existe une réaction antérieure au concept d'Umpolung introduit par Seebach, et à ses travaux sur les dithianes.

Cette réaction, rapportée pour la première fois en 1832 par Friedrich Woehler et Justus von Liebig, est la condensation entre deux aldéhydes aromatiques (**20**) en présence de cyanure de potassium comme catalyseur⁵. Le produit de cette transformation chimique est une α -hydroxy-cétone. Cette réaction, connue aujourd'hui sous le nom de condensation benzoïne, est présentée dans le schéma 5.

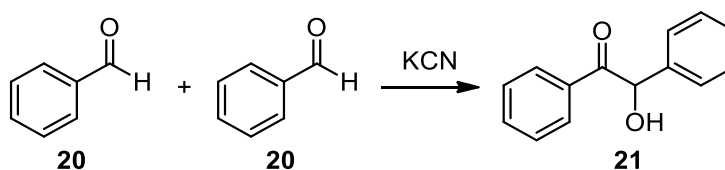


Schéma 5

Le premier mécanisme a été proposé en 1903 par Lapworth (Schéma 6). Celui-ci implique l'addition du cyanure sur le benzaldéhyde, générant le composé **21** qui, après déprotonation, forme le composé **22** (équivalent à l'anion acyle correspondant.) L'addition de ce dernier sur un autre benzaldéhyde va générer l'intermédiaire **23** qui, après transfert du proton acide, mène au composé **24**. C'est ce dernier qui, par élimination du cyanure, conduit au produit de condensation benzoïne **21** et régénère le catalyseur.

⁵ Wohler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* **1832**, 3, 249.

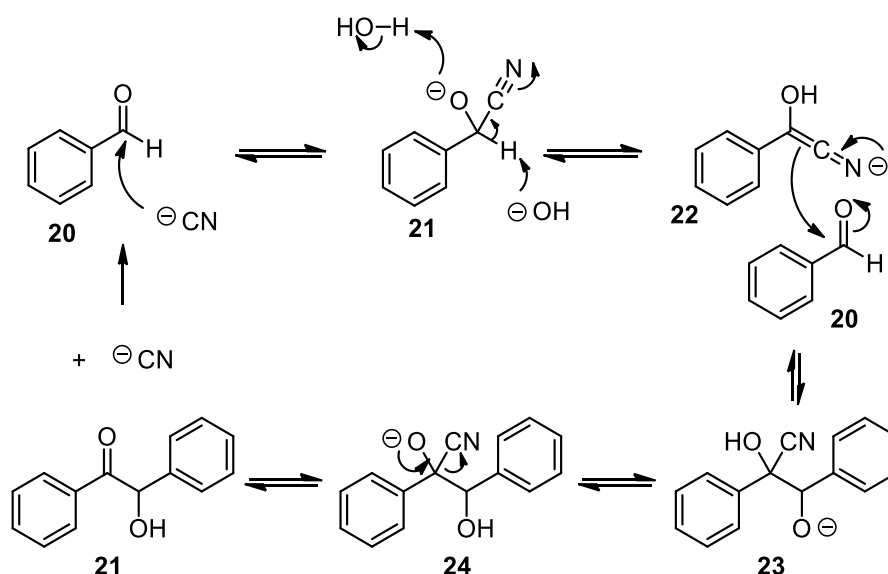


Schéma 6

C'est près d'un demi-siècle plus tard qu'Ugai et ses collaborateurs rapportent l'utilisation de sels de thiazolium comme catalyseurs de la réaction d'auto-condensation d'aldéhydes en présence d'une base⁶. Ces sels sont la Thiamine (vitamines B1 (**25**)) et ses dérivés, représentés dans le schéma suivant.

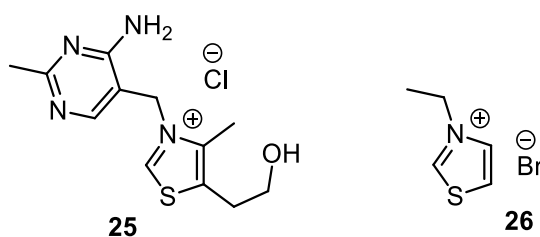


Schéma 7

La condensation benzoïne catalysée par ces sels va procéder selon un mécanisme comparable à celui initialement décrit pour la réaction

⁶ Ugai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 296. (*Chem. Abstr.* **1951**, 45, 5148).

benzoïne. Dans le cas qui nous intéresse, la première étape est la formation de l'espèce catalytique active par déprotonation du sel de thiazolium en présence d'une base. Le carbène **28** ainsi formé va pouvoir réagir avec l'aldéhyde **20** par addition nucléophile, pour produire l'intermédiaire **29** qui, après shift d'un proton, générera l'équivalent de l'anion acyle **30** comme décrit au Schéma 8.

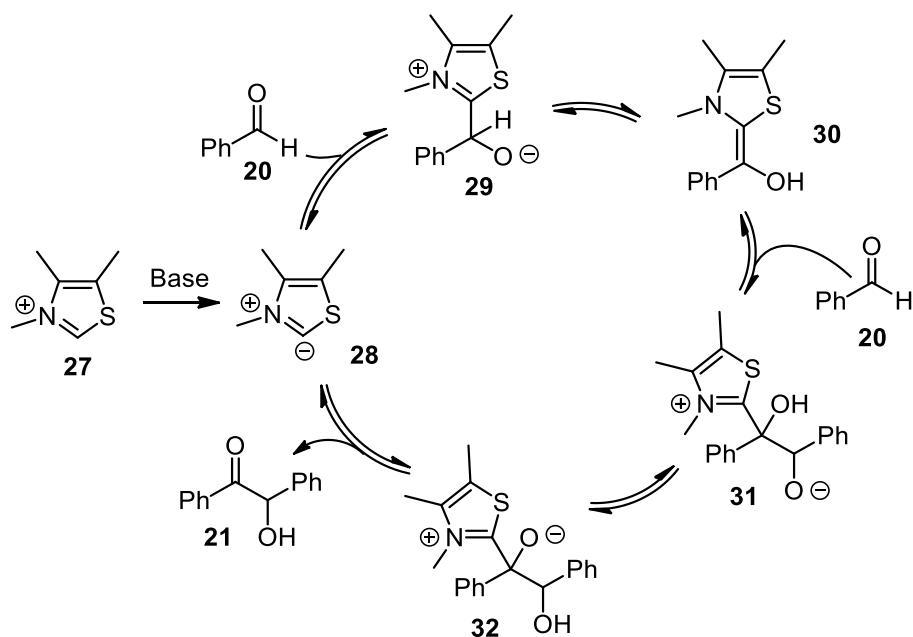


Schéma 8

Comme dans le cas de la catalyse au cyanure, l'énamine **30** peut alors procéder à l'addition nucléophile sur le deuxième équivalent d'aldéhyde **20** pour générer l'intermédiaire **31**. Ce dernier, après échange du proton entre l'alcool et l'alcoolate, va subir une élimination, qui formera le produit de condensation benzoïne **21** tout en régénérant le catalyseur : le carbène **28**. Ce mécanisme, proposé par Breslow en 1958⁷ est celui qui est communément admis à l'heure actuelle. Le composé **30**,

⁷ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

aujourd'hui connu sous le nom d'intermédiaire de Breslow, fait l'objet d'études spécifiques afin de démontrer l'étendue de ses propriétés chimiques⁸.

II.3. Thiamine ou vitamine B1

Avant de rentrer plus en détail dans la description des carbènes N-hétérocycliques dérivés de la thiamine, il est intéressant de se pencher sur la vitamine B1 (thiamine) et d'essayer de décrire son mode d'action dans les systèmes enzymatique.

Cette dernière est le précurseur de la TPP ou thiamine pyrophosphate **25a** comme décrite dans la figure 1 suivante.

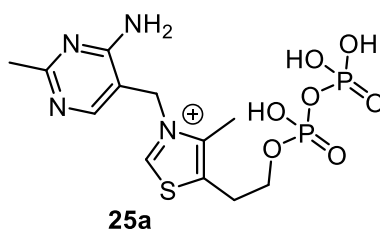


Figure 1

La TPP (**25a**) étant elle-même une coenzyme essentielle à certaines décarboxylases. Elle y joue un rôle de cofacteur de transfert comme dans la pyruvate décarboxylase. C'est la formation du carbène sur la TPP qui sera l'initiateur de la réaction de décarboxylation. Le carbène jouant ainsi le même rôle que dans la condensation benzoïne précédemment décrite. Le mécanisme de cette réaction est présenté dans le schéma suivant.

⁸ Berkessel, A.; Elfert S.; Yatham, V. R.; Neudörfl, J.-M.; Schlörner, N. E.; Teles, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370.

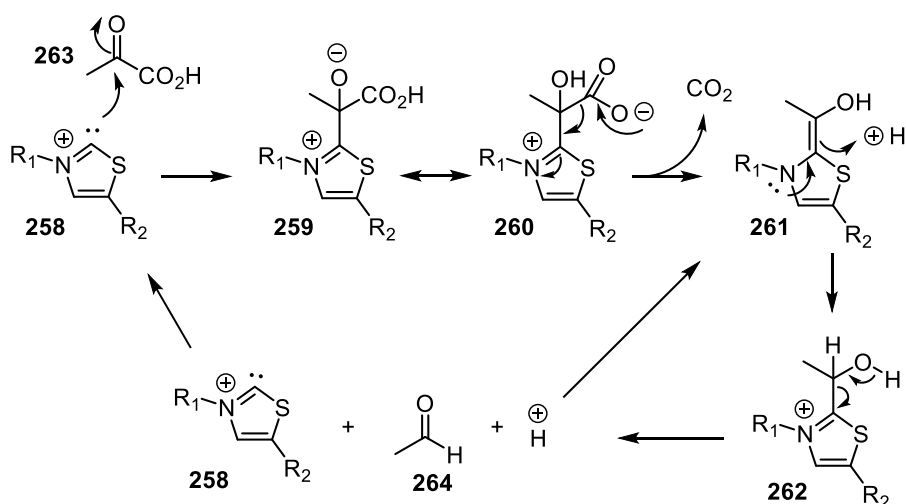


Schéma 9

Le mécanisme est initialisé par l'attaque du carbène **258** sur la cétone de l'acide pyruvique **263**. Après tautomérisation de l'intermédiaire **259**, le nouvel intermédiaire **260** décarboxyle pour générer le composé **261** et libérer le dioxyde de carbone. La suite consistant à la libération de l'acétaldéhyde **264** et la régénération du catalyseur **258**.

C'est donc bien la formation de carbène à partir de la thiamine qui catalyse la réaction de décarboxylation. Nous pouvons donc voir que ce mécanisme existait bien dans la nature au préalable, et le chimiste s'en est inspiré pour isoler le triazole, source du carbène, pour catalyser des réactions. Il faut donc maintenant s'intéresser au cœur de la vitamine B1 à savoir le carbène en lui-même.

II.4. Catalyseur et carbène

Comme cela vient d'être discuté, la condensation benzoïne fait partie de la classe de réactions dites à inversion de polarité. Elle est aussi, comme l'ont montré les mécanismes proposés, organo-catalysée, tout

d'abord par le cyanure puis par des carbènes N-hétérocycliques dérivés de la thiamine.

L'intérêt qui leur est porté, depuis l'isolation et la caractérisation de leurs intermédiaires réactionnels stables dans les années 1980 par Bertrand ⁹ et Arduengo ¹⁰ va permettre le réel développement des réactions de condensation benzoïne et, comme nous le verrons plus tard, de la réaction de Stetter.

II.4.1. Carbènes

Dans la nature, un grand nombre de transformations complexes sont catalysées par des enzymes. Parmi celles-ci, les réactions d'acylation ont généralement lieu en présence d'une coenzyme, la thiamine **25** (vitamine B1).

C'est en 1954 que Mizuhara mis à jour la structure de cette coenzyme et détermina que son centre actif était un noyau thiazole. La particularité de ces sels de thiazolium est de pouvoir former un carbène lorsqu'ils sont mis en présence d'une base.

Cette facilité à former des carbènes est observée chez une large classe de molécules structurellement proches de la thiamine. Tous les hétérocycles aromatiques à 5 chaînons présentant une fonction iminium peuvent ainsi générer de tels carbènes (schéma 10).

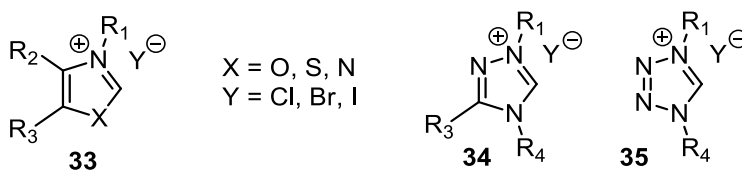


Schéma 10

⁹ Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.

¹⁰ Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.

L'espèce active, ou carbène (**37** et **38**), est formée par abstraction du proton acide par une base.

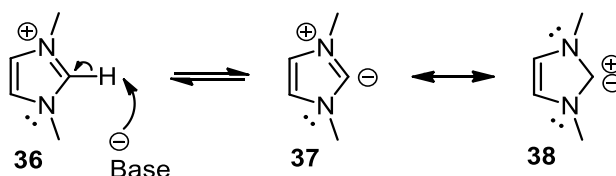


Schéma 11

Ces entités peuvent être relativement stables et peuvent même, dans certains cas, être isolées. Dans le cas des carbènes N-hétérocycliques, c'est l'atome d'azote qui permet une stabilisation du système. La paire libre de l'azote peut donner une partie de sa densité électronique à l'orbital p vide du carbone, perpendiculaire au plan du cycle. Cet effet mésomère donneur a pour effet de stabiliser le cycle en lui conférant un caractère aromatique (6 électrons π). D'autre part, l'effet inductif capteur de ce même azote absorbe une partie de la densité électronique du carbène. Cette interaction permet une seconde stabilisation de ces espèces.

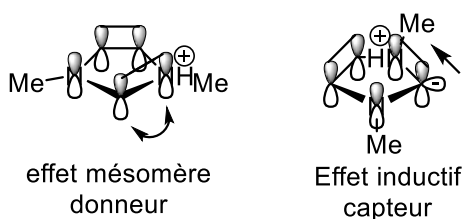


Figure 2

Aux effets électroniques s'ajoute évidemment la possibilité de faire varier la taille des groupements latéraux présents sur le cycle

aromatique. L'encombrement stérique résultant permettra un accès plus ou moins facile au carbène¹¹.

La stabilité relative de ces carbènes et la possibilité de jouer sur l'encombrement stérique du site actif va rendre ce type de composés très attractifs pour la synthèse organique.

Ils vont même permettre le développement de réactions, telles que la condensation benzoïne, énantiosélectives, comme le montre le schéma suivant¹².

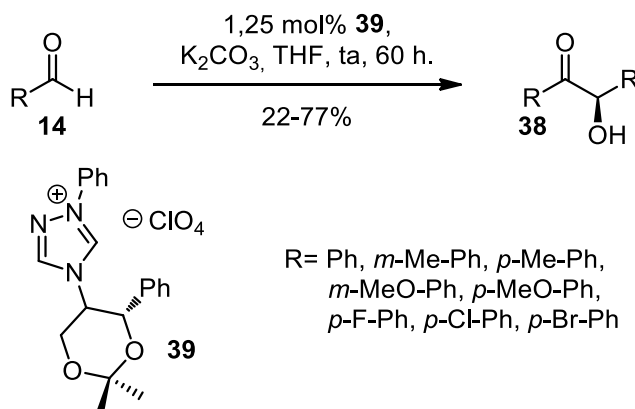


Schéma 12

Dans l'exemple qui vient d'être présenté, les rendements obtenus vont de 22% à 77% en fonction des groupements placés sur le cycle aromatique de l'aldéhyde. Le meilleur résultat ayant été obtenu est de 75% ee pour un rendement de 66%. Il existe bien évidemment quantités d'exemples concernant le développement énantiosélectif de la

¹¹ Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742 ; Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440-1449 ; Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169

¹² Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1217.

condensation benzoïne, mais ces derniers ne seront pas discutés dans ce travail^{13,14,15}.

II.4.2. La réaction de Stetter

La possibilité d'effectuer des réactions d'auto-condensation d'aldéhyde passant par une étape d'inversion de polarité « umpolung », réaction dites « benzoïnes », ont été abordées dans les chapitres précédents. Ces réactions, utilisant des catalyseurs organiques de type carbènes N-hétérocycliques, utilisent un mécanisme d'addition 1,2. Il est donc normal de penser que la transposition du mécanisme d'addition 1,2 à une addition 1,4 sur un accepteur de Michael, soit possible.

C'est au début des années 1970 que Stetter et ses collaborateurs publient le premier exemple de ce type de condensations, qui seront par la suite connues sous le nom de réactions de Stetter¹⁶.

Le schéma suivant présente la réaction d'un aldéhyde (**14**) avec un groupement électrocapteur α,β -insaturé (accepteur de Michael **42**), en présence d'un carbène hétérocyclique (catalyseur **40**) formé par déprotonation d'un sel de thiazolium. Ce dernier peut alors générer l'intermédiaire de Breslow (**41**) qui peut par la suite réagir avec un électrophile (**42**) (schéma 13).

¹³ Marti, J.; Castells, J.; López Calahorra, F. *Tetrahedron. Lett.* **1993**, 34, 521.

¹⁴ Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1743.

¹⁵ Enders, D.; Balenstiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534.

¹⁶ Stetter, H.; Schreckenberger, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 81.

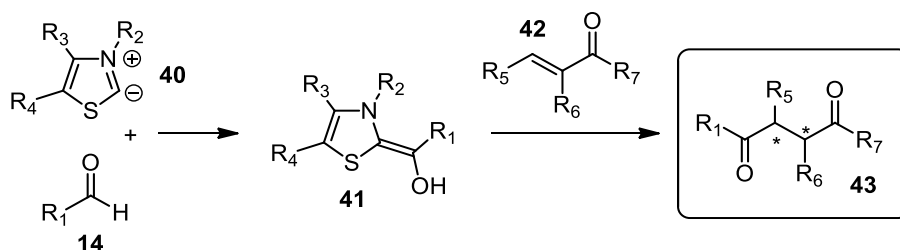


Schéma 13

Le produit de la réaction dépendra de l'accepteur de Michael choisi. Ainsi, les adduits formés seront de type 1,4-bifonctionnalisés présentant une fonction cétone en position delta d'un groupement électrocapteur, tels que les 1,4-dicétones, 1,4-cétoesters ou encore 1,4-cétonitriles^{17,18}.

II.4.3. Mécanisme

Comme dans le cas de la condensation benzoïne, discutée au chapitre précédent, la première étape du mécanisme de la réaction de Stetter passe par la formation du catalyseur **28** par déprotonation du pré-catalyseur : le sel de thiazolium **27**. Ce mécanisme est identique à celui qui avait été proposé par Breslow pour la réaction benzoïne. Il est présenté dans le Schéma 14.

¹⁷ Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, 40, 407.

¹⁸ Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8432.

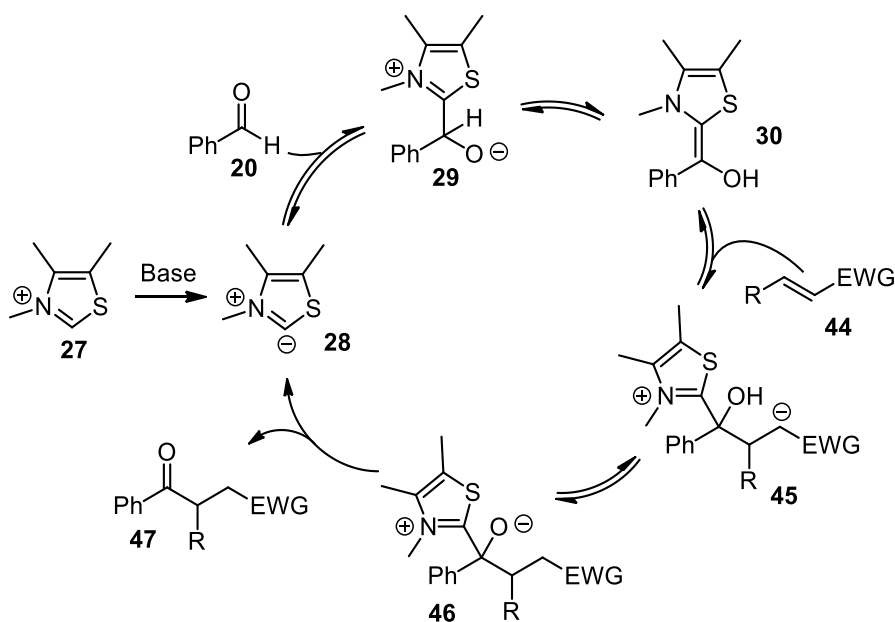


Schéma 14

Une fois le catalyseur formé, il peut s'ajouter sur l'aldéhyde **20** et former l'intermédiaire **29** qui, par échange de proton, va générer le composé **30** connu sous le nom d'intermédiaire de Breslow¹⁹. C'est ce dernier qui va pouvoir s'ajouter en 1,4 sur l'accepteur de Michael pour former le nouvel intermédiaire **45** qui, après échange de proton, forme le composé **46**. L'élimination du catalyseur **28** libère le produit de la réaction de Stetter **47** et un nouveau cycle catalytique commence.

Il est à noter qu'il peut exister une compétition entre l'addition 1,2 et 1,4 de l'intermédiaire de Breslow **30**. En effet, celui-ci peut s'ajouter sur l'accepteur de Michael, afin de générer le produit **47**, ou réagir avec un second équivalent d'aldéhyde **20** pour donner le produit benzoïne (**21** Schéma 8). Toutefois, il faut noter que la formation du produit **21** est réversible, ce qui favorise *in fine* le produit 1.4.

¹⁹ Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.

II.4.4. Les différentes classifications de la réaction de Stetter

La réaction de Stetter est très versatile et permet de travailler avec un grand nombre de substrats et des variations sont possibles sur chacun des partenaires, à savoir le précurseur de l'anion acyle (l'aldéhyde), l'accepteur de Michael, le précatalyseur, la base et même le solvant. Si les deux fonctions intervenant dans la réaction (aldéhyde et accepteur de Michael) sont présentes sur deux molécules différentes, on parlera de réactions de Stetter intermoléculaires. Dans le cas inverse, elles seront dites intramoléculaires. Dans le cas spécifique où le catalyseur est asymétrique et induit une énantiosélectivité dans le produit de la réaction, on discutera alors de réactions de Stetter intra/intermoléculaires asymétriques.

Il existe aussi des variantes de cette réaction, qui apparaissent souvent dans la littérature sous forme d'exemples ponctuels.

Dans le but de dresser le profil des possibilités offertes par la réaction de Stetter, nous allons essayer de passer en revue ses différents aspects, sans pour autant avoir la prétention d'en faire une liste complète et exhaustive.

II.4.5. Réaction intermoléculaire

Les premières publications que l'on doit à Stetter et ses collaborateurs décrivent des études méthodologiques au cours desquelles ils ont analysé l'effet de la variation des précatalyseurs sur le couplage de différents aldéhydes et accepteurs de Michael.

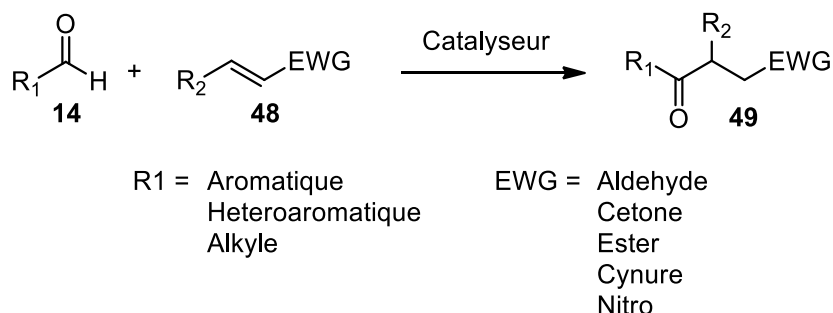


Schéma 15

Pour l'exemple général présenté dans le Schéma 15, différents types de sels de thiazolium (variation des chaînes latérales et contre-ions) ont été utilisés par Stetter et ses collaborateurs²⁰. Ils sont repris dans le Schéma 16. Leur étude démontre l'importance du choix du précatalyseur en fonction des substrats engagés.

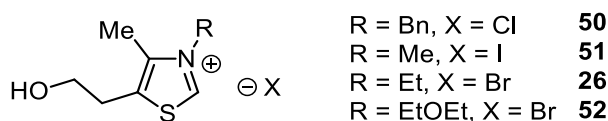


Schéma 16

En effet, le composé **50** donne de très bons rendements pour les aldéhydes aliphatiques alors qu'il semblerait que les composés **51** et **26** soient quant à eux des précatalyseurs plus efficaces pour les réactions mettant en jeu des aldéhydes aromatiques ou hétéro aromatiques. Finalement le composé **52** est quant à lui performant pour les additions sur des esters α,β -insaturés²¹.

Les meilleurs rendements observés pour les couplages intermoléculaires se situent aux alentours des 70%, et sont obtenus

²⁰ Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 639.

²¹ Stetter, H.; Krasselt, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 573.

lorsque l'encombrement stérique de l'aldéhyde est minimal Ils chutent lorsque l'encombrement stérique augmente.

II.4.6. Réactions intramoléculaires

Il faudra attendre une vingtaine d'années après la publication initiale de Stetter avant que ne soit rapporté dans la littérature un exemple de condensation intramoléculaire. Ces études, publiées par Engelbert Ciganek²² décrivent la formation de cycles à cinq ou six chaînons au départ de benzaldéhydes substitués. Elles sont rapportées dans les deux schémas suivants.

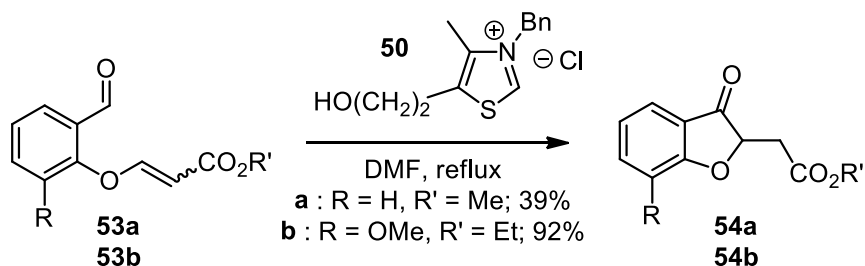


Schéma 17

Ciganek a notamment observé que la formation de cycles à 5 chaînons est plus efficace lorsque le cycle aromatique est substitué. Ainsi, lorsque l'aldéhyde aromatique est non substitué (**53a**), le rendement de la réaction est faible (39%) tandis que si l'on place un groupement sur le cycle (composé **53b**) le rendement augmente significativement (92%).

²² Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311.

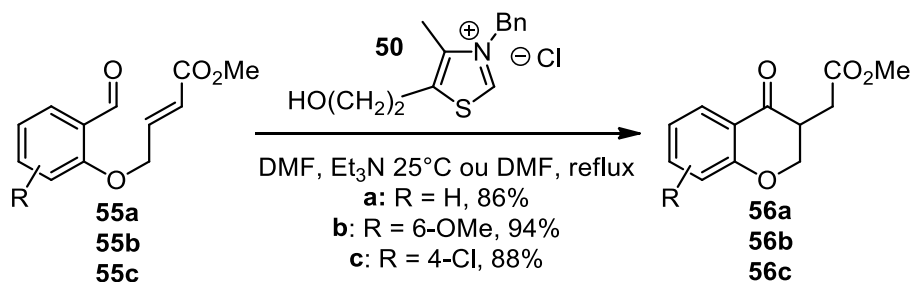


Schéma 18

Lors de la formation de cycles à six chaînons (Schéma 18), il est à noter que dans le cas du cycle aromatique non substitué (**55a**), le rendement est nettement supérieur (86%) à celui de la formation du cycle à cinq chaînons (**54a** Schéma 17). D'un point de vue global, les rendements pour cet exemple sont excellents et avoisinent tous les 90%, quelque soit le degré de substitution du noyau aromatique.

La haute réactivité des substrats (**55b** et **55c**) étudiés par Ciganek lors de ces réactions intramoléculaires est probablement due à des facteurs entropiques.

Dans la suite des études sur la réaction de Stetter (développement de nouveaux catalyseurs, influence de la variation des substituants ou des groupements électrocapteurs de l'accepteur de Michael), ce sont ces réactions, initialement explorées par Ciganek, qui vont devenir les standards auxquels seront comparés les résultats des travaux des différents groupes de recherches. Cela sera particulièrement le cas dans le cadre du développement des précatalyseurs asymétriques qui seront discutés dans le chapitre suivant.

II.4.7. Réaction de Stetter asymétrique

Comme souvent lors du développement de réactions promues par des catalyseurs et générant des produits avec de bons rendements, l'idée

de rendre la transformation asymétrique a surgie dans la tête des chercheurs²³.

C'est l'utilisation de carbènes N-hétérocycliques chiraux, dérivés de la thiamine, qui va permettre le développement de précatalyseurs énantiomériquement enrichis. Cette possibilité est essentiellement due à la capacité de greffer sur le cycle aromatique des chaînes latérales qui possèdent des centres chiraux.

A cause de la préséance de la réaction benzoïne sur la réaction de Stetter, les premiers catalyseurs N-hétérocycliques ont été mis au point et testés dans la réaction d'autocondensation des aldéhydes.

C'est en 1974 que Sheehan rapporte la première réaction benzoïne énantiomériquement enrichie²⁴, illustrée dans le schéma suivant.

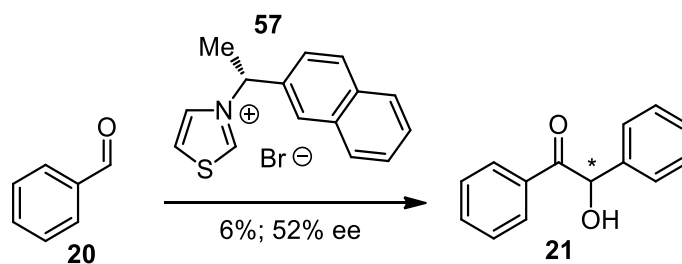


Schéma 19

Même si l'excès énantiomérique est raisonnable (52%) pour une première publication, le rendement l'est, lui, beaucoup moins (6%). C'est cette réaction d'autocondensation du benzaldéhyde (**20**) qui, dans les années qui suivirent, servit de référence pour le développement des nouveaux catalyseurs dans le cadre de la condensation benzoïneasymétrique. Depuis cette date, quelques groupes se sont spécialisés dans la synthèse des précurseurs de carbènes N-

²³ Enders, D.; Breuer K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899.

²⁴ Sheehan, J.; Hara, T. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1196.

hétérocycliques dans l'optique d'améliorer ces rendements et d'induire une énantiosélectivité élevée ²⁵. Une partie de leurs résultats sont présentés dans le schéma ci-dessous.

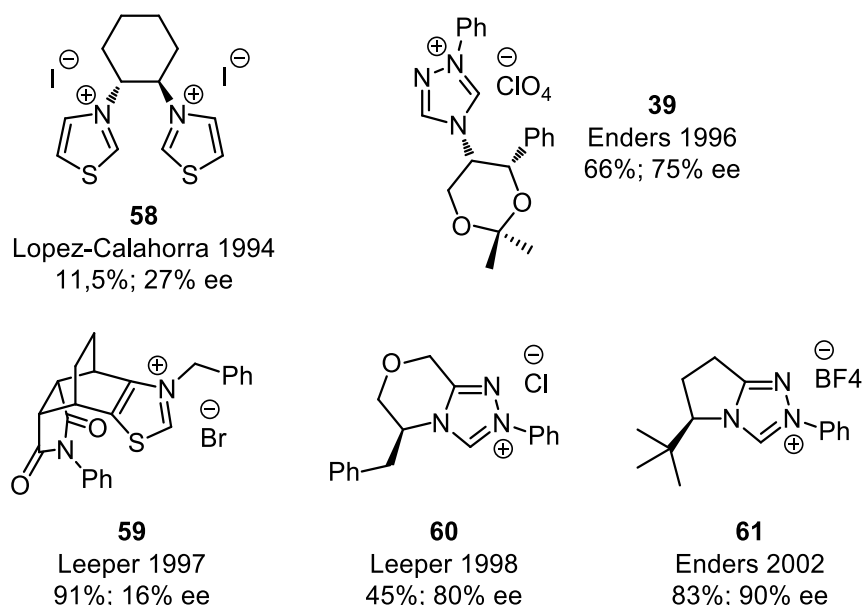


Schéma 20

L'emploi de chacun de ces précatalyseurs a produit la benzoïne avec de bons rendements. Les excès énantiomériques sont parfois très élevés. L'énantiosélectivité s'est avérée maximale lorsqu'on utilisait des précatalyseurs possédant un noyau triazole.

Ceux-ci, pouvant également être utilisés dans la réaction de Stetter comme cela a été discuté précédemment, ont dès lors été engagés dans cette transformation afin de tenter de la rendre énantiosélective.

²⁵ Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3611. ; Gerhard, A. U.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3615. ; Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1891. ; Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1743.

II.4.7.1. Réactions intermoléculaires asymétriques

Les réactions de Stetter intermoléculaires, comme nous l'avons déjà précisé au point II.4.5, donnent généralement de faibles rendements et ont dès lors été peu décrites dans la littérature.

Le résultat le plus intéressant est probablement celui publié par Enders et ses collaborateurs, qui présentent la première réaction intermoléculaire asymétrique ²⁶. Les deux précatalyseurs utilisés, ainsi que les résultats de cette réaction, sont décrits dans le schéma ci-dessous.

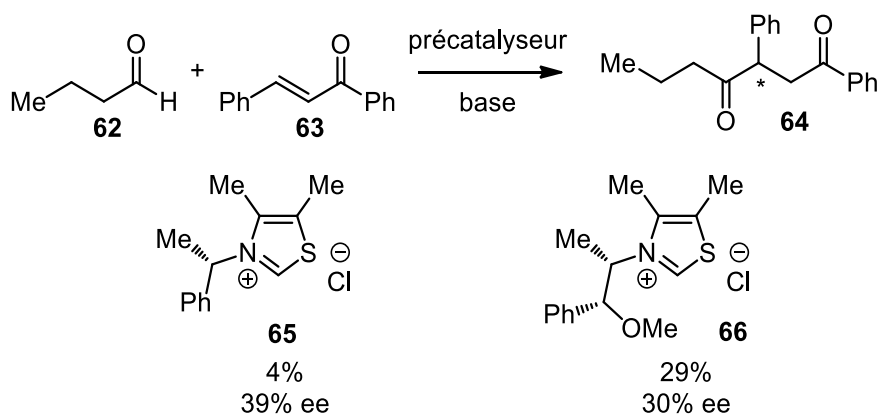


Schéma 21

La réaction entre le n-butanal (**62**) et la chalcone (**63**) décrite dans le Schéma 21 donne systématiquement de mauvais rendements. Dans le cas de l'utilisation du précatalyseur **65**, le rendement est simplement de 4% et l'excès énantiomérique de seulement 39%. Lorsque le composé **66** est utilisé comme précatalyseur, le rendement de la réaction monte à 29%, ce qui reste relativement faible, et l'excès énantiomérique chute à 30%.

Une explication possible de ces mauvais résultats est que les dérivés de sels de thiazolium sont connus pour former des adduits stables avec les accepteurs de Michael ²⁷. Ils ne seraient dès lors plus disponibles dans

²⁶ Enders, D.; Breuer K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899.

²⁷ Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 2019.

le milieu réactionnel pour jouer leur rôle de catalyseur. Ceci expliquerait également le fait que ce type de réactions ont été fort peu investiguées.

II.4.7.2. Réactions intramoléculaires asymétriques

A l'inverse de ce qui vient d'être discuté pour les réactions intermoléculaires, le pan de la littérature correspondant aux études et au développement de précatalyseurs asymétriques pour la réaction de Stetter intramoléculaire est probablement le plus prolifique.

Deux groupes tiennent le haut du pavé dans cette catégorie : celui de Dieter Enders et celui de Tomislav Rovis qui, à eux deux, représentent plus des deux tiers des publications sur le sujet.

Une fois encore, c'est Dieter Enders et ses collaborateurs qui, en 1996, publient la première réaction de Stetter intramoléculaire asymétrique, basée sur les recherches de Ciganek (II.4.6)²⁸. On notera qu'à l'instar des condensations benzoinées asymétriques, les catalyseurs les plus efficaces (qui seront donc les plus investigués) sont des sels de triazolium. Les premiers résultats de Enders sont résumés dans le Schéma 22.

²⁸ Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1899.

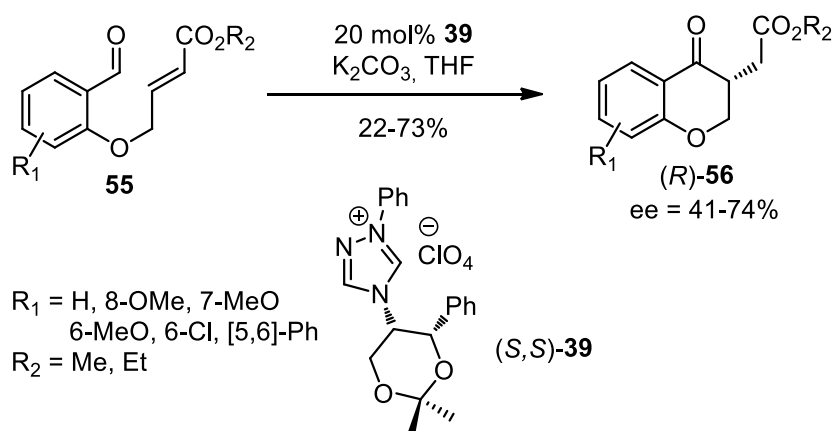


Schéma 22

La synthèse énantiosélective de différents types de 4-chromanone ((R)-**56**) en présence du précatalyseur (S,S)-**39** (20 mol%) et de carbonate de potassium, donne des rendements allant de 22 à 73 % avec des excès énantiomériques compris entre 41 et 74 %. Ces résultats sont très encourageants sachant que ce sont les premiers dans le domaine.

Ce n'est que quelques années après cette publication que Rovis et ses collaborateurs apportent une quantité non négligeable de modifications, dans le but d'augmenter les rendements et les excès énantiomériques²⁹.

Une partie de ces travaux se voulant représentative est reprise dans le Schéma 23.

²⁹ Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.

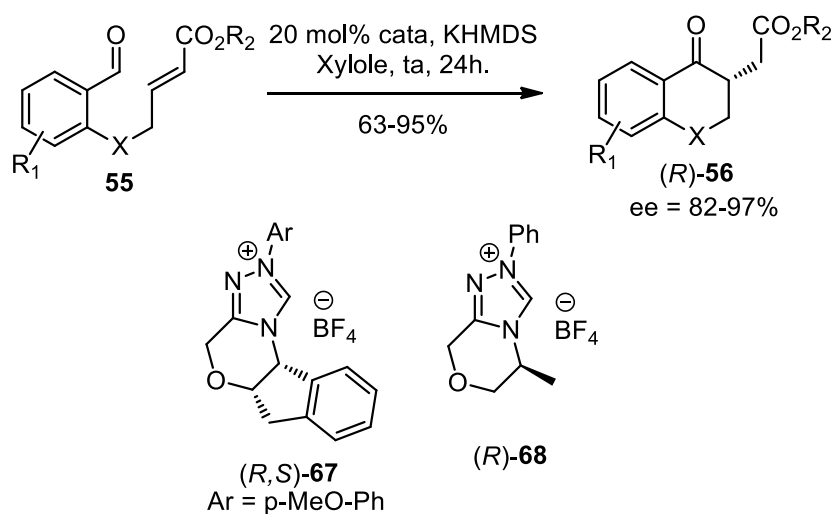


Schéma 23

L'utilisation de 20 mol% de carbène, dérivé des sels de triazolium (R,S)-**67** ou (R)-**68**, va permettre de former une large variété de 4-chromanones (R)-**56** diversement substituées. Ces résultats sont repris dans le Tableau 1.

R ₁	R ₂	X	Précat.	Rend. (%)	ee (%)
H	Et	O	(R,S)- 67	94	94
6-Me	Et	O	(R,S)- 67	80	97
8-Me	Et	O	(R,S)- 67	90	84
8-OMe	Et	O	(R,S)- 67	95	87
H	Me	S	(R,S)- 67	63	96
H	Me	NMe	(R,S)- 67	64	82
H	Me	N-CH ₂ -CH=CH-CO ₂ Me	(R,S)- 67	72	84
H	Et	CH ₂	(R,S)- 67	35	94
H	Et	CH ₂	(R)- 68	90	92

Tableau 1

Ces bicycles, pouvant contenir différents hétéroatomes (oxygène, azote ou soufre peuvent être formés avec des rendements similaires. Il convient de préciser que ces résultats ne représentent qu'une petite

partie de l'iceberg des succès rapportés dans l'ensemble des travaux de Rovis.

De nombreux paramètres structuraux peuvent être changés afin d'évaluer leur impact sur la formation des dérivés de la 4-chromanone (**56**). Parmi ceux-ci, citons :

- les noyaux N-hétérocycliques des précatalyseurs
- les différents espaceurs (colonne correspondante à X dans le Tableau 1)
- les substituants du cycle aromatique portant la fonction aldéhyde
- les accepteurs de Michaël, formant des cycles à cinq ou six chaînons, ainsi que la géométrie de leur double liaison.

De plus, l'utilisation d'aldéhydes aromatiques n'étant pas une nécessité, ils pourraient être remplacés par des aldéhydes aliphatiques.

Tous ces points ont fait l'objet d'études rapportées par Rovis et Alaniz dans la littérature³⁰.

II.4.8. Application à la réaction de Paal-Knorr

La réaction de Stetter peut être combinée en tandem avec une transformation subséquente de l'adduit primaire obtenu, permettant de former en une opération, des hétérocycles aromatiques tels que les furanes, pyrroles et thiophènes. Cette combinaison de deux réactions tandem est généralement nommée : réaction de Stetter-Paal-Knorr³¹.

En effet, le produit de la réaction de Stetter entre un aldéhyde et un accepteur de Michael possédant une fonction cétone ou aldéhyde, présente une structure de type 1,4-dicarbonyl **43**. Et c'est justement cette disposition spatiale des carbonyles qui est utilisée dans la synthèse

³⁰ de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *Synlett*, **2009**, 8, 1189.

³¹ Knorr, L. *Chem. Ber.* **1884**, 17, 1635. ; Paal, C. *Chem. Ber.* **1885**, 18, 367. ; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2465. ; Müller, T. J. J.; Ansorge, M.; Aktah, D. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1323. ; Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler A. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5605

des pyrroles de Paal-Knorr. Le résultat de cette combinaison est présenté dans le Schéma 24.

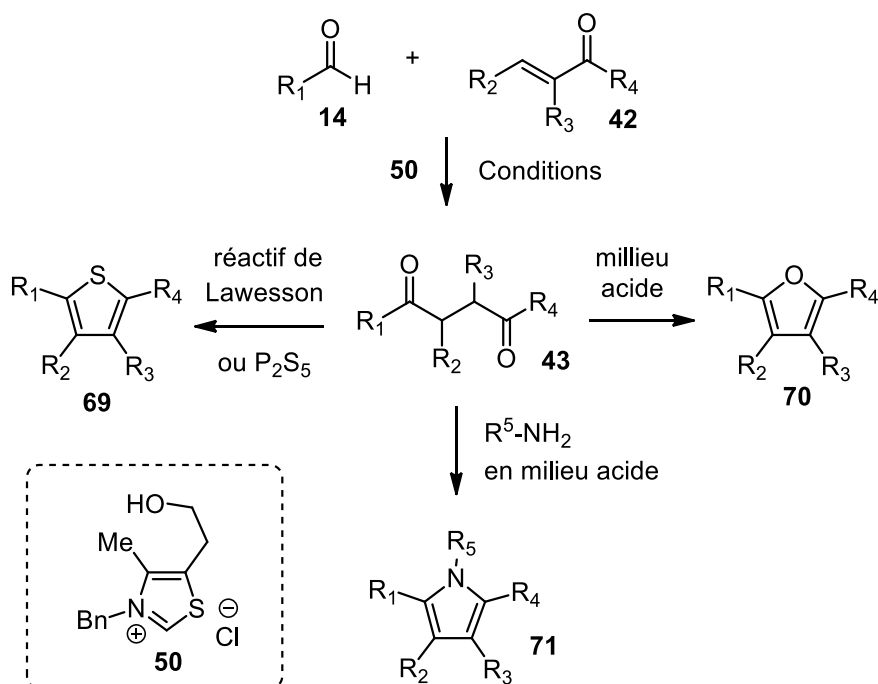


Schéma 24

Le sort de l'intermédiaire dicarbonyl **43** va dépendre des conditions réactionnelles auxquelles il est confronté. Ainsi, s'il est simplement placé en milieu acide aqueux, il formera le furane **70** correspondant. Si une amine (primaire ou secondaire) est également présente dans ce milieu, il cyclisera pour donner le pyrrole (**71**). Finalement, si l'on transforme l'une des fonctions carbonyles en thione, le produit de fermeture sera un thiophène (**69**).

Les composés formés étant aromatiques, il n'est en aucun cas nécessaire de contrôler la stéréochimie de l'intermédiaire **43**, l'information relative à ces positions étant perdue lors de la formation des cycles. C'est la raison pour laquelle de simples précatalyseurs achiraux dérivés de sels de thiazolium (ici **50**) sont utilisés.

Il a aussi été montré qu'en faisant varier l'accepteur de Michaël par intégration d'atomes d'azote ou de soufre, il était possible de former des noyaux imidazoles ou thiazoles.

La réaction de Stetter-Pall-Knorr s'avère donc être un outil très efficace permettant d'avoir accès rapidement à toute une variété de noyaux hétéroaromatiques polysubstitués.

II.4.9. Application de la réaction de Stetter en synthèse totale

Les derniers développements des catalyseurs asymétriques spécifiques à la réaction de Stetter, la facilité à former des composés polyfonctionnalisables, ainsi que la possibilité de travailler en version inter ou intramoléculaire dans des conditions douces (solvant, bases, température...) font de cette transformation un outil de choix dans le domaine de la synthèse organique. Ainsi, cette dernière se retrouve de plus en plus fréquemment utilisée comme réaction clé dans la synthèse totale de produits naturels.

Nous allons ici présenter, à titre d'exemple, quelques utilisations de la réaction de Stetter en synthèse organique. Ceux-ci ont été sélectionnés pour leur intérêt ou comme illustration des différentes facettes de la réaction de Stetter, précédemment discutées.

II.4.9.1. Synthèse de l'acide-(±)-Hirsutique C (75)

Cette synthèse est l'une des premières utilisant la réaction de Stetter. Elle fut publiée en 1979 par B. Trost³², soit 3 ans après la première publication de Stetter.

La partie de la séquence faisant intervenir une réaction de Stetter est présentée dans le schéma ci-dessous.

³² Trost, B.M.; Shuey, C. D.; DiNinno, F., Jr.; McElvain, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284.

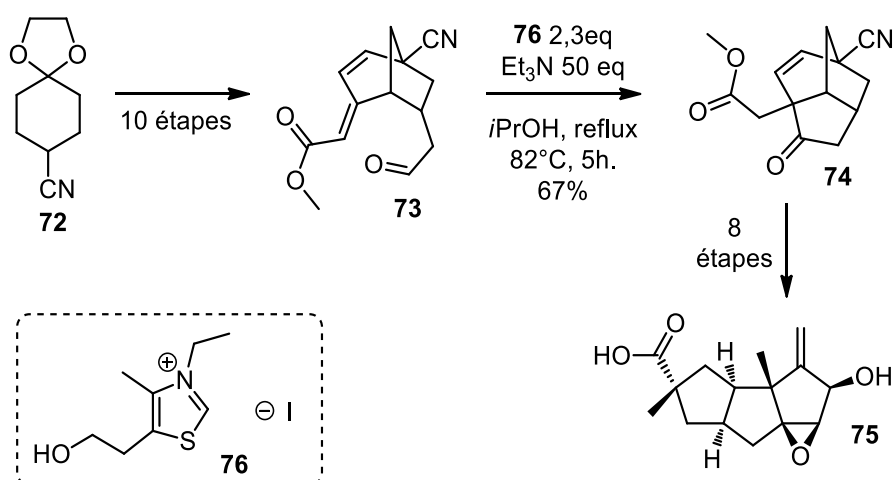


Schéma 25

La synthèse proposée débute par la formation du substrat **73**, en 10 étapes, au départ de la molécule **72**. Dans le cas présent, la réaction de Stetter mise en œuvre est de type intramoléculaire. Elle permet de former le tricycle **74** en faisant réagir un large excès de base (50 équivalents) et de précatalyseur **76** (2,3 équivalents). Cette addition formelle de Michaël de l'anion acyle dérivé de **73** s'effectue en 5 heures, au reflux de l'isopropanol, et génère le produit **74** avec un rendement de 67%. Ce dernier est ensuite transformé, en 8 étapes, en l'acide-(±)-Hirsutic C (**75**).

Il est intéressant de noter que les conditions mises en œuvre dans cette réaction (quantité de catalyseur, quantité de base...) sont assez drastiques, mais permettent cependant d'obtenir un bon rendement au regard de la formation d'un noyau tricyclique possédant une tension de cycle élevée.

II.4.9.2. Synthèse de l'Englerine A (**80**)

Comme dans le cas précédent, la partie de la synthèse qui nous intéresse est celle concernant l'application de la réaction de Stetter à la

synthèse totale de l'Englerine A³³ (**80**). Afin qu'elle puisse avoir lieu, l'alcool secondaire du composé **78** doit préalablement être protégé sous forme d'éther silylé (98 %), comme le montre le schéma ci-dessous.

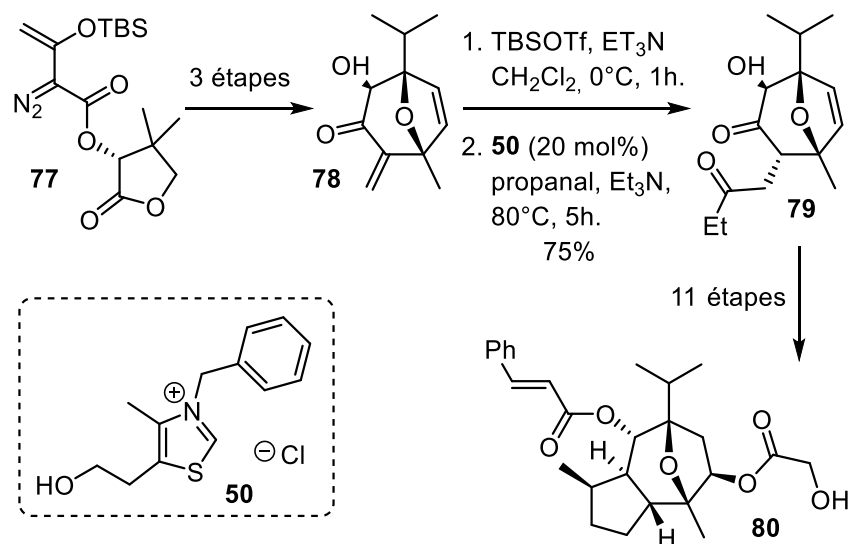


Schéma 26

L'intermédiaire protégé peut alors être engagé dans la réaction intermoléculaire de Stetter suivante. Seul 20 mol% de pré-catalyseur (**50**) sont introduit pour 1,2 équivalents de triméthylamine, le tout sans solvant. Après 5 heures à 80°C le produit **79** est obtenu, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement de 77 %. Cette stéréosélectivité résulte de la présence de l'éther silylé sur la face β du précurseur **78**.

II.4.9.3. Synthèse de la ($\pm$)-platensimycine (**84**)

Dans le cas de cette synthèse, et à l'inverse de la précédente, la réaction de Stetter est intramoléculaire et vas servir à former des bicycles fonctionnalisables.

³³ Xu, J.; Caro-Diaz, E. J. E.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3708. ; Zhou, Q. H.; Chen, X.F.; Ma, D.W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3513.

De plus, l'utilisation du précatalyseur chiral **85** été requise afin d'orienter l'attaque de l'ion acyle sur l'accepteur de Michael (Schéma 27) La synthèse formelle de la platensimycine (**84**) de Nicolaou est résumée ci-dessous³⁴.

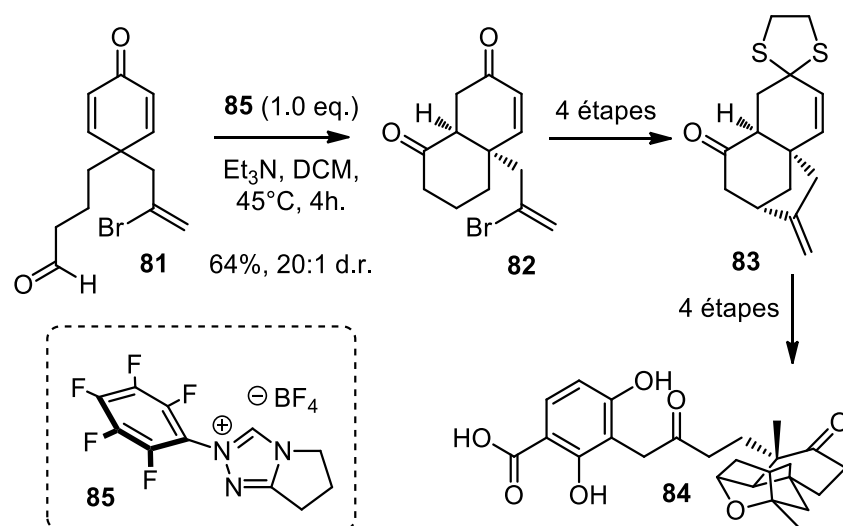


Schéma 27

Les conditions relativement douces, bien qu'un équivalent de précatalyseur soit nécessaire, permettent d'obtenir le produit de cyclisation **82** avec un rendement moyen de seulement 64% mais avec une excellente diastéréosélectivité (d.r. >20 :1).

II.4.9.4. Synthèse de l'atorvastatine (**90**)

Dans le chapitre précédent, nous avons montré l'utilité de la séquence tandem Stetter-Paal-Knorr. En effet, la réaction de Stetter peut générer un composé 1,4 dicarbonylé, qui est un substrat classique de la synthèse des pyrroles de Paal-Knorr.

³⁴ Nicolaou, K. C.; Tang, Y. F.; Wang, J. H. *Chem. Commun.* **2007**, 1922.

Cette séquence a été utilisée par Roth³⁵ lors de sa préparation de l'atorvastatine, commercialisée par Pfizer sous le nom de Lipitor, un anticholestérolémiant des plus importants. Cette transformation est décrite dans le Schéma suivant.

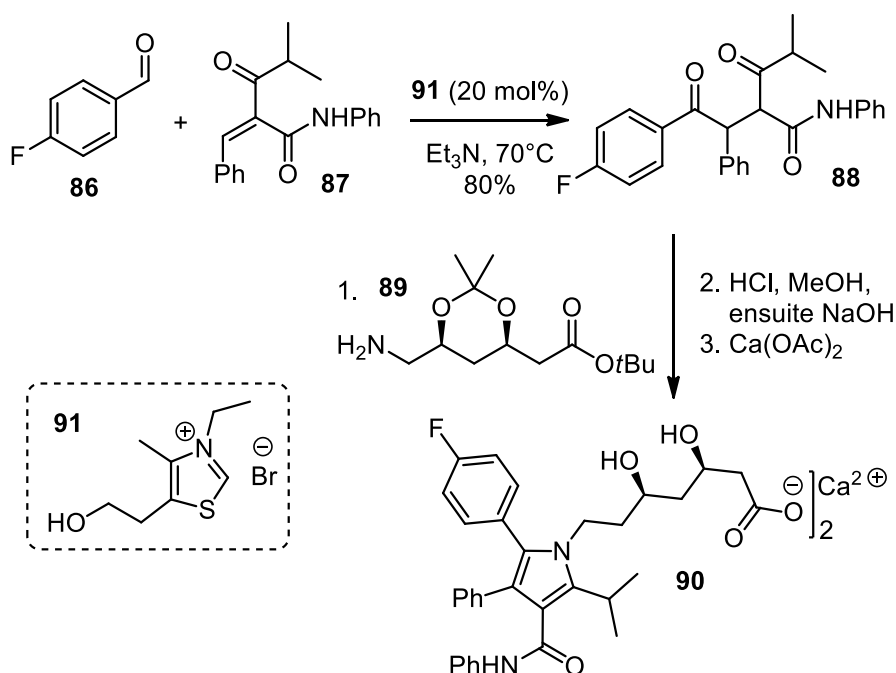


Schéma 28

Le pyrrole étant une structure plane (aromatique), sa synthèse ne requiert pas l'emploi d'une réaction de Stetter asymétrique. Le précatayseur utilisé peut alors être un simple sel de thiazolium achiral **91**.

Les conditions réactionnelles sont sensiblement identiques à celles décrites pour la synthèse de l'Englerine A (**80**, II.4.9.2) bien qu'appliquées à une réaction intermoléculaire. Elles permettent la formation de l'adduit **88** au départ des composés **86** et **87** avec un bon rendement de 80%.

³⁵ Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2283.

Ce produit **88**, contenant un motif 1,4-dicarbonyle, est alors mis en présence de l'amine **89** en milieu acide, afin de générer le noyau pyrrole tétrasubstitué (selon la méthode de Paal-Knorr). La formation consécutive du sel de calcium termine la synthèse de l'atorvastatine (**90**).

II.4.9.5. Synthèse de la Roseophiline (**97**)

Comme dans l'exemple précédant, la séquence clé utilisée par Harrington ³⁶ dans la synthèse de la Roseophiline est une réaction tandem Stetter-Paal-Knorr.

Toutefois, dans cette approche, la réaction de couplage de l'aldéhyde avec l'accepteur de Michael et la formation du pyrrole ne sont pas subséquentes, mais séparées par deux autres étapes (RCM et réduction) comme l'illustre le Schéma 29.

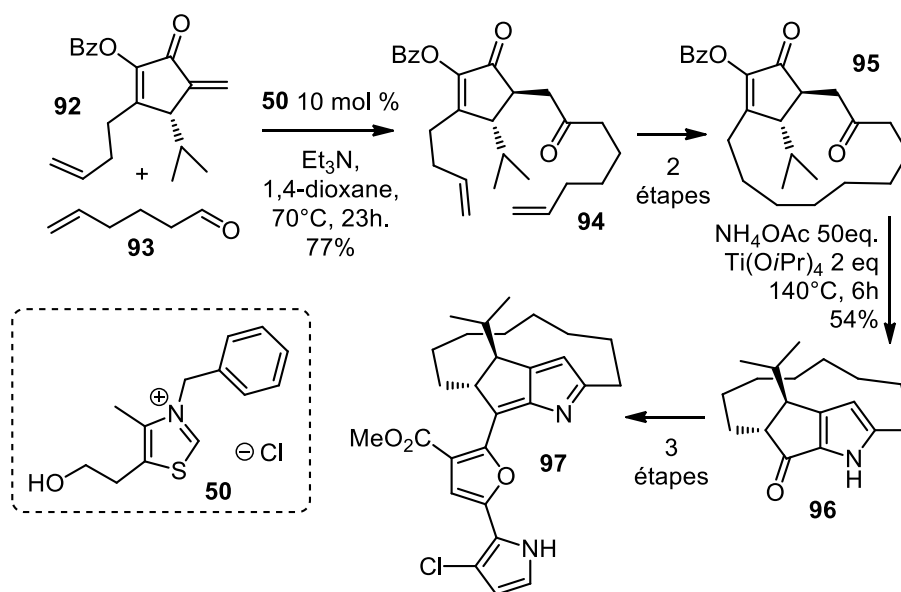


Schéma 29

³⁶ Harrington, P. E.; Tius, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509.

La réaction de Stetter intermoléculaire est, comme dans les cas précédents, catalysée par un sel de thiazolium achiral. Dans ces conditions, l'adduit **94** est formé avec un rendement de 77%. Il faut souligner le parfait contrôle de la régiochimie de l'addition, qui se fait exclusivement sur la position 1,4-exométhylène. Le macrocycle est ensuite formé par une réaction de métathèse cyclisante suivie d'une réduction de la double liaison.

Ce substrat macrocyclique **95**, est alors placé en présence d'acétate d'ammonium et d'un acide de Lewis, avant d'être porté à haute température pendant 6 heures pour finalement générer le composé **96**, un intermédiaire de synthèse de la roséophiline (**97**)

II.4.10. Variation de la Réaction

A l'instar de toutes autres réactions chimiques, une fois le processus décrit et le champ d'application de la réaction relativement bien établi, des variantes de ladite réaction commencent à voir le jour dans la littérature. La réaction de Stetter ne faisant pas exception à cette règle nous allons présenter ici deux de ces dernières modifications, sélectionnées dans la littérature car jugées intéressantes de par leur applicabilité et leur simplicité.

Le groupe de Scheidt, à l'origine de beaucoup de ces variantes, montre en 2005 que l'on peut remplacer l'aldéhyde par du pyruvate. En effet, dans les conditions développées, celui-ci peut perdre du dioxyde de carbone, générant ainsi l'intermédiaire de Breslow. Suite à cette découverte, le groupe de Bortolini³⁷ a utilisé des composés 1,2-dicarbonylés comme source d'anion acyle, afin d'obtenir les adduits de Stetter 1,4-dicarbonyle dans des conditions douces (Schéma 30).

³⁷ Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Giovannini, P. P.; Massi, A.; Pacifico, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 8437.

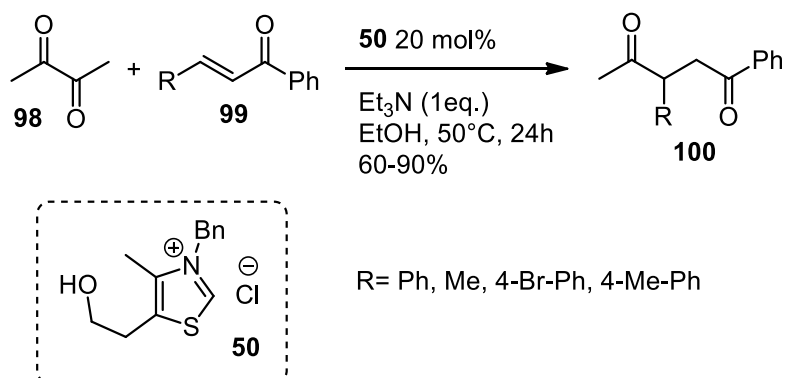


Schéma 30

Le mécanisme de cette transformation passe par l'addition du catalyseur, formé au départ de **50**, sur le composé 1,2-dicarbonyl **98**. Cet intermédiaire est ensuite clivé par l'addition d'éthanol, afin de libérer de l'acétate d'éthyle et le fameux intermédiaire de Breslow qui pourra produire l'adduit désiré **100**.

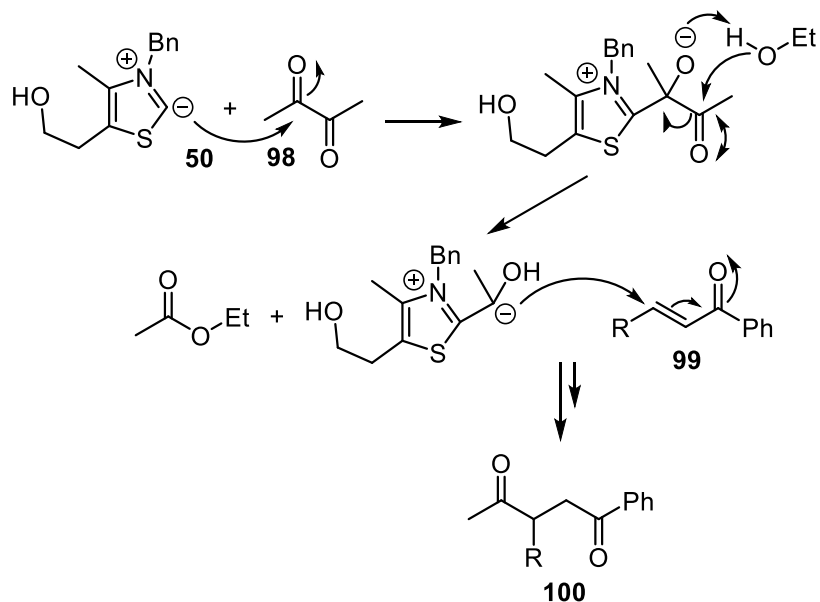


Schéma 31

Lors de la réaction intermoléculaire, la possibilité d'obtenir le produit compétitif de condensation benzoïne est relativement élevée. Pour pallier à ce problème, Scheidt et ses collaborateurs ont développé une approche utilisant un acyl silane comme précurseur de l'anion acyle (en lieu et place d'un aldehyde)³⁸. Cette variante de la réaction de Stetter donne, dans des conditions douces, des rendements compris entre 50% et 84%. Le détail de cette réaction est précisé dans le schéma ci-dessous.

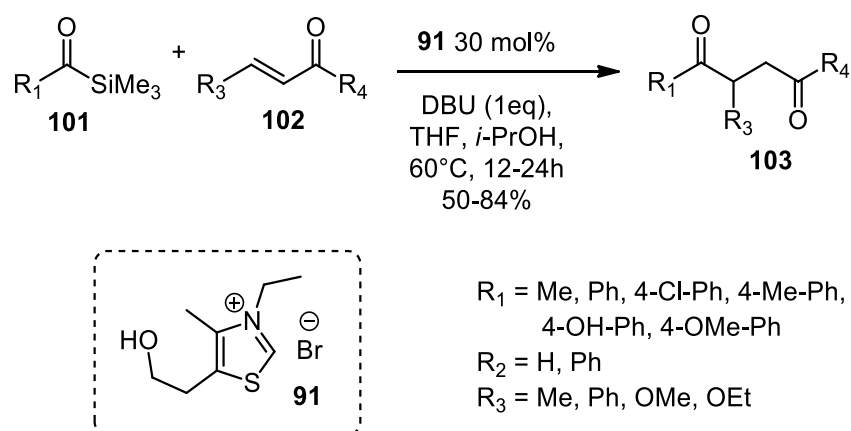


Schéma 32

Cette transformation a été testée sur une grande diversité d'accepteurs de Michael (**102**), et semble peu sensible aux effets des groupements latéraux que portent ces derniers. Cela fait de cette variation de la réaction de Stetter un outil intéressant pour la synthèse organique.

³⁸ Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314.; Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Zuhl, A. M.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715.

II.4.11. Conclusions générales sur les réactions de Stetter

Le but de cette revue de la littérature a été d'esquisser le portrait, en quelques pages, de la réaction de Stetter et de son application en chimie synthétique, sans pour autant prétendre couvrir l'ensemble du sujet.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence son utilité, et comprendre l'intérêt croissant qu'elle représente pour la synthèse organique.

De fait, elle utilise des catalyseurs organiques, qui conviennent très bien aux nouvelles aspirations de la chimie verte. De plus, ces catalyseurs fonctionnent dans une gamme très variée de solvant, comprenant même des alcools (isopropanol dans le cas de l'acide Hirsutique-C (75) au paragraphe II.4.9.1), voire même en phase pur. Ces aspects permettent une fois de plus de combler les aspirations d'une chimie qui se veut moins polluante.

Le contrôle de la stéréochimie a aussi été investigué par un grand nombre de groupes. Deux d'entre-deux (Rovis et Enders) se sont même spécialisés dans la synthèse de catalyseurs asymétriques. Ces efforts ont débouché sur de très bons résultats dans le cadre des réactions de type intramoléculaire ; les réactions intermoléculaires restant, quant à elles, plus capricieuses.

En conclusion, il semble que la réaction de Stetter soit un outil de choix pour approcher les bicycles recherchés, et offre encore de grandes perspectives de développement de sa version asymétrique.

Chapitre 3

Obtention des premiers résultats

Développements du DEA

III.1. Origine(s)

L'idée originale de notre sujet de thèse a été imaginée à partir des résultats obtenus lors du travail de mémoire effectué sous la supervision du Dr. Pierre Wasnaire et publier dans la littérature scientifique en 2007³⁹.

Ce travail consistait en une extension de la méthodologie mise au point par le Dr. Pierre Wasnaire à la fin de sa thèse. Cette approche est présentée dans le schéma ci-dessous.

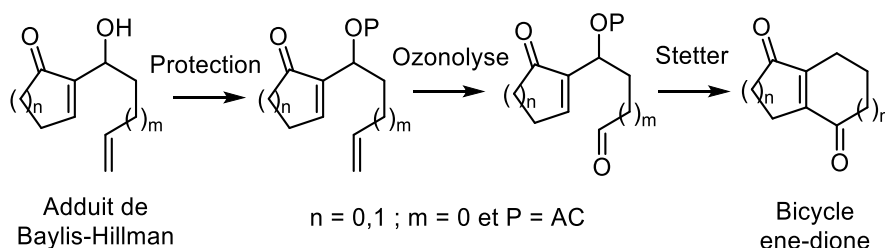


Schéma 33

Au regard de cette méthode qui avait été optimisée pour les cycles à 5 et 6 chaînons et pour une chaîne latérale comportant 5 atomes de carbone, notre recherche initiale s'est focalisée sur l'élargissement du champ d'application de cette approche en vue de tester l'applicabilité de la cyclisation par réaction de Stetter sur divers substrats

³⁹ Wasnaire, Pierre; de Merode, Thierry; Marko, Istvan E.; *Chem. Comm.*, **2007**, 4755–4757.

complémentaires. L'objectif liminaire de notre thèse a donc été d'offrir un accès aisé à des bicycles fonctionnalisés et fusionnés de tailles variables allant de 5 à 8 atomes de carbone.

III.2. Synthèse des précurseurs

III.2.1. Synthèse d'énones cycliques

Les deux premiers cycles que nous avons employés, à savoir la 2-cyclopenténone et la 2-cyclohexénone, sont des produits relativement courants et commerciaux. Toutefois nous désirions tester également la méthodologie d'annélation sur des cycles à 7 et 8 chaînons. Nous devons donc trouver une approche efficace et rapide permettant d'accéder à la 2-cyclohepténone et la 2-cycloocténone.

Pour ce faire nous avons alors testé deux méthodes.

III.2.1.1. Oxydation à l'IBX

Le nombre de méthodes permettant d'accéder à des composés α,β -insaturés est très élevé. Nous avons donc décidé d'utiliser les cétones saturées correspondantes comme produits de départ.

Phil Baran, sous la supervision de K.C. Nicolaou, venait de montrer dans les années 2000 que l'utilisation de l'IBX pouvait permettre la synthèse directe de ces composés α,β -insaturés⁴⁰. Une tentative de reproduction de ces résultats a donc été entreprise.

⁴⁰ Nicolaou, K. C., Montagnon T., Baran P. S., and Zhong Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (10), 2245–2258.

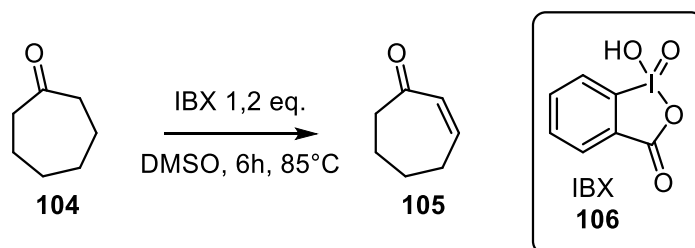


Schéma 34

La réaction a été effectuée dans les conditions décrites par Nicolaou en utilisant la cycloheptanone (**104**) comme produit de départ.

Malheureusement, il n'avait pas été possible de reproduire les résultats décrits dans la littérature ; les rendements restant toujours nuls comme le montre le tableau suivant.

Solvant	Durée	Température	Rendement
DMSO	6 heures	85°C	0%
DMSO dist.	6 heures	85°C	0%
DMSO dist.	18 heures	Reflux	0%

Tableau 2

Ces résultats nous ont donc poussé à chercher une autre méthode.

III.2.1.2. Syn élimination

Après réflexion, nous avons penché pour une méthode plus longue mais qui avait déjà fait ses preuves durant de nombreuses années, la réaction de Jones-Trost⁴¹.

Cette dernière consiste en l'addition d'un motif soufré en position α de la fonction cétone puis, après oxydation du sulfure en sulfoxyde, la double liaison est formée par pyrolyse du sulfoxide correspondant.

⁴¹ Trost B.M., Salzmann T.N., Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 4887-4902.

Cette séquence réactionnelle, décrite par Trost, a été utilisée pour obtenir la 2-cyclohepténone (**105**) et 2-cycloocténone (**113**) au départ des cétone correspondantes comme le montre le schéma suivant.

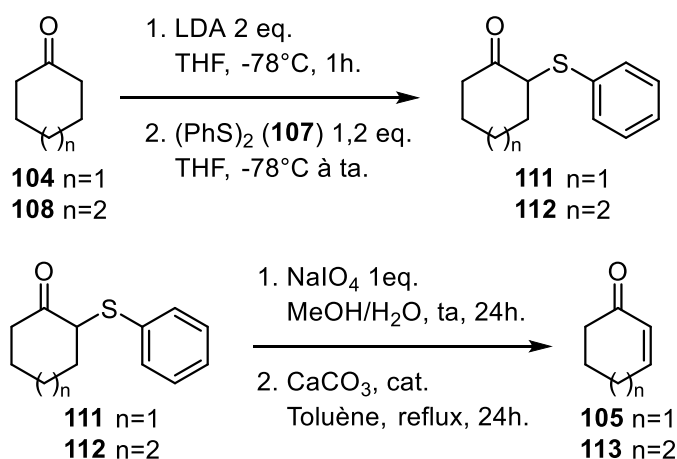


Schéma 35

Les résultats obtenus pour ces réactions sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Composé	Etape 1	Etape 2	Rendement Total
105	48 %	84 %	40 %
105	52 %	65 %	33 %
113	79 %	26 %	20 %

Tableau 3

Bien que les rendements globaux soient moyens, cette voie synthétique a permis d'obtenir les énonés désirées et ce, en quantité appréciable.

III.2.2. Synthèse d'aldéhydes

Comme dans le cas des énones cycliques, les aldéhydes dont nous avons besoin sont extrêmement chers et, de ce fait, doivent être synthétisés au laboratoire.

III.2.2.1. Synthèse du 4-penténal **116**

La réaction mise en œuvre lors de la synthèse du 4-penténal (**116**) consiste simplement en l'addition de l'alcool allylique (**114**) sur le substrat **115** (ce dernier sert à la fois de solvant et d'agent de transfert de groupe vinyle) en présence de sels de mercure (II) comme catalyseur. Une réaction subséquente de Claisen permet d'obtenir le 4-penténal **116** qui est simplement extrait du solvant par distillation sous vide. La réaction est présentée dans le schéma suivant.

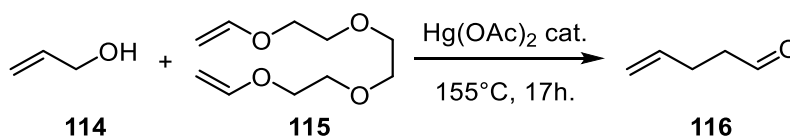


Schéma 36

Le rendement de cette réaction peut être variable car le composé **116** est relativement volatile. Globalement, les rendements obtenus sont de l'ordre de 50 %.

III.2.2.2. Synthèse du 5-hexénal **118**

Contrairement au cas précédent, le composé **117** portant la fonction alcool correspondant à l'aldéhyde **118** est commercial. Ce dernier peut donc simplement être obtenu par oxydation de l'alcool en présence de PCC.

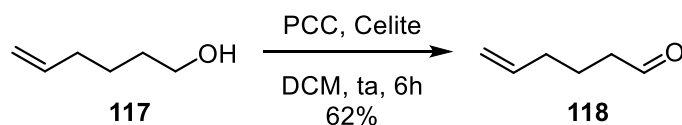


Schéma 37

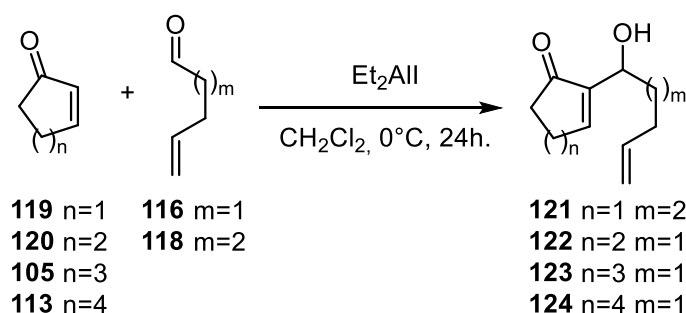
Le produit **118** est obtenu avec un rendement de 62 %. Ici encore, le problème réside dans la forte volatilité de l'aldéhyde **118** qui diminue la quantité isolée après purification (concentration au bain de glace).

III.2.3. Formation des adduits de Baylis-Hillman

III.2.3.1. Conditions de Nozaki

Dans les conditions classiques pour le couplage de Baylis-Hillman (tributylphosphine, $n\text{Bu}_3\text{P}$ et Binol en quantités catalytique dans le THF à température ambiante pendant 24h), l'union entre un aldéhyde et un cycle à 7 chaînons ne donne aucun produit ⁴². Une méthode complémentaire à cependant été décrite par Nozaki utilisant de l'iodure de diéthylaluminium ^{43,44}.

Ce sont donc ces conditions que nous avons employées pour produire les composés **121** - **124**.



⁴² Pierre Wasnair, *PhD thesis*, **2006**, p 142.

⁴³ Takai, K., Oshima, K., Nozaki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1981**, vol. 54, 2747-2758.

⁴⁴ Wie Pei ; Guigzn Li *Chem. Comm.* **2002**, 2412-2413.

Schéma 38

Initialement nous avons tenté d'optimiser le couplage entre la cyclohepténone **105** et le 4-penténal **116** et nous avons donc étudié la réaction de condensation en fonction de divers paramètres, tels que la durée ou le solvant. Les résultats qui ont été obtenus sont repris dans le tableau de la page suivante.

105	116	Et ₂ AlI	Solvant	Durée	Rendement
1,2 eq.	1 eq.	1,2 eq.	DCM	24h	48 %
1,2 eq.	1 eq.	1,4 eq.	DCM	24h	12 %
1,2 eq.	1 eq.	1,4 eq.	MeCN	24h	52 %
1,2 eq.	1 eq.	1,4 eq.	DCM	48h	54 %
1,2 eq.	1 eq.	1,2 eq.	DCM	48h	51 %

Tableau 4

Les résultats du tableau 4 ci-dessus montrent que le rendement maximal a été obtenu pour l'entrée 4. Cela signifie que le composé **123** peut être obtenu avec un rendement de 54 %. Ce sont ces conditions que nous avons alors utilisées lors des autres réactions de couplage.

Pour chacune des tailles de cycle, les rendements obtenus en β -hydroxy-énones sont repris dans le tableau 5.

Composé	121	122	123	124
Rendement	40 %	56 %	54 %	73 %

Tableau 5

Nous pouvons constater, au regard des résultats présentés dans les deux tableaux précédents, que le rendement de l'adduit est acceptable pour les cycles à 7 et 8 chaînons (composés de départ **105** et **113**). Comme nous le disions précédemment, la littérature annonce des rendements nuls, pour ces cas précis dans les conditions initiales de Baylis-Hillman. Cependant, en ce qui concerne les cycles à 5 et 6 chaînons (composé **119** et **120**), ces rendements sont plus faibles dans les conditions de Nozaki que ceux obtenus par Pierre Wasnaire durant sa thèse de doctorat. Il avait alors utilisé les conditions de Baylis-Hillman (tributylphosphine, nBu₃P et Binol en quantités catalytique dans le THF à température ambiante pendant 24h).

Effectivement, il avait obtenu des rendements supérieurs à 95% dans les deux cas concernant des tailles de cycle plus petites.

III.2.3.2. Conditions de Baylis-Hillman

Les résultats n'étant pas aussi bons qu'escompté pour la synthèse de **121** et **122** et, la réaction conduisant à **122** à partir de **119** et **116** dans les conditions de la littérature procédant avec de bons rendements, nous avons décidé de reproduire le protocole décrit auparavant afin d'accéder à l'adduit **121**. La réaction est présentée ci-dessous.

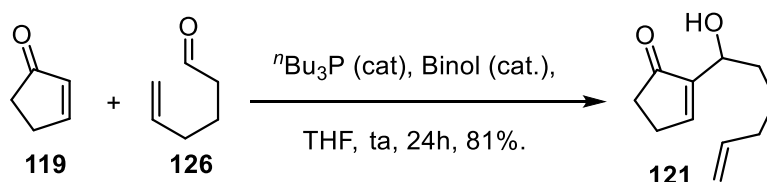


Schéma 39

La formation de l'hydroxycétone **121** s'effectue avec un excellent rendement de 81%. Ce dernier est nettement supérieur à celui obtenu dans les conditions de Nozaki.

Comme conclusion initiale de cette partie de chapitre, nous pouvons donc dire que les conditions de Baylis-Hillman (cf. III.2.3.2) sont favorables lorsque l'on cherche à effectuer un couplage avec des cycles à cinq ou six chaînons. A l'inverse, lorsque des cycles plus grands sont employés comme partenaires réactionnels, il est préférable d'utiliser les conditions décrites par Nozaki et utilisant des dérivés de l'aluminium.

III.2.4. Protection de la fonction alcool

L'étape de protection/activation de l'alcool est essentielle car elle permet de former un groupement partant qui pourra être éliminé lors de la réaction d'annélation de Stetter ce qui aura pour effet de garder dans la molécule finale une double liaison C=C. Elle permet aussi d'éviter les

interactions entre la fonction alcool et l'aldéhyde qui se forme dans la réaction subséquente d'ozonolyse. En effet, la formation du lactol correspondant masquerait la fonction aldéhyde et empêcherait la réaction de Stetter de se produire.

III.2.4.1. Protection par un acétate

Notre laboratoire avait mis au point un procédé permettant de former un acétate au départ d'un alcool en utilisant les conditions décrites par Yamamoto^{45,46}. Ces dernières utilisent l'anhydride acétique **127** en présence de triflate de scandium **131** comme indiqué dans le schéma suivant.

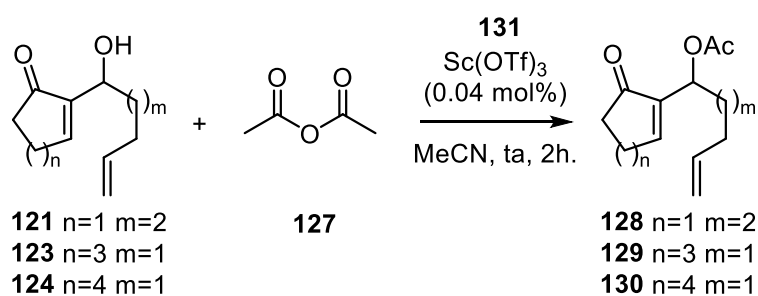


Schéma 40

Cette réaction ne présente pas de difficultés particulières et conduit aux acétates désirés avec de bons rendements.

Les composé **128**, **129** et **130** ont été obtenus avec 85 %, 68 % et 89 % de rendement respectivement.

III.2.4.2. Protection par un benzoyle

En plus des dérivés acétates, il nous paraissait intéressant d'introduire un autre groupement protecteur permettant d'étudier la

⁴⁵ Yamamoto H., *et al.* ; *J. Org. Chem.* ; **1996**, 61, 4560-4567.

⁴⁶ Dumeunier R., Marko, I.E. ; *Tet. Lett.* ; **2004**, 45, 825-829.

nucléofugacité des groupes partants et leurs impacts sur la réaction de cyclisation de Stetter. Nous avons donc décidé de benzyler l'alcool **122**.

Cette transformation de groupe fonctionnel a été effectuée dans des conditions standards et a conduit à l'adduit désiré avec un excellent rendement de 80 %.

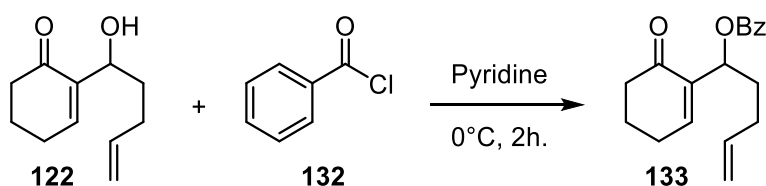


Schéma 41

III.2.5. Formation d'aldéhyde par ozonolyse

Ayant obtenu les produits de couplage protégés, il était nécessaire de générer la fonction aldéhyde requise pour la réaction de Stetter subséquente.

Cependant, cette transformation qui semble relativement triviale est loin de l'être. En effet, deux insaturations sont présentes dans notre substrat et, même si l'une est conjuguée à la cétone et donc, devrait être moins réactive vis-à-vis de l'ozone, Marianne Wiaux a montré que cette différence de réactivité était assez ténue. Afin de ne cliver que l'alcène riche en électrons, le rouge soudant a été utilisé comme indicateur coloré. En effet, ce dernier vire rapidement du rouge au jaune lorsque l'oléfine terminale (la plus réactive) du composé **134** est totalement oxydée. En règle générale, ce changement de couleur s'opère avant que l'ozone n'ait eu le temps de s'attaquer à la double liaison de l'accepteur de Michael.

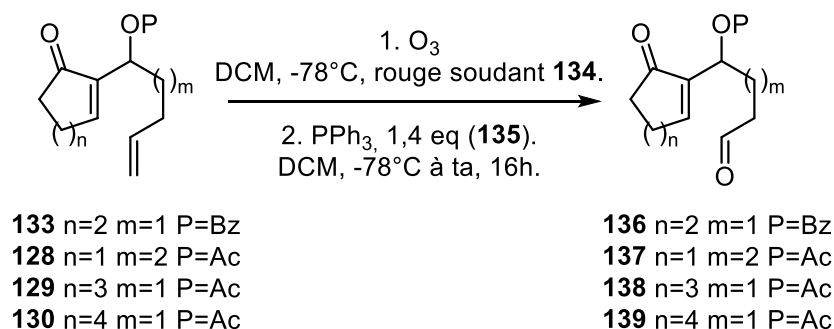


Schéma 42

Après passage de la quantité adéquate d’ozone, de la triphenylphosphine (**135**) a été ajoutée comme agent réducteur. Lors d’essais préliminaires en présence de Me₂S, nous avons constaté qu’il restait de l’ozonide secondaire dans le brut réactionnel. Les résultats relatifs à ces différentes manipulations sont repris dans le tableau ci-dessous.

Composé	136	137	138	139
Rendement	60 %	75 %	68 %	87 %

Tableau 6

Les rendements sont relativement bons malgré une purification parfois délicate sur gel de silice. Il est probable que ces rendements puissent encore être améliorés en optimisant davantage le contrôle des conditions de réactions. En effet, la réaction de clivage oxydatif dure au maximum 8 minutes. Une légère erreur dans le temps de passage de l’ozone peut entraîner une perte significative de rendement.

Cela dit, les produits que nous avons ciblés sont maintenant disponibles pour effectuer les tests d’annélation via une réaction de Stetter intramoléculaire.

III.2.6. Formation de bicycles éne-diones par réaction intramoléculaire de Stetter

Les manipulations ont été réalisées dans les conditions que Pierre Wasnaire a optimisées et décrites dans sa thèse de doctorat. Elles impliquent l'addition d'un équivalent de sel de thiazolium à l'aldéhyde précurseur dissout dans l'éthanol, suivie de 1,2 équivalents de triéthylamine. La solution est ensuite portée à reflux pendant 2 heures.

Les résultats obtenus sont présentés dans les schémas et tableaux suivants.

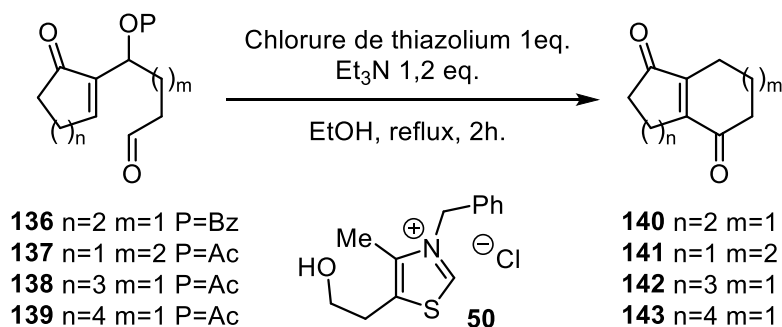


Schéma 43

Composé	140	141	142	143
Rendement	37 %	46 %	80 %	80 %

Tableau 7

Plusieurs remarques peuvent être émises à propos de ces réactions d'annélation. Dans un premier temps, nous pouvons constater que la formation du bicyclic [4,4,0] **140** ne s'effectue qu'avec un rendement assez modeste de 37% ce qui est plus faible que ce que le Dr. Pierre Wasnaire avait obtenu (60%). La protection au Benzoate avait été introduite pour étudier la nucléofugacité des groupements protecteurs. Il

semblerait donc que la présence d'un benzoate soit moins favorable à la formation du bicycle que ne l'est l'acétate.

Dans le cas des cyclisations de type 6 endo trig (composé **142** et **143**) la réaction donne de superbes rendements de 80 %. Dans le cas d'une cyclisation 7 endo trig les résultats sont inférieurs mais restent cependant encourageants, (46% pour le composé **141**) sachant que ce type de cyclisation n'est pas spécialement favorisée.

Quelques tests ont été également effectués de manière à vérifier si la manipulation fonctionnait avec des quantités catalytiques du sel de thiazolium **50** (20 mol%) et de triéthylamine (40%). Les composés **142** et **143** ont ainsi été isolés avec 48 % et 61 % de rendement respectivement. Bien que ces résultats soient intéressants en tant que tels, les rendements étant inférieurs à ceux obtenus lors de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique des co-réactifs, il a été décidé de continuer à utiliser par la suite les conditions stœchiométriques.

III.2.7. Conclusions

A l'issue de cette recherche, plusieurs résultats méritent d'être discutés. Premièrement, nous avons été capable d'assembler une grande variété d'ène-diones bicycliques possédant des tailles de cycles variables. Deuxièmement, la cyclisation effectuée par le biais d'une réaction de Stetter procède dans des conditions relativement douces et mène aux adduits désirés avec de bons rendements. Les différentes transformations s'effectuent avec de bons rendements et la séquence est généralement assez rapide (schéma et tableau suivants).

Séquence	Composé	R	ρ_1	ρ_2	ρ_3	ρ_4	P_{tot}
1	140	OAc	54 %	84 %	75 %	80 %	27 %
1	141	OBz	56 %	80 %	60 %	37 %	10 %
3	142	OAC	74 %	68 %	68 %	80 %	27 %
4	143	OAc	40 %	89 %	87 %	46 %	14 %

Tableau 8

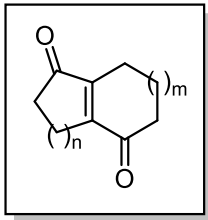


Schéma 44

toute, un résultat que l'on devrait encore pouvoir améliorer.

Chapitre 4

Analyse rétrosynthétique

Afin d'améliorer les résultats décrits dans le chapitre précédent, nous avons tenté de perfectionner l'approche synthétique vers les bicyclo-ène-1,4-diones initiée par le Dr Pierre Wasnaire et que nous avons développée ultérieurement (Schéma 45). En plus d'en étendre le champ d'application, nous souhaitons optimiser la formation, par réaction de Stetter, de ces structures intéressantes pouvant mener à la synthèse de décalones et d'hydrindanones fonctionnalisées⁴⁷.

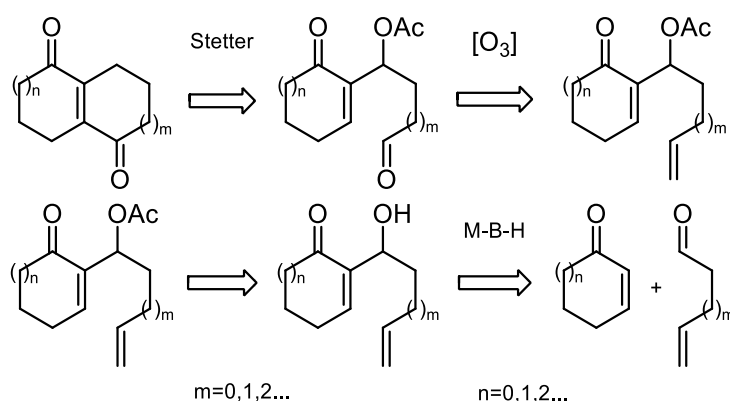


Schéma 45

Les premières modifications apportées à la séquence réactionnelle initiale ont été : 1) l'inversion de l'ordre dans lequel les liaisons du bicyclo sont formées et 2) la substitution de la réaction de Morita-Baylis-Hillman par une condensation aldol (Schéma 46). Cette nouvelle voie de synthèse des bicycles **140-143** présente l'avantage de d'utiliser les mêmes

⁴⁷ Wasnaire, P., thèse de doctorat **2006**, Université Catholique de Louvain, *Nouvelles synthèses de bicycles fonctionnalisés.* ; de Merode, T., mémoire de DEA **2006**, Université Catholique de Louvain, *Application de la réaction de Stetter aux adduits de Baylis-Hillman.* ; Wasnaire, P.; de Merode, T.; Marko I. *Chemical Comm.*, **2007**, 45, 4755.

synthons que la précédente, et de procéder via des intermédiaires similaires. L'innovation principale est l'emploi d'une réaction de Stetter intermoléculaire pour coupler l'énone avec l'aldéhyde en lieu et place de sa variante intramoléculaire cyclisante. De plus, la condensation aldol est une alternative intéressante à la réaction de Baylis-Hillman qui nécessite des conditions expérimentales strictes sur de longues périodes de temps.

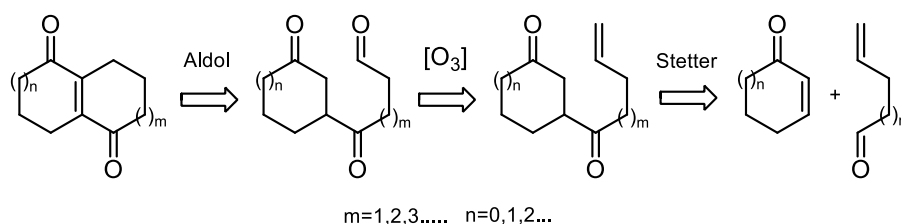


Schéma 46

Une implication avantageuse de cette nouvelle stratégie est que la réaction d'ozonolyse de l'adduit obtenu par condensation Aldol ne posera plus de problème de sélectivité. En effet, là où la séquence précédente nous obligeait à effectuer une oxydation sélective de la double liaison terminale en présence d'une énone, cette méthode nous mène à un intermédiaire ne possédant qu'une seule insaturation. Nous espérons ainsi augmenter le rendement de cette étape. La cyclisation finale par simple condensation aldol finirait, en trois étapes, la formation des noyaux des composés naturels ciblés.

Une fois la viabilité de cette nouvelle méthode démontrée pour la formation de cycles de différentes tailles, nous l'appliquerons à la synthèse de l'acide coronafacique (**144**) et du modèle deséthylé (**145**). Nous avons choisi de débiter notre étude synthétique par la formation de ce dernier afin de : 1) éviter les problèmes de diastéréosélectivité liés à la présence d'un centre chiral supplémentaire et 2) simplifier les purifications et analyses.

Les noyaux cis-hydrindanones des composés ciblés sont directement accessibles par réduction de nos bicycles **140**, **141** et **143**, comme l'a précédemment montré le Dr. Wasnaire.

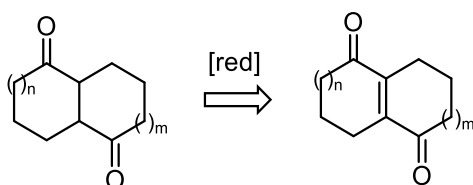


Schéma 47

Une réaction de Shapiro, au cours de laquelle le vinyl lithien intermédiaire s'additionne sur du dioxyde de carbone, installe la fonction acide énoïque et termine la synthèse de notre modèle **144** comme illustré dans le schéma ci-dessous.

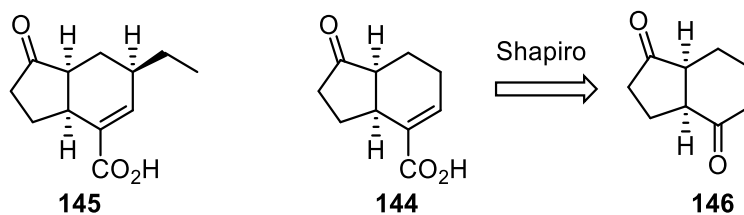


Schéma 48

Pour finaliser l'approche de l'acide coronafacique et de son (ses) analogue(s), il faudra alors se pencher sur la faisabilité d'une réaction de type Shapiro sur l'intermédiaire **144** qui permettrait de former la double liaison intracyclique avec la bonne géométrie. Alors de capture l'intermédiaire lithié avec de dioxyde de carbone comme électrophile devrait conduire directement au produit présentant une fonction acide comme cela est montré sur le schéma ci-après.

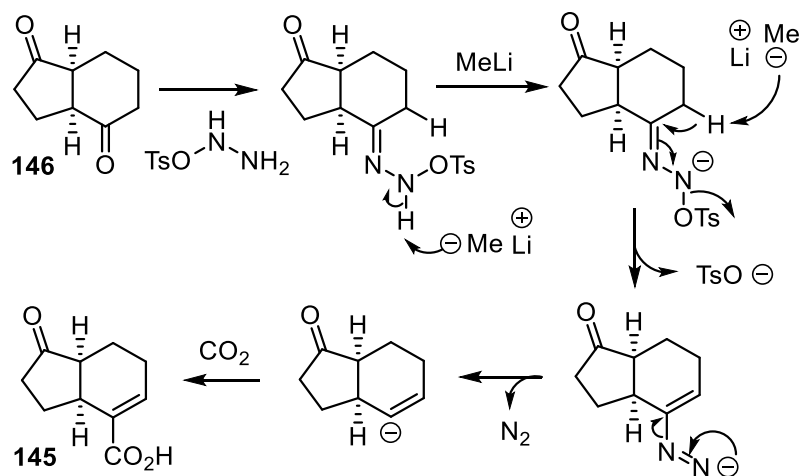


Schéma 49

Ceci devrait permettre de terminer la synthèse de l'analogue ne possédant comme centre de chiralité que les deux carbones situés en tête de pont. Il faudra refaire la synthèse par la suite en utilisant un aldéhyde de départ présentant le groupement éthyle avec la bonne stéréochimie.

Chapitre 5

Développement de la réaction de Stetter intermoléculaire

Ce chapitre traite du développement de la réaction de Stetter intermoléculaire, la première étape de notre nouvelle voie de synthèse des noyaux bicycliques ène-1,4-diones (voir Chapitre 4 Analyse rétrosynthétique).

V.1. Premiers couplages de Stetter intermoléculaires

Nous avons débuté notre étude en essayant de coupler, par réaction de Stetter, l'aldéhyde **116** avec la cyclopenténone **119**. Cet exemple précis n'étant pas décrit dans la littérature, nous avons utilisé des conditions réactionnelles standards afin d'accéder à l'adduit **147** désiré⁴⁸.

Le protocole choisi fait réagir un équivalent d'énone **119** avec un léger excès d'aldéhyde **116**, une quantité catalytique de précatalyseur **50** et sous-stœchiométrique de triéthylamine à température ambiante (Schéma 50). Les résultats obtenus dans les différents solvants testés sont présentés dans le Tableau 9.

⁴⁸ Wasnaire, P.; De Merode, T.; Marko, I.E. *Chem. Comm.*, **2007**, 45, 4755-4757.

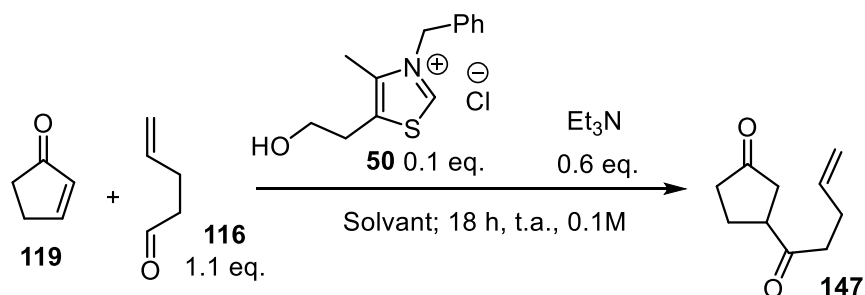


Schéma 50

Solvant	Rendement
THF	0%
DCM	0%
Et ₂ O	0%
Toluene	0%
DMF	0%
Dioxane	0%
EtOH	0%

Tableau 9

La reproduction de ces conditions expérimentales ne nous a jamais permis d'obtenir le produit de couplage désiré, quel que soit le solvant utilisé. L'emploi d'éthanol, ayant pourtant permis au Dr. Wasnaire d'effectuer des réactions de Stetter intramoléculaires avec près de 50% de rendement (entrée 2), n'a pas pu nous permettre d'observer la dione **147** et semble indiquer que cette transformation particulière soit plus compliquée que prévue. L'hypothèse avancée à ce stade de notre recherche est que le facteur entropique joue ici en la défaveur de la réaction.

V.2. Variation de la taille du cycle

Les conditions précédemment utilisées n'ayant pas permis d'obtenir le produit de couplage désiré, nous avons décidé de tester le protocole expérimental optimisé par le Dr. Wasnaire au cours de sa thèse de doctorat. Celui-ci fait réagir un équivalent d'énone **119** avec un léger excès d'aldéhyde **116**, une quantité catalytique de précatalyseur **50** et sub-stœchiométrique de triéthylamine, à température ambiante dans le dichlorométhane (Schéma 35). Les résultats de ces expériences tests, effectuées avec la cyclopenténone et la cyclohexénone sont repris dans le tableau 10.

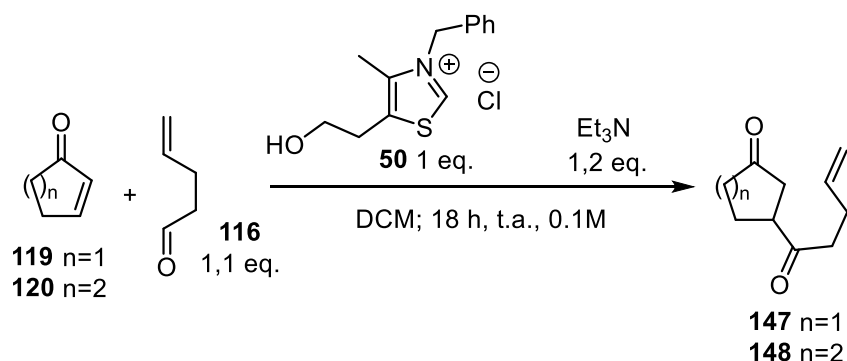


Schéma 51

n	Rendement
1	0%
2	0%

Tableau 10

Le produit de couplage n'ayant toujours pas été observé, nous nous sommes résolus à entreprendre une analyse approfondie de cette transformation. Celle-ci consistera en l'étude de l'effet de la variation systématique d'une série de paramètres choisis : 1) la quantité des réactifs engagés 2) la nature de la base et 3) du précatalyseur, sur le

résultat du couplage. Afin de permettre une comparaison aisée de nos résultats, ces expériences se feront toutes sur les mêmes substrats, le pent-4-éнал et la cyclohexénone, dans l'éthanol.

V.3. Variations des conditions initiales

La réaction de couplage suivante, utilisée comme référence (Schéma 57) a donc été effectuée et l'adduit recherché fut obtenu avec un rendement de 17% (entrée 1 Tableau 11). Différentes modifications du protocole furent alors apportées afin d'optimiser ce premier résultat positif. Celles-ci sont présentées dans le tableau 11.

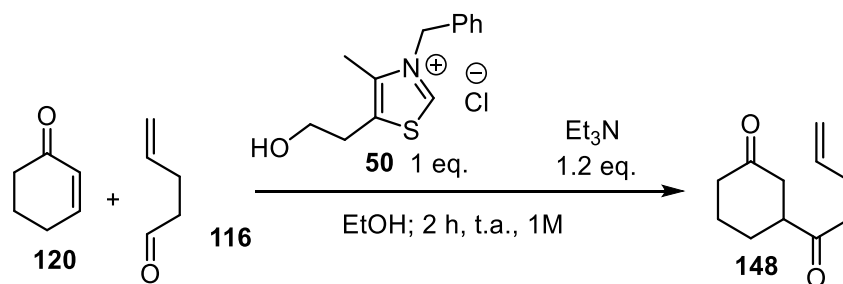


Schéma 52

Aldehyde eq.	Base	Rendement
1.1	Et ₃ N	17%
4.4	Et ₃ N	22%
1.1 (dw)	Et ₃ N	19%
1.1	EtONa	21%
1.1	EtONa	12%
1.1	^t BuOK	7%
2.2	^t BuOK	8%

Tableau 11

Même si la dione désirée ne fut jamais obtenue avec des rendements supérieurs à 20 %, quelques conclusions intéressantes peuvent être tirées de ces expériences. Ainsi, nous pouvons constater que l'augmentation de la quantité d'aldéhyde engagée n'a que peu d'influence sur les résultats, tandis que la substitution de la triéthylamine par une base plus forte semble avoir un impact négatif sur notre rendement. Ces constatations faites, nous nous sommes appliqués à l'étude de l'impact de la nature du précatalyseur sur la formation de l'adduit **148**.

V.4. Synthèse et teste de différents précatalyseurs

Les premiers précatalyseurs testés furent l'imidazole **149** et le thiomidazole **150** (Schéma 53), tous les deux disponibles dans notre laboratoire. Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 12.

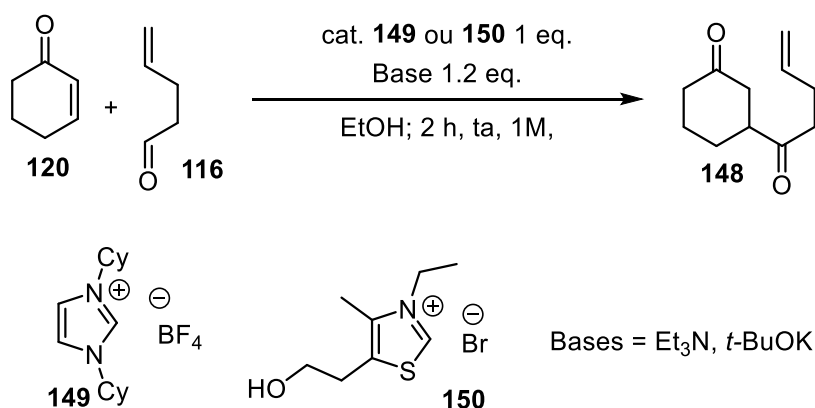


Schéma 53

Solvant	Base	Précatalyseur	Rendement
Ethanol	Et ₃ N	149	0%
Ethanol	<i>t</i> -BuOK	149	0%
THF	Et ₃ N	150	0%

Tableau 12

Le fait qu'aucune de ces conditions n'aient permis de former notre adduit nous mène à penser que l'encombrement stérique de l'iminium est d'une importance critique. Selon les mécanismes précédemment présentés, la formation du produit passe par l'addition de l'intermédiaire de Breslow sur l'énone. Il faut dès lors que l'encombrement stérique des deux partenaires soit tel que leur approche reste possible. Nous pensons que l'utilisation de la cyclohexénone, en lieu et place des accepteurs de Michael acycliques moins encombrés rapportés dans la littérature, requiert l'emploi d'un carbène plus accessible. L'encombrement stérique du précatalyseur doit dès lors être minimisé. Afin de tester cette hypothèse, nous avons synthétisé l'imidazolium **152**, par simple méthylation de l'imidazole⁴⁹ **151**, et l'avons engagé dans une réaction de Stetter (Schéma 54 et Tableau 13).

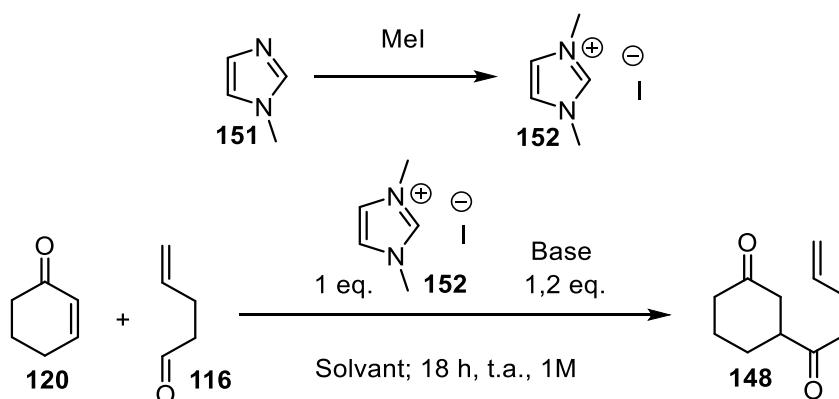


Schéma 54

⁴⁹ Dinares, I.; Garcia De Miguel, C.; Ibanez, A.; Mesquida, N.; Alcalde, E. *Green Chemistry*, **2009**, *11*, 1507-1510.

Solvant	Base	Rendement
Ethanol	Et ₃ N	0%
Ethanol	<i>t</i> -BuOK	0%
THF	<i>t</i> -BuOK	0%

Tableau 13

L'utilisation de triéthylamine comme base ne permettant pas la formation du produit (entrée 1), nous l'avons remplacée par des bases plus fortes, plus en adéquation avec les pKa des sels d'imidazolium rapportés dans la littérature ⁵⁰, Malheureusement, l'emploi de l'éthanolate de potassium (formé par réaction du *tert*-butanolate de potassium avec l'éthanol) ou de *tert*-butanolate de potassium n'a pas permis d'améliorer notre résultat.

Fort de ces échecs et persistant dans l'idée de trouver un précatalyseur qui soit capable de fournir des rendements acceptables dans la réaction de couplage, nous avons décidé d'investiguer l'emploi d'autres composés de type thiazolium ou oxazolium comme source de carbène. Notre choix s'est porté vers des précatalyseurs stables et peu encombrés, les sels d'iminium **153** et **154**. La présence d'un unique méthyle à proximité du centre réactif nous assure un encombrement stérique minimal, tandis que la stabilité est apportée par la conjugaison du noyau N-hétérocyclique au cycle aromatique.

Ces sels d'iminium sont aisément formés par condensation d'orthoformate sur les dérivés de l'anilines correspondants (avec des rendements proches de 90 %), suivie par la méthylation des adduits bicycliques⁵¹ (Schéma 55). Si le dérivé N-méthylbenzoxazolium (**153**) n'a

⁵⁰ J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 985 ; Bausch J. Org. Chem. **1990**, 55, 5806 ; Alder Chem. Commun, **1995**, 1267 ; Acc. Chem. Res. **1988**, 21, 456, 463

⁵¹ Heravi, M. M.; Baghernejad, B.; Oskooie, H. A. Chinese Journal of Chemistry, **2009**, 27, 379.

pas été observé, le N-méthylbenzothiazolium (**154**) a été isolé avec un rendement global de 30%.

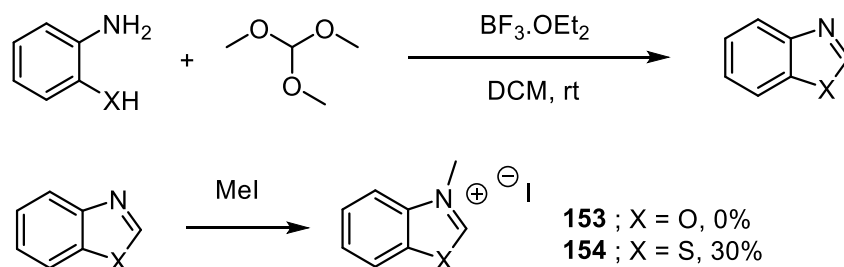


Schéma 55

La réaction de couplage de l'aldéhyde **116** à la cyclohexénone (**120**) en présence de ce nouveau précatalyseur a alors été entreprise dans des conditions similaires à celles précédemment décrites (Schéma 55). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 14.

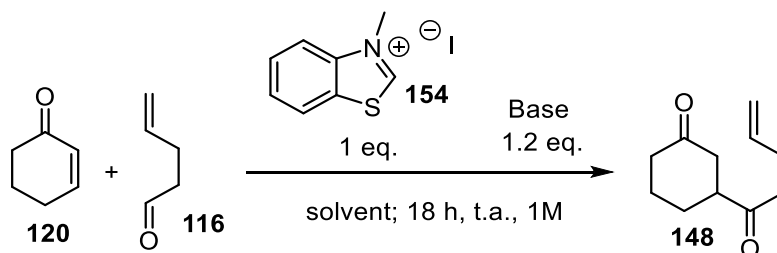


Schéma 56

Solvant	Base	Rendement
Ethanol	<i>t</i> -BuOK	0%
THF	LDA	0%

Tableau 14

Un nouveau type de difficulté s'est présentée à nous lorsque nous avons testé, sans succès, ce nouveau précatalyseur : sa solubilité. Celui-ci

s'est en effet avéré insoluble dans l'éthanol, et aucune réaction n'y a eu lieu. Nous avons alors pensé contourner ce problème en réalisant notre couplage dans un autre solvant, le THF (entrée 2), mais cet essai s'est également révélé infructueux.

V.5. Conclusion du couplage par réaction de Stetter

L'idée de base était d'utiliser une réaction de Stetter intermoléculaire pour permettre la formation d'un adduit qui nous mènerait vers les composés éne-diones bicycliques fonctionnalisables. Ces derniers devaient être à ceux obtenus pendant le travail de DEA mais ces recherches furent stoppées net par les mauvais résultats obtenus.

Lors de ces différentes investigations les rendements attendus n'ont jamais été au rendez-vous. Le meilleur résultat fut de 22 % dans le cas de la formation d'un adduit avec la 2-cyclohexenone mais en utilisant 4,4 équivalents de l'aldéhyde et de 0 % pour le cas de la 2-cyclopenténone.

Nous avons été poussés à regarder s'il était possible d'obtenir quelques résultats encourageants en faisant varier les catalyseurs. Ces derniers ayant dû être synthétisés en laboratoire, avec de très mauvais rendements.

Malgré tous nos efforts, les rendements en adduits n'ont simplement pas décollé. Cela nous a forcé à oublier notre voie de synthèse, pourtant prometteuse, et à oublier la réaction de Stetter comme solution pour coupler l'aldéhyde avec l'énone en version intermoléculaire.

Chapitre 6

Approche par synthèse des diones bicycliques

Le couplage par réaction de Stetter des énones cycliques aux aldéhydes n'ayant pas pu être optimisé (cfr. Chapitre 5), nous avons décidé de développer une nouvelle voie de synthèse des bicyclo-1,4 diones ciblées. Les résultats obtenus lors de son élaboration sont repris dans ce chapitre.

VI.1. Nouvelle voie rétrosynthétique par réduction des adduits de Baylis-Hillman

La dernière étape de notre séquence réactionnelle, telle que nous l'avons présentée au chapitre 4, consiste à réduire les énediones **154** en dicétones **156** (Figure 3).

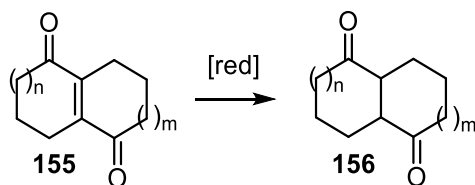


Figure 3

Cette transformation n'est pas inconnue dans notre laboratoire, puisque le docteur Wasnaire l'étudia lors de sa thèse doctorale. Il ressort de ses travaux que cette réduction n'est pas diastéréosélective et génère donc un mélange de bicycles cis et trans. Il est donc souhaitable de lui trouver une alternative. Nous nous sommes alors posé la question suivante : sachant que la réaction de Stetter génère des γ -dicétones, pourquoi ne pas l'utiliser comme méthode de cyclisation ? Sur base de cette réflexion, une nouvelle approche rétrosynthétique fut envisagée (Schéma 57).

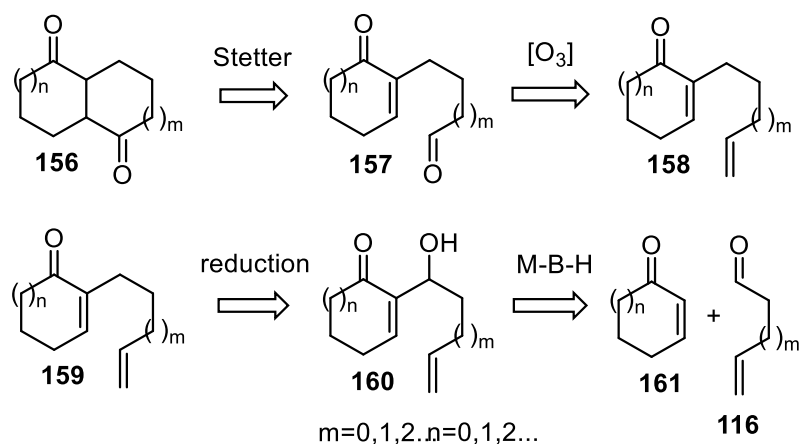


Schéma 57

Celle-ci propose de coupler les accepteurs de Michaël **161** aux aldéhydes **116** dans les conditions de Morita-Baylis-Hillman, afin de générer le composé **160**. La désoxygénation de celui-ci, suivit du clivage oxydatif de la double liaison terminale fournirait l'aldéhyde nécessaire à la dernière transformation : la réaction de Stetter intramoléculaire. Celle-ci devrait former la dicétone **156**, possédant la jonction de cycle *cis*, en 4 étapes linéaires. En plus d'être courte et, à priori, flexible cette route possède l'avantage d'utiliser les mêmes réactifs que nos synthèses précédentes.

VI.2. Couplage de Morita-Baylis-Hillman

Notre approche débuta par l'étude du couplage de Morita-Baylis-Hillman de l'aldéhyde **116** à la 2-cyclopenténone (**119**). En utilisant les conditions décrites dans la littérature⁵², nous avons obtenu le composé **161** désiré avec de très bons rendements (Schéma 58, Tableau 15).

⁵² Wasnaire, P.; Wiaux, M.; Touillaux, R.; Marko, I. E. *Tet. Let.*, **2006**, 6, 985-989.

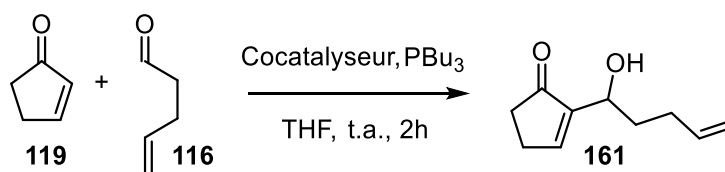


Schéma 58

Co-catalyseur	Rendement
Binol	92%
DMAP MgI_2	0%
Naphtol	94%

Tableau 15

Nos expériences montrent que le Binol et le Naphtol sont de très bons co-catalyseurs pour cette réaction. L'emploi de l'iodure de magnésium et de DMAP, pourtant décrit dans la littérature⁵³, n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage. Le mécanisme de la réaction de M-B-H n'étant pas le sujet de la thèse il ne sera pas discuté en profondeur ici. Nous pouvons cependant souligner l'importance du proton situé en position α de l'énone cyclique. En effet, dans une proposition du mécanisme élaborée par Aggarwal⁵⁴, ce dernier a montré que la présence d'un alcool catalysait la réaction, et qu'en absence de ce dernier, le taux de conversion passait en dessous des 20%. L'avantage du binol tout comme le naphtol, est de posséder une fonction alcool relativement acide tout en ayant un encombrement stérique relativement important. Ces derniers justifient sûrement les bons résultats obtenus lors de nos manipulations⁵⁵.

⁵³ A. Bugarin, B. T. Connell, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4638-4641. A. Bugarin, B. T. Connell, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2644-2646.

⁵⁴ Aggarwal V.K., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706-1708.

⁵⁵ K.E. Price, S.J. Broadwater, H.M. Jung, D.T., *McQuade Organic Letters*, **2005**, 7, 1, 147-150

VI.3. Désoxygénation des adduits de Morita-Baylis-Hillman

L'accès aux adduits de Morita-Baylis-Hillman ne posant pas de problèmes, la suite de la séquence réactionnelle, le remplacement de la fonction hydroxyle par un atome d'oxygène, a pu être investigué. Les résultats récoltés lors de l'étude de cette transformation sont rapportés dans cette section.

VI.3.1. Réduction par transfère d'hydrure sur un ion carbonium.

La première méthode testée fut la désoxygénation de Yamaguchi⁵⁶, initialement développée par Carey et Tremper⁵⁷, consistant à faire réagir le substrat avec de l'acide trifluoroacétique et de l'hydrure de triéthylsilane (Schéma 59.)

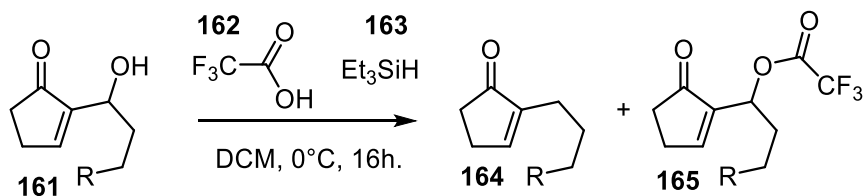


Schéma 59

Malheureusement, dans nos mains, cette méthode permit uniquement d'isoler l'ester trifilique **165**. Il semblerait que dans les conditions étudiées, celui-ci ne veuille pas s'éliminer afin de générer l'intermédiaire cationique sur lequel l'hydrure est censé s'ajouter. Une autre source d'activation de la fonction hydroxyle, l'éthérate de

⁵⁶ Yamauchi, S.; Hayashi, Y.; Kirikihira, T.; Masuda, T. *Biosi. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 2005, 113.

⁵⁷ Carey, F. A.; Tremper, H.S. *J.Org. Chem.*, **34**, 1969, 4.

trifluorure de bore (**166**), fut alors testée afin de pallier à ce problème (Schéma 60, Tableau 16).

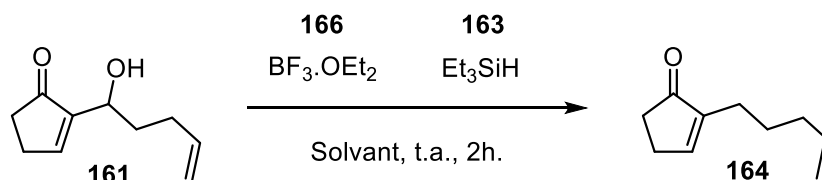


Schéma 60

Réaction	161	166	163	Solvant	Observation
1	1	1	1	Et ₂ O	Produit de départ
2	1	1	1	DCM	Spot non identifié
3	1	5	10	DCM	Dégradation

Tableau 16

Ceci n'arrangea rien puisque l'oléfine **164** désirée ne fut jamais observée. L'emploi d'une quantité stœchiométrique des réactifs dans le DCM a généré de nouveaux produits en quantités trop faibles que pour pouvoir être analysés, tandis que l'augmentation du nombre d'équivalents d'acide de Lewis a eu pour seul effet de dégrader nos produits. La méthode de Yamaguchi semblant incapable de réduire nos adduits, nous nous sommes tournés vers une autre méthode de désoxygénation : la désoxygénation radicalaire des toluates.

VI.3.2. Désoxygénation à l'iodure de samarium (II)

Lors de sa thèse doctorale, le Dr. Kevin Lam a développé une méthode (aujourd'hui connue sous le nom de réaction de Marko-Lam) permettant

de réduire un toluate (ou benzoate) en utilisant la chimie radicalaire⁵⁸. L'alcool cible est estérifié puis, en présence d'iodure de samarium (II), la liaison carbone-oxygène subit une rupture homolytique. Le radical ainsi généré peut ensuite capturer un hydrogène du solvant ou être réduit en carbanion via un second transfert d'électron puis neutralisé par capture d'un proton, afin de former le produit désoxygéné.

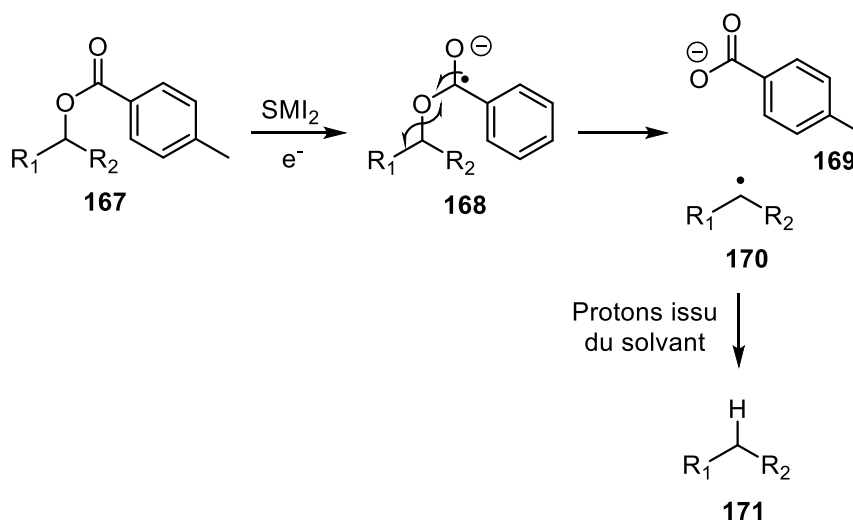
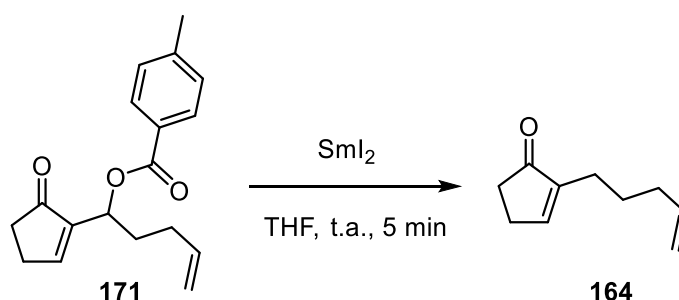


Schéma 61

La formation du toluate **171** se fait sans grande peine au départ de l'adduit **161** obtenu précédemment en suivant les modes opératoires décrits par le Dr. Kevin Lam. La réduction de cet ester par l'iodure de Samarium fut elle plus problématique (Schéma 62, Tableau 17)

⁵⁸ Lam, K., thèse de doctorat **2010**, Université Catholique de Louvain, *Electroréduction des esters aromatiques : Nouvelle contribution de l'Electrochimie à la Synthèse organique*. ; Lam, K.; Markó I.E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773. ; Lam, K.; Markó I.E. *Chem. Comm.* **2009**, 95. ; Lam, K.; Markó I.E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2752. ; Lam, K.; Markó I.E. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 10930.



Réaction	Toluate 171	SmI ₂	Observations
1	1	2	Conversion incomplète
2	1	4	Produit non identifié
3	1	2,2	Disparition de la double liaison intracyclique (¹ H RMN)

Tableau 17

Les conditions décrites dans la littérature (entré 1 ; Tableau 17) ne permettant pas la formation de notre produit, nous avons décidé de faire varier le nombre d'équivalent d'iodure de Samarium utilisé. L'effet fut drastique puisque la RMN du proton indiqua la disparition de la double liaison intramoléculaire. Ceci signifie que l'accepteur de Michael, requis pour la réaction de Stetter, a été détruit. L'hypothèse avancée à ce stade de nos recherches est que le radical formé au pied du toluate se serait réarrangé et/ou aurait réagi avec une oléfine présente sur notre molécule. Cette voie de synthèse fut alors abandonnée aux profits d'autres méthodes qui, a posteriori, semblent plus prometteuses.

VI.4. Couplage par réaction de condensation aldol

VI.4.1. Rétrosynthèse par condensation Aldol et isomérisation

La réduction de l'adduit de Baylis-Hillman s'étant avérée compliquée, nous avons décidé de tester un autre chemin synthétique pour obtenir l'intermédiaire **156** : une condensation aldol combinée à une isomérisation de la double liaison. La nouvelle voie rétrosynthétique envisagée est présentée ci-dessous (Schéma 63).

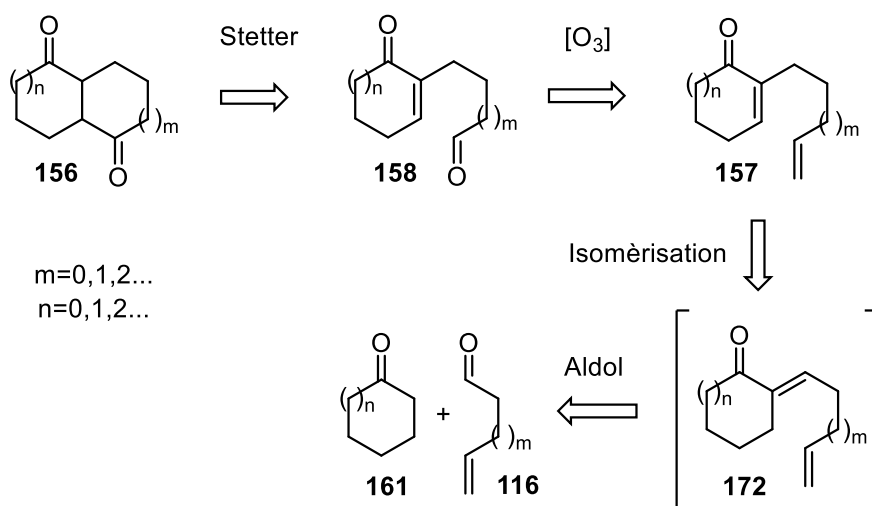


Schéma 63

La suite de la synthèse visant à transformer l'énone endocyclique **157** en dicétone **156** est identique à celle décrite au début de ce chapitre.

VI.4.2. Condensation aldol et isomérisation « one pot »

Le seul exemple de réactions similaires à celle envisagée dans notre rétrosynthèse est issu d'un brevet japonais déposé en 2001⁵⁹. Leur

⁵⁹ Japanese patent : **2001-213837** (P2001-212827A)

procédure consiste à mélanger, en phase pure, la cyclopentanone (**173**) et le 4-penténal (**116**) avant d'ajouter l'hydroxyde de sodium aqueux. La phase organique est alors directement diluée dans le pentan-1-ol et portée à reflux pendant une heure en présence d'acide chlorhydrique (Schéma 64).

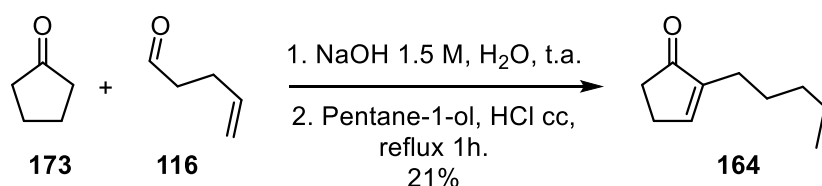


Schéma 64

La reproduction de leur protocole nous a permis d'isoler le composé **164** avec un rendement global de 21%. Celui-ci étant inférieur à celui rapporté par la publication (85% pour former 500g de produit), nous avons tenté d'optimiser leur procédure.

VI.4.3. Optimisation de la condensation aldol

Dans cette optique, l'emploi d'autres acides, bases et solvants a été testé (Schéma 65). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 18.

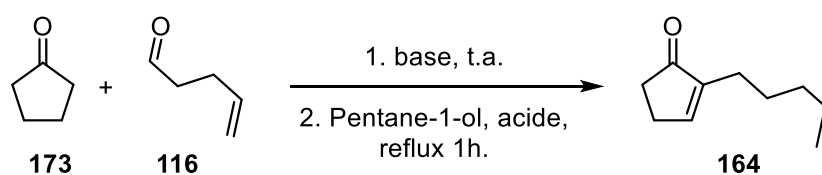


Schéma 65

Base cat.	Solvant	Acide cat.	Rendement condensation	Rendement global
KOH	H ₂ O	HCl cc.	0%	---
<i>t</i> BuOK	Phase pure	---	0%	---
NaOH	H ₂ O	APTS	---	20%

Tableau 18

A la vue de ce tableau, il apparait que la nature de la base semble être d'une importance critique. En effet, la substitution du NaOH par des bases plus réactives (entrées 1 et 2) ne permet pas d'observer la formation du produit. L'addition aldol étant réversible, ceci ne signifie pas qu'aucune réaction ne s'est produite, mais plutôt que l'étape de crotonisation, censée tirer l'équilibre vers la droite, ne se fait pas. La substitution de l'acide chlorhydrique par l'APTS n'a elle aucun effet sur le rendement. Une étude plus approfondie fut entreprise afin de mieux comprendre ces étapes élémentaires (addition/crotonisation/isomérisation). Les observations récoltées sont présentées dans la prochaine section.

VI.4.4. Réaction de Mukaiyama-Aldol

La réaction de Mukaiyama-Aldol fut logiquement employée afin de contrôler la formation de l'énolate (piégé sous forme d'éther d'énol silylé) et de le forcer à réagir avec un seul équivalent d'aldéhyde⁶⁰. La formation de l'éther d'énol silylé au départ de la cétone cyclique correspondante se fait selon une méthode développée par Duboudin⁶¹ (Schéma 66) et

⁶⁰ Matsuo, J.-I.; Murakami, M.; *Angewandte Chemie - International Edition*, **2013**, vol. 52, 9109-9118

⁶¹ Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron*, **1987**, 2075.; Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron*, **1987**, 2089.

permet d'obtenir les cycles à 5, 6 et 7 chaînons avec de bons rendements. La conversion de la cyclooctanone est, elle, incomplète dans ces conditions.

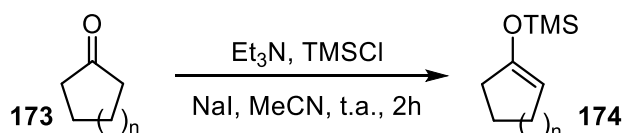


Schéma 66

La réaction de Mukaiyama-aldol entre le dérivé de la cyclopenténone **174** et le penténal **116** a été ensuite réalisée selon les conditions décrites dans la littérature⁶². La β -hydroxycétone **161**, formée avec un excellent rendement, fut mis en présence d'acide concentré afin d'initier la réaction d'élimination/isomérisation (Schéma 67).

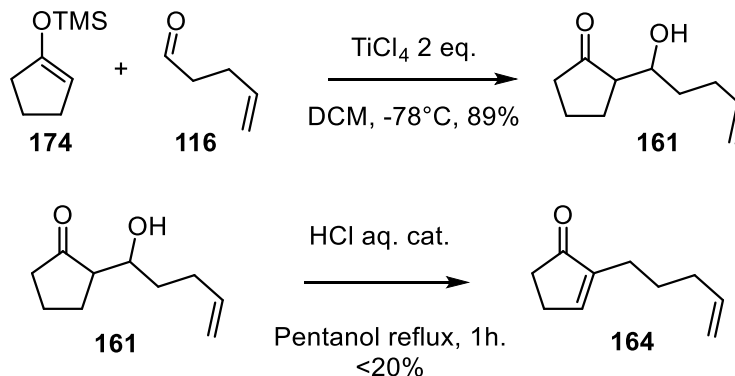


Schéma 67

Malheureusement, cette séquence en deux étapes fournit l'énone endocyclique avec des rendements similaires à ceux obtenus pour la méthode one pot (point VI.4.3). Afin d'améliorer ce premier résultat, un

⁶² Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M.; Venturini, A.; Zavitsas, A. *Chemistry - A European Journal*, **1997**, 3, 376-387.

nouveau protocole n'utilisant qu'un équivalent d'acide de Lewis fut alors mis au point et testé (Schéma 68)

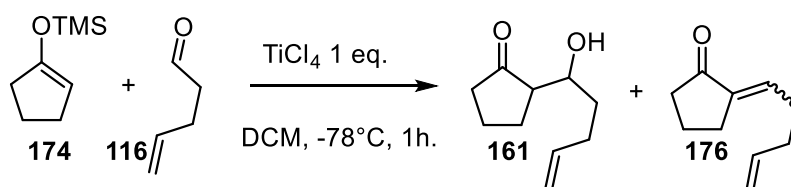


Schéma 68

De façon surprenante, il résulta en la formation de deux produits : le produit d'addition **161** et celui de condensation **176** aldol. A ce stade, nous supposons que la formation de ce dernier soit liée à la présence d'acide chlorhydrique anhydre, généré par décomposition du tétrachlorure de titane pendant la réaction de couplage ou durant l'extraction. Bien qu'inattendu, ce résultat ne nécessite pas la modification de notre voie de synthèse puisque ce mélange de produits peut être directement traité en milieu acide afin de générer l'énone endocyclique **164** (Schéma 69)

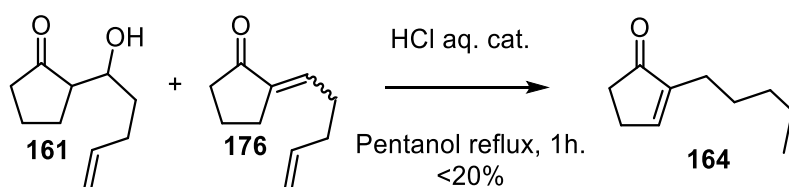


Schéma 69

Les différents résultats rapportés pour la condensation aldol semblent tous indiquer que l'étape de crotonisation est particulièrement contraignante. Celle-ci n'ayant jamais été entreprise que sur des cycles à 5 chaînons, et sachant que la taille du cycle peut influencer une élimination E1cb , la transformation de la cyclohexanone fut étudiée (Schéma 70).

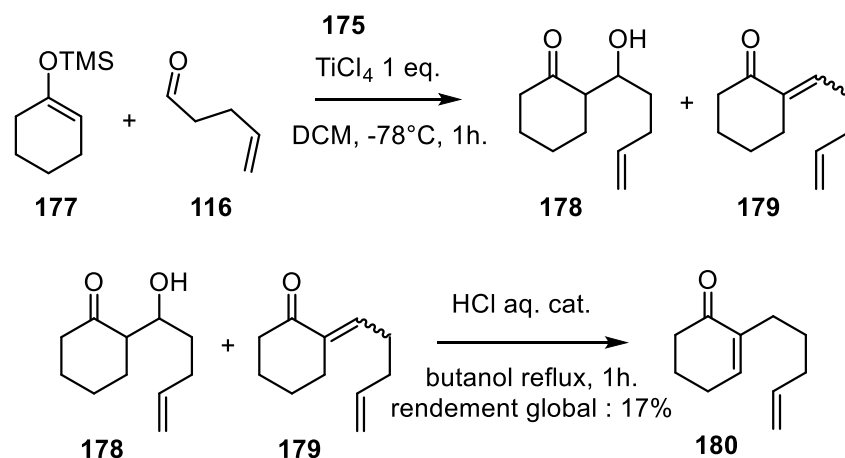


Schéma 70

Malheureusement, les résultats obtenus furent similaires à ceux décrits pour les dérivés de la cyclopentanone : formation des produits d'addition **178** et de condensation **179** aldol pouvant être directement transformés en énonés endocycliques avec un rendement avoisinant les 20%. La variation de la taille du cycle ne semble donc pas influencer le résultat de la réaction. Par soucis de simplicité, les conditions dans lesquelles la réaction d'élimination a été tenté s'est toujours fait sont des conditions acides aqueuses comme décrit dans le brevet japonais. Cela dit, a posteriori, il nous apparaît évident que d'autres conditions comme l'activation de la fonction alcool sous forme de groupement partant auraient pu être envisagé. Des conditions tels que $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ ou de SOCl_2/Py auraient pu nous amener au produit désiré.

VI.4.5. Conclusion sur l'approche par condensation Aldol

La découverte d'un brevet Japonais décrivant la formation de nos énonés endocycliques en une seule étape avec d'excellents rendements nous avait amené à explorer la condensation aldol comme voie de synthèse des substrats de la réaction de Stetter. Malheureusement, leurs

résultats s'avérèrent non-reproductibles. Leur méthode one pot et notre protocole en deux étapes, utilisant la méthodologie de Mukaiyama, n'ont jamais permis d'obtenir le composé ciblé avec des rendements dépassant 20 %. Il fut donc décidé d'abandonner le développement de cette voie de synthèse au profit d'autres approches plus prometteuses.

VI.4.6. Vers la synthèse des bicycles [5,6] et [6,6]

Ayant accumulé assez d'intermédiaires **164** et **180** (Figure 4), nous avons décidé de tester la fin de notre séquence réactionnelle (leur transformation en dicétone) avant de trouver une nouvelle méthode pour les synthétiser. L'insaturation terminale a alors été clivée par ozonolyse⁶³ afin de générer l'aldéhyde nécessaire à la réaction de Stetter (Schéma 71).

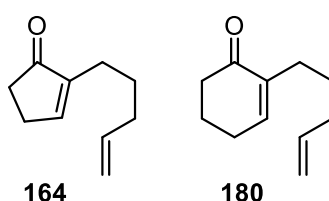


Figure 4

⁶³ Vaysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K. *Synthesis*, **1980**, 807.

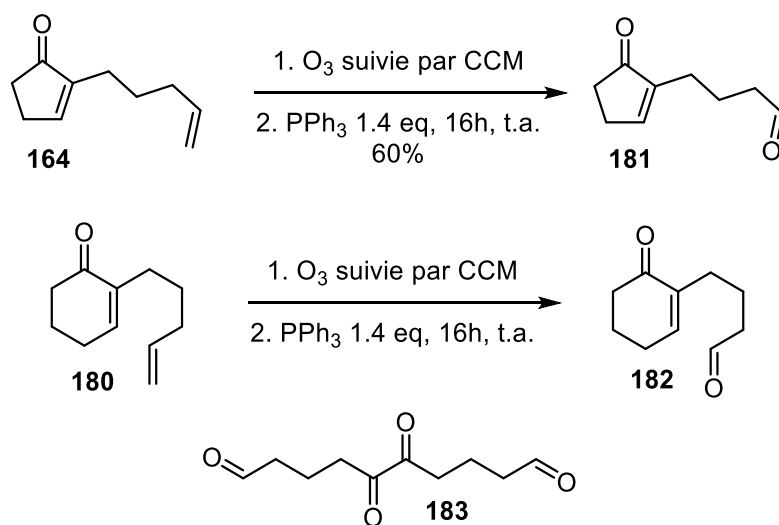


Schéma 71

Le dérivé de la cyclopenténone a été obtenu avec un rendement moyen tandis que celui de la cyclohexénone n'a pas pu être isolé. La RMN du proton montre plutôt la formation d'un produit symétrique, identifié comme étant le composé **183**.

L'aldéhyde **181** ayant tout de même été obtenu, nous avons pu tester notre étape clé, la réaction de Stetter, dans les conditions décrites sur le Schéma suivant.

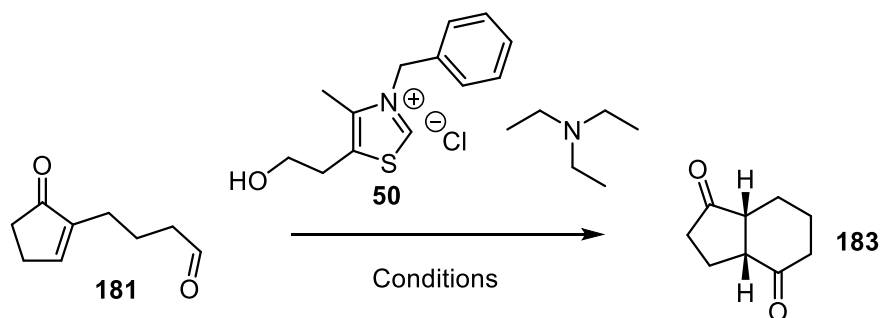


Schéma 72

Catalyseur	Base	Solvant	Température	Durée	Observation
1 eq.	2 eq.	DCM	Reflux	2h	0%
1 eq.	2 eq.	EtOH	Reflux	2h	31%
1 eq.	2 eq.	EtOH	Reflux	2h	44%

Tableau 19

Il ressort de notre étude que la réaction de Stetter permet, dans l'éthanol, de générer nos bicycles ayant la jonction de cycle cis avec des rendements moyens. L'augmentation de l'échelle sur laquelle la réaction est reproduite (entrée 2 vs 3) semble jouer un rôle dans le succès de cette transformation.

VI.5. Conclusions relatives à l'approche de dione bicycliques

Bien que cette approche de la synthèse de nos bicyclics ciblés utilisant une condensation aldol comme réaction de couplage n'ait pas donné les résultats attendus aux regards de la littérature, nous avons cependant pu tirer quelques conclusions intéressantes pour les futurs développements.

Dans un premier temps nous avons pu constater que la réaction de couplage de façon simple et efficace en utilisant une condensation aldol se révélèrent plus complexe à mettre en œuvre que ce que nous avions prévu et cela même en utilisant une réaction de Mukaiyama-Aldol dans le but de contrôler la formation de l'adduit et par la suite sa réduction.

Cependant l'accumulation de matériel nous a permis de vérifier s'il était possible d'effectuer une réaction de Stetter intramoléculaire. L'étape d'ozonolyse produit bien la fonction aldéhyde nécessaire à la

refermeture de cycle dans le cas des cycles à 5 chaînons mais fut problématique pour la synthèse du précurseur du bicycle [4,4,0].

Finalement l'annélation par réaction de Stetter fournit le bicycle [3,4,0] dans des rendements encourageant de 44% qui nous permettent d'envisager la suite de cette synthèse avec optimisme, moyennant le développement d'une approche peut être plus complexe simple mais pouvant présenté de meilleurs rendements.

Chapitre 7

Approche par couplage organométallique

Les derniers développements obtenus dans le chapitre précédent nous ont donné la lueur d'espoir dont nous avions besoin. La formation de diones bicycliques par réaction de Stetter semble fournir des rendements proches de ceux obtenus auparavant par le Dr. Wasnaire lors de la formation des éne-diones correspondantes. Cependant, la dernière voie de synthèse utilisée pose encore la question du rendement global de la séquence.

Pour pallier ce problème, nous nous sommes donc mis à la recherche d'une variation à apporter aux dernières séquences déjà élaborées.

VII.1. Rétrosynthèse par couplage organométallique

Comme dans la version précédente, les étapes de Stetter et de clivage oxydatif permettant d'obtenir les composés **157** et **156** à partir de **158** restent inchangés. Les problèmes que nous avons rencontrés se situaient au niveau du couplage de type aldol. En parcourant la littérature, et en acceptant un certain allongement de la séquence, nous avons constaté qu'il était possible d'obtenir le composé **158** au départ des synthons **184** et **185**.

La nouvelle séquence réactionnelle peut alors être proposée. Elle est présentée dans le schéma ci-après.

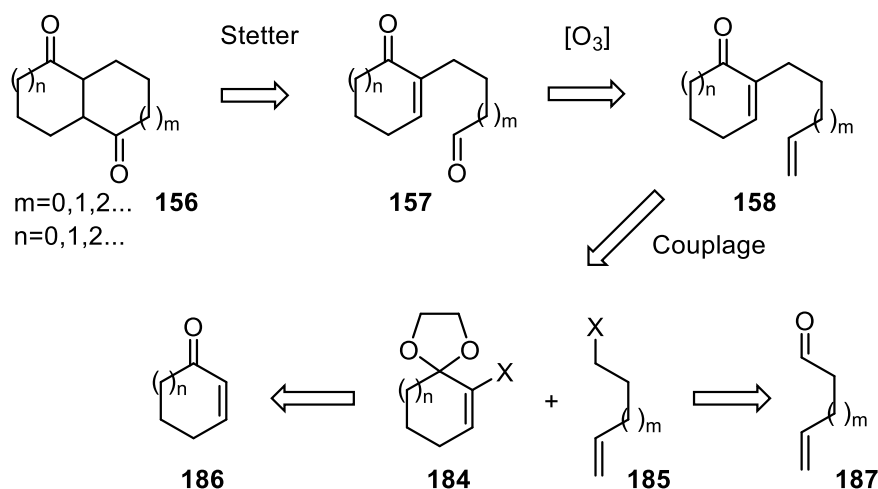


Schéma 73

L'intermédiaire **184** peut ainsi être obtenu par halogénéation puis protection de l'énone **186** correspondante. De même, le deuxième synthon **185** est directement accessible à partir du 4-pentenal (**116**) par réduction de la fonction carbonyle et échange halogène-alcool.

Différentes variations de la réaction de couplage peuvent alors être envisagées au départ des composés **184** et **185** tels que des réactions de Negishi⁶⁴ passant par un composé zincique ou de Kumada⁶⁵ passant par la formation d'un grignard.

Alternativement, la formation de l'adduit désiré **158** pourrait être effectuée par un « simple » couplage au lithium. C'est cette approche qui va être décrite dans la suite de ce chapitre.

⁶⁴ Yin, L.; Liebscher, J., *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 133-173.

⁶⁵ Pouliot, J.R.; Grenier, F.; Blaskovits, J.T.; Beaupré, S.; Leclerc, M. *Chemical Reviews*, **2016**, 22, 14225-14274.

VII.2. Couplage organométallique au Lithium

L'alternative choisie devant permettre le couplage menant à la formation du corps de nos bicycles utilise un composé lithié. L'exemple de la littérature développé par Amos Smith III⁶⁶ place le lithium sur le carbone sp^2 de l'énone (**188**) permettant par la suite d'effectuer une réaction de substitution de type $sn2$ sur le carbone halogéné sp^3 de l'intermédiaire **185**. Cette manipulation est présentée sur le Schéma 74 suivant.

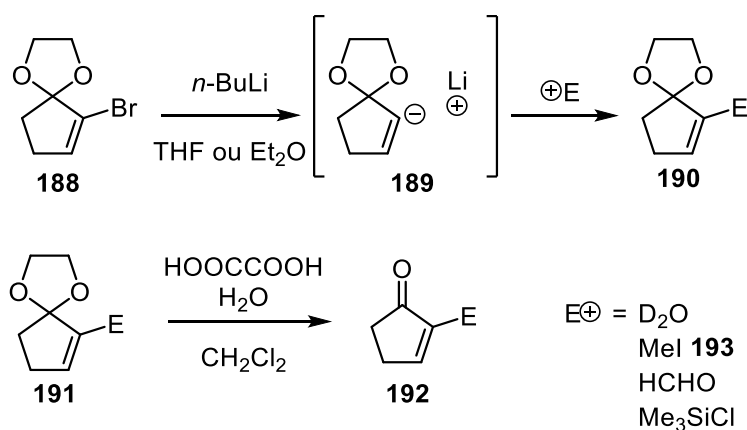


Schéma 74

La synthèse de ces différents composés va être discutée dans la section suivante.

VII.2.1. Synthèse des composés halogénés

Toujours dans l'optique de conserver les mêmes produits de départ, la synthèse des composés s'effectue comme suit.

⁶⁶ A.B. SmithIII, S.J. Branca, N.N. Pilla, M.A. Guaciaro *J. Org. Chem.*, **1982**, 47 (10), 1855–1869.

VII.2.1.1. Synthèse du 5-bromo-pentene (**194**)

Des conditions de réduction simples, issues de la littérature, ont été utilisées pour la synthèse du penténol (**195**) au départ du 4-penténal (**116**) (Schéma 75)⁶⁷.

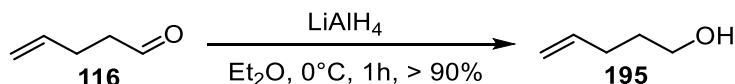


Schéma 75

En présence de tétrahydroaluminate de lithium, l'aldéhyde **116** est aisément converti en alcool **195** avec un rendement quasi quantitatif et une pureté élevée. Cette dernière dépend de la pureté du 4-penténal (**116**) utilisé. Une fois l'alcool en notre possession, la réaction d'échange alcool-halogène peut être effectuée suivant les conditions décrites dans le schéma suivant⁶⁸.

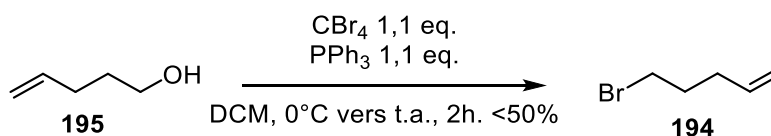


Schéma 76

Cette réaction procède visiblement avec un excellent taux de conversion observable au niveau du brut réactionnel. La difficulté se situe au niveau de la purification du produit désiré **194**. En effet, le bromoforme produit lors de cette transformation est difficile à séparer du bromure désiré. Il possède le même point d'ébullition et la même affinité pour le gel de silice que le produit de la réaction **194**. Les rendements sont bien inférieurs aux 80% annoncés dans la littérature.

⁶⁷ Murahashi, S.I.; Makabe, Y.; Kunita, K. *J. Org. Chem.*, **1988**, vol. 53, 4489-4495. Chandra, S.; Ryu, J.S. *Tetrahedron*, **2012**, vol. 68, 4805-4812. Pirrung, F.O.H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H.E. *Tetrahedron*, **1994**, vol. 50, 12441-12442.

⁶⁸ Baughman, T.W.; Sworen, J.C.; Wagener, K.B. *Tetrahedron*, **2004**, vol. 60, 10943-10948.

Cependant cette approche très simple nous a permis d'obtenir le composé **194** en quantité suffisante pour pouvoir continuer la séquence.

VII.2.1.2. Synthèse d'acétals bromé

Le placement d'un halogène en position α de l'énone permettra de procéder à l'échange halogène-métal et ainsi à introduire le lithium sur le carbone sp^2 voulu. La présence d'un proton acide en α' nous force à protéger le carbonyle sous la forme d'un acétal.

L'introduction d'un atome de brome a été effectuée selon des procédures de la littérature et est décrite dans le schéma suivant⁶⁹.

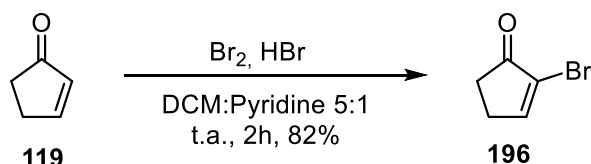
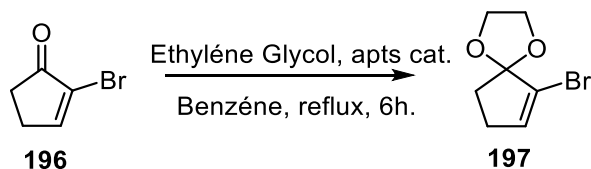


Schéma 77

Le rendement de la production de **196** au départ de **119** est très bon et la reproductibilité de la séquence décrite dans la littérature est appréciable. Une fois le composé **196** est notre possession, la protection de l'ensemble du produit sous forme d'acétal est impérative car il semblerait que **196** soit relativement instable et se décompose rapidement. L'acétylisation se fait alors comme décrite ci-dessous.



⁶⁹ Campos, K.R.; Klapars, A.; Kohmura, Y.; Pollard, D.; Ishibashi, H.; Kato, S.; Takezawa, A.; Waldman, J.H.; Wallace, D.J.; Chen, C.Y.; Yasuda, N. *Org. Lett.*, **2011**, vol. 13, 1006–1007. Hanessian, S.; Mainetti, E.; Lecomte, F. *Org. Lett.*, **2006**, vol. 8, 4047–4049.

Schéma 78

Une fois de plus l'intermédiaire **197** est obtenue avec un bon rendement.

VII.2.1.3. Couplage au lithium

Les deux composés **194** et **197** étant en notre possession, la réaction de couplage subséquente peut être investiguée. Elle est illustrée dans le schéma suivant.

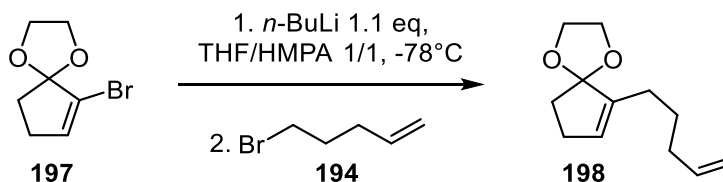


Schéma 79

Bien que l'échange halogène-métal semble avoir eu lieu, le couplage entre les deux composés ne produit pas l'adduit **198**. Plusieurs raisons pourraient expliquer ce manque de réactivité. Premièrement l'alkyle portant la double liaison utilisée dans la littérature est un composé iodé et non bromé. Il se peut que la réaction de substitution soit facilitée par la nucléofugacité plus élevée de l'atome d'iode. Deuxièmement, l'échange halogène-métal n'est peut-être pas aussi simple à effectuer que cela et il se peut que seule une petite partie du réactif de départ (**197**) subisse cette transformation pour donner l'intermédiaire lithié. Finalement, le fait que la réaction soit effectuée sur un cycle cinq chaînons pourrait engendrer des contraintes stériques rendant difficile la réaction de substitution. Cependant des réactions similaires sont rapportées par Amos Smith III. Cela ne devrait donc pas être le cas.

Dans le but de ne pas faire varier trop de facteurs à la fois, et ayant toujours les mêmes réactifs de départ en notre possession, il fut décidé de réitérer la réaction en utilisant deux équivalents de *ter*-butyllithium

de manière à nous assurer que l'échange halogène métal a bien eu lieu. Cette transformation est reprise dans le schéma ci-dessous.

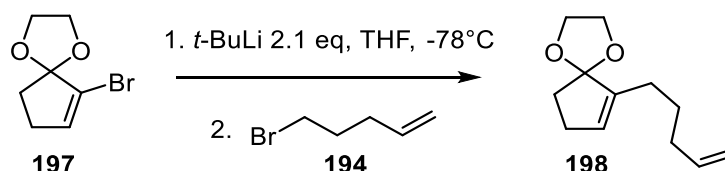


Schéma 80

Malheureusement, une fois de plus, aucune trace du diène **198** désiré n'a pu être observée dans le brut réactionnel.

Après les modifications utilisées au niveau de la base lithiées, nous pouvons donc mettre en œuvre les autres variations proposées précédemment. Nous avons alors décidé de tenter la réaction de substitution sur un cycle à 5 mais à 6 chaînons. Dans cette optique, la synthèse de l'acétal bromé **199** a été mise en œuvre une fois de plus suivant des conditions décrites dans la littérature⁷⁰.

La formation du composé **199** sur base de la cyclohexénone **120** est reprise dans le Schéma 81.

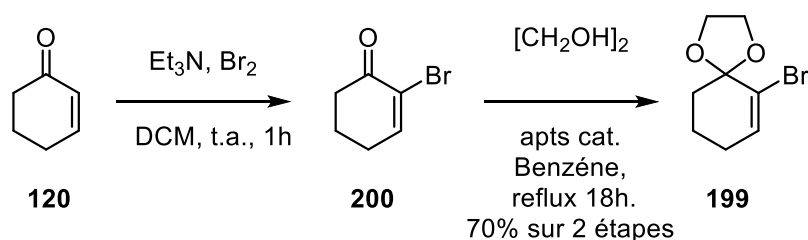


Schéma 81

Au départ de la cyclohexénone **120**, la bromation se fait avec de bons rendements de l'ordre de 70%, en accord avec la littérature, pour donner

⁷⁰ Anderson, J.C.; Pearson, D.J. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, **1998**, 13, 2023-2029.

L'utilisation de l'iodure de butyle (**201**) comme électrophile nous permettra aussi de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'utilisation de l'iodure améliorerait la réactivité du composé **199** vis-à-vis de la réaction de couplage. Ce couplage a été mis en œuvre par Bérénice Ghislain lors de son stage d'apprentissage et de qualification dans notre laboratoire⁷¹. Il est décrit dans le schéma ci-dessous.



Il fut alors décidé d'introduire l'iodobutane (**201**) préalablement solubilisé dans un mélange THF/HMPA, 1/1. Le rôle de l'HMPA étant de rompre la coordination de l'anion lithium pour lui permettre d'être plus nucléophile. Cette réaction est présentée dans le schéma suivant.

-136-

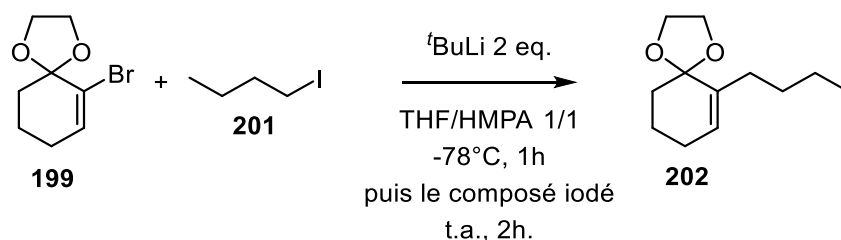


Schéma 83

Cette réaction donne finalement le produit escompté **202**. Les rendements sont eux, peux élever et relevant, étant donné que nous observons une déprotection lors du traitement post opératoire et que visiblement cette conversion n'est pas totale.

Il est important ici de noter que la réaction de couplage a lieu mais que cette dernière nécessite la présence d'HMPA pour mener à la formation de l'adduit. La réaction de substitution se faisant sur la chaîne latérale portant un atome d'iode. Pour poursuivre nos investigations il est donc nécessaire de synthétiser la chaîne latérale iodée correspondant à notre modèle.

VII.2.1.4. Synthèse de l'iodure de pentyle (**203**)

Ayant vérifié l'hypothèse selon laquelle une chaîne iodée permettrait d'obtenir l'adduit cible correspondant, il a été décidé de synthétiser le 5-iodopentène (**203**). Ce dernier composé est décrit dans la littérature et peut être obtenue au départ de l'alcool correspondant (**195**) qui lui-même est produit par réduction du 4-penténal (**116**).

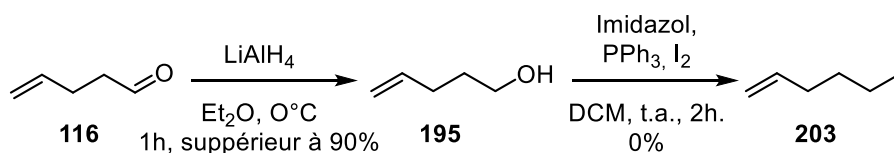


Schéma 84

La réaction de réduction ne pose aucun problème et donne des rendements quantitatifs. A notre grande surprise, la substitution de l'alcool par un atome d'iode, pourtant bien décrite dans la littérature⁷² sur ce même substrat, ne semble pas conduire au produit désiré. L'analyse du spectre RMN ¹H du brut réactionnel indique que le tétrahydrofurane correspondant à la capture intramoléculaire d'un cation épiiodonium par l'alcool primaire se produit préférentiellement.

Sur base de cette observation, il fut décidé de transiter par la formation d'un tosylate intermédiaire, suivie d'une réaction de Finkelstein (Schéma 85).

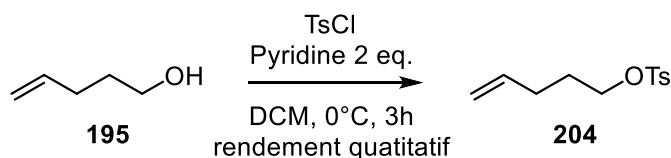


Schéma 85

La tosylation a été effectuée selon une procédure de la littérature⁷³. Cependant, ce protocole requiert la présence d'un léger excès de chlorure de tosyloxy (1,5 eq.), ce qui génère des problèmes dans la purification à grande échelle du tosylate final. En effet, le chlorure de tosyloxy résiduel distille à la même température que l'alcool tosylé **204**. Lorsque la formation du tosylate est effectuée en présence d'un seul équivalent que chlorure de tosyloxy, le composé désiré est obtenu aisément et avec un rendement quantitatif.

Ayant obtenu le tosylate **204** désiré, et sachant que ce groupe partant est un meilleur nucléofuge qu'un bromure, il était donc logique de

⁷² Lin, Y.A.; Chalker, J.M.; Floyd, N.; Bernardes, G.J.L.; Davis, B.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, vol. 130, 9642–9643. Bull, J.A.; Charette, A.B. *J. Org. Chem.*, **2008**, vol. 73, 8097–8100.

⁷³ Smejkal, T.; Breit, B. *Angewandte Chemie – Int. Ed.*, **2008**, vol. 47, 311–315.

l'engager dans la réaction de couplage. Le succès de cette réaction nous aurait évité une étape supplémentaire dans notre séquence (Schéma 86).

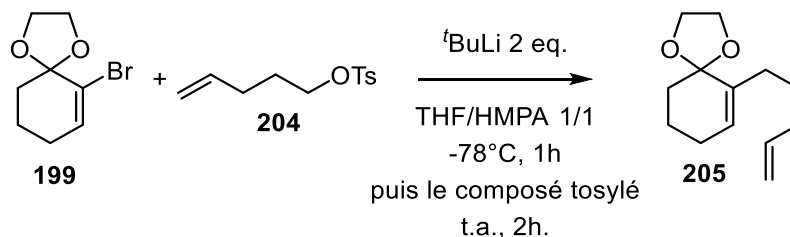


Schéma 86

Hélas, une fois de plus, aucune réaction n'est observée, le tosylate **204** ne montrant aucune réactivité vis-à-vis du vinyl lithien intermédiaire.

Dès lors, l'intermédiaire **204** a été engagé dans une réaction de Finkelstein⁷⁴, produisant l'équivalent iodé (**203**) recherché (Schéma 87).

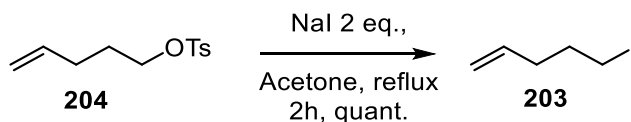


Schéma 87

Comme prévu, la réaction s'effectue de façon quantitative et permet d'obtenir des quantités appréciables d'iodopentène **203** nécessaire pour la réaction de couplage subséquente.

VII.2.2. Optimisation de la méthode de couplage

L'union de l'énone masquée **199** avec l'iodure **203**, permettant d'obtenir l'adduit **205**, est alors mise en œuvre dans les conditions

⁷⁴ Garelli; Vierling *J. Org. Chem.*, **1992**, vol. 57, 3046-3051.

standards déjà utilisées précédemment. Cette réaction est décrite dans le Schéma 88.

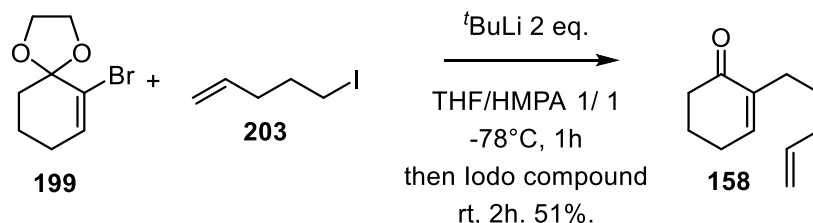


Schéma 88

A notre grande surprise, nous n'avons pas isolé l'adduit **205** espéré, mais bien le composé **158** dans lequel la fonction carbonylée était présente. Cette observation est une heureuse surprise étant donné que la réaction de déprotection devait être l'étape subséquente de notre séquence visant à la formation de l'adduit **205**. Ce résultat est surprenant, étant donné que dans les quelques exemples décrits dans la littérature, la formation d'une énone alpha substituée semble toujours être le résultat de deux étapes : préparation de l'adduit protégé suivie de la déprotection.

La déprotection est généralement effectuée « one pot » par un traitement acide aqueux qui permet de générer directement l'adduit présentant la fonction cétone sous sa forme libre.

Finalement nous avons pu montrer que la formation de l'adduit désiré et déprotégé se fait avec un rendement moyen de 51%.

Cependant lorsque Bérénice tenta de répéter la réaction sur une plus grosse quantité de réactifs, en suivant la méthodologie que nous avons élaborée, elle isola ce qu'elle pensait être un produit secondaire de la réaction. Après analyses, ce nouveau composé fut identifié comme étant le produit de réaction entre l'organolithien formé en première partie de réaction et de l'eau. Cela est explicité dans la figure suivante.

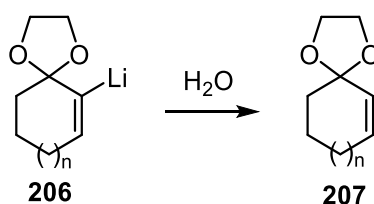


Figure 5

L'isolation de ce composé a permis d'obtenir des informations qui s'avéreront essentielles pour les développements futurs et l'optimisation de la réaction de couplage.

Premièrement, nous avons pu constater que le fait d'obtenir l'adduit sous sa forme protégé (présentant toujours la fonction acétal) ou déprotégé est intimement liée au « batch » de silice que nous utilisons. Il nous a été permis d'isoler le composé **207**, car ce dernier ne s'est pas déprotégé sur le gel de silice comme nous nous y attendions.

Pour éviter, à l'avenir, tout problèmes de ce genre, la réaction de déprotection sera effectuée lors du traitement post opératoire de la réaction de couplage en version « one pot ».

Deuxièmement, l'isolation de ce composé **207** nous permet de montrer que les conditions réactionnelles que nous utilisons ne nous permettent pas d'obtenir une réaction complète (durée de réaction trop courte). Cependant, elle nous prouve bien que l'échange halogène-métal se fait de façon quantitative.

Dès lors, il fut décidé d'allonger la durée de réaction. Le résultat est décrit au schéma ci-dessous.

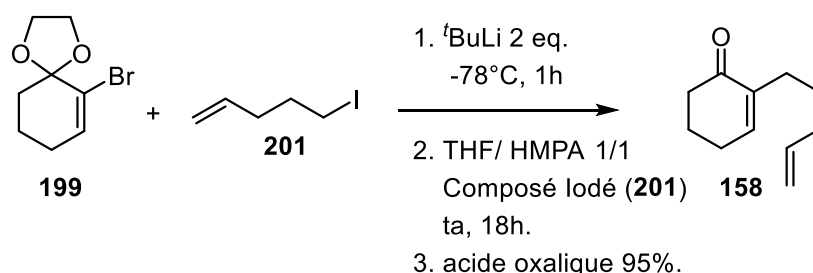


Schéma 89

Avec beaucoup de plaisir, nous avons constaté que la réaction produisait bien l'adduit **158** désiré avec un excellent rendement de 95%. Ces résultats nous satisfont amplement et nous ont permis de préparer une grande quantité de l'intermédiaire **158** avant de passer à l'étude de la transformation suivante.

VII.2.3. Formation du bicyclic [4,4,0]

La réaction d'ozonolyse, appliquée au composé **158**, nécessite des conditions particulières impliquant la présence d'un colorant sélectif afin de ne toucher que la double liaison C=C riche en électrons. Conformément aux problèmes qui ont été rapportés dans le point (VI.4.6), du rouge soudan est ajouté à la solution et la réaction est suivie en plus par CCM de façon à minimiser l'éventuelle double oxydation de notre intermédiaire (Schéma 90Schéma 87).

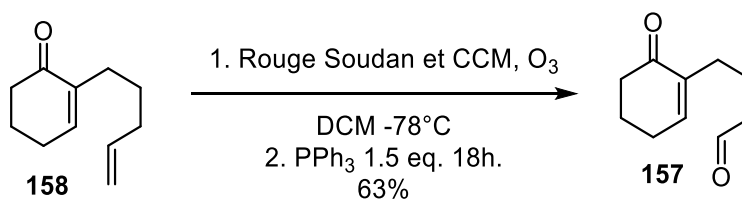
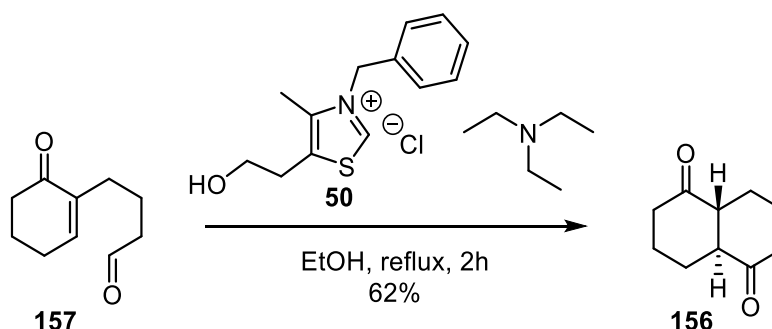


Schéma 90

Les résultats sont cette fois conformes à nos attentes et nous pouvons isoler l'aldéhyde **157** avec un rendement de 63%.

Etant en possession d'une grande quantité de l'aldéhyde intermédiaire **157**, la réaction de cyclisation utilisant la méthode de Stetter est alors mise en œuvre de manière à obtenir le bicyclic-cible désiré. Cette réaction est exemplifiée dans le schéma ci-dessous



C'est avec une grande joie que nous avons constaté la formation du bicyclic avec un bon rendement de 62%. La transformation semble également ne former qu'un seul diastéréoisomère, possédant une jonction de cycle *trans*. Cet adduit est isomère à celui obtenu par le Dr. Wasnaire et qui présente une jonction de cycle *cis*. Nos deux approches sont donc stéréo-complémentaires, un bonus qui nous permet d'envisager la présentation de produits naturels contenant les deux types de jonction cyclique à volonté.

VII.2.4. Application aux différentes tailles de cycles

Voulant rester dans la logique des différents exemples et résultats que nous avons obtenus auparavant et, afin d'exemplifier la méthodologie, il était nécessaire de vérifier l'applicabilité de notre approche à des cycles de taille variée.

VII.2.4.1. Formation du bicycle [3,4,0]

En utilisant la méthodologie que nous venons de mettre au point, nous devrions pouvoir facilement mettre en œuvre la synthèse de composés bicycliques fusionnés comportant un cycle à cinq chaînons.

Le schéma suivant montre la séquence réactionnelle au départ de la cyclopenténone **119**.

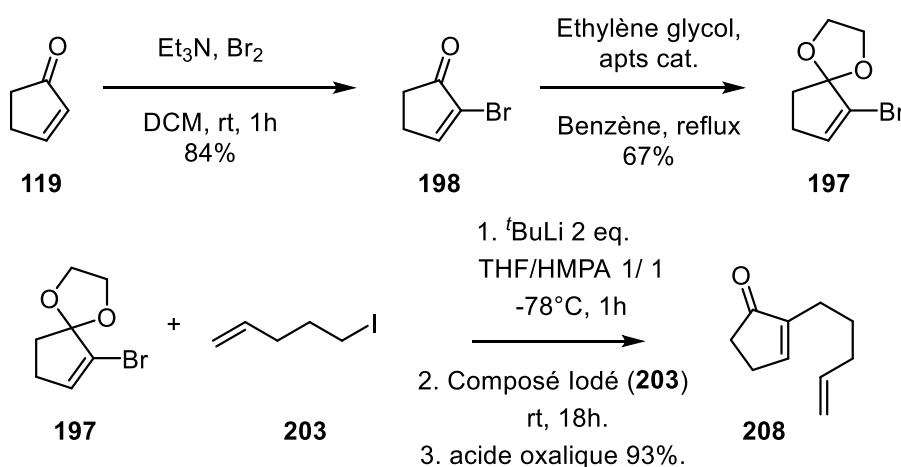


Schéma 92

La bromation de l'énone **119** ne pose aucun problème et procède avec un rendement satisfaisant de 84%. Cette réaction peut se faire sur une grande quantité de produit ce qui nous permet d'avoir assez de matière pour continuer la synthèse. A notre grande satisfaction, la protection du carbonyle est également une réaction aisée qui génère l'adduit **197** avec un rendement de 67%

Finalement, le couplage entre l'iodopentène (**203**) et le lithien généré au départ du bromure vinylique **197** donne un excellent rendement de 93% en substrat **208**.

L'étape suivante consiste en le clivage oxydatif de la double liaison terminale dans nos conditions standards. La transformation est reprise dans le Schéma 93 ci-dessous.

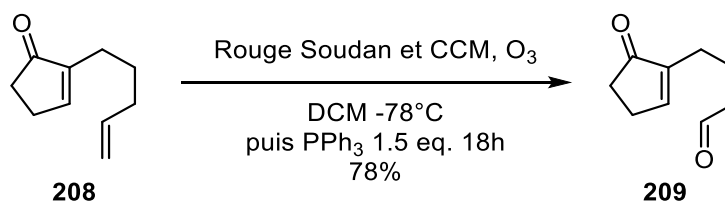


Schéma 93

Le contrôle de l’ozonolyse est presque parfait dans ce cas et nous obtenons, après purification sur gel de silice, le précurseur (**209**) de la réaction de Stetter avec un bon rendement de 78 %.

Finalement, nous pouvons tester la fermeture de cycle sur le substrat **209**, comme le montre le schéma ci-dessous.

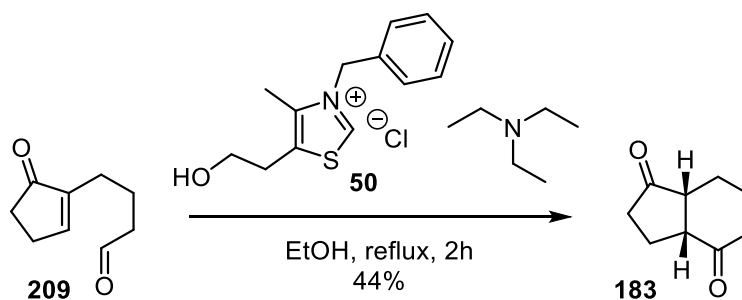


Schéma 94

A notre grande joie, le produit d’annélation **183** est obtenu avec un rendement de 44%. Ce rendement est certes modeste, mais un seul diastéréoisomère a été isolé et caractérisé comme étant le produit ayant une jonction de cycle *cis*.

Nous pouvons remarquer que la jonction de cycle n’a pas la même stéréochimie dans le cas de la formation du bicyclic [4,4,0] que dans celui du bicyclic [3,4,0]. Il est en effet probable que la formation du produit soit sous contrôle thermodynamique. La réaction de Stetter se faisant dans des conditions employant un excès de base (Triéthylamine), les équilibres céto-énoles vont probablement diriger les positionnements des atomes

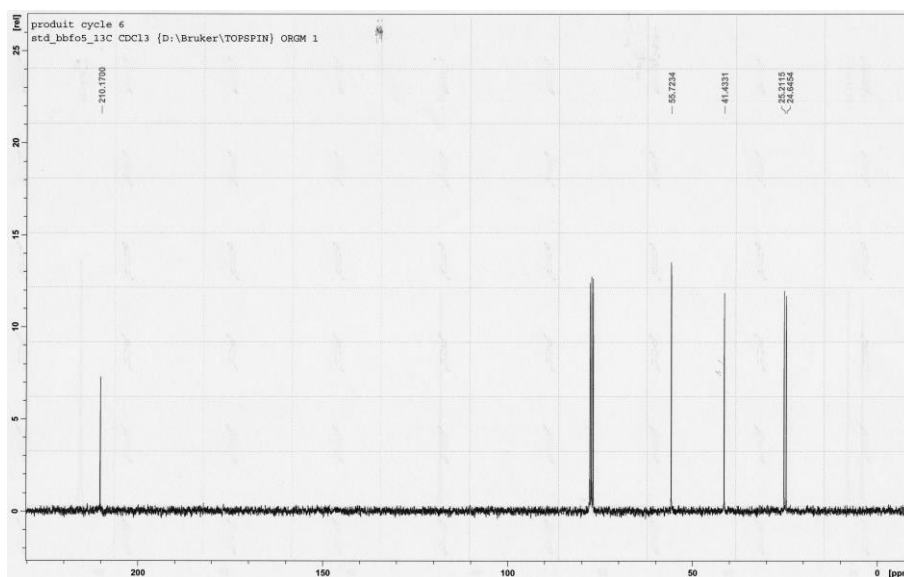


Figure 7

VII.2.4.2. Formation des bicycles [5,4,0] et [6,4,0]

Désireux de continuer à définir le champ d'application de notre méthode, nous avons décidé de tester cette séquence sur des cycles de taille plus importante. Il était donc nécessaire d'être en possession des accepteurs de Michaël tels que la 2-cyclohepténone et la 2-cycloocténone.

Dans un chapitre précédent, nous avons montré que la synthèse de ces énonés cycliques était effectuée au départ de la cétone cyclique correspondant via le protocole de Jones-Trost, impliquant l'addition d'un sulfure en alpha de la cétone, oxydation en sulfoxyde et élimination syn thermique.

Cependant, nous avons besoin pour notre approche modifiée, d'un halogène en position α de l'énone cyclique et une méthode nous permettant d'y accéder directement est plus que bienvenue. Une synthèse directe de ce type de composés peut être effectuée par

extension de cycle au départ d'un éther d'énol silylé, selon une méthode développée par J.M. Conia⁷⁵ et illustrée dans le schéma ci-dessous

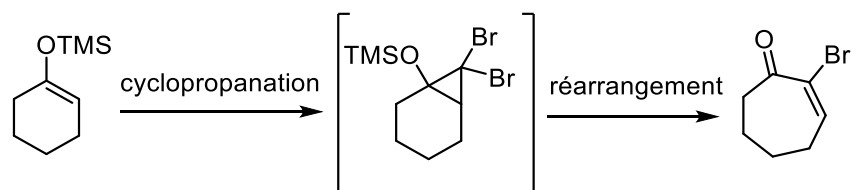


Schéma 95

Cette réaction procède via l'addition d'un dihalocarbène sur l'éther d'énol silylé, conduisant au cyclopropane correspondant. Un réarrangement de cet intermédiaire génère alors l'énone cyclique α -halogénée.

L'éther d'énol silylé **210** dérivé de la cyclohexanone **120** est aisément préparé selon la méthode de Duboudin⁷⁶ comme le montre le schéma suivant.

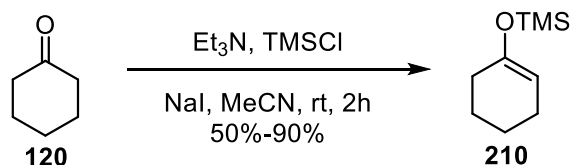


Schéma 96

Ce protocole, particulièrement simple à mettre en œuvre, forme les éthers d'énol silylé avec des rendements généralement quantitatifs. Dans notre cas, le rendement en **210** est assez variable et provient de la volatilité du composé silylé (50%-95%).

Le substrat **210** obtenu est ensuite utilisé dans la séquence réactionnelle permettant d'obtenir le produit bromé **212** (Schéma 97).

⁷⁵ P. Amice, J.M. Conia, *Synthesis*, **1976**, p. 196 - 197

⁷⁶ Babot, O.; Cazeau, P.; Duboudin, F. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1987**, vol. 326, C57-C60. Babot, O.; Cazeau, P.; Duboudin, F. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2089-2100.

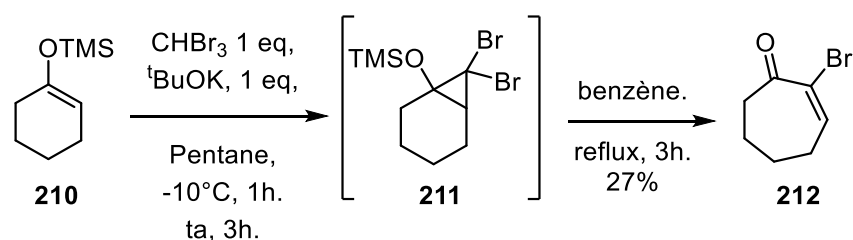


Schéma 97

Les rendements se rapportant à la formation des molécules α -bromés sont relativement faibles. Cependant la vitesse d'exécution de la réaction, le faible coût des produits de départ et la possibilité de travailler sur grande quantité, font de cette synthèse une méthode de choix.

Une fois l'énone cyclique bromée **212** en notre possession, la protection de la fonction carbonyle de **212** doit être effectuée. Cette réaction procède sans aucune difficulté au départ de **212** et permet d'accéder à l'acétal **213** (Schéma 98).

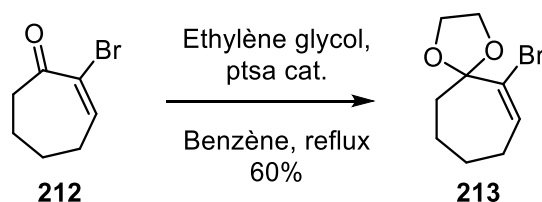


Schéma 98

Le couplage entre l'intermédiaire **213** et l'iodopentène **201** est alors effectué en suivant la méthodologie précédemment mise au point (Schéma 99).

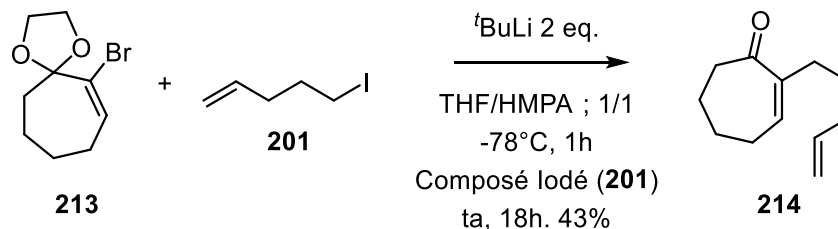


Schéma 99

Comme nous l'avons précisé, un traitement post opératoire légèrement acide est effectué de manière à être certain de n'obtenir que l'adduit **214** désiré. Un rendement satisfaisant de 43% est obtenu permettant de passer à l'étape suivante avec une bonne quantité de produit.

L'étape subséquente implique une réaction d'ozonolyse sélective que nous avons déjà effectuée à de maintes reprises sur des substrats variés (Schéma 100).

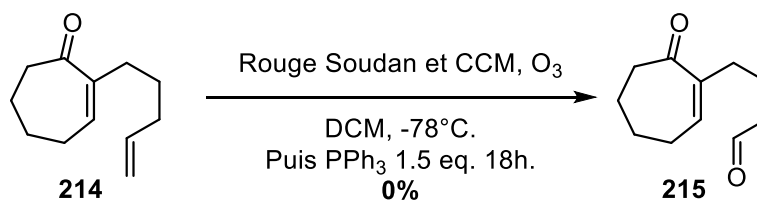


Schéma 100

Cependant, à notre grande surprise, cette dernière s'avéra être un véritable problème, bien qu'elle ait été suivie au moyen de rouge soudan comme indicateur coloré et également par CCM pour confirmer la disparition du produit de départ.

Alors que la plupart des réactions d'ozonolyse que nous avons effectuées étaient complète en quelques minutes, la CCM indiquait

toujours, après un temps plus long, la présence de l'adduit **214**. La couleur du milieu réactionnel ne virait pas de façon déterminante.

Après traitement de la réaction d'ozonolyse, force fut de constater que le brut réactionnel ne contenait pas l'aldéhyde désiré. Une analyse par RMN ^1H nous a indiqué que :

- 1 même si la CCM indique encore la présence de l'adduit de départ **214**, ce dernier doit être présent en très faible quantité étant donné que les hydrogènes typiques de la double liaison terminale ne sont pas présents dans le spectre ^1H RMN.
- 2 un malheur ne venant jamais seul, l'hydrogène typique sensé montrer la présence de la fonction aldéhyde est, lui aussi, absent dans les spectres ^1H RMN.
- 3 l'hydrogène de la double liaison intra-cyclique est également manquant. Il apparaît donc que la réactivité de ces deux doubles liaisons est très similaire vis-à-vis de l'ozone et que nous avons essentiellement oxydé complètement notre substrat de départ.

Au regard de ces derniers résultats, force est de constater que la réaction d'ozonolyse a souvent été source de problèmes dans notre séquence réactionnelle (cf: Schéma 73 page 130). Il semble donc opportun de repenser ces dernières étapes afin de définir une voie d'accès au bicycles cibles qui ne soit pas aussi problématique.

C'est dans cette optique que nous avons décidé d'éviter d'utiliser une réaction de clivage oxydatif. La nouvelle approche qui nous est alors apparue sera discutée dans le chapitre suivant.

VII.3. Conclusion et perspectives relatives au couplage par composé lithié

Nous avons débuté ce chapitre par une série d'observations :

1. Si nous ne pouvons utiliser la réaction de Stetter pour effectuer le premier couplage intermoléculaire,
2. Et si nous ne pouvons utiliser la condensation aldol suivie d'un réarrangement pour effectuer ce même couplage intermoléculaire

Alors, nous devons trouver une autre façon de coupler les deux fragments ensemble.

Nous avons alors développé une méthodologie basée sur un couplage impliquant la lithiation d'un composé halogéné (échange halogène-métal). La génération du vinylolithien correspondant nous permettait alors d'avoir accès au produit de couplage par substitution sur un autre composé halogéné (Iodé dans notre version).

L'optimisation de cette approche synthétique nous a vu passer du n-BuLi (1 eq.) au t-BuLi (2 eq.) pour maximiser nos chances d'effectuer l'échange halogène-métal, mais aussi pour éviter le couplage entre le produit lithié et le bromobutane fraîchement formé.

Nous avons également développé une voie de synthèse pour le fragment halogéné, précurseur de la future fonction aldéhyde.

Finalement nous avons optimisé la réaction de couplage elle-même en augmentant la durée de réaction entre le lithien et l'iodure pour rendre la réaction complète. Un lavage acide du brute réactionnel permet d'éliminer le groupe protecteur et d'obtenir directement la cétone α,β -insaturée.

Le schéma de cette route peut alors être proposé comme suit:

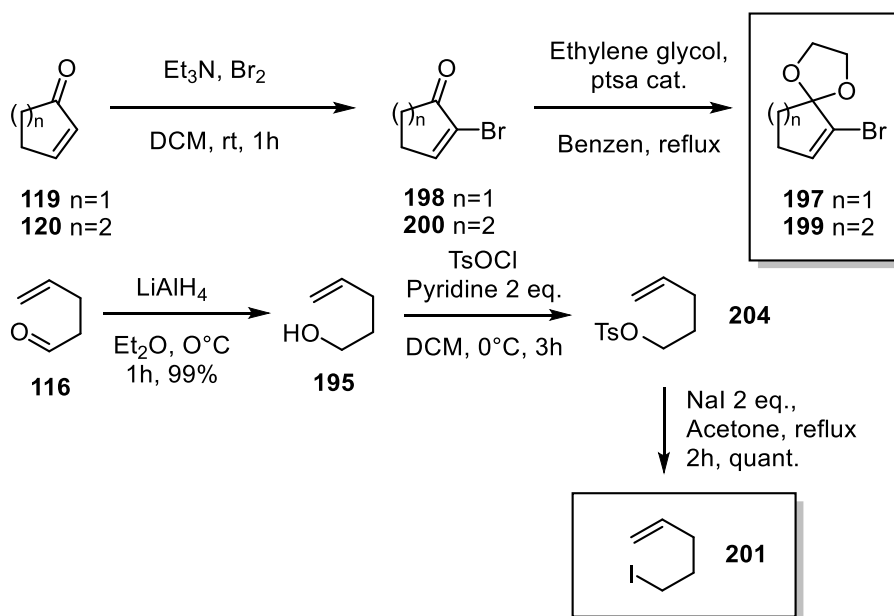


Schéma 101

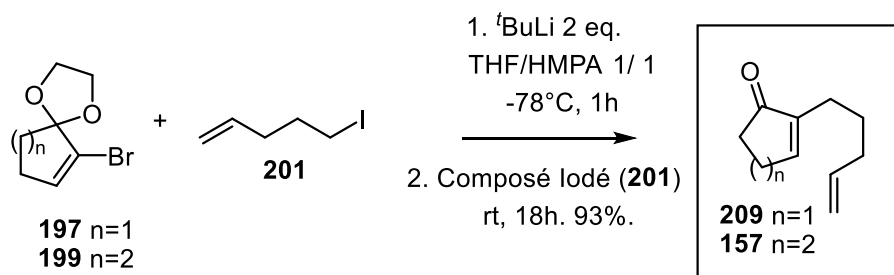


Schéma 102

Les rendements obtenus sont satisfaisants et nous avons pu effectuer la réaction d'annélation de Stetter pour donner les composés cyclisés avec d'excellents rendements.

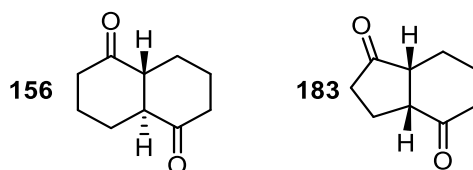


Figure 8

Nous nous sommes appliqué à développer une méthodologie pour générer des composés cycliques de taille moyenne (7 et 8 chaînons). Cette méthode donne des rendements modestes (27%) mais la rapidité d'exécution et le coût des produits de départ en fait une méthode de choix.

Finalement nous nous sommes heurté à un problème que nous avons déjà rencontré et qui est relatif à la conversion de la double liaison terminal en aldéhyde. Il semble que la réaction d'ozonolyse soit capricieuse et difficile à contrôler dans le cas de l'adduit dérivé de la cyclohepténone.

Cette limitation provient de la présence des deux alcènes dans la même molécule ; l'oléfine terminale y jouant le rôle de précurseur de la fonction aldéhyde requise pour la condensation de Stetter.

Cependant, en y réfléchissant bien, il paraît évident que nous pourrions introduire cette fonction « masquée » d'une autre manière. En effet, lors de la réaction de couplage, la cétone du composé cyclique est masquée sous la forme d'un acétal cyclique qui est déprotégé lors du traitement post opératoire acide. Nous pourrions introduire la fonction aldéhyde de la même manière, sous la forme d'un deuxième acétal cyclique, et nous pourrions faire d'une pierre deux coups en libérant l'aldéhyde au même moment que la cétone du cycle.

C'est ce à quoi nous allons nous atteler dans le chapitre suivant.

Chapitre 8

Approche utilisant un aldéhyde masqué

VII.4. Variation de la rétrosynthèse

Une des conclusions du chapitre précédent est que le contrôle du clivage oxydatif de la double liaison terminal pose régulièrement problème. Bien que nous utilisions le rouge soudant comme indicateur coloré et que nous suivions la réaction par CCM, il fut difficile de déterminer le moment où l'on commence à cliver la double liaison interne. Cependant, l'oxydation sélective de l'alcène terminal est nécessaire afin de former l'aldéhyde requis pour la réaction de Stetter intramoléculaire.

Une seconde observation décrite au chapitre précédent indique que la déprotection du carbonyle de l'énone obtenue après la réaction de couplage s'effectue directement lors du traitement post opératoire et ce, dans des conditions acides particulièrement douces.

À la vue de ces différentes observations, il convient de repenser la séquence réactionnelle nous permettant de synthétiser les énonés-cibles **156**.

Sachant que le clivage oxydatif réduit d'un atome de carbone la chaîne latérale greffée par couplage, et que la double liaison terminale n'est en fait qu'un aldéhyde masqué, il devient dès lors assez logique d'utiliser directement une chaîne comportant le bon nombre d'atomes de carbones et de masquer l'aldéhyde sous une autre forme dont nous pouvons tirer avantage par la suite. Une nouvelle voie peut ainsi être proposée qui est présentée dans le Schéma 103.

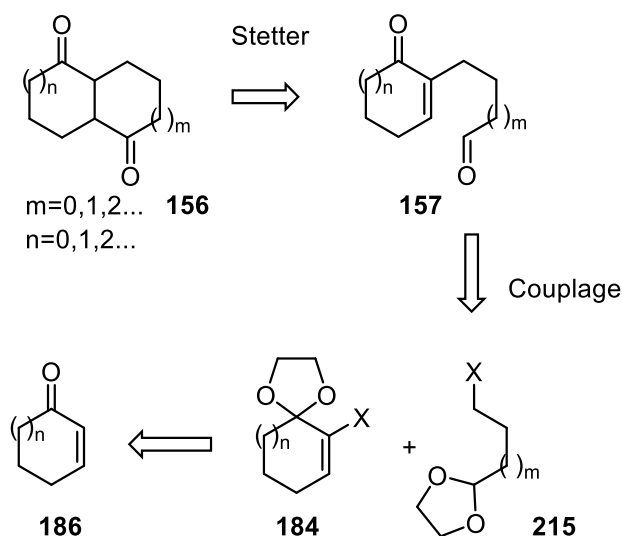


Schéma 103

Comme dans les rétrosynthèses précédentes, les bicyclo-diones **156** sont obtenues par réaction de Stetter intramoléculaire au départ de l'adduit **157**. Ce dernier pourrait être obtenu par couplage entre le composé **184** et un nouvel agent annelant **215**.

Le produit de départ **215** a été imaginé pour répondre aux remarques énoncées précédemment. Nous retrouvons dans ce composé **215** le nombre exact d'atomes de carbone qui devront être présents pour effectuer le couplage ainsi que la fonction aldéhyde masquée sous forme d'un acétal cyclique. Cet acétal étant également un groupement protecteur, il ne devrait pas interférer avec la réaction de couplage impliquant les vinylthiens décrit auparavant. Finalement, lors de la déprotection de la cétone de l'énone, nous devrions pouvoir effectuer l'hydrolyse des deux fonctions cétales en même temps, lors du traitement post opératoire. Cette courte séquence devrait nous fournir l'aldéhyde tant désiré en quantité importante, nous permettant ainsi d'effectuer les tests sur la fermeture de cycle par réaction de Stetter.

VIII.1. Approche de la formation de l'aldéhyde

VIII.1.1. Rétrosynthèse de la chaîne latérale portant la fonction aldéhyde

La littérature nous offre diverses possibilités de séquences réactionnelles pouvant nous permettre d'obtenir l'intermédiaire **215**. Cependant, notre objectif est d'avoir accès à une large quantité de cet intermédiaire en un minimum de temps et au départ de composés facilement accessibles. La séquence qui nous semble la plus adéquate est présentée dans le schéma rétrosynthétique suivant.

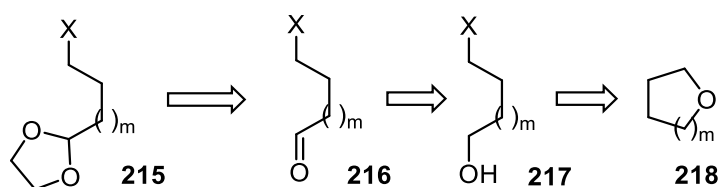


Schéma 104

Le composé portant la fonction aldéhyde masqué est simplement obtenu par protection de la fonction aldéhyde correspondante⁷⁷. Nous sommes donc face à une séquence classique de transformation de groupe fonctionnel. L'aldéhyde sera alors obtenu par oxydation de l'alcool précurseur⁷⁸. Ce dernier peut, quant à lui, être facilement synthétisé au départ de l'éther cyclique **218**⁷⁹. Le grand avantage de cette approche est que les éthers cycliques sont simplement les solvants les plus courants utilisés dans les laboratoires. Toutes ces étapes sont variablement

⁷⁷ Li, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron*, **1998**, vol. 54, 6661-6676.

⁷⁸ Palma, A.; Cardenas, J.; Frontana-Urbe, B.A. *Green Chemistry*, **2009**, vol. 11, 283-293.
Crombie, L.; Fisher, D. *Tet. Lett.*, **1985**, vol. 26, 2477-2480.

⁷⁹ Kovalev, B. G.; Matveeva, E. D.; Stan, V. V.; Vovk, G. A.; Yudin, L. G.; Kost, A. N. *Journal of Organic Chemistry USSR (English Translation)*, **1980**, vol. 16, 1728-1733.

décrites dans la littérature et devraient donc ne pas poser de problèmes majeurs.

VIII.2. Synthèse de l'aldéhyde masqué **221**

La première étape de la synthèse de notre nouvel agent annelant ne pose aucun problème particulier. Cette réaction se fait au départ du THF sur base des méthodes puisées dans la littérature⁸⁰. Elle est présentée dans le schéma ci-dessous.

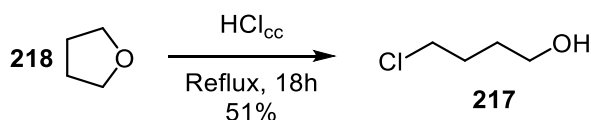


Schéma 105

Le THF est simplement mis au reflux pendant une nuit en présence d'acide chlorhydrique concentré. Le 4-chlorobutan-1-ol **217** ainsi formé n'étant pas miscible à l'eau et ayant une température d'ébullition élevée est facilement isolé et purifié. Le rendement de cette réaction est bon, mais le plus important est que l'on peut effectuer cette transformation sur de grandes quantités (de l'ordre du litre).

Pour la suite, et comme nous l'avons précisé lors de l'analyse rétrosynthétique, nous avons besoin d'une fonction aldéhyde sur la molécule. Celle-ci peut simplement être obtenue par oxydation de la fonction alcool obtenue lors de l'étape précédente comme le montre le schéma suivant.

⁸⁰ Starr; H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1934**, vol. 56, 1596.

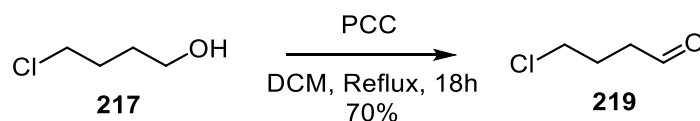


Schéma 106

Cette réaction fournit le composé **219** avec un rendement de 70 % en accord avec les données de la littérature⁸¹.

S'en suit une réaction de protection du carbonyle nouvellement formé qui jouera le rôle de l'aldéhyde masqué lors de la réaction de couplage.

Une fois de plus, les méthodes de protections sont légions dans la littérature⁸². La protection se fait dans les conditions décrites ci-dessous (Schéma 107).

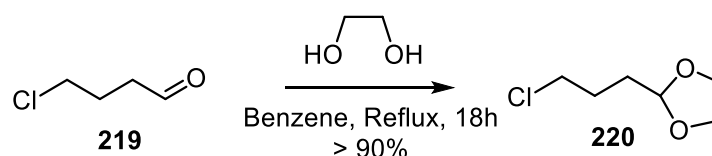


Schéma 107

Après purification, nous obtenons un bon rendement de 91 % en accord avec les résultats de la littérature.

Pour compléter cette synthèse il ne nous reste plus qu'à effectuer la substitution de l'atome de chlore du composé **220** par un atome d'iode. En effet, la réaction de couplage n'a pas lieu lorsque des chlorures, bromures et tosylates d'alkyles sont employés comme agents alkylants. La présence d'un iodure comme nucléofuge est requise pour le succès de cette transformation. Cette substitution se fait dans les conditions de Finkelstein. (Schéma 108)

⁸¹ Quinet C. *Thèse de doctorat UCL*, **2009**, 429-430

⁸² Li, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron*, **1998**, vol. 54, 6661-6676.

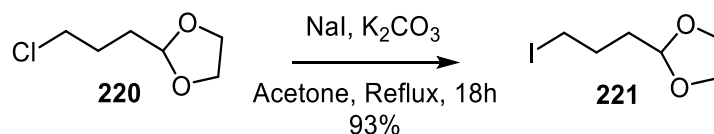


Schéma 108

Il est important de noter que l'addition de bicarbonate de sodium est nécessaire lors de cet échange d'halogénures. En effet, le composé **221** est relativement instable et sujet à l'élimination d'acide iodhydrique, qui agit ensuite comme catalyseur entraînant une déprotection prématurée de l'acétal cyclique⁸³.

Nous obtenons un excellent rendement de **93%** dans la formation du composé **221**.

La première séquence s'achève avec un rendement global de **32%** au départ du térahydrofurane (THF). C'est un bon rendement au regard des différentes étapes qui ont été mises en œuvre. Elles peuvent encore être optimisées et effectuées sur une plus grande quantité de substrat de départ pour obtenir une quantité importante de notre précurseur de chaîne latérale.

VIII.3. Couplage aux systèmes à 7 et 8 chaînons

Afin finaliser la synthèse des squelettes bicycliques, et ayant déjà montré que la méthode de couplage employant des vinylolithiens était viable et nous avait mené aux bicycles [4, 3, 0] et [4, 4, 0]. Nous avons décidé d'exemplifier cette méthode sur des substrats comportant des cycles à 7 et 8 chaînons. Nous devons pour ce faire synthétiser les composés **212** et **222** en utilisant la méthode de Conia déjà employée dans le chapitre précédent.

⁸³ Studenovskiy, U.; Ibrahimova; R. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, vol. 42, 156-163.

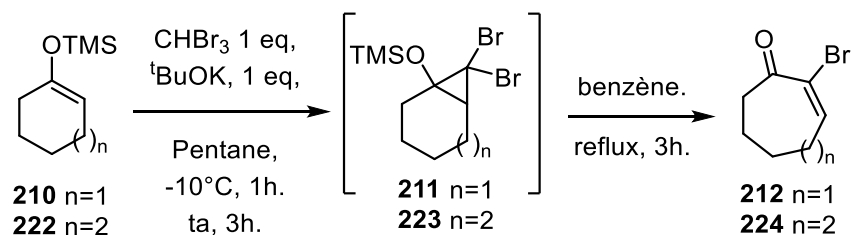


Schéma 109

Les résultats obtenus pour la préparation des intermédiaires bromés au départ des éthers d'énol silylés **210** et **214** sont donnés dans le tableau suivant.

Composé	Rendement
212	27 %
224	19 %

Tableau 20

Les rendements sont globalement bas mais comme déjà explicité, la rapidité d'exécution et le faible coût des produits de départ rendent cette synthèse intéressante.

La réaction de protection de la cétone est aisément effectuée en utilisant du glycol dans le benzène à reflux en présence d'acide p-toluène sulfonique en quantités catalytiques (Schéma 110).

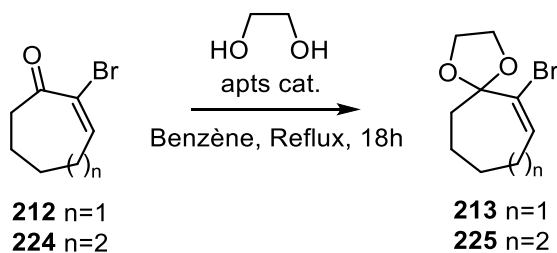


Schéma 110

Les rendements sont bons et sont repris dans le tableau ci-dessous.

Composé	Rendement
213	74 %
225	94 %

Tableau 21

Finalement la réaction de couplage entre l'intermédiaire **221** possédant la fonction aldéhyde masqué et les substrats bromés (**213** et **225**), utilisant la méthodologie et les conditions que nous avons mises au point dans le chapitre précédent, est effectuée comme présenté dans le Schéma 111.

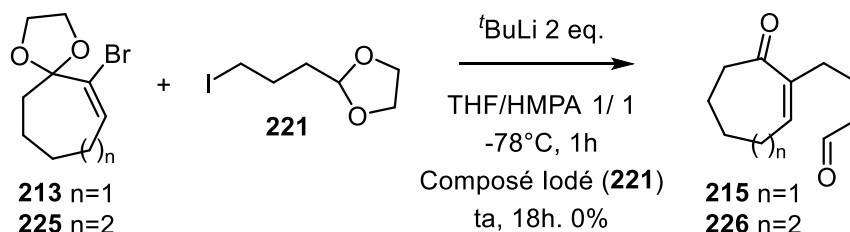


Schéma 111

A notre grande tristesse, les quelques tests effectués n'ont pas permis de générer les adduits attendus. Le proton caractéristique de la double liaison présente sur le cycle et nécessaire à la réaction subséquente de Stetter semble être absent de la RMN ^1H du brut réactionnel. Le traitement post opératoire acide ne donne pas plus de chance de voir la fonction aldéhyde apparaître sur la RMN ^1H du brut réactionnel.

Les aldéhyde **215** et **226** n'ayant pu être isolés et, arrivant à la fin de cette thèse, nous n'avons pu montrer la viabilité et la généralité de notre méthode pour la cyclisation intramoléculaire de Stetter.

Ces réactions auraient alors été effectuées dans les conditions que nous avons développées et sont présentées sur le schéma suivant.

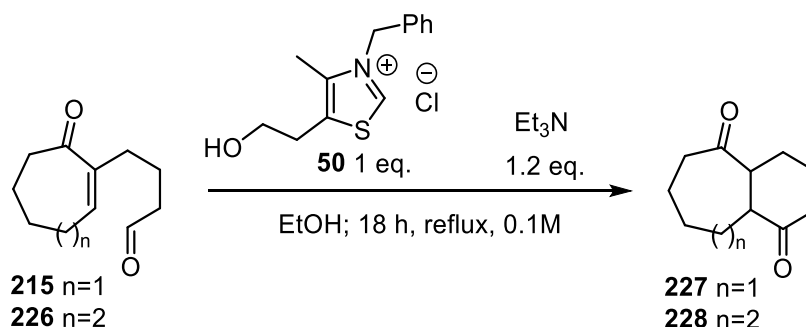


Schéma 112

Cependant l'obtention de ces premiers résultats peut être encourageante quant à la formation des aldéhydes, mais sachant qu'il est possible d'obtenir des produits de couplage avec les cycles à 7 ou 8 chaînons (cf schéma 92) nous apporte une information importante : Ils démontrent que notre voie de synthèse n'est pas forcément à mettre aux oubliettes et que nous pouvons toujours espérer que la formation de bicycles par réaction d'annélation utilisant la réaction de Stetter est possible pour des cycles de taille supérieure.

VIII.4. Conclusions et perspectives se rapportant à

l'utilisation d'un aldéhyde masqué

Dans cette section, nous avons pour but de démontrer que l'utilisation de la fonction acétal comme aldéhyde masqué nous permettrait d'obtenir les précurseurs céta-aldéhydes requis pour les réactions de cyclisation subséquentes. La refermeture de cycle par condensation de Stetter à partir des composés à 7 et 8 chaînons complète ici une séquence qui se veut prometteuse. Nous pouvons d'ores et déjà tirer les conclusions suivantes.

VIII.4.1. Conclusions :

L'utilisation des composés **221** portant une fonction aldéhyde masquée sous la forme d'un acétal cyclique ne nous a finalement pas encore permis d'approcher la synthèse des aldéhydes **215** et **216** précurseur des composés bicycliques **227** et **228**, ayant une taille de cycle de départ plus large (7 et 8 chaînons).

Ce changement modeste dans notre approche nous permettant sûrement de finaliser la synthèse de bicycles et ce pour toutes taille de cycle en s'affranchissant de l'étape d'ozonolyse et permettant une plus grande reproductibilité.

L'obtention de l'aldéhyde masqué se fait de façon simple au départ de produits relativement bons marchés et aisément accessibles en grandes quantités tels que le THF et l'acide chlorhydrique. Cette méthodologie nous permet aussi d'espérer une applicabilité à des aldéhydes plus complexes. Cette méthodologie nous permettra éventuellement d'utiliser des chaînes latérales possédant un ou plusieurs centres stéréogéniques, comme c'est le cas dans un de nos composés naturels cibles : l'acide coronafacique.

VIII.4.2. Perspectives

Comme nous venons de le préciser, Il pourrait être intéressant de se pencher sur la synthèse de l'aldéhyde masqué possédant une chaîne latérale correspondant à la partie asymétrique de la molécule.

Il faudrait alors appliquer la méthodologie aux composés **197** et **230** pour obtenir le précurseur **229** de l'acide Coronafacique **145** (Schéma 113).

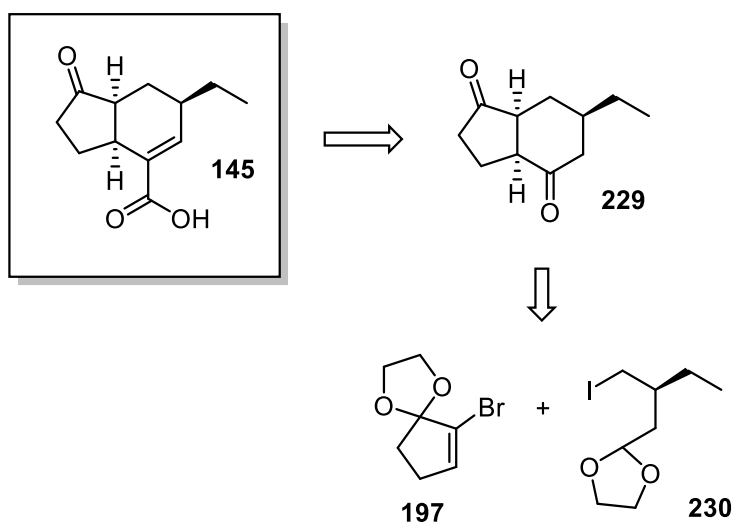


Schéma 113

L'aldéhyde protégé **230** pourrait être obtenu comme nous l'avons fait pour la chaîne latérale simple **221** utilisée lors du développement de la méthodologie comme le montre le schéma suivant.

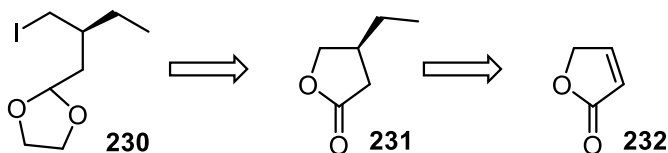


Schéma 114

Dans ce cas nous devrions partir du furanone **232** que nous devrions alkyler en Michaël pour positionner le groupement éthyle en position 4 (composé **231**). Cette réaction est décrite dans la littérature⁸⁴ et pourrait nous fournir une bonne base de départ. Par la suite nous pourrions ouvrir la lactone⁸⁵, activer la fonction alcool résultante de l'ouverture pour la

⁸⁴ Csizmadiova, J.; Meciariova, M.; Almassy, A.; Horvath, B.; Sebesta, R. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2013**, vol. 737, 47-52. Liang, L.; Yan, M.; Li, Yue-Ming; C., Albert S.C. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, vol. 15, 2575-2578.

⁸⁵ Bourguignon; Schoenfelder; Schmitt; Wermuth; Hechler; Charlier; Maitre *J. Med. Chem.*, **1988**, vol. 31, 893-897.

substituer par un iode et faire des transformations de groupe fonctionnel pour convertir le carbonyl en dioxolane. Le tout nous menant au composé **230** présenté dans le schéma 112 page 147.

Chapitre 9

Conclusions et Perspectives

Au cours de cette thèse de doctorat, nous avons voulu améliorer les voies de synthèse que le docteur Pierre Wasnaire avait étudiées pour approcher les squelettes des hydrindanes et des décalines fonctionnalisées utiles en synthèse totale de produits naturels. La méthodologie qui avait alors été développée se basait sur un couplage de Morita-Baylis-Hillman dans l'optique d'effectuer la fermeture des bicycles par cyclisation réductrice.

Ces résultats, couplés à nos travaux, avaient vu l'émergence d'une nouvelle possibilité de fermeture basée sur la réaction de Stetter. Une amélioration de nos voies de synthèses initiales, toujours basées sur la réaction de Stetter, fut alors investiguée au début de cette thèse.

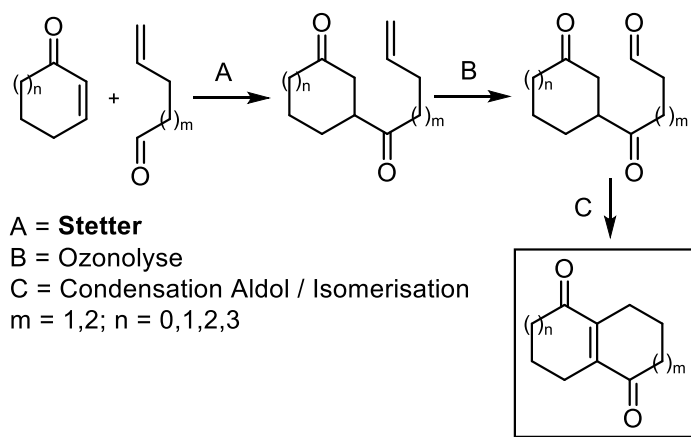


Schéma 115

Nos travaux sur cette voie de synthèse permettent un accès facile et rapide aux noyaux hydrindanes et pourraient être exemplifiés par la préparation de composés naturels tels que l'acide coronafacique.

IX.1. Synthèse de systèmes bicycliques

IX.1.1. Couplage intermoléculaire de Stetter

Bien que prometteuse, la voie de synthèse initiale que nous avons élaborée à vite montré ses limitations, que cela soit en termes de rendements ou de reproductibilité.

Effectivement, les variations des conditions de réaction, changement de solvant, de catalyseurs ou de base, ainsi que la variation de la taille du cycle de départ, n'ont pas suffi à faire apparaître un rendement digne d'intérêt.

Toutes nos tentatives sont, à ce jour, malheureusement restées infructueuses dans le cas du couplage avec la cyclopentén-2-one.

Seul le couplage avec la cyclohexén-2-one, en utilisant 1,1 équivalent de base forte, nous a fourni, avec 21% de rendement (cf Tableau 11, page 104), l'adduit **148**.

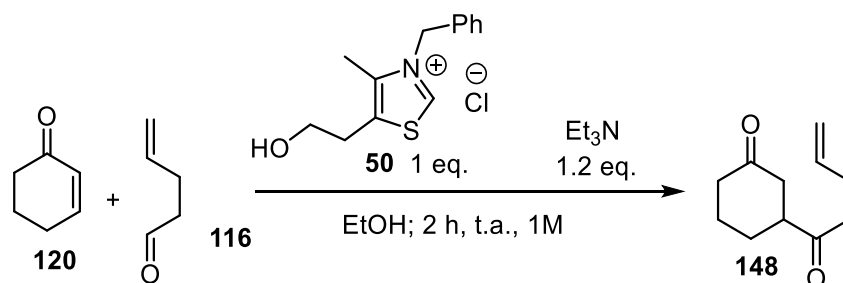


Schéma 116

Si les références de la littérature sont assez nombreuses concernant les couplages de Stetter intermoléculaires, il est cependant aisé de constater que ces derniers sont essentiellement effectués avec des composés non-cycliques pour lesquels l'addition 1,4 semble plus aisée que dans le cas de nos énones cycliques.

L'efficacité de cette voie de synthèse repose clairement sur la mise en œuvre de cette réaction avec de hauts rendements. Force fut cependant de constater que cette approche ne fournissait pas les résultats attendus. Nous fûmes donc obligés de repenser notre séquence.

IX.1.2. Couplage intramoléculaire de Stetter

IX.1.2.1. Accès par réaction de Morita-Baylis-Hillman suivi d'une réaction de réduction

Le but de cette thèse étant d'utiliser la cyclisation de Stetter comme réaction-clé dans la synthèse de bicycles fonctionnalisés, et un couplage intermoléculaire étant loin d'être évident, comme montré dans la partie précédente, l'introduction de cette réaction-clé plus tard dans la synthèse fut investigué.

Dans une première partie, nous avons focalisé nos efforts sur la synthèse de diones bicycliques en utilisant l'approche du Dr. Pierre Wasnaire qui nécessite la réduction de la double liaison C=C après la réaction de Stetter. Nous avons alors parié sur le fait que la stéréochimie à la jonction des cycles se ferait naturellement selon la stéréochimie désirée dans le produit final.

Si les condensations de Morita-Baylis-Hillman donnèrent de bons résultats, la réaction de réduction devint un sérieux problème.

Effectivement, ni une réduction faisant intervenir un silane et différents acides de Lewis, ni une réduction au di-iodure de samarium n'eurent raison de la fonction alcool introduite par la réaction de M-B-H.

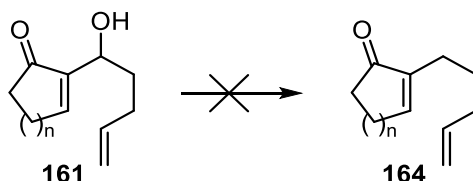


Schéma 117

Suite à l'impossibilité de réduire le composé **161**, un changement de route fut décidé tout en gardant l'objectif des composés bicycliques.

IX.1.2.2. Accès par couplage aldol intermoléculaire.

Une fois de plus, la réorganisation des diverses étapes de notre approche nous permis d'imaginer une séquence réactionnelle qui devait nous conduire aux produits tant désirés.

Dans cette nouvelle voie de synthèse, l'étape qui formera l'adduit à partir du cycle portant la fonction cétone et la chaîne latérale doit simplement être une condensation aldol, suivie d'une élimination de l'alcool et d'une isomérisation de la double liaison.

Bien que cette étape soit décrite dans la littérature avec de très bons rendements, la reproduction de cette condensation aldol fut particulièrement décevante. Cette méthode s'avéra une fois de plus inadaptée à la formation des adduits recherchés.

Pour pallier les défauts observés, dont les faibles rendements au niveau du couplage aldol, diverses tentatives de couplage utilisant des versions de type Mukaiyama-aldol ont été testées.

La malchance semblant nous poursuivre, même avec cette variante de la réaction aldol supposée nous aider à augmenter les rendements, nous faisons toujours face à un obstacle.

Dès lors, les tentatives de couplage intermoléculaire via réaction de Stetter ayant montré leurs limites, il fut décidé d'aborder le problème par une autre voie.

IX.1.3. Couplage aux métaux

Suite à nos échecs répétés lors des tentatives de formation des bicycloalkanones via la réaction de Stetter ou la condensation Aldol, nous nous sommes tournés vers la possibilité de former ces adduits désirés en utilisant un couplage impliquant des vinylolithiens.

IX.1.3.1. Couplage utilisant la réaction d'ozonolyse pour générer l'aldéhyde

Nous avons initialement dirigé nos efforts dans l'élaboration d'une méthodologie globale permettant la synthèse rapide des composés **197** et **203** qui, par leur union, devaient conduire à l'adduit **208** en quantité plus que satisfaisante, comme le montre l'étape-clé reproduite dans le schéma ci-dessous.

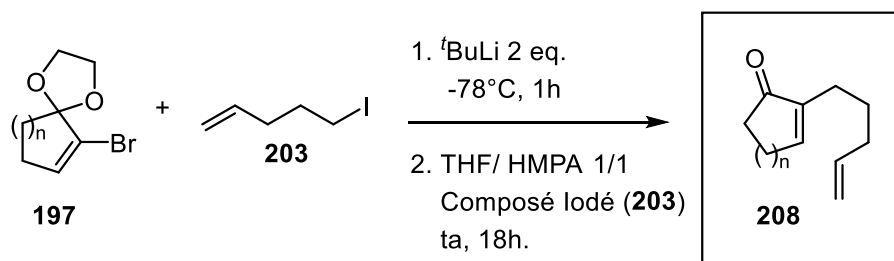


Schéma 118

Le résultat de ces couplages est plus que satisfaisant et les rendements varient de 93 % pour le cycle à 5 chaînons à 43 % pour le cycle à 7 chaînons.

Cependant c'est l'étape subséquente de formation de la fonction aldéhyde qui fut problématique. Bien que les aldéhydes aient été isolés

dans le cas des cycles de petite taille (5 et 6 chaînons), nous n'avons pas pu étendre notre approche à la cyclohepténone. Nous avons donc dû changer notre fusil d'épaule et avons tenté d'élaborer une autre méthode pour obtenir cet aldéhyde.

IX.1.3.2. Couplage utilisant un aldéhyde masqué

A partir des observations effectuées sur les problèmes liés à l'ozonolyse, nous avons sensiblement modifié la chaîne latérale pour lui faire porter l'aldéhyde sous la forme d'une dioxolane. Cette approche devait nous permettre de profiter de la réaction de déprotection de la fonction cétone présente sur le cycle pour libérer en même temps la fonction aldéhyde dont nous avons besoin pour effectuer la réaction d'annélation de Stetter. Cependant, les réactions présentées ci-dessous n'ont, pour l'instant pas généré le produit de couplage tels qu'attendu dans le schéma 117.

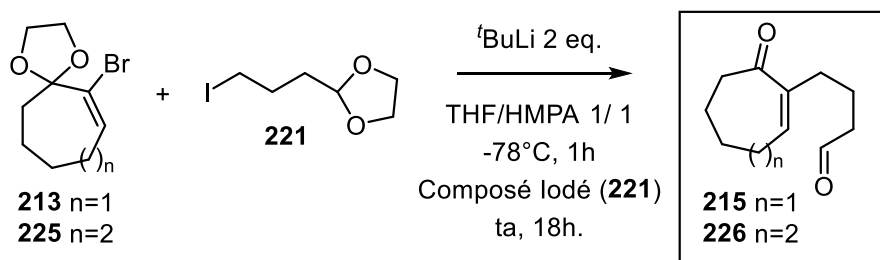


Schéma 119

Le coulage ne produit aucun adduit pour l'instant, mais ayant déjà effectué des réactions de couplage similaires, (cf schéma 92), nous ne perdons pas espoir d'obtenir, moyennant plus de tests, les adduits tant désirés.

IX.1.3.3. Annélation par réaction intramoléculaire de Stetter

Les différentes cycloalcénones, portant la fonction aldéhyde et obtenues via les diverses méthodes développées au cours de ce doctorat

ont été mises dans les conditions permettant d'obtenir les bicyclodiones par réaction de Stetter.

Ces réactions ont été effectuées au départ des cycles comportant 5 et 6 chaînons. Ils ont permis l'obtention des bicycles pontés suivant : [4,3,0], [4,4,0],

La réaction clé de cette thèse est reprise dans le schéma ci-dessous.

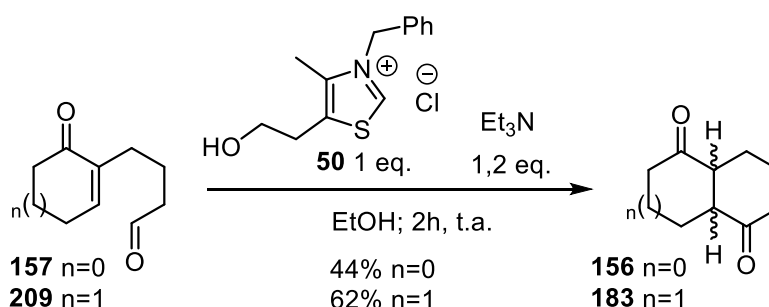


Schéma 120

Les rendements sont bons voire excellents et l'on obtient généralement un seul diastéréoisomère dans lequel la jonction au niveau du bicycle est la plus stable thermodynamiquement.

Il nous semble intéressant de clôturer notre étude en spécifiant que cette méthodologie semble maintenant pouvoir nous donner accès à un grand nombre de bicycles de taille diverse. Il semble donc possible de pouvoir faire varier tant la taille de l'énone cyclique de départ que la longueur de la chaîne latérale. La délicate différenciation entre les deux doubles liaisons présentes dans « l'approche ozonolyse » n'étant plus un problème, cette méthodologie est particulièrement aisée à mettre en œuvre tout en restant versatile dans le choix des partenaires réactionnels.

IX.1.3.4. Récapitulatif sous forme de schéma.

Sachant qu'il est communément admis : « qu'une image vaut mieux qu'un long discours ». Nous nous proposons de revenir sur les différentes voies de synthèses utilisées lors de cette thèse de doctorat. Et ce dans un grand résumé schématique.

La première grande étude fut la tentative d'approche au départ de des adduit de Baylis-Hillman. Que nous reprenons dans le schéma ci-dessous.

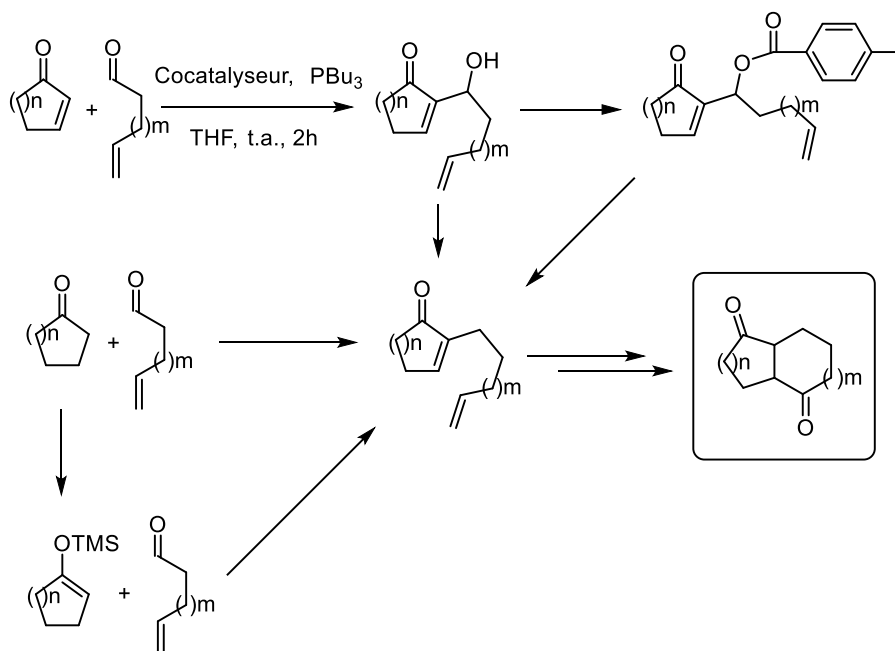


Schéma 121

Par la suite vint l'idée de passer par un couplage organométallique utilisant une réaction de substitution (SN2) pour obtenir l'intermédiaire permettant la cyclisation qui nous permettra de tester nos hypothèses quant à la réaction de Stetter cyclisante. Le contenu de cette approche est repris dans le schéma qui suit avec les résultats encourageants qui nous ont poussé à continuer dans cette voie.

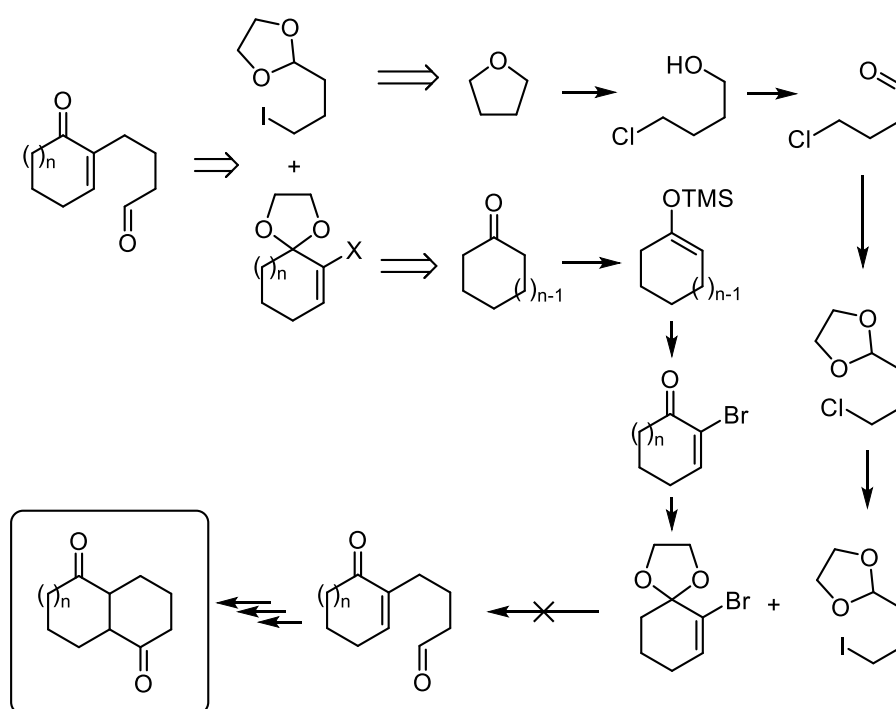


Schéma 123

Ces schémas reprennent les étapes de synthèse sans les conditions réactionnelles ou les rendements car le seul but est d'avoir une vision globale de ce qui a été effectué.

IX.2. Perspectives

Comme dans toutes les recherches scientifiques, la résolution d'un problème ou la réponse à une question n'a pour seul effet que d'introduire de nouveaux problèmes et de nouvelles questions.

IX.2.1. Exemplification de la Méthodologie des aldéhydes masqués

Etant arrivé à la fin du temps imparti à cette thèse, nous n'avons pas eu la possibilité d'investiguer d'autres types de cyclisation. En effet, nous nous sommes cantonnés à une cyclisation de type 6-endo-trig.

Nous pourrions donc imaginer une exemplification de la méthodologie basée sur la variation de la longueur de la chaîne latérale portant l'aldéhyde masqué.

Est-il possible d'effectuer des cyclisations 5-endo-trig, 7-endo-trig voire même, pourquoi pas, une cyclisation de type 8 ou 9-endo-trig. Et ce, sur les différentes tailles de cycles de départ.

Pour effectuer de telles réactions, il ne suffirait plus maintenant que de fabriquer les aldéhydes masqués correspondants. Effectivement, les synthèses pour les cycles ont déjà été mises au point durant cette thèse de doctorat.

Pour l'aldéhyde à 3 carbones **234**, il suffirait de protéger l'acroléine **233** sous la forme d'une dioxolane et de faire réagir la double liaison avec l'acide hydrochlorique pour rentrer l'atome de chlore^{86,87}. Il n'y a plus qu'une réaction de Finkelstein à effectuer pour remplacer le chlore par l'iode et le premier aldéhyde masqué **234** serait à disposition⁸⁸. Ces réactions étant décrites dans la littérature.

En ce qui concerne l'aldéhyde à 5 chaînons **237**, nous pouvons simplement imaginer répéter la séquence que nous avons développée pour l'aldéhyde masqué à 4 carbones **221**. Il suffit alors d'utiliser le THP **238** (commercial) comme substrat de départ en lieu et place du THF **218**. La préparation de chacune de ces dioxolane est déjà décrite dans la littérature^{89,90}.

⁸⁶ I., Minoru; T., Noboru; T., Yoshikazu; K., Kunio; H., Kazuo *Agricultural and Biological Chemistry*, **1982**, vol. 46, 2383-2386.

⁸⁷ Stowell, J.C.; King, B.T.; Hauck, H.F. *J. Org. Chem.*, **1983**, vol. 48, 5381-5382.

⁸⁸ Feringa, B.L. *Synthetic Communications*, **1985**, vol. 15, 87-90.

⁸⁹ Wasserman, H.H.; Gambale, R.J.; Pulwer, M.J. *Tetrahedron*, **1981**, vol. 37, 4059-4067.

⁹⁰ Olszewski, T.K.; Bomont, C.; Coutrot, P.; Grison, C. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2010**, vol. 695, 2354-2358.

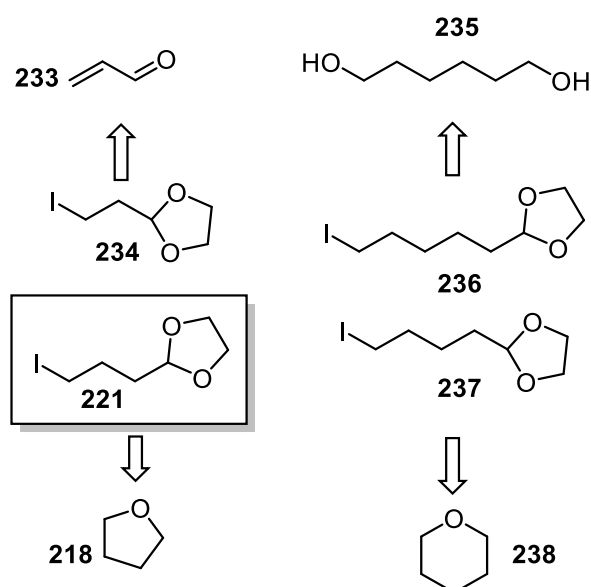


Schéma 124

Le couplage de ces 4 aldéhydes masqués avec les 4 cycloalcénones de tailles variées donnerait potentiellement accès à 16 nouveaux composés bicycliques démontrant ainsi la puissance et l'applicabilité synthétique de cette méthode.

Dans un cas ultime, nous pourrions aussi imaginer revenir sur les conditions de couplage et imaginer une réaction de type couplage de Heck. Nous avons évité jusqu'ici les couplages aux métaux de transition car nous voulions privilégier les méthodes sans métaux.

IX.2.2. Vers la synthèse de l'acide coronafacique

Lors de la conclusion du chapitre 8 relatif à ses travaux sur la synthèse de l'acide coronafacique, le Dr. Pierre Wasnaire formulait ceci : « La synthèse de l'acide coronafacique est en bonne voie »⁹¹.

⁹¹ Thèse de doctorat 2006, Pierre Wasnaire, 8.6 conclusions, page 174.

Force est de constater qu'au jour d'aujourd'hui nous n'avons pas beaucoup avancé sur le sujet, nos efforts ayant été tournés vers le développement d'une nouvelle méthodologie permettant d'accéder aux composés bicycliques cœurs de ce produit naturel.

Pour finaliser l'exemplification de la méthodologie par un exemple de synthèse totale, nous pourrions terminer la construction de l'acide coronafacique **145**.

IX.2.2.1. Synthèse d'aldéhyde masqué asymétriques

Sur base de notre voie de synthèse, il serait intéressant d'assembler la dioxolane **230** reprise dans le schéma ci-dessous. Celle-ci présente la particularité de posséder un centre chiral.

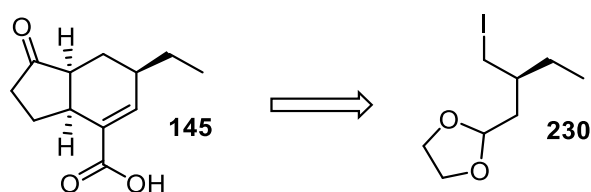


Schéma 125

Nous savons que lorsque l'on effectue la cyclisation par réaction de Stetter intramoléculaire, les hydrogènes se trouvant en tête de pont ont une relation *cis*. L'obtention de la dioxolane chirale **230** permettrait de rentrer le troisième centre stéréogénique ; la question principale étant l'influence de ce centre chiral sur la stéréochimie absolue de la jonction cyclique lors de la réaction de Stetter.

En suivant notre logique il faudrait donc partir de la lactone portant le groupement éthyle ayant déjà la bonne stéréochimie absolue (composé **231**) lui-même accessible à partir du furanone **232**^{92,93} (schéma suivant).

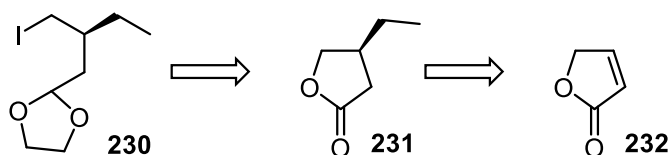


Schéma 126

Cette approche sera cependant plus compliquée qu'il n'y paraît. Même si les réactions concernant l'addition en Michaël du groupement éthyle et de l'ouverture de la lactone sont décrites dans la littérature. Les étapes subséquentes ne sont que des suites de transformation de groupes fonctionnels comme nous l'avons déjà décrit dans notre voie de synthèse.

Dans la littérature, il existe une procédure décrivant la synthèse du dioxolane **230** qui nous intéresse. Cette synthèse se ferait au départ de l'alcool homoallylique⁹⁴. Elle est proposée dans le schéma 127 suivant.

⁹² Csizmadiova, J.; Meciarova, M.; Almassy, A.; Horvath, B.; Sebesta, R. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2013**, vol. 737, 47-52. Liang, L.; Yan, M.; Li, Yue-Ming; C., Albert S.C. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, vol. 15, 2575-2578.

⁹³ Bourguignon; Schoenfelder; Schmitt; Wermuth; Hechler; Charlier; Maitre *J. Med. Chem.*, **1988**, vol. 31, 893-897.

⁹⁴ Xu, Shiqing; Oda, Akimichi; Negishi, Ei-Ichi, *Chemistry - A European Journal*, **2014**, vol. 20, 16060-16064.

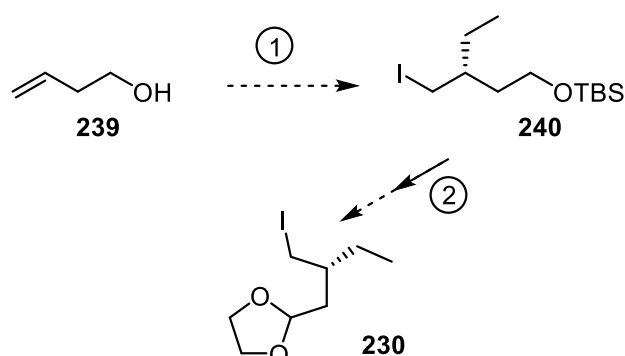


Schéma 127

La première étape de cette séquence consiste en l'introduction du groupement éthyle, suivie d'une résolution enzymatique. L'intermédiaire **240** devrait ainsi être obtenu avec un rendement de 51% au départ de l'alcool **239**. La deuxième partie de la séquence consiste alors simplement en une suite de transformations de groupe fonctionnel que nous avons l'habitude d'utiliser et donc ne devraient pas poser de problèmes particuliers.

Une fois la dioxolane **230** formée, il suffit de la mettre dans les conditions de notre méthodologie pour générer l'adduit **241**. Nous pourrions ainsi obtenir le bicyclic **229** en utilisant la réaction clé d'annélation de Stetter dans les conditions que nous avons développées (Schéma 128).

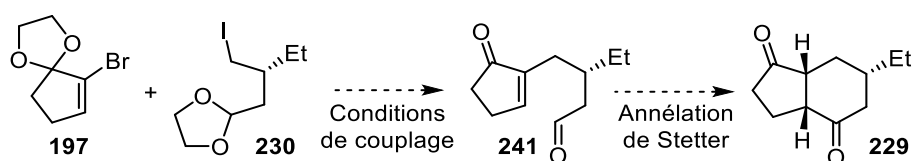


Schéma 128

Cet intermédiaire **229** est très important car il fixe les différents centres chiraux qui sont présents sur la molécule finale d'acide coronafacique **145**. Son obtention devrait donc permettre de compléter la synthèse de ce produit naturel.

IX.2.2.2. Synthèse de l'acide coronafacique

Pour terminer la synthèse de l'acide coronafacique **145**, le carbonyle présent sur le cycle à 6 chaînons doit être converti en un acide carboxylique α,β -insaturé. Plusieurs approches sont envisageables :

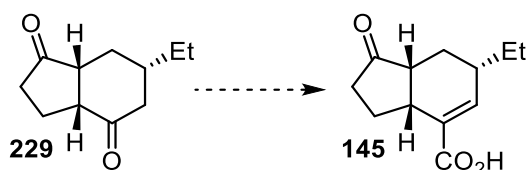


Schéma 129

1. La première idée serait d'effectuer une réaction de type Shapiro. Pour cela il faut arriver à générer la tosylhydrazone sur le carbonyle du cycle le plus large (**244**). Par la suite, un traitement basique du composé devrait mener à l'anion vinylique correspondant qui, capturé par du dioxyde de carbone, devrait donner l'acide coronafacique **145**⁹⁵. Cette route nécessite cependant la protection de la seconde fonction cétone avant décomposition de la tosylhydrazone.

⁹⁵ Chamberlin, A.R.; Blooms, S.H. *Org. React.* **1990**, vol 39, 1

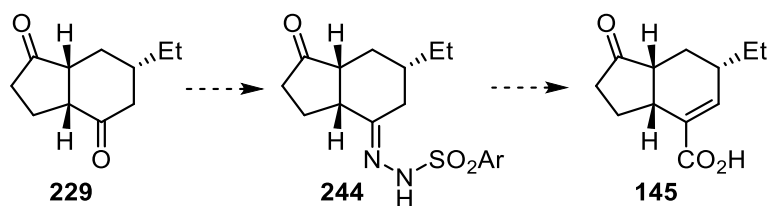


Schéma 130

- Une autre méthode permettant de passer de l'intermédiaire **229** à l'acide coronafacique **145** serait l'utilisation d'un couplage au palladium⁹⁶ au départ du vinyl-triflate **245**. La finesse de cette approche résidera en la formation régiosélective du vinyl-triflate désiré en évitant l'épimérisation à la jonction cyclique.

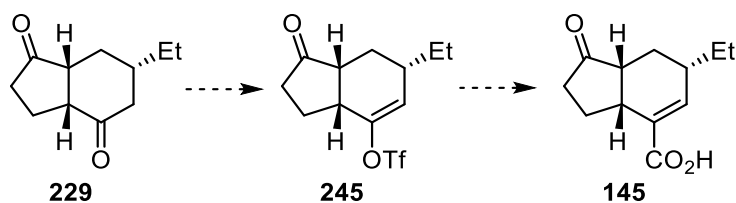
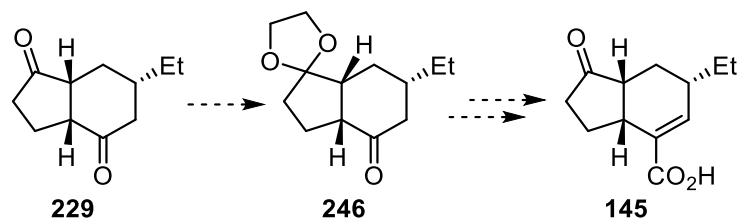


Schéma 131

- Finalement nous pourrions avoir à recourir à une réaction de protection. En effet, si le carbonyle le plus réactif s'avère être celui du cycle à 5 chaînons, alors nous pourrions passer par la protection de ce dernier avant de transformer le nouvel intermédiaire **246** en composé final **145**.



⁹⁶ Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tet. Lett.*, **1985**, vol. 26, 1109-1112.

Schéma 132

IX.3. Vers la synthèse de produits naturels variés

Au début de cette thèse de doctorat, nous avons listé des produits naturels qui comportaient des bicycles fusionnés. Aujourd'hui il est possible de dire que la méthode développée au cours de ce travail, et qui se voulait généraliste, devrait nous permettre maintenant d'imaginer des voies de synthèses réalisables pour ces composés.

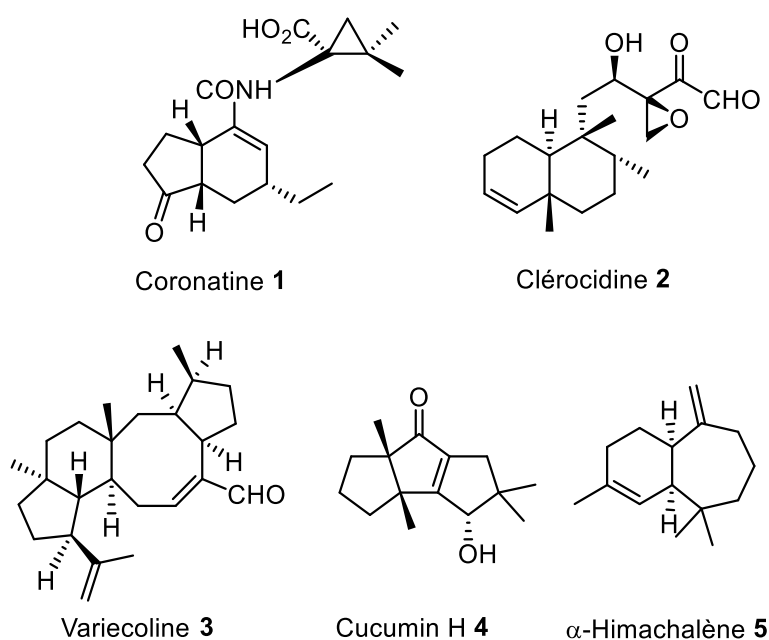


Schéma 133

IX.4. Le mot de la fin

Nous avons commencé les recherches de cette thèse de doctorat avec la ferme intention de finaliser tout ce que notre prédécesseur n'avait pas pu terminer. Avec quelques années de recul, nous comprenons que la tâche était plus ardue que ce à quoi nous nous attendions.

Nous avons cependant réussi à mettre au point une méthodologie généraliste qui permet d'accéder à une grande variété de composés naturels ou synthétiques présentant un squelette bicyclique fusionné. Cette approche permet d'entrevoir des perspectives attrayantes pour quiconque poursuivrait ces recherches.

Chapitre 10

Experimental Part

IX.1. General Considerations

IX.1.1. Instrumentation

Routine nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a VARIAN GEMINI-2000 (^1H : 300 MHz and ^{13}C : 75 MHz) and a BRUKERAC-300 Avance II (^1H : 300 MHz and ^{13}C : 75 MHz). High field spectra were recorded on a BRUKER AM-500 (^1H : 500 MHz and ^{13}C : 125 MHz). All ^1H NMR spectra were internally referenced to residual protio solvent signals, i.e. 7.26 for chloroform. Data for ^1H NMR are reported as follows: chemical shifts (ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qnt = quintuplet, m = multiplet, b = broad), coupling constant (Hz), integration and assignment. Data for ^{13}C NMR spectra are reported in terms of chemical shift (ppm) and assignment. Detailed NMR assignments were done through analysis of 1D (DEPT 135 or DEPTQ) and 2D (COSY, HMQC, HMBC) spectra.

Low-resolution mass spectra were recorded using VARIAN MATT-44 and FINNIGAN MAT-TSQ 70 spectrometers with chemical ionisation (CI, 100 eV, ionisation gas: isobutane), atmospheric pressure chemical ionisation (APCI, 100 eV, ionisation gas: isobutane) and electrospray ionisation (ESI). Data were reported as follows: m/z, intensity, assignment.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PERKIN ELMER 681 spectrometer and a SHIMADZU FTIR-8400S spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm^{-1}). The samples were analysed as thin films deposited on a NaCl plate (PERKIN ELMER 681) or

a ZnSe crystal (SHIMADZU FTIR-8400S). Peaks intensities are described as follows: s = strong, m = medium, w = weak, b = broad.

Optical rotations were measured on PERKIN ELMER 241 MC Polarimeter with a 1 dm cell (1 mL) in chloroform at 20°C using a sodium lamp (589 nm).

High resolution mass spectra were performed on THERMO FINNIGAN MAT900XP (CI and EI) and on WATERS LCT Premier XE (ESI) by Dr. Lisa D. Harris at the Mass Spectrometry Facility of the University College of London. The measured mass was calculated from an average of five to ten accurate mass calculations.

Elemental analyses were performed at the Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart (Germany) by Dr. J. Optiz and at the Chemical Research Center, Budapest (Hungary) by Dr. Z. Riedl.

X-ray analyses were performed by Prof. Bernard Tinant (Unité de chimie structurale et des mécanismes réactionnels, UCL, Louvain-la-Neuve), Bernadette Norberg and Prof. Johan Wouters (Groupe de chimie physique théorique et structurale, FUNDP, Namur).

Gaz chromatographies were done on THERMO FINNIGAN TraceGC with a VARIAN capillary column CP-Chirasil-Dex CB (25m*0.25mm*0.25µm) for chiral analysis and on CEInstrument GC8000 top fitted with a VARIAN capillary column CP-Sil 5 CB (30m*0.25mm*0.25µm) for normal analysis.

HPLC analyses were done with the following apparatus: two GILSON-306 pumps, a GILSON-805 manometric module, a GILSON-811D dynamic mixer, a RHEODYNE-7725i injector, a GILSON UV-VIS-155 detector and/or a DEDL SEDEX45 detector (20°C, N₂ pressure: 2 bars). Columns and solvents system are specified for each analysed compound later in the experimental part.

IX.1.2. Techniques

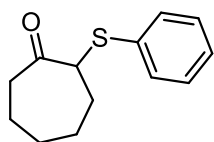
Thin-layer chromatographies (TLC) were performed on TLC aluminium sheets coated with Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). The plates were visualised using ultra-violet light (256 nm) and developed using KMnO₄, vanillin, and/or phosphomolybdic acid.

Flash chromatographies were performed using Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) under pressure with the stated solvents.

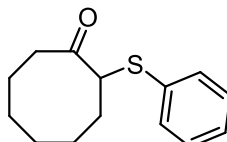
Solvents were of technical grade and distilled prior to use. Diethyl ether and tetrahydrofuran were distilled over sodium/benzophenone. Dichloromethane, toluene, benzene, acetonitrile and triethylamine were distilled over CaH₂. Degassed solvents were prepared on small volume (< 50 mL) by three “freeze/pump/thaw” cycles. On a larger volume, solvents were degassed by bubbling argon for 30 to 60 minutes.

All commercially available compounds (Acros, Aldrich, Fluka and Lancaster) were used as received unless otherwise stated. All reactions were carried out under an atmosphere of argon, in flame-dried apparatus and with magnetic stirring, unless otherwise indicated.

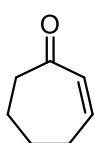
IX.2. List of synthesised compounds



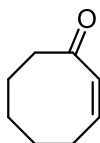
109



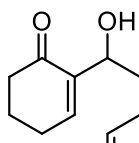
110



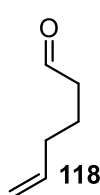
105



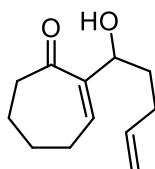
113



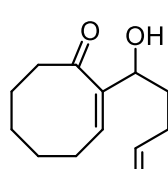
122



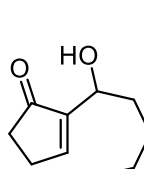
118



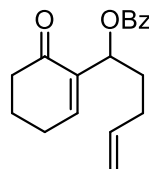
123



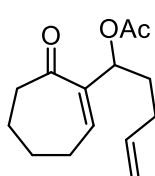
124



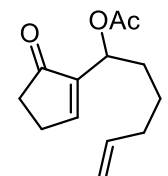
121



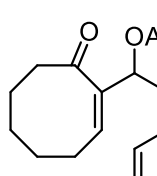
133



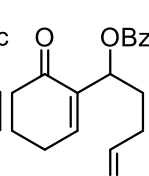
129



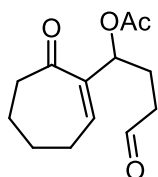
128



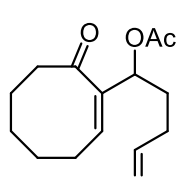
130



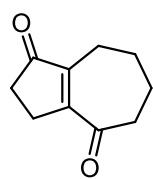
136



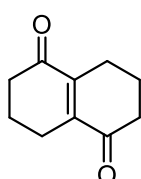
138



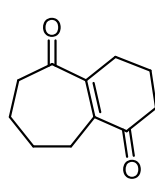
139



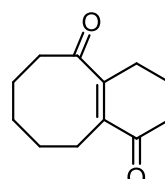
141



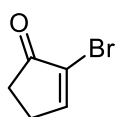
140



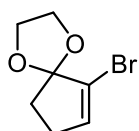
142



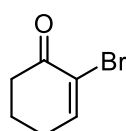
143



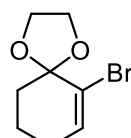
198



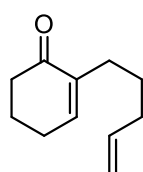
197



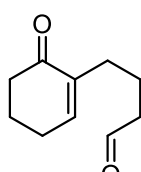
200



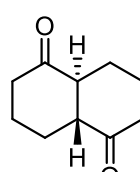
199



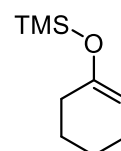
158



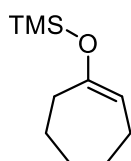
157



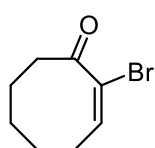
156



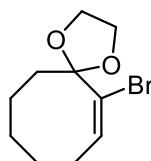
210



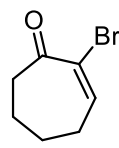
222



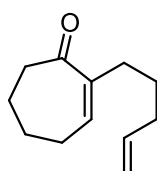
224



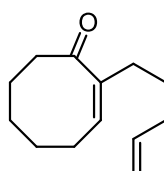
225



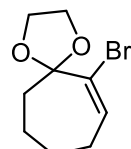
212



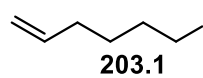
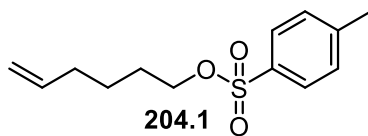
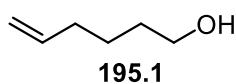
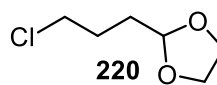
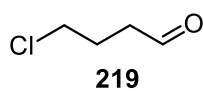
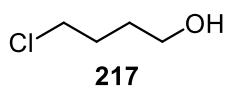
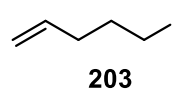
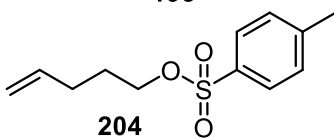
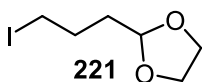
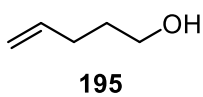
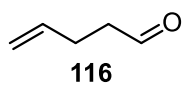
214

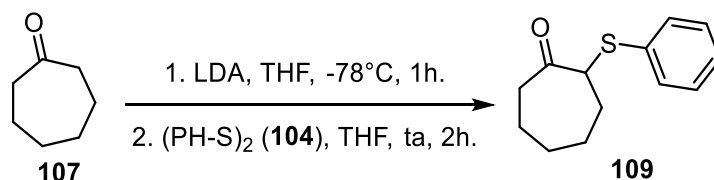


225.1



213



X.1. 2-(phenylthio)cycloheptan-1-one (**109**)

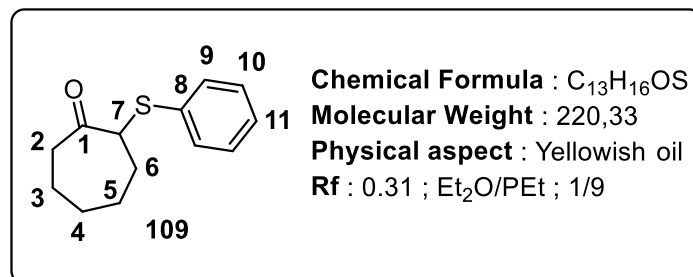
Step 1. In a 500 mL round bottom flask fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere, were introduced the solvent (THF, 250 mL) and diisopropylamine (17.15 g, 23.76 mL, 169.5 mmol, 2 eq.). The resulting solution was vigorously stirred until the temperature reached -78°C. Then *n*-BuLi (1.6 M, 105.9 mL, 169.5 mmol, 2eq.) was added dropwise to the solution. After completion of the addition, the resulting solution was stirred for an extra hour at -78°C. leading to the formation of LDA.

The ketone **107** (9.51 g, 10 mL, 84.7 mmol, 1 eq.) was then added dropwise to the mixture and, after completion of the addition, the resulting mixture was maintained under vigorous stirring at -78°C.

Step 2. On the side, in another round bottom flask (1L) also fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere was introduced diphenyldisulphure **104** (22.21 g, 101.7 mmol, 1.2 eq) and just enough THF to dissolve it. The solution obtained in step 1 was transferred dropwise in the second flask and the resulting mixture is vigorously stirred for 2h at room temperature.

The reaction was quenched by addition of 300 mL of Et₂O and 100 mL of HCl 0.1 N. the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over Flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/9, R_f = 0.31) affording the 2-

(phenylthio)cycloheptan-1-one **109** with an excellent 52 % yield as a yellowish liquid.



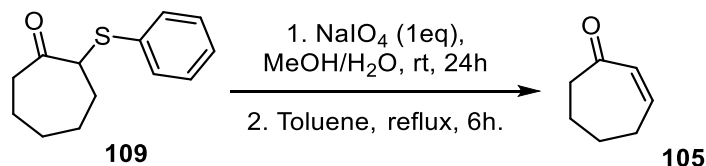
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.3-1.7 (m, 4H, 2H₄, 2H₅, 2CH₂), 1.8-2.1 (m, 2H, 2H₆, CH₂), 2.3-2.5 (m, 2H₃, CH₂), 2.78-2.88 (dt, 2H₂, *J* = 3.8 Hz and *J* = 11.4 Hz, CH₂), 3.8-3.92 (t, 1H₇, *J* = 10.2 Hz, CH), 7.2-7.6 (m, 5H, benzene).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 24.5 C₃, 26.1 C₅, 29.0 C₄, 29.4 C₆, 38.9 C₂, 53.3 C₇, 126.4 C₁₁, 127.9 C₁₀, 130.8 C₉, 132.6 C₈, 209.2 C₁.

IR ν (cm⁻¹) : 3047 [m], 2917 [s], 2844 [s], 1662 [s], 1462 [w], 1438 [w], 682 [w].

MS (APCI+) *m/z* (%) : 221.02 (100), 110.98 (25).

RN : 52190-41-7

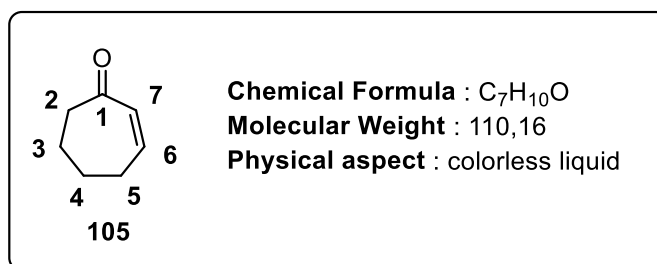
X.2. cyclohept-2-en-1-one (**105**)

Step 1. In a 250 mL round bottom flask fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere, were introduced the solvent (methanol, 100 mL) and 2-(phenylthio)cycloheptan-1-one **109** (9.7 g, 44 mmol, 1eq.). The temperature of the reaction mixture was reduced to 0°C and the NaIO₄ (9.41 g, 44 mmol, 1eq.) solubilised in a minimum amount of water was introduced in the flask. Once the addition is over, the temperature is allowed to reach room temperature and the solution is vigorously stirred for an extra 24h.

The reaction mixture was filtered off and the white solid was washed with methanol (3x50 mL). The resulting mixture was then concentrated *in vacuo* to afford a crude yellow oil which was solubilised in Et₂O (100 mL) and then dried over Na₂SO₄. The obtained organic layer was then concentrated again *in vacuo* to yield the intermediate sulfoxide.

Step 2. The intermediate obtained in step 1 was dissolved in toluene (100 mL) and the resulting solution was heated to reflux under vigorous stirring for 6 h in presence of CaCO₃. The reaction was followed by TLC.

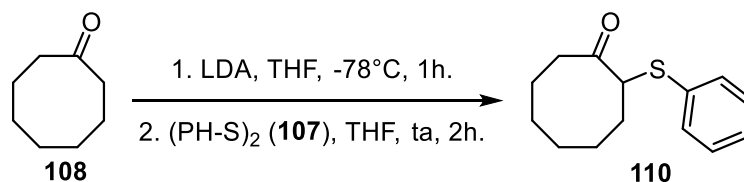
Then the salts in suspension in the reaction mixture were filtered off and the organic layer was absorbed over silica gel. As the compound **105** is very volatile, the toluene was removed by elution of diethyl ether (Et₂O). The new organic layer was then concentrated *in vacuo* at 0°C (ice bath) to afford the crude product which was then distilled under vacuum to yield the cyclohept-2-en-1-one **105** (84 %).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.52-6.58 (m, H₆, 1CH), 5.96-5.99 (d, H₇, *J* = 12 Hz, 1CH), 2.57-2.59 (m, 2H₂, CH₂), 2.41-2.44 (m, 2H₅, CH₂), 1.77-1.83 (m, 2H₃, 2H₄, 2CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 21.6 C₃, 26.0 C₅, 30.1 C₄, 43.4 C₂, 132.4 C₇, 146.3 C₆, 204.2 C₁.

RN :.1121-66.0

X.3. 2-(phenylthio)cyclooctan-1-one (**110**)

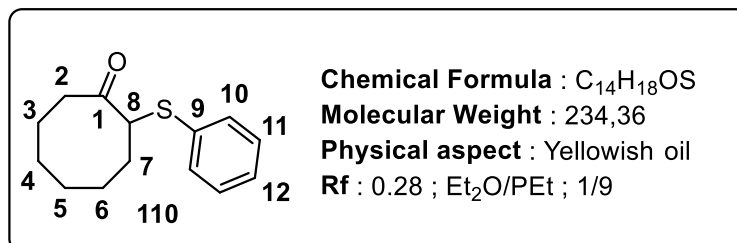
Step 1. In a 500 mL round bottom flask fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere, were introduced the solvent (THF 250 mL) and diisopropylamine (7.998 g, 11.078 mL, 79.04 mmol, 1.5 eq.). The resulting solution was vigorously stirred until the temperature reached -78°C. Then *n*-BuLi (1.6 M, 61.8 mL, 98.08 mmol, 2 eq.) was added dropwise to the solution. After completion of the addition, the resulting solution was stirred for an extra hour at -78°C. leading to the formation of LDA.

The ketone **108** (6.650 g, 52.69 mmol, 1eq.) was then added dropwise to the mixture and, after completion of the addition, the resulting mixture was maintained under vigorous stirring at -78°C.

Step 2. On the side, in another round bottom flask (1L) also fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere was introduced diphenyldisulphure **107** (13.806 g; 63.32 mmol, 1.2 eq.) and just enough THF to dissolve it. The solution obtained in step 1 was transferred dropwise in the second flask and the resulting mixture is vigorously stirred for 2h at room temperature.

The reaction was quenched by addition of 300 mL of Et₂O and 100 mL of HCl 0.1 N. the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified over Flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/9, R_f = 0.28) affording 2-

(phenylthio)cyclooctan-1-one **110** with an excellent 79 % yield as a yellowish liquid.



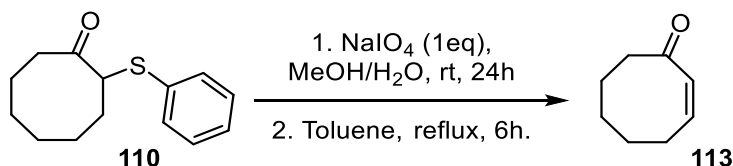
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.2-1.6 (m, 4H, 2H₄, 2H₇, 2CH₂), 1.6-2.2 (m, 4H, 2H_e, 2H_d, 2CH₂), 2.2-2.3 (m, 2H₃, CH₂), 3.02 (dt, 2H₂, *J* = 4 Hz and *J* = 12.2 Hz, CH₂), 3.80-3.92 (t, 1H₈, *J* = 11.7 Hz, CH), 7.3-7.9 (m, 5H, benzene).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 23.4 C₅, 24.7 C₃, 25.9 C₄, 27.6 C₆, 27.8 C₇, 36.1 C₂, 56.7 C₈, 126.7 C₁, 127.8 C₁₁, 127.9 C₁₀, 131.4 C₉, 210.1 C₁₂.

IR ν (cm⁻¹) : 3058 [m], 2928 [s], 2855 [s], 1694 [s], 1465 [s], 1439 [w], 690 [w].

MS (APCI+) *m/z* (%) : 234.98 (100).

RN : 52190-42-8.

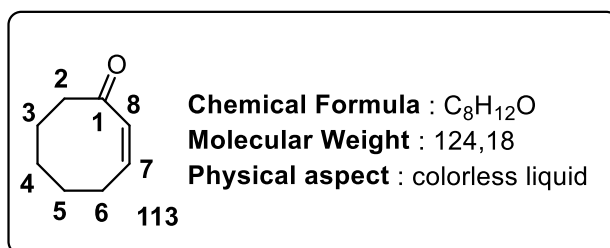
X.4. Synthesis of (Z)-cyclooct-2-en-1-one (**113**)

Step 1. In a 250 mL round bottom flask fitted with a magnetic stirrer and under inert atmosphere, were introduced the solvent (methanol, 100 mL) and compound **110** (). The temperature of the reaction mixture was reduced to 0°C and the NaIO₄ () solubilised in a minimum amount of water was introduced in the flask. Once the addition is over, the temperature is allowed to reach room temperature and the solution is vigorously stirred for an extra 24h.

The reaction mixture was filtered off and the white solid was washed with methanol (3x50 mL). The resulting mixture was then concentrated *in vacuo* to afford a crude yellow oil which was solubilised in Et₂O (100 mL) and then dried over Na₂SO₄. The obtained organic layer was then concentrated again *in vacuo* to yield the intermediate sulfoxide.

Step 2. The intermediate obtained in step 1 was dissolved in toluene (100 mL) and the resulting solution was heated to reflux under vigorous stirring for 6 h in presence of CaCO₃. The reaction was followed by TLC.

Then the salts in suspension in the reaction mixture were filtered off and the organic layer was absorbed over silica gel. As the compound **113** is very volatile, the toluene was removed by elution of diethyl ether (Et₂O). The new organic layer was then concentrated *in vacuo* at 0°C (ice bath) to afford the crude product which was then distilled under vacuum to yield the ene-one **113** (26 %).

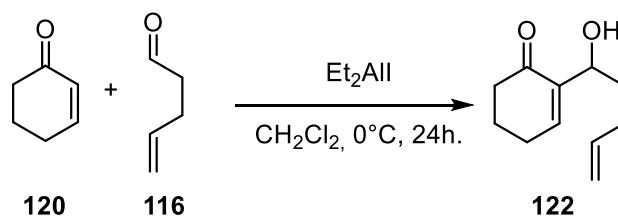


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 1.67–1.52 (m, 2H₄ 2H₅, 2CH₂), 1.85–1.78 (m, 2H₃, 1CH₂), 2.55–2.46 (m, 2H₆, 1CH₂), 2.68–2.61 (m, 2H₂, 1CH₂), 6.00 (d, 1H₈, *J* = 12.5, 1CH), 6.34 (dt, H₇, *J* = 7.1 Hz, 12.5, 1CH).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 22.6 C₅, 23.1 C₄, 25.1 C₃, 28.6 C₆, 42.7 C₂, 132.4 C₇, 141.7 C₈, 206.0 C₁.

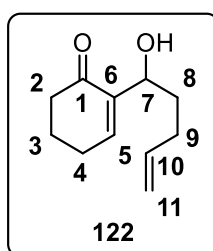
RN : 1728-25-2.

X.5. Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (**122**)



In a round-bottomed flask, maintained under a positive pressure of argon, 2-cyclohexenone **120** (4.11 g, 42.7 mmol, 1.2 eq.) and 4-pentenal **116** (3 g, 35.6 mmol, 1 eq.) were diluted in DCM (50 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and a solution of diethylaluminium iodide (4.22 g, 49.8 mmol, 1.4 eq., 25 wt% in toluene) was added dropwise (~1 mL/min). The yellow reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h.

The reaction was finally quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/1, R_f = 0.32) affording the desired hydroxyenone **122** (6.42 g, 42.7 mmol, 56 %) as a colourless oil.



¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm) : 6.87 (t, 1H₅, *J* = 4.0 Hz), 5.80 (ddt, 1H₁₀, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, -CH=), 5.01 (dq, 1H_{11-cis}, *J* = 17.0, 1.5 Hz), 4.95 (dd, 1H_{11-trans}, *J* = 10.1, 1.5 Hz), 4.30 (t, 1H₇, *J* = 5.8 Hz), 2.98 (bs, 1H), 2.45-2.36 (m, 4H), 2.22-2.03 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H).

Chapitre 10 : Experimental Part

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ [ppm] : 200.8 C_1 , 146.2 C_6 , 140.9 C_5 , 138.4 C_{10} , 115.0 C_{11} , 71.3 C_7 , 38.9 C_2 , 30.4 C_8 , 26.2 C_3 , 25.9 C_9 , 22.7 C_4 ,

IR ν (cm^{-1}) : 3438 [s], 3076 [s], 2924 [m], 2870 [m], 1670 [s].

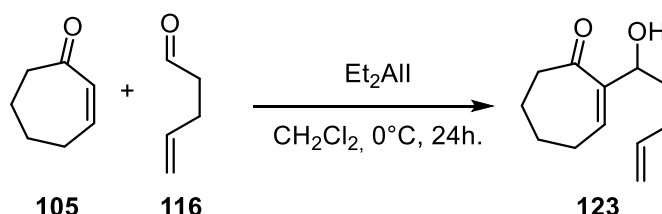
MS (EI+) m/z (%) : 180 (4), 162 (8), 125 (100).

Elementary analysis calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 73.30; H, 8.95.

Found: C, 72.98; H, 9.13.

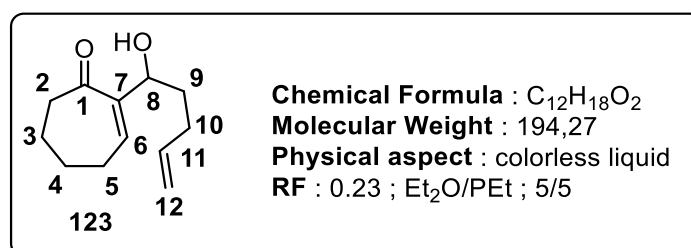
RN : 897032-58-5

X.6. Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclohept-2-en-1-one (**123**)



In a round-bottomed flask, maintained under a positive pressure of argon, 2- cycloheptenone **105** (1.96 g, 14.26 mmol, 1.2 eq.) and 4-pentenal **116** (3 g, 35.6 mmol, 1 eq.) were diluted in DCM (40 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and a solution of diethylaluminium iodide (14.1 g, 16.63mmol, 1.4 eq., 25 wt% in toluene) was added dropwise (~ 1mL/min). The yellow reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h.

The reaction was finally quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/1, R_f= 0.23) affording the desired hydroxyenone **123** (1.24 g, 54%) as a colourless oil.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.10 (t, H₆, J = 5.9 Hz, CH), 5.78 (ddt, H₁₁, J = 16.9, 11.2, 6.3 Hz, CH), 4.98 (d, H_{12 cis}, J = 16.9 Hz, =CH₂), 4.92

Chapitre 10 : Experimental Part

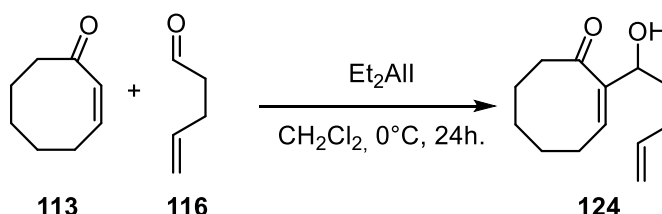
(d, H_{12 trans}, $J = 11.2$ Hz, =CH₂), 4.22 (t, H₈, $J = 6.8$ Hz, CH), 3.20 (bs, H, OH), 2.57 (t, 2H₂, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 2.40 (m, 2H₅, CH₂), 2.20-2.00 (m, 2H₁₀, CH₂), 1.90-1.50 (m, 2H₃ 2H₄ 2H₉, 3CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 206.3 C₁, 144.0 C₇, 143.1 C₆, 138.0 C₁₁, 114.7 C₁₂, 73.8 C₈, 43.1 C₉, 35.6 C₂, 30.4 C₁₀, 27.5 C₅, 24.9 C₄, 21.5 C₃.

IR ν (cm⁻¹) : 3427 [s], 3057 [s], 2922 [m], 2882 [m], 1676 [s].

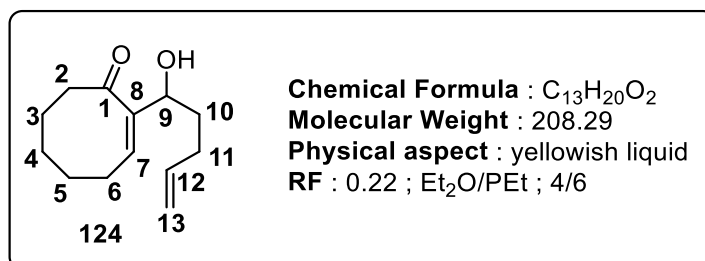
RN : 1001053-25-3

X.7. Synthesis of 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)cyclooctan-1-one (**124**)



In a round-bottomed flask, maintained under a positive pressure of argon, 2- cyclooctenone **113** (3.54 g, 28.5 mmol, 1.2 eq.) and 4-pentenal **126** (3 g, 35.6 mmol, 1 eq.) were diluted in DCM (40 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and a solution of diethylaluminium iodide (28.22 g, 33.3 mmol, 1.4 eq., 25 wt% in toluene) was added dropwise (~1mL/min). The yellow reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h.

The reaction was finally quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3x20 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/1, R_f= 0.23) affording the desired hydroxyenone **124** (4.93 g, 74%) as a yellowish liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.10 (t, H₇, J = 5.7 Hz, CH), 5.76 (ddt, 1H₁₂, J = 17.1, J = 10.5 and J = 5.7 Hz, CH), 4.98 (dd, 1H_{13 trans}, J = 17.1 and J = 1.8 Hz, =CH₂), 4.91 (d, H_{13 cis}, J = 10.5 Hz, =CH₂), 4.13 (t, H₉, J = 6.6

Chapitre 10 : Experimental Part

Hz, CH), 2.91 (bs, OH), 2.56-2.46 (t, 2H₂, J = 8.6 Hz, 1CH₂), 2.34-2.30 (t, 2H₁₁, J = 5.7 Hz, 1CH₂), 2.20-1.90 (m, 2H₆, 1CH₂), 1.90-1.80 (m, 2H₅, 1CH₂), 1.70-1.50 (m, 2H₃ 2H₄ 2H₁₀, 3CH₂).

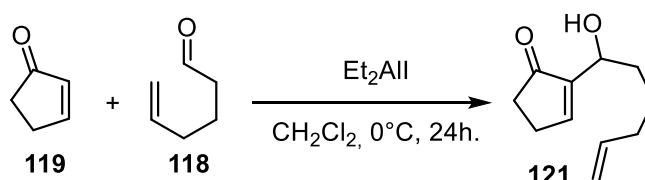
¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 211.8 C₁, 140.9 C₈, 138.1 C₇, 136.1 C₁₂, 115.1 C₁₃, 75.7 C₉, 45.2 C₁₀, 35.6 C₂, 30.5 C₆, 29.4 C₁₀, 27.8 C₅, 22.9 C₄, 22.3 C₃.

IR ν (cm⁻¹) : 3427 [s], 3057 [s], 2922 [m], 2882 [m], 1676 [s].

MS (CI) m/z (%) : 209 (14), 191 (100), 153 (17).

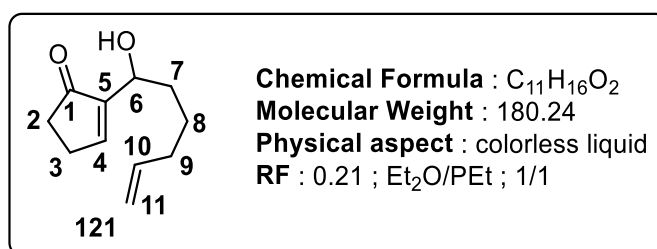
HRMS m/z calculated for C₁₄H₂₁O₂: 209.154155. Found: 209.154146.

X.8. Synthesis of 2-(1-hydroxyhex-5-en-1-yl)cyclopent-2-en-1-one (**121**)



In a round-bottomed flask, maintained under a positive pressure of argon, 2-pentenone **119** (1 g, 0.98 mL, 12.22 mmol, 1.2 eq.) and 5-hexenal **118** (1 g, 10.18 mmol, 1 eq.) were diluted in DCM (25 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and a solution of diethylaluminium iodide (12.08 g, 14.25 mmol, 1.4 eq., 25 wt% in toluene) was added dropwise (~1 mL/min). The yellow reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h.

The reaction was finally quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with DCM (3x15 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether = 1/1, R_f = 0.21) affording the desired hydroxyenone **121** (0.74 g, 40%) as a yellowish liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.43 (bs, H₃, CH), 5.83-5.67 (m, 1H₁₀, 1CH), 5.01-4.85 (m, 2H₁₁, =CH₂), 4.40 (t, 1H₆, J = 6.0 Hz, 1CH), 3.20

Chapitre 10 : Experimental Part

(bs, 1H, OH), 2.68 (m, 2H₂, 1CH₂), 2.40 (m, 2H₃, 1CH₂), 2.05 (m, 2H₉, 1CH₂), 1.70-1.30 (m, 2H₇ 2H₈, 2CH₂).

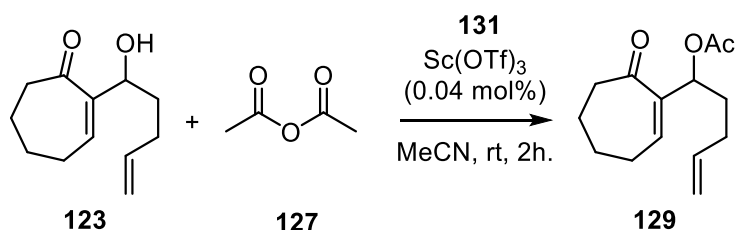
¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ (ppm) : 210.0 C₁, 158.1 C₅, 147.9 C₄, 138.6 C₁₀, 114.8 C₁₁, 67.7 C₆, 35.5 C₂, 35.4 C₇, 33.7 C₉, 26.8 C₃, 24.9 C₈.

IR ν (cm⁻¹) : 3429, 3075, 2921, 2860, 1684, 1639, 1000.

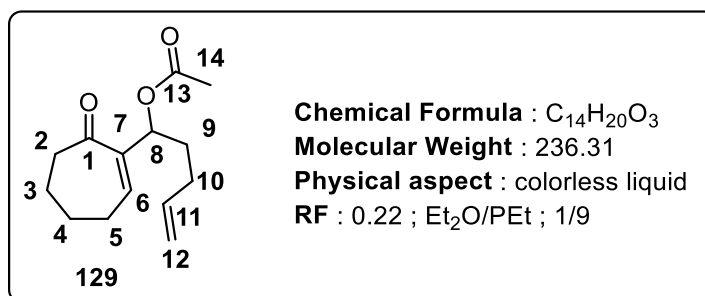
MS (APCI) m/z (%) : 181 (5) ; 163 (100).

RN : 897032-60-9.

X.9. Synthesis of 1-(7-oxocyclohept-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl acetate (**129**)



Acetic anhydride **127** (0.679 mL, 7.2 mmol, 1.5 eq.) and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ **131** (95 mg, 0.19 mmol, 0.04 eq.) were added to a solution of **123** (1 g, 4.8 mmol, 1 eq.) in CH_3CN (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction mixture was diluted with ether (15 mL) and treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3x 60 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x15 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether = 1/9, R_f = 0.22) affording the acylated product **129** (1.134 g, 68%) as a colourless oil.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.61 (t, H_6 , J = 5.9 Hz, 1CH), 5.78 (ddt, H_{11} , J = 18.0, 9.6, 6.9 Hz, 1CH), 5.48 (dd, H_8 , J = 7.5, 4.8 Hz, 1CH), 4.99 (d, $\text{H}_{12 \text{ cis}}$, J = 18 Hz, = CH_2), 4.94 (d, $\text{H}_{12 \text{ trans}}$, J = 9.6 Hz, = CH_2), 2.58 (m, 2 H_2 ,

Chapitre 10 : Experimental Part

1CH_2), 2.41 (q, 2H_5 , $J = 5.7$ Hz, 1CH_2), 2.12-2.02 (m, $2\text{H}_{10=}$, 1CH_2), 2.05 (s, 3H_{14} , 1CH_3), 1.90-1.60 (m, 2H_3 2H_4 2H_9 , 3CH_2).

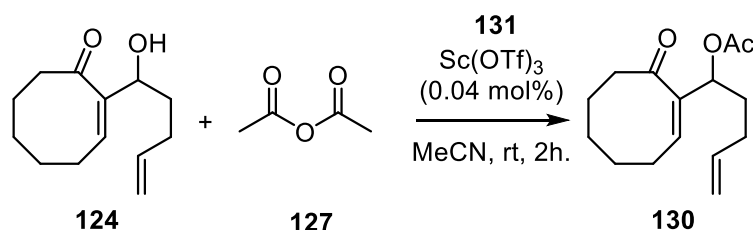
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 203.6 C_1 , 170.3 C_{13} , 143.1 C_7 , 141.9 C_6 , 138.0 C_{11} , 115.3 C_{12} , 73.1 C_8 , 43.2 C_2 , 34.6 C_9 , 30.4 C_{10} , 27.9 C_5 , 25.5 C_4 , 21.9 C_3 , 21.7 C_{14} .

IR ν (cm^{-1}) : 3077 [s], 2934 [s], 2867 [s], 1741 [s], 1665 [s], 1233 [s].

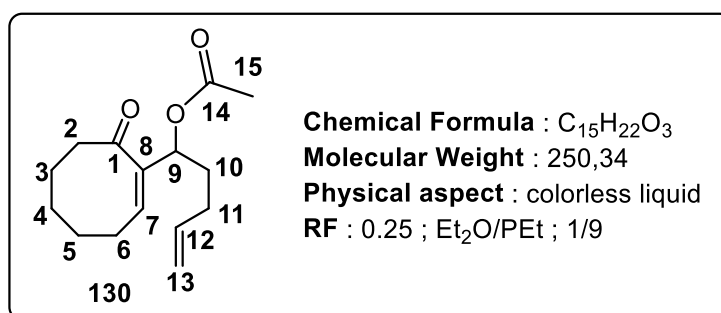
MS (CI) m/z (%) : 237 (11), 177 (100).

CAS : 1001053-31-1.

X.10. Synthesis of (Z)-1-(8-oxocyclooct-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl acetate (130)



Acetic anhydride **127** (0.883 mL, 9.36 mmol, 1.5 eq.) and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ **131** (122 mg, 0.24 mmol, 0.04 eq.) were added to a solution of **124** (1.3 g, 6.24 mmol, 1 eq.) in CH_3CN (40 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction mixture was diluted with ether (20 mL) and treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3x 70 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x20 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether = 1/9, R_f = 0.25) affording the acylated product **130** (1.474 g, 89%) as a colourless oil.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.10 (t, H_7 , J = 6.0 Hz, 1CH), 5.77 (ddt, 1H_{12} , J = 16.5, 9.6, 5.9 Hz, 1CH), 5.25 (t^{dd} , H_9 , J = 6.9 Hz, 1CH), 4.98 (d, $\text{H}_{13 \text{ cis}}$, J = 16.5 Hz, $=\text{CH}_2$), 4.94 (d, $\text{H}_{13 \text{ trans}}$, J = 9.6 Hz, $=\text{CH}_2$), 2.66-2.26 (m,

Chapitre 10 : Experimental Part

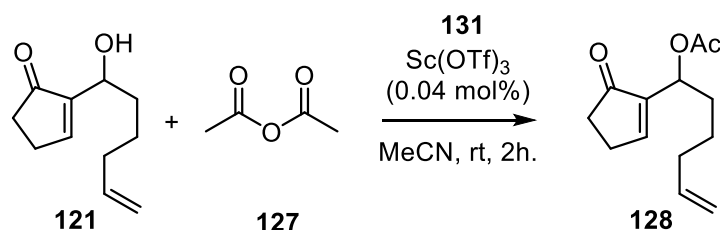
2H_2 2H_6 , 2CH_2), 2.10-2.00 (q, 2H_{11} , $J = 7.5$ Hz, 1CH_2), 2.02 (s, 3H_{15} , 1CH_3), 1.90-1.70 (m, 2H_5 2H_{10} , 2CH_2), 1.70-1.50 (m, 2H_3 2H_4 , CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 208.2 C_1 , 167.2 C_{15} , 137.0 C_8 , 136.4 C_7 , 133.7 C_{12} , 114.0 C_{13} , 74.3 C_9 , 43.9 C_2 , 32.3 C_{10} , 28.9 C_6 , 28.1 C_{11} , 26.8 C_5 , 21.6 C_4 , 21.1 C_3 , 20.2 C_{15} .

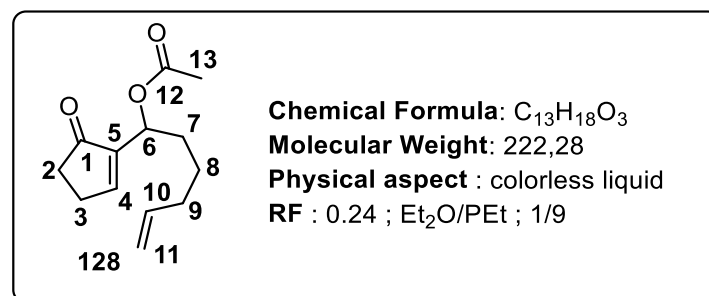
IR ν (cm^{-1}) : 3079 [s], 2937 [s], 2862 [s], 1743 [s], 1668 [s], 1229 [s].

MS (EI) m/z (%) : 250 (7), 191 (100).

X.11. Synthesis of 1-(5-oxocyclopent-1-en-1-yl)hex-5-en-1-yl acetate (128)



Acetic anhydride **127** (1.17 mL, 12.48 mmol, 1.5 eq.) and Sc(OTf)_3 **131** (163 mg, 0.33 mmol, 0.04 eq.) were added to a solution of **121** (1.5 g, 8.32 mmol, 1 eq.) in CH_3CN (25 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction mixture was diluted with ether (20 mL) and treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (3x 100 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x50 mL) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether = 1/9, R_f = 0.24) affording the acylated product **128** (1.84 g, 85%) as a colourless oil.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7.40 (t, 1H, J = 2.7 Hz), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H).

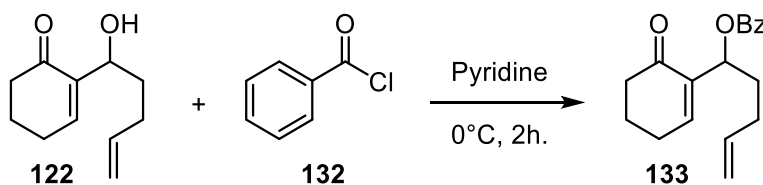
Chapitre 10 : Experimental Part

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 207.1, 170.1, 158.6, 145.3, 138.2, 114.9, 69.5, 35.3, 33.5, 32.8, 26.2, 24.6, 21.2.

IR ν (cm^{-1}) : 3076, 2976, 2930, 2862, 1742, 1703, 1238.

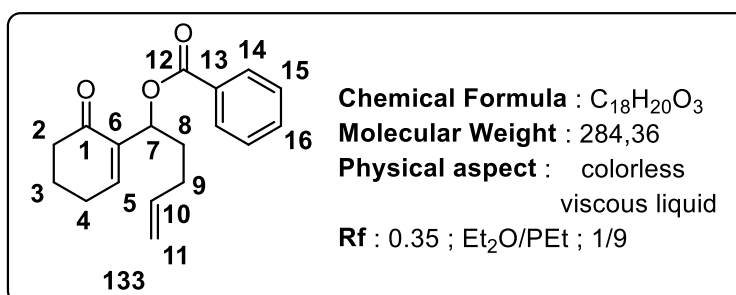
MS (CI) m/z (%): 223 (6), 163 (100).

X.12. Synthesis of 1-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)pent-4-en-1-yl benzoate (133)



In a dry and clean round bottom flask fitted with magnetic stirrer and under inert atmosphere, acid chloride **132** (1.39 mL, 12 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise to a cold (0°C) solution of the alcohol **122** (1.8 g, 10 mmol, 1 eq.) in pyridine (50 mL). After the completion of the addition, the resulting solution was stirred for an extra 2h and the temperature was maintained at 0°C. The reaction was followed by TLC.

When all the starting material was consumed, the reaction was quenched by addition of water (50 mL) at 0°C. the organic layer was then separated from the aqueous layer. The aqueous layer was washed with DCM (3x35 mL). The resulting organic layer were combined, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuo. The resulting viscous brownish oil was purified by flash column chromatography (Et₂O/petroleum ether; 1/9; R_f = 0.35) to yield the benzylated compound **133** as a colourless viscous liquid (80%).



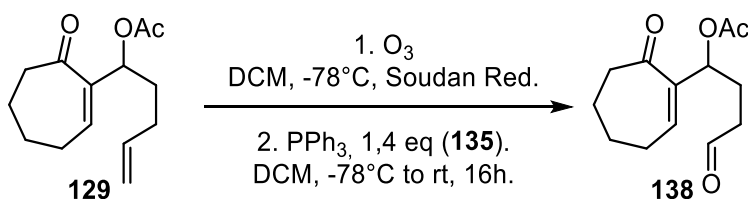
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 1.8-2.08 (m, 4H, 2H₅ 2H₈, 2CH₂), 2.10-2.22 (q, 2H₂, J = 7.2 Hz, 1CH₂), 2.34-2.45 (q, 2H₉, J = 5.1 Hz, 1CH₂), 4.43-4.52 (m, 2H₄, CH₂), 4.98 (d, H_{11 cis}, J = 9.7 Hz, =CH₂), 5 (d, H_{11 trans}, J = 17.2 Hz, =CH₂), 5.74-5.94 (m, 2H, 1H₇ 1H₁₀, =CH- and CH), 6.94 (t, H₅, J = 3.9 Hz, =CH-), 7.4-7.7 (m 3H, H₁₄ H₁₆), 8.02-8.18 (m, 2H, H₁₅).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 22.6 C₃, 27.8 C₄, 31.1 C₉, 33.2 C₈, 35.9 C₂, 74.2 C₇, 113.7 C₁₁, 127.9 C₁₅, 129.6 C₁₄, 131.0 C₁₀, 133.1 C₁₆, 141.4 C₆, 144.4 C₅, 164.8 C₁₂, 200.1 C₁.

IR ν (cm⁻¹) : 3076 [s], 2923 [s], 2868 [s], 1727 [s], 1675 [s], 1644 [s].

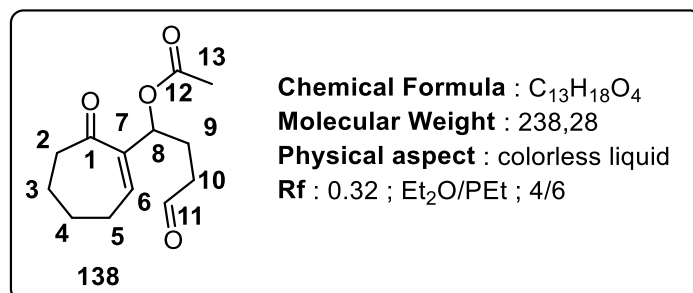
MS (CI) m/z (%): 285.2 (22), 105.0 (100), 122.0 (93).

X.13. Synthesis of 4-oxo-1-(7-oxocyclohept-1-en-1-yl)butyl acetate (138**)**



In a 250 mL 3-necked flask, a tiny amount of Sudan red 7B was added to a solution of acetate **129** (1.2 g, 5.07 mmol, 1 eq.) in DCM (200 mL) until the solution became slightly pink. The resulting reaction mixture was cooled to -78°C and ozone was bubbled through the solution until it became colourless. The reaction was also followed by TLC until the starting material disappear.

After the excess ozone was removed using a flow of argon, PPh_3 (1.86 g, 7.10 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was let to warm up overnight. Then, the reaction mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether ; 4/6 ; $R_f = 0.32$) affording the desired aldehyde **138** (0.901 g, 75%) as a colourless liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.69 (s, H₁₁, CHO), 6.61 (t, 1H, H₆, *J* = 6.6 Hz, -CH=), 5.42 (t, 1H, H₈, *J* = 5.7 Hz, 1CH), 2.70-2.50 (m, 2H₂, 1CH₂), 2.48-2.30 (m, 4H, 2H₅ 2H₉, 2CH₂), 2.10-1.80 (m, 2H₄, 1CH₂), 2.00 (s, 3H₁₃, 1CH₃), 1.80-1.60 (m, 4H, 2H₃ 2H₄, 2CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 201.9 C₁, 200.3 C₁₁, 168.6 C₁₂, 141.1 C₆, 140.9 C₇, 70.9 C₈, 41.6 C₁₀, 39.1 C₂, 26.43 C₅, 26.40 C₄, 23.9 C₉, 20.3 C₃, 20.1 C₁₃.

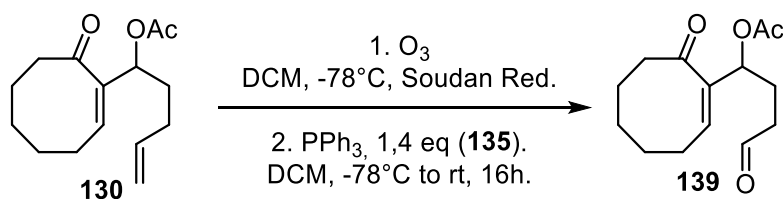
IR ν (cm⁻¹) : 2937 [s], 2867 [s], 2850 [s], 2720 [m], 1742 [s], 1725 [s], 1275 [s].

MS (CI) *m/z* (%): 239 (17), 179 (100).

HRMS *m/z* calculated for C₁₃H₁₉O₄: 239.128334. Found: 239.127317.

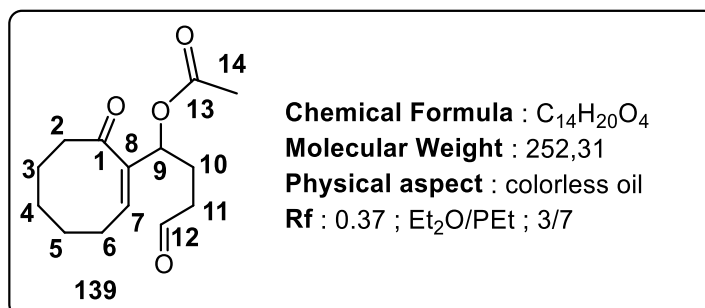
RN : 1001053-37-7.

X.14. Synthesis of (Z)-4-oxo-1-(8-oxocyclooct-1-en-1-yl)butyl acetate (139**)**



In a 500 mL 3-necked flask, a tiny amount of Sudan red 7B was added to a solution of acetate **130** (1.4 g, 5.59 mmol, 1 eq.) in DCM (300 mL) until the solution became slightly pink. The resulting reaction mixture was cooled to -78°C and ozone was bubbled through the solution until it became colourless. The reaction was also followed by TLC until the starting material disappear.

After the excess ozone was removed using a flow of argon, PPh_3 (2.05 g, 7.82 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was let to warm up overnight. Then, the reaction mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether ; 3/7 ; $R_f = 0.37$) affording the desired aldehyde **139** (1.22 g, 87%) as a colourless liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.68 (s, H₁₂, CHO), 6.07 (t, H₇, *J* = 6.9 Hz, 1CH), 5.21 (t, H₉, *J* = 6.6 Hz, 1CH), 2.62-2.34 (m, 2H₆ 2H₂, 2CH₂), 2.34-2.24 (m, 2H₁₁, 1CH₂), 2.02-1.96 (q, 2H₁₁, *J* = 6.6 Hz, 1CH₂), 1.97 (s, 3H₁₄, 1CH₃), 1.90-1.70 (m, 2H₅, 1CH₂), 1.60-1.40 (m, 2H₃ 2H₄, 2CH₂).

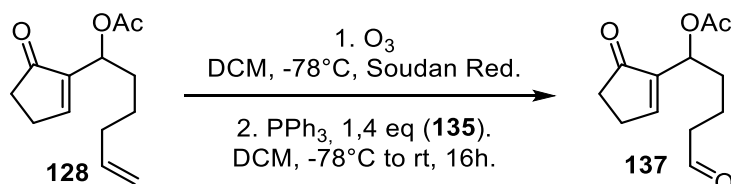
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 208.8 C₁, 201.3 C₁₂, 169.8 C₁₃, 137.8 C₁₁, 135.7 C₈, 74.8 C₉, 44.8 C₁₁, 40.2 C₂, 29.2 C₆, 27.6 C₅, 27.0 C₁₀, 22.7 C₄, 22.2 C₃, 21.2 C₁₄.

IR ν (cm⁻¹) : 3035 [s], 2930 [s], 2856 [s], 2823 [s], 2724 [m], 1742 [s], 1727 [s], 1683 [s], 1229 [s].

MS (EI) *m/z* (%): 253 (3), 193 (100).

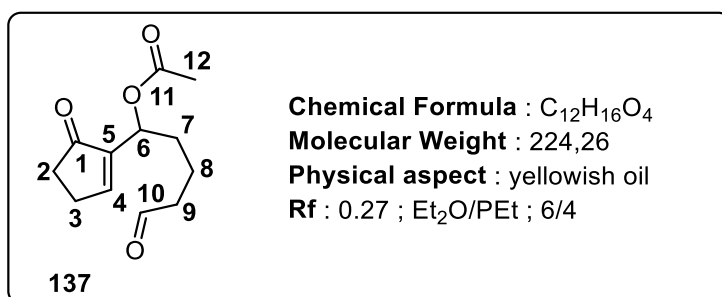
HRMS *m/z* calculated for C₁₄H₂₁O₄: 253.143984. Found: 253.144340.

X.15. Synthesis of 5-oxo-1-(5-oxocyclopent-1-en-1-yl)pentyl acetate (137**)**



In a 500 mL 3-necked flask, a tiny amount of Sudan red 7B was added to a solution of acetate **128** (1.1 g, 4.94 mmol, 1 eq.) in DCM (100 mL) until the solution became slightly pink. The resulting reaction mixture was cooled to -78°C and ozone was bubbled through the solution until it became colourless. The reaction was also followed by TLC until the starting material disappear.

After the excess ozone was removed using a flow of argon, PPh_3 (1.81 g, 6.92 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was let to warm up overnight. Then, the reaction mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether ; 6/4 ; $R_f = 0.27$) affording the desired aldehyde **137** (1.11 g, 75%) as a colourless liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.68 (s, H₁₀, CHO), 7.40 (bs, H₄, 1CH), 5.48 (t, H₆, *J* = 4.8 Hz, 1CH), 2.58-2.52 (m, 2H₂, 1CH₂), 2.46-2.34 (m, 2H₃ 2H₉, 2CH₂), 2.08 (s, 3H₁₂, 1CH₃), 1.80-1.68 (m, 2H₈, 1CH₂), 1.64-1.50 (m, 2H₇, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 207.1 C₁, 201.8 C₁₀, 170.0 C₁₁, 159.0 C₄, 144.7 C₅, 69.1 C₆, 43.4 C₉, 35.2 C₂, 32.4 C₇, 26.7 C₃, 21.2 C₁₂, 17.7 C₈.

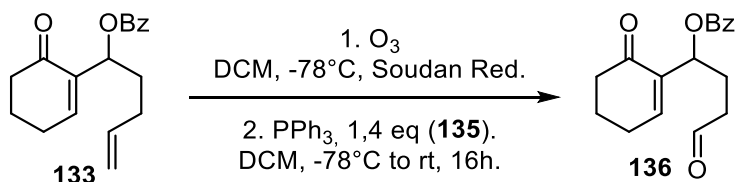
IR ν (cm⁻¹) : 3075 [w], 2931 [m], 2919 [m], 2727 [m], 1742 [s], 1727 [s], 1701 [s], 1239 [s].

MS (CI) *m/z* (%): 225 (12), 165 (100).

HRMS *m/z* calculated for C₁₂H₁₇O₄: 225.112684. Found: 225.112085.

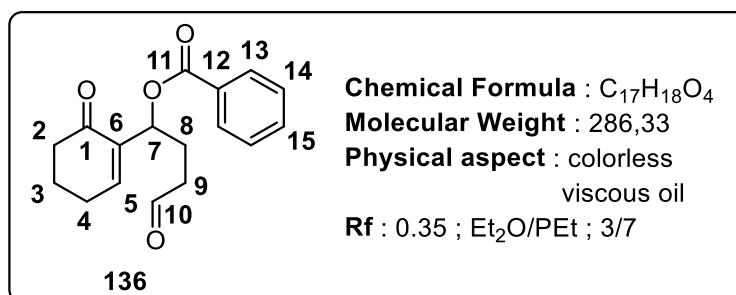
RN : 1001053-44-6.

X.16. Synthesis of 4-oxo-1-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)butyl benzoate (136**)**



In a 500 mL 3-necked flask, a tiny amount of Sudan red 7B was added to a solution of acetate **133** (1.7 g, 5.98 mmol, 1 eq.) in DCM (300 mL) until the solution became slightly pink. The resulting reaction mixture was cooled to -78°C and ozone was bubbled through the solution until it became colourless. The reaction was also followed by TLC until the starting material disappear.

After the excess ozone was removed using a flow of argon, PPh_3 (2.19 g, 8.37 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was let to warm up overnight. Then, the reaction mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Et_2O /petroleum ether ; 3/7 ; $R_f = 0.35$) affording the desired aldehyde **136** (1.02 g, 60%) as a viscous colourless oil.



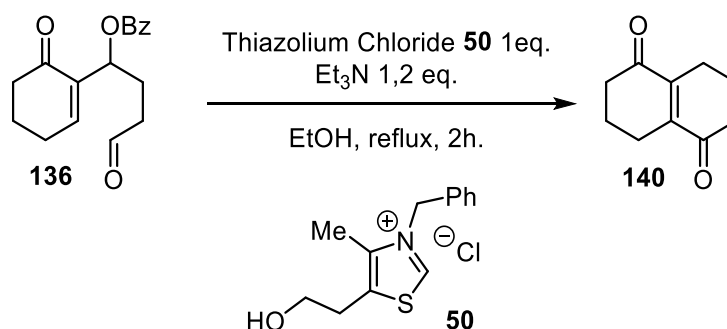
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.76 (d, H₁₀, *J* = 1.8 Hz, CHO), 8.10-8.02 (m, 2H_{benzene}), 7.62-7.40 (m, 3H_{benzene}), 6.96 (t, H₅, *J* = 4.6 Hz, 1CH), 5.91 (t, H₇, *J* = 5.7 Hz, 1CH), 5.58 (dd, 2H₄, *J* = 7.5 Hz and *J* = 6.5 Hz, 1CH₂), 4.98 (dd, 2H₂, *J* = 6.2 Hz and *J* = 7.9 Hz, 1CH₂), 2.38 (q, 2H₃, *J* = 7.8 Hz, 1CH₂), 2.3-2.1 (m, 2H₈, 1CH₂), 2.04-1.90 (m, 2H₉, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 200.3 C₁₀, 196.3 C₁, 164.1 C₁₁, 144.4 C₅, 137.0 C₆, 132.1 C₁₅, 129.0 C₁₂, 128.5 C₁₃, 127.4 C₁₄, 65.5 C₇, 39.0 C₉, 37.3 C₂, 26.0 C₄, 24.7 C₈, 21.5 C₃.

IR ν (cm⁻¹) : 3079 [m], 2948 [s], 2826 [s], 2724 [m], 1727 [s], 1715 [m], 1674 [m], 1275 [m].

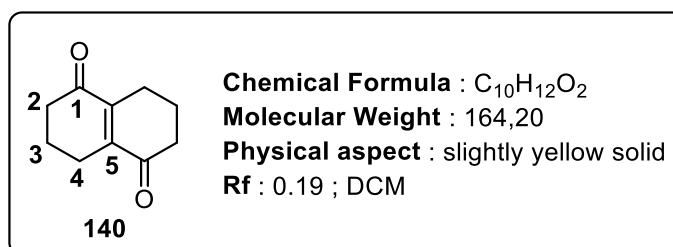
MS (APCI+) *m/z* (%): 165 (45).

X.17. Synthesis of 2,3,4,6,7,8-hexahydronaphthalene-1,5-dione (140**)**



In a round bottom flask fitted with a condenser, a magnetic stirrer and under inert atmosphere, thiazolium chloride **50** (188 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) and Et₃N (115 µl, 0.83 mmol, 1.2 eq.) were added to a solution of aldehyde **136** (0.200 g, 0.69 mmol, 1 eq.) in EtOH (2 mL).

The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, the crude product was diluted with DCM and washed with water. The water layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (DCM, R_f: 0.19) affording ene-dione **140** (41 mg, 37%) as a slightly yellow solid.



Chapitre 10 : Experimental Part

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 2.48 (t, 4H₂ 4H₄, J = 6.3 Hz, 4CH₂), 1.98 (quint, 4H₃, J = 6.3 Hz, 2CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 201.5 C₁, 145.9 C₅, 38.4 C₂, 22.5 C₃, 21.8 C₄.

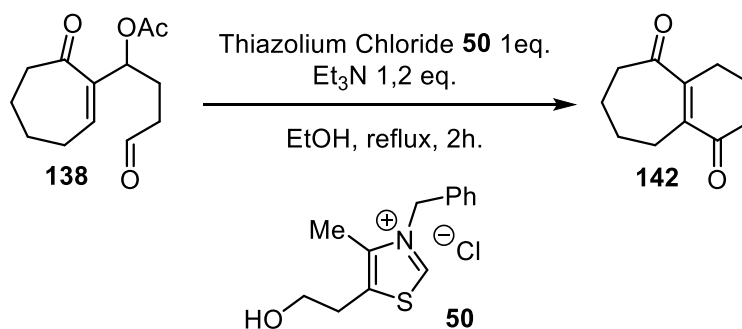
IR ν (cm⁻¹) : 2944 [s], 2894 [s], 2872 [s], 1671 [s].

MS (APCI) m/z (%): 165 (3), 149 (15), 74 (100).

mp: 109-110 °C

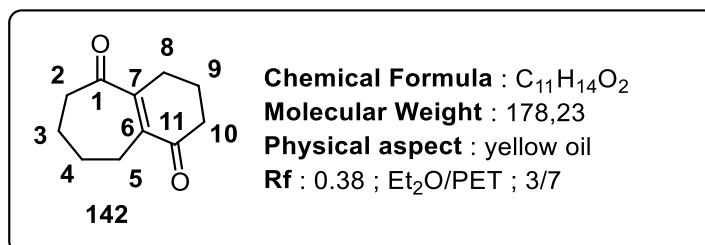
RN: 42245-86-3

X.18. Synthesis of 3,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-benzo[7]annulene-1,5(2H)-dione (142)



In a round bottom flask fitted with a condenser, a magnetic stirrer and under inert atmosphere, thiazolium chloride **50** (226 mg, 0.84 mmol, 1 eq.) and Et_3N (140 μl , 1 mmol, 1.2 eq.) were added to a solution of aldehyde **138** (200 mg, 0.84 mmol, 1 eq.) in EtOH (2 mL).

The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, the crude product was diluted with DCM and washed with water. The water layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography ($R_f = 0.38$; $\text{Et}_2\text{O}/\text{PET}$; 3/7) affording ene-dione **142** (114 mg, 80%) as a slightly yellow oil.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 2.62-2.40 (m, 2H_2 2H_5 2H_8 2H_{10} , 4CH_2), 1.96 (quint, 2H_9 , $J = 6.6$ Hz, 1CH_2), 1.77 (quint, 2H_4 , $J = 6.7$ Hz, 1CH_2), 1.64 (quint, 2H_3 , $J = 6.6$ Hz, 1CH_2).

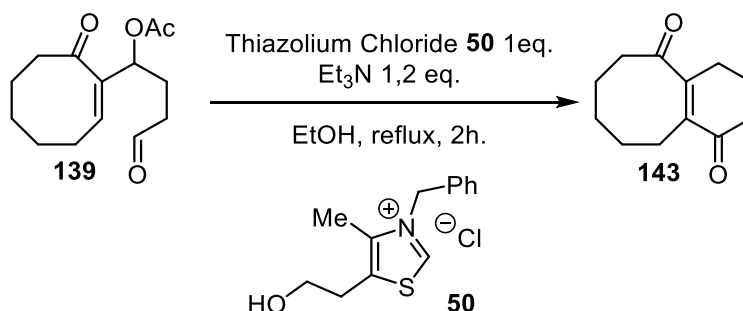
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 206.3 C_1 , 198.9 C_{11} , 150.5 C_7 , 140.2 C_6 , 40.4 C_{10} , 37.0 C_2 , 24.7 C_5 , 22.9 C_8 , 21.8 C_4 , 21.1 C_3 , 20.8 C_9 .

IR ν (cm^{-1}) : 2942 [s], 2865 [s], 1681 [s].

MS (APCI) m/z (%) : 179 (100).

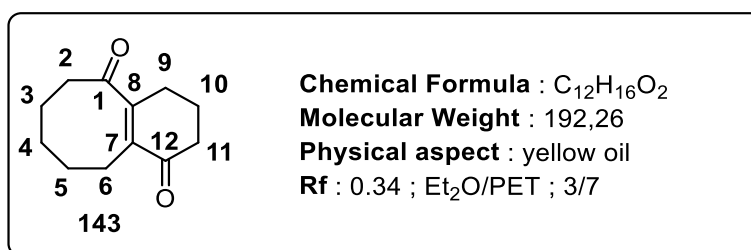
RN : 1001053-41-3.

X.19. Synthesis of 2,3,4,6,7,8,9,10-octahydrobenzo[8]annulene-1,5-dione (143**)**



In a round bottom flask fitted with a condenser, a magnetic stirrer and under inert atmosphere, thiazolium chloride **50** (226 mg, 0.79 mmol, 1 eq.) and Et₃N (132 μ l, 0.95 mmol, 1.2 eq.) were added to a solution of aldehyde **139** (200 mg, 0.79 mmol, 1 eq.) in EtOH (2 mL).

The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, the crude product was diluted with DCM and washed with water. The water layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (R_f = 0.34 ; Et₂O/PET ; 3/7) affording ene-dione **143** (120 mg, 80%) as a yellow oil.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 2.52 (m, 2H_{11} , 1CH_2), 2.44-2.26 (m, 2H_2 2H_6 2H_9 , 3CH_2), 2.06-1.94 (quint, 2H_{10} , 1CH_2), 1.80-1.70 (m, 2H_5 , 1CH_2), 1.60-1.50 (m, 2H_3 2H_4 , 2CH_2).

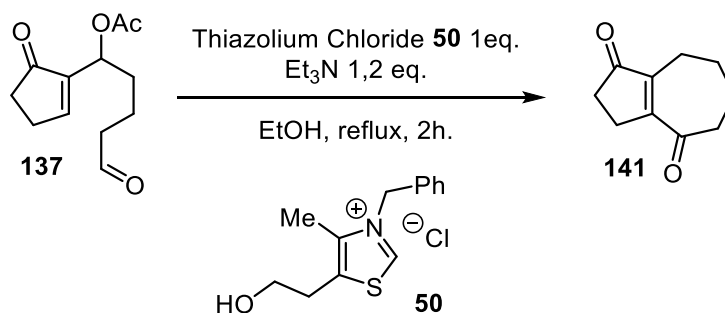
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 211.4 C_1 , 198.8 C_{12} , 152.7 C_8 , 134.6 C_7 , 44.2 C_{11} , 38.1 C_2 , 28.3 C_6 , 27.7 C_9 , 25.7 C_5 , 24.3 C_4 , 22.9 C_3 , 22.8 C_{10} .

IR ν (cm^{-1}) : 2931 [s], 2861 [s], 1670 [s].

MS (APCI+) m/z (%) : 193 (100).

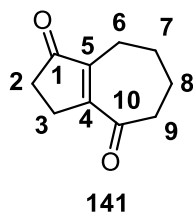
RN : 1001053-42-4.

X.20. Synthesis of 2,3,5,6,7,8-hexahydroazulene-1,4-dione (141)



In a round bottom flask fitted with a condenser, a magnetic stirrer and under inert atmosphere, thiazolium chloride **50** (188 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) and Et₃N (115 μ l, 0.69 mmol, 1.2 eq.) were added to a solution of aldehyde **137** (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq.) in EtOH (2 mL).

The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, the crude product was diluted with DCM and washed with water. The water layer was extracted with DCM and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (R_f = 0.30 ; Et₂O/PET ; 2/8) affording ene-dione **141** (51 mg, 82%) as a colourless liquid.



Chemical Formula : C₁₀H₁₂O₂
Molecular Weight : 164,20
Physical aspect : colourless liquid
R_f : 0.30 ; Et₂O/PET ; 2/8

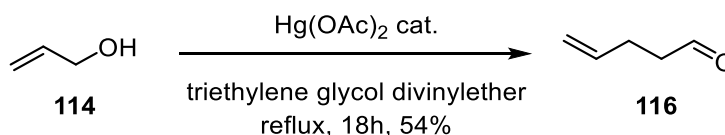
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 2.80-2.60 (m, 2H_3 2H_9 , 2CH_2), 2.48 (s, 2H_2 , 1CH_2), 2.43 (t, 2H_6 , $J = 4.8$ Hz, 1CH_2), 1.92-1.72 (m, 2H_8 2H_7 , 2CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 210.3 C_1 , 202.5 C_{10} , 162.0 C_5 , 149.2 C_4 , 44.0 C_9 , 34.0 C_2 , 25.3 C_6 , 25.2 C_7 , 24.2 C_3 , 22.6 C_8 .

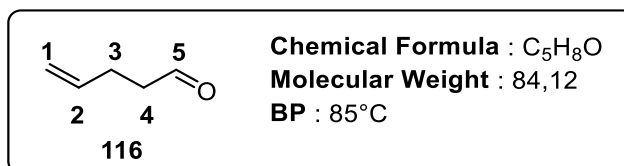
IR ν (cm^{-1}) : 2930 [s], 2866 [s], 1708 [s], 1671 [s].

MS (CI^+) m/z (%) : 165 (100).

RN : 1001053-45-7.

X.21. Synthesis of 4-pentenal (**116**)

In a 1 L round-bottomed flask fitted with a condenser and a drying tube were introduced the triethyleneglycol divinyl ether (**115**, 350mL, 1.7 mol, 2.3 eq.), the allyl-alcohol (**114**, 50 mL, 0.734 mol, 1 eq.) (both were dried beforehand over Na_2SO_4) and the mercury diacetate (11,68 g, 36 mmol, 0.05 eq.) under vigorous stirring. Then, the reaction mixture is brought to 160°C and those reaction conditions were hold for 18h. The 4-pentenal (**116**) was extracted from the reaction mixture under vacuum from the initial temperature of the reaction (vacuum pump, 3.10^{-1} mmHg) and trapped in a 2-necked flask dipped into a liquid nitrogen bath. The resulting dark crude still contains traces of acetaldehyde and mercury. It was then redistilled under atmospheric pressure (85°C) to yield the pure 4-pentenal (**166**, 33g, 54%) as a colourless liquid.



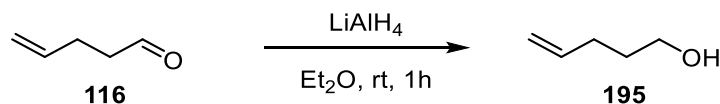
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 9.69 (s, H_5 , CHO), 5.82-5.69 (ddt, H_2 , $J = 17.1$ Hz, 9 Hz and 7.5 Hz, 1CH), 4.98 (d, $\text{H}_{1 \text{ cis}}$, $J = 17.1$ Hz, $=\text{CH}_2$), 4.94 (d, $\text{H}_{1 \text{ trans}}$, $J = 9$ Hz, $=\text{CH}_2$), 2.47 (t, 2H_4 , $J = 9$ Hz, 1 CH_2), 2.31 (q^{dt}, 2H_3 , $J = 7.5$ Hz, 1 CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 201.87 C_5 , 136.43 C_4 , 115.67 C_1 , 42.83 C_2 , 26.24 C_3 .

IR ν (cm^{-1}) : 3081[s], 2980[s], 2919 [s], 2826 [s], 2726 [m], 1727 [s], 1644 [s].

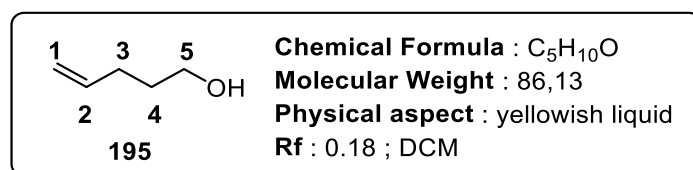
MS (EI+) m/z (%): 84.01 (100), 55.12 (5), 41.08 (4).

RN : 2100-17-06.

X.22. Synthesis of pent-4-en-1-ol (**195**)

In a 3-necked 500 mL round bottomed flask, dry and under inert atmosphere, fitted with a condenser and an addition funnel was introduced the solvent (Et₂O, 250 mL) and freshly ground LiAlH₄ (4.51 g, 119 mmol, 1 eq.). The temperature of the resulting mixture was then reduced to 0°C (ice bath) and vigorously stirred. Thus, the 4-pentenal (**116**, 10 g, 119 mmol, 1 eq.) was diluted in Et₂O (50 mL) and added dropwise through the addition funnel. Once the addition was completed, the ice bath was removed and the reaction mixture was let to warm up to room temperature and stirred for an extra hour.

The reaction was then quenched by a dropwise addition of cold water through the condenser and the temperature was maintained at 0°C (ice bath). The resulting white mixture was washed with a saturated solution of potassium sodium tartrate (3 x 200 mL). The organic layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated on vacuo to yield pent-4-en-1-ol (**195**, 9.92 g, 97 %) as slightly yellow liquid which demand no further purification.



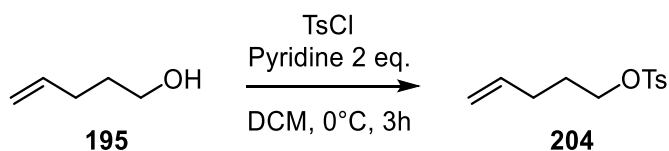
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.79 (ddt, H₂, J = 16.9 Hz, 10.2 Hz and 6.7 Hz, 1CH), 5.02 (ddd, H_{1 cis}, J = 17.1 Hz, 3.5 Hz and 1.6 Hz, =CH₂), 4.94 (ddt, H_{1 trans}, J = 10.2, 2.1, 1.2 Hz, CH₂), 3.61 (dd, 2H₅, J = 10.9, 6.2 Hz, 1CH₂), 2.16–2.08 (m, 2H₃, 1CH₂), 1.69–1.58 (m, 2H₄, 1CH₂).

Chapitre 10 : Experimental Part

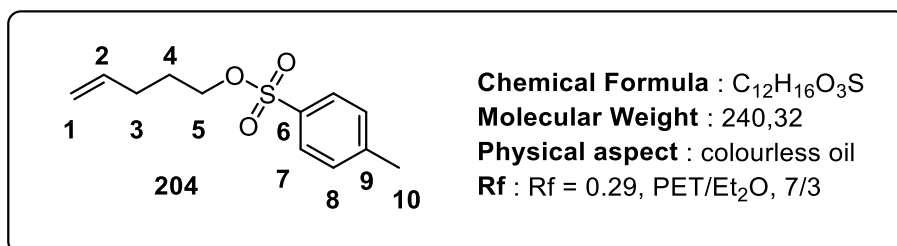
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 138.5 C_2 , 115.1 C_1 , 62.5 C_5 , 32.0 C_4 , 30.3 C_3 .

IR ν (cm^{-1}) : 3271 [w], 2931 [m], 2867 [s], 1641 [s], 1438 [s], 1058 [s], 1016 [s], 908 [s].

RN : 821-09-0.

X.23. Synthesis of pent-4-en-1-tosyl (**204**)

Dichlorométhane (150 mL), pent-4-en-1-ol (**195**, 5 g, 5,85 mL, 50 mmol), tosyl chloride (9,52 g, 50 mmol, 1eq.) and pyridine (7,91 g, 7,73 mL, 100 mmol, 2eq.) were introduced subsequently in a 250 mL three-necked round-bottom flask which was maintained à 0°C (ice bath) under inert atmosphere (argon pressure). The reaction mixture is stirred for 3h at 0°C and the completion of the reaction is followed by TLC. The reaction is then quenched by addition of water (100 mL) and extracted with diethyl ether (150 mL). The organic layers were combined and subsequently washed with aqueous HCl (2M), aqueous Na₂CO₃ (5%) and water. The organic layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product is purified by column chromatography over silica gel (R_f = 0.29, PET/Et₂O, 7/3) to give the product **204** (13.9 g 99 %) as colourless oil.



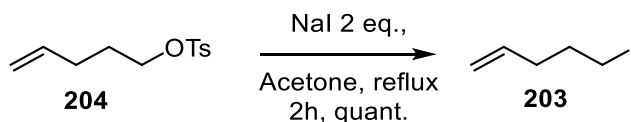
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.77 (d, 2H₇, J = 8.3 Hz, 2CH), 7.34 (d, 2H₈, J = 8.3 Hz, 2CH), 5.74-5.60 (m, H₂, 1CH), 4.96-4.90 (m, 2H₁, =CH₂), 4.01 (t, 2H₅, J = 6.4 Hz, 1CH₂), 2.43 (s, 3H₁₀, CH₃), 2.06 (q^{dt}, 2H₃, J = 7.1 Hz, CH₂), 1.72 (quint, 2H₄, J = 6.9 Hz, CH₂).

Chapitre 10 : Experimental Part

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 145.0 C_6 , 136.8 C_9 , 133.3 C_2 , 130.1 C_8 , 128.1 C_7 , 116.1 C_1 , 70.0 C_5 , 29.6 C_3 , 28.2 C_4 , 21.9 C_{10} .

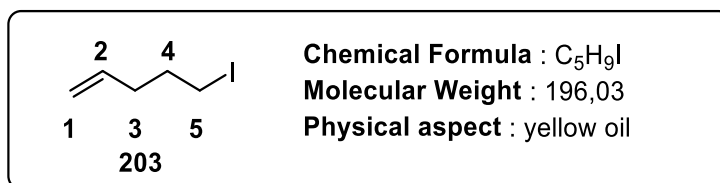
IR ν (cm^{-1}) : 1598 [s], 1355 [m], 1172 [s], 966 [s], 914 [m], 811 [s], 738 [s].

RN : 19300-54-0.

X.24. Synthesis of 5-iodopent-1-ene (**203**)

Acetone (250 mL), pent-4-en-1-tosyl (**204**, 10 g, 41 mmol, 1 eq.) and sodium iodide (12.5 g, 82 mmol, 2 eq.) were introduced in a 250 mL round bottomed flask fitted with a condenser and under positive pressure of argon (inert atmosphere). The mixture was brought to reflux of the solvent and was stirred for 2 hours. The reaction mixture slowly turned to a pale yellow and a white precipitate appeared. The reaction can be followed by TLC

After 2 hours, the white precipitate was filtered off and the resulting organic layer was concentrated on vacuo to lead to a crude yellow glue. The crude product was then dissolved in water (200 mL) and washed with Et₂O (3x200 mL). The combined organic layers were washed with a solution of thiosulfate (1N, 200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated on vacuo to afford 5-iodopent-1-ene (**203**, 7.91 g, 96 %) as a yellow oil which needed no further purification.

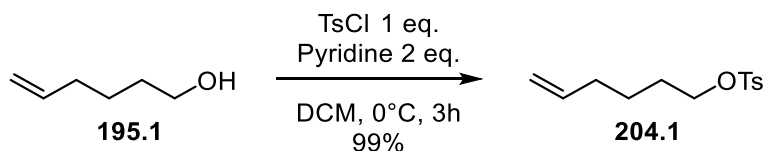


¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H₁, =CH₂), 3.19 (d, 2H₅, J = 13.9 Hz, 1CH₂), 2.19-2.12 (q^{dt}, 2H₃, J = 6.9 Hz, 1CH₂), 1.95-1.86 (quint^{tt}, 2H₄, J = 7Hz, 1CH₂).

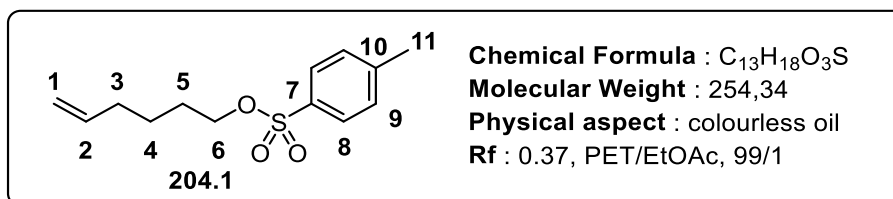
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 136.8 C₂, 116.2 C₁, 34.6 C₃, 32.7 C₄, 6.6 C₅.

IR ν (cm⁻¹) : 1639 [s], 1429 [s], 1224 [s], 1176 [s], 995 [s], 912[s].

RN : 7766-48-5.

X.25. Synthesis of hex-5-en-1-tosyl (**204.1**)

Dichlorométhane (150 mL), hexenol (**195.1**, 3 g, 3.59 mL, 29.9 mmol), tosyl chloride (7.6 g, 29.9 mmol) and pyridine (4.72 g, 4.6 mL, 22 mmol) were introduced subsequently in a 250 mL three-necked round-bottom flask which was maintained à 0°C (ice bath) under inert atmosphere (argon pressure). The reaction mixture is stirred for 3h at 0°C and the completion of the reaction is followed by TLC. The reaction is then quenched by addition of water (100 mL) and extracted with diethyl ether (150 mL). The organic layers were combined and subsequently washed with aqueous HCl (2M), aqueous Na₂CO₃ (5%) and water. The organic layer was then dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product is purified by column chromatography over silica gel (R_f = 0.37, PET/EtOAc, 99/1) to give the product **204.1** with 99 % yield as colourless oil (7.5 g).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.78 (d, 2=H₈, J = 8.4 Hz, 2CH), 7.34 (d, 2H₉, J = 8.0 Hz, 2CH), 5.71 (ddt, H₂ J= 17.0, 10.2 and 6.8 Hz, 1CH), 4.99-4.90 (m, 2H₁, =CH₂), 4.02 (t, 2H₆, J = 6.4 Hz, 1CH₂), 2.44 (s, 3H₁₁, 1CH₃), 2.03-1.95 (m, 2H₃, 1CH₂), 1.69-1.60 (m, 2H₅, 1CH₂), 1.45-1.35 (m, 2H₄, 1CH₂).

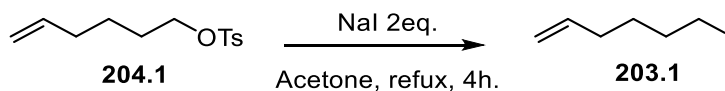
Chapitre 10 : Experimental Part

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 144.9 C₇, 138.1 C₁₀, 133.3 C₂, 130.0 C₉, 128.1 C₈, 115.3 C₁, 70.7 C₆, 33.1 C₃, 28.4 C₅, 24.7 C₄, 21.8 C₁₁.

IR ν (cm^{-1}) : 3076 [s], 2927 [m], 1641 [s], 1598 [s], 1440[s], 1357 [m], 1174 [s], 1097 [s], 916[s].

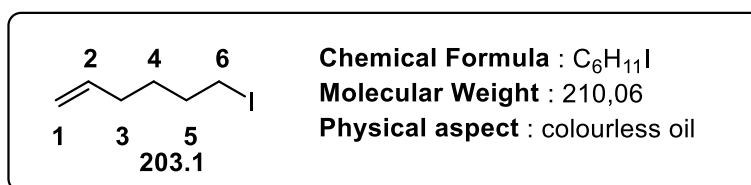
RN : 18922-06-0

X.26. Synthesis of 6-iodohex-1-ene (203.1)



Acetone (250 mL), pent-4-en-1-tosyl (**204.1**, 7.5 g, 29.4 mmol, 1 eq.) and sodium iodide (8.8 g, 58.9 mmol, 2 eq.) were introduced in a 250 mL round bottomed flask fitted with a condenser and under positive pressure of argon (inert atmosphere). The mixture was brought to reflux of the solvent and was stirred for 2 hours. The reaction mixture slowly turned to a pale yellow and a white precipitate appeared. The reaction can be followed by TLC

After 2 hours, the white precipitate was filtered off and the resulting organic layer was concentrated on vacuo to lead to a crude yellow glue. The crude product was then dissolved in water (200 mL) and washed with Et₂O (3x200 mL). The combined organic layers were washed with a solution of thiosulfate (1N, 200 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated on vacuo to afford 5-iodopent-1-ene (**203.1**, 5.5 g, 89%) as a colourless liquid which needed no further purification.



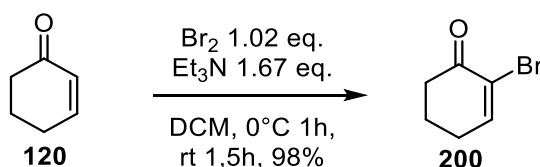
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 5.78 (ddt, H₂ J = 17.1, 10.3 and 6.7 Hz, 1CH), 5.06-4.96 (m, 2H₁, =CH₂), 3.19 (t, 2H₆, J = 7.1 Hz, 1CH₂), 2.07 (m, 2H₃, 1CH₂), 1.81 (m, 2H₅, 1CH₂), 1.49 (m, 2H₄, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 138.4 C₂, 115.3 C₁, 33.2 C₃, 32.9 C₄, 30.0 C₅, 7.2 C₆.

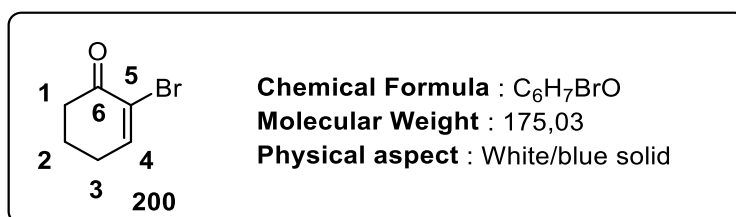
IR ν (cm⁻¹) : 3074 [s], 2929 [s], 1735 [s], 1452 [s], 1215 [s], 989 [s], 910 [s].

RN : 18922-04-8.

X.27. Synthesis of 2-Bromo-2-cyclohexen-1-one (200).



2-cyclohexen-1-one (**120**) (6 mL, 62 mmol) and dichloromethane (160 mL) were introduced in a three-necked round-bottomed flask which was maintained à 0°C (ice bath) under inert atmosphere (argon pressure). A mixture of dibrome (3,24 mL, 63,2 mmol) in dichloromethane (160 mL) was then added dropwise through a pressure-equalizing dropping funnel over a period of 1 hour. Then thiethylamine (14.4 mL, 103.5 mmol) is added to the reaction mixture which is maintained under vigorous stirring for an extra 1,5 hour. The reaction is quenched by addition of aqueous HCl (1N, 50 mL) and the organic layer was washed with brine (3x 50 mL) dried over Na₂SO₄ and concentrated on vacuo. The resulting 2-Bromo-2-cyclohexen-1-one (**200**) was obtained as slightly blue/white solid with 98% yield.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.41 (t, H₄, *J* = 4.4 Hz, 1CH), 2.63-2.58 (m, 2H₁, 1CH₂), 2.46-2.41 (dt, 2H₃, *J* = 4.6 and 5.9 Hz, 1CH₂), 2.07-2.03 (quitt^{tt}, 2H₂, *J* = 6.3 Hz, 1CH₂).

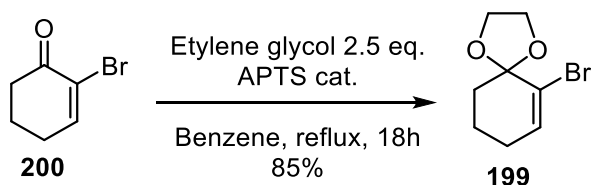
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 191.6 C₆, 151.5 C₄, 124.1 C₅, 38.6 C₁, 28.6 C₃, 22.9 C₂.

Chapitre 10 : Experimental Part

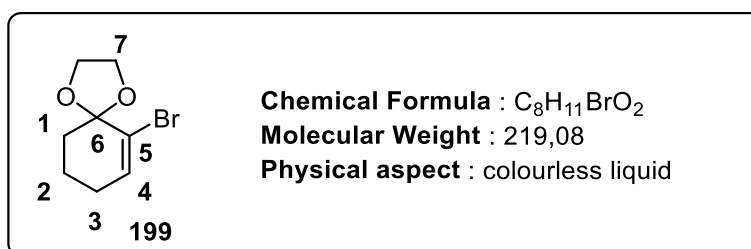
IR ν (cm⁻¹) : 3041 [s], 2941 [s], 2871 [s], 1679 [w], 1596 [s], 1423 [s], 1315 [m], 1124 [s], 993 [s], 914 [s], 815 [m].

RN : 50870-61-6

X.28. Synthesis of 6-Bromo-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-one (199)



In a 500 mL round bottom flask fitted with a dean stark apparatus, a condenser and under a positive pressure of argon (inert atmosphere), was introduced 2-bromo-2-cyclohexen-1-one (**200**) (7.2 g, 41 mmol), ethylene glycol (6 mL, 107 mmol), PTSA (64 mg) and benzene (300 mL). The reaction mixture was brought to the reflux of the solvent with the use of an oil bath and then maintained under this conditions for 18 hours. Then the temperature of the reaction mixture was brought back to room temperature and K_2CO_3 (1.5 g) was added. The mixture was then filtered over a pad of Silica/ $MgSO_4$, and concentrated under vacuum and vacuum pump to yield the protected product **199** (7,42 g, 85%) without any further purification.



1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 6.33 (t, $1H_4$, $J = 8.2$ Hz, 1CH), 4.23-3.92 (m, $4H_7$, $2CH_2$), 2.11-2.06 (dt, H_3 , $J = 4.7$ and 6.0 Hz, CH_2), 1.93-1.89(m, $2H_1$, $1CH_2$), 1.79-1.73 (m, $2H_2$, $1CH_2$)

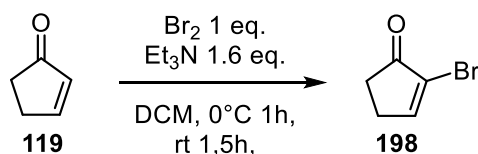
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 136.3 C_5 , 128.2 C_4 , 124.8 C_6 , 66.1 C_7 , 35.9 C_1 , 27.8 C_3 , 20.6 C_2 .

Chapitre 10 : Experimental Part

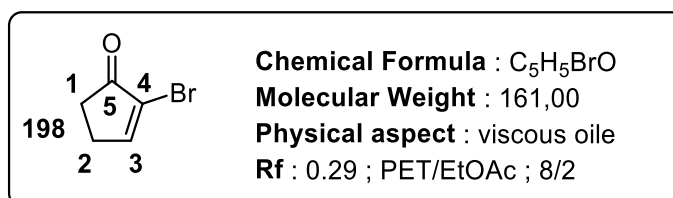
IR ν (cm⁻¹) : 2931 [m], 2889 [m], 1697 [s], 1637 [s], 1436 [s], 1350 [s], 1332 [s], 1317 [s], 1157 [m], 1226 [m], 1022 [s], 945[s].

RN : 70156-98-8

**X.29. Synthesis of 2-Bromo-2-cyclopenten-1-one
(198)**



To a cold (0 °C) solution of 2-cyclopenten-1-one **119** (5 g, 60.90 mmol, 1 eq.) in 30 mL of CH₂Cl₂ was added a solution of bromine (3.12 mL, 60.90 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (30 mL). After 5 min stirring at 0 °C, a solution of triethylamine (12.73 mL, 91.35 mmol, 1.5 eq.) in 30 mL of CH₂Cl₂ was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature. After a 2 h stirring, the mixture was filtered over a pad of celite and the solvents were evaporated. Purification of the crude by flash chromatography on silica gel (R_f = 0.29 ; PET/EtOAc : 8/2) afforded 8.19 g of the desired cyclopentenone **198** (84% yield).



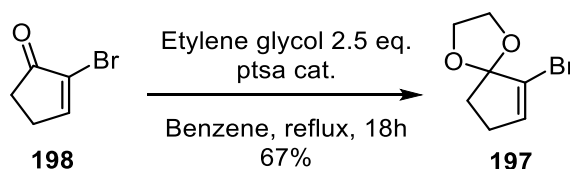
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 7.78 (t, H₃, 2.9 Hz, 1CH), 2.72-2.68 (m, 2H₁, 1CH₂), 2.54-2.51 (m, 2H₂, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 202.0 C₅, 162.1 C₃, 126.5 C₄, 32.7 C₁, 28.3 C₂.

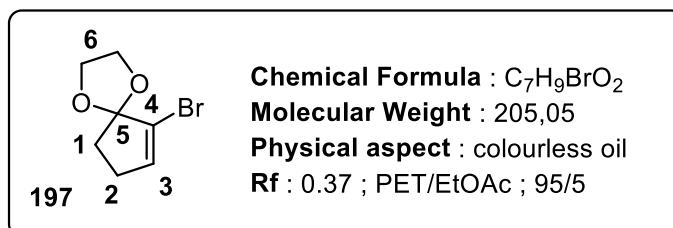
IR ν (cm⁻¹) : 1708 [s], 1589 [s], 1288 [s], 933 [s].

RN : 10481-34-2

X.30. Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-ene (**197**)



To a solution of 2-bromo-cyclopent-2-enone **198** (3.06 g, 19.0 mmol, 1 eq.) in benzene (150 mL) were added *p*-toluenesulfonic acid (18 mg, 0.095 mmol, 0.005 eq.) and ethylene glycol (2.65 mL, 47.5 mmol, 2.5 equiv.). The mixture was refluxed with a Dean-Stark for 18 h. After being cooled to room temperature, it was filtered over a pad of celite/ Na_2SO_4 /silica gel and the solvents were evaporated. Purification by flash chromatography on silica gel ($R_f = 0.37$; PET/EtOAc; 95/5) gave the desired ketal **197** in 67% yield (2.62 g).



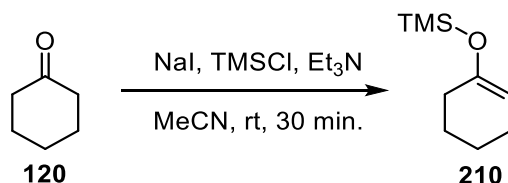
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.14 (t, H_3 , $J = 2.6$ Hz, 1CH), 4.18-3.93 (m, 4H_6 , 2CH_2), 2.71-2.32 (m, 2H_2 , 1CH $_2$), 2.13 (t, 2H_1 , $J = 6.2$ Hz, 1CH $_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 136.8 C_5 , 124.1 C_3 , 117.8 C_4 , 66.1 C_6 , 34.6 C_1 , 28.8 C_2 .

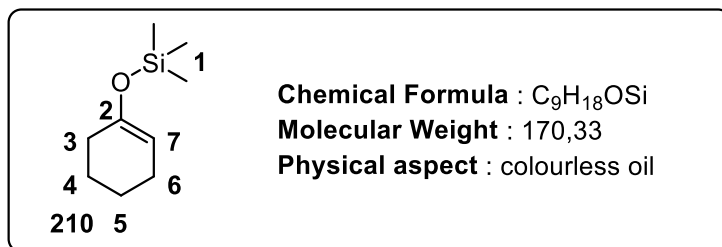
IR ν (cm^{-1}) : 2887 [s], 1722 [s], 1620 [s], 1319 [s], 1155 [s], 1027 [s], 935 [s], 885 [s].

RN : 68241-78-1.

X.31. Synthesis of (cyclohex-1-en-1-ylloxy)trimethylsilane (210)



Sodium Iodide (18.28 g, 0.122 mol, 1.2 eq.) in acetonitrile (150 mL) was added dropwise at room temperature to a solution of the cyclohexanone (**120**, 10 g, 10.55 mL, 0.102 mol, 1eq.), triethylamine (12.37 g, 16.5 mL, 0.122 mol, 1.2 eq.) and trimethylsilyl chloride (13.25 g, 15.48 mL, 0.122 mol, 1.2 eq.) in acetonitrile (50 mL) which were introduced successively to a 500 mL round bottom flask. Formation of a white precipitate occurred with a concomitant exothermic reaction. The reaction is maintained under a vigorous stirring for 30 minutes and then the reaction, as it turned slightly brownish, was quenched by addition of cold pentane (50 mL) and cold water (50mL). The aqueous layer was washed with cold pentane (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with cold water (2 x 50 mL) and cold NH_4Cl saturated solution (2 x 50 mL). The resulting organic layer was then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum (at 0°C) to yield the corresponding silyl-enol-ether (**210**, 15.8 g, 91%) as a colourless oil.



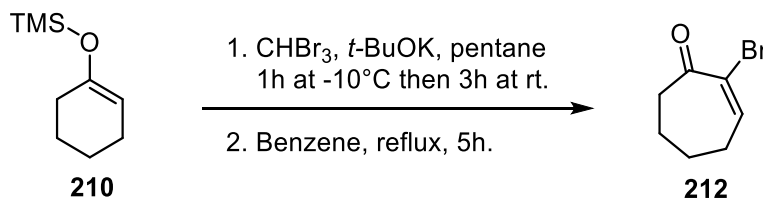
Chapitre 10 : Experimental Part

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 4.90-4.91 (m, 1H_7 , 1CH), 2.01-2.07 (m, 2H_3 , 2H_6 , 2CH_2), 1.67-1.72 (m, 2H_4 , 1CH_2), 1.53-1.57 (m, 2H_5 , 1CH_2), 0.22 (s, 9H_1 , OTMS).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 150.4 C_2 , 104.3 C_7 , 30.0 C_3 , 23.9 C_6 , 23.2 C_5 , 22.4 C_4 , 0.4 C_1 .

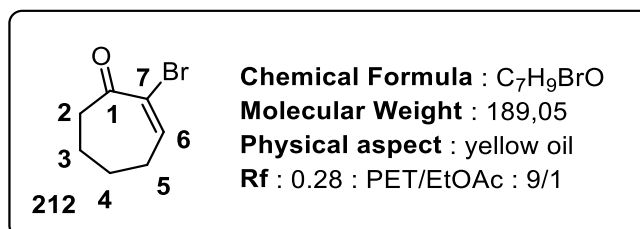
IR ν (cm^{-1}) : 1670 [s]

RN : 6651-36-1

X.32. **Synthesis of 2-bromocyclohept-2-enone (212)**

1. In a 1 L two necked round bottom flask fitted with a dropping funnel and under inert atmosphere (Ar), bromoform (25.3 g, 8.75 mL, 0.10 mol, 1 eq.) was added dropwise over a period of 1 hour to a stirred solution of (cyclohex-1-en-1-yloxy)trimethylsilane (**210**, 17 g, 0.10 mol, 1 eq.) and potassium *t*-butoxide (12 g, 0.106 mol, 1.06 eq.) in pentane (150 mL) at -10°C (NaCl/Ice bath). The reaction is extremely exothermic and quickly turns into a dark brown colour. Then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was maintained under vigorous stirring for an extra 3 hours and then was quenched by addition of water (100 mL). The mixture was washed using CH_2Cl_2 (3 x 100mL) and the organic layers was separated, combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude intermediate which will be used straight away in the second step of the synthesis.

2. The crude product which was obtained previously was refluxed in benzene (150 mL) for 5 hours then the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography over silica gel ($R_f = 0.28$; PET/EtOAc ; 9/1) to give the 2-bromocyclohept-2-enone (**212**, 5.10 g, 27 %) as a yellow oil.



Chapitre 10 : Experimental Part

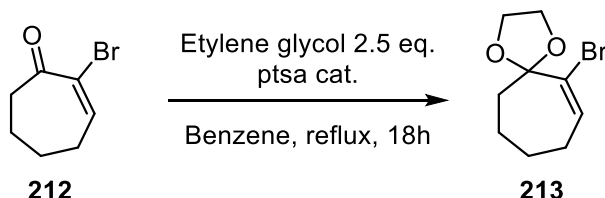
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7.31 (t, 1H_6 , $J = 6.5$ Hz, 1CH), 2.69 (t, 2H_2 , $J = 6.3$ Hz, 1CH_2), 2.44-2.38 (q^{dt}, 2H_5 , $J = 6.03$ Hz, 1CH_2), 1.82-1.76 (m, 2H_3 2H_4 , 2CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 196.3 C_1 , 148.2 C_6 , 126.9 C_7 , 41.4 C_2 , 29.4 C_5 , 24.8 C_4 , 21.2 C_3 .

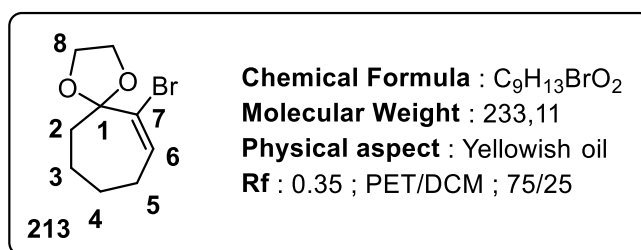
IR ν (cm^{-1}) :

RN : 1122-49-2

X.33. Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.6]undec-6-ene (213)



In a 500 L round bottom flask fitted with a dean stark apparatus, a condenser and under inert atmosphere (Ar), is introduced 2-bromocyclohept-2-enone (**212**, 2.5 g, 13 mmol, 1 eq.), ethylene glycol (2.05 g, 1.84 mL, 33 mmol 2.5 eq.), p-tsa (30 mg) and benzene (250 mL). The reaction mixture was brought to the reflux of the solvent with the use of an oil bath and then maintained under these conditions for 18 hours. Then the temperature of the reaction mixture was brought back to room temperature and K_2CO_3 (1 g) was added. The mixture was then filtered over a pad of Silica/ MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield the product **213** (1.84 g, 60 %) without any further purification as a slightly yellow oil. Reaction can be followed by TLC ($R_f = 0.35$; PET/DCM ; 75/25)



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.48 (t, 1H_6 , $J = 6.8$ Hz, 1CH), 4.17-3.93 (m, 4H_8 , 2CH_2), 2.18-2.12 (q^{dt} , 2H_5 , $J = 11.61$ Hz and 6.8 Hz, 1CH_2), 1.96-1.92 (m, 2H_2 , 1CH_2), 1.76-1.68 (quint, 2H_3 , $J = 6.2$ Hz, 1CH_2), 1.67-1.59 (quint. 2H_4 , $J = 5.9$ Hz, 1CH_2).

Chapitre 10 : Experimental Part

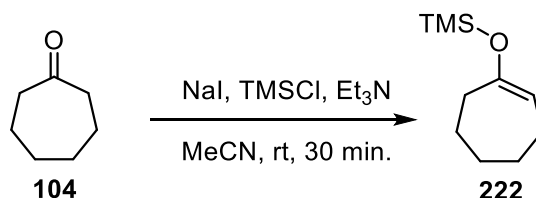
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 137.1 C₆, 129.8 C₁, 109.5 C₇, 65.8 C₈, 34.9 C₂, 27.5 C₅, 24.9 C₄, 21.6 C₃.

IR ν (cm^{-1}) : 2932 [m], 2883 [s], 1627 [s], 1452 [s], 1332 [s], 1280 [s], 1249 [s], 1178 [s], 1114 [s], 1049 [s], 871 [s], 727[s].

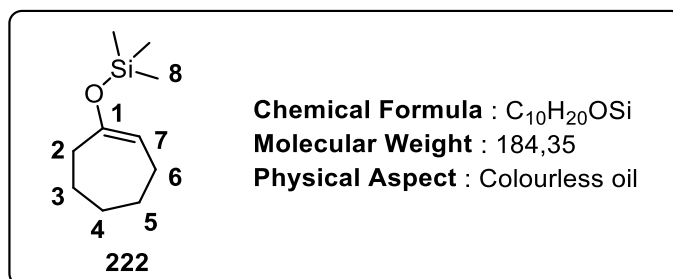
MS (EI+) m/z (%) : 235 (73), 233 (75), 191 (95), 189 (100), 155 (84).

HRMS m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2^{79}\text{Br}$: 233.01702. Found: 233.01717.

X.34. Synthesis of (cyclohept-1-en-1-ylloxy)trimethylsilane (222)



Sodium Iodide (16 g, 106 mmol, 1.2 eq.) in acetonitrile (150 mL) was added dropwise at room temperature to a solution of the cycloheptanone (**104**, 10 g, 1.53 mL, 89 mmol, 1eq.), triethylamine (10.72 g, 14.32 mL, 106 mmol, 1.2 eq.) and trimethylsilyl chloride (11.51 g, 13.45 mL, 106 mmol, 1.2 eq.) in acetonitrile (50 mL) which were introduced successively to a 500 mL round bottom flask. Formation of a white precipitate occurred with a concomitant exothermic reaction. The reaction is maintained under a vigorous stirring for 30 minutes and then the reaction, as it turned slightly brownish, was quenched by addition of cold pentane (50 mL) and cold water (50mL). The aqueous layer was washed with cold pentane (2 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with cold water (2 x 50 mL) and cold NH_4Cl saturated solution (2 x 50 mL). The resulting organic layer was then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to yield the corresponding silyl-enol-ether (**222**, 17.9 g, 92 %) as a colourless oil.



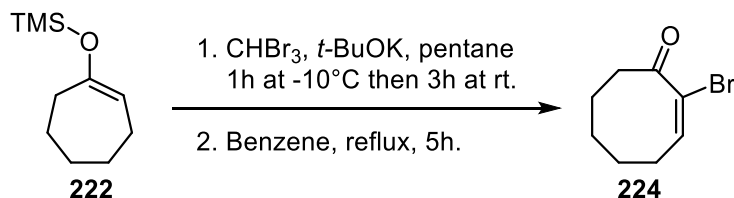
Chapitre 10 : Experimental Part

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 5.07 (t, 1H_7 , $J = 6.8$ Hz, 1CH), 2.27-2.29 (m, 2H_2 , 1CH_2), 2.02-2.06 (m, 2H_6 , 1CH_2), 1.71-1.76 (m, 2H_4 , 1CH_2), 1.55-1.64 (m, 2H_3 2H_5 , 2CH_2), 0.22 (s, 9H_8 , OTMS).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 156.1 C_1 , 108.8 C_7 , 35.6 C_2 , 31.7 C_4 , 27.9 C_6 , 25.4 C_5 , 25.3 C_3 , 0.3 C_8 .

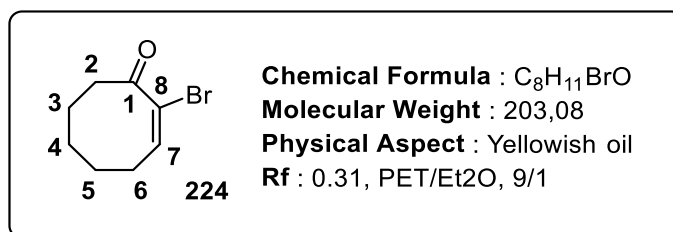
IR ν (cm^{-1}) : 2945 [s], 2835 [s], 1429 [m]. 1130 [s], 1120 [s].

RN : 22081-48-7.

X.35. Synthesis of 2-bromocyclooct-2-enone (**224**)

1. In a 1 L two necked round bottom flask fitted with a dropping funnel and under inert atmosphere (Ar), bromoform (24.53 g, 0.097 mol, 1 eq.) was added dropwise over a period of 1 hour to a stirred solution of (cyclohept-1-en-1-yloxy)trimethylsilane (**222**, 17.9 g, 0.097 mol, 1 eq.) and potassium *t*-butoxide (12 g, 0.106 mol, 1.1 eq.) in pentane (150 mL) at -10°C (NaCl/Ice bath). The reaction is extremely exothermic and quickly turns into a dark brown colour. Then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was maintained under vigorous stirring for an extra 3 hours and then was quenched by addition of water (150 mL). The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to give the crude intermediate which will be used straight away in the second step of the synthesis.

2. The crude product which was obtained previously was refluxed in benzene (150 mL) for 5 hours then the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography over silica gel ($R_f = 0.31$, PET/ Et_2O , 9/1) to give the 2-bromocyclohept-2-enone (**224**, 3.74 g, 19 %) as a yellowish oil.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.80 (t, H_7 , $J = 6.9$ Hz, 1CH), 2.70 (t, 2H_2 , $J = 6.4$ Hz, 1CH_2), 2.46-2.40 (q^{dt}, 2H_6 , $J = 6.4$ Hz, 1CH_2), 1.89-1.80 (quint, 2H_3 , $J = 6.3$ Hz, 1CH_2), 1.69-1.53 (m, 2H_4 2H_5 , 2CH_2).

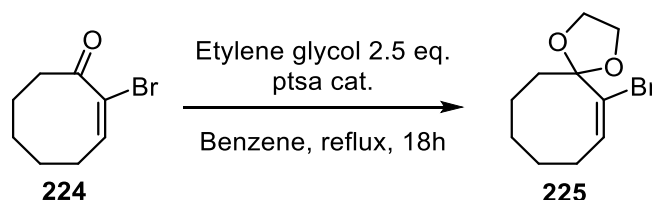
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 200.3 C_1 , 140.5 C_7 , 121.1 C_8 , 41.5 C_2 , 30.4 C_3 , 25.9 C_4 , 22.6 C_5 and C_6 .

IR ν (cm^{-1}) : 2934 [s], 1674 [s], 1446 [s], 1331 [s], 1222[s], 865 [s].

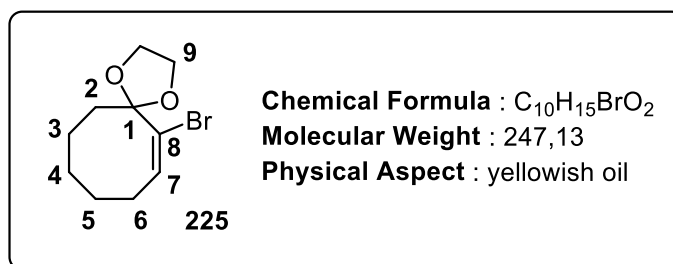
MS (ESI+) m/z (%): 226 (95), 224 (100), 205 (18), 203 (20), 173 (45), 107 (25), 85 (16).

HRMS m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}^{79}\text{Br}^{23}\text{Na}$: 224.98855. Found: 224.98863.

X.36. Synthesis of 6-bromo-1,4-dioxaspiro[4.7]dodec-6-ene (225)



In a 1 L round bottom flask fitted with a dean stark apparatus, a condenser and under inert atmosphere (Ar), is introduced 2-bromocyclooct-2-enone (**224**, 3.5 g, 17 mmol, 1 eq.), ethylene glycol (2.67g, 2.4 mL, 43 mmol, 2.5 eq.), PTSA (50mg) and benzene (400 mL). The reaction mixture was brought to the reflux of the solvent with the use of an oil bath and then maintained under these conditions for 18 hours. Then the temperature of the reaction mixture was brought back to room temperature and K_2CO_3 (1.5 g) was added. The mixture was then filtered over a pad of Silica/ MgSO_4 , and concentrated under vacuum to yield the product **225** (3.94 g, 94 %) without any further purification as a yellowish oil.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6.20 (t, H_7 , $J = 9.3$ Hz, 1CH), 3.90 (m, 4H_9 , 2CH_2), 2.42-2.34 (m, 6H_6 , 1CH_2), 1.91-1.87 (m, 2H_1 , 1CH_2), 1.62-1.48 (m, 2H_4 2H_5 2H_6 , 3CH_2).

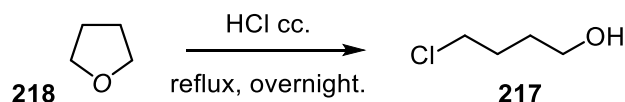
Chapitre 10 : Experimental Part

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 135.7 C_7 , 126.9 C_1 , 109.6 C_8 , 64.1 C_9 , 37.9 C_2 , 28.6 C_4 , 26.4 C_6 , 24.6 C_5 , 22.2 C_3 .

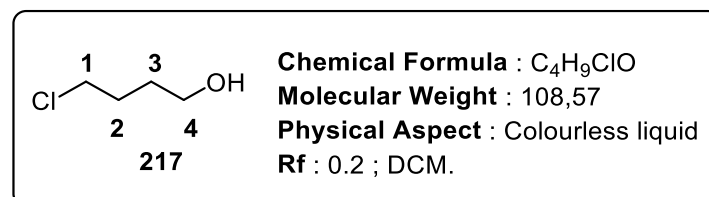
IR ν (cm^{-1}) : 2928 [m], 1445 [s], 1182 [s], 1069 [s], 1026 [s], 867[s].

MS (ESI+) m/z (%): 288 (100), 249 (12), 247 (14), 227 (21), 225 (23), 107 (75), 85 (64).

HRMS m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}^{79}\text{Br}^{23}\text{Na}$: 269.01476. Found: 269.01475.

X.37. **Synthesis of 4-chlorobutan-1-ol (217)**

Tetrahydrofuran (**218**, 500 mL) was introduced in a 1 L round bottom flask fitted with a condenser. Then, concentrate hydrochloric acid (37%, 100 mL, 1.19 mol, 1 eq) was added to the solvent and the resulting mixture was brought to the reflux of THF (oil bath, 75 °C) and maintained under vigorous stirring overnight. The reaction was quenched by addition of aqueous NaHCO_3 (1M, 200 mL). The resulting solution was extracted with DCM (3 x 150 mL). the combined organic layers were then dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford the 4-chlorobutan-1-ol (**217**, 66 g, 51 %) as a clear and colourless liquid witch needed no further purification.

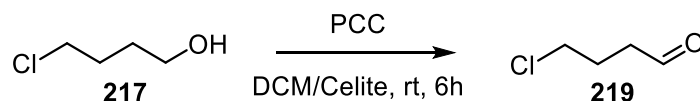


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 3.62 (t, 2H_1 , $J = 6.3$ Hz, 1CH_2), 3.54 (t, 2H_4 , $J = 6.5$ Hz, 1CH_2), 1.87-1.78 (m, 2H_2 , 1CH_2), 1.70-1.61 (m, 2H_3 , 1CH_2).

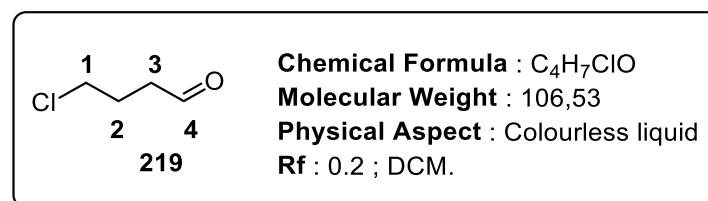
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 62.1 C_4 , 45.2 C_1 , 30.1 C_3 , 29.3 C_2 .

IR ν (cm^{-1}) : 3244 [w], 3291 [m], 2875 [s], 1444 [s], 1301 [s], 1054 [m], 1031 [m].

RN : 928-51-8.

X.38. Synthesis of 4-chlorobutanal (**219**)

A mixture of celite (100 g) and pyridinium chlorochromate (60 g, 0,276 mol) in dichloromethane (600 mL) was stirred at room temperature for 30 min in a 1L round bottom flask under inert atmosphere (Argon). 4-chlorobutan-1-ol (**217**, 15 g, 13,8 mL, 0,138 mol) in dichloromethane (60 mL) was added and the resulting reaction mixture was stirred for an extra 6 hours. The colour slowly turned from orange to dark brown. The reaction mixture was then filtered over a pad of silica gel and celite and the resulting cake was washed with extra diethyl ether (Et₂O, 300 mL). The combined organic layers were again filtered over silica gel, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under vacuum (15 mbar) at 0°C (ice bath) to yield 4-chlorobutanal (**219**, 10 g, 70 %) as a yellowish oil.



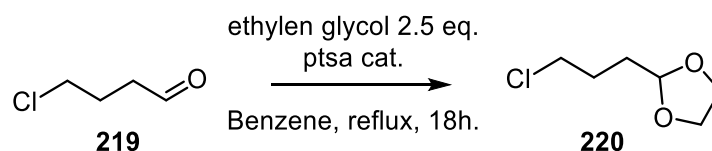
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 9.80 (t, 1H₄, *J* = 1Hz, CHO), 3.59 (t, 2H₁, *J* = 6.3 Hz, 1CH₂), 2.67 (dt, 2H₃, *J* = 1 and 7 Hz, 1CH₂), 2.09 (quint, 2H₂, *J* = 7 Hz, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 201.3 C₄, 44.3 C₁, 41.2 C₃, 25.1 C₂.

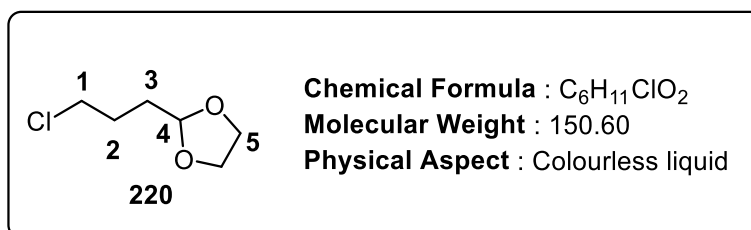
IR ν (cm⁻¹) : 2962 [s], 2829 [s], 2725 [s], 1720 [s], 1390 [s], 1309 [s], 1066 [s], 933 [s].

RN : 6139-84-0.

X.39. Synthesis of 2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolane (220)



In an 1L round bottom flask fitted with a Dean-Stack apparatus, were introduced benzene (200 mL), 4-chlorobutanal (**219**, g, 0.06 mmol, 1 eq.), ethylene glycol (9.29 g, 8.37 mL, 0.15 mmol, 2.5 eq.) and *p*-toluenesulfonic acid (40 mg, cat.). The reaction mixture was brought to the reflux of benzene under vigorous stirring and the reaction conditions were maintained overnight (18 hours). Then the temperature of the reaction mixture was brought back to room temperature and K_2CO_3 (1.5 g) was added. The mixture was then filtered over a pad of Silica/ MgSO_4 , and concentrated under vacuum and vacuum pump to yield the product **220** 8.3 g (92%) without any further purification.



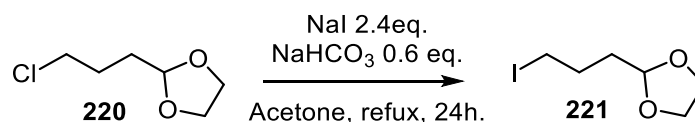
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 4.89 (t, 1H_4 , $J = 4.3$ Hz, 1CH), 3.99-3.82 (m, 4H_5 , 2 CH_2), 3.58 (t, 2H_1 , $J = 6.48$ Hz, 1 CH_2), 1.96-1.79 (m, 2H_2 , 2 H_3 , 2 CH_2).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 104.1 C_4 , 65.2 C_5 , 45.1 C_1 , 31.3 C_3 , 27.3 C_2 .

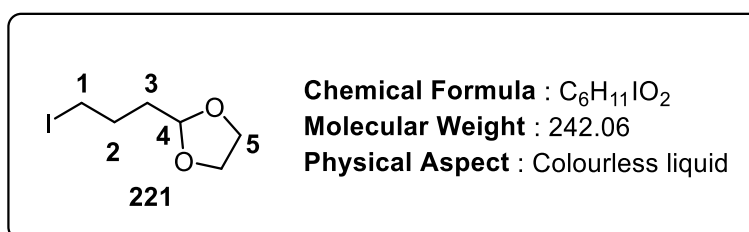
IR ν (cm⁻¹) : 2958 [s], 2881 [s], 1409 [s], 1132 [s], 1029 [s], 941[s], 889[s].

RN : 16686-11-6.

X.40. Synthesis of 2-(3-iodopropyl)-1,3-dioxolane (221)



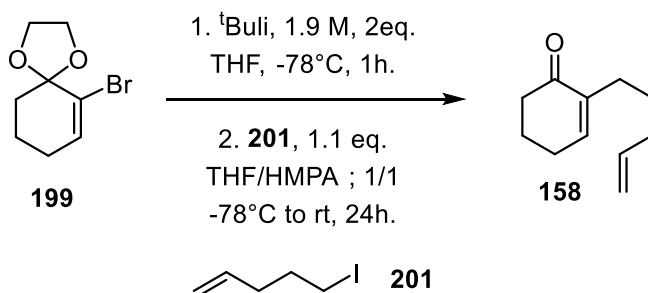
Sodium bicarbonate (2,63 g, 0.031 mmol, 0.4 eq.) and sodium iodide (20 g, 0.13 mole, 2.4 eq.) were added to a solution of 2-(3-chloropropyl)-1,3-dioxolane (**220**, 8.3 g, 0.055 mmol, 1eq.) in acetone (60 mL). The reaction vessel was fitted with a reflux condenser/argon inlet and briefly flushed with argon. The mixture was heated under argon in a 59 °C (oil bath). After heating for 24 hours, the resulting mixture (golden yellow solution containing a white solid) was allowed to cool to room temperature. The mixture was then concentrated at reduced pressure to remove the bulk of the acetone. The residue was partitioned between heptane (about 260 mL) and water (about 65 mL). The organic fraction was washed with water (35 mL), 5% sodium bisulphite (3 x 35 mL, shaken vigorously), 1 N sodium bicarbonate (35 mL), and brine. After drying over Na₂SO₄, the solvent was removed at reduced pressure to give **221** as a colourless liquid (12.5 g, 93%).



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 4.87 (t, 1H₄, J = 4.1 Hz, 1CH), 3.97-3.80 (m, 4H₅, 2CH₂), 3.21 (t, 2H₁, J = 7.0 Hz, 1CH₂), 2.00-1.71 (m, 2H₂ 2H₃, 2 CH₂).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 103.6 C_4 , 65.0 C_5 , 34.6 C_1 , 28.0 C_3 , 6.7 C_2 .

RN : 58135-25-4.

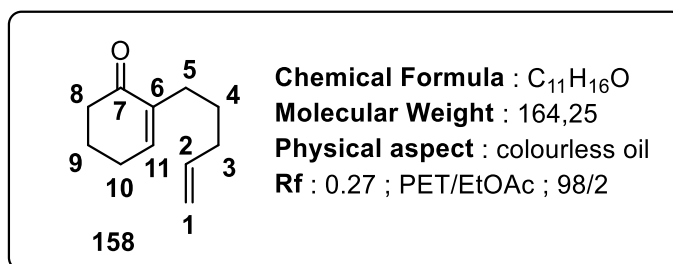
X.41. 2-(pent-4-en-1-yl)cyclohex-2-enone (**158**)

In a 2 necked round bottom flask, THF (40 mL) was introduced under inert atmosphere (positive pressure of argon). Then bromo ketal **199** (3.6 g, 16.3 mmol, 1 eq.) was added to the solvent and the resulting mixture was stirred at -78°C. Then, *t*-BuLi (1.9 M, 17.1 mL, 32.6 mmol, 2 eq.) was added dropwise to the reaction and the mixture was vigorously stirred for 1 h at -78°C.

After 1h were introduced in the addition funnel THF (10 mL), HMPA (10 mL) and the iodo-compound **201** (9.58 g, 48.9 mmol, 3 eq.). Thus, the mixture was added dropwise to the reaction mixture at -78°C. Once the addition was completed, the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and was maintained under vigorous stirring overnight.

The reaction was then quenched by addition of water (50 mL) and a portion of diethyl ether (100 mL) was added. The organic layer was separated and washed with brine (3 x 50 mL) then dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was then taken in DCM (100 mL) and water (10 mL) with a catalytic amount of oxalic acid and let to stir overnight to yield the product **158**. Purification over silica gel (PET/

EtOAc ; 98/2 ; $R_f = 0.27$) afforded the pure compound (2.55 g, 95 %) as a colourless oil.

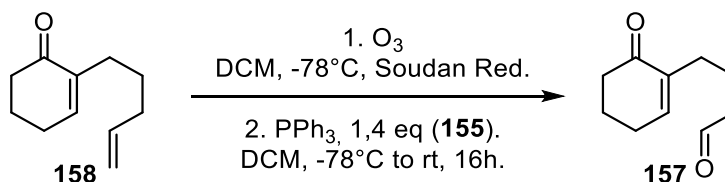


1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) : 6.67 (t, $1H_{11}$, $J = 4.1$ Hz, 1CH), 5.833-5.69 (ddt, $1H_2$, $J = 16.8, 10.4, 6.5$ Hz, -CH=), 4.99-4.92 (m, $1H_{1\text{ cis}}$, =CH₂), 4.92-4.86 (m, $1H_{1\text{ trans}}$, =CH₂), 2.38 (t, $2H_8$, $J = 6.7$ Hz, 1CH₂), 2.33-2.28 (m, $2H_6$, 1CH₂), 2.17-2.12 (td, $2H_3$, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1CH₂), 2.04-1.89 (m, $2H_{10}$ $2H_9$, 2CH₂), 1.45 (quint, $2H_4$, $J = 7.6$ Hz, 1CH₂).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) : 199.7 C₇, 145.4 C₁₁, 139.8 C₂, 138.8 C₆, 114.7 C₁, 38.8 C₈, 33.7 C₃, 29.3 C₁₀, 28.0 C₅, 26.3 C₄, 23.4 C₉.

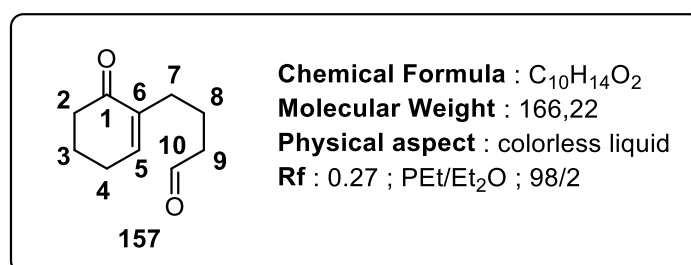
IR ν (cm⁻¹) : 2925 [s], 1670 [s], 1639 [s], 1456 [s], 1433 [s], 1375 [s], 1172 [s], 993 [s], 904 [s].

RN : 70079-77-5.

X.42. 4-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)butanal (**157**)

In a 250 mL 3-necked flask, a tiny amount of Sudan red 7B was added to a solution **158** (2.4 g, 15 mmol, 1 eq.) in DCM (200 mL) until the solution became slightly pink. The resulting reaction mixture was cooled to -78°C and ozone was bubbled through the solution until it became colourless. The reaction was also followed by TLC until the starting material disappear.

After the excess ozone was removed using a flow of argon, PPh_3 (5.5 g, 21 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was let to warm up overnight. Then, the reaction mixture was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography ($R_f = 0.29$; PET/EtOAc ; 8/2) affording the desired aldehyde **157** (1.53 g, 63%) as a colourless liquid.



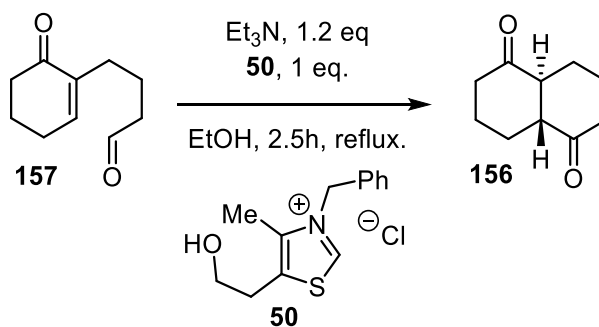
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 9.71 (t, 1H_{10} , $J = 1.6$ Hz, $-\text{CHO}$), 6.71 (t, 1H_5 , $J = 4.2$ Hz, 1CH), 2.46-2.28 (m, 2H_2 2H_7 2H_9 , 3CH_2), 2.20-2.15 (dt, 2H_4 , $J = 1.1$, 7.71 Hz, 1CH_2), 2.02-1.90 (m, 2H_3 , 1CH_2), 1.76-1.66 (m, 2H_3 , 1CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 202.8 C_{10} , 199.6 C_1 , 146.3 C_5 , 139.1 C_6 , 43.7 C_9 , 38.7 C_2 , 29.3 C_4 , 26.3 C_7 , 23.3 C_3 , 21.4 C_8 .

IR ν (cm^{-1}) : 1720 [s], 1666 [s], 1377 [s], 1172 [s], 1107 [s], 908 [s].

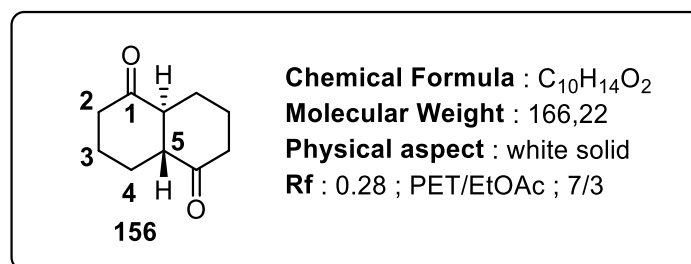
RN : 82508-65-4.

X.43. **Octahydronaphthalene-1,5-dione (156)**



In a round bottom flask under a positive pressure of Argon (inert atmosphere), thiazolium chloride **50** (2.13 g, 7.9 mmol, 1 eq.) and Et₃N (1.29 ml, 9.5 mmol, 1.2 eq.) were added to a solution of aldehyde **157** (1.32 g, 7.9 mmol, 1 eq.) in EtOH (10 ml).

The reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. After cooling to room temperature, the crude product was diluted with DCM (10 mL) and washed with water (10 mL). The water layer was extracted with DCM (10 mL) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (DCM, Rf: 0.19) affording the cyclic dione **156** (823 mg, 62 %) as a slightly yellow solid.



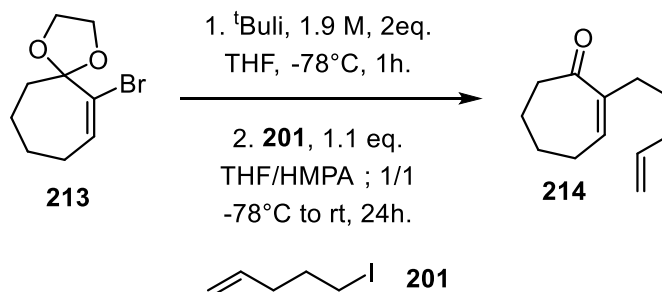
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 2.39-2.34 (m, 4H), 2.30-2.20 (td, 2H₅, J = 13.5, 6.0 Hz, 2CH), 2.13-2.07 (m, 4H), 1.77-1.49 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 210.1 C_1 , 55.7 C_5 , 41.4 C_2 , 25.2 C_4 , 24.6 C_3 .

IR ν (cm^{-1}) : 1697 [m], 1427 [s], 1348 [s], 1259 [s], 1166 [s], 1105 [s], 879 [s].

Fusion Point : 158-159 $^{\circ}\text{C}$

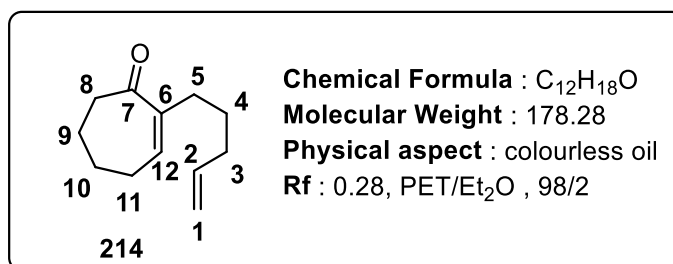
RN : 42245-85-2.

X.44. 2-(pent-4-en-1-yl)cyclohept-2-enone (**214**)

In a 2 necked round bottom flask, THF (15 mL) was introduced under inert atmosphere (positive pressure of argon). Then bromo ketal **213** (0.72 g, 3 mmol, 1eq.) was added to the solvent and the resulting mixture was stirred at -78°C . Then, $t\text{-BuLi}$ (1.9 M, 3.15 mL, 6 mmol, 2 eq.) was added dropwise to the reaction and the mixture was vigorously stirred for 1 h at -78°C .

After 1h were introduced in the addition funnel THF (7 mL), HMPA (7 mL) and the iodo-compound **201** (1.76 g, 9 mmol, 3 eq.). Thus, the mixture was added dropwise to the reaction mixture at -78°C . Once the addition was completed, the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and was maintained under vigorous stirring overnight.

The reaction was then quenched by addition of water (10 mL) and a portion of diethyl ether (40 mL) was added. The organic layer was separated and washed with brine (2 x 20mL) then dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude product was then taken in DCM (10 mL) and water (1 mL) with a catalytic amount of oxalic acid and let to stir overnight to yield the adduct **214**. Purification over silica gel (PET/EtOAc ; 98/2 ; $R_f = 0.28$) afforded the pure compound (0.237 g, 43 %) as a colourless oil.



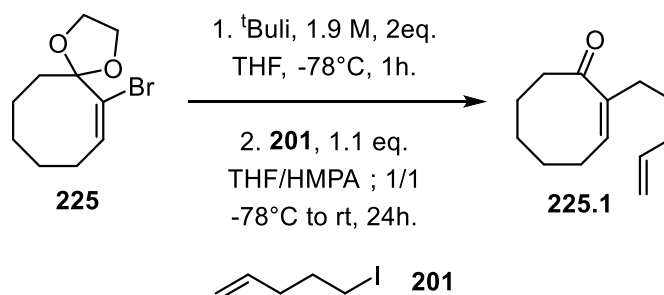
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.56 (t, 1H₁₂, *J* = 7.0 Hz, 1CH), 5.87-5.74 (ddt, 1H₂, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, -CH=), 5.07-5.01 (dd, 1H_{1 cis}, *J* = 1.5, 17.3 Hz, =CH₂), 5.01-4.97 (dd, 1H_{1 trans}, *J* = 1.5, 10.3 Hz, =CH₂), 2.59 (t, 2H₈, *J* = 5.5 Hz, 1CH₂), 2.42 (t, 2H₅, *J* = 5.3 Hz, 1CH₂), 2.25-2.18 (m, 2H₃ 2H₁₁, 2CH₂), 1.77-1.61 (m, 2H₉ 2H₁₀ 2H₄, 3CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 205.0 C₇, 141.2 C₆, 138.4 C₁₂, 137.9 C₂, 115.6 C₁, 43.6 C₈, 33.1 C₃, 31.6 C₁₁, 30.0 C₁₀, 27.7 C₅, 27.5 C₄, 25.5 C₉.

IR ν (cm⁻¹) : 2948 [s], 2921 [s], 2854 [s], 1685 [s], 1618 [s], 1429 [s], 1321 [s], 1170 [s], 912 [s].

MS (ESI⁺) *m/z* (%): 179 (100).

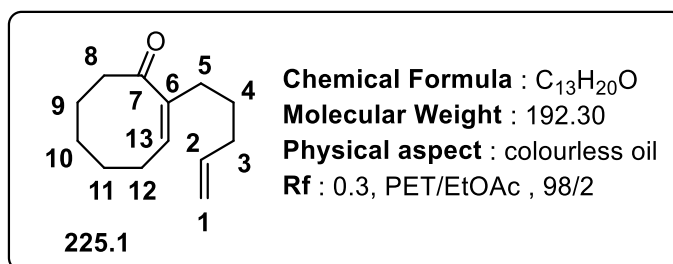
HRMS *m/z* calculated for C₁₂H₁₈O : 179.14306, Found: 179.14304.

X.45. 2-(pent-4-en-1-yl)cyclooct-2-enone (**225.1**)

In a 2 necked round bottom flask, THF (10 mL) was introduced under inert atmosphere (positive pressure of argon). Then bromo ketal **225** (0.370 g, 1.5 mmol, 1 eq.) was added to the solvent and the resulting mixture was stirred at -78°C . Then, $t\text{-BuLi}$ (1.9 M, 1.58 mL, 3 mmol, 2 eq.) was added dropwise to the reaction and the mixture was vigorously stirred for 1 h at -78°C .

After 1 h were introduced in the addition funnel THF (5 mL), HMPA (5 mL) and the iodo-compound **201** (0.882 g, 4.5 mmol, 3 eq.). Thus, the mixture was added dropwise to the reaction mixture at -78°C . Once the addition was completed, the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and was maintained under vigorous stirring overnight.

The reaction was then quenched by addition of water (10 mL) and a portion of diethyl ether (40 mL) was added. The organic layer was separated and washed with brine (2 x 20 mL) then dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The crude product was then taken in DCM (10 mL) and water (1 mL) with a catalytic amount of oxalic acid and let to stir overnight to yield the adduct **225.1**. Purification over silica gel (PET/EtOAc ; 98/2 ; $R_f = 0.3$) afforded the pure compound (112 mg, 39 %) as a colourless oil.



¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6.56 (t, 1H₁₃, *J* = 6.8 Hz, 1CH), 5.82-5.69 (ddt, 1H₂, *J* = 18.6, 11.6, 6.7 Hz, -CH=), 5.02-4.96 (d, 1H_{1 cis}, *J* = 18.8 Hz, =CH₂), 4.96-4.92 (d, 1H_{1 trans}, *J* = 11.7 Hz, =CH₂), 2.60-2.51 (q, 2H₅, *J* = 6.8 Hz, 2CH₂), 2.22-2.14 (q, 2H₁₂ 2H₃, *J* = 5.9 Hz, 2CH₂), 1.75-1.67 (m, 2H₁₁, 1CH₂), 1.55-1.47 (m, 2H₉ 2H₄, 2CH₂), 1.41-1.38 (m, 2H₁₀, 1CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 206.2 C₇, 140.0 C₁₃, 139.3 C₆, 137.7 C₂, 115.5 C₁, 39.5 C₈, 33.1 C₃, 29.8 C₉, 29.5 C₅, 27.9 C₄, 26.4 C₁₂, 25.9 C₁₁, 25.2 C₁₀.

IR ν (cm⁻¹) : 2923 [s], 2854 [s], 1681 [s], 1614 [s], 1444 [s], 1118 [s], 910 [s].

MS (APCI+) *m/z* (%): 193 (100).

HRMS *m/z* calculated for C₁₃H₂₀O : 193.15887, Found: 1193.15869.

