

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL  
FACULTE DES SCIENCES

**Etude de l'élimination de l'acide thiocyanique à partir  
des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates  
et de l'application de la réaction *tandem* du  
buta-1,3-diénylthiocyanate**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par :

Joseph Schoepfer

Chimiste diplômé de l'Université de Fribourg  
pour l'obtention du grade de docteur ès sciences

Institut de Chimie  
de l'Université  
de Neuchâtel

Janvier 1993

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Etude de l'élimination de l'acide thiocyanique  
à partir des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates  
et de l'application de la réaction tandem du  
buta-1,3-diénylthiocyanate

de Monsieur Joseph Schoepfer

---

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

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

Mme et MM. les professeurs R. Neier,

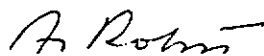
R. Deschenaux, H. Stoeckli-Evans, H. Ramuz

(Fribourg) et A. Pfaltz (Bâle).

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 13 mai 1993

Le doyen :



A. Robert

à Laure

à la mémoire de mes parents

Le présent travail a été effectué de février 1990 à septembre 1991 à l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Fribourg et d'octobre 1991 à janvier 1993 à l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel sous la direction de Monsieur le Professeur Dr R. Neier. Je lui exprime ici toute ma gratitude pour son aide, son soutien et l'intérêt qu'il a témoigné à mon travail, ainsi que pour toutes les discussions enrichissantes que nous avons eues.

Je remercie les membres du jury de thèse, Messieurs les professeurs Dr R. Deschenaux de l'Université de Neuchâtel et A. Pfaltz de l'Université de Bâle d'avoir accepté d'examiner ce travail et en particulier Madame le Professeur Dr Stoeckli-Evans de l'Université de Neuchâtel pour les mesures par rayons X et Monsieur le Professeur Dr H. Ramuz de Hoffman-La Roche à Bâle pour son appui durant mes études.

Je remercie Messieurs les Professeurs Dr A. Gossauer, T. Jenny, Messieurs F. Fehr, F. Nydegger, C. Morel de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Fribourg et Messieurs les Dr. S. Claude, E. Defrançq, Mesdemoiselles les Docteurs N. Metais, M. Dai et Messieurs H. Bursian et G. Gremaud de l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel pour leur assistance technique et leur collaboration. Je remercie encore tous mes collègues de Fribourg et de Neuchâtel, spécialement Mademoiselle le Dr C. Pasquier, Messieurs les Docteurs H. Bertschy, M. Baak, R. Lüönd, D. Aeby, Messieurs J. Walker, A. Franz, M. Pitt, T. Aeby et S. Masi.

Et finalement, je remercie le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique et Ciba-Geigy SA pour le soutien financier qu'ils ont apporté à ce travail de thèse.

## Abbréviations

<i>anti</i> :	anti-coplanaire
CCM :	chromatographie sur couche mince
CW :	anglais : " <i>Continuous Wave</i> "
DBU :	diazabicycloundécène
DIBAH :	hydrure de diisobutylaluminium
DMF :	diméthylformamide
E' :	élimination-1,4
E1 :	élimination monomoléculaire
E2 :	élimination bimoléculaire
E2' :	élimination bimoléculaire-1,4
FID :	anglais : " <i>Free Induction Decay</i> "
FT :	anglais : " <i>Fourier-Transformation</i> "
GC :	chromatographie en phase gazeuse
<i>méso</i> :	forme mésomérique
MTP1 :	iodure de méthyltriphénoxyphosphonium
NOE :	anglais : " <i>Nuclear Overhauser Effect</i> "
<i>rac.</i> :	forme racémique (±)
S <sub>N</sub> 1 :	substitution nucléophile monomoléculaire
S <sub>N</sub> 2 :	substitution nucléophile bimoléculaire
S <sub>N</sub> 2' :	substitution nucléophile bimoléculaire allylique
<i>syn</i> :	syn-coplanaire
t.a. :	température ambiante
THF :	tétrahydrofurane

## **Résumé**

Ce travail consiste en l'étude de la réactivité de différents esters de l'acide thiocyanique. Il se divise en deux parties distinctes :

### *Etude de l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates :*

Les quatre composés *méso* (*Z*)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates **15**, *rac.* (*Z*) **16**, *méso* (*E*) **17** et *rac.* (*E*) **18** sont préparés sous forme de diastéréoisomères purs. La configuration relative du dithiocyanate *rac.* (*Z*) **17** est déterminée par une analyse de la diffraction des rayons X. La configuration relative de chacun des autres diastéréoisomères est déterminée par corrélation chimique avec des composés de configuration relative connue.

La configuration des différents produits d'élimination, soit les (*E,E*)-hexa-2,4-diénylthiocyanates **19**, (*Z,E*) **20** et (*E,Z*) **21**, est déterminée à l'aide des NOE entre les groupes méthyles et les différents protons de ces composés.

L'analyse de la proportion des diènes obtenus permet d'attribuer une stéréochimie de type *syn* à l'élimination *E'* pour les diastéréoisomères *méso* (*Z*) **15**, *méso* (*E*) **17** et *rac.* (*E*) **18**. Par contre, dans le cas de *rac.* (*Z*) **16**, l'élimination ne montre aucune stéréosélectivité.

### *Application synthétique de la réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate **8** :*

Dans un premier temps, la réaction *tandem* du buta-1,3-diénylthiocyanate (**8**) avec l'acrylate de méthyle a permis d'obtenir le mélange des esters méthyliques des acides *cis*-4-[(éthoxythioxométhyl)amino]-cyclohex-2-ène-1-carboxylique **96** et *trans* **97**. Des réactions de réduction, d'oxydation et d'alkylation sont appliquées aux thiocarbamates *cis* **96**/*trans* **97**. La réduction de ces composés a permis d'obtenir le dérivé le plus intéressant ; en effet, la cyclisation du dérivé *cis* **137** donne la *N*-méthylisoquinuclidine **156**.

Une synthèse des esters méthyliques des acides 4-isothiocyanatocyclohex-2-ène-1-carboxylate *cis* **111** et *trans* **112** est alors envisagée afin d'obtenir le groupe isothiocyanate qui est plus intéressant du point de vue synthétique que le groupe thiocarbamate. Dans ce but, de nouvelles conditions de réaction sont mises au point pour la réaction *tandem* du butadiénylthiocyanate **8** avec le chlorure de l'acide métacrylique. Ainsi, une catalyse par un acide de Lewis permet d'améliorer le rendement et la stéréosélectivité de cette réaction.

La condensation des isothiocyanates *cis* **111**/*trans* **112** avec l'acide thioacétique permet d'obtenir par recristallisation l'ester méthylique de l'acide *cis*-4-acétamidocyclohex-2-ène-1-carboxylique **147** sous la forme d'un diastéréoisomère pur. La configuration relative de l'acétamide *cis* **147** est alors déterminée par une analyse de la diffraction des rayons X. Cet acétamide *cis* **147** peut être réduit sélectivement en *cis*-4-(éthylamino)-cyclohex-2-ène-1-méthanol **150** ou en *cis*-4-acétamido-cyclohex-2-ène-1-méthanol **152**.

Les méthodes de synthèse développées dans cette deuxième partie constituent une nouvelle stratégie d'approche d'alcaloïdes indoliques du type ibogamine.

Actuellement, ce travail a fait l'objet d'une publication et des présentations suivantes :

Publication :

- J. Schoepfer, E. Eichenberger, R. Neier, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1993**, 246.

Conférences et posters :

- J. Schoepfer, R. Neier, "Approche d'hétérocycles azotés par réaction tandem", conférence présentée lors de l'Assemblée d'Automne de la Nouvelle Société Suisse de Chimie, Berne, le 16 octobre 1992.

- J. Schoepfer, M. Baak, A. Franz, R. Neier, "An approach to aza-heterocycles via tandem reactions", poster présenté au "XVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry", Noorwijkerhout, Hollande, juillet 1992.

**Table des matières**

1.	Introduction générale .....	1
1.1.	Chimie des thiocyanates et des isothiocyanates.....	1
1.2.	Développement d'une réaction <i>tandem Diels-Alder / réarrangement</i> .....	4
<b>I Elimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates ....</b>		<b>7</b>
2.	L'élimination E'.....	7
2.1.	Modèle pour l'étude de l'élimination-1,4 de l'acide thiocyanique.....	7
2.2.	La liaison $\tau$ .....	9
2.2.1.	Arrangement des substituants en position $\alpha$ d'une double liaison .....	9
2.2.2.	Le modèle de la liaison $\tau$ pour les réactions E2, SN2' et E2'.....	10
2.3.	Exemples d'éliminations E2' .....	13
2.4.	Travaux préliminaires du groupe.....	15
2.4.1.	Elimination des dithiocyanates <i>méso</i> (Z) 15 et <i>rac.</i> (Z) 16.....	15
2.4.2.	Synthèse des dithiocyanates .....	17
3.	Discussion des voies de synthèse des dithiocyanates.....	20
3.1.	Synthèses à partir des mélanges des diastéréoisomères .....	20
3.1.1.	Semi-hydrogénation du mélange des diols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45 .....	21
3.1.2.	Réduction du mélange des diols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45 avec LiAlH <sub>4</sub> .....	22
3.1.3.	Synthèses des 2,5-dibromohex-3-ènes.....	23
3.1.4.	Synthèse des dithiocyanates à partir des mélanges des dibromures.....	25
3.2.	Synthèses à partir des diastéréoisomères purs.....	27
3.2.1.	Préparation des diastéréoisomères purs <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45.....	27
3.2.2.	Réduction des hexynediols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45 purs avec LiAlH <sub>4</sub> .....	28
3.2.3.	Synthèse des dithiocyanates à partir du thiocyanogène et des diastéréoisomères purs des diols.....	28

4.	Détermination des configurations relatives par corrélation chimique .....	29
4.1.	Principe général .....	29
4.2.	Détermination de la configuration relative de <i>méso</i> (Z) 46 et <i>rac.</i> (Z) 47.....	31
4.3.	Détermination de la configuration relative des diols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45.....	32
4.4.	Corrélation des dithiocyanates à partir de diols de configuration Z .....	32
4.4.1.	Détermination de la configuration relative des dibromures <i>méso</i> 50 et <i>rac.</i> 51 .....	32
4.4.2.	Détermination de la configuration relative des dithiocyanates <i>méso</i> (Z) 15 et <i>rac.</i> (Z) 16 .....	33
4.5.	Corrélation des dithiocyanates à partir de diols de configuration E .....	34
4.5.1.	Détermination de la configuration relative des diols <i>méso</i> (E) 48 et <i>rac.</i> (E) 49.....	34
4.5.2.	Détermination de la configuration relative des dithiocyanates <i>méso</i> (E) 17 et <i>rac.</i> (E) 18 .....	34
5.	Détermination des configurations relatives par spectroscopie.....	35
5.1.	Détermination de la configuration relative de <i>rac.</i> (Z) 16 par analyse de la diffraction des rayons X.....	35
5.2.	Conformations préférentielles pour les dithiocyanates.....	35
5.3.	Analyse <sup>1</sup> H-RMN des dérivés hexéniques.....	40
5.3.1.	Considérations générales.....	40
5.3.2.	Déplacements chimiques des protons en fonction de la configuration .....	42
5.3.3.	Constantes de couplage en fonction de la configuration.....	42
5.4.	Propriétés macroscopiques des différents diastéréoisomères des dérivés (Z)- et (E)-hex-3-ènes et des hex-3-ynediols.....	43
6.	Élimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates.....	45
6.1.	Test des bases 36, 39 et 39 sur polymère dans le THF.....	45
6.2.	Élimination dans l'éther .....	46
6.2.1.	Élimination dans l'éther et isolation des diènes par chromatographie sur colonne .....	46
6.2.1.	Élimination dans l'éther et mesure directe par GC .....	47
6.3.	Élimination dans le THF-d8 .....	48
6.4.	Spectroscopie <sup>1</sup> H-RMN des systèmes hexa-2,3-dièn-2-ylthiocyanates .....	49

---

6.4.1.	Déplacements chimiques et constantes de couplage.....	49
6.4.2.	Expériences de découplage.....	49
6.4.3.	Expériences NOE différentiels.....	51
7.	Analyse des résultats expérimentaux de l'élimination.....	52
7.1.	Résumé des résultats de l'élimination.....	52
7.2.	Principes utilisés pour l'interprétation des résultats.....	54
7.3.	Application du <i>PLNM</i> à l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates.....	54
7.4.	Interprétation des résultats obtenus pour l'élimination E'.....	56
7.4.1.	Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate <i>rac. (E)</i> 18.....	57
7.4.2.	Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate <i>méso (Z)</i> 15.....	57
7.4.3.	Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate <i>méso (E)</i> 17.....	58
7.4.4.	Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate <i>rac. (Z)</i> 16.....	59
7.5.	Autres remarques.....	60
7.5.1.	Différences pour l'élimination de l'acide thiocyanique dans l'éther et le THF-d8.....	60
7.5.2.	Vitesses d'éliminations.....	60

<b>II</b>	<b>Application de la réaction tandem du butadiénylthiocyanate.....</b>	<b>61</b>
8.	Réaction <i>tandem</i> <i>Diels-Alder</i> / réarrangement [3,3].....	61
8.1.	Réaction <i>tandem</i> .....	61
8.2.	Enchaînement de réactions <i>Diels-Alder</i> / réarrangement.....	61
9.	Etudes préliminaires de la réaction <i>tandem</i> du butadiénylthiocyanate .....	64
10.	Vers une nouvelle synthèse totale de l'ibogamine 113.....	67
10.1.	Synthèses totales connues de l'ibogamine 113.....	67
10.2.	Nouvelle approche des précurseurs pour la synthèse de l'ibogamine 113.....	70
11.	Transformations des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 et de leurs dérivés.....	71
11.1.	Réduction des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97.....	72
11.2.	Alkylations des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 et transformations des dérivés alkylés.....	72
12.	Nouvelle réaction <i>tandem</i> .....	74
12.1.	Nouvelles conditions pour la réaction <i>tandem</i> .....	74
12.2.	Transformation des isothiocyanates <i>cis</i> 111/ <i>trans</i> 112.....	75
12.3.	Réduction sélective du groupe amide ou de l'ester de <i>cis</i> 147.....	76
12.4.	Essais de cyclisation.....	77
12.5.	Analyses spectroscopiques de l'acétamide <i>cis</i> 147, des isothiocyanates <i>cis</i> 111 et <i>trans</i> 112.....	79
12.5.1.	Structure par rayons X de l'acétamide <i>cis</i> 147.....	79
12.5.2.	Analyses <sup>1</sup> H-RMN de l'acétamide <i>cis</i> 147 et des isothiocyanates <i>cis</i> 111 et <i>trans</i> 112.....	80
12.5.	Résumé des résultats obtenus en vue de la synthèse de l'ibogamine 113.....	83

<b>13.</b>	<b>Partie pratique.....</b>	<b>85</b>
13.1.	Considérations générales.....	85
13.1.1.	Qualité des produits chimiques.....	85
13.1.2.	Qualité des solvants.....	86
13.1.3.	Méthodes chromatographiques.....	87
13.1.4.	Points de fusion.....	87
13.1.5.	Spectroscopie IR.....	88
13.1.6.	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ - et $^{13}\text{C}$ -RMN).....	88
13.1.7.	Spectroscopie de masse.....	89
13.1.8.	Analyses élémentaires.....	89
13.1.9.	Spectroscopie par rayons X.....	89
13.2.	Synthèse des dithiocyanates.....	90
13.2.1.	Semi-hydrogénation des diols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45.....	90
13.2.2.	Réduction des diols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45 avec $\text{LiAlH}_4$ .....	93
13.2.3.	Synthèse des 2,5-dibromohex-3-ènes.....	96
13.2.4.	Réaction avec la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone.....	100
13.2.5.	Synthèse des hex-3-ène-2,5-diyl dithiocyanates.....	103
13.2.6.	Réarrangement du dithiocyanate <i>rac.</i> ( <i>Z</i> ) 16.....	110
13.2.7.	Bromation des hexynediols <i>méso</i> 44 et <i>rac.</i> 45.....	111
13.2.8.	Réduction des dibromures <i>méso</i> 67 et <i>rac.</i> 68.....	114
13.2.9.	Transformation des diols en dithiocyanates.....	117
13.2.10.	Formation des dioxépines <i>cis</i> 70 et <i>trans</i> 71.....	122
13.3.	Élimination des dithiocyanates.....	124
13.3.1.	Élimination dans l'éther.....	124
13.3.2.	Test de l'élimination des dithiocyanates dans l'éther avec analyse GC directe du mélange réactionnel.....	127
13.3.3.	Étude de l'élimination des dithiocyanates dans le THF- $d_8$ .....	129
13.4.	Transformations des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97.....	130
13.4.1.	Synthèse des aminométhylalcools <i>cis</i> 137/ <i>trans</i> 138.....	130
13.4.2.	Alkylation du mélange des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 avec le bromoacétate de méthyle.....	132
13.4.3.	Alkylation du mélange des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 avec le bromure du 4-bromophénacétyle.....	134

---

13.4.4.	Traitement du mélange de <i>cis</i> 139/ <i>trans</i> 140 avec la triphénylphosphine.....	136
13.4.5.	Oxydation du mélange des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 .....	138
13.4.6.	Élimination d'éthanol à partir des thiocarbamates <i>cis</i> 96/ <i>trans</i> 97 .....	139
13.5.	Nouvelle réaction <i>tandem</i> et transformation de ses produits .....	140
13.5.1.	Nouvelle réaction <i>tandem</i> .....	140
13.5.2.	Synthèse de l'acétamide <i>cis</i> 147 .....	142
13.5.3.	Synthèse de l'aminoéthylalcools <i>cis</i> 150 .....	144
13.5.4.	Synthèse de l'acétamidoalcool <i>cis</i> 152.....	145
13.5.5.	Synthèse du iodure <i>cis</i> 154.....	146
13.6.	Essais de cyclisation .....	147
13.6.1.	Conjugaison de l'ester avec la double liaison.....	147
13.6.2.	Cyclisation de l'aminoalcool <i>cis</i> 137 avec PPh <sub>3</sub> et CCl <sub>4</sub> .....	148
14.	Bibliographie .....	150

## 1. Introduction générale

### 1.1. Chimie des thiocyanates et des isothiocyanates

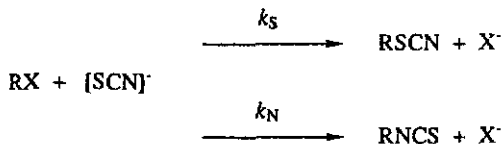
Les groupes fonctionnels thiocyanates et isothiocyanates sont d'un grand intérêt en chimie de synthèse (schéma 1) [1,2]. Les thiocyanates organiques peuvent être préparés à l'aide de différentes méthodes qui sont souvent similaires à celles utilisées pour préparer les halogénures correspondants. Le groupe thiocyanate est considéré à ce titre comme un pseudo-halogénure. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les réactions avec l'acide thiocyanique ou ses sels ; comme pour les halogénures, l'acide réagit en tant qu'électrophile et la base conjuguée en tant que nucléophile.



schéma 1 : le groupe thiocyanate et isothiocyanate

Lors de la préparation des thiocyanates, l'isothiocyanate, qui est thermodynamiquement plus stable, se forme en plus ou moins grande quantité comme produit secondaire. Ceci provient du fait que le groupe isothiocyanate est un nucléophile ambident [1].

La réaction de substitution de dérivés halogénés à l'aide de sels de thiocyanates est l'exemple classique d'une compétition directe entre la formation des groupes thiocyanates et isothiocyanates [3] (tableau 1). La variation de la proportion  $k_S/k_N$  peut être expliquée à l'aide du principe "Hard and Soft Acids and Bases" (HSAB) [4].



	KSCN / DMF	$k_S/k_N$
RX= <i>n</i> -BuBr		99
RX= <i>i</i> -PrBr		49
	Hg(SCN) <sub>2</sub> / <i>n</i> -dibutyléther	
RX= <i>n</i> -BuBr		3.7
RX= <i>i</i> -PrBr		0.18

tableau 1

N. Watanabe 1974 [3]

Selon ce principe, une substitution  $S_N2$  donnera une plus grande proportion de thiocyanate qu'une substitution  $S_N1$ . En effet, dans le cas  $S_N2$ , il y a une meilleure coordination du soufre *mou* dans le complexe de l'état de transition. Dans le cas  $S_N1$ , le ion carbénium généré est plus *dur* et se combinera avec l'azote, plus *dur* que le soufre, pour donner l'isothiocyanate correspondant.

De même, l'addition de l'acide thiocyanique à une double liaison donne des mélanges de thiocyanates et d'isothiocyanates ou exclusivement des isothiocyanates [1].

Le thiocyanogène  $(NCS)_2$  [5] possède une réactivité similaire aux composés halogénés  $X_2$ . Par exemple, lors de l'addition à une double liaison, les produits obtenus sont alors des mélanges de dithiocyanates **1** et de composés thio- et isothiocyanates **2** [1] (schéma 2).

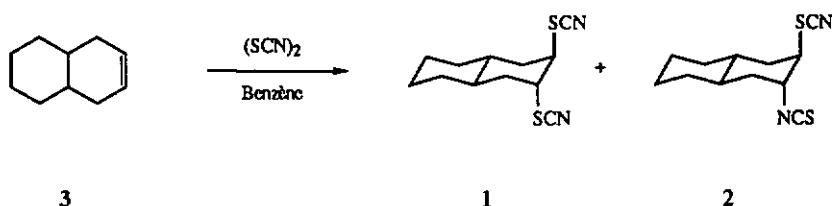


schéma 2

R. Guy 1976 [1]

Comme les dérivés halogénés éliminent l'acide  $HX$ , les thiocyanates peuvent éliminer l'acide thiocyanique en présence d'une base. Par exemple, l'isopropylthiocyanate **4** réagit avec le *t*-butanolate de potassium pour donner du propène **5** ; la vitesse d'élimination est cependant inférieure à celle du bromure correspondant [6] (schéma 3).

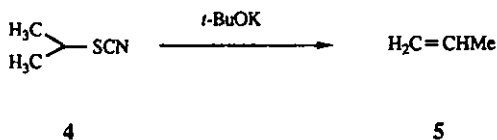


schéma 3

T. Wallace 1963 [6]

L'isothiocyanate peut également provenir d'une réaction secondaire du thiocyanate préformé. Ainsi, un thiocyanate allylique a tendance à se réarranger en isothiocyanate par une réaction péricyclique.

Par exemple, le cyclohexénylthiocyanate 6 se réarrange rapidement à 32° [7] (schéma 4). Ceci avait échappé à De Wolfe [8] qui a décrit le thiocyanate 6 comme produit de la substitution du bromocyclohexène, alors qu'il avait obtenu l'isothiocyanate 7 après distillation.

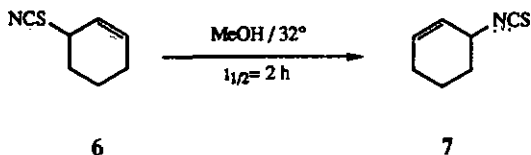


schéma 4

W. Emerson 1965 [7]

Une particularité des isothiocyanates est leur utilisation pour la préparation de dérivés aminés ; en effet, l'isothiocyanate peut être considéré comme une amine protégée. Diverses transformations, directes ou indirectes, peuvent être envisagées pour obtenir des amines, des amides ou des carbamates [7,9-11] (schéma 5).

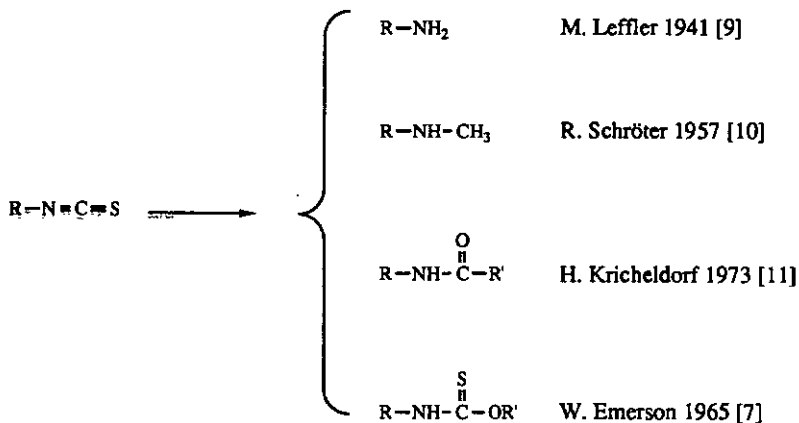


schéma 5 : Transformation du groupe isothiocyanate

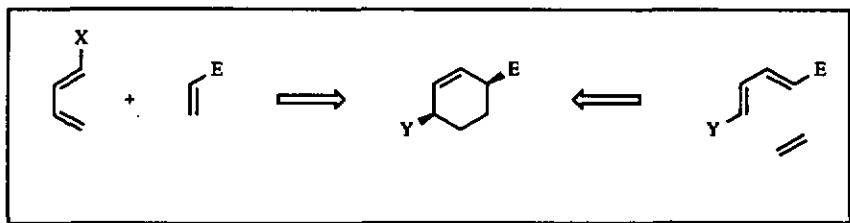
1.2. Développement d'une réaction *tandem Diels-Alder / réarrangement*

schéma 6

Un but de ce travail est d'améliorer et de développer un nouveau type de réaction *tandem* avec la séquence *Diels-Alder / réarrangement* (schéma 6). La combinaison retenue consiste en une réaction de *Diels-Alder* [2,4] suivie d'un *réarrangement* [3,3] à partir de la position allylique du produit intermédiaire. Il est ainsi possible d'obtenir un cyclohexène substitué en 1 et 4.

Un tel cyclohexène peut être obtenu par une réaction de *Diels-Alder* entre un diène disubstitué et l'éthylène, mais ce diénophile est d'une application synthétique peu pratique. La réaction *tandem* envisagée constitue donc une alternative intéressante.

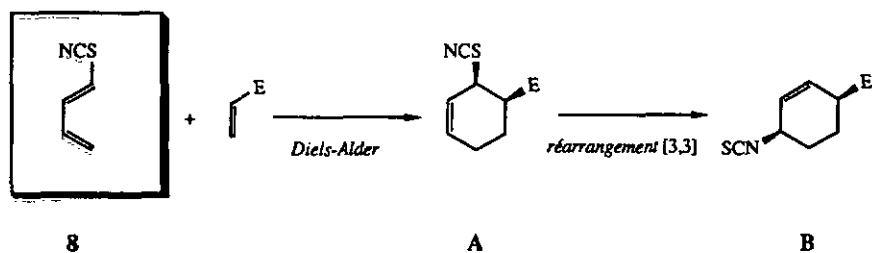
Il faut noter que pour cette réaction *tandem* la configuration relative est entièrement contrôlée par la sélectivité *endo / exo* de la réaction de *Diels-Alder* et par la stéréosélectivité du *réarrangement* [3,3].

Les avantages d'un tel processus sont :

- une synthèse alternative
- un contrôle de la configuration relative
- une haute convergence

Pour satisfaire pleinement au critère de la convergence, la réaction doit posséder les caractéristiques suivantes :

- réaction dans un seul ballon ("one pot")
- réactifs d'accès facile
- formation de groupes fonctionnels intéressants

schéma 7 : Réaction *tandem* du butadiénylthiocyanate 8

Le choix du diène s'est porté sur le buta-1,3-diénylthiocyanate 8 [12] (schéma 7). La réaction du buta-1,3-dién-2-ylthiocyanate 9 avec l'anhydride de l'acide maléique confirme la possibilité d'une réaction de *Diels-Alder* du même type pour le butadiénylthiocyanate 8 [13] (schéma 8). De plus, l'adduit A (schéma 7) provenant de la réaction de *Diels-Alder* du diène 8 possède en position allylique un groupe thiocyanate qui est capable de se réarranger (*réarrangement* [3,3]) pour donner l'isothiocyanate correspondant B (voir § 1.1).

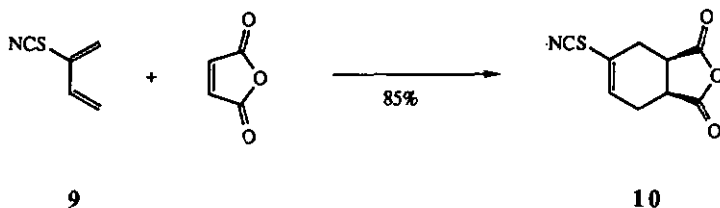


schéma 8

M. Katake 1941 [13]

La fonction isothiocyanate peut alors facilement être transformée en amine ou en amide (voir § 1.1.). La double liaison du cyclohexène disubstitué peut également être transformée stéréosélectivement.

Ainsi, avec l'utilisation du butadiénylthiocyanate 8, les critères "réaction *one pot*" et "groupe fonctionnel intéressant" sont respectés.

Le critère "réactifs d'accès facile" est également respecté : le diène 8 est obtenu en deux pas et avec un bon rendement à partir du dichlorure commercial (Z) 11 [12]. La transformation clef est l'élimination de l'acide thiocyanique à partir du dithiocyanate (Z) 12 (schéma 9).

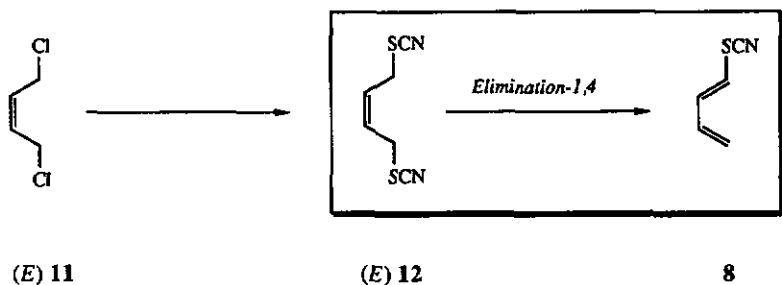


schéma 9

Ainsi, le but de ce travail consiste à développer les points suivants :

- détermination de la stéréochimie de l'élimination-1,4 de l'acide thiocyanique à partir d'un dithiocyanate
- élaboration d'une réaction *tandem* de type *Diels-Alder / réarrangement* [3,3] avec le diène 8 et son application à une approche synthétique d'un produit naturel

## I Elimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates

## 2. L'élimination E'

## 2.1. Modèle pour l'étude de l'élimination-1,4 de l'acide thiocyanique

Un doctorant du groupe, S. Huber, a procédé à l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des deux isomères (*Z*- et (*E*)-but-2-ène-1,4-diyl dithiocyanates 12/ 13 [12]. Avec du DBU dans du chlorure de méthylène, le dithiocyanate (*E*) 13 donne un mélange des diènes (*E*) 8/ (*Z*) 14 30:70 avec un rendement de 75% (schéma 10). Le dithiocyanate (*Z*) 12 donne un seul produit (*E*) 8 avec un rendement de 88%. Les mécanismes proposés pour l'élimination E' figurent dans le schéma 11.

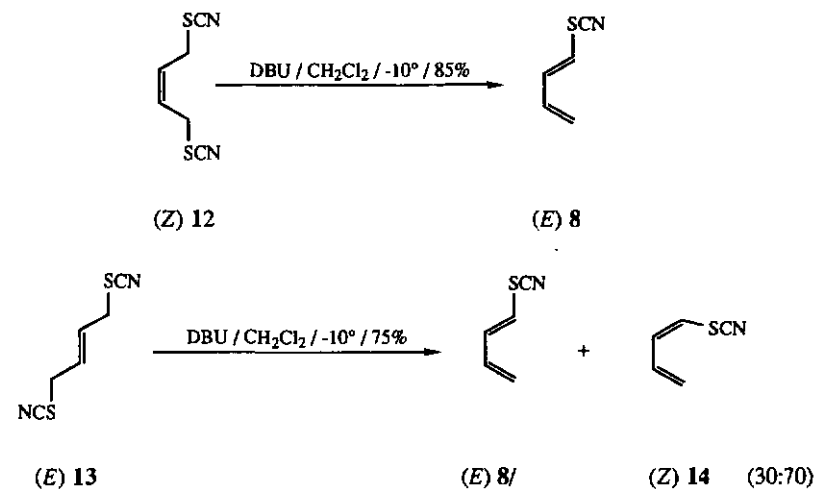


schéma 10

S. Huber 1986 [12]

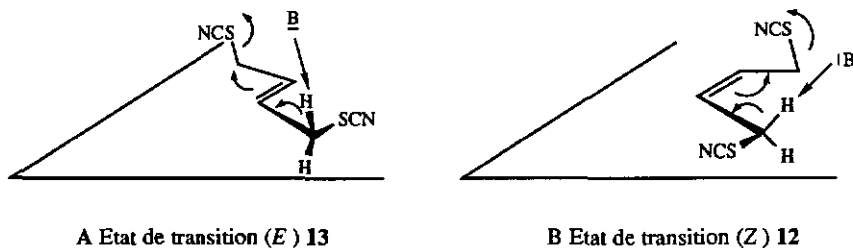


schéma 11

S. Huber 1986 [12]

Il est connu que la meilleure conformation pour les halogénures allyliques est celle où l'halogène éclipse la double liaison [14]. En supposant que ce type de conformation soit identique pour un thiocyanate allylique, une conformation de l'état de transition du type  $-SCN / C=C$  éclipsé doit être favorisée.

Ainsi, dans le cas de l'isomère (*E*) 13, l'élimination de l'acide thiocyanique à partir de la conformation éclipsée donne préférentiellement l'isomère (*Z*) 14 (schéma 11, A). Quant à (*Z*) 12, il forme préférentiellement l'isomère (*E*) 8 car cette conformation est défavorisée par l'interaction stérique de  $-SCN$  et des protons allyliques (schéma 11, B).

Afin d'élucider le problème de la stéréochimie de l'élimination E' des dithiocyanates, les diastéréoisomères des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates sont utilisés comme modèle [15]. En connaissant la configuration relative des dithiocyanates *méso* (*Z*) 15, *rac.* (*Z*) 16, *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18, l'analyse de la configuration des produits formés (*E,E*) 19, (*Z,E*) 20, (*E,Z*) 21 ou (*Z,Z*) 22 permet de formuler des hypothèses sur la stéréochimie de l'élimination (schéma 12).

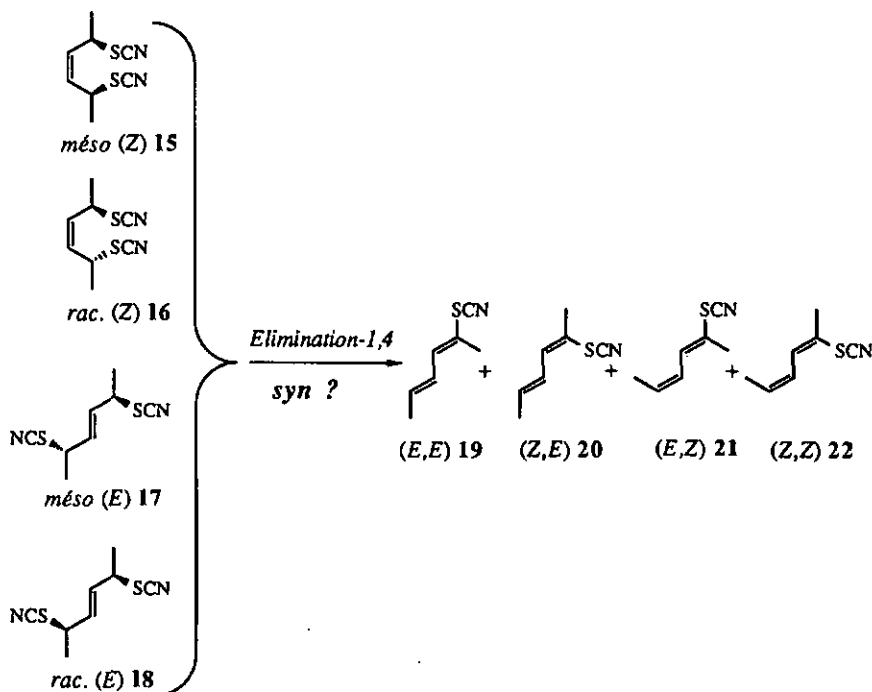


schéma 12

2.2. La liaison  $\tau$ 

Le modèle  $\tau$  est bien adapté pour discuter et déterminer la stéréochimie des processus d'élimination E2' [16].

C'est Pauling qui a introduit le concept de "Bent Bond", littéralement "liaison courbe" [17-19]. Dans ce modèle, les liaisons multiples du carbone sont générées à partir de sa géométrie tétraédrique. La liaison multiple est modélisée à l'aide de liaisons simples partant colinéairement aux directions des orbitales  $sp^3$  de deux atomes de carbone (schéma 13). Ce modèle a permis de calculer avec une précision étonnante la longueur de la liaison double ou triple de différents dérivés d'alcènes ou d'alcynes à partir de la longueur de la liaison simple de ces mêmes composés [20].



schéma 13 : Principe de base du modèle de la liaison  $\tau$

Ce modèle est applicable aux diverses liaisons multiples. Il est également très utile à l'élucidation de problèmes d'ordre stéréoelectronique. Le modèle de la liaison  $\tau$  a donc été choisi pour expliquer non seulement la stéréosélectivité de l'élimination E2', mais également les conformations des substituants en position allylique.

2.2.1. Arrangement des substituants en position  $\alpha$  d'une double liaison

Les molécules qui possèdent une double liaison C=O ou C=C portant des substituants en position  $\alpha$  présentent des conformations préférentielles. Dans ces conformations, la paire électronique ou la liaison avec le meilleur potentiel donneur est placée dans une conformation anti-coplanaire à la liaison qui a le meilleur potentiel accepteur [16].

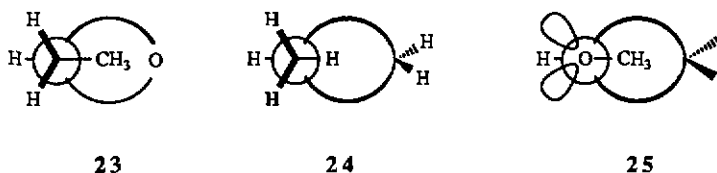


schéma 14

En effet, par spectroscopie à micro-onde [21], il a été démontré que la meilleure conformation pour le propionaldéhyde 23 est celle où le groupe carbonyle est éclipsé par le

groupe méthyle (schéma 14). La stabilité de cette conformation est expliquée facilement avec le modèle de la liaison  $\tau$  : les liaisons  $\tau$  du groupe C=O (accepteurs) sont dans une conformation anti-coplanaire par rapport aux liaisons C-H (donneurs). Une conformation éclipsée est également favorisée pour le propène 24 [22] ou pour les éthers d'énol 25 [23] (schéma 14).

### 2.2.2. Le modèle de la liaison $\tau$ pour les réactions E2, $S_N2'$ et E2'

Le modèle de la liaison  $\tau$  permet d'expliquer simplement la stéréochimie de ces réactions. Pour les réactions  $S_N2'$  et E2', la liaison  $\tau$  joue un double rôle d'accepteur et de donneur électronique. Le meilleur arrangement de l'état de transition est alors celui où les liaisons  $\tau$  et les deux autres paires électroniques mises en jeu se trouvent dans des conformations *anti* (voir états de transition pour  $S_N2'$  et E2') [16].

Pour les processus d'élimination  $S_N2'$  et E2', le modèle de la liaison  $\tau$  est plus adéquat que le modèle  $\sigma/\pi$ , car ce dernier exige l'introduction d'orbitales hybrides  $\sigma/\pi$  qui compliquent l'analyse qualitative souhaitée [24,25]. Néanmoins, ces deux modèles décrivent une même réalité ; ils sont qualitativement équivalents dans de nombreux autres cas [26].

#### *Etat de transition pour $S_N2$ :*

L'exemple le plus familier d'un effet stéréoélectronique dans le domaine des états de transition est la colinéarité de l'état de transition dans la réaction de type  $S_N2$  [27]. L'attaque coaxiale depuis l'arrière est la meilleure géométrie pour ce type de réaction ; cette géométrie est la formulation du mécanisme de l'inversion de Walden (schéma 15).

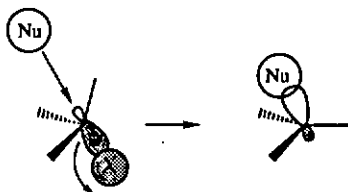


schéma 15 : Réaction  $S_N2$

*Etat de transition pour E2 :*

Dans le cas de E2, le mécanisme procède sur deux centres [28]. La liaison C-H et le groupe partant X constituent un couple donneur / accepteur. L'attaque de la base se fait coaxialement sur le proton et dans l'état de transition, le proton est donc placé dans une conformation anti-coplanaire avec le groupe partant. Dans une élimination E2, la réaction est concertée ; l'abstraction du proton et le départ de X coïncident. E2 peut être comparé à  $S_N2$  : la paire électronique du proton joue le rôle de la paire du nucléophile. Le mécanisme donné dans le schéma 16 utilise le modèle  $\tau$ .

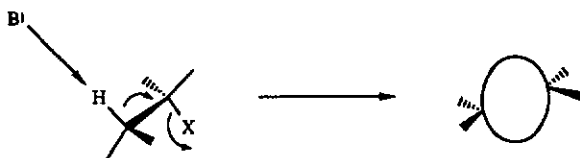
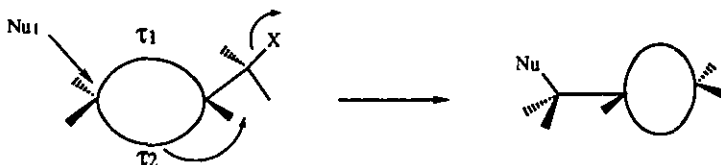


schéma 16 : Réaction E2

Les éliminations avec réarrangement allylique  $S_N2'$  et E2' peuvent être maintenant examinées selon les formalismes utilisés pour  $S_N2$  et E2.

*Etat de transition pour  $S_N2'$  :*

Pour  $S_N2'$ , la stéréochimie a été déterminée dans de nombreux cas. Elle est en général de type *syn* [29-34]. Dans ce cas, il y a deux couples donneurs / accepteurs dans une conformation *anti*. Le premier est le couple formé par la paire électronique du nucléophile et la liaison  $\tau_1$ , le deuxième par la liaison  $\tau_2$  et le groupe partant X. Ces deux arrangements *anti* impliquent que le nucléophile et le groupe partant se trouvent dans une conformation *syn* (schéma 17).

schéma 17 : Réaction  $S_N2'$

*Etat de transition pour E2' :*

L'élimination E2' peut être associée à deux éliminations E2 successives. Dans l'état de transition, la liaison C-H forme un système donneur / accepteur avec la liaison  $\tau_1$ . La liaison  $\tau_2$  et le groupe partant X forment un deuxième système donneur / accepteur (schéma 18).

Les deux processus E2 procèdent selon un mécanisme *anti* mais, dans la globalité, la stéréochimie est de type *syn* ; le proton et le groupe partant sont placés du même côté du plan de la double liaison et l'angle prévu entre H-C et C-X est de  $60^\circ$ . Par analogie avec  $S_N2$ , les termes d'inversion et de rétention de la configuration peuvent être associés à la réaction E2', quoiqu'il ne s'agit alors que d'un formalisme, vu la perte de la configuration des deux centres allyliques. Dans ce sens, une élimination *anti* procède avec inversion et une élimination *syn* procède avec rétention de la configuration.

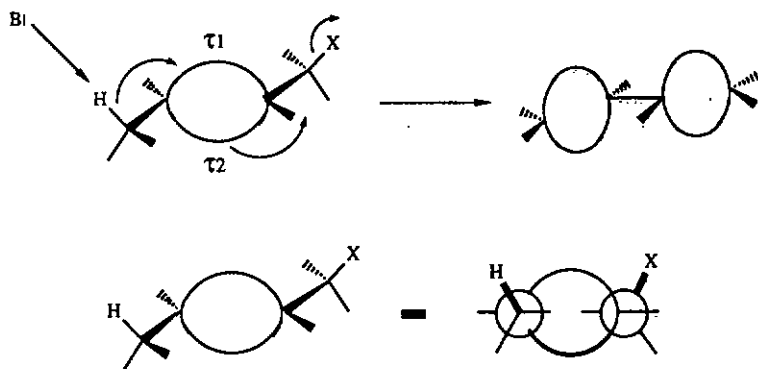


schéma 18 : Réaction E2'

Un modèle basé sur une projection de Newman des deux centres allyliques est utilisé pour les systèmes à quatre centres de E2' (schéma 18) [16].

Le modèle de la liaison  $\tau$  prédit donc l'élimination E2' avec une stéréochimie *syn*. Ces prédictions sont confirmées dans la pratique par de nombreux exemples [24,35-38].

Il faut rappeler que E2' signifie *élimination bimoléculaire-1,4*. Le terme *bimoléculaire* se rapporte à la cinétique de la réaction.

Une réaction de ce type possède un mécanisme concerté dont la cinétique est de premier ordre par rapport à la concentration de l'éduité et de la base (vitesse =  $k$  [éduité] [base] [28]). Les processus d'élimination avec une cinétique non déterminée et une stéréosélectivité partielle seront notés E' par opposition à la notation E2'.

## 2.3. Exemples d'éliminations E2'

Le premier exemple est le dibenzoate du *cis*-5-dichloro-9,10-dihydro-9,10-antradiol **26** qui, en présence d'une base, élimine l'acide benzoïque mille fois plus lentement que l'isomère *trans* **27** (schéma 19) [35,36].

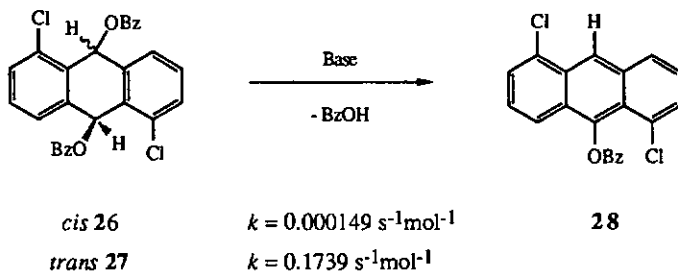


schéma 19

S. Cristol 1971 [36]

D'autres exemples d'éliminations montrent que la configuration relative du produit de départ peut influencer sa réactivité. L'élimination du dérivé (2*S*,5*S*) **29** en présence d'hydrure de sodium est plus rapide que l'élimination de (2*S*,5*R*) **30** (schéma 20) [37]. Dans ce cas, seul (2*S*,5*S*) **29** possède un état de transition énergétiquement favorable pour un processus d'élimination *syn*.

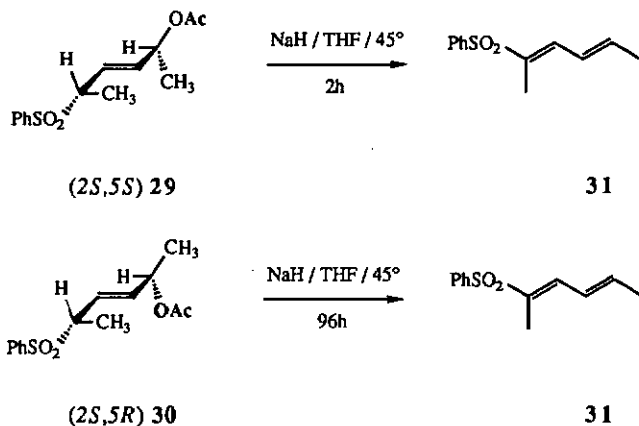


schéma 20

B. Akermark 1984 [37]

La réaction de décarboxylation présentée dans le schéma 21 se déroule selon un processus conjugué avec une stéréochimie *syn* [24]. Dans l'état de transition, le groupe *t*-butylique volumineux fixe la conformation d'un centre allylique. Seule la conformation du deuxième centre allylique entre en jeu. Ainsi, le produit de la décarboxylation est un mélange des deux isomères (*E,E*) 32 et (*Z,E*) 33 uniquement.

L'acide carboxylique (*S,S*) 34 donne le diène (*E,E*) 32 majoritaire, l'autre diastéréoisomère (*S,R*) 35 donne (*Z,E*) 33 majoritaire.

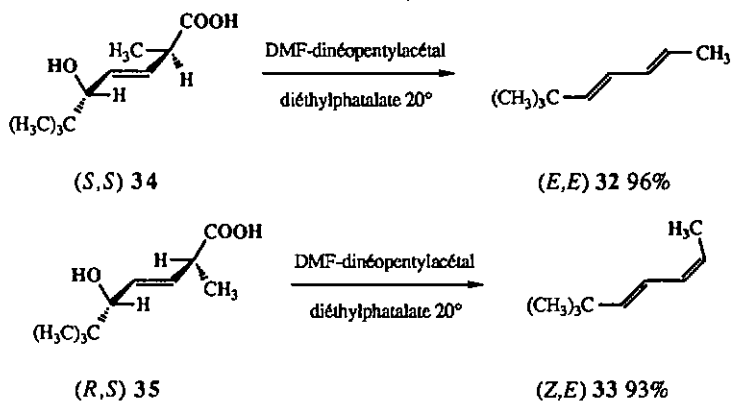


schéma 21

A. Eschenmoser 1987 [24]

## 2.4. Travaux préliminaires du groupe

2.4.1. Élimination des dithiocyanates *méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16

Dans son travail de diplôme, E. Eichenberger a utilisé les mêmes conditions que S. Huber pour procéder à l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des formes *méso* et *rac.* (Z)-hex-3-ène-2,5-diyl-dithiocyanate 15 et 16 [12,15]. Ces conditions n'étant pas optimales, une base plus forte a été utilisée. Cette base est le triamide *N'''*-butyl-*N,N,N',N',N'',N''*-hexaméthylphosphorimidique 36 synthétisé à partir de l'azidobutane 37 et de la trisdiméthylaminophosphine 38 [15,39] (schéma 22).

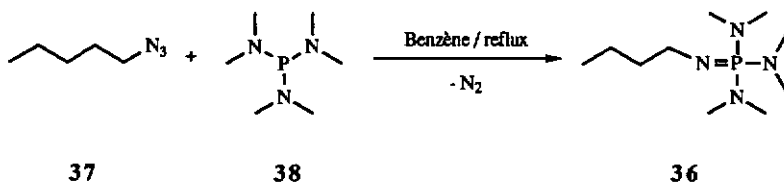


schéma 22

E. Eichenberger 1986 [15]

Ce type de base a été développé par R. Schwesinger [40,41]. Actuellement, deux bases de ce genre sont commercialisées : il s'agit du dérivé d'une diazaphosphorine perhydrogénée 39 et d'une base appelée "P<sub>4</sub> superbase" 40 (schéma 23). La base 39 est également disponible sous forme de polymère (dérivé polystyrène).

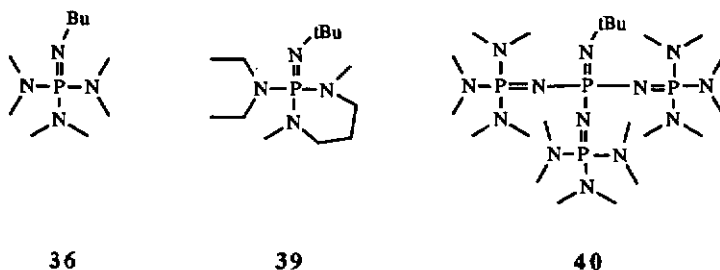
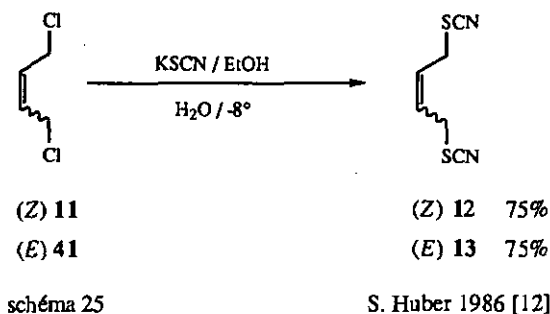


schéma 23 : Bases de Schwesinger

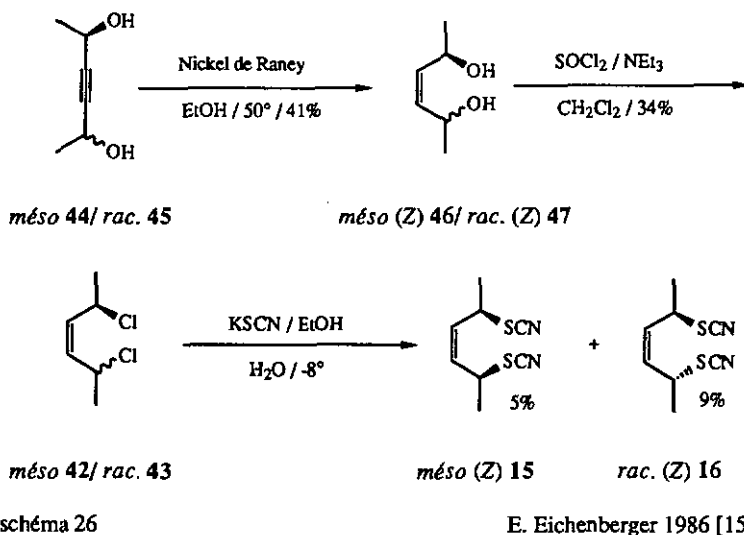


## 2.4.2. Synthèse des dithiocyanates

La méthode utilisée a été développée par S. Huber. Le (*E*)- et le (*Z*)-1,4-dichlorobut-2-ène 11/41 est substitué à l'aide de thiocyanate de potassium dans une solution éthanol / eau 75:25 à -8° ; les rendements obtenus sont de 75 % (schéma 25) [12].



E. Eichenberger a utilisé les mêmes conditions de réaction pour le mélange des diastéréoisomères *méso* et *rac.* (*Z*)-2,5-dichlorohex-3-ène 42 et 43 [15] (schéma 26). Il a obtenu, avec seulement un faible rendement (14%), les dithiocyanates *méso* (*Z*) 15 et *rac.* (*Z*) 16, sous forme de diastéréoisomères purs, par chromatographie sur colonne. Les hexènediols *méso* 46/*rac.* 47 sont obtenus par une hydrogénation catalytique du type nickel de Raney (41%) à partir du mélange commercial des hexynediols *méso* 44/*rac.* 45. Ils sont ensuite traités par du chlorure de thionyle pour donner les dichlorures *méso* 42/*rac.* 43 (34%).



Comme les rendements obtenus sont assez faibles, une nouvelle stratégie de synthèse est envisagée à partir du mélange de hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45. La rétrosynthèse est présentée dans le schéma 27. La synthèse est effectuée avec les mélanges des diastéréoisomères et finalement, les diastéréoisomères des dithiocyanates doivent être séparés chromatographiquement (schéma 27).

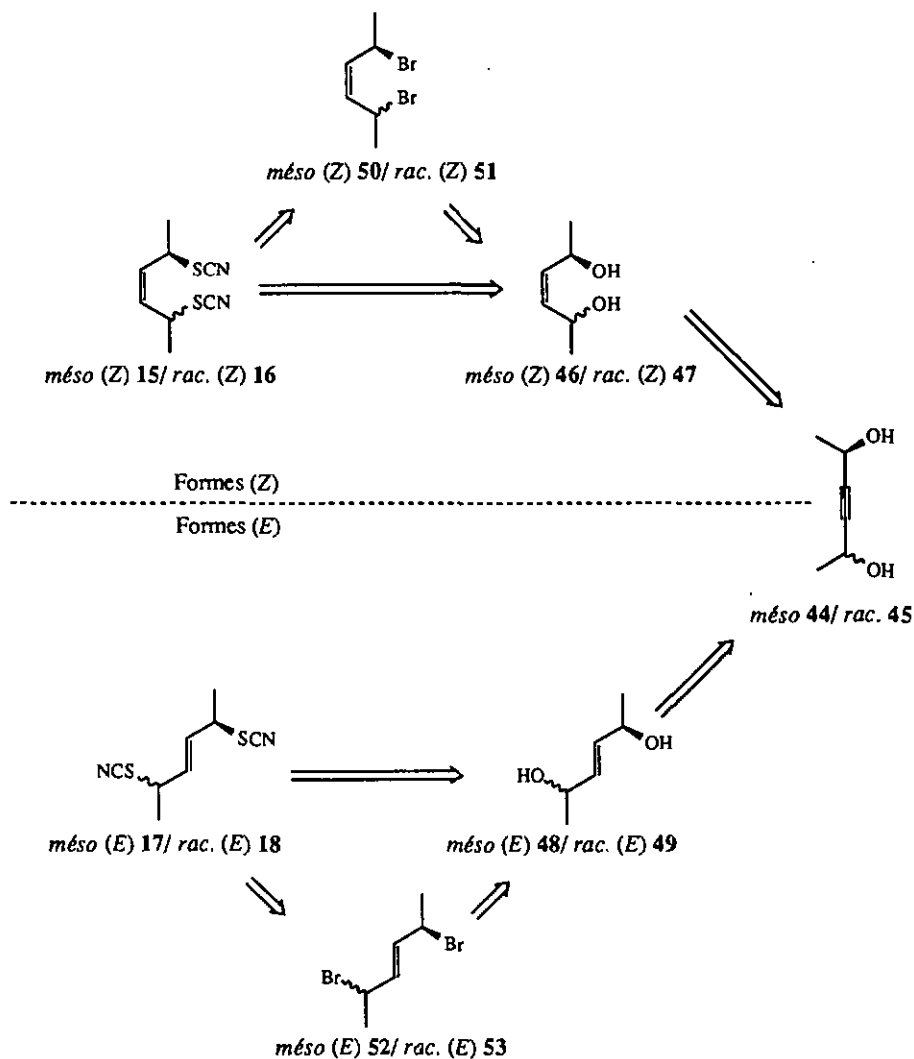


schéma 27 : Rétrosynthèse des dithiocyanates

Les nouvelles transformations envisagées sont :

- la réduction de l'hexyne avec une stéréosélectivité *E* pour donner les diols *méso* (*E*) 48 et *rac.* (*E*) 49
- la synthèse des bromures *méso* (*Z*) 50, *rac.* (*Z*) 51, *méso* (*E*) 52/ *rac.* (*E*) 53
- la transformation directe des diols en dithiocyanates

### 3. Discussion des voies de synthèse des dithiocyanates

#### 3.1. Synthèses à partir des mélanges des diastéréoisomères

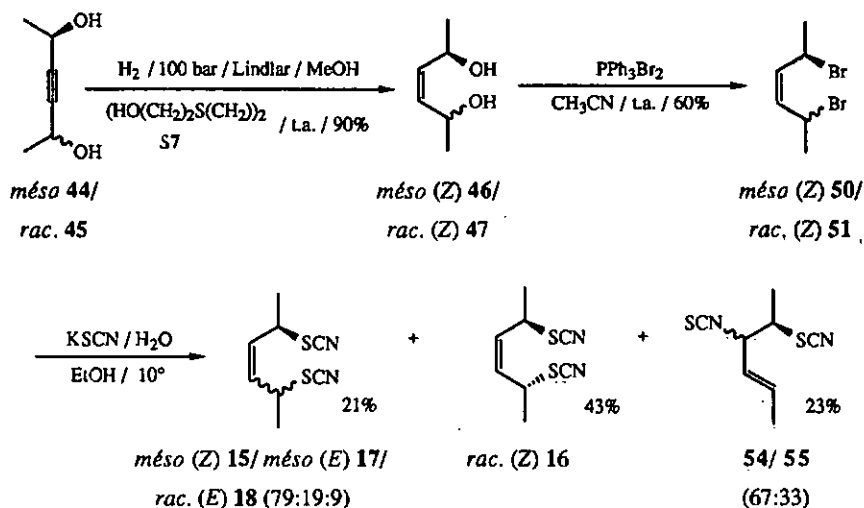


schéma 28 : Synthèses avec les mélanges des diastéréoisomères de configuration Z

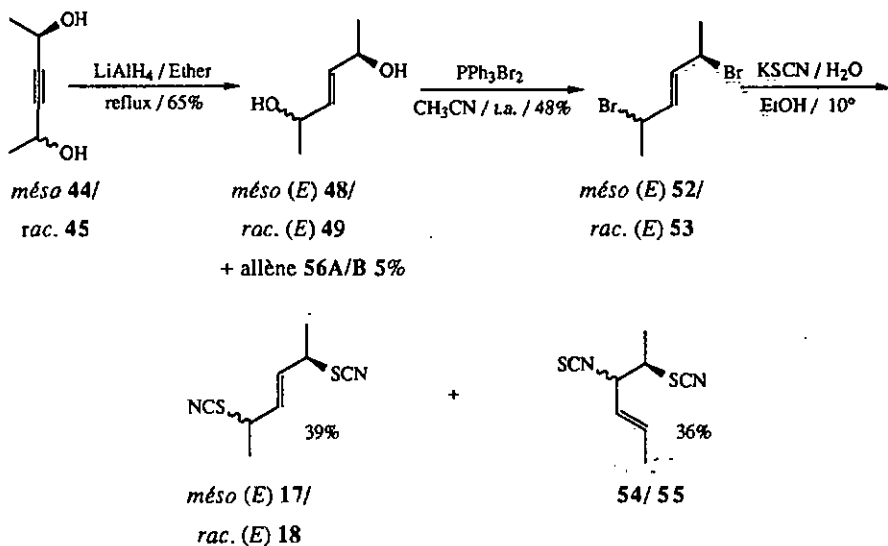


schéma 29 : Synthèses avec les mélanges des diastéréoisomères de configuration E

Les résultats obtenus sont donnés pour les configurations *Z* et pour les configurations *E*, dans le schéma 29. Les voies de synthèse sont alors discutées en parallèle pour la séquence de transformation hexynediol  $\rightarrow$  hexènediol  $\rightarrow$  dibromohexène  $\rightarrow$  hexènedioldithiocyanate.

### 3.1.1. Semi-hydrogénation du mélange des diols *méso* 44 et *rac.* 45

Il existe divers types de catalyseurs pour la semi-hydrogénation des dérivés de l'alcool propargylique [42]. Les plus fréquemment utilisés sont du type nickel de Raney [43,44]. Le mélange des diastéréoisomères *méso* et *rac.* hex-3-yne-2,5-diol (44 et 45) a été hydrogéné sur une poudre d'un complexe de fer carbonyle [44], mais cette méthode est écartée car l'accès au catalyseur est trop compliqué.

Le catalyseur spécialement adapté pour la semi-hydrogénation des alcynes est celui de Lindlar [45,46] ; il consiste en une préparation de palladium élémentaire sur du carbonate de calcium empoisonné par de l'acétate de plomb. Pour augmenter encore l'efficacité de ce catalyseur, poison de catalyseur peut être introduit en solution homogène ; la chinoline est souvent utilisée dans ce but. A. Carpita [46] utilise cette méthode pour hydrogéner le 2-butyne-1,4-diol avec un rendement quantitatif ; le solvant utilisé est le méthanol et le rapport éduit / catalyseur / chinoline est de 100:7:60 mais il n'est pas fait mention de la pression.

Dans ce cas, le catalyseur de Lindlar a été choisi à la place du catalyseur du type nickel de Raney. Dans les premiers essais, le mélange commercial des diastéréoisomères de l'hexynediol *méso* 44 et *rac.* 45 est hydrogéné dans du méthanol sous 100 bar d'hydrogène, sur catalyseur de type Lindlar et avec la chinoline comme poison de catalyseur. La chinoline pose cependant des problèmes lors de la purification des diols *méso* (*Z*) 46 et *rac.* (*Z*) 47 ; après distillation, il reste toujours des traces de chinoline dans le mélange des diols. Une extraction acide est indispensable et comme les diols sont relativement solubles dans l'eau, le rendement est faible (60%), malgré une extraction en continu avant la distillation.

Pour améliorer le rendement, un autre poison de catalyseur est utilisé : il s'agit du 2,2'-[éthane-1,2-diyl-bis(thio)]-biséthanol 57, qui est également reconnu comme plus sélectif que la chinoline [45]. Mais à part le poison, les conditions d'hydrogénation sont identiques aux premiers essais (méthanol / 100 bar d'hydrogène / catalyseur Lindlar) ; le rapport éduit / catalyseur / poison est de 1000:40:2. Le composé 57 est séparé sans problème par distillation du mélange des diols *méso* (*Z*) 46 et *rac.* (*Z*) 47 et le rendement obtenu est de 90%.

Lors de l'hydrogénation de quantités de l'ordre du gramme, le dosage du poison sulfuré 57 est plus difficile. L'utilisation de la chinoline est alors préférable si les quantités de produit obtenues sont telles qu'une purification sur une colonne de gel de silice soit envisageable.

Les diastéréoisomères de l'hexènediol *méso* (*Z*) 46 et *rac.* (*Z*) 47 sont séparés à l'aide d'une colonne de gel de silice. Les propriétés de chacun des diastéréoisomères sont analysées séparément.

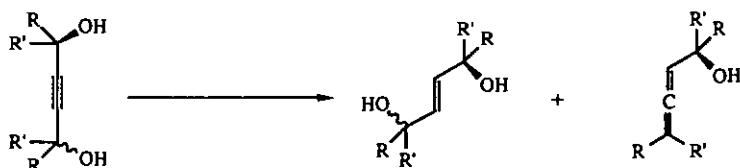
### 3.1.2. Réduction du mélange des diols *méso* 44 et *rac.* 45 avec $\text{LiAlH}_4$

Les alcools propargyliques peuvent être réduits en alcools allyliques à l'aide de l'hydruure de lithium aluminium [47]. B. Grant et C. Djerassi ont étudié le mécanisme de cette réduction [48]. La particularité de ce réactif avec les alcools propargyliques est sa stéréosélectivité *E*. Le but-3-yne-2,4-diol et le 2,5-diméthylhex-3-yne-2,5-diol ont été réduits de cette manière.

Pour le 2-butyne-1,4-diol 58, la réduction s'effectue avec 1.5 équivalents d'hydruure de lithium aluminium dans un mélange éther / THF à reflux. La réaction donne comme produit secondaire l'allène 59 avec un rapport (*E*)-but-2-ène-1,4-diol 60/ buta-2,3-diéno 59 de 98:2 [49] (tableau 2).

Pour le 2,5-diméthylhex-3-ène-2,5-diol 62, la réaction est menée avec 3.8 équivalents d'hydruure de lithium aluminium dans de l'éther à reflux ; le rapport diol / allène est de 49:51 [48,49].

La réduction du mélange des diols *méso* 44 et *rac.* 45 dans l'éther (concentration de 0.43 M) donne, après distillation, 65% de mélange des *méso* et *rac.* (*E*)-hex-3-ène-2,5-diols 48/49 et 5% d'un mélange 1:1 des diastéréoisomères de l'hexa-3,4-diéno-2-ol 56A/B ; le rapport diol / allène est de 93:7.



équivalents $\text{LiAlH}_4$					
$\text{R}' = \text{R} = \text{H}$	58	1.5	60	98 : 2	59
$\text{R}' = \text{R} = \text{CH}_3$	62	3.8	62	49 : 51	63
J. Cowie 1973 [49]					
$\text{R}' = \text{H}, \text{R} = \text{CH}_3$	44/45	3.0	48/49	93 : 7	56A/B

tableau 2 : Réduction du butynediol et des hexynediols

Les diols 56A/B possèdent une chiralité de deux origines différentes : une chiralité axiale due à l'allène et un atome de carbone stéréogène. La configuration relative de ces deux diastéréoisomères n'est pas déterminée. Les diastéréoisomères *méso* (E) 48 et *rac.* (E) 49 ne peuvent pas être séparés par une chromatographie sur colonne.

La réaction avec l'hydrure de lithium aluminium s'avère délicate. La concentration de l'édult dans le mélange réactionnel joue un rôle important pour une réduction complète et sélective. Lorsque la concentration de l'hexynediol est de l'ordre de 0.1 M, la réaction donne le produit de réduction désiré pratiquement pur par simple extraction. Un essai avec une concentration supérieure (dans l'ordre de 0.4 M) n'a permis, dans un premier temps, qu'une réduction partielle des hexynediols 44/45. Malgré des adjonctions successives d'hydrure de lithium aluminium, seule une faible quantité des diols 48/49 a pu être isolée. La réduction semble aboutir à la formation d'alcènes ou d'alcanes trop volatiles pour être isolés.

### 3.1.3. Synthèses des 2,5-dibromohex-3-ènes

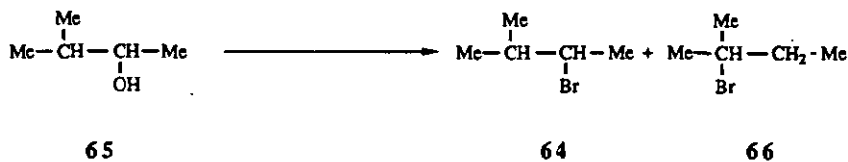
La transformation de l'alcool en bromure peut se faire avec différents réactifs : HBr, PBr<sub>3</sub>, PBr<sub>5</sub>, SOBr<sub>2</sub>, (PhO)<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> ou PPh<sub>3</sub>CBr<sub>4</sub> [50,51].

La présence d'acide bromhydrique est à éviter. Une cyclisation avec formation de l'éther est envisageable pour les diols *méso* (Z) 46 et *rac.* 47 ; cette cyclisation a été observée lors du traitement de ces diols avec du chlorure de thionyle [15].

P. Müller et D. Rodriguez proposent une synthèse du mélange des diastéréoisomères *méso* et *rac.* (Z)-2,5-dibromohex-3-ènes 50 et 51 à l'aide de tribromure de phosphore dans l'éther en présence de pyridine. Le rendement est de 16% [52]. Les méthodes de bromation avec la triphénylphosphine s'avèrent plus efficaces dans de nombreux cas [51]. L'atome de brome peut provenir du brome élémentaire [53] ou du tétrabromure de carbone [54,55]. L'avantage du tétrabromure de carbone par rapport au brome est la formation de bromoforme inerte à la place de l'acide bromhydrique.

R. Machinek et W. Lüttke ont synthétisé les dérivés dibromés à partir du mélange des *méso* et *rac.* hex-3-ène-2,5-diols (44 et 45) (85%) ou du 2-butène-1,4-diol (92%). La bromation se fait à l'aide de triphénylphosphine et de brome élémentaire dans l'acétonitrile. [53].

R. Arain et M. Hargreaves ont effectué une étude de la formation du 2-bromo-3-méthylbutane 64 optiquement actif à partir du 3-méthylbutan-2-ol 65 avec les différents réactifs suivants : HBr, PBr<sub>3</sub>, (PhO)<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>CBr<sub>4</sub> et PPh<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> [55]. L'efficacité de ces réactifs est mesurée par le rapport 2-bromo-3-méthylbutane (64)/ 2-bromo-2-méthylbutane 66. Le dibromotriphénylphosphorane (PPh<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>) s'avère être le meilleur réactif (tableau 3).



## Condition de réaction

HBr aq.	104°	6 : 94
PBr <sub>3</sub>	t.a.	17 : 83
(PhO) <sub>3</sub> PBr <sub>2</sub> <sup>1)</sup>	-10°-t.a.	27 : 73
SOBr <sub>2</sub>	t.a.-100°	58 : 42
PPh <sub>3</sub> CBr <sub>4</sub> <sup>2)</sup>	t.a.	80 : 20
PPh <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	t.a.-40°	97 : 3

La réaction a été effectuée sans solvant, sauf mention : <sup>1)</sup> Pyridine <sup>2)</sup> CCl<sub>4</sub>

tableau 3

R. Arain 1970 [55]

*Avec la triphénylphosphine et le brome élémentaire :*

La combinaison du brome et de la triphénylphosphine est utilisée pour la bromation non stéréosélective du mélange des diols de configuration Z ou E. Le dibromotriphénylphosphorane est préparé dans l'acétonitrile à 0° et le mélange des diastéréoisomères du diol est ajouté à cette solution. Le mélange des diastéréoisomères du dibromure peut être séparé de l'oxyde de triphénylphosphine par précipitation à l'aide de lavages successifs à l'hexane. Après purification par distillation, le rendement est de 60% pour le mélange méso (Z) 50/ rac. (Z) 51.

Les diastéréoisomères du dibromure de configuration Z sont séparés à l'aide d'une colonne de gel de silice. Ainsi, la chromatographie du mélange des dibromures distillés donne 29% de méso (Z) 50 et 37% de rac. (Z) 51. Il faut noter que les dibromures se dégradent partiellement sur la colonne de gel de silice.

Quant au mélange méso (E) 52/ rac. (E) 53, le rendement après distillation se monte à 58%. Ce mélange se dégrade rapidement à température ambiante. Les diastéréoisomères du dibromure méso (E) 52 et rac. (E) 53 ne sont pas séparables par chromatographie sur colonne.

*Avec la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone :*

Des essais ont été entrepris pour la synthèse stéréosélective des dibromures *méso* (Z) 50 et *rac.* (Z) 51 à partir de l'alcool avec la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone. Or les points d'ébullition du bromoforme, du tétrabromure de carbone et des alcènes dibromés ne permettent pas une séparation de ces substances par distillation. Cette méthode de synthèse n'est adaptée que pour une analyse qualitative des produits.

#### 3.1.4. Synthèse des dithiocyanates à partir des mélanges des dibromures.

Les dibromures sont traités avec du thiocyanate de potassium dans une solution éthanol / eau 5:1 à 10° [15] (schéma 28). Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice.

Le mélange des dibromures *méso* (Z) 50 et *rac.* (Z) 51 fournit :

- 21% d'un mélange de *méso* (Z) 15/ *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 72:19:9
- 43% de *rac.* (Z) 16
- 23% d'un mélange de 54/ 55

Le dithiocyanate (Z) 16 peut être isolé séparément, alors que le mélange *méso* (Z) 15/ *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 ne peut pas être séparé. Les propriétés spectroscopiques de *méso* (Z) 15 sont déterminées à partir du mélange avec *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18.

Le mélange des dibromures de configuration *E* fournit (schéma 29) :

- 39% d'un mélange *méso* (E) 18/ *rac.* (E) 18
- 36% d'un mélange de 54/ 55

Par séparation des diastéréoisomères sur une colonne de gel de silice, *méso* (E) 17 a pu être enrichi jusqu'à 87% en rassemblant les fractions de tête de cette colonne. Lors d'un autre essai, *rac.* (E) 18 a pu être enrichi jusqu'à 72% en rassemblant les dernières fractions. Les dithiocyanates *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18 ne sont donc pas complètement séparables par chromatographie sur colonne.

Les produits secondaires principaux qui ont été identifiés sont les diastéréoisomères (2*RS*,3*RS*,4*E*)- et (2*RS*,3*SR*,4*E*)-3-isothiocyanatohex-4-én-3-ylthiocyanates 54 et 55 résultant de la réaction péricyclique des thiocyanates en position allylique [7,8,12].

La formation d'un seul diastéréoisomère est observée lorsqu'un échantillon du dithiocyanate *rac.* (Z) 16 est chauffé dans du THF. En supposant que le réarrangement procède selon une réaction péricyclique concertée, la configuration (2*RS*,3*SR*,4*E*) peut être attribuée au 3-isothiocyanatohex-4-én-3-ylthiocyanate 55 obtenu. Une analyse plus poussée pour confirmer la configuration relative de 54 et 55 n'a pas été entreprise.

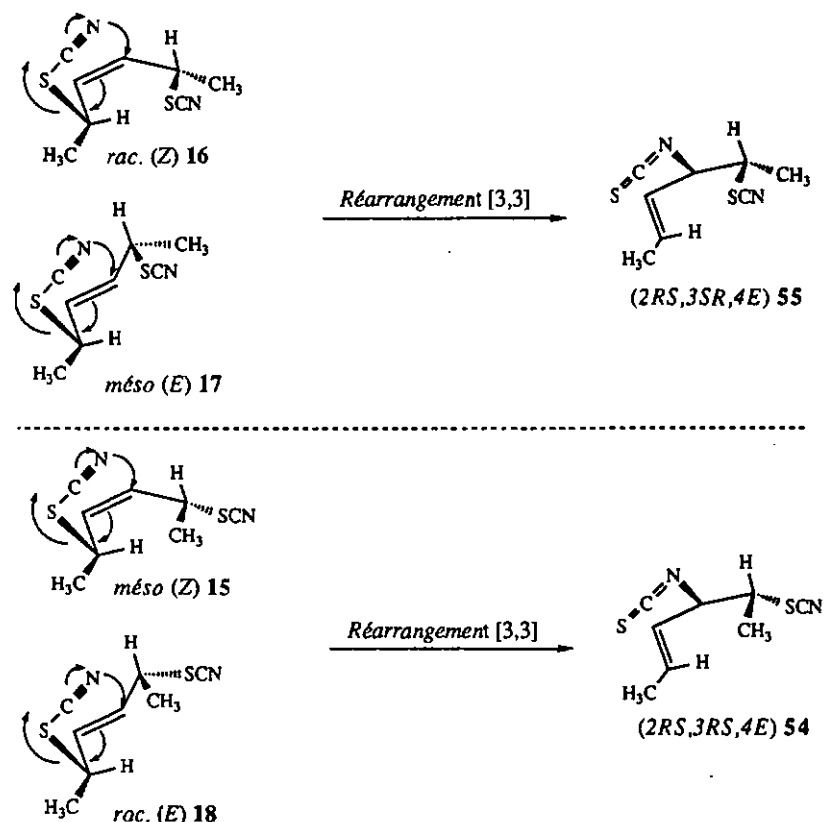


schéma 30 : Réarrangement [3,3] des hexènediylthiocyanates

Lorsqu'un échantillon de *méso (E) 17* ou de *rac. (E) 18* est gardé durant un jour dans du chloroforme deutéré à température ambiante, la formation d'un seul diastéréoisomère du produit de réarrangement est observée. Par comparaison avec le réarrangement du dithiocyanate *rac. (Z) 16*, il est établi que (schéma 30) :

- *méso (Z) 15* et *rac. (E) 18* se réarrangent en  $(2RS,3RS,4E) 54$
- *méso (E) 17* et *rac. (Z) 16* se réarrangent en  $(2RS,3SR,4E) 55$

Ainsi, en partant du mélange des diastéréoisomères du dibromure, seul le dithiocyanate *rac. (Z) 16* a été obtenu sous forme d'un diastéréoisomère pur par chromatographie sur colonne.

Avec cette méthode, les dithiocyanates *méso (Z) 15*, *méso (E) 17* et *rac. (E) 18* ne peuvent pas être obtenus sous forme de diastéréoisomères purs. Dès lors, une autre approche doit être envisagée pour la synthèse stéréosélective de ces dithiocyanates.

## 3.2. Synthèses à partir des diastéréoisomères purs

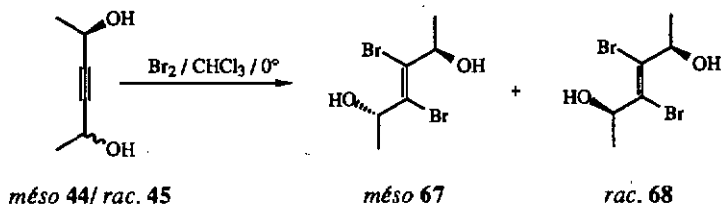
3.2.1. Préparation des diastéréoisomères purs *méso* 44 et *rac.* 45

schéma 31

Une séparation des diastéréoisomères est possible en grande quantité si les hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 sont transformés en dibromures par bromation de la triple liaison (schéma 31). Lorsque le mélange des hexynediols est bromé dans du chloroforme [56] ou dans du DMF [57], le diastéréoisomère *méso* 67 précipite ; il peut être séparé par une simple filtration. La solution ne contient alors plus que le diastéréoisomère *rac.* 68.

Les dibromures obtenus possèdent la configuration *E*. Cette configuration a été déduite à partir du spectre IR de ces composés [57]. En effet, la bande d'absorption pour la vibration d'étirement de la liaison C=C est absente : ceci est typique pour une molécule possédant une double liaison de configuration *E* symétrique. C'est le cas pour les composés 67/68.

Lorsque la bromation est effectuée dans le chloroforme [56], le mélange des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 donne, après une purification par recristallisation, 54% du produit *méso* 67 et 23% de *rac.* 68. Cette différence peut provenir du fait que le mélange commercial des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 n'est pas homogène.

Les diastéréoisomères purs *méso* 67 et *rac.* 68 sont alors réduits par le zinc dans de l'alcool éthylique, en présence d'acide acétique [58]. Après extraction, *méso* 44 et *rac.* 45 sont obtenus avec des rendements de 83% resp. 86% (schéma 32). Les hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 sont rapidement oxydés à l'air et à température ambiante ; le produit secondaire 5-hydroxyhex-3-yn-2-one 69 est isolé.

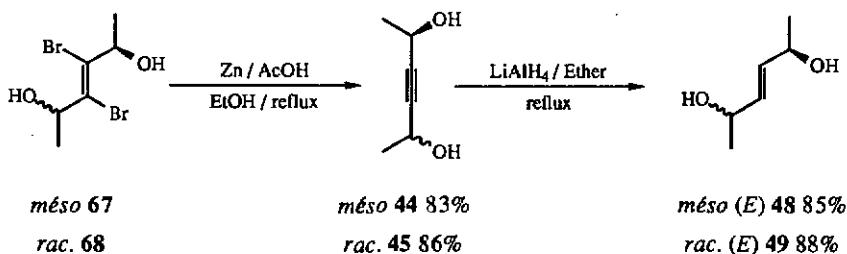


schéma 32

### 3.2.2. Réduction des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 purs avec $\text{LiAlH}_4$

Dans l'éther en concentration de 0.132 M, la réduction des diastéréoisomères purs de l'hexynediol *méso* 44 et *rac.* 45 donne 85% de *méso* (E) 48 et resp. 88% de *rac.* (E) 49. Les produits sont des diastéréoisomères purs et ne contiennent les hexa-3,4-dièn-2-ols 56A/B qu'en quantité négligeable (schéma 32).

### 3.2.3. Synthèse des dithiocyanates à partir du thiocyanogène et des diastéréoisomères purs des diols

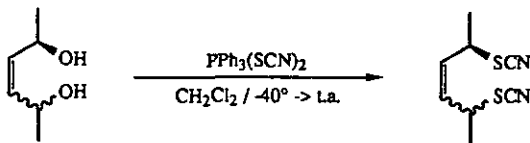
Le groupe thiocyanate est considéré comme un pseudo-halogénure (voir § 1.1) ; dès lors, aux formes diatomiques  $\text{X}_2$  ( $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ ) correspond le thiocyanogène  $(\text{NCS})_2$ . Celui-ci réagit avec la triphénylphosphine comme un halogénure. Le complexe obtenu permet une transformation directe des alcools en thiocyanates.

Un rendement de 80% est obtenu pour le thiocyanate dérivé de l'alcool benzylique, 99% pour le thiocyanate dérivé de l'alcool *p*-chlorobenzilylique et 78% pour le thiocyanate dérivé de l'alcool furfurylique [59].

Le thiocyanogène est obtenu en réduisant le thiocyanate de plomb (II) à l'aide de brome élémentaire. Le complexe avec la triphénylphosphine est préparé à  $-40^\circ$ .

A l'aide de ce réactif, les hexynediols *méso* (Z) 46, *rac.* (Z) 47, *méso* (E) 48, et *rac.* (E) 49 sont transformés sélectivement en dithiocyanates correspondants. Les produits obtenus sont alors purifiés par chromatographie sur gel de silice.

*Méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18 sont obtenus avec des rendements de 45%. *Méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16 sont obtenus avec des rendements de 29% et resp. de 32% (tableau 4).



<i>méso</i> (Z) 46	<i>méso</i> (Z) 15	45%
<i>rac.</i> (Z) 47	<i>rac.</i> (Z) 16	45%
<i>méso</i> (E) 48	<i>méso</i> (E) 17	29%
<i>rac.</i> (E) 49	<i>rac.</i> (E) 18	32%

tableau 4

#### 4. Détermination des configurations relatives par corrélation chimique

Les essais décrits à ce point et les résultats du § 3.3. permettent la détermination des configurations relatives pour les différents diastéréoisomères des dérivés hexéniques.

##### 4.1. Principe général

Mis à part les rayons X, il n'existe pas de méthode générale pour déterminer directement la configuration relative des dérivés hexéniques synthétisés. Seule la détermination de *rac.* (Z) 16 a été faite de cette manière (voir § 5.1). Comme la plupart des dérivés hexéniques ne sont pas cristallins, il faut procéder pas à pas à l'aide d'une corrélation chimique. La détermination de la configuration d'un produit se fait alors rétroactivement en partant d'un édult d'une configuration connue. L'édult doit être transformé par des réactions qui n'affectent pas les centres stéréogènes ou qui les modifient stéréospécifiquement.

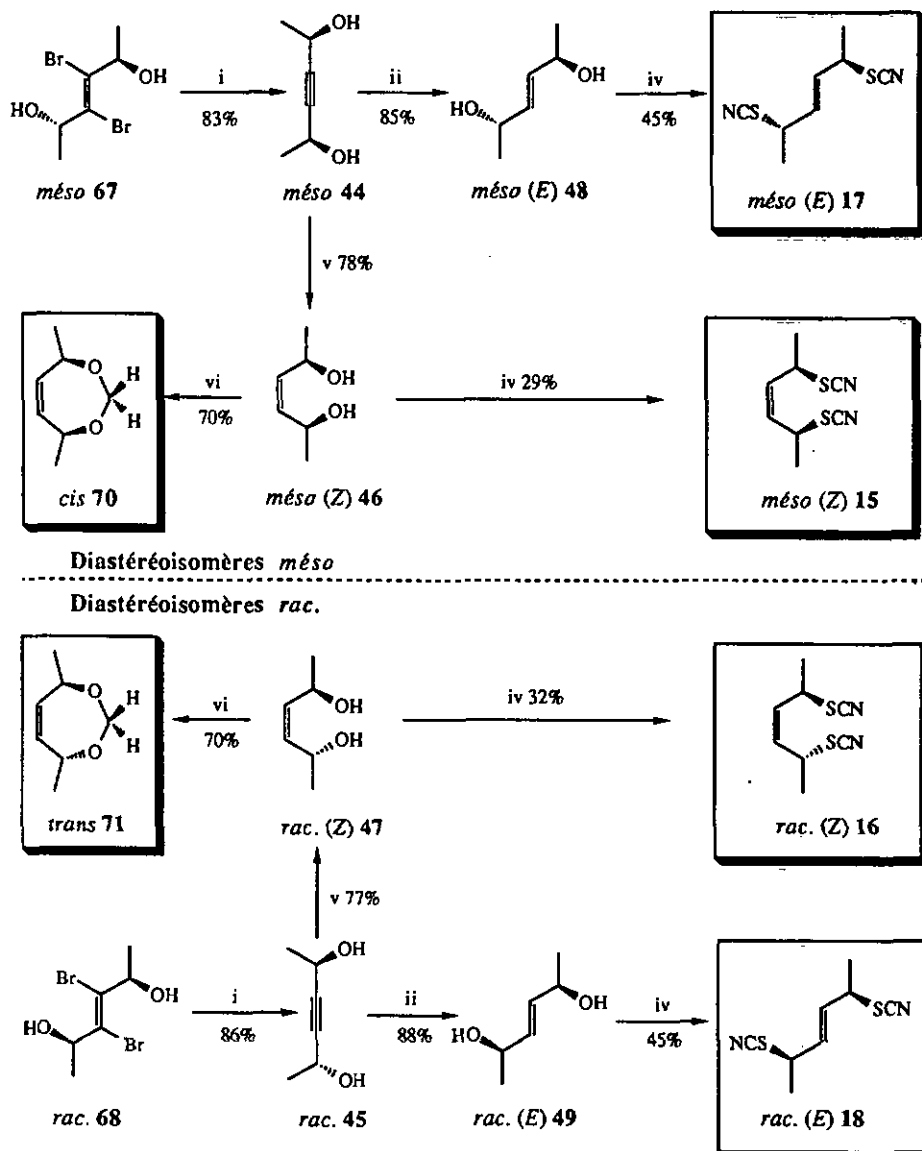
Les réactions de substitution de type  $S_N2$  respectent ce critère. Ces réactions sont stéréospécifiques ; elles procèdent avec une inversion de la configuration. Dans le cas d'une substitution des deux centres asymétriques d'une molécule de type *méso* ou *rac.*, la configuration relative de la molécule sera conservée.

La détermination de la configuration relative des hexènediols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 est effectuée par la caractérisation des dioxépines *cis* 70 et *trans* 71 obtenus par cyclisation. La configuration des diastéréoisomères du dithiocyanate *méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16 est alors déterminée par corrélation directe avec les hexènediols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 (schéma 33).

La configuration relative des hexynediols *méso* 44 et *rac.* (Z) 45 est déterminée par corrélation avec la configuration relative des diols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 obtenus lors de l'hydrogénation des diastéréoisomères purs. La détermination de la configuration relative des dithiocyanates *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18 peut alors être faite par corrélation avec la configuration relative des hexynediols *méso* 44 et resp. *rac.* 45 (schéma 33).

Dans le cas des dithiocyanates *méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16, une deuxième corrélation est faite à partir des diols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 en passant par les bromures *méso* (Z) 50 et *rac.* (Z) 51 (tableaux 5 et 6).

Ces corrélations sont discutées en détail dans les paragraphes suivants.



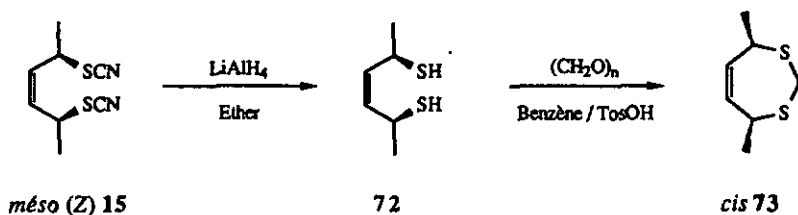
4.2. Détermination de la configuration relative de *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47

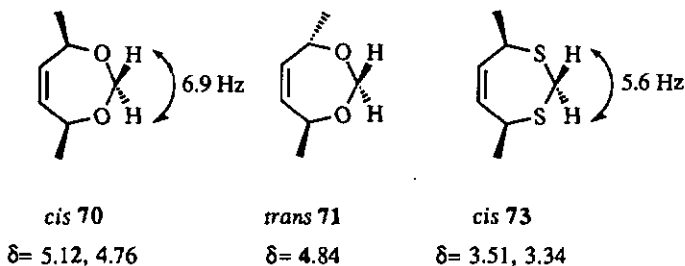
schéma 34

E. Eichenberger 1986 [15]

Afin de déterminer sa configuration relative, *méso* (Z) 15 a été réduit et le dithiol 72 a été condensé avec le paraformaldéhyde. La configuration relative a alors pu être déterminée par corrélation avec la configuration relative du dithiépîne *cis* 73 déterminée par spectroscopie  $^1\text{H}$ -RMN [15] (schéma 34).

Cette stratégie est appliquée aux diols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 (schéma 33). La réaction des diols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 avec le paraformaldéhyde en présence d'acide paratoluènesulfonique donne les dioxépines *cis* 70 et *trans* 71 correspondants avec un rendement de 70%.

Comme pour le dithiépîne *cis* 73, les deux protons diastéréotopiques du carbone de l'acétal du dioxépîne *cis* 70 forment un système AB et montrent des déplacements chimiques différents. Pour le dioxépîne *trans* 71, ces deux protons homotopiques forment un système  $A_2$  et possèdent le même déplacement chimique [60,61] (schéma 35).



E. Eichenberger 1986 [15]

schéma 35 : Données spectroscopiques pour les dioxépines et les dithiépines

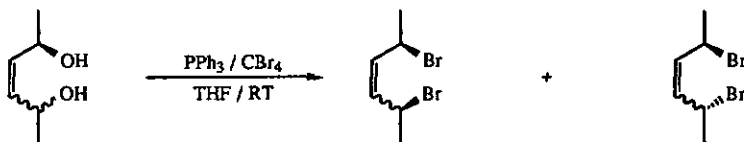
D'autres considérations concernant la spectroscopie  $^1\text{H}$ -RMN de ces dioxépines, seront présentées au § 5.3.1..

4.3. Détermination de la configuration relative des diols *méso* 44 et *rac.* 45

La configuration relative des hexynediols 44 et 45 est déterminée par corrélation avec leurs produits d'hydrogénation. En effet, l'hydrogénation des diastéréoisomères purs de l'hexynediol *méso* 44 et *rac.* 45, selon la méthode décrite au § 5.1.1 (choline comme poison de catalyseur), donne les diastéréoisomères purs *méso* (Z) 46 et respectivement *rac.* 47. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 78% après purification sur colonne de gel de silice.

Cette attribution confirme les configurations relatives des diastéréoisomères *méso* et *rac.* hex-3-yne-2,5-diols 46 et 45 qui sont décrits dans la littérature. Le composé dont le point de fusion est de 69-70° [58] a été décrit comme le diastéréoisomère *méso* 44 et celui dont le point de fusion est de 42° [56] comme le diastéréoisomère *rac.* 45.

## 4.4. Corrélation des dithiocyanates à partir de diols de configuration Z

4.4.1. Détermination de la configuration relative des dibromures *méso* 50 et *rac.* 51

<i>méso</i> (Z) 46	<i>méso</i> (Z) 50	75 : 25	<i>rac.</i> (Z) 51
<i>rac.</i> (Z) 47	"	10 : 90	"
<i>méso</i> (E) 48	<i>méso</i> (E) 52	50 : 50	<i>rac.</i> (E) 53

tableau 5

La configuration relative des diastéréoisomères ne peut être déterminée que pour les dibromures de configuration Z. La réaction du diol *rac.* (Z) 47 avec la triphénylphosphine et le tétrabromure de carbone donne un mélange des deux diastéréoisomères du dibromure dans un rapport de 90:10 (tableau 5). Selon la littérature, le mécanisme d'une telle réaction procède principalement avec une inversion de la configuration [51,62,63]. Dans le cas présent, le mécanisme de la réaction n'a pas été étudié. Cependant, la réaction possède une stéréospécificité pour les composés de configuration Z de sorte qu'il est possible de corréler la configuration relative du produit avec celle de l'éduit, ceci indépendamment du mécanisme.

La conversion du diol *méso* (Z) 46 donne un mélange 75:25 des deux dibromures. Le diastéréoisomère majoritaire correspond au produit *méso* (Z) 46.

Cependant, la réaction des diols *méso* (*E*) 48 et *rac.* (*E*) 49 dans les mêmes conditions donne un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères *méso* (*E*) 52 et *rac.* (*E*) 53. Dans ce cas, il est probable que, dans un premier temps, l'halogénéation se fasse avec une bonne stéréosélectivité, l'isomérisation n'intervenant qu'ensuite. Cette isomérisation peut intervenir facilement par une élimination du bromure et par une recombinaison de type  $S_N1$ . En effet, comme les centres stéréogènes sont des atomes de carbone en position allylique, une charge positive sur ces centres est stabilisée. La présence de triphénylphosphine peut également catalyser cette racémisation.

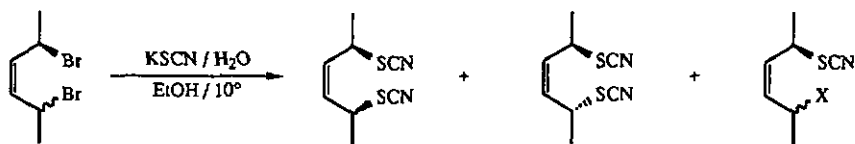
Une isomérisation spontanée est observée pour les bromures de configuration *Z*. Des échantillons contenant au départ les diastéréoisomères purs *méso* (*Z*) 50 et *rac.* (*Z*) 51 conservés pendant quelques jours à température ambiante donnent des mélanges *méso* (*Z*) 50/ *rac.* (*Z*) 51 1:1.

L'isomérisation est plus rapide pour les bromures de configuration *E* que pour ceux de configuration *Z*. Ceci s'explique par le fait que les centres allyliques des diastéréoisomères de configuration *Z* sont moins accessibles que ceux de configuration *E* lors d'une réaction de type  $S_N2$ . Dans la configuration *Z*, les substituants du centre allylique gênent l'attaque nucléophile sur l'autre centre allylique ; ce n'est pas le cas dans la configuration *E*.

#### 4.4.2. Détermination de la configuration relative des dithiocyanates *méso* (*Z*) 15 et *rac.* (*Z*) 16

Détermination à partir des dibromures *méso* (*Z*) 50 et *rac.* (*Z*) 51 :

La substitution avec le thiocyanate de potassium est effectuée sur les diastéréoisomères purs du dibromure *méso* (*Z*) 50 et *rac.* (*Z*) 51. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 6.



	<i>méso</i> ( <i>Z</i> ) 50	<i>méso</i> ( <i>Z</i> ) 15	<i>rac.</i> ( <i>Z</i> ) 16	74
			79% (81:19)	21%
<i>rac.</i> ( <i>Z</i> ) 51		"	"	"
			92% (8:92)	8%

tableau 6

X= NCS ou Br

La structure de **74** est similaire aux systèmes hexéniques connus, mais **74** possède deux substituants différents en position 2 et 5. Ces substituants peuvent être un bromure, un groupe thiocyanate ou isothiocyanate ; la nature de ces substituants n'est pas déterminée (tableau 6).

Le dibromure *rac.* (*Z*) **51** donne par traitement avec le thiocyanate de potassium un mélange avec un diastéréoisomère majoritaire (92%). Comme les substitutions avec le thiocyanate sont de type  $S_N2$  [1], la configuration du produit demeure identique à celle de l'éduit ; le diastéréoisomère majoritaire possède donc la configuration *rac.*. Le processus est identique pour la détermination du diastéréoisomère de configuration *méso*, mais la stéréosélectivité est plus faible (81%).

#### Détermination directe à partir des diols *méso* (*Z*) **46** et *rac.* (*Z*) **47** :

Cette transformation est comparable à la formation des dibromures et se déroule selon un processus  $S_N2$ . Avec le réactif triphénylphosphine / thiocyanogène, la transformation des diols *méso* (*Z*) **46** et *rac.* (*Z*) **47**, de configuration déterminée, donne à chaque fois un seul diastéréoisomère. La configuration relative de chaque dithiocyanate obtenu est donc identique à celle de l'éduit (schéma 33). *Méso* (*Z*) **46** et *rac.* (*Z*) **47** donnent respectivement les diastéréoisomères *méso* (*Z*) **15** et *rac.* (*Z*) **16**.

### 4.5. Corrélation des dithiocyanates à partir de diols de configuration *E*

#### 4.5.1 Détermination de la configuration relative des diols *méso* (*E*) **48** et *rac.* (*E*) **49**

Le traitement des diastéréoisomères purs de l'hexynediol *méso* **44** et *rac.* **45** par l'hydrure de lithium aluminium donne un seul diastéréoisomère. Ce type de réduction n'affecte donc pas les centres stéréogènes. Ainsi, *méso* **44** et *rac.* **45** donnent respectivement les diastéréoisomères *méso* (*E*) **48** et *rac.* (*E*) **49** (schéma 33)

#### 4.5.2. Détermination de la configuration relative des dithiocyanates *méso* (*E*) **17** et *rac.* (*E*) **18**

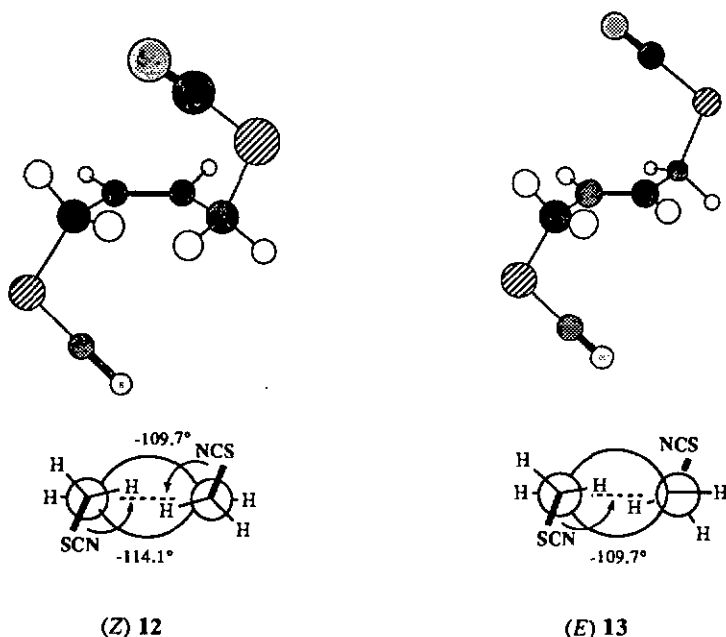
Comme pour les diols de configuration *Z*, la transformation des diols *méso* (*E*) **48** et *rac.* (*E*) **49** avec le réactif triphénylphosphine / thiocyanogène donne chaque fois un seul diastéréoisomère. *Méso* (*E*) **48** et *rac.* (*E*) **49** donnent respectivement les diastéréoisomères *méso* (*E*) **17** et *rac.* (*E*) **18** (schéma 33).

## 5. Détermination des configurations relatives par spectroscopie

### 5.1. Détermination de la configuration relative de *rac.* (Z) 16 par analyse de la diffraction des rayons X

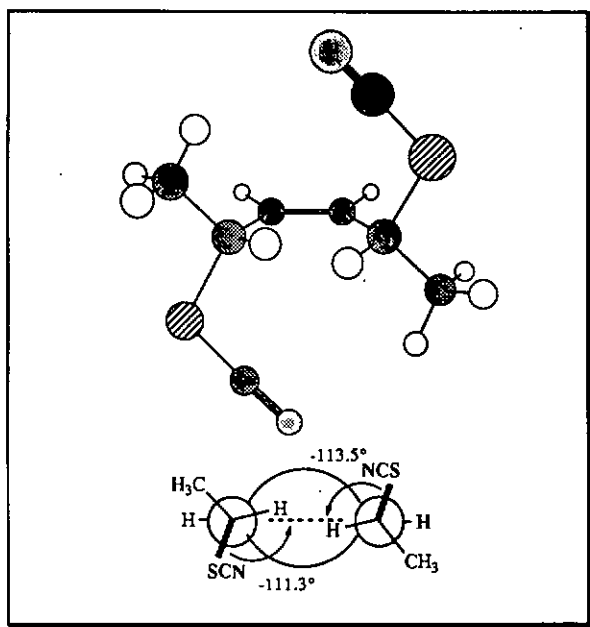
Les structures des (Z) et (E)-2-butène-1,4-diylthiocyanates (12 et 13) ont été déterminées par des mesures de diffraction des rayons X des cristaux correspondants [64]. Par contre, des diastéréoisomères (Z)- et (E)-hex-3-ène-2,5-diyl-dithiocyanates 15, 16, 17 et 18, seul *rac.* (Z) 16 a pu être obtenu sous une forme cristalline. Ainsi, seule la configuration relative de *rac.* (Z) 16 a pu être déterminée par rayons X (annexe 1) [65]. La conformation observée pour *rac.* (Z) 16 est similaire aux conformations déjà observées pour les buténiylthiocyanates (Z) 12 et (E) 13.

Les conformations obtenues par analyse de la diffraction des rayons X pour les cristaux de (Z) 12, (E) 13 et *rac.* (Z) 16 sont présentées dans les schémas 36 et 37 [64,65].



S. Huber 1988 [64]

schéma 36 : Structures obtenues par rayons X de (Z) 12 et (E) 13

*rac.* (Z) 16

H. Stoeckli-Evans 1992 [65]

schéma 37 : Structure obtenue par rayons X de *rac.* (Z) 16

Les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles de torsion mesurés pour *rac.* (Z) 16 sont donnés dans l'annexe 1.

Dans le cas des trois dithiocyanates, (Z) 12, (E) 13 et *rac.* (Z) 16, les protons allyliques ne sont que peu déviés du plan de la double liaison (*min.* 4°/ *max.* 15°). La longueur inhabituelle de la liaison C-SCN ( $\approx 1.85$  Å, valeurs connues 1.794-1.834 Å [66]) indique une faible densité électronique pour cette liaison. De plus, la longueur de la liaison entre l'atome C de la double liaison et le C allylique est raccourcie ( $\approx 1.49$  Å, 1.498 Å pour le 4-nitrobenzyl-thiocyanate [67]).

Une telle structure peut se comprendre d'après le modèle de la liaison  $\tau$ . Ce modèle implique la formation de deux couples donneurs / accepteurs entre les liaisons C-SCN et les liaisons  $\tau$  placées dans une conformation anti-coplanaire. Ainsi, une liaison C-SCN joue le rôle d'accepteur par rapport à la liaison  $\tau_1$  placée dans une conformation anti-coplanaire (schéma 38). Symétriquement, la deuxième liaison C-SCN joue le rôle d'accepteur par rapport à l'autre liaison  $\tau_2$  placée dans une conformation anti-coplanaire.

Les interactions des liaisons C-SCN avec les liaisons  $\tau$  de chaque couple donneur / accepteur sont indépendantes l'une de l'autre.

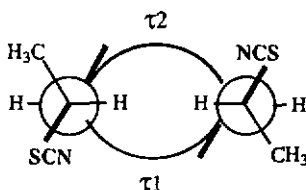


schéma 38

Avec le modèle  $\sigma/\pi$ , une telle structure peut être expliquée par une interaction  $\pi$  (C=C) avec  $\sigma^*$  (C-S). Du point de vue des structures de valence, ces dithiocyanates possèdent des structures limites de résonance qui font intervenir des espèces ioniques hyperconjuguées ; il s'agit d'une hyperconjugaison à covalence sacrifiée (schéma 39).

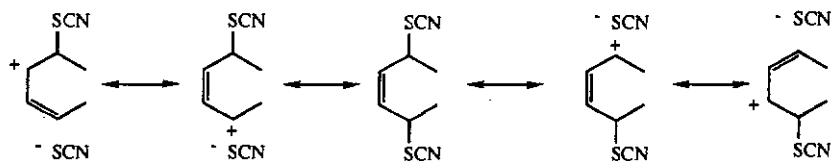


schéma 39

Les détails qui concernent la mesure et les caractéristiques de la maille élémentaire sont donnés dans l'annexe 1. Dans la structure cristalline de *rac.* (Z) 16, un alignement des groupes isothiocyanates du type  $-S-C=N \cdots S-C=N$  est bien présent, mais les mesures montrent qu'il n'existe pas de contacts intermoléculaires courts au niveau de cet alignement. Un tel alignement et un tel contact intermoléculaire court sont typiques pour les dithiocyanates (Z) 12 et (E) 13 [64].

## 5.2. Conformations préférentielles pour les dithiocyanates

En appliquant ces arguments stéréoélectroniques, il est probable que les conformations des diastéréoisomères *méso* (*Z*) 15, *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18 dans le cristal devraient ressembler aux conformations connues pour les dithiocyanates (*Z*) 12, (*E*) 13 et *rac.* (*Z*) 16.

En partant du principe des interactions *anti* distinctes des liaisons C-S /  $\pi$ (C=C) et du principe de l'hyperconjugaison, il est possible de déduire des conformations *préférentielles* pour les dithiocyanates *méso* (*Z*) 15, *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18 dont les structures par rayons X ne sont pas connues.

En solution, le problème des conformations est plus complexe. Les molécules considérées ne possèdent pas de structure rigide ; il existe donc plusieurs conformations probables pour les différents diastéréoisomères. Des conformations *préférentielles* peuvent cependant être envisagées. En particulier dans le cas des composés de configuration *Z*, la rotation des substituants en position allylique n'est pas entièrement libre : les substituants agissent comme les dents d'un engrenage. Les caractéristiques spectroscopiques et macroscopiques de ces composés confirment cette hypothèse (voir § 5.).

Pour le dithiocyanate *rac.* (*Z*) 16, la conformation *préférentielle* est celle qui a été déterminée par l'analyse de la diffraction des rayons X. La conformation B, présentée dans le schéma 40, s'avère favorable du point de vue stéréoélectronique en ce qui concerne la position des thiocyanates, mais elle possède un encombrement stérique très important ; elle est donc énergétiquement nettement défavorisée.

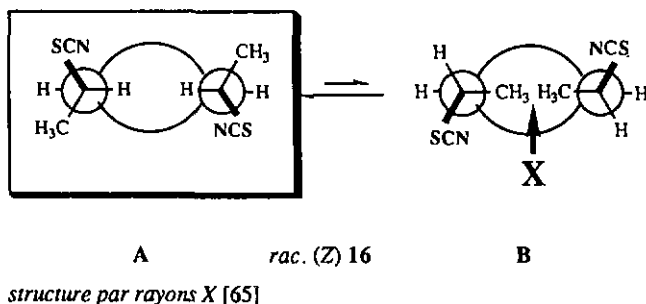


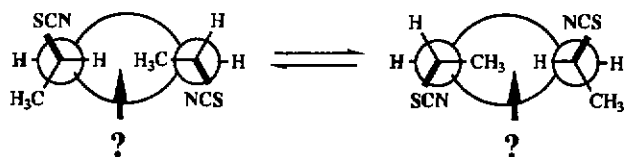
schéma 40 : Conformation préférentielle pour *rac.* (*Z*) 16

Dans le cas de *méso* (*Z*) 15 et *rac.* (*E*) 18, il existe formellement deux conformations possibles. Mais à cause de la symétrie des molécules, ces deux conformations sont énergétiquement identiques (schéma 41).

Pour *méso* (*Z*) 15, une interaction entre -H et H<sub>3</sub>C- les éloigne du plan de la double liaison. Dans ce cas, la déviation du plan doit être plus grande que dans les conformations *préférentielles* des autres diastéréoisomères.

Le dithiocyanate *rac.* (E) 18 possède deux conformations *préférentielles* identiques avec une interaction allylique méthyle / proton.

Dans le cas de *méso* (E) 17, la conformation A proposée dans le schéma 40 est énergétiquement plus favorable que la conformation B. Dans celle-ci, il existe deux interactions stériques allyliques entre les groupes méthyles et les protons de la double liaison (*Allylic 1,3-Strain* [68]).



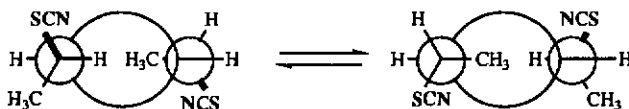
*méso* (Z) 15



A

*méso* (E) 17

B



*rac.* (E) 18

schéma 41 : Conformations *préférentielles* pour les dithiocyanates

### 5.3. Analyse $^1\text{H}$ -RMN des dérivés hexéniques

#### 5.3.1. Considérations générales

Les propriétés spectroscopiques  $^1\text{H}$ -RMN sont déterminées pour tous les diastéréoisomères séparés sauf dans le cas des dibromures de configuration *E* où ces propriétés sont déterminées à partir du mélange. Tous les dérivés hexéniques possèdent une structure avec 10 protons qui forment un système d'ordre supérieur du type  $A_3A_3'MM'XX'$ .

Seule la valeur des constantes de couplage  $^3J(1,2)$  et  $^3J(5,6)$  entre les groupes méthyles et les protons allyliques peut être mesurée directement à partir du spectre. Les couplages  $^4J(1,3)$  et  $^4J(6,4)$  ne sont pas observés pour ces dérivés hexéniques.

Les valeurs des constantes de couplage  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$ ,  $^3J(3,4)$ ,  $^4J(2,4)$  et  $^4J(5,3)$  sont déterminées par simulation. Afin de pouvoir calculer ces valeurs avec le programme de simulation disponible (voir § 13.1.5), le système  $A_3A_3'MM'XX'$  est réduit à un système  $MM'XX'$  pour les protons H-C(2), H-C(3), H-C(4) et H-C(5) par irradiation des groupes méthyles. Les valeurs des constantes de couplage obtenues sont des valeurs relatives qui sont toutefois comparables entre elles du fait que la puissance d'irradiation utilisée est identique pour chaque échantillon. Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage figurent dans le tableau 7.

#### *Cas des dioxépines cis 72 et trans 73 :*

Des couplages  $^4J(1,3)$  et  $^4J(6,4)$  sont observés pour les dioxépines *cis* 72 et spécialement pour *trans* 73. Ces couplages génèrent un système d'ordre supérieur de type  $A_3A_3'MM'XX'$  qui ne peut pas être simulé avec le programme utilisé.

Par une irradiation sur le groupe méthyle, la valeur des constantes de couplage  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$  des dioxépines *cis* 72 et *trans* 73 est déterminée comme nulle. En effet, la grandeur de la constante de couplage varie en général avec l'angle diédrique entre les liaisons C-H. Cette variation est connue pour le couplage de deux protons vicinaux [69]. Selon le modèle de la courbe de Karplus, la valeur de la constante de couplage est maximale pour des angles de  $0^\circ$  et de  $180^\circ$  et elle est proche de zéro pour un angle de  $90^\circ$ . Ainsi, les dioxépines *cis* 72 et *trans* 73, possèdent une conformation de cycle telle que l'angle entre les protons allyliques et alcéniques est d'environ  $90^\circ$  ; la valeur des couplages  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$  est donc pratiquement nulle.





 <i>méso (Z)</i>	X= OH	X= Br	X= SCN	 <i>méso (E)</i>	X= OH	X= SCN
CH <sub>3</sub> (1) CH <sub>3</sub> (6)	1.20	1.74	1.58		1.20	1.56
H-C(2) H-C(5)	4.62	4.93	4.22		4.23	3.97
H-C(3) H-C(4)	5.41	5.58	5.63		5.65	5.79
<sup>3</sup> J(1,2) <sup>3</sup> J(6,5)	6.3	6.7	6.8		6.4	6.7
<sup>3</sup> J(2,3) <sup>3</sup> J(4,5)	8.6	10.8	10.4		6.3	8.6
<sup>3</sup> J(3,4) <sup>3</sup> J(4,3)	11.0	11.3	10.6		15.5	15.1
<sup>4</sup> J(2,4) <sup>4</sup> J(3,5)	-1.2	-1.1	-1.0		-1.1	-0.9
 <i>rac. (Z)</i>	47	51	16	 <i>rac. (E)</i>	49	18
CH <sub>3</sub> (1) CH <sub>3</sub> (6)	1.28	1.76	1.54		1.23	1.58
H-C(2) H-C(5)	4.67	4.97	4.42		4.25	3.98
H-C(3) H-C(4)	5.45	5.61	5.65		5.65	5.84
<sup>3</sup> J(1,2) <sup>3</sup> J(6,5)	6.3	6.6	6.7		6.4	6.7
<sup>3</sup> J(2,3) <sup>3</sup> J(4,5)	7.9	10.8	10.8		6.3	7.9
<sup>3</sup> J(3,4) <sup>3</sup> J(4,3)	11.3	11.8	10.5		15.5	15.4
<sup>4</sup> J(2,4) <sup>4</sup> J(3,5)	-1.3	-1.1	-0.9		-1.3	-1.0

tableau 7 : déplacements chimiques et constantes de couplage des dérivés hexéniques

### 5.3.2. Déplacements chimiques des protons en fonction de la configuration

Une variation des déplacements chimiques allant jusqu'à 0.20 ppm est observée pour les protons des différents diastéréoisomères des dérivés hexéniques. Dans le cas des configurations *Z*, les différences sont plus grandes pour les protons H-C(2) et H-C(5) que pour H-C(3) et H-C(4). La tendance est inversée pour les configurations *E*.

Les protons H-C(2) et H-C(5) des composés *méso* (*Z*) montrent un déplacement chimique inférieur à celui des composés *rac.* (*Z*). Ceci s'explique par le fait que pour une configuration *méso* (*Z*), l'interaction entre les protons allyliques et les groupes méthyles est plus forte et la densité électronique au voisinage de ces protons est en moyenne plus grande que pour *rac.* (*Z*). Ceci est illustré pour les dithiocyanates *méso* (*Z*) **15** et *rac.* (*Z*) **16** dans les schémas 40 et 41. Le déplacement chimique des protons H-C(2) et H-C(5) peut donc être utilisé pour déterminer la configuration relative des diastéréoisomères.

Les dithiocyanates donnent la variation la plus typique ; la différence du  $\delta$  des protons H-C(2) et H-C(5) entre *méso* (*Z*) et *rac.* (*Z*) est de 0.2 ppm. Pour les autres dérivés, les dibromures et les diols de configuration *Z*, les comportements des différents déplacements chimiques se rapprochent du comportement des dithiocyanates correspondants.

Pour les dithiocyanates *méso* (*E*) **17** et *rac.* (*E*) **18**, ce sont les protons H-C(3) et H-C(4) de *rac.* (*E*) **18** qui possèdent un déplacement chimique d'une valeur supérieure. Ceci pourrait s'expliquer par une interaction allylique entre les protons de la double liaison et les groupes méthyles, mais une généralisation ne peut cependant être faite pour les composés de configuration *E*.

### 5.3.3. Constantes de couplage en fonction de la configuration

Des variations sont observées pour les valeurs des constantes de couplage calculées pour les différents diastéréoisomères. Les couplages étudiés sont  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$ ,  $^3J(2,4)$  et  $^3J(5,3)$ . Les valeurs des constantes de ces couplages varient selon une certaine logique. Pour les dithiocyanates, ces variations s'expliquent facilement avec les conformations *préférentielles* envisagées (schéma 40 et 41).

Les couplages  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$  dépendent des angles  $\phi(\text{H-C}(2)\text{-C}(3)\text{-H})$  et resp.  $\phi(\text{H-C}(5)\text{-C}(4)\text{-H})$ . Pour *rac.* (*Z*) **16**, ces angles  $\phi$  sont proches de  $180^\circ$ , alors que ce n'est pas le cas pour *méso* (*Z*) **15**. Ainsi, le diastéréoisomère *rac.* (*Z*) **16** possède la plus grande constante de couplage  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$ .

Les valeurs des constantes de couplage  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$  sont plus grandes pour les dithiocyanates de configuration *Z* que pour ceux de configuration *E*. En effet, la configuration *Z* étant plus rigide, la contribution des conformations *préférentielles* avec des angles proches de  $0^\circ$  ou  $180^\circ$  est donc plus grande.

Pour *méso* (*E*) 17, dans la conformation *préférentielle* A (schéma 41), les angles  $\phi(\text{H-C}(2)\text{-C}(3)\text{-H})$  et  $\phi(\text{H-C}(5)\text{-C}(4)\text{H})$  sont de  $180^\circ$ . Pour *rac.* (*E*) 18, dans les deux conformations *préférentielles* identiques, ces angles sont de  $180^\circ$  ou de  $60^\circ$ . Ceci explique le fait que les constantes de couplage  $^3J(2,3)$  et  $^3J(5,4)$  de *rac.* (*E*) 18 sont inférieures à celle de *méso* (*E*) 17.

Le raisonnement appliqué aux dithiocyanates ne peut être utilisé pour tous les dérivés hexéniques. En particulier pour les diols *méso* (*Z*) 46 et *rac.* (*Z*) 47, la tendance est inversée par rapport aux diastéréoisomères de configuration *Z* des dithiocyanates. Il est possible que ces diols possèdent des conformations différentes, mais ce fait reste inexpliqué.

#### 5.4. Propriétés macroscopiques des différents diastéréoisomères des dérivés (*Z*)- et (*E*)-hex-3-ènes et des hex-3-ynediols

A température ambiante, les diols dibromés *méso* 67, *rac.* 68, les hexynediols *méso* 44, *rac.* 45, le diol *rac.* (*Z*) 47 et le dithiocyanate *rac.* (*Z*) 15 se présentent sous forme cristalline. Tous les autres dérivés se présentent sous forme d'huile. Pour les diols dibromés *méso* 67 et *rac.* 68 ainsi que pour les hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45, la forme *méso* possède un point de fusion supérieur à la forme *rac.*. Pour les diols et les dithiocyanates de configuration *Z*, la tendance est inversée ; la forme *rac.* possède un point de fusion plus élevé et la forme *méso* se présente sous forme d'huile.

Une tendance se dégage quant à la polarité relative (CCM) des composés de configuration *Z* : *rac.* (*Z*) est moins polaire que *méso* (*Z*). Le diastéréoisomère avec le plus haut point de fusion possède une affinité inférieure pour le gel de silice. Pour les composés de configurations *E*, la polarité relative est inversée : *rac.* (*E*) est plus polaire que *méso* (*E*).

Dans le cas des diastéréoisomères *méso* (*Z*), l'interaction entre les protons allyliques et les groupes méthyles fait diminuer la symétrie globale de la molécule en comparaison aux dérivés *rac.* (*Z*) (voir schémas 40 et 41). Cette baisse de symétrie peut expliquer le point de fusion inférieur de *méso* (*Z*).

En effet, le point de fusion des composés isomériques dépend en premier lieu de la symétrie de la molécule et en second lieu de sa polarité. Ceci est illustré par l'exemple du dichlorobenzène [70] (tableau 8). Ainsi, le régioisomère le plus symétrique *para* possède le point de fusion le plus élevé. La différence entre *ortho* et *méta* provient des moments dipolaires.

substitution	symétrie	dipôle élec. [D]	p. fusion [°]
<i>méto</i> -dichlorobenzène	$C_{2v}$	2.5	-17
<i>ortho</i> -	$C_{2v}$	1.7	-25
<i>para</i> -	$D_{2h}$	0.0	+53

tableau 8

La baisse de symétrie augmente le moment dipolaire de la molécule. Les molécules de type *méso* (Z) possèdent une plus grande polarité que les molécules correspondantes de configuration *rac.* (Z). Les diols de configuration Z suivent également ce modèle.

Pour les composés de configuration *E*, l'encombrement stérique allylique entre en jeu. La tendance est inversée. Ce sont les formes *rac.* (*E*) dont la symétrie est abaissée qui sont plus polaires que les formes *méso* (*E*). Dans le cas des dérivés dibromés *méso* 67 et *rac.* 68, l'introduction du brome sur la double liaison accroît l'interaction allylique, si bien que la différence des propriétés (point de fusion et solubilité) entre les diastéréoisomères est accentuée.

Il est donc possible de déduire que les composés de configuration Z, avec un point de fusion supérieur et une polarité relative inférieure, possèdent la configuration relative *rac.* Les composés de configuration *E* ou les hexynes, avec un point de fusion supérieur et une polarité relative inférieure, possèdent la configuration *méso*.

## 6. Elimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates

L'élimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates *méso* (Z) 15, *rac.* (Z) 16, *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18 est analysée dans l'éther et dans le THF-d8.

Dans l'éther, les produits d'élimination (2*E*,4*E*)-, (2*Z*,4*E*)- et (2*E*,4*Z*)-hexa-2,4-dièn-2-ylthiocyanates (19, 20 et 21) sont isolés du mélange réactionnel par chromatographie flash sur gel de silice. Ces composés sont instables à température ambiante, mais peuvent être conservés sans dégradation en solution organique à -20°. L'analyse du mélange réactionnel par GC montre que la colonne de gel de silice n'altère pas sa composition.

Les éliminations de l'acide thiocyanique dans le THF-d8 sont effectuées dans un tube RMN ; les rapports des diastéréoisomères sont mesurés sans isolation.

Des analyses du mélange réactionnel en cours de réaction à l'aide des méthodes RMN et GC montrent que la composition du mélange des produits d'élimination reste identique au cours de la réaction. Ceci indique qu'il n'y a pas d'isomérisation des diènes dans le milieu réactionnel. Par contre, si une solution d'un mélange de diènes est totalement évaporée, la composition du mélange s'avère différente lors d'une seconde analyse.

La fiabilité des résultats est éprouvée par leur reproductibilité lors des analyses effectuées sur les mélanges des diènes purifiés ou directement à partir du mélange réactionnel. Les rendements des éliminations (78-90%) permettent également de considérer les rapports observés pour les diastéréoisomères des diènes comme une indication directe de la sélectivité du processus d'élimination.

Les valeurs expérimentales sont données sous forme de moyenne ou elles sont recalculées à l'aide de la méthode analytique des moindres carrés (annexe 2) pour donner les compositions des diènes (E,E) 19, (Z,E) 20 et (E,Z) 21 qui seraient obtenues à partir des diastéréoisomères purs.

### 6.1. Test des bases 36, 39 et 39 sur polymère dans le THF

L'élimination de l'acide thiocyanique a été testée avec l'imino-phosphorane commercial 2-(diétylamino)-2-[(1,1-diméthyléthyl)imino]-1,2,2,2,3,4,5,6-octahydro-1,3-diméthyl-1,2,3-diazaphosphorine (39). Le dérivé 39 sur polystyrène peut être très pratique. En effet, le polymère peut être filtré et la base est ainsi rapidement éliminée du milieu réactionnel. Les bases 39 et 39 sur polymère ne sont cependant pas assez réactives. Ceci peut être expliqué par l'encombrement stérique de cette base. De plus, liée au polymère, la base 39 ne se trouve plus en solution homogène.

Le triamide *N*'''-butyl-*N,N,N'*,*N',N'',N'''*-hexaméthylphosphorimidique (36) s'avère être finalement la base la plus efficace pour ce type d'élimination.

## 6.2. Elimination dans l'éther

La composition du mélange des produits (*E,E*) 19/ (*Z,E*) 20/ (*E,Z*) 21 est déterminée de deux manières :

- après l'isolation préalable des diènes par chromatographie sur colonne
- sans isolation préalable et par mesure directe par GC

### 6.2.1 Elimination dans l'éther et isolation des diènes par chromatographie sur colonne

A partir des dithiocyanates ou des mélanges des dithiocyanates *méso* (*Z*) 15, *rac.* (*Z*) 16, *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18, l'acide thiocyanique est éliminé dans l'éther (0.3 à 0.5 ml) à -18° avec la base 36.

Après une chromatographie flash, les solutions ne sont jamais évaporées complètement. Dans le cas contraire, une dégradation partielle des diènes pourrait altérer la composition du mélange. Afin d'analyser le rapport des isomères (*E,E*) 19/ (*Z,E*) 20/ (*E,Z*) 21, les deux méthodes suivantes sont utilisées :

- *analyse GC* : la composition du mélange des produits est alors déterminée directement dans les fractions réunies après la chromatographie flash.

- *mesure <sup>1</sup>H-RMN* : l'éluant est remplacé par du chloroforme deutéré afin de déterminer le rapport entre les diastéréoisomères par spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN. C'est le rapport des intégrales des pics correspondants aux CH<sub>3</sub>(1) des différents isomères (*E,E*) 19, (*Z,E*) 20, (*E,Z*) 21 qui est alors pris en compte.

Les deux méthodes sont complémentaires. Les différences observées lors de l'analyse d'un même échantillon sont de l'ordre de 2-3%.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 9.

Exp. dithio.	diastéréoisomères				base 36	sol.	temps	analyse	produits [%]			
	[mg (mmol)]	[%]							[mg (mmol)]	[ml]	[h]	19
	15	16	17	18								
1)	30(0.15)	75	--	18	7	71(0.30)	2	20	GC	78	17	5
2)	30(0.15)	75	--	18	7	71(0.30)	2	20	GC	78	17	5
3)	60(0.31)	--	100	--	--	150(0.61)	2	23	RMN	50	50	0
4)	63(0.42)	--	--	87	13	97(0.41)	3	03	RMN	27	43	30
5)	45(0.23)	--	--	66	34	84(0.35)	3	22	RMN	48	32	20
6)	150(0.75)	--	--	--	100	213(0.90)	5	24	GC	93	4	3

tableau 9 : Résultats expérimentaux de l'élimination dans l'éther avec isolation des diènes

Les valeurs du tableau 9 sont traitées à l'aide de la méthode des moindres carrés (annexe 2). Les rendements et les proportions moyennes des diènes calculés lors de l'élimination de l'acide thiocyanique pour les diastéréoisomères purs figurent dans le tableau 10.

	(E,E) 19	(Z,E) 20	(E,Z) 21	rendements
<i>méso</i> (Z) 15 :	91	9	0	90%
<i>rac.</i> (Z) 16 :	50	50	0	86%
<i>méso</i> (E) 17 :	20	48	32	78%
<i>rac.</i> (E) 18 :	94	4	2	78%

tableau 10 : Valeurs calculées pour les diastéréoisomères purs

### 6.2.1 Elimination dans l'éther et mesure directe par GC

Les résultats obtenus par l'analyse GC des mélanges réactionnels sont présentés dans le tableau 11. Ces résultats ne peuvent être rigoureusement comparés à l'étude systématique déjà entreprise, principalement à cause des variations de la température (-18° à t.a.). Ils sont donnés à titre comparatif et confirment les premiers résultats obtenus.

Comme l'échantillon de *méso* (Z) 15 contient les diastéréoisomères *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18, les valeurs obtenues sont recalculées à partir des résultats obtenus pour les deux diastéréoisomères (E) et sont données entre parenthèses (tableau 11).

Exp. dithio.	diastéréoisomères				base 36 [mg (mmol)]	sol. [ml]	temps [h]	Temp. [°]	produits [%]			
	[mg (mmol)]	[%]							19	20	21	
	15	16	17	18					19	20	21	
1)	103(0.52)	72	--	19	9	146(0.62)	100	26	-18	73	23	4
		(100				<i>valeurs recalculées</i>				82	18	0)
2)	10(0.05)	--	100	--	--	20(0.08)	5	24	0	52	48	0
3)	10(0.05)	--	--	100	--	23(0.10)	100	22	t.a.	16	51	34
6)	5(0.03)	--	--	--	100	24(0.1)	50	22	t.a.	100	0	0

tableau 11 : Résultats expérimentaux de l'élimination dans l'éther sans isolation des diènes

## 6.3. Elimination dans le THF-d8

La correspondance des spectres  $^1\text{H-RMN}$  dans le THF-d8 et dans le chloroforme deutéré est établie en mesurant un même échantillon d'un mélange (*E,E*) 19/ (*Z,E*) 20/ (*E,Z*) 21 alternativement dans les deux solvants. Les déplacements relatifs des pics correspondants aux protons  $\text{CH}_3(1)$  sont identiques dans les deux solvants. L'analyse des spectres montre un rendement pratiquement quantitatif pour la réaction d'élimination.

Les valeurs obtenues (tableau 12) sont recalculées globalement avec la méthode analytique des moindres carrés pour donner les proportions moyennes des diènes (*E,E*) 19, (*Z,E*) 20 et (*E,Z*) 21 obtenues à partir de chaque diastéréoisomère pur (tableau 13).

Exp.	éduit [mg (mmol)]	composition éduit [%]				base 36 [mg (mmol)]	comp. du mélange des produits [%]		
		15	16	17	18		19	20	21
1)	10(0.05)	83	-	12	4	24(0.10)	75	20	5
2)	21(0.11)	-	100	-	-	37(0.16)	60	40	0
3)	11(0.06)	-	-	100	-	21(0.09)	33	35	32
4)	12(0.06)	-	-	64	36	21(0.09)	50	28	21
5)	20(0.10)	-	-	62	38	30(0.13)	55	24	21
6)	10(0.05)	-	-	28	72	25(0.10)	75	15	10
7)	12(0.06)	-	-	28	72	21(0.09)	72	17	11
8)	11(0.06)	-	-	-	100	21(0.09)	97	3	0

tableau 12 : Résultats expérimentaux de l'élimination dans le THF-d8

	( <i>E,E</i> ) 19	( <i>Z,E</i> ) 20	( <i>E,Z</i> ) 21
<i>méso</i> ( <i>Z</i> ) 15 :	81	19	1
<i>rac.</i> ( <i>Z</i> ) 16 :	60	40	0
<i>méso</i> ( <i>E</i> ) 17 :	30	37	33
<i>rac.</i> ( <i>E</i> ) 18 :	93	6	1

tableau 13 : Valeurs calculées pour les diastéréoisomères purs

## 6.4. Spectroscopie $^1\text{H}$ -RMN des systèmes hexa-2,3-diène-2-ylthiocyanates

### 6.4.1. Déplacements chimiques et constantes de couplage

Les déplacements chimiques pour les trois isomères différents sont présentés dans le tableau 14. Seuls les protons H-C(5) de (*E,E*) **19** et (*Z,E*) **20** possèdent un déplacement chimique non différenciable. Avec le spectromètre de 360 MHz, les différents groupes  $\text{CH}_3(1)$  peuvent être intégrés séparément avec une bonne précision.

Les constantes de couplage mesurées figurent dans le tableau 15. Il est intéressant de relever les valeurs des constantes de couplage  $^3\text{J}(4,5)$  caractéristiques pour des protons dans une configuration *Z* ou *E*.

	$\text{CH}_3(1)$	H-C(3)	H-C(4)	H-C(5)	$\text{CH}_3(6)$
( <i>E,E</i> ) <b>19</b>	2.14	6.35	6.15	5.84	1.81
( <i>Z,E</i> ) <b>20</b>	2.21	6.28	6.22	5.84	1.79
( <i>E,Z</i> ) <b>21</b>	2.17	6.68	6.10	5.74	1.77

tableau 14 : Déplacements chimiques des diènes

	$^4\text{J}(1,3)$	$^3\text{J}(3,4)$	$^3\text{J}(4,5)$	$^3\text{J}(4,6)$	$^3\text{J}(5,6)$
( <i>E,E</i> ) <b>19</b>	-	10.8	14.9	1.7	6.8
( <i>Z,E</i> ) <b>20</b>	0.8	10.4	13.7	-	6.6
( <i>E,Z</i> ) <b>21</b>	-	10.4	10.9	1.7	7.2

tableau 15 : Constantes de couplage des diènes

### 6.4.2. Expériences de découplage

Les protons de l'isomère pur (*E,E*) **19** sont irradiés un à un, mais il est difficile de déterminer avec précision les effets des irradiations. Afin de permettre une observation tout de même valable des effets de l'irradiation, la résolution du spectre a été augmentée à l'aide d'une multiplication gaussienne du FID. Les couplages observés sont rapportés dans le schéma 42. Une expérience à deux dimensions du type COSY aurait été plus judicieuse.

Dans le schéma 42 sont indiquées les interactions observées lors de l'irradiation sur chaque proton ou groupe de protons. Les valeurs des constantes de couplage mesurées sont également rapportées.

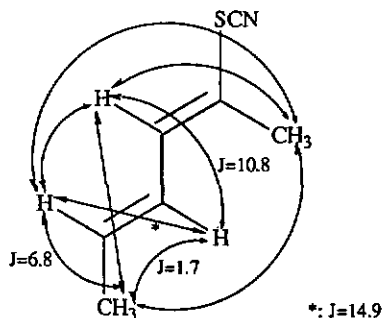


schéma 42 : Couplages observés pour (E,E) 19

Tous les couplages sont présents, excepté le couplage  ${}^5J(1,4)$ . Le couplage  ${}^7J(1,6)$  est assez étonnant. Vu la complexité du système, il est possible que l'effet observé provienne d'une perturbation due à l'irradiation.

Le mélange des composés (E,E) 19/ (Z,E) 21 50:50 a également été soumis à une expérience de découplage. Comparativement à l'échantillon de (E,E) 19 pur, les problèmes sont alors accrus à cause du mélange des produits. L'irradiation en  $\text{CH}_3(6)$  donne un résultat intéressant. La partie intéressante du spectre est présentée dans le schéma 43. L'irradiation de  $\text{CH}_3(6)$  montre la perte d'un couplage  ${}^3J$  pour H-C(5), d'un couplage  ${}^4J$  pour H-C(4) et  ${}^5J$  pour H-C(3). L'attribution des protons a pu être ainsi déterminée.

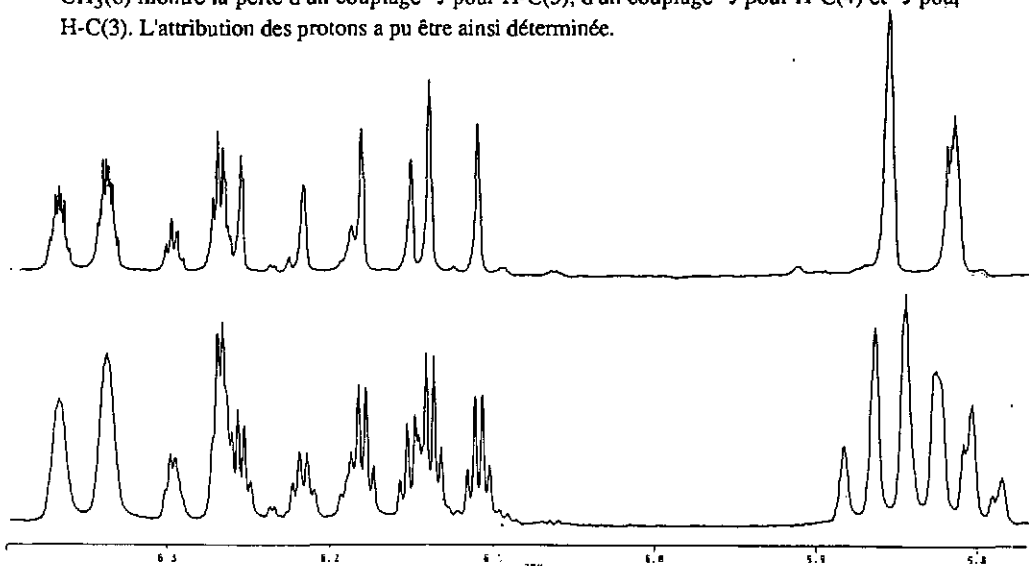


schéma 43 : Irradiation de (E,E) 19 et (E,Z) 21 à 1.80 ppm

## 6.4.3. Expériences NOE

La configuration des doubles liaisons doit être déterminée sans équivoque. Dans ce but, des mesures NOE sont effectuées sur les trois composés (*E,E*) 19, (*Z,E*) 21 et (*E,Z*) 22 à partir de leur mélange. Les résultats obtenus sont résumés dans le schéma 44.

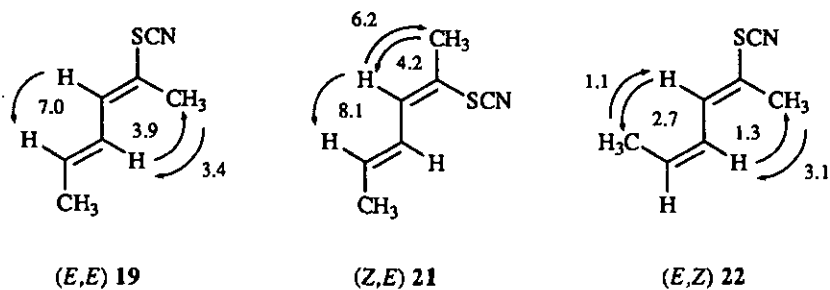


schéma 44 : Résultats de l'observation des NOE (méthode différentielle)

## 7. Analyse des résultats expérimentaux de l'élimination

## 7.1. Résumé des résultats de l'élimination

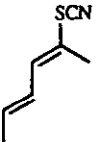
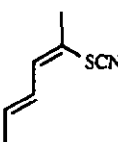
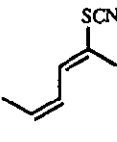
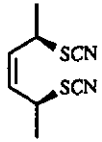
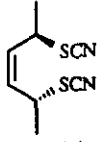
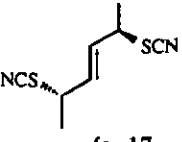
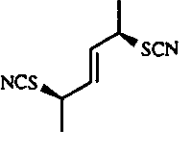
				
	(E,E) 19	(Z,E) 20	(E,Z) 21	
 <i>méso</i> 15	91%	9%	0%	<i>Ether</i>
	81%	19%	1%	<i>THF-d8</i>
	} <i>syn</i>		} <i>anti</i>	
 <i>rac.</i> 16	50%	50%	0%	
	60%	40%	0%	
	} <i>anti</i>		} <i>syn</i>	
 <i>méso</i> 17	20%	48%	32%	
	30%	37%	33%	
	} <i>anti</i>		} <i>syn</i>	
 <i>rac.</i> 18	94%	4%	2%	
	93%	6%	1%	
	} <i>syn</i>		} <i>anti</i>	

tableau 16 : Elimination avec la base triamide *N*''-butyl-*N,N,N',N',N''*,*N''*-hexaméthylphosphorimidique (36) dans l'éther et le THF-d8

Les résultats sont résumés dans le tableau 16. La stéréochimie de l'élimination E' de l'acide thiocyanique est donnée pour chaque diastéréoisomère des dithiocyanates.

La tendance qui se dégage est que l'élimination de l'acide thiocyanique se déroule en majorité selon un processus *syn*. Pour les diastéréoisomères *méso* (Z) 15, *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18, l'élimination de l'acide thiocyanique se déroule à plus de 80% selon un processus *syn*. Pour *rac.* (Z) 16, le processus n'est pas stéréosélectif. La proportion du processus stéréosélectif *syn* est donnée pour l'éther et entre parenthèses pour le THF-d8 dans le tableau 17.

Il est à noter que le diène (Z,Z) 22 n'est jamais observé lors de toutes les expériences.

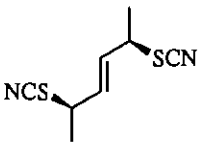
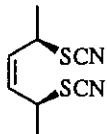
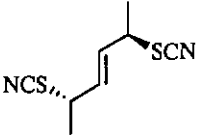
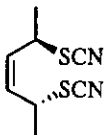
Dithiocyanates :	Type d'élimination E'
 <p><i>rac.</i> (E) 18</p>	<p><i>SYN</i> 90% (90%)</p>
 <p><i>méso</i> (Z) 15</p>	<p><i>SYN</i> 90% (80%)</p>
 <p><i>méso</i> (E) 17</p>	<p><i>SYN</i> 80% (70%)</p>
 <p><i>rac.</i> (Z) 16</p>	<p><i>pas de stéréosélectivité</i></p>

tableau 17 : Stéréochimie de l'élimination E' des dithiocyanates

## 7.2. Principes utilisés pour l'interprétation des résultats

Deux arguments sont utilisés pour expliquer la stéréochimie de l'élimination E' de l'acide thiocyanique pour les dithiocyanates :

**I La préférence stéréoélectronique pour un processus *syn* :** l'élimination E2' se fait préférentiellement d'après un processus *syn*, selon les principes stéréoélectroniques connus pour E2 ou S<sub>N</sub>2'.

**II Le principe de "least nuclear motion" (Principle of Least Nuclear Motion, PLNM) :** les pas de réaction élémentaires favorisés sont ceux qui impliquent un changement minimum dans la position des atomes et dans la configuration électronique.

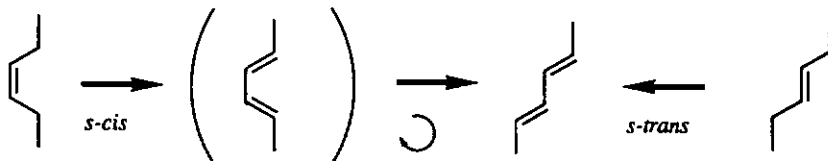
L'analyse de la stéréosélectivité de l'élimination est en principe basée sur la préférence stéréoélectronique pour un processus *syn*. Le deuxième argument (PLNM) est pris en compte si la première analyse ne permet pas une explication complète de la stéréosélectivité.

L'argument de la préférence stéréoélectronique *syn* est expliqué à l'aide du modèle de la liaison  $\tau$  au § 2.2.2. ; pour plus de détails, il faut se référer à la littérature [28,30,71,72]. L'argument du PLNM [73,74] est précisé au point suivant.

## 7.3. Application du PLNM à l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates

Dans le cas de l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des dithiocyanates, le PLNM possède deux applications distinctes :

Premièrement, la configuration de la double liaison de l'éduit définit la conformation du produit formé. L'éduit de la configuration *E* donne directement le diène avec la conformation *s-trans* énergétiquement plus favorisée. La configuration *Z* donne dans un premier temps la conformation *s-cis*, puis finalement par rotation la conformation *s-trans* (schéma 45).



configuration Z

configuration E

schéma 45

Deuxièmement, la conformation des centres allyliques de l'éduit détermine la configuration du produit (schéma 46).

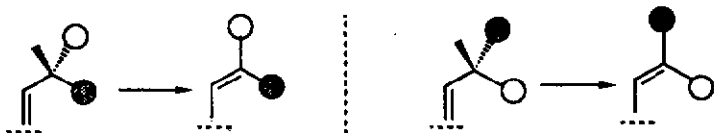
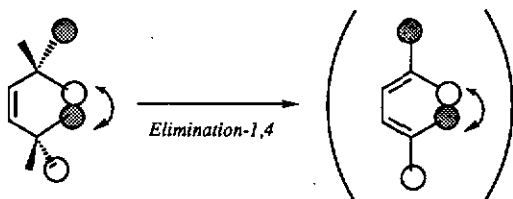
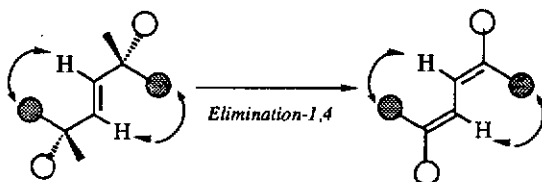


schéma 46

En combinant ces deux applications, il est possible d'affirmer que les interactions homo-allyliques pour les configurations *Z* et allyliques pour les configurations *E* qui sont présentes dans la conformation de l'éduit se retrouvent également dans la configuration du produit correspondant (schéma 47 et 48). Ces interactions doivent alors forcément se retrouver dans l'état de transition. Ceci contredit le principe de *Curtin-Hammet* [75] : l'énergie de l'état de transition ne dépend pas du contenu énergétique de l'éduit. Or dans ce cas, le report direct de la configuration / conformation de l'éduit à la conformation / configuration du produit permet de dire que la conformation / configuration de l'état de transition dépend de l'éduit ; de ce fait, le contenu énergétique de cet état de transition dépendra également de l'éduit.

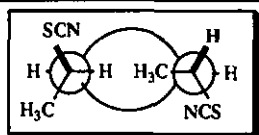
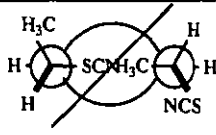
La différence de contenu énergétique de chaque édult provient d'abord de la configuration de la double liaison qui est soit *Z* ou soit *E*. La différence énergétique entre les diastéréoisomères de même configuration provient des différentes interactions possibles entre les substituants. Les modes d'interactions dépendent directement de la configuration relative *méso* ou *rac.* de chacun des diastéréoisomères.

schéma 47 : Configuration *Z* : interaction homo-allylique 1,4schéma 48 : Configuration *E* : interaction allylique 1,3

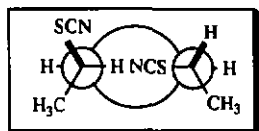
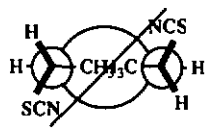
## 7.4. Interprétation des résultats obtenus pour l'élimination E'

Les conformations de l'édult qui correspondent à un état de transition favorable pour une élimination E' *syn* de l'acide thiocyanique sont générées systématiquement pour les dithiocyanates *méso* (Z) 15, *rac.* (Z) 16, *méso* (E) 17 et *rac.* (E) 18 (schéma 49).

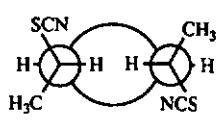
Les conformations de *méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16 adéquates pour l'élimination E' *syn* qui présentent une trop grande interaction stérique ne sont pas prises en considération. C'est le cas des conformations B pour *méso* (Z) 15 et *rac.* (Z) 16. De plus, pour *méso* (Z) 15, la conformation B donne le diène (Z,Z) 22 qui n'a jamais été observé. Pour *rac.* (E) 18, la conformation B n'est pas retenue car elle donne également le diène (Z,Z) 22.

*méso* (Z) 15 AE' *syn* + *conf. préf*

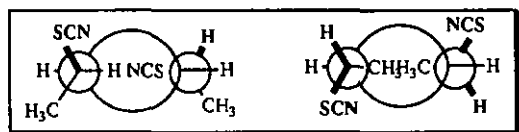
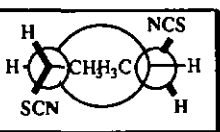
B

*rac.* (Z) 16 AE' *syn*

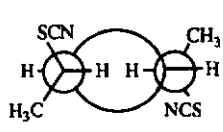
B



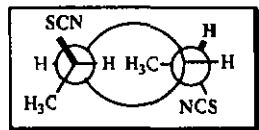
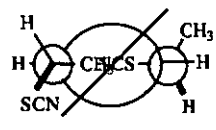
C

*conf. préf**méso* (E) 17 AE' *syn*

B

*conf. préf. 2*

C

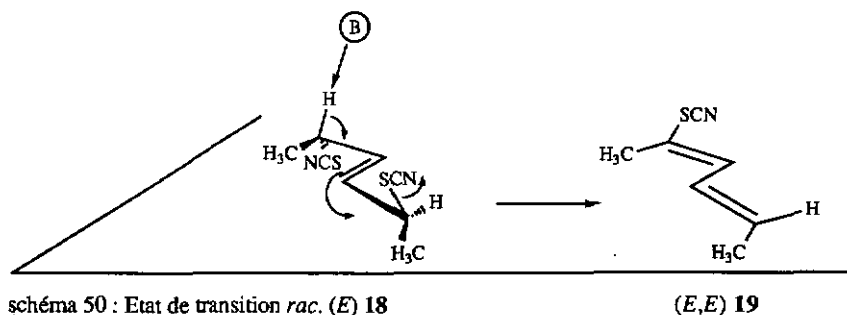
*conf. préf. 1**rac.* (E) 18 AE' *syn* + *conf. préf*

B

La stéréosélectivité de l'élimination E' de l'acide thiocyanique est analysée ci-après pour chaque diastéréoisomère dans l'ordre de stéréosélectivité décroissante.

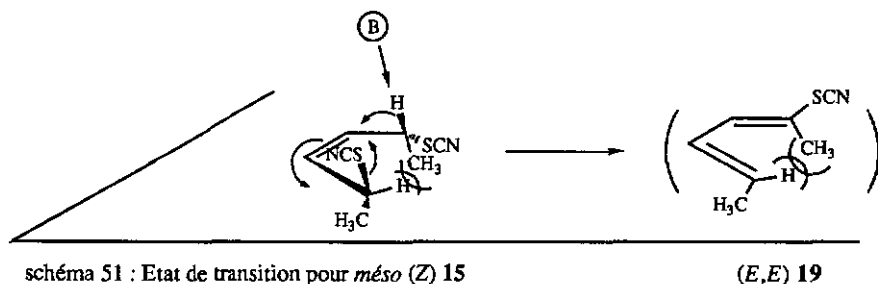
#### 7.4.1. Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate *rac.* (E) 18

*Rac.* (E) 18 présente la meilleure sélectivité pour une élimination E' *syn* de l'acide thiocyanique. Lors de sa formation, le produit d'élimination possède une conformation énergétiquement favorable *s-trans*. L'état de transition proposé possède une conformation identique à la conformation *préférentielle* du dithiocyanate (schéma 50). En effet, en vertu du *PLNM*, cette conformation préférentielle est reportée dans la configuration du produit et l'état de transition en est stabilisé.



#### 7.4.2. Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate *méso* (Z) 15

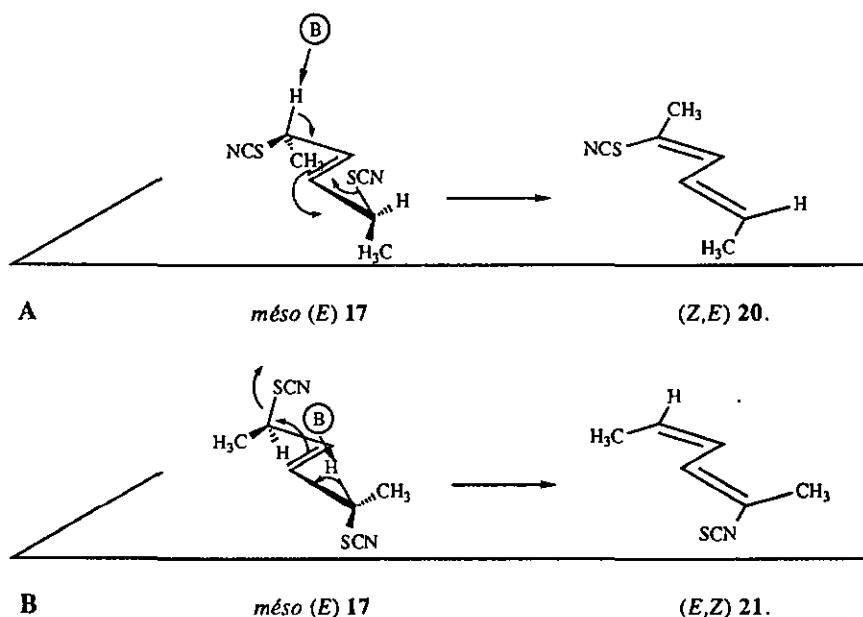
La stéréochimie de l'élimination de l'acide thiocyanique pour *méso* (Z) 15 possède une stéréosélectivité *syn* moins bonne que pour *rac.* (E) 18. Dans l'éduite et le produit obtenu, les conformations sont déstabilisées par un contact -H H<sub>3</sub>C-. Cependant, pour *rac.* (E) 18, l'état de transition proposé possède une conformation identique à la conformation *préférentielle* du dithiocyanate (schéma 51). Ainsi, comparé à *rac.* (E) 18, seule une partie des effets de stabilisation de l'état de transition entrent en jeu.



7.4.3. Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate *méso* (*E*) 17

La stéréochimie de l'élimination de l'acide thiocyanique pour *méso* (*E*) 17 possède une stéréosélectivité *syn*. Bien que la conformation du diène obtenu soit *s-trans*, la sélectivité est plus faible que pour *rac.* (*E*) 18. En comparaison aux deux premiers cas, aucun des états de transition de *méso* (*Z*) 15 ne possède la conformation *préférentielle* du dithiocyanate. Dans cet exemple, l'effet dû à la conformation relative de l'éduité est plus grand que l'effet dû à la configuration de la double liaison.

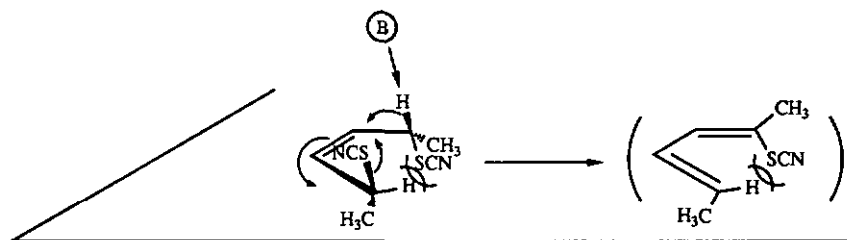
La proportion (*Z,E*) 20/ (*E,Z*) 21 60:40 peut être expliquée par le fait que la conformation de l'état de transition A est énergétiquement plus favorable, car dans cette conformation, le groupe thiocyanate éclipse la double liaison (schéma 52) (voir § 2.1.).

schéma 52 : Etats de transition pour *méso* (*E*) 17

7.4.4. Elimination de l'acide thiocyanique pour le dithiocyanate *rac.* (Z) 16

L'élimination de l'acide thiocyanique pour *rac.* (Z) 16 n'est pas stéréosélective. Il faut noter que la conformation de l'état de transition pour *rac.* (Z) 16 comprend une interaction -SCN H-, tandis que celle pour *méso* (Z) 15 comprend une interaction -CH<sub>3</sub> H- (schéma 53 et 51). Il est cependant difficile de déterminer l'influence de ces deux interactions.

La différence de stéréosélectivité semble plutôt provenir du fait que, contrairement à *méso* (Z) 15, l'état de transition pour *rac.* (Z) 16 ne possède pas une conformation *préférentielle*. Ceci confirme l'idée que, dans ce cas, le contenu énergétique de la conformation de l'éduité possède une grande influence sur la stéréosélectivité de l'élimination E' de l'acide thiocyanique. Par rapport au cas de *méso* (E) 17, cette influence est renforcée par la conformation *s-cis* du diène.

schéma 53 : Etat de transition pour *rac.* (Z) 16

(Z,E) 21

## 7.5. Autres remarques

### 7.5.1. Différences pour l'élimination de l'acide thiocyanique dans l'éther et le THF-d8

Les proportions des mélanges des isomères (*E,E*) 19, (*Z,E*) 20 et (*E,Z*) 21 obtenues lors de l'élimination de l'acide thiocyanique dans le THF-d8 diffèrent de celles obtenues dans l'éther. La tendance observée est une perte de stéréosélectivité dans le THF-d8. Cette perte de sélectivité peut être due à l'augmentation de la polarité du solvant [65]. Dans le THF-d8, les processus non concertés, passant par des intermédiaires ioniques, sont favorisés. Ces processus ne sont en général pas stéréosélectifs.

### 7.5.2. Vitesses d'éliminations

La détermination des vitesses d'élimination permettrait de mieux comprendre les processus d'élimination E' de l'acide thiocyanique. En vue d'établir les vitesses relatives pour l'élimination E' des différents diastéréoisomères, des essais comprenant une analyse GC en cours de réaction ont été entrepris sans résultats concluants. Les conditions devraient être optimisées (base, dilution, température, méthode d'analyse) afin d'obtenir une bonne estimation des vitesses relatives. •

## II Application de la réaction tandem du butadiénylthiocyanate

### 8. Réaction *tandem Diels-Alder / réarrangement* [3,3]

#### 8.1. Réaction *tandem*

Un enchaînement de deux ou plusieurs pas de réaction est un challenge qui a gagné de l'intérêt ces dernières années. Ce type de réactions en cascade simplifie les manipulations, si la réaction *tandem* se déroule dans un seul ballon, sans traitement ou isolation des produits intermédiaires. Un autre avantage est une plus grande convergence du plan de synthèse. La synthèse de produits de départ spécifiques constitue un problème majeur de cette stratégie. C'est pourquoi, avant d'appliquer une stratégie *tandem*, il est important de la comparer à une approche classique.

Une réaction *tandem* permet également de combiner des réactions énergétiquement défavorables avec un dernier pas de réaction favorable qui sera le *moteur* de la réaction globale. La nature a développé des stratégies de ce type avec une remarquable efficacité [76,77].

#### 8.2. Enchaînement de réactions *Diels-Alder / réarrangement*

Une recherche de littérature récente a dénombré pas moins de 60 exemples de transformations combinant des réactions de *Diels-Alder* [4,2] et des réactions de *réarrangement sigmatropique* [a,b] [78]. Les séquences des combinaisons retenues étaient :

- séquence *réarrangement / Diels-Alder*
- séquence *Diels-Alder / réarrangement*

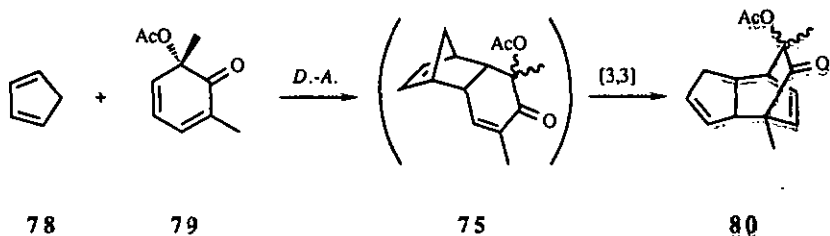
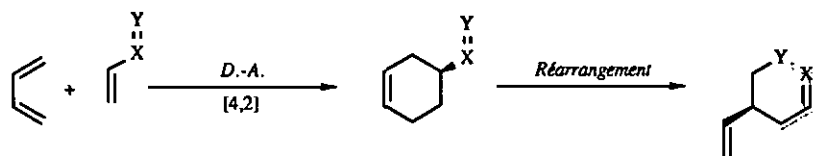
Ici, seule la seconde classe sera considérée. Cette classe se subdivise en deux : les réactions où le groupe capable de se réarranger est introduit sur le diénophile et les réactions où il est introduit sur le diène.

*Avec le groupe capable de se réarranger introduit sur le diénophile :*

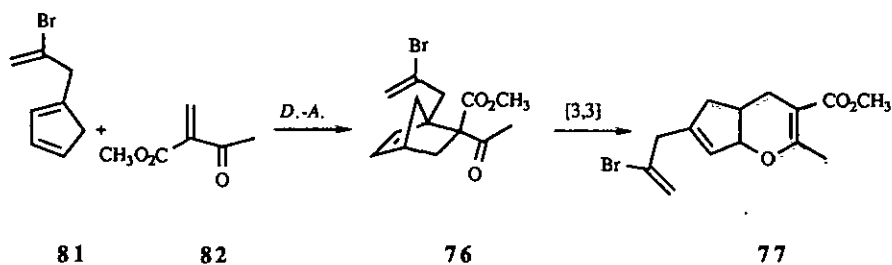
Deux exemples de réactions *tandem Diels-Alder / réarrangement sigmatropique* [3,3] sont présentés dans le schéma 54.

Dans le premier exemple, le produit intermédiaire 75 n'a pas été isolé. Il a cependant pu être identifié après avoir été capté à l'aide d'azidobenzène [79].

Dans le deuxième exemple, le produit intermédiaire 76 est le produit désiré. Le bicyclic réarrangé 77, obtenu comme produit secondaire, était considéré comme le produit d'une réaction *hétéro Diels-Alder* inhabituelle où le cyclopentadiène aurait réagi comme diénophile [80]. Or dans ce cas, il s'agit bien d'une réaction de *Diels-Alder* combinée avec un *réarrangement* [3,3] de type *rétro Claisen* [81].



M. Bratby 1971 [79]



E. Corey 1982 [80]

schéma 54 : Séquence Diels-Alder / réarrangement du groupe introduit sur le diénoophile

Avec le groupe capable de se réarranger introduit sur le diène :

Dans l'exemple présenté au schéma 55, le groupe qui se réarrange se trouvait en position 2' du diène. Le produit intermédiaire 83 est isolé, puis traité pour donner le produit final 84 [71]. Le réarrangement est de type [1,3].



## 9. Etudes préliminaires de la réaction *tandem* du butadiénylthiocyanate 8

Dans un premier temps, la réaction *tandem* du butadiénylthiocyanate 8 n'a pu être accomplie qu'avec le *N*-phénylmaléinimide 94, très bon diénoophile, dans le toluène à 100°. Dans ces conditions, le bicyclic 95 a été isolé avec un rendement de 70% (schéma 57).

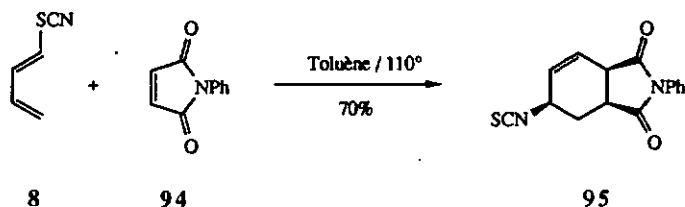
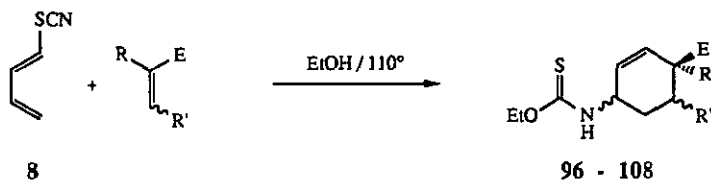


schéma 57

S. Huber 1986 [12]

Des résultats beaucoup plus intéressants ont été obtenus dans l'éthanol dans un autoclave à 110°. Dans ces conditions, le diène 8 réagit avec toute une série de diénophiles (tableau 18). Le meilleur rendement a été obtenu avec le méthacrylate de méthyle (77%).



Diénoophile			Temps de réac.	Produits	Rendements [%]	Rapport <i>cis</i> / <i>trans</i>
E	R'	R				
COOCH <sub>3</sub>	H	H	18 h	96/ 97	60	70:30
CN	H	H	18 h	98/ 99	53	65:35
CH=CHSCN	H	H	275 h / 80°	100	20	1 isomère
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	18 h	101/ 102	23	74:26
COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	20 h	103/ 104	77	75:25
COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub> ( <i>cis</i> )	H	20 h	105/ 106	15	--
COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub> ( <i>trans</i> )	H	20 h	107/ 108	15	--

tableau 18

S. Huber 1986 [12]

La réaction *tandem* se déroule selon le processus suivant (schéma 58) :

- réaction de *Diels-Alder* et obtention des cycloadduits-1,2*cis* 109/ *trans* 110
- réarrangement [3,3] et obtention des isothiocyanates *cis* 111/ *trans* 112
- réaction de l'isothiocyanate avec l'éthanol pour donner *cis* 96/ *trans* 97

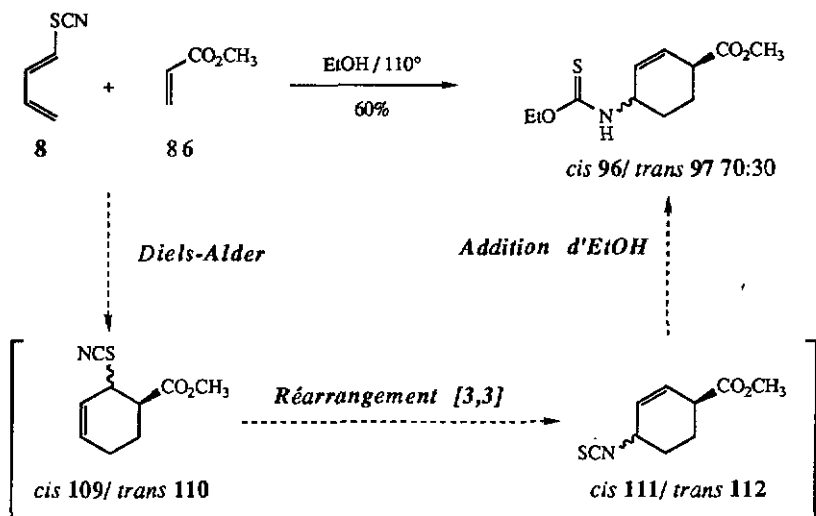


schéma 58

S. Huber 1986 [12]

Cette réaction se déroule à une température relativement élevée pour une réaction de *Diels-Alder*. Il est connu que la probabilité d'avoir des intermédiaires radicalaires augmente avec la température [84]. Ceci implique une moins bonne stéréosélectivité de la réaction. La sélectivité est toutefois à prédominance *endo* ; le rapport des produits *cis* 96/ *trans* 97 est de 70:30.

Le diène 8 est en fait désactivé : le groupe thiocyanate est un système électroattracteur (-I) et possède un faible effet mésomérique. Le facteur de Hammett  $\sigma_p$  est de +0.52 pour le thiocyanate [85], comparé à -0.14 pour le groupe méthyle (effet activant) et à 0.44 pour le groupe COOH (effet désactivant) [86] (tableau 19). Des exemples de réactions de *Diels-Alder* avec des diènes désactivés sont cependant donnés dans la littérature [87,88].

Groupe	OMe	Me	COOR	COOH	SCN	CN	NO <sub>2</sub>
$\sigma_p$	-0.28	-0.14	0.44	0.44	0.52	0.70	0.81

tableau 19 : Facteurs de Hammett  $\sigma_p$

Ces propriétés du groupe thiocyanate s'expliquent par les structures de résonance données dans le schéma 59.

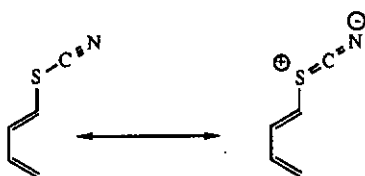


schéma 59

R. Neier 1989 [78]

Il existe en effet une structure de résonance favorable où un doublet libre du soufre participe à une structure avec une charge négative sur l'azote. Ainsi, le soufre chargé positivement possède un effet fortement électroattracteur et de plus, le doublet impliqué ne peut plus participer à une conjugaison avec le diène.

En fait, la réaction observée découle du principe même de la réaction *tandem*. Dans la réaction avec le *N*-phénylmaléimide 94, la réactivité du diénoophile est suffisante pour obtenir une faible concentration de l'adduit de *Diels-Alder*. Cette concentration reste toujours faible car l'équilibre de la réaction n'est pas en faveur du produit. Cependant, la réaction de *réarrangement* [3,3] subséquente, en transformant rapidement le produit de la réaction énergétiquement défavorable, permet de déplacer globalement l'équilibre de la réaction vers le produit final.

Dans cette réaction *tandem*, l'effet du solvant est important. L'effet de l'éthanol est double : il permet dans un premier temps de stabiliser le diénylthiocyanate 8 [12] et dans un deuxième temps l'addition irréversible d'éthanol à l'isothiocyanate pousse globalement l'équilibre de la réaction vers le produit.

10. Vers une nouvelle synthèse totale de l'ibogamine 113

## 10.1. Synthèses totales connues de l'ibogamine 113

L'ibogamine 113 est un représentant de la famille des alcaloïdes du type *iboga* (schéma 60). L'ibogaïne 114 a été le premier dérivé de cette famille à être isolé des racines d'une plante africaine *Tabernaemontana iboga*. Ces racines sont utilisées par les indigènes pour combattre la fatigue et la faim. Plusieurs alcaloïdes *iboga* sont des stimulants du système nerveux central. L'ibogaïne (114) est le principal constituant hallucinogène des racines de la plante *Tabernaemontana iboga*. Cette substance est classifiée dans la même catégorie que le LSD par la *US Food and Drug Administration*. [89].

La première synthèse totale répertoriée est celle de Büchi (1965) ; elle comporte une séquence de 13 pas [90,91]. Depuis, plusieurs autres synthèses ont été mises au point avec des approches différentes. Ainsi Nagata (1968) [92], Rosenmund (1969) [93,94], Imanishi (1981) [95,96] et Trost (1978) [97,98] ont travaillé sur ce sujet.

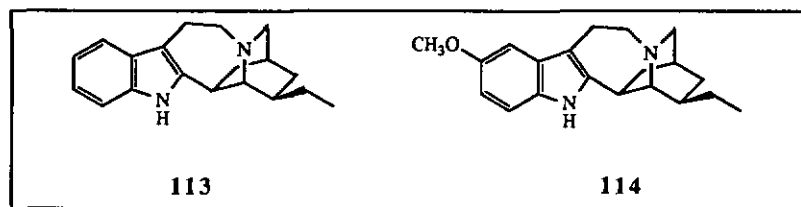


schéma 60

La synthèse de Trost est particulièrement intéressante (schéma 61) [98]. Une réaction de *Diels-Alder* du diène optiquement actif 115 avec l'aldéhyde acrylique 119 fournit le cyclohexène 116 dans une forme enrichie en un des énantiomères ( $ee = 60\%$ ). La réaction a également été effectuée sur le diène achiral 118. Dans les deux cas, la voie de synthèse est alors identique : formation de la base de Schiff avec la tryptamine 117, suivie de la réduction par le borohydrure de sodium. Ensuite, la synthèse comprend deux cyclisations successives catalysées par un complexe de palladium. La dernière est assistée par le cation argent et le complexe organométallique formé est réduit par le borohydrure de sodium.

Le rendement global de cette synthèse est de 17% pour quatre étapes à partir des diènes 115 et 118.

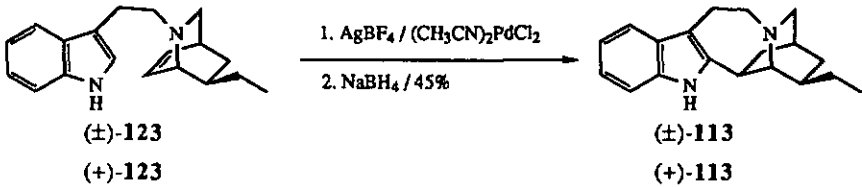
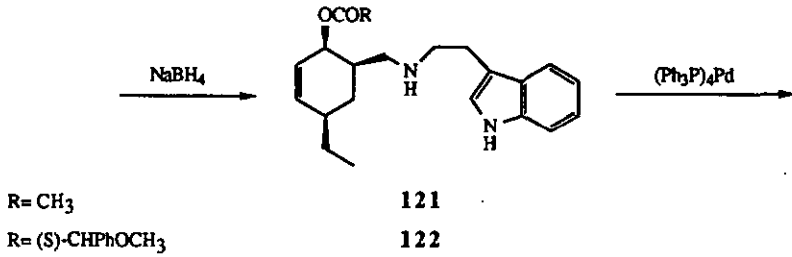
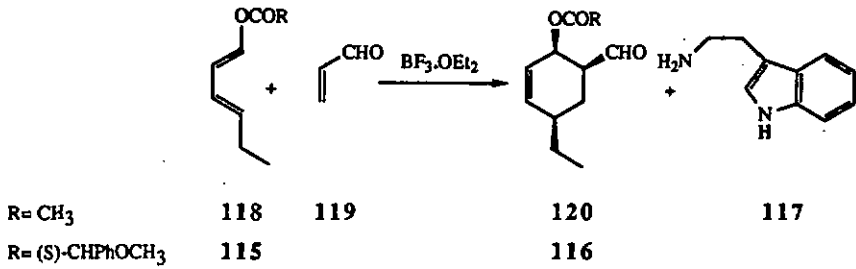


schéma 61

B. Trost 1978 [98]

Il existe une deuxième approche du précurseur ( $\pm$ )-123 (schéma 62) [99]. Les cyclohexènes disubstitués-1,4 **124** et **125** sont synthétisés à partir du dérivé *O*-acétyl allylique **126**. La réaction catalysée par du palladium sur polymère passe par un complexe  $\pi$ -allylique. Les aminoalcools **127** et **128** sont ensuite obtenus par hydrolyse. Les dérivés de l'isoquinuclidine **129** et **130** sont obtenus par une substitution intramoléculaire du bromure généré in situ.

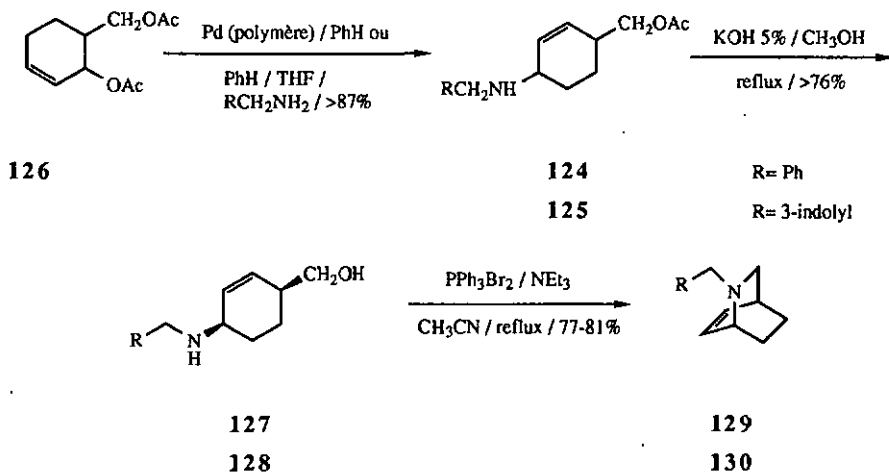


schéma 62

B. Trost 1978 [99]

## 10.2. Nouvelle approche des précurseurs pour la synthèse de l'ibogamine 113

Avec la stratégie de réaction *tandem*, une nouvelle approche synthétique du précurseur de l'ibogamine 123 est possible (schéma 63). Le dérivé 131 pourrait être cyclisé selon la méthode utilisée pour le dérivé 128 (schéma 61) [99]. Ce dérivé 131 pourrait être obtenu par réduction de 132, qui est le produit de condensation de l'acide indolylacétique 133 avec le produit de la réaction *tandem* 134.

Pour cette nouvelle approche, il faut :

- étudier les possibilités de fonctionnalisation du groupe thiocarbamate
- essayer de séparer et de caractériser les diastéréoisomères *cis/trans* des dérivés obtenus
- améliorer le rendement et la stéréosélectivité de la réaction *tandem*
- essayer de modifier la réaction *tandem* pour obtenir un isothiocyanate du type *cis* 134
- étudier la possibilité d'introduire l'unité indole et de réduire le produit obtenu

La substance clef est le cycloadduit 134. Pour obtenir celui-ci, il faudrait développer un chemin de synthèse simple pour le diène correspondant à 8, soit le hexa-1,3-diénylthiocyanate 135.

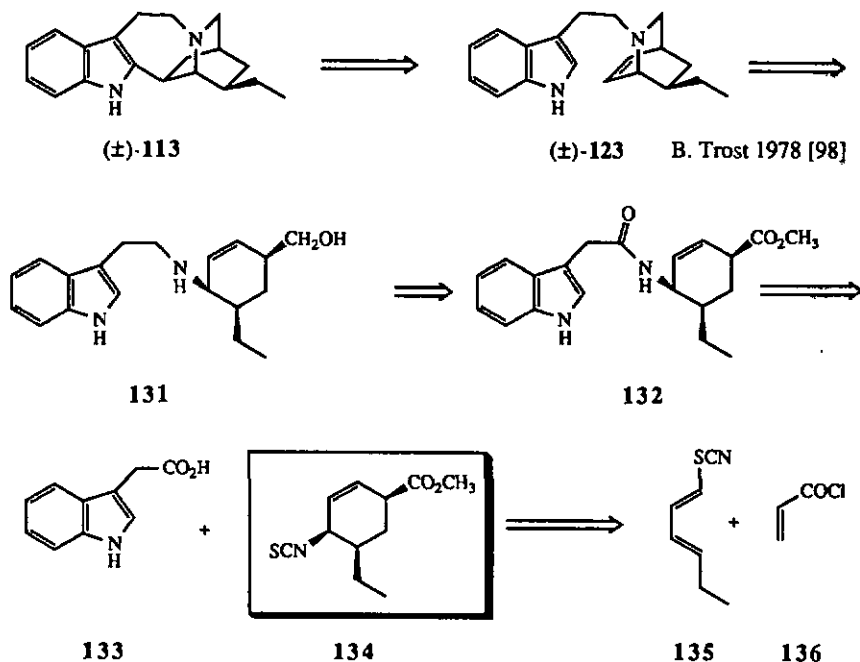


schéma 63

**11. Transformations des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 et de leurs dérivés**

Comme dans un premier temps les isothiocyanates *cis* 111/ *trans* 112 ne sont pas accessibles, les thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 constituent une alternative intéressante. Des essais de transformation de ce groupe sont donc entrepris. Il s'agit de réactions de réduction, d'alkylation, d'oxydation et d'élimination (schéma 64).

Ces réactions sont effectuées à partir d'un mélange des diastéréoisomères du thiocarbamate *cis* 96/ *trans* 97 (70:30).

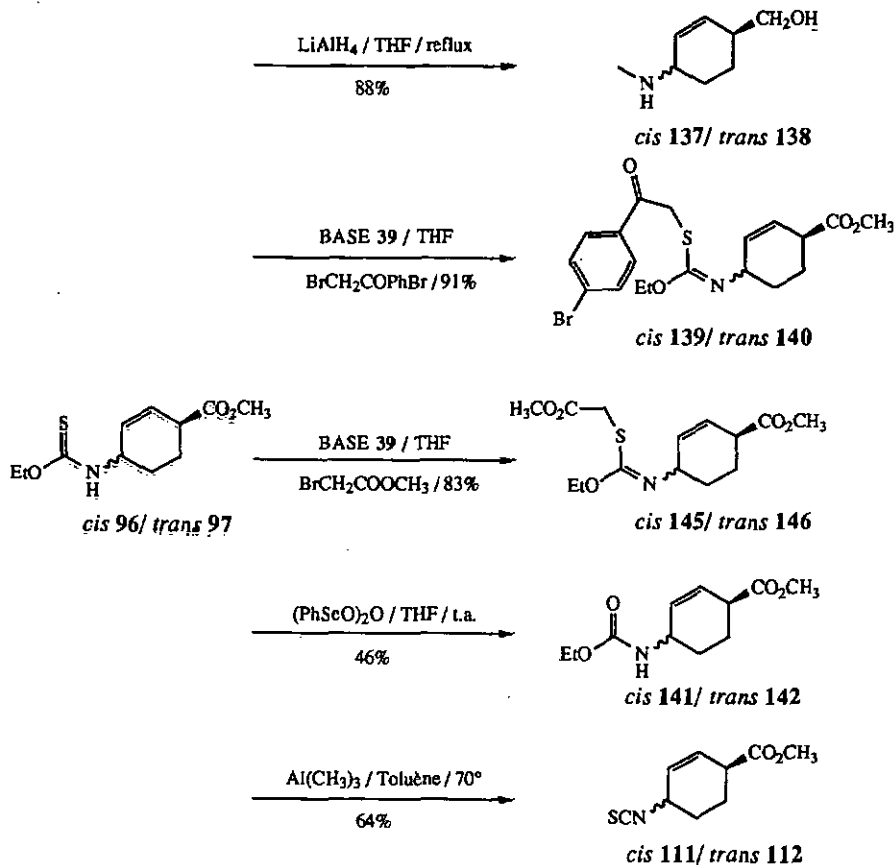


schéma 64 ; Transformations des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97

### 11.1. Réduction des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97

La réduction du groupe thiocarbamate en amine par l'hydrure de lithium aluminium est présentée dans la littérature [100]. Une réduction partielle de l'acide *O*-éthyl-*N*-phénylthiocarbamique en phénylthiocyanate a été effectuée à l'aide de DIBAH à basse température [101]. Finalement, le choix s'est porté sur la réduction avec l'hydrure de lithium aluminium dans le THF. Avec cette méthode, le groupe ester est également réduit et le mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 donne les méthylaminoalcools *cis* 137/ *trans* 138 avec un rendement brut de 88%. Une chromatographie sur une phase neutre (Alox-N) entraîne une perte de substance non négligeable. A grande échelle, ces aminoalcools pourraient être purifiés par distillation.

Du point de vue d'une transformation ultérieure, les méthylaminoalcools *cis* 137/ *trans* 138 ne présentent pas un grand intérêt. Le groupe *N*-méthyle ne permet pas une prolongation aisée de la chaîne carbonée sur l'azote.

### 11.2. Alkylations des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 et transformations des dérivés alkylés

Il est possible d'alkyler le soufre d'un groupe thiocarbamate ou thioamide. Par exemple, l'acide *O*-éthyl-*N*-phényl-thiocarbamique a été traité par une solution éthanolique d'hydroxyde de sodium, puis par du iodure de méthyle pour donner l'acide *S*-méthyl-*O*-éthyl-*N*-phénylthiocarbamique [101]. A. Eschenmoser [102] a également procédé à une alkylation de thioacétamides avec des  $\alpha$ -bromoacétyles. Ces dérivés permettent d'éliminer le soufre en présence de phosphine.

L'alkylation des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 s'effectue par un traitement préliminaire avec la base de Schwesinger 39, suivi de l'adjonction du dérivé bromé. Avec le bromure du bromophénacétyle et avec le bromure de l'ester méthylique de l'acide acétique, les rendements sont de l'ordre de 91% pour les dérivés *cis* 139/ *trans* 140 et resp. 83% pour les dérivés *cis* 145/ *trans* 146.

Le mélange *cis* 139/ *trans* 140 se dégrade rapidement sur le gel de silice. Une chromatographie rapide avec un mélange chlorure de méthylène / éther permet d'isoler les produits alkylés *cis* 139/ *trans* 140, tandis que l'utilisation d'un mélange acétate d'éthyle / hexane donne en majorité un produit d'hydrolyse, soit les carbamates *cis* 141/ *trans* 142 (34%) (schéma 65). Les dérivés de l'ester de l'acide acétique *cis* 145/ *trans* 146 sont moins sujets à l'hydrolyse.

Le mélange *cis* 139/ *trans* 140 traité avec la triphénylphosphine donne les produits *cis* 143/ *trans* 144 (80%) par élimination du soufre.

Une autre possibilité d'obtenir les carbamates *cis* 141/ *trans* 142 est d'oxyder les thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 à l'aide de l'anhydride de l'acide benzènesélenique [103]. Le rendement est assez faible (46%), c'est pourquoi la réaction n'a pas été optimisée.

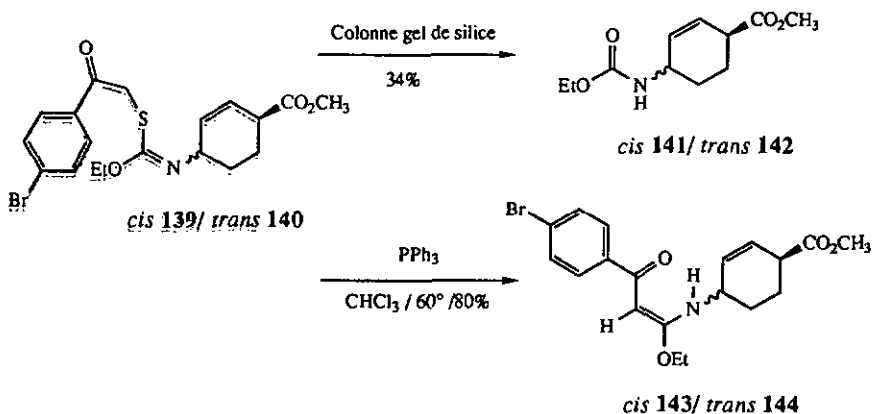


schéma 65

Jusqu'ici, une séparation efficace des diastéréoisomères *cis* et *trans* des composés dérivés du thiocarbamate n'a pas été possible par chromatographie sur colonne. La réaction *tandem* de §. Huber (schéma 58) ne fournit que des mélanges de diastéréoisomères *cis* et *trans* pas assez enrichis en diastéréoisomères *cis* désirés. L'avantage de ces mélanges est que leur séparation permettrait l'accès aux deux diastéréoisomères. Or dans un premier temps, l'intérêt se porte uniquement sur les diastéréoisomères *cis*. Dans ce sens, il serait intéressant d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction *tandem*.

Lors d'un essai préliminaire de cyclisation, le traitement du mélange des thiocarbamates *cis* **96**/*trans* **97** par le triméthylaluminium fournit les isothiocyanates *cis* **111**/*trans* **112** (64%) qui sont séparés par chromatographie flash sur colonne et caractérisés.

Il doit être ainsi possible d'isoler les isothiocyanates *cis* **111**/*trans* **112** directement à partir de la réaction *tandem*. Il faut également rappeler que les transformations du groupe fonctionnel isothiocyanate fournissent des dérivés très intéressants du point de vue synthétique (voir § 1.1.).

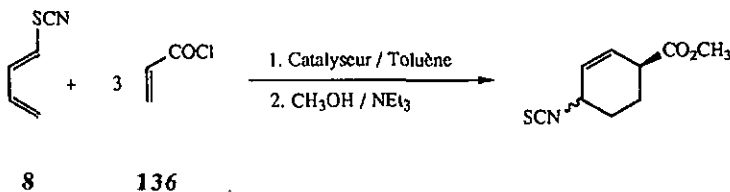
## 12. Nouvelle réaction *tandem*

### 12.1. Nouvelles conditions pour la réaction *tandem*

Afin d'améliorer le rendement et la stéréosélectivité de la réaction *tandem*, l'acrylate de méthyle est remplacé par le chlorure de l'acide acrylique plus réactif et une catalyse avec un acide de Lewis est envisagée. L'éthanol doit alors être remplacé par un solvant aprotique. L'utilisation de traces de 1,2-di-*t*-butyl-*p*-crésol (<1%) comme inhibiteur de radicaux est conservée [12]. Le produit obtenu par cette réaction est un chlorure d'acide qui peut être estérifié dans le mélange réactionnel par l'adjonction de méthanol et de base (triéthylamine).

Un essai préliminaire dans du toluène à 110° en présence de trichlorure d'aluminium a permis d'isoler et d'identifier les isothiocyanates *cis* **111**/*trans* **112**, mais la stéréosélectivité et le rendement obtenus ne sont pas satisfaisants (tableau 20).

Avec l'éthérate de trifluorure de bore, la réaction *tandem* montre une meilleure stéréosélectivité et fournit un meilleur rendement. A température ambiante, le temps de réaction est de 21 j. La réaction est accélérée en augmentant la température à 50°. Après 78 h, le rendement est de 84% et la stéréosélectivité est assez bonne ; le rapport *cis* **111**/*trans* **112** est de 85:15 (tableau 20) ; il faut rappeler que ce rapport était de 70:30 pour la réaction de S. Huber [12] (schéma 58).



Exp.	Cat.	Temp.	Temps	Rendement	<i>cis</i> <b>111</b> / <i>trans</i> <b>112</b>
1.	AlCl <sub>3</sub>	110°	44 h	35%	44 : 56
2.	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	t. a.	21 j	65%	90 : 10
3.	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	50°	72 h	84%	85 : 15

tableau 20

### 12.2. Transformation des isothiocyanates *cis* 111/ *trans* 112

Le groupe isothiocyanate a été transformé en thiocarbamate et en thiourée [12], mais ces réactions ne présentent pas d'intérêt du point de vue synthétique. Par contre, la réaction avec un acide ou un thioacide carboxylique est plus intéressante [11,104]. Un amide avec une nouvelle liaison N-C est obtenu par une condensation avec le dérivé de l'acide carboxylique et par l'élimination subséquente de COS ou de sulfure de carbone. De cette manière, il est possible de prolonger la chaîne carbonée à partir de l'atome d'azote présent. Les amides ont également l'avantage de se présenter sous forme cristalline.

Des essais préliminaires de condensation de l'isothiocyanatocyclohex-2-ène avec l'acide acétique en présence de triéthylamine ou avec l'acide thioacétique ont permis d'obtenir l'amide correspondant.

Ainsi, la condensation du mélange *cis* 111/ *trans* 112 avec l'acide thioacétique donne un mélange des acétamides *cis* 147/ *trans* 148 (73%, schéma 66). Le diastéréoisomère *cis* 147 peut être obtenu pur par recristallisation du mélange.

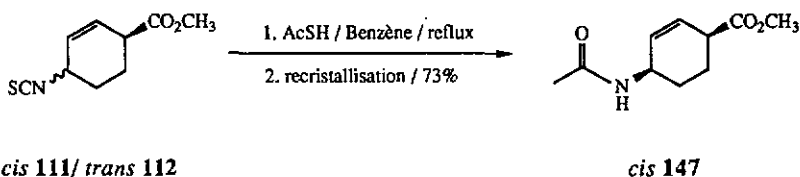
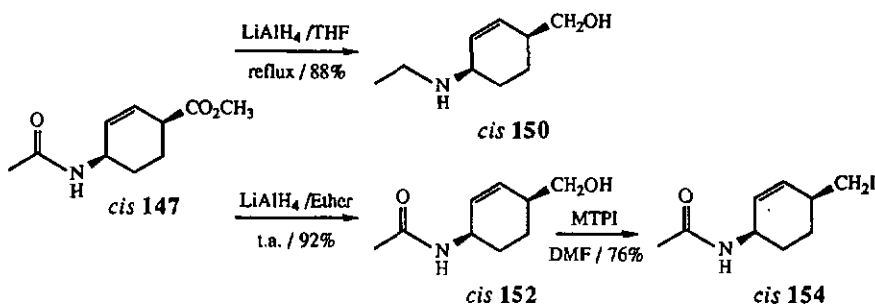


schéma 66

### 12.3. Réduction sélective du groupe amide ou de l'ester de *cis* 147

Le borohydure de lithium est un réactif approprié pour une réduction sélective de l'ester [105,106]. Son potentiel de réduction permet de laisser le groupe amide intact.

Le groupe amide peut être réduit sélectivement s'il est d'abord transformé en iminoéther par réaction avec un trifluoroborate d'alkyloxonium, puis réduit avec du borohydure de sodium [107]. Les groupes esters sont en général plus difficilement réduits par cet hydruure [108]. Un traitement unique avec l'hydruure de lithium aluminium peut être envisagé pour une réduction simultanée de l'ester et de l'amide.

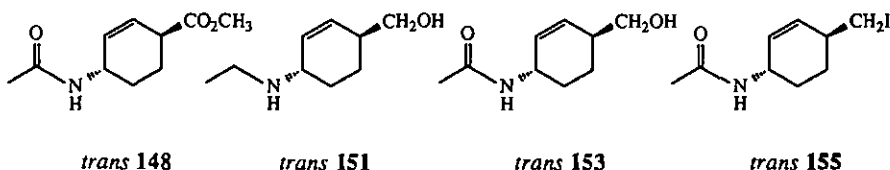


L'utilisation de borohydruure de lithium a été testée pour réduire sélectivement le groupe ester, mais la réaction a donné un produit secondaire qui correspond, par couche mince, à un cyclohex-1-ènedicarboxylate du type 149.

Pour la réduction des groupes esters et amides, la réaction avec l'hydruure de lithium aluminium doit s'effectuer à reflux dans le THF et le temps de réaction est de 48 h. L'éthylaminoalcool *cis* 150 est ainsi obtenu avec un rendement de 88% (schéma 67).

Par un traitement rapide (30 min) avec l'hydruure de lithium aluminium à température ambiante, seul l'ester est réduit pour donner l'acétamidoalcool *trans* 152 avec un rendement de 92%. Cette réduction sélective est possible car l'acétamide est d'abord déprotoné par réaction avec l'hydruure et l'acétamidiure formé est alors réduit plus lentement.

Les diastéréoisomères *trans* 151 et resp. *trans* 153 sont présents en petite quantité aux côtés des dérivés *cis* 150 et *cis* 152 (schéma 68) ; ceci provient de l'utilisation d'un mélange des acétamides *cis* 147 (>90%) / *trans* 148.



#### 12.4. Essais de cyclisation

Des exemples de cyclisations à partir d'une molécule bifonctionnelle du type  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\omega$ -haloamide pour donner le lactame correspondant sont connus [109-111]. Cette cyclisation peut également être effectuée à partir d'un  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\omega$ -aminoalcool par traitement avec du dibromotriphénylphosphorane ou avec le composé triphénylphosphine / tétrahalogénure de carbone en présence d'une base aminée [112,113]. L'exemple de Trost fait partie de ce dernier type de réaction [99] (§ 10.1.).

Le traitement du mélange des carbamates *cis* **141**/*trans* **142** par le méthanolate de sodium dans du méthanol (schéma 69) donne 30% de **149**. Ce dérivé provient de la conjugaison de la double liaison au groupe ester. En effet, le groupe méthyne en position  $\alpha$  de l'ester est acide, sa déprotonation permet à la double liaison de migrer et le carbanion non stabilisé généré en  $\gamma$  est alors instantanément protoné.

Ce résultat indique qu'avec la double liaison en  $\beta$  de l'ester, une cyclisation dans des conditions thermodynamiques et basiques n'est pas possible. Avec ce type de molécule, il est préférable de réduire d'abord le groupe ester pour éviter une telle conjugaison.

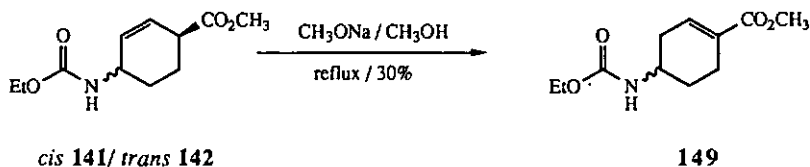


schéma 69

Ainsi, en vue d'une cyclisation du type  $\omega$ -haloamide, l'acétamidoalcool *cis* **152** doit être transformé en dérivé halogéné. Des essais ont été effectués avec la méthode triphénylphosphine / tétrabromure de carbone. Ce réactif n'est pas approprié car, sur le gel de silice, le dérivé bromé présente un facteur de rétention identique à l'oxyde de triphénylphosphine produit par la réaction.

La formation du iodure *cis* **154** (76%) est accomplie par traitement de *cis* **152** avec le iodure de méthyltriphenoxyphosphonium [51] (schéma 67). Dans ce cas, les produits secondaires générés peuvent être séparés par chromatographie. La cyclisation du iodure *cis* **154** n'est pas accomplie. L'échantillon de *cis* **154** obtenu contient une petite quantité de *trans* **155**.

Dans un premier temps, le squelette de l'isoquinuclidine est obtenu par cyclisation du méthylaminoalcool *cis* **137** par traitement avec le réactif triphénylphosphine / tétrachlorure de carbone en présence de triéthylamine.

A partir d'un mélange *cis* **137**/*trans* **138**, le dérivé bicyclique **156** est obtenu avec un rendement de 30%, corrigé par rapport à la quantité de *cis* **137** (schéma 70).

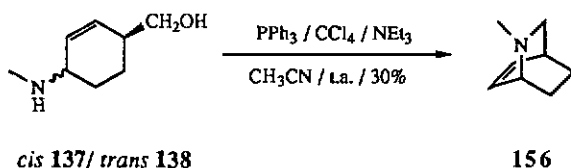


schéma 70

Le composé bicyclique **156** obtenu correspond à celui décrit dans la littérature [114-117]. La réaction n'est pas optimisée, le faible rendement peut être attribué à la difficulté de l'isolation des petites quantités de **156** obtenues et à un problème de dilution.

La réaction secondaire envisagée est une dimérisation ou une polymérisation par substitution de l'atome de chlore d'une molécule par l'amine d'une autre molécule.

Il est à noter que la réaction a été testée avec l'éthylaminoalcool *cis* **150**. Le dérivé *N*-éthyle correspondant à **156** n'a pas pu être isolé en utilisant du tétrabromure de carbone à la place du tétrachlorure de carbone.

### 12.5. Analyses spectroscopiques de l'acétamide *cis* 147, des isothiocyanates *cis* 111 et *trans* 112

Les nouvelles conditions de la réaction tandem permettent d'obtenir une stéréosélectivité de 85%. A priori, à cause de la stéréosélectivité *endo* de la réaction de *Diels-Alder*, il est possible d'affirmer que le produit doit être en majorité de configuration *cis*. Cette hypothèse doit être confirmée par la détermination de la configuration relative des produits de la réaction tandem, soit les isothiocyanates *cis* 111, *trans* 112 ou le dérivé *cis* 147.

#### 12.5.1. Structure par rayons X de l'acétamide *cis* 147

La configuration relative de l'acétamide *cis* 147 est déterminée par une analyse de la diffraction des rayons X [65] (annexe 1). La structure obtenue est présentée dans le schéma 71. Les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles de torsion mesurés figurent dans l'annexe 1 ainsi que les détails concernant la mesure et les caractéristiques de la maille élémentaire.

Il est à noter qu'il existe un pont hydrogène intermoléculaire O-HN (1.957 (4) Å) entre les groupes amides.

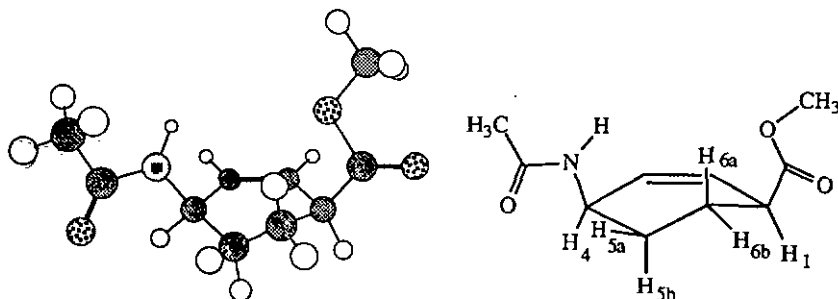


schéma 71 : Structure de *cis* 147 déterminée par une analyse de la diffraction des rayons X

### 12.S.2. Analyses $^1\text{H}$ -RMN de l'acétamide *cis* 147 et des isothiocyanates *cis* 111 et *trans* 112

Les déplacements chimiques des protons pour les composés *cis* 147, *cis* 111 et *trans* 112 sont donnés dans le tableau 21.

	H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	CH <sub>2</sub> (5)		CH <sub>2</sub> (6)	
					a <sup>1)</sup>	b	a	b
<i>cis</i> 147	3.09	5.94	5.77	4.50	1.74	1.85	1.91	
<i>cis</i> 111	3.06	6.04	5.83	4.23	2.02, 1.90 <sup>2)</sup>			
<i>trans</i> 112	3.17	5.99	5.83	4.29	2.16	1.87	2.07	1.87

<sup>1)</sup> H<sub>a</sub> : H *cis*, H<sub>b</sub> : H *trans* avec le substituant ; <sup>2)</sup> recouvrement des signaux

tableau 21 : Déplacements chimiques des protons de *cis* 147, *cis* 111 et *trans* 112

#### Acétamide *cis* 147 :

L'attribution des protons est déterminée à l'aide de spectres COSY et HETCOR ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) et les interactions spatiales à l'aide d'un spectre NOESY (annexe 3). Les signaux des protons H<sub>6a</sub> et H<sub>6b</sub> se recouvrent, tandis que les protons H<sub>5a</sub> et H<sub>5b</sub> peuvent être identifiés séparément.

Les NOE principaux sont attribués à des interactions spatiales correspondant à une conformation du cyclohexène différente de celle qui a été déterminée par l'analyse de la diffraction des rayons X (schéma 72).

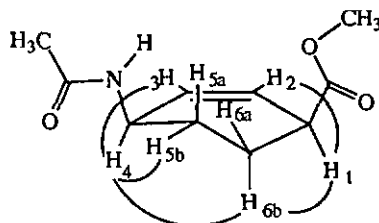


schéma 72 : NOE observés avec H-C(1) et H-C(4) de l'acétamide *cis* 147

En solution, la conformation avec les groupes AcNH / CH<sub>2</sub>(6) *anti* est alors favorisée par rapport à la conformation avec les groupes H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C / CH<sub>2</sub>(5) *anti* (schéma 73).

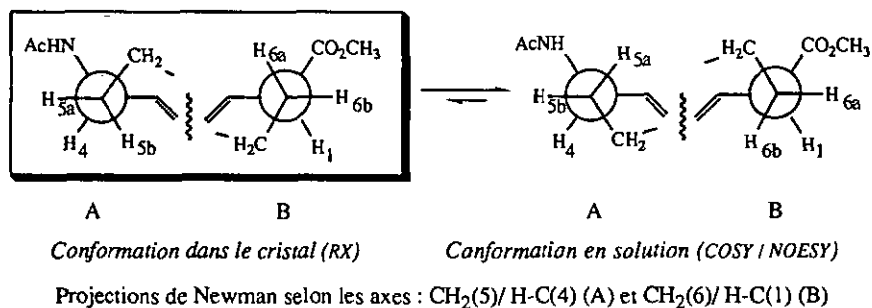


schéma 73 : Equilibre des conformations en solution pour l'acétamide *cis* 147

#### *Isothiocyanates cis 111/ trans 112 :*

Une détermination directe par spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN de la configuration relative de *cis* 111 et *trans* 112 ne peut pas être faite. La configuration relative *cis* 111 peut cependant être donnée par corrélation avec la configuration relative connue de l'acétamide *cis* 147. Pour *cis* 111, l'attribution des protons est déterminée à l'aide de spectres individuels découplés. Il est à noter que les signaux pour CH<sub>2</sub>(5) et CH<sub>2</sub>(6) se recouvrent tout en formant un système de deux multiplets séparés à 2.02 et 1.90 ppm (tableau 21). C'est pourquoi le spectre NOESY (annexe 3) ne peut pas être expliqué complètement et il est difficile d'en tirer des informations sur la conformation du cyclohexène.

Dans le cas de *trans* 112, les signaux des protons H<sub>5a</sub> et H<sub>6a</sub> ne se recouvrent pas et une attribution peut être faite à l'aide des méthodes NOESY et COSY (schéma 74 et annexe 3).

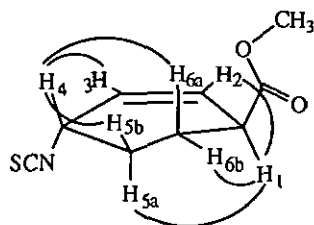
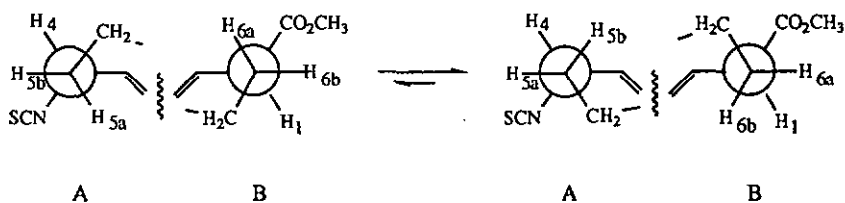


schéma 74 : NOE observés avec H-C(1) et H-C(4) *trans* 112

Les NOE observés entre les protons axiaux  $H_{6a}$  et  $H_4$  et respectivement  $H_{5a}$  et  $H_1$  indiquent une conformation *préférentielle* du cyclohexène dans laquelle les groupes SCN /  $CH_2(6)$  et  $H_3CO_2C$  /  $CH_2(5)$  se trouvent dans des conformations *anti* (schéma 75).



Projections de Newman selon les axes :  $CH_2(5)/H-C(4)$  (A) et  $CH_2(6)/H-C(1)$  (B)

schéma 75 : Équilibre des conformations de l'isothiocyanate *trans* 112

## 12.5. Résumé des résultats obtenus en vue de la synthèse de l'ibogamine 113

Les réactions mises au point sont données dans le schéma 76. Il s'agit de :

- la réaction tandem du diène 8 avec le chlorure de l'acide
- la condensation avec l'acide thioacétique
- la réduction de l'acétamide *cis* 147

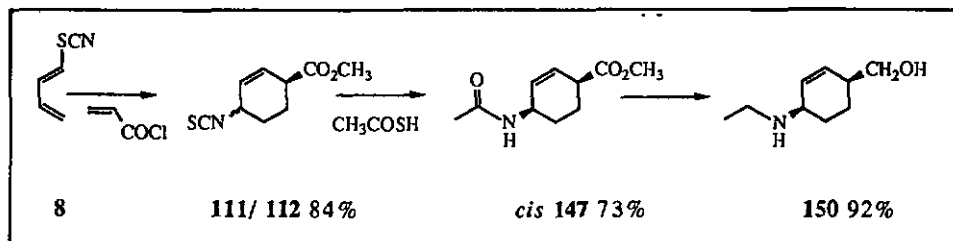


schéma 76 : Résultats obtenus

L'état actuel des travaux permet l'approche de la *des*-éthylibogamine 157 (schéma 77). Pour cette approche, il faudrait mettre au point la condensation de l'isothiocyanate *cis* 111 avec l'acide 3-indolylacétique et la réduction du dérivé 158 obtenu. La condensation devrait être possible directement avec l'acide indolylacétique commercial en lieu et place du thioacide [11].

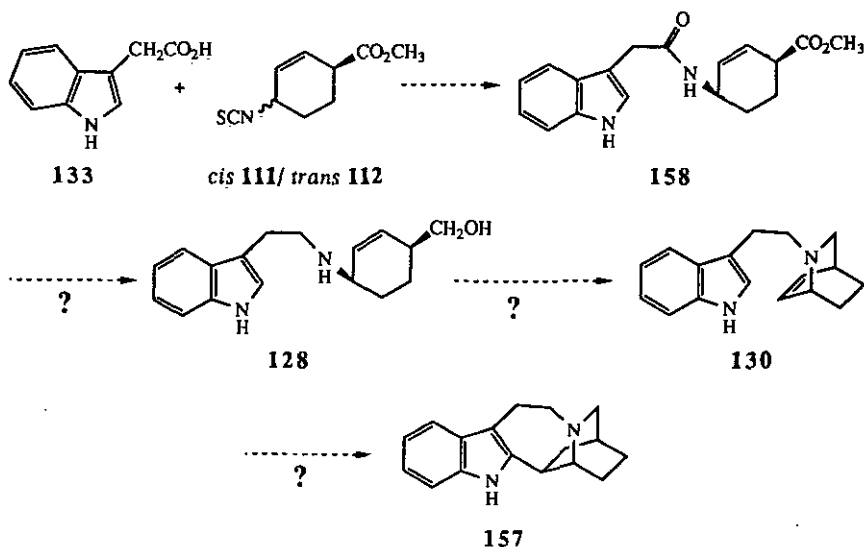


schéma 77 : Approche synthétique de la *des*-éthylibogamine 157

Finalement, en vue de la synthèse de l'ibogamine **113**, les conditions de réaction développées doivent être appliquées et adaptées à la réaction *tandem* avec le diène modifié **135** (schéma 78).

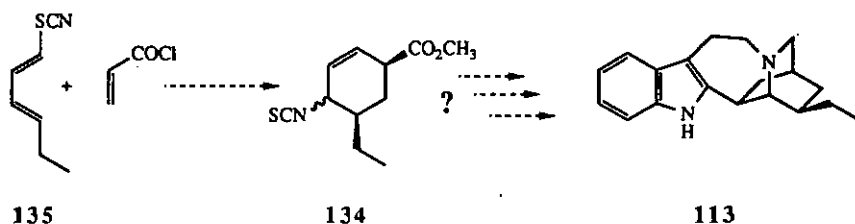


schéma 78 : Approche synthétique de l'ibogamine **113**

Deux voies de synthèse de **135** sont proposées dans le schéma 79 :

- une réaction de Wittig avec l'aldéhyde **160** connu [118].
- l'élimination du dithiocyanate **161**

La stéréosélectivité d'une réaction de Wittig est *Z* ; le diène **135** posséderait la configuration (*E,Z*) [119,120]. Or pour la réaction de *Diels-Alder*, le diène (*E,E*) est préférable. En effet, un diène de configuration (*E,Z*) est moins réactif que le diène (*E,E*) correspondant [84,121].

La stratégie globale pour la synthèse et l'élimination du dithiocyanate **161** doit également être développée.

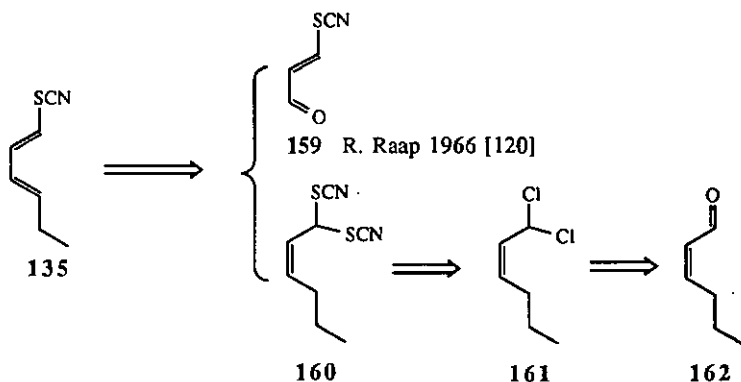


schéma 79

## **13. Partie pratique**

### **13.1. Considérations générales**

#### **13.1.1. Qualité des produits chimiques**

Acide acétique : Merck, glacial p.a.

Acide paratoluènesulfonique monohydrate : Fluka, puriss. p.a.

Acide thioacétique : Fluka, purum

Anhydride de l'acide benzènesélenique : Fluka, purum

Brome : Fluka, purum p.a.

Bromoacétate de méthyle : Fluka purum, distillé

Bromure de 4-bromophénacétyle : Fluka, puriss. p.a.

buta-1,3-diénylthiocyanate (8) : synthétisé [12]

Catalyseur Lindlar : Fluka

Chinoline : Fluka, purum, distillée

Chlorure de l'acide acrylique : Fluka, pract., distillé

2-(Diéthylamino)-2-[(1,1-diméthyléthyl)imino]-1,2,2,2,3,4,5,6-octahydro-1,3-diméthyl-1,2,3-diazaphosphorine (39) : Fluka, purum; 39 sur polystyrène : Fluka

Ethérate de trifluorure de bore : Fluka, purum

*cis*- et *trans*-4-[(éthoxythioxométhyl)amino]-cyclohex-2-ène-1-carboxylique 96/97 : synthétisé [12]

Gel Alumina B. : Woelm, Akt. I

Gel Alumina N. : ICN Super I

Gel de silice : Merck 60 (230-400 mesh)

Hex-3-yne-2,5-diol : Fluka mélange de *méso* 44 et *rac.* 45, tech.

Hydrure de lithium aluminium : Fluka, purum

Iodure de méthyltriphénoxyphosphonium : Fluka, pract.

Paraformaldéhyde : Fluka, purum

Poison pour catalyseur Lindlar : Fluka

Sodium : Fluka, pract.

Tétrabromure de carbone : Fluka, purum

1,2,3,4-Tétraméthylbenzène : EGA, GC 98%

Thiocyanate de plomb : tech.

Thiocyanate de potassium : Merck, p.a.

Triamide *N'''*-butyl-*N,N,N',N'',N'''*-hexaméthylphosphorimidique (36) : synthétisé [15]

Triéthylamine : Fluka, puriss. p.a.

Triméthylaluminium : Aldrich, 2M dans du toluène

Triphénylphosphine : Fluka, puriss. p.a.

Zinc : Fluka, puriss. p.a., activé

### 13.1.2. Qualité des solvants

Acétate d'éthyle : technique, distillé sur carbonate de potassium

Acétonitrile : Fluka, puriss. p.a.

Benzène-d6 : Armar, 99.5

Chloroforme : Merck, p.a.

Chloroforme-d : Armar, 99.8

Chlorure de méthylène : technique, distillé sur chlorure de calcium

DMF : Fluka, puriss. p.a.

Ethanol : Fluka, puriss. p.a.

Ether : technique, distillé sur chlorure de calcium

Ether sec : éther technique, distillé sur chlorure de calcium, puis en continu sur hydrure de sodium

Hexane : technique, distillé sur chlorure de calcium

Méthanol : technique, distillé sur oxyde de calcium

Méthanol-d4 : Armar, 99.5

Pentane : technique, distillé sur chlorure de calcium

Tétrachlorure de carbone : Merck, p.a.

Tétrahydrofuranne : Fluka, puriss. p.a.

Tétrahydrofuranne-d8 : Glaser, 99.5

Tétrahydrofuranne sec : Fluka, puriss. p.a., distillé en continu sur potassium

Toluène : Fluka, puriss. p.a., distillé sur hydrure de sodium

### 13.1.3. Méthodes chromatographiques

#### *Chromatographies sur couche mince analytique (CCM)*

En général le support est constitué de gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>, 0.2 mm sur feuilles d'aluminium). Un autre support utilisé est l'oxyde d'aluminium (Aluminiumoxid 150 F<sub>254</sub>, neutral typ T, 0.2 mm sur feuilles d'aluminium), la description de ces CCM contient l'annotation Alox-N. L'éluant ainsi que le facteur de rétention ( $f_R$ ) sont indiqués pour chaque substance.

Toutes les CCM sont révélées par vaporisation d'une solution de permanganate. Les substances UV actives sont d'abord identifiées sous une lampe (254 nm).

En principe chaque réaction est suivie par CCM pour déterminer la fin de la réaction.

#### *Chromatographies sur colonne*

Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec du gel de silice Merck 60 (230-400 mesh) selon la méthode de chromatographie flash sous pression d'azote.

#### *Chromatographies en phase gazeuse (GC analytiques)*

Les mesures GC sont effectuées à l'aide d'un appareil Carlo-Erba Fractovap mod 2150 monté avec une colonne capillaire de type "Fused Silica" de la marque Macherey-Nagel (MN) avec les caractéristiques suivantes :

- phase stationnaire de composition OV-1
- épaisseur standard du film de 0.2-0.25  $\mu\text{m}$  - "Crossbond™ Immobilized"
- diamètre interne de 0.32 mm et une longueur de 25 m.

La température de l'injecteur est de 250°, la température du four est de 110°. Les pressions pour H<sub>2</sub> : 0.5 kg/cm<sup>2</sup>, Carrier : 0.6 kg/cm<sup>2</sup>, air : 1.0 kg/cm<sup>2</sup>.

### 13.1.4. Points de fusion

Les points de fusion (PF) sont déterminés à l'aide d'un microscope muni d'une plaque chauffante selon Kofler (Thermovar, Reichert AG). Ils ne sont pas corrigés.

### 13.1.5. Spectroscopie IR

Les spectres IR sont mesurés à l'aide de spectromètres Perkin-Elmer 599 IR (CW) et Perkin-Elmer FT-IR 170 X (FT). En général, les substances liquides sont conditionnées sous forme de film entre deux pastilles de KBr (annotation : film), les solides sous forme de pastilles de KBr pressées (annotation : pastille KBr).

Des spectres sont également mesurés en solution dans du tétrachlorure de carbone ou du chloroforme (annotation : solvant, concentration en %). Les solvants utilisés sont préalablement filtrés sur du gel basique Alumina act.1.

La position des bandes est donnée en  $\text{cm}^{-1}$ . La précision est de  $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$  entre 4000 et 2000  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$  entre 2000 et 600  $\text{cm}^{-1}$ . L'intensité relative des bandes est donnée par : s = forte, m = moyenne, w = faible. Les bandes larges sont indiquées par (la).

### 13.1.6. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ - et $^{13}\text{C}$ -RMN)

Les spectres RMN sont mesurés à l'aide d'un spectromètre AM-360 de Bruker (notation AM, fréquences utilisées :  $^1\text{H}$  / 360 MHz,  $^{13}\text{C}$  / 90 MHz) et d'un spectromètre AMX-400 de Bruker (notation AMX, fréquences utilisées :  $^1\text{H}$  / 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  / 100 MHz). Certains spectres protons de routine sont aussi mesurés sur un spectromètre EM-390 (notation EM, fréquence utilisée : 90 MHz).

Les mesures sont en général faites dans du chloroforme deutéré. Les solvant différents sont indiqués.

Pour les protons  $^1\text{H}$ , les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés en ppm par rapport au pic du chloroforme résiduel ( $\delta \text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$ ). La multiplicité des signaux est donnée comme suit : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, la = large. Les valeurs des constantes de couplage (J) sont données en Hz.

Les résultats des expériences NOE (NOE différentiel à une dimension) sont donnés de la manière suivante :  $\text{CH}_x(a) / \text{CH}_y(b) \text{ c\%}$ , avec a : numéro du proton irradié, b : numéro du proton dont l'intensité du signal est accrue d'un pourcentage c. Une notation identique est utilisée pour décrire les expériences de découplage avec des systèmes peu complexes ; dans ce cas, l'effet n'est pas précisé.

Quant aux résultats des expériences COSY, NOESY ou HETCOR, ils sont décrits sous la forme : x / ( $y_1, y_2, \dots$ ), avec  $y_1, y_2, \dots$  ( $\delta$  [ppm]) correspondant aux positions des "cross pics" relevés en suivant une verticale (ou horizontale) depuis le signal avec le déplacement chimique x.

Pour les carbones  $^{13}\text{C}$ , le déplacement chimique est donné par rapport au chloroforme deutéré ( $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$  pour les spectres sur AM et 77.7 sur AMX). En général avec les spectres sur AM l'attribution des pics est faite avec la méthode du type "off-resonance", tandis que sur AMX cette attribution est faite à l'aide d'une méthode de type DEPT 135/90.

*Détermination des valeurs des constantes de couplage pour les dérivés hexéniques :*

Pour les systèmes d'ordre supérieur, les constantes de couplage sont calculées à l'aide d'un programme de simulation. La simulation RMN est effectuée à l'aide du programme LAOCOON III adapté de la version de A. Bothner-By et S. M. Castellano. Le programme a été modifié en vue de son utilisation sur PC IBM et compatibles par M. Clark et J. Thrasher, (Department of Chemistry, University of Alabama). Les valeurs des constantes de couplage qui sont calculées de cette manière sont annotées Jc.

*Attribution des signaux pour les dérivés cyclohexéniques :*

L'attribution des signaux est faite à partir de structures similaires connues et à l'aide de systèmes d'incrémentés [69]. Dans les cas limites, pour les produits intermédiaires, l'attribution est faite par analogie avec le produit final ou un composé avec une structure similaire qui a été caractérisée plus complètement (irradiation, NOE différentiel, COSY, NOESY, HETCOR).

### 13.1.7. Spectroscopie de masse (SM)

Deux méthodes sont utilisées :

*Méthode EI avec introduction directe :*

Les spectres sont mesurés à l'aide de spectromètres Vacuum Generator Micromass 7070 E (notation VGM) et Nermag R30-10 (notation NER). La méthode utilisée est l'ionisation par bombardement électronique. Pour les deux appareils l'énergie d'ionisation est de 70 eV.

*Méthode EI avec introduction par GC :*

Les spectres sont mesurés à l'aide d'un appareil Hewlett Packard System 5988A relié à un chromatographe en phase gazeuse Carlo Erba Fractovap 4160. L'appareil GC est monté avec une colonne capillaire HP-1 de Hewlett Packard. Les spectres de ce type sont annotés HP, GC.

Dans les deux cas, les signaux sont donnés en m/z et en % du pic avec l'intensité maximale. Les pics sont donnés en général jusqu'à 10%, à moins que la fragmentation ne soit caractéristique.

### 13.1.8. Analyses élémentaires (AE)

Les analyses élémentaires CHN sont faites par Ciba-Geigy SA à Marly.

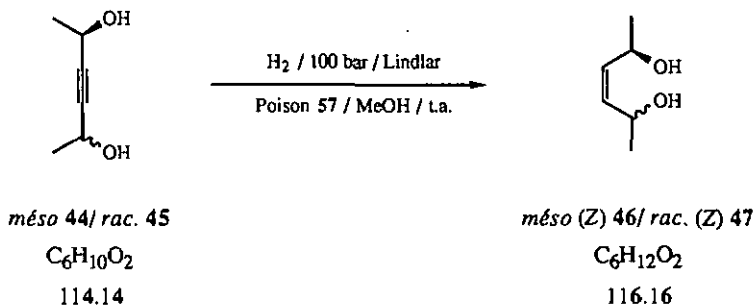
### 13.1.9. Spectroscopie par rayons X

sont mesurés par Mme le Prof. H. Stoeckli-Evans (voir annexe 1).

## 13.2. Synthèse des dithiocyanates

13.2.1. Semi-hydrogénation des diols *méso* 44 et *rac.* 45

Hydrogénation des mélanges des diols *méso* 45 et *rac.* 45 :



- avec le système Lindlar / poison de catalyseur sulfuré 57 (grande quantité) :

Une solution du mélange des hexynediols *méso* 44 et *rac* 45 (50 g, 0.433 mol), du catalyseur de Lindlar (700 mg) et du 2,2'-[éthane-1,2-diyl-bis(thio)]-biséthanol 57 (0.1 g) dans du méthanol (150 ml) est placée dans un autoclave sous pression d'hydrogène (100 bar).

Après 24 h d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur de la célite, le catalyseur et le poison sont renouvelés. L'hydrogénation est alors complète après 6 h, la solution est à nouveau filtrée et le méthanol est évaporé sous vide à 40°. Le produit brut est fractionné à 110° et 13 mmHg.

45.7 g (90%) d'un mélange *méso* 46/*rac* 47 sont obtenus sous forme d'une huile jaune.

mélange *méso* (Z) 46/ *rac.* (Z) 47 :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.23$  et  $f_r = 0.30$

$^1\text{H-RMN}$  (EM) :

5.60-5.26 (m, 2H, C(3)-H, C(4)-H); 4.90-4.40 (m, 2H, C(2)-H, C(5)-H); 4.26 (s, 2H, OH), 1.30 et 1.23 (d, 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

Une partie des diastéréoisomères *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 (2 g, 0.013 mol) est séparée à l'aide d'une chromatographie flash sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle).

Deux fractions sont obtenues :

- 1000 mg (50%) d'une huile incolore pour la forme *méso* (Z) 46
- 768 mg (38%) d'un solide blanc cristallin pour la forme *rac.* (Z) 47

*méso* (Z)-hex-3-ène-2,5-diol (46) :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.23$

IR (CW, film) :

3340s (1a), 3010m, 2980s, 2940s, 1660w, 1455m, 1420m, 1375s, 1305m, 1245m, 1120s, 1100s, 1070s, 1040s, 945m, 920m, 880m, 840m, 760m.

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'$ MM'XX') :

5.41 (XX', 2H,  $^3\text{Jc}(3,4) = ^3\text{Jc}(4,3) = 11.0$ ,  $^3\text{Jc}(3,2) = ^3\text{Jc}(4,5) = 8.6$ ,  $^4\text{Jc}(3,5) = ^4\text{Jc}(4,2) = -1.2$ , 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.62 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 3.50 (s (1a), OH); 1.20 (d,  $A_3A_3'$ ;  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.3$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

134.3 (d, C(3), C(5)); 63.0 (d, C(2), C(5)); 23.05 (q, C(1), C(6)).

SM (VGM) :

101 (10,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 98 (45,  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 83 (76,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ); 72 (13); 71 (51,  $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{C} - \text{CHOH}$ ); 69 (16); 61 (34); 57 (31); 56 (20); 55 (75); 54 (19); 53 (35); 45 (67,  $\text{H}_3\text{C} - \text{CHOH}^+$ ); 44 (18); 43 (100,  $\text{H}_3\text{C} - \text{CO}^+$ ); 41 (56); 39 (60); 31 (27).

*rac.* (Z)-hex-3-ène-2,5-diol (47) :

PF : 85-87°

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.30$

IR (CW, pastille KBr) :

3280s (1a), 3010m, 2980s, 2940m, 2920m, 1470w, 1455w, 1435w, 1420w, 1380m, 1370m, 1330w, 1300m, 1160m, 1100s, 1060s, 1050m, 950m, 925m, 880m, 840w, 780s.

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'$ MM'XX') :

5.45 (XX', 2H,  $^3\text{Jc}(3,4) = ^3\text{Jc}(4,3) = 11.3$ ,  $^3\text{Jc}(3,2) = ^3\text{Jc}(4,5) = 7.9$ ,  $^4\text{Jc}(3,5) = ^4\text{Jc}(4,2) = -1.3$ , 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.67 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.82 (s (1a), 2H, OH); 1.28 (d,  $A_3A_3'$ ;  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.3$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM,  $\text{CDCl}_3 / \text{CD}_3\text{OD}$  8:2) :

133.8 (d, C(3), C(4)); 63.4 (d, C(2), C(5)); 23.1 (q, C(1), C(6)).

SM (VGM) :

101 (13,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 98 (49,  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 84 (12,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ); 83 (75); 72 (22); 71 (56,  $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{C} - \text{CHOH}$ ); 69 (25); 67 (10); 61 (50); 59 (14); 57 (42); 56 (21); 55 (75); 54 (26); 53 (42); 51 (10); 45 (74,  $\text{H}_3\text{C} - \text{CHOH}^+$ ); 44 (30); 43 (100,  $\text{H}_3\text{C} - \text{CO}^+$ ); 42 (14); 41 (64); 39 (65); 31 (36).

Hydrogénation des diols méso 44 et rac. 45 séparés:

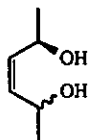
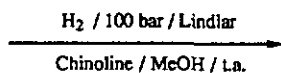


*méso* 44

rac. 45

$C_6H_{10}O_2$

114.14



*méso* (Z) 46

rac.(Z) 47

$C_6H_{12}O_2$

116.16

- hydrogénation du diastéréoisomère pur *méso* 44 :

Une solution de *méso* 44 (1 g, 0.0088 mol), du catalyseur de Lindlar (100 mg) et de chinoline (1 ml) dans du méthanol (15 ml) est placée dans un autoclave sous pression d'hydrogène (100 bar).

Après 24 h d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur de la célite. Le méthanol est évaporé sous vide à 40° et le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle).

0.80 g (78%) sont obtenus d'une huile correspondant à *méso* (Z) 46.

*méso* (Z) 46 :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.23$

$^1H$ -RMN (AM) :

5.35 (XX', 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.57 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 4.42 (s (1a), 2H, OH); 1.16(d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.4$ , 6H,  $CH_3(1)$ ,  $CH_3(6)$ ).

- hydrogénation du diastéréoisomère pur *rac.* 45 :

La réaction est faite de la même manière avec *rac.* 45 (1 g, 0.0088 mol), du catalyseur de Lindlar (250 mg) et de la chinoline (1 ml) dans du méthanol (15 ml).

0.79 g (77%) de *rac.* (Z) 46 sont obtenus de cette manière.

*rac.* (Z) 47 :

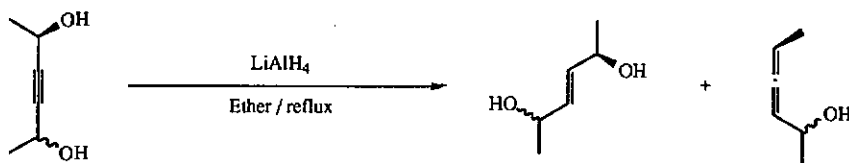
CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.30$

$^1H$ -RMN (AMX) :

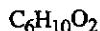
5.47 (XX', 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.68 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 2.01 (s (1a), 2H, OH); 1.29 (d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.3$ , 6H,  $CH_3(1)$ ,  $CH_3(6)$ ).

13.2.2. Réduction des diols *méso* 44 et *rac.* 45 avec  $\text{LiAlH}_4$ 

Réduction du mélange des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45:



*méso* 44/ *rac.* 45



114.14

*méso* (E) 48/ *rac.* (E) 49



116.16

56 A/B



98.14

Un mélange des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 (15 g, 0.13 mol) dans de l'éther sec (40 ml) est ajouté en trois minutes, sous forte agitation, à une suspension d'hydruure de lithium aluminium (10 g, 0.26 mol) dans de l'éther sec (300 ml). Après l'addition des diols, la solution est chauffée à reflux durant 4 h.

La suspension est hydrolysée à l'aide du minimum d'une solution saturée de sulfate de magnésium à 0°. Le précipité est filtré, puis lavé avec des portions d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut est fractionné à 0.02 mmHg.

La distillation permet d'obtenir :

- 0.62 g (5%) d'un mélange des diastéréoisomères de l'allène 56A/B sous la forme d'un liquide incolore, point d'ébullition entre 30 et 40° (0.02 mmHg)

- 9.95 g (65%) d'un mélange des diastéréoisomères *méso* (E) 48 et *rac.* (Z) 49 sous la forme d'une huile incolore, point d'ébullition 66° (0.02 mmHg).

*mélange méso* (E) 48/ *rac* (E) 49 53:47 :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.24$

$^1\text{H}$ -RMN (AM)

5.65-5.63, 5.60-5.59 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(4), *méso* (E) 48 resp. *rac.* (Z) 49); 4.24-4.19 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 3.58, 3.42 (*s* (1a), OH), 1.20, 1.19 (*d*, 6H,  $\text{CH}_3$ (1),  $\text{CH}_3$ (6), *méso* (E) 48 resp. *rac.* (Z) 49).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM) :

*méso* (E) 48 : 134.0 (*d*, C(3), C(4)); 68.0 (*d*, C(2), C(5)); 23.0 (*q*, C(1), C(6)).

*rac.* (Z) 49 : 133.6 (*d*, C(3), C(4)); 67.7 (*d*, C(2), C(5)); 23.1 (*q*, C(1), C(6)).

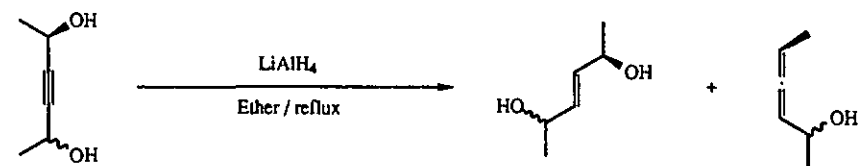
mélange des diastéréoisomères du hexa-3,4-diène-2-ol 56A/B 1:1 :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.58$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.17-5.12 (*m*, H-C(3), H-C(5)); 4.26-4.21 (*m*, 1H, H-C(2)); 2.45 (*s* (1a), OH); 1.611, 1.607 (*dd*,  $^3J(6,5) = 6.6$ ,  $^5J(6,3) = 3.6$ , 3H,  $\text{CH}_3(6)$ , diastéréoisomères 56A resp 56B); 1.21 (*d*,  $^3J(1,2) = 6.4$ , 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ).

Réduction des hexynediols *méso* 44 et *rac* 45 séparés :



*méso* 44

*rac*. 45

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$

114.14

*méso* (E) 48

*rac*. (E) 49

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$

116.16

56A/B

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$

98.14

- pour le diastéréoisomère pur *méso* 44 :

*Méso* 44 (1.5 g, 0.013 mol) est réduit avec de l'hydrure de lithium aluminium (1.5 g, 0.039 mol) dans de l'éther sec (100 ml) et le mélange réactionnel est traité comme le précédent mélange de diastéréoisomères.

Le produit brut sous la forme d'une huile incolore n'est pas distillé. L'alcool allénique 56A/B est présent en très faible proportion dans le produit brut.

1.31 g (85%) de *méso* (E) 48 sont obtenus de cette manière.

*méso* (E)-hex-3-ène-2,5-diol (48) :

CCM (acétate d'éthyle / hexane 1:1) :  $f_R = 0.14$

IR (CW, film) :

3350s (1a), 2980s, 2940s, 2880s, 1675w, 1645w, 1455m, 1410m, 1375s, 1300m, 1145s, 1065s, 1035m, 980m, 955m, 940m, 880m, 855m, 825m.

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.65 (XX', 2H,  $^3\text{Jc}(3,4)=^3\text{Jc}(4,3)=15.5$ ,  $^3\text{Jc}(3,2)=^3\text{Jc}(4,5)=6.3$ ,  $^4\text{Jc}(3,5)=^4\text{Jc}(4,2)=-1.1$ ., 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.23 (*m*, MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 3.30 (*s* (1a), OH); 3.20(*s* (1a), OH); 1.20 (*d*,  $A_3A_3'$ ,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.4$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

pics additionnels : 5.62-5.60 (*m*, H-C(3), H-C(4)); 1.91 (*d*,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ) : *rac.* (Z) 49; 1.65-1.61 (*m*,  $\text{CH}_3(6)$ ) : mélange des allènes 56A/B, plus de 56A que 56B.

SM (VGM) :

98 (6,  $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ); 83 (45,  $\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$ ); 72 (20); 71 (60,  $\text{M}^+-\text{H}_3\text{C-CHOH}$ ); 61 (51); 59 (13); 57 (30); 56 (15); 55 (68); 54 (11); 53 (20); 45 (66,  $\text{H}_3\text{C-CHOH}^+$ ); 44 (15); 43 (100,  $\text{H}_3\text{C-CO}^+$ ); 41 (48); 39 (46); 31 (28).

- pour le diastéréoisomère pur *rac.* 45 :

Pour *rac.* 45, la réduction est faite avec une procédure identique et des quantités identiques à *méso* 44 .

1.35 g (88%) de *rac.* (E) 49 sont ainsi obtenus.

*rac.* (E)-hex-3-ène-2,5-diol (49) :

CCM (acétate d'éthyle / hexane 1:1) :  $f_R=0.13$

IR (CW, pastille KBr) :

3340s (1a), 2980s, 2940s, 2880s, 1660w, 1455s, 1410s, 1375s, 1300s, 1145s, 1065s, 1035s, 975s, 955s, 940s, 880m, 855m, 825m.

pics additionnels : 1970w (allène).

$^1\text{H-RMN}$  ( $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.65 (XX', 2H,  $^3\text{Jc}(3,4)=^3\text{Jc}(4,3)=15.5$ ,  $^3\text{Jc}(3,2)=^3\text{Jc}(4,5)=6.3$ ,  $^4\text{Jc}(3,5)=^4\text{Jc}(4,2)=-1.3$ , 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.26 (MM', 2H, C(2)-H, C(5)-H); 2.60 (*s* (1a), OH); 1.23 (*d*,  $A_3A_3'$ ,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.4$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

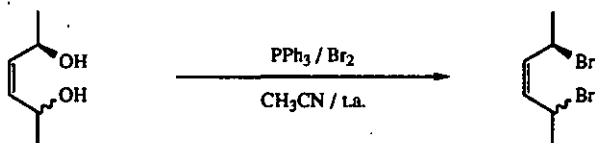
pics additionnels : 1.68-1.66 (*m*,  $\text{CH}_3(6)$ ) : mélange des allènes 56A/B, plus de 56B que de 56A.

SM (VGM) :

98 (6,  $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ); 83 (40,  $\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$ ); 72 (14); 71 (48,  $\text{M}^+-\text{H}_3\text{C-CHOH}$ ); 61 (37); 57 (22); 56 (11); 55 (64); 54 (28); 53 (20); 45 (70,  $\text{H}_3\text{C-CHOH}^+$ ); 44 (11); 43 (100,  $\text{H}_3\text{C-CO}^+$ ); 41 (38); 39 (50); 31 (17).

## 13.2.3. Synthèse des 2,5-dibromohex-3-ènes

Synthèse du mélange des dibromures *méso* et *rac.* de la forme (Z) 50 et 51 avec la triphénylphosphine et le brome :



*méso* (Z) 46/ *rac.* (Z) 47



116.16

*méso* (Z) 50/ *rac.* (Z) 51



241.96

Une suspension de triphénylphosphine (9.26 g, 0.038 mol) dans de l'acétonitrile (30 ml) est refroidie à 0°. Du brome est ajouté sous agitation, goutte à goutte et à une vitesse telle que la solution reste incolore. Lorsque la solution garde une légère coloration jaune durant une minute l'addition de brome est stoppée, 5.5 g (0.034 mol) de brome sont ainsi ajoutés. Un mélange des diols *méso* (Z) 46 et *rac.* (Z) 47 (2.0 g, 0.017 mol) dans de l'acétonitrile (15 ml) est ensuite ajouté en 10 minutes. La solution est agitée pendant une heure à température ambiante.

Le solvant est évaporé, le précipité est lavé avec de l'hexane (80 ml), puis filtré. Cette opération est répétée trois à quatre fois, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation.

2.5 g (60%) du mélange brut *méso* (Z) 50/*rac.* (Z) 51 sont ainsi obtenus.

*mélange méso* (Z) 50/*rac.* (Z) 51 brut :

CCM (hexane) :  $f_R = 0.12$  et  $f_R = 0.20$

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.75$

$^1\text{H-RMN}$  (EM) :

5.76-5.46 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(4)); 5.26-4.80 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.73 (*d*, 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

La bromation est répétée, mais cette fois le mélange des dibromures *méso* (Z) 50/ *rac.* (Z) 51 est distillé entre 70-80° à 12 mmHg.

14.6 g (60%) d'un liquide volatil incolore sont obtenus de cette manière.

Une partie du mélange des diastéréoisomères (1000 mg, 4.13 mmol) est séparée par une chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (hexane).

La chromatographie permet d'obtenir :

- 293 mg (29%) d'un liquide incolore pour *méso* (Z) 50
- 369 mg (37%) d'un liquide incolore pour *rac.* (Z) 51

*méso* (Z)-2,5-dibromohex-3-ène (50) :

CCM (hexane) :  $f_R = 0.12$

IR (CW, film) :

3030m, 2990s, 2970s, 2930s, 2870m, 1445s, 1380s, 1295w, 1260w, 1180s, 1150s, 1105m, 1065s, 1010s, 990s, 920w, 860w, 780s, 675m.

$^1\text{H-RMN}$  : (AM,  $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.58 ( $XX'$ , 2H,  $^3\text{Jc}(3,4) = ^3\text{Jc}(4,3) = 10.3$ ,  $^3\text{Jc}(3,2) = ^3\text{Jc}(4,5) = 10.8$ ,  $^4\text{Jc}(3,5) = ^4\text{Jc}(4,2) = -1.1$ ., 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.92 ( $MM'$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.74 ( $d$ ,  $A_3A_3'$ ,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

pics additionnels : 5.88-5.86 ( $m$ , H-C(3), H-C(4)); 4.68-4.58 ( $m$ , H-C(2), H-C(5)); 1.761, 1.759 ( $d$ ,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ) : diastéréoisomères *méso* (E) 52 et *rac.* (E) 53 pour une dizaine de %.

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

132.5 ( $d$ , C(3), C(4)); 41.6 ( $d$ , C(2), C(5)); 26.6 ( $q$ , C(1), C(6)).

pics additionnels : 133.5 ( $d$ , C(3), C(4)); 41.7 ( $d$ , C(2), C(5)); 26.0 ( $q$ , C(1), C(6)) : diastéréoisomères *méso* (E) 52 et *rac.* (E) 53.

SM (HP, GC) Pic 3.85 min. 81% :

163, 161 (100, 84,  $M^{+-}\text{Br}$ ); 135, 133 (10, 12,  $M^{+-}\text{CH}_3\text{CHBr}$ ); 82 (21,  $M^{+-}2\text{Br}$ ); 81 (64,  $M^{+-}\text{Br-HBr}$ ,  $\text{Br}^+$ ); 79 (39,  $\text{Br}^+$ ); 77 (12); 67 (40); 65 (14); 53 (26) 51 (12); 41 (18); 39 (29).

Le GC montre pour 11% et 8% deux pics supplémentaires avec un SM pratiquement identique.

*rac.* (Z)-2,5-dibromohex-3-ène (51) :

CCM (hexane) :  $f_R = 0.20$

IR (CW, film) :

3030m, 2990s, 2970s, 2930s, 2870m, 1665w, 1445s, 1380s, 1295w, 1260w, 1195s, 1150s, 1105m, 1080m, 1065m, 1010s, 965m, 920m, 780s, 680m.

$^1\text{H}$ -RMN (AM,  $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.61 (XX',  $^3\text{Jc}(3,4) = ^3\text{Jc}(4,3) = 10.8$ ,  $^3\text{Jc}(3,2) = ^3\text{Jc}(4,5) = 10.8$ ,  $^4\text{Jc}(3,5) = ^4\text{Jc}(4,2) = -1.1$ ., 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.97 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.76 (d,  $A_3A_3'$ ,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.6$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM) :

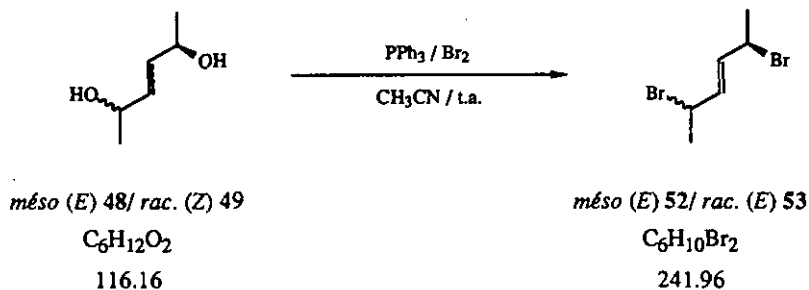
133.4 (d, C(3) C(4)); 41.7 (d, C(2), C(5)); 26.0 (q, C(1), C(6)).

SM (HP,GC) Pic 3.75 min. 73% :

163, 161 (100, 83,  $\text{M}^+ - \text{Br}$ ); 135, 133 (11, 13,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CHBr}$ ); 82 (25,  $\text{M}^+ - 2\text{Br}$ ); 81 (53,  $\text{M}^+ - \text{Br} - \text{HBr}$ ,  $\text{Br}^+$ ); 79 (33,  $\text{Br}^+$ ); 67 (35); 65 (10); 53 (21) 51 (10); 41 (21); 39 (27).

Le GC montre pour 27% des pics supplémentaires d'une faible intensité dont le SM n'a pas été mesuré.

Synthèse du mélange des dibromures *méso* (E) 52 et *rac.* (E) 53 avec la triphénylphosphine et le brome :



Une suspension de triphénylphosphine (11,7 g, 0.043 mol) dans de l'acétonitrile (30 ml) est refroidie à 0°. Du brome est ajouté sous agitation, goutte à goutte et à une vitesse telle que la solution reste incolore. Lorsque la solution garde une légère coloration jaune durant une minute, l'addition de brome est stoppée, 6,9 g (0.043 mol) de brome sont ainsi ajoutés. Un mélange des hexènediols *méso* (Z) 48 et *rac.* (Z) 49 (2,0 g, 0.017 mol) dans de l'acétonitrile (15 ml) est ajouté en 10 minutes. La solution est agitée pendant une heure à température ambiante.

Le solvant est évaporé, le précipité est lavé avec de l'hexane (80 ml), puis filtré. Cette opération est répétée trois à quatre fois, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipitation. Le produit brut est distillé à 13 mmHg et 130°.

2.00 g (48%) d'un mélange *méso* (E) 52 et *rac.* (E) 53 sont obtenus sous forme d'un liquide incolore brunissant rapidement à température ambiante.

Ces isomères ne sont pas séparables sur colonne de gel de silice.

*mélange méso/ rac. (E)-2,5-dibromohex-3-ène (52 et 53) :*

CCM (hexane) :  $f_R = 0.3$

IR (CW, film) :

3040w, 2990s, 2970s, 2920s, 2860m, 1660w, 1445s, 1380s, 1365m, 1335m, 1320w, 1285w, 1275m, 1265m, 1200s, 1175s, 1160s, 1135s, 1105w, 1060s, 1005s, 965s, 910m, 890m.

<sup>1</sup>H-RMN :

5.89-5.84 (m, 4H, H-C(3), H-C(4)); 4.67-4.59 (m, 4H, H-C(2), H-C(5)); 1.76, 1.77 (d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.7$ , 12H, CH<sub>3</sub>(1), CH<sub>3</sub>(6)).

SM (HP,GC) :

Pic 3.91 min. 50% :

163, 161 (73, 100,  $M^+-Br$ ); 135 (10  $M^+-CH_3CHBr$ ); 82 (10,  $M^+-2Br$ ); 81 (36,  $M^+-Br-HBr$ ,  $Br^+$ ); 79 (25,  $Br^+$ ); 67 (24); 39 (10).

Pic 4.01 min. 46% :

163, 161 (78, 100,  $M^+-Br$ ); 135 (11  $M^+-CH_3CHBr$ ); 82 (15,  $M^+-2Br$ ); 81 (48,  $M^+-Br-HBr$ ,  $Br^+$ ); 79 (495,  $Br^+$ ); 77 (11); 67 (33); 53 (18); 51 (10); 41 (16); 39 (18).



- avec le diol *rac.* (Z) 47 :

La réaction est menée comme avec *méso* (Z) 46. Le résidu obtenu contient le dibromure *rac.* (Z) 51 pour plus de 90% avec du tétrabromure de carbone et du bromoforme.

*rac.* (Z) 51 :

CCM (hexane) :  $f_R = 0.22$

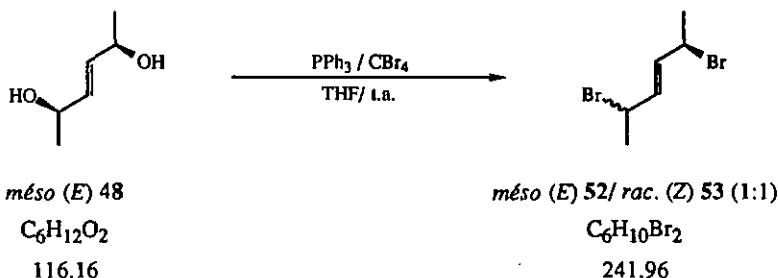
$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.63-5.57 (*m*, C(3)-H, C(4)-H); 5.00-4.95 (*m*, C(2)-H, C(5)-H)); 1.76 (*d*,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ ,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

contient *méso* (Z) 50 (moins de 10%) : 5.61-5.54 (*m*, C(3)-H, C(4)-H); 4.96-4.88 (*m*, C(2)-H, C(5)-H)); 1.74 (*d*,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

pics additionnels : 2.01 (*m*); 3.42 (*m*) : THF; 6.80 (*s*) :  $\text{CHBr}_3$ ; 7.55-7.44 (*m*) :  $\text{O=PPh}_3$ .

Test pour le diastéréoisomère *méso* (E) 48 :



La procédure précédente est appliquée pour le diol *méso* (E) 48 (116 mg, 1.00 mmol), de la triphénylphosphine (787 mg, 3.00 mmol) et du tétrabromure de carbone (829 mg, 2.5 mmol) dans du THF (2 ml).

Après isolation, un échantillon est obtenu sous la forme d'un résidu comprenant un mélange de *méso* (E) 52/*rac.* (Z) 53 1:1 avec du tétrabromure de carbone et du bromoforme.

*mélange méso* (E) 52/ *rac.* (Z) 53 1:1 :

CCM (hexane) :  $f_R = 0.3$

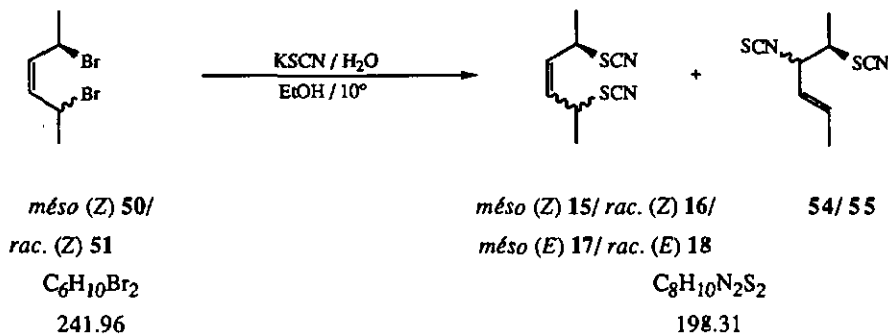
$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.88-5.85 (*m*, C(3)-H, C(4)-H); 4.64-4.60 (*m*, C(2)-H, C(5)-H)); 1.752, 1.750 (*d*,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ ,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

pics additionnels : 2.00 (*m*); 3.41 (*m*) : THF; 6.80 (*s*) :  $\text{CHBr}_3$ ; 7.66-7.40 (*m*) :  $\text{O=PPh}_3$

## 13.2.5. Synthèse des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates

Pour le mélange des diastéréoisomères *méso* (Z) 50 et *rac.* (Z) 51:



Les dibromures *méso* (Z) 46/ *rac.* (Z) 51 (2 g, 0.008 mol) sont dissous dans de l'éthanol absolu (10 ml). Cette solution est ajoutée à une solution de thiocyanate de potassium (2 g, 0.02 mol) dans de l'eau (2.3 ml) à 0°. Un précipité cristallin blanc se forme après quelques minutes.

Après 70 h à 10°, l'éthanol est partiellement évaporé et la solution est reprise dans de l'eau glacée (70 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium et une pointe de spatule de carbonate de potassium. La solution est évaporée sous vide à température ambiante. Le produit brut (1.65 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 1:1 à 1:0).

La chromatographie permet d'obtenir :

- 352 mg (21%) d'un mélange de *méso* (Z) 15/ *méso* (E) 17/ *rac.* (Z) 18 72:19:9 sous la forme d'une huile incolore.
- 697 mg (43%) du diastéréoisomère *rac.* (Z) 16 pur sous la forme d'un solide cristallin blanc.
- 367 mg (23%) du mélange des produits réarrangés (2RS,3SR,4E) 55/ (2RS,3RS,4E) 54 67:33.

mélange méso (Z) 15/ méso (E) 17/ rac. (Z) 18 72:19:9 :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

IR (CW, film) :

3020m, 2980s, 2940s, 2880m, 2160s (-SCN), 2050m (1a), 1455s, 1400w, 1385s, 1340w, 1260m, 1205s, 1145m, 1100m, 1065m, 1020s, 1000s, 970m, 915m, 860w, 790s.

méso (Z)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (15) (72%) :

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'$ MM'XX') :

5.63 (XX', 2H,  $^3\text{Jc}(3,4) = ^3\text{Jc}(4,3) = 10.6$ ,  $^3\text{Jc}(3,2) = ^3\text{Jc}(4,5) = 10.4$ ,  $^4\text{Jc}(3,5) = ^4\text{Jc}(4,2) = -1.0$ , 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.22 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.58 (d,  $A_3A_3'$ ,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.8$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

131.6 (d, C(3), C(4)); 110.5 (s, SCN); 40.6 (d, C(2), C(5)); 21.9 (q, C(1), C(6)).

SM (HP, GC) :

198 (3,  $\text{M}^+$ ) 140 (6,  $\text{M}^+ - \text{SCN}$ ); 112 (100,  $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{C} - \text{CHSCN}^+$ ); 107 (13); 81 (13); 79 (20); 78 (50); 67 (18); 53 (12).

méso (E)/ rac. (E)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (17 et 18) (28%) :

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.84-5.82 (m, H-C(3), H-C(4), rac. (E) 18, 9%); 5.80-5.78 (m, H-C(3), H-C(4), méso (E) 17, 19%); 3.99-3.95 (m, H-C(2), H-C(5)); 1.56 (d,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

méso (E) 17 : 132.6 (d, C(3), C(4)); 45.6 (d, C(2), C(5)); 20.3 (q, C(1), C(6)).  
rac. (E) 18 : 131.7 (d, C(3), C(4)); 45.2 (d, C(2), C(5)); 20.2 (q, C(1), C(6)).

rac. (Z)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (18) :

PF : 53-57°

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.5$

IR (CW,  $\text{CCl}_4$  4%) :

3030w, 2980m, 2940m, 2880w, 2160s (-SCN), 2050w (1a), 1455m, 1410w, 1380m, 1345w, 1280w, 1215s, 1150s, 1105w, 1060w, 1020s, 970w, 920w.

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.65 ( $XX'$ , 2H,  $^3J_{\text{C}(3,4)} = ^3J_{\text{C}(4,3)} = 10.5$ ,  $^3J_{\text{C}(3,2)} = ^3J_{\text{C}(4,5)} = 10.8$ ,  $^4J_{\text{C}(3,5)} = ^4J_{\text{C}(4,2)} = -0.9$ ., 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.42 ( $MM'$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.54 ( $d$ ,  $A_3A_3'$ ,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

132.2 ( $d$ , C(3), C(4)); 111.5 ( $s$ , SCN); 41.6 ( $d$ , C(2), C(5)); 20.8 ( $q$ , C(1)H<sub>3</sub>, C(6)).

SM (HP, GC) :

198 (2, M<sup>+</sup>), 140 (9, M<sup>+</sup>-SCN); 112 (100, M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>C-CHSCN<sup>+</sup>); 107 (15); 81 (14); 79 (22); 78 (59); 67 (17); 53 (15); 39 (10).

AE :

pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (197) : C 48.45, H 5.08; N 14.13, S 32.34; trouvé C 48.00, H 4.99; N 13.89, S 32.27.

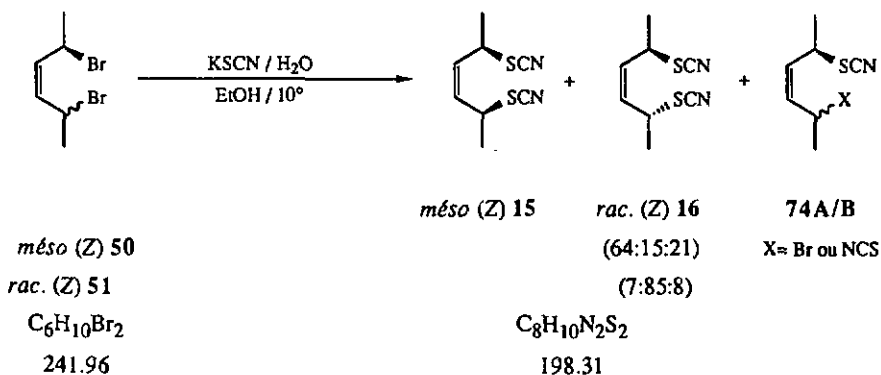
*mélange des diastéréoisomères (2RS,3SR,4E) 55/(2RS,3RS,4E) 54 67:33 :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.6$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.95-5.85 ( $m$ , H-C(5)); 5.47-5.39 ( $m$ , H-C(4)); 4.45-4.41, 4.36-4.33 ( $m$ , H-C(3), 54 resp. 55); 3.45-3.33 ( $m$ , H-C(2)); 1.76-1.74 ( $m$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ); 1.51, 1.47 ( $d$ ,  $^3J(1,2) = 6.9$ ,  $^3J(1,2) = 7.0$ ,  $\text{CH}_3(1)$ , 54 resp. 55).

Synthèse avec les diastéréoisomères *méso* (Z) 46 et *rac* (Z) 47 séparés :



- avec le diastéréoisomère pur *méso* (Z) 46 :

Une solution du dibromure *méso* (Z) 46 (50 mg, 0.20 mmol) dans de l'éthanol absolu (1 ml) est mélangée à 0° avec une solution de thiocyanate de potassium (60 mg, 0.61 mmol) dans de l'eau (0.1 ml).

Après 48 h à 10°, l'éthanol est évaporé sous vide. L'huile est reprise dans de l'eau glacée (10 ml) et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 40 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium et une pointe de spatule de carbonate de potassium. La solution est évaporée sous vide à température ambiante.

41 mg (100%) brut d'un mélange de *méso* (Z) 15/ *rac.* (Z) 16/ 74 (64:15:21) sont ainsi obtenus.

*méso* (Z) 15 (64%) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.66-5.59 (m, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.26-4.17 (m, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.58 (d, 6H,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

*rac.* (Z) 16 (15%) : —

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.5$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.66-5.60 (m, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.44-4.39 (m, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.53 (d,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

*substance 74A (21%) :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.68$

$^1\text{H-RMN (AM)} :$

5.89-5.82 (*m*, 1H, H-C(3)); 5.40-5.34 (*m*, 1H, H-C(4)); 4.94-4.89 (*m*, 1H, H-C(2)); 4.00-3.90 (*m*, 1H, H-C(5)); 1.79 (*d*, 3H,  $^3\text{J}(1,2) = 6.5$ , 1H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.50 (*d*, 3H,  $^3\text{J}(6,5) = 6.7$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

- avec le diastéréoisomère pur *rac. (Z) 51* :

Une procédure identique (voir *méso (Z) 46*) est appliquée pour la forme *rac. (Z) 51* (50 mg, 0.20 mmol).

38 mg (95%) sont obtenus sous forme d'un solide blanc cristallin : mélange de *rac. (Z) 16/ méso (Z) 15/ 74* 85:7:8.

*rac (Z) 16 (85%) :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.5$

$^1\text{H-RMN (AM)} :$

5.68-5.61 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.45-4.37 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.53 (*d*,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

*méso (Z) 15 (7%) :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.40$

$^1\text{H-RMN (AM)} :$

pics d'intensité faible : un pic identifiable 1.58 (*d*,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ )

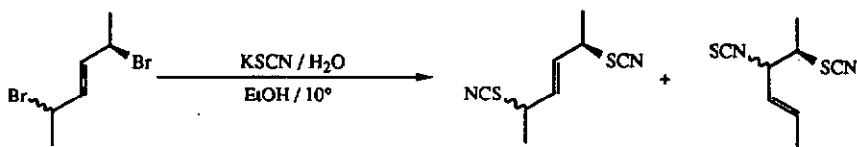
*substance 74B (8%) :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.64$

$^1\text{H-RMN (AM)} :$

pics d'intensité faible : un pic identifiable 1.75 (*d*, 3H,  $^3\text{J}(1,2) = 6.6$ ,  $\text{CH}_3(1)$ )

Synthèse du mélange des diastéréoisomères *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*Z*) 18 :



*méso* (*E*) 52/

*rac.* (*E*) 53

$C_6H_{10}Br_2$

241.96

*méso* (*E*) 17/

*rac.* (*E*) 18

$C_8H_{10}N_2S_2$

198.31

54/ 55

Une solution du mélange des dibromures *méso* (*E*) 52 et *rac.* (*E*) 53 (0.74 g, 0.003 mol) dans de l'éthanol absolu (4 ml) est mélangée à 0° avec une solution de thiocyanate de potassium (0.7 g, 0.007 mol) dans de l'eau (0.5 ml).

Après 24 h à 10°, l'éthanol est partiellement évaporé sous vide et la solution est reprise dans de l'eau glacée (100 ml). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium et sur une pointe de spatule de carbonate de potassium. La solution est évaporée sous vide à température ambiante. Le produit brut est purifié à l'aide d'une chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 1:1 à 1:0). Les diastéréoisomères ne peuvent être totalement séparés.

Quatre fractions sont obtenues ( $f_R$  donné pour le chlorure de méthylène) :

- A :  $f_R = 0.7$ , 22 mg d'une substance non identifiée
- B :  $f_R = 0.6$ , 215 mg (36%) du mélange des produits de réarrangement 54 et 55
- C :  $f_R = 0.4$ , 67 mg d'un mélange de *méso* (*E*) 17/ *rac.* (*Z*) 18 87:13
- D :  $f_R = 0.4$ , 168 mg d'un mélange de *méso* (*E*) 17/ *rac.* (*Z*) 18 46:54

Soit en tout 235 mg (39%) de mélange de *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18.

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

Fraction C : mélange de *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 87:13 :

5.85-5.83, 5.80-5.79 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(4), *rac.* (E) 18 resp. *méso* (E) 17); 4.02-3.94 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.59, 1.57 (*d*,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.9$ ,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.9$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ , *rac.* (Z) 18 resp. *méso* (E) 17).

La fraction D est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 1:1 à 1:0)

Trois fractions sont obtenues :

- D<sub>1</sub> :  $f_R=0.4$ , 76 mg d'un mélange de *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 63:37
- D<sub>2</sub> :  $f_R=0.4$ , 22 mg d'un mélange de *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 non analysé
- D<sub>3</sub> :  $f_R=0.4$ ,  $f_R=0.6$ , 42 mg d'un mélange de

*méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18/ 54/ 55 20:52:21:7

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

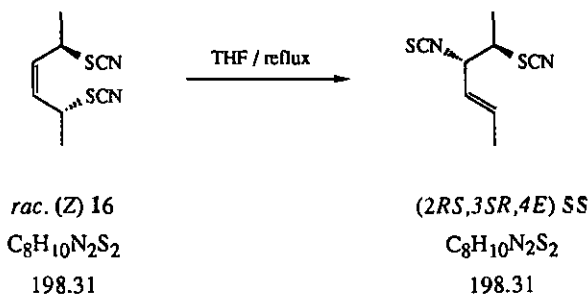
Fraction D<sub>3</sub> : mélange de *méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18/ 54/ 55 20:52:21:7

(2RS,3RS,4E) 54/ (2RS,3SR,4E) 55 :

5.97-5.87 (*m*, H-C(5)); 5.49-5.41 (*m*, H-C(4)); 4.45-4.42, 4.37-4.34 (*m*, H-C(3), 54 resp. 55); 3.45-3.34 (*m*, H-C(2)); 1.80-1.77 (*m*,  $\text{CH}_3(6)$ ); 1.53, 1.50 (*d*,  $\text{CH}_3(1)$ , 54 resp. 55).

*méso* (E) 17/ *rac.* (E) 18 :

5.85-5.83, 5.80-5.78 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(4), *rac.* (Z) 18 resp. *méso* (E) 17); 4.02-3.94 (*m*, 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.59, 1.57 (*d*,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.9$ ,  $^3\text{J}(1,2)=^3\text{J}(6,5)=6.9$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ , *rac.* (Z) 18 resp. *méso* (E) 17).

13.2.6. Réarrangement du dithiocyanate *rac.* (Z) 16

Une solution du dithiocyanate *rac.* (Z) 16 (200 mg, 1 mmol) dans du THF (10 ml) est chauffée à reflux durant deux heures.

Le solvant est évaporé et le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 1:4).

160 mg (81%) du produit (2RS,3SR,4E) SS sont ainsi obtenus.

(2RS,3SR,4E)-3-isothiocyanatohex-4-én-2-ylthiocyanate (SS) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.6$

IR (CW, film) :

3040w, 2960m, 2930m, 2870m, 2860m, 2160s (-SCN), 2070s(la, -NCS), 1675s, 1450m, 1410w, 1390m, 1350m, 1300m, 1285m, 1255m, 1225w, 1150w, 1095m, 1060m, 995m, 970s, 930w, 905w, 875w, 810w, 740m.

$^1\text{H}$ -RMN (AM) :

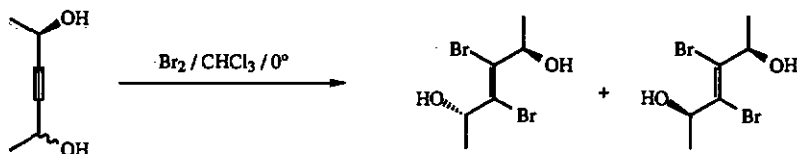
5.92 (dq,  $^3J(5,4) = 15.1$ ,  $^3J(5,6) = 6.6$ ,  $^4J(5,3) = 1.2$ , 1H, H-C(5)); 5.44 (ddq,  $^3J(4,3) = 6.7$ ,  $^3J(4,5) = 15.1$ ,  $^4J(4,6) = 1.7$ , 1H, H-C(4)); 4.46-4.42 (m, 1H, H-C(3)); 3.42 (qd,  $^3J(2,1) = 6.9$ ,  $^3J(2,3) = 4.7$ , 1H, H-C(2)); 1.78 (ddd,  $^3J(6,5) = 6.6$ ,  $^4J(6,4) = 1.6$ ,  $^5J(6,3) = 0.9$ , 3H,  $\text{CH}_3(6)$ ); 1.50 (d,  $^3J(1,2) = 6.9$ , 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM) :

132.2 (d, C(4)); 124.1 (d, C(5)); 63.5 (d, C(3)); 48.6 (d, C(2)); 17.4 (q, C(6)); 16.4 (q, C(1)).

SM (HP, GC) :

198 (3,  $\text{M}^+$ ); 140 (11,  $\text{M}^+ - \text{SCN}$ ); 112 (100,  $\text{M}^+ - \text{H}_3\text{C} - \text{CHSCN}^+$ ); 107 (18); 82 (12); 81 (29); 79 (41); 78 (92); 72 (20); 67 (44); 65 (13); 60 (16); 59 (22); 58 (20); 53 (48); 51 (15); 45 (15); 41 (46); 39 (49).

13.2.7. Bromation des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45*méso* 44 et *rac.* 45

114.14

*méso* 67

273.96

*rac.* 68

Un mélange des hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 (11.4 g, 0.1 mol) est dissous dans du chloroforme (100 ml). Du brome (16 g, 0.1 mol) est ajouté à 0°, à une vitesse telle que la solution ait le temps de se décolorer. Un précipité se forme rapidement.

Après addition du brome, la solution est laissée la nuit à température ambiante. Le précipité est filtré, lavé avec du chloroforme et séché sous vide.

3.2 g (48%) sont obtenus sous forme d'une poudre blanche. Il s'agit du dibromure *méso* 67.

Le filtrat est évaporé sous vide, le produit brut est recristallisé dans de l'eau.

10.36 g (38%) de *rac.* 68 sont alors obtenus sous forme d'une poudre beige après séchage sous vide durant 48 h sur du chlorure de calcium

Pour les points de fusion une partie (500 mg, 1.83 mmol) de chaque diastéréoisomère est recristallisée dans un mélange de solvants acétate d'éthyle / hexane.

*méso* (*E*)-3,4-dibromohex-3-ène-2,5-diol (67) :

PF : sublime rapidement dès 180°, (214-215°[56])

CCM (acétate d'éthyle / hexane 1:1) :  $f_R = 0.35$

IR (CW, pastille KBr) :

3270s(1a), 2980s, 2930m, 2870m, 2710m, 1450m, 1435m, 1370s, 1340s, 1305s, 1135s, 1080s, 965s, 895w, 870m, 710s, 650s(1a), 510m 430m.

<sup>1</sup>H-RMN (AM, THF-d8) :

4.96 (q,  $^3J(2,1) = ^3J(5,6) = 6.3$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 3.2 (s (1a), OH); 1.19 (d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.3$ , 6H, CH<sub>3</sub>(1), CH<sub>3</sub>(6)).

pics additionnels : 4.93 (q,  $^3J(2,1) = ^3J(5,6) = 6.3$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.17 (d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.3$ , 6H, CH<sub>3</sub>(1), CH<sub>3</sub>(6)) : *rac.* 68.

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM, THF-d8) :

128.3 (*s*, C(3), C(4)); 70.1 (*d*, C(2), C(5)); 21.4 (*q*, C(1), C(6)).

pics additionnels : 21.9 (*q*, C(1), C(6)) : *rac.* 68

SM (VGM) :

276, 274, 272 (8, 18, 8,  $\text{M}^+$ ); 261, 259, 257 (6, 14, 7,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ ); 243, 241, 239 (2, 4, 2,  $\text{M}^+$ - $\text{H}_2\text{O}$ ); 179, 177 (20, 47,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ -HBr); 177, 175 (47, 30,  $\text{M}^+$ -Br- $\text{H}_2\text{O}$ ); 162, 160 (13, 12,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ -Br- $\text{H}_2\text{O}$ ); 151, 149 (28, 33,  $\text{M}^+$ -Br- $\text{CH}_3\text{CHO}$ ); 133, 131 (36, 36,  $\text{M}^+$ -Br- $\text{CH}_3\text{CHO}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ); 114 (8,  $\text{M}^+$ -2Br); 113 (61,  $\text{M}^+$ -2Br-H); 98 (15); 97 (30); 96 (82); 95 (23); 85 (24); 81 (11); 71 (30); 69 (17); 67 (32); 55 (23); 53 (28); 51 (35); 50 (11); 45 (79); 43 (100,  $\text{CH}_3\text{-CO}^+$ ); 41 (51); 39 (37).

Distribution des pics moléculaires des différentes combinaisons isotopiques du brome :

- calculée : 272 (51); 273 (4); 274 (100); 275 (7); 276 (49); 277 (3).

- mesurée : 272 (47); 273 (3); 274 (100); 275 (7); 276 (48); 277 (2).

*rac.* (*E*)-3,4-dibromohex-3-ène-2,5-diol (68) :

PF : 117-119°(acétate d'éthyle / hexane) (117-120°[56])

CCM (acétate d'éthyle / hexane 1:1) :  $f_R = 0.25$

IR (CW, pastille KBr) :

3330s (1a), 2980s, 2940m, 1460m, 1450m, 1430m, 1400m, 1375m, 1365, 1335w, 1325w, 1300m, 1280w, 1130s, 1105m, 1080s, 970m, 960m, 895m, 860m, 705s, 630m, 545m, 515w, 495w.

$^1\text{H}$ -RMN (AM, THF-d8) :

4.93 (*q*,  $^3\text{J}(2,1) = ^3\text{J}(5,6) = 6.3$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 4.3 (*s* (1a), OH); 1.17 (*d*,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.3$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM, THF-d8) :

128.2 (*s*, C(3), C(4)); 70.0(*d*, C(2), C(5)); 21.9(*q*, C(1), C(6)).

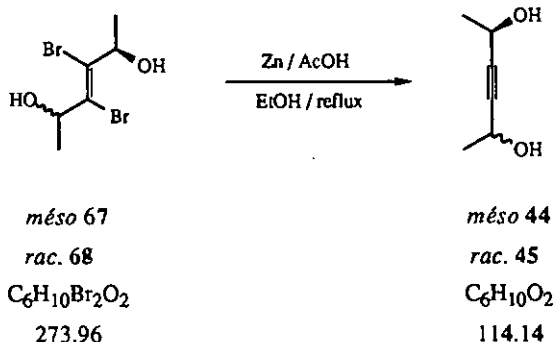
**SM (VGM) :**

276, 274, 272 (6, 12, 6, M<sup>+</sup>); 261, 259, 257 (4, 10, 5, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 243, 241, 239 (2, 4, 2, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O); 179, 177 (16, 42, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-HBr); 177, 175 (42, 26, M<sup>+</sup>-Br-H<sub>2</sub>O); 162, 160 (10, 10, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-Br-H<sub>2</sub>O); 151, 149 (28, 34, M<sup>+</sup>-Br-CH<sub>3</sub>CHO); 133, 131 (32, 33, M<sup>+</sup>-Br-CH<sub>3</sub>CHO-H<sub>2</sub>O); 114 (8); 113 (62, M<sup>+</sup>-2Br-H); 98 (15); 97 (30); 96 (80); 95 (22); 85 (30); 81 (10); 71 (27); 69 (20); 67 (37); 55 (26); 53 (31); 51 (42); 50 (15); 45 (80); 43 (100, CH<sub>3</sub>-CO<sup>+</sup>); 41 (58); 39 (40).

Distribution des pics moléculaires des différentes combinaisons isotopiques du brome :

- calculée : 272 (51); 273 (4); 274 (100); 275 (7); 276 (49); 277 (3).

- mesurée : 272 (47); 273 (3); 274 (100); 275 (7); 276 (50); 277 (2).

13.2.8. Réduction des dibromures *méso* 67 et *rac.* 68

- avec le diastéréoisomère pur *méso* 67 :

Une solution du dibromure *méso* 67 (8.0 g, 0.029 mol) dans de l'éthanol absolu (160 ml) est chauffée 3 h à reflux en présence de zinc en poudre activé (4 g) et d'acide acétique glacial (4 ml).

La solution est laissée durant la nuit à température ambiante, puis le zinc est filtré et l'éthanol est évaporé sous vide jusqu'à un volume de 10 ml. Une solution 1M d'hydrogénocarbonate de potassium (25 ml) est ajoutée, la solution est filtrée, réduite sous vide à 70° et extraite avec de l'éther (3 x 50 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium et l'éther est évaporé sous vide.

2.8 g (83%) de *méso* 44 sont obtenus sous forme d'un solide cristallin blanc.

Pour établir le point de fusion précis, une partie de *méso* 44 (500 mg, 4.39 mmol) est recristallisée dans un mélange de solvants acétate d'éthyle / hexane.

*méso* hex-3-yne-2,5-diol (44) :

PF : 67-69° (acétate d'éthyle / hexane) (Litt. [56] 69-70°)

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.4$

IR (CW,  $CHCl_3$  4%) :

3600s, 3390s (la), 2990s, 2940m, 2900m, 2250w, 1450m, 1380s, 1330s, 1260s, 1160s, 1105s, 1075s, 1025s, 970s, 905m, 860m.

$^1H$ -RMN (AM) :

4.76 (s (la), 2H, OH); 4.43 (q,  $^3J(2,1) = ^3J(5,6) = 6.3$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.31 (d,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.6$ , 6H,  $CH_3(1)$ ,  $CH_3(6)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM) :

85.9 (s, C(3), C(4)); 58.0 (d, C(2), C(5)); 24.1 (q, C(1), C(6)).

pics additionnels : 185.3 (s, C(2)); 93.6 (s, C(3)), 82.9 (s, C(4)); 57.6 (d, C(5)); 32.4 (q, C(1)); 23.1 (q, C(6)) : présence de 5-hydroxyhex-3-yne-2-one 69 due à l'oxydation du diol méso 44.

SM (HP, GC) :

113 (0.6,  $\text{M}^+$ -H); 99 (14,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ ); 81 (28,  $\text{M}^+$ - $\text{CH}_3$ - $\text{H}_2\text{O}$ ); 71 (35,  $\text{M}^+$ - $\text{H}_3\text{C}$ -CO); 69 (10,  $\text{M}^+$ - $\text{H}_3\text{C}$ -CHOH); 58 (17); 53 (41); 51 (17); 50 (13); 45 (11,  $\text{H}_3\text{C}$ -CHOH $^+$ ); 43 (100,  $\text{H}_3\text{C}$ -CO $^+$ ); 41 (18); 39 (16); 29 (10); 27 (11).

- pour la forme *rac.* 68 :

Le dibromure *rac.* 68 (5.0 g, 0.018 mol) dans de l'éthanol absolu (100 ml) est traité avec du zinc en poudre activé (2.5 g) et de l'acide acétique (2.5 ml).

1.8 g (86%) de *rac.* 45 sont obtenus sous forme d'une huile incolore après un mode d'isolation semblable à la forme méso 44. Une partie de *rac.* 45 (500 mg, 4.39 mmol) est recristallisée dans un mélange de solvants acétate d'éthyle / hexane et donne un solide cristallin blanc.

*rac. hex-3-yne-2,5-diol* (45) :

PF : 43-44° (de acétate d'éthyle / hexane) (Lit. [56] 42°)

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.4$

IR (CW,  $\text{CHCl}_3$  4%) :

3600s, 3380s (1a), 2990s, 2940m, 2900m, 1450m, 1375s, 1335m, 1260s, 1160s, 1110s, 1080s, 1020s, 970s, 905m, 860m.

$^1\text{H}$ -RMN (AM) :

4.50 (q,  $^3\text{J}(2,1) = ^3\text{J}(5,6) = 6.4$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 4.27 (s (1a), 2H, OH); 1.38 (d,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.5$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AM) :

85.6 (s, C(3), C(4)); 57.9 (d, C(2), C(5)); 23.9 (q, C(1), C(6)).

pics additionnels : 57.8 (d, C(5)); 23.3 (q, C(6)) : 5-hydroxyhex-3-yne-2-one (69)

Il faut noter que la présence de 69 est due au fait que les hexynediols *méso* 44 et *rac.* 45 s'oxydent rapidement à température ambiante en présence d'oxygène.

SM (HP, GC) :

113 (0.5, M<sup>+</sup>-H); 99 (15, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 81 (29, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O); 71 (42, M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>C-CO); 67 (11, M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>C-CHOH); 55 (19); 53 (58); 51 (14); 50 (12); 45 (11, H<sub>3</sub>C-CHOH<sup>+</sup>); 43 (100, H<sub>3</sub>C-CO<sup>+</sup>); 41 (24); 39 (15); 29 (18); 27 (11).

Un échantillon du diol *rac.* 45 (66 mg, 0.58 mmol) est conservé durant deux mois à température ambiante, en présence de l'oxygène de l'air, avant d'être chromatographié sur une colonne de gel de silice (éther).

21 mg (32%) du dérivé 69 sont ainsi obtenus.

*5-hydroxyhex-3-yn-2-one* (69) :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.5$

IR (CW, CHCl<sub>3</sub> 4%) :

3680<sub>w</sub>, 3600<sub>m</sub>, 3420<sub>m</sub> (1a), 2990<sub>m</sub>, 2940<sub>m</sub>, 2880<sub>m</sub>, 2230<sub>m</sub>, 1730<sub>m</sub>, 1680<sub>s</sub>, 1450<sub>m</sub>, 1415<sub>m</sub>, 1360<sub>s</sub>, 1330<sub>m</sub>, 1235<sub>s</sub>, 1180<sub>m</sub>, 1080<sub>m</sub>, 1045<sub>s</sub>, 990<sub>m</sub>, 945<sub>m</sub>, 865<sub>w</sub>.

<sup>1</sup>H-RMN (AM) :

4.66 (m, 3H, H-C(5)); 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(1)); 2.18 (s (1a), 1H, OH); 1.50 (d, <sup>3</sup>J(6,5) = 6.7, 3H, CH<sub>3</sub>(6)).

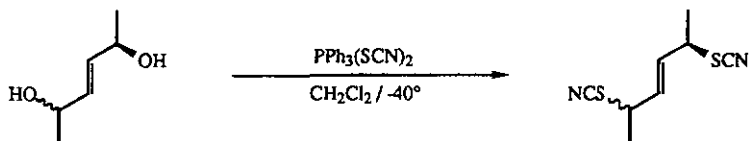
pics additionnels : 5.47-5.40 (m); 4.53 (m); 3.72-3.48 (m); 3.46 (t), 2.1 (s); 1.66 (s (1a)); 1.45 (d); 1.42 (d); 0.90 (t).

SM (HP, GC) :

112 (2, M<sup>+</sup>); 97 (100, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 79 (10, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O); 70 (10); 69 (73, M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>C-CO); 55 (34); 53 (66); 52 (12); 51 (19); 50 (23); 49 (10); 43 (98, H<sub>3</sub>C-CO<sup>+</sup>); 41 (10); 39 (18).

## 13.2.9. Transformation des diols en dithiocyanates

Réaction pour *méso* (E) 48 et *rac* (E) 49:



*méso* (E) 48

*rac.* (Z) 49

$C_6H_{12}O_2$

116.16

*méso* (E) 17

*rac.* (Z) 18

$C_8H_{10}N_2S_2$

198.31

- préparation du réactif triphénylphosphine / thiocyanogène :

Une suspension de thiocyanate de plomb (4.0 g, 0.012 mol) dans du chlorure de méthylène (40 ml) est refroidie à 0° à l'aide d'un bain de glace. Du brome (1.9 g, 0.012 mol) est ajouté goutte à goutte, sous forte agitation, en veillant à ce que la solution reste incolore. La solution du thiocyanogène est décantée et le précipité est lavé avec du chlorure de méthylène.

La solution du thiocyanogène est refroidie à -40°. Une solution de triphénylphosphine (3.1 g, 0.012 mol) dans du chlorure de méthylène (10 ml) est ajoutée et la solution devenue jaune citron est encore agitée 30 min à cette température.

- réaction avec *méso* (E) 48 :

A une moitié de la solution de triphénylphosphine / thiocyanogène obtenue précédemment est ajoutée à -40° une solution du diol *méso* (E) 48 (276 mg, 2.4 mmol) dans du chlorure de méthylène (10 ml).

La température de la solution est remontée lentement à 0° durant la nuit. La solution orange et trouble est évaporée sous vide et le produit brut est purifié à l'aide d'une chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 5:2 à 5:0).

212 mg (45%) de *méso* (E) 17 sont obtenus sous forme d'une huile orange.

*méso (E)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (17)* :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

IR (CW, film) :

3040w, 2980s, 2940s, 2880m, 2160s (-SCN), 2030s (1a), 1805w, 1535w, 1455s, 1385s, 1345w, 1260w, 1200s, 1160w, 1135w, 1060m, 1020s, 970s, 915m, 810w.

pics additionnels : 1805w, 1720w, 1650w : très faible quantité d'oxyde de triphénylphosphine

$^1\text{H-RMN}$  (AM,  $A_3A_3'MM'XX'$ ) :

5.79 ( $XX'$ ,  $^3J_{C(3,4)} = ^3J_{C(4,3)} = 15.2$ ,  $^3J_{C(3,2)} = ^3J_{C(4,5)} = 8.6$ ,  $^4J_{C(3,5)} = ^4J_{C(4,2)} = -0.9$ ., 2H, H-C(3), H-C(4)); 3.97 ( $MM'$ , 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.56 (*d*,  $A_3A_3'$ ,  $^3J(1,2) = ^3J(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

pics additionnels : 7.55 (*m*) O=PPh<sub>3</sub>, une très petite quantité du produit de réarrangement (2RS,3SR,4E) 55 est visible.

$^{13}\text{C-RMN}$  (AM) :

132.5 (*d*, C(3), C(4)); 110.7 (*s*, SCN); 45.6 (*d*, C(2), C(5)); 20.4 (*q*, C(1), C(6)).

pics additionnels : 132.2 (*d*, C(4)); 124.1 (*d*, C(5)); 63.5 (*d*, C(3)); 48.6 (*d*, C(2)); 17.4 (*q*, C(6)); 16.4 (*q*, C(1)) : correspondent à (2RS,3SR,4E) 55.

L'apparition de (2RS,3SR,4E) 55 est due à une conservation du tube RMN à température ambiante durant une journée.

SM (HP, GC) :

198 (2,  $M^+$ ); 140 (7,  $M^+ - \text{SCN}$ ); 112 (100,  $M^+ - \text{H}_3\text{C} - \text{CHSCN}^+$ ); 107 (13); 81 (14); 79 (16); 78 (40); 67 (14).

- réaction avec *rac.* (E) 49 :

A l'autre moitié de la solution de triphénylphosphine / thiocyanogène est ajouté de la même manière voir (*méso* (E) 48), une quantité identique de diol *rac.* (E) 49.

211 mg (45%) de *rac.* (E) 18 sont obtenus sous forme d'une huile orange.

*rac.* (E)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (18) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

IR (CW, film) :

3060 $w$ , 2980 $s$ , 2940 $s$ , 2880 $m$ , 2160 $s$  (-SCN), 2050 $s$  (1a), 1820 $w$ , 1590 $w$ , 1490 $w$ , 1455 $s$ , 1445 $s$ , 1385 $m$ , 1340 $w$ , 1310 $w$ , 1260 $w$ , 1220 $m$ , 1200 $m$ , 1150 $s$ , 1125 $s$ , 1070 $m$ , 1020 $s$ , 1000 $m$ , 970 $s$ , 920 $w$ , 780 $m$ , 760 $m$ , 730 $s$ , 700 $s$ .

pics additionnels : 1805 $w$ , 1730 $w$ , 1670 $w$  : très faible quantité de O=PPh<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-RMN (AM, A<sub>3</sub>A<sub>3</sub>-MM'XX') :

5.84 (XX', <sup>3</sup>J<sub>C(3,4)</sub>= <sup>3</sup>J<sub>C(4,3)</sub>= 15.4, <sup>3</sup>J<sub>C(3,2)</sub>= <sup>3</sup>J<sub>C(4,5)</sub>= 7.9, <sup>4</sup>J<sub>C(3,5)</sub>= <sup>4</sup>J<sub>C(4,2)</sub>= -1.1, 2H, H-C(3), H-C(4)); 3.97 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.58 (*d*, A<sub>3</sub>A<sub>3</sub>', <sup>3</sup>J(1,2)= <sup>3</sup>J(6,5)= 6.7, 6H, CH<sub>3</sub>(1), CH<sub>3</sub>(6)).

pics additionnels : 7.55 (*m*) O=PPh<sub>3</sub>. Une très petite quantité du produit de réarrangement (2RS,3RS,4E) 54 est visible.

<sup>13</sup>C-RMN (AM) :

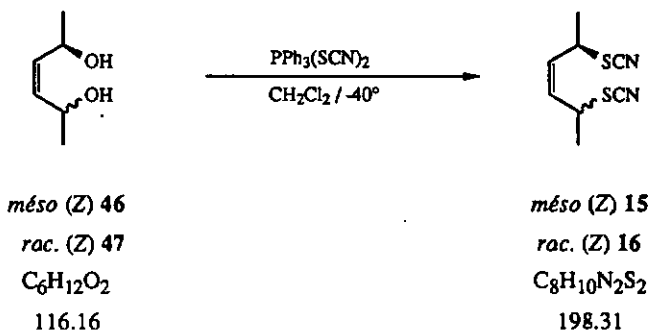
132.4 (*d*, C(3), C(4)); 110.6 (*s*, SCN); 45.3 (*d*, C(2), C(5)); 20.41 (*q*, C(1), C(6)).

pics additionnels : 132.8 (*d*, C(4)); 124.4 (*d*, C(5)); 63.8 (*d*, C(3)); 49.0 (*d*, C(2)); 18.0 (*q*, C(6)); 17.5 (*q*, C(1)) : correspondent à (2RS,3RS,4E) 54.

SM (HP, GC) :

198 (2, M<sup>+</sup>); 140 (7, M<sup>+</sup>-SCN); 112 (100, M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>C-CHSCN<sup>+</sup>); 107 (12); 81 (11); 79 (15); 78 (46); 67 (13); 53 (12); 39 (13).

Réaction pour *méso* (Z) 46 et *rac* (Z) 47 séparés:



Avec la même procédure que pour les diols de la forme (*E*), une solution du thiocyanogène est préparée avec du thiocyanate de plomb (600 mg, 5.2 mol), du brome (760 mg, 4.8 mmol), de la triphénylphosphine (1204 mg, 4.8 mmol) et du chlorure de méthylène (2 x 10 ml).

- réaction avec *méso* (Z) 46 :

La réaction est faite avec une moitié de la solution de triphénylphosphine / thiocyanogène obtenue précédemment et avec *méso* (Z) 46 (100 mg, 0.86 mmol). Le produit brut est purifié à l'aide d'une chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 5:2 à 5:0)

50 mg (29%) de *méso* (Z) 15 sont obtenus sous forme d'une huile orange.

*méso* (Z)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (15) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.64 (XX', 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.22 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.59 (d,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H,  $\text{CH}_3(1)$ ,  $\text{CH}_3(6)$ ).

- réaction avec *rac.* (Z) 47 :

Même quantité, même procédure que pour réaction avec *méso* (Z) 46.

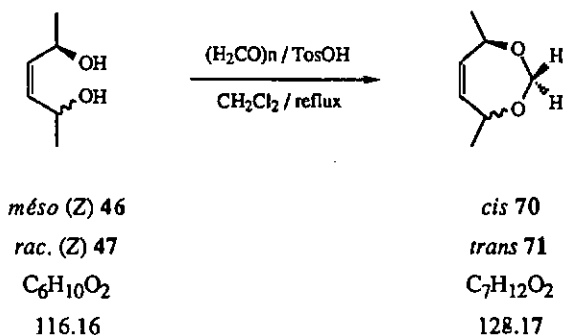
55 mg (32%) de *rac.* (Z) 16 sont obtenus sous forme d'une huile orange.

*rac.* (Z)-hex-3-ène-2,5-diylthiocyanate (16) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.5$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.65 (XX', 2H, H-C(3), H-C(4)); 4.41 (MM', 2H, H-C(2), H-C(5)); 1.54 (d,  $^3\text{J}(1,2) = ^3\text{J}(6,5) = 6.7$ , 6H, CH<sub>3</sub>(1), CH<sub>3</sub>(6)).

13.2.10. Formation des dioxépines *cis* 70 et *trans* 71*Cyclisation du diastéréoisomère pur méso* (Z) 46 :

Une solution du diol *méso* (Z) 46 (100 mg, 0.86 mmol), de paraformaldéhyde (130 mg, 4.3 mmol) et d'acide paratoluènesulfonique (20 mg, 0.1 mmol) (25 ml) est chauffée à reflux dans du chlorure de méthylène. L'eau formée durant la réaction est séparée du mélange réactionnel à l'aide d'un Soxhlet.

Après 90 min, le chlorure de méthylène est évaporé sous pression réduite, avec précaution car le produit est très volatil. Le produit brut est purifié par une filtration sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène).

77 mg (70%) de *cis* 70 sont obtenus sous forme d'un liquide incolore et volatil.

*cis*-4,7-dihydro-4,7-diméthyl-1,3-dioxépine (70) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.20$

$^1\text{H}$ -RMN (AM) :

5.51 (d, 2H,  $J = 0.5$ , H-C(5), H-C(6)); 5.12, 4.76 (d, 2H,  $^2J(2,2) = 6.9$  CH<sub>2</sub>(2)); 4.47-4.42 (m, 2H, H-C(4), H-C(7)); 1.31 (d, 6H,  $^3J = 6.8$ , 6H, CH<sub>3</sub>-C(4), CH<sub>3</sub>-C(7)).

Cyclisation de *rac.* (Z) 47 :

Une procédure identique est appliquée avec les mêmes quantités.

77 mg (70%) de *trans* 71 sont obtenus sous forme d'un liquide d'aspect semblable à *cis* 70.

*trans*-4,7-dihydro-4,7-diméthyl-1,3-dioxépine (71) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.26$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

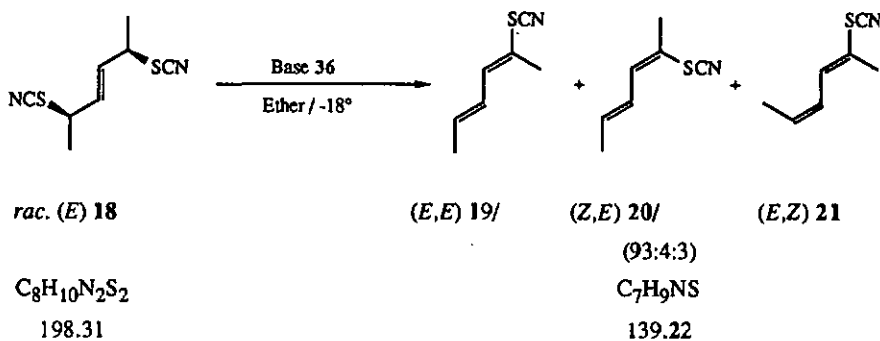
5.46 (s, 2H, H-C(5), H-C(6)); 4.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>(2)); 4.49-4.42 (m, 2H, H-C(4), H-C(7));  
1.27-1.24 (m, 6H, CH<sub>3</sub>-C(4), CH<sub>3</sub>-C(7)).

### 13.3. Elimination des dithiocyanates

Les manipulations se font avec un appareillage séché au four, des solvants secs, sous atmosphère d'azote et à une température contrôlée.

#### 13.3.1. Elimination dans l'éther

*Procédure d'élimination type pour le dithiocyanate rac. (E) 18 :*



A une solution du dithiocyanate *rac. (E) 18* (150 mg, 0.75 mmol) dans de l'éther sec (5 ml) refroidie à  $-18^\circ$  est ajoutée la base 36 (213 mg, 0.90 mmol). Le mélange sel / glace utilisé est renouvelé de telle sorte que la température soit maintenue autour de  $-15^\circ$  durant toute la réaction.

Après 24 h, la solution est séparée de l'huile qui a précipité avec une pipette de pasteur et le précipité huileux est lavé plusieurs fois avec un peu d'éther. Les solutions organiques réunies sont alors évaporées partiellement (2 ml), puis chromatographiées sur une colonne de gel de silice (éther / pentane 1:8).

Pour que le mélange des produits purifiés ne se dégrade pas, il est transféré dans du chloroforme deutéré sans évaporation selon la procédure suivante :

- les fractions contenant le mélange des produits purs sont réunies, le solvant est évaporé sous pression réduite jusqu'à un volume de 0.5 ml. Une portion de chloroforme deutéré (1 ml), filtré sur du gel Alumina basique, est ajoutée. Le solvant est à nouveau évaporé à 0.5 ml. L'opération est répétée 3 fois et la solution est conservée à  $-20^\circ$ .

L'échantillon indique par une analyse GC un mélange des diastéréoisomères  $(E,E) 19/(Z,E) 20/ (E,Z) 21$  93:4:3. (Par  $^1\text{H-RMN}$  : 91:5:4)

Après les analyses, le solvant est complètement évaporé.

81 mg (78%) sont obtenus d'un mélange des diènes qui se dégradent rapidement à la température ambiante.

(*2E,4E*)-hexa-2,4-di n-2-ylthiocyanate (19) (93%) :

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.7$

IR (CW, CCl<sub>4</sub>) :

3040<sub>w</sub>, 2970<sub>s</sub>, 2930<sub>s</sub>, 2880<sub>m</sub>, 2860<sub>m</sub>, 2160<sub>m</sub> (-SCN), 1650<sub>w</sub>, 1460<sub>w</sub>, 1440<sub>w</sub>, 1390<sub>w</sub>, 1125<sub>m</sub>, 1080<sub>m</sub>, 970<sub>s</sub>, 930<sub>w</sub>.

<sup>1</sup>H-RMN (AM) : attribution des pics par irradiation (voir discussion § 6.4.2.)

6.37 (*dm*, <sup>3</sup>J(3,4) = 10.8, 1H, H-C(3)); 6.16 (*ddq*, <sup>3</sup>J(4,5) = 14.9, <sup>3</sup>J(4,3) = 10.8, <sup>4</sup>J(4,6) = 1.7, 1H, H-C(4)); 5.85 (*dqm*, <sup>3</sup>J(5,4) = 14.9, <sup>3</sup>J(5,6) = 6.9, 1H, H-C(5)); 2.1 6 (*m*, 3H, CH<sub>3</sub>(1)); 1.81 (*dm*, <sup>3</sup>J(6,5) = 6.8, 1H, CH<sub>3</sub>(6)).

NOE différentiel : CH<sub>3</sub>(1)/ H-C(4) 3.4%, H-C(3)/ H-C(5) 7.0%, H-C(4)/ CH<sub>3</sub>(1) 3.9%.

<sup>13</sup>C-RMN (AM) :

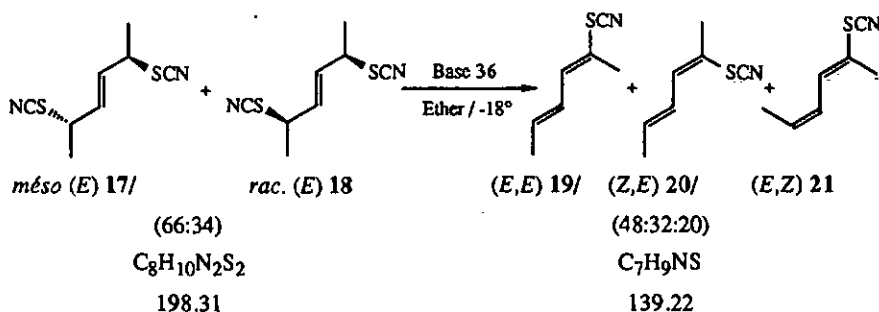
135.4 (*d*, C(3)); 134.8 (*d*, C(5)); 125.7 (*d*, C(4)); 117.9 (*s*, C(2)); 110.7 (*s*, SCN); 18.6, 18.4 (*q*, C(1), C(6)).

pics additionnels : 134.9 (*d*); 126.0 (*d*); 117.1 (*s*); 110.1 (*s*); 24.5 (*q*) : ces pics proviennent de. (*Z,E*) 20.

SM (HP, GC) :

139 (72, M<sup>+</sup>); 113 (55, M<sup>+</sup>-CN); 112 (100, M<sup>+</sup>-HCN); 111 (82); 98 (11, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CN); 97 (86, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-HCN, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-HC:CH); 81 (19, M<sup>+</sup>-SCN); 80 (14, M<sup>+</sup>-HSCN); 79 (76; H<sub>2</sub>C:CH-HC:CH-C:CH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 77 (40); 65 (12); 59 (34, HSCN<sup>+</sup>); 58 (13, SCN<sup>+</sup>); 53 (33); 51 (20); 50 (12); 41 (17, CH<sub>3</sub>-HC:CH<sup>+</sup>); 39 (26).

Élimination du mélange de méso (*E*) 17 et rac. (*E*) 18 :



Avec une procédure identique, la réaction d'élimination est répétée pour le mélange de *meso* (*E*) 17/ *rac.* (*Z*) 18 66:34 (45 mg, 0.23 mmol) et la base 36 (84 mg, 0.35 mmol) dans de l'éther sec (3 ml). Le mélange de produits obtenus est transféré dans le chloroforme deutéré sans évaporation complète.

L'échantillon indique par  $^1\text{H-RMN}$  un mélange des diastéréoisomères (*E,E*) 19/(*Z,E*) 20/(*E,Z*) 21 48:32:20

mélange (*E,E*) 19/(*Z,E*) 20/(*E,Z*) 21 48:32:20:

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.7$

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

(*2E,4E*)-hexa-2,4-dién-2-ylthiocyanate (19) :

6.36 (*dm*,  $^3\text{J}(3,4) = 10.7$ , 1H, H-C(3)); 6.16 (*ddq*,  $^3\text{J}(4,5) = 14.9$ ,  $^3\text{J}(4,3) = 10.8$ ,  $^4\text{J}(4,6) = 1.8$ , 1H, H-C(4)); 5.85 (*dq*,  $^3\text{J}(5,4) = 14.9$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 6.8$ , 1H, H-C(5)); 2.15 (*d*,  $^3\text{J}(1,3) = 0.5$ , 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.79 (*d*,  $^3\text{J}(6,5) = 6.9$ , 1H,  $\text{CH}_3(6)$ ).

(*2Z,4E*)-hexa-2,4-dién-2-ylthiocyanate (20) :

6.28 (*dq*,  $^3\text{J}(3,4) = 10.4$ ,  $^4\text{J}(3,1) = 0.9$ , 1H, H-C(3)); 6.27-6.17 (*m*, 1H, H-C(4)); 5.85 (*dq*,  $^3\text{J}(5,4) = 13.7$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 6.6$ , 1H, H-C(5)); 2.20 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.79 (*d*,  $^3\text{J}(6,5) = 6.6$ , 1H,  $\text{CH}_3(6)$ ).

NOE différentiel :  $\text{CH}_3(1)/\text{H-C}(3)$  4.2%, H-C(3)/  $\text{CH}_3(1)$  6.2%, H-C(3)/ H-C(5) 8.1%.

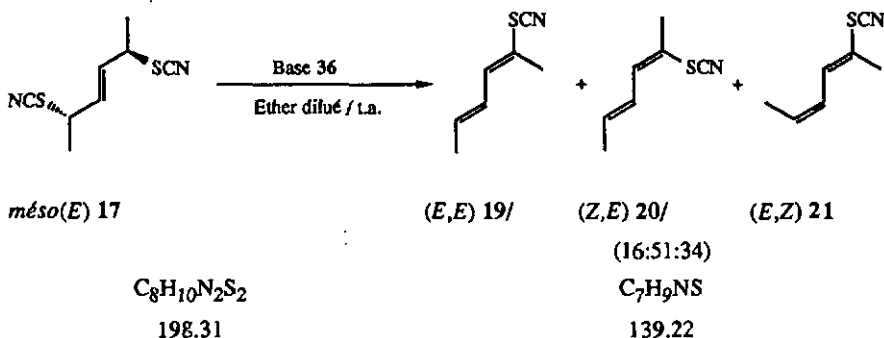
(*2E,4Z*)-hexa-2,4-dién-2-ylthiocyanate (21) :

6.68 (*dm*,  $^3\text{J}(3,4) = 10.4$ , 1H, H-C(3)); 6.10 (*ddq*,  $^3\text{J}(4,5) = 10.9$ ,  $^3\text{J}(4,3) = 10.4$ ,  $^4\text{J}(4,6) = 1.7$ , 1H, H-C(4)); 5.74 (*dqm*,  $^3\text{J}(5,4) = 10.9$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H, H-C(5)); 2.17 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.77 (*dd*,  $^3\text{J}(6,5) = 7.2$ ,  $^4\text{J}(6,4) = 1.8$ , 1H,  $\text{CH}_3(6)$ ).

NOE différentiel :  $\text{CH}_3(1)/\text{H-C}(4)$  3.1%, H-C(3)/  $\text{CH}_3(6)$  2.7%, H-C(4)/  $\text{CH}_3(1)$  1.3%,  $\text{CH}_3(6)/\text{H-C}(3)$  1.1%.

### 13.3.2. Test de l'élimination des dithiocyanates dans l'éther avec analyse GC directe du mélange réactionnel

Procédure d'élimination type pour le dithiocyanate *méso* (E) 17 :



A une solution du dithiocyanate *méso* (E) 17 (10 mg, 0.05 mmol) dans de l'éther (100 ml) à température ambiante est ajoutée la base 36 (23 mg, 0.10 mmol). Du 1,2,3,4-tétraméthylbenzène (quelques mg) est rajouté comme référence interne.

Après 22 h, une petite quantité de la solution (0.2 ml) prélevée est extraite avec de l'acide chlorhydrique 2N (0.1 ml).

La proportion du mélange des produits dans la phase organique est déterminés par GC : (E,E) 19/ (Z,E) 20/ (E,Z) 21 16:51:34.

Les temps de rétention ( $t_R$ ) sont donnés relativement au 1,2,3,4-tétraméthylbenzène. Les valeurs  $t_R$  obtenues pour la colonne GC (voir § 13.3.1) utilisée sont pour :

(E,E) 19  $t_R = 1.10$  min

(Z,E) 20  $t_R = 1.04$  min

(E,Z) 21  $t_R = 1.06$  min

SM (HP, GC) :

(*E,E*) 19 ( $t_R = 1.19$  min)

139 (69,  $M^+$ ); 130 (21); 124 (10); 113 (46,  $M^+-CN$ ); 112 (95,  $M^+-HCN$ ); 111 (94; 98 (13,  $M^+-CN$ ); 105 (10); 97 (77,  $M^+-CH_3-HCN$ ,  $M^+-CH_3-HC:CH$ ); 85 (18); 81 (25,  $M^+-SCN$ ); 80 (19,  $M^+-HSCN$ ); 79 (100;  $H_2C:CH-HC:CH-C:CH_2^+$ ); 78 (12); 77 (43); 69 (19); 65 (16); 59 (50,  $HSCN^+$ ); 58 (16,  $SCN^+$ ); 57 (10); 55 (16); 53 (54); 51 (30); 50 (20); 45 (22); 41 (48,  $CH_3-HC:CH^+$ ); 39 (56); 38 (15); 32 (21).

(*Z,E*) 20 ( $t_R = 1.09$  min)

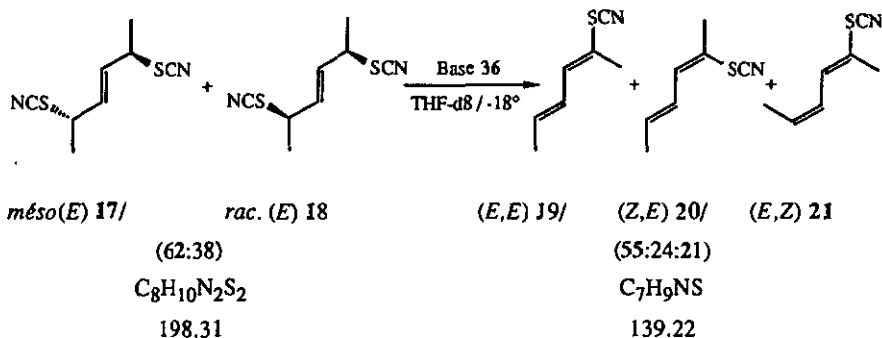
139 (45,  $M^+$ ); 113 (34,  $M^+-CN$ ); 112 (70,  $M^+-HCN$ ); 111 (75); 98 (13,  $M^+-CN$ ); 97 (84,  $M^+-CH_3-HCN$ ,  $M^+-CH_3-HC:CH$ ); 85 (15); 81 (18,  $M^+-SCN$ ); 80 (14,  $M^+-HSCN$ ); 79 (100;  $H_2C:CH-HC:CH-C:CH_2^+$ ); 78 (12); 77 (42); 69 (11); 66 (11); 65 (14); 59 (52,  $HSCN^+$ ); 58 (16,  $SCN^+$ ); 55 (11); 53 (64); 52 (12); 51 (26); 50 (16); 45 (15); 41 (56,  $CH_3-HC:CH^+$ ); 39 (45); 32 (11).

(*E,Z*) 21 ( $t_R = 1.12$  min)

139 (63,  $M^+$ ); 131 (15); 113 (47,  $M^+-CN$ ); 112 (85,  $M^+-HCN$ ); 111 (79); 98 (13,  $M^+-CN$ ); 97 (96,  $M^+-CH_3-HCN$ ,  $M^+-CH_3-HC:CH$ ); 85 (24); 81 (19,  $M^+-SCN$ ); 80 (14,  $M^+-HSCN$ ); 79 (100;  $H_2C:CH-HC:CH-C:CH_2^+$ ); 78 (12); 77 (57); 69 (15); 66 (14); 65 (22); 59 (70,  $HSCN^+$ ); 58 (16,  $SCN^+$ ); 55 (14); 53 (69); 52 (15); 51 (32); 50 (19); 45 (17); 41 (59,  $CH_3-HC:CH^+$ ); 39 (55).

## 13.3.3. Etude de l'élimination des dithiocyanates dans le THF-d8

Procédure d'élimination pour le mélange des dithiocyanates *méso* (*E*) 17 et *rac.* (*E*) 18:



Un mélange des dithiocyanates *méso* (*E*) 17/ *rac.* (*E*) 18 62:38 (20 mg, 0.10 mmol) sont dissous dans du THF-d8 (0.4 ml) avec une goutte de chlorure de méthylène (référence interne) dans un tube RMN. La solution est refroidie à  $-18^\circ$ , la base 36 (30 mg, 0.13 mmol) est alors ajoutée dans du THF-d8 (0.1 ml).

Le tube est laissé durant la nuit à  $-18^\circ$ , l'échantillon analysé à l'aide de la spectroscopie  $^1\text{H}$ -RMN indique une réaction complète et un mélange de (*E,E*) 19/ (*Z,E*) 20/ (*E,Z*) 21 55:24:21.

$^1\text{H}$ -RMN (AM, THF-d8) :

(*E,E*) 19 et (*Z,E*) 20 décrits ensemble (seuls les  $\text{CH}_3(6)$  sont différents) :

6.45 (*d*,  $^3\text{J}(3,4) = 10.9$ , 1H, H-C(3)); 6.30 (*ddq*,  $^3\text{J}(4,5) = 14.8$ ,  $^3\text{J}(4,3) = 10.9$ ,  $^4\text{J}(4,6) = 1.8$ , 1H, H-C(4)); 5.90 (*dq*,  $^3\text{J}(5,4) = 14.1$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.0$ , 1H, H-C(5)); 2.22, 2.17 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ , (*E,E*) 19 resp. (*Z,E*) 20); 1.81 (*d*,  $^3\text{J}(6,5) = 6.9$ , 1H,  $\text{CH}_3(6)$ ).

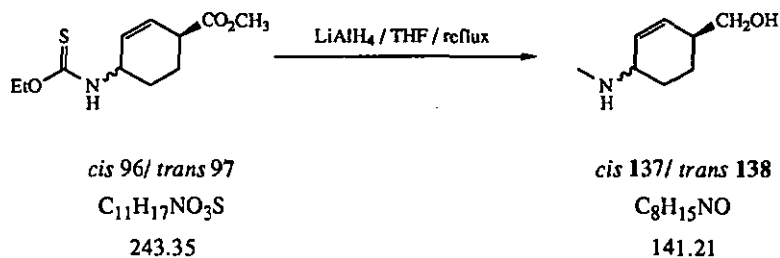
(*Z,E*) 21 :

6.79 (*dm*,  $^3\text{J}(3,4) = 10.1$ , 1H, H-C(3)); 6.22 (*ddq*,  $^3\text{J}(4,5) = 11.1$ ,  $^3\text{J}(4,3) = 11.1$ ,  $^4\text{J}(4,6) = 1.8$ , 1H, H-C(4)); 5.77-5.70 (*m*, 1H, H-C(5)); 2.18 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3(1)$ ); 1.77 (*dd*,  $^3\text{J}(6,5) = 7.2$ ,  $^4\text{J}(6,4) = 1.7$ , 1H,  $\text{CH}_3(6)$ ).

base 36 :

5.40 (*s* (1a), 1H, =NH<sup>+</sup>-); 2.93 (*dt*,  $^4\text{J}(1,\text{P}) = 11.6$ ,  $^3\text{J}(1,2) = 7.1$ , 2H,  $\text{CH}_2(1)$ ); 2.75 (*d*,  $^4\text{J}((\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{P}) = 9.6$ , 18H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -); 1.58-1.50 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(2)$ ); 1.45-1.35 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2(3)$ ); 1.80 (*d*,  $^3\text{J}(4,3) = 7.3$ , 3H,  $\text{CH}_3(4)$ ).

pics additionnels : 5.52 (*s*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 2.70-2.55 série de pics:

13.4. Transformations des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 9713.4.1. Synthèse des aminométhylalcools *cis* 137/ *trans* 138

A une suspension d'hydruure de lithium aluminium (1.33 g, 0.035 mol) dans du THF sec (40 ml) sous atmosphère d'azote est ajouté, sous forte agitation, une solution des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 (1.1 g, 0.0045 mol) dans du THF sec (10 ml).

Après 3 h à reflux, la suspension est diluée avec de l'éther, puis hydrolysée à l'aide du minimum d'une solution saturée de sulfate de magnésium. Du sulfate de magnésium solide ensuite rajouté jusqu'à l'obtention d'un précipité homogène et après filtration, le solvant est évaporé sous vide.

442 mg (88%) de produit brut sont obtenus sous forme d'un mélange de *cis* 137/ *trans* 138 assez pure.

Une purification par une chromatographie sur une colonne d'Alox N (acétate d'éthyle / méthanol 4:1) donne 349 mg (55%) d'un mélange de *cis* 137/ *trans* 138.

*mélange cis 137/ trans 138* :

CCM (Alox-N, acétate d'éthyle / méthanol 1:1) :  $f_R = 0.4$

IR (FT, film) :

3608w, 3583w, 3285s (la), 3019s, 2933s, 2861s, 2796m, 1651w, 1474m, 1451m, 1397w, 1371w, 1236w, 1138w, 1086m, 1047m, 967w, 753m, 732m, 666m.

*cis*-4-(aminométhyl)-cyclohex-2-ène-1-méthanol 137 :

$^1\text{H-RMN}$  (AM) :

5.86 (ddd,  $^3\text{J}(3,2) = 10.1$ ,  $^3\text{J}(3,4) = 3.3$ ,  $^4\text{J}(3,1) = 2.3$ , 1H, H-C(3)); 5.71 (ddd,  $^3\text{J}(2,3) = 10.2$ ,  $^3\text{J}(2,1) = 3.0$ ,  $^4\text{J}(2,4) = 1.5$ , 1H, H-C(2)); 3.54 (d,  $^3\text{J}(\alpha,1) = 6.4$ , 2H,  $\text{CH}_2(\alpha)$ ); 3.05-3.00 (m, 1H, H-C(4)); 2.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.30-2.20 (m, 1H, H-C(1)); 1.74-1.53 (m, 6H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ , NH, OH).

NOE différentiel (AM) :

H-C(1)/ H-C(2) 2.6%; NCH<sub>3</sub>/ H-C(4) 0.6%; NCH<sub>3</sub>/ H-C(3) 0.5%; CH<sub>2</sub>(α)/ H-C(1) 2.9%;  
CH<sub>2</sub>(α)/H-C(2) 2.1%; H-C(4)/ H-C(3) 3.1%.

<sup>13</sup>C-RMN (AM, DEPT 135) :

130.1, 129.9 (C(2), C(3)); 64.9 (C(α)); 53.6 (C(4)); 37.7 (C(1)); 33.2 (NCH<sub>3</sub>); 25.3 (C(5));  
21.2 (C(6)).

*trans*-4-(aminométhyl)-cyclohex-2-ène-1-méthanol **138** :

<sup>1</sup>H-RMN (AM) :

5.82-5.78 (*m*, 1H, H-C(3)); 5.69-5.65 (*m*, 1H, H-C(2)); 3.52 (*d*, <sup>3</sup>J(α,1)= 6.1, 2H,  
CH<sub>2</sub>(α)); 3.09-3.05 (*m*, 1H, H-C(4)); 2.45 (*s*, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.39-2.30 (*m*, 1H, H-C(1));  
2.08-2.02 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(5)); 1.90-1.80 (*m*, 2H, CH<sub>2</sub>(6)).

IRRADIATION (AM) :

CH<sub>2</sub>(5)/ H-C(3); CH<sub>2</sub>(6)/ H-C(2).

<sup>13</sup>C-RMN (AM, DEPT 135):

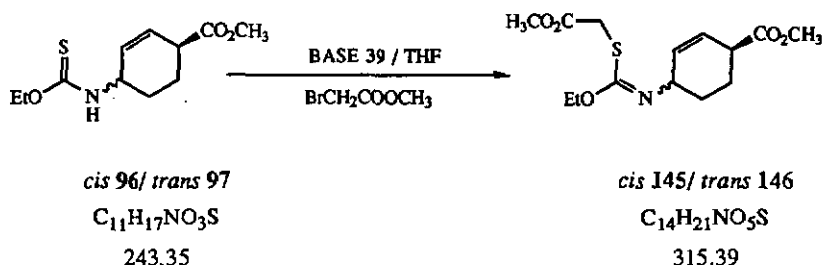
130.3, 130.1 (C(2), C(3)); 65.8 (C(α)); 54.9 (C(4)); 38.6 (C(1)); 32.7 (NCH<sub>3</sub>); 28.2 (C(5));  
24.1 (C(6)).

*mélange cis 137/ trans 138* :

SM (HP, GC) :

141 (10, M<sup>+</sup>); 113 (16); 112 (22); 110 (46); 108 (10); 96 (22); 94(16); 93(11), 83(100);  
82(32); 81 (16); 80 (18); 79 (45); 77 (24); 70 (66); 68 (45); 67 (14); 57 (89); 56 (18); 55 (12);  
53 (10); 44 (14); 42 (23); 41 (15); 39 (14); 31 (38).

### 13.4.2. Alkylation du mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 avec le bromoacétate de méthyle



A une solution du mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 (1430 mg, 5.9 mmol) dans du THF (15 ml) sec sous atmosphère d'azote à 0° est ajoutée une solution de la base 39 (1625 mg, 5.9 mmol) dans du THF (10 ml). Après 0.5 h d'agitation une solution de bromoacétate de méthyle (905 mg, 5.9 mmol) dans du THF (10 ml) est ajoutée goutte à goutte.

Après une nuit à température ambiante, le THF est partiellement évaporé. La solution restante est diluée avec de l'éther, lavée à l'eau puis séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et la moitié du produit brut est purifié à l'aide d'une chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle / hexane 1:3).

765 mg (83%) sont obtenus sous forme d'un mélange de *cis* 145/ *trans* 146 79:21.

*ester méthylique de l'acide cis-4-[[éthoxy[[méthoxycarbonyl]méthyl]thia]méthylène]amino]-2-cyclohexène-1-carboxylique 145 :*

CCM (hexane / acétate d'éthyle 2:1) :  $f_R = 0.4$

IR (CW, film) :

3460 $w$ , 3240 $w$ , 3030 $s$ , 2990 $s$ , 2980 $s$ , 2860 $s$ , 2020 $w$ , 1735 $s$ , 1630 $s$ , 1480 $m$ , 1440 $s$ , 1390 $s$ , 1360 $s$ , 1080 $s$ , 1020 $s$ , 950 $m$ , 900 $m$ , 850 $m$ , 800 $m$ , 760 $s$ , 730 $m$ , 700 $m$ , 670 $m$ , 610 $m$ , 570 $m$ .

$^1\text{H}$ -RMN (AM) :

5.88 (*ddd*,  $^3\text{J}(2,3) = 10.1$ ,  $^3\text{J}(2,1) = 3.4$ ,  $^4\text{J}(2,4) = 1.8$ , 1H, H-C(2)); 5.70 (*dm*,  $^3\text{J}(3,2) = 10.0$ ,  $\text{J} = 2.8$ , 1H, H-C(3)); 4.16 (*q*,  $^3\text{J} = 7.1$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.91-3.86 (*m*, 1H, H-C(4)); 3.75, 3.68 (*s*, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.67 (*AB*, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 3.09-3.04 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.20-2.11, 1.80-1.40 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 1.22 (*t*,  $^3\text{J} = 7.1$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

*trans* 146 : 5.84, 5.67-5.63, 3.98-3.94, 3.67, 3.19-3.14, 2.29-2.26, 2.08-1.96, 1.23; 1.63 ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX) :

174.5 (hexène  $\text{COOCH}_3$ ); 170.2 ( $\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$ ); 153.4 ( $\text{N}=\text{CSO}$ ); 132.1, 126.0 (C(2), C(3)); 64.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 54.1, 53.0, 52.3 (C(4)),  $\text{COOCH}_3$ ); 41.0 (C(1)); 33.0 ( $\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$ ); 29.0 (C(5)); 22.6 (C(6)); 14.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

La description est donnée pour les pics avec la plus forte intensité. Le spectre contient encore d'autres pics qui peuvent éventuellement provenir de rotamères :

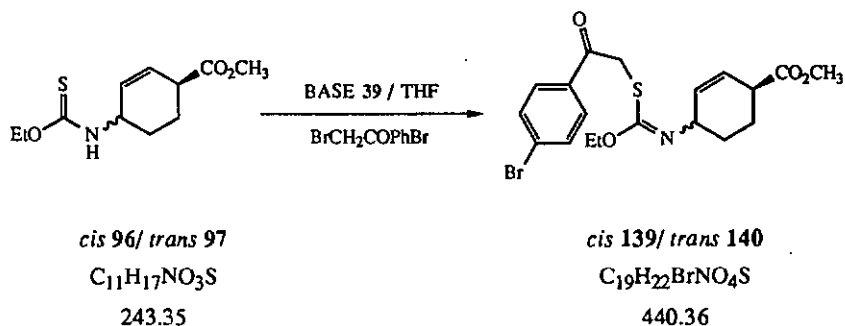
168.1, 138.2, 132.6, 130.7, 130.4, 128.2, 128.0, 127.6, 126.1, 64.8, 64.6, 56.0, 55.0, 53.8, 52.6, 52.1, 52.0, 41.7, 39.0, 35.8, 33.3, 32.9, 29.9, 29.7, 27.9, 27.8, 24.1, 23.5.

SM (HP, GC) :

316 (15,  $\text{MH}^+$ ); 242 (17); 180 (27); 139 (55); 122 (10); 120 (15); 107 (10); 79 (100); 77 (18); 59 (26); 45 (12); 33(12).

### 13.4.3. Alkylation du mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 avec le bromure du 4-bromophénacétyle

Avec isolation des produits d'alkylation *cis* 139/ *trans* 140 :



Avec une procédure d'alkylation identique (voir § 13.4.2), un mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 (493 mg, 2.0 mmol) est traité avec la base 39 (618 mg, 2.3 mmol), puis avec du bromure du 4-bromo-phénacétyle (603 mg, 2.2 mmol).

Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / éther 100:4).

812 mg (91%) de *cis* 139/ *trans* 140 sont obtenus sous forme d'un mélange qui se dégrade très rapidement.

*mélange des esters méthyliques des acides cis- / trans-4-[[éthoxy-[[[2-oxo-2-(4-bromophényl)]éthyl]thio]méthylène]amino]-2-cyclohexène-1-carboxylique 139/ 140 77:23 :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.2$

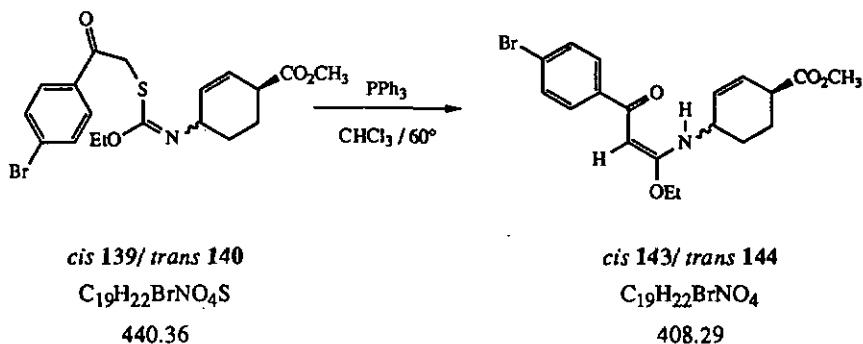
$^1\text{H-RMN}$  (AMX) :

*cis* 139 :

7.86-7.80 (*m*, 2H, arom); 7.63-7.00 (*m*, 2H, arom); 5.87 (*ddd*,  $^3J(2,3) = 10.1$ ,  $^3J(2,1) = 3.5$ ,  $^4J(2,4) = 1.7$ , 1H, H-C(2)); 5.69 (*dm*,  $^3J(3,2) = 10.0$ , 1H, H-C(3)); 4.32 (*s*, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 4.10 (*q*,  $^3J = 7.1$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.98-3.90 (*m*, 1H, H-C(4)); 3.75, 3.68 (*s*, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.10-3.02 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.20-1.60 (*m*, 6H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 1.08 (*t*,  $^3J = 7.1$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

*trans* 140 : 5.83-5.82, 5.66-5.62, 4.31, 4.02-3.98, 3.69, 3.20-3.13, 2.29-2.26, 1.09.



13.4.4. Traitement du mélange de *cis* 139/ *trans* 140 avec la triphénylphosphine

Une solution du mélange de 139/ 140 (97 mg, 0.2 mmol) et de triphénylphosphine (288 mg, 1.1 mmol) dans du chloroforme (3 ml) est chauffé à 60° sous azote durant 14 h.

Le chloroforme est évaporé et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène, chlorure de méthylène / éther 20:1).

78 mg (80%) sont obtenus sous forme d'un mélange de *cis* 143/ *trans* 144

*mélange des esters méthyliques des acides cis- et trans-[4-oxo-1-éthoxy-4-(4-bromophényl)prop-1-ényl]amino]-cyclohex-2-ène-1-carboxylique 143/ 144 :*

CCM (chlorure de méthylène / éther 30:1) :  $f_R = 0.2$

IR (FT,  $CCl_4$ ) :

3400w, 2927m, 2856m, 1742m, 1613s, 1580m, 1514m, 1473m, 1436w, 1401w, 1374w, 1326w, 1296w, 1253w, 1212w, 1179w, 1118w, 1073w, 1032w, 1011w, 909w, 889w, 845w, 733m, 659w.

$^1H$ -RMN (AM) :

11.05-10.95 (m, 1H, NH); 7.86-7.80 (AA', 2H, arom); 7.69 (BB', 2H, arom); 6.01 (ddd,  $^3J(2,3) = 10.1$ ,  $^3J(2,1) = 3.3$ ,  $^4J(2,4) = 1.8$ , 1H, H-C(2)); 5.85-5.80 (m, 1H, H-C(3)); 5.33 (s, 1H, NOC=CH-CO-); 4.40-4.32 (m, 1H, H-C(4)); 4.18 (q,  $^3J = 7.0$ , 2H,  $OCH_2CH_3$ ); 3.72 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3.11-3.02 (m, 1H, H-C(1)); 2.15-1.82 (m, 4H,  $CH_2(5)$ ,  $CH_2(6)$ ); 1.43 (t,  $J = 7.2$ , 3H,  $OCH_2CH_3$ ).

*trans* 144 : 5.95-5.90, 5.34, 4.44-4.40, 4.12, 3.21-3.13, 1.26.

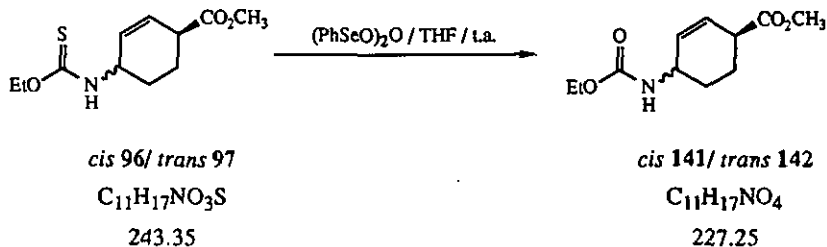
**$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX):**

185.8 (-CO-); 174.0 (COOCH<sub>3</sub>); 168.5 (=CON); 140.4 (CO-C arom); 131.9, 128.9 (HC-arom); 129.9, 128.4 (C(2), C(3)); 125.3 (BrC arom); 74.5 (CO-HC=); 65.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52.6 (COOCH<sub>3</sub>); 45.7 (C(4)); 41.2 (C(1)); 28.4 (C(5)); 22.6 (C(6)); 15.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

*trans* 144 : 185.8, 168.6, 130.6, 128.0, 74.5, 65.2, 46.2, 41.7, 29.1, 23.8.

**SM (NER) :**

409, 407 (4, 4, M<sup>+</sup>); 380, 379 (10, 11); 185, 183 (33, 37); 155 (15); 154 (100); 80 (12); 79 (40); 78 (15); 69 (11).

13.4.5. Oxydation du mélange des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97

A une suspension de l'anhydride de la l'acide benzèneséiénique (204 mg, 0.6 mmol) dans du THF sec à 0° est ajouté un mélange de thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 (138 mg, 0.6 mmol).

Après 1.5 h à température ambiante, le THF est évaporé et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / éther 15:1).

60 mg (46%) d'un mélange des carbamates *cis* 141/ *trans* 142 sont ainsi obtenus

*ester méthylique de l'acide cis-4-[(éthoxyoxométhyl)amino]-2-cyclohexène-1-carboxylique (141)* :

CCM (chlorure de méthylène / éther 15:1) :  $f_R = 0.2$

IR (FT,  $\text{CCl}_4$ ) :

3450 $m$ , 3350 $w$ , 2953 $m$ , 1725 $s$ , 1499 $s$ , 1436 $m$ , 1322 $m$ , 1212 $s$ , 1173 $m$ , 1060 $m$ , 1038 $m$ , 909 $m$ , 770 $m$ , 735 $m$ .

$^1\text{H}$ -RMN (AMX) :

5.92 (*ddd*,  $^3J(2,3) = 10.1$ ,  $^3J(3,4) = 3.0$ ,  $^4J(3,1) = 1.8$ , 1H, H-C(2)); 5.80 (*dm*,  $^3J(3,2) = 10.0$ , 1H, H-C(3)); 4.82 (*s* (1a), 1H, NH); 4.20 (*s*, (1a), 1H, H-C(4)); 4.12-4.06 (*m*, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.70 (*s*, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.12-3.04 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.00-1.70 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ); 1.25-1.21 (*m*, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). (pics larges, év. présence de rotamères).

pics additionnels : 7.61-7.46, 7.32-7.27 (*m*, phényle).

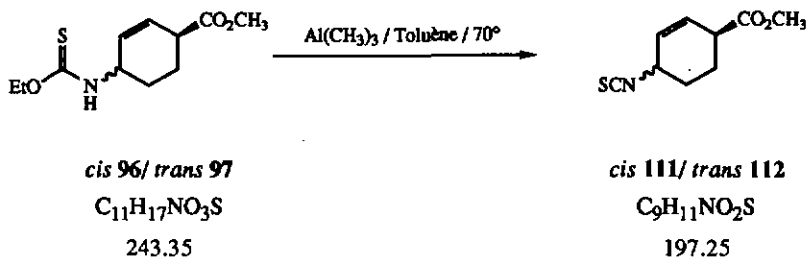
$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX) :

174.6 ( $\text{COOCH}_3$ ); 156.6 (NCOO); 130.6, 128.4 (C(2), C(3)); 61.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 52.7, ( $\text{COOCH}_3$ ); 45.9 (C(4)); 41.2 (C(1)); 28.3 (C(5)); 22.7 (C(6)); 15.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

Contient les signaux de *trans* 142 et d'un dérivé phényle.

SM (NER) :

227 (17,  $\text{M}^+$ ); 198 (11); 168 (77); 167 (100); 154 (55); 141 (18); 139 (22); 96 (23); 95 (19); 94 (29); 93 (11); 80 (15); 79 (57); 78 (29); 77 (19); 68 (14); 67 (13); 62 (13).

13.4.6. Elimination d'éthanol à partir des thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97

A une solution d'un mélange de thiocarbamates *cis* 96/ *trans* 97 (507 mg, 2.1 mmol) dans du toluène sec (12 ml) à  $-15^\circ$  sont ajoutés sous azote une solution de triméthylaluminium (1.1 ml, 2.2 mmol) dans du toluène. La solution est agitée 2 h à  $-15^\circ$ , 1 h à température ambiante et 3 h à  $70^\circ$ .

La solution est hydrolysée avec une solution de chlorure d'hydrogène 1 M (2.5 ml). La phase organique est séparée, la phase aqueuse est diluée avec de l'eau, puis extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié deux fois sur une colonne de gel de silice (chlorure de méthylène / hexane 1:1).

266 mg (64%) d'un mélange *cis* 111/ *trans* 112 73:27 sont ainsi obtenus.

*mélange des esters méthyliques des acides cis- et trans-4-isothiocyanatocyclohex-2-ène-1-carboxylique (111/ 112) :*

CCM (chlorure de méthylène) :  $f_R = 0.4$

$^1\text{H}$ -RMN (AMX) :

6.04-5.95 (*m*, 1H, H-C(2)); 5.83-5.79 (*m*, 1H, H-C(3)); 4.23-4.22 (*m*, 1H, H-C(4)); 3.70, 3.67 (*s*, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.21-3.13, 3.12-3.04 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.50-1.80 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ).

Contient de nombreuses impuretés

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX) :

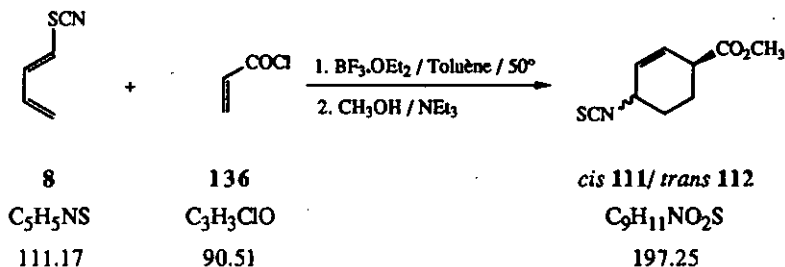
173.5 ( $\text{COOCH}_3$ ); 129.5, 127.2 (C(2), C(3)); 52.7 ( $\text{COOCH}_3$ ); 52.1 (C(4)); 41.2 (C(1)); 29.0 (C(5)); 22.0 (C(6)).

SM (NER) :

197 (7,  $\text{M}^+$ ); 139 (63); 140 (13); 80 (15); 79 (100); 77 (20); 59 (16).

### 13.5. Nouvelle réaction tandem et transformation de ses produits

#### 13.5.1. Nouvelle réaction tandem



Une solution du diène **8** (3 g, 0.027 mol), du chlorure de l'acide acrylique (7.33 g, 0.081 mol), d'éthérate de trifluorure de bore (383 mg, 2.7 mmol) et de 2,6-diterbutylparacrésol (20 mg) dans du toluène sec (50 ml) est chauffée sous azote à 50° durant 78 h.

La solution est refroidie à température ambiante, du méthanol (8 ml) et de la triéthylamine (8 g, 0.079 mol) sont alors ajoutés. La solution est diluée avec de l'éther puis extraite avec à l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, évaporées et le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (hexane / acétate d'éthyle 4:1).

4.456 g (84%) sont obtenus sous forme d'un mélange des diastéréoisomères *cis 111/ trans 112* 85:15.

La description de *cis 111* et *trans 112* est faite à partir des diastéréoisomères purs obtenus en tête et en queue de colonne.

*ester méthylique de l'acide cis-4-isothiocyanatocyclohex-2-ène-1-carboxylique (111):*

CCM (hexane / acétate d'éthyle 2:1) :  $f_R = 0.50$

IR (FT, film) :

3583w, 2952m, 2871w, 2076s (la), 1735s, 1654w, 1436m, 1388w, 1310s, 1198s, 1112w, 1082w, 1036m, 1006w, 970w, 951w, 906w, 852w, 790m, 756m, 731m, 666m.

$^1\text{H-RMN}$  (AMX) : attribution des pics par irradiations

6.04 (*ddd*,  $^3\text{J}(2,3) = 9.9$ ,  $^3\text{J}(2,1) = 2.8$ ,  $^4\text{J}(2,4) = 1.3$ , 1H, H-C(2)); 5.83 (*dm*,  $^3\text{J}(3,2) = 9.9$ , 1H, H-C(3)); 4.25-4.22 (*m*, 1H, H-C(4)); 3.72 (*s*, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.08-3.03 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.08-1.97, 1.95-1.85 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(6)).

NOESY :

6.04/ (5.83, 3.06); 5.83/ (6.04, 4.23); 4.23/ (5.83, 1.90); 3.06/ (6.04, 1.90); 2.02/ (1.90); 1.90/ (4.23, 3.06, 2.02).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX, DEPT 135/90):

173.5 (COOCH<sub>3</sub>); 133.2 (NCS); 129.6, 127.2 (C(2), C(3)); 52.8 (COOCH<sub>3</sub>); 52.1 (C(4)); 41.2 (C(1)); 29.0 (C(5)); 22.0 (C(6)).

SM (NER):

197 (4, M<sup>+</sup>); 139 (44); 80 (14); 79 (100); 77 (20); 59 (9).

*ester méthylique de l'acide trans-4-isothiocyanatocyclohex-2-ène-1-carboxylique (112):*

CCM (hexane / acétate d'éthyle 2:1) :  $f_R = 0.55$

IR (FT, film):

3583w, 2952m, 2870w, 2085s (1a), 1735s, 1653w, 1435m, 1306s, 1298s, 1097w, 1027w, 982w, 952w, 907w, 889w, 824w, 807m, 792m, 754m, 666m.

$^1\text{H}$ -RMN (AMX):

5.99 (ddd,  $^3J(2,3) = 10.0$ ,  $^3J(2,1) = 3.2$ ,  $^4J(2,4) = 1.8$ , 1H, H-C(2)); 5.83 (dm,  $^3J(3,2) = 10.0$ , 1H, H-C(3)); 4.27-4.25 (m, 1H, H-C(4)); 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.19-3.14 (m, 1H, H-C(1)); 2.19-2.13, 2.10-2.03, 1.93-1.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(6)).

COSY:

5.99/ (5.83, 4.29, 3.17); 5.83/ (5.99, 4.29, 3.17); 4.29/ (5.99, 5.83, 2.16, 1.87); 3.17/ (5.99, 5.83, 2.07, 1.87); 2.16/ (4.29, 2.07, 1.87); 2.07/ (3.17, 2.16, 1.87); 1.87/ (4.29, 3.17, 2.16, 2.07).

NOESY:

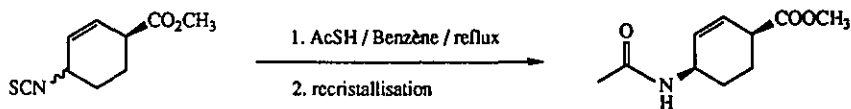
5.99/ (5.83, 3.17); 5.83/ (5.99, 4.29); 4.29/ (5.83, 2.16, 1.87); 3.17/ (5.99, 2.07, 1.87); 2.16/ (4.29, 2.07, 1.87); 2.07/ (3.17, 2.16, 1.87); 1.87/ (4.29, 3.17, 2.16, 2.07).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX, DEPT 135/90):

173.8 (COOCH<sub>3</sub>); 133.1 (NCS); 129.2, 127.7 (C(2), C(3)); 52.8 (COOCH<sub>3</sub>); 52.6 (C(4)); 41.0 (C(1)); 29.2 (C(5)); 22.7 (C(6)).

SM (NER):

197 (20, M<sup>+</sup>); 139 (20); 138 (10); 137 (27); 80 (14); 79 (100); 77 (19); 59 (7).

13.5.2. Synthèse de l'acétamide *cis* 147*cis* 111/ *trans* 112C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S

197.25

*cis* 147/ *trans* 148C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

197.23

Une solution du mélange des isothiocyanates *cis* 111/ *trans* 112 (85:15) (1.44 g, 0.007 mol) et d'acide thioacétique (640 mg, 0.008 mol) dans du benzène (7 ml) est chauffée à reflux. Après 24 h, le solvant est évaporé et le résidu est recristallisé dans un mélange de solvants acétate d'éthyle / hexane.

1.057 mg (73%) d'un mélange des acétamides *cis* 147/ *trans* 148 sont ainsi obtenus. Une deuxième recristallisation permet d'obtenir le diastéréoisomère pur *cis* 147.

*ester méthylique de l'acide cis-4-acétamidocyclohex-2-ène-1-carboxylique (147) :*

PF : 101-102° (acétate d'éthyle / hexane)

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.2$

IR (FT, pastille KBr) :

3442<sub>w</sub>, 3239<sub>s</sub>, 2946<sub>m</sub>, 2871<sub>m</sub>, 2844<sub>w</sub>, 1738<sub>s</sub>, 1634<sub>s</sub>, 1556<sub>s</sub>, 1436<sub>m</sub>, 1371<sub>m</sub>, 1324<sub>m</sub>, 1291<sub>m</sub>, 1256<sub>s</sub>, 1227<sub>m</sub>, 1201<sub>m</sub>, 1160<sub>w</sub>, 1112<sub>m</sub>, 1097<sub>m</sub>, 1055<sub>m</sub>, 1030<sub>m</sub>, 1001<sub>w</sub>, 982<sub>w</sub>, 957<sub>w</sub>, 943<sub>w</sub>, 893<sub>w</sub>, 860<sub>w</sub>, 832<sub>w</sub>, 769<sub>m</sub>, 754<sub>m</sub>, 678<sub>w</sub>, 615<sub>m</sub>.

<sup>1</sup>H-RMN (AMX) :

5.94 (*ddd*, <sup>3</sup>J(2,3) = 10.1, <sup>3</sup>J(2,1) = 3.2, <sup>4</sup>J(2,4) = 1.8, 1H, H-C(2)); 5.77 (*dm*, <sup>3</sup>J(3,2) = 10.1, 1H, H-C(3)); 5.47 (*s* (1a), 1H, NH); 4.50-4.49 (*m*, 1H, H-C(4)); 3.70 (*s*, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3.11-3.06 (*m*, 1H, H-C(1)); 2.06 (*s*, CH<sub>3</sub>CO); 1.92-1.81, 1.76-1.70 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>(5), CH<sub>2</sub>(6)).

1.59 (*s*, H<sub>2</sub>O).

COSY :

5.94/ (5.77, 4.50 (faible intensité), 3.09); 5.77/ (5.94, 4.50, 3.09); 5.57/ (4.50); 4.50/ (5.94 (faible intensité), 5.77, 5.57, 1.85, 1.74); 3.09/ (5.94, 5.77, 1.91, 1.74 (faible intensité)); 1.91/ (3.09, 1.85, 1.74); 1.85/ (4.50, 1.91, 1.74); 1.74/ (4.50, 3.09, (faible intensité), 1.91, 1.85).

## NOESY :

5.94/ (5.77, 3.09); 5.77/ (5.94, 4.50); 4.50/ (5.77, 1.91, 1.85, 1.74 (faible intensité)); 3.09/ (5.94, 1.91, 1.85 (faible intensité)); 1.91/ (4.50, 3.09, 1.85, 1.74); 1.85/ (4.50, 3.09 (faible intensité), 1.91, 1.74); 1.74/ (4.50 (faible intensité), 1.91, 1.85).

 $^{13}\text{C}$ -RMN (AMX) :

173.4 (*s*,  $\text{COOCH}_3$ ); 170.1 (*s*,  $\text{NOCCH}_3$ ); 130.3 (*d*, C(3)), 127.8 (*d*, C(2)); 52.2 (*q*,  $\text{COOCH}_3$ ); 44.2 (*d*, C(4)); 40.8 (*d*, C(1)); 27.4 (*t*, C(5)); 23.4 (*q*,  $\text{NOCCH}_3$ ); 22.4 (*t*, C(6)).

*trans* 148 :174.2, 170.2, 131.0, 127.3, 45.1, 41.3, 28.5, 23.9.

HETCOR ( $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ) :

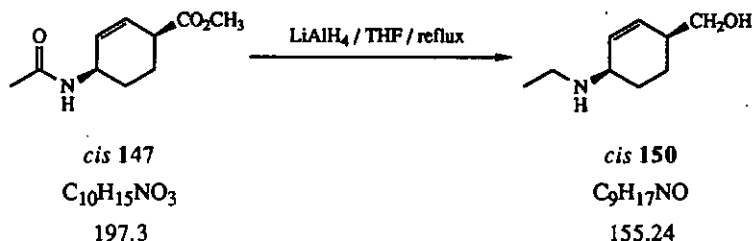
130.3/ 5.94; 127.8/ 5.77; 52.2/ 3.70; 44.2/ 4.50; 40.8/ 3.09; 27.4/ (1.85, 1.74); 23.4/ 2.06; 22.4/ 1.91.

## SM (NER) :

197 (19,  $\text{M}^+$ ); 138 (18); 137 (39); 136 (13); 124 (13); 96 (100); 95 (36); 94 (24); 80 (14); 79 (59); 78 (11); 77 (20); 69 (48); 60 (21); 43 (19).

## AE :

pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (197) : C 60.90, H 7.67; N 7.10; trouvé C 60.93, H 7.69; N 6.94.

13.5.3. Synthèse de l'aminoéthylalcools *cis* 150

A une suspension d'hydruide de lithium aluminium (300 mg, 7.9 mmol) dans du THF sec (5 ml) sous atmosphère d'azote est ajoutée goutte à goutte, sous forte agitation, une solution de l'acétamide *cis* 147 (360 mg, 1.8 mmol) dans du THF sec (5 ml). Après 48 h à reflux, la suspension est diluée avec de l'éther, puis hydrolysée à l'aide du minimum d'une solution saturée de sulfate de magnésium. Du sulfate de magnésium solide ensuite rajouté jusqu'à l'obtention d'un précipité homogène et après filtration, le solvant est évaporé sous vide.

244 mg (85%) du produit brut *cis* 150 sont obtenus de cette manière.

*cis*-4-(aminoéthyl)-cyclohex-2-ène-1-méthanol 150 :

CCM (Alox-N, acétate d'éthyle / méthanol 1:1) :  $f_R = 0.4$

IR (FT, film) :

3583w, 3273s (1a), 3019s, 2932s, 2862s, 1738w, 1651m, 1546m, 1450s, 1398m, 1373m, 1315m, 1270w, 1237w, 1201w, 1125s, 1091s, 1049s, 961m, 934m, 868m, 813m, 732s, 666m.

$^1\text{H}$ -RMN (AMX) :

5.86 (dm,  $^3J(3,2) = 10.1$ , 1H, H-C(3)); 5.69 (ddd,  $^3J(2,3) = 10.2$ ,  $^3J(2,1) = 3.1$ ,  $^4J(2,4) = 1.5$ , 1H, H-C(2)); 3.55 (d,  $^3J(\alpha,1) = 6.2$ , 2H,  $\text{CH}_2(\alpha)$ ); 3.14-3.13 (m, 1H, H-C(4)); 2.76-2.62 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.28-2.24 (m, 1H, H-C(1)); 1.80-1.40 (m, 6H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ , NH, OH); 1.11 (t,  $^3J = 7.1$ , 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

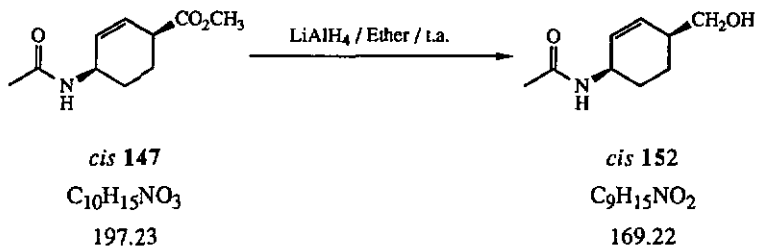
$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX, DEPT 135/90) :

131.5, 130.7 (C(2), C(3)); 66.0 (C( $\alpha$ )); 52.9 (C(4)); 41.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 38.8 (C(1)); 26.9 (C(6)); 22.3 (C(5)); 15.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

*trans* 151 : 132.0, 130.4, 66.9, 54.3, 41.4, 39.5, 29.8, 25.1.

SM (NER) :

157 (11) 156 (100,  $\text{MH}^+$ ); 155 (46,  $\text{M}^+$ ); 154 (19); 138 (13); 127 (32); 126 (32); 124 (56); 110 (27); 98 (29); 97 (92); 96 (10); 94 (10); 93 (22); 91 (14); 84 (34); 82 (46); 80 (16); 79 (33); 77 (22); 71 (40); 67 (11); 56 (13); 46 (15); 44 (12); 41 (11); 31 (13); 30 (15).

13.5.4. Synthèse de l'acétamidoalcool *cis* 152

A une suspension d'hydrure de lithium aluminium (120 mg, 3.2 mmol) dans de l'éther sec (40 ml) sous atmosphère d'azote est ajoutée goutte à goutte, sous forte agitation, une solution de l'acétamide *cis* 147 (500 mg, 2.5 mmol) dans du THF sec (10 ml). Après 0.5 h à température ambiante, la suspension est diluée avec de l'éther, puis hydrolysée à l'aide du minimum d'une solution saturée de sulfate de magnésium. Du sulfate de magnésium solide ensuite rajouté jusqu'à l'obtention d'un précipité homogène et après filtration, le solvant est évaporé sous vide.

386 mg (92%) du produit brut *cis* 152 sont ainsi obtenus.

*cis*-acétamidocyclohex-2-ène-1-méthanol 152:

CCM (acétate d'éthyle / méthanol 10:1) :  $f_R = 0.3$

IR (FT, film) :

3608w, 3583w, 3284s (1a), 3072m, 3025m, 2932s, 2863s, 1651s, 1549s, 1444s, 1374s, 1314m, 1281m, 1199w, 1158w, 1090m, 1039s, 987m, 958m, 933w, 816w, 736m, 666m.

$^1\text{H-RMN}$  (AMX) :

5.83 (dm,  $^3\text{J}(3,2) = 10.1$ , 1H, H-C(3)); 5.69 (ddd,  $^3\text{J}(2,3) = 10.0$ ,  $^3\text{J}(2,1) = 3.8$ ,  $^4\text{J}(2,4) = 2.3$ , 1H, H-C(2)); 5.52 (s (1a), 1H, NH); 4.48-4.45 (m, 1H, H-C(4)); 3.63-3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2(\alpha)$ ); 2.32-2.24 (m, 1H, H-C(1)); 1.97 (s,  $\text{COCH}_3$ ); 1.90-1.71, 1.52-1.37 (m, 5H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ , OH).

1.66 (s,  $\text{H}_2\text{O}$ ); 4.12, 2.04, 1.26, (q, s, t, acétate d'éthyle).

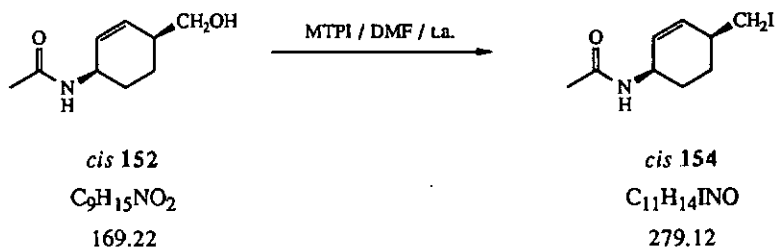
$^{13}\text{C-RMN}$  (AMX, DEPT 135/90):

170.1 ( $\text{NCOCH}_3$ ); 132.9, 129.6 (C(2), C(3)); 66.7 (C( $\alpha$ )); 44.6 (C(4)); 38.6 (C(1)); 28.1 (C(5)); 24.1 ( $\text{NCOCH}_3$ ); 22.2 (C(6)).

*trans* 148 : 131.9, 130.8, 67.1, 46.5, 38.0, 29.4, 24.6.

SM (NER) :

170 (53,  $\text{MH}^+$ ); 169 (15,  $\text{M}^+$ ); 139 (20); 138 (17); 111 (16); 110 (11); 109 (16); 98 (12); 96 (100); 94 (29); 93 (12); 82 (11); 81 (14); 80 (30); 79 (55); 77 (22); 69 (37); 60 (70); 43 (45); 41 (12); 39 (10); 31 (11).

13.5.5. Synthèse du iodure *cis* 154

Une solution de l'acétamidoalcool *cis* 152 (214 mg, 1.3 mmol) et du iodure de méthyltriphénoxyphosphonium (890 mg, 2.0 mmol) dans du DMF (5 ml) est agitée à température ambiante durant 1 h. La solution est diluée avec de l'éther (100 ml), extraite avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, évaporée et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle / hexane 3:1 à 1:0).

268 mg (76%) de 154 sont obtenus sous forme d'un solide cristallin blanc avec un point de fusion à température ambiante.

*cis*-1-acétamido-4-(iodométhyl)-cyclohex-2-ène 154 :

CCM (acétate d'éthyle) :  $f_R = 0.2$

IR (FT, film) :

3792w, 3608m, 3583m, 3468s (1a), 3303s, 3077m, 2932s, 2865m, 2048m, 1666s, 1545m, 1502m, 1440m, 1411m, 1390s, 1313w, 1257m, 1151w, 1098s, 1064m, 1015w, 966m, 889w, 666m.

$^1\text{H}$ -RMN (AMX) :

5.80-5.70 (m, 1H, H-C(2), H-C(3)); 5.46 (s (1a), 1H, NH); 4.46-4.44 (m, 1H, H-C(1)); 3.23 (d,  $^3J = 5.5$ , 2H,  $\text{CH}_2(\alpha)$ ); 2.30-2.26 (m, 1H, H-C(4)); 1.98 (s,  $\text{COCH}_3$ ); 1.84-1.72, 1.48-1.38 (m, 6H,  $\text{CH}_2(5)$ ,  $\text{CH}_2(6)$ ).

1.58 (s,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX, DEPT 135/90) :

169.9 ( $\text{NOCCH}_3$ ); 134.6, 129.5 (C(2), C(3)); 44.2 (C(1)); 37.3 (C(4)); 27.7, 26.1 (C( $\alpha$ ), C(6)); 24.1 ( $\text{NOCCH}_3$ ); 14.2 (C(5)).

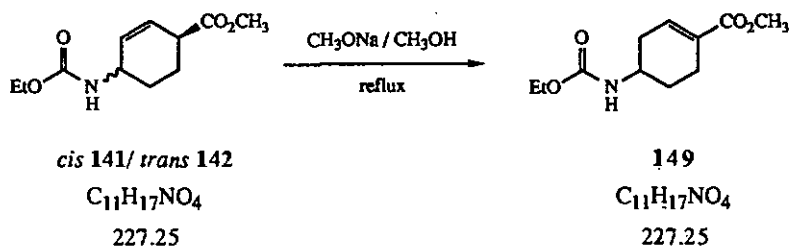
*trans* 155 : 134.6, 133.2, 46.4, 38.0, 29.5, 28.9, 13.4.

SM (NER) :

152 (9,  $\text{M}^+ - 1$ ), 151 (15,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ); 109 (13); 108 (67); 94 (100); 93 (25); 92 (61); 91 (100); 81 (15); 80 (26); 79 (14); 65 (13); 60 (84); 43 (24).

## 13.6. Essais de cyclisation

## 13.6.1. Conjugaison de l'ester avec la double liaison



Du sodium (7 mg, 0.3 mmol) est dissous dans du méthanol sec (5 ml). A cette solution est ajouté un mélange des carbamates *cis* 141/ *trans* 142 (59 mg, 0.2 mmol).

Après 18 h à reflux, le méthanol est évaporé et le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est saturée de chlorure de sodium, puis extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane / acétate d'éthyle 3:1).

16 mg (30%) de 149 sont ainsi obtenus.

*ester méthylique de l'acide 4-[(éthoxycarbonyl)amino]-cyclohex-1-ène-1-carboxylique 149 :*

CCM (hexane / acétate d'éthyle 2:1) :  $f_R = 0.2$

IR (FT,  $\text{CCl}_4$ ) :

3448m, 2982m, 2951m, 2336w, 1723s, 1653m, 1562w, 1504s, 1437m, 1380m, 1333w, 1312m, 1299m, 1254s, 1086m, 1055m, 922w, 733s, 717m.

$^1\text{H}$ -RMN (AMX) : attribution des pics par irradiations

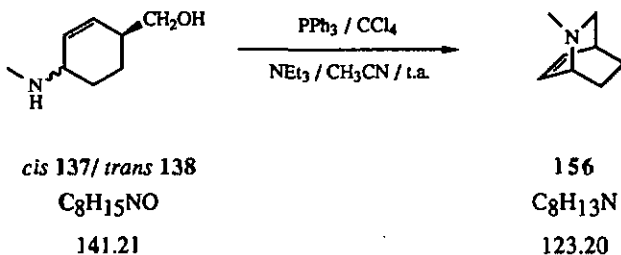
6.89-6.87 (m, 1H, H-C(2)); 4.63 (s (1a), 1H, NH); 4.18-4.05 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.85 (s (1a), 1H, H-C(4)); 3.73 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 2.66-2.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ (3a)); 2.48-2.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ (6)); 2.14-2.03 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ (3b)); 1.98-1.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ (5a)); 1.68-1.57 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ (5b)); 1.24 (t,  $J = 7.1$ , 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (AMX):

168.0 ( $\text{COOCH}_3$ ); 156.7 (NCOO); 137.4, (C(2)); 130.7 (C(1)); 61.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 52.3, ( $\text{COOCH}_3$ ); 45.9 (C(4)); 33.1 (C(3)); 28.2, 23.2 (C(6), C(5)); 15.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

SM (NER) :

196 (18); 195 (30); 167 (10); 138 (42); 137 (38); 122 (10); 116 (14); 115 (100); 107 (17); 94 (11); 90 (23); 79 (22); 77 (11); 62 (13); 56 (28); 53 (13); 43 (50)

13.6.2. Cyclisation de l'aminoalcool *cis* 137 avec  $\text{PPh}_3$  et  $\text{CCl}_4$ .

A une solution de triphénylphosphine (525 mg, 2.0 mmol), de tétrachlorure de carbone (370 mg, 2.4 mmol) et d'un mélange des méthylaminoalcools *cis* 137/ *trans* 138 (73:27, 228 mg, 1.6 mmol) dans de l'acétonitrile (2 ml) sont ajoutés de la triéthylamine (202 mg, 2 mmol).

Après 31 h à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé partiellement et le résidu est distillé au four à boules (40 mmHg, 125°). La solution du bicyclic 156 et d'acétonitrile qui est obtenue est diluée dans du chloroforme et extraite avec une solution de chlorure d'hydrogène 2 M. La solution aqueuse est basifiée (solution d'hydroxyde de sodium 20%) à une température de 0°, puis extraite avec du chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur du sulfate de magnésium, le solvant est évaporé et le résidu est redistillé au four à boules (40 mmHg, 125°).

43 mg de 156 (30% par rapport à *cis* 137) sont obtenus de cette manière.

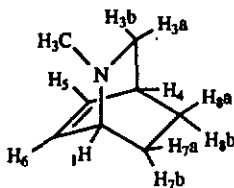
*2-méthyl-2-azabicyclo-[2.2.2]-5-actène* 156 :

CCM (Alox-N, acétate d'éthyle / méthanol 1:1) :  $f_R = 0.6$

IR (FT,  $\text{CCl}_4$ ) :

3046w, 2942m, 2844w, 2789w, 1611w, 1457w, 1446w, 1369w, 1350w, 1315w, 1271w, 1253w, 1216w, 1173w, 1136w, 1071w, 1006w, 986w, 910w, 866w, 813m, 770m, 735s, 702m, 641w.

$^1\text{H-RMN}$  (AMX) :



6.38-6.35, 6.27-6.23 (*m*, H-C(5), H-C(6)); 3.27-3.23 (*m*, H-C(1)); 3.02 (*dd*,  $^3\text{J}(3\text{a},4)=2.1$ ,  $^3\text{J}(3\text{a},3\text{b})=9.6$ , 1H,  $\text{CH}_2(3\text{a})$ ); 2.19 (*s*, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.47-2.45 (*m*, H-C(4)); 1.95 (*tm*,  $\text{J}=3.5$ ,  $\text{CH}_2(7\text{b})$ ); 1.85 (*dt*,  $^2\text{J}(3\text{b},3\text{a})=9.6$ ,  $^3\text{J}(3\text{b},4)=^4\text{J}(3\text{b},8\text{b})=2.6$ , 1H,  $\text{CH}_2(3\text{b})$ ); 1.50 (*ddm*,  $^2\text{J}(7\text{a},8\text{b})=3.8$ ,  $\text{J}(7\text{a},1)=2.6$ , 1H,  $\text{CH}_2(7\text{a})$ ); 1.29 (*ddt*,  $^2\text{J}(8\text{b},8\text{a})=11.7$ ,  $^4\text{J}(8\text{b},3\text{b})=2.6$ ,  $^3\text{J}(8\text{b},4)=^3\text{J}(8\text{b},7\text{a})=3.8$ , 1H,  $\text{CH}_2(8\text{b})$ ); 1.14 (*tg*,  $\text{J}=11.6$ ,  $\text{J}=3.2$ , 1H,  $\text{CH}_2(8\text{a})$ ).

Attribution provisoire faite par rapport au couplage à longue distance  $^4\text{J}(3\text{b},8\text{b})$ .

SM (NER, GC) :

124 (2,  $\text{MH}^+$ ); 123 (5,  $\text{M}^+$ ); 95 (28); 94 (100); 79 (6); 78 (5); 42 (15); 41 (5); 39 (7); 28 (10); 27 (9).

**14. Bibliographie**

- [1] R. G. Guy, in 'The chemistry of cyanates and their thio derivatives', Ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1977, Part 2, p. 819.
- [2] L. Drobnička, P. Kristian, J. Augustin, in 'The chemistry of cyanates and their thio derivatives', Ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1977, Part 2, p. 1003.
- [3] N. Watanabe, M. Okano, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Japan* 1974, 47, 2745.
- [4] J. March, in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 227.
- [5] J. L. Wood, *Org. React.* 1946, 3, 255.
- [6] T. J. Wallace, J. E. Hofmann, A. Schriesheim, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2739.
- [7] D. W. Emerson, J. Klapprodt Booth, *J. Org. Chem.* 1965, 30, 2480.
- [8] R. H. De Wolfe, W. G. Young, *Chem. Rev.* 1956, 56, 856.
- [9] M. T. Leffler, *Org. Synth.* 1941, *Coll. vol.* 2, 24.
- [10] R. Schröter, in 'Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie', 4th Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Band XI/1, p. 600.
- [11] H. R. Kricheldorf, *Makromol. Chem.* 1973, 167, 1.
- [12] S. Huber, P. Stamouli, T. Jenny, R. Neier, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 1898.
- [13] M. Katake, I. Mita, Y. Mikkami, *Nippon Kagaku Kaishi* 1941, 62, 88, (voir *Chem. Abs.* 1943, 37, 4055).
- [14] E. B. Wilson, *Chem. Soc. Rev.* 1972, 1, 293.
- [15] E. Eichenberger, travail de diplôme : 'Untersuchung des Mechanismus der 1,4-Elimination', Institut de Chimie Organique, Université de Fribourg (Suisse), 1986, non publié.
- [16] C. E. Wintner, *J. Chem. Educ.* 1987, 64, 587.
- [17] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* 1931, 53, 1367.
- [18] L. Pauling, in 'Nature of the Chemical Bond', Cornell Univ. Press, Ithaca, 1960, p. 136.
- [19] L. Pauling, P. Pauling, in 'Chemistry', W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1975, p. 155.
- [20] E. A. Robinson, R. J. Gillespie, *J. Chem. Educ.* 1980, 57, 329.
- [21] S. Butcher, E. B. Wilson Jr., *J. Chem. Phys.* 1964, 40, 1671.
- [22] D. R. Herschbach, C. K. Lawrence, *J. Chem. Phys.* 1958, 28, 728.
- [23] M. Baak, travail de thèse : 'Eine unerwartete Tandemreaktion und Konformationsanalyse an 4-Substituierten 6-Methyl-2-Pyron-Derivaten', Institut de Chimie Organique, Université de Fribourg (Suisse), 1991, non publié.

- [24] E. Vogel, G. Caravatti, P. Franck, P. Aristoff, C. Moody, A-M. Becker, D. Felix, A. Eschenmoser, *Chem. Lett.* 1987, 219.
- [25] K. Fukui, in 'Theory of Orientation und Stereoselection', Springer-Verlag, Berlin, 1975, p. 169.
- [26] K. N. Houk, N. G. Rondan, F. K. Brown, W. L. Jorgensen, J. D. Madura, D. C. Spellmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5980.
- [27] J. March, in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 256.
- [28] J. March, in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 873.
- [29] R. M. Magid, *Tetrahedron* 1980, 36, 1901.
- [30] R. M. Magid, O. S. Fruchey, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 2107.
- [31] G. Storck, W. N. White, *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 4609.
- [32] R. L. Yates, N. D. Epiotis, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6615.
- [33] W-D. Stohrer, *Angew. Chem.* 1983, 95, 642.
- [34] R. D. Bach, G. J. Wolber, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1352.
- [35] S. I. Cristol, W. Barasch, C. H. Tieman, *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 583.
- [36] S. I. Cristol, *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 393.
- [37] B. Akermark, J. Nystrom, T. Rein, J-E. Backvall, P. Helquist, R. Aslanian, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5719.
- [38] R. K. Hill, M. G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 637.
- [39] P. Haasemann, J. Goubeau, *Z. anorg. olog. Chem.* 1974, 408, 293.
- [40] R. Schwesinger, *Chimia* 1985, 39, 269.
- [41] R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* 1987, 99, 1212.
- [42] H. G. Viehe, in 'Chemistry of acetylenes', Marcel Dekker, New York, 1969. p. 355.
- [43] G. Grimmer, A. Hildebrandt, *Ann. Chem.* 1955, 685, 154.
- [44] W. Reppe, *Ann. Chem.* 1955, 596, 43.
- [45] H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* 1973, coll. vol. V, 880.
- [46] A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* 1982, 469.
- [47] A. S. Arora, I. K. Ugi, in 'Methoden der organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, New York, 1972, Band 5/1b, p. 774.
- [48] B. Grant, C. Djerassi, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 968.
- [49] J. S. Cowie, P. D. Landor, S. R. Landor, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1973, 720.

- [50] J. March, in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 382.
- [51] B. R. Castro, *Org. React.* **1983**, *29*, 1.
- [52] P. Müller, D. Rodriguez, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 975.
- [53] R. Machinek, W. Lüttke, *Synthesis* **1975**, 255.
- [54] P. J. Kocienski, G. Cemigliaro, G. Feldstein, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353.
- [55] R. A. Arain, M. K. Hargreaves, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 67.
- [56] G. Dupont, *Ann. de Chim. et de Phys.* **1913**, *XXX*, 500.
- [57] H. Hermann, W. Lüttke, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 479.
- [58] R. Lett, S. Bory, B. Moreau, A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, *6*, 2299.
- [59] Y. Tamura, T. Kawasaki, M. Adachi, M. Tanio, I. Kita, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4417.
- [60] M. Gianni, M. Adams, H. G. Kuivila, K. Wursthorn, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 450.
- [61] M. Gianni, J. Saavedra, R. Myhalyk, K. Wursthorn, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 210.
- [62] R. G. Weiss, E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 403.
- [63] J. D. Slagle, T. T.-S. Huang, B. Franzus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3526.
- [64] S. Huber, F. Belaj, R. Neier, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1235.
- [65] J. Schoepfer, H. Stoeckli-Evans, R. Neier, 1992, non publié.
- [66] J. Kaiser, R. Richtar, J. Sieler, K. Schulze, M. Mühlstädt, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1977**, *133*, 879.
- [67] K. Maartmann-Moe, K. A. Sanderud, J. Songstad, *Acta Chem. Scand., Ser. A* **1984**, *38*, 187.
- [68] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [69] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, 'Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie', 2nd Ed., Georg Thieme, Stuttgart, 1984.
- [70] 'Handbook of Chemistry and Physics', 67th Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1986.
- [71] S. R. Wilson, L. R. Phillips, K. J. Natalie, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3340.
- [72] M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162.
- [73] J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 1.
- [74] J. Hine, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1236.
- [75] C. D. Ritchie, in 'Physical Organic Chemistry', 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, 1990, p. 53.

- [76] C. Walsch, in 'Enzymatic Reaction Mechanisms', Ed. Freeman, San Francisco, 1979, p. 891.
- [77] J. Stauton, in 'Primary Metabolism', Calrondon Press, Oxford, 1978, p. 23.
- [78] R. Neier, travail d'habilitation : 'Variationen zu [2+2]- und [4+2]-Cycloadditionen', Institut de Chimie Organique, Université de Fribourg (Suisse), 1989, non publié.
- [79] M. D. Bratby, G. I. Fray, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 970.
- [80] E. J. Corey, J. E. Munroe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6129.
- [81] R. K. Boeckman, C. Flann, K. M. Poss, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4359.
- [82] M. J. Carter, I. Fleming, *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1976**, 679.
- [83] D. A. Evans, C. A. Bryan, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2891.
- [84] J. Sauer, R. Sustmann, *Ann. Chem.* **1980**, *92*, 773.
- [85] D. E. Giles, in 'The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives Part 1', Ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1977, p. 436.
- [86] J. March, in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985, p. 244.
- [87] K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, *Ann. Chem.* **1949**, *564*, 79.
- [88] H. R. Snyder, G. I. Poos, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4104.
- [89] G. A. Cordell, in 'Introduction to Alkaloids', John Wiley & Sons, New York, 1981, p. 761.
- [90] G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2073.
- [91] G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3099.
- [92] W. Nagata, S. Hirai, T. Okumura, K. Kawata, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1650.
- [93] P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4121.
- [94] P. Rosenmund, W. H. Hassa, J. Bauer, R. Frische, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1871.
- [95] T. Imanishi, N. Yagi, H. Shin, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4001.
- [96] T. Imanishi, N. Yagi, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4202.
- [97] B. M. Trost, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8516.
- [98] B. M. Trost, S. A. Goldeski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930.
- [99] B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7779.
- [100] A. Hajós, in 'Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie', Georg Thieme, Stuttgart, 1981, Band IV/1d, p. 341.

- [101] D. Bourgin, travail de diplôme : 'Untersuchung der Reaktivitaet der thiocarbamategruppe', Institut de Chimie Organique, Université de Fribourg (Suisse), 1987, non publié.
- [102] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710.
- [103] K. A. Jorgensen, A-B. A. Ghattas, S-O. Lawesson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *38*, 1163.
- [104] H. J. Jones, R. Fairweather, *Makromol. Chem.* **1969**, *128*, 279.
- [105] M. Hdlicky, *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 100.
- [106] H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702.
- [107] R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.
- [108] M. S. Brown, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3261.
- [109] H. H. Wasserman, D. J. Hlasta, A. W. Tremper, J. S. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 549.
- [110] M. S. Manhas, S. J. Jeng, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1246.
- [111] J. Stirling, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3676.
- [112] V. Stoilova, L. S. Trifonov, A. S. Orahovats, *Synthesis* **1979**, 105.
- [113] T. Gallgher, M. Giles, R. S. Subramanian, M. S. Hadley, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 166.
- [114] M. P. Cava, C. K. Wilkins, D. R. Dalton, K. Bessho, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *30*, 3772.
- [115] I. Morishima, K. Yoshikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2950.
- [116] S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1842.
- [117] Belstein, 'Handbook of Organic Chemistry', Springer-Verlag, Berlin, 1979, E V 20/5, p. 88.
- [118] R. Raap, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 1324.
- [119] E. Vedejs, C. F. Marth, R. Ruggeri, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3940.
- [120] M. Schlosser, F. Christmann, *Angew. Chem.* **1966**, *1*, 115.
- [121] J. Sauer, *Ann. Chem.* **1965**, *79*, 76.
- [122] E. J. Gabe, Y. Le Page, J. -P. Charland, F. L. Lee, *J. Appl. Crystallogr.* **1989**, *22*, 384.
- [123] 'International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV', Kynoch Press, Birmingham, England, 1974.
- [124] G. Strang, in 'Linear Algebra and Its Applications', 2nd Ed., Academic Press, New York, 1980, p. 103.

**Annexe 1 : Détermination des structures par rayons X**

Les mesures sont faites à l'aide d'un diffractomètre Stoe-Siemens AED2 à quatre cercles muni d'une source de radiation  $\text{MoK}_\alpha$  et d'un monochromateur graphite. Les structures sont résolues avec des méthodes directes utilisant le système NRCVAX [122]. Ce même système est utilisé pour l'affinement et tous les autres calculs effectués. Les facteurs de diffusions atomiques utilisés par NRCVAX proviennent des "International Tables for X-ray Crystallography, Vol IV" [123]. Les atomes d'hydrogène sont inclus dans les calculs et leur position est maintenue fixe ( $U_{\text{iso}} = U_{\text{eq}}(\text{attaché à C ou N}) + 0.01 \text{ \AA}^2$ ). Les autres atomes ( $\neq \text{H}$ ) sont affinés anisotropiquement en utilisant une méthode matricielle des moindres carrés pondérés.

Les caractéristiques des cristaux et les spécifications des mesures pour les composés analysés, soit le dithiocyanate *rac.* (Z) 16 et l'acétamide *cis* 147, sont données dans le tableau i.

Les structures en 3 dimensions et les paramètres (longueurs de liaison, angles de liaison et angles de torsion) pour ces molécules sont rassemblés dans les tableaux ii et v.

Le contenu des mailles élémentaires et l'arrangement du cristal sont donnés dans les tableaux iii, iv, vi et vii.

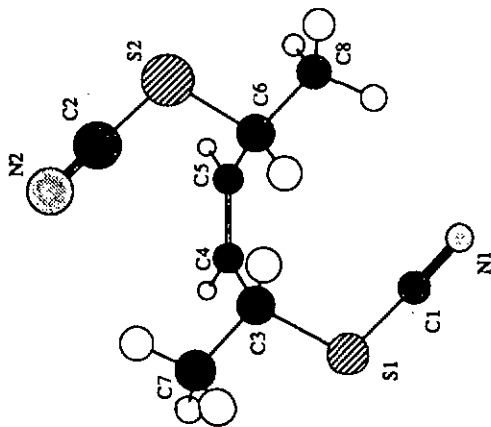
Tableau 1 : Crystal data, details of data collection and structure refinement for :

	dithiocyanate	acetamide
	<i>rac.</i> (Z) 16	<i>cis</i> 147
Formula :	$C_8H_{10}N_2S_2$	$C_{10}H_{15}NO_3$
Molecular weight :	198.30	197.23
Crystal colour/habit :	transparent rods	transparent rods
Crystal system :	triclinic	orthorhombic
Space group :	$P\bar{1}$	Pbca
Z :	2	8
$D_{calc}$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1.247	1.235
$m(MoK_{\alpha})$ [mm <sup>-1</sup> ]:	0.44	0.09
Crystal size [mm] :	0.49	0.72
	0.27	0.30
	0.19	0.15
<u>Cell parameters:</u> least squares fit of -		
N reflections :	21	13
2 $\theta$ range [°] :	28 - 37	28 - 37
a [Å] :	7.973(10)	9.435(1)
b [Å] :	8.753(7)	13.419(3)
c [Å] :	8.941(6)	16.759(2)
a [°] :	62.45(3)	90
b [°] :	73.04(4)	90
c [°] :	84.96(5)	90
V [Å <sup>3</sup> ] :	528.3(9)	2121.8(6)
Scan method :	$\omega/2\theta$	$\omega/\theta$
$\theta_{max}$ [°] :	0.0	50.0
h,k,l range :	$\pm 7, +8, \pm 8$	+11,+15,+19
No. of references reflns :	1	2
variation [%] :	2	2.6
No. unique reflections :	974	1864
No. reflns in refinement :	690	870
$I > x \sigma(I)$ , where x =	2.5	2.0

No. parameters refined :	109	127
Rf a):	0.089	0.092
Rw b) :	0.141	0.107
k c) :	0.01	0.0015
Max shift/sigma ratio :	0.028	0.015
Residual Density [ $e/\text{Å}^3$ ] :	+0.61(max)	+0.27(max)
	-0.39(min)	-0.29(min)

$$a) R_f = \frac{\sum(F_o - F_c)}{\sum F_o} \quad b) R_w = [\sum w(F_o - F_c)^2 / \sum w F_o^2]^{1/2} \quad c) w^{-1} = \sigma^2(F_o) + k(F_o)^2$$

Tableau ii : Structure RX du dithiocyanate rac. (Z) 16



bond lengths [Å] :

S1-C1	1.623 (16)
S1-C3	1.849 (10)
S2-C2	1.686 (17)
S2-C6	1.857 (9)
N2-C2	1.154 (21)
N1-C1	1.189 (22)
C3-C4	1.495 (14)
C3-C7	1.490 (16)

torsion angles [Å] :

C3-S1-C1-N1	42.1 (10)
C1-S1-C3-C4	60.9 (10)
C1-S1-C3-C7	-177.1 (14)
C6-S2-C2-N2	-175.0 (13)
C2-S2-C6-C5	59.5 (9)
C2-S2-C6-C8	-178.0 (13)
S1-C3-C4-C5	-111.3 (13)
C7-C3-C4-C5	131.4 (17)
C3-C4-C5-C6	0.9 (7)
C4-C5-C6-S2	-113.5 (13)
C4-C5-C6-C8	131.4 (17)

1.335 (16)

1.476 (15)

1.507 (17)

101.1 (5)

101.0 (6)

176.3 (12)

178.2 (11)

109.0 (7)

105.7 (7)

113.2 (9)

127.8 (9)

127.5 (9)

107.8 (7)

103.6 (7)

115.2 (9)

bond angles [°] :

C1-S1-C3

C2-S2-C6

S1-C1-N1

S2-C2-N2

S1-C3-C4

S1-C3-C7

C4-C3-C7

C3-C4-C5

C4-C5-C6

S2-C6-C5

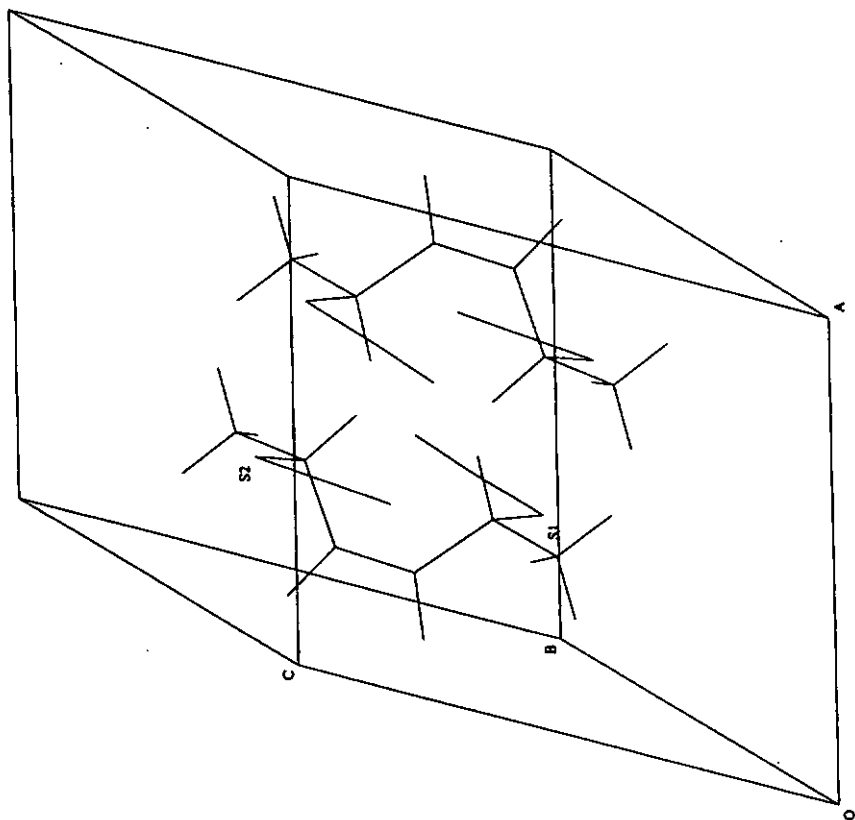
S2-C6-C8

C5-C6-C8

C4-C5

C5-C6

C6-C8

Tableau iii : maille élémentaire pour *rac.* (Z) 16

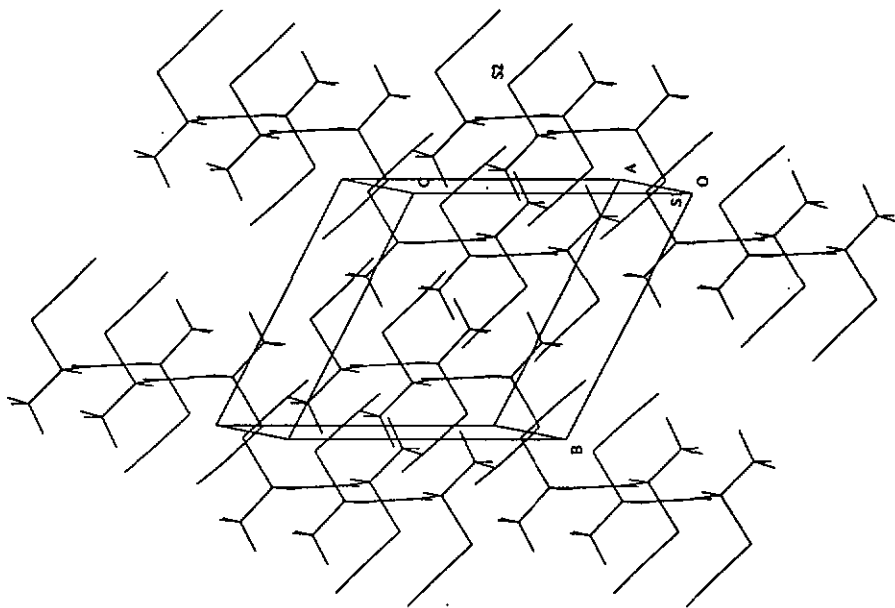
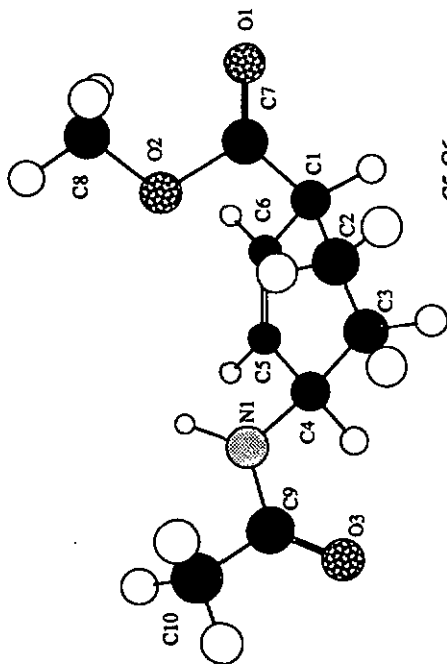
Tableau iv : arrangement du cristal pour *rac*. (Z) 16

Tableau v : Structure RX de : l'acétamide cis 147



bond lengths [Å] :

O1-C7	1.166 (9)
O2-C7	1.343 (9)
O2-C8	1.451 (8)
O3-C9	1.233 (8)
N1-C4	1.442 (8)
N1-C9	1.347 (8)
C1-C2	1.563 (9)
C1-C6	1.488 (11)
C1-C7	1.515 (10)
C2-C3	1.516 (9)
C3-C4	1.517 (10)
C4-C5	1.528 (9)

bond angles [°] :

C5-C6	1.323 (10)
C9-C10	1.497 (10)
N1..HN1	0.96
O3..HN1	1.957 (4)
O3..N1	2.857 (6)
C7-O2-C8	117.1 (6)
C4-N1-C9	122.1 (5)
C2-C1-C6	110.7 (5)
C2-C1-C7	111.0 (6)
C6-C1-C7	111.4 (5)
C1-C2-C3	109.4 (6)
C2-C3-C4	111.6 (5)
N1-C4-C3	111.2 (5)

N1-C4-C5	108.9 (5)
C3-C4-C5	111.3 (5)
C4-C5-C6	123.9 (6)
C1-C6-C5	123.6 (6)
O1-C7-O2	122.3 (6)
O1-C7-C1	125.5 (7)
O2-C7-C1	112.1 (6)
O3-C9-N1	120.3 (6)
O3-C9-C10	122.2 (6)
N1-C9-C10	117.5 (5)
N1-HN1..O3	155.5 (3)

torsion angles [°] :

C8-O2-C7-O1	-0.8 (4)
C8-O2-C7-C1	176.2 (8)
C9-N1-C4-C3	-84.9 (6)
C9-N1-C4-C5	152.1 (7)
C4-N1-C9-O3	-4.2 (3)
C4-N1-C9-C10	175.2 (7)
C6-C1-C2-C3	49.2 (5)
C7-C1-C2-C3	173.4 (8)
C2-C1-C6-C5	-19.0 (4)
C7-C1-C6-C5	-143.0 (8)
C2-C1-C7-O1	116.9 (8)
C2-C1-C7-O2	-60.1 (5)
C6-C1-C7-O1	-119.3 (8)
C6-C1-C7-O2	63.8 (5)
C1-C2-C3-C4	-62.8 (5)
C2-C3-C4-N1	-78.9 (6)
C2-C3-C4-C5	42.7 (4)
N1-C4-C5-C6	111.6 (7)
C3-C4-C5-C6	-11.3 (4)
C4-C5-C6-C1	-0.2 (3)

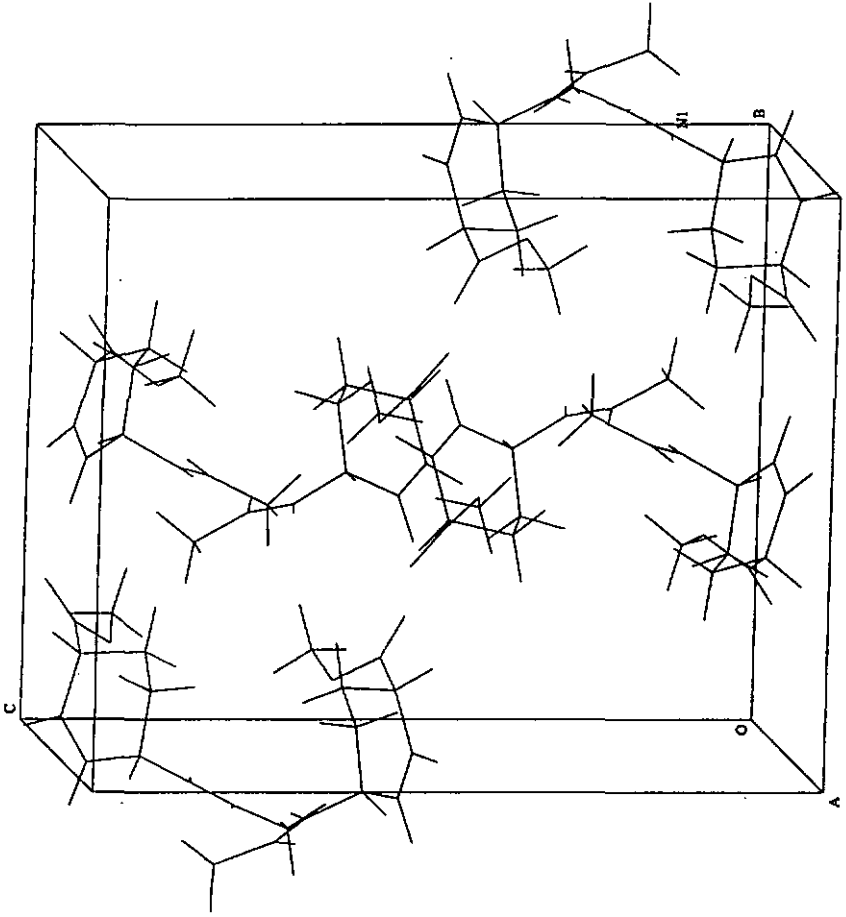


Tableau vi : maille élémentaire pour cas 147

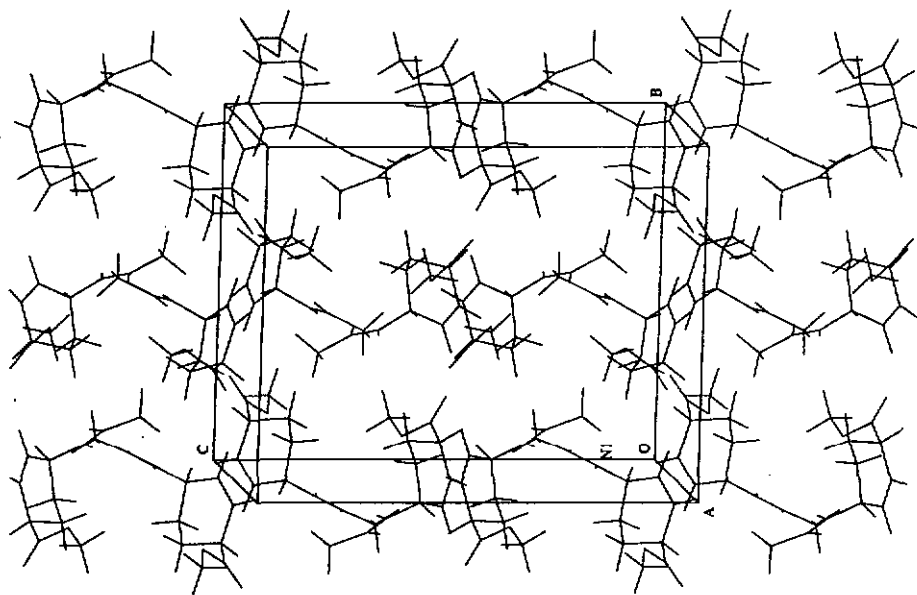


Tableau vii : arrangement du cristal pour cis 147

**Annexe 2 : Méthode des moindres carrés**

Dans ce travail le problème suivant est posé :

- a) il faut considérer au départ un mélange de 4 éduits différents  $E_1, E_2, E_3$  et  $E_4$  avec les proportions connues pour chaque composé :

$$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_4 \text{ avec } \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4 = 1 \quad (\text{I})$$

- b) la transformation de ce mélange donne un mélange de 3 produits  $P_1, P_2$  et  $P_3$  avec les proportions également connues :

$$\beta_1, \beta_2, \beta_3 \text{ avec } \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 = 1 \quad (\text{II})$$

En considérant  $n$  transformations avec  $n$  proportions d'éduit différentes la transformation globale est donnée comme suit :

$$\alpha_{1n} E_1 + \alpha_{2n} E_2 + \alpha_{3n} E_3 + \alpha_{4n} E_4 \longrightarrow \beta_{1n} P_1 + \beta_{2n} P_2 + \beta_{3n} P_3 \quad (\text{III})$$

Pour chaque éduit  $E_i$  pur il existe des facteurs de distribution  $x_{ij}$  tels que :

$$E_i \longrightarrow x_{i1} P_1 + x_{i2} P_2 + x_{i3} P_3 \text{ pour } i = 1, 2, 3, 4 \quad (\text{IV})$$

Pour chaque transformation de mélanges avec les proportions  $\alpha_{in}$  et  $\beta_{jn}$  connues la relation (V) peut être déduite de (I) et (II).

$$\beta_{jn} = \sum_{i=1}^4 \alpha_{in} x_{ij} \text{ pour la transformation } n \text{ avec } j = 1, 2, 3 \quad (\text{V})$$

Un système formel de  $3n$  équations à 12 inconnues est ainsi généré. Pour résoudre ce système il faut donc au minimum 4 transformations différentes. En fait, il est possible d'effectuer des transformations avec des éduits avec  $n$  compositions différentes et avec  $n > 4$ , le système est *sur-déterminé*. Un tel système peut être résolu par l'algèbre linéaire avec la *méthode des moindres carrés* (*Least-Squares*) [124]. Ce système se présente sous une forme matricielle du type (VI).

$$B = AX \quad (\text{VI})$$

Les matrices A, B, X étant définies comme suit :

$$A = \begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{21} & \alpha_{31} & \alpha_{41} \\ \alpha_{12} & \alpha_{22} & \alpha_{32} & \alpha_{42} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \alpha_{1n} & \alpha_{2n} & \alpha_{3n} & \alpha_{4n} \end{pmatrix} \quad B = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{21} & \beta_{31} \\ \beta_{12} & \beta_{22} & \beta_{32} \\ \dots & \dots & \dots \\ \beta_{1n} & \beta_{2n} & \beta_{3n} \end{pmatrix} \quad X = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{21} & x_{31} \\ x_{12} & x_{22} & x_{32} \\ x_{13} & x_{23} & x_{33} \\ x_{14} & x_{24} & x_{34} \end{pmatrix} \quad (\text{VII})$$

La matrice X est inconnue. Il s'agit alors de trouver une solution pour X qui minimise le terme de l'erreur entre le facteur à calculer AX et les données expérimentales de B (VIII). Avec les matrices A et B connues et il ne reste plus qu'à calculer la matrice des solutions  $\bar{X}$  avec la formule suivante (IX).

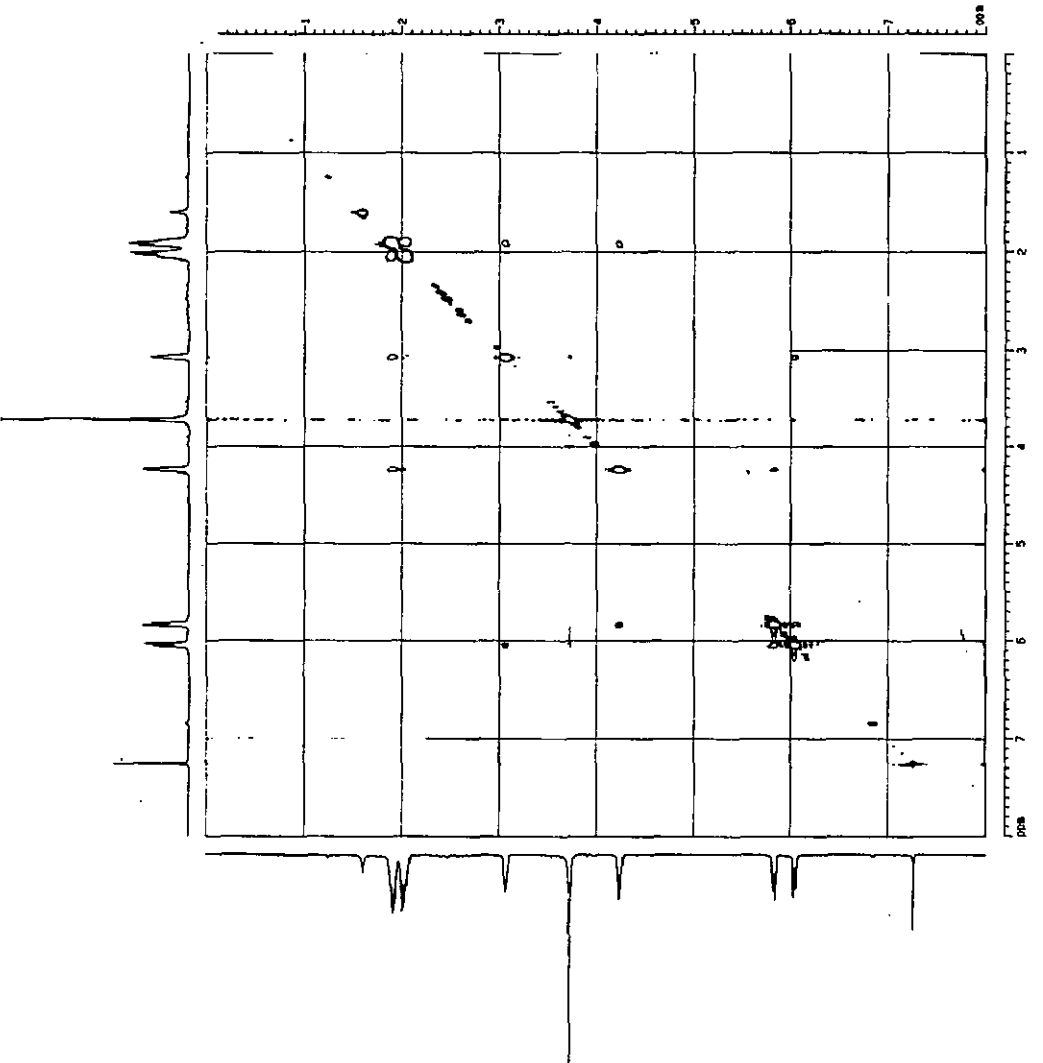
$$\text{Err}^2 = \| AX - B \|^2 \quad (\text{VIII})$$

$$\bar{X} = \frac{A^T B}{A^T A} \quad (\text{IX})$$

**Annexe 3 : Spectres NOESY, COSY et HETCOR**

**Spectre i : NOESY de l'isothiocyanate *cis* 111**

Name schaefer  
 EXPNO 16  
 PROCNO 1  
 F2 - acquisition Parameters  
 DATE\_0106  
 TIME 14.25  
 PULPROG mezzflya  
 SOLVENT CDCl3  
 CONCENT 0.3  
 FIDRES 1.382004 Hz  
 CH 136.0 MHz  
 CR 512  
 NUC1 1H  
 NU1 1H  
 AL1 8.000000  
 PL 11.0 dB  
 PR 0.0000330 sec  
 DR 3.0000000 sec  
 DE 195.8 MHz  
 SFO1 400.136251 MHz  
 SF 400.136251 MHz  
 TD 32768  
 NS 0  
 DS 4  
 US 4  
 THS 0.0001500 sec  
 F1 - acquisition parameters  
 PRO 2D  
 TD 323  
 SFO1 400.136 MHz  
 FIDRES 13.700020 Hz  
 SF 400.136 MHz  
 F2 - Processing parameters  
 SI 1024  
 SF 400.1363000 MHz  
 SSB 2  
 ETW 0.0 Hz  
 LB 0.0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40  
 F1 - Processing parameters  
 SI 1024  
 SF 400.1363000 MHz  
 SSB 2  
 ETW 0.0 Hz  
 LB 0.0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40  
 2D NMR list parameters  
 CQZ 20.00 Hz  
 CQ1 20.00 Hz  
 CQ2 20.00 Hz  
 CQ3 20.00 Hz  
 F2RES 8.004 GHz  
 F2FID 32768  
 F2SI 1024  
 F2SF 400.136 MHz  
 F2WDW 0.0 Hz  
 F2SSB 2  
 F2GB 0  
 F2PC 1.40  
 F2SFO 400.1363000 MHz  
 F2SF2 400.1363000 MHz  
 F2SFS 0.00051 GHz  
 F2SFD 100.25568 Hz  
 F2SFC 100.25568 Hz



Spectre ii : NOESY de l'isothiocyanate *trans* 112

Current Data Parameters  
 NAME schwafer  
 EXPNO 100  
 PROCNO 1

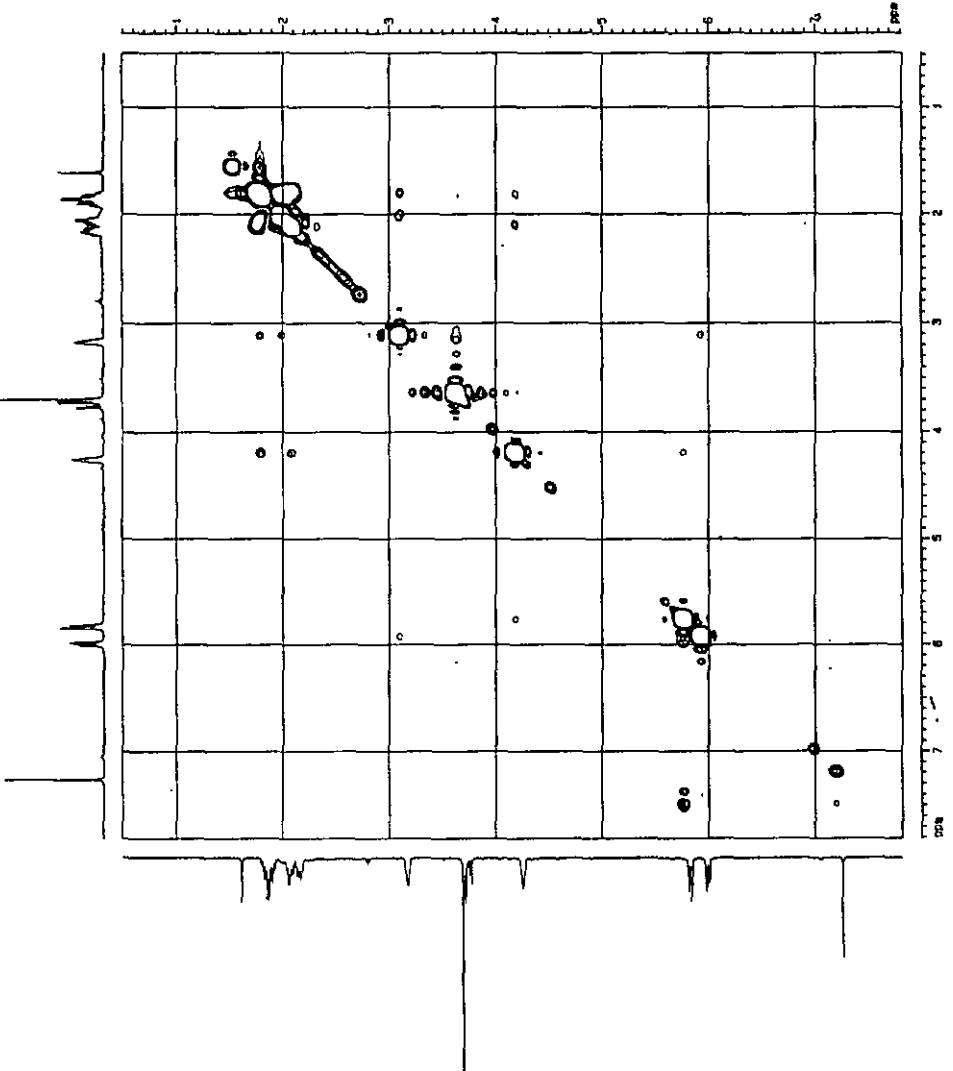
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20030801  
 Time 20:30  
 PULPROG zgpg30  
 SOLVENT MeCN  
 AI 0.187960 sec  
 FIDRES 2.977263 Hz  
 SF 400.136214 MHz  
 DS 4  
 NUC1 13C  
 NUC2 1H  
 H1 1.00  
 D1 0.000000 sec  
 P1 11.5 usec  
 D2 0.000000 sec  
 SFO1 400.136214 MHz  
 SFO2 100.628456 MHz  
 TD 65536  
 F2 204.9  
 SFO3 400.136214 MHz  
 SFO4 100.628456 MHz

F1 - Acquisition Parameters  
 F1 400  
 TD 65536  
 SFO1 400.136214 MHz  
 SFO2 100.628456 MHz  
 SFO3 251.521978 MHz  
 SFO4 101.625378 MHz

F2 - Processing Parameters  
 SI 32768  
 SF 400.136214 MHz  
 DS 4  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 CB 0  
 PC 1.40

F1 - Processing Parameters  
 SI 32768  
 SF 400.136214 MHz  
 DS 4  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 CB 0  
 PC 1.40

30 MHz 0.15% parameters  
 CQZ 20.00 cm  
 CQ1 20.00 cm  
 PEPLO 7.000 ppm  
 FOLY 814.10 Hz  
 F2H1 194.43 Hz  
 F2H2 194.43 Hz  
 F2H3 7.010 ppm  
 F2H4 8129.10 Hz  
 F2H5 8.468 ppm  
 F2H6 296.47 Hz  
 F2H7 296.47 Hz  
 F2H8 148.4628 Hz/cm  
 F2H9 148.4628 Hz/cm  
 F2H10 8.39698 ppm/cm  
 F2H11 148.4628 Hz/cm  
 F2H12 148.4628 Hz/cm



Spectre iii : COSY de l'isothiocyanate *trans* 112

Current Data Parameters  
 CONG schaefer 2  
 PROCNO 1

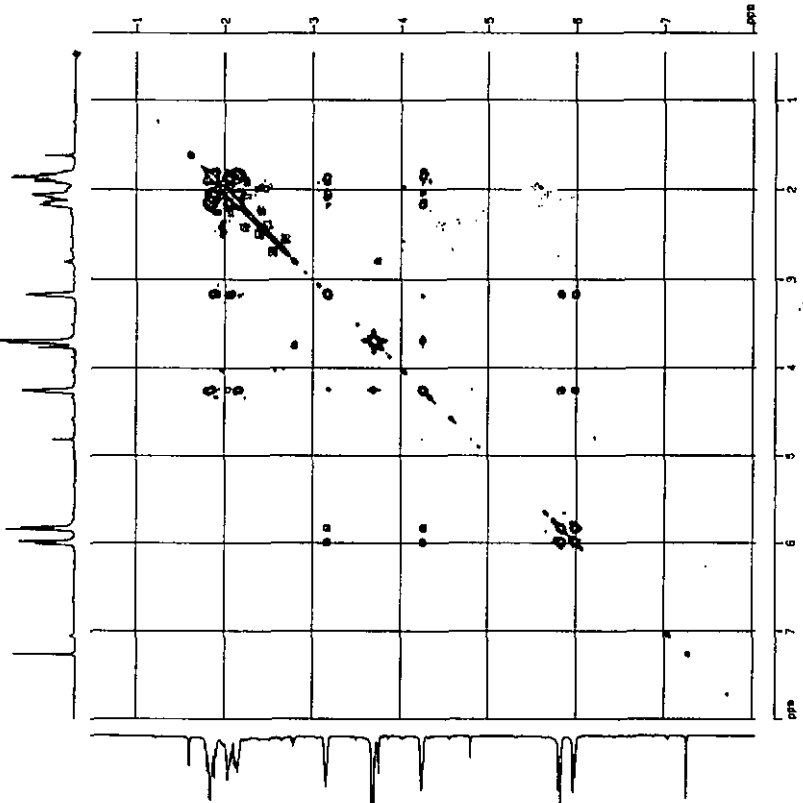
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 09/05/94  
 Time 0.40  
 PULPROG zgpg30  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1638  
 DS 4  
 SW 12.500 kHz  
 FWH 200 Hz  
 AQUEOUS 1H  
 H1 1 dB  
 D1 2.500000 sec  
 P1 11.5 urec  
 QP 0.000030 sec  
 SFO1 200.130 MHz  
 SFO2 400.140000 MHz  
 TD 32768  
 FID 1024  
 NS 8  
 DS 4  
 INE 0.000300 sec

F1 - Acquisition parameters  
 NS 2048  
 TD 2048  
 SFO1 400.1361 MHz  
 SFO2 11.637152 Hz  
 FIDRES 7.573 cps

F2 - Processing parameters  
 SI 312  
 SF 400.136060 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

F1 - Processing parameters  
 SI 312  
 SF 400.136060 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0

2D NMR data parameters  
 CQZ 17.000 Hz  
 CQY 17.000 Hz  
 F2AQ 0.000 Hz  
 F2B1 3201.000 Hz  
 F2B2 0.483 Hz  
 F2B3 185.42 Hz  
 F1D0 8.037 Hz  
 F1D1 28.157 Hz  
 F1D2 0.000 Hz  
 F1H1 200.07 Hz  
 F2PPMCH 0.44333 ppm/cm  
 F1PPMCH 177.35143 Hz/cm  
 F2FREQ 0.44333 ppm/cm  
 F1FREQ 177.35088 Hz/cm



Spectres iv : NOESY de l'acétamide *cis* 147

Current Date Parameters  
 SCHMIEP  
 1  
 1

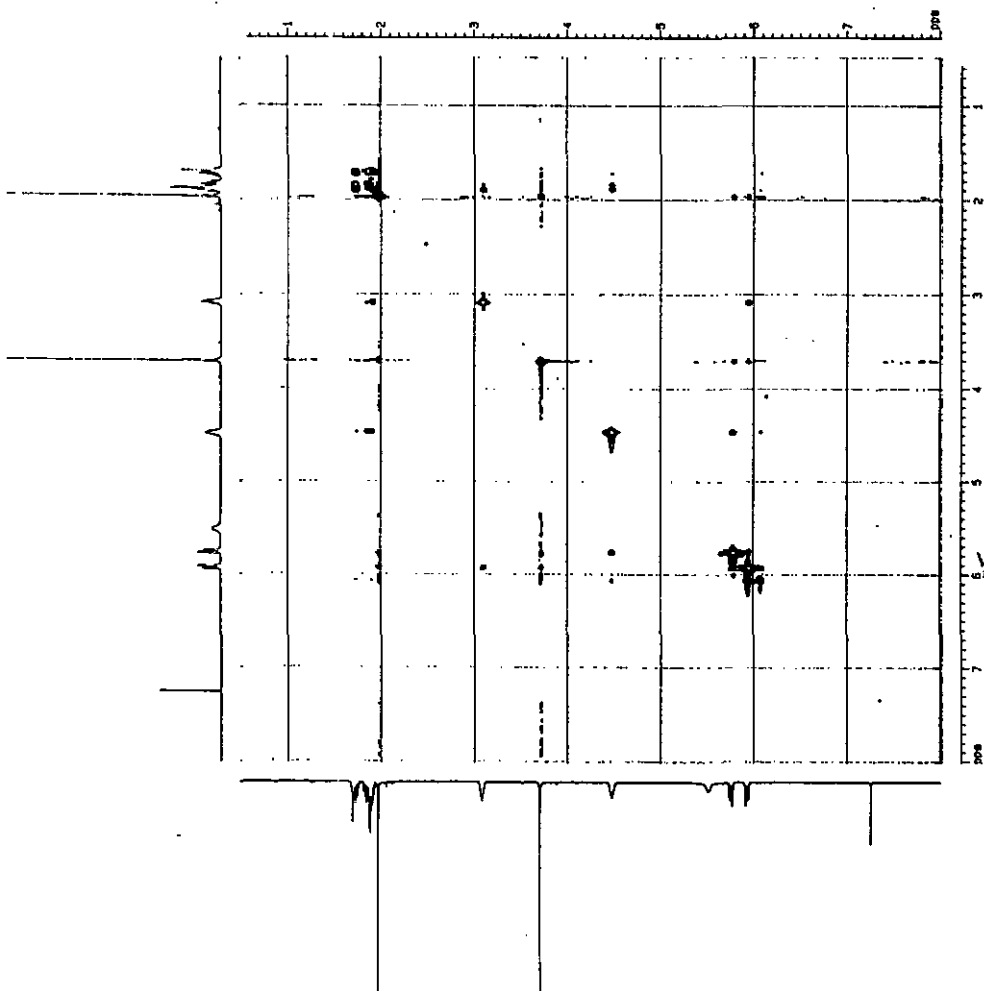
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 02/12/10  
 Time 15:37  
 Name 147  
 SOLVENT MeOH  
 AC 0.1329840 sec  
 FIDRES 1.470727 Hz  
 QM 156.0 usec  
 WALTZ16 120  
 H1 1.00  
 H4 1  
 P1 6.0000000 sec  
 F1 11.5 usec  
 SFO 0.0750210 sec  
 SFO 3.0000000 sec  
 SFO 1.0000000 sec  
 SFO1 400.1302844 MHz  
 SFO2 501.2500000 MHz  
 TO 20.00  
 NS 4  
 DS 4  
 SW 0.0001000 sec

F1 - Acquisition Parameters  
 NS 256  
 SFO1 400.13031 MHz  
 SFO2 511.82733 MHz  
 SW 7.520 MHz

F2 - Processing Parameters  
 SI 124  
 SF 400.1342000 MHz  
 SFO 511.82733 MHz  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

F1 - Processing Parameters  
 SI 412  
 SF 1701  
 SFO 400.1342000 MHz  
 SFO 511.82733 MHz  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

2D NMR Data Parameters  
 CH2 10.00 cm  
 CH1 10.00 cm  
 F2 10.00 cm  
 F2D 3200.00 Hz  
 F2R1 0.007 000  
 F2R2 154.78 Hz  
 F2R3 8.014 000  
 F2R4 3200.78 Hz  
 F2R5 154.78 Hz  
 F2R6 8.014 000  
 F2R7 3200.78 Hz  
 F2R8 154.78 Hz  
 F2R9 8.014 000  
 F2R10 3200.78 Hz  
 F2R11 154.78 Hz  
 F2R12 8.014 000



Spectres v : COSY de l'acétamide *cis* 147

Current Date Parameters  
 schwafer  
 4  
 1

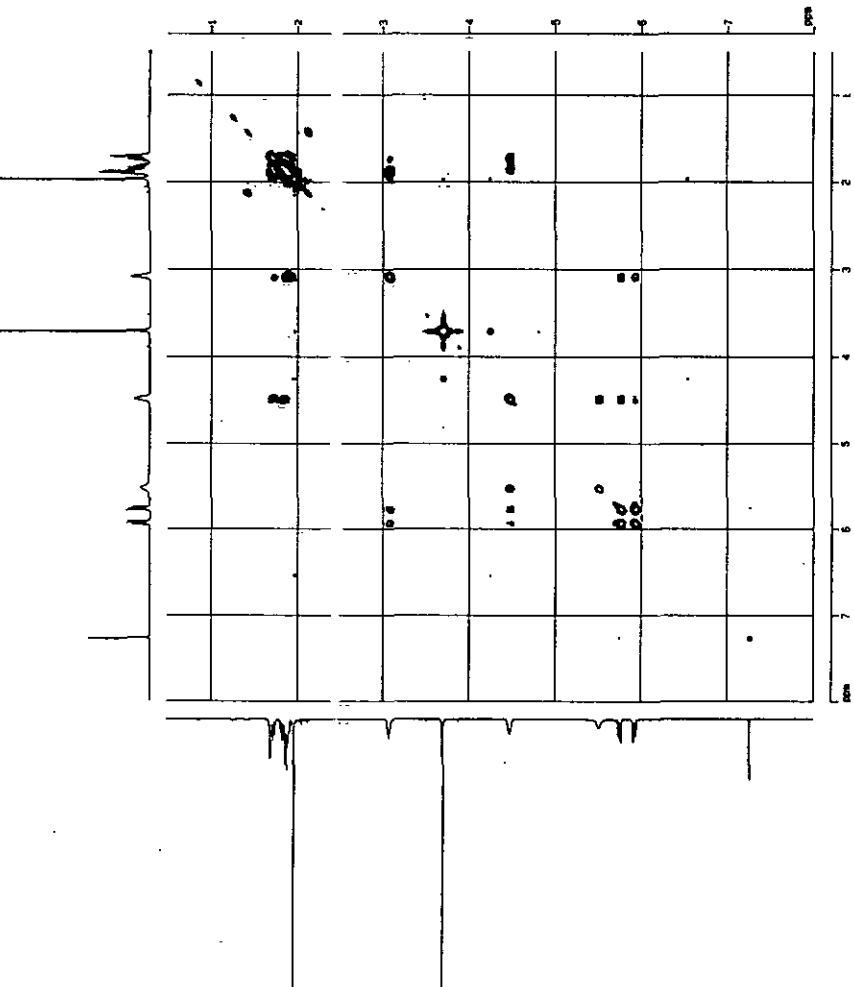
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 5/20/87  
 Time 23:27  
 PULPROG cegps  
 SOLVENT d<sub>2</sub>O  
 NS 1024  
 DS 2  
 FREQS 250.134 MHz  
 IN 165.0 MHz  
 AN 1024  
 H1 1H  
 H2 1H  
 D1 1.00  
 D2 2.500000 sec  
 D3 0.000000 sec  
 D4 0.000000 sec  
 DE 207.5 MHz  
 SFO 250.134 MHz  
 BR1 2042.00 Hz  
 TD 1024  
 GS 4  
 SC 14  
 T1 0.000350 sec  
 T2 0.000350 sec

F1 - Acquisition Parameters  
 FID 3  
 TD1 256  
 F2 400.134 MHz  
 FREQS 117.702814 Hz  
 IN 7.250 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 512  
 SF 400.134 MHz  
 DS 2  
 SFO 400.1343523 MHz  
 ST 0  
 SFE 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 BR 0  
 PC 1.40

F1 - Processing parameters  
 SI 512  
 SF 400.1343523 MHz  
 ST 0  
 SFE 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 BR 0  
 PC 1.40

2D NMR list parameters  
 CR2 18.00 cm  
 CR1 18.00 cm  
 F2P10 0.000 000  
 F2P11 200.07 Hz  
 F2P12 18.500 Hz  
 F2P13 200.07 Hz  
 F2P14 0.000 000  
 F2P15 200.07 Hz  
 F2P16 0.000 000  
 F2P17 200.07 Hz  
 F2P18 18.500 Hz  
 F2P19 0.000 000  
 F2P20 185.72258 Hz/cm  
 F1P10 0.41587 Hz/cm  
 F1P11 185.72258 Hz/cm  
 F1P12 0.41587 Hz/cm



Spectres vi : HETCOR (<sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H) de l'acétamide *cis* 147

Current File Parameters  
 Name: ac147  
 Date: 19980804  
 Time: 10.00  
 Processor: 1  
 Acquisition Parameters  
 Nucleus: 13C  
 PULPROG: zgpg30  
 SOLVENT: DMSO  
 F2: 125.760 MHz  
 F1: 600.136 MHz  
 INSTRUM: spect  
 PROCNO: 1  
 SFO: 125.760 MHz  
 SF1: 600.136 MHz  
 AQ: 1.00000000 sec  
 SI: 32768  
 SF: 125.760 MHz  
 FIDRES: 0.33000000 Hz  
 AXC1: 13C  
 AX: 125.760 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Nucleus: 1H  
 PULPROG: zgpg30  
 SOLVENT: DMSO  
 F2: 500.136 MHz  
 F1: 125.760 MHz  
 INSTRUM: spect  
 PROCNO: 1  
 SFO: 500.136 MHz  
 SF1: 125.760 MHz  
 AXC1: 13C  
 AX: 125.760 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec  
 F1 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 125.760 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec  
 F2 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 500.136 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec  
 F1 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 500.136 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec  
 F2 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 125.760 MHz  
 D1: 0.20000000 sec  
 D2: 2.00000000 sec  
 D3: 1.00000000 sec  
 D4: 1.00000000 sec  
 D5: 1.00000000 sec  
 D6: 1.00000000 sec  
 D7: 1.00000000 sec  
 D8: 1.00000000 sec  
 D9: 1.00000000 sec  
 D10: 0.00000000 sec

