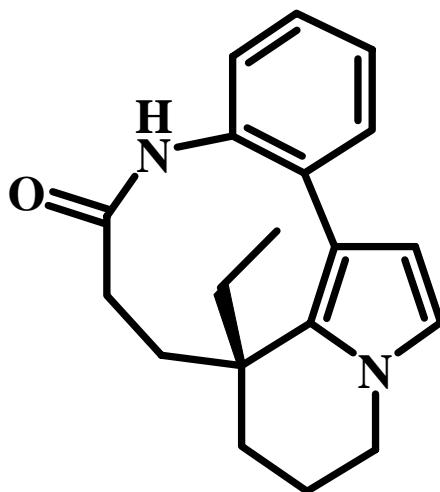


Université de Neuchâtel  
Faculté des Sciences

---

# Développement de méthodes pour la synthèse d'un analogue du Rhazinilame

---



Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel pour l'obtention du  
grade de docteur ès Sciences  
par

**Olivier Vallat**

de Porrentruy JU

Chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel

Avril 2004



IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Développement de méthodes pour la  
synthèse d'un analogue du  
Rhazinilame**

**M. Olivier VALLAT**

---

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de  
Neuchâtel, sur le rapport des membres du jury

MM. R. Neier (directeur de thèse),  
R. Deschenaux et A. Alexakis (Genève)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 20 avril 2004

La doyenne:



Martine Rahier



Ce travail a été effectué d'avril 2000 à avril 2004 à l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel sous la direction du Prof. Reinhard Neier. Je tiens à le remercier tout particulièrement, d'une part pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son groupe sur un sujet aussi stimulant et intéressant, d'autre part pour m'avoir offert la responsabilité de la RMN 200, ce qui m'a permis d'étendre mon savoir dans ce domaine et compléter ainsi ma formation. Enfin je tiens à le remercier tout simplement pour son amitié et sa présence du point de vue humain.

J'adresse mes sincères remerciements aux professeurs Robert Deschenaux et Alexandre Alexakis qui ont pris le temps de lire et de corriger mon manuscrit, et qui ont permis de mettre un point final à ce travail lors de ma soutenance.

Un certain nombre d'étudiants ont collaboré à la réalisation de ce projet. Tout d'abord les étudiants de 4<sup>ème</sup> année Sabine Gacond, Akané Hartenbach et Yves Casta. Un travail de diplôme avec Ana-Maria Buciumas, qui actuellement a débuté une thèse dans notre groupe et dont la tâche est de terminer mon sujet. Je lui souhaite bonne chance et pleine réussite. Je remercie toutes ces personnes chaleureusement d'avoir eu la patience de travailler avec moi et sur une chimie pas toujours facile et performante.

Finalement, je tiens à remercier mon apprentie, Marie-Eve Farine, pour le travail remarquable qu'elle a effectué avec moi durant sa dernière année d'apprentissage. Elle m'a probablement permis de progresser plus vite dans la conduite de mon projet grâce à la qualité de son travail et à son indépendance.

Je remercie tous les membres passés et présents de mon groupe, c'est-à-dire le Dr. Eléonora Zizzari, les Dr. Carole et Nicolas Soldermann, le Dr. Yann Berger, le Dr. Anne Bourry, Akane Hartenbach, Sébastien Lanaspèze, François Loiseau, Ana-Maria Buciumas, Valliyanagam Ramakrishnan, Valeria Botomei, Beat Herzog, Sabine Gacond et Laurette Schmitt.

Toutes ces personnes ont contribué à créer une bonne ambiance et de bonnes conditions de travail.

Un merci spécial pour Valli qui a la lourde tâche de me remplacer à la RMN 200. Il a su supporter mes explications pas toujours très claires et mon anglais approximatif. Je lui souhaite une pleine réussite et bon courage pour la suite.

Des remerciements particuliers aux différents services analytiques de l'institut de chimie, sans lesquels la synthèse organique ne pourrait pas exister.

Tout d'abord l'équipe du service rayons X avec les trois Dames : le Prof. Helen Stoeckli-Evans, le Dr. Antonia Neels et le Dr. Jessica Pacifico. Sans elles, mon travail n'aurait probablement pas eu la même dimension.

Le service de spectroscopie de masse avec le Dr. Armelle Michel-Vallat, Bernard Jean-Denis et Nicolas Mottier.

Le service de masse haute résolution de l'université de Fribourg, Freddy Nydegger et l'HES de Fribourg pour les analyses élémentaires.

Le service de spectroscopie RMN 400 MHz avec Heinz Bursian et le Dr. Saturnin Claude.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des personnes qui permettent par leur travail de faire vivre scientifiquement, administrativement et humainement l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel.

Ce travail a été soutenu financièrement par l'Etat de Neuchâtel et le Fonds national Suisse de la Recherche Scientifique.

Enfin le petit monde de l'institut permet la création de solides amitiés qui font partie des plus belles découvertes de mon séjour à Neuchâtel.

J'adresse donc des remerciements tous spéciaux à Gilles, dit Bob, avec qui ont a passé des moments inoubliables depuis le diplôme, ainsi qu'à sa compagne Jess.

Carole et Nicolas Soldermann, à qui je dois probablement mon attachement à la synthèse organique.

Amel et Jörg Velker-Cabot, Eléonora et Thierry Homberger-Zizzari, Christophe Thomas et sa compagne Tatiana avec qui j'ai passé et je passerai encore probablement de très bons moments.

Finalement, je dédie ce travail à ma famille et en particulier à mon Père et à ma Mère à qui je dois bien plus qu'un simple soutien de leur part.

La plus belle découverte de mon séjour à Neuchâtel n'est pas scientifique mais humaine puisque j'y ai connu ma femme. Je la remercie de tout cœur pour tout ce qu'elle m'apporte.

A Armelle,  
A mes parents,  
A Antoine



## Abréviations

Boc	-CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Boc <sub>2</sub> O	di-tert-butyl dicarbonate
calc.	calculé
CCM	chromatographie sur couche mince
COSY	Correlation spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert
dist.	distillé
DMAP	4-( <i>N, N'</i> -Diméthylamino)pyridine
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
Eb	point d'ébullition
éq.	équivalent
ESI	Electrospray Ionisation
Et	éthyle
FID	Flame Ionisation Detector
FT	Fourier Transformation
HETCOR	Heteronuclear Correlation spectroscopy
HR	haute résolution
IR	Infrarouge
LHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium
Me	méthyle
Ms	mésyle
MS	spectrométrie de masse
nD	indice de réfraction
P.F.	point de fusion
PBG	porphibilinogène
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phényle
ppm	parties par million
rac	racémique
Rf	facteur de rétention
RMN	résonance magnétique nucléaire
RT	room temperature (température ambiante)
RX	rayons X
sat.	saturé
TBDMS	<i>t</i> -butyldiméthylsilyl
Tf	trifluorométhane sulfonate (triflate)
TMS	triméthylsilyl
Ts	Tosyl



## Table des matières

<b>1</b>	<b>Résumé.....</b>	<b>1</b>
1.1	Résumé.....	1
1.2	Summary .....	2
<b>2</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
2.1	Généralités .....	3
2.2	Produits naturels contenant un ou plusieurs pyrroles .....	4
2.3	(-)-Rhazinilame 10 .....	6
2.3.1	Historique .....	6
2.3.2	Précurseur naturel du (-)-rhazinilame .....	7
2.3.3	Propriétés.....	10
2.4	Elaboration et étude d’analogues du (-)-rhazinilame.....	17
2.4.1	Analogues de type phényle-pyrrole.....	17
2.4.2	Analogues de type biphényle .....	20
2.4.3	Résumé des résultats de l’étude des paramètres activité-structure du rhazinilame .....	23
2.5	Synthèses totales du rhazinilame 10 .....	24
<b>3</b>	<b>But du travail .....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>Méthodes de synthèse des pyrroles.....</b>	<b>33</b>
4.1	Généralités sur la synthèse des pyrroles .....	33
4.2	Synthèse des pyrroles selon Knorr.....	33
4.3	Synthèse des pyrroles selon Hantzsch .....	34
4.4	Méthodes utilisées dans la synthèse d’analogues du rhazinilame .....	35

4.5	Méthode utilisée dans la synthèse totale du rhazinilame.....	36
<b>5</b>	<b>Couplage C-C.....</b>	<b>39</b>
5.1	La réaction de Mukaiyama.....	39
5.2	Les travaux du groupe.....	40
5.3	Résultats préliminaires sur le couplage aldol de type Mukaiyama .....	42
5.4	Modification de la rétrosynthèse de l'analogue cible .....	48
<b>6</b>	<b>Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-(2-nitrophényl)-butyrique acide méthyle ester 121.....</b>	<b>49</b>
6.1	Etude systématique des conditions de réaction.....	50
6.2	Influence des substituants R et X sur l'électrophilie de la cétone .....	55
6.3	Remarques pratiques .....	56
6.4	Conclusions .....	57
<b>7</b>	<b>Réaction de Staudinger (Aza-Wittig).....</b>	<b>59</b>
7.1	Généralités .....	59
7.2	Formation d'imines cycliques à partir d'azidocétones .....	59
7.3	Formation de lactames à partir d'azidoesters .....	60
7.4	Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one 126a.....	62
<b>8</b>	<b>Elimination de l'alcool tertiaire.....</b>	<b>69</b>
8.1	Littérature existante.....	69
8.2	Synthèse 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tertbutyle ester 140a .....	72
8.2.1	Essais préliminaires.....	72

8.2.2	Etude de la réactivité de l'hydroxy lactame 126a en présence de x éq. de Boc <sub>2</sub> O .....	75
8.2.3	Proposition de mécanisme pour la séquence de réaction 126a → 142 → 143a → 145 .....	77
8.2.4	Conclusion.....	83
<b>9</b>	<b>Alkylation en position 5 de l'oxypyrrole 143a.....</b>	<b>85</b>
9.1	Littérature existante.....	85
9.2	Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 150a.....	87
9.2.1	Essais préliminaires.....	87
9.2.2	Réaction aldol de type Mukaiyama.....	89
	<i>Préparation des produits de départ</i> .....	90
	<i>Réaction aldol</i> .....	93
9.2.3	Oxydation de l'alcool exocyclique des pyrrolidinones 160a, b et d .....	95
	<i>Littérature existante</i> .....	95
	<i>Oxydation des pyrrolidinones 160a, b et d</i> .....	96
9.2.4	Conclusion.....	99
<b>10</b>	<b>Essais pour former le cycle à neuf chaîons.....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Réduction de la pyrrolidinone 150a .....</b>	<b>107</b>
11.1	Littérature existante.....	107
11.2	Préparation des dérivés triflates .....	108
11.3	Résultats et discussion .....	113
<b>12</b>	<b>N-déprotection du pyrrole 170c.....</b>	<b>117</b>
<b>13</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>121</b>
13.1	Résumé.....	121
13.1.1	Schéma de synthèse global.....	121

13.1.2	Réaction aldol type Mukaiyama.....	122
13.1.3	Réaction de Staudinger et élimination de l'alcool tertiaire .....	123
13.1.4	Alkylation en position 5 de la pyrrolidinone 143a et oxydation de l'alcool exocyclique de la pyrrolidinone 160b .....	124
13.1.5	Réduction de la pyrrolidinone 150b .....	125
13.2	Comparaison entre la rétrosynthèse initiale et la rétrosynthèse finale en fonction de l'avancement du projet.....	127
13.3	Comparaison entre notre voie de synthèse et les synthèses dans la littérature .....	129
<b>14</b>	<b>Perspectives .....</b>	<b>135</b>
<b>15</b>	<b>Partie expérimentale : généralités .....</b>	<b>139</b>
15.1	Méthodes analytiques et appareils .....	139
15.1.1	Chromatographie.....	139
	<i>Chromatographie sur couche mince (CCM).....</i>	<i>139</i>
	<i>Colonnes flash chromatographiques.....</i>	<i>139</i>
	<i>Chromatographie en phase gazeuse (GC) .....</i>	<i>139</i>
15.1.2	Spectroscopie infrarouge (FT-IR) .....	140
15.1.3	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	140
15.1.4	Spectroscopie de masse (MS) .....	141
15.1.5	Indice de réfraction.....	141
15.1.6	Analyse élémentaire (AE) .....	141
15.1.7	Point de fusion (PF).....	141
15.1.8	Diffraction aux rayons-X (X-RAY) .....	141
15.1.9	Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement .....	141
15.2	Solvants et produits chimiques .....	143
15.2.1	Solvants standards .....	143
15.2.2	Solvants pour réactions .....	143
15.2.3	Produits chimiques et gaz.....	144
<b>16</b>	<b>Partie expérimentale : synthèses .....</b>	<b>149</b>
16.1	Couplages aldols préliminaires .....	149

16.1.1	Synthèse du triméthyl-(( <i>E,Z</i> )-styryloxy)-silane 87 <sup>102</sup> .....	149
16.1.2	Synthèse du 2-azido-1,1-diméthoxy-éthane 110a <sup>103</sup> .....	150
16.1.3	Synthèse du (2-nitro-phényl)-acétaldéhyde 190 <sup>104;105</sup> .....	151
16.1.4	Synthèse du phényl-acétique acide éthyle ester 191 <sup>106</sup> .....	152
16.1.5	Synthèse de l'acide phényle acétique méthyle ester 192 <sup>106</sup> .....	153
16.1.6	Synthèse du (2-nitro-phényl)-acétique acide éthyle ester 193 <sup>105</sup> .....	154
16.1.7	Synthèse du phényl-thioacétique acide S-éthyle ester 194 <sup>107</sup> .....	155
16.1.8	Synthèse du (1-éthoxy-2-phényl-vinyloxy)triméthyl-silane 113a <sup>108;109</sup> .....	156
16.1.9	Synthèse de (1-méthoxy-2-phényl-vinyloxy)triméthyl-silane 113b <sup>110;111</sup> .....	158
16.1.10	Synthèse du 1-éthylsulfanyl-2-phényl-vinyloxy)-triméthyl-silane 113c <sup>112;113</sup> .....	159
16.1.11	Synthèse du triméthyl-[2-(2-nitro-phényl)-vinyloxy]-silane 195 .....	160
16.1.12	Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-2-phényl-butyrique acide méthyle ester 114 ..	161
16.1.13	Synthèse du 3-hydroxy-2-phényl-butyrique acide méthyle ester 116a <sup>114;115</sup> ....	162
16.1.14	Synthèse de l'acide 3-hydroxy-2-phényl-butyrique éthyle ester 116b <sup>116-118</sup> ....	163
16.1.15	Synthèse du 3-hydroxy-2-phényl-thiobutyrique acide S-éthyle ester 116c .....	164
16.1.16	Synthèse du 4-chloro-3-hydroxy-2-phényl-thiobutyrique acide S-éthyle ester 116d .....	166
16.1.17	Synthèse du 4-éthylsulfanylcarbonyl-3-hydroxy-4-phényl-butyrique acide éthyle ester 116e .....	167
16.1.18	Synthèse du 2-phényl-3-(toluène-4-sulfonyloxy)-thiobutyrique acide S-éthyle ester 117 .....	169
16.1.19	Synthèse du 3,3-diéthoxy-propionique acide éthyle ester 118 <sup>119</sup> .....	170
16.2	Réactions aldol de type Mukaiyama .....	171
16.2.1	Synthèse du (1-méthoxy-vinyloxy)-triméthyl-silane 119 <sup>61</sup> .....	171
16.2.2	Synthèse du 2-azido-1-(2-nitrophényl)-éthanone 120 <sup>120;121</sup> .....	172
16.2.3	Synthèse du 2-bromo-1-(2-nitrophényl)-éthanone 124c .....	173
16.2.4	Synthèse du 2-azido-1-phényl-éthanone 124d <sup>122-125</sup> .....	174
16.2.5	Synthèse du (2-bromo-1,1-diméthoxy-éthyl)-benzène 196 <sup>126;127</sup> .....	175
16.2.6	Synthèse du 4-bromo-3-hydroxy-3-phényl-butyrique acide méthyle ester 125a .....	176
16.2.7	Synthèse du 4-chloro-3-hydroxy-3-phényl-butyrique acide méthyle ester 125b <sup>128</sup> .....	177
16.2.8	Synthèse du 4-bromo-3-hydroxy-3-(2-nitro-phényl)-butyrique acide méthyle ester 125c .....	178
16.2.9	Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-phényl-butyrique acide méthyle ester 125d .....	179

16.2.10 Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-(2-nitrophényl)-butyrique acide méthyle ester 121 .....	181
16.3 Synthèse des lactames 126a et b .....	183
16.3.1 Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one 126a .....	183
16.3.2 Synthèse du 4-hydroxy-4-phényl-pyrrolidin-2-one 126b .....	184
16.4 Elimination de l'alcool tertiaire .....	185
16.4.1 Synthèse du 1-benzyl-4-hydroxy-4-(2-nitro-phényl)-pyrrolidin-2-one 140 .....	185
16.4.2 Synthèse de l'acétique acide 1-benzyl-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-pyrrolidin-3-yl ester 141 .....	186
16.4.3 Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitro-phényl)-2-oxo-pyrrolidine-1-carboxylique acide tert-butyl ester 142 .....	187
16.4.4 Synthèse du 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tertbutyl ester 143a.....	188
16.4.5 Synthèse du 2-oxo-4-phenyl-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 143b .....	189
16.4.6 Synthèse du carbonique acide 1-benzyl-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-pyrrolidin-3-yl ester tert-butyl ester 144 .....	190
16.4.7 Synthèse du 2-tert-butoxycarbonyloxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 145 .....	191
16.4.8 Synthèse du 2-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 151a .....	193
16.4.9 Synthèse du 2-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-phényl-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 151b .....	194
16.5 Alkylation en position 5 .....	196
16.5.1 Synthèse du N-méthoxy-N-méthyl-succinamic acide méthyle ester 197 .....	196
16.5.2 Synthèse du 2-acétoxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 198 .....	197
16.5.3 Synthèse du succinique acide 1-tert-butoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrol-2-yl ester éthyle ester 152 .....	198
16.5.4 Synthèse du 4,4-diméthoxy-butyrique acide méthyle ester 154 <sup>85</sup> .....	199
16.5.5 Synthèse du 4-oxo-butyrique acide méthyle ester 155a <sup>85</sup> .....	199
16.5.6 Synthèse du 4-oxo-butyrique acide éthyle ester 155b.....	200
16.5.7 Synthèse du 4-oxo-butyrique acide 4-méthoxy-benzyle ester 155c.....	201
16.5.8 Synthèse du 4-oxo-butyrique acide benzyle ester 155d.....	202
16.5.9 Synthèse du 4-hydroxy-butyrique acide éthyle ester 158a <sup>129;130</sup> .....	203
16.5.10 Synthèse du 4-hydroxy-butyrique acide 4-méthoxy-benzyle ester 158b <sup>88;131</sup> ...	204

16.5.11	Synthèse du 4-hydroxy-butyrique acide benzyle ester 158c <sup>88;131</sup> .....	205
16.5.12	Synthèse du 2-(3-méthoxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 160a .....	206
16.5.13	Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 160b .....	208
16.5.14	Synthèse du 2-[1-Hydroxy-3-(4-methoxy-benzyloxycarbonyl)-propyl]-3-(2-nitro-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 160c.....	210
16.5.15	Synthèse du 2-(3-benzyloxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 160d.....	212
16.6	Oxydation de l'alcool exocyclique .....	214
16.6.1	Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 150a .....	214
16.6.2	Synthèse du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 150b.....	216
16.6.3	Synthèse du 2-(3-benzyloxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 150c .....	217
16.6.4	Synthèse du 2-(3-carboxy-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 161 .....	219
16.7	Réduction des pyrrolidinones 143b et 150b .....	221
16.7.1	Synthèse du 4-phényl-2-trifluorométhanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 169a .....	221
16.7.2	Synthèse du 4-(2-nitro-phényl)-2-trifluorométhanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 169b .....	222
16.7.3	Synthèse du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-trifluoro méthanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 169c .....	224
16.7.4	Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-trifluoro méthanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 169d.....	225
16.7.5	Synthèse du 3-phényl-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 170a .....	226
16.7.6	Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 170c .....	227
16.8	N-déprotection du pyrrole 170c .....	229
16.8.1	Synthèse du 4-[3-(2-nitro-phényl)-1H-pyrrol-2-yl]-4-oxo-butyrique acide éthyle ester 171.....	229

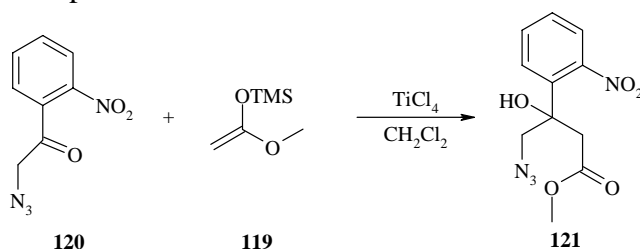
16.8.2	Synthèse du 4-[3-(2-nitro-phényl)-1H-pyrrol-2-yl]-4-oxo-butyrique acide méthyle ester 172 .....	230
16.8.3	Synthèse du 1-[1-(3-iodo-propyl)-1H-pyrrol-2-yl]-éthanone 199 <sup>132</sup> .....	231
<b>17</b>	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>233</b>

# 1 Résumé

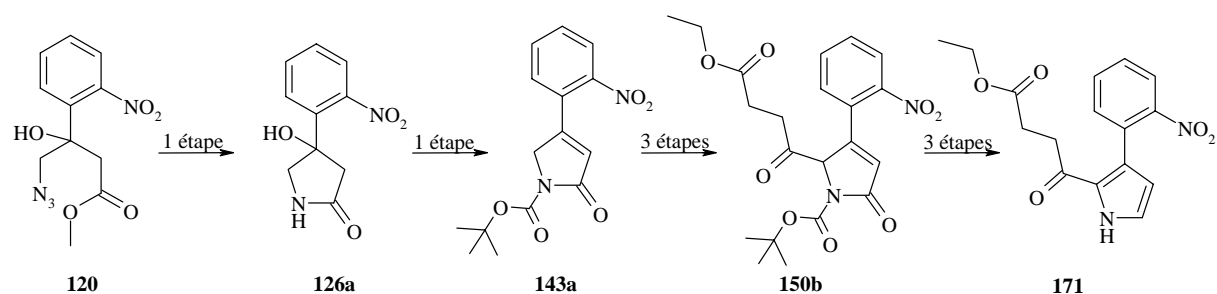
## 1.1 Résumé

Une nouvelle voie de synthèse d'analogues du rhazinilame, produit naturel possédant des propriétés antimitotiques, a été réalisée. Nous avons développé une synthèse convergente autour du cycle pyrrolique, en application de la synthèse des pyrroles en deux étapes mise au point dans notre groupe.

La première étape clé, la formation de la liaison carbone-carbone au moyen d'un couplage aldol de type Mukaiyama, a été mise au point. Nous avons fait réagir le silyle énol ester **119** avec l'azido cétone **120** en présence de  $\text{TiCl}_4$ .



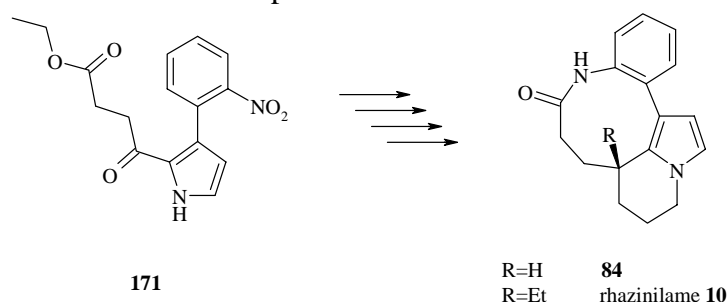
Cette étape a déterminé tous les pas de synthèse suivants. Nous avons dès lors développé une chimie relativement peu décrite jusqu'au produit intermédiaire **171**.



Des étapes comme l'élimination de l'alcool tertiaire du lactame **126a** ainsi que la réduction chimiosélective de la pyrrolidinone **150b** n'avaient jamais été réalisées.

Les neuf étapes mises au point présentent un rendement global de 18%.

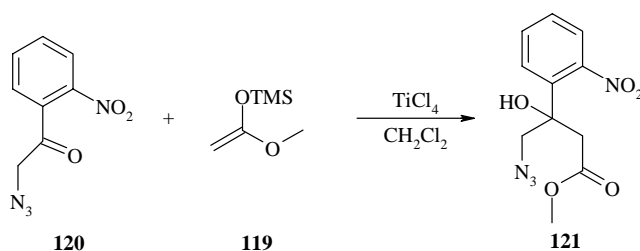
Le composé **171** est un excellent intermédiaire pour l'obtention de différents dérivés du rhazinilame et notamment de notre composé cible **84**.



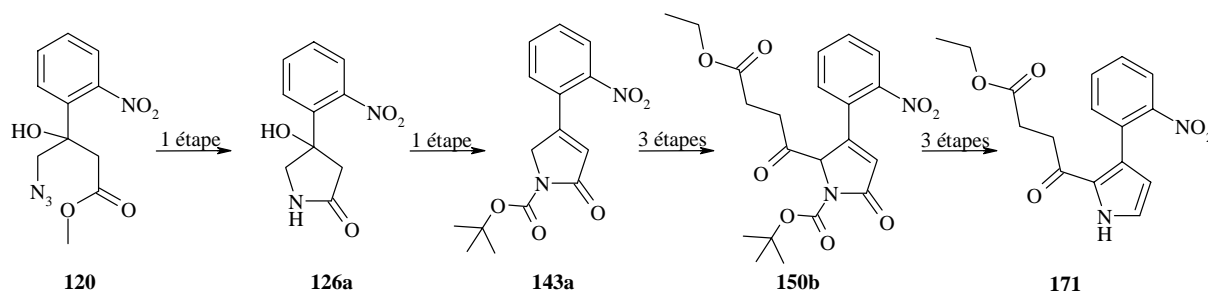
## 1.2 Summary

A new synthetic pathway of analogue of rhazinilam, a natural product having antimitotic properties, has been performed. We developed a convergent synthesis around pyrrole ring in application to pyrrole synthesis in two steps perfected in our group.

The first key step, the formation of carbon-carbon bond using a Mukaiyama crossed aldol reaction, has been finalized. We made the reaction between the silyl enol ester **119** with the azido ketone **120** in presence of  $\text{TiCl}_4$ .



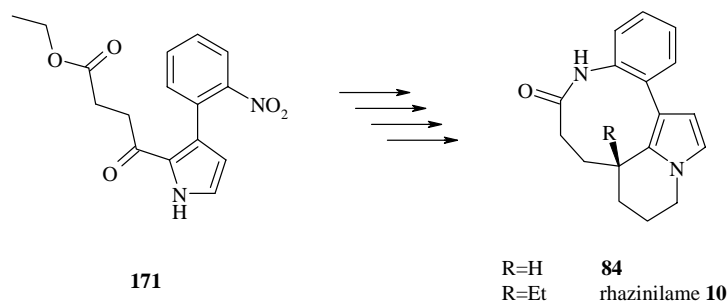
This step established all the following synthesis. Consequently we developed a relatively no known chemistry up to the intermediate product **171**.



Steps like the elimination of tertiary alcohol of the lactam **126a** as the chemoselective reduction of the pyrrolidinone **150b** were never done.

The overall yield of the nine perfected steps is 18%.

Compound **171** is an excellent intermediate to obtain different derivatives of rhazinilam and especially of our target molecule **84**.



## 2 Introduction

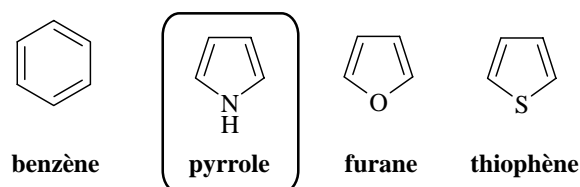
### 2.1 Généralités

Les composés carbocycliques sont des molécules cycliques qui sont constitués uniquement d'atomes de carbone. Par contre, les hétérocycles sont leurs analogues dans lesquels un ou plusieurs carbones du cycle ont été remplacés par un hétéroatome tel que l'azote, l'oxygène, le soufre, etc. Ce principe est valable pour tous les types de cycle, aromatique ou non-aromatique. La pyridine est l'équivalent du benzène pour lequel un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote (figure 1).



**Figure 1** : le benzène et un équivalent hétérocyclique, la pyridine

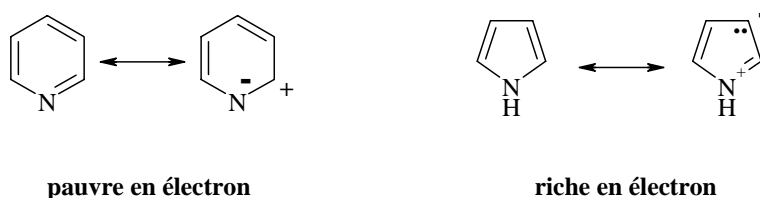
Une autre grande classe d'hétérocycles aromatiques sont les hétérocycles pentaatomiques, où l'on a formellement remplacé un CH=CH par un hétéroatome (figure 2).



**Figure 2** : hétérocycles pentaatomiques

L'aromaticité de ce type de cycle est obtenue par la participation d'un doublet libre de l'hétéroatome.

La chimie des hétérocycles à six chaînons comme la pyridine et des hétérocycles à cinq chaînons comme le pyrrole est très différente. La pyridine est généralement considérée comme un hétérocycle aromatique pauvre en électron alors que le pyrrole est considéré comme un hétérocycle aromatique riche en électron (figure 3).



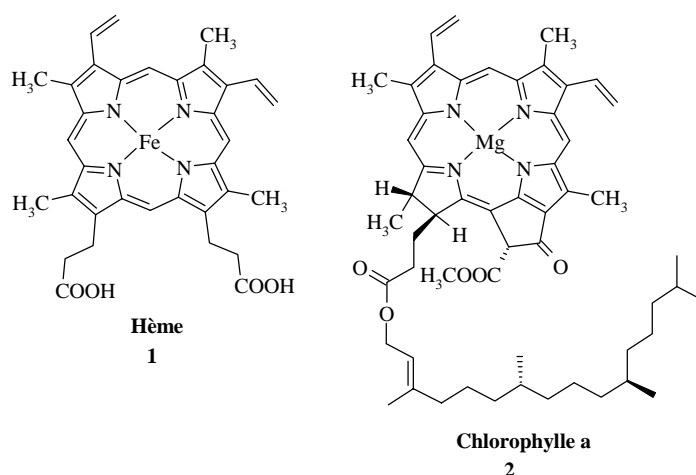
**Figure 3** : différence de distribution électronique entre la pyridine et le pyrrole

L'importance des hétérocycles tant en chimie que dans la nature est très grande. On estime que deux tiers des études chimiques publiées traitent d'une façon ou d'une autre des systèmes

hétérocycliques. Plus de la moitié des composés naturels connus sont hétérocycliques et une proportion très importante de médicaments contiennent des hétérocycles <sup>1</sup>.

## 2.2 Produits naturels contenant un ou plusieurs pyrroles

Les tétrapyrroles jouent un rôle fondamental dans la nature. Ils sont impliqués dans des phénomènes aussi importants que la respiration (hème) dans le règne animal et la photosynthèse (chlorophylle) dans le règne végétal (figure 4). Ces molécules sont communément appelées les pigments de la vie <sup>2</sup>.

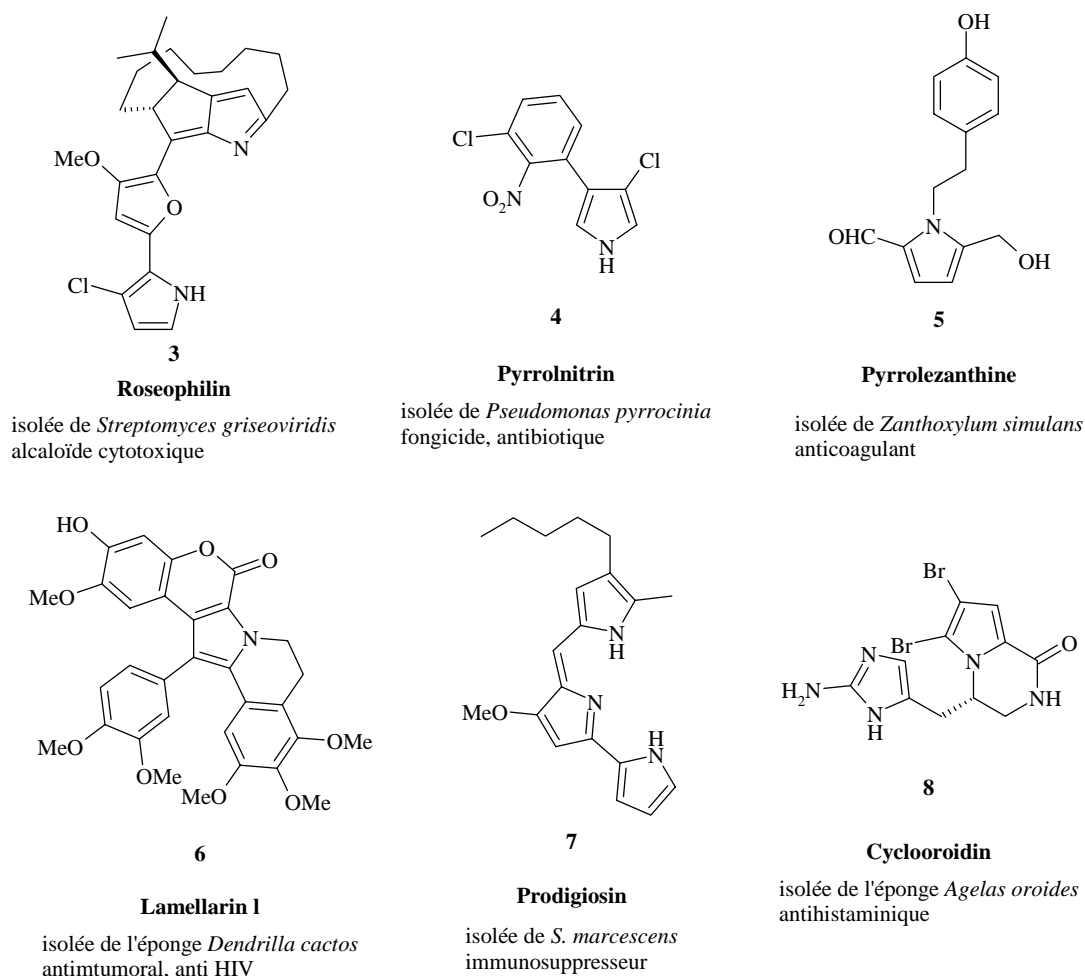


**Figure 4** : exemples de pigments de la vie

Cependant, malgré une structure simple, il y a relativement peu d'exemples de produits naturels contenant un seul pyrrole (figure 5). Ceci peut aisément s'expliquer par le fait que ce cycle, riche en électrons, est peu stable s'il n'est pas conjugué à un autre cycle aromatique ou à un substituant électroattracteur comme un carbonyle. Il est dès lors plus compliqué d'isoler ce type de molécules sachant qu'elles sont généralement sensibles à l'acidité, à l'air ou à la lumière <sup>2</sup>.

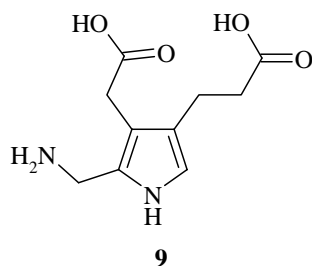
L'intérêt pour ce genre de molécules est toutefois clairement croissant car leur activité biologique présente une grande diversité.

Comme le montre les quelques exemples de la figure 5, on trouve des molécules présentant des propriétés anticancéreuses **6** <sup>3</sup>, antihistaminiques **8** <sup>4</sup>, anticoagulantes **5** <sup>5</sup>, antibiotiques **4** <sup>2</sup>, etc. <sup>6</sup>. Pour la plupart, ces molécules sont très actives et ont une cytotoxicité faible, ce qui est un très grand avantage pour des applications médicales potentielles <sup>7</sup>.



**Figure 5** : quelques exemples de produits naturels contenant un pyrrole<sup>3-5;7-9</sup>

Un des plus importants monopyrroles naturels est la porphobilinogène (PBG) (figure 6). Il est le précurseur biosynthétique des porphyrines, chlorophylles et vitamine B<sub>12</sub><sup>2</sup>. La quantité biosynthétisée dans la nature est énorme. Chaque jour, on estime à 2.5 10<sup>8</sup> tonnes, la production naturelle de PBG entrant dans la seule biosynthèse de la chlorophylle<sup>10</sup>.



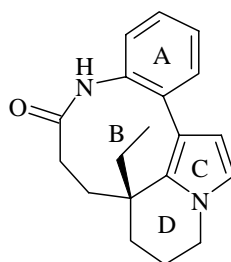
**Figure 6** : porphobilinogène (PBG) **9**

Malgré une structure relativement simple, l'isolation ou la synthèse de la PBG est très difficile compte tenu de sa haute réactivité. Le travail de C. Soldermann sur la synthèse d'un précurseur stable de la PBG permet d'envisager l'étude des nombreuses possibilités que peuvent offrir cette molécule tant au niveau biologique que synthétique<sup>11</sup>.

Notre groupe étudie actuellement la possibilité d'utiliser la PBG, insérée sur des acides aminés, en photothérapie dynamique.

### 2.3 (-)-Rhazinilame **10**

Le (-)-rhazinilame **10** est un produit naturel polycyclique contenant 4 cycles, un phényle A, un cycle à neuf chaînons B, un pyrrole C et un cycle à six chaînons D. On trouve à la jonction des cycles B et D, un groupe éthyle (figure 7).



**10**

Figure 7 : (-)-rhazinilame **10**

#### 2.3.1 Historique

Le (-)-rhazinilame **10** a été isolé pour la première fois en 1965 par H. A. Linde de la plante *Melodinus australis*<sup>12</sup> mais sans en déterminer plus que l'analyse élémentaire et le point de fusion.

En 1970, Banerji et al. isole à nouveau cette molécule de la plante *Rhazya stricta* Decaisne<sup>13</sup> et ont suffisamment de matière pour procéder à une analyse <sup>1</sup>H-RMN et une EI-MS. Cependant ils ne parviennent pas à déterminer la structure exacte de cette molécule même s'ils lui attribuent son nom actuel.

En 1972, Smith et al., par une astucieuse combinaison de réactions chimiques et d'analyse <sup>1</sup>H-RMN réussissent à élucider la structure de cette molécule<sup>14</sup>.

Abraham et Rosenstein<sup>15</sup>, en 1972 également, parviennent à isoler suffisamment de (-)-rhazinilame **10** de la plante *Aspidosperma quebrachoblanco* (figure 8) pour obtenir la première analyse cristallographique du produit naturel et donc confirmer la structure proposée par Smith et al..

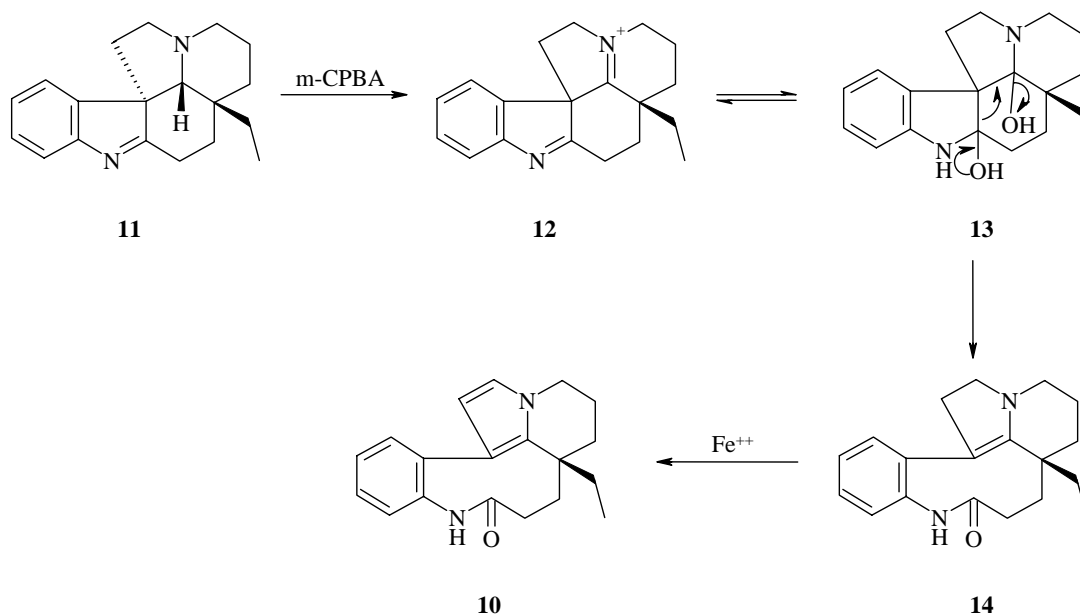


**Figure 8 :** *Aspidosperma quebrachoblanco*

Finalemment l'analyse  $^{13}\text{C}$ -NMR faite par Jewers et al. <sup>16</sup> en 1980 parachève la caractérisation du (-)-rhazinilame **10**.

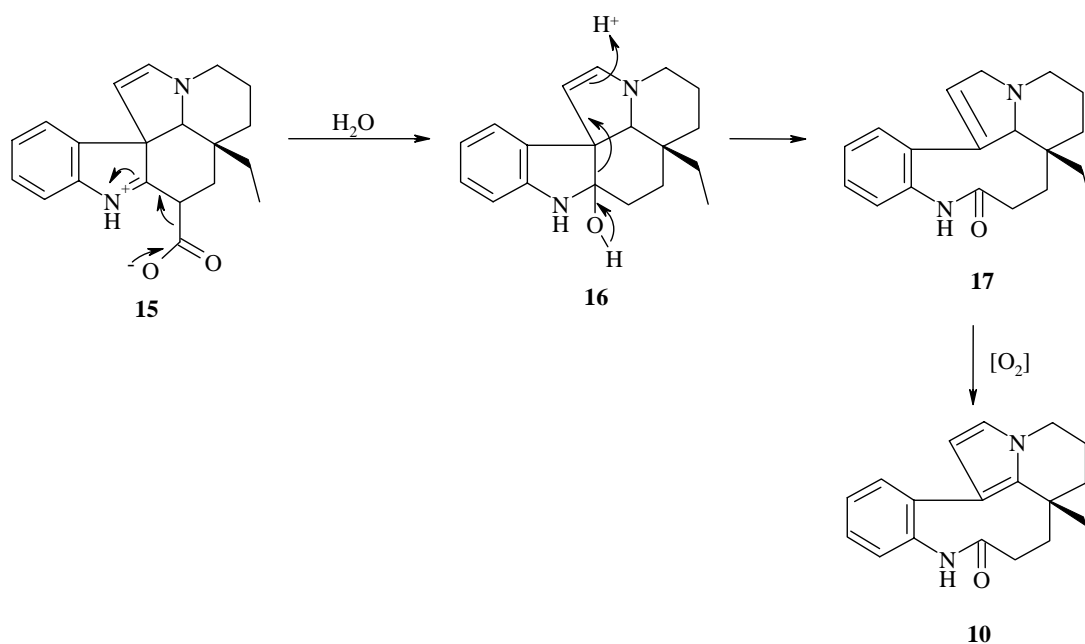
### 2.3.2 Précurseur naturel du (-)-rhazinilame

Après avoir remarqué que le rhazinilame **10** s'accumulait in vitro dans une fraction basique de *Rhazia stricta* <sup>14</sup>, Smith et al. postulent que le (-)-rhazinilame **10** pourrait être un artéfact, résultat des méthodes utilisées dans l'extraction du matériel végétal <sup>17</sup>. Pour étayer leur hypothèse, ils partent d'un autre alcaloïde, isolé et caractérisé dans le même échantillon végétal, la (+)-1,2-déhydroaspidospermidine **11**, et le traitent successivement avec l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) puis avec une solution de sulfate de fer<sup>II</sup> (figure 9). Ils obtiennent effectivement l'énantiomère naturel **10**.



**Figure 9 :** mécanisme proposé par Smith et al. pour l'obtention de la (-)-rhazinilame **10** à partir du précurseur **11** <sup>17</sup>

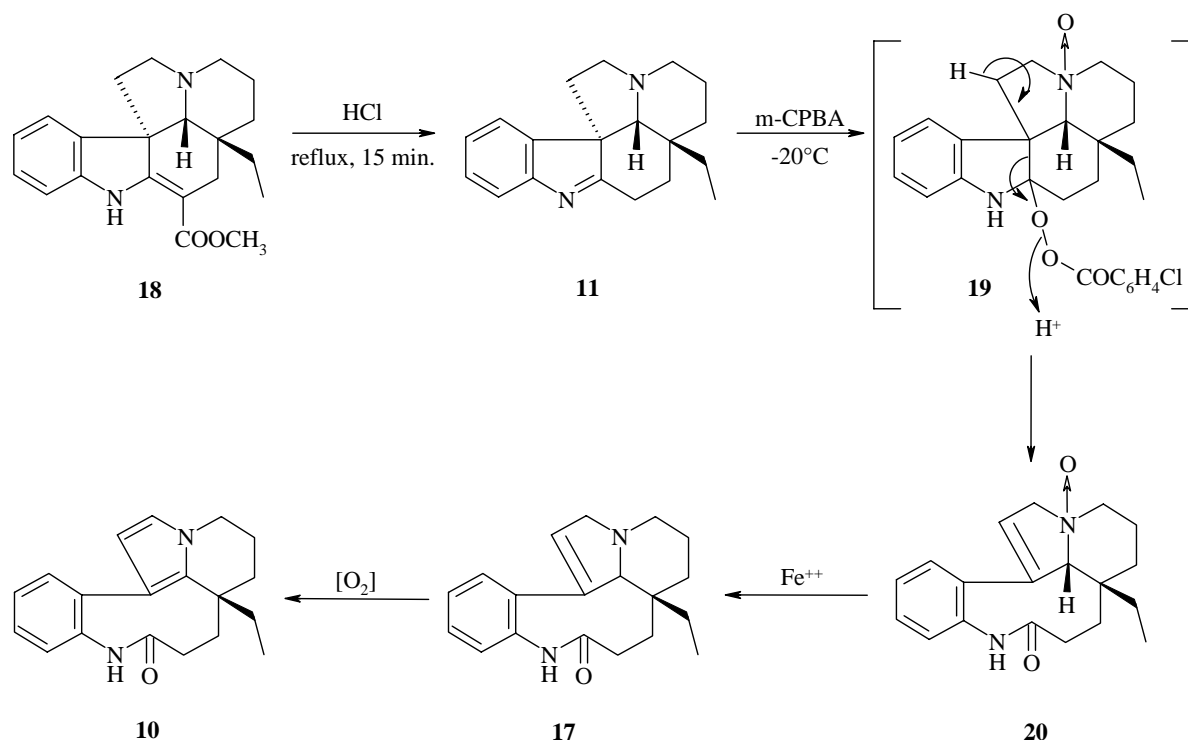
D'autres espèces de plante, originaires d'Asie, du Sud-Est asiatique et de l'Inde, contiennent les précurseurs du rhazinilame **10**<sup>18-25</sup>. Tous ces groupes rapportent avoir isolé le rhazinilame **10** en quantité variable et en fonction du traitement lors de l'extraction du matériel végétal. Goh et al.<sup>20</sup> ont isolé le 5,21-dihydrorhazinilame **17** et ont observé son oxydation à l'air qui conduit au rhazinilame **10**. Ils postulent un mécanisme légèrement différent de celui de Smith mais en partant aussi d'un alcaloïde de type indole avec ouverture du cycle suivie d'une oxydation à l'air (figure 10).



**Figure 10** : mécanisme proposé par Goh et al. pour l'obtention de le (-)-rhazinilame **10** à partir du précurseur **15**<sup>20</sup>

En 1997, David et al.<sup>26</sup> reprennent les travaux de Smith dans le cadre de l'hémisynthèse d'analogues du (-)-rhazinilame **10**.

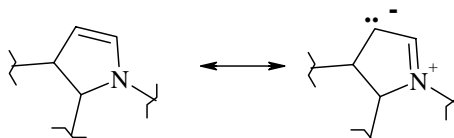
Leur produit de départ est la vincadifformine **18**, qu'ils traitent avec une solution de HCl, pour obtenir la (+)-1,2-déhydroaspidospermidine **11**. Puis les traitements suivants sont équivalents à ceux de Smith, mais ils proposent un autre mécanisme basé sur l'isolation et la caractérisation des produits intermédiaires **20** et **17** (figure 11).



**Figure 11** : mécanisme proposé par David et al. pour l'obtention de la (-)-rhazinilame **10** à partir du précurseur **18** <sup>26</sup>

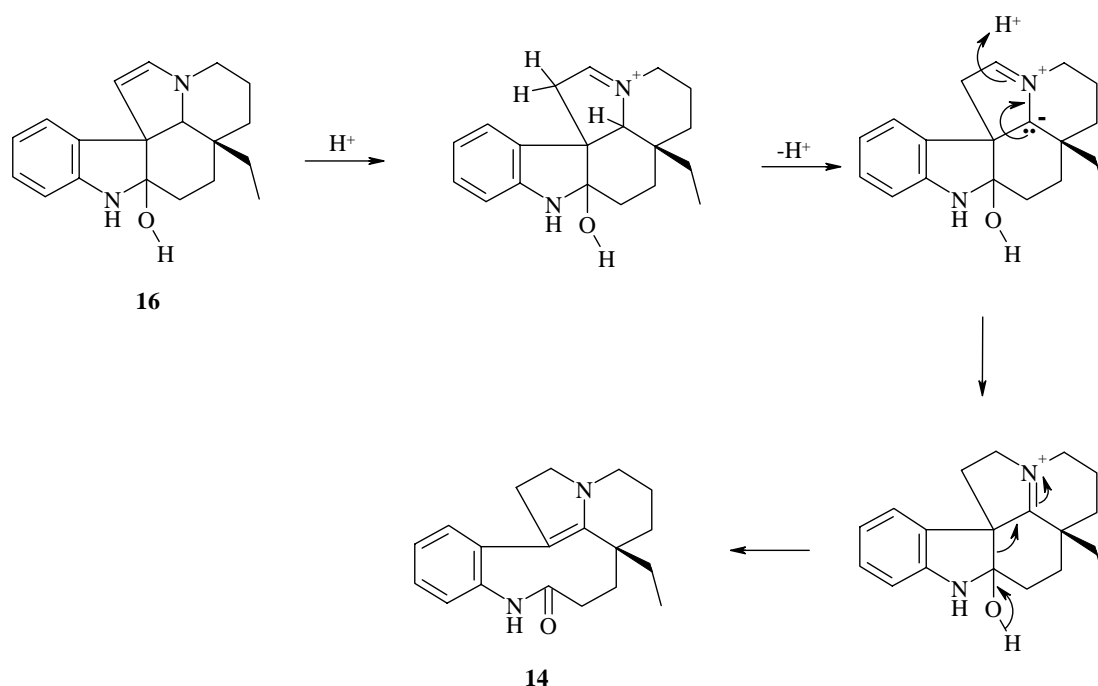
Des trois mécanismes proposés, celui de David et al. repose sur l'isolation et la caractérisation des intermédiaires **20** et **17**. Ce mécanisme semble donc plus probable que celui proposé par Smith et al..

Le mécanisme postulé par Goh et al. se base sur l'isolation et la caractérisation du 5,21-dihydrorhazinilame **17**. Ils postulent alors la formation du composé **17** à partir de l'alcaloïde **15** sans préciser s'ils l'avaient isolé ni s'ils avaient réalisé cette réaction. Dès lors, la deuxième étape de leur mécanisme peut être forcée par une réaction enzymatique, par exemple. Si ce n'est pas le cas, ce mécanisme ne correspond pas à la réactivité naturelle d'une fonction énamine (figure 12).



**Figure 12** : forme de résonance de la fonction énamine

La protonation de cette fonction peut se faire en  $\beta$  de l'azote et non en  $\alpha$ . Si l'on tient compte de cela, on peut proposer un autre mécanisme (figure 13).



**Figure 13** : alternative au mécanisme proposé par Goh et al. en tenant compte de la réactivité de l'énamine

Dès l'observation de Smith et al. en 1973<sup>17</sup>, les études qui ont conduit à l'isolation du rhazinilame **10** ont montré que cette molécule est le fruit de la transformation d'un ou plusieurs alcaloïdes de type indole non identifiés. Ces transformations sont le plus souvent dues aux manipulations du matériel végétal et à l'oxydation à l'air de la 5,21-dihydrorhazinilame **17**.

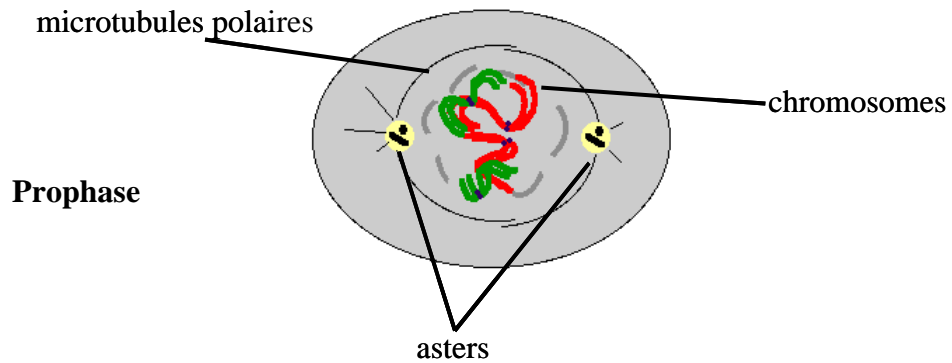
Il est désormais relativement clair que le (-)-rhazinilame **10** n'est pas un produit naturel au sens stricte du terme mais le résultat de la dégradation et de la transformation de métabolites secondaires peu stables in vitro.

### 2.3.3 Propriétés

Les propriétés du rhazinilame **10** ont été pour la première fois mise en évidence par Thoison et al. en 1987<sup>27</sup> lors de la recherche de composés cytotoxiques par « screening ». Puis, en 1994, ce même groupe publie une étude approfondie sur l'activité unique de cette molécule<sup>28</sup>. Le rhazinilame **10** agit de façon originale sur l'équilibre tubuline-microtubules lors de la division cellulaire ou mitose.

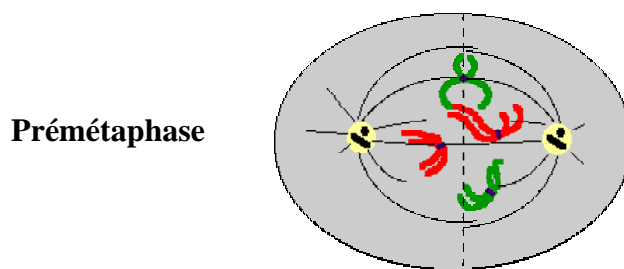
Classiquement, la mitose est découpée en cinq stades successifs s'enchaînant de façon programmée ; chacun d'eux est marqué par des changements structuraux caractéristiques ; ces stades sont la prophase, la prémétaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase<sup>29</sup>.

Durant la prophase, les chromosomes se condensent et deviennent visibles dans le noyau. Les centrosomes, devenu des asters, migrent aux pôles et commencent à mettre en place le fuseau, constitué de microtubules dit polaires. A la fin de la prophase, la membrane nucléaire disparaît et les chromosomes sont alors emprisonnés dans cette ébauche de fuseau (figure 14).



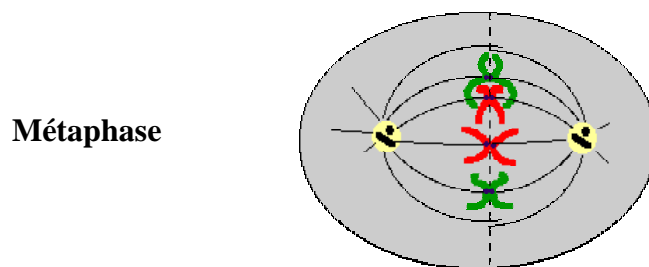
**Figure 14** : cellule à la fin de la prophase

La prémétaphase est caractérisée par la disparition complète de la membrane nucléaire et par l'élargissement du fuseau par polymérisation de la tubuline. La capture des chromosomes par ces derniers permet d'orienter les chromosomes par rapport aux pôles (figure 15).



**Figure 15** : prémétaphase caractérisée par l'élargissement du fuseau et la capture des chromosomes

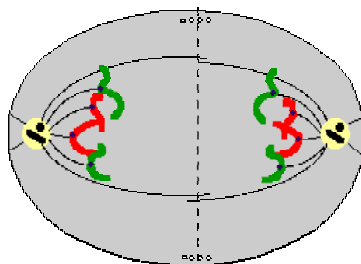
Au stade de la métaphase, tous les chromosomes sont placés à l'équateur du fuseau et constituent la plaque équatoriale (figure 16).



**Figure 16** : métaphase caractérisée par la plaque équatoriale

Les microtubules se dépolymérisent, séparent et entraînent les chromatides en deux lots identiques vers les pôles. Ce stade est appelé l'anaphase (figure 17)

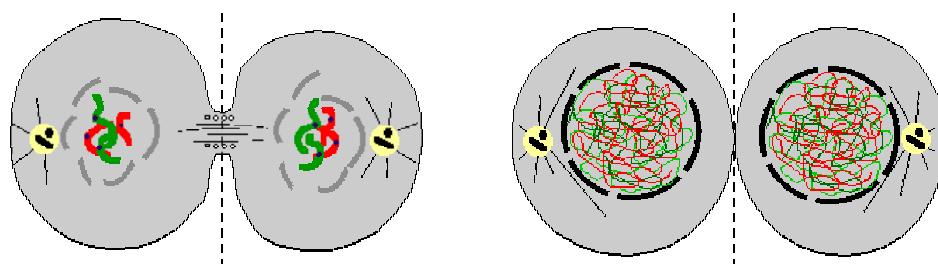
Anaphase



**Figure 17** : durant l'anaphase, les chromatides se séparent et migrent vers les pôles.

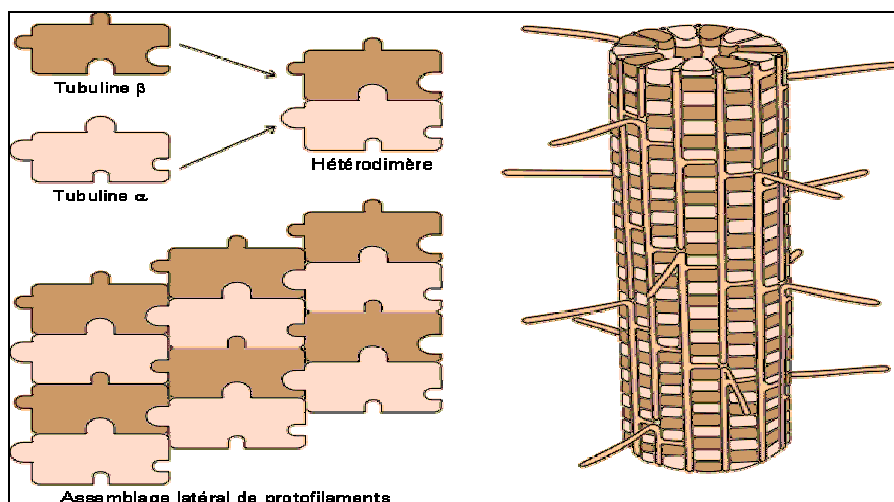
La dernière phase de la mitose est la télophase où les noyaux fils se constituent autour des chromosomes parvenus aux pôles. La cellule termine de se séparer en deux cellules filles et les chromosomes se décondensent progressivement (figure 18).

Télophase



**Figure 18** : télophase : constitution des deux noyaux fils, séparation complète des deux cellules filles et décondensation des chromosomes.

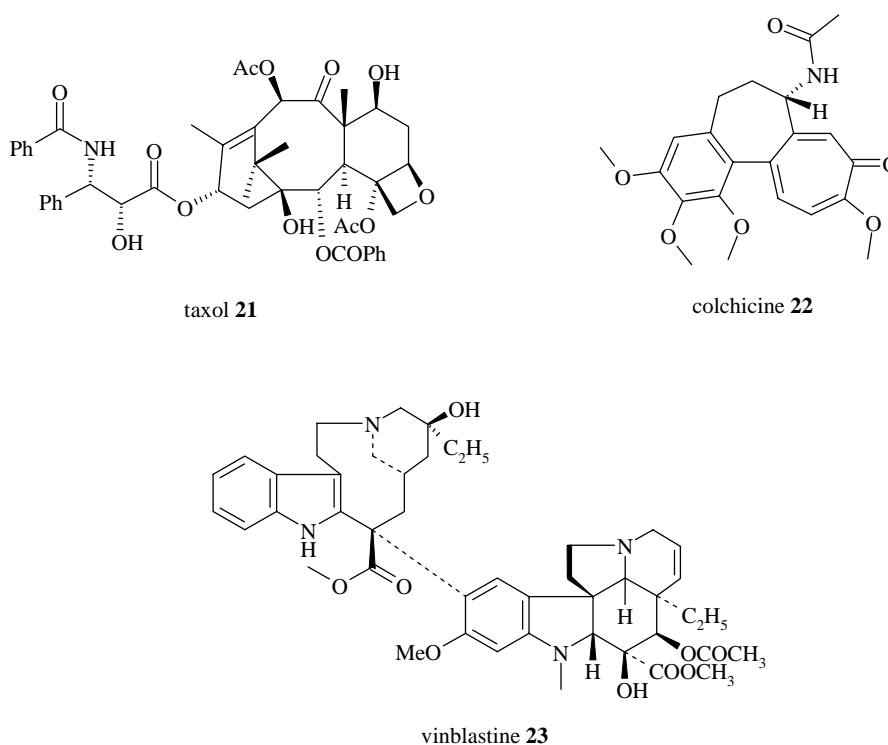
Lors de la mitose, l'assemblage et le désassemblage de manière contrôlée du fuseau est essentiel. Le fuseau est composé de microtubules. Ces microtubules sont un assemblage d'une protéine appelée tubuline qui existe sous la forme  $\alpha$  et  $\beta$  (figure 19).



**Figure 19** : formation de microtubules à l'aide d'unités  $\alpha$  et  $\beta$  tubulines

L'assemblage et le désassemblage contrôlés des formes  $\alpha$  et  $\beta$  de la tubuline permet la mise en place du fuseau et détermine la chronologie et les événements d'une grande partie des stades de la mitose.

Les agents antimitotiques les plus connus sont le taxol **21**, la colchicine **22** et la vinblastine **23** (figure 20). Ils agissent tous sur l'équilibre tubuline-microtubules.



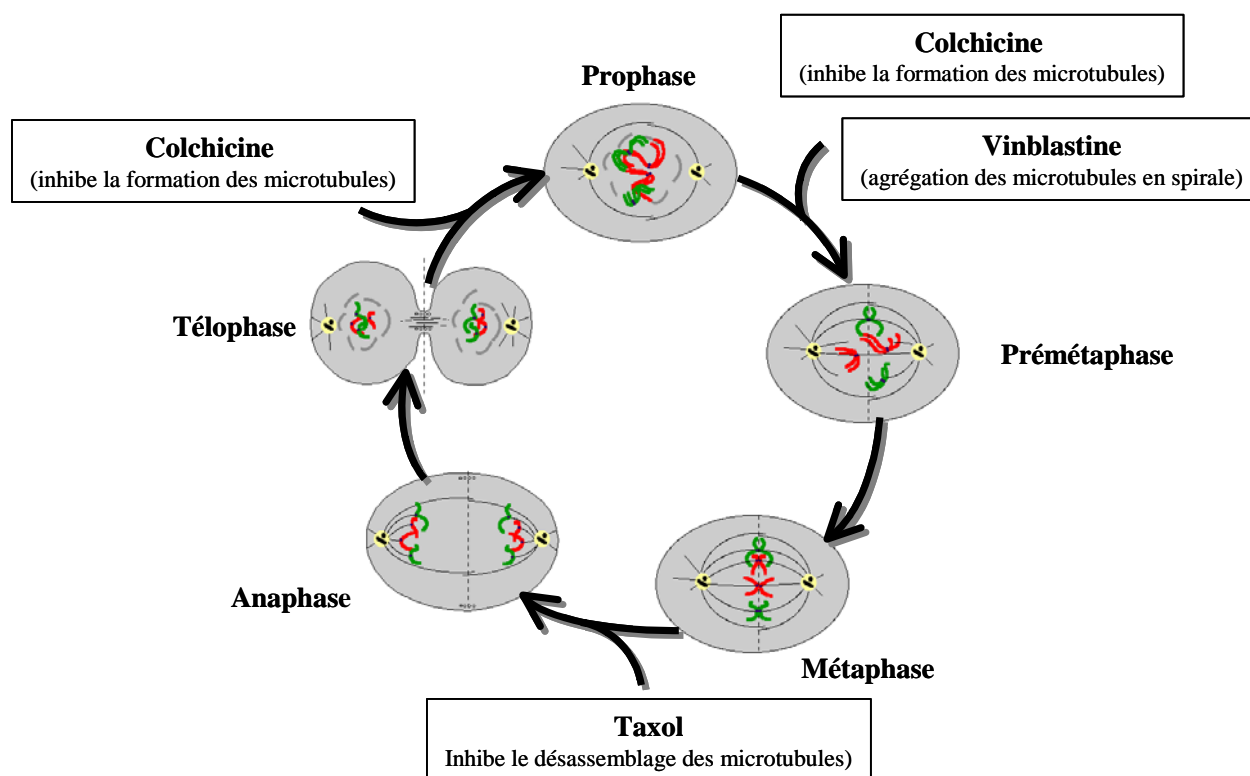
**Figure 20** : structures des trois principaux composés agissant sur l'équilibre tubuline-microtubules : le taxol **21**, la colchicine **22** et la vinblastine **23**

L'étude de l'activité de ces composés sur l'équilibre tubuline-microtubules s'effectuent *in vivo* sur des cellules de mammifères de différentes espèces. L'étude *in vitro* repose sur la propriété de la tubuline (extraite de cellules mammifères) de polymériser spontanément à 37°C et de dépolymériser à 0°C. L'observation de l'assemblage et du désassemblage de la tubuline est quantifiée par spectrophotomètre qui mesure l'absorbance à 350 nm. La forme des microtubules est mise en évidence par un microscope électronique<sup>28</sup>.

La colchicine **22** a la propriété de désassembler le cytosquelette microtubulique durant l'interphase de la cellule (période intermédiaire entre deux mitoses) et de prévenir la formation du fuseau mitotique durant la prophase et la prémétaphase. Elle agit essentiellement comme un inhibiteur de l'assemblage de la tubuline.

La vinblastine **23** agit sur l'assemblage de la tubuline. Contrairement à la colchicine, elle ne l'empêche pas mais elle désorganise complètement la mise en place du fuseau mitotique durant la prophase et la métaphase en provoquant l'agrégation de ce dernier en spirale. Le mécanisme de cette agrégation peut être expliqué par la liaison de la vinblastine sur un ou plusieurs sites de la tubuline, empêchant une polymérisation normale. Ce phénomène est irréversible.

Le taxol **21** présente une activité unique puisqu'il intervient non pas sur la mise en place du fuseau mitotique mais sur son désassemblage durant l'anaphase. Il a la propriété de se lier aux microtubules, ce qui a pour conséquence d'empêcher toute dépolymérisation. *In vitro*, la présence de taxol stabilise les microtubules de manière irréversible à 0°C. *In vivo*, en plus de cette stabilisation des microtubules, il favorise la mise en place d'un faisceau microtubulique durant l'interphase, c'est-à-dire avant même la mitose.



**Figure 21** : activité antimittotique du taxol, de la colchicine et de la vinblastine sur le cycle mitotique

L'originalité de l'activité antimittotique du rhazinilame **10** réside en sa capacité de réunir deux types de phénomènes : il provoque à la fois l'agrégation de la tubuline en spirales (activité de type vinblastine) et inhibe le désassemblage des microtubules (activité de type taxol) <sup>28</sup>.

In vivo, le rhazinilame **10** induit la formation anormale de deux à dix asters et les chromosomes sont assemblés en une ou plusieurs masses. Ce phénomène touche environ 17% des cellules pour une concentration de 125µM de drogue durant une période d'incubation de 6h.

Il n'empêche pas l'assemblage microtubulique mais perturbe de manière significative le cytosquelette microtubulique.

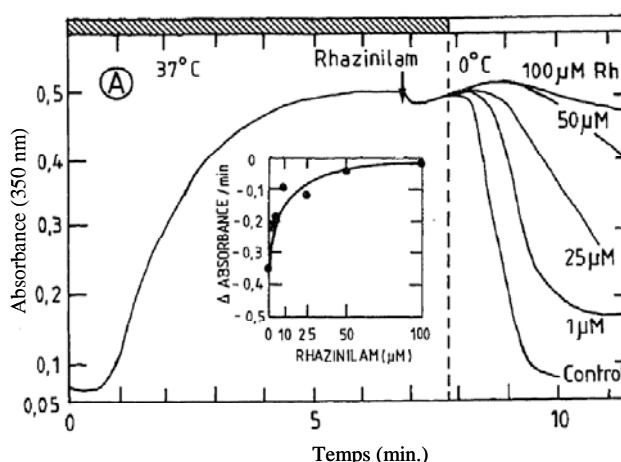
Durant l'interphase, sur des cellules préincubées 6h avec 125µM de rhazinilame à 37°C, on remarque la formation d'un faisceau de microtubules cytoplasmiques qui ne se désassemble pas. Ce réseau microtubulique empêche la cellule de continuer de se diviser. Si les cellules sont alors placées 2-4h à 0°C, le désassemblage des microtubules n'est pas observé mais l'orientation du faisceau microtubulique devient complètement aléatoire et ne peut plus jouer aucun rôle dans l'organisation spatiale de la cellule.

In vitro, deux principaux tests ont été effectués. Le premier consiste à introduire le rhazinilame **10** à 0°C dans un échantillon de tubuline dans le but d'observer la formation ou non de microtubules. A cette température, la présence de microtubules n'est normalement pas observable. Effectivement, le rhazinilame **10** n'induit pas la formation de microtubules mais provoque l'agrégation de la tubuline en spirales. Cet assemblage anormal de la tubuline représente environ 55% du matériel initial et est le seul assemblage observable. Si la

température est augmentée à 37°C, les agrégats sont toujours observés et donc stables à cette température.

Le deuxième test consiste à placer le rhazinilame **10** dans un échantillon de tubuline et d'immédiatement augmenter la température à 37°C, afin d'observer l'effet de la drogue sur l'assemblage spontané de la tubuline en microtubules. La présence de rhazinilame n'empêche pas la formation des microtubules mais induit des assemblages anormaux contenant des spirales.

Si la température est redescendue à 0°C, le désassemblage des microtubules est en partie inhibé. La figure 22 montre l'absorbance de l'assemblage-désassemblage des microtubules en fonction du temps et de la température pour des concentrations variables de rhazinilame <sup>28</sup>.



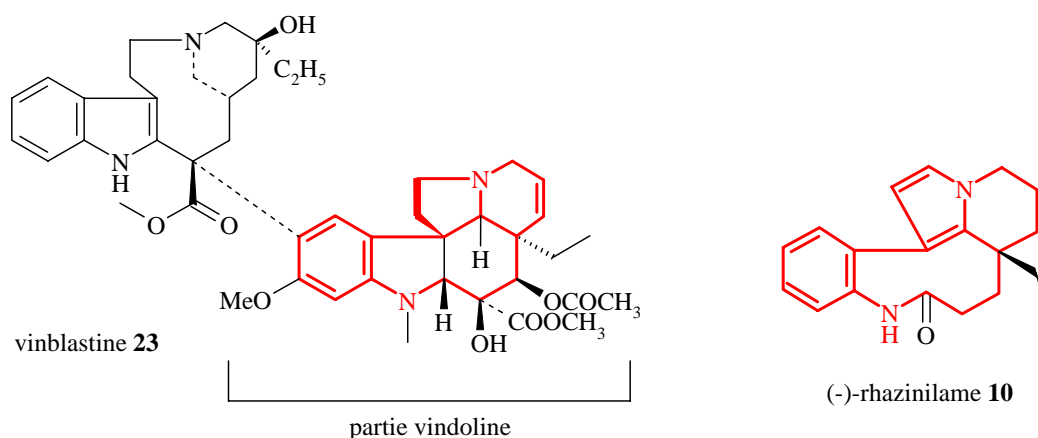
**Figure 22** : absorbance en fonction du temps et de la température lors de l'assemblage-désassemblage des microtubules, à des concentrations variables de rhazinilame <sup>28</sup>

Finalement, David et al. ont procédé à une série de comparaisons entre les composés antimitotiques connus (vinblastine, colchicine, taxol) et le rhazinilame, afin de chercher des similitudes dans les mécanismes.

Il en ressort que le rhazinilame **10** ne se lie pas sur le même site que la colchicine.

Les spirales induites par le rhazinilame sont morphologiquement différentes de celles induites par la vinblastine. Elles sont sensiblement plus courtes et sont faites en association avec un nombre variable de filaments longitudinaux. Inversement, ceux induits par la vinblastine sont homogènes et constituent de longues hélices. Cependant, dans les deux cas, ils sont stables autant à 0°C qu'à 37°C et on les trouve aux extrémités des microtubules.

Si l'on compare les structures planaires de la partie vindoline de la vinblastine **23** et le (-)-rhazinilame **10**, on pourrait y voir une certaine similitude (figure 23).



**Figure 23** : structure planaire de la partie vindoline et du (-)-rhazinilame **10**

Cependant, les structures tridimensionnelles de ces deux molécules sont complètement différentes. Les différences structurales, comme le pyrrole, le cycle à neuf chaîons ou la configuration absolue du centre qui porte le groupe éthyle présents dans le rhazinilame, sont beaucoup trop importantes pour pouvoir en tirer des conclusions quant aux similarités du mécanisme. De plus, la vindoline, seule, n'a aucune propriété antimittotique équivalente à celle du rhazinilame.

La stabilité à froid des microtubules en présence de rhazinilame pourrait provenir de la liaison de ce dernier avec les deux parties terminales des microtubules. Ceci est suggéré par la présence d'agrégats de tubuline en forme de spirales à chaque bout du microtubule.

Finalement, bien que l'activité en soi du rhazinilame soit unique et très intéressante, il est très peu probable que cette molécule ait un avenir pharmacologique et ceci pour deux raisons. Premièrement, il faut une forte concentration pour induire un effet cytotoxique (de l'ordre de 100 à 200 $\mu$ M). Mais plus important encore, sa biotransformation dans le sérum humain conduit à des dérivés complètement inactifs.

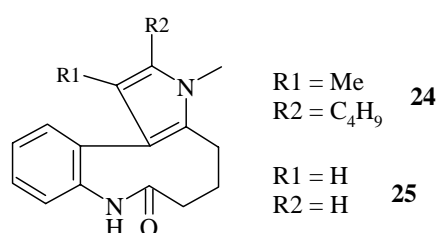
Cependant, même si cette molécule a relativement peu d'avenir médical, elle présente un intérêt dans la compréhension des phénomènes liés à l'équilibre tubuline-microtubules. Son nouveau mode d'action pousse à comprendre comment cette molécule peut induire de tels effets. Dès lors, il est intéressant de pouvoir développer une chimie qui peut conduire, par l'intermédiaire de dérivés ou d'analogues, à comprendre puis peut-être à développer de nouvelles substances cytotoxiques.

## 2.4 Elaboration et étude d'analogues du (-)-rhazinilame

Le groupe du Dr. D. Guénard à l'institut de chimie des substances naturelles du C.N.R.S. à Paris consacre une partie de ses efforts à la synthèse et à l'étude de l'activité antimittotique d'analogues du rhazinilame.

### 2.4.1 Analogues de type phényle-pyrrole

En 1991, leurs premiers efforts ont porté sur la synthèse d'analogues simplifiés du rhazinilame, c'est-à-dire deux molécules phényle-pyrrole-lactame (figure 24)<sup>30</sup>.

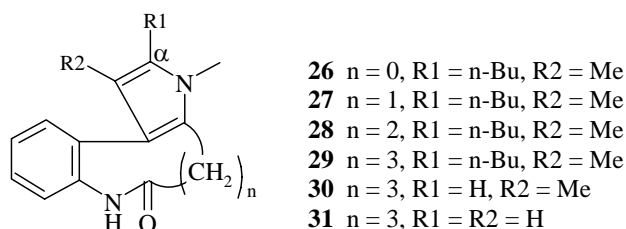


**Figure 24** : premiers analogues synthétisés par Guénard et al.<sup>30</sup>

L'activité de ces deux composés est environ 200 fois moins grande que celle du rhazinilame. Comme ils ont obtenu la structure rayons X du composé **24**, ils ont pu la comparer à celle du rhazinilame et la principale différence au niveau des trois cycles communs est l'angle dièdre entre le phényle et le pyrrole. Dans le cas du produit naturel il est de 90° et du composé **24**, seulement de 85°.

La deuxième série d'analogues que Guénard et al. ont synthétisée a pour but d'apprécier l'influence sur l'activité de l'angle dièdre entre les deux noyaux aromatiques et du degré de substitution du noyau pyrrole (susceptible de modifier la liaison du produit à travers les interactions hydrophobes avec la protéine)<sup>31</sup>.

Pour changer l'angle dièdre entre les deux aromatiques, ils ont modifié la grandeur du lactame (de 6 à 9) et pour étudier l'influence d'un substituant hydrophobe sur le pyrrole, ils ont introduit un groupement n-buthyle en  $\alpha$  (figure 25).

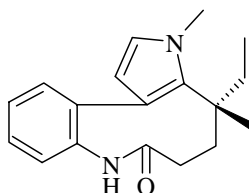


**Figure 25** : deuxième série d'analogues synthétisés par Guénard et al.<sup>31</sup>

Malheureusement, malgré tous les efforts consentis pour la synthèse de ces six analogues, ils n'ont pas pu conclure sur les facteurs structuraux essentiels tel que l'angle dièdre entre les deux aromatiques et la conformation du grand cycle. En effet, tous ces composés ne

présentent qu'une activité très faible et aucunes différences notables entre eux n'a pu être relevées.

Cependant, ils ont testé une septième molécule obtenue dans le cadre d'une collaboration qui a montré une activité très proche de celle du rhazinilame (figure 26).

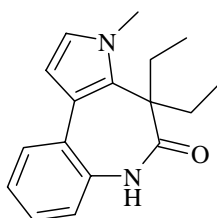


32

**Figure 26** : analogue présentant une activité proche de celle du rhazinilame

D'après les études de modélisation effectuées sur ces molécules, le cycle médian des phényle-pyrroles peut adopter indifféremment une conformation de type chaise-bateau ou chaise-chaise (niveau d'énergie voisin). Cette dernière conformation est celle trouvée dans le rhazinilame (par diffraction des rayons X)<sup>15</sup> et dans le composé **32** (par modélisation moléculaire). De ce fait, il apparaît donc que la présence d'un carbone quaternaire (groupements éthyles de **32** ou cycle D et groupe éthyle du rhazinilame) est l'un des éléments essentiels gouvernant la fixation sur la tubuline en créant une hydrophobicité locale favorable à l'interaction.

Dans la continuité de ce résultat, Guénard et al. ont synthétisé le composé **33** (figure 27) afin de tester l'activité de la partie diéthylrique sans subir l'influence de l'angle dièdre entre les cycles aromatiques<sup>32</sup>.



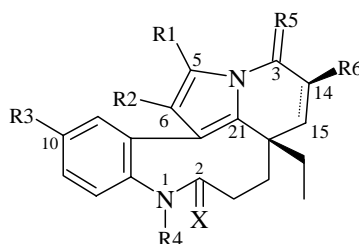
33

**Figure 27** : analogue diéthyle cycloheptane **33**

Cette molécule a d'abord été testée sur le désassemblage des microtubules et s'est révélée totalement inactive. Ceci confirme l'importance de la présence du cycle à neuf chaînons et par conséquent de l'angle dièdre entre les deux cycles aromatiques.

Cependant, Guénard et al. ont découvert que cette molécule avait des propriétés sur l'assemblage des microtubules. Son activité est semblable à celle des colchicinoïdes. Le composé **33** est toutefois nettement moins actif que ces derniers. Ce résultat ouvre néanmoins de nouvelles perspectives quand à l'étude et au développement de ce type de molécules.

La troisième série d'analogues phényle-pyrrole a été obtenue par hémisynthèse selon le schéma de la figure 11<sup>26;33</sup>. Guénard et al. ont apporté des modifications à 7 endroits différents de la molécule (figure 28).

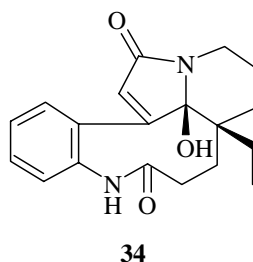


**Figure 28** : site des modifications apportées au produit naturel par hémisynthèse

Il en résulte la synthèse et le test de 23 molécules différentes.

La substitution sur le pyrrole en R1 montre une activité proche de celle du rhazinilame. Il semble donc que cette position ne joue pas un grand rôle dans le mécanisme de fixation de la molécule sur la tubuline.

La substitution sur le groupe phényle en R3 a par contre des conséquences importantes. Les molécules testées sont soit très faiblement actives soit totalement inactives. Ce résultat démontre l'importance des cycles aromatiques pour la liaison avec la tubuline en particulier pour leurs propriétés électroniques. Ce résultat est confirmé par le test de la 5,21-dihydrorhazinilame **17** et du leuconolame **34** (figure 29), qui comportent un seul cycle aromatique, et qui sont totalement inactifs.



**34**

**Figure 29** : structure du leuconolame **34**

La substitution en C-3 (figure 28) par un alcool ou par un carbonyle diminue l'activité, probablement en raison du changement de la distribution électronique du pyrrole, ce qui affecte sensiblement son aromaticité.

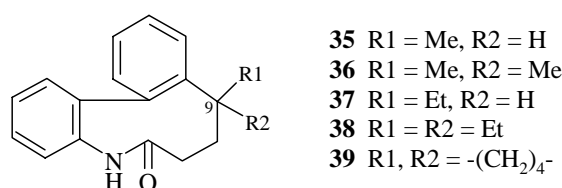
Les changements sur la fonction lactame du cyclononane (substitution R4 par des groupes tels *t*-Boc, CH<sub>2</sub>CCOH, COCH<sub>3</sub>) et le remplacement du carbonyle par un thiocarbonyle ou la réduction du lactame en amine affectent de manière sensible l'activité de la molécule. Ceci suggère une interaction de type liaison hydrogène entre la fonction lactame et la tubuline.

Finalement, la substitution en position 14 par des groupes hydrophobes éthyle et benzyle diminue considérablement l'activité de la molécule<sup>33</sup>. Ceci suggère que cette partie de la molécule pourrait être en interaction avec la tubuline. Si l'on a une double liaison entre les carbones 14 et 15, l'activité est très peu affectée, ce qui tend à confirmer l'observation précédente.

### 2.4.2 Analogues de type biphenyle

Comme nous l'avons vu précédemment, la présence des deux cycles aromatiques, le phényle et le pyrrole, sont nécessaires à l'activité du rhazinilame. Guénard et al. se sont alors posés la question si la présence du pyrrole était tout aussi indispensable. Dans cette optique, ils ont alors élaboré toute une série d'analogues biphenyle.

La première série d'analogues que Guénard et al. ont synthétisée se compose de deux cycles phényles et d'un lactame cyclononane sur lequel ils font varier la structure des restes R1 et R2 en position 9, tenant compte des résultats précédemment exposés (figure 30) <sup>34</sup>.

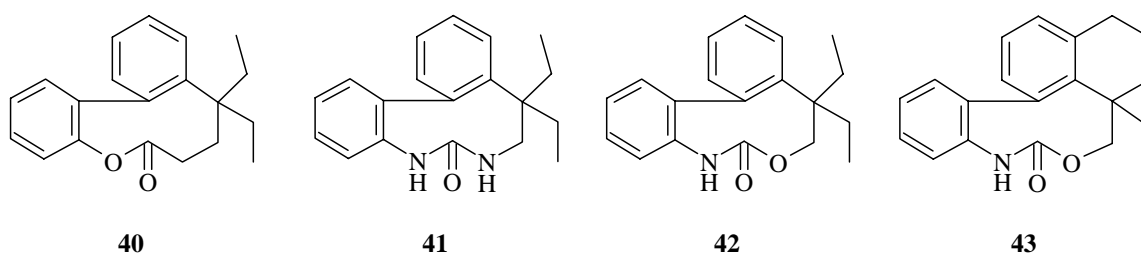


**Figure 30** : structure des premiers analogues biphenyles synthétisés par Guénard et al. <sup>34</sup>

Après avoir évalué l'activité de ces cinq composés sur le désassemblage à froid des microtubules, il en résulte que les analogues **36** à **39** sont tous actifs. Leur activité est respectivement 20, 17, 8 et 16 fois moins grande que celle du rhazinilame. Seul le composé **35** ne présente aucune activité. Que le composé **38** présente la plus forte inhibition du désassemblage des microtubules, suggère que le groupe en position 9 contribue de manière importante à la liaison avec la tubuline.

Finalement, le remplacement du pyrrole par un phényle ne semble pas perturber l'activité de manière importante. Ce résultat est très prometteur car la stabilité des composés biphenyles en comparaison des composés phényle-pyrrole est bien meilleure.

La série suivante d'analogues porte sur la modification de la fonction lactame. Guénard et al. se sont attachés à synthétiser des analogues du type lactone **40**, urée **41** et uréthane **42** et **43** (figure 31) <sup>35</sup>.



**Figure 31** : analogues de type lactone **40**, urée **41** et uréthane **42** et **43**

La partie diéthyle en position 9, comme nous l'avons vu précédemment, semble donner les meilleurs résultats et n'est donc pas variée, à l'exception du composé **43**, où le cyclohexane remplace un des groupes éthyles (même configuration que le produit naturel).

**Tableau 1** : résultats du test d'inhibition de l'assemblage des microtubules pour les composés **40** à **43**

Composé	Inhibition de l'assemblage des microtubules IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
(-)-rhazinilame <b>10</b>	3
<b>38</b>	24
<b>40</b>	inactif
<b>41</b>	45
<b>42</b>	3
(+)- <b>42</b>	inactif
(-)- <b>42</b>	1.5
<b>43</b>	9

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> est la concentration de composé nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition du désassemblage des microtubules

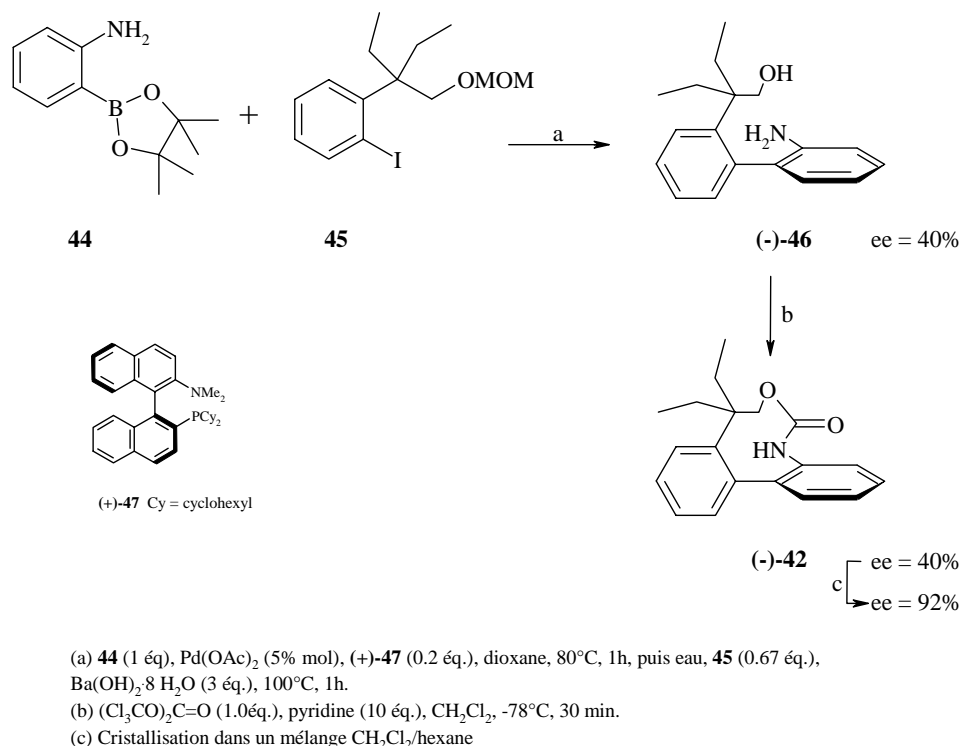
Dans cette série d'analogues, il ressort clairement que la fonction uréthane, présente dans les composés **42** et **43**, améliore nettement l'activité par rapport aux fonctions lactame (**38**) lactone (**40**) et urée (**41**).

La présence d'un atome d'azote sur le cycle à neuf chaînons semble essentielle, le composé **40** étant inactif.

Tout comme le rhazinilame, le composé (+)-**42** est inactif alors que le (-)-**42** est lui très actif. Ceci confirme que l'interaction liante avec les microtubules est stéréosélective. Le composé **42**, sous sa forme racémique, est deux fois moins actif que sous sa forme énantiomériquement pure (-)-**42**. Si l'on a un mélange racémique 1:1 et que seul l'isomère (-) est actif, automatiquement la mesure IC<sub>50</sub> est doublée.

Ceci suggère que pour les composés racémiques **41** et **43**, seul l'isomère (-) est responsable de l'inhibition du désassemblage des microtubules, et que l'activité du mélange racémique dépend fondamentalement de l'enrichissement en isomère (-) ou (+).

L'étape suivante est de pouvoir obtenir des analogues optiquement enrichis, idéalement par synthèse sinon par séparation analytique (HPLC chirale). Guénard et al. ont réussi récemment à obtenir le composé **42** par synthèse asymétrique passant par un couplage Suzuki atropo-énantiosélectif (figure 32)<sup>36,37</sup>.

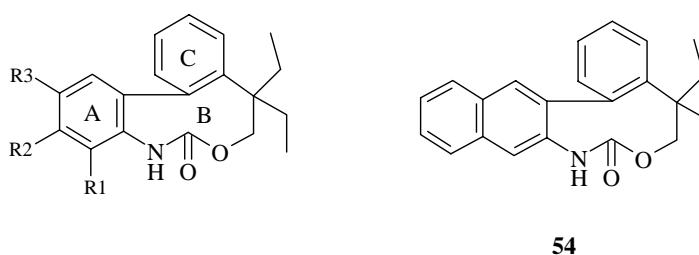


**Figure 32** : couplage Suzuki énantiosélectif<sup>36;37</sup>

Guénard et al. obtiennent un excès énantiomérique de 40% avec le couplage Suzuki par l'utilisation d'un ligand optiquement actif ((+)-**47**). Ils parviennent ensuite à augmenter l'excès énantiomérique par simple cristallisation.

La synthèse et l'évaluation biologique d'une série de composés carbamates substitués sur le cycle aromatique A (figure 33) ne donnent pas de résultats probants quand à l'activité antimittotique<sup>38</sup>. Tous ces composés ont été testés sous leur forme racémique.

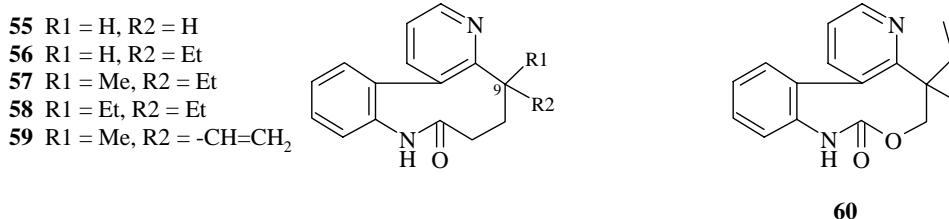
- 48** R1 = H, R2 = H, R3 = Me
- 49** R1 = H, R2 = OMe, R3 = OMe
- 50** R1 = H, R2, R3 = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-
- 51** R1 = H, R2 = H, R3 = NO<sub>2</sub>
- 52** R1 = H, R2 = NO<sub>2</sub>, R3 = H
- 53** R1 = F, R2 = F, R3 = F



**Figure 33** : analogues biphényles substitués sur le cycle aromatique A<sup>38</sup>

La variation de substituants attracteurs et donneurs sur le cycle aromatique A n'a pas d'effets notables sur l'activité. Les composés **48** à **54** sont tous moins actifs que le composé **42** et le produit naturel. Ceci est probablement dû à une gêne stérique entre les substituants du cycle A et la tubuline.

La dernière série d'analogues élaborés par Guénard et al. sont les analogues de type phényle-pyridine lactame **55** à **59** et un dérivé phényle-pyridine carbamate **61** (figure 34)<sup>39</sup>.

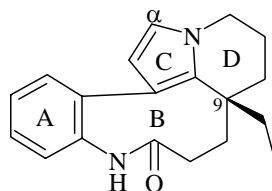


**Figure 34** : analogues phényle-pyridine lactame (**55-59**) et phényle-pyridine carbamate **60** <sup>39</sup>

Comme pour les analogues phényle-pyrrole et diphényle, la substitution du carbone 9 joue un rôle fondamental sur l'activité biologique. En effet les composés **55**, **56** et **57** sont totalement inactifs. Quand aux composés **58**, **59** et **60**, ils présentent une activité respectivement 9.5, 14 et 6 fois moins grande que le produit naturel. Tous ces composés ont été testés sous leur forme racémique ce qui sous-entend une activité plus grande sous leur forme optiquement pure.

### 2.4.3 Résumé des résultats de l'étude des paramètres activité-structure du rhazinilame

En résumé, le groupe du Dr. D. Guénard a synthétisé et testé 34 analogues phényle-pyrrole, 16 analogues diphényle et 6 analogues phényle-pyridine. L'étude de l'activité biologique de ces 56 composés conduisent aux remarques suivantes :

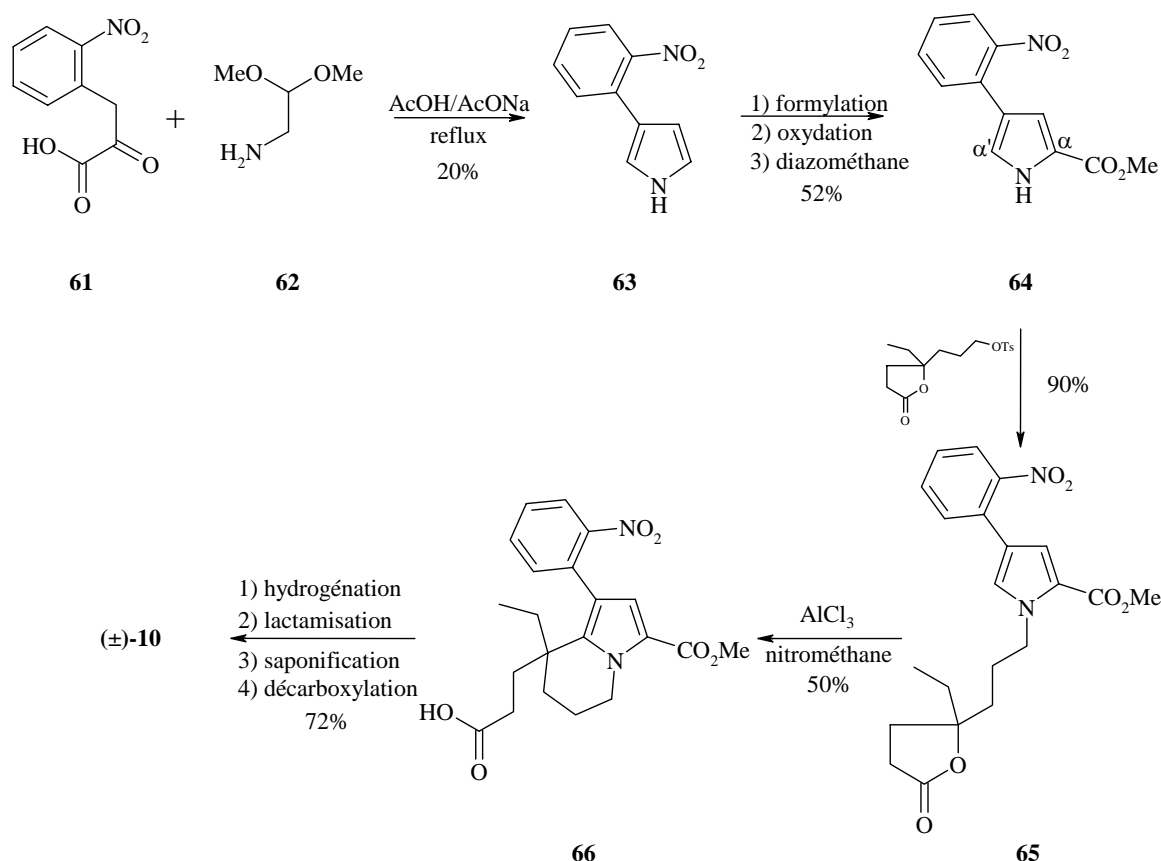


(-)-rhazinilame **10**

- La présence de deux cycles aromatiques A et C est nécessaire.
- L'angle dièdre entre les cycles A et C doit être proche de 90°.
- Le cycle pyrrole C peut être remplacé par un autre cycle aromatique tel un phényle ou une pyridine.
- La présence de substituants sur le cycle aromatique A induit des gênes stériques importantes.
- La substitution en  $\alpha$  du pyrrole n'a que peu d'influences.
- La présence du cycle D n'est pas nécessaire.
- Cependant, le carbone 9 doit être un carbone quaternaire.
- Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une substitution diéthylique sur le carbone 9.
- La présence de l'azote (fonction lactame) du cycle B est nécessaire (pour une probable liaison hydrogène avec la tubuline).
- Augmentation de l'activité des composés type diphényle et phényle-pyridine si la fonction lactame est remplacée par une fonction uréthane (carbamate).
- Conformation du cycle B chaise-chaise plus active que chaise-bateau.
- Seuls les composés optiquement actifs (-) présentent une activité antimittotique.

## 2.5 Synthèses totales du rhazinilame 10

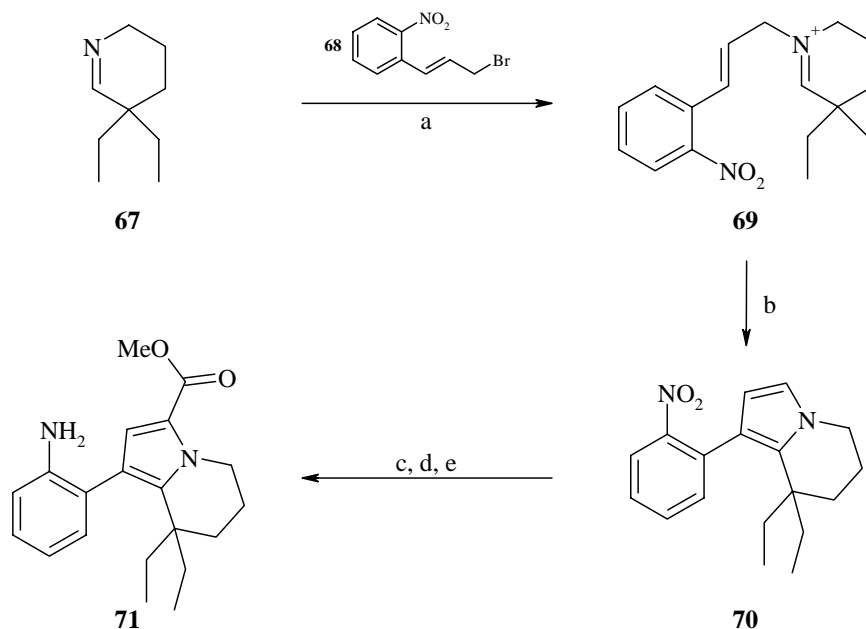
La première synthèse totale du ( $\pm$ )-rhazinilame est effectuée en 1973 par Smith et al. (figure 35)<sup>17</sup>.



**Figure 35** : synthèse du ( $\pm$ )-rhazinilame selon Smith et al.<sup>17</sup>

La synthèse de Smith et al. débute par la formation du pyrrole **63** à partir de l'acétal **62** et de l'acide **61**. Cette synthèse a été décrite par Tanaka et al.<sup>40;41</sup> sur la synthèse d'analogues de type 2-(3-chloro-2-nitro-phényl)-pyrrole. Malheureusement pour Smith, le rendement de cette réaction est faible. La réaction suivante est la formylation du pyrrole avec une sélectivité de 75% en  $\alpha$  et de 25% en  $\alpha'$ . Ceci permet d'assurer la régiosélectivité de la cyclisation du cyclohexane. Puis, l'oxydation de l'aldéhyde et l'estérification de l'acide au moyen du diazométhane donne **64** dans un rendement total de 52%. Avec la N-acylation, Smith introduit tous les carbones qui composeront le cyclohexane et le cyclononane. La réaction clé de sa synthèse est la cyclisation de **65** au moyen du chlorure d'aluminium qui lui permet de mettre en place le cyclohexane et d'obtenir directement l'acide carboxylique, résultat de l'ouverture de la lactone, dans un rendement acceptable de 50%. Les quatre dernières réactions sont classiques, avec l'hydrogénation du groupe nitro, la lactamisation afin d'obtenir le cyclononane, la saponification de l'ester en  $\alpha$  et enfin la décarboxylation de l'acide qui amène au ( $\pm$ )-rhazinilame **10**. Le rendement global de cette synthèse est de 3% sur 10 étapes.

Johnson et Sames se sont aussi intéressés à la synthèse totale du rhazinilame en application de l'activation de la liaison C-H hydrocarbure par un complexe de palladium. En 2000, ils publient la synthèse totale du ( $\pm$ )-rhazinilame **10**<sup>42</sup> et par la suite, en 2002, il publie la synthèse asymétrique du (-)-rhazinilame **10**<sup>43</sup> (figures 36 à 40).

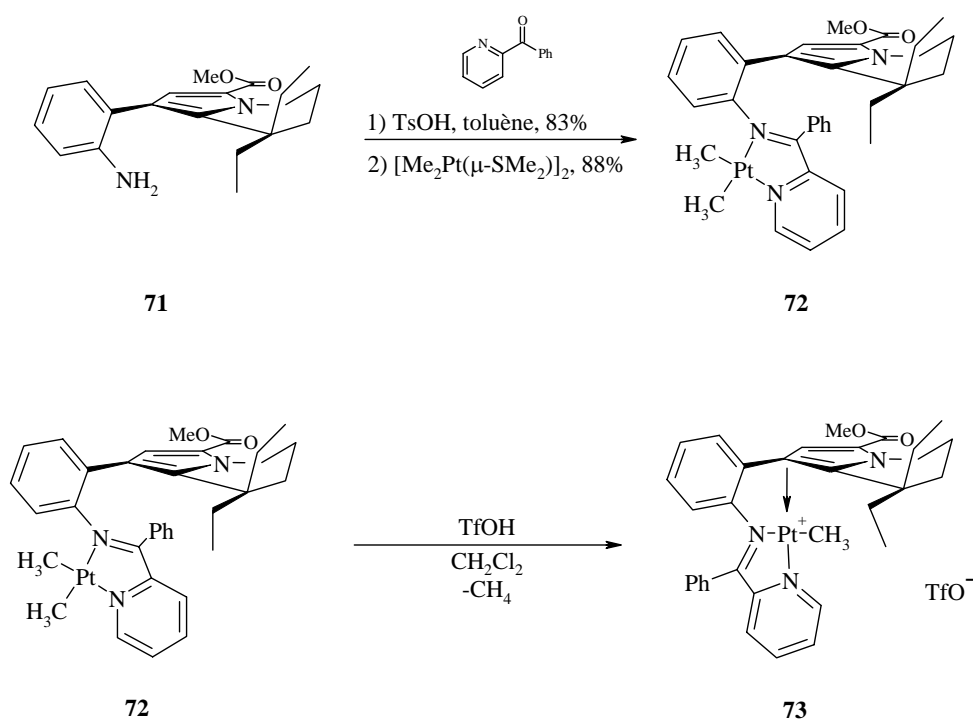


Conditions: (a) DMF, 100°C, 90%; (b) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.), toluène, reflux, 70%; (c) CCl<sub>3</sub>COCl; (d) NaOMe, MeOH; (e) H<sub>2</sub> (1 atm.), Pd/C, 88% pour les étapes c à e.

### Figure 36 : synthèse du intermédiaire clé **71**

La synthèse de l'intermédiaire clé **71** passe par la synthèse du sel iminium **69** avec l'imine commerciale **67** et le bromure de *o*-nitrocinnyl **68**. En chauffant l'intermédiaire **69** en présence de carbonate d'argent, on obtient et la cyclisation et l'aromatisation du pyrrole<sup>44</sup>. Ces deux étapes lui permettent d'introduire les substituants nitrophényle et cyclohexyle sur le pyrrole et le groupe éthyle à la jonction du cyclohexyle et du cyclononyl avec un excellent rendement. Les deux étapes suivantes (c, d) permettent d'introduire l'ester en position 5 sur le pyrrole comme groupe protecteur afin de stabiliser le pyrrole. La réduction du groupe nitro par hydrogénation ne pose aucun problème. Ces trois réactions présentent un rendement global excellent (88%).

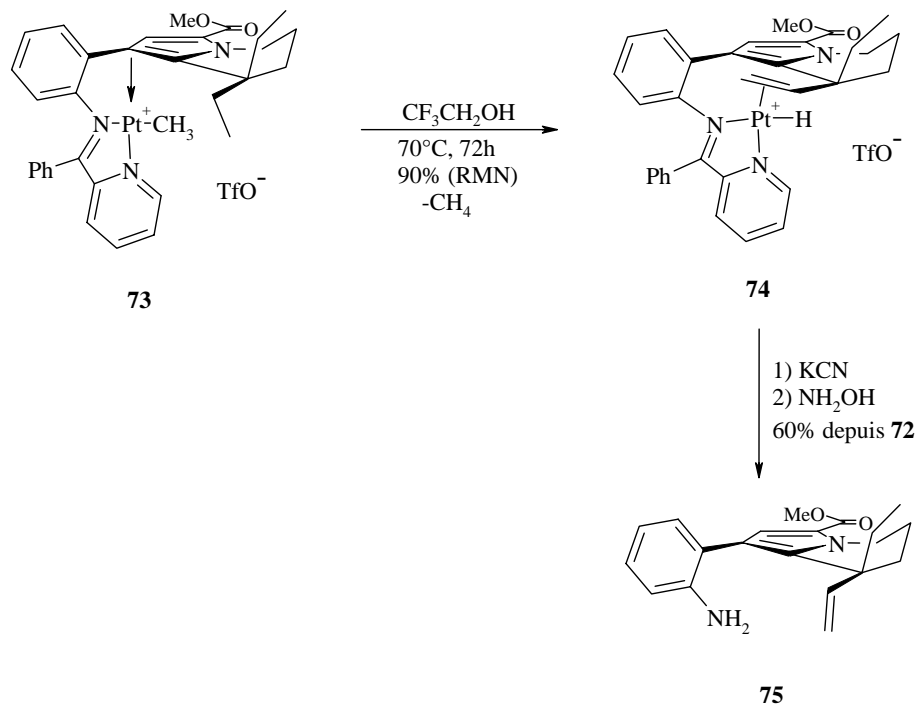
Les étapes suivantes sont la formation et l'activation du complexe de platine (figure 37).



**Figure 37** : formation et activation du complexe de platine à partir du pyrrole **71** <sup>42;43</sup>.

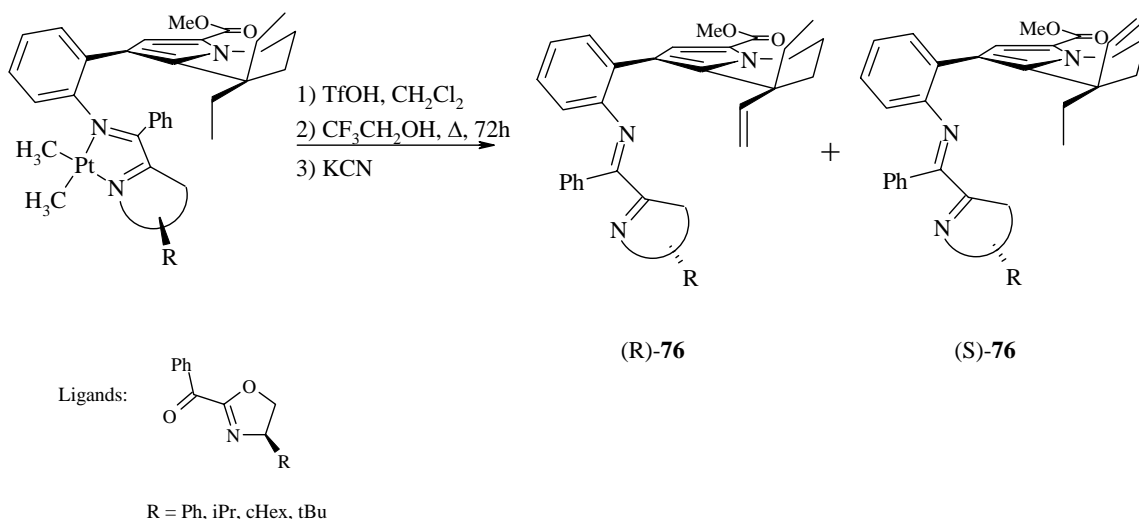
Le complexe de platine **72** est obtenu par un traitement séquentiel avec la 2-benzoylpyridine (préparation de la base de Schiff) et un réactif diméthyle platine  $[\text{Me}_2\text{Pt}(\mu\text{-SMe}_2)]_2$  dans des rendements respectifs de 83 et 88%. L'addition d'un équivalent d'acide triflique à **72** provoque la libération rapide de méthane et la formation du complexe **73**.

Les deux réactions suivantes amènent à l'aniline **75** (figure 38).



**Figure 38** : thermolyse du composé **73** suivi de la décomplexation du platine et soustraction de la base de Schiff pour donner la composé **75**

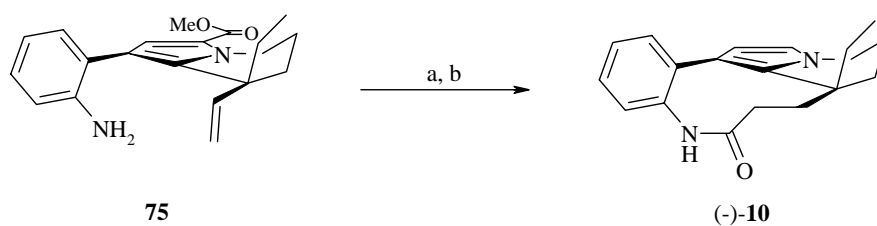
Le complexe **73** est traité avec du trifluoroéthanol à 70°C pendant 72h pour donner le complexe alcène **74**. La décomplexation du platine se fait au moyen d'une solution aqueuse de KCN puis l'hydrolyse de la base de Schiff se fait en présence d'hydroxylamine. Johnson et Sames obtiennent le composé **75** avec un rendement de 60% à partir de la base de Schiff **72**. Dans le cas de la synthèse décrite à la figure 38, le composé **75** est obtenu en mélange racémique. Johnson et al. ont proposé une alternative asymétrique dans leur synthèse en introduisant une partie chirale sur la base de Schiff (figure 39)<sup>43</sup>.



**Figure 39** : synthèse asymétrique de **76** par introduction d'un ligand chiral

L'introduction d'un ligand type oxazoline chirale permet d'induire une énantiosélectivité au niveau des groupes éthyles. L'auxiliaire chirale permet d'induire un excès énantiomérique de 62 à 76%. Le rendement global des trois réactions s'en voit cependant diminué (15 à 42% contre 60%).

Les deux dernières étapes consistent en l'extension du groupe vinyle et la cyclisation du macrocycle, suivis de la décarboxylation du groupe ester sur le pyrrole (figure 40).



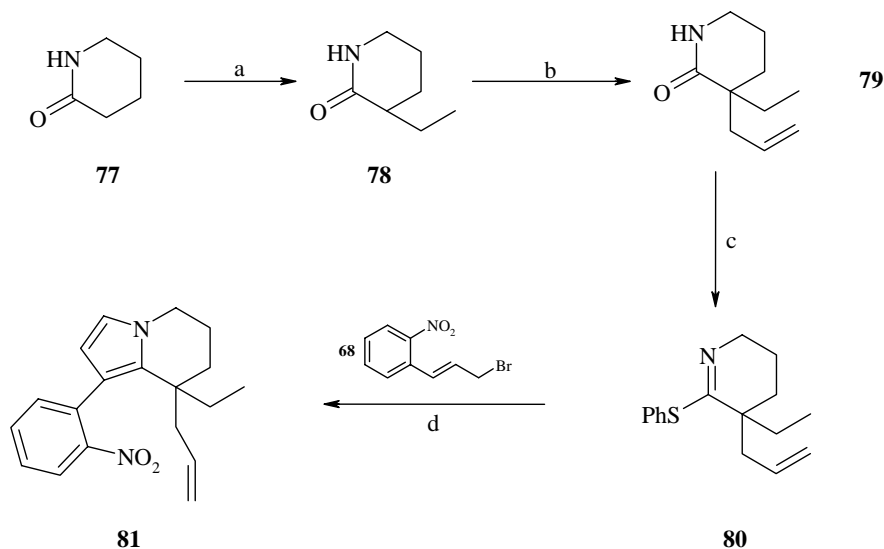
Conditions: (a) 10% Pd/C (5 mol%), dppb, HCOOH, DME, CO (10 atm.), 150°C, 58%;  
(b) NaOH (aq.), MeOH puis HCl (aq.), 50°C, 90%.

**Figure 40** : formation du macrolactame et déprotection du méthyle ester

La formation du macrolactame est précédée par l'extension du groupe vinyle au moyen de CO dans un rendement de 58%. La dernière étape consiste en la déprotection du méthyle ester dans un rendement de 90%.

Le rendement globale de la synthèse totale du rhazinilame selon Johnson est de 13% pour la forme racémique.

La dernière synthèse totale, rapportée dans la littérature en 2001, est celle de P. Magnus et T. Rainey<sup>45</sup>. Cette synthèse présente un certain nombre de similitudes avec celle de Johnson et al. et est publiée seulement une année après cette dernière (figure 41).

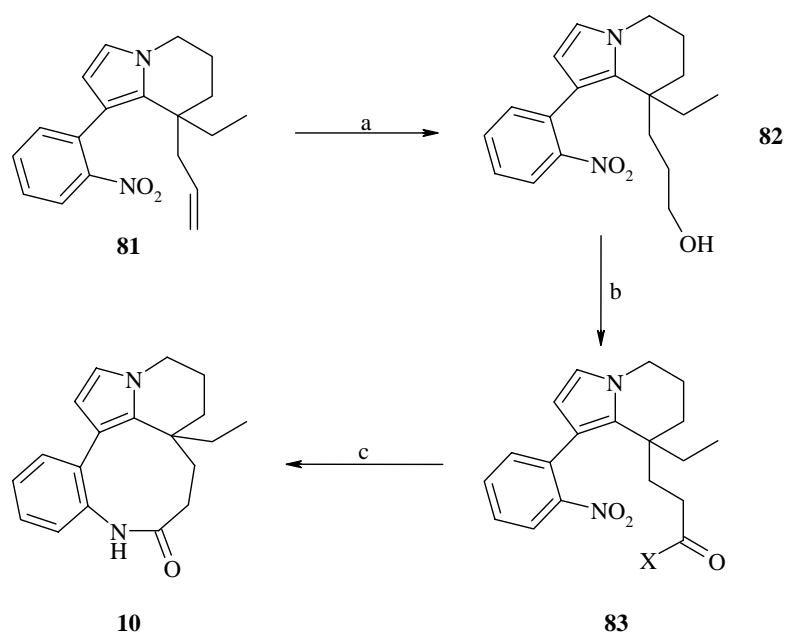


Conditions: (a) *n*-BuLi (2.01 éq.), EtI (1.5 éq.), 90%; (b) *n*-BuLi (1.01 éq.), Me<sub>3</sub>SiCl (1.1 éq.), LiNPr<sub>2</sub> (1.5 éq.), Allyl bromide (12 éq.), 61%; (c) PCl<sub>5</sub> (1.0 éq.), PhSH (3 éq.)/Et<sub>3</sub>N (3 éq.), 81%; (d) 68, 100°C, DBU/0°C, 71%.

**Figure 41** : première partie de la synthèse de Magnus et Rainey<sup>45</sup>

Le traitement de la 2-piperidone **77** avec *n*-BuLi suivi de l'adjonction du iodoéthane donne le composé **78** avec 90% de rendement. Le traitement de **78** avec *n*-BuLi, Me<sub>3</sub>SiCl, LiNPr<sub>2</sub> et le bromure d'allyle en large excès conduit au composé **79**. Le composé **79** contient à ce stade tous les carbones composant le cyclohexane, le groupe éthyle et la branche du macrocycle. L'étape suivante est la formation du thiophényle imino éther avec un rendement de 81%. La formation du pyrrole **81** dérive de la méthodologie de Grigg<sup>44</sup>, précédemment utilisée par Johnson et Sames. Cette réaction donne un rendement de 71%.

La deuxième partie de la synthèse s'attache à former le macrocycle par oxydations successives de la double liaison, réduction du groupe nitro et cyclisation (figure 42).



Conditions: (a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}$  (3 éq),  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ , 78%; (b)  $\text{py} \cdot \text{SO}_3$ ,  $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ , X = H, 66%,  $\text{AgNO}_3/\text{KOH}$ , X = OH, 94%; (c) Raney Ni/ $\text{H}_2/\text{MeOH}$ , 2-chloro-1-méthylepyridinium iodide/ $\text{Et}_3\text{N}/\text{PhMe}$ , 51%.

**Figure 42** : deuxième partie de la synthèse de Magnus et al. à partir de l'intermédiaire **81**

La double liaison du composé **81** est oxydée dans son alcool correspondant **82** en utilisant les conditions standards de l'hydroboration suivie par un traitement oxydatif pour un rendement de 78%. L'oxydation de l'alcool en aldéhyde puis en son acide correspondant se fait dans un rendement pour les deux étapes de 62%. La dernière étape est la réduction du groupe nitro par hydrogénation catalytique et la macrocyclisation selon les conditions de Mukaiyama qui donne le ( $\pm$ )-rhazinilame avec 51% de rendement.

Le rendement global de la synthèse du rhazinilame selon Magnus et Rainey est de 8%.

La figure 43 donne une vue d'ensemble des trois synthèses totales du rhazinilame.

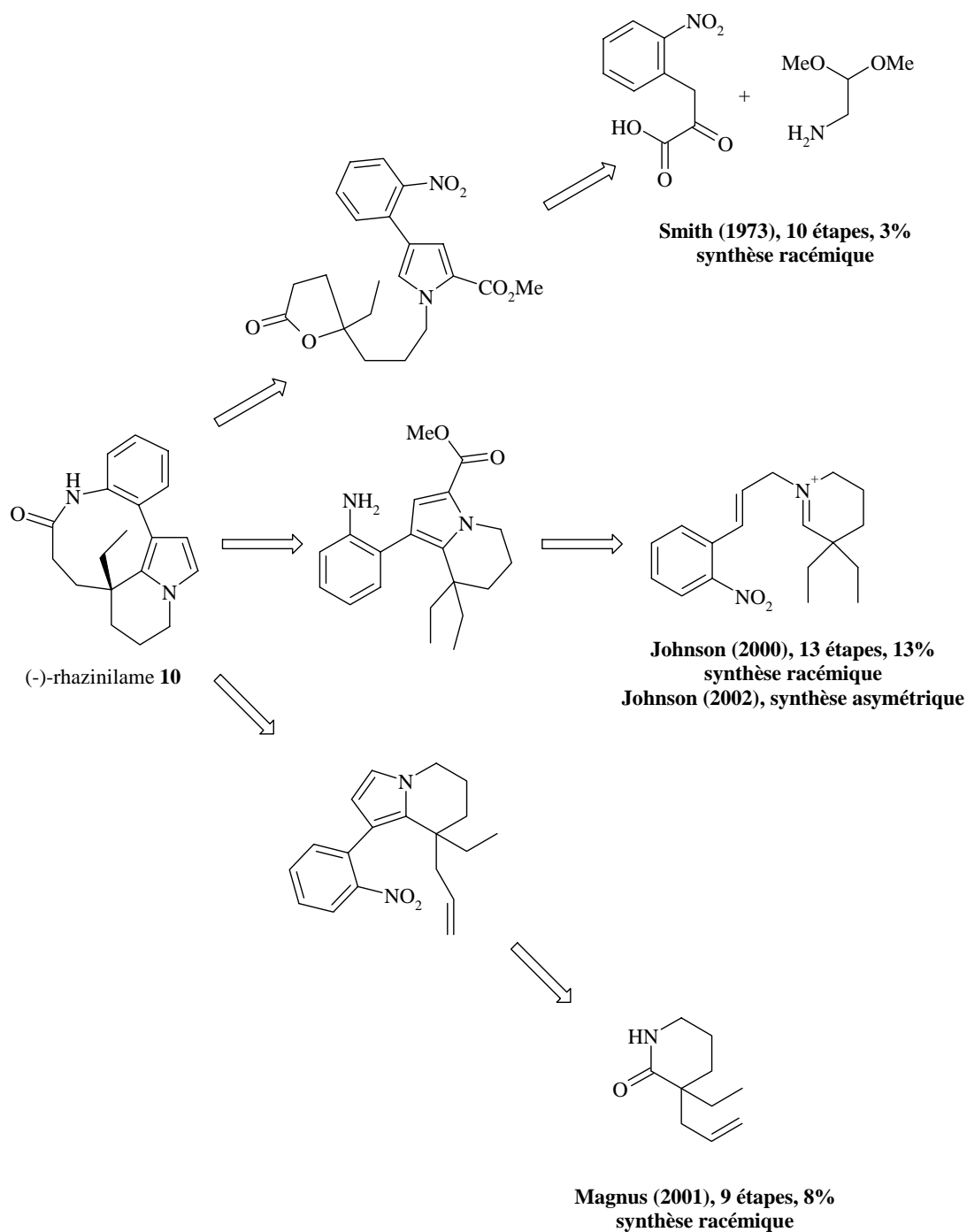
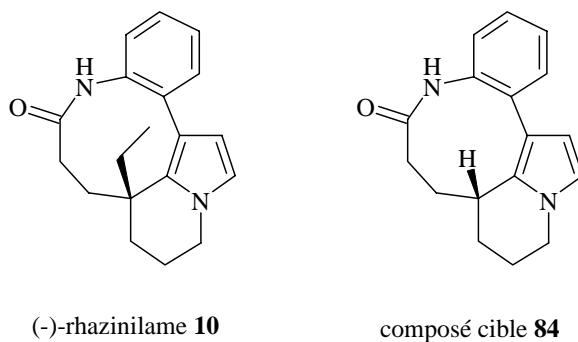


Figure 43 : vue d'ensemble des synthèses totales du rhazinilame

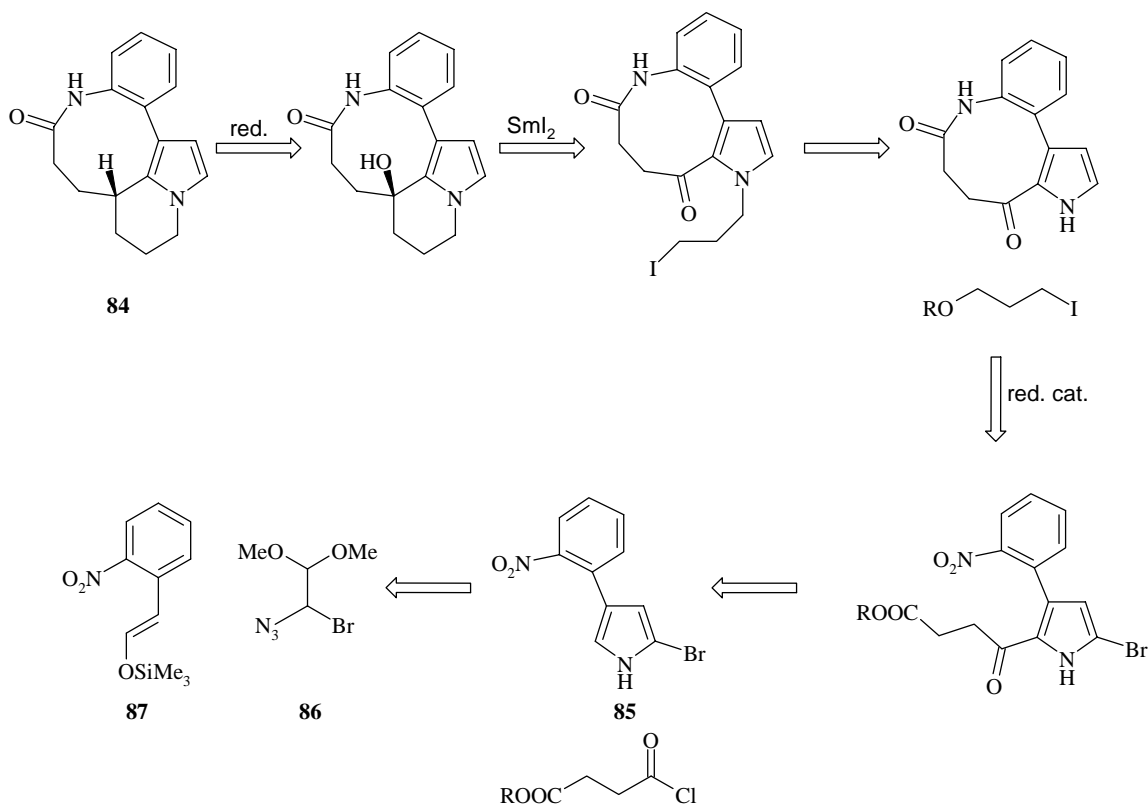
### 3 But du travail

Le but de notre travail est la synthèse totale d'un analogue simplifié du (-)-rhazinilame **10**. La structure du composé cible (figure 44) est la même que celle du produit naturel à l'exception du groupe éthyle à la jonction des cycles à neuf et à six chaînons.



**Figure 44** : structures du (-)-rhazinilame **10** et du composé cible **84**

La rétrosynthèse de notre molécule est présentée à la figure 45.



**Figure 45** : rétrosynthèse de la molécule cible **84**

La rétrosynthèse du composé **84** comprend les étapes suivantes :

- La réduction énéntiosélective du groupe hydroxy en  $\alpha$  du pyrrole (il est probable que ce soit la forme éliminée qui soit isolée, les  $\alpha$ -hydroxypyrroles présentant une forte propension à l'élimination).
- La cyclisation du cycle à six chaînons au moyen du  $\text{SmI}_2$  selon Molander<sup>46;47</sup>. Cette étape permet d'introduire le centre asymétrique.
- La N-alkylation sur le pyrrole pour introduire les carbones du cycle à six chaînons.
- La réduction catalytique du brome sur le pyrrole et la cyclisation du cycle à neuf chaînons avec la formation de l'amide.
- L'alkylation en position 5 du pyrrole au moyen d'un chlorure d'acide.
- La formation du pyrrole protégé en position 2 en passant par le couplage aldol type Mukaiyama pour former la liaison  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , puis la réduction du groupe azido, la cyclisation et l'aromatisation du cycle (Aza-Wittig).

Les étapes clés de cette rétrosynthèse sont la cyclisation du cycle à six chaînons selon Molander et le couplage aldol selon Mukaiyama pour former la liaison  $\text{C}_3\text{-C}_4$  du pyrrole.

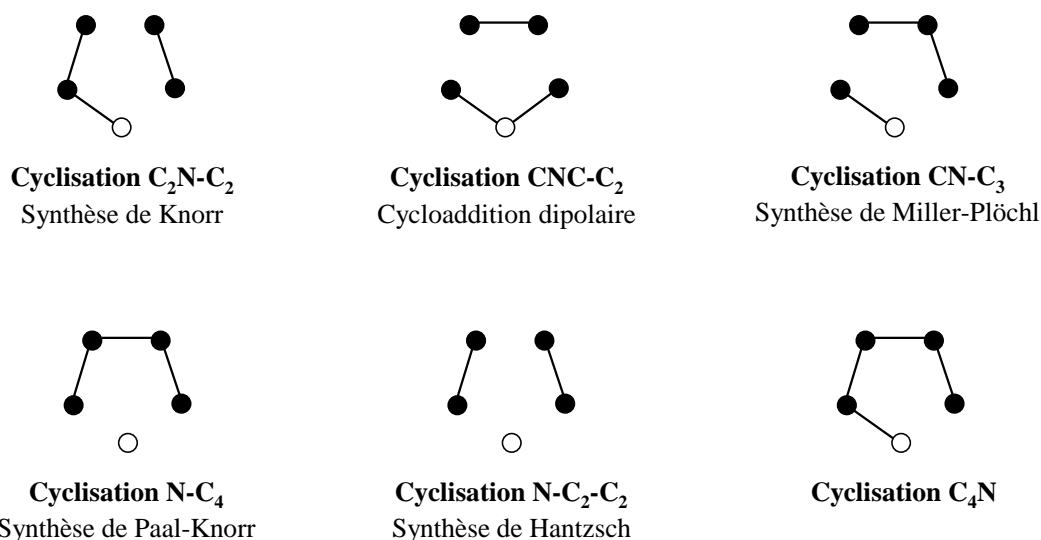
En ce qui concerne la cyclisation, l'influence du pyrrole, riche en électrons, sur le carbonyle en  $\alpha$  peut avoir des conséquences sur la réactivité de ce dernier. Aucuns travaux sur ce type de système ne sont rapportés dans la littérature.

Pour le couplage aldol, l'expérience de notre groupe de recherche montre que ce type de réaction demande un développement relativement important pour obtenir les résultats escomptés.

## 4 Méthodes de synthèse des pyrroles

### 4.1 Généralités sur la synthèse des pyrroles

Il existe de nombreuses et différentes façons de synthétiser les pyrroles. Gossauer, dans sa monographie <sup>48</sup>, classe ces différentes méthodes selon la séquence de réactions qui ont lieu lors de la formation du cycle pyrrolique (figure 46). Cependant, aucune de ces méthodes ne donnent accès à un schéma de substitution du cycle pyrrolique modulable à volonté.

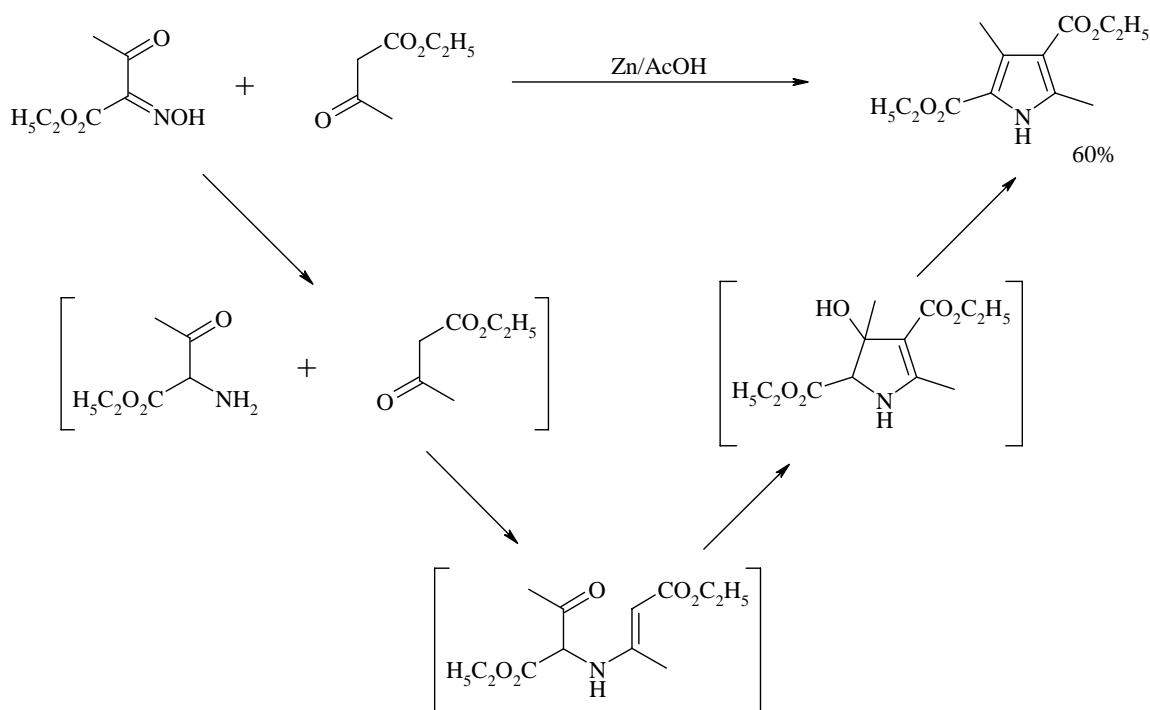


**Figure 46** : classification des méthodes de synthèse du pyrrole selon Gossauer <sup>48</sup>

Une partie de notre groupe de recherche s'est concentrée sur l'élucidation du mécanisme de la biosynthèse de la PBG. Selon l'interprétation de ces résultats, il semble que la première liaison formée initialement soit la liaison  $C_3-C_4$ . Par mimétisme, le groupe a développé une méthode de synthèse de la PBG se basant sur cette première réaction. Nous présenterons donc les synthèses des pyrroles selon Knorr, Hantzsch, les méthodes en rapport avec la synthèse du rhazinilame et les travaux de notre groupe.

### 4.2 Synthèse des pyrroles selon Knorr

La synthèse des pyrroles selon Knorr consiste en la condensation d'une  $\alpha$ -aminocétone ou d'un  $\alpha$ -amino  $\beta$ -cétoester avec une cétone ou un cétoester (figure 47) <sup>49</sup>. L' $\alpha$ -aminocétone est préparée le plus souvent in situ du fait de sa tendance à l'auto-condensation.

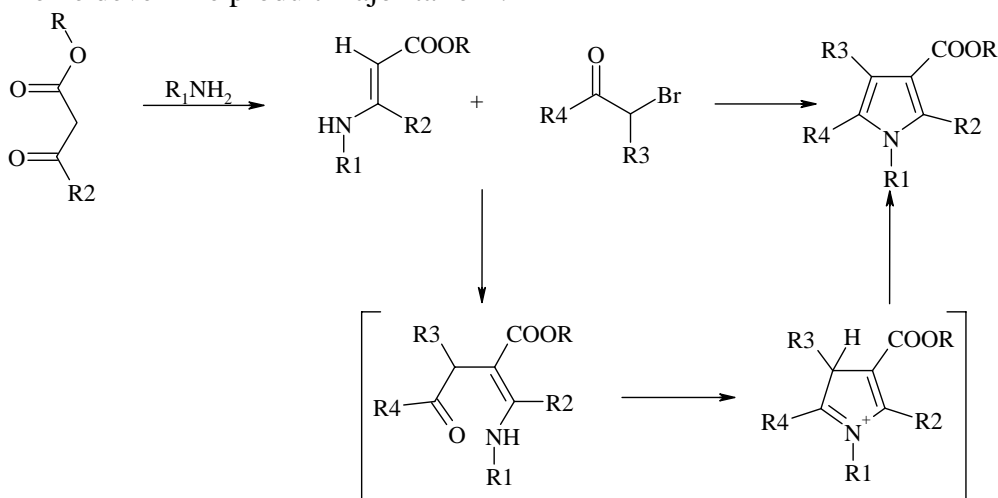


**Figure 47** : mécanisme de la synthèse des pyrroles selon Knorr

La réaction débute par l'attaque du groupe amino sur le carbonyle qui conduit à l'énamine et à la formation de la liaison N-C<sub>2</sub>. S'en suit la cyclisation par la formation de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> et l'aromatisation avec l'élimination de l'alcool.

### 4.3 Synthèse des pyrroles selon Hantzsch

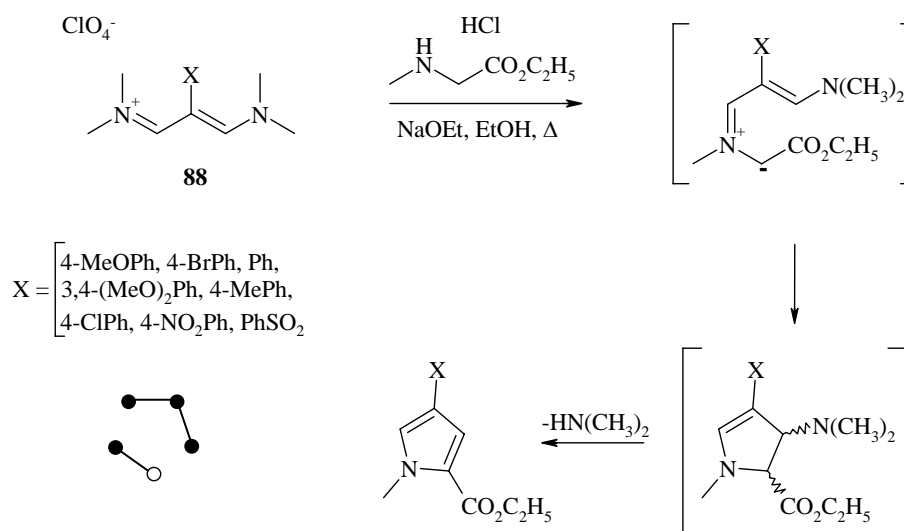
La réaction de Hantzsch est la condensation d'une  $\alpha$ -halogénocétone avec un  $\beta$ -cétoester en présence d'une amine ou d'ammoniaque. Le mécanisme est proche de celui de Knorr (figure 48)<sup>50</sup>. Les produits secondaires de ces réactions sont des furanes et dans certains cas, ils peuvent même devenir le produit majoritaire<sup>49</sup>.



**Figure 48** : synthèse des pyrroles selon Hantzsch

#### 4.4 Méthodes utilisées dans la synthèse d'analogues du rhazinilame

Dans la première synthèse d'analogues que Guénard et al. ont effectuée<sup>30</sup>, la synthèse du cycle pyrrolique est réalisée selon une méthode développée par Gupton et al.<sup>51</sup>. Leur méthode donne accès à des pyrroles disubstitués 2,4 avec d'excellents rendements (figure 49).

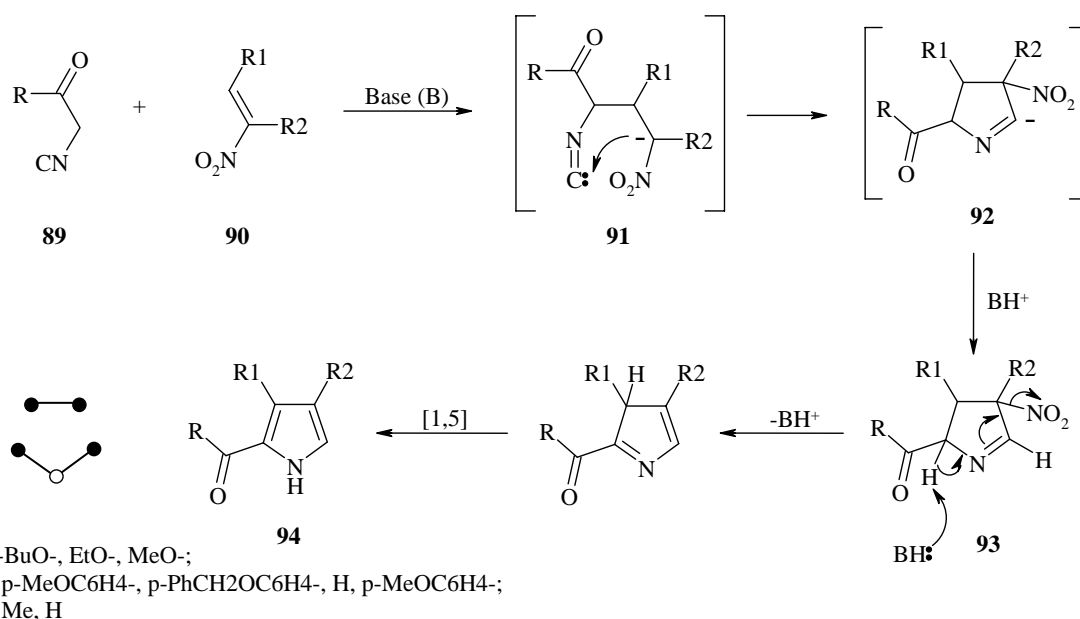


**Figure 49** : synthèse de pyrroles 2,4-disubstitués selon Gupton et al.<sup>51</sup>

Gupton et al. utilisent un sel de vinamidinium du type **88** qu'ils font réagir avec une amine secondaire en condition basique. Ils postulent la formation d'un azométhine ylure comme intermédiaire, suivie par une cyclisation concertée. La  $\beta$ -élimination du groupe 3-diméthylamine conduit à l'aromatisation du pyrrole. Les rendements des produits isolés sont compris entre 77 et 91%.

Guénard et al. rapportent un rendement de 60% pour cette réaction. La principale difficulté de ce type de réaction est la préparation des sels vinamidinium, dont les rendements ne sont pas très élevés (entre 40 et 60%). L'avantage par contre est d'obtenir un pyrrole 2,4-disubstitué avec en position 2 un substituant facile à retirer. Pour la synthèse de Guénard et al., le substituant en position 2 ne sert que de groupe protecteur lors de l'alkylation en position 5. Le groupe ester qu'ils utilisent peut s'enlever sans problème par décarboxylation.

La deuxième synthèse que Guénard et al.<sup>30;31</sup> ont utilisée est la synthèse de pyrroles à partir de nitrooléfines selon Barton et Zard (figure 50)<sup>52</sup>.



**Figure 50** : formation de pyrroles trisubstitués selon Barton et Zard <sup>52</sup>

Cette réaction est la condensation d'un isocyanoacetate **89** avec un nitrostyrène **90** en présence d'une base de type DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) ou guanidine. Dans un premier temps, la base déprotone en  $\alpha$  du carbonyle ce qui permet de créer la première liaison C-C. L'adduit **91** peut alors cycliser en **92** par une attaque intramoléculaire du nitronate sur l'isocyanure. L'intermédiaire cyclique **93**, résultat d'un échange de proton, peut maintenant éliminer le groupe nitro pour donner le pyrrole **94**, après aromatisation par migration sigmatropique [1,5] d'hydrogène.

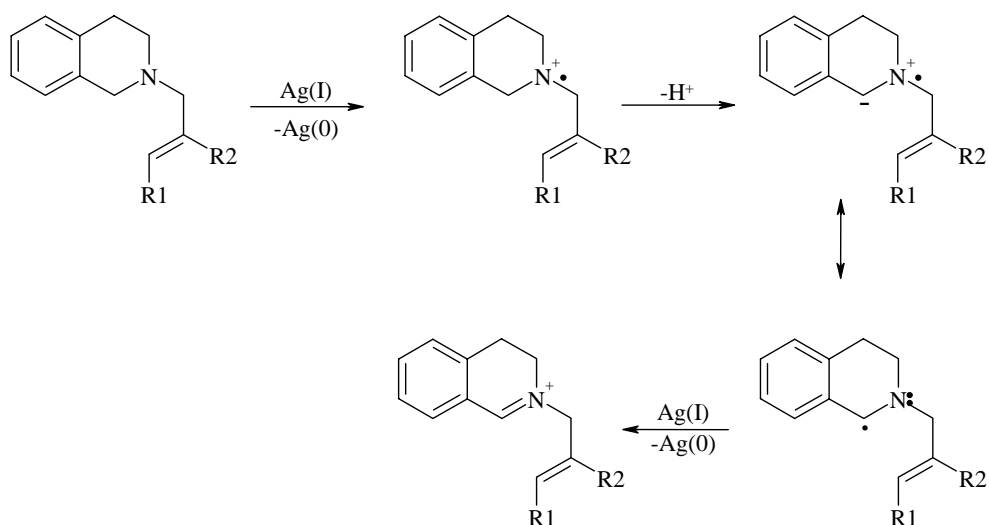
Cette méthode est très utile pour obtenir des pyrroles trisubstitués en positions 2,3,4 avec des rendements entre 60 et 90%.

Dans le cas du Guénard et al., ils obtiennent un rendement pour cette réaction de 98% <sup>30;31</sup>.

#### 4.5 Méthode utilisée dans la synthèse totale du rhazinilame

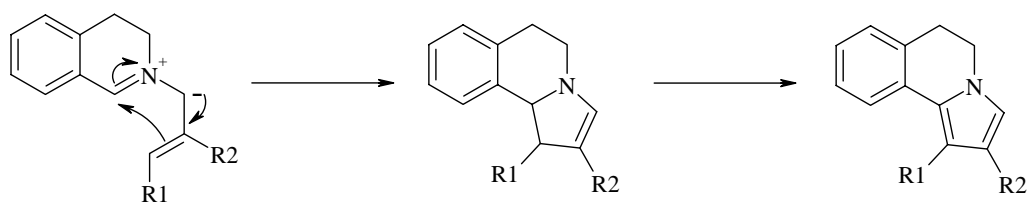
La synthèse de la partie pyrrolique que Smith et al. ont faite n'a un rendement que de 20% et ne présente donc pas un grand intérêt.

Johnson et al. ainsi que Magnus et al. utilisent une méthode mise au point par Grigg et al. <sup>44</sup>. Elle consiste en la formation d'un ion iminium à partir d'une amine tertiaire cyclique par oxydation au moyen de carbonate d'argent<sup>I</sup> (figure 51).



**Figure 51** : mécanisme proposé par Grigg et al. pour l'oxydation de l'amine en iminium.

L'étape suivante passe par une déprotonation qui induit la cyclisation et par l'aromatisation pour donner le pyrrole (figure 52).



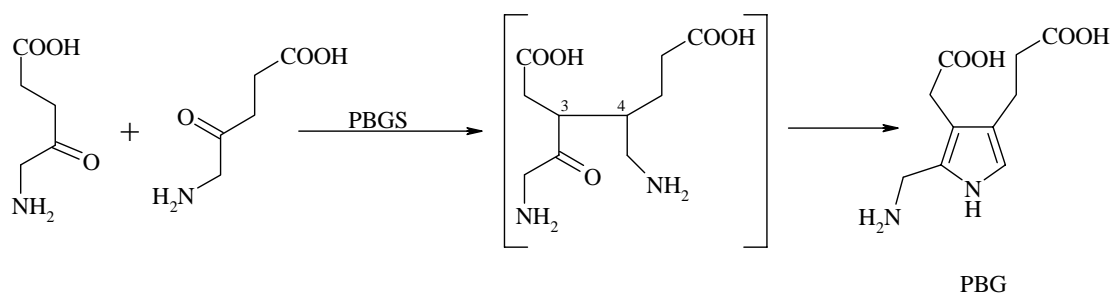
**Figure 52** : cyclisation et aromatisation de l'imine par déprotonation

Les rendements de ce type de réaction varie de 40 à 70% selon les substituants R1 et R2. Cette réaction permet à Johnson (figure 36) et à Magnus (figure 41) d'introduire le cycle à six chaînons et la partie éthyle du rhazinilame tout en formant le pyrrole. Les rendements rapportés pour ces réactions sont respectivement de 70 et 71%.



## 5 Couplage C-C

Les travaux de notre groupe sur la synthèse des pyrroles en deux étapes se basent sur la biosynthèse de la PBG à partir de la condensation de deux molécules d'acide 5-amino lévulinique. Plusieurs mécanismes de biosynthèse sont proposés dont deux pour lesquels l'étape clé est la formation de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (figure 53).



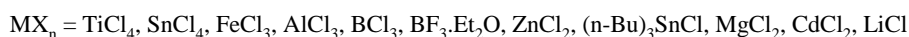
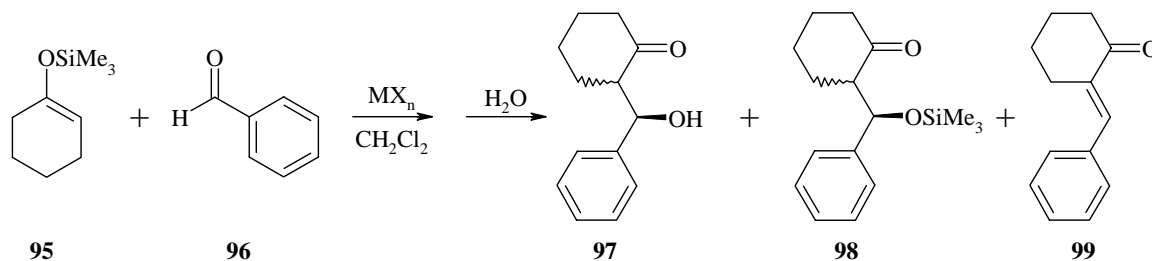
**Figure 53** : formation de la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> lors de la biosynthèse de la PBG

Plusieurs groupes de recherche appliquent cette stratégie de synthèse avec des méthodes de couplage C-C variées (alkylation, addition de Michael, aldol, aldol croisée, aldol type Mukaiyama). Tous ces types de couplage ont leur intérêt propre mais notre groupe de recherche s'est rapidement dirigé vers le couplage aldol croisée de type Mukaiyama.

### 5.1 La réaction de Mukaiyama

En 1974, T. Mukaiyama<sup>53</sup> reporte la synthèse de  $\beta$ -hydroxycétones, passant par une réaction aldol croisée entre un silyle énole éther comme nucléophile et un électrophile de type carbonyle. Cette réaction est induite par un acide de Lewis comme catalyseur.

La première étude de Mukaiyama sur ce type de réaction porte sur le choix de l'acide de Lewis (figure 54), la température du mélange réactionnel, le solvant et finalement le choix du carbonyle.



**Figure 54** : réaction aldol croisée selon Mukaiyama et al.<sup>53</sup> entre le silyle énole éther **95** et le benzaldéhyde **96** en présence de différents acides de Lewis

Les meilleurs résultats de ce couplage sont obtenus avec le TiCl<sub>4</sub> comme acide de Lewis (92%) à -78°C. Dans ces conditions, ils n'observent ni silyle éther **98** ni produit d'élimination

**99.** Par contre pour les acides de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  et  $\text{SnCl}_4$ , ils observent respectivement 12% de silyle éther **98** et 28% de produit éliminé **99**.

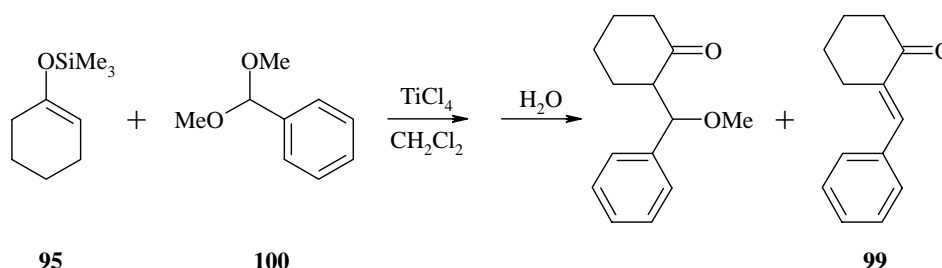
L'utilisation du  $\text{TiCl}_4$  induit par ailleurs une diastéréosélectivité de 77:23 dans le cas de la formation du composé **97**.

La quantité de  $\text{TiCl}_4$  est également variée afin de déterminer la proportion optimale catalyseur/réactifs. Le résultat obtenu indique que cette quantité doit être équimolaire. Un excès ou un défaut en catalyseur provoque une chute des rendements et change les proportions de diastéréoisomères.

Mukaiyama a également testé différents solvants et il apparaît clairement que le dichlorométhane donne les meilleurs résultats. Le couplage a quand même lieu dans des solvants tels le benzène ou l'hexane mais avec des rendements faibles (24%). Quant aux solvants éthers comme le THF ou l'éther, la réaction n'a tout simplement pas lieu. Mukaiyama postule que le  $\text{TiCl}_4$  pourrait se complexer avec les atomes d'oxygène du solvant et perdrait donc toute activité<sup>53</sup>.

Finalement, Mukaiyama souligne la chimiosélectivité de la réaction lorsque plusieurs carbonyles de type différent sont présents sur la même molécule. Si un aldéhyde est présent avec une cétone, 100% de la réaction a lieu sur l'aldéhyde. La différence d'électrophilie est telle que les aldols sur les aldéhydes se font à une température de  $-78^\circ\text{C}$  et sur les cétones, à  $0^\circ\text{C}$ .

En 1974 également, Mukaiyama publie un développement intéressant de l'aldol croisé catalysé par un acide de Lewis (figure 55)<sup>54</sup>.

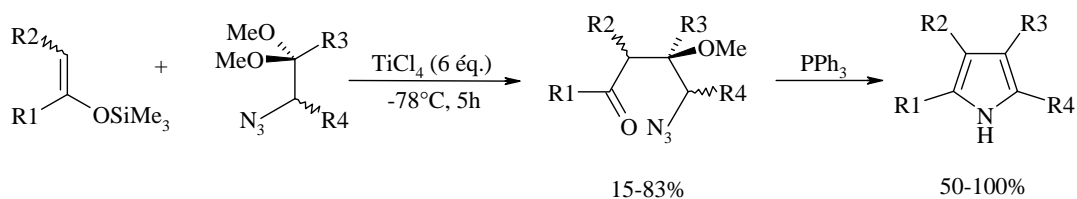


**Figure 55** : réaction aldol croisée selon Mukaiyama et al.<sup>54</sup> entre le silyle énol éther **95** et le benzacétaldéhyde **100**

Cette réaction présente l'avantage de minimiser la formation du composé  $\alpha,\beta$ -insaturé **99**. Malgré un excellent rendement dans ce cas (81%), l'électrophilie de l'acétal n'est évidemment pas la même que pour l'aldéhyde correspondante et les conditions réactionnelles sont par conséquent plus dures.

## 5.2 Les travaux du groupe

A. Meunier développa une nouvelle méthode de synthèse des pyrroles en deux étapes, passant dans un premier temps par un couplage aldol de type Mukaiyama<sup>55:56</sup>. Cette première réaction permet de créer la liaison C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, en accord avec le mécanisme postulé de la biosynthèse de la PBG. Dans un deuxième temps, la réduction du groupe azido, la cyclisation et l'aromatisation permettent l'obtention de pyrroles mono, di, tri et tétra substitués (figure 56).

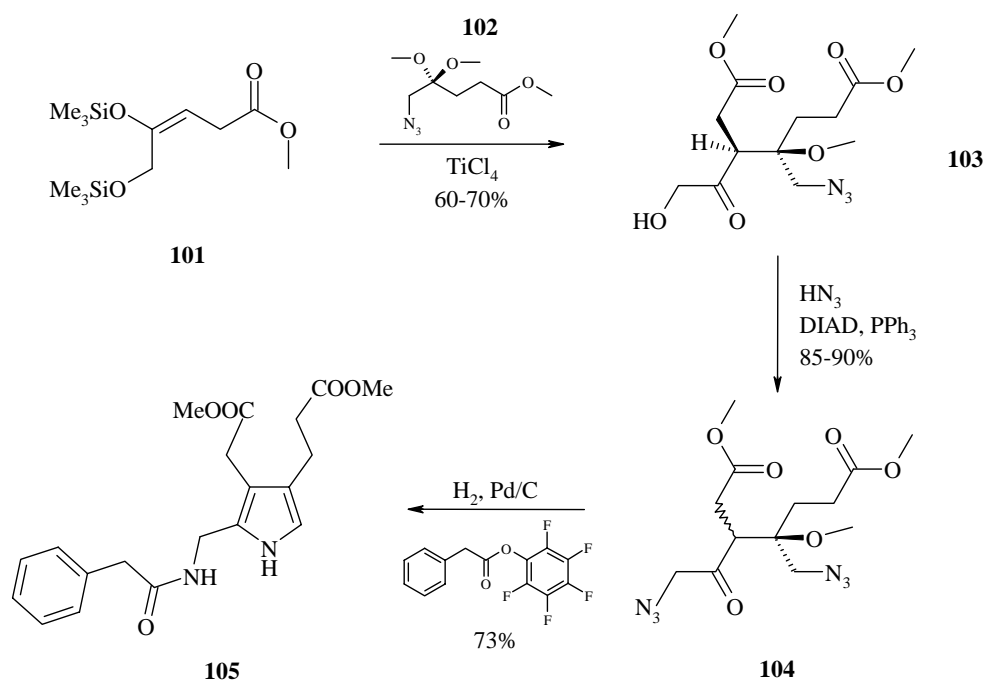


**Figure 56** : synthèse des pyrroles en deux étapes développée par A. Meunier<sup>55;56</sup>

Ces travaux préliminaires ont servi de base dans l'élaboration de la synthèse d'un précurseur stable de la PBG.

Un des principaux problèmes rencontré par les différentes personnes qui ont travaillé sur ce type de synthèse, est la nucléophilie du silyle énol éther et/ou l'électrophilie de l'acétal ou du carbonyle mis en jeu<sup>11;57;58</sup>.

L'aboutissement de ces travaux est la synthèse d'un précurseur stable de la PBG réalisée par C. Soldermann en 2002 (figure 57)<sup>11;59</sup>.

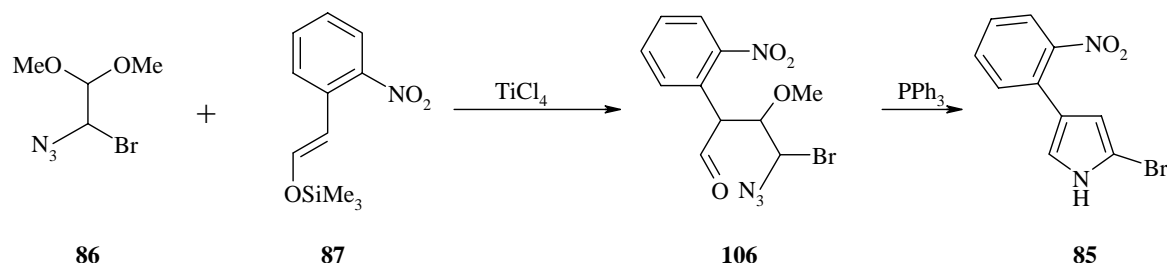


**Figure 57** : synthèse du précurseur stable **105** de la PBG<sup>11;59</sup>

La nucléophilie du silyle énol éther **101** est suffisante pour que le couplage aldol avec l'acétal **102** se fasse avec de bons rendements et de manière reproductible. L'étape suivante, la réaction de Mitsunobu, achève la fonctionalisation du squelette carboné de la PBG. Durant la dernière étape, la réduction successive des deux groupes azido permet dans un premier temps la protection de l'amine en amide et dans un deuxième temps la cyclisation et l'aromatisation du pyrrole.

### 5.3 Résultats préliminaires sur le couplage aldol de type Mukaiyama

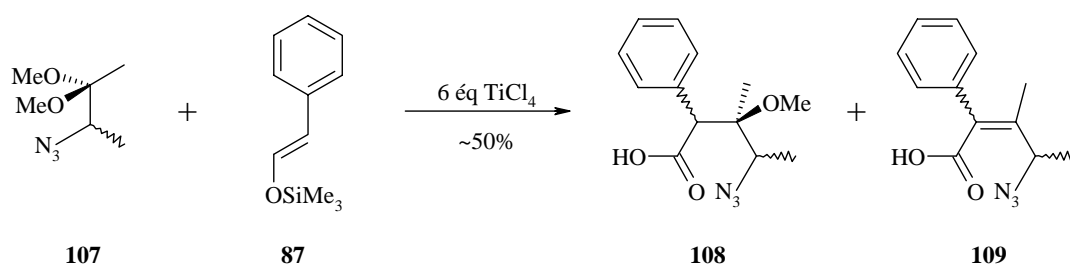
Notre travail préliminaire devait nous conduire à un pyrrole disubstitué 2,4 avec le groupe nitrophényle en 4 et un groupe protecteur en 2 (figure 58).



**Figure 58** : projet initial pour la formation du pyrrole 2,4 disubstitué **85**

La première étape clé est le couplage aldol croisé de Mukaiyama entre l'acétal **86** et le silyle énoil éther **87**.

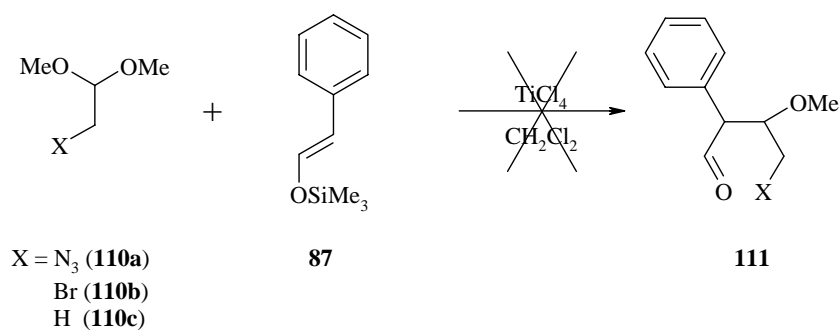
Les travaux de A. Meunier durant sa thèse <sup>56</sup> ont montré que ce type de couplage était possible (figure 59).



**Figure 59** : couplage aldol entre le silyle énoil éther **87** et l'acétal **107** selon A. Meunier <sup>56</sup>

Cependant, A. Meunier rapporte qu'elle n'a pas isolé les produits **108** et **109** mais qu'elle s'est basée sur une analyse <sup>1</sup>H-RMN et sur la quantité de brut pour évaluer le rendement et déterminer la structure.

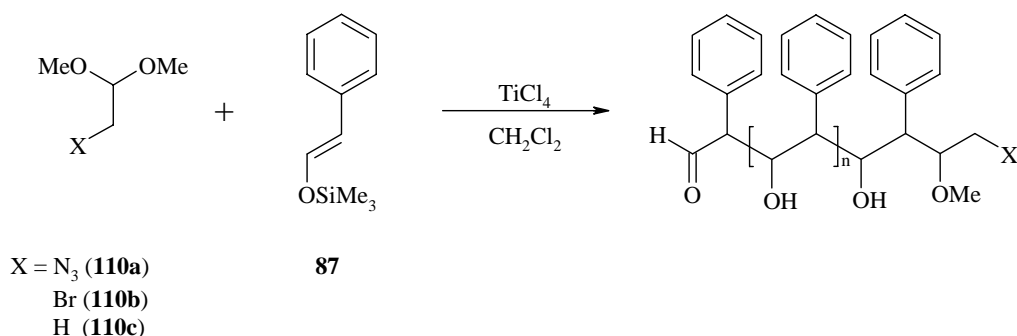
Dans un premier temps, nous avons tenté d'adapter la méthode de la figure 59 avec des modèles plus simples (figure 60).



**Figure 60** : essais de couplage des acétals **110a**, **b** et **c** avec le silyle énoil éther **87**

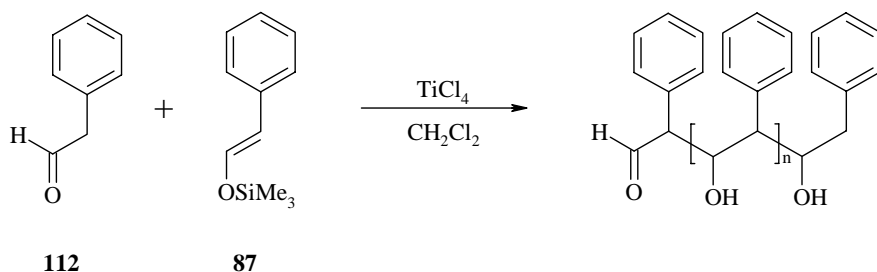
Malgré de nombreux essais effectués en variant la quantité de  $\text{TiCl}_4$ , la température, l'ordre d'ajout des réactifs et le temps de réaction, nous n'avons jamais pu isoler le produit de couplage **111**. Cependant, nous n'avons pas non plus isolé les produits de départ ou le produit d'hydrolyse de l'énol.

Il est apparu, au vu des données analytiques, notamment de la  $^1\text{H-RMN}$ , que le produit formé est un polymère (figure 61).



**Figure 61** : polymère formé par la réaction de l'énol **87** sur l'aldéhyde, obtenue initialement par la réaction de couplage entre l'énol **87** et les acétals **110a, b et c**

La différence d'électrophilie entre la fonction acétal et la fonction aldéhyde est suffisante pour qu'une fois générée une quantité raisonnable de produit de couplage acétal/énol, la réaction n'ait lieu plus que sur l'aldéhyde. Pour prouver cela, nous avons fait réagir le silyl énoïl éther **87** avec son produit d'hydrolyse **112** et nous avons obtenu le même type de spectre  $^1\text{H-RMN}$ , c'est-à-dire essentiellement un très grand massif dans la région des aromatiques (6.8-7.5 ppm) avec de plus petits signaux entre 1.5 et 3 ppm (figure 62).



**Figure 62** : polymérisation par réaction de l'aldéhyde **112** avec le silyl énoïl éther **87**

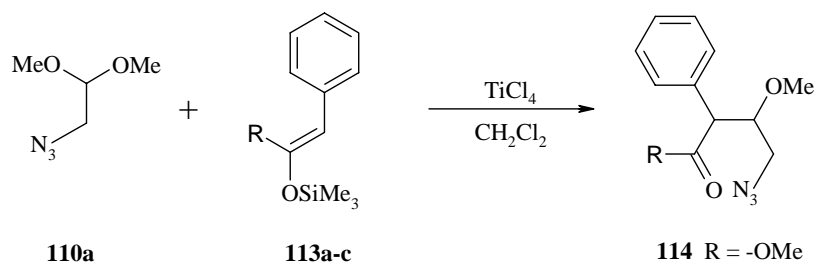
Nous avons donc modifié la partie énoïl afin que le produit de couplage ne soit plus un aldéhyde mais un ester. Cette modification permet d'éviter la réaction de polymérisation mais change aussi considérablement la nucléophilie de l'énol correspondant.

Les travaux du groupe sur ce type de réaction ont mis en évidence un certain nombre de points que nous avons suivis lors de nos essais <sup>11;56-58</sup> :

- Conditionnement du  $\text{TiCl}_4$  : Le  $\text{TiCl}_4$  est fraîchement distillé sur polyvinylpyridine avant chaque engagement. Ceci permet de minimiser la présence de  $\text{HCl}$  par hydrolyse et par conséquent de minimiser l'hydrolyse de l'énol.
- Préparation de la verrerie : toute la verrerie est soigneusement séchée durant une nuit à l'étuve et mise sous argon à chaud. Ceci prévient la présence d'eau et minimise l'hydrolyse du  $\text{TiCl}_4$  et de l'énol.

- Séchage des solvants : le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est fraîchement distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> avant chaque engagement afin de l'obtenir le plus anhydre possible.
- Ordre d'ajout des réactifs.
- La température : pour cette série d'essais, la température n'est pas variée et est maintenue à -78°C.

Le tableau 2 résume les différents essais effectués pour ce type de couplage.



**Tableau 2** : couplage des silyle énoles **113a-c** avec l'acétal **110a** à -78°C

Entrée	R	TiCl <sub>4</sub> (nb éq.)	Rend.	Note
1	-OEt	4	-	Pas de produit observé
2	-OEt	3.5	-	Pas de produit observé
3	-OEt	9.5	-	Pas de produit observé
4	-OMe	3.5	-	Produit d'hydrolyse de l'énoles
5	-OMe	15	20%	Impure
6	-OMe	16	12%	Impure
7	-OMe	20	13-22%	Impure
8	-SEt	15	-	Pas de produit observé
9	-SEt	5	-	Pas de produit observé

Nous n'avons observé que trois cas où nous avons été capable d'isoler et de caractériser le bon produit de couplage **114** (entrées 5, 6 et 7). Le principal problème de ce système est la quantité très importante de produits secondaires formés durant la réaction, ceci malgré une température maintenue à -78°C. Dans les trois cas en question, le nombre d'équivalents de TiCl<sub>4</sub> engagé est énorme et est dû à une erreur de calcul de notre part. Étonnamment, c'est uniquement avec cette grande quantité de TiCl<sub>4</sub> que le couplage a lieu et que les produits ont pu être isolés. Dans les autres cas, le nombre d'impuretés présentes dans le mélange est encore plus grand et il s'est avéré impossible d'en extraire le bon produit.

Dans le cas du substituant R, le choix du méthyle en lieu et place de l'éthyle est uniquement dans le but de simplifier nos spectres <sup>1</sup>H-RMN. Ce groupe n'interfère probablement pas dans la réaction elle-même.

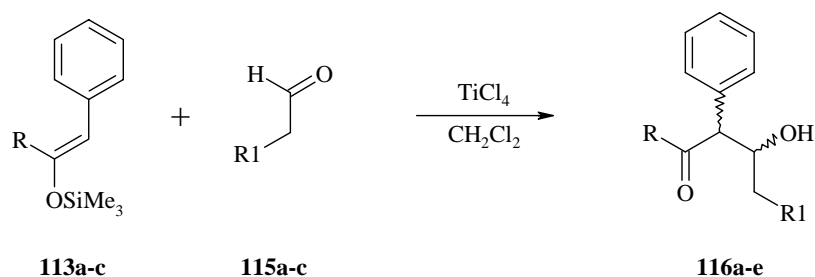
Par contre les essais effectués avec le thioester (entrées 8 et 9) se sont avérés très décevants puisque le but était d'essayer d'augmenter la nucléophilie du silyle énoles et donc d'obtenir un meilleur rendement de couplage.

Il est évident que nous ne pouvons pas nous contenter de rendements aussi faibles pour la suite de notre projet. Malgré l'obtention d'un peu de produit de couplage, il nous est apparu

difficile d'augmenter de manière significative le rendement de cette réaction et cela pour plusieurs raisons :

- La quantité de paramètres à varier est très grande et les essais effectués ne nous ont pas permis de dégager une voie logique de progression.
- La réaction génère une grande quantité de sous-produits difficiles à séparer et donc à identifier. Nous n'avons pas réussi à obtenir une réaction plus propre et donc plus facile à gérer.
- Dans les cas où nous avons pu isoler un peu de produit de couplage, il s'est avéré très difficile de l'obtenir pure.

Nous avons alors décidé de modifier l'électrophile, afin d'essayer d'obtenir un couplage plus « propre ». L'idée était d'utiliser un aldéhyde, dans le cadre d'un couplage aldol plus classique, énol/aldéhyde, tel que Mukaiyama l'avait mis au point initialement (figure 63).



**Figure 63** : couplage silyle énol ester avec une aldéhyde

Les premiers essais se sont avérés concluants, la réaction étant très propre même si les rendements, dans certains cas, n'étaient pas très élevés. Le tableau 3 résume les essais effectués de couplage silyle énol ester/aldéhydes.

**Tableau 3** : couplage silyle énol ester/aldéhydes

Entrée	R	R1	TiCl <sub>4</sub> (nb éq.)	Produits	Rend.
1	-OMe	H	15	<b>116a</b>	51%
2	-OEt	H	15	<b>116b</b>	34%
3	-SEt	H	6	<b>116c</b>	70%
4	-SEt	Cl	6	<b>116d</b>	51%
5	-SEt	-CO <sub>2</sub> Et	6	<b>116e</b>	13%

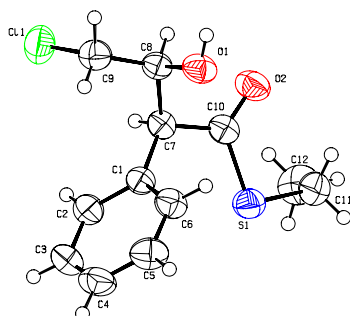
Les deux premières réactions (entrée 1 et 2) ont un rendement relativement faible, mais les analyses du brut montrent la présence uniquement du produit de couplage et de l'ester, produit d'hydrolyse du silyle énol ester. On peut donc en déduire que le large excès de TiCl<sub>4</sub> (15 éq.) induit l'hydrolyse partielle de l'énol dans le milieu réactionnel.

Si l'excès de TiCl<sub>4</sub> est ramené à 6 équivalents, le rendement du couplage augmente de manière significative, comme le montre l'entrée 3.

En ce qui concerne l'entrée 4, le rendement obtenu est essentiellement dû à l'isolation délicate de l'aldéhyde. En effet, pour le cas de la chloro-acétaldéhyde **115b**, le produit commercial est en solution dans l'eau. Comme nous l'avons fait remarquer précédemment, les conditions réactionnelles doivent être particulièrement anhydres. L'aldéhyde est donc extrait du milieu

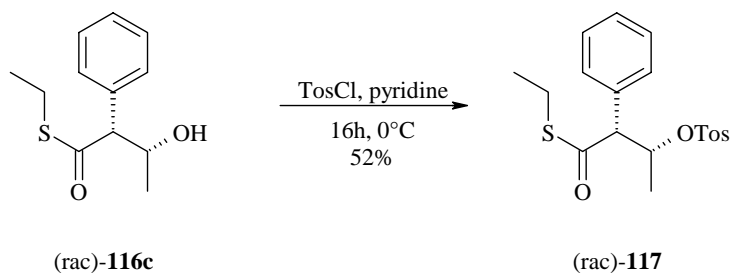
aqueux avec du dichlorométhane. La solution est séchée et le solvant partiellement évaporé car le chloro-acétaldéhyde est particulièrement volatil. Dans ces conditions, nous avons dû estimer la quantité d'aldéhyde présente dans la solution de dichlorométhane et les conditions strictement anhydres n'ont pu être complètement respectées.

Le produit de couplage **116d** a pu être recristallisé et nous avons obtenu sa structure rayons X (figure 64).



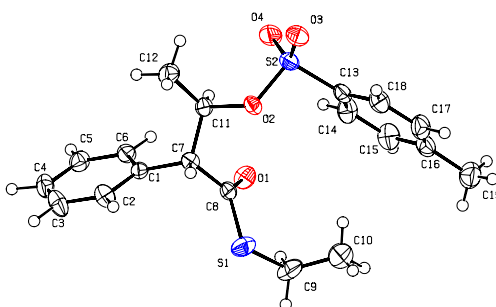
**Figure 64** : structure RX du composé **116d**

Afin de tester la réactivité de l'alcool secondaire de ce type de molécule, nous avons fait réagir le composé **116c** (entrée 3, tableau 3) avec du chlorure de tosylé dans la pyridine<sup>60</sup>. Nous avons ainsi pu isoler 52% de produit tosylé (figure 65).



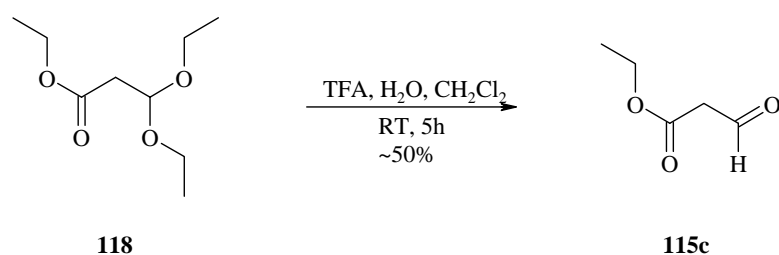
**Figure 65** : tosylation de l'alcool secondaire du composé **116c**

Dans ce cas également, le produit obtenu est un solide que nous avons pu recristalliser et dont nous avons obtenu la structure aux rayons X (figure 66).



**Figure 66** : structure RX du composé **117**

En ce qui concerne l'entrée 5, l'isolation de l'aldéhyde (3-oxo-propionique acide éthyle ester) **115c** est encore plus problématique. La synthèse de cet aldéhyde passe par l'hydrolyse de l'acétal **118** correspondant en présence d'une solution aqueuse de TFA (figure 67).

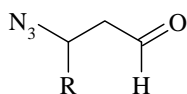


**Figure 67** : synthèse du 3-oxo-propionique acide éthyle ester **115c**

Il s'est avéré difficile d'extraire l'aldéhyde du milieu aqueux et il est clair que des quantités plus ou moins importantes de TFA sont demeurées présentes en solution. De même que pour la chloro-acétaldéhyde **115b**, le composé **115c** est particulièrement volatil et difficile à isoler pure. Ceci explique probablement le faible rendement de cette réaction.

Comme on pouvait l'attendre, la réaction aldol entre les silyle énoles **113a-c** et une fonction aldéhyde est particulièrement propre et pourrait parfaitement correspondre à notre attente d'un point de vue synthèse. Comme l'ont prouvé les quelques réactions réalisées avec ce système, les silyle énoles sont suffisamment nucléophiles pour pouvoir réagir avec une fonction carbonyle du type aldéhyde.

Cependant, pour poursuivre dans cette voie, nous aurions dû être capable de synthétiser et d'isoler un aldéhyde de petite masse moléculaire (figure 68).



R = futur groupe protecteur sur le pyrrole

**Figure 68** : aldéhyde cible pour la réaction aldol

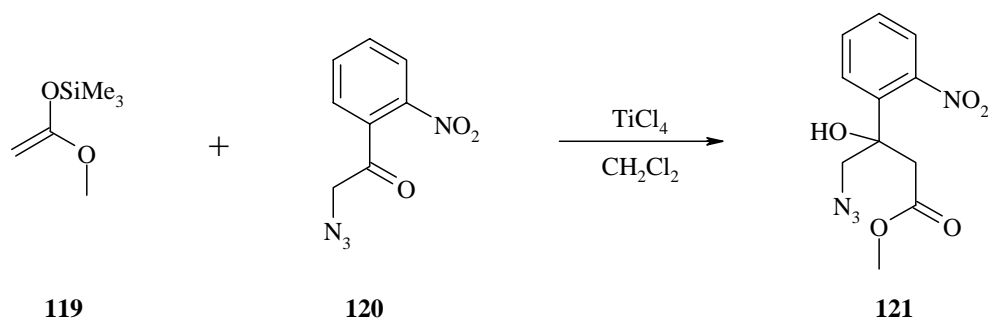
Comme nous l'avons vu pour le chloro-acétaldéhyde **115b** et pour l'acide 3-oxo-propionique éthyle ester **115c**, ces aldéhydes sont très volatils et difficiles à isoler purs. L'aldéhyde que nous aurions dû synthétiser aurait probablement répondu à ces critères.

De plus, il aurait fallu être capable d'introduire un groupement R n'intervenant pas dans la réaction aldol et pouvant par la suite jouer le rôle de groupe protecteur lors de l'alkylation en position 5 du pyrrole. Comme tout groupe protecteur, il aurait fallu pouvoir le retirer facilement après l'alkylation.

Devant la difficulté d'obtenir ce type de molécules et puisque le silyle énoles ne semble pas suffisamment nucléophile pour réagir avec des fonctions acétals, nous avons décidé de modifier notre voie de synthèse.

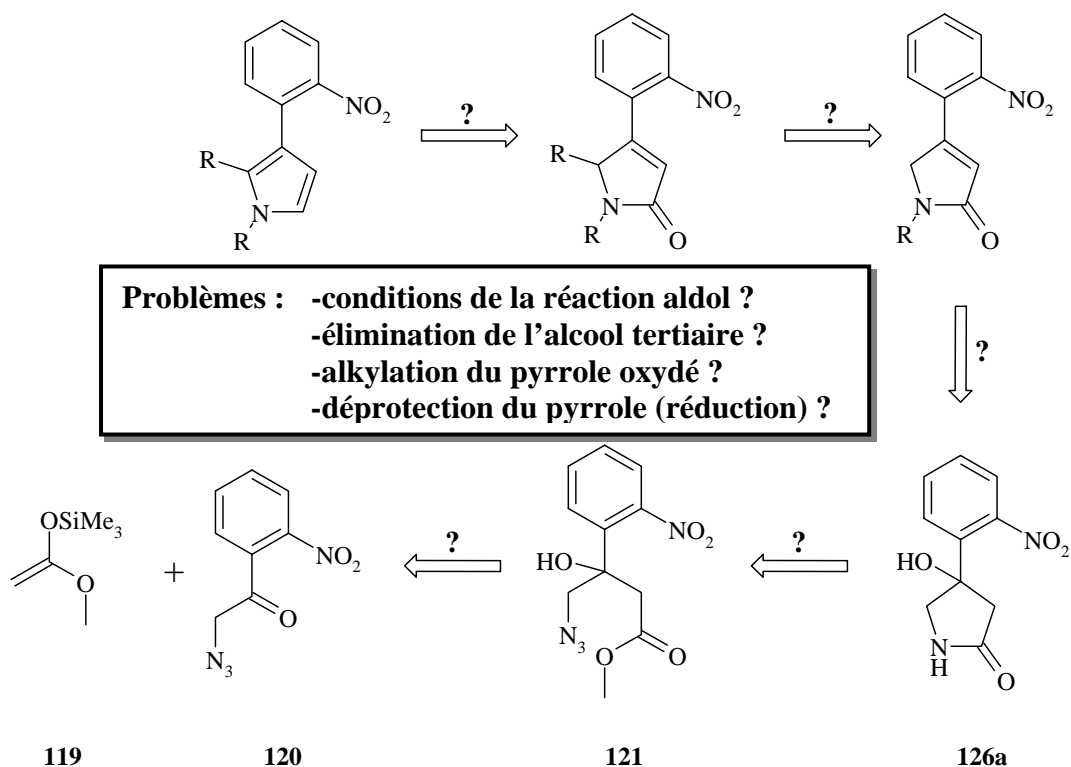
## 5.4 Modification de la rétrosynthèse de l'analogue cible

Ne trouvant plus le moyen d'agir ni sur le nucléophile ni sur l'électrophile, nous avons décidé d'inverser la séquence aldol. La partie nucléophile devient électrophile et la partie électrophile devient nucléophile (figure 69).



**Figure 69** : nouvelle séquence aldol proposée

Ce choix implique une nouvelle stratégie de synthèse quant aux étapes suivantes. La chimie qui découle de cette nouvelle voie de synthèse est très peu décrite dans la littérature et un certain nombre d'étapes vont devoir être explorées (figure 70).

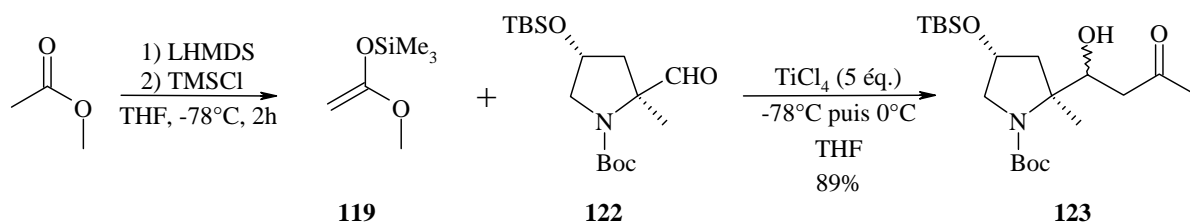


**Figure 70** : nouvelle rétrosynthèse induite par le changement de stratégie au niveau de l'aldol

Cette nouvelle voie de synthèse utilise un pyrrole oxydé en lieu et place d'un pyrrole protégé en position 2. L'idée est de pouvoir alkyler en position 5 et ensuite de réduire sélectivement le pyrrole.

## 6 Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-(2-nitrophényl)-butyrique acide méthyle ester **121**

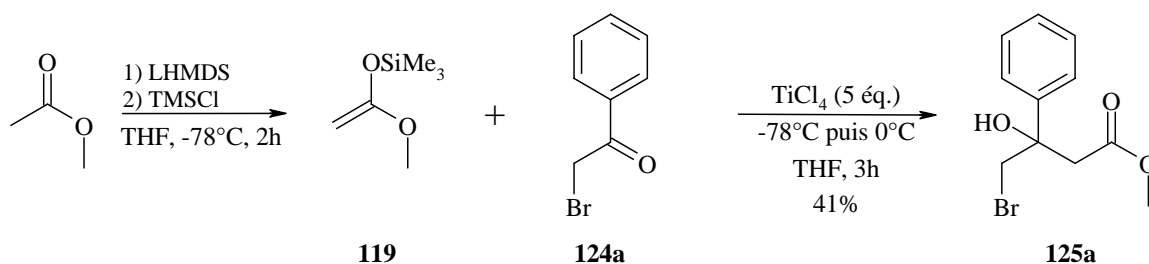
Notre travail préliminaire sur cette synthèse se base sur le travail de Ohtake et al.<sup>61</sup>. En 1997, ils publient une étude sur une réaction aldol croisée de type Mukaiyama entre l'aldéhyde **122** et le (1-méthoxy-vinyloxy)-triméthyl-silane **119** (figure 71).



**Figure 71** : réaction aldol selon Ohtake et al. entre le silyle énol ester **119** et l'aldéhyde **122**

Deux choses sont à relever dans cette synthèse. Tout d'abord, ils synthétisent le silyle énol ester **119** et engagent in situ l'aldéhyde pour la réaction aldol. Dans ces conditions, ils placent le  $\text{TiCl}_4$  dans le THF, ce qui, nous l'avons vu, n'est pas très favorable, puisque le titane présente une grande affinité pour l'oxygène. Ils obtiennent cependant un excellent rendement. Ces résultats soulignent deux faits importants : la nucléophilie du silyle énol ester **119** doit être excellente et ne demande que peu d'activation. Le carbonyle mis en jeu (aldéhyde) est probablement le meilleur partenaire pour ce type de réaction. Il faut encore souligner qu'ils utilisent un large excès de silyle énol ester (4 équivalents).

Dans ce contexte, nous avons essayé de reproduire ces résultats en adaptant cette réaction à notre propre système (figure 72).



**Figure 72** : premier essai de couplage aldol suivant la méthode de Ohtake et al.<sup>61</sup>

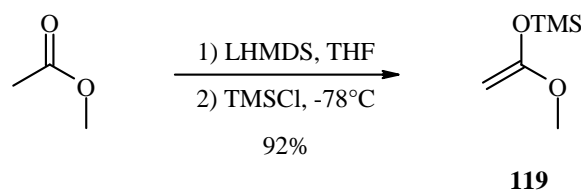
Suivant strictement le mode opératoire de Ohtake et al., nous avons obtenu un rendement de 41% de produit de couplage **125a**. Cette réaction est particulièrement propre, et nous n'avons observé que le produit de couplage et le bromoacétaldéhyde **124a**.

Ce résultat démontre que le couplage peut avoir lieu, même dans des conditions où le  $\text{TiCl}_4$  peut être considéré comme désactivé, puisqu'en présence de THF comme solvant. Ceci démontre aussi que la nucléophilie et l'électrophilie respectives des deux réactifs sont suffisantes pour que la réaction ait lieu.

## 6.1 Etude systématique des conditions de réaction

Fort de ce résultat, nous avons entrepris la démarche de changer les conditions de réaction afin d'améliorer le rendement. Nous avons commencé par séparer les deux réactions, formation du silyle énoï ester et réaction aldol, ceci dans le but d'éviter la présence de THF dans la réaction aldol et de pouvoir ainsi mieux maîtriser l'activité du  $\text{TiCl}_4$ .

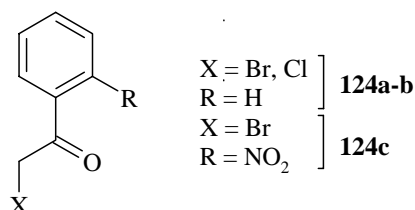
La première étape est donc de synthétiser et d'isoler le silyle énoï ester (figure 73).



**Figure 73** : synthèse du silyle énoï ester **119**

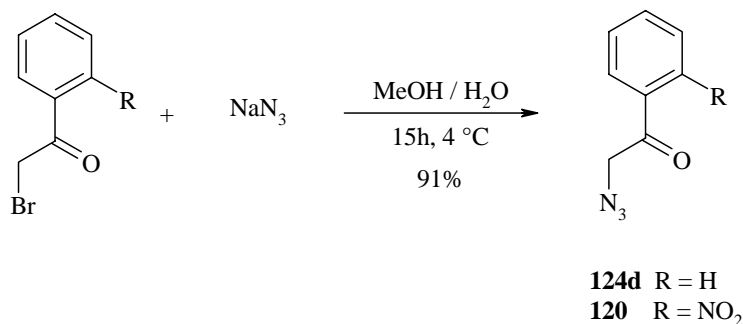
Pour cette synthèse, nous avons repris la première partie de la synthèse décrite par Ohtake et al.<sup>61</sup> et isolé l'énoï en faisant précipiter les sels dans un premier temps, au moyen de pentane anhydre, puis en distillant le mélange dans un deuxième temps. Ce composé est tout à fait stable pour autant que les conditions anhydres de stockage soient respectées et qu'il soit conservé à  $-20^\circ\text{C}$ . Le rendement de cette réaction est excellent et est probablement quantitatif mais nous avons privilégié la pureté à la quantité lors de la distillation.

En ce qui concerne la cétone, nous avons dans un premier temps réalisé nos réactions de couplage avec des analogues commerciaux (figure 74).



**Figure 74** : analogues commerciaux utilisés dans l'étude de la réaction de couplage aldol

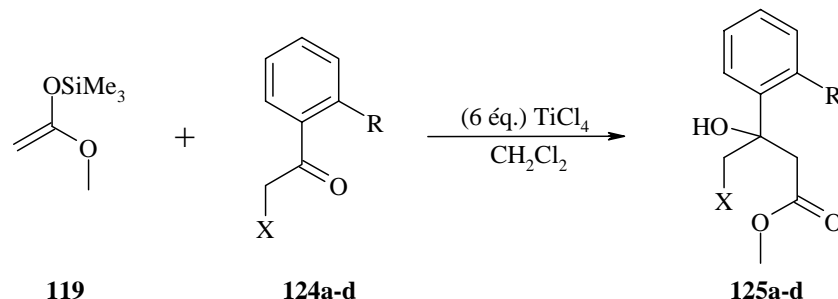
L'élaboration des dérivés azido est basée sur le travail de A. Meunier<sup>56</sup> (figure 75).



**Figure 75** : synthèse des dérivés azido selon A. Meunier<sup>56</sup>

Nous avons donc pu tester cinq dérivés distincts et appréhender les différences de réactivité notamment en ce qui concerne le substituant en  $\alpha$  de la cétone.

Dans la première série d'essais que nous avons réalisée, nous avons porté notre attention sur les variations de la température, les temps de réaction, le nombre d'équivalents de silyle énoï ester et la nature du substituant X (tableau 4).



**Tableau 4 :** substituants, température, temps de réaction, nombre d'équivalents de silyle énoï ester et rendements relatifs à la réaction aldol étudiée

Entrée	Subst. X	Subst. R	Temp. /°C	Temps de réaction /h	Enol /nb d'éq.	Prod.	Rend.
1	N <sub>3</sub>	H	-78	6	1	<b>125d</b>	7%
2	N <sub>3</sub>	H	-40	15	2	<b>125d</b>	10%
<sup>a</sup> 3	Cl	H	-55	15	1.1	<b>125b</b>	14%
<sup>b</sup> 4	N <sub>3</sub>	H	-55	15	2	<b>125d</b>	dégradation
<sup>b</sup> 5	Cl	H	-55	20	2	<b>125b</b>	16%
6	Cl	H	-40	20	3	<b>125b</b>	20%
7	Br	H	-78 puis -25	6	3	<b>125a</b>	39%
8	Br	NO <sub>2</sub>	-78 puis -55	19	1.5	<b>125c</b>	18%
9	Br	NO <sub>2</sub>	-78 puis -25	19	1.5	<b>125c</b>	27%
<sup>c</sup> 10	Br	NO <sub>2</sub>	-78 puis -25	19	3	<b>125c</b>	26%

<sup>a</sup> 4 équivalents de TiCl<sub>4</sub> ont été utilisés dans ce cas

<sup>b</sup> 5 équivalents de TiCl<sub>4</sub> ont été utilisés dans ce cas

<sup>c</sup> 1.5 équivalents d'énoï sont d'abord ajoutés, puis après 6h à -25°C, 1.5 équivalents supplémentaires

Après cette première série de réactions, nous pouvons faire un certain nombre de remarques :

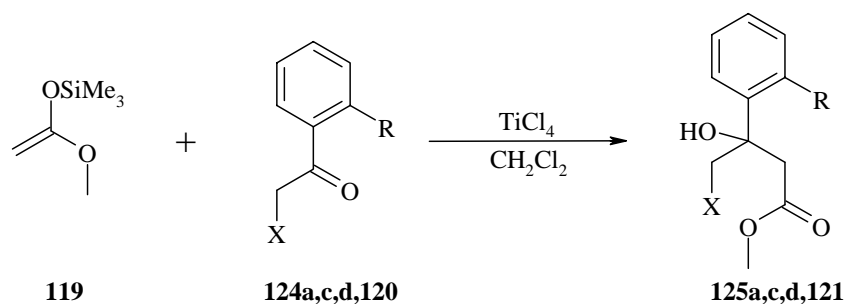
- Le substituant azido semble être le moins stable dans le milieu réactionnel. On obtient les plus faibles rendements et même une complète dégradation dans le cas de l'entrée trois.
- Des substituants chlorure ou bromure, il semble qu'il n'y ait pas de différence notable. La réactivité du bromure est peut-être légèrement meilleure.
- La substitution en R par un groupe nitro ne semble pas influencer de manière significative la réaction.
- La température du milieu réactionnel semble jouer un rôle majeur. Si la température est trop basse, le rendement s'en ressent rapidement (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 8). Les meilleurs résultats sont obtenus avec une température maintenue à -25°C (entrées 7, 9 et 10). Cependant, dans ces cas-là, le nombre de produits secondaires formés augmente sensiblement.

- Il semble qu'il soit inutile de laisser la réaction tourner plus de quelques heures. Selon le suivi de ces réactions, la conversion des réactifs ne change plus passé 6 heures. La conséquence évidente d'un temps de réaction trop long est la probable dégradation des produits.
- Finalement, le nombre d'équivalent d'énol semble être aussi très important. Le meilleur résultat (entrée 7) fait intervenir trois équivalents de silyle énol ester. Il semble que cet énol ne présente pas une stabilité très grande au milieu réactionnel.

Dans la majorité des cas décrits dans le tableau 4, la réaction est relativement propre et les produits ont pu être isolés sans grande difficulté. Cette série de résultats nous a renseignés sur les changements que nous allons opérer pour essayer d'améliorer les rendements. Nous avons fait varier les paramètres suivants :

- ❖ Le nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$ . La diminution du nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$  devrait rendre le milieu plus « doux » et donc minimiser la dégradation des produits de départ et de couplage.
- ❖ La température. La température du mélange réactionnel va être augmentée, ceci pour essayer d'augmenter la réactivité.
- ❖ Le temps de réaction. Le temps de réaction devrait être plus court puisque la température plus élevée. La réaction doit être suivie de très près afin de déterminer la frontière réaction/dégradation.
- ❖ Le nombre d'équivalents d'énol. Déterminer si l'excès d'énol est nécessaire ou s'il peut être diminué.
- ❖ Dans les conditions citées précédemment, si la variation du substituant X influence ou non la réactivité de l'électrophile.

Le tableau 5 résume les résultats obtenus lors de cette deuxième série de tests.



**Tableau 5 :** substituants, température, temps de réaction, nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$ , nombre d'équivalents de silyle énol ester et rendements relatifs à la réaction aldol étudiée

Entrée	X	R	<sup>a</sup> Temp. /°C	<sup>b</sup> Temps de réaction /h	$\text{TiCl}_4$ / nb d'éq.	Enol /nb d'éq.	Prod.	Rend.
1	Br	$\text{NO}_2$	-15 puis RT	15	0.5	1.5	<b>125c</b>	25%
2	Br	$\text{NO}_2$	-30 puis -13	16	0.5	3	<b>125c</b>	48%
3	Br	H	-30 puis -13	3.5	0.5	3	<b>125a</b>	87%
4	$\text{N}_3$	H	-30 puis -13	1.25	0.5	3	<b>125d</b>	74%
5	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.5	3	<b>121</b>	70-80%
6	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	1.75	0.5	2	<b>121</b>	50%
7	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.5	2	<b>121</b>	37%
8	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.4	3	<b>121</b>	73%
9	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.3	3	<b>121</b>	58-77%
10	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.2	3	<b>121</b>	73%
11	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	0.75	0.1	3	<b>121</b>	71%
12	$\text{N}_3$	$\text{NO}_2$	-30 puis -15	2	0.1	3	<b>121</b>	72%

<sup>a</sup>l'ajout des réactifs se fait à la température la plus basse. Après ~15min, la température est remontée.

<sup>b</sup>temps de réaction total dès le début de l'ajout des réactifs.

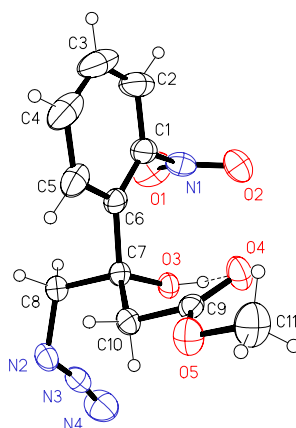
Globalement les changements apportés se sont révélés judicieux puisque les rendements relevés sont bons à très bons. Cette série de réactions met en évidence un certain nombre de points :

- La température du mélange réactionnel doit être maintenue aux environs de  $-15^\circ\text{C}$ . Si la température est plus élevée, on voit apparaître de nombreux produits secondaires et de dégradation (entrée 1).
- En relation avec ce premier point, le temps de réaction ne doit pas être trop long. La réaction, dans les bonnes conditions de température et d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$  et d'énol, est très rapide (entre 45min et 2h) et si le mélange réactionnel n'est pas traité dans ce temps imparti, on observe la dégradation des produits de départ et de couplage.
- Le nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$  est aussi un paramètre important. Le silyle énol ester étant un bon nucléophile, la quantité de  $\text{TiCl}_4$  nécessaire au bon fonctionnement de la réaction est inférieure à un équivalent. Cela dit, comme nous l'ont montré les différents tests effectués, la reproductibilité de la réaction est meilleure lorsque 0.5 équivalent sont mis en jeux. En dessous de cette valeur, la réaction a lieu avec des

rendements sensiblement équivalents, mais ils peuvent varier pratiquement du simple au double d'une fois à l'autre.

- Le nombre d'équivalents d'énol est aussi un facteur déterminant dans le bon fonctionnement de cette réaction. En dessous de trois équivalents, les rendements chutent sensiblement (entrées 6 et 7). Ceci suggère une stabilité moyenne au milieu réactionnel comme nous l'avions déjà remarqué lors de nos premiers tests. Cela dit, le fait que le nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$  soit fortement réduit rend le milieu réactionnel plus doux et limite donc la dégradation de l'énol.
- Finalement, l'influence des substituants R et X, sans être fondamentale pour le bon déroulement de la réaction, est quand même sensible. Il apparaît clairement que la fonction azido se dégrade dans le milieu réactionnel relativement rapidement. Il est d'autant plus important dans ce cas de suivre la réaction et de la traiter le plus rapidement possible afin de minimiser cette dégradation. Nous discuterons plus en détail de l'influence des substituants R et X dans le paragraphe suivant.

Les produits de couplage de cette réaction sont tous des solides. Par conséquent, nous avons pu obtenir des monocristaux de l'azido **121**, molécule que nous utilisons pour continuer notre synthèse. La figure 76 montre la structure rayons X du composé.

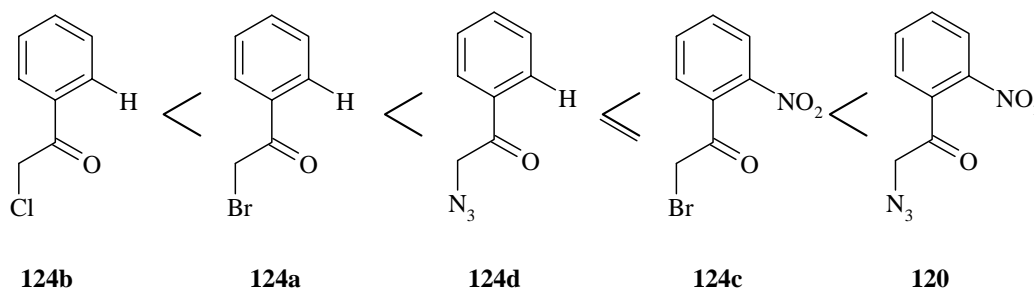


**Figure 76** : structure rayons X de l'azido **121**

On peut remarquer une liaison hydrogène intramoléculaire entre le carbonyle de l'ester O(4) et le proton de l'alcool H(O(3)). Cette liaison hydrogène est plutôt faible, la distance O(3)-O(4) étant de 2.94 Å contre 2.71 Å pour une liaison normale.

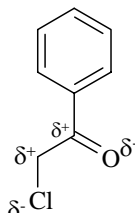
## 6.2 Influence des substituants R et X sur l'électrophilie de la cétone

L'influence des substituant R et X sur la réaction s'exprime concrètement par une vitesse de réaction un peu plus rapide comme le montre les entrées 3, 4 et 5 du tableau 5. On peut en fait classer par ordre croissant, selon la vitesse de réaction, les différents analogues testés pour cette réaction (figure 77).



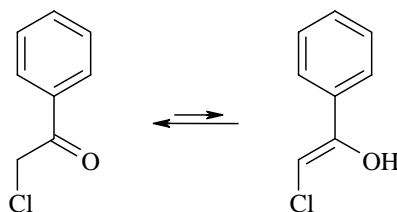
**Figure 77** : classement par ordre croissant, selon la vitesse de réaction, des analogues **124a-d** et **120**

L'effet du substituant en  $\alpha$  de la cétone peut être interprété de la façon suivante. Plus le substituant X est électronégatif, plus il induit une polarisation de la liaison X-C. Cet effet est appelé l'effet inductif. Cet effet peut se propager à travers les liaisons et provoquer une polarisation plus ou moins grande (figure 78).



**Figure 78** : effet inductif du chlore sur les liaisons adjacentes

Cependant, lorsque le groupe attracteur est en  $\alpha$  d'une cétone, il a pour effet de stabiliser la forme énol ou autrement dit d'augmenter l'acidité du proton en  $\alpha$  de la cétone. Cette stabilité est encore plus prononcée par la conjugaison de la double liaison avec le cycle aromatique (figure 79).



**Figure 79** : équilibre céto-énol stabilisé par la présence d'un groupe électro-attracteur.

Il est clair que la forme énolique de la cétone ne peut en aucun cas réagir comme électrophile et par conséquent, la vitesse de réaction est d'autant plus faible que la quantité d'énol est grande.

Les substituants X peuvent être classés en fonction de leur électronégativité par ordre décroissant (figure 80).



**Figure 80** : classement des substituants X par ordre décroissant d'électronégativité

La présence du groupe nitro sur le phényle réduit cet effet dans le cas du brome. Dans le cas du substituant azido, c'est le substituant le moins électroattracteur et présente donc la vitesse de réaction la plus élevée. Cet effet est encore accentué si le groupe nitro est présent sur le phényle.

Ces remarques sont corrélées par une mesure  $^{13}C$ -RMN du carbonyle (tableau 6).

**Tableau 6** : mesure  $^{13}C$ -RMN de la cétone pour les composés

Composés	124b	124a	124d	124c	120
C=O /ppm	190.7	191.1	193.1	194.3	197.1

On remarque que plus la fonction carbonyle est déblindée, plus la réaction est rapide. Cette séquence suit parfaitement les observations expérimentales.

### 6.3 Remarques pratiques

Pour que cette réaction soit parfaitement reproductible, il faut appliquer strictement les points suivants :

- La verrerie est séchée durant une nuit à 150°C puis placée immédiatement sous argon lorsque le montage est préparé.
- Le dichlorométhane est distillé sur  $P_2O_5$  et est engagé tout de suite.
- Le  $TiCl_4$  est fraîchement distillé sur polyvinylpyridine, dilué dans du  $CH_2Cl_2$  anhydre et ajouté goutte à goutte à -30°C.
- Les températures indiquées sont toujours celles du bain réfrigérant. Il est important de les maintenir le plus stable possible.
- Le suivi de la réaction se fait par neutralisation et extraction d'une petite quantité de mélange réactionnel. Après avoir séché et évaporé les solvants, il est possible de faire une plaque CCM et une  $^1H$ -RMN.
- A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé à froid sur un système biphasique chloroforme/NaOH 2N. La quantité de NaOH doit être équimolaire au HCl dégagé par l'hydrolyse du  $TiCl_4$  (un équivalent de  $TiCl_4$  dégage quatre équivalents de HCl). Ce point est particulièrement important afin d'être dans les conditions les plus neutres possibles.

## 6.4 Conclusions

Nous sommes parvenus à mettre au point cette réaction en trouvant les valeurs optimales pour les paramètres suivants :

- La température ne doit pas dépasser  $-15^{\circ}\text{C}$ . Au delà de cette température, les produits de départ et de couplage se dégradent.
- A cette température, la vitesse de réaction est plus grande. Si la réaction n'est pas traitée au bon moment, le produit de couplage se dégrade progressivement.
- La quantité de  $\text{TiCl}_4$  a été ramenée à 0.5 équivalents pour deux raisons principales. La nucléophilie du silyle énol ester est suffisante pour que l'activation de la cétone par le catalyseur puisse être faible. Le mélange réactionnel est ainsi plus doux et la dégradation de l'énol est donc moins marquée.
- La quantité d'énol a été fixée à trois équivalents. Une quantité plus faible fait chuter les rendements. Il y a vraisemblablement compétition entre l'hydrolyse de l'énol et la réaction de couplage.
- Finalement, de tous les substituants X étudiés, le groupe azido présente la meilleure réactivité mais aussi se dégrade le plus rapidement dans le milieu réactionnel. Le groupe nitro sur le phényle augmente aussi le caractère électrophile de la cétone.

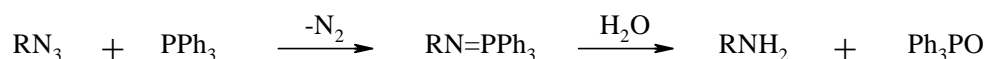
Nous avons réussi à augmenter le rendement de cette réaction de 7 à 74%. Ce développement est en fait le meilleur compromis entre la réactivité de la cétone, le temps de réaction et la dégradation de l'énol et de l'azido dans le milieu réactionnel.



## 7 Réaction de Staudinger (Aza-Wittig)

### 7.1 Généralités

La réaction de Staudinger consiste à faire réagir une phosphine avec un groupe azido. Le produit résultant est une phosphine imide. En présence d'eau, cette dernière s'hydrolyse libérant ainsi l'amine correspondante (figure 81) <sup>62</sup>.



**Figure 81** : réaction de Staudinger et hydrolyse de la phosphine imide

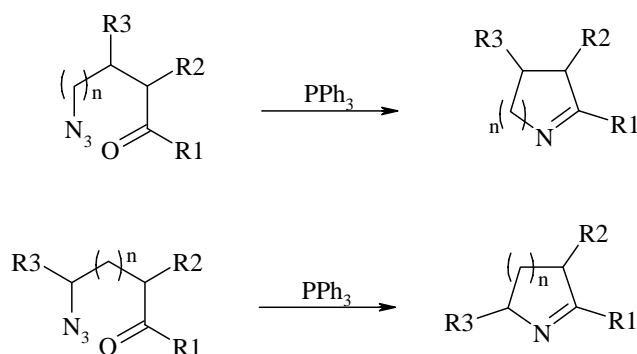
Cette réaction, publiée en 1919 par Staudinger <sup>63</sup>, est une méthode de réduction des azotures hautement chimiosélective. Contrairement aux méthodes plus classiques (hydrogénation, hydrures), elle supporte la présence de la plupart des fonctions sans les affecter.

Le principal problème de cette réaction est la présence de l'oxyde de triphényle phosphine comme produit secondaire, composé difficile à éliminer.

Différents types de phosphine peuvent être utilisés (triphényle phosphine, tributyle phosphine, triéthyle phosphine) ce qui en général pallie au problème de purification. Cependant dans les cas des tributyle et triéthyle phosphines, leur coût est beaucoup plus élevé et leur odeur beaucoup plus forte que pour la triphényle phosphine.

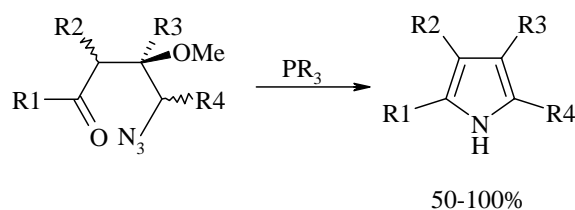
### 7.2 Formation d'imines cycliques à partir d'azidocétones

Un développement intéressant de cette réaction est la formation d'imine cyclique à partir des azidocétones correspondantes en présence de PPh<sub>3</sub>. Dans les années 1980, Vaultier et al. ont développé toute une série de réactions permettant l'obtention d'imines cycliques différemment substituées (figure 82) <sup>64;65</sup>.



**Figure 82** : formation d'imines cycliques d'après Vaultier et al. <sup>64;65</sup>

Dans notre groupe, A. Meunier a développé la synthèse d'une série de pyrroles en s'inspirant de la méthode de Vaultier et al. (figure 83) <sup>56</sup>.

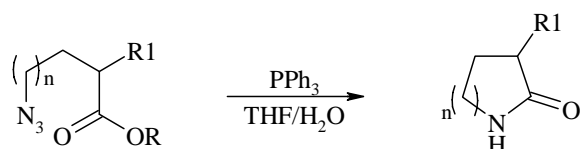


**Figure 83** : formation des pyrroles selon A. Meunier <sup>56</sup>

La formation de l'imine cyclique, puis l'élimination du groupe méthoxy permet l'aromatisation du cycle et donc l'obtention du pyrrole en une seule étape.

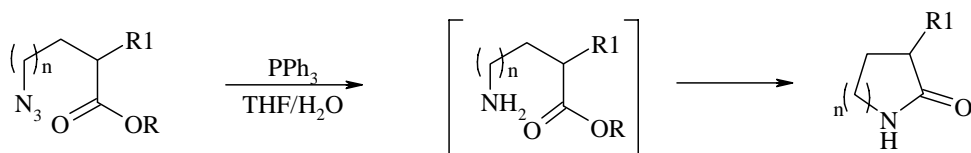
### 7.3 Formation de lactames à partir d'azidoesters

Vaultier et al. ont également mis en évidence la formation de lactames à partir d'azidoesters (figure 84) <sup>66;67</sup>.



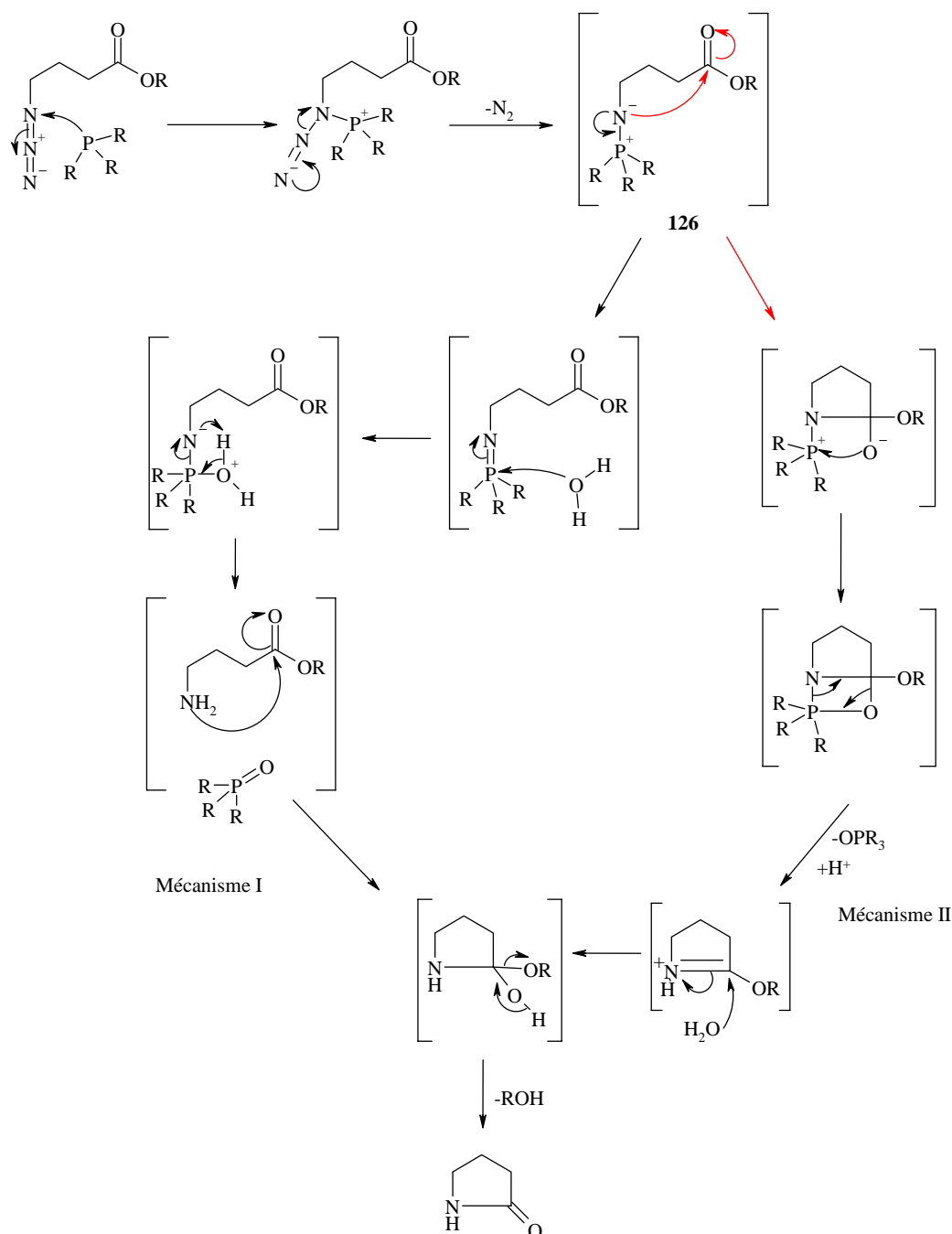
**Figure 84** : formation de lactame selon Vaultier et al. <sup>66;67</sup>

Vaultier postule la formation de l'amine libre puis ensuite la condensation de cette dernière sur le carbonyle de l'ester (figure 85).



**Figure 85** : intermédiaire de type amine selon Vaultier et al. <sup>67</sup>

La présence d'eau en quantité équimolaire peut effectivement suggérer l'hydrolyse de la phosphine imide mais on peut se poser la question de savoir si l'hydrolyse est favorisée par rapport à la réaction intramoléculaire. La figure 86 propose deux alternatives du mécanisme de cette réaction.



**Figure 86** : mécanisme postulé par Vaultier et al. (mécanisme I) et l'alternative passant par la réaction intramoléculaire (mécanisme II)

A partir de l'intermédiaire clé **126**, le mécanisme peut passer par une hydrolyse (réaction intermoléculaire) puis par la condensation de l'amine sur le carbonyle (mécanisme I). Cependant, toujours à partir de **126**, il est possible que le mécanisme passe par une réaction intramoléculaire (mécanisme II) et l'eau n'interviendrait qu'à la fin du processus comme nucléophile.

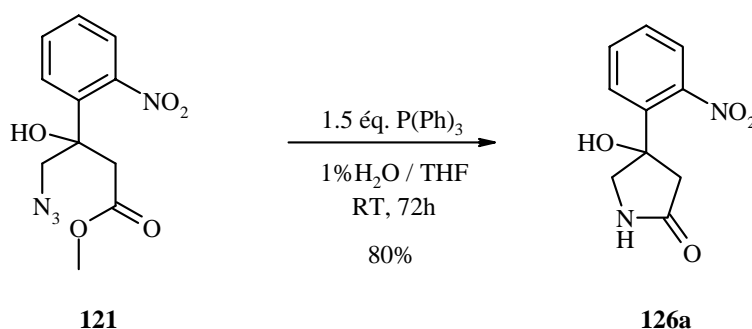
Les réactions intramoléculaires sont souvent plus rapides que les réactions intermoléculaires. On pourrait imaginer marquer l'oxygène de l'eau présente dans le mélange réactionnel afin de déterminer la quantité de phosphine oxyde marquée. Comme pour le mécanisme I, c'est l'eau

qui est source d'oxygène pour la formation de la phosphine oxyde, et que pour le mécanisme II, c'est l'oxygène de l'ester, on pourrait ainsi déterminer la proportion de réaction intermoléculaire (mécanisme I) par rapport à la réaction intramoléculaire (mécanisme II). Ceci permettrait également de varier les conditions réactionnelles afin de savoir si l'un des mécanismes pourrait être favorisé par rapport à l'autre.

#### 7.4 Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one **126a**

L'étape suivant la réaction aldol est l'obtention du cycle à cinq chaînons par l'application de la réaction de Staudinger sur le composé **121**.

Nous avons fait réagir l'azido **121** avec la triphényl phosphine dans les mêmes conditions que Vaultier et al. c'est-à-dire dans le THF en présence d'eau à température ambiante (figure 87).

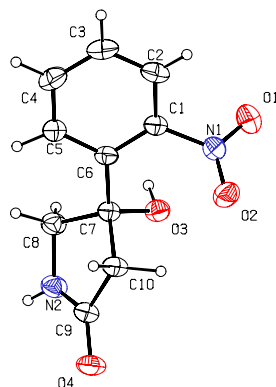


**Figure 87** : synthèse du lactame **126a**

Nous avons cependant légèrement modifié le mode opératoire de Vaultier en augmentant le nombre d'équivalents de phosphine et d'eau (1% du volume de THF). Ces légères modifications ont permis d'obtenir un excellent rendement de 80%.

La molécule **126a** est particulièrement insoluble. Dans un premier temps, nous avons pris le précipité blanc qui apparaît environ 24 heures après le début de la réaction, pour la phosphine oxyde. Il s'est avéré en fait qu'il s'agissait bel et bien du composé **126a**, qui précipite dès sa formation. Il est dès lors très simple de l'isoler, il suffit d'évaporer le THF, de reprendre le solide avec du méthanol, de chauffer à reflux et de laisser refroidir la solution. Il ne reste plus qu'à filtrer et à bien rincer le solide avec de l'acétate d'éthyle pour enlever toute trace de phosphine oxyde.

Nous sommes parvenus à obtenir des monocristaux de ce composé et la structure rayons X est présentée figure 88.



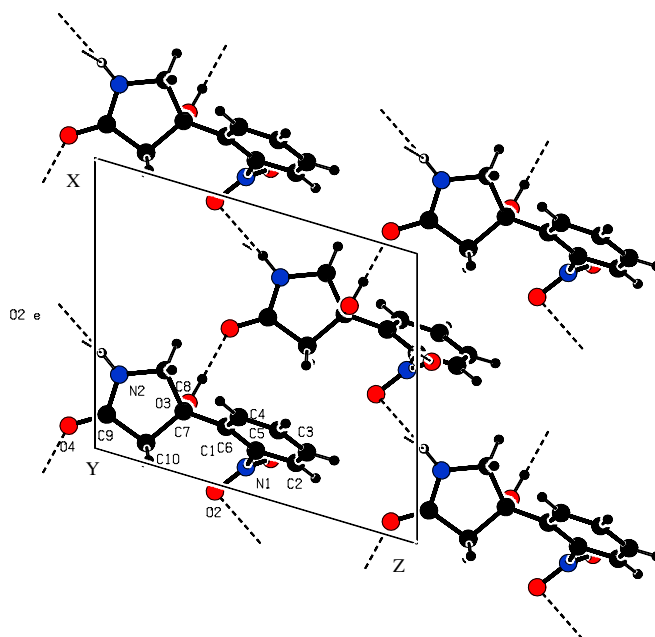
**Figure 88** : structure rayons X du lactame **126a**

Cette molécule présente la particularité de former des liaisons hydrogènes entre tous les groupes fonctionnels. Cette molécule possède en fait deux groupes donneurs de proton (NH et OH) et deux groupes accepteurs de proton (NO<sub>2</sub> et C=O). Le tableau 7 présente les différentes liaisons hydrogènes avec leur distance en Å.

**Tableau 7** : atomes impliqués dans les liaisons hydrogènes du composé **126a** en fonction de la distance des ponts hydrogènes

Entrée	Atomes	Distance / Å	Remarques
1	O(3)-H-O(4)	2.72	Longueur de liaison normale
2	N(2)-H-O(1)	3.15	Longueur de liaison normale
3	N(2)-H-O(2)	3.23	Longueur de liaison longue

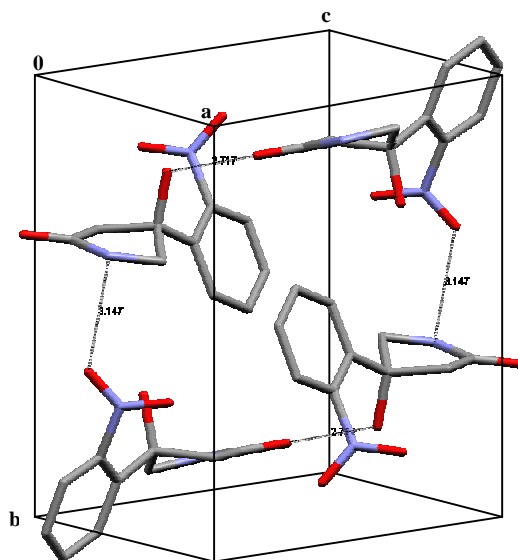
Chaque molécule est liée avec quatre partenaires différents comme le montre la figure 89.



**Figure 89** : vue du plan X-Z de la maille élémentaire du composé **126a**

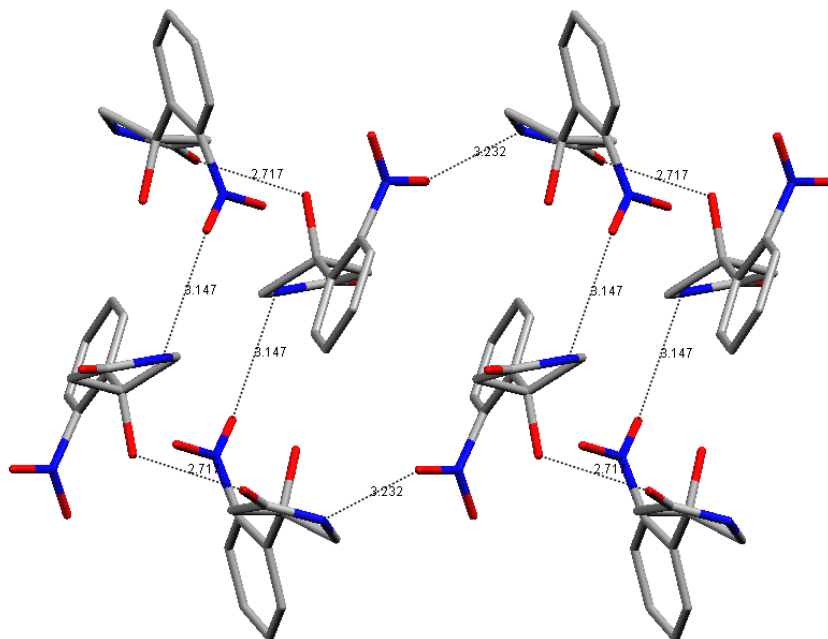
De plus, on peut observer une liaison hydrogène faible entre le deuxième oxygène du groupe nitro et le proton du lactame (entrée 3, tableau 7).

La maille élémentaire est constituée de quatre molécules qui forment entre elles un carré. Chaque molécule fait deux liaisons hydrogènes avec deux autres molécules de la maille. On remarque une alternance d'une liaison hydrogène O-H-O d'une longueur de 2.72 Å (entrée 1, tableau 7) et d'une liaison hydrogène O-H-N d'une longueur de 3.15 Å (entrée 2, tableau 7) (figure 90).



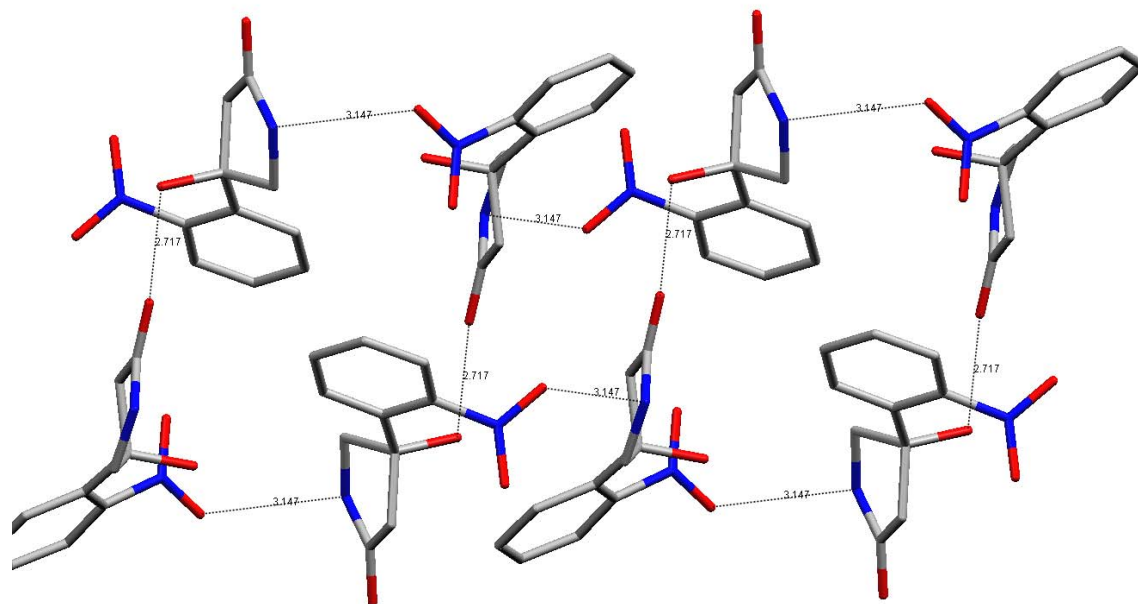
**Figure 90** : vue de la maille élémentaire et des liaisons hydrogènes reliant les quatre molécules

Ce carré « élémentaire » s'étend dans les trois dimensions de l'espace. La figure 91 présente une extension de la maille dans la direction a.



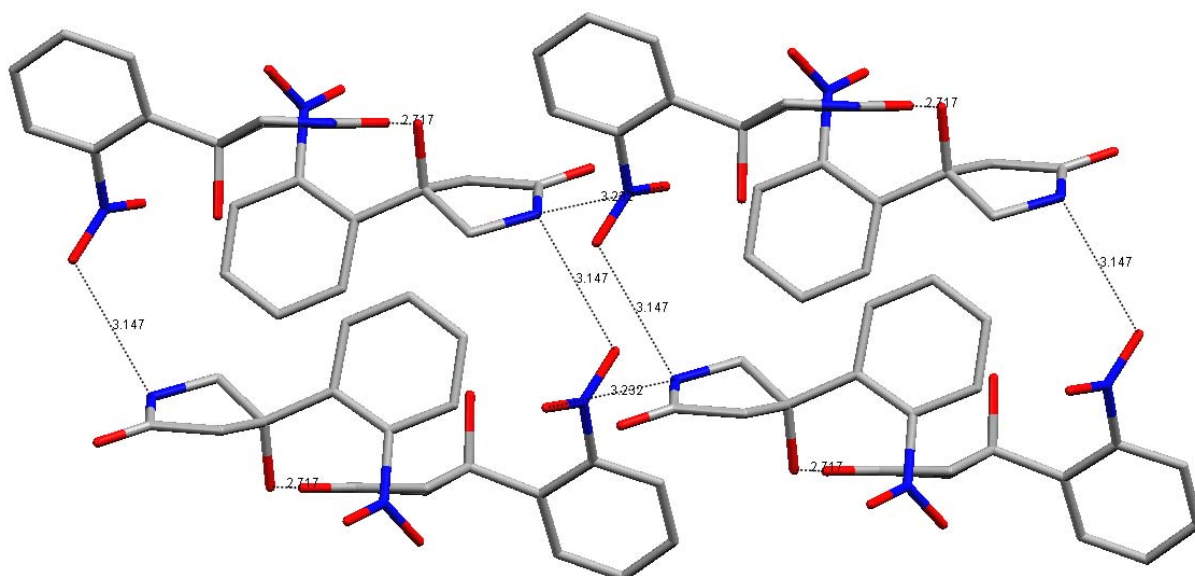
**Figure 91** : extension de la maille élémentaire dans la direction a

On remarque que les carrés élémentaires de la maille se répètent à l'infini liés entre eux par deux liaisons hydrogènes faibles O-H-N (entrée 3, tableau 7). Par contre, si la maille est étendue dans la direction b, les liaisons hydrogènes reliant les carrés élémentaires sont des liaisons O-H-N normale (entrée 2, tableau 7), figure 92.



**Figure 92** : extension de la maille élémentaire dans la direction b

L'extension de la maille dans la direction c se fait au moyen du même type de liaison que dans le cas de la direction a c'est-à-dire avec la liaison hydrogène faible (entrée 3, tableau 7), figure 93.



**Figure 93** : extension de la maille élémentaire dans la direction c

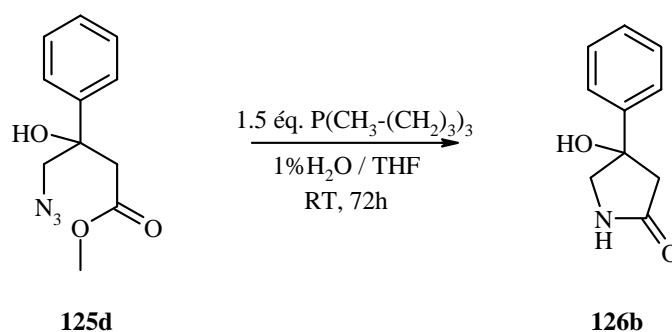
En résumé, chaque molécule fait trois types de liaison hydrogène. Un premier groupe, constitué de deux accepteurs ( $\text{NO}_2$  et  $\text{C}=\text{O}$ ) et de deux donneurs ( $\text{NH}$  et  $\text{OH}$ ) qui contribuent aux liaisons hydrogènes observées dans la maille élémentaire. Les longueurs de ces liaisons

sont tout à fait conformes aux mesures normalement observées avec ce type de groupements fonctionnels.

L'extension de la maille élémentaire dans les trois dimensions se fait grâce à un seul groupe donneur-accepteur (NH et NO<sub>2</sub>) qui forme deux types de liaisons hydrogènes distinctes. L'une, avec des longueurs de liaison normales (3.15 Å) permet l'extension de la maille dans la direction b et l'autre avec une longueur de liaison plus longue (3.23 Å) permet l'extension de la maille dans les directions a et c.

Cette molécule forme au total six liaisons hydrogènes distinctes dans six directions différentes. La complexité de l'arrangement supramoléculaire de ce composé est de ce fait difficile à appréhender. Cela dit, ce nombre important de ponts hydrogènes explique probablement la très faible solubilité de ce composé.

Nous avons synthétisé un deuxième composé de ce type à partir de l'azido **125d** (figure 94).

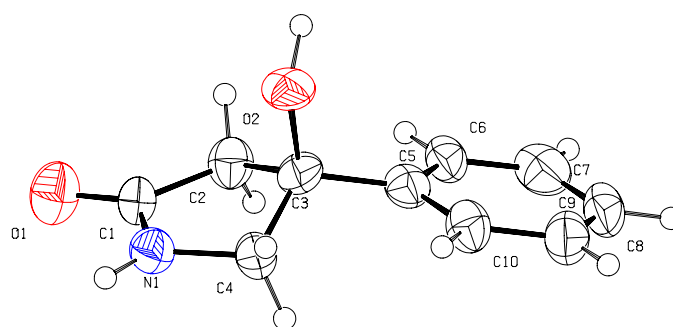


**Figure 94** : synthèse du lactame **126b**

Le composé **126b** n'a pas de groupement nitro sur le cycle phényle. Comme nous l'avons vu précédemment pour la molécule **126a**, le groupe nitro est impliqué dans deux liaisons hydrogènes distinctes avec le proton de la fonction lactame. L'absence du nitro pour le composé **126b** a une influence sur sa solubilité et nous avons dû modifier le mode opératoire en ce qui concerne la partie purification. Si nous avons observé un précipité dans ce cas, nous n'avons pas pu procéder de la même manière que précédemment, le composé **126b** étant totalement soluble dans le méthanol. Une simple filtration n'a pas permis de récupérer beaucoup de produit (~30%) ce qui signifie qu'il est partiellement soluble dans le THF également.

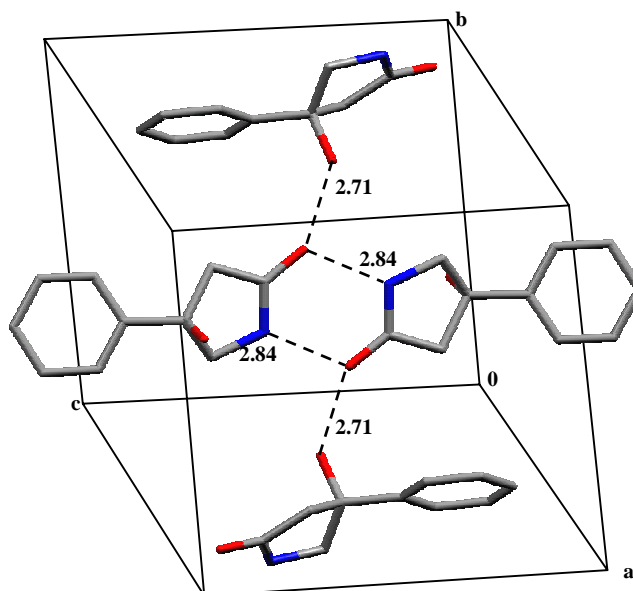
Comme nous n'avons pas pu appliquer la même méthode dans ce cas, nous avons essayé de purifier le mélange par chromatographie sur silice. Malheureusement, le triphényl phosphine oxyde a posé un problème majeur dans ce cas et nous ne sommes pas parvenus à séparer le produit de ce dernier. Nous avons alors décidé de changer de phosphine et nous avons utilisé la tributyle phosphine. L'oxyde correspondant a pu alors être séparé sur colonne et nous avons ainsi obtenu un rendement de 76%.

Nous avons également pu obtenir des monocristaux de cette molécule et la structure rayons X est présentée figure 95.



**Figure 95** : structure rayons X du composé **126b**

Cette molécule possède essentiellement un accepteur de proton (C=O) pour deux donneurs de proton (NH et OH). Cependant, comme le montre la figure 96, le carbonyle met en jeu ses deux doublets libres et forme une liaison hydrogène avec le proton de l'alcool et avec le proton du NH.



**Figure 96** : vue de la maille élémentaire et des différentes liaisons hydrogènes pour le composé **126b**

Le composé **126b** s'organise dans l'espace essentiellement en dimères, la fonction lactame étant alignée l'une envers l'autre (2 x liaisons C=O-H-N). Ce genre d'arrangement pour des fonctions lactames est prévisible et est bien connu dans la littérature <sup>68</sup>.

Les dimères sont reliés entre eux par le deuxième type de liaison hydrogène (1 x liaison C=O-H-O) et forment ainsi un arrangement unidimensionnel. Les distances de liaisons pour ces deux différents ponts hydrogènes sont conformes aux mesures effectuées pour ce type de fonctions.

Il est intéressant de relever les différences entre l'arrangement spatial des composés **126a** et **b**. Le tableau 8 rassemble les principales différences structurales entre ces deux composés.

**Tableau 8** : comparaison entre les composés **126a** et **b**

Composé	Nb de ponts H	Atomes	Arrangement spatial
<b>126a</b>	6	O-H-O=C N-H-O=N N-H-O=N	3D
<b>126b</b>	4	O-H-O=C N-H-O=C	1D

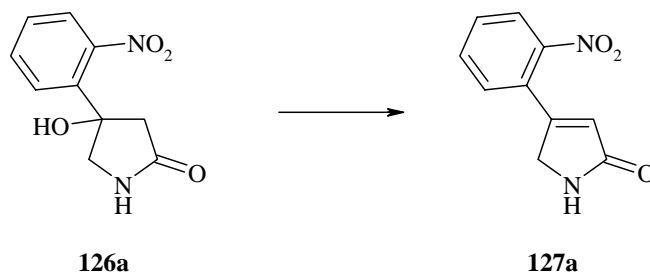
On remarque immédiatement que la présence du groupe nitro sur le composé **126a** induit deux liaisons hydrogènes supplémentaires. La nature des ponts H est aussi différente. Seul la liaison carbonyle-alcool est commune. Le NH du lactame quant à lui se lie de préférence au groupe nitro ce qui empêche la formation des dimères observés pour le composé **126b**.

La présence du nitro a une deuxième conséquence sur la géométrie même de la molécule. En effet, les deux cycles du composé **126b** sont quasiment planaires. Pour le composé **126a** par contre, la présence du groupe nitro induit, par gêne stérique, la formation d'un angle dièdre entre les deux cycles.

En conclusion, le groupe nitro induit un arrangement spatial tridimensionnel en empêchant la formation de dimères et en formant deux nouveaux ponts hydrogènes. Ces différences peuvent être mises en relation directe avec les observations que nous avons faites concernant la solubilité de ces deux composés.

## 8 Élimination de l'alcool tertiaire

L'étape suivante de notre synthèse est l'élimination du groupe hydroxy afin d'obtenir un pyrrole oxydé (figure 97).



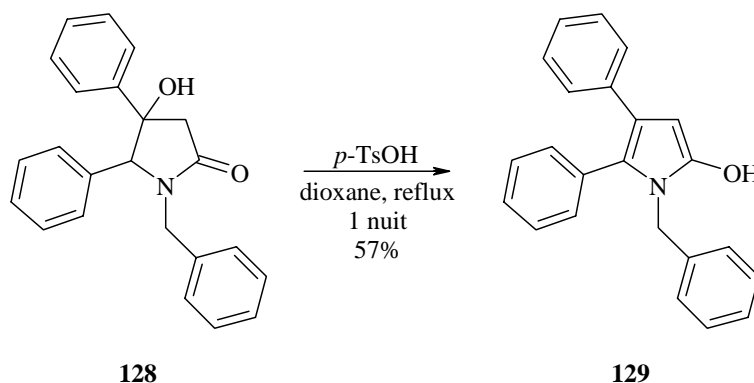
**Figure 97** : élimination de l'alcool tertiaire pour l'obtention du pyrrole oxydé **127a**

Très peu d'articles dans la littérature rapportent l'élimination d'un alcool tertiaire sur une pyrrolidinone.

### 8.1 Littérature existante

Les deux seuls articles faisant référence à l'élimination d'un alcool tertiaire en position 4 d'un lactame à cinq chaînons ont été publiés en 1987 par Hasegawa et al.<sup>69</sup> et en 2000 par Bosch et al.<sup>70</sup>.

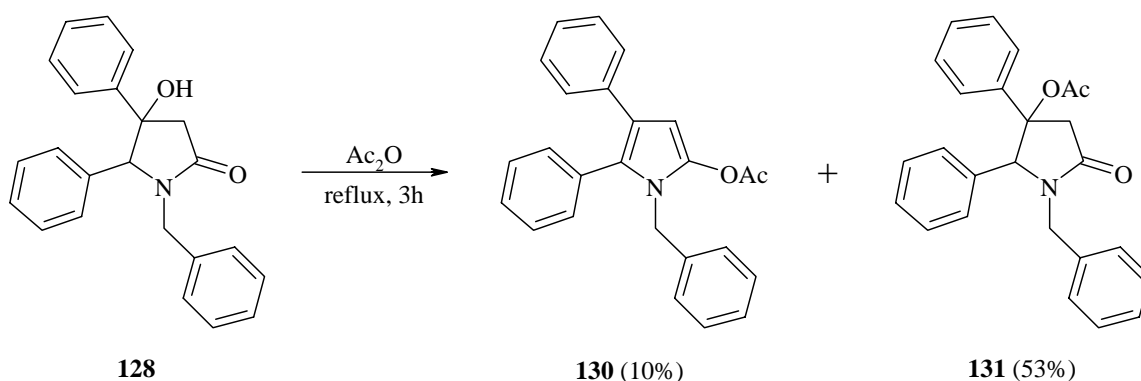
En plaçant l'hydroxy pyrrolidinone **128** dans du dioxane en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique (10% mol) à reflux pendant une nuit, Hasegawa et al. obtiennent l'hydroxypyrrole **129** comme tautomère majoritaire (figure 98).



**Figure 98** : déshydratation de l'hydroxy-lactame **128** selon Hasegawa et al.<sup>69</sup>

Le rendement de cette réaction (57%) est acceptable mais reste faible dans le cadre d'une synthèse totale.

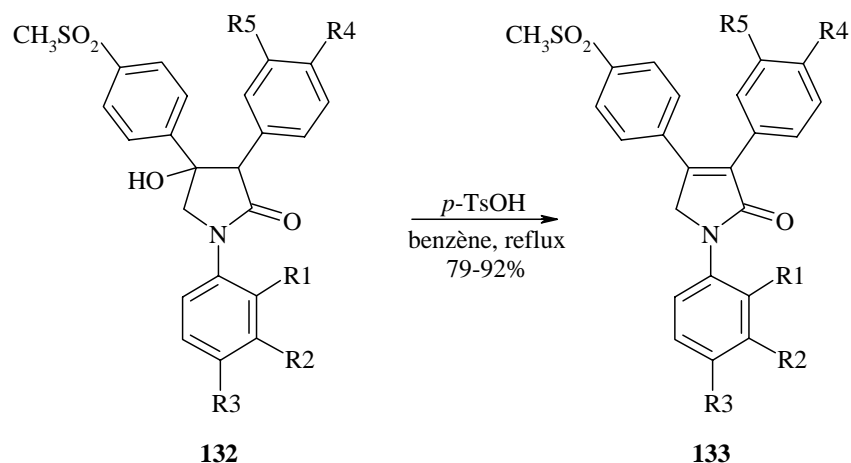
Hasegawa et al. rapporte également la synthèse en quantité faible (10%) de l'acétoxy pyrrole **130** en plaçant l'hydroxy lactame dans l'anhydride acétique à reflux durant trois heures (figure 99).



**Figure 99** : déshydratation du composé **128** en présence d' $\text{Ac}_2\text{O}$  selon Hasegawa et al.<sup>69</sup>

Le rendement de cette réaction est très faible et le produit majoritaire est le composé non éliminé **131**.

Dans le cadre de la synthèse d'inhibiteurs de la cyclooxygénase, Bosch et al. utilise la même méthode que Hasegawa et al. pour déshydrater leur lactame. Ils ont cependant plus de succès puisque, pour leur système, les rendements sont compris entre 79 et 92% (figure 100)<sup>70</sup>.

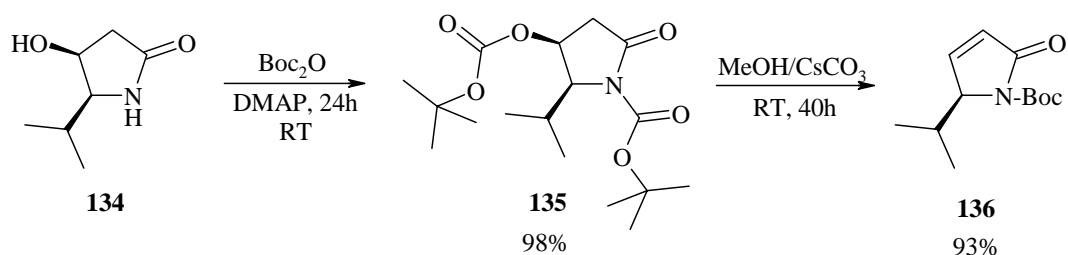


**Figure 100** : déshydratation du composé **132** selon Bosch et al.<sup>70</sup>

Il faut relever que dans les deux cas précités, les deux substituants du lactame sont des phényles et par conséquent, le pyrrole oxydé formé est stabilisé par conjugaison.

Un plus grand nombre d'articles sur l'élimination d'un alcool secondaire en position 4 d'un lactame à cinq chaînons est disponible dans la littérature. Cependant seul deux articles ont retenu notre attention.

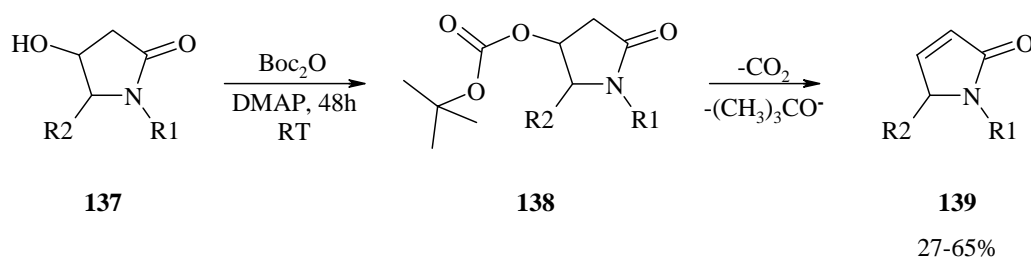
En 1993, Schmidt et al. publient la déshydratation d'un hydroxy lactame monosubstitué en deux étapes (figure 101).



**Figure 101** : déshydratation de l'hydroxy lactame **134** en deux étapes selon Schmidt et al. <sup>71</sup>

La première étape consiste en la O-acylation de l'alcool secondaire au moyen du di-tert-butyle dicarbonate ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) en présence de quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine (DMAP). L'élimination du carbonate au moyen du carbonate de césium dans le méthanol permet d'obtenir le pyrrole oxydé **136**. Les rendements de ces deux réactions sont excellents (respectivement 98 et 93%).

En 1996, Mattern reprend les travaux de Schmidt et al. appliquant la même méthode sur son propre système. Il observe cependant l'élimination spontanée du carbonate sans passer par la deuxième étape avec le  $\text{CsCO}_3$  (figure 102) <sup>72</sup>.



R1=Boc, R2=Me; R1=octanoyl-L-pro, R2=Me; R1=1-benzyloxycarbonyl, R2=Me

**Figure 102** : déshydratation de l'hydroxy lactame **137** au moyen du di-tert-butyle dicarbonate selon Mattern <sup>72</sup>

Les rendements (27-65%) sont moyens à bons mais la réaction est très propre, les produits isolés étant **138** et **139**. Mattern postule que l'élimination du carbonate est probablement facilitée par la présence de la DMAP.

## 8.2 Synthèse 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tertbutyle ester 140a

L'élimination de cet alcool tertiaire est un défi à plusieurs titres. Tout d'abord, cette étape intervient au début de notre séquence de synthèse et il est important d'obtenir un bon rendement.

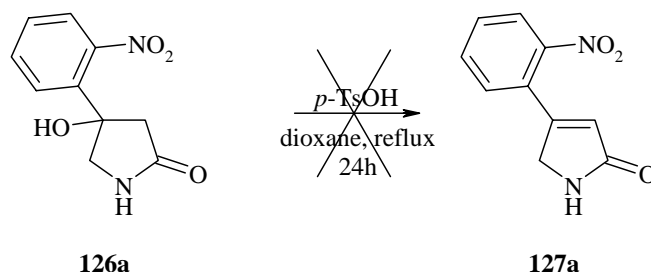
Comme on l'a vu précédemment, la littérature n'offre pas beaucoup de possibilités pour l'élimination d'un alcool tertiaire d'un système tel que le notre (molécules **126a** et **b**) et ceci peut signifier deux choses, soit ce type de réactions est peu étudié soit elles sont difficiles à réaliser.

De plus, si l'on se réfère à l'élimination des alcools tertiaires en général, la littérature regorge de possibilités différentes et il n'est pas facile de choisir la meilleure méthode pour notre système.

Finalement, l'insolubilité de l'hydroxy lactame **126a** restreint le choix des solvants et peut poser des problèmes quant à sa réactivité en solution.

### 8.2.1 Essais préliminaires

Dans un premier temps, nous avons essayé de reproduire les résultats de Hasegawa et al. en plaçant l'hydroxy lactame **126a** dans le dioxane en présence de *p*-TsOH, à reflux durant 24h (figure 103).



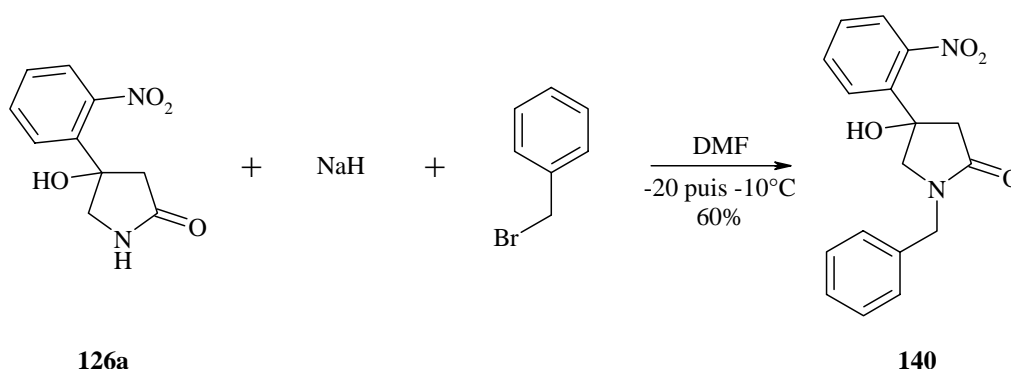
**Figure 103** : essai de déshydratation du composé **126a** selon Hasegawa et al.

Ce premier essai s'est soldé par un échec, aucun produit d'élimination n'a été observé. Comme le composé **126a** n'est pas soluble dans le dioxane, nous avons répété cette réaction dans d'autres solvants tels que le benzène, le THF et le DMF (seul solvant dans lequel **126a** est soluble). Les résultats de ces essais ont tous été négatifs, on a récupéré soit le produit de départ soit des produits de dégradation.

Une autre manière d'éliminer un alcool est de le placer en présence d'un acide fort tel que HCl concentré ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. Afin d'être sûr qu'une solution aussi simple ne soit la bonne, nous avons testé cette méthode. Mais comme on pouvait le prévoir, les pyrroles, même oxydés, ne sont pas du tout stables en milieu fortement acide. Nous n'avons observé que des produits de dégradation.

Il apparaît assez clairement, après ces quelques essais, que la déshydratation de la molécule **126a** ne peut se faire que si l'on parvient à transformer le groupe hydroxy en un bon groupe partant.

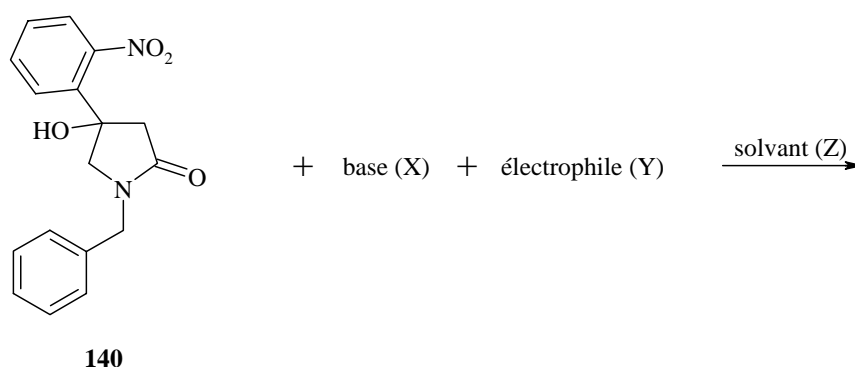
En fait, la molécule **126a** possède trois sites potentiellement déprotonables : le lactame, l'alcool tertiaire et le proton en  $\alpha$  du carbonyle. Si ce dernier a un pKa plus élevé ( $\sim 24$ ) que les deux autres, la différence entre la fonction lactame et l'alcool tertiaire est moins évidente (pKa $\sim 17$ ). Cependant, la différence de réactivité entre ces deux fonctions est relativement importante et afin d'appréhender uniquement la réactivité de l'alcool (moins réactif que le lactame), nous avons choisi d'alkyler la fonction lactame (figure 104).



**Figure 104** : N-alkylation de **126a** par le bromométhyle benzène

Nous avons choisi le bromobenzyle car c'est un bon électrophile et qu'il offre une bonne stabilité aux conditions acide-base. Ceci permet de durcir les conditions de réaction sans que cette partie de la molécule n'intervienne. La réaction proprement dite se fait dans le DMF à froid et débute tout d'abord par la déprotonation du lactame par l'hydrure de sodium, puis l'ajout du bromométhyle de benzène et l'augmentation de la température permettent d'obtenir le dérivé **140**. Le rendement de cette réaction est de 60%.

Une série de réactions ont été tentées afin de fonctionnaliser l'alcool de la molécule **140**. Les réactifs utilisés sont rassemblés dans le tableau 9.



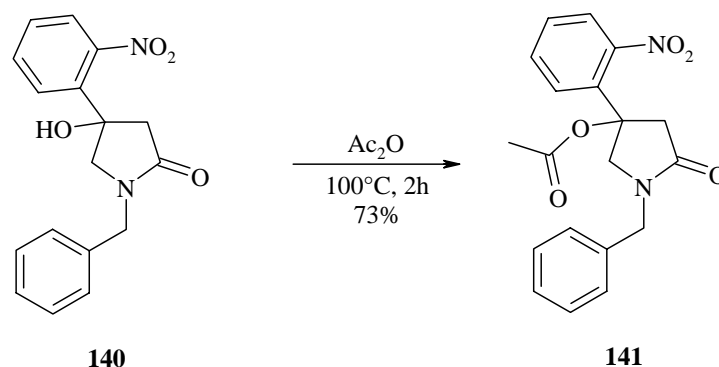
**Tableau 9 :** bases, réactifs et solvants testés pour la fonctionnalisation de l'alcool de la molécule **140**

X	Y	Z	Temp / °C
pyridine	Ac <sub>2</sub> O	pyridine	RT
NaH	Ac <sub>2</sub> O	DMF	-20 puis RT
Et <sub>3</sub> N	TMSCl	toluène	RT
pyridine	MsCl	pyridine	RT
pyridine	Tf <sub>2</sub> O	pyridine	RT
NaH	Tf <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20 puis RT

Aucune de ces tentatives n'a conduit à la fonctionnalisation du groupe hydroxy ou à son élimination. Dans la majorité des cas, aucune réaction n'a lieu (en dehors de la déprotonation de l'alcool par l'hydrure) et le produit de départ est récupéré.

Il est désormais clair, avec cette série de tests, que l'alcool tertiaire de notre molécule est très peu réactif et qu'il va falloir utiliser un électrophile très actif et/ou durcir les conditions de réaction.

Dans cette optique, nous avons fait réagir le composé **140** avec l'anhydride acétique (réactif et solvant) à 100°C pendant deux heures (figure 105).

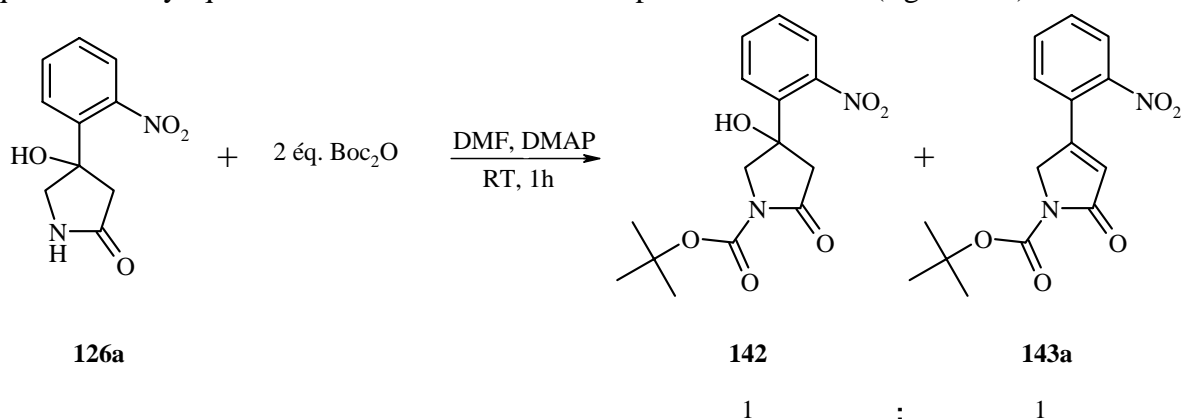


**Figure 105 :** synthèse de l'acétate **141**

Dans ces conditions, l'hydroxy lactame **140** réagit avec l'anhydride acétique pour donner l'acétate **141** dans un bon rendement de 73%. Nous n'avons cependant pas observé de produit d'élimination.

Fort de ce résultat, nous avons cherché à remplacer le groupement benzyle par un groupe protecteur plus facile à enlever par la suite. Nous avons alors opté pour une N-protection de type Boc (tert-butoxycarbonyle). Ce type de groupe protecteur, fréquemment utilisé en chimie des acides aminés, présente l'avantage d'être très facile à introduire et à éliminer tout en montrant une stabilité raisonnable aux conditions acide-base.

Nous avons donc fait réagir l'hydroxy lactame **126a** avec deux équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$  et une quantité catalytique de DMAP dans le DMF à température ambiante (figure 106).



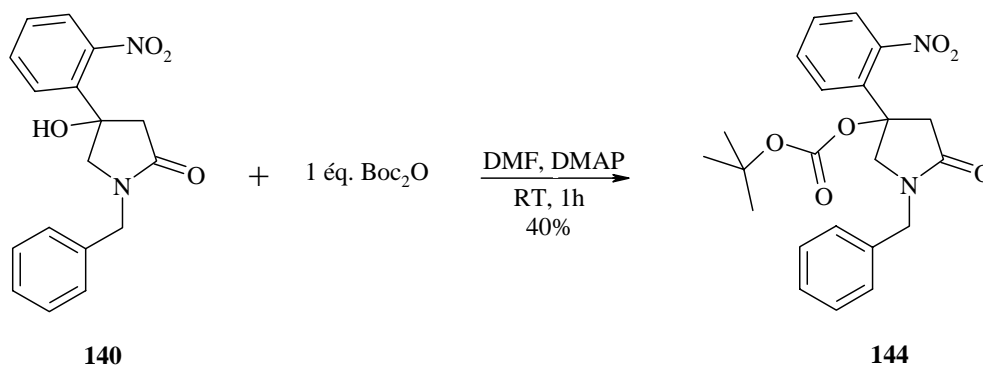
**Figure 106** : réaction de l'hydroxy lactame **126a** avec  $\text{Boc}_2\text{O}$

Nous avons effectivement isolé l'hydroxy lactame protégé **142**, mais également un second produit en quantité équivalente que nous avons identifié comme étant le produit déshydraté **143a**.

Les conditions de cette réaction sont particulièrement douces et la réaction elle-même est rapide et très propre. Par conséquent, le potentiel d'amélioration et de développement de cette réaction en faveur du composé éliminé **143a** sont très grands.

### 8.2.2 Etude de la réactivité de l'hydroxy lactame **126a** en présence de x éq. de $\text{Boc}_2\text{O}$

Dans un premier temps, afin de confirmer le résultat obtenu précédemment (figure 106), nous avons placé l'hydroxy lactame **140** en présence d'un équivalent de  $\text{Boc}_2\text{O}$  et de DMAP (figure 107).

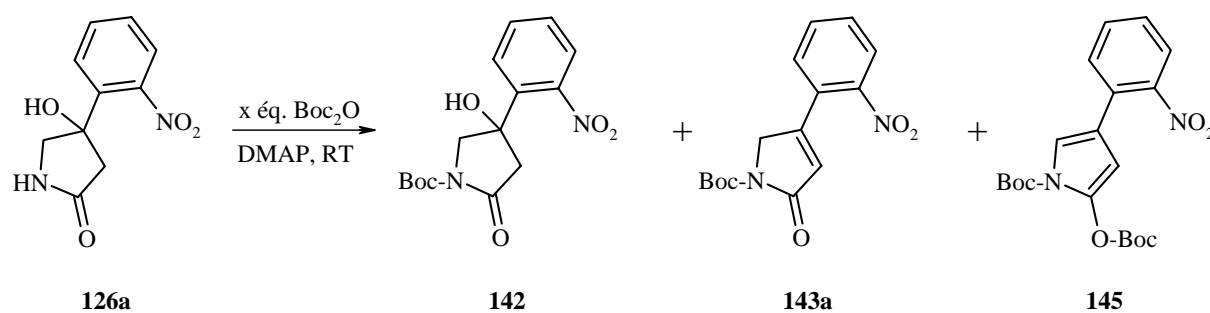


**Figure 107** : synthèse du carbonate **144**

Dans ce cas, nous n'avons pas observé de produit d'élimination mais uniquement le carbonate **144**. Cependant, nous n'avons engagé qu'un seul équivalent de  $\text{Boc}_2\text{O}$  puisque la fonction lactame est déjà protégée. De plus, la réaction a été traitée après seulement une heure. Selon les observations de Mattern<sup>72</sup>, il est très probable que nous aurions obtenu un rendement plus élevé que 40% et un mélange carbonate/produit éliminé, si le mélange réactionnel avait été maintenu dans ces conditions plus longtemps.

Compte tenu de la difficulté rencontrée précédemment pour fonctionnaliser l'alcool du composé **140**, ce résultat nous indique que, dans des conditions très douces, la réactivité du  $\text{Boc}_2\text{O}$  est suffisante.

Les résultats obtenus précédemment (figures 106 et 107) suggèrent qu'en variant simplement le nombre d'équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$ , il est possible d'obtenir sélectivement la forme N-protégée **142** ou éliminée **143a**. Le tableau 10 résume les résultats obtenus en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$ , du solvant et du temps de réaction.



**Tableau 10** : nombre d'équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$ , solvant et temps de réaction en fonction de la distribution des produits **142**, **143a** et **145**

Entr\u00e9e	\u00e9q. de $\text{Boc}_2\text{O}$	Solvant	Temps de r\u00e9action / h	142	143a	145	Rend.
1	1	DMF	1	75	25	-	-
2	2.1	THF	2-24	-	98	2	80-98%
3	3	DMF	2	-	-	100	93%
4	3	THF	2	-	-	100	82-93%

Remarque : la quantit\u00e9 de DMAP engag\u00e9e n'a pas \u00e9t\u00e9 optimis\u00e9e. Dans un premier temps, nous avons engag\u00e9 trois grains de DMAP pour 100 mg de **126a** ; nous avons augment\u00e9 la quantit\u00e9 de DMAP proportionnellement \u00e0 la quantit\u00e9 de produit **126a** engag\u00e9. Par la suite, une quantification du DMAP utilis\u00e9 a montr\u00e9 que nous avons engag\u00e9 environ 40% molaire (par rapport \u00e0 **126a**).

Suite \u00e0 ces excellents r\u00e9sultats, nous pouvons faire une s\u00e9rie de remarques concernant les conditions de r\u00e9action de ces synth\u00e8ses :

- En une \u00e9tape, il est possible de faire jusqu'\u00e0 quatre r\u00e9actions distinctes (entr\u00e9e 3 et 4) :
  - 1) N-acylation
  - 2) O-acylation
  - 3) \u00c9limination du carbonate
  - 4) Insaturation compl\u00e8te du cycle \u00e0 cinq cha\u00eenes

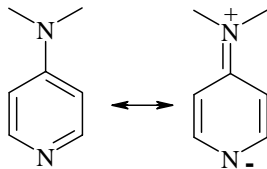
- Il est possible d'obtenir majoritairement les produits **142**, **143a** ou **145** en variant le nombre d'équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$  et en jouant sur la concentration du milieu (le milieu est dix fois plus dilué pour l'entrée 2 que pour les entrées 3 et 4).
- Les rendements pour les entrées 2 à 4 sont excellents.
- Les conditions de réaction sont particulièrement douces (température ambiante) et le mode opératoire est extrêmement simple (les produits sont ajoutés en milieu anhydre et à la fin de la réaction, le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur silice).
- Dans un premier temps, nous avons utilisé le DMF comme solvant, essentiellement pour une question de solubilité du produit de départ **126a**. Nous avons par la suite opté pour le THF, pour des raisons pratiques. Le THF est beaucoup plus facile à éliminer que le DMF. Il faut cependant remarquer que le composé **126a** n'est pas ou pratiquement pas soluble dans le THF. Toutefois, quelques minutes seulement après l'ajout de tous les réactifs, la solution devient limpide et la réaction se déroule de la même manière que dans le DMF.
- De manière générale, la réaction est rapide. Nous avons cependant remarqué que le temps de réaction pour l'entrée 2 pouvait varier (suivi par CCM et  $^1\text{H-NMR}$ ). Plus la quantité de produit **126a** engagée est importante, plus le temps de réaction devient long. Ceci n'altère en rien le rendement.

De ces quelques constatations pratiques, nous pouvons déduire un certain nombre de choses quant au mécanisme probable de ces réactions.

### 8.2.3 Proposition de mécanisme pour la séquence de réaction **126a** $\rightarrow$ **142** $\rightarrow$ **143a** $\rightarrow$ **145**

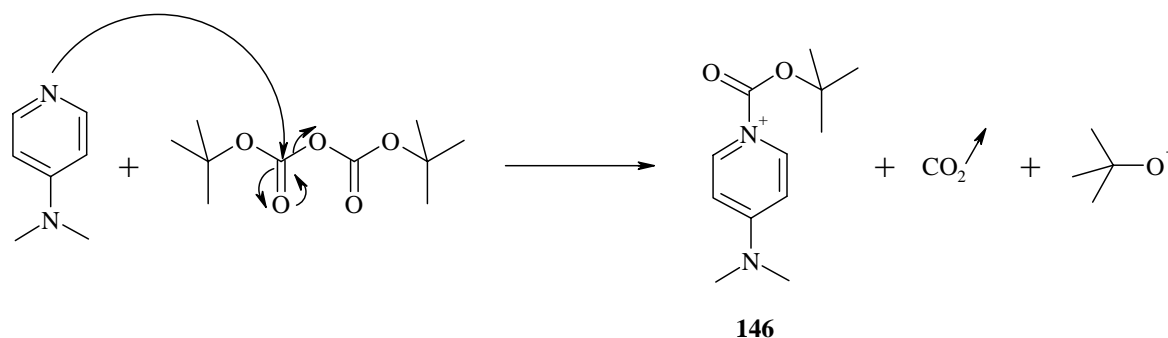
La première étape est la N-acylation. Il est clair que la fonction lactame est la plus réactive et donc la séquence débute par cette réaction.

La fonction diméthylamino de la DMAP a un effet donneur sur le cycle pyridinique. Cet effet donneur se caractérise par une augmentation de la basicité et du caractère nucléophile de l'azote de la pyridine (figure 108)<sup>73;74</sup>.



**Figure 108** : structure de résonance de la DMAP

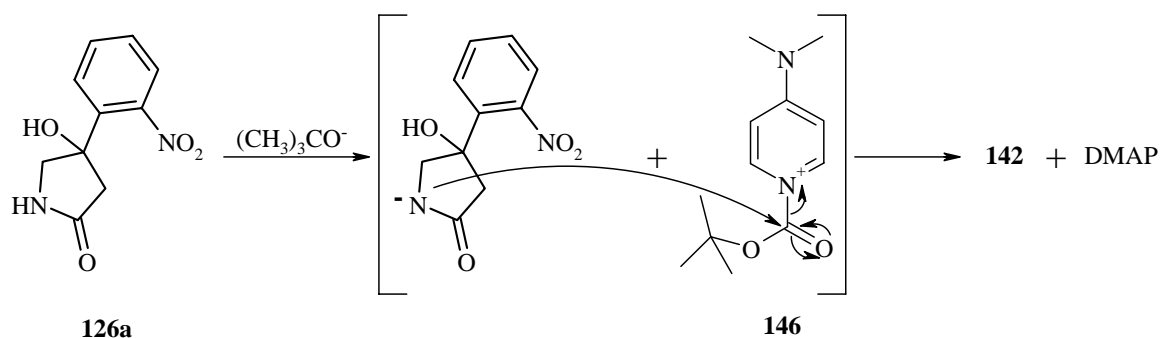
La présence de DMAP comme catalyseur a deux fonctions bien distinctes. La première est de créer une entité plus réactive que l'anhydride lui-même (**146**) et la deuxième est de libérer une base qui permettra la déprotonation de la fonction à acyler. Dans le cas de  $\text{Boc}_2\text{O}$ , la base libérée est le *t*-butanoate (figure 109).



**Figure 109** : réaction de la DMAP avec l'agent acylant  $\text{Boc}_2\text{O}$

La fonction la plus réactive de la molécule **126a** est la fonction lactame. La première étape de la N-acylation est donc la déprotonation de la fonction lactame par le butanoate. L'acidité de l'alcool tertiaire est sensiblement la même que celle du lactame, il est donc possible que l'alcool soit également déprotoné. Cependant, comme le montre la réaction avec 1 équivalent de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (entrée 1, tableau 10), le produit majoritaire isolé est le N-protégé.

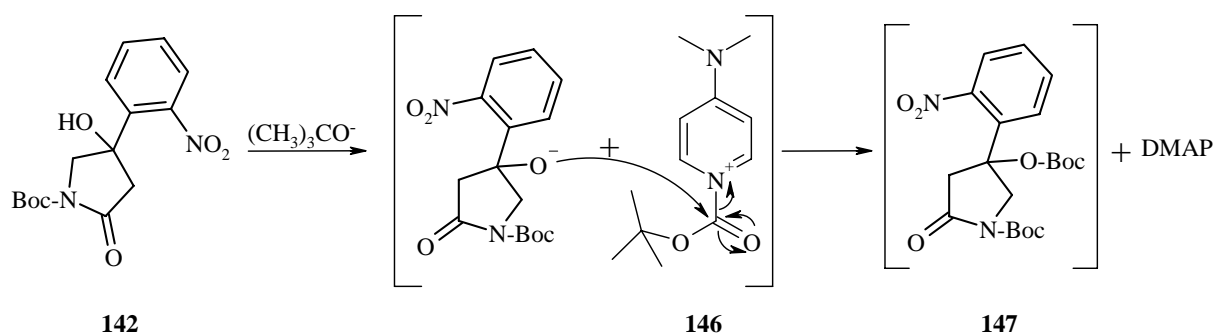
La fonction lactame déprotonée est maintenant suffisamment nucléophile pour réagir avec l'entité **146** (figure 110).



**Figure 110** : N-acylation de **126a**

La réaction d'acylation libère à nouveau la DMAP qui peut être réengagée dans un nouveau cycle catalytique.

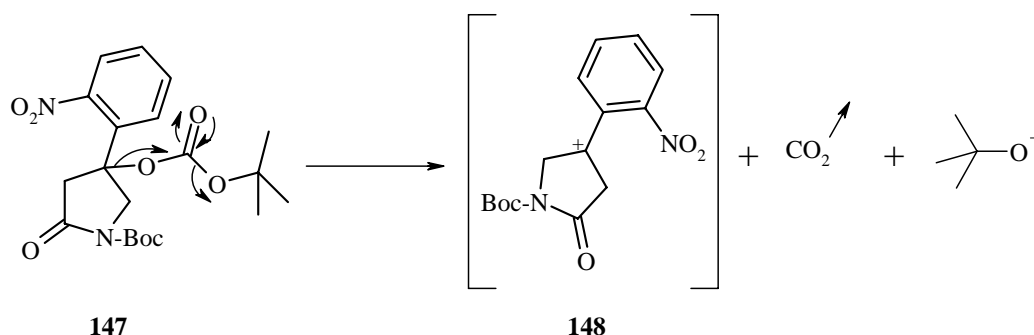
L'étape suivante est claire également. Le proton le plus acide de la molécule **142** est le proton de l'alcool tertiaire. De la même manière que pour la N-acylation, le butanoate généré par la réaction DMAP- $\text{Boc}_2\text{O}$  déprotonne l'alcool et l'alcoolate peut alors réagir avec la molécule **146** (figure 111).



**Figure 111** : O-acylation de la molécule **142**

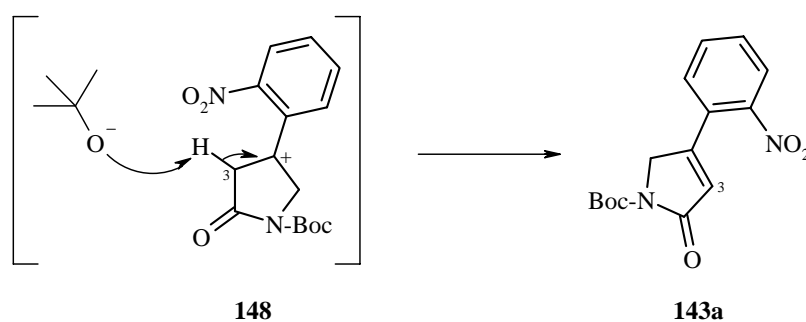
L'intermédiaire **147** n'a pas été isolé mais la réaction figure 105 et les résultats du tableau 10 sont une bonne indication que la séquence passe par ce type d'intermédiaire.

A ce stade, l'élimination du carbonate est favorisée à plusieurs titres. Le carbonate n'est pas en soi un bon groupe partant. Cependant, son élimination génère du CO<sub>2</sub> et du *t*-butanoate, ce qui est irréversible et thermodynamiquement très favorable. Le *t*-butyle carbonate est un groupe relativement volumineux. Sa présence sur un carbone quaternaire suggère des tensions stériques assez fortes. Si l'on considère un mécanisme de type E1, le départ du carbonate et la formation du carbocation sont favorisés par les tensions stériques. Le carbocation est stabilisé sur le carbone le plus substitué (figure 112).



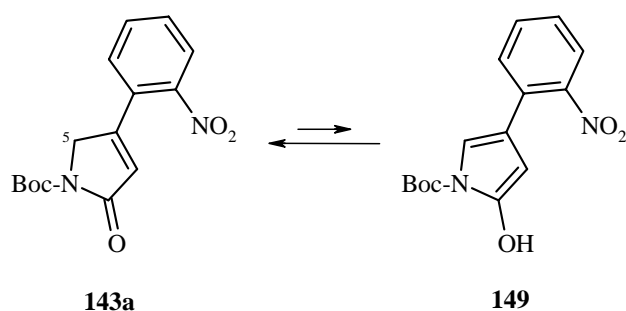
**Figure 112** : formation du carbocation **148** selon un mécanisme de type E1

La formation du carbocation génère du *t*-butanoate ce qui implique que le milieu réactionnel est toujours en conditions très basiques. Le proton le plus acide de l'intermédiaire **148** est le proton en position 3 du lactame. L'élimination de ce proton permet de former la double liaison, qui se trouve être conjuguée au nitrophényle et au carbonyle du lactame (figure 113).



**Figure 113** : formation de la double liaison par déprotonation du lactame en position 3

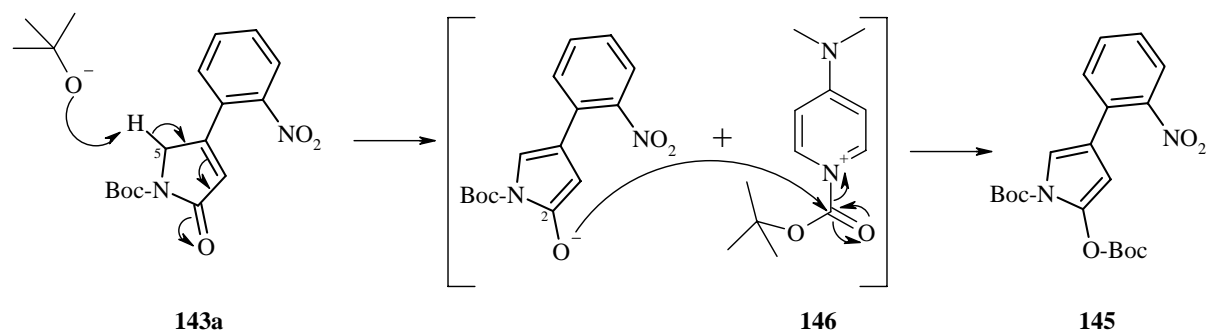
La molécule **143a** est présente sous deux formes tautomères (figure 114).



**Figure 114** : tautomérisation de la molécule **143a**

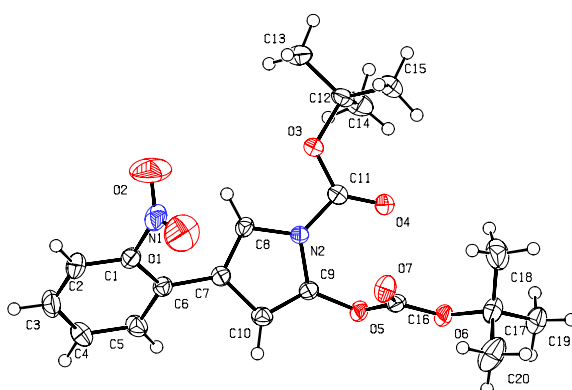
L'équilibre est cependant largement en faveur de **143a**. Toutefois, la conséquence de cet équilibre est l'acidité du proton en position 5 du cycle.

Une molécule de butanoate peut alors déprotoner le pyrrole oxydé en position 5 et augmenter considérablement la nucléophilie de l'oxygène en position 2. Ce dernier peut alors réagir avec **146** et donner le produit complètement insaturé **145** (figure 115).



**Figure 115** : déprotonation en position 5 puis O-acylation du composé **143a**

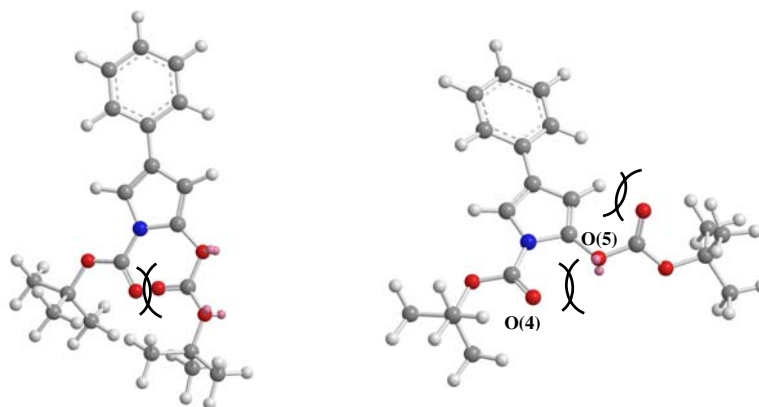
Le produit **145** est un solide et nous avons pu obtenir des monocristaux afin de faire des mesures rayons X. Cette structure est présentée figure 116.



**Figure 116** : structure rayon X de la molécule **145**

Comme le montre la figure 116, la partie CO<sub>2</sub> du groupe N-Boc est parfaitement planaire par rapport au cycle pyrrolique. Ceci est une conséquence de la conjugaison du carbonyle avec le doublet libre de l'azote. Par contre, le groupe O-Boc est quasiment perpendiculaire au cycle pyrrolique (angle dièdre de 79°). En fait, cette conformation minimise les interactions stériques et répulsives entre les deux carbonyles et les interactions répulsives entre les doublets libres de l'oxygène O(5) et du carbonyle O(4).

La figure 117 présente les cas extrêmes où le groupe O-Boc a subi une rotation d'environ 90° par rapport à la configuration observée (rayons X).

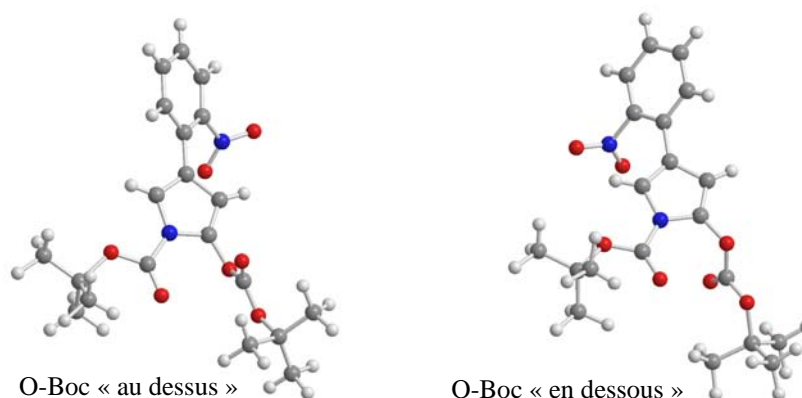


**Figure 117** : conséquence de la rotation  $\pm\sim 90^\circ$  du groupe O-Boc par rapport au groupe planaire N-Boc (model sans la présence du groupe nitro)

L'image de gauche (figure 117) montre clairement que l'interaction stérique et répulsive entre les deux carbonyles ne permet pas une telle conformation. L'image de droite montre que les doublets libres de l'oxygènes O(5) « pointent » vers ceux de l'oxygène O(4). En plus de ces interactions répulsives, on peut observer une interaction stérique entre le carbonyle du O-Boc et l'hydrogène en position 3 sur le pyrrole. Par conséquent, le groupement O-Boc n'a d'autre choix que de se placer perpendiculairement au pyrrole.

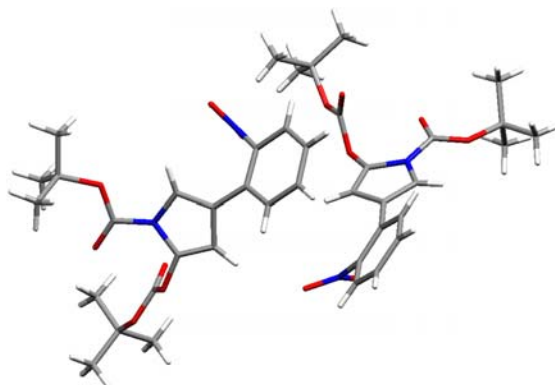
La configuration du groupe O-Boc permet aux doublets libres de l'oxygène O(5) d'être alignés avec les orbitales  $\pi$  du pyrrole.

Ces considérations font qu'il n'existerait que deux options différentes en ce qui concerne la configuration du groupe O-Boc : l'une où le groupe serait au dessus et l'autre où il serait en dessous du plan N-Boc-pyrrole (figure 118).



**Figure 118** : deux configuration possible du groupe O-Boc par rapport au plan N-Boc-pyrrole

La molécule cristallise effectivement en deux configurations différentes, formant ainsi une unité asymétrique (figure 119).

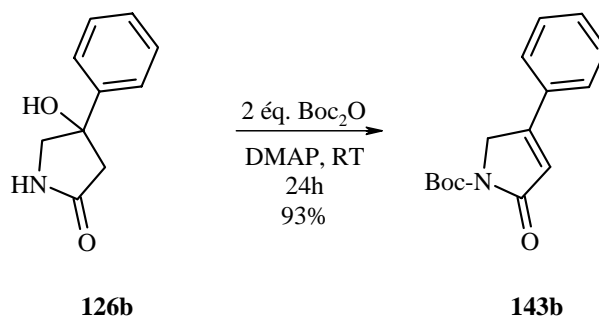


**Figure 119** : unité asymétrique révélée par les rayons X

De plus, s'il l'on observe les deux conformations, le groupe nitro n'est pas placé de la même manière : pour la molécule où le O-Boc se trouve au dessus du plan pyrrole-O-Boc, le nitro se trouve à « droite » et pour la molécule O-Boc en dessous du plan pyrrole-O-Boc, il se trouve à « gauche ».

La répartition des deux conformations dans le cristal est égale.

Dans un deuxième temps, la stratégie d'élimination de l'alcool tertiaire de l'hydroxy lactame **126a** a pu être appliquée à l'hydroxy lactame **126b** (figure 120).



**Figure 120** : synthèse du pyrrole oxydé **143b**

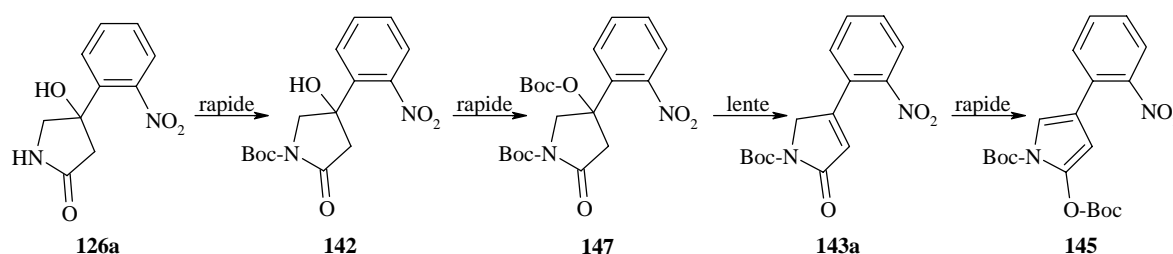
La seule différence entre le composé **126b** et le composé **126a** est le groupe nitro sur le phényle. La présence ou non de ce groupe interfère uniquement sur la vitesse de la réaction. Dans ce cas, la réaction est légèrement plus lente que pour la molécule **126a**. Il est difficile d'évaluer l'impacte exacte du groupe nitro sur la réaction. Cela dit, sa présence sur le phényle induit probablement une gêne stérique supplémentaire qui pourrait légèrement accélérer la formation du carbocation. Le rendement obtenu est également excellent.

## 8.2.4 Conclusion

Nous avons développé une méthode très efficace de déshydratation d'un alcool tertiaire dans des conditions très douces. Ceci permet de minimiser la quantité de produits secondaires et de produits de dégradation.

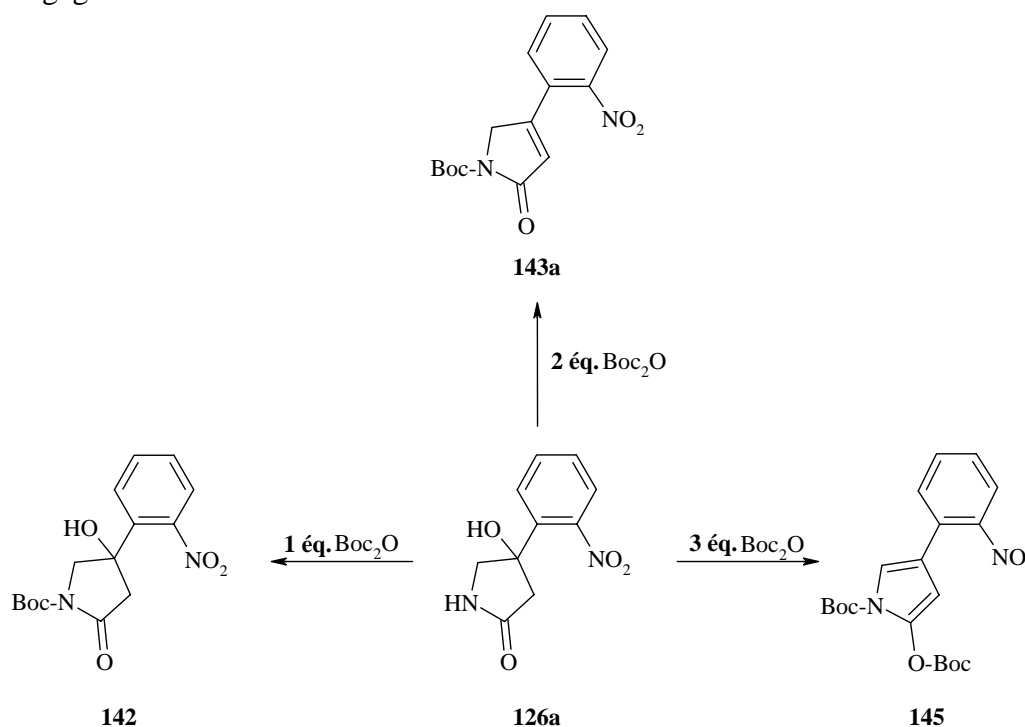
En une seule étape, il est possible de réaliser jusqu'à quatre réactions successives. Nous avons vu qu'il est possible de stopper la réaction en variant simplement la quantité de  $\text{Boc}_2\text{O}$  engagée. L'obtention de **142** est possible car la différence de réactivité entre la fonction lactame et l'alcool tertiaire est suffisante.

En ce qui concerne l'obtention de **143a**, la formation du carbocation lors de l'élimination du carbonate (E1) est certainement beaucoup plus lente que les N- et O-acylation. La conséquence de cette différence de vitesse est la complète N- et O-acylation avant même le début de l'élimination. Donc **143a** ne se trouve jamais en présence d'agent acylant et la réaction s'arrête. La figure 121 présente les différentes étapes et leur vitesse probable.



**Figure 121** : vitesse probable de chaque étape conduisant au produit totalement insaturé **145**

La figure 122 présente les différents produits qu'il est possible d'obtenir selon la quantité de  $\text{Boc}_2\text{O}$  engagée.



**Figure 122** : produits obtenus en fonction du nombre d'équivalents de  $\text{Boc}_2\text{O}$  engagé

Si l'on compare nos résultats avec ceux obtenus par Schmidt et al.<sup>71</sup> et Mattern<sup>72</sup>, on pourrait être surpris, que dans notre cas, l'élimination directe soit aussi complète. Dans les trois cas, les modes opératoires sont très similaires. En fait, la seule véritable différence, en dehors du degré de substitution de l'alcool, est la quantité de DMAP engagée.

Dans le cas de Schmidt et al., ils utilisent 10% molaire de DMAP et n'observe que le produit O-acylé.

Pour Mattern, il engage environ 20% molaire et observe un mélange de produit O-acylé et de produit éliminé qui varie en fonction du temps de réaction.

Dans notre cas, nous avons engagé jusqu'à 40% molaire et nous n'avons ainsi jamais isolé de produit O-acylé.

Comme nous n'avons pas cherché à optimiser la quantité de DMAP engagé, il est difficile d'appréhender son impact réel sur la réaction et sur la vitesse de la réaction.

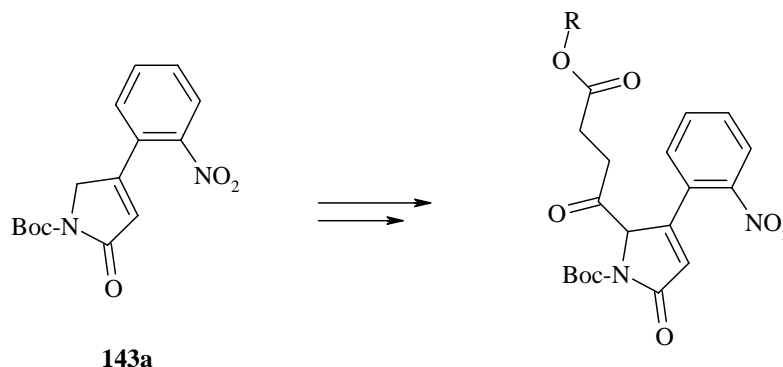
Cependant, le mécanisme E1, envisagé pour l'élimination du carbonate, suggère que, dans notre cas, la formation du carbocation soit plus favorable que dans les cas de Schmidt et Mattern et ceci pour deux raisons principales :

- Les tensions stériques entre le phényle et le carbonate sont importantes.
- Un carbocation tertiaire est plus stable qu'un carbocation secondaire.

Rappelons que Schmidt et Mattern ont cherché à déshydrater des alcools secondaires. Cette différence est très importante compte tenu du fait que le carbonate n'est pas spécialement un bon groupe partant.

## 9 Alkylation en position 5 de l'oxypyrrole 143a

L'étape suivante de notre séquence de synthèse est l'alkylation en position 5 du pyrrole oxydé **143a** afin d'introduire les carbones qui formeront le cycle à neuf chaînons (figure 123).

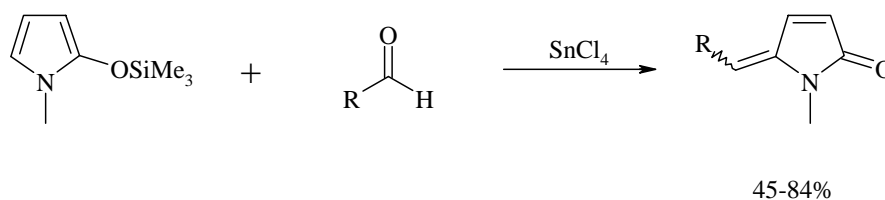


**Figure 123** : alkylation en position 5 de l'oxypyrrole **143a**

### 9.1 Littérature existante

Essentiellement quatre groupes ont développé l'alkylation en position 5 d'un pyrrole oxydé en utilisant une réaction aldol de type Mukaiyama.

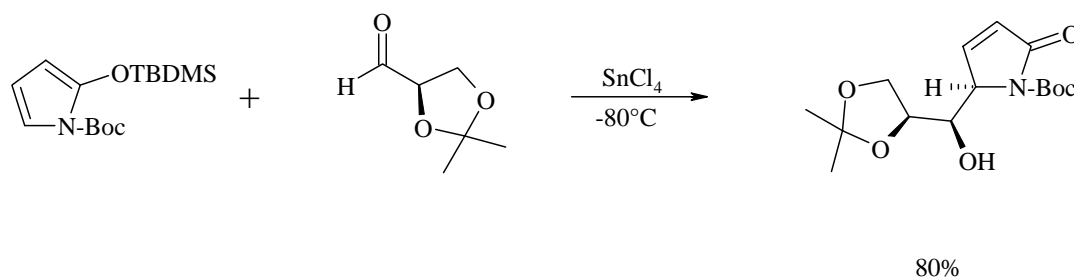
Ricci et al. publie en 1984 la réaction d'un silyloxypyrrole avec une fonction aldéhyde en présence de  $\text{SnCl}_4$  comme acide de Lewis (figure 124)<sup>75</sup>.



**Figure 124** : réaction aldol entre un silyloxypyrrole et une aldéhyde selon Ricci et al.<sup>75</sup>

Le produit du couplage est la forme éliminée. Ceci est dû au fait que le traitement final de la réaction a lieu dans une solution de HCl.

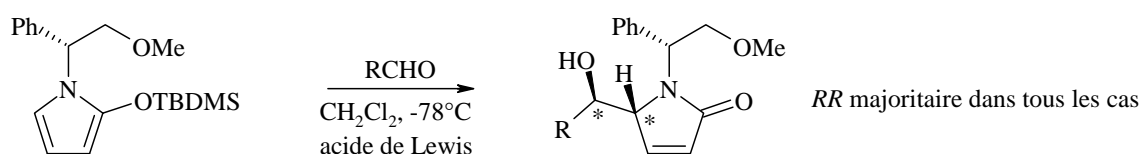
En 1992, Rassu et al. publie le premier article d'une série sur la synthèse de dérivés de sucres, passant par une réaction aldol entre un silyloxypyrrole et un aldéhyde (figure 125)<sup>76</sup>.



**Figure 125** : réaction aldol entre un silyloxy pyrrole et une aldéhyde selon Rassu et al. <sup>76</sup>

Le centre stérique de l'aldéhyde induit une diastéréosélectivité de la réaction aldol. Les publications suivantes de ce groupe rapportent l'application de cette réaction à la synthèse stéréocontrôlée de dérivés de sucres <sup>77-81</sup>.

En 1996, Royer et al. publient une étude sur la réactivité de molécules chirales de type silyloxy pyrrole avec différentes aldéhydes achirales et en présence de différents acides de Lewis (figure 126) <sup>82</sup>.



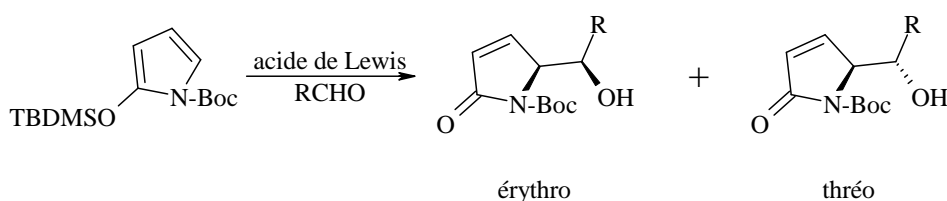
acide de Lewis:  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

**Figure 126** : réaction aldol entre un silyloxy pyrrole et une aldéhyde selon Royer et al. <sup>82</sup>

Royer et al. rapportent que les meilleures sélectivités diastéréofaciales sont obtenues avec les acides de Lewis  $\text{TiCl}_4$  et  $\text{SnCl}_4$  (respectivement 74 et 66% de *RR*). Cependant, les rendements dans ces deux cas sont moyens (respectivement 50 et 45%) et la réaction est difficilement reproductible.

Les meilleurs rendement sont obtenus avec le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (75%) et la diastéréosélectivité est de 53% en faveur du composé *RR*.

Finalement, Uno et al. ont réalisé une étude en faisant varier dans un premier temps la nature de l'aldéhyde puis ensuite le type d'acide de Lewis. Il faut noter qu'ils n'utilisent aucune molécule chirale pour induire une diastéréosélectivité (figure 127) <sup>83</sup>.



**Figure 127** : étude de Uno sur l'aldol type Mukaiyama entre un silyloxy pyrrole et une aldéhyde <sup>83</sup>

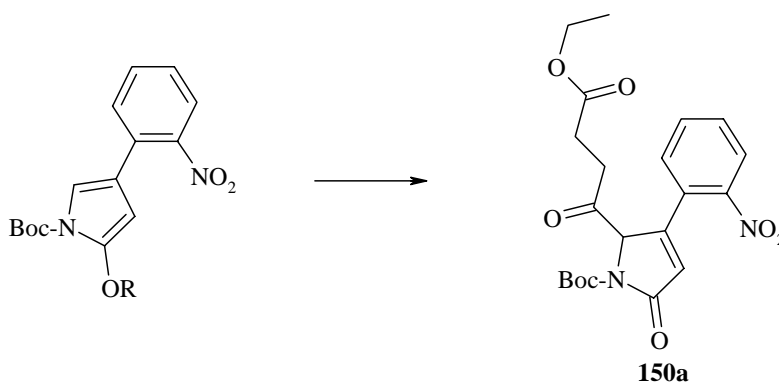
Ce travail, qui est un développement d'une synthèse réalisée également par Rassu et al. <sup>84</sup>, met en évidence que la configuration relative observée est fortement dépendante de la nature

du substituant R (aromatique, aliphatique), de la nature de l'acide de Lewis (capacité de chélation) et de la présence du groupe Boc sur l'azote du cycle. Ce dernier peut induire une gêne stérique importante ou être chélaté avec l'acide de Lewis et favoriser ainsi un état de transition plutôt qu'un autre. Les meilleurs rendements des réactions étudiées sont obtenus avec les acides de Lewis  $\text{SnCl}_4$  et  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (68-98%).

## 9.2 Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150a**

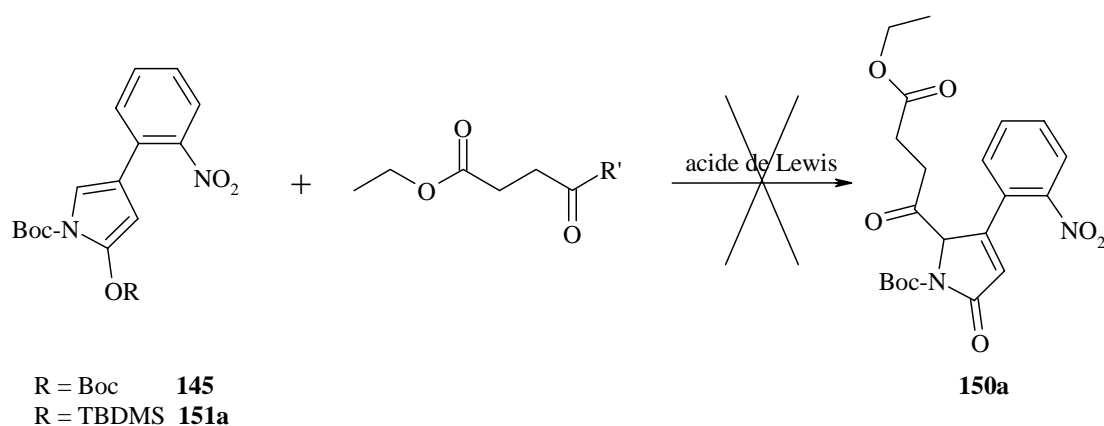
### 9.2.1 Essais préliminaires

Dans un premier temps, nous avons cherché à obtenir en une seule étape le composé **150a** (figure 128).



**Figure 128** : obtention directe du composé **150a** à partir du R-oxypyrrole

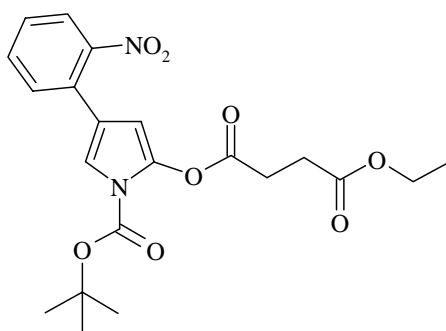
L'idée première était de faire réagir notre pyrrolidinone avec un chlorure d'acide ou équivalent en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur. Le tableau 11 résume ces diverses tentatives.



**Tableau 11** : essai de 5-alkylation des pyrrolidinones **145** et **151a** avec un chlorure d'acide ou une amide en présence d'un acide de Lewis

Solvant	Température / °C	Acide de Lewis	R	R'
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	ZnCl <sub>2</sub>	Boc	Cl
Et <sub>2</sub> O	RT	ZnCl <sub>2</sub>	Boc	Cl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	AgOCOCF <sub>3</sub>	Boc	Cl
Toluène	RT	EtMgBr	Boc	Cl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	AgTf	TBDMS	Cl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	TiCl <sub>4</sub>	TBDMS	Cl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	SnCl <sub>4</sub>	TBDMS	CH <sub>3</sub> NOCH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	TiCl <sub>4</sub>	TBDMS	CH <sub>3</sub> NOCH <sub>3</sub>

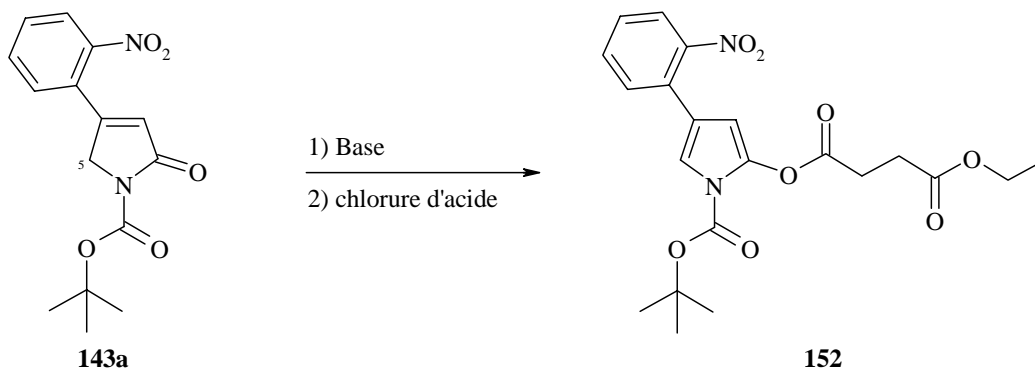
Dans aucuns des cas mentionnés dans le tableau 11, nous n'avons observé l'alkylation en position 5. La plupart du temps, on a isolé le produit O-alkylé **152** (figure 129).



**152**

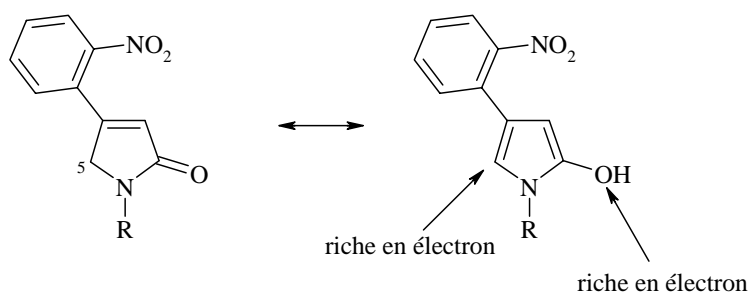
**Figure 129** : produit isolé dans la majorité des réactions de couplage chlorure d'acide/oxypyrrole

De la même manière, en passant par la déprotonation en position 5, la réaction se fait uniquement sur l'oxygène, la formation de l'ester étant largement favorisée (figure 130).



**Figure 130** : formation de l'ester **152** par déprotonation et réaction avec le chlorure d'acide

Les pyrrolidinones du type **143a** ou leurs tautomères ont essentiellement deux positions riches en électrons : La position 5 du cycle et l'oxygène en position 2 (figure 131).



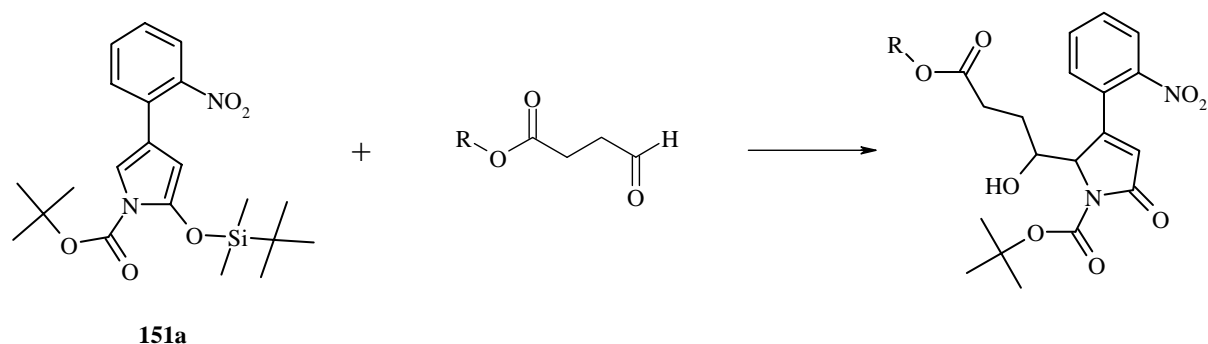
**Figure 131** : distribution électronique d'un oxypyrrole

Les quelques essais réalisés montrent clairement une très nette préférence pour la formation de l'ester plutôt que pour la création d'une liaison C-C. On peut envisager la suite de deux manières. Soit on cherche à bloquer par un substituant l'oxygène en position 2, soit on cherche une autre façon de créer sélectivement la liaison C-C en position 5. La première solution ajoute deux étapes supplémentaires au processus. Il faut en effet envisager un groupe O-protecteur qui soit facile à retirer par la suite avec un bon rendement et qui permet de bloquer le site O.

Le faible nombre de possibilités simples et efficaces concernant cette option nous a conduit à envisager la synthèse de **150a** d'une manière différente.

## 9.2.2 Réaction aldol de type Mukaiyama

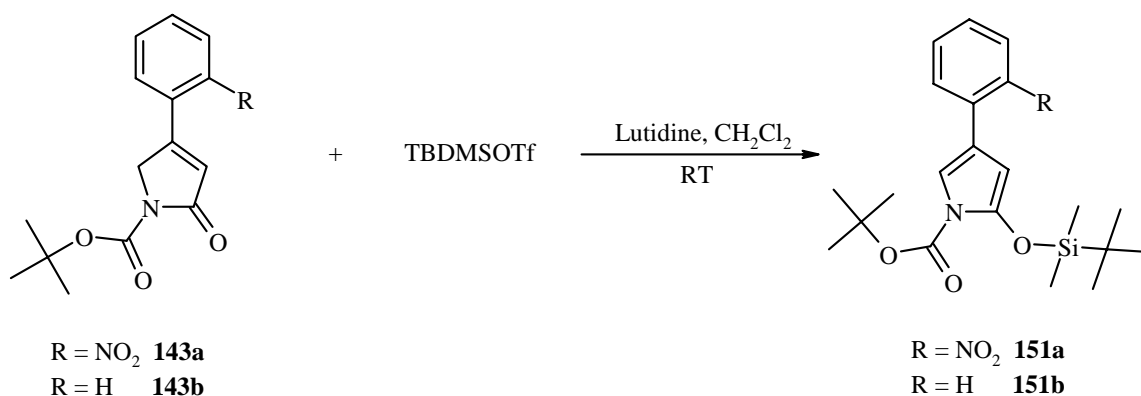
Comme on l'a déjà vu précédemment, la pyrrolidinone **143a** est en équilibre avec une forme énolique. Donc de la même manière, on peut envisager le même type de réactions que pour un énol classique. L'idée est faire réagir le silyloxypyrrole **151a** avec une aldéhyde afin d'obtenir la liaison C-C recherchée (figure 132).



**Figure 132** : réaction envisagée pour la création de la liaison C-C en position 5 de la pyrrolidinone

### Préparation des produits de départ

La première étape consiste à synthétiser le silyloxypyrrole. Le principe est le même que pour la synthèse d'un silyle énoil éther classique (figure 133).



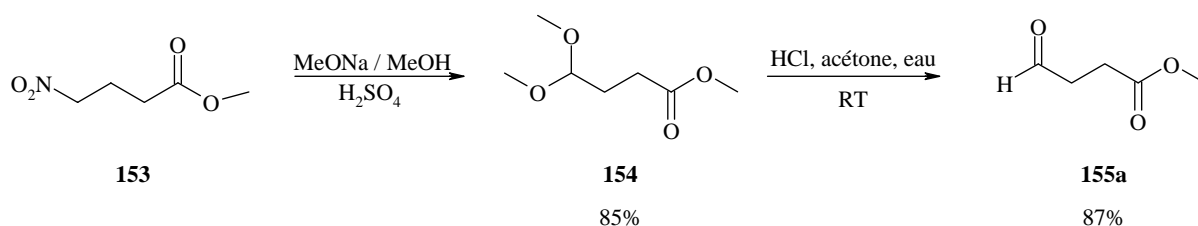
**Figure 133** : synthèse des silyloxypyrroles **151a** et **b**

La synthèse des composés **151a** et **b** a été effectuée selon la procédure décrite par Rasso et al.<sup>76</sup>. Le silyloxypyrrole **151a** est un composé tout à fait stable, que nous purifions par chromatographie sur silice afin d'éliminer l'excès de lutidine et les sels. Le rendement obtenu est excellent (96%). Cependant, nous avons systématiquement préparé et engagé le composé **151a** dans des délais très courts, ce genre de dérivé étant tout de même sensible à l'hydrolyse.

Par contre, le silyloxypyrrole **151b** est beaucoup plus sujet à l'hydrolyse et nous avons dû recourir à une autre méthode pour le purifier. Dans un premier temps, nous avons précipité les sels au moyen de pentane anhydre. La lutidine a été retirée par distillation au four à boule. Nous avons pu ainsi isoler 62% de produit avec une pureté convenable.

Dans le but de pouvoir tester par la suite plusieurs méthodes de saponification, nous avons synthétisé quatre aldéhydes différentes. La seule différence structurale entre ces aldéhydes est le groupement ester.

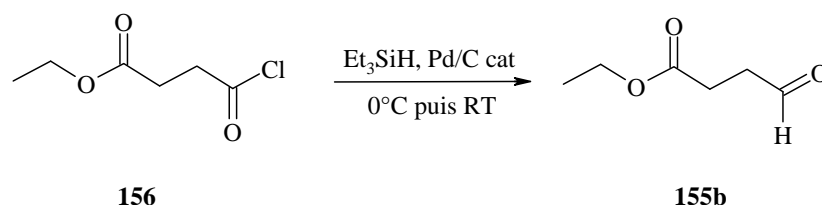
La première aldéhyde est l'aldéhyde méthyle ester **155a**, que nous obtenons en deux étapes (figure 134).



**Figure 134** : synthèse de l'aldéhyde méthyle ester **155a**

La synthèse de cet aldéhyde est décrite dans la littérature par Drinan et al.<sup>85</sup> et nous avons suivi le mode opératoire tel qu'il est rapporté.

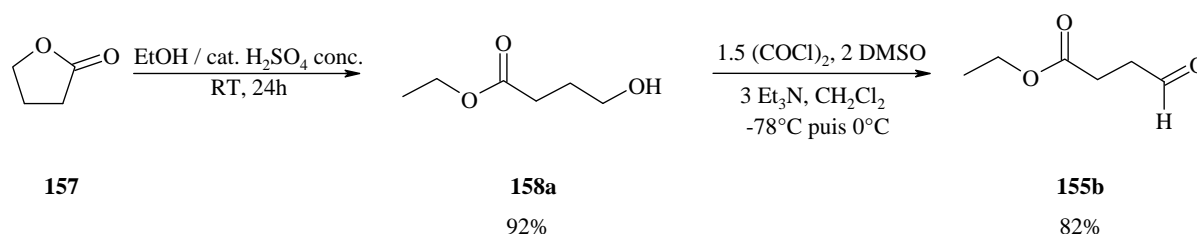
Le deuxième aldéhyde que nous avons synthétisé est l'aldéhyde éthyle ester **155b**. Nous avons obtenu cette molécule de deux manières. La première en réduisant le chlorure d'acide au moyen du triéthyle silane en présence de palladium sur charbon (figure 135) selon Pham et al.<sup>86</sup>.



**Figure 135** : synthèse de l'aldéhyde **155b** selon Pham et al.<sup>86</sup>

Cette réaction présente l'avantage de n'avoir qu'une seule étape pour accéder à l'aldéhyde cible. Cependant, malgré tous nos efforts, nous n'avons jamais pu obtenir l'aldéhyde pur. L'impureté majeure est un dérivé de silicium, probablement un siloxy, impossible à retirer ni par distillation, extraction ou chromatographie sur silice. Nous aurions pu négliger cette impureté si elle n'avait eu une action négative sur la réaction aldol. Nous avons observé des baisses de rendement allant jusqu'à 50%. Nous avons alors décidé de trouver une autre voie de synthèse pour ce composé.

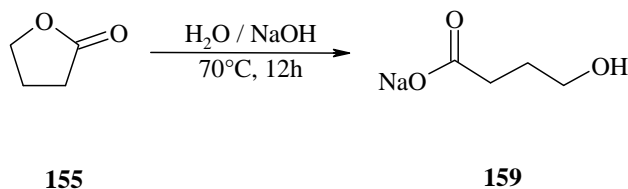
Nous avons choisi une synthèse en deux étapes qui passe par l'hydrolyse de la  $\gamma$ -butyrolactone **157** suivie par une estérification. La deuxième étape est une oxydation dans les conditions classiques de Swern<sup>87</sup> (figure 136).



**Figure 136** : synthèse de l'aldéhyde **155b** en deux étapes

Les rendements respectifs de ces deux réactions (92 et 82%) sont excellents. La pureté dans ce cas-là est bonne et les rendements de la réaction aldol normaux.

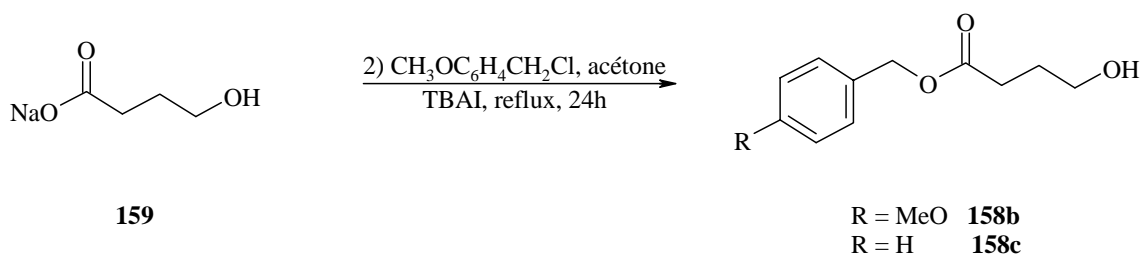
Les deux derniers aldéhydes sont préparés de la même manière. Dans un premier temps, on procède à l'hydrolyse de la  $\gamma$ -butyrolactone. On isole le produit d'hydrolyse **159** sous forme de sel afin d'éviter l'estérification (figure 137).



**Figure 137** : synthèse du 4-hydroxy butyrate de sodium **159**

A la fin de la réaction l'eau est évaporée et la pâte blanche est reprise plusieurs fois avec du toluène jusqu'à obtenir un solide blanc <sup>88</sup>.

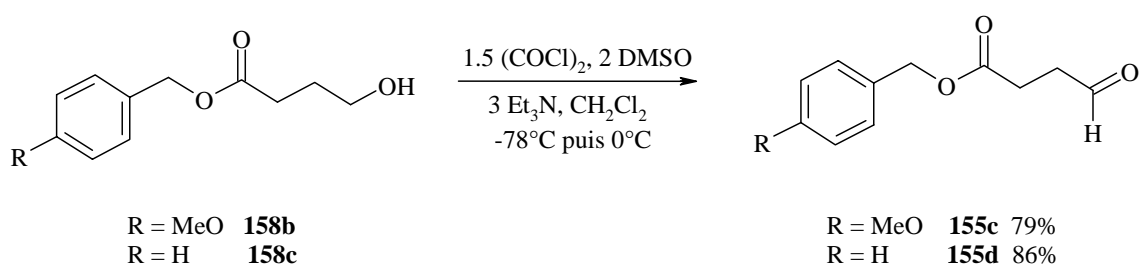
L'étape suivante est décrite dans la littérature par Tang et al. <sup>87</sup> pour le *p*-méthoxybenzyle ester **158b**. Nous avons suivi la même stratégie pour le benzyle ester **158c** (figure 138).



**Figure 138** : synthèse des esters **158b** et **c**

Le rendement global des deux étapes pour obtenir **158b** et **c** est respectivement de 95 et 81%.

On procède de la même manière pour obtenir les aldéhydes que dans le cas de l'éthyle ester **158a** (figure 139).

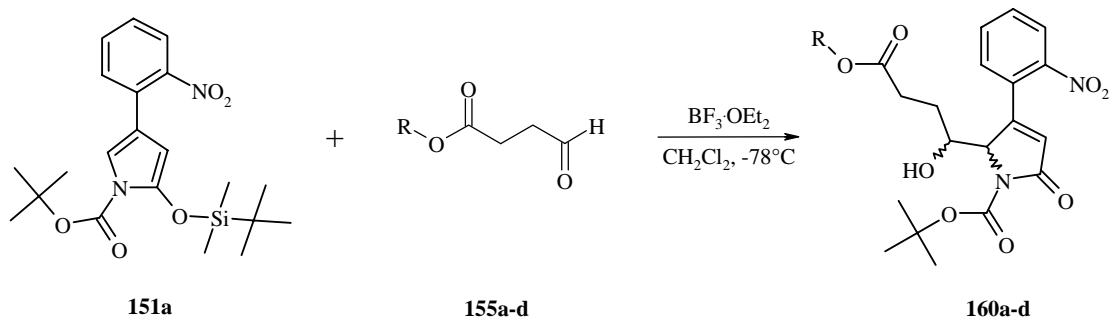


**Figure 139** : synthèse des aldéhydes **155c** et **d** selon la méthode de Swern <sup>87</sup>

Les rendements respectifs de 79 et 86% sont excellents.

## Réaction aldol

Nous avons fait réagir nos quatre aldéhydes avec le silyloxypyrrole **151a**. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

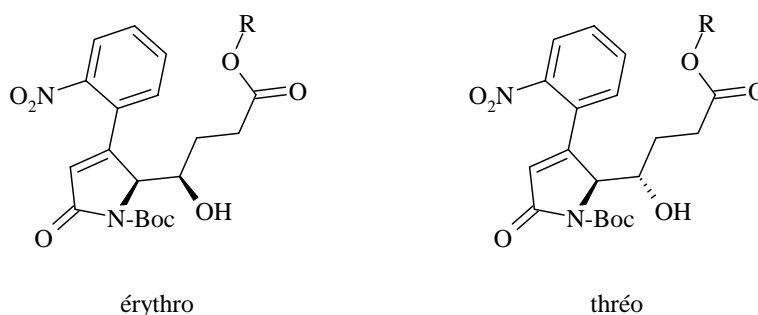


**Tableau 12** : réaction aldol entre les aldéhydes **155a** à **d** et le silyloxypyrrole **151a**

Entrée	Subst. R	Produit	Rendement
1	Me	<b>160a</b>	84%
2	Et	<b>160b</b>	89-93%
3	PMBz	<b>160c</b>	91%
4	Bz	<b>160d</b>	94%

Les rendements dans les quatre cas sont excellents. La nature de l'ester, comme on pouvait s'y attendre, ne joue aucun rôle dans cette réaction.

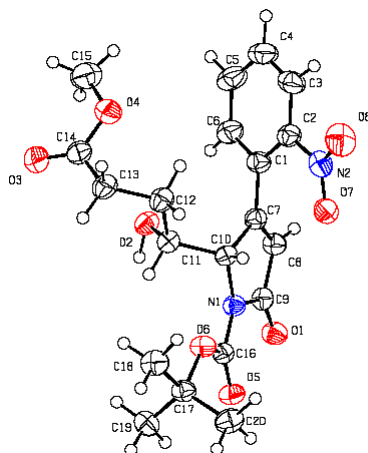
Nous n'avons pas observé une très grande diastéréosélectivité. La meilleure proportion thréo/érythro (figure 140) obtenue est avec le benzyle ester **155d** (39:61) et correspond à ce qui a été décrit par Uno et al.<sup>83</sup>.



**Figure 140** : configuration érythro et thréo du produit de l'aldol

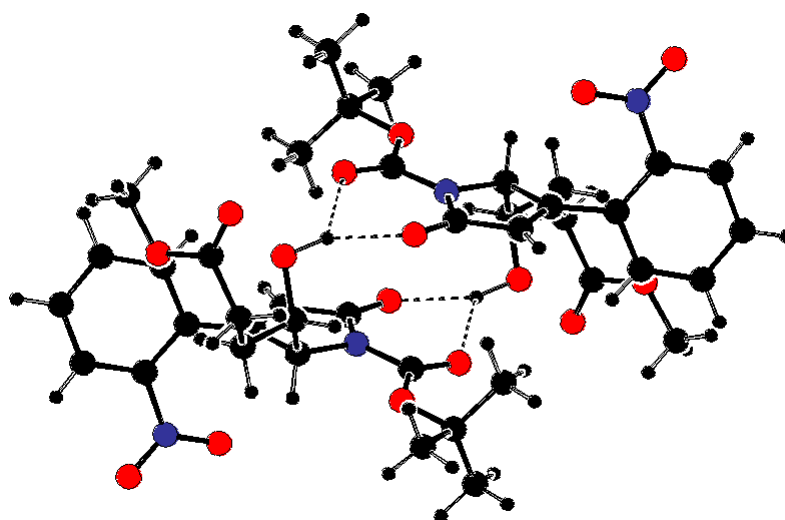
Quoiqu'il en soit, la stéréosélectivité de cette réaction n'est pas importante dans notre cas, puisque les étapes suivantes (oxydation de l'alcool et aromatisation du cycle) ont comme conséquence la perte des deux centres chiraux.

Nous avons pu obtenir des monocristaux du composé **160a** et la structure rayons X est présentée à la figure 141.



**Figure 141** : structure rayons X du composé **160a**

Il est intéressant de voir que cette structure s'organise dans la maille en dimères, liés entre eux par une liaison hydrogène entre l'alcool et les carbonyles respectivement de la pyrrolidinone et du groupe Boc (figure 142).



**Figure 142** : dimère formé par liaison hydrogène entre l'alcool et les carbonyles de la pyrrolidinone et du Boc de la molécule **160a**

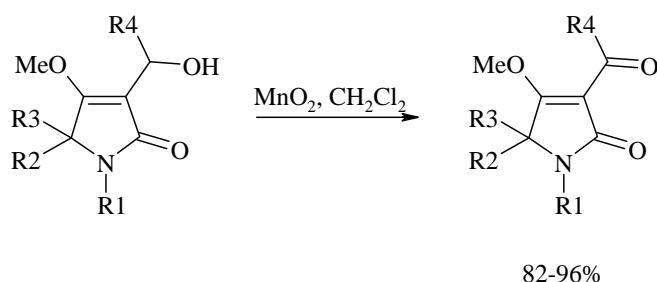
Ces deux liaisons hydrogènes alcool-carbonyles (Boc et pyrrolidinone) sont probablement possibles car le groupement Boc (-CO<sub>2</sub>-) est planaire avec le cycle. Les deux carbonyles étant alignés sur le même plan, l'interaction simultanée avec leurs orbitales respectives est favorisée. De plus, la distance oxygène-oxygène des deux carbonyles (2.77 Å) favorise l'alignement de l'hydrogène par rapport aux orbitales des oxygènes.

En raison de la présence de la chaîne latérale en position 5 sur le cycle pyrrolidinone, l'angle dièdre entre le phényle et la pyrrolidinone passe de 47° (composé **145**) à 67°.

### 9.2.3 Oxydation de l'alcool exocyclique des pyrrolidinones 160a, b et d

#### Littérature existante

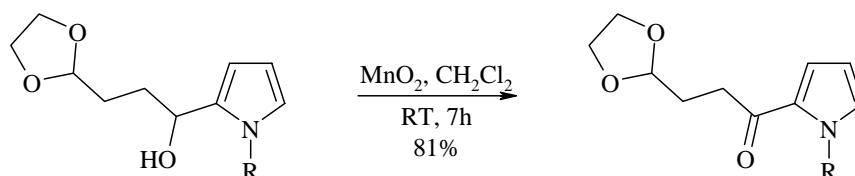
Un seul article rapporte l'oxydation d'un alcool en  $\alpha$  d'une pyrrolidinone <sup>89</sup>. Cependant, la chaîne latérale qui porte le groupe hydroxy ne se trouve pas en position 5 mais en position 3 sur la pyrrolidinone (figure 143).



**Figure 143** : oxydation de l'alcool en  $\alpha$  d'une pyrrolidinone selon Jones et al. <sup>89</sup>

Jones et al. obtiennent d'excellents rendements (82-96%) avec comme agent oxydant  $MnO_2$ .

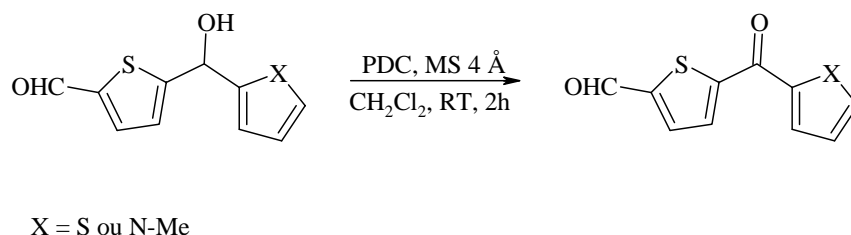
De nombreux articles par contre rapportent l'oxydation d'un alcool en  $\alpha$  d'un pyrrole. Le groupe de Muratake et al. en particulier utilise ce type de réaction dans leur synthèse <sup>90-92</sup> (figure 144).



**Figure 144** : oxydation d'un groupe hydroxy en  $\alpha$  d'un pyrrole selon Murataka et al. <sup>90</sup>

De la même manière que Jones et al., ils utilisent le  $MnO_2$  comme agent oxydant. La stratégie appliquée dans cet exemple (figure 144) est reproduite dans leurs autres articles avec succès <sup>91;92</sup>.

Finalement, nous retiendrons encore la méthode utilisée par Fang et al. <sup>93;94</sup>. Ils rapportent l'oxydation d'un groupe hydroxy en  $\alpha$  d'un pyrrole ou d'un thiophène (figure 145).

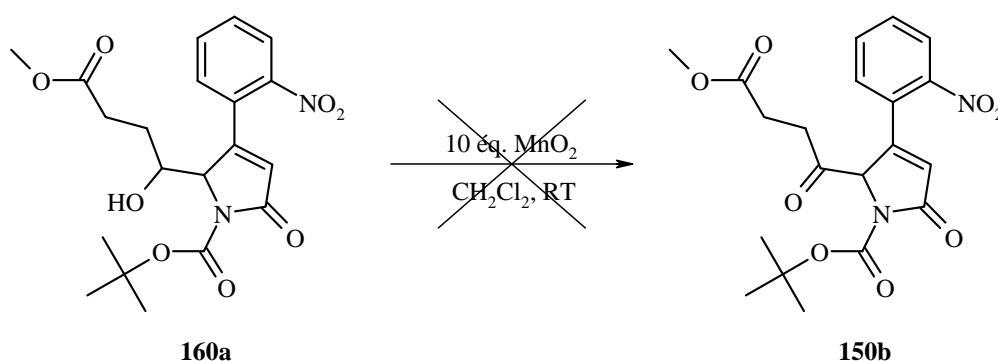


**Figure 145** : oxydation d'un groupe hydroxy en  $\alpha$  d'un pyrrole ou d'un thiophène selon Fang et al. <sup>93;94</sup>

Dans ce cas-là, ils utilisent comme agent oxydant la PDC (pyridinium di-chromate), dont l'avantage est sa solubilité dans les solvants organiques. Les rendements obtenus (84-89%) sont excellents.

### Oxydation des pyrrolidinones **160a**, **b** et **d**

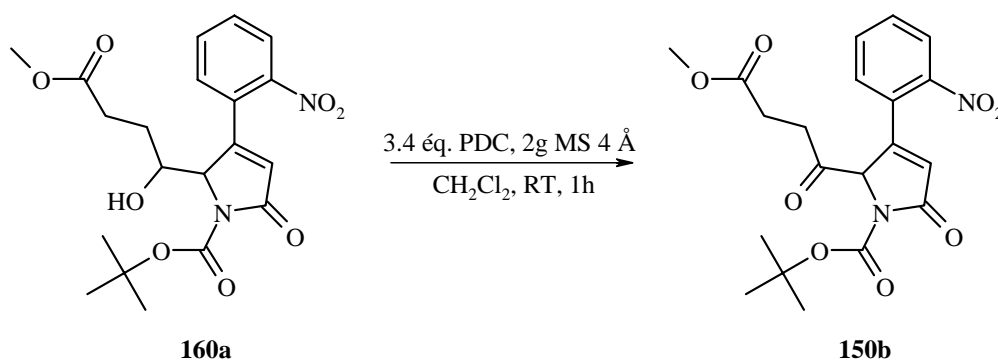
Dans un premier temps, nous avons cherché à oxyder le groupe hydroxy par la méthode la plus répandue, c'est-à-dire avec le  $MnO_2$  (figure 146).



**Figure 146** : essai d'oxydation du groupe hydroxy de la molécule **160a**

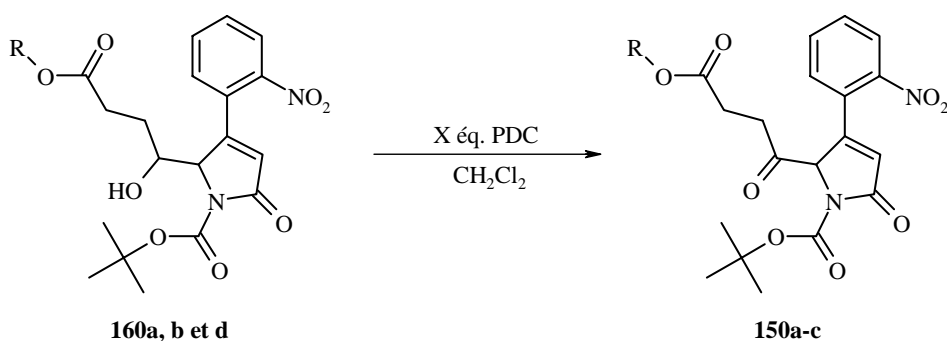
Malgré plusieurs heures dans ces conditions, nous n'avons pas observé de réaction d'oxydation. Nous avons par la suite légèrement varié les conditions (nombre d'équivalents de  $MnO_2$ , concentration, température), mais aucunes de nos tentatives n'ont été concluantes.

Nous avons alors décidé de changer d'agent oxydant et d'utiliser la PDC, probablement plus soluble dans le dichlorométhane. Nous avons donc suivi le mode opératoire décrit dans l'article de Fang et al.<sup>94</sup> (figure 147).



**Figure 147** : oxydation du composé **160a** selon les conditions de Fang et al.<sup>94</sup>

Dans ce cas, nous avons observé le produit oxydé **150b** mais également le produit de départ et de nombreux produits secondaires non identifiés. Nous avons alors cherché à améliorer les conditions de réaction en variant le nombre d'équivalents de PDC, la concentration du mélange réactionnel, la température, le temps de réaction et la quantité de tamis moléculaire. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 13.



**Tableau 13** : nombre d'équivalents de PDC, concentration du mélange, température, temps de réaction et quantité de tamis moléculaire 4 Å pour la réaction d'oxydation des composés **160a, b et d**

Entrée	R	éq. PDC	<sup>a</sup> Conc. /M	Temp. /°C	Temps /h	MS 4 Å /g	Notes	Rend.
1	Me	3.4	$2.4 \cdot 10^{-2}$	RT	1	2	Impure, présence de produit de départ	23%
2	Me	2.5	$1.6 \cdot 10^{-2}$	RT	3	2	Impure, présence de produit de départ	52%
3	Et	1.8	$1.6 \cdot 10^{-2}$	RT	3	2	Impure, présence de produit de départ	43%
4	Et	1.1	$1.6 \cdot 10^{-2}$	RT	3	2.5	Impure, présence de produit de départ	35%
5	Et	1.1	$1.4 \cdot 10^{-2}$	0	6	2	Présence de produit de départ	45%
6	Et	2	$9 \cdot 10^{-3}$	0	7	2	Trace de produit de départ	77%
7	Bz	2	$1 \cdot 10^{-2}$	0	7	2	Trace de produit de départ	78%

<sup>a</sup>Concentration calculée à partir du nombre de mole engagée de **160a, b et d**

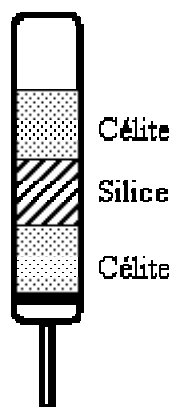
Après cette série de réactions, nous pouvons faire un certain nombre de remarques :

- Le nombre d'équivalents de PDC semble être optimum à 2 (entrées 6 et 7). S'il est inférieur (entrée 4 et 5), la réaction n'est pas totale et s'il est supérieur (entrée 1 et 2), la quantité de produits secondaires augmente.
- La concentration du milieu réactionnel est aussi relativement important. Le milieu le plus dilué donne de meilleurs résultats (entrées 6 et 7). Ceci est probablement dû à la solubilité de la PDC dans le dichlorométhane.
- La température joue aussi un rôle très important. A température ambiante, la quantité de produit secondaire formé est beaucoup plus importante. Cependant, 0°C est certainement la température de réaction la plus basse pour que la réaction ait lieu suffisamment rapidement. Cette température est probablement un bon compromis entre vitesse de réaction et formation de produits secondaires.
- Le temps de réaction est ici fortement dépendant de la température. Il est clair que si la température est basse, le temps de réaction est plus long. Il est important de bien suivre la réaction par couches minces.

- La quantité de tamis moléculaire ne semble pas très importante. Cependant, nous avons remarqué des changements importants lors de la réaction suivant le conditionnement du tamis. Pour que la réaction marche de manière optimale, le tamis moléculaire doit être chauffé au minimum une nuit à 150°C puis deux heures sous vide à la même température.

Enfin, le traitement de la réaction est très important. Nous avons commencé par simplement filtrer la solution sur célite afin d'éliminer le tamis moléculaire et les sels inorganiques insolubles. La suite du traitement consiste à évaporer le solvant et la purification se fait par chromatographie sur silice. En suivant cette procédure, nous avons remarqué que la couleur de la solution reste très sombre. Ceci est probablement dû à la PDC. En évaporant le solvant, on concentre notre produit avec le reste de PDC en solution. La conséquence de cela est une partielle dégradation du produit.

Nous avons résolu ce problème en filtrant la solution sur célite et sur silice en même temps (figure 148).

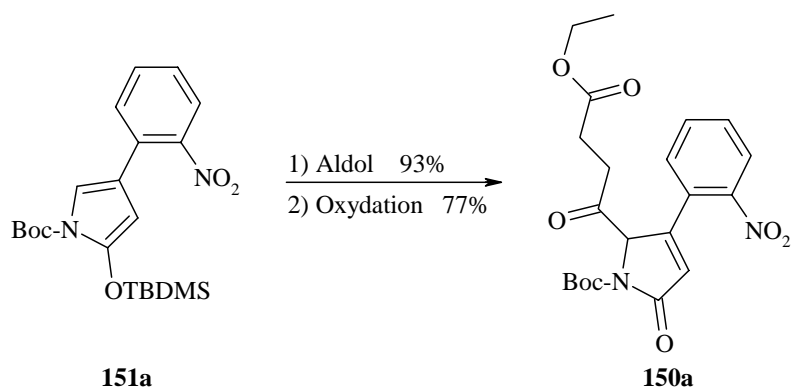


**Figure 148** : fritté comportant une couche de silice entre deux couche de célite

Cette petite astuce permet d'éliminer complètement la PDC en excès (la solution devient entièrement claire) et d'éviter la dégradation de notre produit.

### 9.2.4 Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser en deux étapes le composé cible **150a** (figure 149).



**Figure 149** : synthèse en deux étapes du composé **150a**

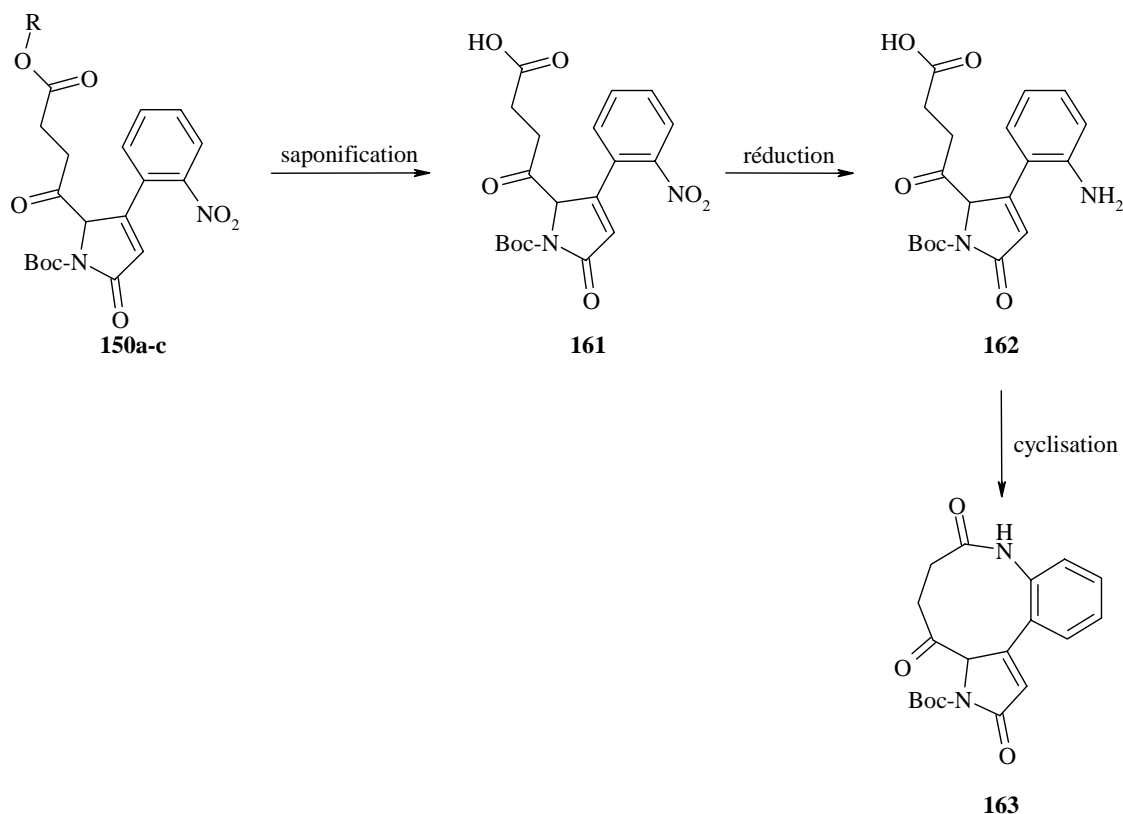
La réaction aldol de type Mukaiyama a un rendement excellent (89 à 93%) et c'est la réaction de choix pour obtenir la création de la liaison carbone-carbone en position 5 de l'hétérocycle. Nous avons développé l'oxydation du groupe hydroxy exocyclique en faisant varier les paramètres de telle sorte que le rendement soit bon (77%) et que la réaction soit parfaitement reproductible.

Avec un rendement global pour ces deux étapes de 72%, ces résultats confirment que le choix d'utiliser un groupe protecteur de type oxypyrrole est bon et que la stratégie mise en place donne les résultats escomptés.



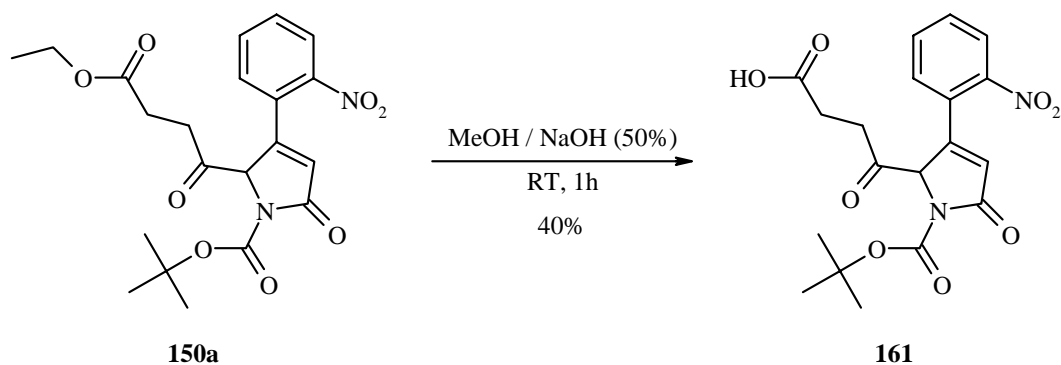
## 10 Essais pour former le cycle à neuf chaîons

A ce stade de notre projet, nous avons voulu essayer d'obtenir le cycle à neuf chaîons. A partir des composés **150a à c**, il « suffirait » de saponifier l'esther, de réduire le groupe nitro et de créer la liaison amide (figure 150).



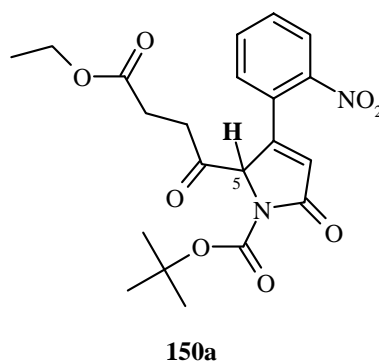
**Figure 150** : étapes nécessaires pour la formation du cycle à neuf chaîons **163** à partir des esters **150a à c**

Dans un premier temps, nous avons testé la saponification dans les conditions standards, c'est-à-dire MeOH/NaOH (figure 151).



**Figure 151** : saponification de l'esther **150a**

Même si nous avons obtenu l'acide désiré **161**, le rendement est très bas et la purification pose un problème. Après plusieurs essais en variant notamment la quantité de NaOH et la température, nous n'avons pas pu améliorer ni le rendement ni les problèmes de purification. Le problème majeur de cette molécule est l'acidité du proton en position 5 (figure 152).

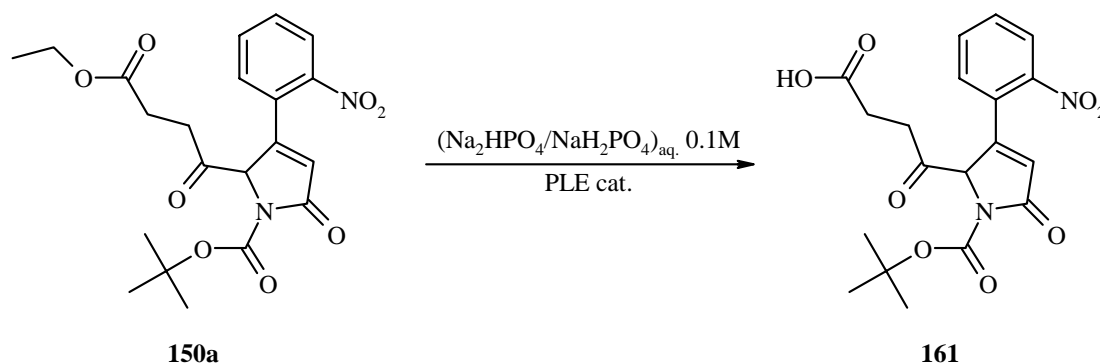


**Figure 152** : acidité du proton en position 5

Comme on l'a vu pour les composés **143a** et **b**, le proton en position 5 sur le cycle est déjà relativement acide de par l'équilibre céto-énol (figure 131). De plus, pour le composé **150a**, ce proton est en  $\alpha$  d'un carbonyle. Ces deux effets conjugués rendent cette position particulièrement sensible à la déprotonation.

L'hydrolyse de l'ester en milieu acide n'a pas été essayée compte tenu que le groupe de protection de l'azote ainsi que la combinaison du groupe carbonyle avec la pyrrolidinone rendent le système sensible envers les protons.

Fort de cette constatation, nous avons cherché une autre méthode plus douce de saponification. Une des méthodes les plus douces est la saponification par voie enzymatique. Nous nous sommes basés sur les travaux de F. Stauffer pour réaliser nos essais<sup>95</sup>. L'enzyme utilisé est l'estérase du foie de porc (PLE). Le milieu réactionnel est composé d'une solution tampon phosphate (pH~7.8) et de méthanol (pour la solubilité du substrat). Le pH est maintenu constant durant la réaction par ajout d'une solution de NaOH 0.25 M (figure 153).



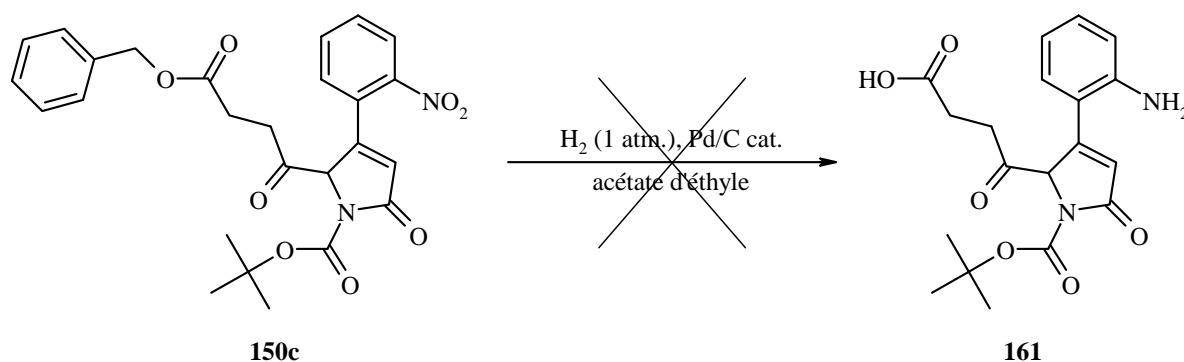
**Figure 153** : saponification enzymatique (PLE) du composé **150a**

Cette méthode marche pour des petites quantités (~100 mg) en utilisant une très haute dilution. Ceci pose des problèmes d'ordre pratiques lorsque la quantité de substrat engagée est plus grande. L'ajout de méthanol est limité car l'activité de l'enzyme s'en voit fortement

réduite. De plus la vitesse de réaction est relativement lente (50% de la réaction en environs 12h, pour 100 mg de substrat et 25 mg de PLE 20U/mg).

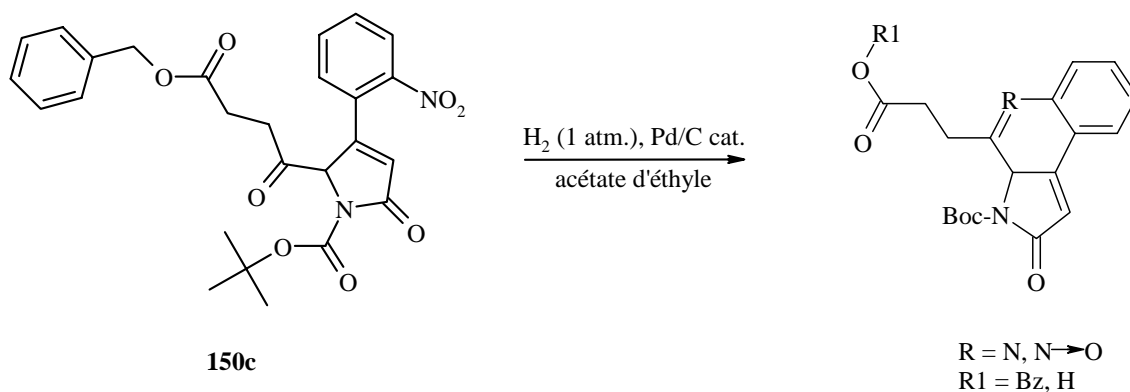
Nous avons également testé le méthyle ester **150b** pour cette réaction mais le résultat est le même. Malheureusement, cette méthode semble donc ne pas donner les résultats attendus et nous avons envisagé une autre alternative.

Comme nous l'avons vu, nous avons synthétisé le benzyle ester **150c**. Ce type d'ester peut être hydrolysé par hydrogénation catalytique<sup>96</sup>. On pourrait même imaginer réduire le groupe nitro en même temps et éviter ainsi une seconde étape (figure 154).



**Figure 154** : essai d'hydrogénation catalytique du benzyle ester et du groupe nitro de **150c**

Cette réaction ne forme pas du tout le produit attendu. Nous n'avons pas pu isoler un composé majoritaire, la réaction formant de très nombreux produits secondaires non identifiés. On peut cependant avancer l'hypothèse suivante : la réduction du groupe nitro a bien lieu mais elle est suivie directement par la condensation de l'amine sur la cétone et forme une imine cyclique à six chaînons (figure 155).



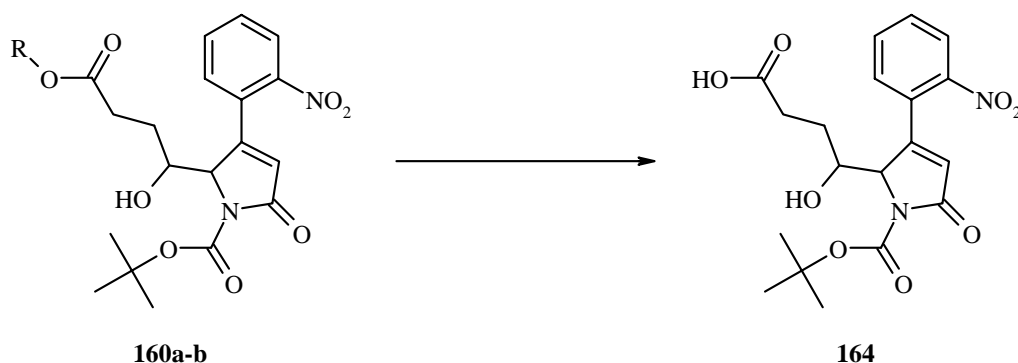
**Figure 155** : formation probable d'une imine cyclique par condensation de l'amine sur la cétone

Si l'on considère que la saponification n'est pas totale, on trouve déjà quatre produits différents dans le mélange.

Ce type de réaction a été observé par Guénard et al. lors de synthèse d'analogues du rhazinilame<sup>31</sup>.

Il est clair que pour essayer d'éviter la condensation de l'amine il faut soit protéger le carbonyle (sous forme d'acétal par exemple) soit envisager un retour en arrière dans notre

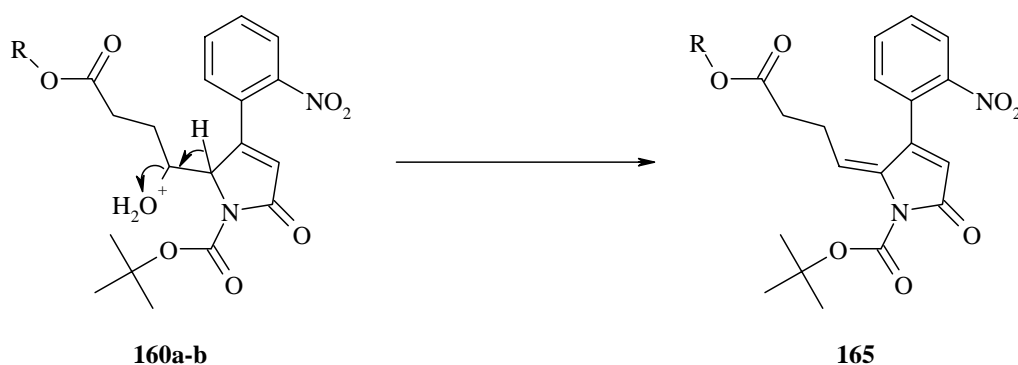
synthèse. Guénard et al. ayant déjà testé sans succès la protection de la cétone sous forme d'acétal, nous avons essayé de saponifier les composés **160a** et **b** (figure 156).



**Figure 156** : saponification des hydroxyester **160a** et **b**

Nous avons testé essentiellement deux méthodes, la saponification en milieu basique et la saponification enzymatique.

Cette molécule, bien que relativement stable, est cependant encline à l'élimination de l'alcool. Par conséquent, toutes méthodes utilisant une base ou un acide soit pour la réaction ou pour le traitement provoque l'élimination de l'alcool (figure 157).



**Figure 157** : élimination de l'alcool en milieu acide

L'élimination de l'alcool est largement favorisée par la conjugaison de la double liaison avec le système oxydé du pyrrole.

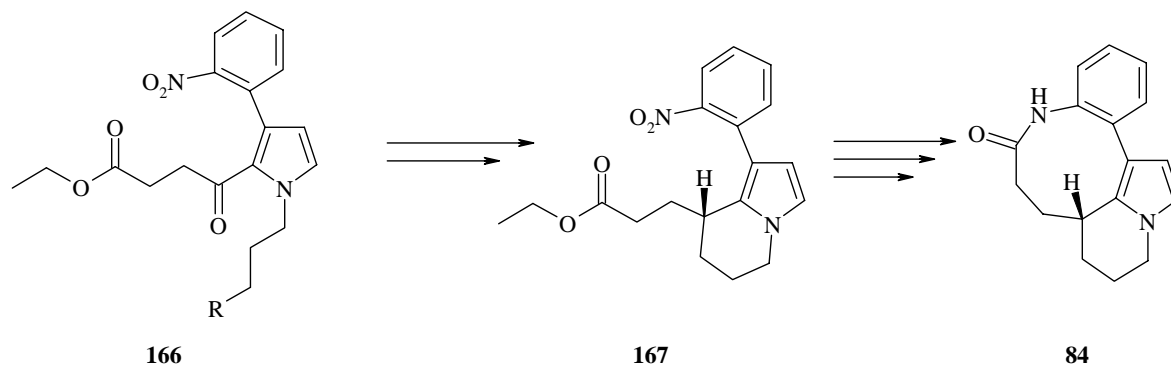
Dans les deux cas testés, nous devons passer par un traitement acide durant l'extraction de la forme saponifiée.

En ce qui concerne la réaction enzymatique, nous n'avons pas observé de produit saponifié **164**. Les composés **160a** et **b** semblent ne pas être de bons substrats pour l'enzyme. De plus, la solubilité de ces composés dans le milieu réactionnel n'est pas meilleure que celle des composés **150a** et **b**.

Nous avons finalement testé en dernier ressort la saponification du benzyle ester **160d** par hydrogénation. Dans ce cas-là également, nous n'avons pas pu isoler de produit identifiable, la réaction générant de nombreux produits différents.

Les composés **160a**, **b** et **d** semblent donc trop instables pour pouvoir être utilisés tels quels, et particulièrement dans le genre de réaction dont nous avons besoin pour synthétiser le cycle à neuf chaînons.

Nous avons donc décidé d'envisager les choses légèrement différemment et de passer d'abord par la formation du cycle à six chaînons puis de terminer par la formation du cycle à neuf chaînons (figure 158).



**Figure 158** : stratégie envisagée pour la suite de la synthèse

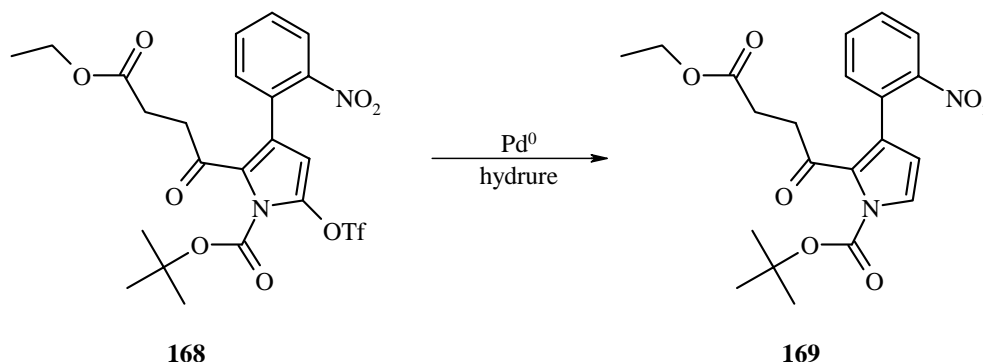
Cette stratégie permet d'éliminer la cétone de l'équation et par conséquent devrait faciliter la saponification de l'ester, la réduction du nitro et la cyclisation du cycle à neuf chaînons.

Cependant, avant de pouvoir envisager ce chemin de synthèse, il reste une étape importante à franchir, c'est la réduction sélective de l'oxypyrrrole.



## 11 Réduction de la pyrrolidinone 150a

La réduction d'une pyrrolidinone du type **150a** a été envisagée en utilisant un dérivé triflate en présence d'un donneur d'hydrures et de Pd<sup>0</sup> (figure 159).



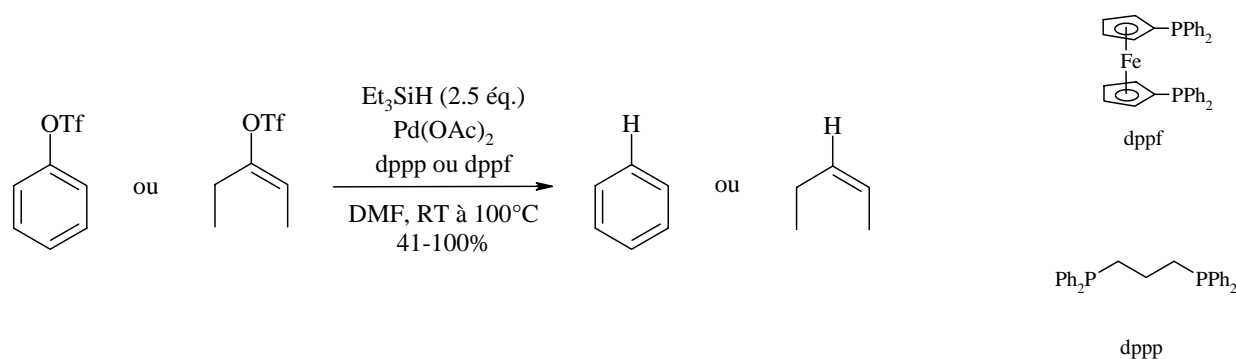
**Figure 159** : réaction envisagée pour la réduction de l'oxypyrrole

La réduction d'un oxypyrrole par cette méthode n'a jamais été décrite dans la littérature. Nous avons développé cette réaction par analogie aux systèmes décrits dans la littérature.

### 11.1 Littérature existante

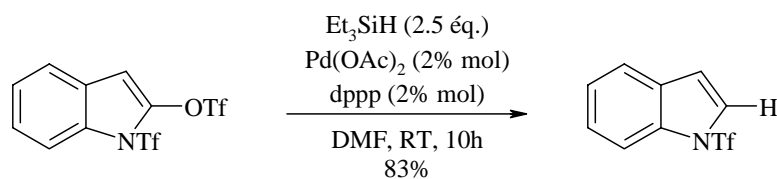
Relativement peu de publications rapportent la réduction d'un composé –OTf catalysé par du palladium. Une des méthodes les plus simples consiste à utiliser de l'hydrogène ou de l'acide formique comme agent réducteur<sup>97;98</sup>. Toutefois, la généralisation de la méthode de réduction d'un aryle ou d'un vinyle triflate au moyen de Pd<sup>0</sup> et d'un agent réducteur n'avait pas été faite jusqu'en 1995.

Kotsuki et al. publient alors une procédure efficace pour désoxygéner des phénols et des énoles via leurs dérivés trifluorométhanesulfonates<sup>99</sup>. Ils utilisent comme agent réducteur le triéthyle silane. Le catalyseur est un mélange équimolaire de Pd(OAc)<sub>2</sub> et de dppp ou dppf (ligand) (figure 160).



**Figure 160** : réduction d'un phénol ou d'un énole selon Kotsuki et al.<sup>99</sup>

Le système se rapprochant le plus du nôtre est la réduction d'un oxyindole (figure 161).

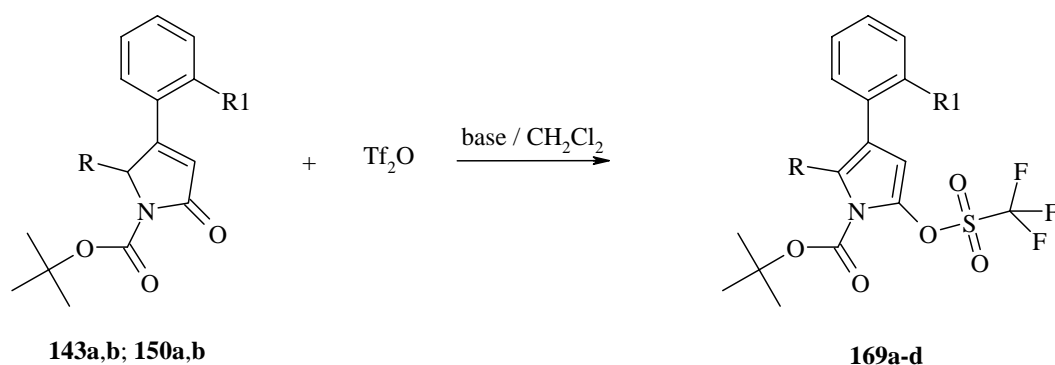


**Figure 161** : désoxygénation d'un oxyindole selon Kotsuki et al.<sup>99</sup>

Le rendement de cette réaction est très bon et les réactions rapportées sur la réduction de systèmes énoliques (68-88%) laissent entrevoir de bonnes perspectives en ce qui concerne notre propre système.

## 11.2 Préparation des dérivés triflates

Par analogie avec la synthèse des dérivés silylés **151a** et **b**, nous avons fait réagir les oxypyrrroles **143a, b**, **150a** et **b** en présence d'une base et de l'anhydride triflique. Les résultats de ces réactions sont résumés dans le tableau 14.



**Tableau 14** : nombre d'équivalents de  $\text{Tf}_2\text{O}$ , base, température et temps de réaction pour la synthèse des dérivés triflates

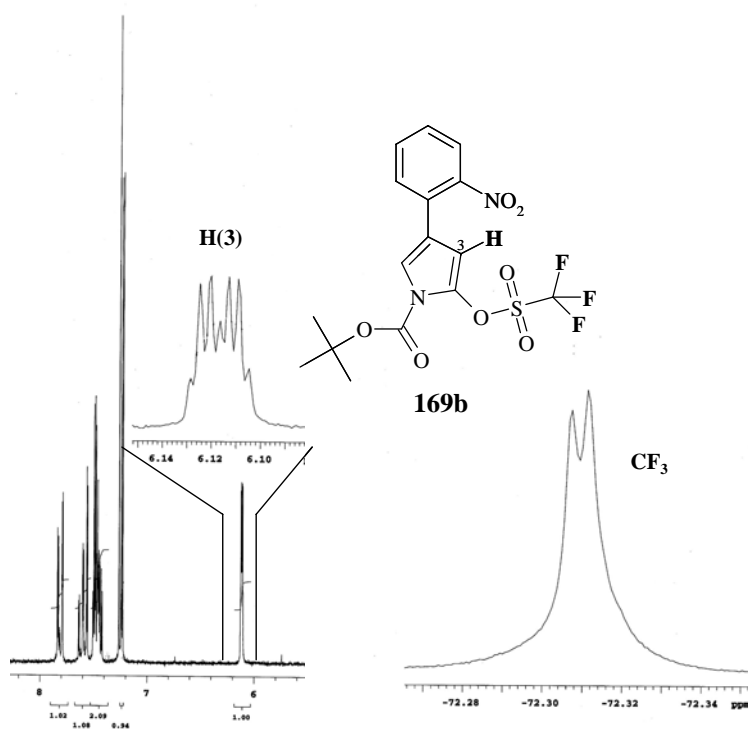
R	R1	Eq. $\text{Tf}_2\text{O}$	Base (éq)	Temp. /°C	Temps /min	Produit	Rend.
H	H	1.5	Lutidine (3)	RT	10	<b>169a</b>	82%
H	$\text{NO}_2$	1.4	Lutidine (3)	-30 puis RT	180	<b>169b</b>	61%
$\text{MeCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.4	Lutidine (3)	0	180	<b>169c</b>	-
$\text{MeCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.4	Lutidine (10)	0	180	<b>169c</b>	-
$\text{MeCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.5	Lutidine (3)	RT	120	<b>169c</b>	21%
$\text{EtCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.4	$\text{Et}_3\text{N}$ (3)	0	180	<b>169d</b>	47%
$\text{EtCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.4	$\text{Et}_3\text{N}$ (3)	-10	<sup>a</sup>	<b>169d</b>	61%
$\text{EtCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	$\text{NO}_2$	1.4	$\text{Et}_3\text{N}$ (2)	-10	<sup>a</sup>	<b>169d</b>	74%

<sup>a</sup>La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition complète du produit de départ

Bien que l'analogie avec la synthèse des dérivés silylés soit tout à fait valable (surtout pour les produits **169a** et **b**), nous avons dû adapter la procédure en fonction des produits de départs. Les différents essais du tableau 14 amènent les remarques suivantes :

- Pour les composés **169c** et **d**, la présence de la chaîne latérale R change considérablement la réactivité du produit de départ.
- Le changement de la base s'est avéré très judicieux puisque les rendements s'en voient fortement augmentés.
- Le nombre d'équivalents de base engagé est aussi important. Si l'on met plus de deux équivalents de Et<sub>3</sub>N, le rendement diminue rapidement.
- La température du milieu réactionnel est également importante. Si la température est trop élevée, la réaction génère plus de produits secondaires et le produit est plus difficile à purifier.
- Les dérivés triflates en général sont des molécules relativement instables de par leur sensibilité à l'air, à l'acidité et à la lumière. Il est donc délicat de les isoler et de les stocker de manière durable.
- De manière générale, ces dérivés sont probablement des solides. Nous avons cependant rarement pu les isoler sous cette forme. Ceci est principalement dû à la difficulté de les obtenir parfaitement purs.

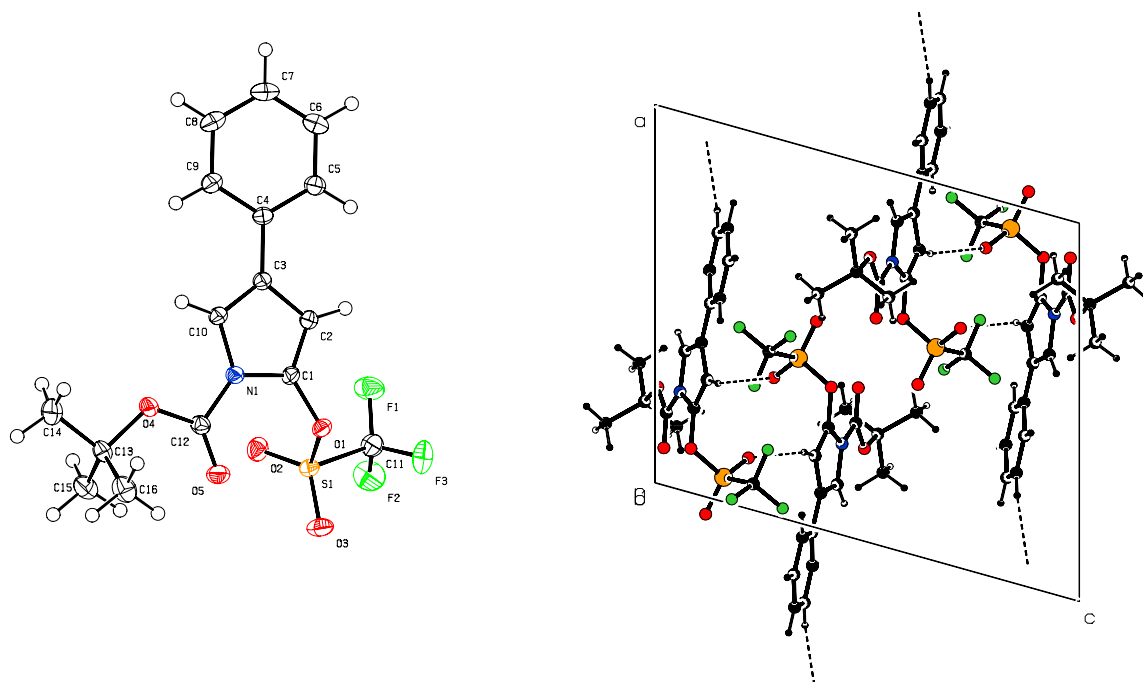
Le spectre <sup>1</sup>H-RMN de tous les dérivés triflates que nous avons synthétisés présentent une particularité intéressante. On peut en effet observer un couplage <sup>6</sup>J entre le proton en C-3 et les trois fluors du groupe triflate. Ce couplage a pu être également observé sur le spectre du <sup>19</sup>F (figure 162).



**Figure 162** : spectres <sup>1</sup>H-RMN(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) (gauche) et <sup>19</sup>F-RMN(188 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) (droite) du composé **169b**

Le signal observé pour le proton en C-3 est un doublet de quadruplet. Le grand couplage (doublet) est un couplage classique  $^4J$  entre le proton en C-3 et le proton en C-5 d'une valeur de 2.3 Hz. Le petit couplage (quadruplet) est vraisemblablement un couplage longue distance entre le proton en C-3 et les fluors du groupe triflate. Ce couplage  $^6J$ , d'une valeur de 0.8 Hz, est corrélé avec le couplage du doublet observé en  $^{19}\text{F}$  dont la valeur est de 0.7 Hz.

Le composé **169a** a pu être recristallisé et nous avons pu faire une mesure rayons X (figure 163).

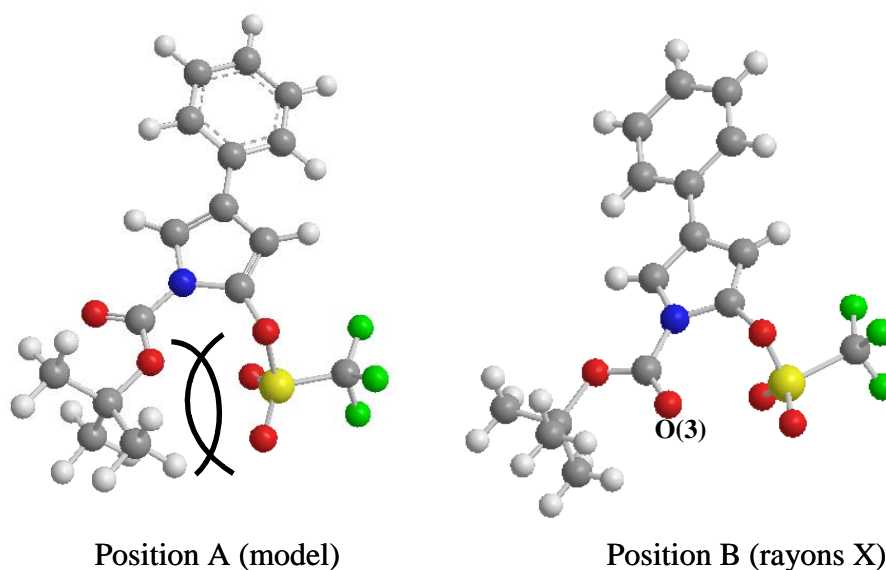


**Figure 163** : structure rayons X du composé **169a**

Si l'on observe la structure rayons X du composé **169a**, on voit très clairement que le groupement triflate n'est absolument pas dans le même plan que le cycle pyrrolique. Ceci suggère que le couplage observé en  $^1\text{H}$ -RMN n'est probablement pas un couplage scalaire classique, passant par les liaisons.

Cette structure rayons X nous donnent cependant la clé du couplage observé en RMN du proton et du fluor. Pour bien mettre en évidence les différents paramètres qui interviennent dans ce phénomène, nous allons décrire un peu plus la structure rayons X du composé **169a**.

La présence du groupement Boc sur la molécule peut expliquer le couplage observé. La partie  $\text{CO}_2$  du groupement Boc est planaire par rapport au cycle pyrrolique (par conjugaison) et il ne peut par conséquent adopter que deux positions différentes (figure 164).



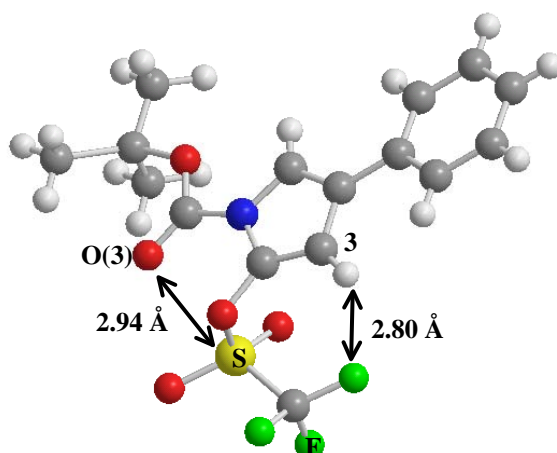
**Figure 164** : les deux positions possibles du groupement Boc dans la molécule **169a**

Le *t*-butyle est un groupe très volumineux et pour la position A, les interactions stériques sont plus importantes que pour la position B.

Le fait que le groupe Boc soit planaire par rapport au cycle pyrrolique implique que l'oxygène O(3), riche en électrons, pointe vers le substituant triflate. Le groupement  $-CF_3$ , très polaire et également riche en électrons, se positionne donc à l'opposée du carbonyle pour minimiser les interactions doublets libres-doublets libres de l'oxygène et des fluorures. Dans ce contexte, le soufre, pauvre en électrons, se trouve être l'atome le plus proche de l'oxygène O(3). La distance de 2.94 Å (figure 165) ne peut pas être considérée comme une interaction à proprement parlé mais est quand même significative d'une certaine affinité.

Ces facteurs font que le groupement triflate a très peu de degré de liberté. On pourrait même dire que sa conformation est quasiment « fixée » par la présence du Boc.

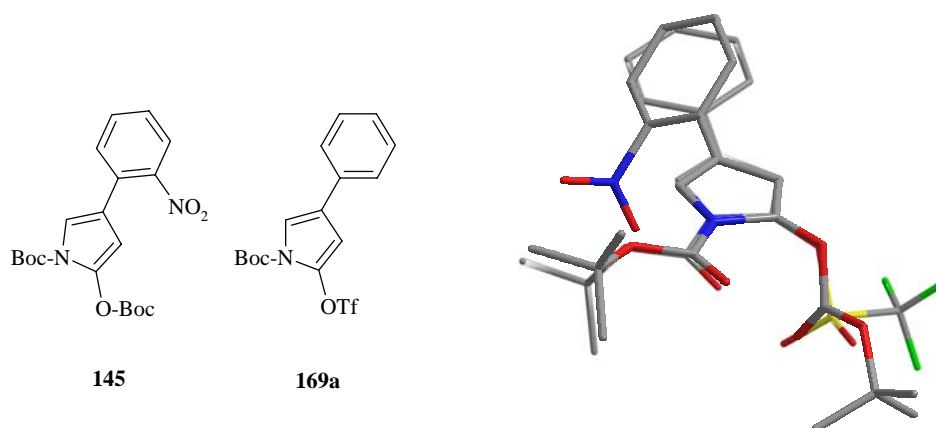
La conséquence directe de cette conformation particulière est un rapprochement spatial des fluorures vers le proton en position 3 sur le cycle. La distance proton-fluor est d'environ 2.8 Å (figure 165).



**Figure 165** : distances oxygène(3)-soufre et fluor-proton(3) du composé **169a** (structure rayons X)

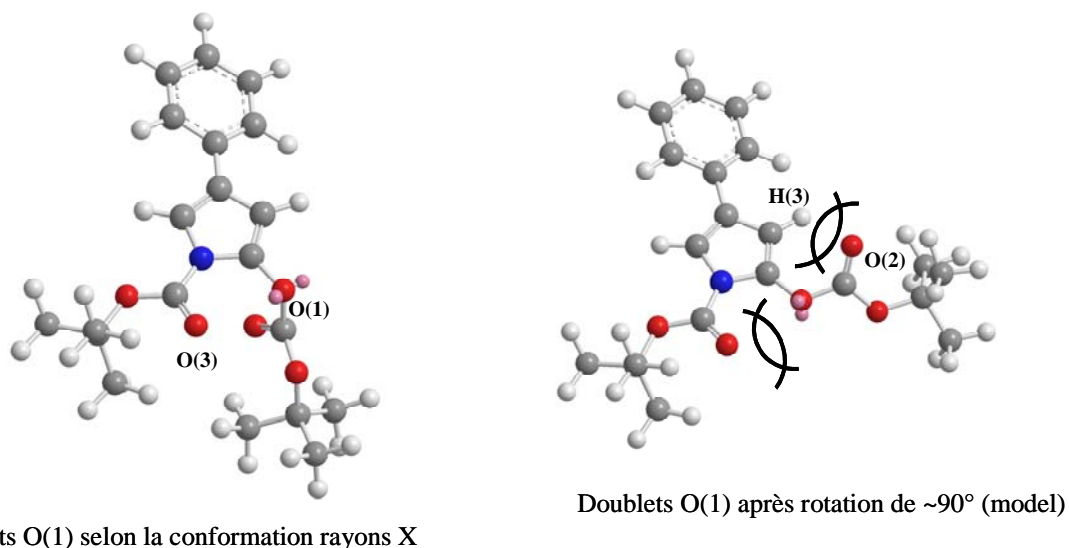
Le fluor est connu pour faire des couplages à travers « l'espace »<sup>100</sup>. Il ne s'agit pas là d'un effet NOE mais bien d'un couplage scalaire par recouvrement partiel des sphères de van der Waals du fluor et du proton. La distance mesurée entre le proton (3) et le fluor est trop grande pour parler d'une liaison hydrogène intramoléculaire. Cependant, les deux atomes sont suffisamment proches l'un de l'autre pour qu'un couplage proton-fluor soit mesurable.

Nous avons également comparé les structures des composés **145** et **169a** (figure 166).



**Figure 166** : superposition des structures rayons X des composés **145** et **169a**

On remarque immédiatement la similitude des conformations au niveau des substituants liés à l'azote et à l'oxygène. En fait, indépendamment de la différence au niveau des groupes Boc et triflate, si l'on essaie de tourner le substituant lié à l'oxygène, les doublets libres de l'oxygène O(1) se trouvent très proches de ceux du carbonyle O(3) (figure 167).



**Figure 167** : configuration des doublets libres de l'oxygène(1) (en rose) pour la structure rayons X (gauche) et après une rotation  $\sim 90^\circ$  (droite) pour le composé **145**

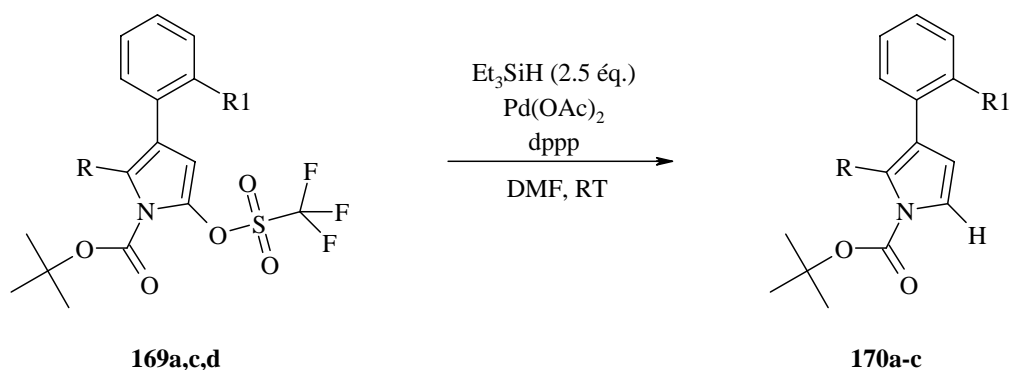
On peut déduire de cette observation que dans les deux cas (**145** et **169a**), la conformation du substituant lié à l'oxygène est en partie dirigée pour minimiser les forces de répulsion entre les doublets libres de O(1) et ceux du carbonyle du N-Boc. De plus, dans le cas présenté à la

figure 167, il apparaît qu'il y a une interaction stérique possible entre H(3) et O(2). Cette observation est probablement également valable pour le dérivé triflate **169a**.

Le substituant N-Boc a donc une influence majeure sur la configuration des deux molécules **145** et **169a**. Le couplage RMN entre le proton (3) et le fluor pour le composé **169b** en est une excellente illustration.

### 11.3 Résultats et discussion

Kotsuki et al. utilisent essentiellement deux ligands différents (dppp et dppf) pour la réduction des dérivés triflates de phénol ou d'éno1<sup>99</sup>. Dans leur publication, ils ne donnent aucune indication sur l'utilisation de l'un ou l'autre de ces ligands en fonction de la molécule à désoxygéner. Nous avons donc décidé de tester en premier lieu le ligand dppp. Les résultats sont résumés dans le tableau 15.



**Tableau 15** : quantité de Pd(OAc)<sub>2</sub> et temps de réaction pour les premiers essais de la réduction des dérivés triflates **169a, c et d**

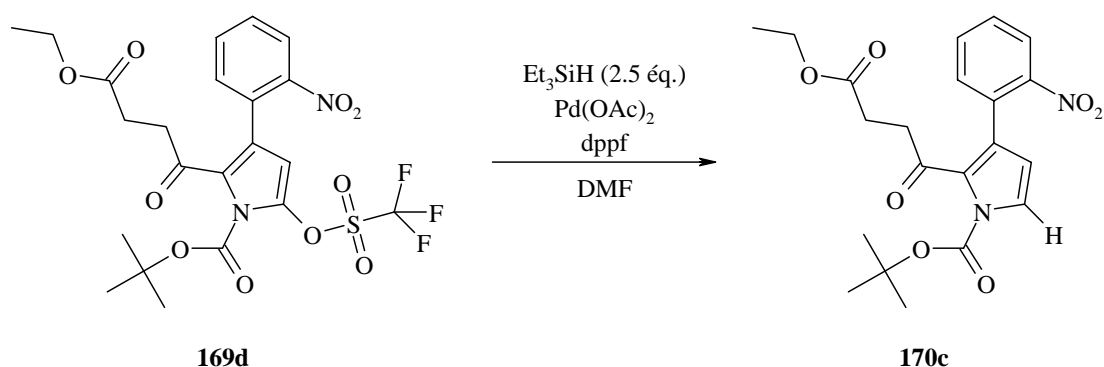
Entrée	R	R1	<sup>a</sup> Pd(OAc) <sub>2</sub> %mol	Temps/h	Produit	Rend.
1	H	H	2	14	<b>170a</b>	13%
2	MeCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	10	1	<b>170b</b>	-
3	EtCO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	NO <sub>2</sub>	2	1	<b>170c</b>	-

<sup>a</sup>La quantité de ligand est équimolaire à celle de Pd(OAc)<sub>2</sub>

Dans l'ensemble, ces trois essais ne sont absolument pas concluants. Le seul produit de réduction observé est le **170a** (entrée 1) mais le rendement est très faible. Pour les entrées 2 et 3, nous avons constaté une production importante de produits différents non identifiés et nous n'avons récupéré ni le produit de départ, ni son produit d'hydrolyse.

Il nous a semblé peu probable de pouvoir affiner le mode opératoire de telle sorte que l'on puisse obtenir la réaction recherchée. Nous avons donc décidé de changer le ligand, espérant que ce changement soit suffisant pour poser les bases d'un possible développement de cette réaction.

Les résultats des essais que nous avons fait avec le dppf comme ligand sont rassemblés dans le tableau 16.



**Tableau 16** : quantité de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , température et temps de réaction pour la réduction du dérivé triflate **169d**

Entrée	<sup>a</sup> $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ %mol	Temp./°C	Temps/min	Rend.
1	5	RT	<10	24%
2	2	RT	<10	28%
3	2	0	20	57%
4	5	-10	40	64%

<sup>a</sup>La quantité de ligand est équimolaire à celle de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Le simple changement de ligand s'est avéré décisif pour cette réaction. Nous avons été particulièrement surpris par la vitesse de la réaction à température ambiante. Le temps de faire une CCM, et le produit de départ avait complètement réagit.

Kotsuki et al. relèvent des temps de réaction variant en fonction du produit de départ entre 3 minutes et 22h <sup>99</sup>. Cependant, les temps de réaction les plus rapides sont toujours observés avec une température variant entre 60 et 100°C et jamais à température ambiante.

Par comparaison, la désoxygénation d'un oxyindole (figure 151) dure 10 heures à température ambiante. Il semble donc que ce type de molécule présente une réactivité largement plus importante que toutes les molécules testées par Kotsuki et al..

Les faibles rendements des réactions à température ambiante (entrées 1 et 2) s'expliquent par l'apparition d'un produit secondaire. Le suivi par <sup>1</sup>H-RMN semble indiquer que ce produit se forme à partir du composé **170c** et non pas à partir du produit de départ **169d** (le composé secondaire n'apparaît qu'après la formation de **170c**).

Pour pouvoir maîtriser cette réaction, il faut avant tout diminuer la vitesse de sa formation. Ce facteur est très important car en si peu de temps, nous ne pouvons pas assurer un suivi correct de l'avancement de la réaction. Conséquence, il est difficile d'évaluer l'importance de chaque paramètre et donc d'influencer la réaction dans le sens qui nous intéresse.

Un excellent moyen de diminuer la vitesse d'une réaction est d'abaisser sa température. Le premier changement que nous avons réalisé est donc un abaissement de la température du mélange réactionnel à 0°C (entrée 3).

A cette température, il faut une vingtaine de minutes pour que la réaction soit totale. La réaction reste très rapide mais il est déjà plus facile d'opérer un suivi avec des moyens classiques (CCM, <sup>1</sup>H-RMN).

Le rendement de cette réaction (entrée 3) est également meilleur (57%). L'abaissement de la température a une deuxième conséquence bien connue, il baisse la quantité de produit secondaire formé. Dans notre cas, il est clair que la réaction parasite est moins rapide que la réduction et par conséquent, la formation de produit secondaire est minimisée à 0°C.

Toutefois, à cette température, le produit secondaire est encore présent en quantité non négligeable.

Comme la réaction reste très rapide, nous avons décidé d'abaisser encore la température afin d'essayer d'éviter complètement la formation du produit secondaire. A -10°C (entrée 4), il faut 40 minutes pour que la totalité du produit de départ **169d** ait réagit. Le rendement de la réaction est légèrement amélioré (de 57 à 64%) et la quantité de produit secondaire est encore plus faible qu'à 0°C, comme nous l'avions prévu.

Par manque de temps, nous n'avons pas pu continuer à développer cette réaction. Il semble cependant probable que le rendement pourrait encore être amélioré en variant les paramètres suivants :

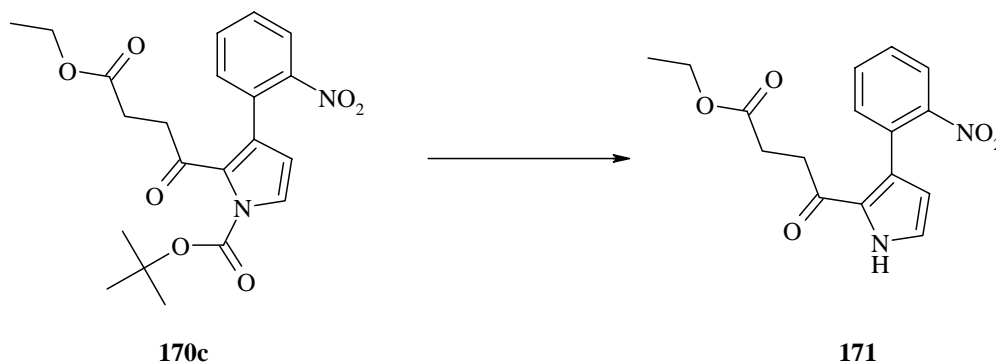
- la quantité de catalyseur engagé
- affiner la température du mélange réactionnel
- varier la dilution
- changer la manière d'engager les différents produits (triéthyle silane introduit au goutte à goutte)
- diminuer la quantité de triéthyle silane engagé

Avec cette réaction, nous avons réussi à développer une nouvelle méthode de réduction des oxypyrrroles en deux étapes parfaitement chimiosélective.



## 12 N-déprotection du pyrrole 170c

La dernière étape que nous avons étudiée est la N-déprotection du pyrrole **170c** (figure 168).



**Figure 168** : N-déprotection du composé **170c**

Il existe relativement peu de méthodes différentes dans la littérature concernant la N-déprotection d'un groupe Boc sur un pyrrole. Le groupe tert-butoxycarbone (Boc) est généralement utilisé comme groupe protecteur de la fonction amine dans la chimie des peptides. Ce groupe est très facilement enlevé en condition acide, plus particulièrement en présence de TFA (acide trifluoroacétique).

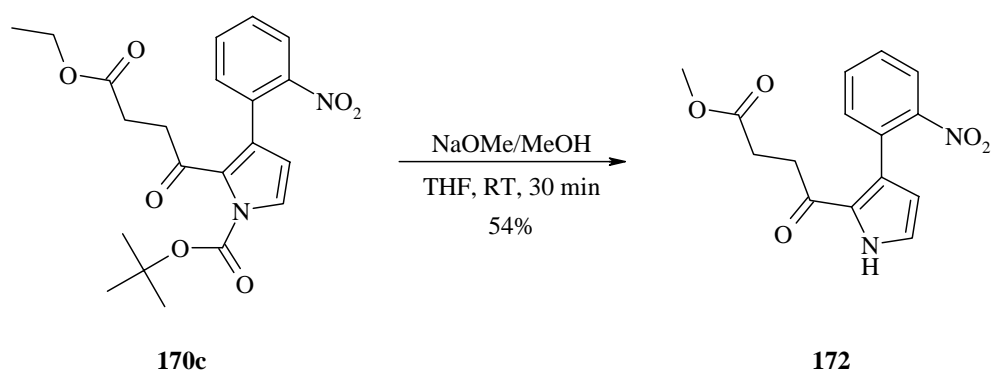
Cependant, les pyrroles sont sensibles à l'acidité. On devrait donc utiliser idéalement une méthode faisant appel à des conditions neutres ou basiques.

Levy et al. ont développé une méthode de déprotection des pyrroles N-Boc en conditions basiques<sup>101</sup> (figure 169).



**Figure 169** : déprotection d'un pyrrole N-Boc selon Levy et al.<sup>101</sup>

Nous avons donc fait le premier essai de déprotection de la molécule **170c** en suivant le mode opératoire développé par Levy et al. (figure 170).



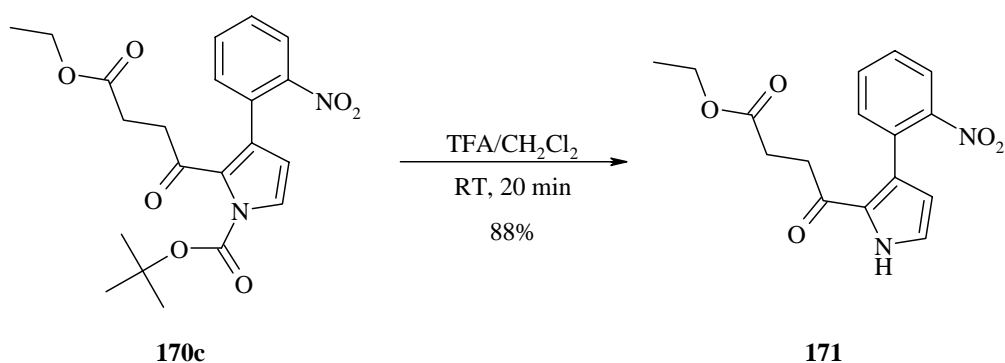
**Figure 170** : N-déprotection de la molécule **170c** selon la méthode de Levy et al.

La réaction de déprotection a bien eu lieu mais en plus, il y a eu transestérification de l'ester au bout de la chaîne latérale. La transestérification en elle-même n'est pas un problème. Le groupement éthyle ou méthyle ne devrait en aucun cas influencer sur la suite du projet. Cependant, le rendement (54%) n'est probablement pas acceptable à ce stade de la synthèse pour une simple réaction de déprotection.

Nous avons donc cherché à changer la procédure afin d'obtenir un meilleur rendement. De manière classique, le groupement protecteur Boc est retiré facilement au moyen de TFA comme on l'a vu précédemment. La stabilité des pyrroles varie en fonction de leur substituant. Un substituant électroattracteur ou un cycle aromatique stabilisent par conjugaison les pyrroles.

Nous avons donc supposé que la molécule **170c** est suffisamment stable de par la présence d'un groupe phényle et d'un carbonyle, pour supporter dans certaines conditions un traitement acide.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'articles traitant en détail la déprotection d'un N-Boc pyrrole au moyen de TFA. Nous avons donc cherché à appliquer les conditions les plus douces possibles pour obtenir la déprotection sans complètement dégrader la molécule (figure 171).



**Figure 171** : déprotection de **170c** en milieu acide (TFA)

Le TFA est dilué dans du dichlorométhane (20% volume) et le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante. Ce type de réaction est souvent rapide et nous avons opéré un suivi par  $^1\text{H-RMN}$  jusqu'à complète disparition des signaux caractéristiques du Boc.

Le temps de réaction est d'environ vingt minutes et le rendement est très bon (88%). Comme la réaction est rapide et les conditions relativement douces, le pyrrole offre une stabilité

suffisante pour que ce traitement soit possible sans qu'il y ait dégradation. Dès la fin de la réaction, la solution est traitée avec de l'hydrogénocarbonate de sodium afin d'éliminer toute trace d'acide. Cette réaction est très propre et il n'est pas nécessaire de faire d'autre purification qu'une simple extraction.



## 13 Conclusion

### 13.1 Résumé

#### 13.1.1 Schéma de synthèse global

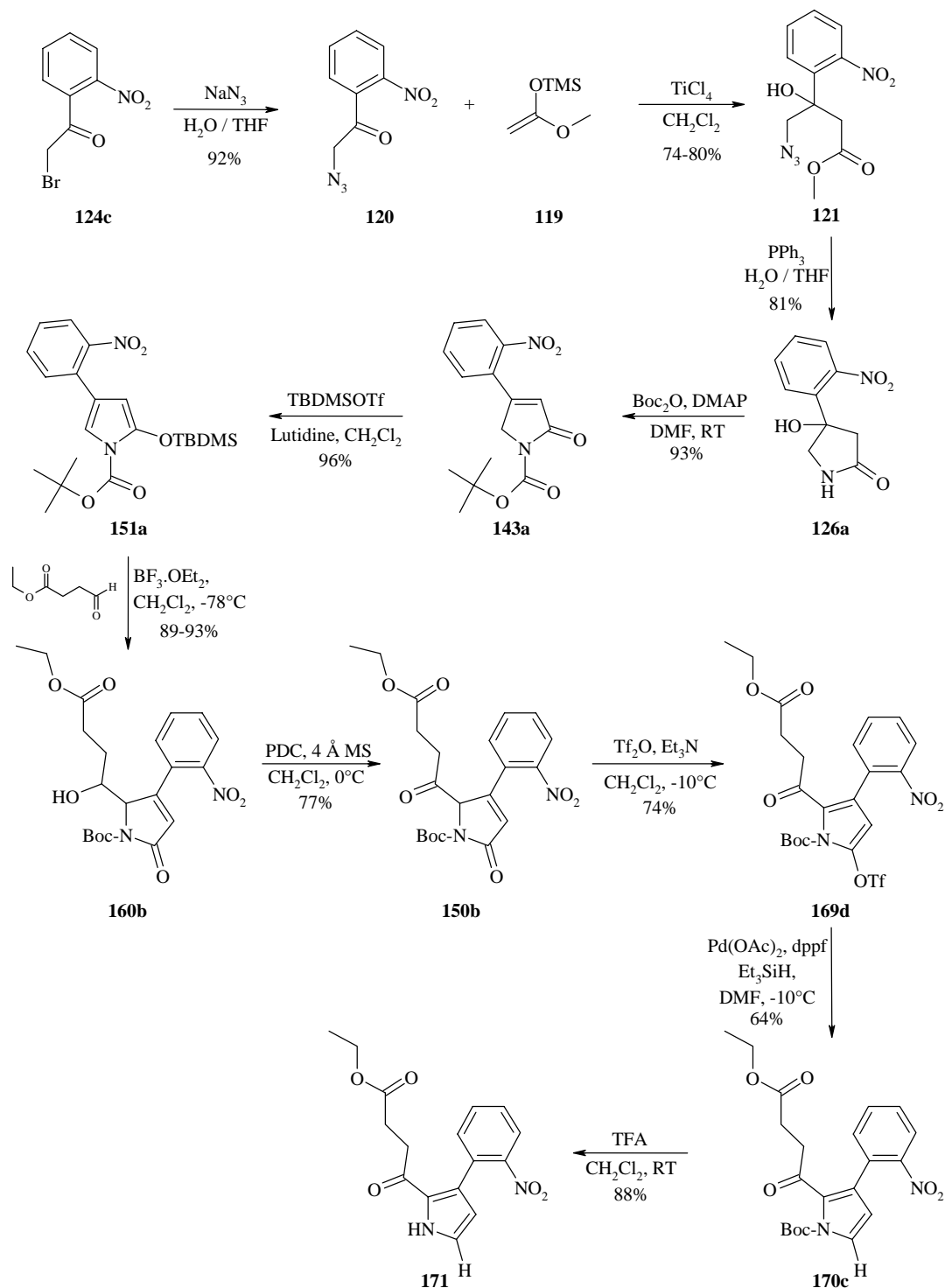


Figure 172 : schéma global de la synthèse du pyrrole 171

### 13.1.2 Réaction aldol type Mukaiyama

L'étape clé de la synthèse est clairement la réaction aldol de type Mukaiyama, intervenant tout au début de la séquence (formation du produit **121**).

Malgré de nombreux essais, la réaction aldol envisagée initialement n'a pas pu être mise au point. Il semble que la nucléophilie des énols testés ne soit pas assez bonne pour que la réaction se fasse de manière optimum.

L'acétal, quant à lui, ne semble pas être le meilleur partenaire pour cette réaction et malheureusement, les possibilités de varier la structure de ce partenaire sont très restreintes. L'utilisation, par exemple, d'une aldéhyde comme partenaire aurait pu donner les résultats attendus mais cependant, l'obtention d'aldéhydes de petits poids moléculaires est un réel problème pratique, qu'il est très difficile de surmonter.

A ce stade de la synthèse, l'inversion de la séquence aldol a eu comme conséquence un très grand changement de la rétrosynthèse. Cette réaction intervenant très tôt dans la synthèse, c'est elle qui a déterminé tous les autres pas de synthèses suivants.

La mise au point de cette réaction a nécessité un travail systématique. La variation des paramètres tels que

- le substituant en  $\alpha$  de la cétone
- la température du mélange réactionnel
- le nombre d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$
- le nombre d'équivalents d'énol
- le temps de réaction

a permis de définir le meilleur compromis possible entre la formation du produit de couplage et la dégradation de l'énol et du groupe azido dans le milieu réactionnel. Grâce à cette étude, nous avons réussi à augmenter le rendement de la réaction de 7 à 74%, soit une progression d'un facteur de 10.

Ce type de réaction est souvent difficile à reproduire. Le protocole mis en place et l'étude de l'influence des différents paramètres importants de la réaction ont permis une bonne . La mise en évidence des points essentiels tels que

- les conditions strictement anhydres (verrerie, solvant)
- l'atmosphère inerte (argon)
- la distillation sur polyvinylpyridine du  $\text{TiCl}_4$
- les conditions d'ajout des réactifs
- le suivi strict de la température
- le suivi strict de la réaction (CCM,  $^1\text{H}$ -RMN)
- le traitement de la réaction (sol. de NaOH)

permet une bonne maîtrise des conditions de réaction et donc une bonne .

Dans ce sens, l'un des buts de notre travail, qui est la synthèse d'un pyrrole passant en premier lieu par un couplage C-C de type aldol, est atteint.

### 13.1.3 Réaction de Staudinger et élimination de l'alcool tertiaire

La réduction et la cyclisation du produit aldol **121** par la réaction de Staudinger donne de très bons résultats. Dans un premier temps, l'insolubilité du lactame **126a** nous a surpris, mais nous avons su tirer profit de cette propriété afin de simplifier le mode opératoire et en particulier la purification de ce composé.

Cette insolubilité a notamment permis l'utilisation de la triphényle phosphine sans avoir de problème de purification. La triphényle phosphine est un solide, ce qui limite les odeurs et facilite son utilisation. De plus c'est la moins chère de toutes les phosphines commerciales.

La structure rayons X du composé **126a** met en évidence une très grande complexité dans l'arrangement spatial de la molécule dans le cristal. Les six liaisons hydrogènes que ce composé est capable de faire expliquent en grande partie son insolubilité.

L'homologue **126b**, sans le groupe nitro sur le phényle, présente un arrangement spatial dans le cristal beaucoup plus commun pour ce type de composé. L'absence du groupe nitro réduit le nombre de liaisons hydrogènes à quatre et la solubilité de ce composé s'en trouve augmentée.

Dans ce cas, la séparation du produit de la triphényle phosphine oxyde a posé problème et nous y avons remédié en changeant de phosphine (tributyle phosphine). Nous aurions pu également envisager la réduction du groupe azido par hydrogénation<sup>11</sup>. Cette option n'est pas envisageable pour le composé **121** en raison de la possible réduction du groupe nitro.

L'élimination de l'alcool tertiaire du composé **126a** s'est révélée être un vrai déficit. Tout d'abord cette étape intervient au début de notre synthèse. Il était fondamental, pour que la voie que nous avons choisie soit crédible, que cette étape soit efficace. De plus, les informations provenant de la littérature sont très limitées et, comme l'ont montré nos premiers essais, peu performantes pour notre système.

Cependant, toutes les premières réactions effectuées sur le lactame **126a** ont permis d'appréhender et de mieux comprendre la réactivité de ce composé.

Nous avons mis en évidence dans un premier temps la différence de réactivité entre la fonction lactame et l'alcool tertiaire. Il est apparu clairement que le lactame devait être protégé afin de pouvoir intervenir uniquement sur l'alcool. Cette démarche nous a conduit à l'utilisation du Boc<sub>2</sub>O dans l'intention première de protéger le lactame. Les produits obtenus lors de cette réaction initiale ont été identifiés comme étant les composés **142** et **143a**. Ce résultat nous a poussé à développer cette réaction et nous nous sommes rapidement rendu compte que l'on pouvait « jouer » avec les conditions afin de stopper la réaction aux produits N-protégé **142**, déshydraté **143a** ou insaturé **145**.

Par ailleurs, les rendements, que ce soit pour le produit complètement insaturé **145** ou la pyrrolidinone **143a**, sont excellents (respectivement 93 et 98%).

Finalement, les conditions de cette réaction sont très douces et n'engendrent pas ou très peu de produits secondaires. Le mode opératoire mis au point est très simple tant pour les conditions de réaction que pour le traitement, ce qui en fait une réaction facilement reproductible.

### 13.1.4 Alkylation en position 5 de la pyrrolidinone **143a** et oxydation de l'alcool exocyclique de la pyrrolidinone **160b**

La synthèse en une étape de la pyrrolidinone **150b** au moyen d'un chlorure d'acide ou d'une molécule équivalente s'est avéré difficile. Nous avons alors préféré réaliser cette synthèse en deux étapes.

L'obtention du dérivé silylé **151a** ne pose pas de problèmes particuliers. Cette réaction est parfaitement décrite dans la littérature et le rendement que nous avons obtenu est quasiment quantitatif (96%).

La réaction aldol de type Mukaiyama entre le dérivé silylé **151a** et les différentes aldéhydes que nous avons synthétisées marche également parfaitement bien (89-93%) et n'a nécessité aucunes optimisations particulières par rapport à ce qui est décrit dans la littérature.

L'oxydation de l'alcool exocyclique du composé **160b** a par contre nécessité plus d'attention. La littérature ne nous a à nouveau pas apporté de solutions toutes faites, l'oxydation d'un alcool sur un système équivalent n'étant pas décrit.

Après avoir constaté la non réactivité de notre composé en présence de l'oxydant MnO<sub>2</sub>, nous avons porté notre choix sur la PDC (pyridinium di-chromate).

Dès le premier essai, nous avons obtenu le produit oxydé. Par la suite, en variant les paramètres appropriés (quantité de PDC, température, dilution, temps de réaction), nous sommes parvenus à augmenter le rendement de 23 à 77%, ce qui représente une progression d'un facteur de 3.

De plus, nous avons cerné les paramètres importants à une bonne de la réaction, c'est-à-dire essentiellement un bon conditionnement du tamis moléculaire et la filtration sur silice du mélange réactionnel à la fin de la réaction.

Avec un rendement global pour ces trois réactions de 69%, nous pouvons considérer que la méthode choisie pour l'alkylation du composé **143a**, afin d'obtenir la chaîne latérale qui formera le cycle à neuf chaîons, est la bonne.

A ce stade du projet, nous avons l'intention de former le cycle à neuf chaîons. Deux problèmes cependant sont rapidement apparus :

- L'acidité du proton en position 5 sur la pyrrolidinone **150b**, encore augmentée par la présence de la cétone en  $\alpha$ . Tout traitement basique est dès lors délicat et provoque la formation de nombreux produits secondaires.
- La cétone elle-même pose un problème lors de la réduction du groupe nitro. La possibilité de voir la formation d'un cycle à six chaîons par condensation de l'amine sur le carbonyle est très forte et a été observée par Guénard et al.<sup>31</sup>. La protection de la cétone ayant été écartée, nous avons essayé de travailler sur le composé **160b**. Malheureusement ce genre de composé est encore plus sensible aux conditions acide-base que le composé **150b**.

Nous avons alors choisi d'éliminer ces problèmes en commençant par la réduction de la pyrrolidinone **150b** pour obtenir un pyrrole (élimination de l'acidité en position 5) puis, dans un deuxième temps, la formation du cycle à six chaîons (élimination de la cétone et donc des risques de condensation de l'amine).

### 13.1.5 Réduction de la pyrrolidinone 150b

La désoxygénation des pyrroles en utilisant du Pd<sup>0</sup> complexé par une phosphine (dppf) et une source d'hydrure n'a jamais été décrite dans la littérature. Nous avons donc dû travailler par analogie tant pour la synthèse des dérivés triflates que pour la réaction proprement dite. Nous avons choisi cette réaction en particulier pour sa chimiosélectivité potentielle.

Pour la synthèse des dérivés triflates, nous avons travaillé par analogie par rapport à la synthèse des dérivés silylés **151a** et **b**. Nous avons cependant dû optimiser les conditions en variant la base, le nombre d'équivalents de base, la température et le temps de réaction.

Cette optimisation nous a permis d'obtenir un bon rendement de 74% pour le composé **169d**. Ces dérivés sont généralement peu stables et il est important de les conserver sous atmosphère inerte et au froid. Par mesure de précaution, nous avons préféré synthétiser ces dérivés et les engager le plus rapidement possible.

Nous avons observé sur tous les dérivés triflates que nous avons synthétisés, un couplage longue distance <sup>1</sup>H-RMN et <sup>19</sup>F-RMN entre les fluors du triflate et le proton H(3) du pyrrole. La résolution de la structure rayons X du dérivé **169a** a montré que ce couplage n'est pas un couplage scalaire classique passant par les liaisons mais un couplage scalaire dans l'espace par recouvrement partiel des sphères de van der Waals du proton et des fluors. Ce recouvrement est possible de par la présence du groupe Boc sur l'azote du cycle, ce qui a comme conséquence de fixer la conformation du triflate.

La réaction de réduction du dérivé triflate **169d** a été testée avec deux types de ligands, le dppp et le dppf. Autant la réaction avec le dppp ne semble absolument pas marcher, autant la réaction avec le ligand dppf est extrêmement rapide. Nous avons d'ailleurs été relativement surpris de constater la très forte réactivité du dérivé triflate **169d** par rapport aux réactions décrites dans la littérature sur d'autres systèmes.

L'optimisation partielle de cette réaction a été effectuée en changeant le ligand d'une part et en ne variant que la température d'autre part. Avec ces seuls changements, nous sommes parvenus à augmenter le rendement de 24 à 64% ce qui représente une progression d'un facteur de 3. L'abaissement de la température a permis une meilleure maîtrise de la réaction. En effet, à température ambiante, la réaction dure moins de 10 minutes. Par contre à -10°C, la réaction dure environ 40 minutes, ce qui facilite le suivi de la réaction par CCM ou par <sup>1</sup>H-RMN. De plus, l'abaissement de la température a permis de minimiser la formation d'un produit secondaire non identifié.

Il semble tout à fait probable qu'en variant notamment la quantité de Et<sub>3</sub>SiH, la quantité de catalyseur et en affinant la température du mélange réactionnel, on parvienne encore à augmenter le rendement.

Enfin, nous avons testé la déprotection du groupe Boc sur le pyrrole **170c**. Dans un premier temps nous avons fait cette réaction en conditions basiques, afin d'éviter la dégradation du pyrrole (sensibilité à l'acidité). Nous avons alors observé la transestérification de l'ester en plus de la déprotection de l'azote. Le rendement moyen de 54% de cette réaction nous a poussé à tester cette déprotection en présence de TFA, donc en conditions acides.

La double stabilisation du pyrrole par le groupe phényle et par le carbonyle s'est avérée suffisante et le rendement observé de 88% est tout à fait satisfaisant pour ce genre de réaction.

En définitive, nous avons ouvert une nouvelle voie de synthèse qui donne accès à des pyrroles 2,3-disubstitués.

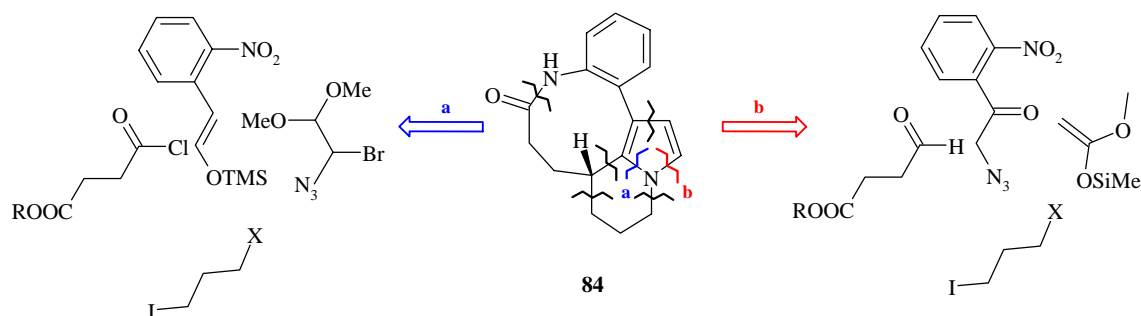
Dans le cadre de notre sujet, nous avons mis en place tous les éléments qui constituent trois des quatre cycles du composé cible **84** ainsi que la fonction cétone qui devrait donner l'accès au cycle à six chaînons.

Des dix étapes que compte la synthèse, nous en avons développées et optimisées huit.

Le rendement globale de ces dix étapes est de 16%.

### 13.2 Comparaison entre la rétrosynthèse initiale et la rétrosynthèse finale en fonction de l'avancement du projet

La figure 173 présente les rétrosynthèses initiale a et modifiée b.

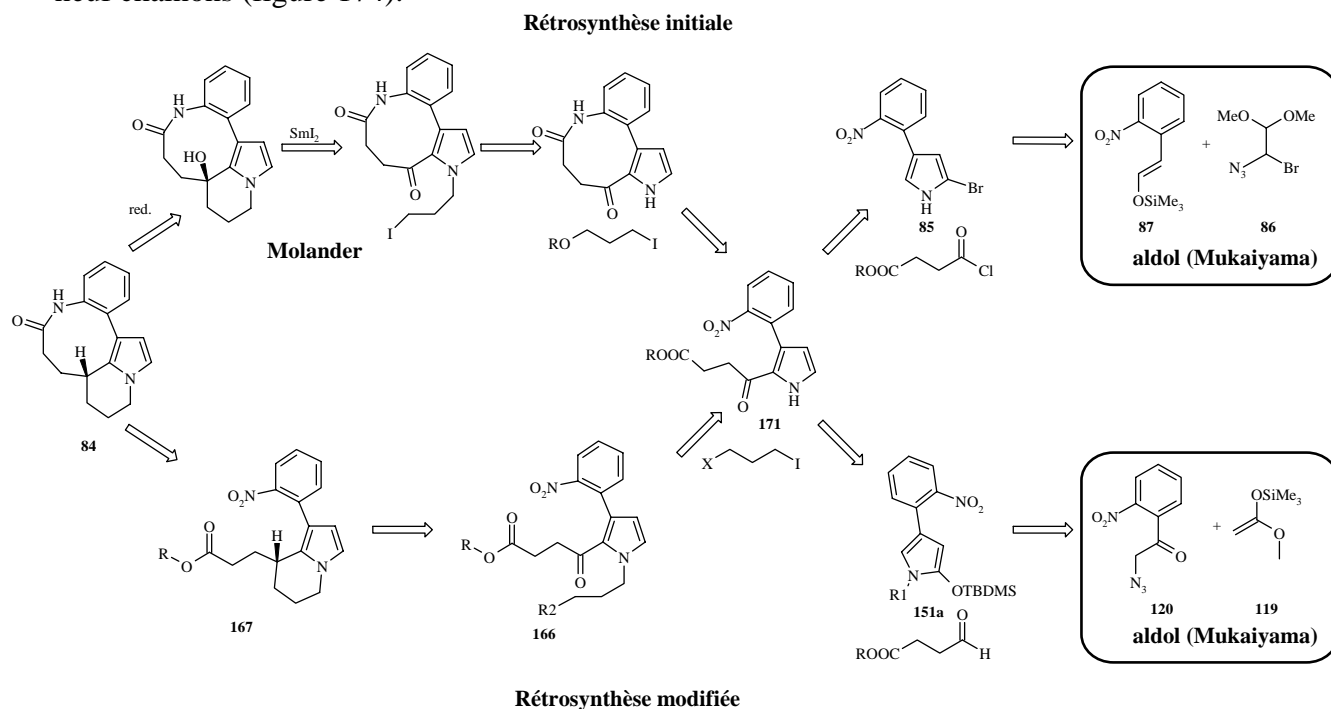


**Figure 173** : rétrosynthèse initiale **a** et rétrosynthèse modifiée **b**

La seule différence réside dans la rétrosynthèse du cycle pyrrolique.

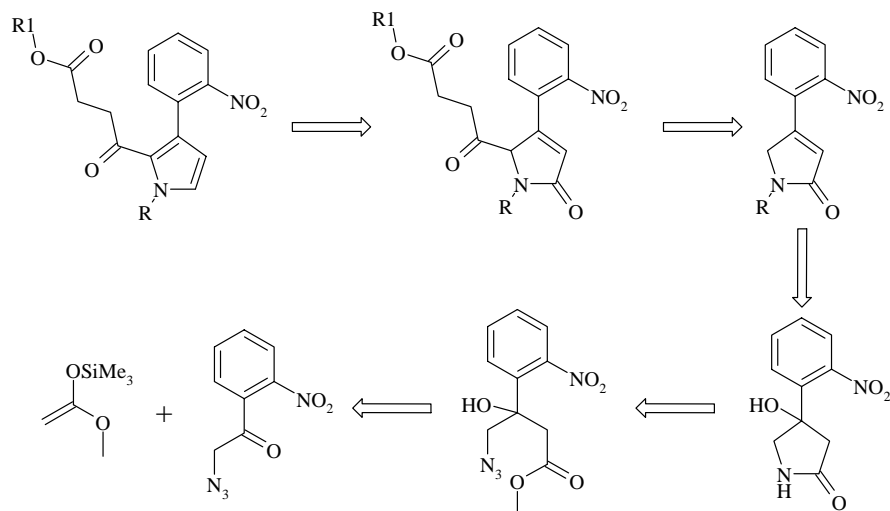
Le projet initial comportait essentiellement deux réactions clé : l'aldol de type Mukaiyama intervenant tout au début de la séquence et la cyclisation du cycle à six chaînons selon Molander. La réaction aldol n'ayant pas pu être mise au point, nous avons dû modifier la rétrosynthèse. Cette réaction intervenant tout au début de la séquence, cette modification a changé toute la première partie du projet jusqu'au composé **171** (figure 174).

Suite aux différents essais de cyclisation du cycle à neuf chaînons, nous avons dû également modifier la deuxième partie de la rétrosynthèse, c'est-à-dire essentiellement passer par la formation du cycle à six chaînons en premier lieu, puis terminer par la cyclisation du cycle à neuf chaînons (figure 174).

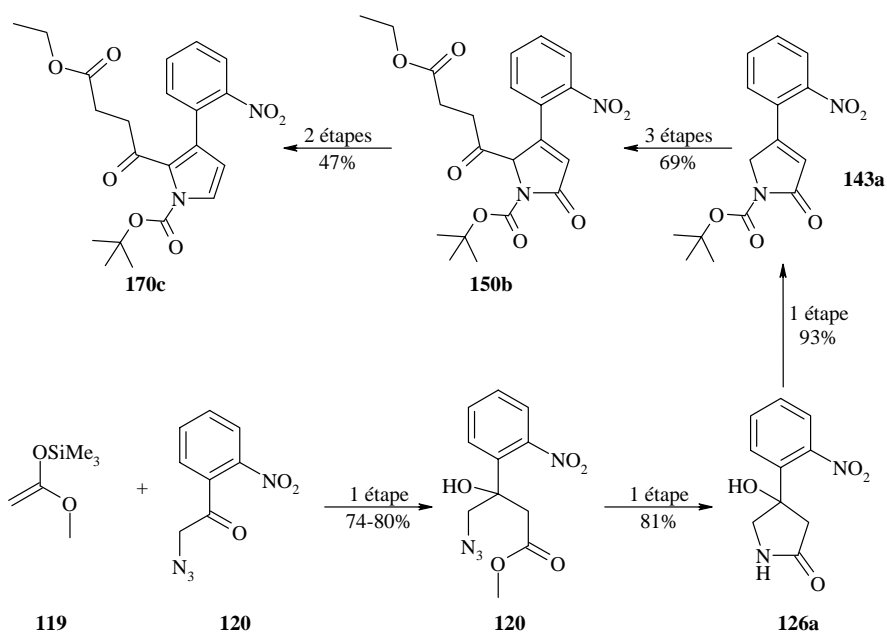


**Figure 174** : rétrosynthèse initiale et rétrosynthèse modifiée du composé cible **84**

Si l'on détaille la première partie de la rétrosynthèse modifiée (figure 175) et qu'on la compare aux synthèses mises au point (figure 176), nous sommes parvenus avec succès à suivre pas à pas chaque étape prévue.



**Figure 175** : détail de la première partie de la rétrosynthèse finale

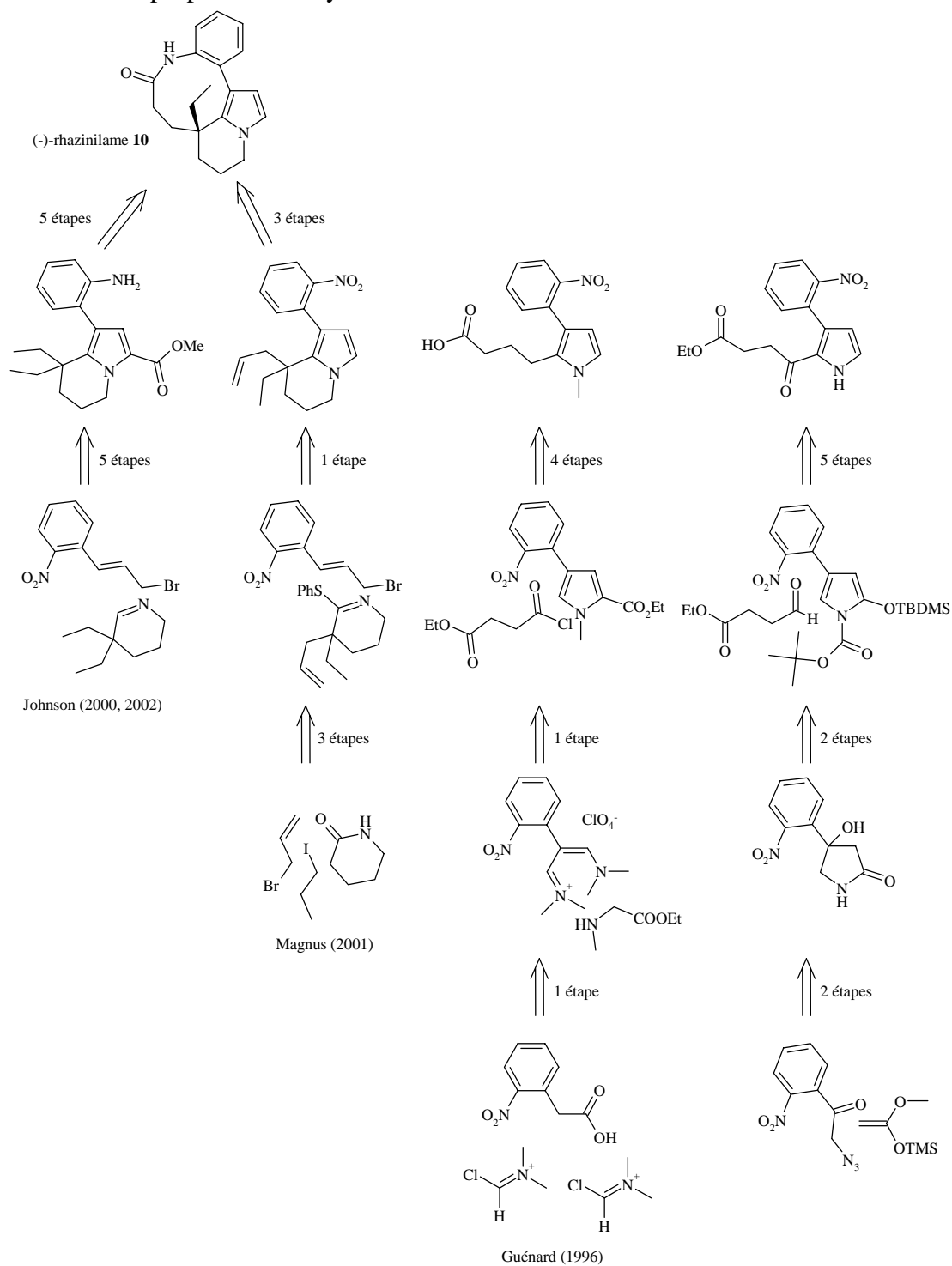


**Figure 176** : voie de synthèse suivie pour l'obtention du composé **170c**

Le rendement total de ces huit étapes s'élève à 20%.

### 13.3 Comparaison entre notre voie de synthèse et les synthèses dans la littérature

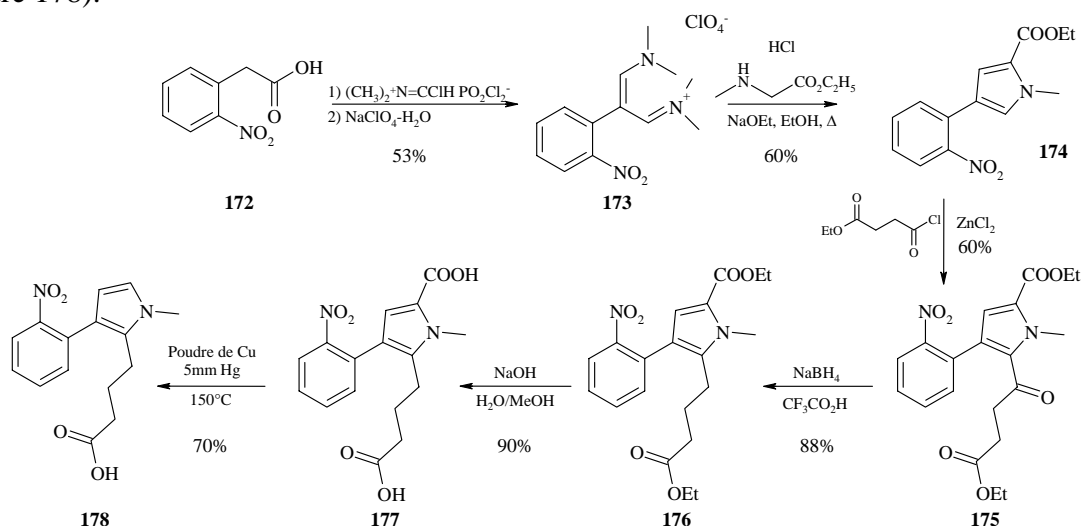
La figure 177 compare les synthèses totales de Johnson et Magnus, ainsi que la synthèse de Guénard et notre propre voie de synthèse.



**Figure 177** : comparaison des synthèses de Johnson<sup>42;43</sup>, Magnus<sup>45</sup> et Guénard<sup>31</sup> avec notre voie de synthèse (droite)

On remarque que pour la synthèse de Guénard ainsi que la nôtre, la synthèse du cycle pyrrolique intervient plus tôt dans la séquence et que le reste de la molécule est construit autour du pyrrole. Par contre, pour les synthèses de Johnson et Magnus, la formation du cycle pyrrolique intervient lorsque tous les éléments sont mis en place (carbones pour les cycles à neuf et à six chaînons).

La synthèse se rapprochant le plus de notre voie de synthèse est celle de Guénard et al.<sup>31</sup> (figure 178).



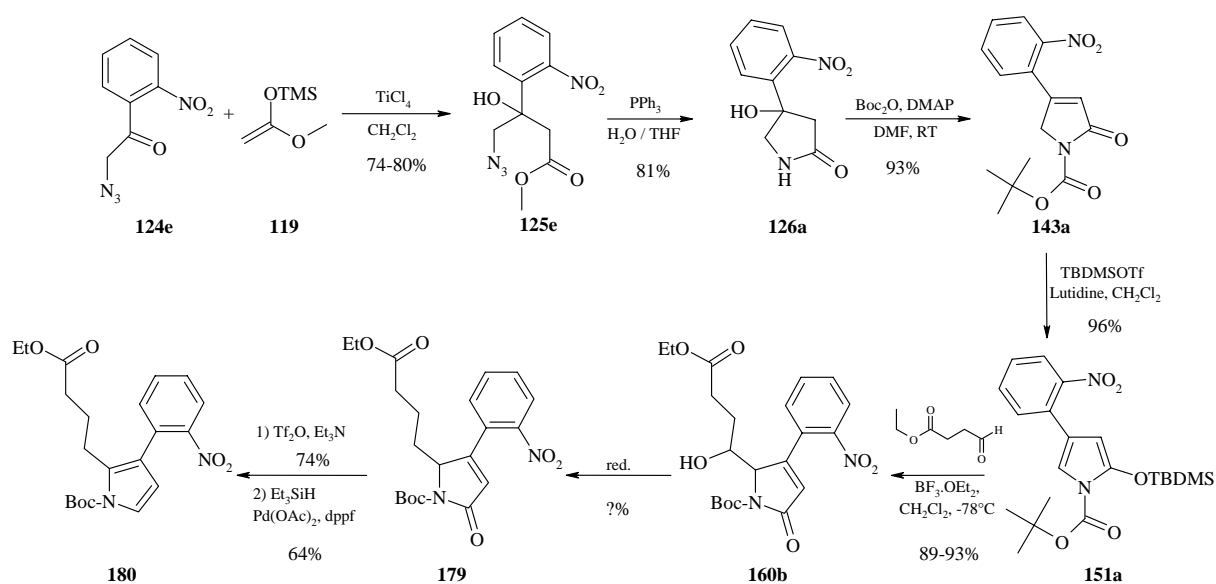
**Figure 178** : synthèse du composé **178** dans le cadre de synthèses d'analogues du rhazinilame par Guénard et al.<sup>31</sup>.

Le composé **178** est préparé en six étapes pour un rendement global de 11%. L'étape clé de cette synthèse est la formation du pyrrole 1,2,4-trisubstitué **174**, selon la méthode de Gupton et al.<sup>51</sup>. Cette méthode présente l'avantage de donner accès à des pyrroles protégés en position 2 au moyen d'un ester, en vue de l'alkylation en position 5. Cependant, les rendements observés pour ces deux réactions sont moyens (respectivement 53 et 60%).

L'alkylation en position 5 pose également un problème (composé **175**), avec une régiosélectivité de seulement 75% en faveur de la position 5 par rapport à la position 3. Cette régiosélectivité explique le rendement moyen de 60% pour cette réaction.

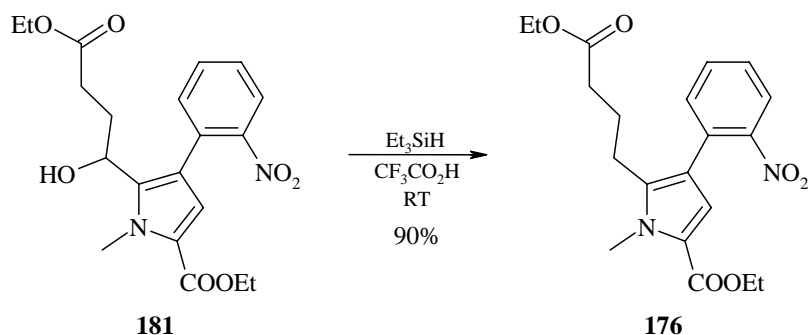
La décarboxylation du composé **176** se fait en deux étapes. Tout d'abord une saponification de l'ester pour donner le composé **177** suivie de la décarboxylation proprement dite pour donner le composé **178** avec des rendements respectifs de 90 et 70%.

La voie de synthèse que nous avons développée permettrait d'obtenir un composé très proche du composé **178** en huit étapes (figure 179).



**Figure 179** : synthèse du composé **180** selon notre voie de synthèse

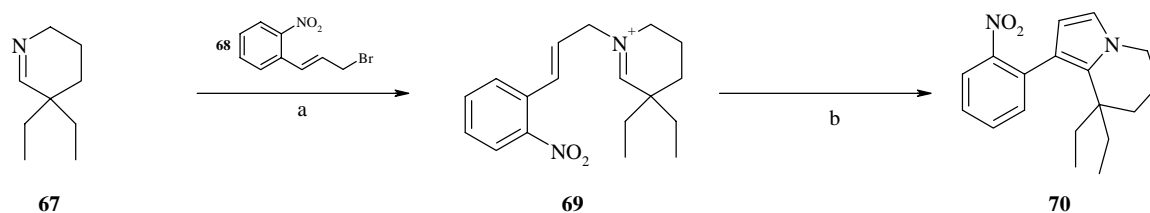
Notre voie de synthèse permet de former la pyrrolidinone **143a** avec d'excellents rendements. Ce type de composé est un candidat idéal pour une alkylation en position 5 passant par une réaction aldol parfaitement chimiosélective. Si l'on envisage la réduction de l'alcool exocyclique du composé **160b** au moyen de la même méthode utilisée sur ce genre de composé par Guénard et al.<sup>31</sup>, on peut raisonnablement envisager un rendement équivalent (90%) (figure 180).



**Figure 180** : réduction de l'alcool exocyclique selon Guénard<sup>31</sup>

Reportant également les rendements des deux étapes de réduction de la pyrrolidinone **179**, le rendement global pour la synthèse du composé **180** s'élèverait à 23%, soit le double de ce qu'obtiennent Guénard et al..

En ce qui concerne les synthèses totales du rhazinilame selon Johnson<sup>42;43</sup> et Magnus<sup>45</sup>, la formation du pyrrole est probablement la plus efficace. Dans le cas de Johnson, il introduit le cycle à six chaînons, le groupe éthyle et une partie des carbones nécessaires à la formation du cycle à neuf chaînons en deux étapes (figure 181).

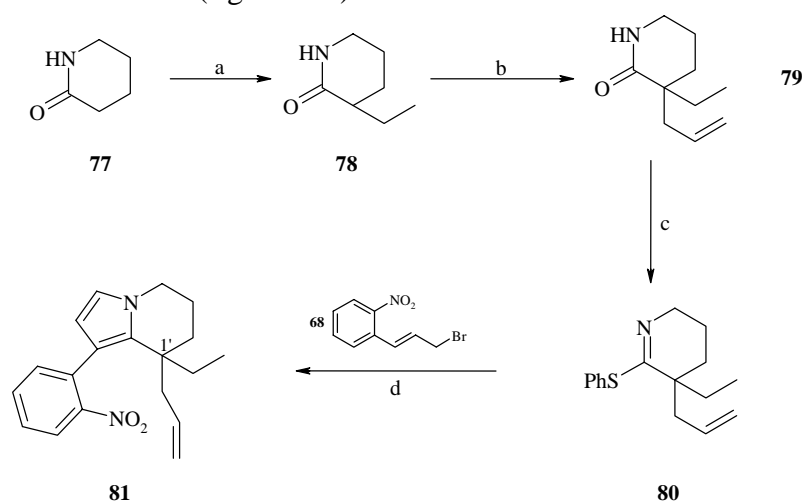


Conditions: (a) DMF, 100°C, 90%; (b) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 éq.), toluène, reflux, 70%.

**Figure 181** : synthèse du cycle pyrrolique selon Johnson<sup>42;43</sup>

Le rendement global de ces deux étapes est de 63%.

Dans le cas de Magnus, il réalise le même type de réaction mais le pyrrole **81** contient tous les carbones de la molécule finale (figure 182).



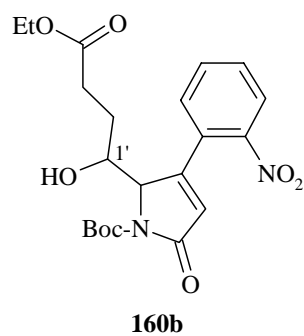
Conditions: (a) *n*-BuLi (2.01 éq.), EtI (1.5 éq.), 90%; (b) *n*-BuLi (1.01 éq.), Me<sub>3</sub>SiCl (1.1 éq.), LiNPr<sub>2</sub> (1.5 éq.), Allyl bromide (12 éq.), 61%; (c) PCl<sub>5</sub> (1.0 éq), PhSH (3 éq.)/Et<sub>3</sub>N (3 éq.), 81%; (d) **68**, 100°C, DBU/0°C, 71%.

**Figure 182** : synthèse du cycle pyrrolique selon Magnus<sup>45</sup>

Le rendement global de ces quatre étapes est de 32%.

Ces deux synthèses sont particulièrement efficaces et élégantes. Cependant, dans les deux cas, le but de Johnson et de Magnus étant la synthèse totale du produit naturel, il n'est pas possible d'obtenir beaucoup de dérivés, tant au niveau de l'azote du pyrrole que du carbone quaternaire 1' du cycle à six chaînons.

La voie de synthèse que nous avons mise au point permet au contraire d'envisager de nombreux dérivés à partir du composé **160b**, l'azote du cycle étant accessible (déprotection de l'azote) et le carbone 1' de la chaîne latérale fonctionnalisé (figure 183).



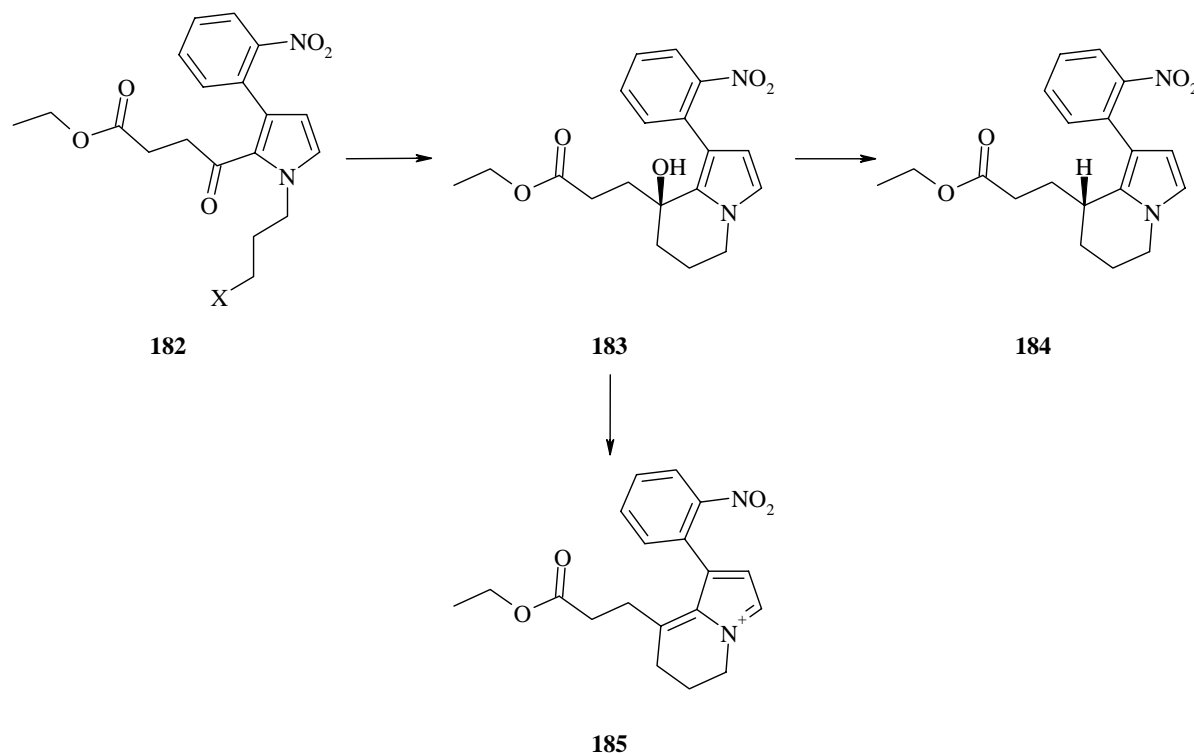
**Figure 183** : composé clé **160b**

L'obtention en cinq étapes, avec un rendement global de 54%, du composé **160b**, fait de cette molécule une très bonne base pour l'élaboration de différents analogues.



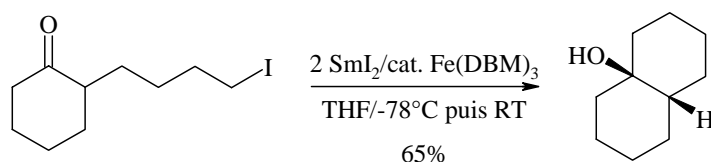
## 14 Perspectives

Le dernier grand défi dans la synthèse du composé cible **84** est la formation du cycle à six chaînons. D'une part, cette réaction forme un centre asymétrique et nous devons trouver un moyen de la rendre énantioselective. D'autre part, le produit formé est un alcool en  $\alpha$  d'un pyrrole, et la stabilité de ce genre de composé n'est généralement pas très bonne (figure 184).



**Figure 184** : cyclisation du cycle à six chaînons (**183**) puis réduction du groupe hydroxy (**184**). Possible élimination de l'alcool du composé **183** (**185**)

La cyclisation a été envisagée selon une méthode développée par Molander<sup>46;47</sup>. Cette méthode donne accès à des systèmes bicycliques et met en jeu un dérivé halogéné, en générale un iodure, en présence de di-iodure de samarium et d'un catalyseur de Fe(III) (figure 185).



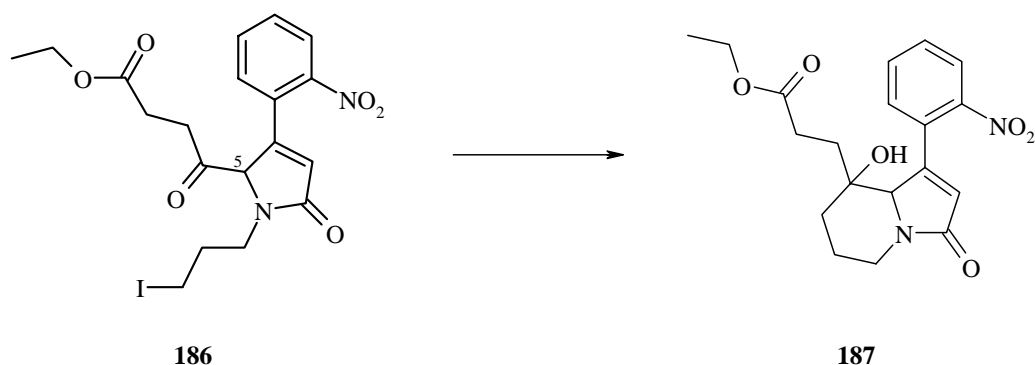
DBM = tris (dibenzoylméthane)

**Figure 185** : cyclisation selon Molander<sup>46;47</sup>

La diastéréosélectivité de cette réaction est fortement influencée par la conformation du cycle à six chaînons. Molander rapporte que selon les substituants sur le cycle à six chaînons, la stéréosélectivité peut être complètement perdue<sup>47</sup>.

Dans notre cas, il semble n'y avoir aucunes raisons d'obtenir une stéréosélectivité particulière pour cette réaction. Il s'agirait donc, selon les résultats, de développer une cyclisation asymétrique ou, si cela n'est pas possible, d'intervenir au niveau de la réduction soit de l'alcool (**183**), soit de la double liaison (**185**).

Le problème de la stabilité du composé **183** pourrait être surmonté si la cyclisation se fait à partir de la molécule **150b** (figure 186).



**Figure 186** : alternative à la cyclisation du cycle à six chaînons

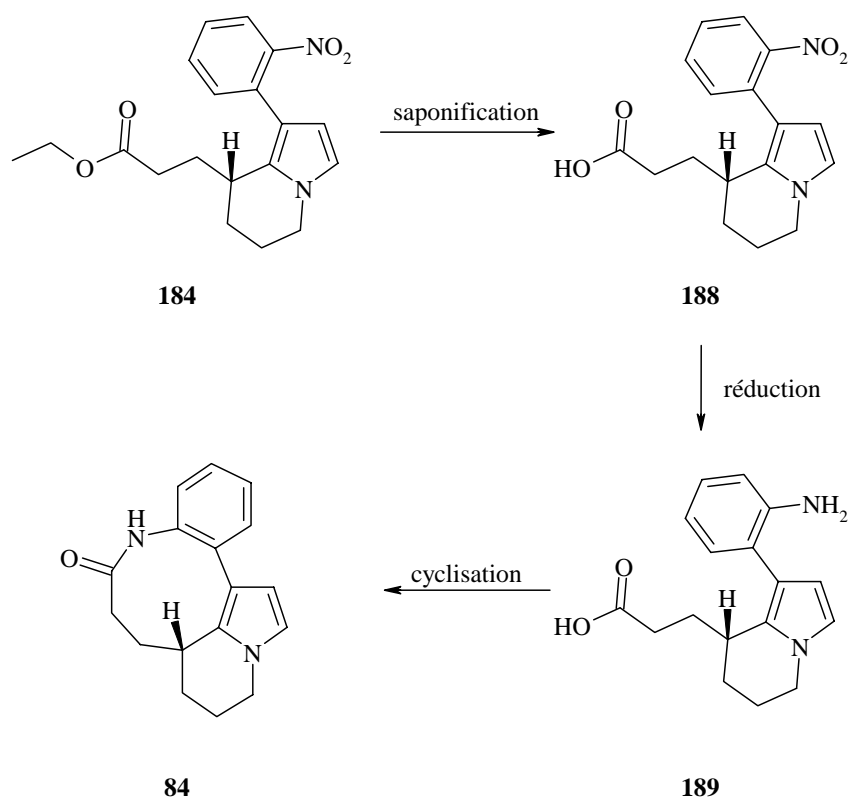
Les composés du type **160b** sont relativement stables et ne posent pas de problèmes particuliers lors de leur manipulation. Il est donc raisonnable de penser qu'un dérivé du type **187** présente une plus grande stabilité que le composé **183**.

Cependant la synthèse du dérivé **186** pourrait être délicate en raison de l'acidité du proton en position 5.

De plus, la stéréosélectivité de la cyclisation dans ce cas pourrait être influencée par le centre stérique en position 5. Il s'agirait, dans un premier temps, de déterminer son influence exacte, et dans un deuxième temps, on pourrait imaginer en tirer profit pour induire une diastéréosélectivité pour la cyclisation. Cela impliquerait également de devoir développer une réaction aldol asymétrique à partir du composé **151a**.

La dernière étape importante, qui est la cyclisation du cycle à neuf chaînons, devrait être plus accessible. En effet, ce genre de réaction a déjà été développée sur ce type de molécules par Guénard et al.<sup>31;34</sup>.

Il resterait donc, à partir du composé **184**, trois étapes, la saponification de l'ester, la réduction du groupe nitro et la cyclisation du cycle à neuf chaînons (au moyen d'un réactif de couplage comme le tosylate de cyclohexyl(morpholin-2-ylméthyl) carbodiimide (CMC)<sup>31</sup> ou un mélange EDCI et HOBT<sup>34</sup>), figure 187.



**Figure 187 :** cyclisation du cycle à neuf chaîons en trois étapes



## 15 Partie expérimentale : généralités

### 15.1 Méthodes analytiques et appareils

#### 15.1.1 Chromatographie

##### Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les CCM sont effectuées au moyen de couches minces (0.2 mm d'épaisseur) avec gel de silice 60 F<sub>254</sub> (indicateur de fluorescence) sur aluminium (Merck, Darmstadt). Après élution dans le solvant donné, les plaques sont révélées par une lampe UV (254 nm) puis, soit par l'atomisation d'une solution aqueuse basique de KMnO<sub>4</sub>, d'une solution de réactif de Ehrlich ou d'une solution de ninhydrine et chauffage au sèche-cheveux.

##### Colonnes flash chromatographiques

Les colonnes flash-chromatographiques sont effectuées avec du gel de silice 60 A C.C. Chromagel, grosseur de grains 35 – 70 µm (SDS, Amtech). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrits dans la partie expérimentale de chaque produit. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression ( $p = 0.5 - 0.9$  atm).

##### Chromatographie en phase gazeuse (GC)

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil :

-**GC1** : Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID, équipé d'une colonne MN OV-1701 de 25 m de longueur. Les spectres sont enregistrés sur un intégrateur Perkin Elmer LCI-100. L'injecteur de type split est chauffé à 160°C et le détecteur FID à 200°C. Programme de température 1 (**P1**) : injection à 100°C pendant 5 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 220°C à une vitesse de 10°C/min et la température est maintenue 10 minutes.

-**GC2** : Agilent 6890 Series, équipé d'une colonne HP-5 (crosslinked 5 % Ph Me siloxane, de dimensions 30 m × 0.320 mm × 0.25 µm). Le FID est chauffé à 250 °C et l'injecteur à 220°C. Les spectres sont traités par un programme informatique ChemStation. Programme de température 2 (**P2**) : injection à 100°C, puis la température est élevée jusqu'à 250°C à une vitesse de 10°C/min et la température est maintenue 5 minutes.

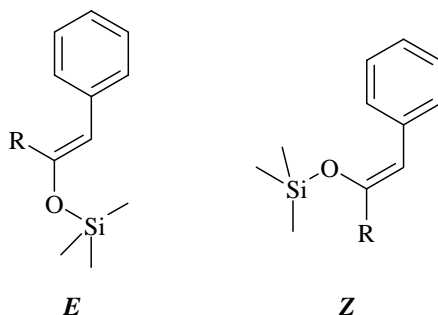
### 15.1.2 Spectroscopie infrarouge (FT-IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de  $2\text{ cm}^{-1}$ . Les substances cristallines sont analysées dans des pastilles de KBr (puriss. p.a., Fluka, Buchs) et les liquides purs sous forme de film (sandwich) entre deux plaques de KBr. Les bandes d'absorption sont données en longueur d'onde entre  $4000$  et  $400\text{ cm}^{-1}$  et différenciées selon leur intensité (division du spectre en trois parties égales) par des abréviations *vs* (la (les) plus intense(s)), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible) et *br.* (large). Entre  $4000$  et  $600\text{ cm}^{-1}$ , toutes les bandes d'absorption sont décrites.

### 15.1.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN pour les spectres  $^1\text{H}$  à  $200\text{ MHz}$ ,  $^{13}\text{C}$  à  $50\text{ MHz}$  sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-200 de Varian et les spectres  $^1\text{H}$  à  $400\text{ MHz}$ ,  $^{13}\text{C}$  à  $100\text{ MHz}$  sont effectuées avec un spectromètre Bruker Avance-400. La fréquence de mesure, le solvant ainsi que la température sont précisés entre parenthèses dans chaque cas. Les solvants deutérés proviennent des Cambridge Isotope Laboratories. Le standard interne pour les spectres du proton ( $^1\text{H}$ ) : TMS ( $\delta_{\text{H}} = 0.00\text{ ppm}$ ) ou  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}} = 7.26\text{ ppm}$ ); pour les spectres du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) :  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}} = 77.0\text{ ppm}$ ). Les spectres  $^{13}\text{C}$  sont mesurés avec découplage large bande en proton. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm dans l'ordre décroissant et les constantes de couplage *J* sont données en Hz. Le symbole ' $\approx$ ' indique une valeur moyenne. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint* (quintuplet) et *m* (multiplet). L'abréviation *br* signifie que le signal est large. Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (long range ou short range), COSY, DEPT135, ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire. Les déplacements chimiques exacts du système de spin d'ordre secondaire AB sont calculés d'après H. Günther. Les protons sont arbitrairement désignés par la lettre alphabétique correspondant au système de spin AB dans l'ordre croissant de leur déplacement chimique. La numérotation des atomes de carbones d'un composé est celle définie par le nom systématique donné. Dans le cas des  $\beta$ -céto-cyanhydrines,  $\beta$ -céto-*O*-acétyl-cyanhydrines et pyrroles, la numérotation se fait de manière identique pour chaque composé de manière à permettre la comparaison.

La configuration des énols est décrite de la manière suivante :



Par soucis de simplification, le reste R n'est pas pris en compte dans la description de la configuration.

#### 15.1.4 Spectroscopie de masse (MS)

Les mesures de spectroscopie de masse sont effectuées sur un spectromètre Nermag RC 30-10 pour l'ionisation à impact électronique (EI) avec une énergie de 70 eV et ionisation chimique (DCI) avec l'ammoniac. Les pics sont donnés en m/e et leur intensité en pour-cent du pic de base. Les mesures par ionisation électro-spray (ESI) sont effectuées sur un appareil Finnigan LCQ. La valeur donnée correspond à la masse moyenne de l'ion mesuré précisé entre crochets.

Les spectres de masse haute résolution (HR-MS) sont effectués à l'université de Fribourg (Suisse) sur un spectromètre Brucker BioAPEX II Daltonics. Si la technique d'ionisation n'est pas spécifiée, elle est par électro-spray; la valeur donnée entre parenthèse est celle se rapprochant le plus de la valeur mesurée et correspond à la formule brute de l'ion mesuré.

#### 15.1.5 Indice de réfraction

Les indices de réfractons sont mesurés sur un réfractomètre Carl Zeiss. Les valeurs données ne sont pas corrigées; la température au moment de la mesure est précisée à chaque fois.

#### 15.1.6 Analyse élémentaire (AE)

Les analyses élémentaires CHN sont effectuées par le département de chimie de l'Ecole d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg.

#### 15.1.7 Point de fusion (PF)

Les points de fusion sont mesurés dans un capillaire à point de fusion avec un appareil Büchi B 510 à bain d'huile. Les valeurs données ne sont pas corrigées.

#### 15.1.8 Diffraction aux rayons-X (X-RAY)

Les mesures de diffraction aux rayons-X sont effectuées sur un diffractomètre à 4 cercles Stoe AED2 (MoK $\alpha$ , monochromateur graphite) ou Stoe IPDS, équipé d'un goniomètre  $\phi$  à 1 cercle. Les structures sont résolues par méthodes directes avec le programme SHELXS-86. Tous les calculs supplémentaires sont effectués avec le programme SHELXL. Les atomes d'hydrogène sont mesurés par analyse de la différence des densités électroniques et raffinés isotropiquement. Les autres atomes sont raffinés anisotropiquement avec le programme SHELXL-93 par la méthode des moindres carrés.

#### 15.1.9 Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous azote, sous argon ou sans humidité est chauffée à 120°C minimum à l'étuve pendant au moins 2 h. Elle est montée chaude et refroidie à température

ambiante sous une atmosphère d'azote ou d'argon. Les réactions à basses températures se font dans un bain de glace (0°C), dans un bain acétone/azote liquide (-80°C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (-100°C). La température mesurée est celle du bain. Pour les réactions de -40°C à 0°C effectuées durant la nuit, un cryostat HAAKE F3 (-40°C à +80°C) est utilisé. Les réactions sont chauffées par un bain de polyéthylène glycol jusqu'à une température de 190°C.

## 15.2 Solvants et produits chimiques

### 15.2.1 Solvants standards

Les solvants pour les chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessiccant avant emploi.

Solvant	Abréviation	Distillé sur
Chloroforme	CHCl <sub>3</sub>	CaCl <sub>2</sub>
Dichlorométhane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CaCl <sub>2</sub>
Diéthyléther	Et <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub>
Acétate d'éthyle	AcOEt	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Ethanol	EtOH	CaO
Pentane		CaCl <sub>2</sub>
Hexane		CaCl <sub>2</sub>
Isopropanol		CaO
Méthanol	MeOH	CaO

### 15.2.2 Solvants pour réactions

Pour toutes les réactions sous atmosphère gazeuse, des solvants secs sont utilisés. Certains solvants secs (SDS purex p.a., ≥ 99.7 %) sont distillés une deuxième fois (qualité absolue) et sont indiqués par un astérisque (\*).

Solvant	Abréviation	Provenance & qualité
Acétonitrile	CH <sub>3</sub> CN	Fluka puriss.; absolu
Dichlorométhane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> *	distillé sur P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Diéthyléther	Et <sub>2</sub> O	Fluka puriss.
Diméthylformamide	DMF	Fluka puriss.; absolu
Méthanol	MeOH	SDS purex p.a.
Tétrahydrofurane	THF*	potassium (benzophénone)

## 15.2.3 Produits chimiques et gaz

Produits chimiques	qualité	provenance
1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf)	techn.	Fluka
1,3-Bis(diphénylphosphino)propane (dppp)	purum >97%	Fluka
1,3-Diiodopropane	purum 97%	Fluka
2,6-Lutidine	puriss p.a. >99.7	Fluka
2-Acétylpyrrole	purum 98%	Fluka
2-Benzyloxy acétaldéhyde	97%	Aldrich
2-Bromo-2'-nitroacétophénone	99%	Aldrich
2-Bromoacétophénone	puriss >99.0%	Fluka
2-chloroacétophénone	98%	Aldrich
2'-nitroacétophénone	95%	Aldrich
4-( <i>N, N'</i> -Diméthylamino)pyridine (DMAP)	purum >98%	Fluka
Acétaldéhyde	>99.5%	Fluka,
Acétate de méthyle	puriss p.a. >99%	Fluka
Acétate de palladium(II)	98%	Fluka
Acétophénone	puriss. p.a.; >99%	Fluka,
Acide 2-nitrophénylacétique	98%	Aldrich
Acide chlorhydrique (HCl)	32%	Prochimie
Acide nitrique	fuming >99.5%	Fluka
Acide <i>para</i> -toluènesulfonique monohydrate (p-TsOH)	puriss. >99%	Fluka
Acide phénylacétique	purum ~99%	Fluka
Acide sulfurique (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	96%	Prochimie
Acide trifluoro acétique (TFA)	puriss p.a. >99%	Fluka
Anhydride acétique	purum	Fluka
Anhydride trifluorométhanesulfonique	purum >98%	Fluka
Argon (Ar)	tech.	Carbagas
Azote (N <sub>2</sub> )	tech.	Carbagas

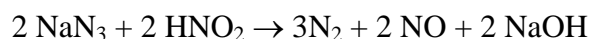
Azoture de sodium (NaN <sub>3</sub> )	> 99%	RdH
Brome (Br <sub>2</sub> )	purum p.a. <sup>3</sup> >99%	Fluka
Bromoacétaldehyde diméthylacétal	97%	Aldrich
Bromure de benzyle	purum	Fluka
Carbonate d'ammonium		Acros
Carbonate de sodium (NaCO <sub>3</sub> )		Fluka
CéliteÒ	(10-40mm)	Fluka
Chlorhydrate de N, O diméthylhydroxylammonium	98%	Acros
Chloroacétone	pract.	Fluka
Chlorométhyle triméthylsilane	98+%	Acros
Chlorure d'acétyle	purum ~98 %	Fluka
Chlorure d'ammonium (NH <sub>4</sub> Cl)	purum p.a.	Fluka
Chlorure d'aluminium(III) (AlCl <sub>3</sub> )	puriss. p.a.99%	Fluka
Chlorure de 3-méthoxycarbonyl propionyl	purum ~98 %	Fluka
chlorure de 4-méthoxybenzyle	stabilisé, 98%	Acros
Chlorure de 4-toluène sulfonyle (Ts-Cl)	puriss.	Fluka
Chlorure de benzyle	stabilisé, 99%	Acros
Chlorure de magnésium anhydre (MgCl <sub>2</sub> )	purum	Fluka
Chlorure de phényl acétyle	98%	Aldrich
Chlorure de sodium (NaCl)		Prochimie
Chlorure de zinc (ZnCl <sub>2</sub> )	Microselect	Fluka
Chlorure d'éthyle succinyl	98%	Acros
Chloro acétaldéhyde	techn. ~55% dans l'eau	Fluka
Dihydrogénophosphate de sodium (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )		Fluka
Diméthyle sulfoxyde (DMSO)		Fluka
Di-tert-butyl dicarbonate (Boc <sub>2</sub> O)	99%	Acros
Ethanethiol	97%	Aldrich
γ-Butyrolactone	99+%	Acros
Hexaméthylidisilylamidure de lithium (LiHMDS)	pract. (>1 M dans THF)	Fluka

Hydrogène (H <sub>2</sub> )	tech.	Carbagas,
Hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO <sub>3</sub> )		Fluka
Hydroxyde de sodium (NaOH)	p.a.	SdS
Hydrure de diisobutyl aluminium (DIBAH)	1M dans hexane	Acros
Hydrure de sodium (NaH)	pract.	Fluka
Iodure de potassium (KI)		Fluka
Iodure de sodium (NaI)		Siegfried
iodure de tétrabutylammonium	98%	Acros
Isobutylchloroformate	purum, 96%	Fluka
Méthyl-4-nitrobutyrate	tech., 80%	Acros
N-Méthylpipéridine	99%	Acros
Palladium sur charbon actif (10%)	puriss.	Fluka
Phénylacétaldéhyde	90+%	Aldrich
Poly-(4-vinylpyridine)	purum	Fluka
Potassium	purum	Fluka
Propiolate d'éthyle	99%	Acros
Pyridine	puriss. <sup>3</sup> 99.8%	Fluka
Pyridinium dichromate (PDC)	purum >98%	Fluka
Sulfate de magnésium (MgSO <sub>4</sub> )		SdS
Sulfate de sodium (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )		SdS
Tamis moléculaire 4A	powder	Fluka,
t-Butyldiméthylsilyl trifluorométhanesulfonate (TBDMSOTf)	98%	Acros
Tétrachlorure de titane (TiCl <sub>4</sub> )	purum. <sup>3</sup> 98%	Fluka
Tributyle phosphine	techn. >99%	Fluka
Triéthyl silane	purum. <sup>3</sup> 97%	Fluka
Triéthylamine (Et <sub>3</sub> N)	puriss. p.a. <sup>3</sup> 99.5%	Fluka
Trifluorure di-éthyléthérate de Bore (BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> )	purum	Fluka
Triméthylchlorosilane (TMSCl)	puriss.	Fluka
Triméthylorthoformate	puriss. <sup>3</sup> 99 %	Fluka

Triphénylphosphine (PPh <sub>3</sub> )	puriss. ~99 %	Fluka
Zinc (Zn)	p.a. > 99.0%	Fluka

**Remarque importante** : toutes les phases aqueuses ayant été en contact avec NaN<sub>3</sub> sont soigneusement conservées puis traitées avant d'être éliminées à l'évier.

Le mode opératoire est le suivant : dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'une sortie de gaz, on introduit les phases aqueuses à détruire. Une solution de nitrite de sodium dans l'eau (7.5 g de NaNO<sub>2</sub> dans 38 ml d'eau pour 5 g de NaN<sub>3</sub>) est ajoutée goutte à goutte. A la fin de l'ajout, on introduit lentement une solution à 20 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, jusqu'à ce que le pH de la solution résultante soit acide. Il y a alors dégagement progressif d'oxydes d'azote. La destruction de l'azoture est complète lorsque la solution fait virer au bleu un papier ioduroamidonné (présence d'un excès de nitrite). La solution est éliminée sous courant d'eau.



Dans cette réaction, il se dégage de l'oxyde nitrique (NO) qui, au contact de l'air s'oxyde en partie en dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) dont les vapeurs brunes sont irritantes et toxiques. Il est donc impératif de travailler sous la hotte.

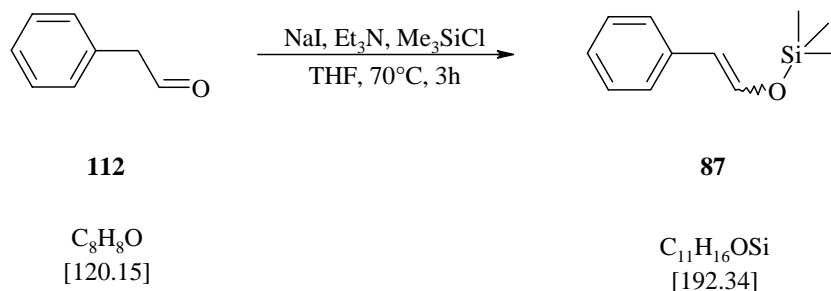
L'hydrure de sodium 60 % dispersé dans l'huile (1-2 g) est placé dans un tube de Schlenk muni d'un septum sous azote et est lavé avec 3 fois 20 ml de pentane séché sur hydrure de sodium. Chaque fois la suspension est laissée décanter et un maximum de pentane est éliminé. L'hydrure de sodium est séché 10 min à la pompe à huile puis est stocké sous azote pas plus de 15 jours. L'hydrure excédentaire est détruit dans l'isopropanol sec par adjonction de très petites quantités et sous agitation.



## 16 Partie expérimentale : synthèses

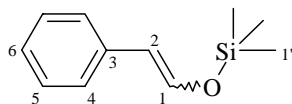
### 16.1 Couplages aldols préliminaires

#### 16.1.1 Synthèse du triméthyl-((*E,Z*)-styryloxy)-silane **87**<sup>102</sup>



100 mg (0.66 mmol) de NaI, 1.01 g (10.00 mmol) de Et<sub>3</sub>N et 1.09 g (10.00 mmol) de Me<sub>3</sub>SiCl sont dissout dans 40 ml de THF et la température est amenée à 70°C. 1.11 g (8.40 mmol) de phényl-acétaldéhyde **112** sont ajoutés à la solution et après 3h sous agitation à 70°C (suivi par <sup>1</sup>H-RMN), la solution est refroidie et 60 ml de pentane sont ajoutés. La solution est lavée avec 60 ml d'eau et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>.

Les solvants sont évaporés et 1.56 g (98%) du produit **87** sont isolés. Proportion *E/Z* 41:59

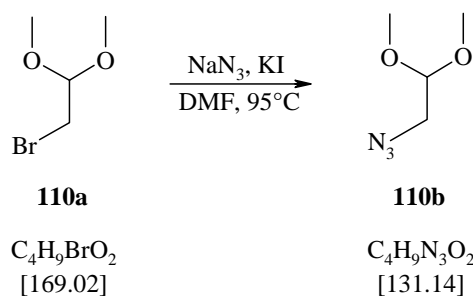


<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère E** : 7.42-7.27 (*m*, 4H, H(5,4)), 7.22-7.16 (*m*, 1H, H(6)), 7.04 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,1) = 12.3, 1H, H(2)), 6.10 (*d*, <sup>3</sup>*J*(1,2) = 12.3, 1H, H(1)), 0.32 (*s*, 9H, H(1')).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère Z** : 7.69-7.66 (*m*, 2H, H(4)), 7.42-7.27 (*m*, 2H, H(5)), 7.22-7.16 (*m*, 1H, H(6)), 6.46 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,1) = 6.6, 1H, H(2)), 5.39 (*d*, <sup>3</sup>*J*(1,2) = 6.6, 1H, H(1)), 0.33 (*s*, 9H, H(1')).

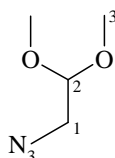
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère E** : 141.5 (C(2)) ; 136.3 (C(3)) ; 128.5 (C(5)), 125.9 (C(6)) ; 125.2 (C(4)) ; 113.2 (C(1)) ; -0.4 (C(1')).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère Z** : 139.8 (C(2)) ; 136.1 (C(3)) ; 128.1 (C(4)) ; 128.2 (C(5)) ; 125.8 (C(6)) ; 109.4 (C(1)) ; -0.5 (C(1')).

16.1.2 Synthèse du 2-azido-1,1-diméthoxy-éthane **110a** <sup>103</sup>

3.0 g (46.2 mmol) de  $\text{NaN}_3$  et 0.5 g (3.0 mmol) de  $\text{KI}$  sont placés dans un ballon contenant 50 ml de DMF. 5.0 g (29.6 mmol) de 2-bromo-1,1-diméthoxy-éthane **110a** sont ajoutés à la solution et la température est portée à  $95^\circ\text{C}$ . L'avancement de la réaction est suivi par  $^1\text{H}$ -RMN. Après 6h, la solution est refroidie et 100 ml d'eau sont ajoutés. La solution est extraite 4 fois à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées 3 fois à l'eau et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ .

Le solvant est évaporé et on récupère 3.05 g (79%) d'une huile rouge-orange.

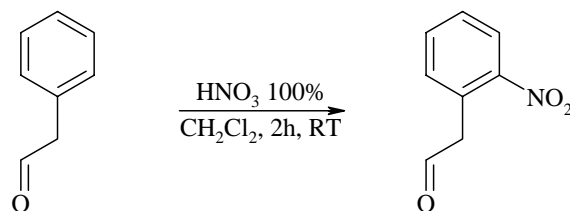


$n_D$ : 1.430 ( $20^\circ\text{C}$ ).

**IR** (film): 2995 $s$ , 2939 $s$ , 2837 $s$ , 2102 $s$ , 1681 $m$ , 1445 $s$ , 1363 $s$ , 1275 $s$ , 1195 $s$ , 1129 $s$ , 1067 $s$ , 980 $s$ , 922 $s$ , 847 $s$ , 828 $m$ , 674 $m$ , 627 $w$ , 558 $m$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K): 4.48 ( $t$ ,  $^3J(2,1) = 5.3$ , 1H, H(2)), 3.42 ( $s$ , 6H, H(3)), 3.27 ( $d$ ,  $^3J(1,2) = 5.5$ , 2H, H(1)).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 103.2 (C(2)) ; 54.5 (C(3)) ; 51.8 (C(1)).

16.1.3 Synthèse du (2-nitro-phényl)-acétaldéhyde **190**<sup>104;105</sup>

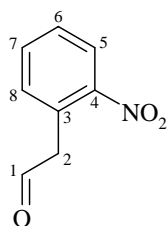
$C_8H_8O$   
[120.15]

**190**  
 $C_8H_7NO_3$   
[165.15]

A 0°C, à une solution de 3.3 g (25 mmol) de phényl-acétaldéhyde dans 140 ml de  $CH_2Cl_2$ , on ajoute une solution de 15.75 g (250 mmol) d'acide nitrique 100% fumant dans 40 ml de  $CH_2Cl_2$  goutte à goutte sur 1 heure. Après l'ajout complet de l'acide, la solution est laissée sous agitation à température ambiante durant 2 heures. L'avancement de la réaction est suivi par CCM.

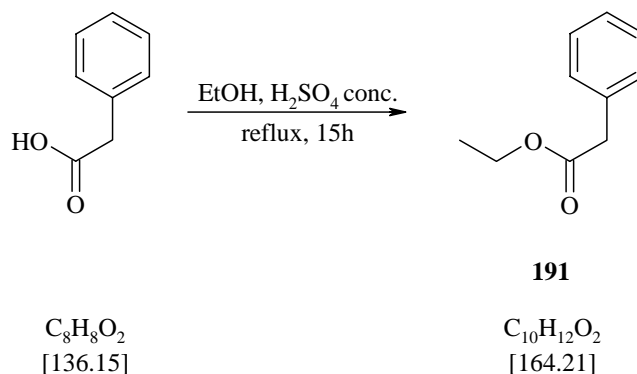
Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec une solution 10% de  $Na_2SO_4$  puis la phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ . Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de  $CH_2Cl_2$ .

3.55 g (86%) d'une huile orange visqueuse sont récupérés.

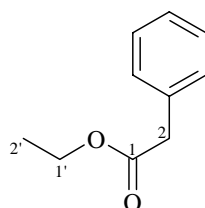


$R_f$  ( $CH_2Cl_2$ ) : 0.39 (UV +  $KMnO_4$ )

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K): 9.86 (*t*,  $^3J(1,2) = 1.1$ , 1H, H(1)), 8.16 (*dd*,  $^3J(5,6) = 8.1$ ,  $^4J(5,7) = 1.5$ , 1H, H(5)), 7.65 (*dt*,  $^3J(7,6)(7,8) = 7.3$ ,  $^4J(7,5) = 1.5$ , 1H, H(7)), 7.52 (*ddd*,  $^3J(6,5) = 8.1$ ,  $^3J(6,7) \approx 7.7$ ,  $^4J(6,8) \approx 1.6$ , 1H, H(6)), 7.35 (*dd*,  $^3J(8,7) \approx 7.3$ ,  $^4J(8,6) \approx 1.7$ , 1H, H(8)), 4.14 (*s*, 2H, H(2)).

16.1.4 Synthèse du phényl-acétique acide éthyle ester **191** <sup>106</sup>

Dans un ballon de 100 ml, 3.608 g (26.5 mmol) d'acide phényl-acétique sont dissouts dans 40 ml d'éthanol. L'acide sulfurique concentré (0.2 ml) est ensuite ajouté. Le mélange, sous agitation, est laissé à reflux pendant 15h. Après refroidissement et évaporation du solvant, un brut jaune est obtenu et purifié par microdistillation ( $P = 9 \cdot 10^{-2}$  torr,  $T_{eb} = 47-48^\circ C$ ). 4,101 g (94%) de produit, huile transparente, sont obtenus.



**P.E.** ( $9 \cdot 10^{-2}$  torr) = 47-48°C

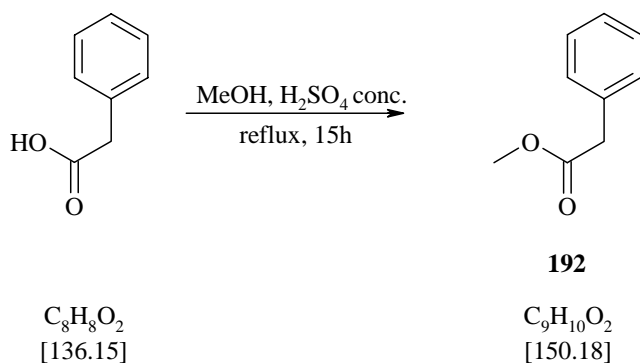
**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 3:1): 0.52 (UV + KMnO<sub>4</sub>).

**n<sub>D</sub>**: 1.499 (20°C).

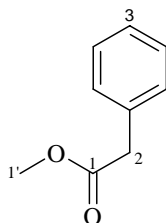
**IR** (film): 3088w, 3065w, 3032w, 2982m, 2937w, 1737s, 1604w, 1586w, 1497m, 1455m, 1391w, 1368m, 1331w, 1301m, 1254m, 1220m, 1159m, 1096w, 1076w, 1030m, 946w, 843w, 759w, 724m, 696m, 634w, 531w, 473w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39-7.23 (m, 5H, H(ar)), 4.16 (q, <sup>3</sup>J(1',2') = 7.3, 2H, H(1')), 3.64 (s, 2H, H(2)), 1.26 (t, <sup>3</sup>J(2',1') = 7.3, 3H, H(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.7 (C(1)); 134.3 (C(arq)); 129.4 (C(ar)); 128.7 (C(ar)); 127.1 (C(ar)); 60.9 (C(1')); 41.5 (C(2)); 14.3 (C(2')).

16.1.5 Synthèse de l'acide phényle acétique méthyle ester **192** <sup>106</sup>

Dans un ballon de 250 ml, 10.50 g (77.2 mmol) d'acide phényl-acétique sont dissouts dans 110 ml de méthanol. L'acide sulfurique concentré (0.6 ml) est ensuite ajouté. Le mélange, sous agitation, est laissé à reflux pendant 15h. Après refroidissement et évaporation du solvant, un brut jaune est obtenu et purifié par microdistillation ( $P = 1 \text{ mbar}$ ,  $T_{\text{éb}} = 53\text{-}54^\circ\text{C}$ ). 10.18 g (88%) de produit, huile transparente, sont obtenus.



**P.E.** ( $9 \cdot 10^{-2}$  torr) =  $47\text{-}48^\circ\text{C}$

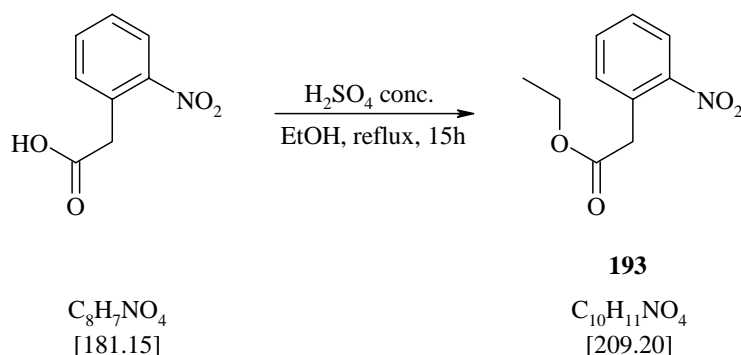
**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 6:4): 0.47 (UV +  $\text{KMnO}_4$ ).

**n<sub>D</sub>**: 1.507 ( $20^\circ\text{C}$ ).

**IR** (film): 3088w, 3065w, 3032w, 2952m, 2843w, 1740s, 1604w, 1586w, 1497m, 1455m, 1436m, 1344m, 1257m, 1222m, 1192m, 1161s, 1076w, 1014m, 936w, 843w, 762w, 725m, 697m, 666w, 636w.

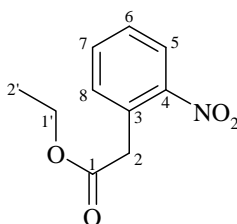
**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.34-7.25 (m, 5H, H(ar)), 3.70 (s, 3H, H(1')), 3.64 (s, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 172.2 (C(1)); 134.1 (C(arq)); 129.4 (C(ar)); 128.7 (C(ar)); 127.2 (C(3)); 52.2 (C(1')); 41.3 (C(2)).

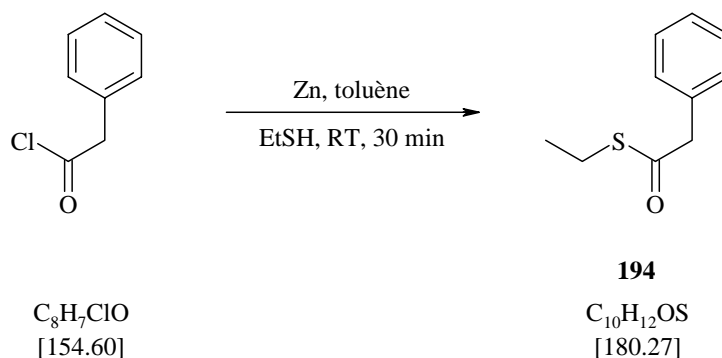
16.1.6 Synthèse du (2-nitro-phényl)-acétique acide éthyle ester 193 <sup>105</sup>

2.7 g (14.9 mmol) d'acide (2-nitro-phényl)-acétique sont dissouts dans 20 ml d'éthanol. 0.1 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés et la solution est amenée à reflux. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux sous agitation durant 15h. La solution est refroidie et on ajoute du NaOH jusqu'à neutralisation complète de l'acide. Le produit cristallise rapidement, la solution est filtrée et le filtrat est récupéré. Le volume de la solution est réduit et le résidu solide est recristallisé dans l'éthanol. Les cristaux sont récupérés et lavés avec de l'éthanol très froid jusqu'à obtenir un solide blanc.

2.58 g (83%) sont récupérés.



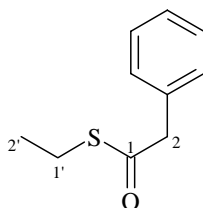
**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.12 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 8.1, <sup>4</sup>*J*(5,7) = 1.5, 1H, H(5)), 7.60 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(7,6)(7,8) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(7,5) = 1.6, 1H, H(7)), 7.47 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(6,5) = 8.0, <sup>3</sup>*J*(6,7) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(6,8) ≈ 1.6, 1H, H(6)), 7.36 (*m* (partiellement résolu), <sup>4</sup>*J*(8,6) ≈ 1.6, 1H, H(8)), 4.18 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 4.02 (*s*, 2H, H(2)), 1.26 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.1, 3H, H(2')).

16.1.7 Synthèse du phényl-thioacétique acide S-éthyle ester **194** <sup>107</sup>

1.54 g (10 mmol) de phényl-acétyl chlorure et 654 mg (10 mmol) de Zn préalablement activé sont placés dans 20 ml de toluène et la solution est maintenue sous agitation durant 10 min à température ambiante. 0.5 ml (10 mmol) d'éthanthiol, dissouts dans 15 ml de toluène, sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 30 min.

La solution est filtrée et le solide est lavé avec ~100 ml d'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation des solvants, 1.57 g (87%) de thioester sont récupérés.

Après la réaction le zinc peut être récupéré et réactivé puis réutilisé pour le même type de réaction.

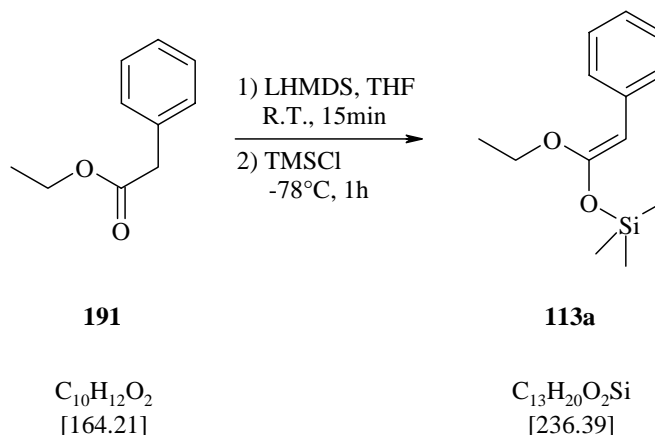


$R_f$  (AcOEt/hexane 1:3) : 0.55 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.35-7.26 (*m*, 5H, H(ar)), 3.82 (*s*, 2H, H(2)), 2.83 (*q*,  $^3J(1',2') = 7.3$ , 2H, H(1')), 1.23 (*t*,  $^3J(2',1') = 7.3$ , 3H, H(2')).

**Activation du zinc**

16 g de zinc en poudre (flucka puriss p.a.) sont ajoutés sous azote à 50 ml de HCl 1N pendant 10 min sous agitation. La solution est ensuite filtrée et le zinc est lavé avec 50 ml d'eau pour enlever l'acide puis avec 50 ml de méthanol pour enlever l'eau et finalement avec 50 ml d'éther pour enlever l'alcool. La poudre de zinc est récupérée et séchée sous vide.

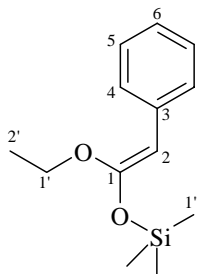
16.1.8 Synthèse du (1-éthoxy-2-phényl-vinyloxy)triméthyl-silane **113a** <sup>108;109</sup>

Sous azote, 15 ml (15 mmol) d'une solution 1M (THF) de LHMDS sont dilués dans 50 ml de THF anhydre. 2.03 g (12.4 mmol) de phényl-acétique acide éthyle ester **191** sont ajoutés goutte à goutte et on laisse réagir pendant 15 min à température ambiante. La température est descendue à  $-78^\circ\text{C}$  et 7.84 g (72.15 mmol) de TMSCl sont ajoutés gentiment et la solution est agitée pendant 1h à cette température.

La solution est réduite sous vide et les sels sont précipités par ajout de pentane anhydre. La solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé.

Le produit est purifié par distillation ( $P = 7 \cdot 10^{-2}$  mbar,  $T_{\text{éb}} = 76^\circ\text{C}$ ).

4.2 g (88%) d'un liquide jaune sont récupérés. Isomère *Z* majoritaire (92%, proportion  $^1\text{H}$ -RMN)



**P.E.** ( $7 \cdot 10^{-2}$  mbar) =  $76^\circ\text{C}$

**$n_D$** : 1.508 ( $19^\circ\text{C}$ ).

**IR** (film): 3085 $m$ , 3056 $m$ , 3021 $m$ , 2979 $s$ , 2900 $m$ , 1737 $m$ , 1650 $s$ , 1600 $s$ , 1572 $s$ , 1498 $s$ , 1481 $s$ , 1447 $s$ , 1367 $s$ , 1379 $s$ , 1343 $m$ , 1329 $m$ , 1308 $m$ , 1290 $m$ , 1253 $s$ , 1192 $s$ , 1155 $s$ , 1114 $s$ , 1083 $s$ , 1063 $s$ , 1033 $m$ , 1008 $s$ , 996 $s$ , 918 $s$ , 875 $s$ , 846 $s$ , 777 $s$ , 694 $s$ , 648 $s$ , 622 $m$ , 593 $m$ , 511 $m$ , 484 $m$ .

Remarque : le spectre a été mesuré avec une concentration trop élevée ; l'échantillon contient une petite quantité de l'ester de départ (1737 $m$ ).

Composition de l'échantillon : isomère *Z*:isomère *E*:ester = 80:6:14

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : isomère *E* : 4.72 ( $s$ , 1H, H(2)), 4.18 ( $q$ ,  $^3J(1',2') = 7.1$ , 2H, H(1')), 1.28 ( $t$ ,  $^3J(2',1') = 7.1$ , 3H, H(2')).

Remarque : les signaux pour les protons 4, 5, 6 et 1'' sont cachés par l'isomère majoritaire *Z*

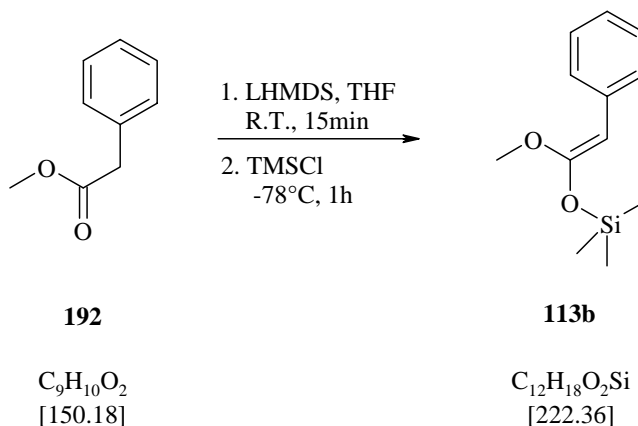
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : **isomère E** : 128.5 (C(5)); 126.6 (C(4)); 123.8 (C(6)); 86.5 (C(2)); 62.7 (C(1')); 15.2 (C(2')).

Remarque : les signaux pour les protons 4, 5, 6 et 1'' sont cachés par l'isomère majoritaire Z

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : **isomère Z** : 7.45 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(4,5) = 8.0, <sup>4</sup>*J*(4,6) = 1.3, 2H, H(4)), 7.26 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 7.5, <sup>3</sup>*J*(5,4) = 8.2, 2H, H(5)), 7.03 (*tt*, <sup>3</sup>*J*(6,5) = 7.4, <sup>4</sup>*J*(6,4) = 1.3, 1H, H(6)), 4.59 (*s*, 1H, H(2)), 3.94 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 1.39 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.1, 3H, H(2')), 0.33 (*s*, 9H, H(1'')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 157.0 (C(1)) ; 137.4 (C(3)) ; 128.2 (C(5)) ; 126.4 (C(4)) ; 123.5 (C(6)) ; 79.2 (C(2)) ; 63.8 (C(1')) ; 14.6 (C(2')) ; 0.7 (C(1'')).

**ESI-MS** : [M + H]<sup>+</sup> = 237.1

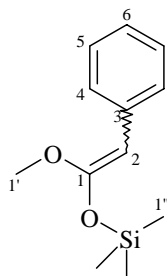
16.1.9 Synthèse de (1-méthoxy-2-phényl-vinyloxy)triméthyl-silane **113b** <sup>110;111</sup>

Sous azote, 34 ml (34 mmol) d'une solution 1M (THF) de LHMDS sont dilués dans 100 ml de THF anhydre. 4.28 g (28.6 mmol) de phényl-acétique acide méthyle ester **192** sont ajoutés goutte à goutte et on laisse réagir pendant 15 min à température ambiante. La température est descendue à  $-78^\circ\text{C}$  et 18.02 g (165.9 mmol) de TMSCl sont ajoutés gentiment et la solution est agitée pendant 1h à cette température.

La solution est réduite sous vide et les sels sont précipités par ajout de pentane anhydre. La solution est filtrée sur célite et les solvants sont évaporés.

Le produit est purifié par distillation ( $P = 5.5 \cdot 10^{-2}$  mbar,  $T_{\text{eb}} = 64\text{-}65^\circ\text{C}$ ).

5.90 g (93%) d'un liquide jaune sont récupérés. Isomère *Z* majoritaire (78%, proportion  $^1\text{H}$ -RMN)



**P.E.** ( $5.5 \cdot 10^{-2}$  mbar) =  $64\text{-}65^\circ\text{C}$

**$n_D$** : 1.514 ( $18^\circ\text{C}$ ).

**IR** (film): 3086 $m$ , 3057 $s$ , 3020 $s$ , 2960 $s$ , 2902 $m$ , 2840 $m$ , 1742 $m$ , 1654 $s$ , 1600 $s$ , 1572 $s$ , 1498 $s$ , 1466 $s$ , 1437 $s$ , 1384 $s$ , 1351 $s$ , 1330 $s$ , 1309 $s$ , 1290 $s$ , 1253 $s$ , 1196 $s$ , 1172 $s$ , 1087 $s$ , 1074 $s$ , 1062 $s$ , 1033 $m$ , 998 $m$ , 969 $s$ , 923 $s$ , 848 $s$ , 780 $s$ , 694 $s$ , 639 $s$ , 622 $m$ , 584 $m$ , 512 $s$ , 447 $w$ .

Remarque : le spectre a été mesuré avec une concentration trop élevée, présence de produit hydrolysé (pic 1742)

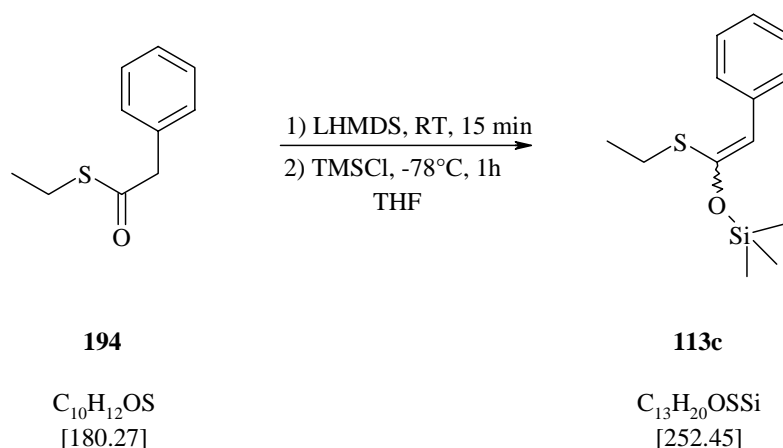
**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : isomère *E* : 7.44 (dd,  $^3\text{J}(4,5) = 8.1$ ,  $^4\text{J}(4,6) = 1.3$ , 2H, H(4)), 7.26 (tripletöide,  $^3\text{J}(5,4) = 8.1$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.4$ , 2H, H(5)), 7.04 (tt,  $^3\text{J}(6,5) = 7.4$ ,  $^4\text{J}(6,4) = 1.3$ , 1H, H(6)), 4.70 (s, 1H, H(2)), 3.72 (s, 3H, H(1')), 0.35 (s, 9H, H(1'')).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : isomère **Z** : 7.44 (dd,  $^3J(4,5) = 8.1$ ,  $^4J(4,6) = 1.3$ , 2H, H(4)), 7.26 (dd,  $^3J(5,4) = 8.1$ ,  $^3J(5,6) = 7.4$ , 2H, H(5)), 7.04 (tt,  $^3J(6,5) = 7.4$ ,  $^4J(6,4) = 1.3$ , 1H, H(6)), 4.62 (s, 1H, H(2)), 3.71 (s, 3H, H(1')), 0.31 (s, 9H, H(1'')).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 158.0 (C(1)); 137.2 (C(3)); 128.3 (C(5)); 126.5 (C(4)); 123.7 (C(6)); 78.8 (C(2)); 55.3 (C(1')); 0.6 (C(1'')).

ESI-MS :  $[\text{M} + \text{H} + \text{TFA}]^+ = 337.4$

### 16.1.10 Synthèse du 1-éthylsulfanyl-2-phényl-vinyloxy)-triméthyl-silane **113c** 112;113

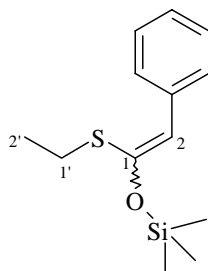


Sous azote, 23 ml (16,2 mmol) d'une solution 1M (THF) de LHMDS sont dilués dans 70 ml de THF anhydre. 3.42 g (19 mmol) de phényl-thioacétique acide S-éthyle ester **194** sont ajoutés goutte à goutte et on laisse réagir pendant 15 min à température ambiante. La température est descendue à  $-78^\circ\text{C}$  et 12.4 g (114 mmol) de TMSCl sont ajoutés gentiment et la solution est agitée pendant 1h à  $-78^\circ\text{C}$ .

La solution est réduite sous vide et les sels sont précipités par ajout de pentane anhydre. La solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé.

Le produit est purifié par distillation ( $P = 8 \cdot 10^{-2}$  Torr,  $T_{\text{éb}} = 80\text{-}82^\circ\text{C}$ ).

4.2 g (88%) d'un liquide jaune sont récupérés. Isomère **Z** majoritaire (69%, proportion  $^1\text{H-RMN}$ )

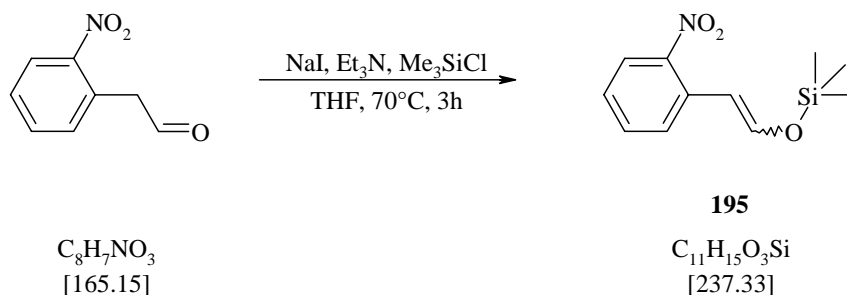


P.E. ( $8 \cdot 10^{-2}$  Torr) =  $80\text{-}82^\circ\text{C}$

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : isomère **E**: 7.54-7.15 (m, 5H, H(ar)), 6.06 (s, 1H, H(2)), 2.79 (q,  $^3J(1',2') = 7.3$ , 2H, H(1')), 1.34 (t,  $^3J(2',1') = 7.3$ , 3H, H(2')).

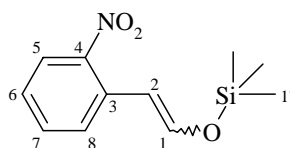
**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère Z**: 7.54-7.15 (*m*, 5H, H(ar)), 5.88 (*s*, 1H, H(2)), 2.79 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.3, 2H, H(1')), 1.28 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.3, 3H, H(2')).

### 16.1.11 Synthèse du triméthyl-[2-(2-nitro-phényl)-vinyloxy]-silane 195



56 mg (0.38 mmol) de NaI, 585 mg (8.80 mmol) de Et<sub>3</sub>N et 629 mg (8.80 mmol) de Me<sub>3</sub>SiCl sont dissout dans 20 ml de THF et la température est amenée à 70°C. 800 mg (4.80 mmol) de (2-nitro-phényl)-acétaldéhyde sont ajoutés à la solution et après 3h sous agitation à 70°C (suivi par <sup>1</sup>H-RMN), la solution est refroidie et 30 ml de pentane sont ajoutés. La solution est lavée avec 60 ml d'eau et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>.

Les solvants sont évaporés et 1.12 g (98%) du produit sont isolés. Proportion *E/Z* 47:53.

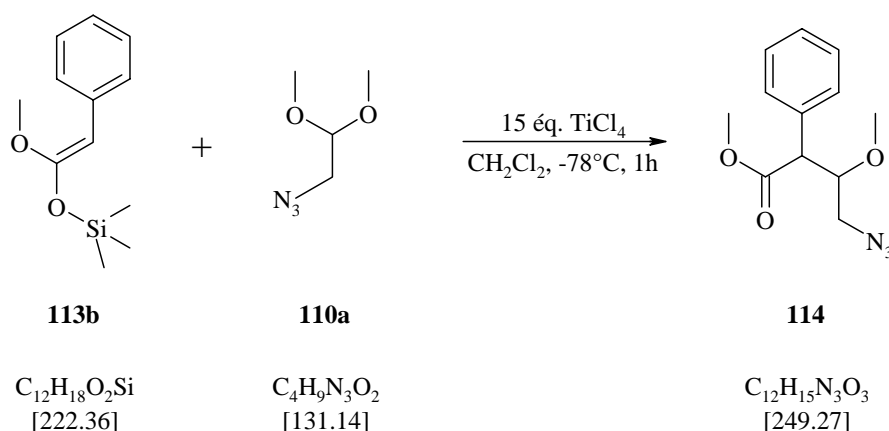


**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère E** : 7.64 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 8.2, <sup>4</sup>*J*(5,7) = 1.5, 1H, H(5)), 7.37-7.26 (*m*, 1H, H(8,7)), 7.15-7.04 (*m*, 1H, H(6)), 6.79 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,1) = 12.1, 1H, H(2)), 6.39 (*d*, <sup>3</sup>*J*(1,2) = 12.1, 1H, H(1)), 0.10 (*s*, 9H, H(1')).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère Z** : 7.97 (*m*, 1H, H(5)), 7.74 (*m*, 1H, H(8)), 7.37-7.26 (*m*, 2H, H(7)), 7.15-7.04 (*m*, 1H, H(6)), 6.39 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,1) = 6.8, 1H, H(2)), 5.62 (*d*, <sup>3</sup>*J*(1,2) = 6.8, 1H, H(1)), 0.13 (*s*, 9H, H(1')).

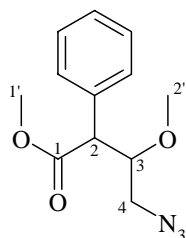
L'attribution des protons à 7.97 (Z) et à 7.64 (E) ppm est faite par analogie

### 16.1.12 Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-2-phényl-butyrique acide méthyle ester **114**



532 mg (4.1 mmol) de 2-azido-1,1-diméthoxy-éthane **110a** sont dissouts dans 20 ml de  $CH_2Cl_2$  anhydre et 6.6 ml (59.7 mmol) de  $TiCl_4$ , fraîchement distillé sur polyvinylpyridine, sont ajoutés à  $-78^\circ C$  et sous argon. 902 mg (4.5 mmol) de 1-méthoxy-2-phényl-vinyl-oxo)-triméthyl-silane **113b** sont ajoutés à la solution goutte à goutte. La solution devient verte. La réaction est maintenue sous agitation à cette température durant 1h.

100 ml d'eau sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du  $CH_2Cl_2$  et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau et une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (1:3). ~200 mg (~20%) de produit de couplage **114** sont récupérés.



$R_f$  (AcOEt/hexane 1:3) : 0.15 et 0.10 (UV +  $KMnO_4$ )

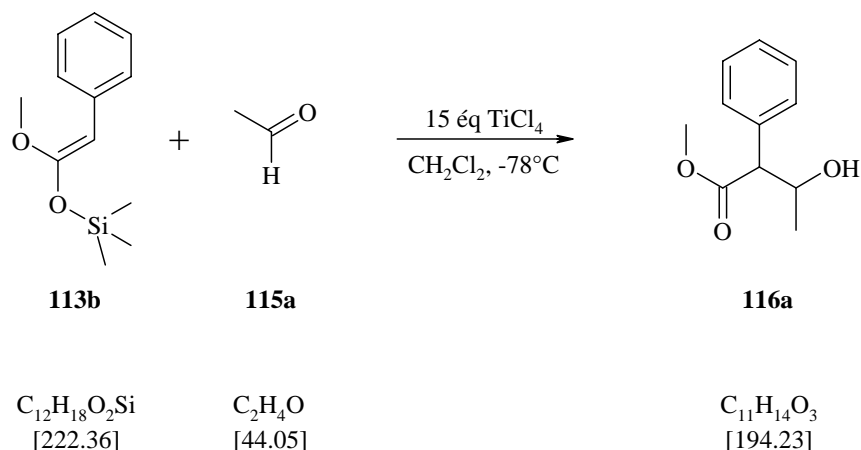
$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.38-7.24 (m, 5H, H(ar)), 4.37-4.34 (m partie X du système ABX (partiellement résolu),  $^3J(3,2) \approx 9.6$ ,  $^3J(X,A) \approx 5.6$ ,  $^3J(X,B) \approx 2.9$ , 1H, H(3)), 3.81 (d,  $^3J(2,3) = 9.6$ , 1H, H(2)), 3.76 (s, 3H, H(2')), 3.70 (s, 3H, H(1')), 3.25, 3.24, 3.05 et 3.03 (2xdd système ABX,  $^2J = 12.8$ ,  $^3J(A,X) = 5.6$ ,  $^3J(B,X) = 2.9$ , 2H, H(4)),

Remarque : signaux dus à une impureté : 7.38-7.24 (m, H(ar)) double l'intensité des intégrales et 5.0 (s)

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 173.2 (C(1)) ; 138.1 (C(arq)) ; 129.3 (C(ar)) ; 128.7 (C(ar)) ; 128.5 (C(ar)) ; 72.6 (C(3)) ; 54.8 (C(2)) ; 53.5 (C(4)) ; 52.4 (C(2')) ; 52.4 (C(1')).

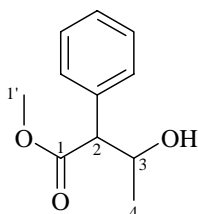
Remarque : signaux dus à une impureté : pour les signaux C(ar) la différence entre substance et impureté n'est pas claire

ESI-MS :  $[M - H + H_2O]^- = 265.3$ ;  $[[M + H + H_2O] + H_3COOH] = 278.4$ ;  $[[M + H] + H_3COOH] = 296.3$

**16.1.13 Synthèse du 3-hydroxy-2-phényl-butrique acide méthyle ester 116a**  
 114;115


200 mg (4.5 mmol) d'ac\u00e9tal\u00e9hyde **115a** sont dissouts dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et 7.3 ml (66.1 mmol) de TiCl<sub>4</sub> sont ajout\u00e9s \u00e0 -78\u00b0C et sous argon. 1 g (4.5 mmol) de 1-m\u00e9thoxy-2-ph\u00e9nyl-vinyloxy)-trim\u00e9thyl-silane **113b** sont ajout\u00e9s \u00e0 la solution goutte \u00e0 goutte. La solution devient verte. La r\u00e9action est maintenue sous agitation \u00e0 cette temp\u00e9rature durant 1h.

100 ml d'eau sont ajout\u00e9s et les phases sont s\u00e9par\u00e9es. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et les phases organiques r\u00e9unies sont lav\u00e9es successivement avec de l'eau et une solution satur\u00e9e de NaCl. La phase organique est s\u00e9ch\u00e9e sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant \u00e9vapor\u00e9. Le r\u00e9sidu est purifi\u00e9 par chromatographie flash par \u00e9lution d'un m\u00e9lange AcOEt/hexane (2:3). 446 mg (51%) de produit de couplage **116a** sont r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s.

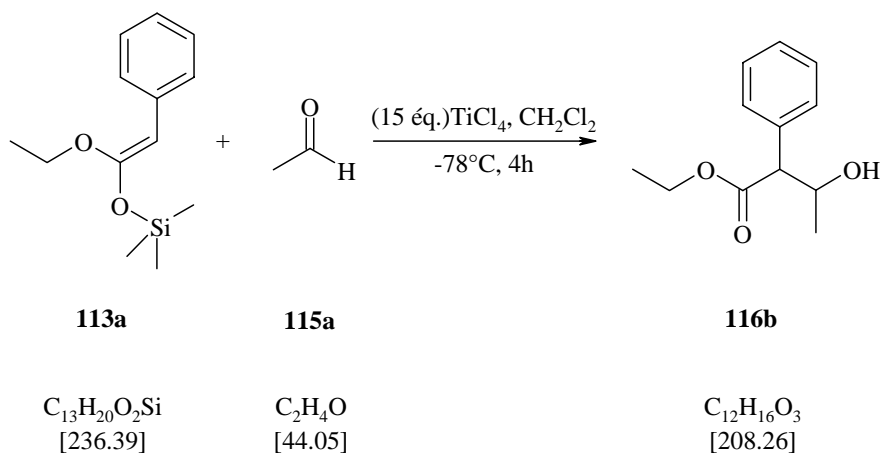


**R<sub>f</sub>** (AcOEt/hexane 2:3) : 0.21 et 0.27 (UV + KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.37-7.30 (*m*, 5H, H(ar)), 4.40-4.34 (*m* (partiellement r\u00e9solu), <sup>3</sup>*J*(3,2) \u2248 6.6, <sup>3</sup>*J*(3,4) = 6.2, 1H, H(3)), 3.69 (*s*, 3H, H(1')), 3.55 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,3) = 6.8, 1H, H(2)), 2.41 (*s*, 1H, OH) 1.21, (*d*, <sup>3</sup>*J*(4,3) = 6.2, 3H, H(4)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.4 (C(1)) ; 135.0 (C(arq)) ; 129.1 (C(ar)) ; 128.6 (C(ar)) ; 127.8 (C(ar)) ; 68.5 (C(3)) ; 58.6 (C(2)) ; 52.0 (C(1')) ; 20.4 (C(4)).

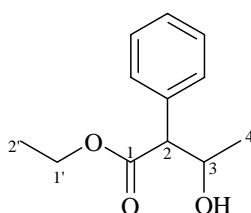
**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup> = 217.3

16.1.14 Synthèse de l'acide 3-hydroxy-2-phényl-butyrique éthyle ester **116b** <sup>116-118</sup>

Dans un ballon de sulfuration de 200 ml, sous azote, 0.2 ml (4.1 mmol) d'acétaldéhyde **115a** et 20 ml de  $CH_2Cl_2$  sont chargés. Le mélange est amené à  $-78^\circ C$ . 6.7 ml (60.8 mmol) de  $TiCl_4$ , fraîchement distillés sur polyvinylpyridine, sont ajoutés. La solution devient jaune. 976.5 mg (4.1 mmol) de (1-éthoxy-2-phényl-vinyl)oxy)triméthyl-silane **113a**, dissouts dans 8 ml de  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés à l'aide d'une ampoule à brome, goutte à goutte pendant 30min. La solution devient verte foncée. Après 4h à  $-78^\circ C$  et sous agitation, de l'eau est ajouté très lentement. La formation d'une pâte jaune due à l'excès de  $TiCl_4$  et un dégagement de  $HCl$  sont observés. L'eau est ajoutée jusqu'à dissolution complète de la pâte.

La phase aqueuse est extraite avec  $3 \times 30ml$  de  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec  $3 \times 30ml$  d'eau et  $1 \times 30ml$  d'une solution saturée de  $NaCl$ , séchées sur  $MgSO_4$  et filtrées. Le brut jaune obtenu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (4:6).

284 mg (34%) de produit **116b**, huile jaunâtre, sont obtenus.



$R_f$  (hexane/AcOEt 6:4): 0.34 (UV +  $KMnO_4$ )

$n_D$ : 1.508 ( $20^\circ C$ ).

**IR** (film): 3444s, 3063m, 3030m, 2979s, 2936s, 2905s, 1955w, 1882w, 1732s, 1601m, 1585w, 1494s, 1455m, 1371s, 1343s, 1306s, 1240s, 1163s, 1094s, 1028s, 971w, 947m, 924w, 887m, 843w, 770w, 737s, 701s, 663w, 602w, 514m.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : **isomère 1** : 7.40-7.24 (m, 5H, H(ar)), 4.39 (dq,  $^3J(3,2) = 6.5$ ,  $^3J(3,4) = 6.3$ ), 1H, H(3)), 4.24, 4.22, 4.21 et 4.20 (dxdq système  $ABX_3$ ,  $^2J = 10.8$ ,  $^3J(A,X_3)(B,X_3) = 7.2$ , 2H, H(1')), 3.53 (d,  $^3J(2,3) = 6.7$ , 1H, H(2)), 2.35 (sbr, 1H, OH), 1.24 (t

partie  $X_3$  du système  $ABX_3$ ,  $^3J(X_3,A)(X_3,B) = 7.1$ , 3H, H(2')), 1.23 (d,  $^3J(4,3) = 6.3$ , 3H, H(4)).

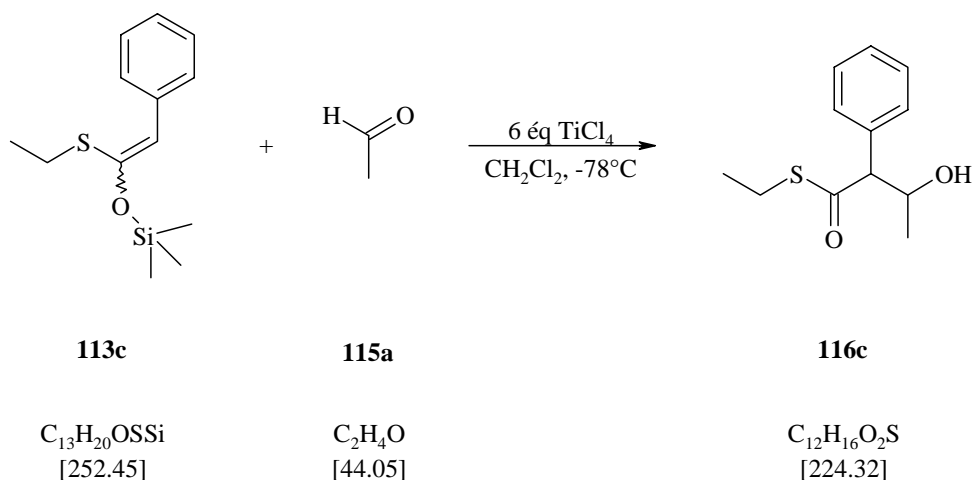
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : **isomère 1** : 173.7 (C(1)) ; 136.4 (C(arq)) ; 128.8 (C(ar)) ; 128.7 (C(ar)) ; 127.8 (C(ar)) ; 68.6 (C(3)) ; 61.1 (C(1')) ; 58.7 (C(2)) ; 20.3 (C(4)) ; 14.0 (C(2')).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : **isomère 2** : 7.40-7.24 (m, 5H, H(ar)), 4.35 (dq,  $^3J(3,2) = 9.1$ ,  $^3J(3,4) = 6.3$ ), 1H, H(3)), 4.15, 4.14, 4.12 et 4.11 (dxdq système  $ABX_3$ ,  $^2J = 10.8$ ,  $^3J(A,X_3)(B,X_3) = 7.1$ , 2H, H(1')), 3.51 (d,  $^3J(2,3) = 9.1$ , 1H, H(2)), 1.22 (t partie  $X_3$  du système  $ABX_3$ ,  $^3J(X_3,A)(X_3,B) = 7.1$ , 3H, H(2')), 1.07 (d,  $^3J(4,3) = 6.3$ , 3H, H(4)).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : **isomère 2** : 173.1 (C(1)) ; 135.1 (C(arq)) ; 129.1 (C(ar)) ; 128.3 (C(ar)) ; 127.6 (C(ar)) ; 69.7 (C(3)) ; 61.0 (C(1')) ; 60.2 (C(2)) ; 20.4 (C(4)) ; 14.0 (C(2')).

ESI-MS :  $[M + H]^+ = 231.2$

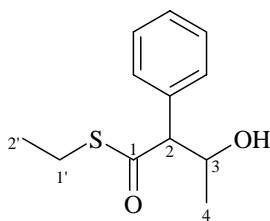
### 16.1.15 Synthèse du 3-hydroxy-2-phényl-thiobutyrique acide S-éthyle ester **116c**



0.23 ml (4 mmol) d'acétaldéhyde **115a** sont dissouts dans 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre et 2.7 ml (24 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  sont ajoutés à la solution. La température est abaissée à  $-78^\circ\text{C}$  et 1 g (4 mmol) de 1-éthylsulfanyl-2-phényl-vinyloxy)-triméthyl-silane **113c**, dissouts dans 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sont ajoutés goutte à goutte. La solution devient orange-brune. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à cette température durant 1h.

50 ml d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  sont ajoutés à froid et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau et une solution saturée de  $\text{NaCl}$  puis séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{AcOEt}$ /hexane (1:3).

623 mg (70%) de produit **116c** sont récupérés.



$R_f$  (AcOEt/hexane 1:3) : 0.23 (UV +  $KMnO_4$ )

**IR** (pastille de KBr) : 3434brs, 3086m, 3062m, 3029m, 2971s, 2931s, 2874m, 1951w, 1881m, 1808m, 1683vs, 1600m, 1584m, 1495s, 1454s, 1414m, 1375m, 1341m, 1265s, 1183w, 1124s, 1093s, 1032m, 1009s, 997s, 973m, 933s, 914m, 878w, 845m, 818s, 747s, 701s, 674w, 645w, 583m, 450m, 468w, 436w.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CD_3OD$ , 298 K) : **isomère 1** : 7.42-7.29 (m, 5H, H(ar)), 4.49-4.42 (m (partiellement résolu),  $^3J(2,3) = 9.1$ ,  $^3J(3,4) = 6.3$ , 1H, H(3)), 3.72 (d,  $^3J(2,3) = 9.0$ , 1H, H(2)), 2.88 (q,  $^3J(1',2') = 7.4$ , 2H, H(1')), 2.29 (s, 1H, OH), 1.24 (d,  $^3J(4,3) = 6.18$ , 3H, H(4)), 1.22 (t,  $^3J(2',1') = 7.4$ , 3H, H(2')).

Remarque : le signal OH du deuxième isomère est caché sous le signal de H(1')

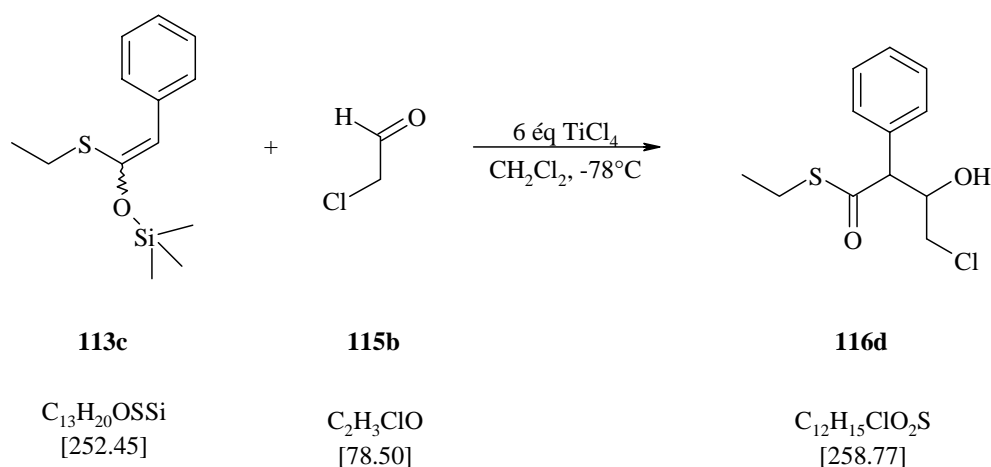
**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CD_3OD$ , 298 K) : **isomère 1** : 201.3 (C(1)) ; 136.1 (C(arq)) ; 128.8 (C(ar)) ; 128.7 (C(ar)) ; 127.8 (C(ar)) ; 68.7 (C(3)) ; 68.2 (C(2)) ; 23.5 (C(1')) ; 20.6 (C(4)) ; 14.3 (C(2')).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CD_3OD$ , 298 K) : **isomère 2** : 7.42-7.29 (m, 5H, H(ar)), 4.49-4.42 (m (partiellement résolu),  $^3J(2,3) \approx 6.8$ ,  $^3J(3,4) = 6.3$ , 1H, H(3)), 3.70 (d,  $^3J(2,3) = 7.1$ , 1H, H(2)), 2.87 (q,  $^3J(1',2') = 7.5$ , 2H, H(1')), 2.29 (s, 1H, OH), 1.21 (t,  $^3J(2',1') = 7.4$ , 3H, H(2')), 1.03 (d,  $^3J(4,3) = 6.3$ , 3H, H(4)).

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CD_3OD$ , 298 K) : **isomère 2** : 199.9 (C(1)) ; 134.9 (C(arq)) ; 129.1 (C(ar)) ; 128.5 (C(ar)) ; 127.9 (C(ar)) ; 69.7 (C(3)) ; 67.3 (C(2)) ; 23.6 (C(1')) ; 20.5 (C(4)) ; 14.3 (C(2')).

**ESI-MS** :  $[M + Na]^+ = 247.3$

### 16.1.16 Synthèse du 4-chloro-3-hydroxy-2-phényl-thiobutyrique acide S-éthyle ester **116d**

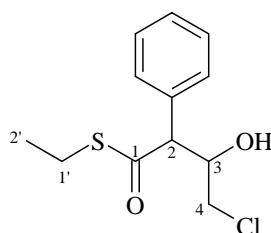


306 mg (3.9 mmol) de chloro-acétaldéhyde\* **115b** sont dissouts dans 20 ml de  $CH_2Cl_2$  anhydre et 2.6 ml (23.4 mmol) de  $TiCl_4$ , préalablement fraîchement distillé sur polyvinylpyridine, sont ajoutés à la solution. La température est abaissée à  $-78^\circ C$  et 983 mg (3.9 mmol) de 1-éthylsulfanyl-2-phényl-vinyl-oxo-triméthyl-silane **113c**, dissouts dans 6 ml de  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés goutte à goutte. La solution devient orange-brune. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à cette température durant 1h. L'avancement de la réaction est fait par  $^1H$ -RMN. Le spectre montre qu'il reste encore ~30% de produit de départ, probablement dû à la qualité de l'aldéhyde.

50 ml d'une solution saturée de  $NaHCO_3$  sont ajoutés à froid et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau et une solution saturée de  $NaCl$  puis séchées sur  $MgSO_4$ . Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (1:3).

519 mg (51%) de produit **116d** sont récupérés.

\*Le chloro-acétaldéhyde **115b** n'est pas disponible pure dans le commerce mais en solution 50% en poids dans l'eau. Pour cette réaction, on prélève 1.5 ml de cette solution et on l'extrait 3 fois avec du  $CH_2Cl_2$ . La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$  et le solvant est évaporé en faisant très attention car l'aldéhyde est très volatile et accessoirement toxique. Une  $^1H$ -RMN montre que l'aldéhyde est bien présente mais qu'il y a une bonne proportion de produit de condensation. Etant donné que l'on a un produit très volatile, qu'il reste beaucoup de  $CH_2Cl_2$  et de produit de condensation, l'estimation de la quantité réellement présente est très difficile.



$R_f$  (AcOEt/hexane 1:3) : 0.34 et 0.29 (UV +  $KMnO_4$ )

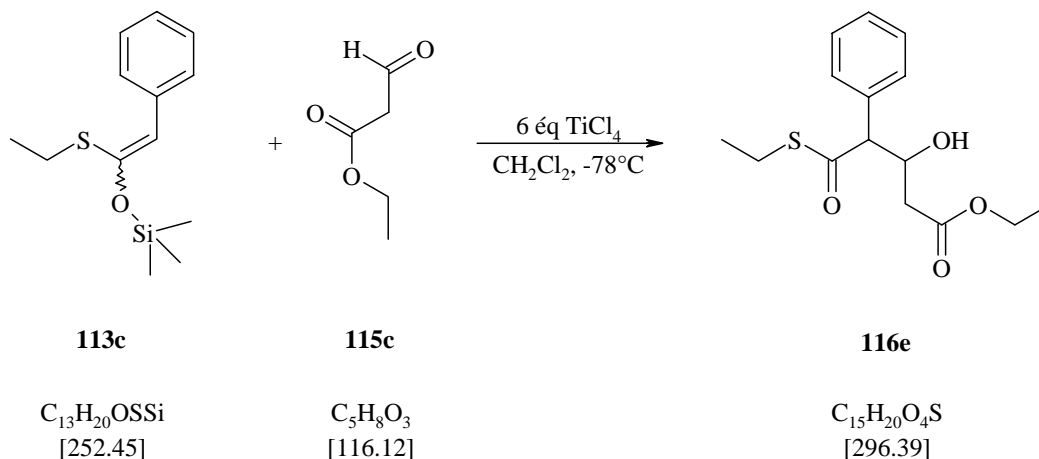
**IR** (pastille de KBr) : 3462brs, 3062m, 3030s, 2968s, 2930s, 2874m, 1958w, 1886m, 1811w, 1681vs, 1600m, 1584m, 1494s, 1454s, 1428s, 1384s, 1343m, 1265s, 1194m, 1056s, 1014s, 979m, 934m, 918m, 883m, 867m, 853m, 823m, 749s, 700s, 673w, 619w, 593m, 500m, 434w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.42-7.34 (m, 5H, H(ar)), 4.57-4.52 (m partie X du système ABX (partiellement résolu), <sup>3</sup>J(X,A) ≈ 5.5, <sup>3</sup>J(3,OH) ≈ 3.9, 1H, H(3)), 4.10 (d, <sup>3</sup>J(2,3) = 6.4, 1H, H(2)), 3.58, 3.57, 3.52 et 3.51 (2xdd système ABX, <sup>2</sup>J = 11.3, <sup>3</sup>J(A,X) = 5.6, <sup>3</sup>J(B,X) = 5.1, 2H, H(4)), 2.94, 2.91, 2.89 et 2.87 (2xdq système ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 13.4, <sup>3</sup>J(A,X<sub>3</sub>)(B,X<sub>3</sub>) = 7.4, 2H, H(1')), 2.67 (d, <sup>3</sup>J(OH,3) = 4.0, 1H, H(OH)), 1.24 (t partie X<sub>3</sub> du système ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J(X<sub>3</sub>,A)(X<sub>3</sub>,B) = 7.4, 3H, H(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 199.9 (C(1)) ; 133.7 (C(arq)) ; 129.4 (C(ar)) ; 128.9 (C(ar)) ; 128.3 (C(ar)) ; 71.9 (C(3)) ; 62.0 (C(2)) ; 46.4 (C(4)) ; 23.7 (C(1')) ; 14.3 (C(2')).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 281.1

### 16.1.17 Synthèse du 4-éthylsulfanylcarbonyl-3-hydroxy-4-phényl-butérique acide éthyle ester **116e**



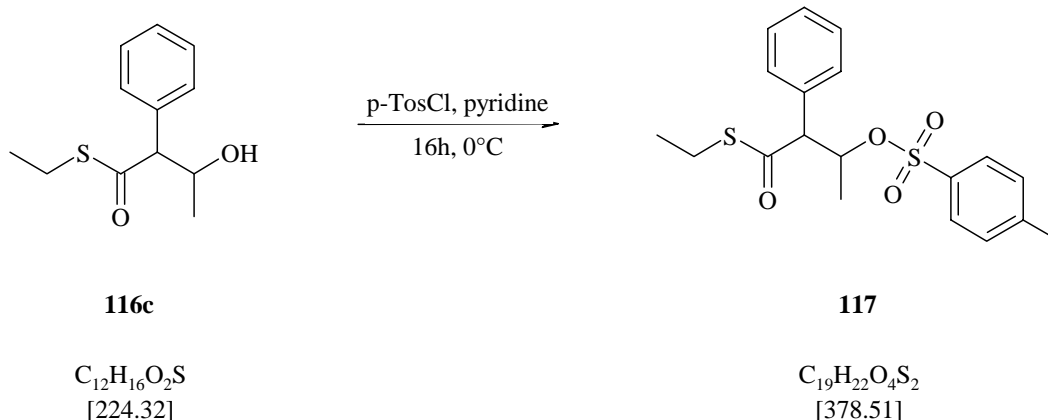
1.5 ml (~4 mmol) de 3-oxo-propionique acide éthyle ester **115c** sont dissouts dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et 2.6 ml (23.4 mmol) de TiCl<sub>4</sub>, préalablement fraîchement distillé sur polyvinylpyridine, sont ajoutés à la solution. La température est abaissée à -78°C et 1 g (4 mmol) de 1-éthylsulfanyl-2-phényl-vinyl-oxo-triméthyl-silane **113c**, dissouts dans 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sont ajoutés goutte à goutte. La solution devient orange-brune. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à cette température durant 1h.

50 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés à froid et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau et une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (1:3).

151 mg (13%) de produit **116c** sont récupérés.

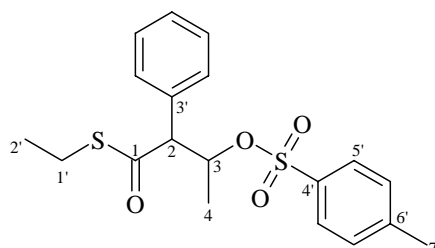


### 16.1.18 Synthèse du 2-phényl-3-(toluène-4-sulfonyloxy)-thiobutyrique acide S-éthyle ester 117



680 mg (3.57 mmol) de p-TosCl sont dissouts dans 5 ml de pyridine. A 0°C, on ajoute 391 mg (1.74 mmol) de 3-hydroxy-2-phényl-thiobutyrique acide S-éthyle ester **116c** et la solution est maintenue à cette température et sous agitation durant 16h. 10 ml d'eau glacée sont ensuite ajoutés et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution 1M de HCl et 1 fois avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et le solvant évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (1:3).

344 mg (52%) d'un solide blanc sont récupérés.



**R<sub>f</sub>** (AcOEt/hexane 1:3) : 0.31 (UV + KMnO<sub>4</sub>)

**IR** (pastille de KBr) : 3030<sub>m</sub>, 2984<sub>m</sub>, 2927<sub>m</sub>, 1918<sub>m</sub>, 1678<sub>vs</sub>, 1597<sub>m</sub>, 1494<sub>s</sub>, 1455<sub>s</sub>, 1401<sub>m</sub>, 1382<sub>s</sub>, 1353<sub>vs</sub>, 1304<sub>m</sub>, 1292<sub>m</sub>, 1264<sub>m</sub>, 1189<sub>vs</sub>, 1176<sub>vs</sub>, 1138<sub>m</sub>, 1097<sub>s</sub>, 1072<sub>m</sub>, 1052<sub>s</sub>, 1009<sub>m</sub>, 998<sub>s</sub>, 969<sub>m</sub>, 918<sub>vs</sub>, 898<sub>vs</sub>, 860<sub>s</sub>, 826<sub>s</sub>, 810<sub>s</sub>, 767<sub>s</sub>, 747<sub>s</sub>, 702<sub>s</sub>, 684<sub>s</sub>, 663<sub>s</sub>, 575<sub>s</sub>, 554<sub>s</sub>, 514<sub>s</sub>, 490<sub>m</sub>, 443<sub>w</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 7.83-7.80 (*m*, 2H, H(5')), 7.36-7.11 (*m*, 7H, H(ar)), 5.36 (*dq*, <sup>3</sup>*J*(3,2) = 9.5, <sup>3</sup>*J*(3,4) = 6.3, 1H, H(3)), 3.90 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,3) = 9.6, 1H, H(2)), 2.87, 2.84, 2.81 et 2.78 (*2xdq* système ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>*J* = 13.4, <sup>3</sup>*J*(A,X<sub>3</sub>)(B,X<sub>3</sub>) = 7.4, 2H, H(1')), 2.47 (*s*, 3H, H(7')), 1.21 (*d*, <sup>3</sup>*J*(4,3) = 6.3, 3H, H(4)), 1.19 (*t* partie X<sub>3</sub> du système ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J*(X<sub>3</sub>,A)(X<sub>3</sub>,B) = 7.4, 3H, H(2')).

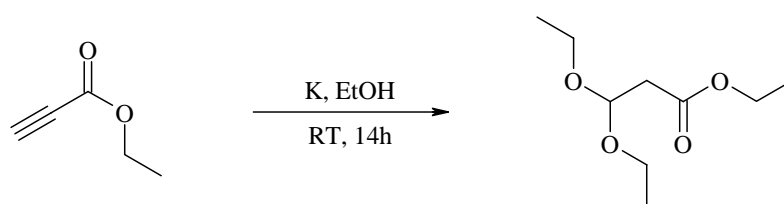
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : **isomère 1** : 197.3 (C(1)) ; 144.4 (C(4')) ; 134.3 (C(6')) ; 133.8 (C(3')) ; 129.5 (C(ar)) ; 129.0 (C(ar)) ; 128.6 (C(ar)) ; 128.4 (C(ar)) ; 127.8 (C(5')) ; 79.8 (C(3)) ; 65.1 (C(2)) ; 23.7 (C(1')) ; 21.6 (C(7')) ; 19.4 (C(4)) ; 14.2 (C(2')).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 7.36-7.11 (*m*, 9H, H(ar)), 5.13 (*dq*, <sup>3</sup>*J*(3,2) = 9.1, <sup>3</sup>*J*(3,4) = 6.1, 1H, H(3)), 3.87 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,3) = 9.1, 1H, H(2)), 2.71, 2.67, 2.66 et 2.63 (*2xdq* système ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>*J* = 13.3, <sup>3</sup>*J*(A,X<sub>3</sub>)(B,X<sub>3</sub>) = 7.4, 2H, H(1')), 2.42 (*s*, 3H, H(7')), 1.55 (*d*, <sup>3</sup>*J*(4,3) = 6.1, 3H, H(4)), 1.10 (*t* partie X<sub>3</sub> du système ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J*(X<sub>3</sub>,A)(X<sub>3</sub>,B) = 7.4, 3H, H(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : **isomère 2** : 197.0 (C(1)) ; 144.1 (C(4')) ; 134.2 (C(6')) ; 133.3 (C(3')) ; 129.5 (C(ar)) ; 128.7 (C(ar)) ; 128.6 (C(ar)) ; 127.8 (C(ar)) ; 127.5 (C(5')) ; 79.7 (C(3)) ; 65.4 (C(2)) ; 23.6 (C(1')) ; 21.6 (C(7')) ; 20.2 (C(4)) ; 14.2 (C(2')).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 401.1

### 16.1.19 Synthèse du 3,3-diéthoxy-propionique acide éthyle ester **118**<sup>119</sup>



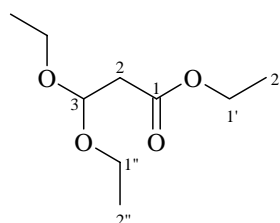
C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
[98.10]

**118**  
C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>  
[190.24]

Sous azote, 400 mg (10.3 mmol) de K, fraîchement coupé, sont placées dans 90 ml d'éthanol absolu. 4.0 g (40.8 mmol) d'acide propynoïque éthyle ester, dissouts dans 20 ml d'éthanol absolu, sont ajoutés au mélange. La solution devient rapidement jaune pâle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante durant 14h.

La solution est directement versée dans 120 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther. La phase aqueuse est saturée en NaCl et ré-extraite 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont évaporés.

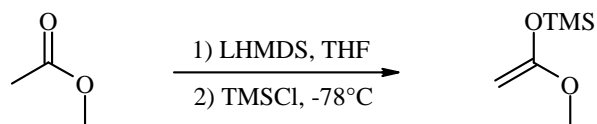
6.1 g (79%) de produit **118** sont récupérés.



**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.95 (*t*, <sup>3</sup>*J*(3,2) = 5.9, 1H, H(3)), 4.17 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 3.70, 3.66, 3.57 et 3.52 (*2xdq* système ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>*J* = 9.3, <sup>3</sup>*J*(A,X<sub>3</sub>)(B,X<sub>3</sub>) = 7.1, 4H, H(1'')), 2.66 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,3) = 5.9, 2H, H(2)), 1.26 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.1, 3H, H(2')), 1.19 (*t* partie X<sub>3</sub> du système ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J*(X<sub>3</sub>,A)(X<sub>3</sub>,B) = 7.1, 3H, H(2'')).

## 16.2 Réactions aldol de type Mukaiyama

### 16.2.1 Synthèse du (1-méthoxy-vinyl)-triméthyl-silane 119 <sup>61</sup>



119

 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$   
[74.08]

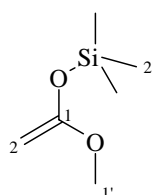
 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Si}$   
[146.26]

16,2 ml (16,2 mmol) d'une solution 1M (THF) de LHMDS sont dilués dans 10 ml de THF anhydre et portées à  $-78^\circ\text{C}$ . 1.0 g (13,5 mmol) d'acétate de méthyle, dissout dans 6 ml de THF anhydre, est ajouté goutte à goutte et on laisse réagir pendant 30 min. 1,75 g (16,2 mmol) de TMSCl sont ajoutés puis la solution est agitée pendant 1h30 à  $-78^\circ\text{C}$ .

Le solvant est évaporé et les sels sont précipités par ajout de pentane anhydre. La solution est filtrée sur célite et le solvant est évaporé.

Le produit est purifié par distillation ( $P = 45 \text{ mmHg}$ ,  $T_{\text{éb}} = 48\text{-}50^\circ\text{C}$ ).

1,81 g (92%) de liquide transparent sont récupérés.



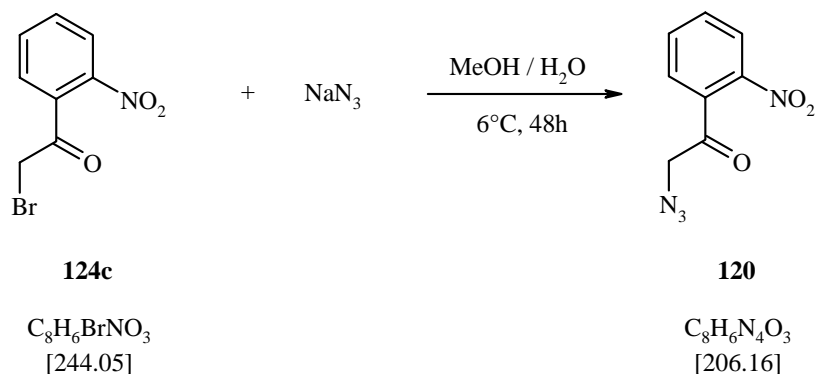
**P.E.** (45 mmHg) =  $48^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.35 (UV)

**IR** (film) : 3380<sub>w</sub>, 2956<sub>s</sub>, 2900<sub>m</sub>, 1730<sub>w</sub>, 1657<sub>s</sub>, 1612<sub>m</sub>, 1446<sub>m</sub>, 1283<sub>s</sub>, 1253<sub>s</sub>, 1182<sub>s</sub>, 1022<sub>s</sub>, 934<sub>s</sub>, 891<sub>s</sub>, 845<sub>s</sub>, 757<sub>s</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.54 (s, 3H, H(1')), 3.21 et 3.11 (2xd système AB, 2H,  $^2J = 2.6$ , H(2)), 0.22 (s, 9H, H(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 162.1 (C(1)) ; 59.9 (C(2)) ; 55.1 (C(1')) ; 2.5 (C(2')).

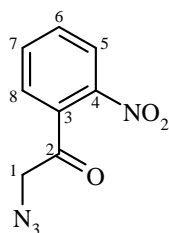
16.2.2 Synthèse du 2-azido-1-(2-nitrophényl)-éthanone **120** <sup>120;121</sup>

400 mg (6.15 mmol) d'azoture de sodium sont dissouts dans 6 ml d'eau et portés à 6°C dans un ballon de 25 ml muni d'un agitateur mécanique. 1 g (4.1 mmol) de 2-bromo-1-(2-nitrophényl)-éthanone **124c**, dissout dans 20 ml de MeOH, est ajouté et l'agitation ainsi que la température sont maintenues pendant 48h.

La solution est extraite avec 3x30 ml d'Et<sub>2</sub>O et les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau. La phase organique est séchée avec MgSO<sub>4</sub> et le solvant est évaporé.

Le produit est purifié par chromatographie flash par élution de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et recristallisé dans un mélange éther/hexane pour donner un solide légèrement jaune.

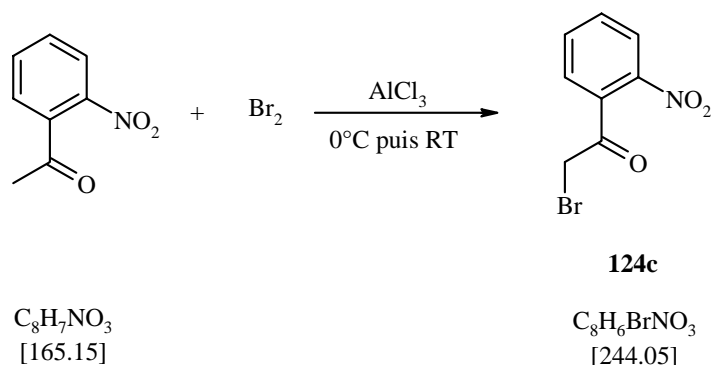
776 mg (92%) de **120** sont obtenus.



**IR** (pastille de KBr) : 3111 $m$ , 3074 $w$ , 3034 $w$ , 2968 $m$ , 2917 $m$ , 2868 $w$ , 2547 $w$ , 2495 $w$ , 2435 $w$ , 2281 $w$ , 2195 $m$ , 2167 $w$ , 2139 $m$ , 2099 $vs$ , 1753 $w$ , 1721 $vs$ , 1681 $m$ , 1615 $w$ , 1574 $m$ , 1527 $vs$ , 1478 $m$ , 1442 $w$ , 1408 $s$ , 1351 $vs$ , 1316 $m$ , 1278 $s$ , 1224 $s$ , 1210 $s$ , 1166 $m$ , 1148 $m$ , 1087 $w$ , 1005 $m$ , 974 $w$ , 965 $w$ , 919 $s$ , 890 $m$ , 856 $s$ , 812 $m$ , 795 $s$ , 747 $s$ , 710 $s$ , 698 $s$ , 665 $w$ , 628 $m$ , 559 $w$ , 548 $m$ , 516 $w$ .

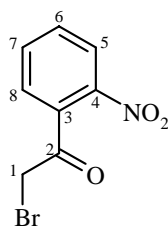
**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.24 ( $dd$ ,  $^3J(5,6) = 8.1$ ,  $^4J(5,7) = 1.5$ , 1H, H(5)), 7.81 ( $dt$ ,  $^3J(7,6)(7,8) = 7.7$ ,  $^4J(7,5) = 1.5$ , 1H, H(7)), 7.70 ( $ddd$ ,  $^3J(6,5) = 8.1$ ,  $^3J(6,7) = 7.7$ ,  $^4J(6,8) = 1.7$ , 1H, H(6)), 7.43 ( $dd$ ,  $^3J(8,7) = 7.7$ ,  $^4J(8,6) = 1.7$ , 1H, H(8)), 4.32 ( $s$ , 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 197.1 (C(2)); 135.0 (C(3)); 134.8 (C(7)); 131.4 (C(7)); 127.7 (C(6)); 124.5 (C(5)); 57.7 (C(1)).

16.2.3 Synthèse du 2-bromo-1-(2-nitrophényl)-éthanone **124c**

1 g (6 mmol) de 1-(2-nitrophényl)-éthanone et 25 mg de  $\text{AlCl}_3$  sont dissouts dans 50 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre et la température est descendue à  $0^\circ\text{C}$ . 0.31 ml (6 mmol) de  $\text{Br}_2$  sont ajoutés goutte à goutte lentement. A la fin de l'addition, on laisse la température remonter à température ambiante. La réaction est traitée après environ 3h (suivie par CCM). La phase organique est lavée avec 3x50 ml d'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée.

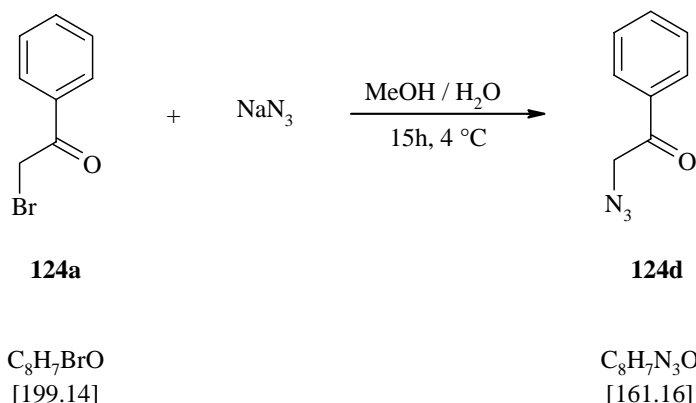
Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane 7:3. 1.08 g de **124c** sont récupéré (73%). Le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol.



$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane 7:3) : 0.29 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 8.24 (*dd*,  $^3J(5,6) = 8.1$ ,  $^4J(5,7) = 1.3$ , 1H, H(5)), 7.80 (*dt*,  $^3J(7,6)(7,8) = 7.4$ ,  $^4J(7,5) = 1.3$ , 1H, H(7)), 7.68 (*ddd*,  $^3J(6,5) = 8.2$ ,  $^3J(6,7) = 7.5$ ,  $^4J(6,8) = 1.6$ , 1H, H(6)), 7.51 (*dd*,  $^3J(8,7) = 7.5$ ,  $^4J(8,6) = 1.6$ , 1H, H(8)), 4.30 (*s*, 2H, H(2)).

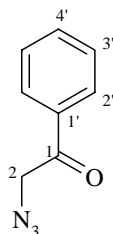
$^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 194.3 (C(2)); 145.6 (C(4)); 134.9 (C(3)); 134.7 (C(7)); 131.2 (C(8)); 129.1 (C(6)); 124.4 (C(5)); 33.8 (C(1)).

16.2.4 Synthèse du 2-azido-1-phényl-éthanone **124d** <sup>122-125</sup>

A une solution de 3.93 g (60.3 mmol) de  $\text{NaN}_3$ , dissouts dans 11 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , on ajoute 7.84 g (39.3 mmol) de 2-bromo-1-phényl-éthanone **124a** dans 27.7 ml de méthanol. La solution est agitée pendant 15 heures à  $4^\circ\text{C}$  avec un agitateur mécanique.

La solution est extraite à trois reprises avec de l'éther. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau. Les phases aqueuses contenant l'ion azoture  $\text{N}_3^-$  sont récupérées et traitées. Les phases organiques sont réunies et séchées sur  $\text{MgSO}_4$  avant d'évaporer le solvant. Les deux phases liquides obtenues, l'une blanche et l'autre jaune, sont purifiées par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane (7:3). Après évaporation des solvants, une huile jaune qui se solidifie au réfrigérateur est récupérée.

5.75 g (91%) de produit **124d** sont isolés.

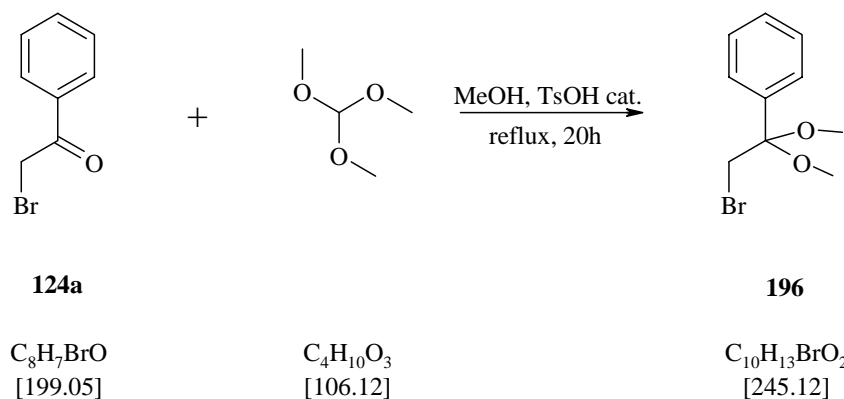


$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane 7:3) : 0.34 (UV + vanilline)

**IR** (film) : 3374<sub>w</sub>, 3063<sub>w</sub>, 2901<sub>w</sub>, 2194<sub>m</sub>, 2106<sub>s</sub>, 1697<sub>s</sub>, 1597<sub>m</sub>, 1581<sub>m</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1422<sub>w</sub>, 1349<sub>m</sub>, 1286<sub>m</sub>, 1218<sub>s</sub>, 755<sub>s</sub>, 689<sub>s</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.86-7.83 (*m*, 2H, H(2')), 7.60-7.55 (*m*, 1H, H(4')), 7.46-7.42 (*m*, 2H, H(3')), 4.52 (*s*, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 193.1 (C(1)) ; 134.0 (C(1')) ; 133.9 (C(3')) ; 128.7 (C(4')) ; 127.6 (C(2')) ; 54.6 (C(2)).

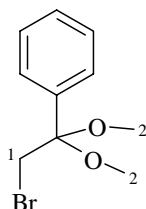
16.2.5 Synthèse du (2-bromo-1,1-diméthoxy-éthyl)-benzène 196 <sup>126;127</sup>

5 g (25.10 mmol) de 2-bromo-1-phényl-éthanone, 7 ml (75.30 mmol) de triméthoxy-méthane et 200 mg (1.1 mmol) d'acide p-toluène sulfonique sont dissouts dans 25 ml de MeOH. La solution est amenée à reflux et est maintenue sous agitation pendant 24h.

Après avoir refroidi la solution, 25 ml d'une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sont ajoutés (apparition immédiate d'un précipité blanc). Le mélange est laissé sous forte agitation pendant 15 min.

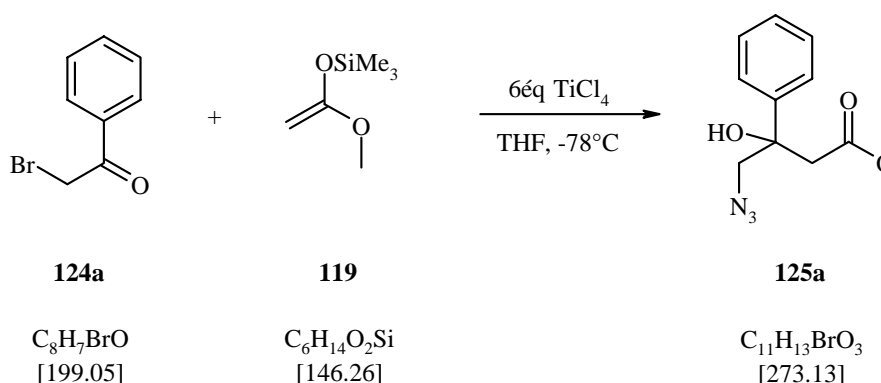
La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther et les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de  $\text{NaCl}$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et les solvants sont évaporés.

6.05 g (98%) d'une huile légèrement jaune sont récupérés.



$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.58-7.35 (m, 5H, H(ar)), 3.64 (s, 2H, H(1)), 3.24 (s, 6H, H(2)).

### 16.2.6 Synthèse du 4-bromo-3-hydroxy-3-phényl-butyrique acide méthyle ester **125a**

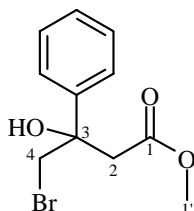


A  $-78^\circ C$ , 1 g (6.2 mmol) de 2-bromo-1-phényl-éthanone est dissout dans 20 ml de  $CH_2Cl_2$ . 2.2 g (18.6 mmol) d'énol **119** sont ajoutés à la solution. 4.1 ml de  $TiCl_4$  (39.0 mmol), fraîchement distillé sur polyvinylpyridine et dissouts dans 6 ml de  $CH_2Cl_2$ , sont ajoutés goutte à goutte.

Après 1 h, la température est remontée à  $-25^\circ C$ . Après 6 h, on traite la réaction avec 74.4 ml de NaOH 2M (quantité équimolaire au HCl dégagé durant l'hydrolyse du  $TiCl_4$ ). La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme. Les phases organique réunies sont séchées sur  $MgSO_4$  puis évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie flash par élution de  $CH_2Cl_2$ .

On récupère 536 mg (39%) d'un solide blanc.



**P.F.** =  $86^\circ C$

**R<sub>f</sub>** ( $CH_2Cl_2$ ) : 0.27 (UV +  $KMnO_4$ )

**IR** (pastille de KBr) : 3484<sub>s</sub>, 3090<sub>m</sub>, 3066<sub>m</sub>, 3052<sub>m</sub>, 3032<sub>m</sub>, 3002<sub>m</sub>, 2988<sub>m</sub>, 2964<sub>m</sub>, 2952<sub>m</sub>, 2845<sub>m</sub>, 1960<sub>w</sub>, 1891<sub>w</sub>, 1806<sub>w</sub>, 1711<sub>vs</sub>, 1603<sub>w</sub>, 1585<sub>w</sub>, 1497<sub>m</sub>, 1449<sub>s</sub>, 1435<sub>s</sub>, 1424<sub>s</sub>, 1365<sub>vs</sub>, 1318<sub>m</sub>, 1302<sub>m</sub>, 1246<sub>m</sub>, 1207<sub>vs</sub>, 1189<sub>s</sub>, 1171<sub>vs</sub>, 1152<sub>s</sub>, 1108<sub>s</sub>, 1074<sub>s</sub>, 1039<sub>m</sub>, 1019<sub>s</sub>, 991<sub>s</sub>, 917<sub>w</sub>, 907<sub>w</sub>, 883<sub>m</sub>, 862<sub>s</sub>, 773<sub>s</sub>, 749<sub>s</sub>, 732<sub>m</sub>, 701<sub>s</sub>, 621<sub>m</sub>, 592<sub>s</sub>, 564<sub>s</sub>, 538<sub>s</sub>, 493<sub>m</sub>, 475<sub>m</sub>, 456<sub>m</sub>, 414<sub>w</sub>.

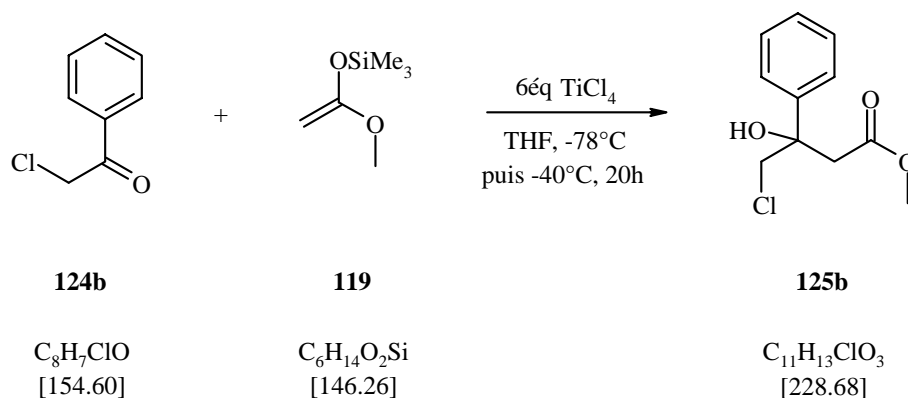
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.28-7.50 (m, 5H, H(ar)), 4.53 (s, 1H, OH), 3.68 et 3.63 (2<sub>xd</sub> système AB, <sup>2</sup>J = 10.9, 2H, H(4)), 3.63 (s, 3H, H(1')), 3.24 et 3.09 (2<sub>xd</sub> système AB, <sup>2</sup>J = 16.2, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 173.2 (C(1)) ; 142.9 (C(qar)) ; 129.0 (C(ar)) ; 128.4 (C(ar)) ; 125.6 (C(ar)) ; 74.3 (C(3)) ; 52.5 (C(1')) ; 43.0 (C(4)) ; 42.9 (C(2)).

**ESI-MS** :  $[M(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+ = 296.9$ ,  $[M(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+ = 295.1$ ,  $[M(^{81}\text{Br}) - \text{H}_2\text{O}]^+ = 256.9$ ,  $[M(^{79}\text{Br}) - \text{H}_2\text{O}]^+ = 255.1$ .

**HR-MS** : 294.9931  $[M + \text{Na}]^+$  (calculé 294.9946)

### 16.2.7 Synthèse du 4-chloro-3-hydroxy-3-phényl-butrique acide méthyle ester **125b**<sup>128</sup>

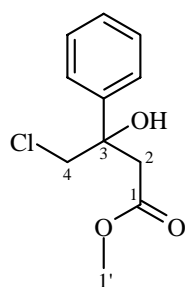


A  $-78^\circ\text{C}$ , 1 g (6.5 mmol) de 2-chloro-1-phényl-éthanone **124b** est dissout dans 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 2.9 g (19.5 mmol) d'énol **119** sont ajoutés à la solution. 4.3 ml de  $\text{TiCl}_4$  (39.0 mmol), fraîchement distillé sur polyvinylpyridine et dissouts dans 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sont ajoutés goutte à goutte.

Après 1h, la température est remontée à  $-40^\circ\text{C}$ . Après 20h à cette température, on traite la réaction avec 78 ml de NaOH 2M (quantité équimolaire au HCl dégagé durant l'hydrolyse du  $\text{TiCl}_4$ ). La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme. Les phases organique réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis les solvants sont évaporées.

Le produit est purifié par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

On récupère 300 mg (20%) d'un solide blanc.



$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.32 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

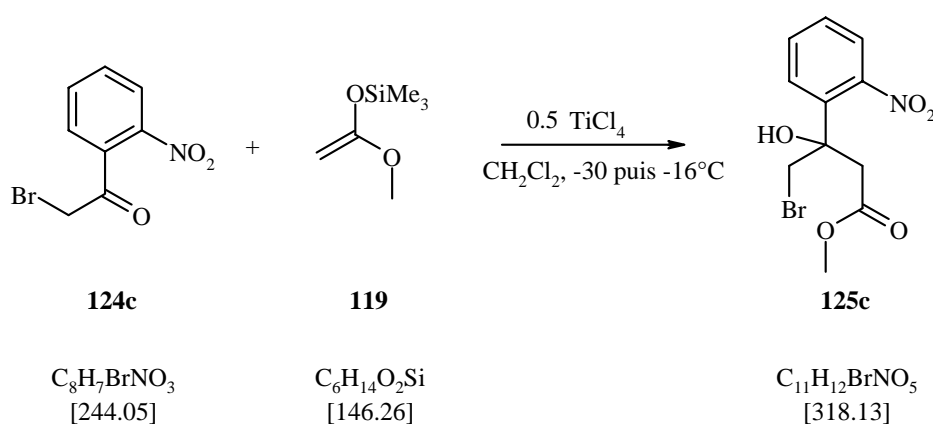
**IR** (pastille de KBr) : 3470m, 3090w, 3051w, 3029w, 3004m, 2988m, 2957m, 1963w, 1885w, 1710vs, 1602w, 1584w, 1497m, 1447s, 1436s, 1418m, 1367s, 1314m, 1275w, 1207s, 1170s, 1124m, 1173m, 1046m, 1023s, 992m, 921w, 895w, 872m, 775s, 749m, 698s, 627s, 301m, 564m, 538m, 480m, 454w.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.30-7.51 (*m*, 5H, H(ar)), 4.53 (*s*, 1H, OH), 3.78 et 3.70 (2<sup>xd</sup> système AB,  $^2J = 11.5$ , 2H, H(4)), 3.63 (*s*, 3H, H(1')), 3.19 et 3.08 (2<sup>xd</sup> système AB,  $^2J = 16.2$ , 2H, H(2)).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 173.2 (C(1)) ; 142.9 (C(qar)) ; 128.9 (C(ar)) ; 128.4 (C(ar)) ; 125.7 (C(ar)) ; 75.0 (C(3)) ; 53.4 (C(4)) ; 52.5 (C(1')) ; 42.0 (C(2)).

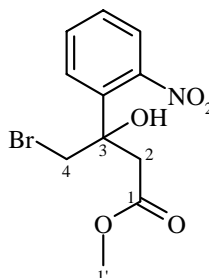
ESI-MS :  $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+ = 253.0$ ,  $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{Na}]^+ = 251.1$ .

### 16.2.8 Synthèse du 4-bromo-3-hydroxy-3-(2-nitro-phényl)-butyrique acide méthyle ester **125c**



A  $-30^\circ\text{C}$ , à une solution d'énol (906 mg, 6.2 mmol) **119** dans 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 500 mg (2.1 mmol) de 2-bromo-1-(2-nitrophenyl)-éthanone **124c**, dissouts dans 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sont ajoutés. A cette même température, 0.11 ml (1.0 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  (fraîchement distillés sur polyvinylpyridine), dissouts dans 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sont ajoutés goutte à goutte. La solution devient rapidement brune-noire. La température est maintenue pendant 1h puis est remontée à  $-13^\circ\text{C}$ . La solution devient rouge limpide. Après 4h30 à cette température, la solution est versée sur 2 ml de NaOH 2M et la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

547 mg (84%) de solide blanc sont récupérés.



P.F. =  $108^\circ\text{C}$

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.28 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

**IR** (pastille de KBr) : 3471m, 3047w, 3011w, 2960m, 2925m, 2854w, 1966w, 1928w, 1700vs, 1536vs, 1489w, 1442s, 1419m, 1380s, 1351s, 1295w, 1234s, 1210s, 1161m, 1081m, 1049m, 994m, 946w, 876m, 851m, 766s, 753m, 731w, 684m, 654m, 617m, 572s, 497m.

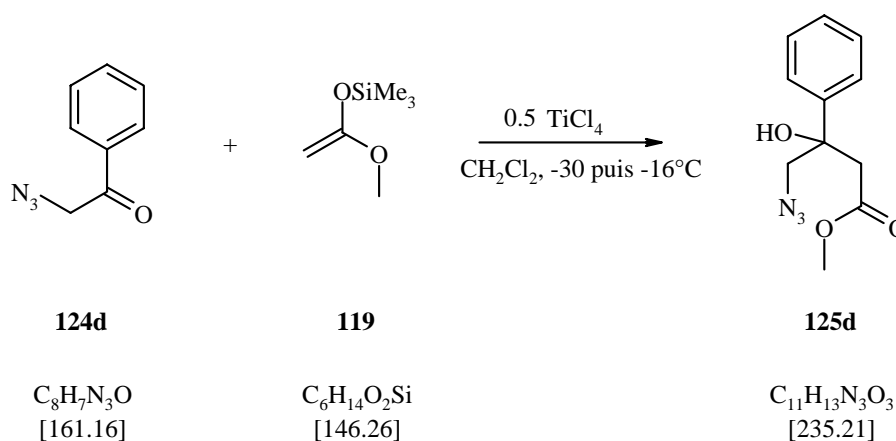
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.44-7.56 (m, 4H, H(ar)), 4.74 (s, 1H, OH), 3.95 (s, 2H, H(4)), 3.67 (s, 3H, H(1')), 3.27 et 3.24 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 16.6, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 172.7 (C(1)) ; 150.6 (C(qar)) ; 134.5 (C(ar)) ; 131.2 (C(ar)) ; 129.7 (C(ar)) ; 128.9 (C(ar)) ; 124.8 (C(ar)) ; 74.9 (C(3)) ; 52.8 (C(1')) ; 42.5 (C(2)) ; 40.7 (C(4)).

**ESI-MS** : [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup> = 342.0, [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup> = 340.0.

**HR-MS** : 339.9790 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 339.9797)

### 16.2.9 Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-phényl-butyrique acide méthyle ester **125d**

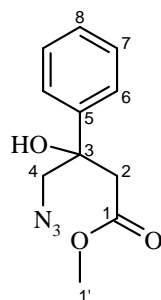


1.06 g (7.3 mmol) d'énol **119** sont dissouts dans 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et la température est abaissée à -30 °C. 0.5 g (2.4 mmol) d'azido **124d**, dissouts dans 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, sont ajoutés goutte à goutte.

0.13 ml (1.2 mmol) de TiCl<sub>4</sub>, préalablement fraîchement distillés sur polyvinylpyridine, sont dissouts dans 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et ajoutés goutte à goutte à -30°C. La solution devient rapidement rouge puis rouge très foncé. On laisse réagir pendant 15 min à -30°C puis la température est remontée à -16°C et laissée encore 30 min. La solution est ensuite versée sur 2.4 ml d'une solution 2N de NaOH. On extrait la phase aqueuse avec du chloroforme puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le produit est recristallisé dans un mélange éther/hexane pour donner un solide blanc.

On récupère 515 mg (74%) d'un solide blanc.



**P.F.** = 67°C

**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 0.35 (UV + vanilline).

**IR** (pastille de KBr) : 3522s, 3435m, 3087m, 3067m, 3024m, 2987m, 2962m, 2918m, 2852m, 2549w, 2474w, 2097s, 1847w, 1721s, 1697s, 1599m, 1583m, 1496s, 1434s, 1421ms, 1356s, 1286s, 1217s, 1161s, , 1057s, 1006s, 948s, 753s, 700s, 587s, 556s.

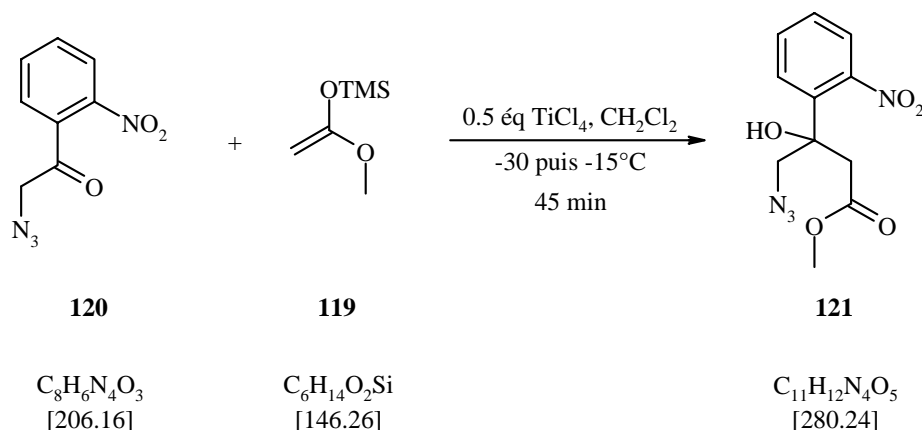
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.48-7.43 (m, 2H, H(6)), 7.41-7.36 (m, 2H, H(7)), 7.33-7.29 (m, 1H, H(8)), 4.64 (d, <sup>4</sup>J(OH,4) ≅ 1.4, 1H, OH), 3.62 (s, 3H, H(1')), 3.51 et 3.27 (1xd et 1xdd système AB, <sup>2</sup>J = 12.7, <sup>4</sup>J(4,OH) ≅ 1.3, 2H, H(4)), 3.10 et 3.00 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 16.2, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.0 (C(1)) ; 142.7 (C(5)) ; 128.6 (C(7)) ; 127.8 (C(8)) ; 125.0 (C(6)) ; 75.7 (C(3)) ; 60.7 (C(4)) ; 52.0 (C(1')) ; 41.2 (C(2)).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 258.1

<b>AE (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 235.21) :</b>	calc. C: 56.16	H: 5.57	N: 17.86
	mes. C: 55.69	H: 5.57	N: 17.81

### 16.2.10 Synthèse du 4-azido-3-hydroxy-3-(2-nitrophényl)-butyrique acide méthyle ester **121**

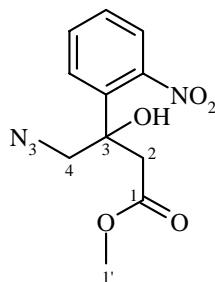


Sous argon, 1.06 g (7.3 mmol) de (1-méthoxy-vinyl)-triméthyl-silane **119** sont dissouts dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre et la température est descendue à  $-30^\circ\text{C}$ . 0.5 g (2.4 mmol) de 2-azido-1-(2-nitrophényl)-éthanone **120**, dissouts dans 6 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre, sont ajoutés goutte à goutte. 0.13 ml (1.2 mmol) de  $\text{TiCl}_4$ , préalablement fraîchement distillés sur polyvinylpyridine, sont dissouts dans 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et ajoutés goutte à goutte lentement à  $-30^\circ\text{C}$ . La solution devient rapidement rouge puis rouge très foncé. On laisse réagir pendant 15 min à  $-30^\circ\text{C}$  puis la température est portée à  $-15^\circ\text{C}$  et laissée encore 30 min.

La solution est ensuite versée froide sur 2.4 ml d'une solution 2N de NaOH. On extrait la phase aqueuse avec du chloroforme puis les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées.

La purification se fait par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le produit est recristallisé dans un mélange éther/hexane pour donner un solide blanc.

On récupère 515 mg (76%) de produit **121**.



**P.F.** =  $77^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.27 (UV + vaniline)

**IR** (pastille de KBr) : 3445<sub>s</sub>, 3075<sub>w</sub>, 3009<sub>m</sub>, 2959<sub>m</sub>, 2924<sub>m</sub>, 2853<sub>w</sub>, 2198<sub>m</sub>, 2109<sub>vs</sub>, 1934<sub>w</sub>, 1809<sub>w</sub>, 1716<sub>vs</sub>, 1532<sub>vs</sub>, 1436<sub>s</sub>, 1419<sub>s</sub>, 1365<sub>s</sub>, 1303<sub>s</sub>, 1276<sub>s</sub>, 1244<sub>s</sub>, 1200<sub>s</sub>, 1168<sub>s</sub>, 1093<sub>m</sub>, 1044<sub>s</sub>, 1008<sub>s</sub>, 950<sub>s</sub>, 911<sub>s</sub>, 875<sub>m</sub>, 851<sub>m</sub>, 771<sub>s</sub>, 742<sub>m</sub>, 681<sub>m</sub>, 620<sub>m</sub>, 581<sub>s</sub>, 565<sub>m</sub>, 554<sub>s</sub>, 509<sub>m</sub>, 452<sub>w</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.43-7.56 (*m*, 4H, H(ar)), 4.86 (*s*, 1H, OH), 3.67 (*s*, 3H, H(1')), 3.82 et 3.59 (*2xd système AB*, <sup>2</sup>*J* = 12.8, 2H, H(4)), 3.18 et 3.08 (*2xd système AB*, <sup>2</sup>*J* = 16.7, 2H, H(2)).

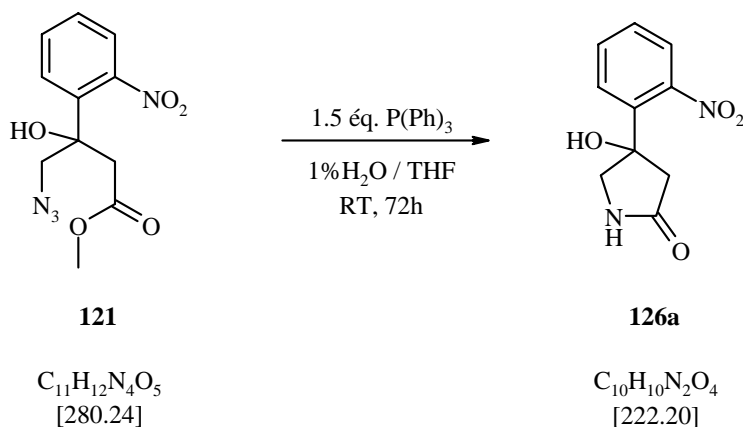
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.0 (C(1)) ; 150.7 (C(qar)) ; 134.8 (C(ar)) ; 131.4 (C(ar)) ; 129.7 (C(ar)) ; 128.3 (C(ar)) ; 124.7 (C(ar)) ; 76.4 (C(3)) ; 59.4 (C(4)) ; 52.8 (C(1')) ; 41.2 (C(2)).

**ESI-MS** ; [M + Na]<sup>+</sup> = 303.0

<b>AE (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 280.24) :</b>	calc. C: 47.15	H: 4.32	N: 19.99
	mes. C: 47.15	H: 4.39	N: 19.76

## 16.3 Synthèse des lactames 126a et b

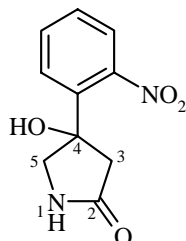
### 16.3.1 Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one 126a



1 g (3.6 mmol) de 4-azido-3-hydroxy-3-(2-nitrophényl)-butyrique acide méthyle ester **121** et 1.4 g (5.4 mmol) de  $\text{PPh}_3$  sont dissouts dans 15 ml de THF. 1% d'eau par rapport au volume de THF, c'est-à-dire 0.15 ml, est ajouté à la solution. Après 3 jours sous agitation et à température ambiante, la solution est évaporée et environs 10 ml de MeOH sont ajoutés et portés à reflux pendant ½ heure. La solution est refroidie et placée au congélateur.

La solution est filtrée et le solide blanc est lavé à l'AcOEt et séché.

632 mg (80 %) de produit **126a** sont récupérés.



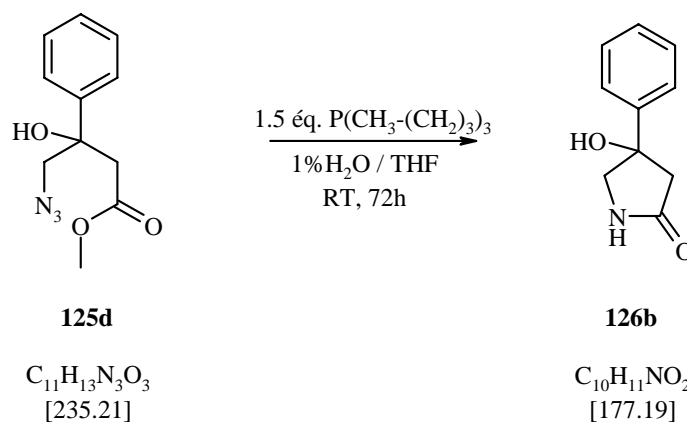
**IR** (pastille de KBr) : 3402s, 3225s, 2778m, 1672vs, 1581m, 1526vs, 1481s, 1440s, 1406s, 1373s, 1321s, 1284m, 1257m, 1243s, 1205m, 1145w, 1104s, 1074m, 1050m, 985m, 957w, 931m, 912m, 855m, 796m, 781s, 752s, 725s, 712m, 681m, 645s, 632s, 567m, 547m, 508m, 445m, 490w.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) : 7.79 (*sbr*, 1H, H(1)), 7.49-7.67 (*m*, 4H, H(ar)), 6.08 (*s*, 1H, OH), 3.66 et 3.46 (*2xd système AB*,  $^2J = 10.7$ , 2H, H(5)), 2.97 et 2.42 (*2xd système AB*,  $^2J = 16.6$ , 2H, H(3)).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) : 174.7 (C(2)) ; 151.0 (C(arq)) ; 137.8 (C(arq)) ; 132.1 (C(ar)) ; 129.6 (C(ar)) ; 128.3 (C(ar)) ; 124.8 (C(ar)) ; 77.2 (C(4)) ; 56.3 (C(5)) ; 46.5 (C(3)).

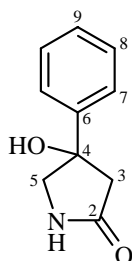
**ESI-MS** :  $[3\text{M} + \text{Na}]^+ = 688.7$ ,  $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 466.9$ .

<b>AE (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 222.2) :</b>	calc. C: 54.06	H: 4.54	N: 12.61
	mes. C: 54.00	H: 4.63	N: 12.50

16.3.2 Synthèse du 4-hydroxy-4-phényl-pyrrolidin-2-one **126b**

2.01 g (8.55 mmol) de 4-azido-3-hydroxy-3-phényl-butérique acide méthyle ester **125d** et 2.59 g (12.83 mmol) de TBP sont dissous dans 30 ml d'un mélange H<sub>2</sub>O/THF 1:99. Laisser réagir pendant 72 heures à température ambiante. Après quelques heures, un précipité blanc se forme qui est filtré sur Büchner au terme de la réaction. Les eaux de lavages sont récupérées et évaporées sous vide, ce qui provoque la formation d'une huile visqueuse. Cette huile est purifiée par chromatographie flash par élution d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2).

1.16 g (76%) de produit **126b** sont récupérés au total sous forme de poudre blanche.



**P.F.** = 192°C

**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98 : 2): 0.27 (UV + KMnO<sub>4</sub>)

**IR** (pastille de KBr): 3199<sub>s</sub>, 3087<sub>s</sub>, 2975<sub>m</sub>, 2881<sub>m</sub>, 1968<sub>w</sub>, 1677<sub>s</sub>, 1451<sub>s</sub>, 1398<sub>s</sub>, 1314<sub>s</sub>, 1266<sub>s</sub>, 1246<sub>s</sub>, 1086<sub>s</sub>, 978<sub>s</sub>, 931<sub>s</sub>, 805<sub>ms</sub>, 770<sub>s</sub>, 705<sub>s</sub>, 655<sub>s</sub>.

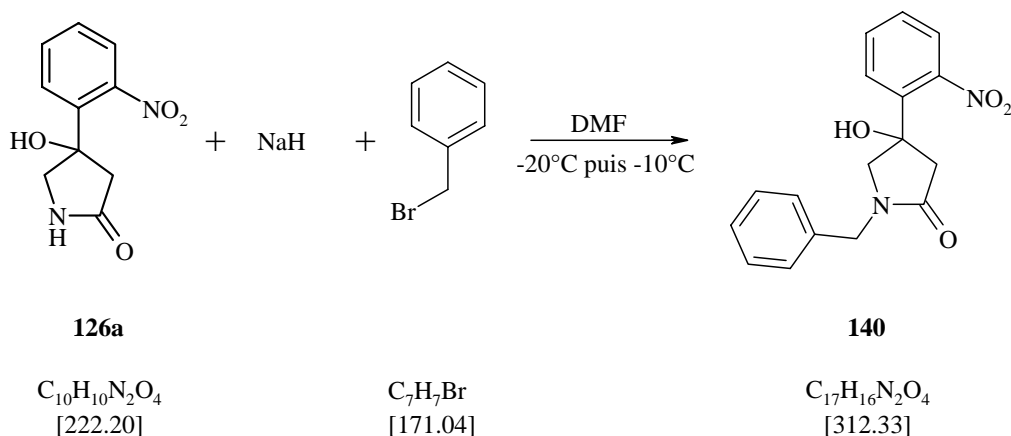
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): 7.55-7.52 (*m*, 2H, HC(7)), 7.42-7.37 (*m*, 2H, HC(8)), 7.32-7.28 (*m*, 1H, HC(9)), 3.58 et 3.75 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 10.1, 2H, H<sub>2</sub>C (3)), 2.58 et 2.96 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 16.9, 2H, H<sub>2</sub>C (5)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): 177.62 (C(2)); 144.28 (C(6)); 128.46 (2C(7)); 127.56 (C(9)); 125.21(2C(8)); 77.69 (C(4)); 57.13 (C(3)); 46.38 (C(5)).

**ESI-MS** : [M - H]<sup>-</sup> = 176.3

<b>AE (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 177.2) :</b>	calc. C: 67.78	H: 6.26	N: 7.90
	mes. C: 67.66	H: 6.37	N: 7.57

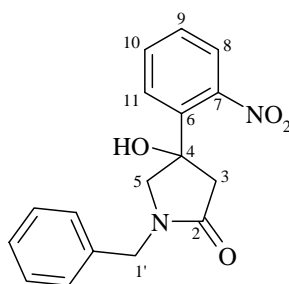
## 16.4 Elimination de l'alcool tertiaire

16.4.1 Synthèse du 1-benzyl-4-hydroxy-4-(2-nitro-phényl)-pyrrolidin-2-one **140**

100 mg (0.45 mmol) de 4-hydroxy-4-phényl-pyrrolidin-2-one **126a** sont dissouts dans 1 ml de DMF anhydre, sous argon, et la température est amenée à  $-20^\circ\text{C}$ . 13 mg (0.54 mmol) de NaH en suspension dans 0.5 ml de DMF anhydre sont ajoutés à la solution. Environ 15 min après, 92.4 mg (0.54 mmol) de bromométhyle-benzène sont ajoutés au mélange. Après ~10 min, la température est remontée à  $-10^\circ\text{C}$  et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à cette température durant 1h.

Le DMF est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6:4).

84 mg (60%) d'un solide blanc sont récupérés.



**P.F.** =  $194^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** (AcOEt/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  6:4) : 0.29 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

**IR** (pastille de KBr) : 3226s, 2916w, 1969w, 1731w, 1669vs, 1604m, 1579w, 1537vs, 1499m, 1483s, 1457s, 1419s, 1408s, 1369s, 1317s, 1259m, 1234m, 1212m, 1204m, 1187m, 1167m, 1115m, 1084s, 1040m, 1026m, 986w, 951m, 925m, 899w, 874w, 855m, 828w, 773m, 755m, 737s, 720s, 702m, 681m, 645m, 613m, 575w, 559w, 525m, 493w, 471m, 437w.

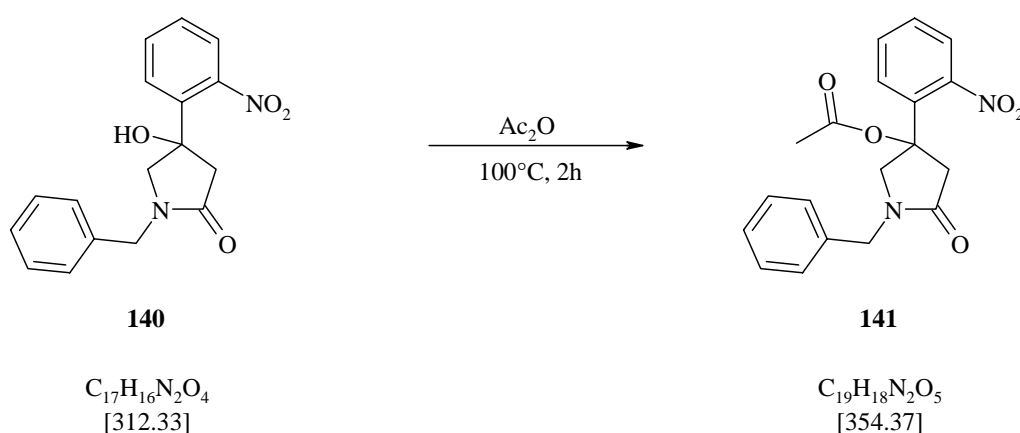
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K) : 7.62 (m (partiellement résolu),  $^3J(11,10) = 7.8$ ,  $^4J(11,9) = 1.4$ , 1H, H(11)), 7.61 (m (partiellement résolu),  $^4J(8,10) = 1.8$ , 1H, H(8)), 7.58 (dxtripletoïde,  $^3J(9,8) = 8.0$ ,  $^3J(9,10) = 7.1$ ,  $^4J(9,11) = 1.4$ , 1H, H(9)), 7.50 (ddd,  $^3J(10,11) =$

7.8,  $^3J(10,9) = 7.1$ ,  $^4J(10,8) = 1.7$ , 1H, H(10)), 7.39-7.28 (*m*, 5H, H(ar)), 4.57 (2xd système AB,  $^2J = 16.00$ , 2H, H(1')), 3.82 et 3.61 (2xd système AB,  $^2J = 11.0$ , 2H, H(5)), 3.28 et 2.79 (2xd système AB,  $^2J = 17.2$ , 2H, H(3)).

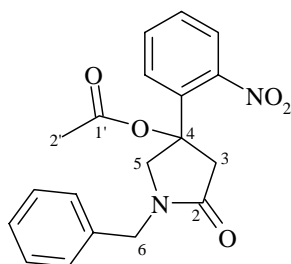
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 173.4 (C(2)) ; 150.5 (C(6)) ; 137.0 (C(arq)) ; 136.2 (C(arq)) ; 131.7 (C(9)) ; 129.1 (C(10)) ; 128.8 (C(ar)) ; 128.1(C(ar)) ; 128.1 (C(ar)) ; 127.8 (C(11)) ; 127.5 (C(ar)) ; 124.6 (C(8)) ; 74.0 (C(4)) ; 60.8 (C(5)) ; 46.7 (C(3)) ; 46.2 (C(6)).

ESI-MS : [M + Na]<sup>+</sup> = 335.1, [M + H]<sup>+</sup> = 313.2.

#### 16.4.2 Synthèse de l'acétique acide 1-benzyl-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-pyrrolidin-3-yl ester **141**



100 mg (0.32 mmol) de 1-benzyl-4-hydroxy-4-(2-nitro-phényl)-pyrrolidin-2-one **140** sont dissouts dans 1.5 ml d'anhydride acétique sous argon et la température est élevée à 100°C. La solution est laissée sous agitation pendant 2h. L'excès d'anhydride acétique est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (6:4). 83 mg (73%) d'une huile brune-orange sont récupérés.



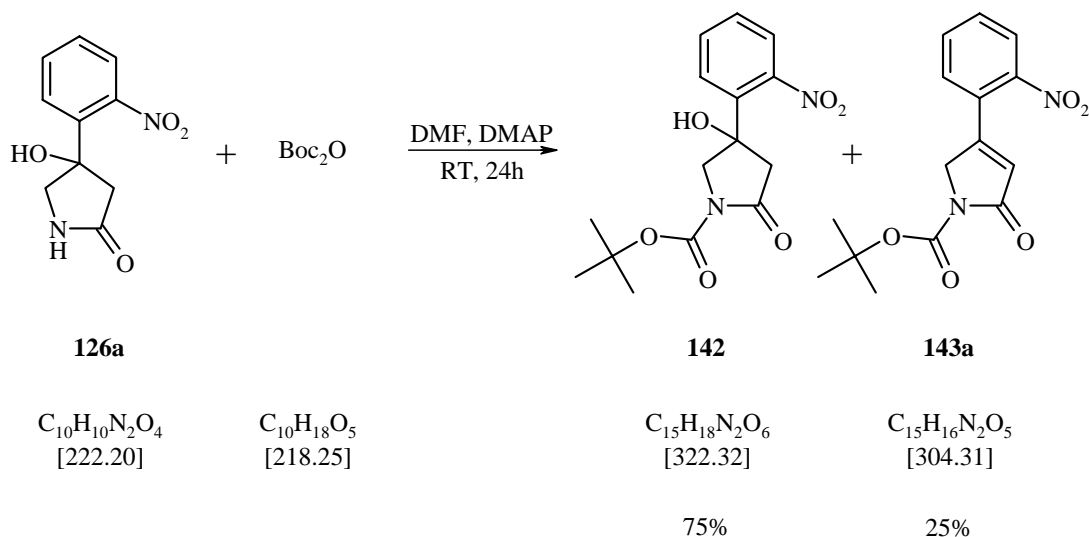
**R<sub>f</sub>** (AcOEt/hexane 6:4) : 0.38 (UV + KMnO<sub>4</sub>)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 7.57-7.49 (*m*, 3H, H(ar)); 7.40-7.28 (*m*, 6H, H(ar)), 4.56 (*s*, 2H, H(6)), 4.08 et 3.87 (2xd système AB,  $^2J = 11.8$ , 2H, H(5)), 3.37 et 3.24 (2xd système AB,  $^2J = 17.6$ , 2H, H(3)), 1.93 (*s*, 3H, H(2')).

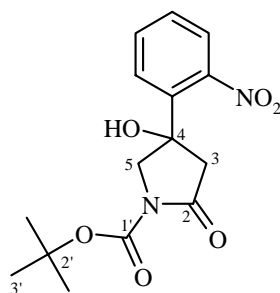
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 172.6 (C(1')) ; 171.0 (C(2)) ; 150.1 (C(arq)) ; 137.0 (C(arq)) ; 134.4 (C(arq)) ; 132.7 (C(ar)) ; 130.7 (C(ar)) ; 129.9 (C(ar)) ; 129.4 (C(ar)) ; 129.1

(C(ar)) ; 127.5 (C(ar)) ; 125.2 (C(ar)) ; 80.9 (C(4)) ; 58.7 (C(5)) ; 46.9 (C(6)) ; 45.6 (C(3)) ; 20.6 (C(2')).

### 16.4.3 Synthèse du 4-hydroxy-4-(2-nitro-phényl)-2-oxo-pyrrolidine-1-carboxylique acide tert-butyl ester **142**



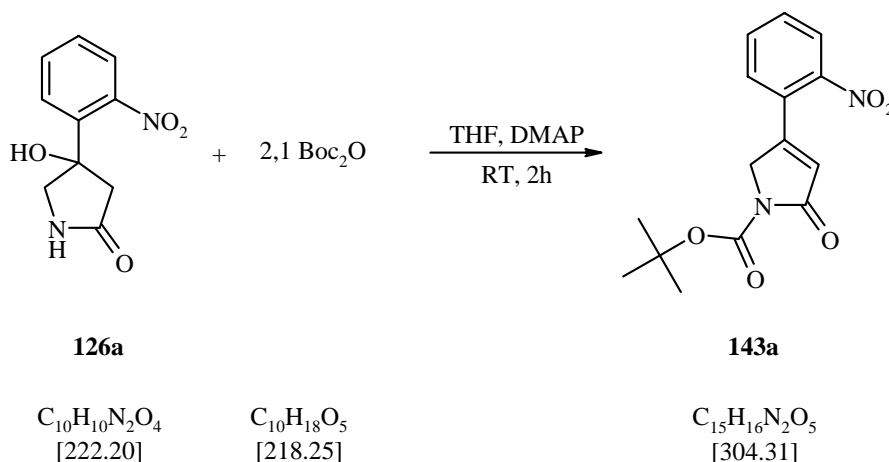
Sous atmosphère d'argon, 100 mg (0.45 mmol) de 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one **126a** sont placés dans 2 ml de DMF anhydre. 3 grains de DMAP et 99 mg (0.45 mmol) de  $(\text{Boc})_2\text{O}$  sont successivement ajoutés à la solution. On laisse réagir durant 1 heure à température ambiante. Le DMF est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (2:8).



**Rf** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  2:8): 0.23 (UV +  $\text{KMnO}_4$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 298 K) : 7.65-7.47 (*m*, 4H, H(ar)), 4.11 et 5.05 (2*xd* système AB,  $^2J = 12.6$ , 2H, H(5)), 3.43 et 2.75 (1*xd* et 1*xdd* système AB,  $^2J = 17.0$ ,  $^4J(3b,\text{OH}) = 0.9$ , 2H, H(3)), 1.54 (*s*, 9H, H(3')).

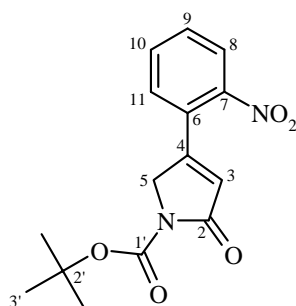
### 16.4.4 Synthèse du 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tertbutyl ester 143a



100 mg (0.45 mmol) de 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one **126a** sont placés dans 10 ml de THF sec sous argon (produit en suspension). 3 grains de DMAP et 206 mg (0.95 mmol) de  $\text{Boc}_2\text{O}$  sont ajoutés. La solution devient rapidement limpide. On laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant environ 2 heures.

Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99:1).

On recueille ainsi 134.2 mg (98%) d'un solide blanc.



**P.F.** = 106°C

**R<sub>f</sub>** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1) : 0.32 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de KBr) : 3359<sub>w</sub>, 3081<sub>w</sub>, 2984<sub>w</sub>, 2971<sub>w</sub>, 2933<sub>w</sub>, 2857<sub>w</sub>, 1780<sub>vs</sub>, 1687<sub>m</sub>, 1646<sub>w</sub>, 1606<sub>m</sub>, 1574<sub>w</sub>, 1524<sub>vs</sub>, 1479<sub>m</sub>, 1434<sub>m</sub>, 1395<sub>m</sub>, 1365<sub>s</sub>, 1356<sub>s</sub>, 1344<sub>s</sub>, 1323<sub>s</sub>, 1288<sub>s</sub>, 1256<sub>s</sub>, 1231<sub>m</sub>, 1210<sub>m</sub>, 1153<sub>s</sub>, 1072<sub>s</sub>, 1037<sub>w</sub>, 974<sub>w</sub>, 878<sub>m</sub>, 856<sub>m</sub>, 846<sub>s</sub>, 800<sub>m</sub>, 775<sub>m</sub>, 761<sub>m</sub>, 736<sub>m</sub>, 700<sub>w</sub>, 690<sub>m</sub>, 640<sub>w</sub>, 579<sub>w</sub>, 531<sub>w</sub>, 493<sub>w</sub>, 460<sub>w</sub>.

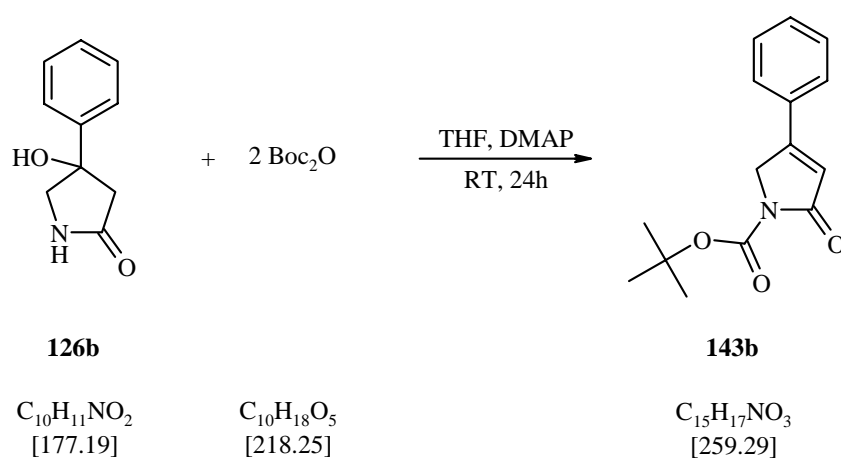
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 8.10 (*dd*,  $^3J$  (8,9) = 8.1,  $^4J$  (8,10) = 1.3, 1H, H(8)), 7.72 (*dt*,  $^3J$  (10, 11 ; 10, 9) = 7.6,  $^4J$  (10, 8) = 1.3, 1H, H(10)), 7.63 (*dxtripletoïde*,  $^3J$  (9, 10) = 7.6,  $^3J$  (9, 8) = 8.1,  $^4J$  (9, 11) = 1.5, 1H, H(9)), 7.41 (*dd*,  $^3J$  (11, 10) = 7.6,  $^4J$  (11, 9) = 1.5, 1H, H(11)), 6.13 (*t*,  $^4J$  (3, 5) = 1.6, 1H, H(3)), 4.55 (*d*,  $^4J$  (5, 3) = 1.6, 2H, H(5)), 1.56 (*s*, 9H, H(3')).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 168.0 (C(2)) ; 155.3 (C(1')) ; 149.2 et 147.4 (C(6) et C(7)) ; 133.7 (C(10)) ; 130.7 (C(9)) ; 130.3 (C(11)) ; 128.3 (C(4)) ; 125.0 (C(8)) ; 124.9 (C(3)) ; 83.3 (C(2')) ; 53.0 (C(5)) ; 28.1 (C(3')).

ESI-MS :  $[\text{M} - \text{H}]^- = 303.1$

AE ( $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ , 304.31) :	calc. C: 59.21	H: 5.30	N: 9.21
	mes. C: 59.23	H: 5.39	N: 9.11

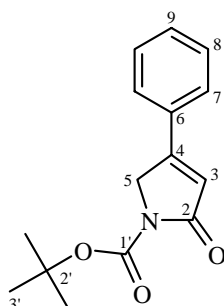
#### 16.4.5 Synthèse du 2-oxo-4-phényl-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **143b**



Sous argon, 0.16 g (0.99 mmol) de 4-hydroxy-4-phényl-pyrrolidin-2-one **126b** sont mélangés à 0.05 g de DMAP et 0.432 g (1.98 mmol) de  $(\text{Boc})_2\text{O}$  dans 24 ml de THF sec. Laisser réagir sous agitation pendant 24 heures à température ambiante.

Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99:1).

Nous isolons 0.23 g (93%) de produit **143b**.



$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1): 0.38 (UV + Ehrlich).

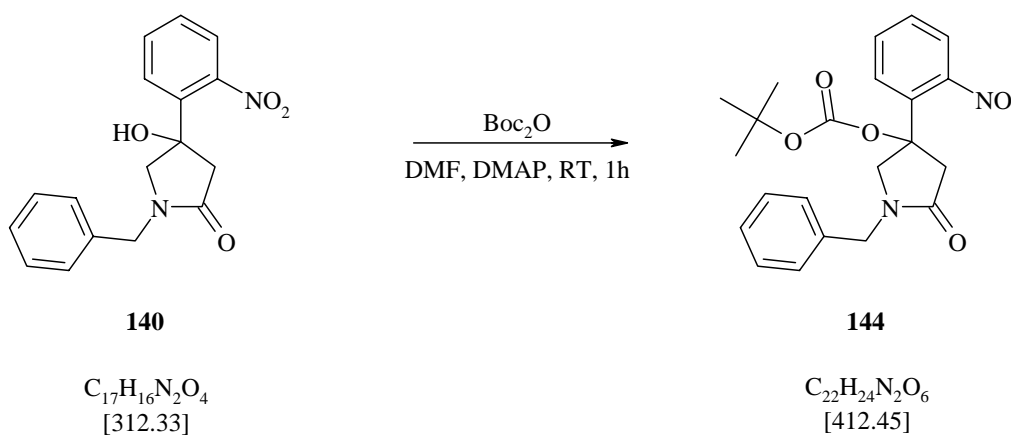
IR (pastille de KBr) : 3092 $m$ , 3058 $m$ , 3006 $m$ , 2978 $m$ , 2930 $m$ , 1789 $m$ , 1726 $s$ , 1694 $s$ , 1618 $s$ , 1451 $s$ , 1367 $s$ , 1334 $s$ , 1201 $s$ , 1155 $s$ , 1099 $s$ , 869 $s$ , 762 $s$ , 662 $s$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.55-7.30 (*m*, 5H, HC(7, 8, 9)); 6.42 (*t*,  $^4J(3,5) = 1.5$ , 1H, H(3)); 4.72 (*d*,  $^4J(5,3) = 1.5$ , 2H, H(5)); 1.63 (*s*, 9H, H(3')).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 169.9 (C(2)); 156.1 (C(1')); 149.7 (C(6)); 131.3 (C(4)); 131.2 (2C(7)); 129.2 (C(9)); 126.2 (2C(8)); 119.8 (C(3)); 83.0 (C(2')); 51.0 (C(5)); 28.2 (3C(3')).

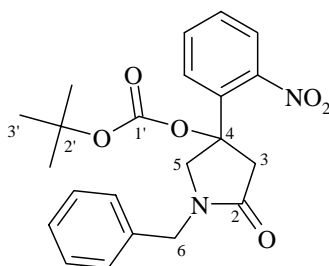
ESI-MS :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 282.0$

#### 16.4.6 Synthèse du carbonique acide 1-benzyl-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-pyrrolidin-3-yl ester tert-butyl ester 144



100 mg (0.32 mmol) de 4-hydroxy-4-(2-nitrophenyl)-pyrrolidine-2-one **140** sont placés dans 3 ml de DMF anhydre sous argon. 3 grains de DMAP et 84 mg (0.38 mmol) de  $\text{Boc}_2\text{O}$  sont ajoutés. On laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant environs 1 heure. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (8:2).

On recueille ainsi 53 mg (40%) d'une pâte brune.



$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  8:2): 0.27 (UV +  $\text{KMnO}_4$ )

IR (pastille de KBr) : 3064 $w$ , 3031 $w$ , 2982 $m$ , 2935 $w$ , 1748 $s$ , 1704 $vs$ , 1605 $w$ , 1580 $w$ , 1537 $vs$ , 1496 $m$ , 1482 $m$ , 1456 $m$ , 1447 $m$ , 1431 $m$ , 1395 $m$ , 1371 $s$ , 1278 $s$ , 1258 $s$ , 1154 $s$ , 1095 $m$ , 1041 $m$ , 1001 $w$ , 948 $w$ , 851 $m$ , 822 $w$ , 778 $m$ , 792 $m$ , 741 $m$ , 702 $m$ , 671 $w$ , 648 $w$ , 610 $w$ , 563 $w$ , 501 $w$ .

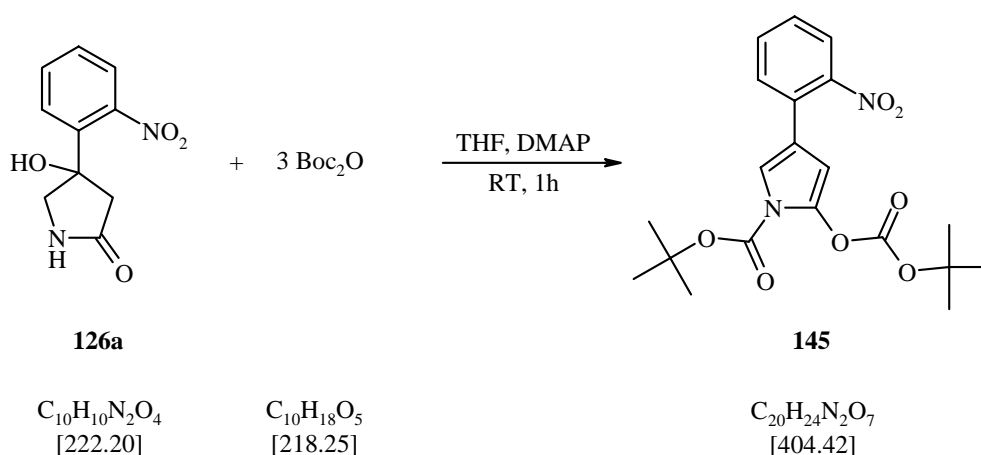
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.51-7.42 (m, 3H, H(ar)); 7.38-7.28 (m, 5H, H(ar)), 7.18-7.15 (m, 1H, H(ar)), 4.4.65 et 4.45 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 14.1, 2H, H(6)), 4.00 et 3.85 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 11.6, 2H, H(5)), 3.41 et 3.23 (2xd système AB, <sup>2</sup>J = 17.9, 2H, H(3)), 1.38 (s, 9H, H(3')).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 170.0 (C(2)) ; 149.7 (C(1')) ; 148.5 (C(arq)) ; 135.4 (C(arq)) ; 134.0 (C(arq)) ; 131.6 (C(ar)) ; 129.3 (C(ar)) ; 128.9 (C(ar)) ; 128.4 (C(ar)) ; 128.0 (C(ar)) ; 126.1 (C(ar)) ; 124.3 (C(ar)) ; 83.9 (C(2')) ; 80.0 (C(4)) ; 58.0 (C(5)) ; 46.3 (C(6)) ; 44.7 (C(3)) ; 27.5 (C(3')).

ESI-MS: [M + Na]<sup>+</sup> = 435.1

HR-MS : 435.1524 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 435.1532)

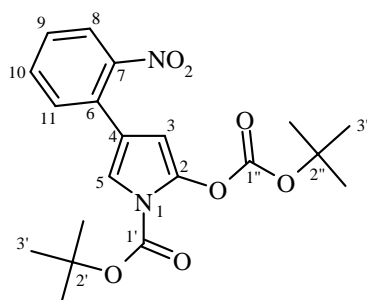
### 16.4.7 Synthèse du 2-tert-butoxycarbonyloxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **145**



100 mg (0.45 mmol) de 4-hydroxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrolidine-2-one **126a** sont placés dans 3 ml de THF sec sous argon (produit en suspension). 3 grains de DMAP et 296 mg (1.35 mmol) de Boc<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution devient rapidement limpide. On laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant environ 1 heures.

Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange hexane/AcOEt (7:3).

On recueille ainsi 169 mg (93%) d'un solide blanc.



**P.F.** = 122°C

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 7:3) : 0.38 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de KBr) : 3154<sub>w</sub>, 2984<sub>m</sub>, 2936<sub>m</sub>, 1774<sub>vs</sub>, 1758<sub>vs</sub>, 1600<sub>m</sub>, 1572<sub>m</sub>, 1530<sub>s</sub>, 1476<sub>m</sub>, 1459<sub>m</sub>, 1397<sub>s</sub>, 1373<sub>s</sub>, 1346<sub>s</sub>, 1320<sub>s</sub>, 1273<sub>s</sub>, 1254<sub>vs</sub>, 1157<sub>vs</sub>, 1115<sub>s</sub>, 1045<sub>m</sub>, 999<sub>m</sub>, 923<sub>m</sub>, 886<sub>m</sub>, 848<sub>s</sub>, 813<sub>w</sub>, 802<sub>m</sub>, 768<sub>m</sub>, 747<sub>m</sub>, 708<sub>w</sub>, 685<sub>m</sub>, 654<sub>w</sub>, 643<sub>m</sub>.

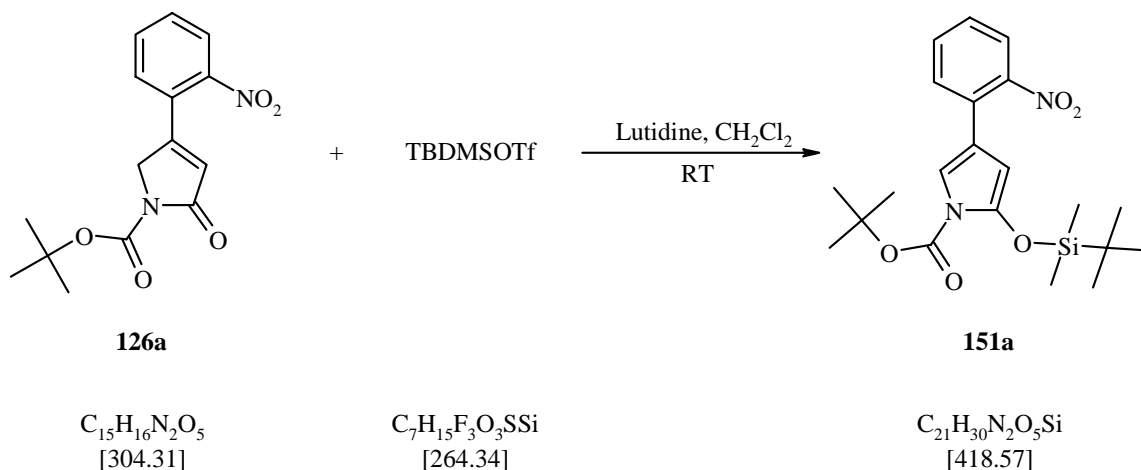
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.76 (*ddd*, <sup>3</sup>*J* (8, 9) = 8.1, <sup>4</sup>*J* (8, 10) = 1.3, <sup>5</sup>*J* (8,11) = 0.5, 1H, H(8)), 7.64 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J* (10, 11) = 7.8, <sup>3</sup>*J* (10, 9) = 7.1, <sup>4</sup>*J* (10, 8) = 1.3, 1H, H(10)), 7.60 (*ddd*, <sup>3</sup>*J* (11, 10) = 7.8, <sup>4</sup>*J* (11, 9) = 1.8, <sup>5</sup>*J* (11,8) = 0.5, 1H, H(11)), 7.49 (*ddd*, <sup>3</sup>*J* (9, 8) = 8.1, <sup>3</sup>*J* (9, 10) = 7.1, <sup>4</sup>*J* (9, 11) = 1.8, 1H, H(9)), 7.16 (*d*, <sup>4</sup>*J* (5, 3) = 2.3, 1H, H(5)), 5.97 (*d*, <sup>4</sup>*J* (3, 5) = 2.3, 1H, H(3)), 1.62 (*s*, 9H, H(3')), 1.55 (*s*, 9H, H(3'')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 151.2 (C(1'')); 149.6 (C(1')) ; 147.7 et 137.9 (C(6) et C(7)) ; 132.2 (C(10)) ; 131.1 (C(11)) ; 128.2 (C(9)) ; 128.0 (C(4)) ; 123.6 (C(8)) ; 119.3 (C(2)) ; 114.5 (C(5)) ; 100.6 (C(3)) ; 85.2 (C(2')) ; 84.7 (C(2'')) ; 27.1 (C(3')) ; 26.8 (C(3'')).

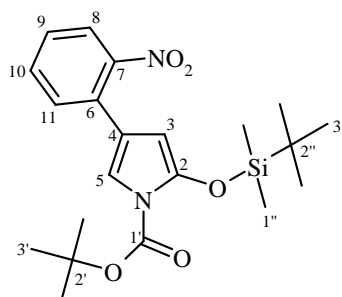
**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 426.9

<b>AE (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 404.42) :</b>	calc. C: 59.40	H: 5.98	N: 6.93
	mes. C: 59.66	H: 6.16	N: 6.89

### 16.4.8 Synthèse du 2-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **151a**



146 mg (0.48mmol) de 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **126a** sont dissouts dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre et 0.2 ml de 2,6-lutidine sont ajoutés à température ambiante et sous argon. 127 mg (0.48 mmol) de TBDMSOTf sont ajoutés et la solution devient rapidement jaune. Après 1 heure sous agitation, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange hexane/AcOEt (8:2). On recueille ainsi 160.6 mg (80%) d'une huile jaune-orange.



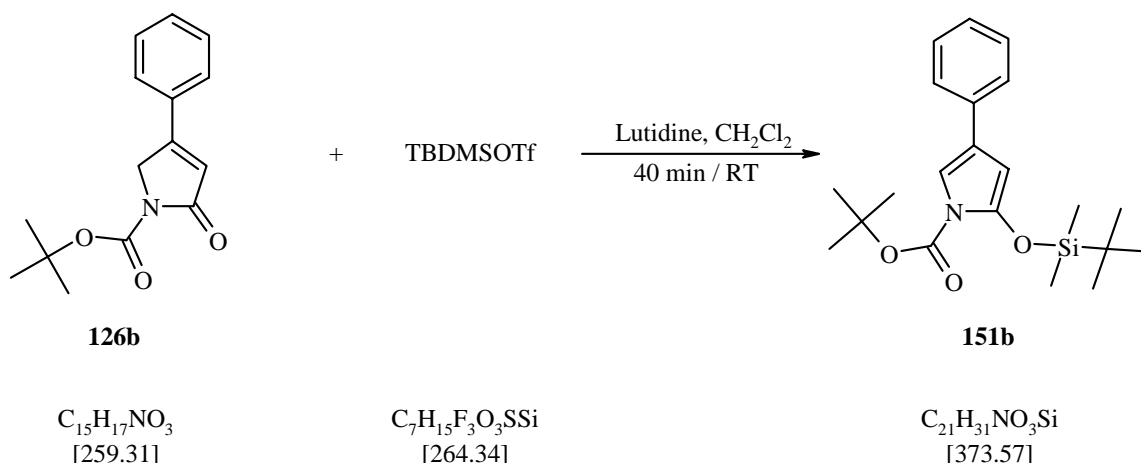
$R_f$  (hexane/AcOEt 8:2) : 0.38 (UV + Ehrlich)

**IR** (film) : 2955m, 2931m, 2859m, 1761vs, 1736m, 1595s, 1570m, 1553s, 1530vs, 1473m, 1464m, 1386s, 1370s, 1351s, 1305m, 1280m, 1257s, 1209m, 1160s, 1118vs, 1052w, 1006w, 926w, 896s, 842s, 785s, 742m, 708w, 684w, 654w.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.69 (dd,  $^3J(8, 9) = 8.1$ ,  $^4J(8, 10) = 1.2$ , 1H, H(8)), 7.53 (dxtripletoïde,  $^3J(10, 11) = 7.8$ ,  $^3J(10, 9) = 6.9$ ,  $^4J(10, 8) = 1.3$ , 1H, H(10)), 7.50 (dd,  $^3J(11, 10) = 7.8$ ,  $^4J(11, 9) = 2.0$ , 1H, H(11)), 7.37 (ddd,  $^3J(9, 8) = 8.1$ ,  $^3J(9, 10) = 6.9$ ,  $^4J(9, 11) = 1.9$ , 1H, H(9)), 6.91 (d,  $^4J(5, 3) = 2.3$ , 1H, H(5)), 5.31 (d,  $^4J(3, 5) = 2.3$ , 1H, H(3)), 1.61 (s, 9H, H(3')), 1.02 (s, 9H, H(3'')), 0.27 (s, 6H, H(1'')).

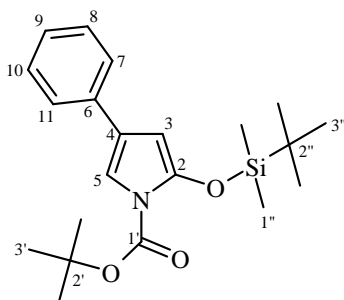
$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 149.1 (C(1')) ; 147.8 et 144.0 (C(6) et C(7)) ; 131.8 (C(10)) ; 130.8 (C(11)) ; 129.3 (C(4)) ; 127.2 (C(9)) ; 123.6 (C(8)) ; 118.7 (C(2)) ; 111.1 (C(5)) ; 92.4 (C(3)) ; 83.5 (C(2')) ; 28.1 (C(3')) ; 25.7 (C(3'')) ; 18.4 (C(2'')) ; -4.8 (C(1'')).

#### 16.4.9 Synthèse du 2-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-4-phényl-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **151b**



289.5 mg (1.11 mmol) de 2-oxo-4-phényl-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **126b** sont dissouts dans 2.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec et 0.38 ml (3.33 mmol) de 2,6-lutidine sont ajoutés à température ambiante et sous argon. 0.28 ml (1.22 mmol) de TBDMSOTf sont ajoutés. Après 40 min sous agitation, les sels sont précipités avec du pentane sec. Le résidu est filtré sur célite et la solution est concentrée sous vide. L'excès de 2,6-lutidine est éliminé au four à boule ( $P = 6.10^{-2}$  torr,  $T_{\text{éb}} = 60^\circ\text{C}$ ).

256.5 mg (62%) de produit **151b** sont récupérés.



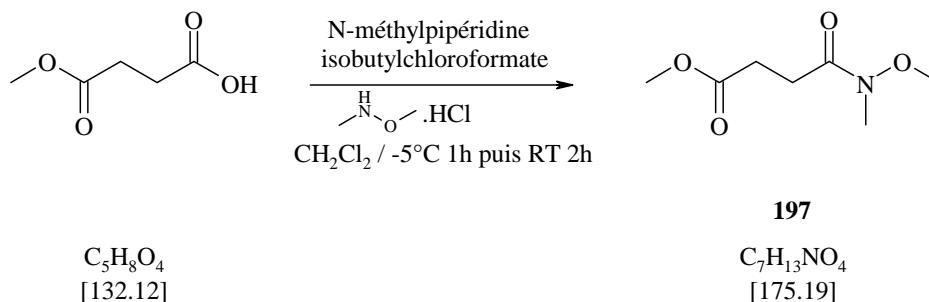
**IR** (film) : 3161 $w$ , 3061 $w$ , 3030 $w$ , 2955 $s$ , 2931 $s$ , 2896 $m$ , 2859 $s$ , 1757 $vs$ , 1595 $s$ , 1575 $s$ , 1552 $s$ , 1473 $s$ , 1552 $s$ , 1386 $s$ , 1369 $s$ , 1353 $s$ , 1301 $s$ , 1288 $s$ , 1255 $s$ , 1210 $s$ , 1162 $s$ , 1113 $vs$ , 1073 $m$ , 1045 $m$ , 1006 $m$ , 924 $m$ , 895 $s$ , 841 $s$ , 785 $s$ , 752 $m$ , 732 $s$ , 694 $s$ , 674 $m$ , 616 $w$ , 494 $w$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.50 ( $m$ , 2H, H(7,11)), 7.36 ( $m$ , 2H, H(8,10)), 7.23 ( $m$ , 1H, H(9)), 7.04 ( $d$ ,  $^4J(5, 3) = 2.3$ , 1H, H(5)), 5.63 ( $d$ ,  $^4J(3, 5) = 2.3$ , 1H, H(3)), 1.63 ( $s$ , 9H, H(3')), 1.06 ( $s$ , 9H, H(3'')), 0.31 ( $s$ , 6H, H(1'')).

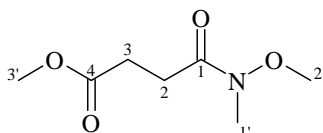
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 148.1 (C(1')) ; 144.1 (C(6)) ; 134.6 (C(8,10)) ; 128.5 (C(4)) ; 126.2 (C(9)) ; 125.0 (C(7,11)) ; 123.3 (C(2)) ; 108.6 (C(5)) ; 91.2 (C(3)) ; 83.0 (C(2')) ; 28.1 (C(3')) ; 25.7 (C(3'')) ; 18.4 (C(2'')) ; -4.7 (C(1'')).

## 16.5 Alkylation en position 5

## 16.5.1 Synthèse du N-méthoxy-N-méthyl-succinamic acide méthyle ester 197



A une solution de 1.00 g (7.58 mmol) du monométhyle ester de l'acide succinique dans 40 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-5^\circ\text{C}$ , sont ajoutés successivement 1.58 g (15.9 mmol) de N-méthylpiperidine et 750 mg (5.51 mmol) d'isobutylchloroformate. Après 2 min, 808 mg (8.33 mmol) d'hydrochlorure de N,O-diméthylhydroxylamine et 825 mg (6.07 mmol) dissouts dans 13 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés rapidement. La solution est agitée à  $-5^\circ\text{C}$  pendant 1h puis à température ambiante durant 2h. 26 ml d'HCl 10% sont ajoutés, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange éther/hexane (1:1). 1.087 g (82%) d'une huile transparente sont récupérés.

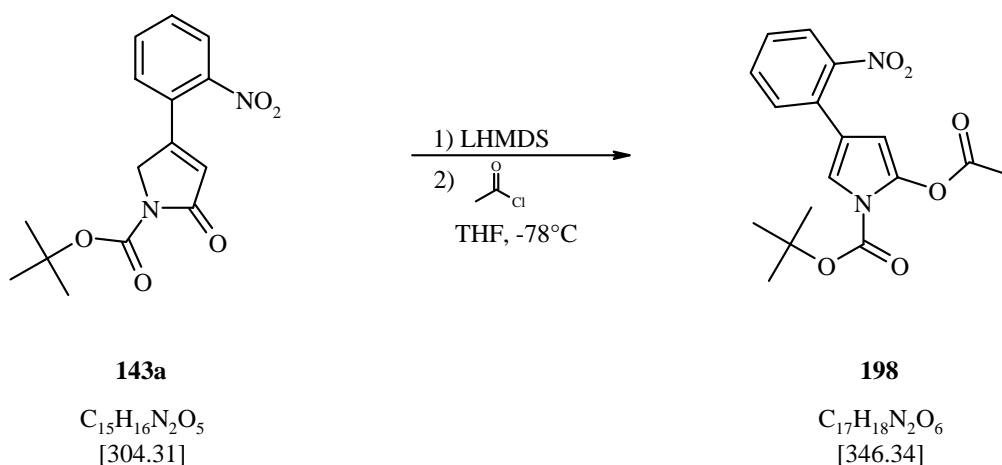


$R_f$  (éther/hexane 1:1) : 0.29 ( $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.72 (s, 3H, H(3')), 3.69 (s, 3H, H(2')), 3.18 (s, 3H, H(1')), 2.75 (t,  $^3J(3,2) = 6.7$ , 2H, H(3)), 2.64 (t,  $^3J(2,3) = 6.6$ , 2H, H(2)).

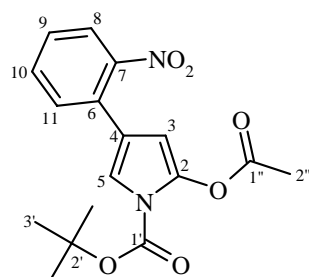
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 173.5 (C(1,4)) ; 61.2 (C(3')) ; 51.7 (C(2')) ; 32.2 (C(1')) ; 28.4 (C(2)) ; 26.9 (C(3)).

### 16.5.2 Synthèse du 2-acétoxy-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 198



100 mg (0.33 mmol) de 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester sont dissouts dans 3 ml de THF sec et la température est portée à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 0.33 ml d'une solution de LHMDS (~1 M dans le THF) sont ajoutés lentement goutte à goutte. La solution devient rapidement rouge puis rouge très foncé. 31 mg (0.40 mmol) de chlorure d'acétyle sont ajoutés et on laisse la réaction sous agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure. Le solvant est ensuite évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

On recueille 74 mg (65%) d'un solide jaune.

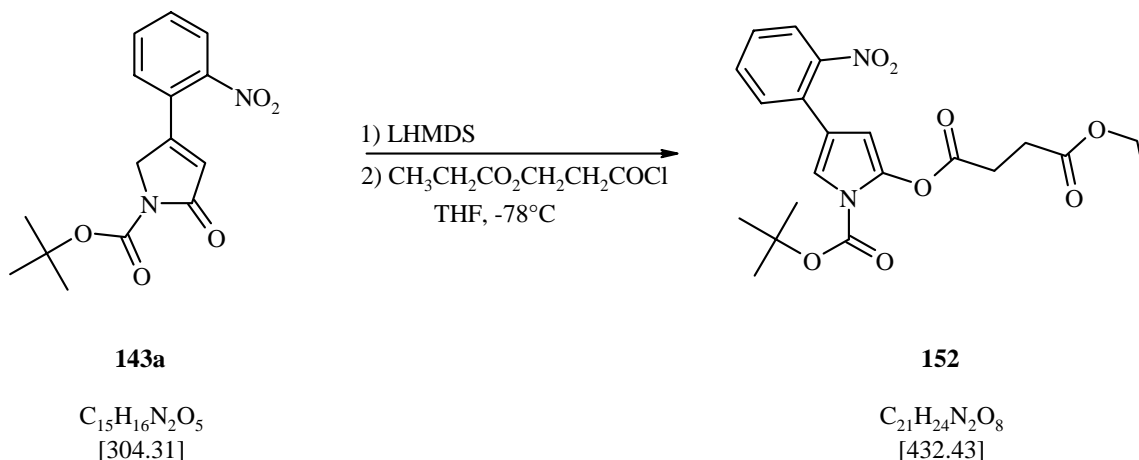


$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.35 (UV + Ehrlich)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.72 (*ddd*,  $^3J(8, 9) = 8.1$ ,  $^4J(8, 10) = 1.3$ ,  $^5J(8, 11) = 0.4$ , 1H, H(8)), 7.54 (*ddd*,  $^3J(10, 11) = 7.8$ ,  $^3J(10, 9) = 7.2$ ,  $^4J(10, 8) = 1.3$ , 1H, H(10)), 7.49 (*ddd*,  $^3J(11, 10) = 7.8$ ,  $^4J(11, 9) = 1.7$ ,  $^5J(11, 8) = 0.4$ , 1H, H(11)), 7.40 (*ddd*,  $^3J(9, 8) = 8.1$ ,  $^3J(9, 10) = 7.20$ ,  $^4J(9, 11) = 1.7$ , 1H, H(9)), 7.15 (*d*,  $^4J(5, 3) = 2.3$ , 1H, H(5)), 5.95 (*d*,  $^4J(3, 5) = 2.3$ , 1H, H(3)), 2.31 (*s*, 3H, H(2'')), 1.58 (*s*, 9H, H(3')).

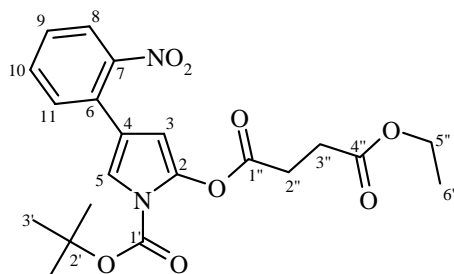
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 168.8 (C(1'')); 149.0 (C(1')); 147.2 (C(7)); 136.9 (C(6)); 132.0 (C(10)); 131.1 (C(11)); 128.5 (C(4)); 127.7 (C(9)); 123.8 (C(8)); 119.1 (C(2)); 114.9 (C(5)); 101.0 (C(3)); 84.7 (C(2')); 27.9 (C(3')); 20.5 (C(2'')).

### 16.5.3 Synthèse du succinique acide 1-tert-butoxycarbonyl-4-(2-nitrophényl)-1H-pyrrol-2-yl ester éthyl ester **152**



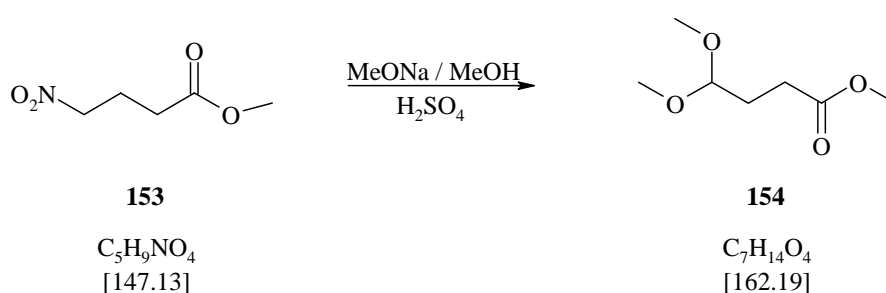
100 mg (0.33 mmol) de 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **143a** sont dissouts dans 3 ml de THF sec et la température est portée à  $-78^{\circ}\text{C}$ . 0.39 ml d'une solution de LHMDS (~1 M dans le THF) sont ajoutés lentement goutte à goutte. La solution devient rapidement rouge puis rouge très foncé. 81.2 mg (0.49 mmol) d'éthyle succinyle chlorure sont ajoutés et on laisse la réaction sous agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure.

Le solvant est ensuite évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On recueille 92.6 mg (65%) d'un solide jaune.



**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.72 (*dd*,  $^3J(8,9) = 8.1$ ,  $^4J(8,10) = 1.2$ , 1H, H(8)), 7.54 (*dxtripletoïde*,  $^3J(10,11) = 7.8$ ,  $^3J(10,9) = 7.3$ ,  $^4J(10,8) = 1.30$ , 1H, H(10)), 7.48 (*dd*,  $^3J(11,10) = 7.8$ ,  $^4J(11,9) = 1.5$ , 1H, H(11)), 7.40 (*ddd*,  $^3J(9,8) = 8.1$ ,  $^3J(9,10) = 7.3$ ,  $^4J(9,11) = 1.6$ , 1H, H(9)), 7.12 (*d*,  $^4J(5,3) = 2.3$ , 1H, H(5)), 5.93 (*d*,  $^4J(3,5) = 2.3$ , 1H, H(3)), 4.17 (*q*,  $^3J(5'',6'') = 7.2$ , 2H, H(19)), 2.93 (*t*,  $^3J(2'',3'') \approx 7.0$ , 2H, H(2'')), 2.74 (*t*,  $^3J(3'',2'') \approx 7.1$ , 2H, H(3'')), 1.57 (*s*, 9H, H(3')), 1.27 (*t*,  $^3J(6'',5'') = 7.2$ , 3H, H(6'')).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 171.8 (C(4'')); 170.4 (C(1'')); 149.0 (C(1')); 147.1 (C(7)); 136.9 (C(6)); 132.0 (C(10)); 131.9 (C(11)); 128.5 (C(4)); 127.7 (C(9)); 123.7 (C(8)); 119.1 (C(2)); 114.8 (C(5)); 101.1 (C(3)); 84.7 (C(2'')); 60.9 (C(5'')); 29.0 (C(2'')) et C(3'')); 27.9 (C(3')); 14.2 (C(6'')).

16.5.4 Synthèse du 4,4-diméthoxy-butrique acide méthyle ester **154** <sup>85</sup>

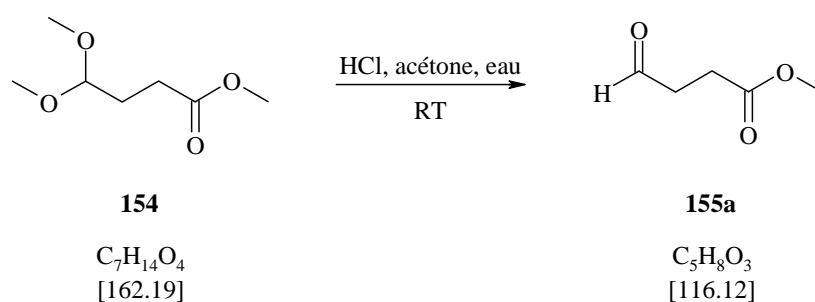
2.0 g (13.6 mmol) de 4-nitro-butrique acide méthyle ester **153** sont dissouts dans 7 ml de MeOH anhydre et 5.3 ml d'une solution 3N de MeONa / MeOH sont ajoutés. Un précipité blanc se forme immédiatement. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante durant 20 min.

Parallèlement, on place dans un tricol 9.5 ml de MeOH. La température est abaissée à  $-10^\circ C$  et 4.5ml de  $H_2SO_4$  conc. sont ajoutés lentement en maintenant la température.

La température est ensuite abaissée à  $-30^\circ C$  et la solution précédemment préparée (4-nitro-butrique acide méthyle ester, MeOH et MeONa) est versée goutte à goutte dans le mélange acide / MeOH. Après l'addition complète de la solution, la température est remontée à température ambiante et on maintient l'agitation durant toute une nuit.

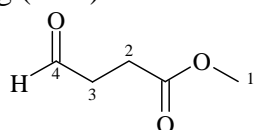
33 ml de mélange eau/glace et 7ml de  $CH_2Cl_2$  sont ajoutés à la solution. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchée sur  $MgSO_4$  et le solvant est évaporé.

1.87 g (85%) d'une huile transparente sont récupérés. La pureté est jugée suffisante pour l'étape suivante.

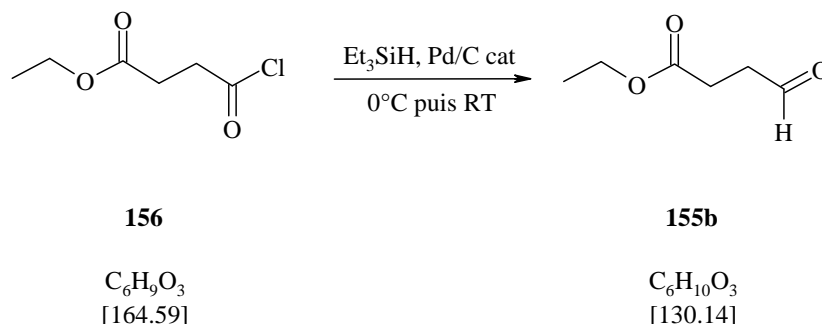
16.5.5 Synthèse du 4-oxo-butrique acide méthyle ester **155a** <sup>85</sup>

1.87 g (11.54 mmol) d'acétal **154** sont dissouts dans 10 ml d'acétone et une solution HCl conc./eau (0.5ml / 21 ml) est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante durant 1h. Après avoir saturé la solution de NaCl, on extrait une fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Puis la phase aqueuse est extraite trois fois avec un mélange acétone/ $CH_2Cl_2$  (1:2). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de  $K_2CO_3$  sat. et séchée sur  $MgSO_4$ .

Après évaporation des solvant, 1.16 g (87%) d'une huile légèrement jaune sont récupérés.



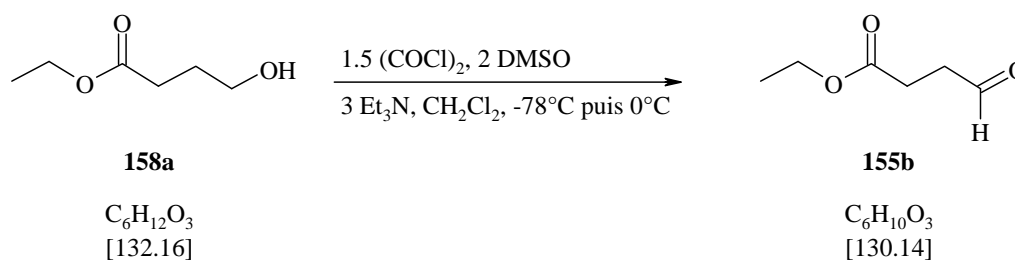
$^1H$ -RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 9.82 (s, 1H, H(4)), 3.70 (s, 3H, H(1')), 2.85-2.76 (m, 4H, H(2,3)).

16.5.6 Synthèse du 4-oxo-butrique acide éthyle ester **155b**Mode opératoire 1 <sup>86</sup>

10.00 g (60.76 mmol) de 3-chlorocarbonyl-propionique acide éthyle ester **156** et 8.48 g de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  sont placés dans un bicol de 25 ml sous argon et la température est portée à  $0^\circ\text{C}$  à l'aide d'un bain de glace. 195 mg de Pd/C est ajouté très lentement (chauffé très fort et risque de feu !). Après ~5 min, le bain de glace est retiré et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation durant 1h à température ambiante.

La solution est filtrée sur célite et la célite est rincée à l'éther. Le filtrat est évaporé sous vide afin de retirer le maximum de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  et le résidu est dissout dans l'éther. La phase organique est extraite 5 fois avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La solution est ensuite acidifiée avec une solution 1M de  $\text{NaHPO}_4$  jusqu'à un pH ~5 et la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et le solvant est évaporé.

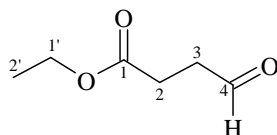
Malgré plusieurs colonnes et distillation, il ne nous a pas été possible de retirer les impuretés générées par l'excès de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  et par la réaction. Ces impuretés sont responsables des rendements faibles observés durant l'étape suivante. C'est pourquoi nous avons choisi une autre voie de synthèse pour ce composé.

Mode opératoire 2 <sup>87</sup>

11.71 ml (134.55 mmol) de chlorure de thionyle sont dissouts dans 110 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec, sous argon et la température est portée à  $-78^\circ\text{C}$ . 12.45 ml (179.40 mmol) de DMSO, dissouts dans 110 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec, sont ajoutés à la solution. Après 10 minutes sous agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , 11.84 g (89.70 mmol) de 4-hydroxy-butrique acide éthyle ester **158a** dissouts dans 350 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec sont ajoutés suivis de 37.40 ml (269.10 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Après quelques minutes, la température est remontée à  $0^\circ\text{C}$  et l'agitation est maintenue à cette température pendant deux heures.

La réaction est traitée avec ~250 ml d'eau, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. (Les phases aqueuses sont traitées avec de l'eau de javel pour prévenir toutes odeurs). Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (6:4).

On recueille 9.44 g (82%) d'un liquide incolore.

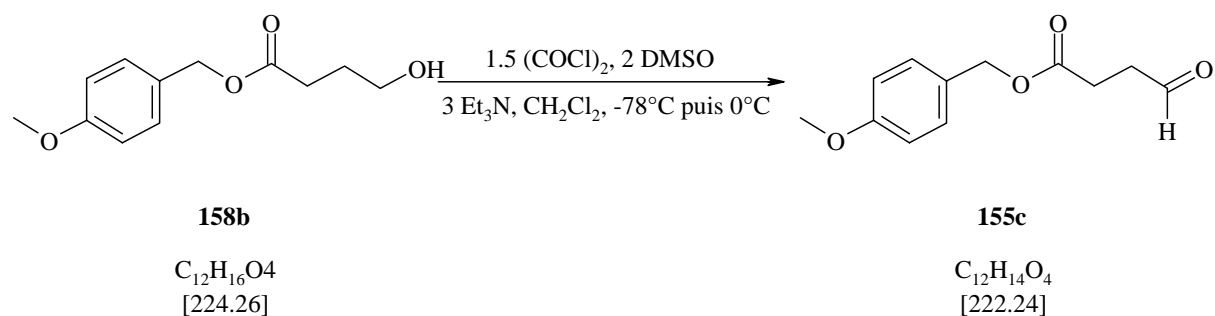


R<sub>f</sub> (AcOEt/hexane 6:4) : 0.42 (KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 9.82 (*t*, <sup>3</sup>J(4,3) = 0.7, 1H, H(4)), 4.10 (*q*, <sup>3</sup>J(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 2.75 (*m* (partiellement résolu), <sup>3</sup>J(3,2) ≈ 6.6, <sup>3</sup>J(3,4) ≈ 0.6, 2H, H(3)), 2.57 (*t*, <sup>3</sup>J(2,3) ≈ 6.7, 2H, H(2)), 1.21 (*t*, <sup>3</sup>J(2'1') = 7.1, 3H, H(2')).

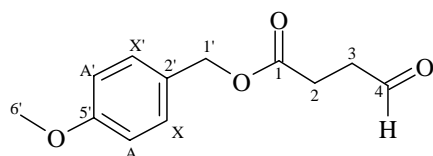
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 200.0 (C(4)) ; 172.2 (C(1)) ; 60.7 (C(1')) ; 38.4 (C(3)) ; 26.5 (C(2)) ; 14.0 (C(2')).

### 16.5.7 Synthèse du 4-oxo-butyrique acide 4-méthoxy-benzyle ester **155c**



1.96 ml (22.52 mmol) de chlorure de thionyle sont dissouts dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec, sous argon et la température est portée à -78°C. 2.08 ml (30.03 mmol) de DMSO, dissouts dans 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec, sont ajoutés à la solution. Après 10 minutes sous agitation à -78°C, 3.36 g (15.01 mmol) de 4-hydroxy-butyrique acide 4-méthoxy-benzyle ester **158b** dissouts dans 65 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec sont ajoutés suivis de 6.26 ml (45.04 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Après quelques minutes, la température est remontée à 0°C et l'agitation est maintenue à cette température pendant deux heures.

La réaction est traitée avec ~35 ml d'eau, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. (Les phases aqueuses sont traitées avec de l'eau de javel pour prévenir toutes odeurs). Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt / hexane (1 : 1). On recueille 2.63 g (79%) d'un liquide incolore.



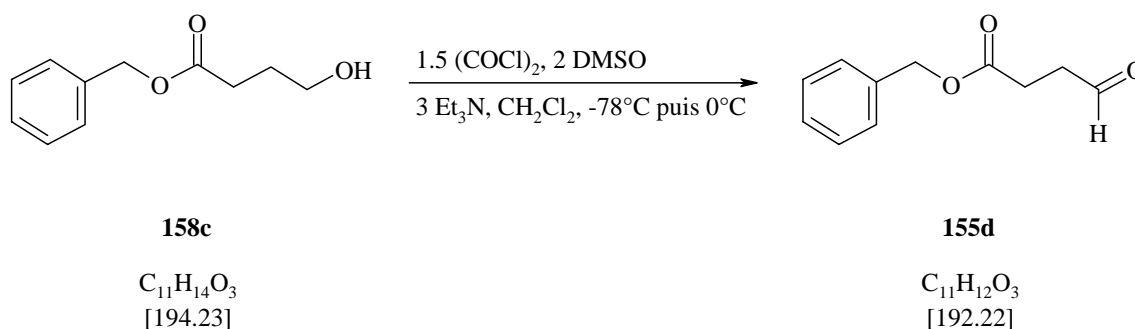
**IR** (KBr) : 3002w, 2959m, 2939m, 2911m, 2838m, 2731w, 1890w, 1772m, 1733vs, 1614s, 1586m, 1516s, 1464m, 1444m, 1416m, 1387s, 1356m, 1303s, 1249vs, 1204s, 1170vs, 1113m, 1075m, 1033s, 869m, 823s, 759m, 562w, 523w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 9.82 (t, <sup>3</sup>J(4,3) = 0.7, 1H, H(4)), 7.31 et 6.91 (système AA'XX' (partiellement résolu), J(A,X) = 8.4, J(A'X) = 0.3, 4H, H(AA'XX')), 5.08 (s, 2H, H(1')), 3.82 (s, 3H, H(6')), 2.81 (m (partiellement résolu), <sup>3</sup>J(3,2) ≈ 6.8, <sup>3</sup>J(3,4) ≈ 0.7, 2H, H(3)), 2.67 (m (partiellement résolu), <sup>3</sup>J(2,3) ≈ 6.9, 2H, H(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 199.9 (C(4)) ; 172.1 (C(1)) ; 159.6 (C(5')) ; 130.1 (C(AA')) ; 127.8 (C(2')) ; 113.9 (C(XX')) ; 66.4 (C(1')) ; 55.2 (C(6')) ; 38.5 (C(3)) ; 26.6 (C(2)).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 245.0

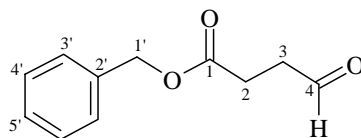
### 16.5.8 Synthèse du 4-oxo-butrique acide benzyle ester **155d**



2.69 ml (30.93 mmol) de chlorure de thionyle sont dissouts dans 28 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec, sous argon et la température est portée à -78°C. 2.86 ml (41.24 mmol) de DMSO, dissouts dans 28 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec, sont ajoutés à la solution. Après 10 minutes sous agitation à -78°C, 4 g (20.61 mmol) de 4-hydroxy-butrique acide benzyle ester **158c** dissouts dans 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec sont ajoutés suivis de 8.6 ml (61.86 mmol) de Et<sub>3</sub>N. Après quelques minutes, la température est remontée à 0°C et l'agitation est maintenue à cette température pendant deux heures.

La réaction est traitée avec ~50 ml d'eau, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. (Les phases aqueuses sont traitées avec de l'eau de javel pour prévenir toutes odeurs).

Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (1:1). On recueille 3.4 g (86%) d'un liquide incolore.

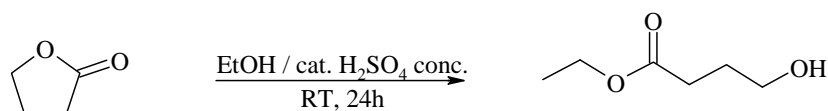


$R_f$  (AcOEt/hexane 1:1) : 0.51 (UV +  $KMnO_4$ )

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 9.82 (*t*,  $^3J(4,3) = 0.7$ , 1H, H(4)), 7.40-7.31 (*m*, 5H, H(3', 4' et 5')), 5.14 (*s*, 2H, H(1')), 2.82 (*m* (partiellement résolu),  $^3J(3,2) \approx 6.8$ ,  $^3J(3,4) \approx 0.7$ , 2H, H(3)), 2.69 (*m* (partiellement résolu),  $^3J(2,3) \approx 6.9$ , 2H, H(2)).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 199.9 (C(4)) ; 172.1 (C(1)) ; 135.7 (C(2')) ; 128.6 (C(3')) ; 128.3 (C(5')) ; 128.2 (C(4')) ; 66.6 (C(1')) ; 38.5 (C(3)) ; 26.6 (C(2)).

### 16.5.9 Synthèse du 4-hydroxy-butrique acide éthyle ester **158a** <sup>129;130</sup>



**157**

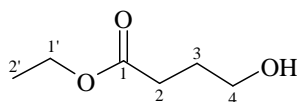
$C_4H_6O_2$   
[86.09]

**158a**

$C_6H_{12}O_3$   
[132.16]

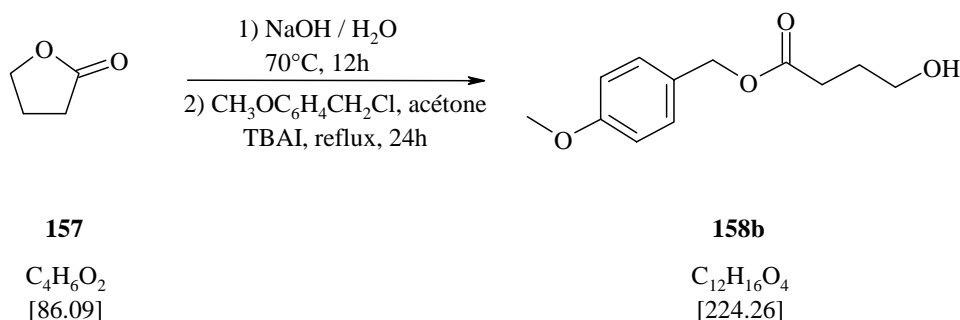
5 g (58.08 mmol) de  $\gamma$ -butyrolactone **157** sont dissouts dans 100 ml de EtOH et 1 ml de  $H_2SO_4$  conc. sont ajoutés. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante durant 24h. Le suivi de la réaction est fait par  $^1H$ -RMN.

L'excès d'éthanol est enlevé par évaporation et le résidu obtenu, 7.06 g (92%), est engagé sans autre forme de purification.



$^1H$ -RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 4.07 (*q*,  $^3J(1',2') = 7.1$ , 2H, H(1')), 3.6 (*t*,  $^3J(4,3) = 6.2$ , 2H, H(4)), 2.63 (*s*, 1H, OH), 2.36 (*t*,  $^3J(2,3) = 7.3$ , 2H, H(2)), 1.81 (*m* (partiellement résolu),  $^3J(3,2) \approx 7.3$ ,  $^3J(3,4) \approx 6.2$ , 2H, H(3)), 1.20 (*t*, 3H, H(2')).

### 16.5.10 Synthèse du 4-hydroxy-butrique acide 4-méthoxy-benzyle ester **158b**

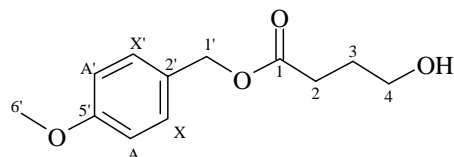


1.37 g (15.87 mmol) de  $\gamma$ -butyrolactone **157** et 634 mg (15.87 mmol) de NaOH sont dissouts dans 10 ml d'eau et la température est portée à 70°C. Après 12 heures, l'eau est évaporée et la pâte blanche est reprise avec du toluène que l'on évapore. Cette dernière manipulation est répétée plusieurs fois. Le solide blanc est placé sous vide et chauffé à ~70°C pendant 2 heures. On reprend à nouveau le solide avec du toluène afin d'éliminer toute trace d'eau.

Le solide blanc est placé en suspension dans 15 ml d'acétone. 293 mg (0.79 mmol) de iodure de tétrabutylammonium (TBAI) et 2.98 g (15.87 mmol) de chlorure de p-méthoxy benzyle sont ajoutés à la suspension. La solution est amenée à reflux pendant 15 à 24 heures (suivi par CCM).

Le solvant est évaporé et le résidu est dissout dans un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées.

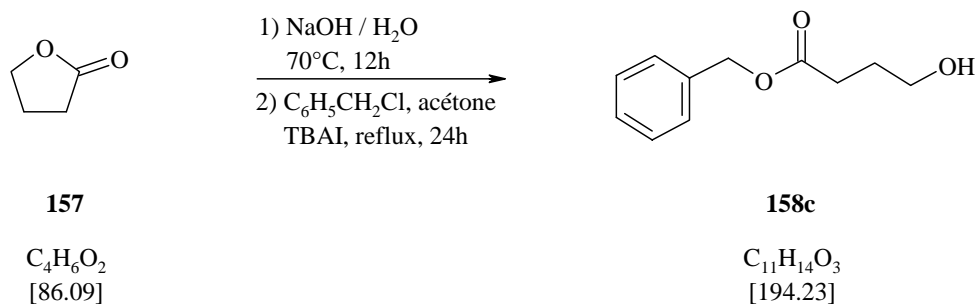
Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (7:3). On recueille 3.36 g (95%) d'un liquide légèrement jaune.



$R_f$  (AcOEt/hexane 7:3) : 0.22 (UV + KMnO<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.29 et 6.88 (*système AA'XX'* (partiellement résolu),  $J(A,X) = 8.4$ ,  $J(A',X) = 0.4$ , 4H, H(AA'XX')), 5.05 (*s*, 2H, H(1')), 3.80 (*s*, 3H, H(6')), 3.66 (*t*,  $^3J(4,3) = 6.2$ , 2H, H(4)), 2.46 (*t*,  $^3J(2,3) \approx 7.1$ , 2H, H(2)), 1.88 (*m* (partiellement résolu),  $^3J(3,2) \approx 7.3$ ,  $^3J(3,4) \approx 6.2$ , 2H, H(3)), 1.85 (*s*, 1H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.8 (C(1)) ; 159.6 (C(5')) ; 130.0 (C(AA')) ; 128.0 (C(2')) ; 113.9 (C(XX')) ; 66.1 (C(1')) ; 62.0 (C(4)) ; 55.2 (C(6')) ; 31.0 (C(3)) ; 27.6 (C(2)).

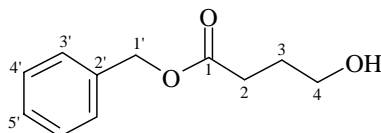
16.5.11 Synthèse du 4-hydroxy-butrique acide benzyle ester **158c**<sup>88;131</sup>

10 g (116.3 mmol) de  $\gamma$ -butyrolactone **157** et 4.65 g (116.3 mmol) de NaOH sont dissouts dans 80 ml d'eau et la température est portée à 70°C. Après 12 heures, l'eau est évaporée et la pâte blanche est reprise avec du toluène que l'on évapore. Cette dernière manipulation est répétée plusieurs fois. Le solide blanc est placé sous vide et chauffé à ~70°C pendant 2 heures. On reprend à nouveau le solide avec du toluène afin d'éliminer toute trace d'eau.

Le solide blanc est placé en suspension dans 140 ml d'acétone. 2.11 g (5.8 mmol) de iodure de tétrabutylammonium (TBAI) et 17.55 g (116.3 mmol) de chlorure de benzyle sont ajoutés à la suspension. La solution est amenée à reflux pendant 15 à 24 heures (suivi par CCM).

Le solvant est évaporée et le résidu est dissout dans un mélange AcOEt / H<sub>2</sub>O. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (7:3). On recueille 18.24 g (81%) d'un liquide légèrement jaune.



$R_f$  (AcOEt/hexane 7:3) : 0.33 (UV + KMnO<sub>3</sub>)

**IR** (film) : 3438 $m$ , 3066 $w$ , 3034 $w$ , 2946 $m$ , 2881 $w$ , 1734 $vs$ , 1498 $w$ , 1455 $m$ , 1384 $m$ , 1353 $w$ , 1315 $m$ , 1243 $m$ , 1214 $m$ , 1158 $s$ , 1058 $m$ , 918 $w$ , 751 $m$ , 698 $m$ , 579 $w$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.35 ( $m$ , 4H, H(3',4')), 7.33-7.25 ( $m$ , 1H, H(5')), 4.65 ( $s$ , 2H, H(1')), 4.32 ( $t$ , <sup>3</sup> $J$ (4,3) = 7.1, 2H, H(4)), 2.47-2.43 ( $m$ , 2H, H(2)), 2.38 ( $s$ , 1H, OH), 2.27-2.19 ( $m$ , 2H, H(3)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 177.9 (C(1)) ; 140.9 (C(2')) ; 128.3 (C(3')) ; 127.4 (C(5')) ; 126.8 (C(4')) ; 68.5 (C(4)) ; 65.0 (C(1')) ; 27.6 (C(2)) ; 22.0 (C(3)).



**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 8.05 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.1, <sup>4</sup>*J*(12,14) = 1.2, 1H, H(12)), 7.69 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.59 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.1, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.47 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.7, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.4, 1H, H(15)), 6.20 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.2, 1H, H(3)), 5.15 (*t*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 1.2, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.11 (*m*, 1H, H(6)), 3.60 (*s*, 3H, H(1')), 2.72 (*m*, 1H, H(OH)), 2.45-2.29 (*m*, 2H, H(8)), 1.71 (*dtd*, <sup>2</sup>*J*(7a,7b) ≈ 14.3, <sup>3</sup>*J*(7a,8) ≈ 6.9, <sup>3</sup>*J*(7a,6) ≈ 2.4, 1H, H(7a)), 1.57 (*s*, 9H, H(3'')), 1.53-1.41 (*m*, 1H, H(7b)).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 8.14 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.2, <sup>4</sup>*J*(12,14) = 1.2, 1H, H(12)), 7.74 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.64 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.2, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.51 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.4, 1H, H(15)), 6.08 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.2, 1H, H(3)), 5.14 (*t*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 1.2, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.27 (*d*, <sup>3</sup>*J*(OH,6) = 8.5, 1H, H(OH)), 3.86 (*m* (partiellement résolu), <sup>3</sup>*J*(6,OH) ≈ 8.4, 1H, H(6)), 3.59 (*s*, 3H, H(1')), 2.42 et 2.33 (*ddx* système AB, <sup>2</sup>*J*(8a,8b) = 16.7, <sup>3</sup>*J*(8ab,7a) = <sup>3</sup>*J*(8b,7b) = 7.5, <sup>3</sup>*J*(8a,7b) = 6.1, 2H, H(8ab)), 1.60 (*s*, 9H, H(3'')), 1.59-1.51 (*m* (partiellement résolu), <sup>3</sup>*J*(7a,8ab) ≈ 7.6, 1H, H(7a)), 1.33-1.23 (*m* (partiellement résolu), <sup>3</sup>*J*(7b,8b) ≈ 7.5, <sup>3</sup>*J*(7b,8a) = 6.2, 1H, H(7b)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 174.2 (C(9)); 168.2 (C(2)); 159.0 (C(1'')); 149.6 et 148.0 (C(10) et C(11)); 133.6 (C(14)); 131.3 (C(15)); 130.6 (C(13)); 129.3 (C(4)); 125.9 (C(3)); 124.9 (C(12)); 83.8 (C(2'')); 70.4 (C(6)); 65.9 (C(5)); 51.8 (C(1')); 31.1 (C(8)); 28.1 (C(3'')); 26.5 (C(7)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 173.6 (C(9)); 167.6 (C(2)); 157.7 (C(1'')); 151.4 et 147.2 (C(10) (C(11))); 133.9 (C(14)); 131.5 (C(15)); 130.8 (C(13)); 128.5 (C(4)); 125.5 (C(3)); 125.1 (C(12)); 84.5 (C(2'')); 70.8 (C(6)); 69.2 (C(5)); 51.5 (C(1')); 30.3 (C(8)); 28.1 (C(3'')); 26.6 (C(7)).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 442.9

**HR-MS** : 443.1423 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 443.1430)



**IR** (pastille de KBr) : 3468m, 3102w, 2982m, 2934m, 1777vs, 1733s, 1605m, 1572m, 1528s, 1478m, 1443m, 1371s, 1350s, 1323s, 1256s, 1229s, 1156s, 1077s, 965w, 869m, 845s, 789m, 773m, 759m, 716w, 690m, 641w, 530w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 8.05 (dd, <sup>3</sup>J(12,13) = 8.1, <sup>4</sup>J(12,14) = 1.2, 1H, H(12)), 7.69 (dt, <sup>3</sup>J(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>J(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.59 (ddd, <sup>3</sup>J(13,12) = 8.1, <sup>3</sup>J(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>J(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J(15,14) = 7.7, <sup>4</sup>J(15,13) = 1.4, 1H, H(15)), 6.21 (d, <sup>4</sup>J(3,5) = 1.2, 1H, H(3)), 5.15 (dd, <sup>3</sup>J(5,6) = 3.8, <sup>4</sup>J(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.12 (m (partiellement résolu), <sup>3</sup>J(6,OH) ≈ 5.7, <sup>3</sup>J(6,5) ≈ 3.8, 1H, H(6)), 4.05 (q, <sup>3</sup>J(1',2') = 7.2, 2H, H(1')), 2.78 (d, <sup>3</sup>J(OH,6) = 5.7, 1H, OH), 2.36 et 2.33 (txsystème AB, <sup>2</sup>J(8a,8b) = 16.7, <sup>3</sup>J(8ab,7a) ≈ <sup>3</sup>J(8ab,7b) ≈ 6.5, 2H, H(8a,8b)), 1.71-1.65 (m (partiellement résolu), <sup>2</sup>J(7a,7b) ≈ 14.4, <sup>3</sup>J(7a,8ab) ≈ 7.0, 1H, H(7a)), 1.57 (s, 9H, H(3'')), 1.50-1.42 (m (partiellement résolu), <sup>2</sup>J(7b,7a) ≈ 14.3, 1H, H(7b)), 1.19 (t, <sup>3</sup>J(2',1') = 7.2, 3H, H(2')).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 8.14 (dd, <sup>3</sup>J(12,13) = 8.2, <sup>4</sup>J(12,14) = 1.2, 1H, H(12)), 7.73 (dt, <sup>3</sup>J(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>J(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.64 (ddd, <sup>3</sup>J(13,12) = 8.2, <sup>3</sup>J(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>J(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J(15,14) = 7.6, <sup>4</sup>J(15,13) = 1.4, 1H, H(15)), 6.05 (d, <sup>4</sup>J(3,5) = 1.3, 1H, H(3)), 5.09 (t, <sup>3</sup>J(5,6)(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.40-4.20 (br, 1H, OH), 4.02 (q, <sup>3</sup>J(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 3.93 (m, 1H, H(6)), 2.36 et 2.32 (ABxdd (partiellement résolu), <sup>2</sup>J(8a,8b) = 16.6, <sup>3</sup>J(8a,7ab) ≈ 7.7, <sup>3</sup>J(8b,7ab) = 6.1, 2H, H(8a,8b)), 1.57 (s, 9H, H(3'')), 1.52-1.44 (m, 1H, H(7a)), 1.26-1.20 (m, 1H, H(7b)), 1.16 (t, <sup>3</sup>J(2',1') = 7.2, 3H, H(2')).

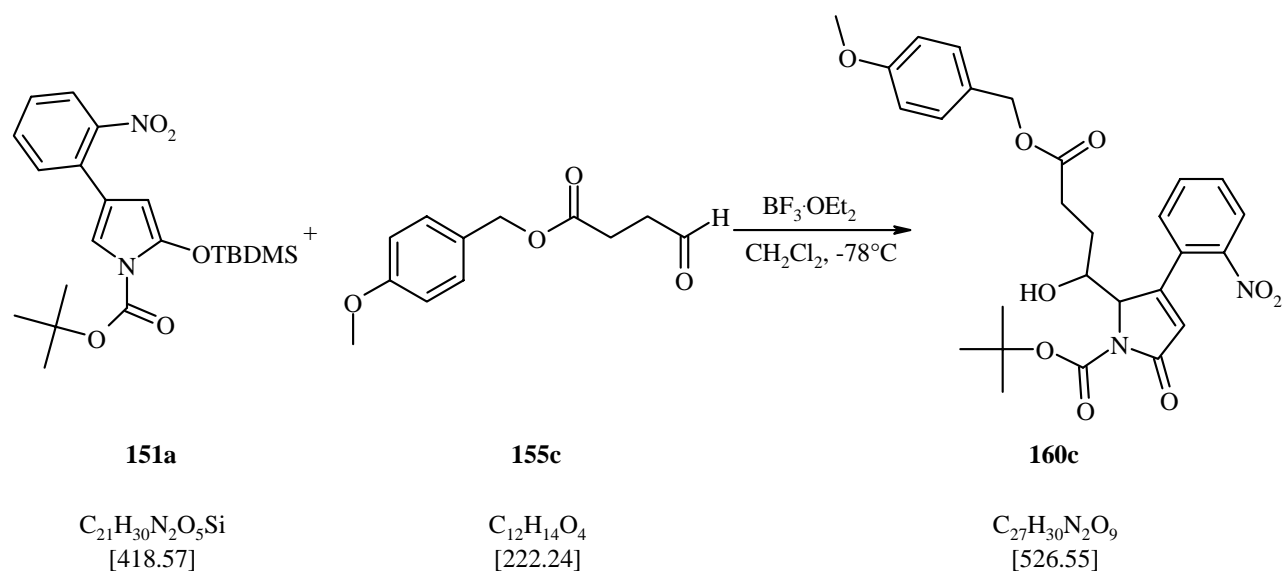
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 173.9 (C(9)); 168.2 (C(2)); 159.0 (C(1'')); 149.5 et 148.0 (C(10) et C(11)); 133.6 (C(14)); 131.3 (C(15)); 130.5 (C(13)); 129.3 (C(4)); 125.9 (C(3)); 124.9 (C(12)); 83.8 (C(2'')); 70.5 (C(6)); 65.9 (C(5)); 60.7 (C(1')); 31.4 (C(8)); 28.1 (C(3'')); 26.4 (C(7)); 14.1 (C(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 173.1 (C(9)); 167.9 (C(2)); 157.9 (C(1'')); 150.8 et 147.1 (C(10) et C(11)); 134.0 (C(14)); 131.7 (C(15)); 130.7 (C(13)); 128.7 (C(4)); 125.5 (C(3)); 125.0 (C(12)); 84.2 (C(2'')); 70.7 (C(6)); 69.1 (C(5)); 60.3 (C(1')); 30.6 (C(8)); 28.6 (C(3'')); 26.9 (C(7)); 14.1 (C(2')).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 457.0

**HR-MS** : 457.1584 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 457.1587)

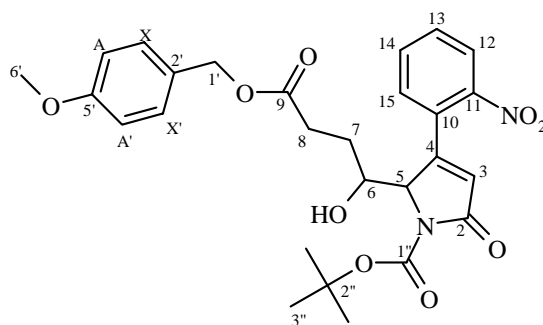
### 16.5.14 Synthèse du 2-[1-Hydroxy-3-(4-méthoxy-benzyloxycarbonyl)-propyl]-3-(2-nitro-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **160c**



1.29 g (3.08 mmol) de 2-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-4-(2-nitrophényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **151a** sont dissouts dans 25 ml de  $CH_2Cl_2$  sec et la température est portée à  $-78^\circ C$ . 752 mg (3.38 mmol) de 4-oxo-butérique acide 4-méthoxy-benzyl ester **155c** sont ajoutés ainsi que 0.43 ml (3.38 mmol) de trifluorure de bore (complexé avec l'éther éthylique). La solution initialement jaune devient rapidement jaune très clair. Après une heure à  $-78^\circ C$  et sous agitation, ~30 ml de  $NaHCO_3$  sat. sont ajoutés à froid et on laisse remonter la température à température ambiante.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de  $NaCl$ , séchées sur  $MgSO_4$  et évaporées.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $CH_2Cl_2/Et_2O$  (3:7). On recueille 1.48 g (91%) d'un solide blanc.



$R_f$  ( $CH_2Cl_2/Et_2O$  3:7) : isomère 1 : 0.40 et isomère 2 : 0.28 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de  $KBr$ ) : 3471s, 3075w, 2979m, 2935m, 2838m, 2622w, 2551w, 2492w, 1775vs, 1733vs, 1613s, 1586m, 1572m, 1527s, 1516s, 1458m, 1442m, 1421m, 1370s, 1351s, 1319s,

1250s, 1155vs, 1110m, 1077s, 1032s, 962m, 926w, 869m, 845m, 788m, 770m, 757s, 715m, 690m, 666w, 638w, 561w, 521w, 459w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 8.06 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.1, <sup>4</sup>*J*(12,14) = 1.3, 1H, H(12)), 7.69 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.60 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.1, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.47 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.4, 1H, H(15)), 7.24 et 6.87 (*système AA'XX'* (partiellement résolu), *J*(A,X) = 8.4, *J*(A'X) = 0.4, 4H, H(AA'XX')), 6.21 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.2, 1H, H(3)), 5.17 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 3.7, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.98 (*s*, 2H, H(1')), 4.13 (*m*, 1H, H(6)), 3.81 (*s*, 3H, H(6')), 2.79 (*m*, 1H, OH), 2.39 (*txsystème AB*, <sup>2</sup>*J*(8a,8b) = 13.8, <sup>3</sup>*J*(8ab,7a) ≈ <sup>3</sup>*J*(8ab,7b) ≈ 6.9, 2H, H(8ab)), 1.75-1.69 (*m* (partiellement résolu), <sup>2</sup>*J*(7a,7b) ≈ 14.3, <sup>3</sup>*J*(7a,8ab) ≈ 6.9, 1H, H(7a)), 1.57 (*s*, 9H, H(3'')), 1.50-1.42 (*m*, 1H, H(7b)).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 8.13 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.2, <sup>4</sup>*J*(12,14) = 1.3, 1H, H(12)), 7.73 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.3, 1H, H(14)), 7.62 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.1, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.50 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.5, 1H, H(15)), 7.24 et 6.87 (*système AA'XX'* (partiellement résolu), *J*(A,X) = 8.4, *J*(A'X) = 0.4, 4H, H(AA'XX')), 6.09 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.3, 1H, H(3)), 5.15 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(5,6) = 1.2, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.2, 1H, H(5)), 4.98 (*s*, 2H, H(1')), 3.88 (*m*, 1H, H(6)), 3.82 (*s*, 3H, H(6')), 2.53-2.24 (*m*, 2H, H(8)), 1.60 (*s*, 9H, H(3'')), 1.58-1.54 (*m*, 1H, H(7a)), 1.33-1.29 (*m*, 1H, H(7b)).

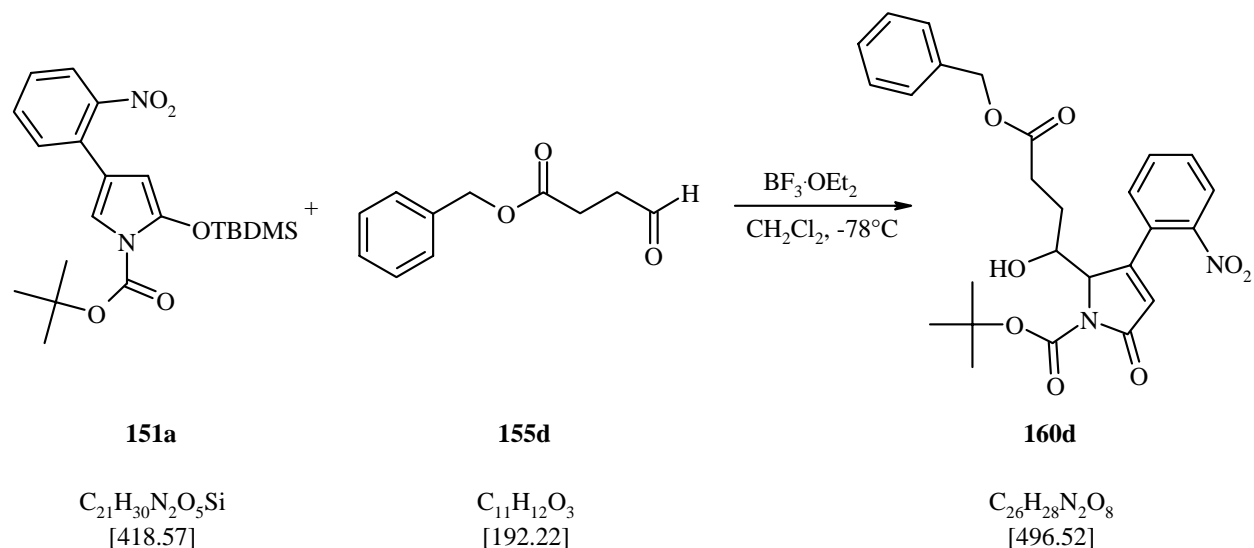
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 173.7 (C(9)); 168.2 (C(2)); 159.6 (C(5')); 159.0 (C(1'')); 149.5 et 147.9 (C(10) et (C(11))); 133.6 (C(14)); 131.3 (C(15)); 130.5 (C(13)); 130.1 (C(AA')); 129.3 (C(4)); 127.6 (C(2')); 125.9 (C(3)); 124.8 (C(12)); 113.9 (C(XX')); 83.8 (C(2'')); 70.4 (C(6)); 66.3 (C(1')); 65.9 (C(5)); 55.2 (C(6')); 31.4 (C(8)); 28.0 (C(3'')); 26.5 (C(7)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 173.0 (C(9)); 167.6 (C(2)); 159.5 (C(5')); 157.7 (C(1'')); 151.3 et 147.2 (C(10) et (C(11))); 133.9 (C(14)); 131.5 (C(15)); 130.8 (C(13)); 129.9 (C(AA')); 128.4 (C(4)); 127.9 (C(2')); 125.5 (C(3)); 125.1 (C(12)); 113.9 (C(XX')); 85.5 (C(2'')); 70.8 (C(6)); 69.1 (C(5)); 66.0 (C(1')); 55.2 (C(6')); 30.6 (C(8)); 28.0 (C(3'')); 26.7 (C(7)).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 549.0

**HR-MS** : 549.1842 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 549.1849)

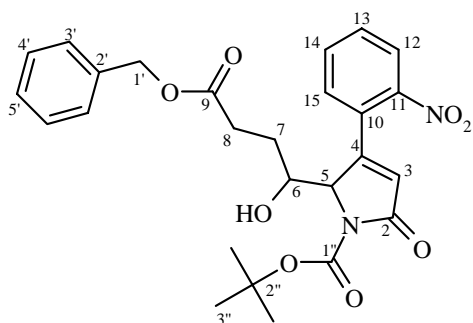
### 16.5.15 Synthèse du 2-(3-benzyloxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **160d**



1.25 g (2.99 mmol) de 2-(tert-butyl-diméthyl-silyloxy)-4-(2-nitrophenyl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **151a** sont dissouts dans 25 ml de  $CH_2Cl_2$  sec et la température est portée à  $-78^\circ C$ . 687 mg (3.58 mmol) de 4-oxo-butanoïque acide benzyle ester **155d** sont ajoutés ainsi que 0.54 ml (3.19 mmol) de trifluorure de bore (complexé avec l'éther éthylique). La solution initialement jaune devient rapidement jaune très clair. Après une heure à  $-78^\circ C$  et sous agitation, ~30 ml de  $NaHCO_3$  sat. sont ajoutés à froid et on laisse remonter la température à température ambiante.

Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de  $NaCl$ , séchées sur  $MgSO_4$  et évaporées.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $Et_2O/AcOEt$  (8:2). On recueille 1.40 g (94%) d'un solide blanc.



$R_f$  ( $Et_2O/AcOEt$  8:2) : isomère 1 : 0.51 et isomère 2 : 0.42 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de  $KBr$ ) : 3461s, 3092w, 3068w, 3034w, 2980m, 2934m, 1954w, 1777vs, 1733vs, 1604m, 1571m, 1527s, 1498m, 1476m, 1456m, 1442m, 1418m, 1371s, 1347s, 1319s, 1256s,

1229s, 1154vs, 1077s, 964m, 917w, 869m, 844m, 788m, 771m, 755s, 716m, 697m, 640w, 632w, 577w, 526w, 458w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 8.04 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.1$ ,  $^4J(12,14) = 1.3$ , 1H, H(12)), 7.66 (*dt*,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.6$ ,  $^4J(14,12) = 1.3$ , 1H, H(14)), 7.57 (*dxtripletoïde*,  $^3J(13,12) \approx 7.9$ ,  $^3J(13,14) \approx 7.7$ ,  $^4J(13,15) = 1.5$ , 1H, H(13)), 7.45 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.6$ ,  $^4J(15,13) = 1.5$ , 1H, H(15)), 7.36-7.27 (*m*, 5H, H(3',4',5')), 6.19 (*d*,  $^4J(3,5) = 1.1$ , 1H, H(3)), 5.16 (*dd*,  $^3J(5,6) = 3.7$ ,  $^4J(5,3) = 1.1$ , 1H, H(5)), 5.03 (*s*, 2H, H(1')), 4.12 (*m*, 1H, H(6)), 2.89 (*m*, 1H, OH), 2.41 (*t*,  $^3J(8,7) = 7.0$ , 2H, H(8)), 1.72 (*dtd*,  $^2J(7a,7b) \approx 14.3$ ,  $^3J(7a,8) \approx 7.0$ ,  $^3J(7a,6) \approx 2.3$ , 1H, H(7a)), 1.55 (*s*, 9H, H(3'')), 1.49 (*dtd*,  $^2J(7b,7a) \approx 14.4$ ,  $^3J(7b,8) \approx 7.2$ ,  $^3J(7b,6) \approx 3.5$ , 1H, H(7b)).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 8.13 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.2$ ,  $^4J(12,14) = 1.2$ , 1H, H(12)), 7.69 (*dt*,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.6$ ,  $^4J(14,12) = 1.4$ , 1H, H(14)), 7.60 (*dxtripletoïde*,  $^3J(13,12) = 8.0$ ,  $^3J(13,14) = 7.6$ ,  $^4J(13,15) = 1.5$ , 1H, H(13)), 7.48 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.7$ ,  $^4J(15,13) = 1.4$ , 1H, H(15)), 7.37-7.31 (*m*, 2H, H(3')), 7.30-7.27 (*m*, 3H, H(4',5')), 6.08 (*d*,  $^4J(3,5) = 1.4$ , 1H, H(3)), 5.15 (*m*, 1H, H(5)), 5.03 (*s*, 2H, H(1')), 3.84 (*m*, 1H, H(6)), 2.53-2.35 (*m*, 2H, H(8)), 1.59-1.54 (*m*, 1H, H(7a)), 1.59 (*s*, 9H, H(3'')), 1.36-1.27 (*m*, 1H, H(7b)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 1** : 173.5 (C(9)); 168.2 (C(2)); 159.0 (C(1'')); 149.5 et 147.9 (C(10) et (C(11))); 135.6 (C(2')); 133.6 (C(14)); 131.3 (C(15)); 130.5 (C(13)); 129.2 (C(4)); 128.5 (C(3')); 128.2 (C(5')); 128.2 (C(4')); 125.8 (C(3)); 124.8 (C(12)); 83.8 (C(2'')); 70.3 (C(6)); 66.4 (C(1')); 65.9 (C(5)); 31.2 (C(8)); 28.0 (C(3'')); 26.5 (C(7)).

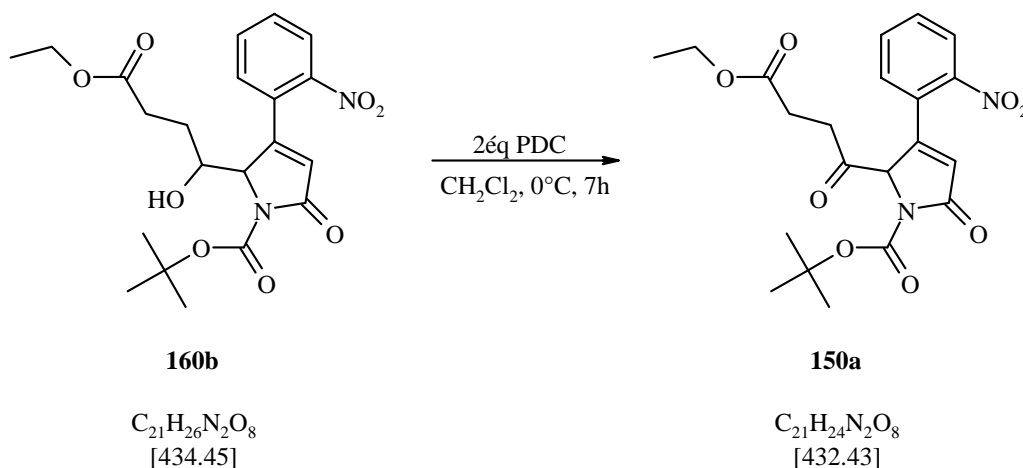
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **isomère 2** : 173.0 (C(9)); 167.5 (C(2)); 157.6 (C(1'')); 151.5 et 147.2 (C(10) et (C(11))); 135.8 (C(2')); 133.9 (C(14)); 131.4 (C(15)); 130.8 (C(13)); 128.5 (C(3')); 128.3 (C(4)); 128.1 (C(5)); 125.5 (C(3)); 125.1 (C(12)); 84.5 (C(2'')); 70.9 (C(6)); 69.1 (C(5)); 66.2 (C(1')); 30.6 (C(8)); 28.0 (C(7,3'')).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 519.0

**HR-MS** : 519.1739 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 519.1743)

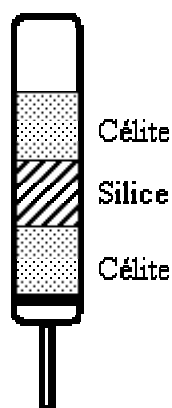
## 16.6 Oxydation de l'alcool exocyclique

### 16.6.1 Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150a**



227 mg (0.52 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **160b** sont dissouts dans 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec sous argon et 2 g de tamis moléculaire 4 Å (préalablement préparé comme suit : le tamis moléculaire préséché dans l'étuve toute une nuit est placé dans un ballon et chauffé ( $\sim 300^\circ\text{C}$ ) sous vide pendant 2 heures). La température est abaissée à  $0^\circ\text{C}$  et 393 mg (1.04 mmol) de pyridinium dichromate (PDC) sont ajoutés à la solution. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion complète du produit de départ ( $\sim 6\text{h}$ ).

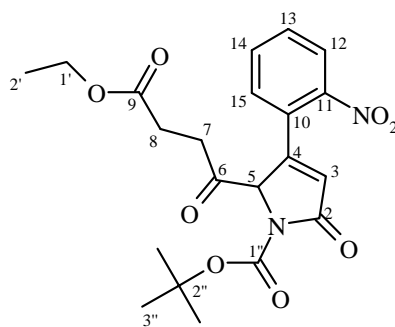
La solution est ensuite filtrée sur un mélange de célite et de silice comme l'illustre la figure .



**Figure 188** : fritté comportant une couche de silice entre deux couche de célite

Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (3:7).

On recueille 173.4 mg (77%) d'une pâte légèrement jaune.



**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 3:7) : 0.48 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de KBr) : 3102<sub>m</sub>, 2982<sub>s</sub>, 2930<sub>s</sub>, 1787<sub>vs</sub>, 1728<sub>s</sub>, 1635<sub>w</sub>, 1605<sub>m</sub>, 1572<sub>m</sub>, 1530<sub>s</sub>, 1479<sub>m</sub>, 1460<sub>m</sub>, 1396<sub>s</sub>, 1371<sub>s</sub>, 1348<sub>s</sub>, 1329<sub>s</sub>, 1258<sub>s</sub>, 1208<sub>s</sub>, 1155<sub>s</sub>, 1126<sub>s</sub>, 1070<sub>s</sub>, 1037<sub>m</sub>, 1018<sub>m</sub>, 901<sub>m</sub>, 867<sub>m</sub>, 843<sub>s</sub>, 788<sub>m</sub>, 775<sub>m</sub>, 755<sub>s</sub>, 690<sub>m</sub>, 640<sub>w</sub>.

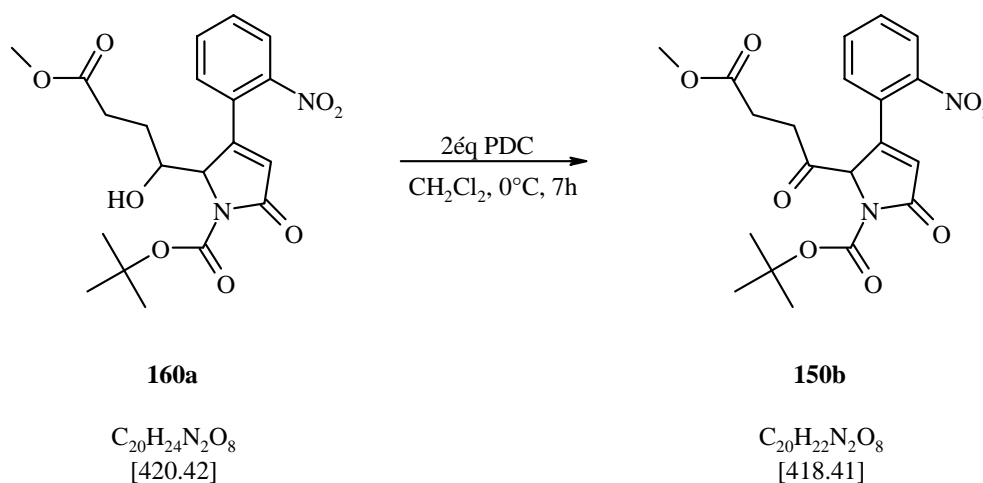
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.15 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.1, <sup>4</sup>*J*(12,14) = 1.4, 1H, H(12)), 7.70 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.4, 1H, H(14)), 7.63 (*dxtripletoïde*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.0, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.34 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.5, 1H, H(15)), 6.20 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.7, 1H, H(3)), 5.44 (*d*, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.7, 1H, H(5)), 4.05 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 2.84 (*dt* (partiellement résolu), <sup>2</sup>*J*(7a,7b) ≈ 19.0, 1H, H(7a)), 2.55 (*ddd*, <sup>2</sup>*J*(7b,7a) ≈ 19.0, <sup>3</sup>*J*(7b,8b) ≈ 7.1, <sup>3</sup>*J*(7b,8a) ≈ 5.7, 1H, H(7b)), 2.41 et 2.40 (*ddx* système *AB* (partiellement résolu), <sup>2</sup>*J*(8a,8b) ≈ 17.2, <sup>3</sup>*J*(8a,7b) ≈ 5.7, <sup>3</sup>*J*(8a,7a) ≈ 6.7, <sup>3</sup>*J*(8b,7a) ≈ 6.2, <sup>3</sup>*J*(8b,7b) ≈ 6.8, 2H, H(8a et b)), 1.55 (*s*, 9H, H(3'')), 1.19 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.2, 3H, H(2')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 201.4 (C(6)) ; 171.8 (C(9)) ; 167.3 (C(2)) ; 153.8 (C(1'')) ; 148.7 et 147.2 (C(10) et (C(11)) ; 133.8 (C(14)) ; 131.3 (C(15)) ; 131.1 (C(13)) ; 126.7 (C(4)) ; 125.8 (C(3)) ; 125.2 (C(12)) ; 84.7 (C(2'')) ; 71.9 (C(5)) ; 60.7 (C(1')) ; 32.9 (C(7)) ; 27.9 (C(3'')) ; 27.1 (C(8)) ; 14.1 (C(2')).

**ESI-MS**: [M + Na]<sup>+</sup> = 454.9

**HR-MS** : 455.1427 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 455.1430)

### 16.6.2 Synthèse du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150b**

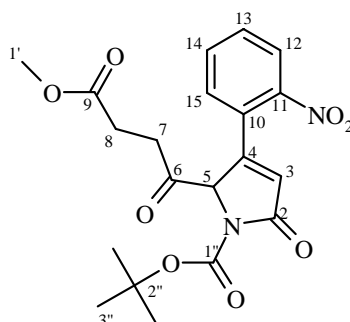


3.64 g (8.68 mmol) de 2-(3-méthoxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **160a** sont dissouts dans 500 ml de  $CH_2Cl_2$  sec sous argon et 3 g de tamis moléculaire 4 Å (préalablement préparé comme suit : le tamis moléculaire préséché dans l'étuve toute une nuit est placé dans un ballon et chauffé (~300°C) sous vide pendant 2 heures). La température est abaissée à 0°C et 6.31 g (17.36 mmol) de pyridinium dichromate (PDC) sont ajoutés à la solution. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion complète du produit de départ (~6h).

La solution est ensuite filtrée sur un mélange de célite et de silice comme l'illustre la figure , page .

Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $CH_2Cl_2/Et_2O$  (3:7).

On recueille 2.76 g (76%) d'une pâte légèrement jaune.



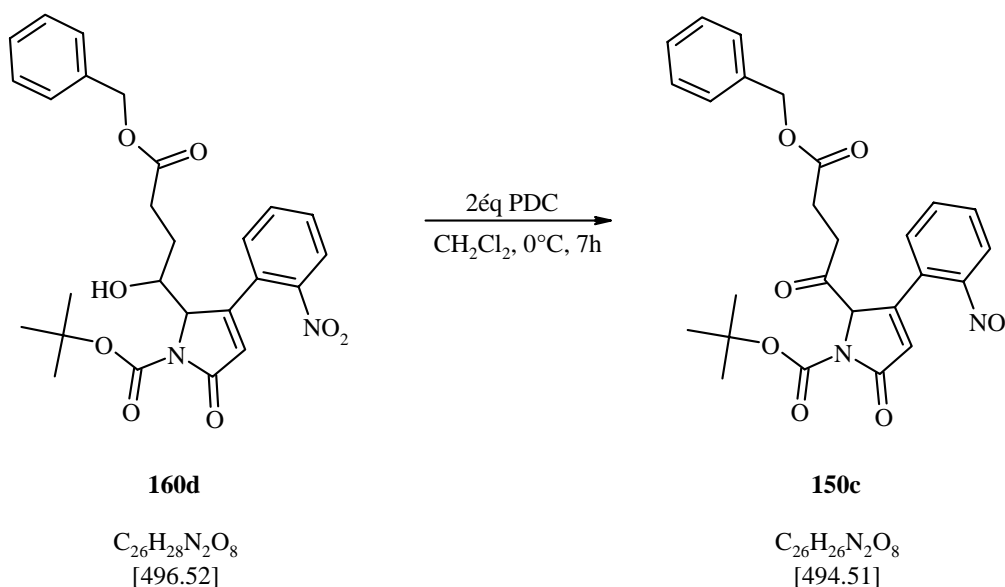
$R_f$  ( $CH_2Cl_2/Et_2O$  3:7) : 0.42 (UV + Ehrlich)

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 8.13 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.1$ ,  $^4J(12,14) = 1.2$ , 1H, H(12)), 7.68 (*dt*,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.5$ ,  $^4J(14,12) = 1.3$ , 1H, H(14)), 7.62 (*dxtripletoïde*,  $^3J(13,12) = 8.1$ ,  $^3J(13,14) = 7.6$ ,  $^4J(13,15) = 1.5$ , 1H, H(13)), 7.32 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,  $^4J(15,13) = 1.4$ , 1H, H(15)), 6.18 (*d*,  $^4J(3,5) = 1.7$ , 1H, H(3)), 5.42 (*d*,  $^4J(5,3) = 1.7$ , 1H, H(5)), 3.58 (*s*, 3H, H(1')), 2.83 (*dt*,  $^2J(7a,7b) \approx 19.1$ ,  $3J(7a,8) \approx 6.4$ , 1H, H(7a)), 2.55 (*ddd*,  $^2J(7b,7a) \approx 19.0$ ,  $^3J(7b,8b) \approx 7.0$ ,  $^3J(7b,8a) \approx 5.7$ , 1H, H(7b)), 2.41 et 2.39 (*ddx* système AB (partiellement résolu),  $^2J(8a,8b) \approx 17.3$ ,  $^3J(8a,7b) \approx 5.7$ ,  $^3J(8b,7a) \approx 6.3$ , 2H, H(8ab)), 1.53 (*s*, 9H, H(3'')).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 201.3 (C(6)) ; 172.2 (C(9)) ; 167.3 (C(2)) ; 153.8 (C(1'')) ; 148.6 et 147.2 (C(10) et C(11)) ; 133.8 (C(14)) ; 131.2 (C(15)) ; 131.1 (C(13)) ; 126.7 (C(4)) ; 125.8 (C(3)) ; 125.2 (C(12)) ; 84.7 (C(2'')) ; 71.9 (C(5)) ; 51.8 (C(1')) ; 32.9 (C(7)) ; 27.9 (C(3'')) ; 26.8 (C(8)).

ESI-MS :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 440.9$

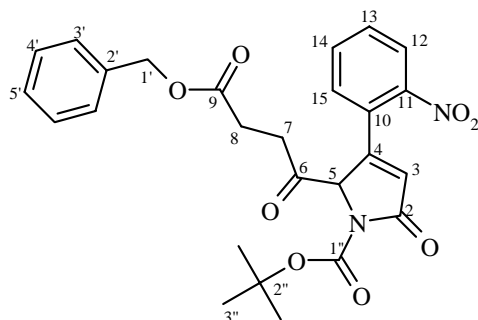
### 16.6.3 Synthèse du 2-(3-benzyloxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150c**



300 mg (0.60 mmol) de 2-(3-benzyloxycarbonyl-1-hydroxy-propyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **160d** sont dissouts dans 70 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec sous argon et 2 g de tamis moléculaire 4 Å (préalablement préparé comme suit : le tamis moléculaire préséché dans l'étuve toute une nuit est placé dans un ballon et chauffé ( $\sim 300^\circ\text{C}$ ) sous vide pendant 2 heures). La température est abaissée à  $0^\circ\text{C}$  et 454.8 mg (1.21 mmol) de pyridinium dichromate (PDC) sont ajoutés à la solution. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion complète du produit de départ ( $\sim 6\text{h}$ ).

La solution est ensuite filtrée sur un mélange de célite et de silice comme l'illustre la figure page .

Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d' $\text{Et}_2\text{O}$ . On recueille 235 mg (78%) d'une pâte légèrement jaune.



**R<sub>f</sub>** (Et<sub>2</sub>O) : 0.47 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de KBr) : 3093<sub>w</sub>, 3068<sub>w</sub>, 3033<sub>w</sub>, 2980<sub>m</sub>, 2928<sub>m</sub>, 2855<sub>w</sub>, 1786<sub>vs</sub>, 1733<sub>vs</sub>, 1636<sub>w</sub>, 1605<sub>m</sub>, 1572<sub>m</sub>, 1529<sub>s</sub>, 1498<sub>m</sub>, 1478<sub>m</sub>, 1557<sub>m</sub>, 1442<sub>m</sub>, 1371<sub>s</sub>, 1348<sub>s</sub>, 1328<sub>s</sub>, 1258<sub>s</sub>, 1201<sub>s</sub>, 1154<sub>vs</sub>, 1127<sub>s</sub>, 1071<sub>s</sub>, 1003<sub>m</sub>, 902<sub>w</sub>, 870<sub>m</sub>, 844<sub>m</sub>, 788<sub>m</sub>, 754<sub>s</sub>, 698<sub>m</sub>, 667<sub>w</sub>, 641<sub>w</sub>, 508<sub>w</sub>.

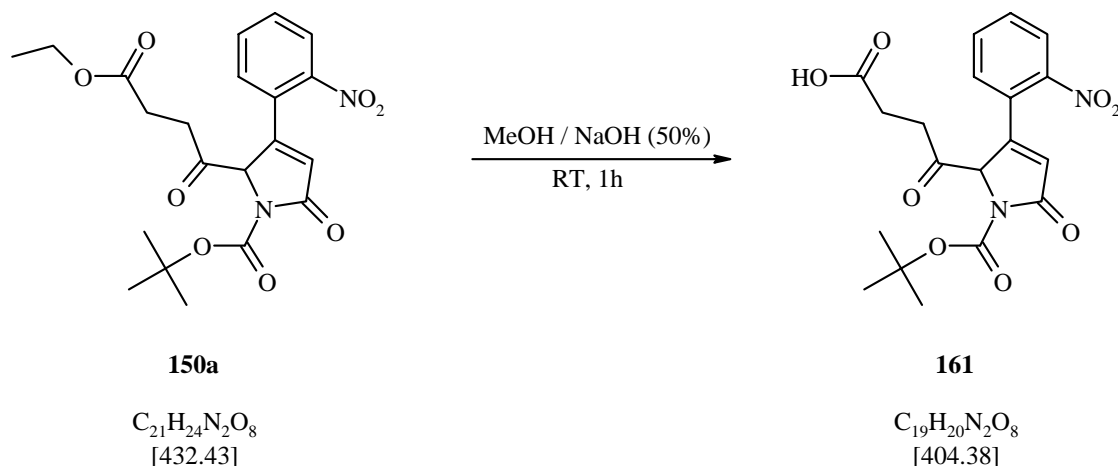
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.14 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(12,14) ≈ 1.8, 1H, H(12)), 7.64 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(14,12) ≈ 1.6, 1H, H(14)), 7.60 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(13,12)(13,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.7, 1H, H(13)), 7.36-7.27 (*m*, 6H, H(15,Bn)), 6.20 (*d*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 1.7, 1H, H(3)), 5.46 (*d*, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 1.7, 1H, H(5)), 5.06 et 5.03 (*2xd système AB*, <sup>2</sup>*J* = 12.4, 2H, H(1')), 2.87 (*dt* (partiellement résolu), <sup>2</sup>*J*(7a,7b) ≈ 18.8, 1H, H(7a)), 2.57 (*ddd* (partiellement résolu), <sup>2</sup>*J*(7b,7a) ≈ 18.5, 1H, H(7b)), 2.50-2.46 (*m*, 2H, H(8)), 1.54 (*s*, 9H, H(3'')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 201.3 (C(6)); 171.7 (C(9)); 167.3 (C(2)); 153.9 (C(1'')); 148.7 et 147.2 (C(10) et (C(11))); 135.7 (C(2')); 133.8 (C(14)); 131.3 (C(15)); 131.1 (C(13)); 128.5 (C(3')); 128.2 (C(5')); 128.0 (C(4')); 126.7 (C(4)); 125.8 (C(3)); 125.2 (C(12)); 84.7 (C(2'')); 71.9 (C(5)); 66.5 (C(1')); 33.0 (C(7)); 27.9 (C(3'')); 27.1 (C(8)).

**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 516.9

**HR-MS** : 517.1577 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 517.1587)

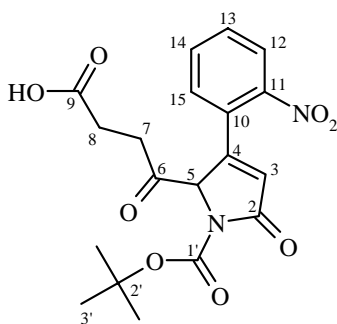
### 16.6.4 Synthèse du 2-(3-carboxy-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **161**



700 mg (1.62 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150a** sont dissouts dans 40 ml de MeOH et 3 ml de NaOH 50% sont ajoutés. La solution devient rapidement rouge puis brune. Après 1 heure et la disparition totale du produit de départ, la solution est extraite une fois à l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée à l'aide d'une solution d'HCl 3.5 N jusqu'à un pH de ~1. La phase aqueuse est alors extraite trois fois à l'éther et la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ .

Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5).

On recueille 262 mg (40%) d'un solide brun impur.



$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) : 0.19 (UV + Ehrlich)

**IR** (pastille de KBr) : 3276w, 3104w, 2981w, 2932w, 1784vs, 1726s, 1605m, 1572w, 1529s, 1478w, 1458w, 1396m, 1370m, 1347s, 1258m, 1154s, 1129m, 1074m, 871w, 844w, 788w, 756m, 691w.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 8.15 (dd,  $^3J(12,13) = 8.0$ ,  $^4J(12,14) = 1.4$ , 1H, H(12)), 7.68 (dt,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.4$ ,  $^4J(14,12) = 1.5$ , 1H, H(14)), 7.63 (ddd,  $^3J(13,12) = 8.0$ ,  $^3J(13,14) = 7.6$ ,  $^4J(13,15) = 1.6$ , 1H, H(13)), 7.29 (dd,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,  $^4J(15,13) = 1.6$ , 1H,

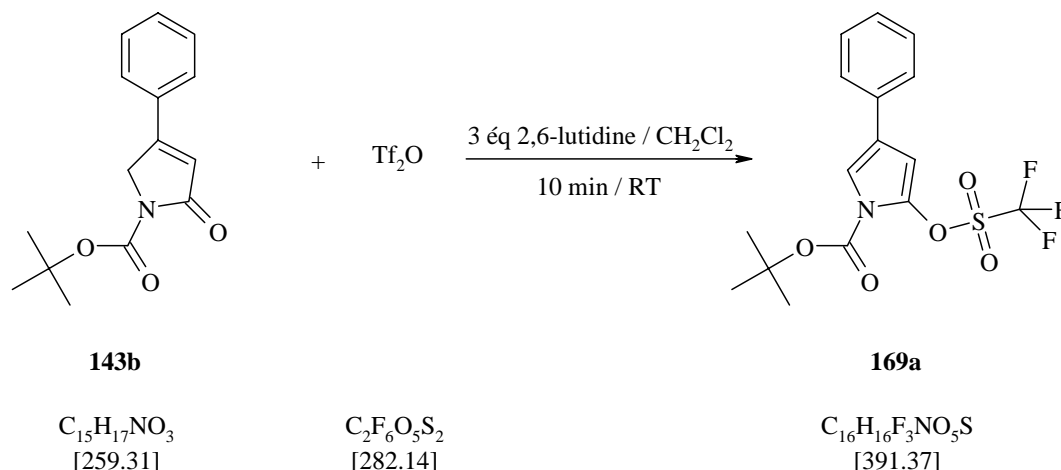
H(15)), 6.22 (*d*,  $^4J(3,5) = 1.7$ , 1H, H(3)), 5.46 (*d*,  $^4J(5,3) = 1.7$ , 1H, H(5)), ???, 1.55 (*s*, 9H, H(3')).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K): 201.1 (C(6)); 177.1 (C(9)); 167.3 (C(2)); 153.9 (C(1')); 148.7 et 147.2 (C(10) et (C(11))); 133.9 (C(14)); 131.3 (C(15)); 131.3 (C(13)); 126.5 (C(4)); 125.8 (C(3)); 125.3 (C(12)); 84.8 (C(2')); 71.6 (C(5)); 32.7 (C(7)); 27.9 (C(3')); 26.7 (C(8)).

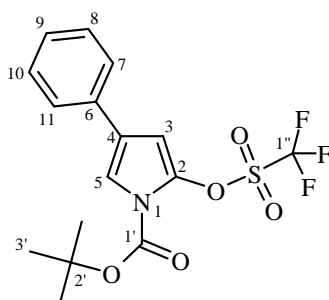
**ESI-MS** :  $[\text{M} - \text{H}]^- = 403.1$

## 16.7 Réduction des pyrrolidinones 143b et 150b

## 16.7.1 Synthèse du 4-phényl-2-trifluorométhanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester 169a



100 mg (0.38 mmol) de 2-oxo-4-phényl-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **143b** sont dissouts dans 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec sous argon et 0.13 ml (1.14 mmol) de 2,6-lutidine sont ajoutés. 0.09 ml (0.57 mmol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$  sont ajoutés goutte à goutte. La solution rouge est laissée sous agitation 10 min à température ambiante. La solution est ensuite lavée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée sous vide. 427.8 mg de produit brut sont obtenus. Le résidu est purifié une première fois par chromatographie flash par élution d'un mélange hexane/AcOEt (4:1). 180.9 mg sont récupérés. La pureté n'étant pas jugée suffisante, le produit est purifié une deuxième par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 124.3 mg (82%) de produit pure **169a** sont isolés.



**P.F.** = 78-80°C

**Rf** (hexane/AcOEt 4:1) : 0.55 ; ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 0.78 (UV + Ehrlich)

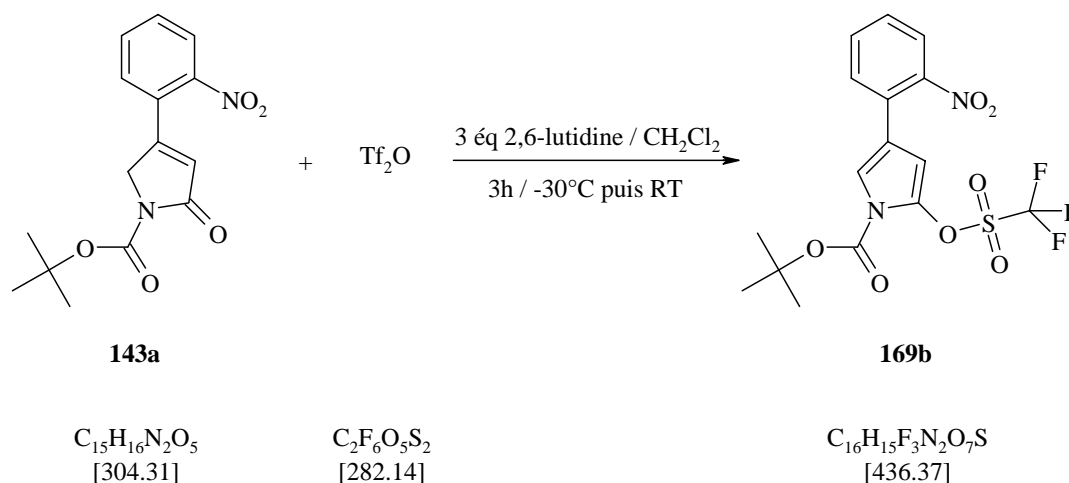
**IR** (pastille de KBr) : 2988w, 1761s, 1596m, 1575m, 1539m, 1455m, 1428s, 1396s, 1362s, 1321s, 1290s, 1245s, 1226s, 1208s, 1154s, 1136s, 1098s, 921w, 873m, 835s, 781w, 747m, 716m, 688m, 600m, 577m, 497w.

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.55 (*m*, 2H, H(7,11)), 7.44 (*m*, 2H, H(8,10)), 7.41 (*d*,  $^4J(5,3) = 2.3$ , 1H, H(5)), 7.34 (*m*, 1H, H(9)), 6.43 (*m*,  $^4J(3,5) = 2.3$ ,  $^6J(3,-\text{F}_3) \approx 0.8$ , 1H, H(3)), 1.72 (*s*, 9H, H(3')).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 147.0 (C(1')); 133.4 (C(6)); 132.8 (C(4)); 128.8 (C(9)); 127.2 (C(2)); 125.3 (C(8,10)); 123.8 (C(7,11)); 118.7 (*q*, C(1'')); 114.0 (C(5)); 100.4 (C(3)); 86.5 (C(13)); 27.9 (C(14)).

**ESI-MS** :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 413.9$

### 16.7.2 Synthèse du 4-(2-nitro-phényl)-2-trifluorométhanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **169b**

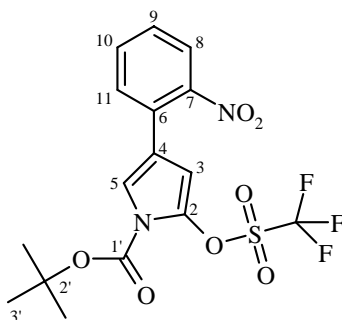


100 mg (0.33 mmol) de 4-(2-nitrophényl)-2-oxo-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylique acide tertbutyl ester **143a** sont dissouts dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre et la température est abaissée à  $0^\circ\text{C}$ . 0.11 ml (0.99 mmol) de 2,6-lutidine sont ajoutés puis 0.076 ml (0.046 mmol) d'anhydride triflique goutte à goutte sur environ 15 min. La solution devient rapidement jaune puis brune. Après 2h, la  $^1\text{H}$ -RMN montre qu'il y a encore du produit de départ. La température est alors remontée à température ambiante et le mélange est laissé sous agitation encore une heure.

La réaction est traitée avec 15 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat., les phases sont séparées, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et le solvant évaporé.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

On récupère 87.4 mg (61%) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 0.65 (UV + Ehrlich)

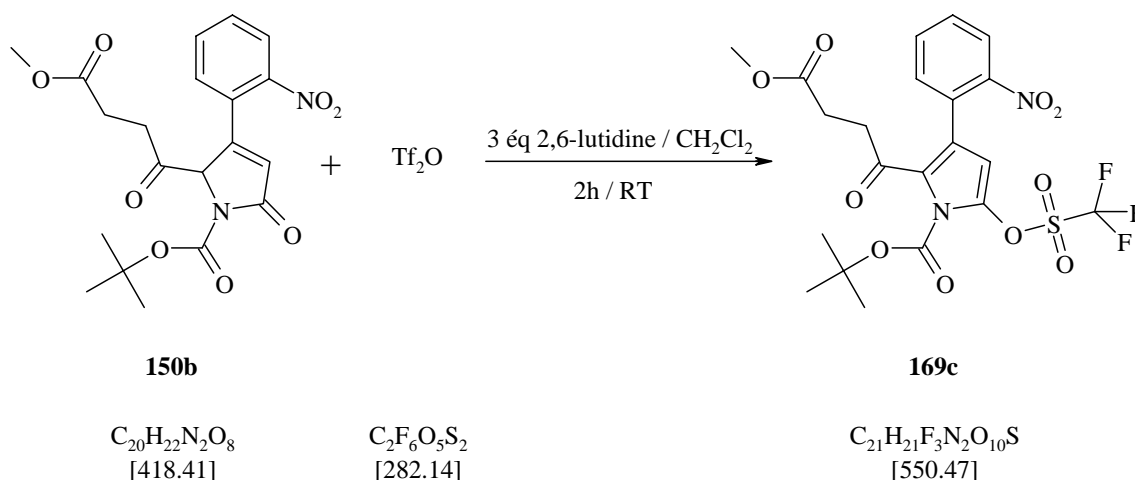
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.80 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(8,9) ≈ 8.2, <sup>4</sup>*J*(8,10) ≈ 1.5, 1H, H(8)), 7.61 (*ddd* (partiellement résolu), <sup>3</sup>*J*(10,9) et <sup>3</sup>*J*(10,11) ≈ 7.1 et 7.6, <sup>4</sup>*J*(10,8) ≈ 1.5, 1H, H(10)), 7.47-7.43 (*m* (partiellement résolu), <sup>3</sup>*J*(9,10) ≈ 7.8, <sup>4</sup>*J*(9,11) ≈ 1.5, 2H, H(9,11)), 7.23 (*d*, <sup>4</sup>*J*(5,3) = 2.3, 1H, H(5)), 6.12 (*dq*, <sup>4</sup>*J*(3,5) = 2.3, <sup>6</sup>*J*(3,CF<sub>3</sub>) = 0.8, 1H, H(3)), 1.64 (*s*, 9H, H(3')).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 148.9 (C(1')) ; 146.7 (C(7)) ; 133.1 (C(6)) ; 132.4 (C(10)) ; 131.3 (C(11)) ; 128.5 (C(9)) ; 127.7 (C(4)) ; 124.1 (C(8)) ; 119.2 (C(2)) ; 118.7 (q, <sup>1</sup>*J*(C,F) = 321.5, CF<sub>3</sub>) ; 116.6 (C(5)) ; 102.9 (C(3)) ; 87.0 (C(2')) ; 27.8 (C(3')).

**<sup>19</sup>F-RMN** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : -72.3 (*d*, <sup>6</sup>*J*(CF<sub>3</sub>,3) = 0.7, 3F, CF<sub>3</sub>).

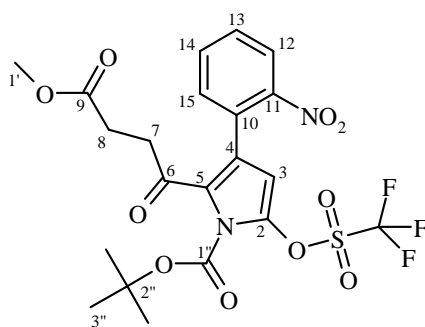
**ESI-MS** : [M + Na]<sup>+</sup> = 458.7

### 16.7.3 Synthèse du 2-(3-méthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-trifluoro méthanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **169c**



114.6 mg (0.27 mmol) de 2-(3-méthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150b** sont dissouts dans 15 ml de  $CH_2Cl_2$  sec sous argon. 0.095 ml (0.82 mmol) de 2,6-lutidine puis 0.07 ml (0.41 mmol) sont ajoutés. La solution devient rapidement rouge puis brune. Après 2h sous agitation, la solution est traitée avec de l'eau, et la phase aqueuse est extraite avec du  $CH_2Cl_2$ . Les phases organiques réunies sont séchées sur  $MgSO_4$  et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange AcOEt/hexane (4:6).

On récupère 31.2 mg (21%) de produit **169c**.



$R_f$  (AcOEt/hexane 4:6) : 0.44 (UV + Ehrlich)

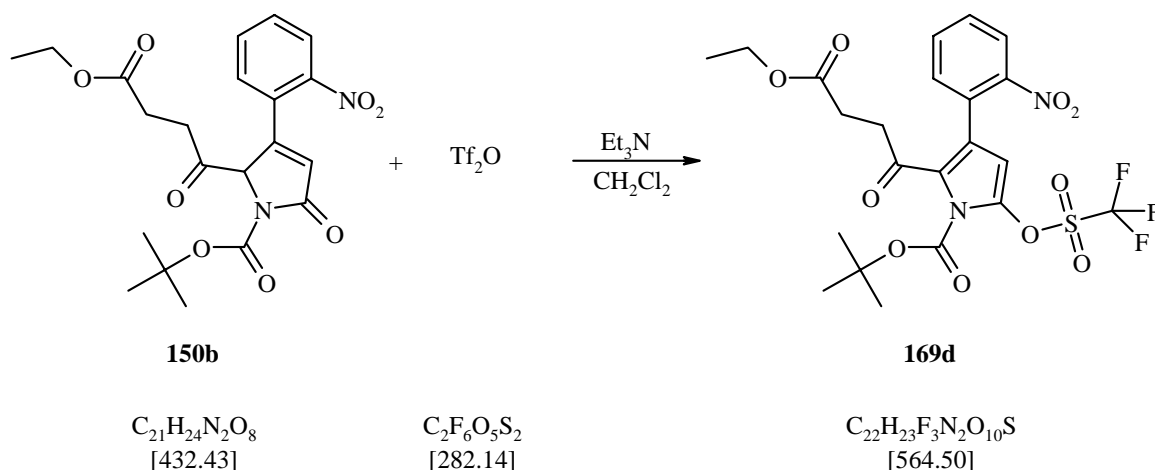
$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 8.06 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.0$ ,  $^4J(12,14) = 1.2$ , 1H, H(12)), 7.69 (*td*,  $^3J(14,15)(14,13) = 7.5$ ,  $^4J(14,12) = 1.4$ , 1H, H(14)), 7.61 (*ddd*,  $^3J(13,12) = 8.1$ ,  $^3J(13,14) = 7.5$ ,  $^4J(13,15) = 1.6$ , 1H, H(13)), 7.48 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,  $^4J(15,13) \approx 1.5$ , 1H, H(15)), 5.03 (*m* (partiellement résolu),  $^6J(3,CF_3) \approx 0.6$ , 1H, H(3)), 3.62 (*s*, 3H, H(1')), 2.64-2.60 (*m*, 2H, H(7)), 2.54-2.51 (*m*, 2H, H(8)), 1.64 (*s*, 9H, H(3'')).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 190.0 (C(6)) ; 172.5 (C(9)) ; 149.0 (C(1')) ; 146.3 (C(11)) ; 135.1 (C(10)) ; 133.0 (C(15)) ; 132.8 (C(14)) ; 129.9 (C(13)) ; 127.9 (C(4)) ; 126.8

(C(5)); 124.6 (C(2)); 124.5 (C(12)); 120.7 (q,  $^1J(\text{C},\text{F}) = 322.4$ ,  $\text{CF}_3$ ); 101.9 (C(3)); 88.2 (C(2'')); 51.7 (C(1')); 36.4 (C(7)); 27.8 (C(8)); 27.4 (C(3'')).

ESI-MS:  $[\text{M} + \text{K}]^+ = 588.8$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 572.8$

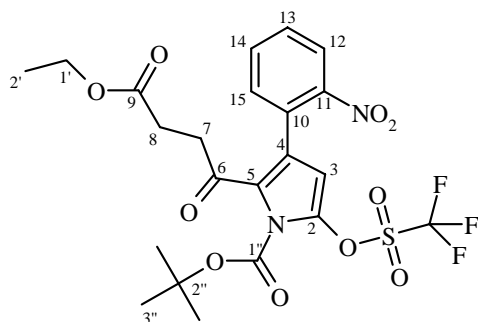
#### 16.7.4 Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-trifluoro méthanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **169d**



1.52 g (3.52 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **150b** sont dissouts dans 80 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec et la température est abaissée à  $-10^\circ\text{C}$ . 711 mg (7.04 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  sont ajoutés suivis de 0.83 ml (4.93 mmol) de  $\text{Tf}_2\text{O}$ . La température est maintenue à  $-10^\circ\text{C}$  et la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition complète du produit de départ.

40 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat. sont ajoutés à la solution et les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution sat. de  $\text{NaCl}$ , séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporée.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $\text{AcOEt}$ /hexane (4:6). On recueille 1.4 g (71%) d'une huile légèrement orange.



$R_f$  ( $\text{AcOEt}$ /hexane 4:6) : 0.42 (UV + Ehrlich)

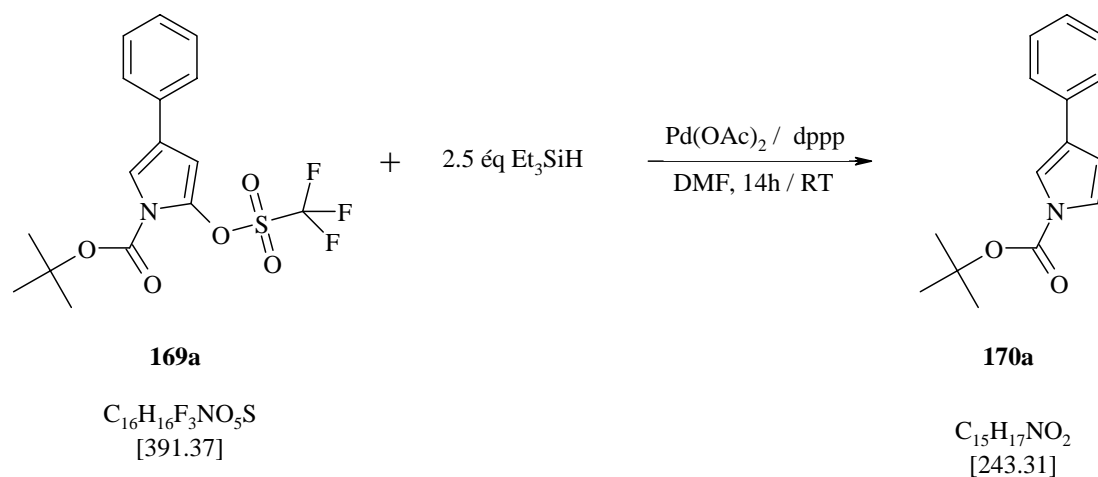
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 8.02 (ddd,  $^3J(12,13) = 8.1$ ,  $^4J(12,14) = 1.4$ ,  $^5J(12,15) = 0.3$ , 1H, H(12)), 7.65 (td,  $^3J(14,15)(14,13) = 7.5$ ,  $^4J(14,12) = 1.4$ , 1H, H(14)), 7.57 (ddd,  $^3J(13,12) = 8.1$ ,  $^3J(13,14) = 7.5$ ,  $^4J(13,15) = 1.6$ , 1H, H(13)), 7.43 (ddd,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,

$^4J(15,13) = 1.6$ ,  $^5J(15,12) = 0.3$ , 1H, H(15)), 5.99 (*m* (partiellement résolu),  $^6J(3,CF_3) \approx 0.7$ , 1H, H(3)), 4.02 (*q*,  $^3J(1',2') = 7.2$ , 2H, H(1')), 2.58-2.54 (*m*, 2H, H(7)), 2.48-2.45 (*m*, 2H, H(8)), 1.60 (*s*, 9H, H(3'')), 1.16 (*t*,  $^3J(2',1') = 7.2$ , 3H, H(2')).

$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 190.0 (C(6)) ; 172.0 (C(9)) ; 148.9 (C(1')) ; 146.2 (C(11)) ; 135.1 (C(10)) ; 133.0 (C(15)) ; 132.8 (C(14)) ; 129.9 (C(13)) ; 127.9 (C(4)) ; 126.7 (C(5)) ; 124.5 (C(2)) ; 124.5 (C(12)) ; 118.6 (*q*,  $^1J(C,F) = 321.1$ ,  $CF_3$ ) ; 101.9 (C(3)) ; 88.1 (C(2'')) ; 60.5 (C(1')) ; 36.3 (C(7)) ; 28.1 (C(8)) ; 27.3 (C(3'')) ; 14.1 (C(2')).

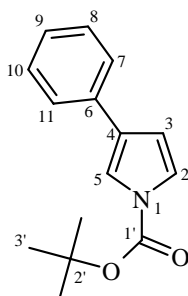
ESI-MS :  $[M + Na]^+ = 586.8$

### 16.7.5 Synthèse du 3-phényl-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **170a**



115 mg (0.29 mmol) de 4-phényl-2-trifluorométhanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **169a** sont dissouts dans 2 ml de DMF. Sous agitation, sont ajoutés 1.3 mg (0.006 mmol) de  $Pd(OAc)_2$  et 2.4 mg (0.006 mmol) de dppp. La solution devient brune. 0.115 ml (0.725 mmol) de  $Et_3SiH$  sont ajoutés goutte à goutte. La solution devient brun-foncée. La solution est laissée sous agitation durant 14h à température ambiante. La solution est ensuite diluée avec de l'éther et lavée successivement avec de l'eau, du  $NaHCO_3$  et une sol. de  $NaCl$  sat.. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange hexane/ $CH_2Cl_2$  (4:6).

9.3 mg (13%) de produit pure **170a** sont récupérés.



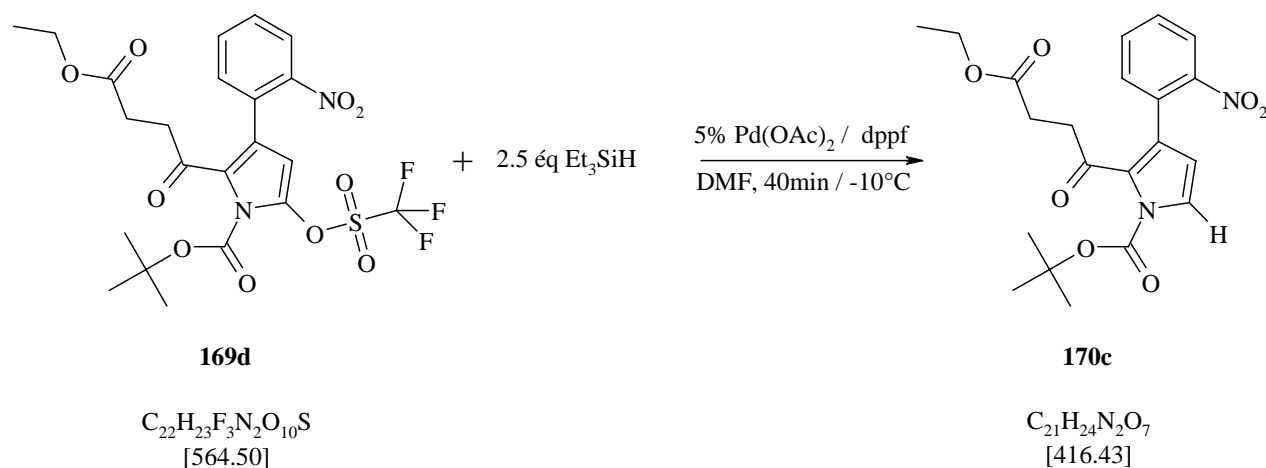
$R_f$  (hexane/ $CH_2Cl_2$  4:6) : 0.45 (UV + Ehrlich)

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.57-7.54 (*m*, 2H, H(7,11)), 7.53 (*t*,  $^4J(5,2)(5,3) \approx 1.8$ , 1H, H(5)), 7.40-7.36 (*m*, 2H, H(8,10)), 7.30 (*dd*,  $^3J(2,3) \approx 3.2$ ,  $^4J(2,5) \approx 2.2$ , 1H, H(2)), 7.27-7.23 (*m*, 1H, H(9)), 6.57 (*dd*,  $^3J(3,2) = 3.3$ ,  $^4J(3,5) = 1.8$ , 1H, H(3)), 1.64 (*s*, 9H, H(3')).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 148.8 (C(1')) ; 134.3 (C(6)) ; 128.7 (C(8,10)) ; 127.8 (C(4)) ; 126.5 (C(9)) ; 125.5 (C(7,11)) ; 120.9 (C(2)) ; 115.7 (C(5)) ; 110.4 (C(3)) ; 83.8 (C(2')) ; 22.7 (C(3')).

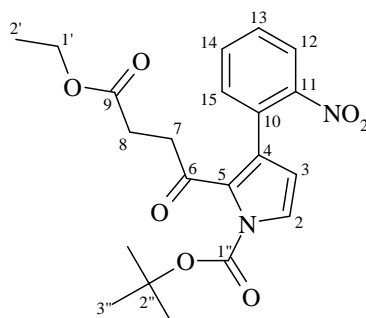
ESI-MS :  $[\text{M} + \text{K}]^+ = 281.9$

### 16.7.6 Synthèse du 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **170c**



1.37 g (2.43 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-5-trifluoro méthanesulfonyloxy-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **169d** sont dissouts dans 15 ml de DMF auxquels sont ajoutés 27.3 mg (0.12 mmol) de  $\text{Pd(OAc)}_2$  et 67.3 mg (0.12 mmol) de dppf. La température est portée à  $-10^\circ\text{C}$  et 0.96ml (6.08 mmol) de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  sont ensuite additionnées. La solution devient rapidement brune très foncée. Après 30 à 40 min (suivi par  $^1\text{H-RMN}$ ), la solution est diluée avec de l'éther et le mélange est successivement lavée avec de l'eau, une solution de  $\text{NaHCO}_3$  sat. et une solution de  $\text{NaCl}$  sat. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée.

Le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange hexane/éther (1:1). 649 mg (64%) de produit pure **170c** sont récupérés.



**R<sub>f</sub>** (hexane/éther 1:1) : 0.28 (UV + Ehrlich)

**IR** (film) : 3149<sub>w</sub>, 3071<sub>w</sub>, 2983<sub>m</sub>, 2937<sub>m</sub>, 1740<sub>vs</sub>, 1681<sub>s</sub>, 1615<sub>w</sub>, 1563<sub>m</sub>, 1530<sub>vs</sub>, 1492<sub>m</sub>, 1478<sub>m</sub>, 1459<sub>m</sub>, 1436<sub>m</sub>, 1413<sub>s</sub>, 1372<sub>s</sub>, 1345<sub>vs</sub>, 1280<sub>s</sub>, 1260<sub>s</sub>, 1215<sub>s</sub>, 1149<sub>vs</sub>, 1071<sub>m</sub>, 1038<sub>m</sub>, 995<sub>w</sub>, 943<sub>w</sub>, 931<sub>w</sub>, 877<sub>w</sub>, 851<sub>s</sub>, 844<sub>s</sub>, 787<sub>m</sub>, 752<sub>s</sub>, 703<sub>w</sub>, 651<sub>w</sub>, 605<sub>w</sub>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.95 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(12,13) = 8.1, <sup>4</sup>*J*(12,13) = 1.3, 1H, H(12)), 7.60 (*dt*, <sup>3</sup>*J*(14,13)(14,15) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(14,12) = 1.4, 1H, H(14)), 7.51 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*(13,12) = 8.1, <sup>3</sup>*J*(13,14) = 7.5, <sup>4</sup>*J*(13,15) = 1.5, 1H, H(13)), 7.42 (*dd*, <sup>3</sup>*J*(15,14) = 7.6, <sup>4</sup>*J*(15,13) = 1.5, 1H, H(15)), 7.29 (*d*, <sup>3</sup>*J*(2,3) = 3.3, 1H, H(3)), 6.16 (*d*, <sup>3</sup>*J*(3,2) = 3.2, 1H, H(3)), 4.06 (*q*, <sup>3</sup>*J*(1',2') = 7.1, 2H, H(1')), 2.86 (*t*, <sup>3</sup>*J*(7,8) ≈ 7.2, 2H, H(7)), 2.55 (*t*, <sup>3</sup>*J*(8,7) ≈ 7.2, 2H, H(8)), 1.61 (*s*, 9H, H(3'')), 1.20 (*t*, <sup>3</sup>*J*(2',1') = 7.1, 3H, H(2')).

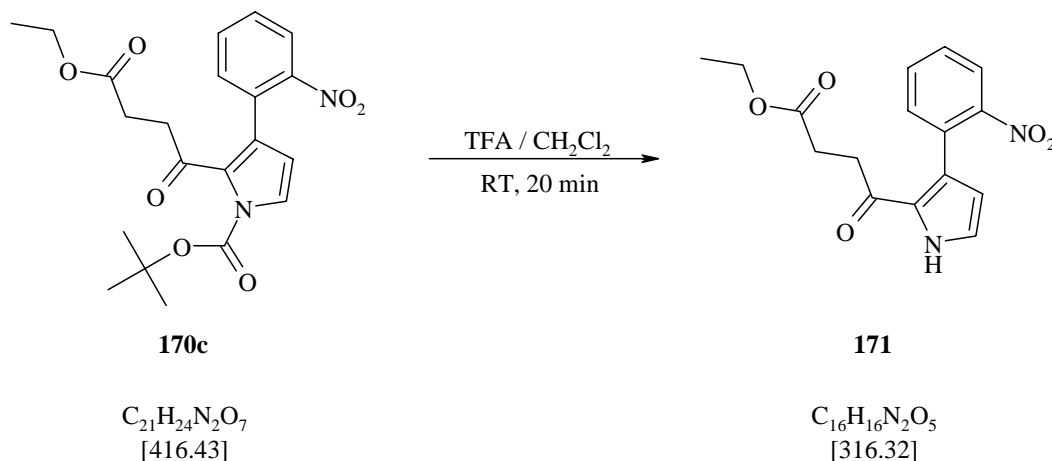
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 193.8 (C(6)) ; 172.4 (C(9)) ; 149.3 (C(1'')) ; 148.3 (C(11)) ; 133.9 (C(15)) ; 132.3 (C(14)) ; 130.2 (C(10)) ; 128.9 (C(13)) ; 128.7 (C(5)) ; 127.0 (C(4)) ; 124.1 (C(12)) ; 123.7 (C(2)) ; 112.2 (C(3)) ; 85.6 (C(2'')) ; 60.4 (C(1')) ; 38.0 (C(7)) ; 28.6 (C(8)) ; 27.7 (C(3'')) ; 14.1 (C(2')).

**ESI-MS**: [M + K]<sup>+</sup> = 454.9, [M + Na]<sup>+</sup> = 438.9

**HR-MS** : 439.1475 [M + Na]<sup>+</sup> (calculé 439.1481)

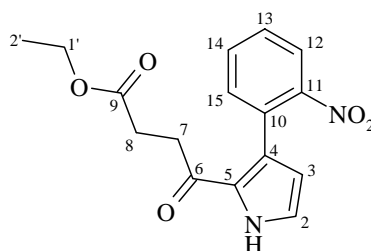
## 16.8 N-déprotection du pyrrole 170c

### 16.8.1 Synthèse du 4-[3-(2-nitro-phényl)-1H-pyrrol-2-yl]-4-oxo-butrique acide éthyle ester 171



374 mg (0.90 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **170c** sont dissouts dans 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 2 ml de TFA sont ajoutés à température ambiante. La réaction est suivie par  $^1\text{H}$ -RMN. Après 20 min, la solution est traitée avec 10 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat. et la phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{NaCl}$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et les solvants sont évaporés.

251 mg (88%) de produit pure **171** sont récupérés.



**IR** (pastille de KBr) : 3289s, 3130w, 3115w, 2975m, 2929m, 2903m, 2868w, 2610w, 2554w, 1998w, 1964w, 1886w, 1847w, 1734s, 1629vs, 1571m, 1529vs, 1494s, 1481m, 1412s, 1372s, 1353s, 1308m, 1291m, 1276m, 1259m, 1221s, 1202s, 1183s, 1162m, 1121m, 1100m, 1075m, 1032m, 1012m, 976w, 965w, 938m, 896w, 884w, 852m, 791m, 771s, 758s, 715w, 701m, 647w, 621w, 588w, 529w.

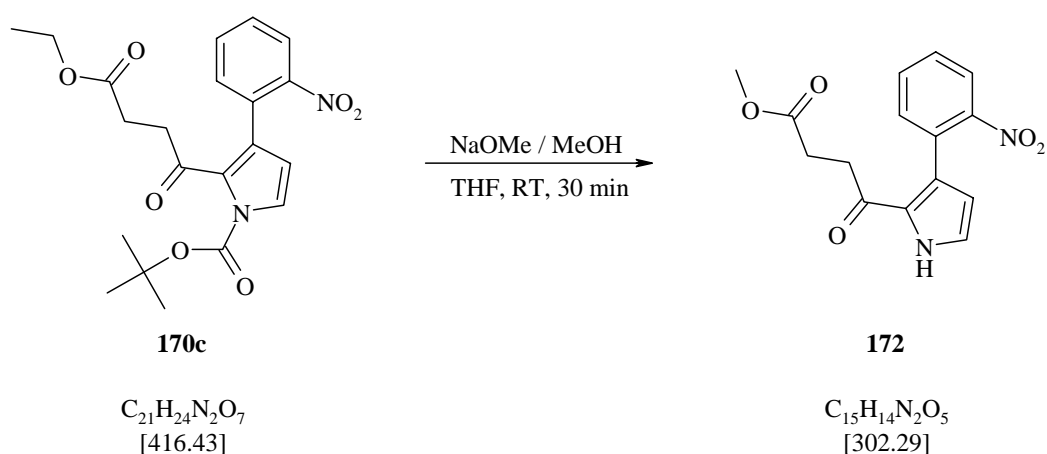
**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 9.73 (*s br*, 1H, H(NH)), 7.95 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.1$ ,  $^4J(12,13) = 1.3$ , 1H, H(12)), 7.64 (*dt*,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.5$ ,  $^4J(14,12) = 1.4$ , 1H, H(14)), 7.55 (*dxtripletoïde*,  $^3J(13,12) = 8.1$ ,  $^3J(13,14) = 7.5$ ,  $^4J(13,15) = 1.6$ , 1H, H(13)), 7.50 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,  $^4J(15,13) = 1.6$ , 1H, H(15)), 7.02 (*tripletoïde*,  $^3J(2,\text{NH}) = 3.0$ ,  $^3J(2,3) = 2.6$ , 1H, H(3)), 6.20 (*t*,  $^3J(3,2)(3,\text{NH}) = 2.7$ , 1H, H(3)), 4.07 (*q*,  $^3J(1',2') = 7.1$ , 2H, H(1')), 2.57-2.51 (*m*, 4H, H(7,8)), 1.20 (*t*,  $^3J(2',1') = 7.1$ , 3H, H(2')).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 188.5 (C(6)) ; 172.7 (C(9)) ; 149.7 (C(11)) ; 132.8 (C(15)) ; 132.3 (C(14)) ; 130.9 (C(10)) ; 128.9 (C(13)) ; 128.8 (C(5)) ; 125.8 (C(4)) ; 124.0 (C(12)) ; 123.0 (C(2)) ; 112.8 (C(3)) ; 60.5 (C(1')) ; 33.7 (C(7)) ; 28.0 (C(8)) ; 14.1 (C(2')).

ESI-MS :  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 339.1$

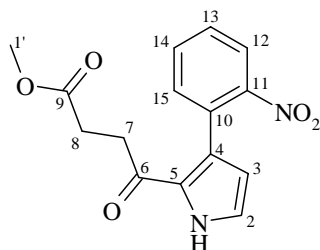
HR-MS : 339.0952  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  (calculé 339.0957)

### 16.8.2 Synthèse du 4-[3-(2-nitro-phényl)-1H-pyrrol-2-yl]-4-oxo-butrique acide méthyle ester **172**



Sous atmosphère d'argon, 132.7 mg (0.32 mmol) de 2-(3-éthoxycarbonyl-propionyl)-3-(2-nitro-phényl)-pyrrole-1-carboxylique acide tert-butyl ester **170c** sont dissouts dans 4 ml de THF sec. 5.7 mg (0.11 mmol) de NaOMe dissouts dans 1 ml de MeOH sont ajoutés à température ambiante. La solution est maintenue sous agitation pendant 30 min, puis est diluée avec 5 ml d'éther et traitée avec de l'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur un mélange de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et de  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et les solvants sont évaporés.

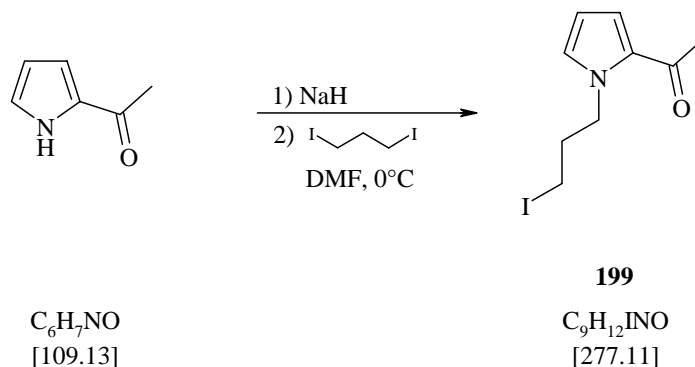
52.2 mg (54%) de produit **172** sont récupérés.



$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 9.57 (*s br*, 1H, H(NH)), 7.96 (*dd*,  $^3J(12,13) = 8.1$ ,  $^4J(12,13) = 1.2$ , 1H, H(12)), 7.65 (*dt*,  $^3J(14,13)(14,15) = 7.5$ ,  $^4J(14,12) = 1.3$ , 1H, H(14)), 7.56 (*ddd*,  $^3J(13,12) = 8.0$ ,  $^3J(13,14) = 7.6$ ,  $^4J(13,15) = 1.5$ , 1H, H(13)), 7.50 (*dd*,  $^3J(15,14) = 7.5$ ,  $^4J(15,13) = 1.5$ , 1H, H(15)), 7.02 (*triplettoïde*,  $^3J(2,\text{NH}) = 2.9$ ,  $^3J(2,3) = 2.7$ , 1H, H(3)), 6.20 (*t*,  $^3J(3,2)(3,\text{NH}) = 2.7$ , 1H, H(3)), 3.63 (*s*, 3H, H(1')), 2.55 (*s*, 4H, H(7,8)).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 188.3 (C(6)) ; 173.2 (C(9)) ; 149.7 (C(11)) ; 132.8 (C(15)) ; 132.3 (C(14)) ; 130.9 (C(10)) ; 129.0 (C(13)) ; 128.8 (C(5)) ; 125.8 (C(4)) ; 124.0 (C(12)) ; 123.0 (C(2)) ; 112.8 (C(3)) ; 51.7 (C(1')) ; 33.6 (C(7)) ; 27.7 (C(8)) ; 14.1 (C(2')).

### 16.8.3 Synthèse du 1-[1-(3-iodo-propyl)-1H-pyrrol-2-yl]-éthanone **199** <sup>132</sup>

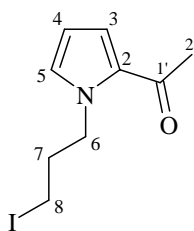


Sous atmosphère d'argon, 500 mg (4.58 mmol) de 2-acétylpyrrole sont dissouts dans 50 ml de DMF anhydre et la température est portée à 0°C. 132 mg (5.5 mmol) de NaH sont ajoutés et la solution est laissée sous agitation pendant 15 min afin que la déprotonation soit complète. 1.3 ml (11.45 mmol) 1,3-diiodobutane sont ajoutés goutte à goutte sur environ 5 min.

Après 2h, la solution est diluée avec ~70 ml d'éther et traitée avec de l'eau puis la phase aqueuse est extraite avec de l'éther et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de NaCl sat..

Les solvants sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange éther/hexane (4:6).

On recueille 825 mg (65%) d'un liquide incolore.



$R_f$  (éther/hexane 4:6) : 0.42 (UV + Ehrlich)

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 6.98 (*dd*,  $^3J(5,4) = 4.0$ ,  $^4J(5,3) = 1.7$ , 1H, H(5)), 6.95 (*dd*,  $^3J(3,4) = 2.4$ ,  $^4J(3,5) = 1.8$ , 1H, H(3)), 6.13 (*dd*,  $^3J(4,5) = 4.1$ ,  $^3J(4,3) = 2.5$ , 1H, H(4)), 4.40 (*t*,  $^3J(6,7) = 6.5$ , 2H, H(6)), 3.06 (*t*,  $^3J(8,7) = 6.6$ , 2H, H(8)), 2.42 (*s*, 3H, H(2')), 2.23 (*quint.*,  $^3J(7,6)(7,8) = 6.5$ , 2H, H(7)).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 188.3 (C(1')) ; 130.8 (C(3)) ; 130.0 (C(2)) ; 120.8 (C(5)) ; 108.3 (C(4)) ; 49.8 (C(6)) ; 34.3 (C(7)) ; 27.4 (C(2')) ; 3.3 (C(8)).

ESI-MS :  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 278.0$



---

## 17 Références bibliographiques

- [1] Vollhart, K. P. C.; Schore, N. E. In *Traité de chimie organique*; 2<sup>ème</sup> édition ed.; Edited by De Boeck Université, Ed.; Bruxelles, 1995; pp 988-1022.
- [2] Jackson, A. H. In *Comprehensive organic chemistry*; Pergamon press ed.; Edited by Sammes, P. G., Ed.; London, 1979; pp 276-309.
- [3] Cironi, P.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2959-2962.
- [4] Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917-9922.
- [5] Yang, Y.-P.; Cheng, M.-J.; Teng, C.-M.; Chang, Y.-M.; Tsai, I.-L.; Chen, I.-S. *Phytochemistry* **2002**, *61*, 567-572.
- [6] Gossauer, A. *Progress in the chemistry of organic natural products*; Springer-Verlag: Vienne, 2003.
- [7] Fürstner, A. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- [8] Peschko, C.; Winklhofer, C.; Steglich, W. *Chem.Eur.J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [9] Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Pierens, G. K.; Quinn, R. J. *J.Nat.Prod.* **1999**, *62*, 419-424.
- [10] Kraeutler, B. *Biochem.Soc.Trans.* **2002**, *30*, 625-630.
- [11] Soldermann, C. *Synthèse d'un précurseur stable du porphobilinogène: un accès rapide et pratique au produit naturel*; Thèse:Université de Neuchâtel: Neuchâtel, **2002**.
- [12] Linde, H. H. A. *Helv.Chim.Acta* **1965**, *48*, 1822-1842.
- [13] Banerji, A.; Majumder, P. L.; Chatterjee, A. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1491-1493.
- [14] De Silva, K. T.; Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 913-916.
- [15] Abraham, D. J.; Rosenstein, R. D.; Lyon, R. L.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 909-912.
- [16] Jewers, K.; Pusey, D. F. G.; Sharma, S. R.; Ahmad, Y. *Planta Med.* **1980**, *38*, 359-362.
- [17] Ratcliffe, A. H.; Smith, G. F.; Smith, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 5179-5184.
- [18] Varea, T.; Kan, C.; Remy, F.; Sevenet, T.; Quirion, J. C.; Husson, H. P.; Hadi, H. A. *J.Nat.Prod.* **1993**, *56*, 2166-2169.

- [19] Goh, S. H.; Ali, A. R.; Wong, W. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7899-7920.
- [20] Goh, S. H.; Ali, A. R. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2501-2504.
- [21] Zeches, M.; Mesbah, K.; Richard, B.; Moretti, C.; Nuzillard, J. M.; Men-Olivier, L. *Planta Med.* **1995**, *61*, 89-91.
- [22] Kam, T. S.; Yoganathan, K. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 539-541.
- [23] Kam, T. S.; Yoganathan, K.; Mok, S. L. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 789-792.
- [24] Kam, T. S.; Tee, Y. M.; Subramaniam, G. *Nat.Prod.Lett.* **1998**, *12*, 307-310.
- [25] Kam, T. S.; Subramaniam, G.; Cheng, W. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 159-169.
- [26] David, B.; Sevenet, T.; Thoison, O.; Awang, K.; Pais, M.; Wright, M.; Guenard, D. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **1997**, *7*, 2155-2158.
- [27] Thoison, O.; Guenard, D.; Sevenet, T.; Khan-Fan, C.; Quirion, J. C.; Husson, H. P.; Deverre, R.; Chan, K. C.; Potier, P. *Compte rendu de l'académie des Sciences* **1987**, *2*, 157-160.
- [28] David, B.; Sevenet, T.; Morgat, M.; Guenard, D.; Moisand, A.; Tollon, Y.; Thoison, O.; Wright, M. *Cell Motility and the Cytoskeleton* **1994**, *28*, 317-326.
- [29] Denoulet, P.; Guillaud, P.; Mosiniak, M.; Prat, R. La mitose. Biologie et multimédia, **2002**.
- [30] Alazard, J. P.; Millet-Paillusson, C.; Boye, O.; Guenard, D.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Thal, C. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **1991**, *1*, 725-728.
- [31] Alazard, J. P.; Millet-Paillusson, C.; Guenard, D.; Thal, C. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1996**, *133*, 251-266.
- [32] Dupont, C.; Guenard, D.; Thal, C.; Thoret, S.; Gueritte, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5853-5856.
- [33] Dupont, C.; Guenard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Gueritte, F. *Bioorg.Med.Chem.* **1999**, *7*, 2961-2969.
- [34] Pascal, C.; Dubois, J.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 6414-6420.
- [35] Pascal, C.; Dubois, J.; Guenard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Gueritte, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737-14756.
- [36] Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271.
- [37] Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J.Org.Chem.* **2003**, *68*, 4897-4905.

- [38] Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guenard, D.; Gueritte, F. *Bioorg.Med.Chem.* **2002**, *10*, 3395-3400.
- [39] Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Gueritte, F.; Guenard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J.Org.Chem.* **2001**, *66*, 2654-2661.
- [40] Umio, s.; Kariyone, K.; Tanaka, K. *Chem.abstr.* **1967**, *71*, 38799.
- [41] Umio, s.; Kariyone, K.; Tanaka, K. *Chem.Pharm.Bull.* **1969**, *17*, 622.
- [42] Johnson, J. A.; Sames, D. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 6321-6322.
- [43] Johnson, J. A.; Li, N.; Sames, D. *J.Am.Chem.Soc.* **2002**, *124*, 6900-6903.
- [44] Grigg, R.; Myers, P.; Somasunderam, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9735-9744.
- [45] Magnus, P.; Rainey, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8647-8651.
- [46] Molander, G. A.; McKie, J. A. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 4112-4120.
- [47] Molander, G. A.; Etter, J. B. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 1778-1786.
- [48] Gossauer, A. *Organic Chemistry in Monographs, Vol. 15 Chemistry of Pyrrole*; 1974.
- [49] Ferreira, V. F.; De Souza, M. C.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. *G. Org.Prep.Proced.Int.* **2001**, *33*, 411-454.
- [50] Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H. In *Comprehensive heterocyclic chemistry*; first edition ed.; Edited by Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H., Eds.; Pergamon Press Ltd.: Headington Hill Hall, 1984; pp 89-153.
- [51] Gupton, J. T.; Krolikowski, D. A.; Yu, R. H.; Riesinger, S. W.; Sikorski, J. A. *J.Org.Chem.* **1990**, *55*, 4735-4740.
- [52] Barton, D. H. R.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
- [53] Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- [54] Mukaiyama, T.; Izawa, T.; Saigo, K. *Chem.Lett.* **1974**, 323-326.
- [55] Meunier, A.; Neier, R. *Synthesis* **1988**, 381-383.
- [56] Meunier, A. *Développement d'une nouvelle méthode de synthèse des pyrroles par condensation aldol, suivie par Aza-Wittig en vue de synthétiser la porphobilinogène* ; Thèse : Université de Fribourg : Fribourg, **1989**.
- [57] Chaperon, A. R. *Ein kurze Synthese von Porphobilinogen (PBGS)-basierend auf einem biomimetischen Konzept* ; Thèse:Université de Neuchâtel: Neuchâtel, **1996**.

- [58] Engeloch, T. M. *Biomimetische und biosynthetische Studien zum Mechanismus der Porphobilinogen-Synthase*; Thèse: Université de Neuchâtel: Neuchâtel, **1998**.
- [59] Neier, R.; Soldermann-Pissot, C. Process for the preparation of porphobilinogen, the compound as a stabilized salt and intermediates thereof. Switz., Ed. 2002-9121[1357110], p 27. 2002.
- [60] Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Mele, A. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 6019-6023.
- [61] Ohtake, N.; Jona, H.; Okada, S.; Okamoto, O.; Imai, Y.; Ushijima, R.; Nakagawa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2939-2947.
- [62] Gilchrist, T. L. In *Comprehensive organic synthesis*; first edition ed.; Edited by Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 8, pp 381-402.
- [63] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv.Chim.Acta* **1919**, *2*, 635-646.
- [64] Lambert, P. H.; Vaultier, M.; Carrie, R. *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* **1982**, 1224-1225.
- [65] Vaultier, M.; Lambert, P. H.; Carrie, R. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1986**, 83-92.
- [66] Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1031-1034.
- [67] Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Carrie, R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1811-1822.
- [68] Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J. *Acta Crystallogr.Sect.B* **1990**, *B46*, 256-262.
- [69] Hasegawa, T.; Nakamura, F.; Moribe, J.; Yoshioka, M. *J.Heterocycl.Chem.* **1987**, *24*, 829-831.
- [70] Bosch, J.; Roca, T.; Catena, J. L.; Llorens, O.; Perez, J. J.; Lagunas, C.; Fernandez, A. G.; Miquel, I.; Fernandez-Serrat, A.; Farrerons, C. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2000**, *10*, 1745-1748.
- [71] Schmidt, U.; Riedl, B.; Haas, G.; Griesser, H.; Vetter, A.; Weinbrenner, S. *Synthesis* **1993**, 216-220.
- [72] Mattern, R.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 291-294.
- [73] Höfle, v. G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew.Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- [74] Scriven, E. F. V. *Chem.Soc.Rev.* **1983**, *12*, 129-161.
- [75] Fiorenza, M.; Reginato, G.; Ricci, A.; Taddei, M. *J.Org.Chem.* **1984**, *49*, 551-553.

- [76] Rasso, G.; Casiraghi, G.; Pinna, L.; Fava, G. G.; Ferrari, M. B.; Pelosi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1035-1048.
- [77] Casiraghi, G.; Spanu, P.; Rasso, G.; Pinna, L.; Ulgheri, F. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 2906-2909.
- [78] Zanardi, F.; Battistini, L.; Nespi, M.; Rasso, G.; Spanu, P.; Cornia, M.; Casiraghi, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1167-1180.
- [79] Spanu, P.; Rasso, G.; Ulgheri, F.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4829-4838.
- [80] Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 6307-6318.
- [81] Rasso, G.; Auzzas, L.; Pinna, L.; Zambrano, V.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Marzocchi, L.; Acquotti, D.; Casiraghi, G. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 5338-5342.
- [82] Baussanne, I.; Royer, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1213-1216.
- [83] Uno, H.; Nishihara, Y.; Mizobe, N.; Ono, N. *Bull.Chem.Soc.Jpn* **1999**, *72*, 1533-1539.
- [84] Rasso, G.; Zanardi, F.; Cornia, M.; Casiraghi, G. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1994**, 2431-2437.
- [85] Drinan, M. A.; Lash, T. D. *J.Heterocycl.Chem.* **1994**, *31*, 255-257.
- [86] Pham, T.; Lubell, D. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 3676-3680.
- [87] Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9457-9470.
- [88] Weber, A. E.; Halgren, T. A.; Doyle, J. J.; Lynch, R. J.; Siegl, P. K.; Parsons, W. H.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A. *J.Med.Chem.* **1991**, *34*, 2692-2701.
- [89] Jones, R. C. F.; Patience, J. M. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1990**, 2350-2351.
- [90] Fuji, M.; Muratake, H.; Natsume, M. *Chem.Pharm.Bull.* **1992**, *40*, 2344-2352.
- [91] Muratake, H.; Matsumura, N.; Natsume, M. *Chem.Pharm.Bull.* **1998**, *46*, 559-571.
- [92] Muratake, H.; Natsume, M. *Heterocycles* **1989**, *29*, 783-794.
- [93] Yang, S.-M.; Fang, J.-M. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1995**, 2669-2671.
- [94] Yang, S.-M.; Fang, J.-M. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 394-399.
- [95] Stauffer, F. *Synthèse d'inhibiteur pour l'étude du mécanisme de la porphobilinogène synthase* ; Thèse : Université de Neuchâtel : Neuchâtel, **2000**.

- [96] August, R. A.; Khan, J. A.; Moody, C. M.; Young, D. W. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1996**, 507-514.
- [97] Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4821-4824.
- [98] Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Org.Synth.* **1990**, 68, 138-147.
- [99] Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Hayakawa, H. *Synthesis* **1995**, 1348-1350.
- [100] Charushin, V. N.; Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Kodess, M. I. *J.Fluorine Chem.* **2001**, 110, 25-30.
- [101] Hasan, I.; Marinelli, E. R.; Lin, L. C. C.; Fowler, F. W.; Levy, A. B. *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 157-164.
- [102] Kunz, T.; Janowitz, A.; Reissig, H. U. *Synthesis* **1990**, 43-47.
- [103] Katritzky, A. R.; Yang, Z.; Cundy, D. J. *Heteroat.Chem.* **1994**, 5, 103-106.
- [104] Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1387-1389.
- [105] Strazzolini, P.; Giumanini, A. G.; Runcio, A.; Scuccato, M. *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 952-958.
- [106] Khurana, J. M.; Sahoo, P. K.; Maikap, G. C. *Synth.Commun.* **1990**, 20, 2267-2271.
- [107] Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett* **1998**, 877-878.
- [108] Rubottom, G. M.; Marrero, R. *Synth.Commun.* **1981**, 11, 505-511.
- [109] Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, 102, 4845-4846.
- [110] Sakakura, T.; Tanaka, M. *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* **1985**, 1309-1310.
- [111] Slougui, N.; Rousseau, G.; Conia, J. M. *Synthesis* **1982**, 58-60.
- [112] Yoshimatsu, M.; Machida, K.; Fuseya, T.; Shimizu, H.; Kataoka, T. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1996**, 1839-1841.
- [113] Simchen, G.; West, W. *Synthesis* **1977**, 247-248.
- [114] Itoh, T.; Fukuda, T.; Fujisawa, T. *Bull.Chem.Soc.Jpn* **1989**, 62, 4851-4855.
- [115] Mulzer, J.; Lammer, O. *Chem.Ber.* **1986**, 119, 2178-2190.
- [116] Guo, Z. W.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12553-12570.
- [117] Trung, H. P.; Dahn, H. *Helv.Chim.Acta* **1976**, 59, 335-348.
- [118] Schwenker, G.; Gerber, R. *Chem.Ber.* **1967**, 100, 2460-2461.

- [119] Collman, J. P.; Chong, A. O.; Jameson, G. B.; Oakley, R. T.; Rose, E.; Schmittou, E. R.; Ibers, J. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1981**, *103*, 516-533.
- [120] Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Drewry, D. H.; Garrison, D. T.; Hodson, S. J.; Navas, F., III; Speake, J. D. Arylaminomethylimidazolines as .alpha.1A adrenoceptor agonists. Glaxo Group Limited, Ed. 2000-EP3848[2000066563], p 75. 2000. WO.
- [121] Ehrenfreund, J.; Zbiral, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1697-1704.
- [122] Li, Y. X.; Bao, W. L.; Wang, Z. M. *Chin.Chem.Lett.* **2003**, *14*, 239-242.
- [123] Lourenco, N. M. T.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 789-794.
- [124] Patonay, T.; Juhasz-Toth, E.; Benyei, A. *Eur.J.Org.Chem.* **2002**, 285-295.
- [125] Widler, L.; Green, J.; Missbach, M.; Susa, M.; Altmann, E. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2001**, *11*, 849-852.
- [126] Demnitz, F. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6109-6112.
- [127] Giordano, C.; Castaldi, G.; Casagrande, F.; Belli, A. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* **1982**, 2575-2581.
- [128] Epstein, W. W.; Sonntag, A. C. *J.Org.Chem.* **1967**, *32*, 3390-3394.
- [129] Anand, R. C.; Selvapalam, N. *Synth.Commun.* **1994**, *24*, 2743-2747.
- [130] Husek, P. *J.Chromatogr.* **1991**, *547*, 307-314.
- [131] Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 7819-7832.
- [132] Artis, D. R.; Cho, I. S.; Jaime-Figueroa, S.; Muchowski, J. M. *J.Org.Chem.* **1994**, *59*, 2456-2466.