

Université de Neuchâtel
Faculté des Sciences

Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes Substitués et leurs Applications dans un Procédé Tandem Réaction de *Diels-Alder* / Réarrangement Sigmatropique [3,3] : Vers une Nouvelle Synthèse Totale de l'*Ibogamine*

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

Sébastien LANASPEZE

Titulaire du D.E.A. « Chimie des Biomolécules et Applications »
de l'Université Paul Sabatier-Toulouse III

Juillet 2004

IMPRIMATUR POUR LA THESE

Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes substitués et leurs applications dans un procédé tandem réaction de *Diels-Alder*/réarrangement sigmatropique [3,3] : vers une nouvelle synthèse totale de l'*Ibogamine*

M. Sébastien LANASPEZE

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

FACULTE DES SCIENCES

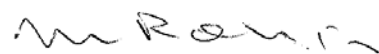
La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport des membres du jury

Mme L. Gorrichon (Toulouse F),
MM. R. Neier (directeur de thèse), R. Deschenaux
et P. Tisnes (Toulouse F)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 5 novembre 2004

La doyenne:



Prof. M. Rahier

Abréviations

S _N 1	Substitution nucléophile monomoléculaire
S _N 2	Substitution nucléophile bimoléculaire
E'	Élimination 1,4
ee	Excès énantiomérique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
R _f	<i>Retarding factor</i>
éq.	Équivalent
aq.	Aqueux
sat.	Saturé
T.A.	Température Ambiante
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Ts	<i>para</i> -Toluènesulfonyle
Ms	Méthanesulfonyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
LDA	Lithium Diisopropylamidure
LHMDS	Lithium Hexaméthylidisilylamidure
TMS	Triméthylsilyle
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMPU	Diméthylpropylèneurée
DTT	DL-1,4-Dithiothréitol
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
THF	Tetrahydrofurane
DMF	Diméthylformamide
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

Table des Matières

1. Résumé	9
1.1. Résumé.....	9
1.2. Summary.....	10
2. Introduction	12
2.1. La Synthèse Totale de Produits Naturels	12
2.1.1. Introduction générale	12
2.1.2. Historique	13
2.2. Les Réactions Tandem Appliquées à la Synthèse de Produits Naturels	19
2.2.1. Les exigences de la synthèse totale moderne	19
2.2.2. Les réactions tandem dans la synthèse de produits naturels	21
2.3. La Réaction Tandem Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique	24
2.3.1. Classifications des procédés tandem combinant réactions de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [49]	24
2.3.2. Exemples illustrant les différentes catégories de procédés tandem combinant réaction de Diels-Alder et réarrangement sigmatropique	26
2.4. Les Réactions Tandem Réaction de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3] dans le Groupe du Prof. R. Neier.....	29
2.4.1. Procédés tandem combinant réaction de Diels-Alder et réarrangement sigmatropique [3,3] Claisen, aza-Claisen, ou Ireland-Claisen	29
2.4.2. Procédés tandem combinant réaction de Diels-Alder et réarrangement sigmatropique [3,3] d'un groupe thiocyanate en isothiocyanate	32

3. L'Ibogamine : un Alcaloïde de Type *Iboga* Issu de la Plante Africaine *Tabernanthe iboga*..... 34

3.1. La <i>Tabernanthe Iboga</i>.....	34
3.1.1. Découverte des propriétés de la <i>Tabernanthe iboga</i>	34
3.1.2. La <i>Tabernanthe iboga</i> en botanique	34
3.1.3. Les propriétés de l' <i>iboga</i>	35
3.2. Les Alcaloïdes de Type <i>Ibogaine</i>.....	37
3.2.1. Numérotation des carbones et structure	37
3.2.2. Biosynthèse des alcaloïdes de type <i>iboga</i>	39
3.2.3. Etude des propriétés de l' <i>ibogaine</i> et de ses dérivés	40
3.3. Etude Bibliographique sur la Synthèse de l'<i>Ibogamine</i>	42
3.3.1. Généralités	42
3.3.2. Voies de synthèse débutant par la formation du noyau isoquinuclidine (<i>Schéma 19</i>).....	44
3.3.3. Voies de synthèse débutant par la formation du cycle à sept chaîons de type hydroazépine par réarrangement de Beckmann	47
3.3.4. Stratégies alternatives	49

4. But du Travail..... 53

4.1. Problématique.....	53
4.2. Analyse Rétrosynthétique.....	54
4.2.1. Schéma rétrosynthétique général	54
4.3. Organisation du Travail.....	55
4.3.1. Première partie : Synthèse de (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes (126)	55
4.3.2. Deuxième partie : Etude du processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir des (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués (126)	56
4.3.3. Troisième partie : Synthèse d'indoles protégés et étude de couplages « carbone-carbone »	56

5. Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes Fonctionnalisés 57

5.1. Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes Fonctionnalisés dans la Littérature..... 57

- 5.1.1. Chimie des thiocyanates et des isothiocyanates..... 57
- 5.1.2. Synthèse du (1E)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène 59
- 5.1.3. Synthèse de 1-thiocyanatobuta-1,3-diènes fonctionnalisés..... 60

5.2. Etude Rétrosynthétique pour la Synthèse des 1-Thiocyanatobuta-1,3-diènes Fonctionnalisés Désirés 61

- 5.2.1. Analyse des 1-thiocyanatobutadiènes fonctionnalisés désirés 61
- 5.2.2. Analyse rétrosynthétique 63

5.3. Synthèse de l'Enone (134), Précurseur des 1-Thiocyanatobuta-1,3-diènes Fonctionnalisés Désirés 64

- 5.3.1. Préparation de l'ylure de phosphore chloré (136) 64
- 5.3.2. Préparation de la 1-thiocyanato-3-(triphenyl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (135) 65
- 5.3.3. Préparation de la (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one (134) 68

5.4. Synthèse des (3E)-1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-Substitués 73

- 5.4.1. Préparation d'éthers d'énol à partir des cétones correspondantes..... 73
- 5.4.2. Préparation des (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués sous contrôle thermodynamique (Procédure générale PG1) 75
- 5.4.3. Préparation des (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués sous contrôle cinétique (Procédure générale PG2) 77
- 5.4.4. Conclusion..... 79

5.5. Essais de Préparation du (1Z,3E)-1-Thiocyanatohexa-1,3-diène (155) 80

- 5.5.1. Préparation du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène (155) à partir du trifluorométhanesulfonate de (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle (149e)..... 80
- 5.5.2. Préparation du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène (155) à partir du (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one (134)..... 84

6. Processus Tandem Réaction de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3] 86

6.1. La Réaction de Diels-Alder 86

- 6.1.1. La réaction de Diels-Alder : un outil formidable pour la synthèse organique 86
- 6.1.2. Réactivité de la réaction de Diels-Alder 87
- 6.1.3. Régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder 89
- 6.1.4. Stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder : règle endo 90
- 6.1.5. Enantiosélectivité de la réaction de Diels-Alder 91

6.2. Le Réarrangement Sigmatropique [3,3] du Groupement Thiocyanate en Isothiocyanate.....	91
6.2.1. Conditions requises pour le réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate en isothiocyanate	91
6.2.2. Mécanisme du réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate en isothiocyanate.....	92
6.3. Etude du Processus Réaction de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3] à partir de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-Substitués	93
6.3.1. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du modèle (1E)1-thiocyanatobuta-1,3-diène (129).....	93
6.3.2. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués et de diénophiles acycliques	95
6.3.3. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués et de diénophiles cycliques	104
7. Préparation de Dérivés Indoliques N-Protégés	108
7.1. Analyse Rétrosynthétique.....	108
7.2. Description des Différentes Stratégies.....	110
7.2.1. Préparation du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (192)	110
7.2.2. Préparation du 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (193)	112
7.2.3. Préparation de l'indole N(1)-protégé (194).....	114
7.2.4. Protection totale du tryptophol (composés 195).....	115
7.2.5. Récapitulatif (Schéma 76)	116
8. Etudes de Couplages « Carbone-Carbone »	117
8.1. Analyse Rétrosynthétique.....	117
8.2. Etude du Couplage de Suzuki-Miyaura	118
8.2.1. Cycle catalytique du couplage « carbone-carbone » de Suzuki-Miyaura	118
8.2.2. Etude d'un modèle simple de couplage « carbone-carbone » Suzuki-Miyaura...	118
8.2.3. Essais de préparation d'acides indol-2-ylboroniques N-protégés et 3-substitués	122
8.3. Etude du Couplage de Negishi.....	123
8.3.1. Cycle catalytique du palladium lors du couplage « carbone-carbone » de Negishi	123
8.3.2. Essai de couplage de type Negishi : préparation du modèle 2-méthyl-4'-nitro-biphényle (225).....	124
8.3.3. Préparation de 2-iodoindoles N-protégés (223a-d).....	124
8.3.4. Préparation du 3-(2-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)éthyl)-2-(4-nitrophényl)-1-tosyl-1H-indole (227)	127

9. Conclusions et Perspectives	129
9.1. Conclusions	129
9.2. Perspectives.....	131
9.2.1. Applications possibles pour les produits synthétisés	131
9.2.1. Vers une nouvelle synthèse totale de l'ibogamine	133
10. Partie Expérimentale : Synthèses	135
10.1. Synthèse de l'Enone (134), Précurseur Stable de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes Fonctionnalisés	135
10.1.1. Schéma de synthèse	135
10.1.2. Synthèse de la 1-chloro-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (136)	136
10.1.3. Synthèse de la 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (135)	137
10.1.4. Synthèse de la 1-thiocyanato-hex-3-(E)-èn-2-one (134)	139
10.2. Synthèse de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes Substitués (149a-e).....	140
10.2.1. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués : Schéma de synthèse .	140
10.2.2. Synthèse de 1-thiocyanatobutadiènes 2-substitués : contrôle thermodynamique (Procédure générale PGI)	141
10.2.3. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués : contrôle cinétique (Procédure générale PG2)	142
10.2.4. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes-2-yloxy silanes (149a-b)	143
10.2.5. Synthèse de sulfonates de 1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle (149c-e)	145
10.2.6. Etude de la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène	148
10.3. Etudes de Réactions Tandem Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3]	152
10.3.1. Synthèse du produit tandem modèle (178)	152
10.3.2. Synthèse de diénophiles acycliques	155
10.3.3. Synthèse de produits tandem Diels-Alder /réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de diénophiles acycliques	157
10.3.4. Synthèse de produits tandem Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] (rac-185a-d) à partir de diénophiles cycliques de type pyrrole-2,5-dione N-substitué.	160
10.3.5. Synthèse du produit tandem Diels-Alder /réarrangement sigmatropique [3,3] (rac-187) à partir du diénophile cyclique anhydride maléique	167
10.4. Synthèse de Dérivés Indoliques N-Protégés	169
10.4.1. N-Protection d'indoles par un groupement tert-butyloxycarbone (Boc)	169
10.4.2. Synthèse du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (190)	173
10.4.3. Synthèse du 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (193)	179
10.4.4. N-Protection d'indoles par un groupement para-toluènesulfonyle (Ts)	182

10.5. Synthèse de 2-Iodo-indoles N-Protégés	184
10.5.1. Schéma de synthèse	184
10.5.2. Synthèse de 2-iodo indoles N-Boc-protégés (223a-c)	185
10.5.3. Synthèse de 2-iodo indoles N-tosyl-protégés (223d-e).....	189
10.6. Etudes de Couplages « carbone-carbone »	192
10.6.1. Couplage “carbone-carbone” de type Suzuki	192
Cristallographie aux rayons X :	195
10.6.2 Couplage « carbone-carbone » de type Negishi	195
11. Partie expérimentale : Généralités	198
11.1 Méthodes analytiques et appareils	198
11.1.1 Chromatographie	198
11.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR).....	198
11.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....	199
11.1.4. Spéctrométrie de masse (MS).....	199
11.1.5. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement.....	199
11.1.6. Solvants	199
11.1.7. Produits chimiques	200
Références	202

1. Résumé

1.1. Résumé

L'efficacité d'une synthèse totale d'un produit naturel complexe est notamment liée à la longueur de la voie de synthèse choisie, c'est-à-dire au nombre de pas de synthèse impliqués dans la voie considérée. Or, un des axes de recherche de notre groupe est l'étude de procédés tandem, dont la principale application est la réduction du nombre de pas de synthèse, notamment pour la synthèse totale de produits naturels. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la séquence réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3], préalablement étudiée dans notre groupe à partir du (1*E*)-1-thiocyanatobutadiène **76** (Schéma 1) [1]. Ainsi lors de ce procédé, deux liaisons « carbone-carbone » sont créées, en introduisant deux centres de chiralité.

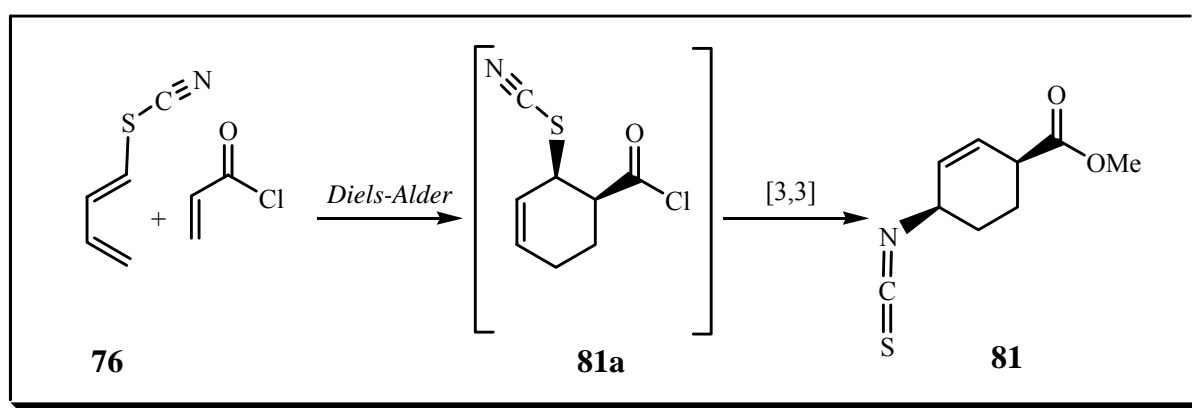
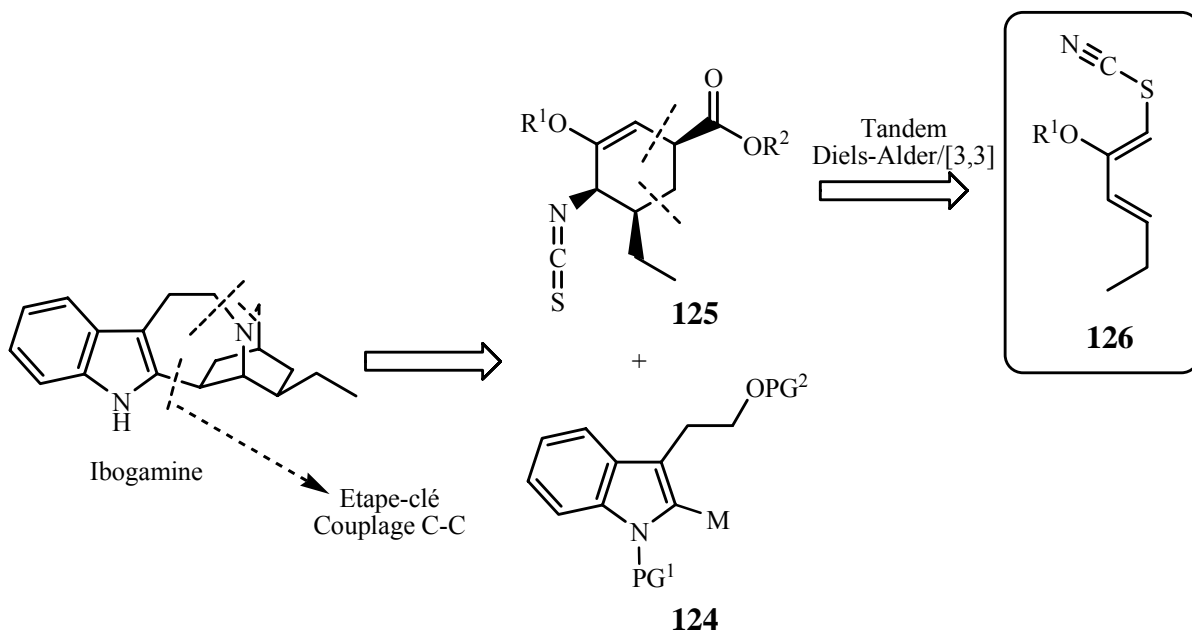


Schéma 1 : Processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3]

L'analyse rétrosynthétique que nous avons considérée concernant l'*ibogamine*, un psychotrope naturel ayant des propriétés anti-dépendance exceptionnelles, conduit au cyclohexène **125**. Celui-ci est accessible par la séquence réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir des 1-thiocyanatohexadiènes substitués **126** (Schéma 2).

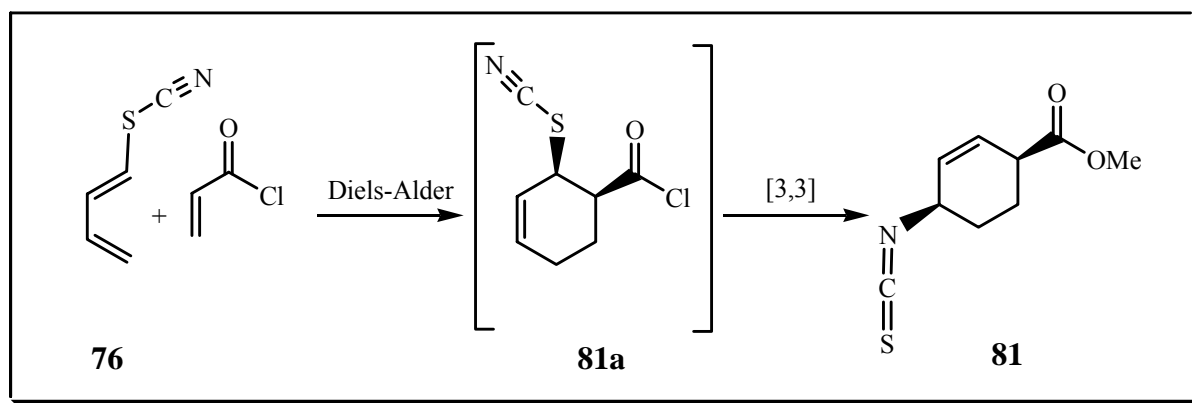
Nous nous sommes donc proposés dans ce travail de trouver une voie inédite pour la synthèse de l'*ibogamine* à partir du processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3]. Le travail de recherche que nous avons effectué se divise en quatre parties.

- Nous avons développé une synthèse courte, stéréosélective, efficace de 1-thiocyanatobutadiènes fonctionnalisés **126**.
- L'efficacité des 1-thiocyanatobutadiènes fonctionnalisés **126** dans notre procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] a été testée. Pour ce faire, des diénophiles de différente nature ont été engagés dans notre procédé tandem qui a ainsi pu être étudié.
- Une sélection d'indoles fonctionnalisés, précurseurs des indoles **124**, a été décrite, et leur implication dans la synthèse totale de l'*ibogamine* a été examinée.
- Enfin, le couplage de *Suzuki-Miyaura* et le couplage de *Negishi* ont été testés. Le couplage de *Negishi* est mieux adapté pour l'alternative que nous avons choisie. L'organozincique **124** (M = ZnCl) a été préparé et son efficacité dans un couplage C-C de type *Negishi* a été démontrée (Schéma 2).



1.2. Summary

The efficiency in total synthesis of complex natural products is linked to the length of the chosen synthesis, which means to the number of steps involved in the chosen pathway. One of the main areas of researches in our group is the study of tandem processes, an efficient tool in reducing the number of steps in synthesis, particularly in total synthesis of natural products. In our work, the main interest was the sequence *Diels-Alder* reaction / [3,3] sigmatropic rearrangement, starting from (1*E*)-1-thiocyanatobutadiene **76** (Scheme 1) [1]. Thus, in our tandem process, two “carbon-carbon” bonds are formed, introducing two centres of chirality.

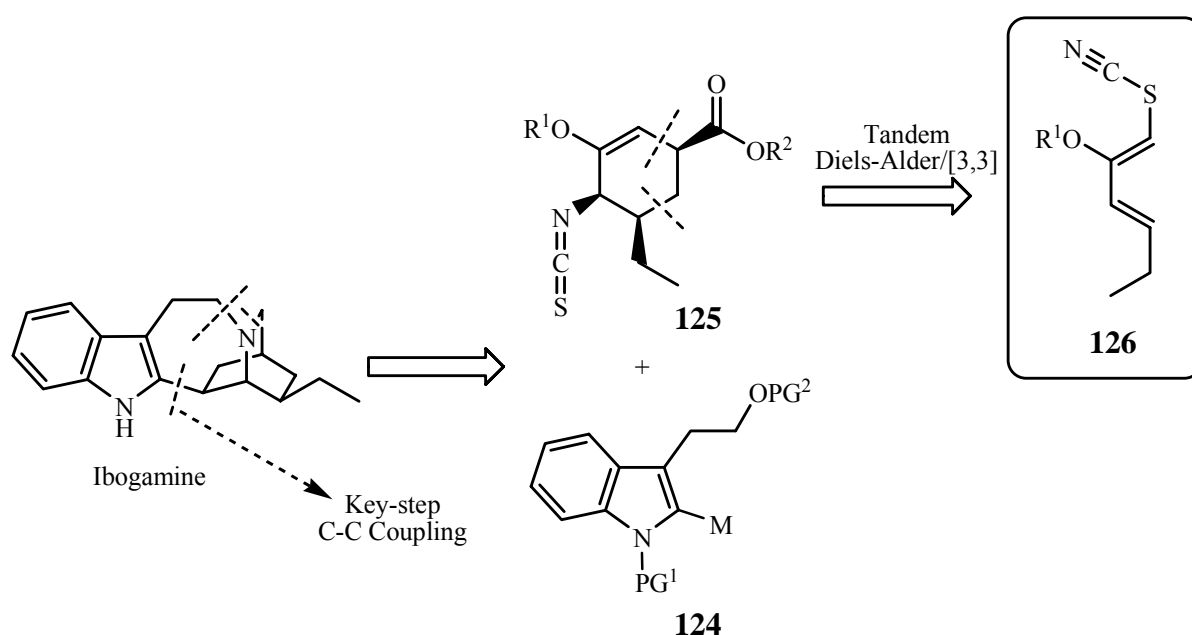


Scheme 1: Tandem process *Diels-Alder* reaction / [3,3] sigmatropic rearrangement

The retrosynthetic analysis that we considered for *ibogamine*, a natural psychotropic alkaloid with exceptional anti-addictive properties, led to cyclohexene **125**. This cyclohexene can be obtained by the sequence *Diels-Alder* reaction / [3,3] sigmatropic rearrangement starting from substituted 1-thiocyanatobutadienes **126** (Scheme 2).

Our aim was to find a new pathway for synthesis of *ibogamine* starting from the tandem process *Diels-Alder* reaction / [3,3] sigmatropic rearrangement. We report the results of the following studies.

- We developed a short, stereoselective, efficient synthesis of substituted 1-thiocyanatobutadienes **126**.
- The efficiency of the 1-thiocyanatobutadienes **126** in our tandem process *Diels-Alder* reaction / [3,3] sigmatropic rearrangement has been tested. Many different dienophiles has been applied in our tandem process to study it.
- Selected substituted indoles, precursors of indoles **124**, have been prepared in the third part and their use in total synthesis of *ibogamine* was also studied.
- Finally, the *Suzuki-Miyaura* coupling and the *Negishi* coupling were tested. The *Negishi* coupling is better adapted for our purposes. The organozincate **124** (M = ZnCl) was prepared and its efficiency in a *Negishi*-type C-C coupling process could be demonstrated (Scheme 2).



Scheme 2: General retrosynthetic scheme for *ibogamine*

2. Introduction

2.1. *La Synthèse Totale de Produits Naturels*

2.1.1. *Introduction générale [2]*

Une des principales craintes de nos sociétés occidentales est la maladie et en matière de santé, un constat assez inquiétant peut être fait. Parmi les épidémies virales les plus importantes auxquelles nos sociétés ont dû faire face, l'épidémie due au VIH/SIDA, qui a frappé les populations depuis les années 1980 n'est pas encore éradiquée dans l'occident alors qu'elle est en train de faire des ravages dans certains pays en voie de développement et notamment en Afrique ou en Asie du sud-est. En effet, selon des sources provenant de UNAIDS, en 2003, 5 millions de personnes ont été infectées, soit près de 14000 personnes par jour. Notre mode de vie et de consommation fait que le cancer reste toujours la principale cause de mortalité dans nos sociétés occidentales. Plus inquiétant encore, à cause des traitements aux antibiotiques abusifs, les différentes souches de bactéries connues sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques généralement administrés. De plus, les effets pervers de la mondialisation quant à l'alimentation des populations et l'élevage intensif ont fait émerger de nouvelles crises sanitaires telles que celle due à la « maladie de la vache folle » ou encore les flambées épidémiques qu'on peut recenser aujourd'hui, le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), la grippe aviaire ou encore la fièvre de Lassa. La lutte contre les dépendances aux drogues, mais aussi aux traitements prescrits pour d'autres maladies est également un des sujets de crainte du monde occidental. Ces différents points obligent à penser que la recherche de nouveaux composés ayant des propriétés curatives doit toujours rester une des principales priorités dans la manière de gérer la Recherche dans nos sociétés modernes.

Au lendemain d'une découverte capitale dans le domaine de la génomique telle que la mise à disposition de la séquence complète du génome humain qui va permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques, la synthèse totale et le chimiste moderne vont de nouveau se retrouver au centre de la Recherche du monde vivant. En effet, hormis cet événement, de nombreuses technologies ont été récemment développées dans la découverte de nouveaux principes actifs telles que le criblage à haut débit qui permet automatiquement d'évaluer plusieurs milliers de molécules par jour, là où un technicien parvient manuellement à en évaluer 2000 par an, ou encore la chimie combinatoire et la synthèse parallèle. Or, toutes ces différentes techniques ont la même finalité, multiplier les chances de trouver le composé optimal qui ait à la fois une sélectivité vis-à-vis de la cible thérapeutique, une efficacité maximale alliée à une toxicité minimale. Quoiqu'il en soit, l'émergence de ces techniques nécessitent dans tous les cas l'intervention du savoir faire du chimiste et de ses connaissances en synthèse totale afin de résoudre les différents problèmes liés à l'élaboration de ces composés.

Dans la recherche de molécules ayant des propriétés curatives, les scientifiques possèdent une source d'inspiration et un modèle extraordinairement efficace : la Nature. En effet, des milliards d'années d'évolution ont permis à la Nature de fournir à l'Humanité une source intarissable de composés aussi complexes que sélectifs que l'on peut obtenir grâce à l'extraction ou encore la fermentation. Le problème de l'extraction de ces composés à partir de la Nature, c'est que celle-ci n'est parfois pas aussi généreuse que ce que l'on voudrait. Ainsi l'extraction de quelques milligrammes d'une molécule active après purification nécessite parfois des tonnes de matière première, quand celle-ci est par chance facilement accessible. C'est particulièrement pour cette raison que les chimistes de synthèse ont durant ces deux derniers siècles essayé de reproduire, combiner ou même modifier ces molécules gracieusement offertes par la Nature.

2.1.2. Historique [3]

Depuis la synthèse de l'urée **1** par F. Wöhler [4] en 1828 à partir de cyanate d'ammonium, qui brisa le dogme que seule la nature pouvait fournir des molécules organiques, le chimiste organicien n'a cessé de chercher à synthétiser des produits naturels, voire de modifier ceux-ci. Ainsi lors du 19^{ème} siècle, après la synthèse de l'acide acétique **2** par H. Kolbe [5] en 1845, la synthèse sans doute la plus spectaculaire fut celle du (+)-glucose **3** en 1890 (Figure 1) par E. Fischer [6] qui est d'ailleurs devenu le deuxième Prix Nobel de chimie en 1902, après J.H. van't Hoff en 1901.

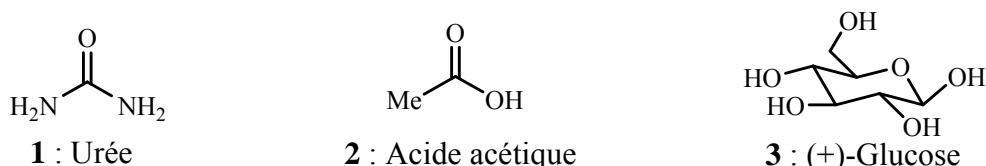


Figure 1 : Sélection de produits naturels élaborés par synthèse organique au 19^{ème} siècle

Comme dans beaucoup de domaines technologiques, le 20^{ème} siècle a été pour la synthèse totale une période très prolifique en nouvelles méthodes notamment dans l'élaboration de stratégies de conception moléculaire et dans l'analytique, ce qui a permis aux chimistes organiciens de synthétiser une myriade de nouveaux produits naturels. Avant la 2^{ème} guerre mondiale, de nombreux composés tels que par exemple l' α -terpinol **4** (W.H. Perkin, 1904) [7], le camphre **5** (G. Komppa, 1903 ; W.H. Perkin, 1904) [8] et le stéroïde équiléine **6** (W.E. Bachmann, 1939) [9] ont été synthétisés (Figure 2). La synthèse particulièrement élégante de l'alcaloïde tropinone **7** par R. Robinson en 1917 [10] en une seule étape à partir du succindialdéhyde, de la méthylamine et de l'acide 3-oxopentandioïque, et de l'hème **8** [11] par H. Fischer, a contribué à leur valoir le Prix Nobel de Chimie (H. Fischer, 1929 ; R. Robinson, 1947).

Lors de l'après-guerre jusqu'aux années 1970, un brillant chimiste changea radicalement la donne en matière de synthèse totale de produits naturels, il s'agit de R.B. Woodward, qui passa toute sa carrière de chimiste au Département de Chimie de l'Université de Harvard. Durant cette période, sa maîtrise des mécanismes réactionnels, du contrôle de la stéréochimie, lui a permis de faire progresser de manière conséquente la prédiction en matière de réactions chimiques. Lui et son groupe ont effectué une quantité impressionnante de synthèses totales de produits naturels sophistiqués dont celles de la quinine **9** (1944) [12], du cholestérol **10** et de la cortisone **11** (1951) [13], du lanostérol **12** (1954) [14], de la strychnine **13** (1954) [15], de la réserpine **14** [16], de la vitamine B₁₂ **15** [17] (avec A. Eschenmoser en 1973 [18]) jusqu'à la dernière en date, l'érythromycine A **16** (1973) [19] (Figure 3). Cette avalanche de nouveaux produits naturels qui est apparu a considérablement accéléré le développement de nouvelles techniques analytiques et a établi une toute nouvelle approche de la conception de produits naturels.

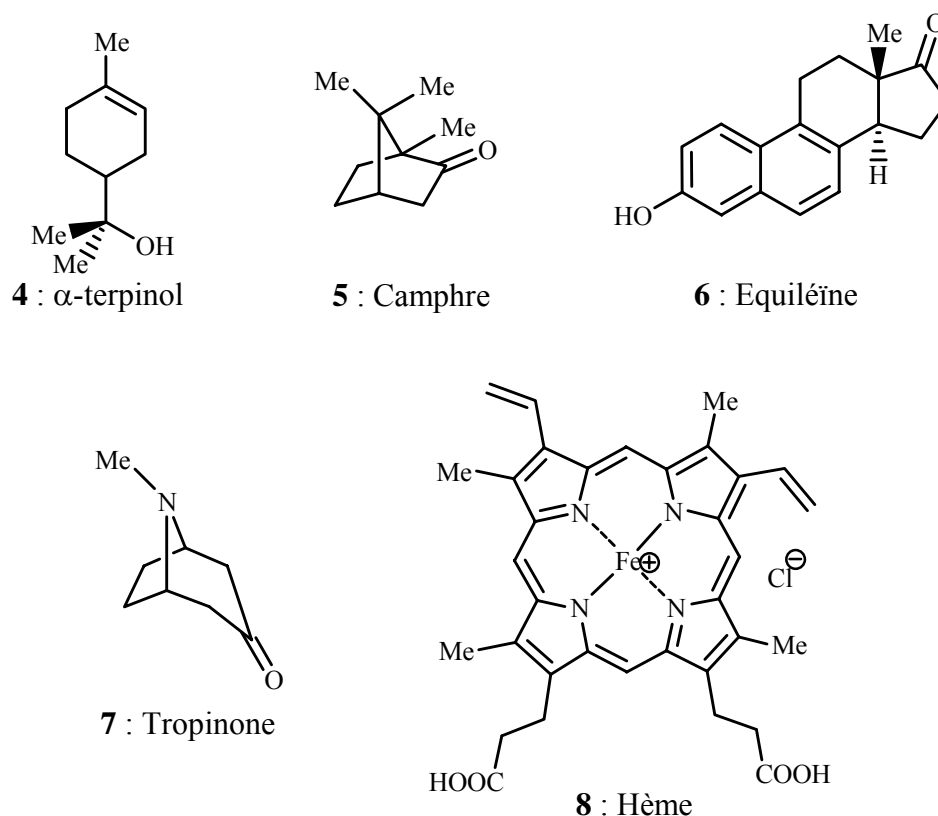
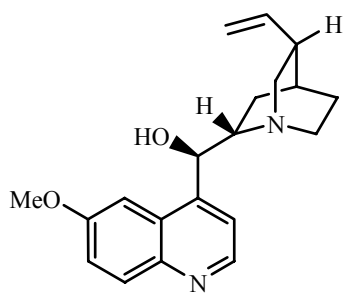
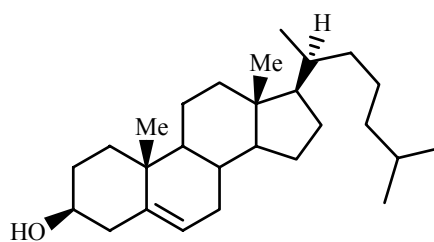


Figure 2 : Sélection de produits naturels élaborés par synthèse organique de 1900 à 1950

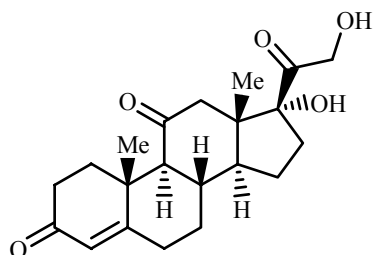
Après l'« ère Woodward », la synthèse organique est donc passée au niveau suivant de sophistication. En 1957, R.B. Woodward rencontre à Harvard E.J. Corey, alors professeur assistant à l'Université d'Illinois Urbana-Champaign. Ce dernier est devenu professeur titulaire à l'Université de Harvard quatre ans plus tard et marqua de son empreinte les 30 années qui suivirent dans le domaine de la synthèse organique et plus particulièrement dans la recherche de nouvelles stratégies pour la construction de molécules cibles complexes. Ainsi en 1961, par la synthèse du longifolène **17** [20], E.J. Corey a introduit le concept de l'analyse rétrosynthétique. A partir de ce moment, la « logique » [21] de la synthèse chimique a pu être mise à la portée des étudiants par l'analyse des stratégies synthétiques utilisées pour la conception de molécules complexes. En combinant sa systématique et brillante approche de la synthèse totale avec les nouveaux outils de la synthèse organique et de la chimie analytique, E.J. Corey et son groupe ont pu réaliser la synthèse de centaines de produits naturels de 1960 à 1990, année de son Prix Nobel. Parmi ceux-ci, on peut trouver par exemple dans les plus marquantes la synthèse de prostaglandines (la prostaglandine $F_{2\alpha}$ **18** en 1969 [22, 23], le thromboxane B_2 **19** en 1977 [24], la (+/-)-clavulone I **20** en 1984 [25]), qui étaient au centre de ces recherches, ou bien d'autres produits naturels de structure plus complexes telles que la ginkgolide B **21** en 1988 [26], ou plus récemment la saframycine A **22** en 1999 [27] (Figure 4).



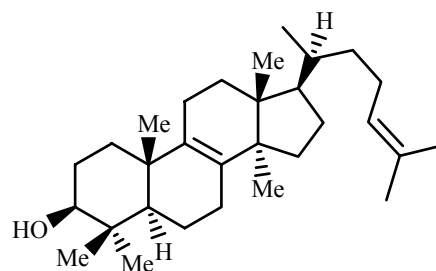
9 : Quinine



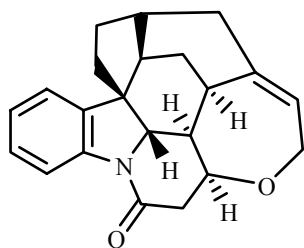
10 : Cholestérol



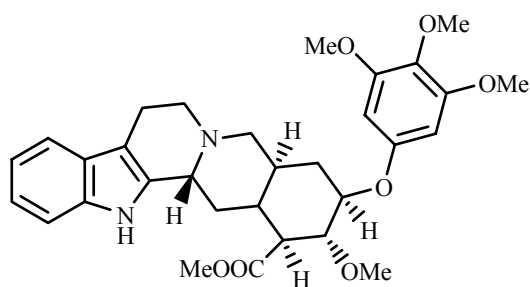
11 : Cortisone



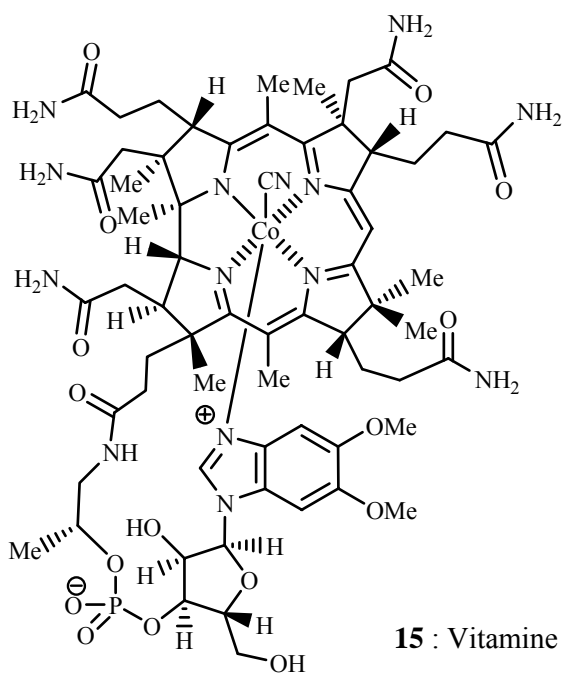
12 : Lanostérol



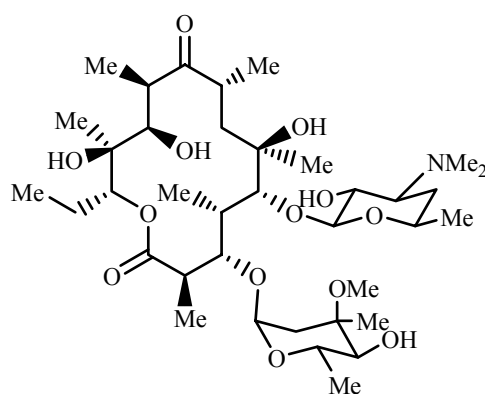
13 : Strychnine



14 : Réserpine



15 : Vitamine B₁₂



16 : Erythromycine

Figure 3 : Sélection de synthèses totales de produits naturels élaborées par R. B. Woodward

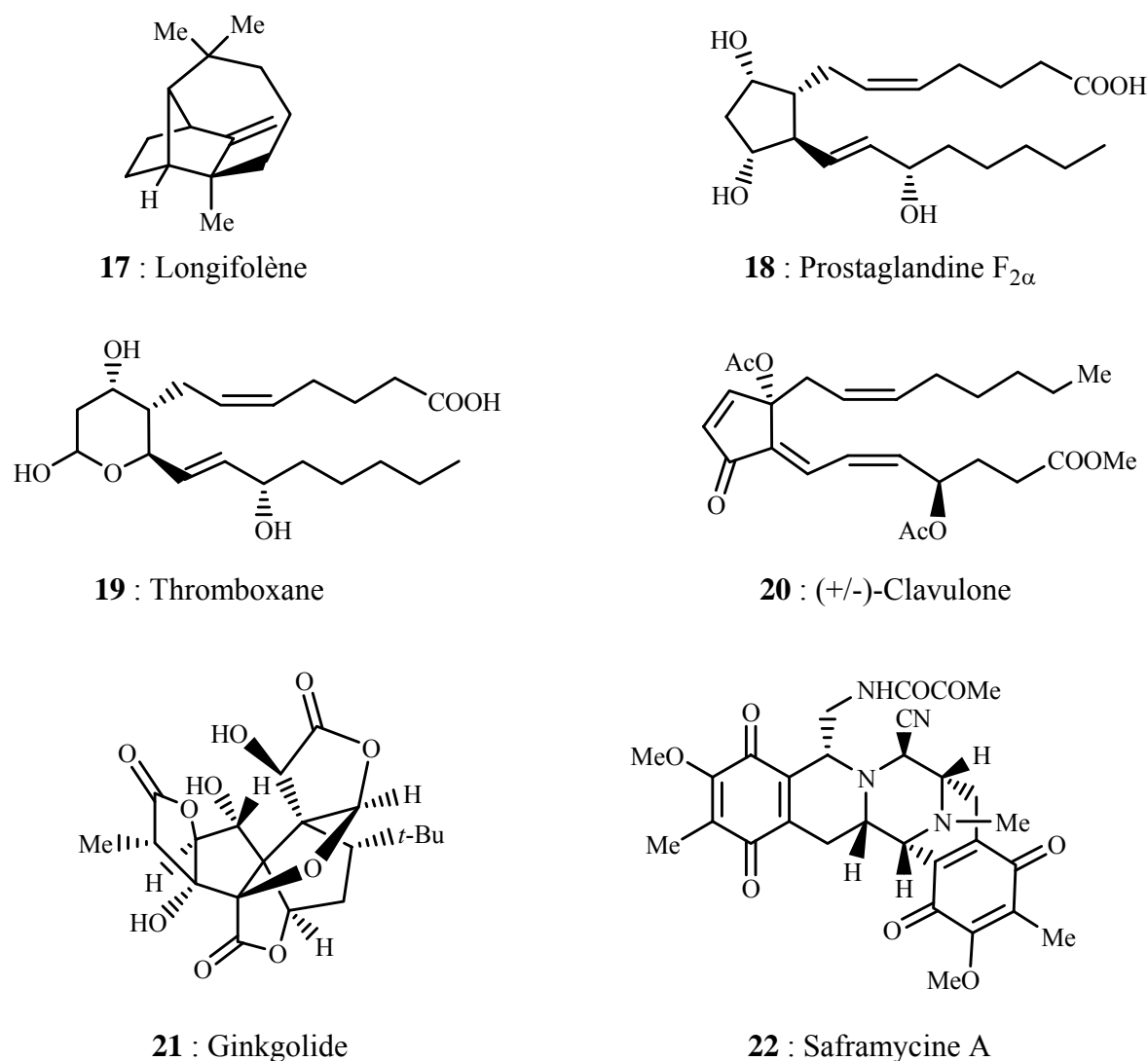


Figure 4 : Sélection de synthèses totales de produits naturels élaborées par E. J. Corey

La période 1950-1990 a vu une véritable explosion de la synthèse totale au vu de la littérature concernant la chimie. Hormis les écoles de Woodward et de Corey, d'autres nombreux groupes ont fortement contribué à l'expansion de la synthèse totale et y continuent encore aujourd'hui. En effet, durant cette période, de nombreux grands chimistes de synthèse ont apporté leur contribution dans le domaine, utilisant très souvent les produits naturels pour initier leurs programmes de recherche. Parmi ces grands chimistes, on peut nommer G. Stork, A. Eschenmoser et Sir D.H.R. Barton ou plus récemment K.C. Nicolaou et D.A. Evans.

En effet, on peut retrouver dans la littérature les élégantes synthèses de G. Stork (par exemple stéroïdes, prostaglandines et tétracyclines) [28-30]. Il a également publié d'importants travaux sur des méthodologies utilisées dans de nombreux laboratoires telles que par exemple la chimie des énamines, les fermetures anioniques de cycles, ou la chimie radicalaire. De la même manière, A. Eschenmoser a publié des synthèses totales aussi élégantes (par exemple la colchicine **23** [31] (Figure 5), ou la vitamine B₁₂ **15** avec R.B. Woodward) [18], souvent associées à une étude mécanistique perspicace et de brillantes

études synthétiques. Les travaux de D.H.R. Barton, en commençant par l'analyse des conformations, la théorie biogénétique, puis ses brillantes contributions à la synthèse totale et aux méthodologies en synthèse, sont autant de nouveaux instruments inventifs pour la synthèse de produits naturels. Parmi ces méthodologies les plus significatives, on peut trouver la réaction de Barton et ses applications à la synthèse d'aldostérone-21-acétate [32, 33] ou encore la déoxygénation portant son nom et la chimie radicalaire qui s'y rapporte [34, 35]. Bien qu'en 1990, les chimistes de synthèse aient eu accès à la plupart des structures des métabolites secondaires (prostaglandines, stéroïdes, β -lactames, macrolides, polyène macrolides, polyéthers, alcaloïdes, porphyrinoïdes, acides endiandriques, l'acide palitoxincarboxylique et la ginkgolide), de nouvelles structures d'architecture très attrayante ont été découvertes dans la nature, notamment dans le milieu marin, depuis 1990. Ces structures incluent les énediynes telles que la calicheamicine et la dynémicine, les immunosuppresseurs cyclosporine, FK506, rapamycine, et sanglifehrine A, le taxol et d'autres ligands de la tubuline, tels que l'épothilone, l'éleuthérobine et les sarcodictynes, ou encore les antibiotiques de type glycopeptidique, tels que la vancomycine, les CP molécules et l'everninomycine 13,384-1. Durant ces années, la contribution significative de K.C. Nicolaou peut également être signalée, lui qui a fourni des synthèses totales élégantes et sophistiquées de produits naturels tels que l'épothilone **24** [36, 37] en 1997 et la vancomycine **25** [36, 38, 39] en 1998 à partir de méthodologies novatrices comme la synthèse en phase solide ou la métathèse d'oléfines, ainsi que la synthèse totale de la lateriflorone **26** [40] en 2003, qui contient entre autre étape-clé une réaction en cascade Claisen / *Diels-Alder* (Figure 5). Un autre grand chimiste de synthèse a marqué depuis les années 1980, la synthèse totale notamment grâce à ces travaux sur la synthèse asymétrique et à l'omniprésence de ce domaine dans les produits naturels, il s'agit de D.A. Evans. Parmi les synthèses totales les plus significatives fournies par son groupe, l'une des plus remarquables est celle de la bryostatine **27** [41] en 1999 (Figure 5).

Grâce aux progrès réalisés depuis les années 1990 au niveau des méthodologies et les récentes découvertes en génomique, les chimistes de synthèse ont su créer de nouveaux domaines d'investigation, et tirer avantage de nouvelles structures moléculaires de produits naturels et des activités biologiques qui s'y rapportent. Ainsi, la frontière entre les chimistes de synthèse et les biologistes a été des deux côtés interpénétrée. Les premiers ont trouvé opportun d'appliquer leurs outils aux phénomènes biologiques alors que les biologistes ont eux, réalisé les fantastiques bénéfices que la synthèse chimique pouvait leur apporter, générant alors des quantités de collaborations interdisciplinaires. Depuis, la synthèse totale se retrouve impliquée de manière très significative dans la biologie et la médecine [42].

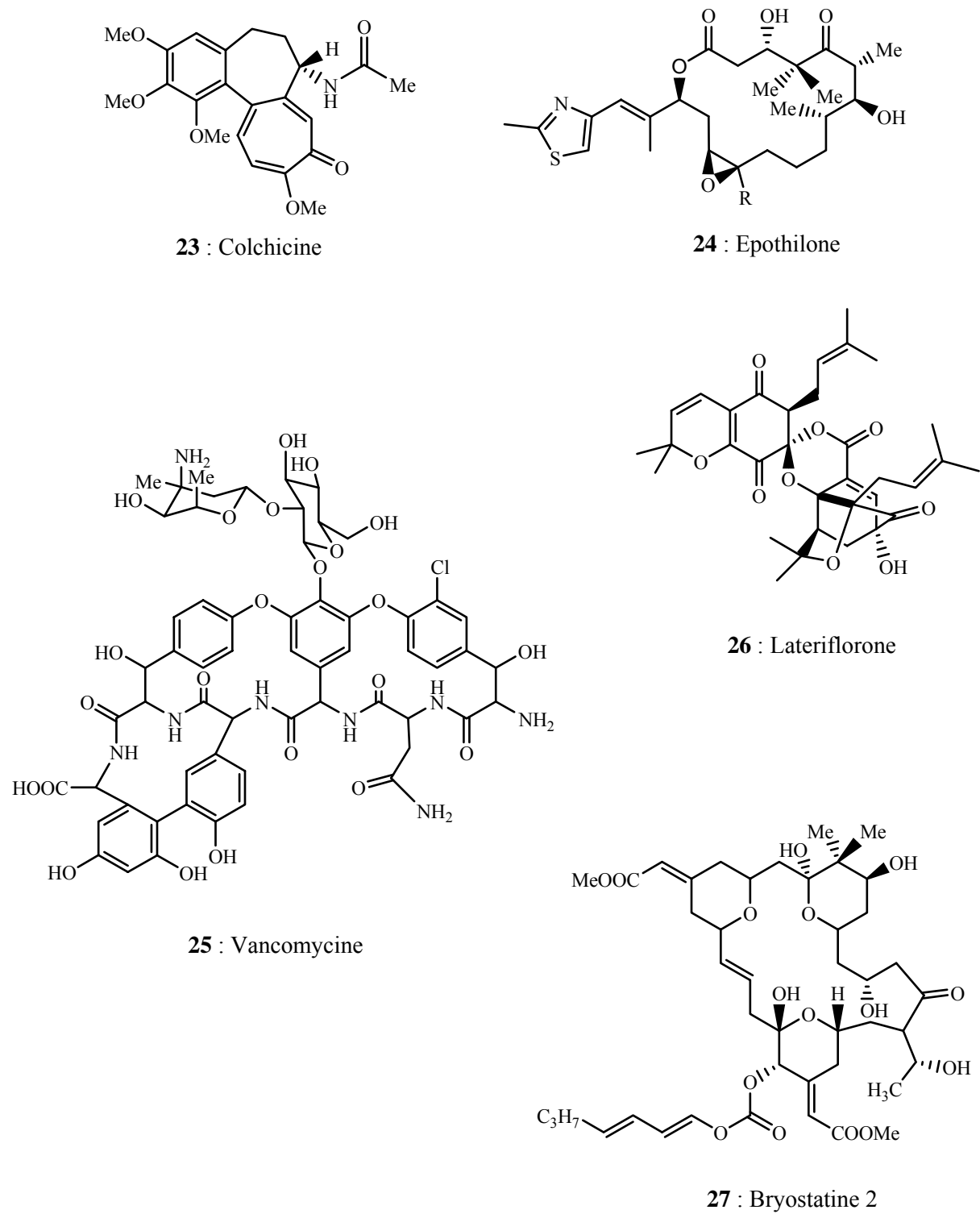


Figure 5 : Sélection de synthèses totales de produits naturels élaborées depuis 1990

2.2. Les Réactions Tandem Appliquées à la Synthèse de Produits Naturels

2.2.1. Les exigences de la synthèse totale moderne

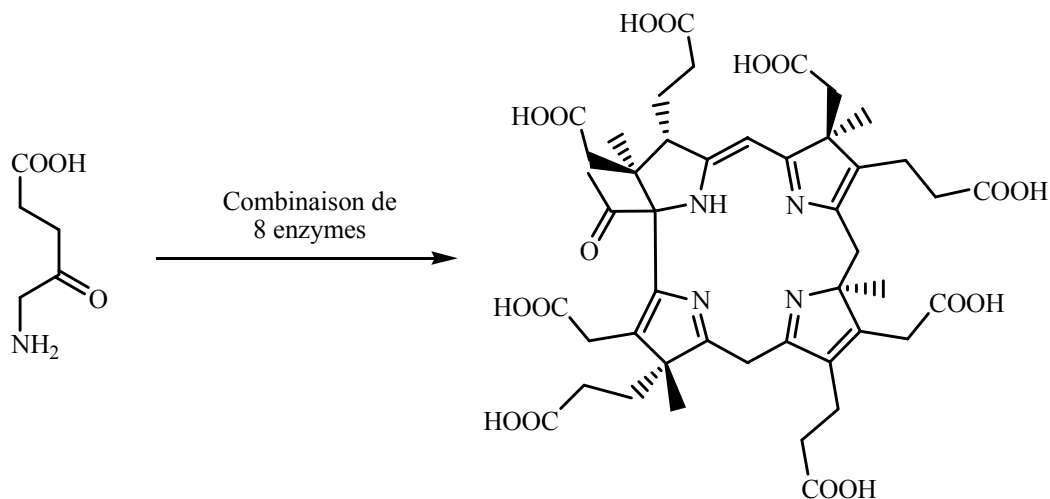
Les défis synthétiques exposés précédemment, bien qu'ils représentent des réussites exceptionnelles, présentent généralement un inconvénient majeur, les synthèses totales mises en œuvre sont longues, complexes, et le rendement global est souvent faible. Ceci ne permet pas d'avoir accès à une quantité suffisante de produit pour engendrer un développement industriel. Il peut être fait appel à d'autres alternatives à la synthèse totale, par exemple l'hémisynthèse ou la fermentation pour pouvoir fournir une quantité suffisante de la molécule désirée. Cependant, la synthèse totale reste un formidable outil pour donner accès à un grand nombre de dérivés pour optimiser les propriétés thérapeutiques.

De plus, même si la chimie prend de plus en plus de place dans la vie de tous les jours, elle ne jouit pas d'une bonne image au niveau de l'opinion publique et des *media*. En effet, ceux-ci, par souci de promouvoir la défense de l'environnement pour faire bonne figure, préfèrent souvent surexposer les méfaits des molécules produites par notre société de consommation que vanter les bienfaits des composés chimiques à visée thérapeutique. En revanche, cette considération a poussé les industriels de la chimie à revoir leur politique en matière de traitement des déchets, d'utilisation de procédés en adéquation avec l'équilibre écologique et d'une gestion durable des ressources naturelles. Toutes ces considérations se regroupent sous le terme de « Chimie Verte ». Finalement, la meilleure synthèse totale possible devra rassembler les exigences suivantes :

- les réactifs de départ devront être facilement disponibles, bon marché et peu toxiques,
- la synthèse doit être rapide et sûre, nécessitant peu d'énergie,
- les produits secondaires doivent être le moins abondants possible,
- le rendement global doit être maximal.

D'un point de vue industriel, il est prouvé que les problèmes rencontrés sont directement liés au nombre d'étapes mises en œuvre dans la synthèse. Prenant en compte toutes ces considérations, Paul Wender a développé le concept de la « synthèse idéale » [43] qui regroupe les exigences précédemment énumérées en obtenant la molécule désirée en une seule étape quantitative.

Afin d'aider le chimiste de synthèse, là encore, la Nature est une formidable source d'inspiration. En effet, un grand nombre de biotransformations qui allient une très haute sélectivité à une excellente efficacité permettent d'obtenir des molécules très complexes. Par exemple, la biosynthèse de la précorrin **29** en utilisant une combinaison de huit enzymes à partir de l'acide 5-amino-lévulinique **28**, illustre bien les capacités de certaines biotransformations (Schéma 3).



28 : Acide 5-amino-lévuinique

29 : Précorrin-5

Schéma 3 : Biosynthèse de la précorrin-5

Parmi les méthodes de synthèse qui permettent de limiter le nombre d'étapes, d'où par extension le nombre de purifications des produits formés, on peut considérer deux concepts :

- Soit l'utilisation de réactions chimiques qui créent plusieurs liaisons de manière concertée, telle que la réaction de *Diels-Alder*, qui permet de créer et de contrôler dans le même temps plusieurs stéréocentres,
- Soit l'utilisation de procédés multi-étapes appelés soit réactions tandem, cascade ou domino qui permettent de combiner plusieurs réactions chimiques en une seule manipulation sans isoler les produits intermédiaires créés durant celle-ci.

Ce dernier concept, parfaitement illustré par la synthèse biomimétique de la progestérone **33** en 1971 [44], grâce à une combinaison de plusieurs cyclisations π -cationiques en cascade (Schéma 5) ou la synthèse de la tropinone **7** en une seule étape par R. Robinson en 1917 [10], alors que la synthèse de ce même composé par Willstätter a nécessité plus de 20 étapes (Schéma 4).

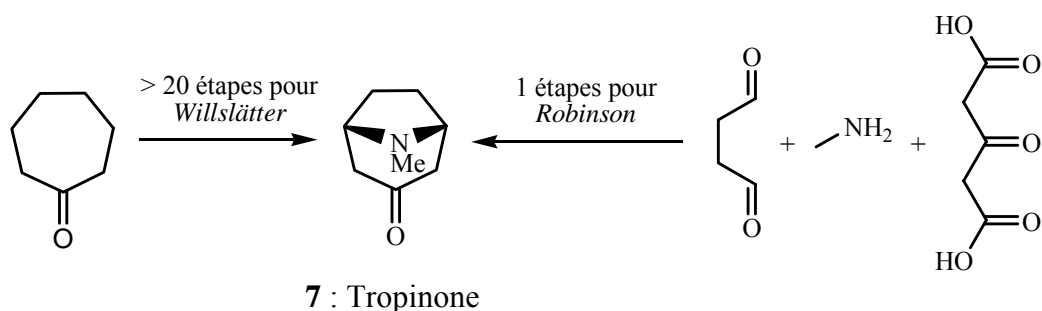


Schéma 4 : Synthèses totales de la tropinone **7**

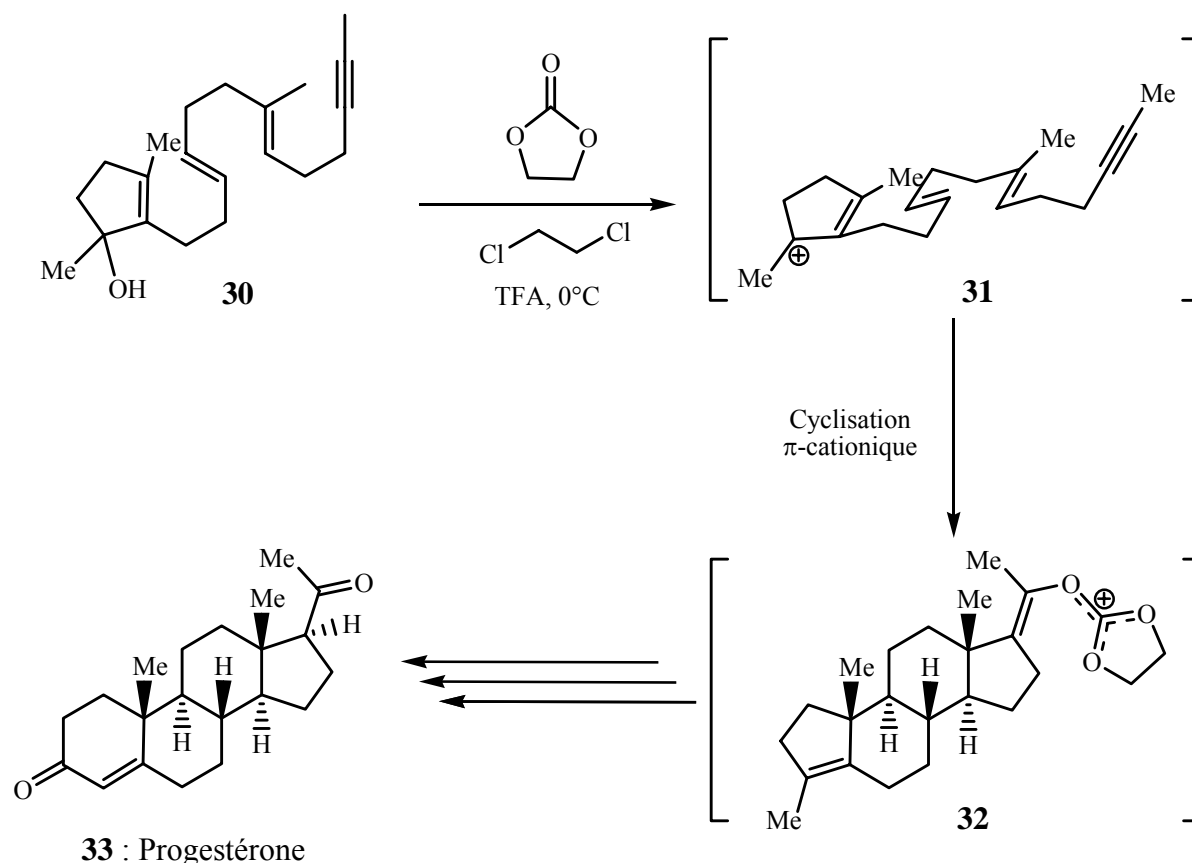


Schéma 5 : Synthèse biomimétique de la progestérone **33**

2.2.2. Les réactions tandem dans la synthèse de produits naturels [40]

Depuis quelques années, toujours dans le but de réduire de manière significative le nombre d'étapes pour former le plus grand nombre de liaisons, notamment des liaisons « carbone-carbone », l'idée de combiner plusieurs réactions chimiques lors d'une seule manipulation, que l'on nomme réaction *one pot*, est devenue incontournable. Parmi ces réactions *one pot*, la réaction tandem a suscité beaucoup d'intérêt pour être la base de nombreuses stratégies pour la synthèse de produits naturels complexes. De très nombreux exemples de réactions domino sont cités par L.F. Tietze [45] dans une revue très complète qui leur est consacrée.

L'élucidation en 1971 de la structure du TaxolTM **40**, un agent anticancéreux très important, a lancé un défi synthétique des plus excitants dans les groupes de synthèse organique de par le monde jusqu'au début des années 1990 (Schéma 6).

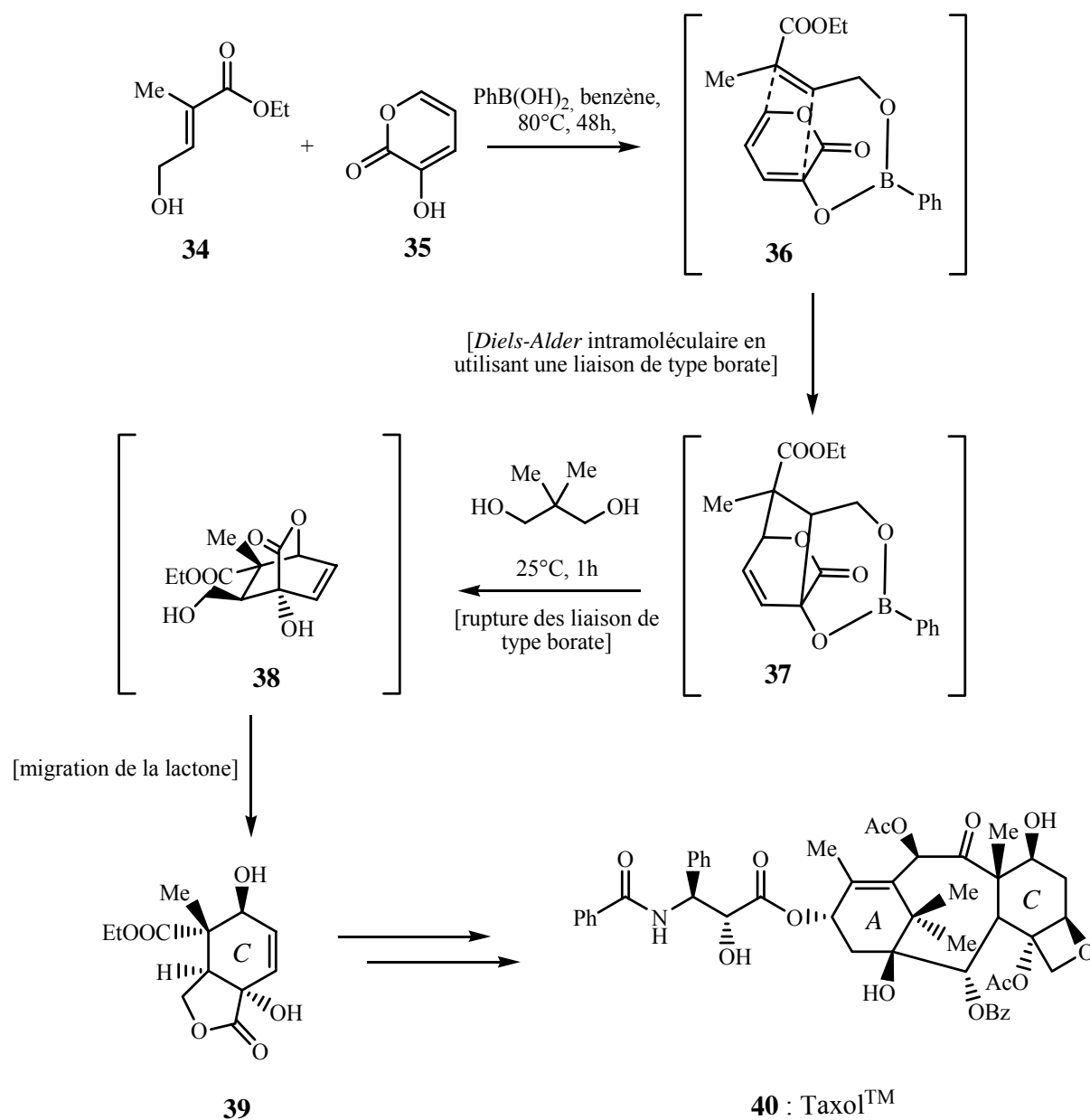


Schéma 6 : Synthèse totale du TaxolTM **40** par K. C. Nicolaou

La synthèse du précurseur cyclique **39** lors de la synthèse du TaxolTM **40** par K.C.Nicolaou en 1994 [46] (Schéma 6), est réalisée en utilisant trois réactions de manière *one pot*. Le procédé tandem commence par la réaction de *Diels-Alder* intramoléculaire entre le vinyle ester **34** et la pyrone **35** liés entre eux par des liaisons de type borate suivi par la rupture de ces liaisons. Le composé cyclique **39** est ensuite obtenu sans isoler le composé bicyclic **38** par migration de la fonction lactone pour un rendement de 61% pour le processus *one pot*. Bien que, comme l'illustre cet exemple précédent, la réaction tandem implique très souvent une réaction de *Diels-Alder*, d'autres réactions peuvent être utilisées dans un processus tandem. Ainsi la très élégante et remarquable synthèse du trichodimérol **47** [38] (Schéma 7) par dimérisation du composé **41** met en jeu une réaction tandem double *Michaël* / double cétalisation, créant ainsi pas moins de huit centres chiraux dont six impliquent des carbones

quaternaires complètement fonctionnalisés. Cette performance, réalisée en 1999 par K.C. Nicolaou est en accord avec l'approche biosynthétique qu'il a postulée [39].

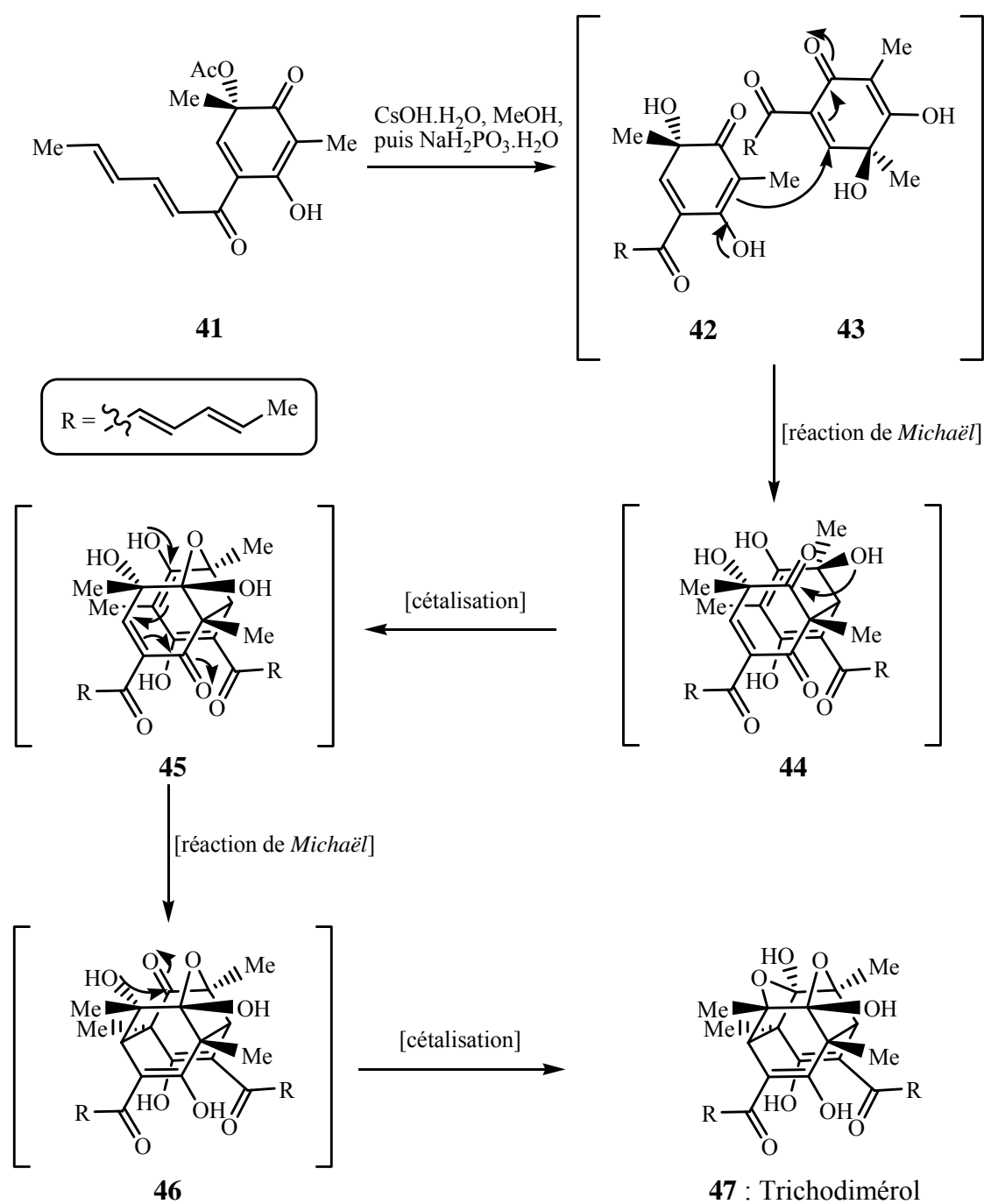


Schéma 7 : Synthèse totale du trichodimérol **47**

A ce bel exemple peuvent venir s'ajouter d'autres réactions domino impliquant une séquence cyclisation / cycloaddition qui permet un accès rapide à des composés polycycliques comportant de nombreux centres stéréogéniques tels que le squelette de nombreux alcaloïdes. En 1998, A. Padwa [47] a proposé la synthèse du précurseur d'alcaloïdes **50** dont le squelette du type *Aspidosperma* est obtenu à partir d'une séquence cyclisation du diazoimide **48**, suivie d'une cycloaddition en présence de rhodium (II) en quantité catalytique. Ce procédé tandem d'une excellente efficacité ne fournit qu'un seul diastéréoisomères du cycloadduit **50** avec un rendement de 95% (Schéma 8). D'autres applications à la synthèse de composés polycycliques complexes impliquant des réactions péricycliques consécutives incluant au moins une cycloaddition, ont été étudiées par S.E. Denmark [48].

Ces exemples illustrent parfaitement l'importance et l'efficacité d'un tel outil pour résoudre les défis auxquels la synthèse moderne de produits naturels doit faire face.

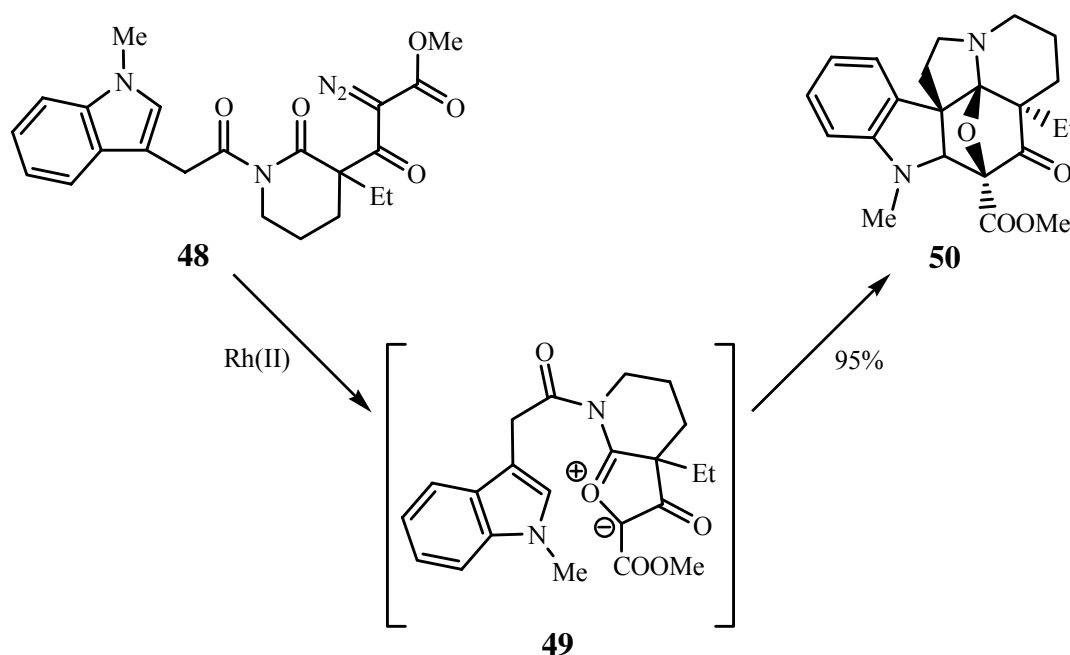


Schéma 8 : Exemple de réaction domino cyclisation / cycloaddition permettant d'accéder au squelette de type *Aspidosperma* **50** par A. Padwa

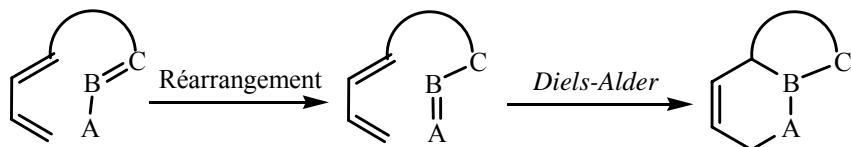
2.3. La Réaction Tandem Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique

2.3.1. Classifications des procédés tandem combinant réactions de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [49]

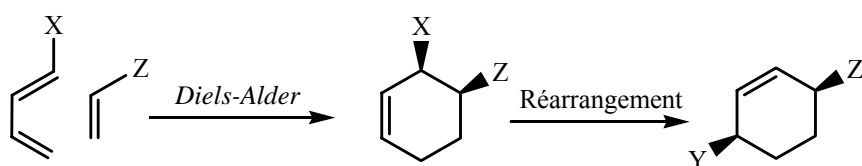
Au vu de la littérature, les réactions tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique, qui peuvent être très facilement combinées, ont été largement utilisées. De plus, combiner deux réactions stéréosélectives suscite un intérêt évident pour la synthèse de produits naturels, ce qui explique le fait que de très nombreux procédés tandem mettent en jeu ces deux types de transformation chimique [50]. Afin de classifier les différentes séquences, elles ont été divisées en deux classes A) et B) clairement différentes entre elles de par les résultats qu'elles génèrent [49] :

- A) Séquence : Réarrangement / Réaction de *Diels-Alder*
 B) Séquence : Réaction de *Diels-Alder* / Réarrangement

Séquence A) : Réarrangement / *Diels-Alder*



Séquence B) : *Diels-Alder* / Réarrangement



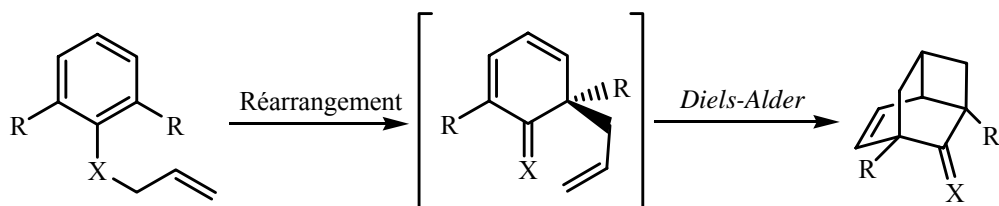
Concernant la séquence A), on peut distinguer deux catégories :

- A1) les processus intramoléculaires
 A2) les processus intermoléculaires

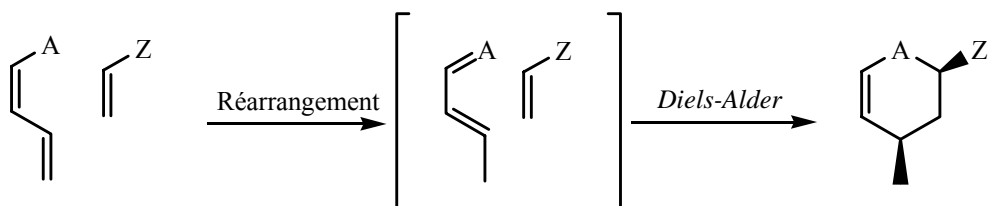
Concernant la séquence B), on peut aussi distinguer deux catégories :

- B1) les processus pour lesquels le réarrangement a lieu sur la partie diénophile
 B2) les processus pour lesquels le réarrangement a lieu sur la partie diène

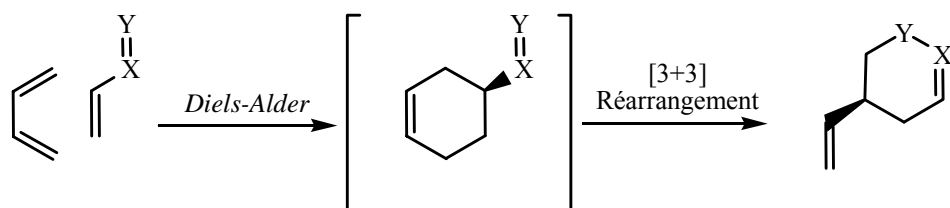
Catégorie A1) : Intramoléculaire



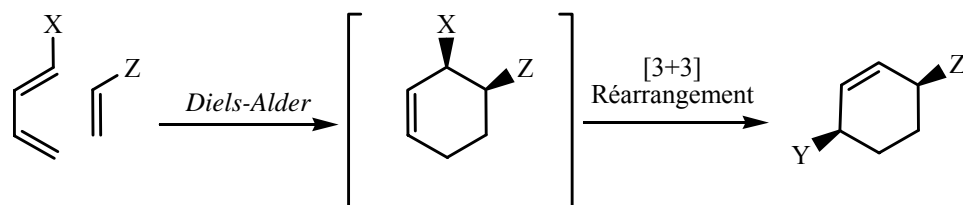
Catégorie A2) : Intermoléculaire



Catégorie B1) : Réarrangement sur la partie diénophile



Catégorie B2) : Réarrangement sur la partie diène



2.3.2. Exemples illustrant les différentes catégories de procédés tandem combinant réaction de Diels-Alder et réarrangement sigmatropique

2.3.2.1. Catégorie A1

Notamment grâce au formidable potentiel du réarrangement de *Claisen* dans la synthèse puisqu'il permet la création de nouvelles liaisons « carbone-carbone » de manière stéréosélective, les procédés intramoléculaires sont plus fréquemment rencontrés dans les réactions tandem de type réarrangement / réaction de *Diels-Alder* par rapport aux procédés intermoléculaires. En effet, ce réarrangement [3,3], qui a été découvert pour la première fois en 1912 par L. Claisen [51] fournit une double liaison terminale qui peut représenter le diénophile nécessaire pour que la réaction de *Diels-Alder* qui suit le réarrangement dans cette catégorie ait lieu. Ainsi par exemple dans le cas de la synthèse d'antibiotiques de type anthracyclines (Krauss) [52], le réarrangement de *Claisen* a lieu sur le phénol éther d'allyle **51**. Ensuite, la tautomérisation de la partie quinone en hydroquinone sur le composé **52** est suivie par la cycloaddition intramoléculaire qui permet d'obtenir le composé tricyclique **53**, précurseur de la 11-déoxydaunomycine. Ce processus est donc, dans ce cas, appelé tandem réarrangement de *Claisen* / réaction de *Diels-Alder* intramoléculaire (Schéma 9).

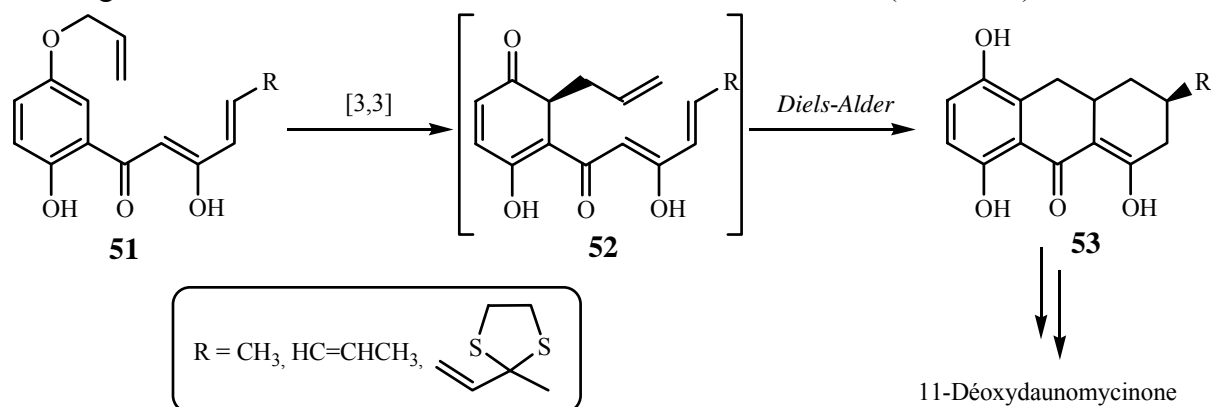


Schéma 9 : Exemple de procédé tandem réarrangement de *Claisen*/ réaction de *Diels-Alder* intramoléculaire

2.3.2.2. Catégorie A2

Bien que plus rares, des procédés réarrangement / réaction de *Diels-Alder* intermoléculaires peuvent être trouvés dans la littérature. Ainsi, une séquence particulièrement intéressante a été reportée à partir du phosphonate allénique **54** (Schéma 10) [53]. Lorsque qu'il est chauffé à 150°C, ce phosphonate allénique **54** subit un réarrangement [3,3] de type *Cope* menant au butadiène **55**, qui peut réagir avec le *N*-phényl maléimide via une réaction de *Diels-Alder* pour donner le composé bicyclique **56**, qui possède une structure très intéressante. Dans ce cas, ce qui est utilisé est donc un procédé tandem réarrangement de *Cope* / réaction de *Diels-Alder* intermoléculaire. Un exemple plus général de ce genre de procédé est celui du réarrangement électrocyclique conrotatoire de cycle polyéniques à plus de six chaînons tels que le cycloheptatriène substitué **57**, avant une réaction de *Diels-Alder* avec le l'anhydride maléique pour donner le produit **58** (Schéma 10) [54].

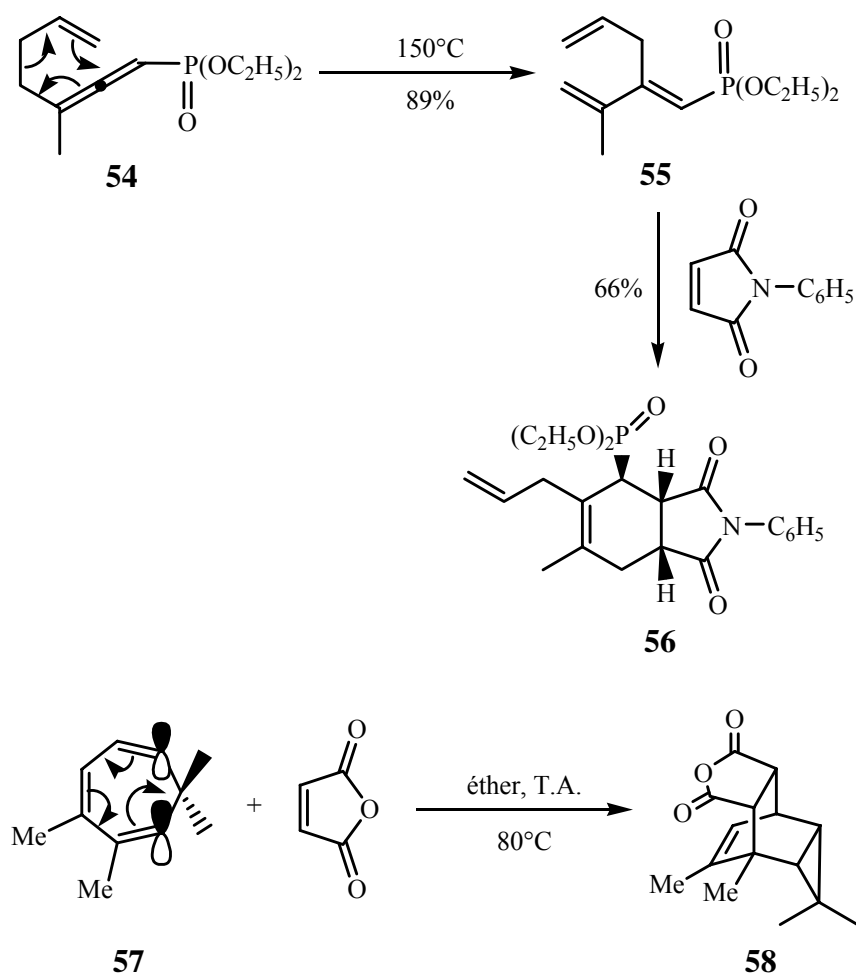


Schéma 10 : Exemples de procédés tandem réarrangement de *Cope* / réaction de *Diels-Alder* intermoléculaires

2.3.2.3. Catégorie B1

Dans cette catégorie, le réarrangement sigmatropique a lieu sur la partie diénophile du produit de la réaction de *Diels-Alder* qui précède ce réarrangement. Or, lorsqu'un diénophile possède en plus de sa double liaison, une autre double liaison conjuguée, il a tendance à générer un réarrangement sigmatropique [3,3] après la réaction de *Diels-Alder*. Ce réarrangement ayant eu lieu, lorsque le produit tandem formé est analysé, on peut ainsi penser que les rôles du diène et du diénophile se sont inversés. Des exemples typiques de tels procédés de cette catégorie sont généralement observés quand les cyclopentadiènes ou des cyclopentadiénones sont pris comme diène. Ainsi, dans l'exemple de la réaction de *Diels-Alder* entre le cyclopentadiène et la double liaison la moins substituée du 1,3-pentadiène, la tension du bicyco-[2,2,1]-heptène **59** formé en premier temps est relâchée par le réarrangement sigmatropique [3,3] de type *Cope*, pour donner le produit bicyclique **60** majoritairement par rapport au bicyco-[2,2,1]-heptène **59** (Schéma 11) [55].

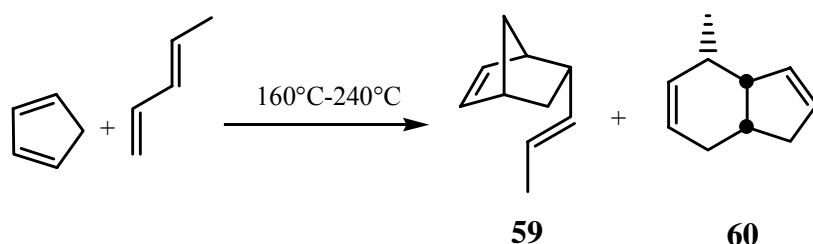


Schéma 11 : Exemple de procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement de *Cope* intermoléculaire

2.3.2.4. Catégorie B2

Parmi les nombreux exemples qui illustrent cette catégorie, à partir des travaux de D.A. Evans [56] sur l'utilisation de 1-sulfinyl diènes substitués **61** énantiomériquement purs dans les processus de cycloaddition, Carreno et Ruano [57] ont développés une réaction tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [2,3]. Suivant les différents substituants des 1-sulfinyl diènes **61**, les ratios du mélange du cycloadduit **62** et de son cyclohexénol réarrangé par le procédé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [2,3] **63** varient fortement (Schéma 12). Cependant, quelle que soit la proportion des cyclohexénols **63** formés, un seul diastéréoisomère a été obtenu, la pureté énantiomérique déterminée donnant une valeur de ee supérieure à 98%.

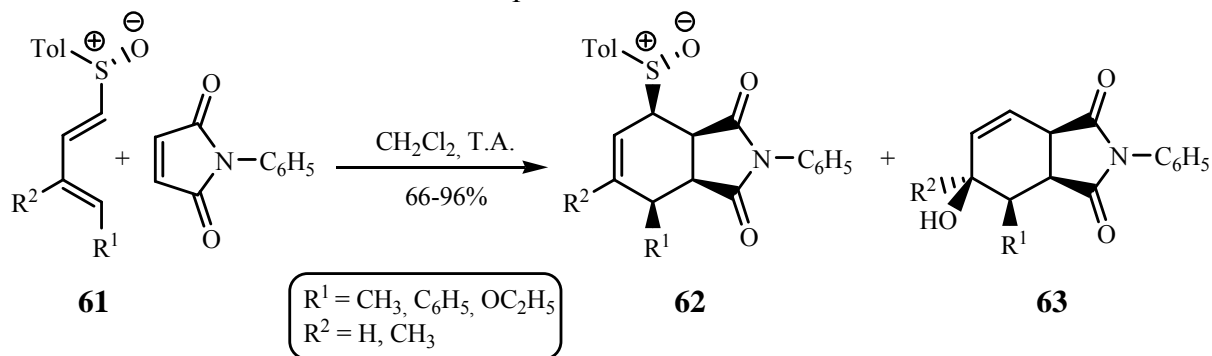


Schéma 12 : Exemple de procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [2,3] intermoléculaire

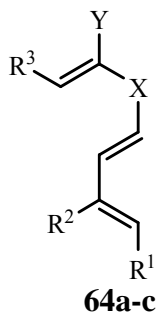
A travers les exemples de synthèses totales précédemment exposés, l'un des défis actuels de la synthèse de produits naturels, consiste à former de manière complètement stéréosélective des liaisons « carbone-carbone » afin d'obtenir des structures complexes. L'extraordinaire diastéréosélectivité d'un tel procédé *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [2,3] met bien en évidence la formidable efficacité des réaction tandem *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique en général.

2.4. Les Réactions Tandem Réaction de *Diels-Alder* / Réarrangement Sigmatropique [3,3] dans le Groupe du Prof. R. Neier

2.4.1. Procédés tandem combinant réaction de *Diels-Alder* et réarrangement sigmatropique [3,3] Claisen, aza-Claisen, ou Ireland-Claisen

Comme tous les procédés de la catégorie B2), cette réaction débute par une réaction de *Diels-Alder* entre un diène substitué par un groupe susceptible de donner lieu à un réarrangement sigmatropique et un diénophile suffisamment réactif pour que la cycloaddition ait lieu. En revanche, contrairement aux 1-sulfinyl diènes substitués **61**, qui fournissent deux centres pour le réarrangement sigmatropique, les diènes substitués doivent fournir trois centres pour un réarrangement sigmatropique [3,3], qui est le processus sigmatropique le plus prolifique en matière de méthodologie utilisées en synthèse.

Dans le cas d'une réaction tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement [3,3] de type *Claisen*, *aza-Claisen* ou encore *Ireland-Claisen*, les diènes substitués doivent avoir la structure comportant un groupe N,O-cétène acétal :



Nom du réarrangement	X	Y
<i>Claisen</i> (64a)	O	H ou C
<i>Aza-Claisen</i> (64b)	N-R	OSiR ₃
<i>Ireland-Claisen</i> (64c)	O	OSiR ₃

Dans le groupe du Prof. R. Neier, des processus tandem utilisant des diènes portant un groupe N,O-cétène acétal ont été développés.

2.4.1.1. Cas du procédé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] aza-*Claisen*

Ce procédé, en une seule étape synthétique, permet de former un minimum de trois liaisons carbone-carbone et trois centres stéréogéniques. A partir du diène **64b** ($R^1 = R^2 = H$), alors qu'il s'attendait à observer le cycloadduit **65** normalement issu de ce procédé, A. Franz [58] a mis en évidence un processus tandem réaction de *Diels-Alder* / acylation intramolécule (Schéma 13). En effet, le réarrangement [3,3] aza-*Claisen* nécessite de hautes températures (130°C-150°C) pour franchir la barrière d'énergie de l'état de transition, contrairement à la réaction d'acylation intramolécule qui est favorisée. Cette réaction conduit au produit bicyclique **66**, intéressant précurseur potentiel du *gamma*-Lycorane **67** (Schéma 13).

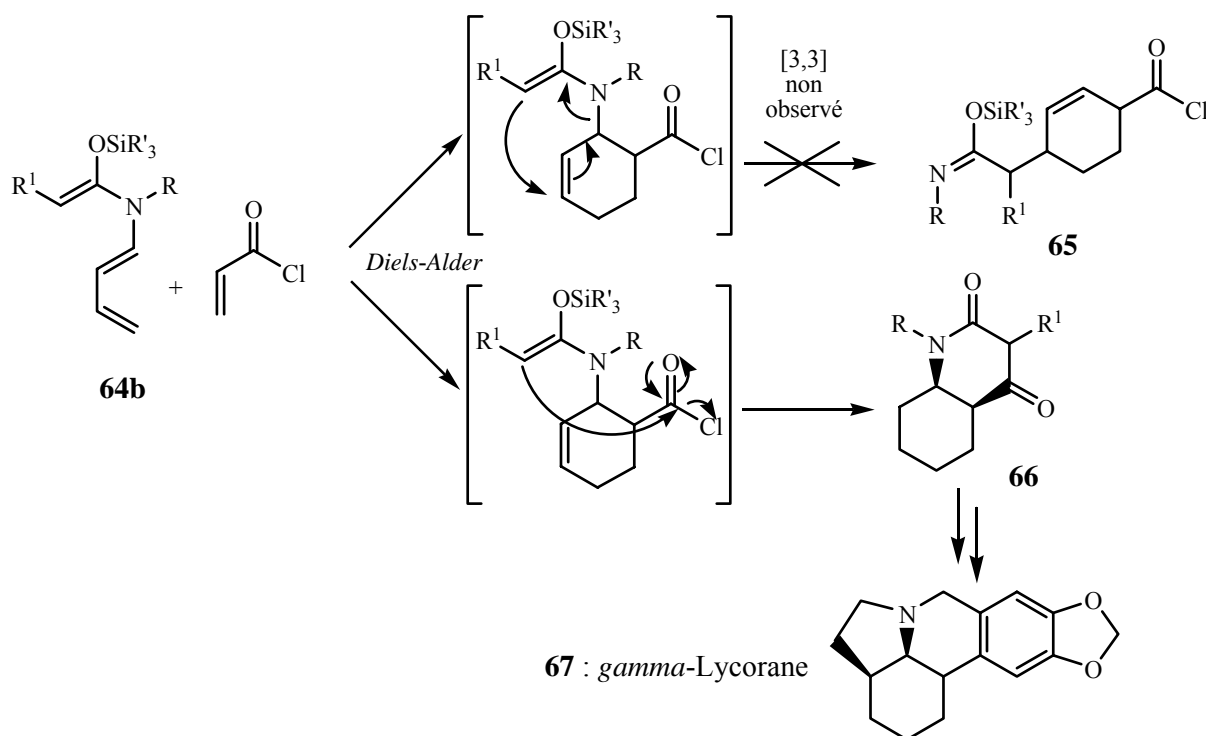


Schéma 13 : Etude du procédé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] aza-*Claisen*

2.4.1.2. Cas du procédé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] *Ireland-Claisen*

Afin de contourner le problème de la température de réaction du réarrangement [3,3] aza-*Claisen*, J. Velker [59] a proposé de remplacer l'azote du diène **64b** par un oxygène pour étudier la réactivité des *O*-butadiényle-*O*-trialkylsilyls **64c** sur le procédé tandem qui sera appelé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] *Ireland-Claisen* (Schéma 14). Ce remplacement a eu pour effet de diminuer la température du réarrangement à 50-60°C, prouvant ainsi que le réarrangement de *Ireland-Claisen* (Ireland) [60, 61] est thermiquement plus facile que le réarrangement de aza-*Claisen* dans le cas de ces procédés tandem. Ainsi, le produit tandem **69** est facilement accessible à partir des *O*-butadiényle-*O*-trialkylsilyls **64c** (Schéma 14).

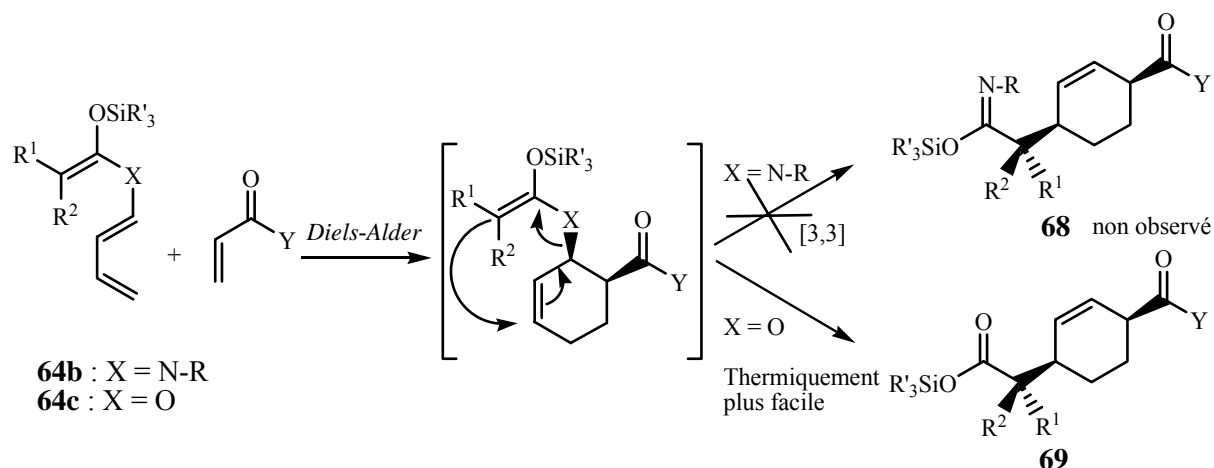


Schéma 14 : Etude du procédé réaction de *Diels-Alder* / Réarrangement Sigmatropique [3,3] *Ireland-Claisen*

2.4.1.3. Une application au procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] *Ireland-Claisen* : Synthèse de la *rac*-juvabione **72**

A partir du butadiène substitué **70** et de l'acrylate de méthyle, le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] *Ireland-Claisen* conduit avec un rendement de 60% à un mélange de diastéréoisomères 47:29:24. A partir de ce résultat, N. Soldermann [62] est parvenu à développer une synthèse courte (7 étapes), mais non sélective de la Juvabione et de l'Épijuvabione. Cette synthèse, qui affiche un rendement global de 14% permet d'obtenir un mélange 88:12 de la *rac*-juvabione **72** et de la *rac*-épijuvabione **73**. Néanmoins, la synthèse énantiosélective de la juvabione et de l'épijuvabione paraît accessible à partir d'un même procédé tandem asymétrique (Schéma 15).

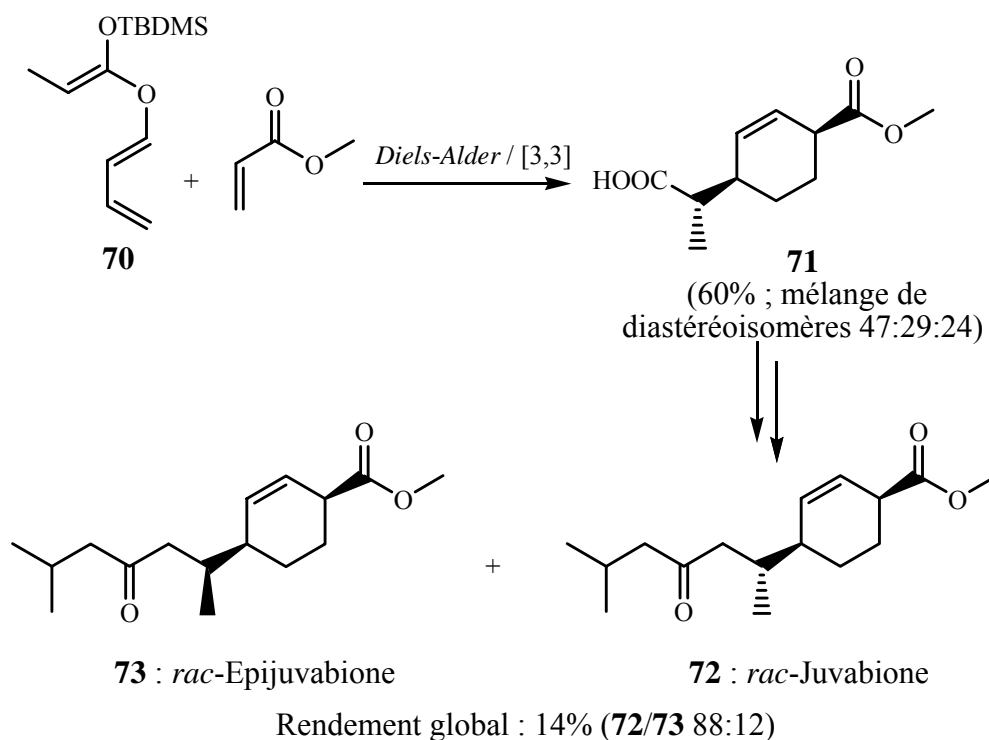
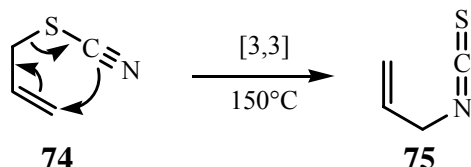


Schéma 15 : Synthèse totale de la *rac*-juvabione **72** et de la *rac*-épijuvabione **73**

2.4.2. Procédés tandem combinant réaction de Diels-Alder et réarrangement sigmatropique [3,3] d'un groupe thiocyanate en isothiocyanate

Le premier réarrangement sigmatropique a été découvert et reporté en 1875 par O. Billeter [63] qui est devenu professeur à l'Université de Neuchâtel la même année. Ce dernier a décrit que l'allylthiocyanate **74** subit à 150°C un réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner l'allylisothiocyanate **75** :



Dans le groupe du Prof. R. Neier, des collaborateurs ont étudié le processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du butadiène électrodéficient **76** et une multitude de diénophiles activés. En effet, le butadiène **76**, qui est désactivé par rapport à la réaction de *Diels-Alder* par le groupe thiocyanate très électroattracteur, nécessite l'intervention d'un diénophile activé pour que cette réaction ait lieu.

Cette séquence a été pour la première fois observée par S. Huber [64], lors de la cycloaddition du *N*-phénylmaléimide au butadiène **76**. Le cycloadduit intermédiaire thiocyanate **77**, subit sous conditions thermiques un réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner le composé tandem isothiocyanate **78** (Schéma 16), qui possède trois nouveaux centres stéréogéniques. Le contrôle de la diastéréosélectivité issue de la réaction de *Diels-Alder* permet une excellente sélectivité du processus. De la même manière, S. Huber a étudié la réactivité de plusieurs diénophiles acycliques **79** sur le processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du butadiène **76** dans l'éthanol à 110°C et la formation des thiocarbamates **80**, issus de ce processus tandem [65] (Schéma 16).

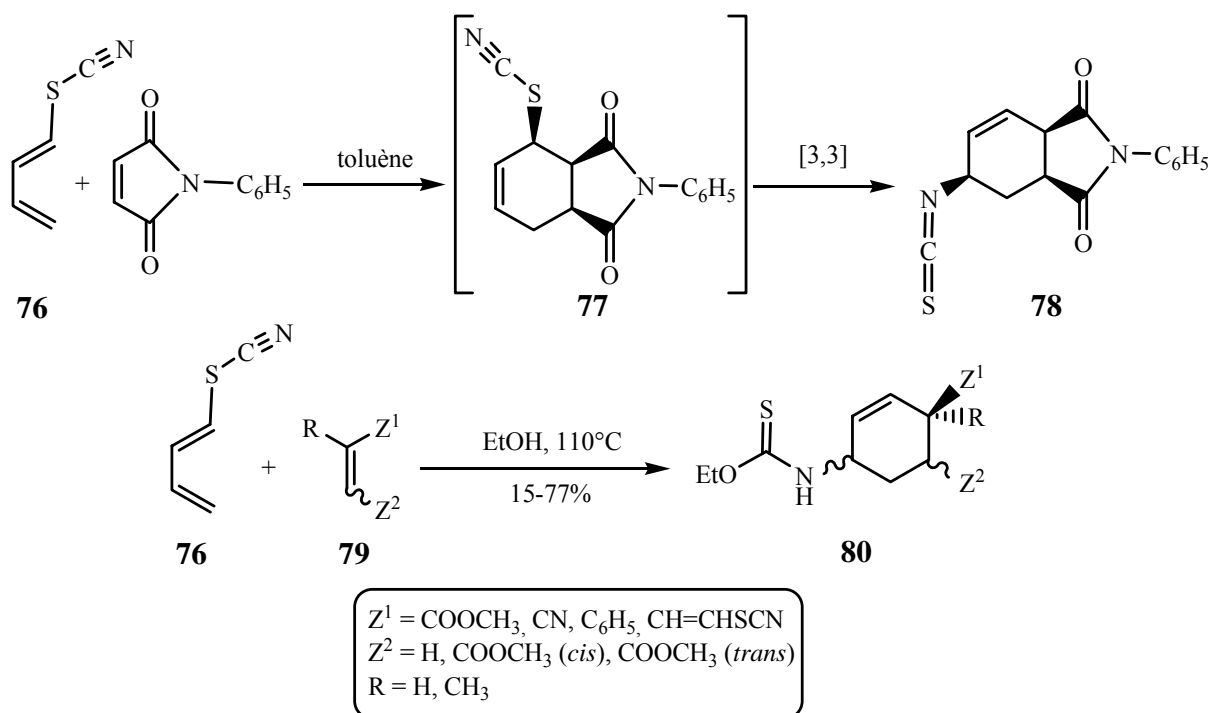


Schéma 16 : Etude de procédés tandem combinant réaction de *Diels-Alder* et réarrangement sigmatropique [3,3] d'un groupe thiocyanate en isothiocyanate

Plus tard, dans le but de former le squelette *Iboga* (Schéma 17), J. Schöpfer [1] a développé la réaction tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] du chlorure d'acryloyle avec le butadiène **76**. En effet, cette étude a été réalisée par la variation des conditions de réaction, à savoir la nature de l'acide de *Lewis* qui permet l'activation catalytique du diénophile, et la température de réaction pour l'obtention optimale du produit tandem **81**, précurseur potentiel du squelette *Iboga* **83** (Schéma 17).

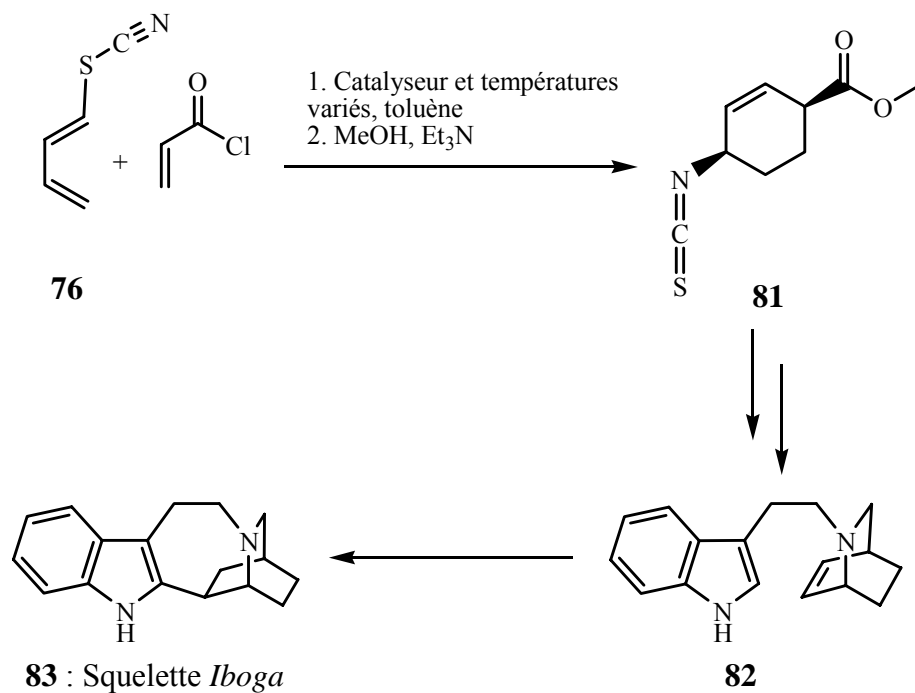


Schéma 17 : Application du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à la synthèse du squelette *Iboga*

3. L'Ibogamine : un Alcaloïde de Type *Iboga* Issu de la Plante Africaine *Tabernanthe iboga*

3.1. La *Tabernanthe iboga*

3.1.1. Découverte des propriétés de la *Tabernanthe iboga* [66]

La *Tabernanthe iboga* ou plus communément appelée *Iboga*, est une plante divinatoire et initiatique majeure de la forêt dense équatoriale africaine. Elle est principalement rencontrée au Gabon, mais l'aire de dispersion semble s'étendre dans toute la partie occidentale de l'Afrique équatoriale. Depuis la fin du 19^{ème} siècle, l'*Iboga* est intimement associée à un culte africain appelé « culte *Bwiti* » dont le berceau est le pays de plusieurs ethnies présentes au Gabon telles que les *Mitsogho* ou les *Bapindji*. Dans la plupart des différents *Bwiti*, la manducation des feuilles de l'*Iboga* à des doses hallucinogènes strictement contrôlées, représente un rite initiatique. Le récipiendaire, exclusivement de sexe masculin chez les *Mitsogho*, accède par ce rite à la promotion sociale au sein de la tribu. Si par malheur il échoue à ce rite, l'initié est banni de la tribu et considéré comme...une femme. La manducation des feuilles entraîne donc des hallucinations alors que les racines de l'*Iboga*, râpée et infusée provoquent un sommeil long et profond pendant lequel celui qui consomme l'infusion subit des rêves continuels qu'il prend pour des réalités à son réveil. Il semble donc évident que la concentration de substances psychotropes est beaucoup plus importante au niveau des racines de l'*Iboga*. Ces propriétés psychotropes ont été découvertes par les européens à la fin du 19^{ème} siècle.

A l'origine, en 1861, c'est l'explorateur Dr. Marie-Théophile Griffon du Bellay de la Faculté de Médecine de Montpellier qui fit état des propriétés de l'*Iboga*, qu'il ramena en France en 1863. Alors chirurgien dans la Marine sur l'hôpital-flottant « La Caravane » au Gabon, il était chargé de diverses missions, notamment l'étude de l'histoire naturelle et des produits du pays. Le professeur Henri Baillon de la Faculté de Médecine de Paris a été émerveillé par les propriétés de cette plante qui a été pour la première fois présentée à l'Exposition Universelle de 1867. Par la suite, c'est le Père Henri Neu, présent au Gabon de 1879 à 1885 qui apporta les premiers témoignages de l'usage de l'*Iboga* et de ses propriétés, chez les différentes ethnies qu'il a pu rencontrer [67].

3.1.2. La *Tabernanthe iboga* en botanique

L'*Iboga* fait partie de la famille des apocynacées, plantes tropicales ou subtropicales comprenant de très nombreuses sortes d'arbres, arbustes, lianes et quelques herbacées, généralement de taille moyenne. Il existe deux principales espèces de *Tabernanthe iboga* utilisées par les ethnies du Gabon :

- La *Tabernanthe iboga* Baillon du nom du Pr. Henri Baillon qui l'a pour la première fois décrite ou « *Iboga* typique », « *Iboga* vrai » (Figure 6) qui se présente comme un arbuste de 1 à 2 mètres, à feuilles pétiolées de 2 à 3 mm, simples, ovales ou elliptiques, atténuées en pointe fine robuste. Les fleurs sont de couleur jaune, jaunâtre, jaune-verdâtre, blanche, blanche tachetée de rose, à tube corollin d'environ 4 et 5 mm de long. Les fruits très polymorphes mais, le plus souvent, plus ou moins allongés en forme de gousse à péricarpe plus ou moins coriace, peu épais, brièvement pédonculés.

- La *Tabernanthe subsessilis* Stapf qui est un arbuste de plus de 2 mètres de haut pouvant même atteindre 4 mètres. Il a des feuilles simples, opposées, obovales ou obovalo-oblongues à pétiole nul ou très réduits. Les fleurs ont les mêmes caractéristiques que celles de la *T. Iboga* Baillon, mais à tube corollin d'environ 7 à 8 mm de long. Le fruit est le plus souvent globuleux, à péricarpe coriace, rugueux, longuement pédonculés (10 à 15 mm).

Dans les deux espèces, latex abondant et odeur vireuse très forte, la floraison a lieu entre mars et juin-juillet.



Figure 6 : *Tabernanthe iboga* Baillon

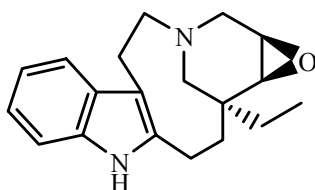
3.1.3. Les propriétés de l'iboga

Il est évident que l'*iboga*, quel que soit le mode de consommation, a des propriétés psychotropes. Le plus souvent, le but recherché par les populations est une action défatigante, stimulante, qui permet tout en conservant la lucidité de maintenir l'état de veille. Suivant la perception de chaque ethnie du *Bwiti*, plusieurs conceptions des propriétés du stupéfiant ont été rapportées. Cependant d'un point de vue somatique, le psychotrope apparaît comme le libérateur des connaissances préalablement emmagasinées par l'inconscient. En d'autres termes, il permet de déstructurer temporairement la conscience pour faire place à une conscience modifiée. Cette propriété sera d'ailleurs utilisée avec grand succès dans le milieu psychiatrique dans les années 1950. A petite dose, d'un point de vue physiologique, il a été observé lors de la manducation des feuilles des phénomènes de somnolence, de respiration haletante, d'incoordination motrice, d'excitation, d'élévation de température du corps ou à l'inverse de dilatation des pupilles, d'insensibilité corporelle.

Toutes ces propriétés sont attribuées à la forte concentration d'alcaloïdes contenue dans les feuilles, les graines de la *Tabernanthe iboga* et surtout dans ses racines. En effet, cette plante contient majoritairement trois alcaloïdes, l'*ibogaïne*, la *tabernanthine* et l'*ibogamine*. Outre l'*ibogamine*, un alcaloïde quinoléique, la douzaine d'autres alcaloïdes extraits de la plante, sont tous indoliques. Ces alcaloïdes peuvent être classifiés en trois catégories [68] :

- 1) Les alcaloïdes de type *ibogaïne*
- 2) Les alcaloïdes de type *vaocangine*

Groupe de la voaphylline :



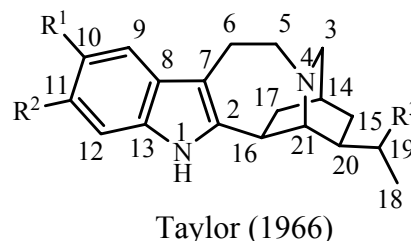
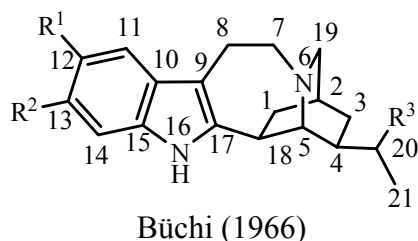
Alcaloïde	Année de l'isolement	F(°C)	[α] _D Solvant
Voaphylline C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	1967	166-168	+24° CHCl ₃

Tableau 2 : Description de la voaphylline

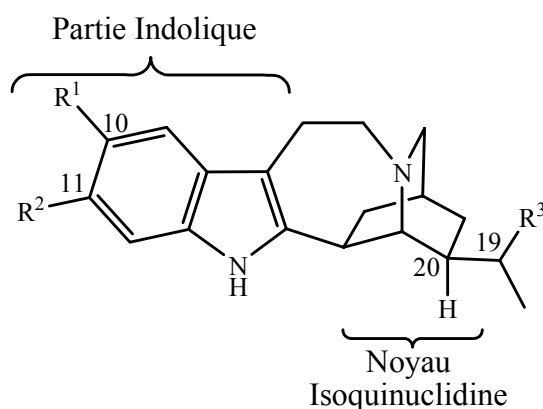
3.2. Les Alcaloïdes de Type Ibogaïne

3.2.1. Numérotation des carbones et structure

Au vu de la littérature, deux différentes numérotations des alcaloïdes de type *ibogaïne* ont été proposées par G. Büchi [69] et W. I. Taylor [70]. Pour éviter toute confusion, nous prendrons en considération celle de W. I. Taylor, qui est la plus fréquemment rencontrée dans la littérature.



Structure :



Les alcaloïdes de type *ibogaïne* (Tableau 3) sont formés de deux parties distinctes reliées par un cycle à sept chaîons. La première partie est un noyau indolique fonctionnalisé

ou non en C(10) et en C(11) et dont l'azote N(1) est libre. La deuxième partie est un noyau isoquinuclidine, nom commun pour le bicyclic 2-aza-bicyclo-[2,2,2]-octane. La première liaison entre les deux parties se fait entre les carbones C(2) (de l'indole) et C(16) alors que la deuxième liaison est représentée par un bras à deux carbones entre les carbones C(3) (de l'indole) et l'azote du noyau isoquinuclidine. Hors mis l'*iboxygaïne* qui possède un groupement hydroxyle en C(19), tous les alcaloïdes de type *ibogaïne* ont sur le carbone C(20) un groupement éthyle en position pseudo-équatoriale qui semble très important pour l'activité de l'alcaloïde considéré. En effet, les diastéréoisomères correspondant à la structure présentant le groupement éthyle en position pseudo-axiale (les dérivés épi, par exemple l'*épiibogaïne*) perdent leurs propriétés psychotropes. Cependant, d'autres alcaloïdes tels que l'*iboquine*, la *kisantine*, l'*ibolutéine* et la *déméthylibolutéine* dont la structure est issue d'un réarrangement de la structure originelle de l'*ibogaïne*, ainsi que le dimère *gabonine* se trouvent dans cette catégorie (Figure 7) :

Alcaloïde	Année de l'isolement	F(°C)	[a] _D Solvant	R ¹	R ²	R ³	Divers
Ibogaïne C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	1901	153	-53° CHCl ₃	OCH ₃	H	H	-
Tabernanthine C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	1944	210	-35° CHCl ₃	H	OCH ₃	H	-
Ibogamine C ₁₉ H ₂₄ N ₂	1952	162- 164	-36° CHCl₃	H	H	H	-
Alloibogaïne C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	1953	-	-	OH	H	H	N-CH ₃
Iboquine C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	1953	284- 285	-	OCH ₃	H	-	a
Ibolutéine C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	1953	142	-114° CHCl ₃	OCH ₃	H	OH	b
Iboxygaïne C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	1958	234	-5° CHCl ₃	OCH ₃	H	c	c
Kisantine C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₃	1958	236- 238	-15° CHCl ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	b
9-Hydroxy-9H- ibogamine C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	1958	168- 172	+82° alcool	H	H	H	9-OH
Déméthoxyibolutéine	1958	141	-	H	H	H	b
9-Hydroxy-9H-ibogaïne C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	1958	123- 124	+74° EtOH	OCH ₃	H	H	9-OH
Gabonine	1958	223-	+65°	d	d	d	d

$C_{42}H_{56}N_4O_8$		226	$CHCl_3$				
Ibogaline		141-143	-43°				
$C_{21}H_{28}N_2O_2$	1959		$CHCl_3$	OCH_3	OCH_3	H	-

^a la structure subit un réarrangement par rapport à la structure originelle et une addition d'un groupement hydroxyle

^b la structure subit un réarrangement par rapport à la structure originelle et une addition d'un groupement cétone

^c la position du groupe hydroxyle n'est pas définie

^d voir la structure

Tableau 3 : Description des alcaloïdes du type *ibogaïne*

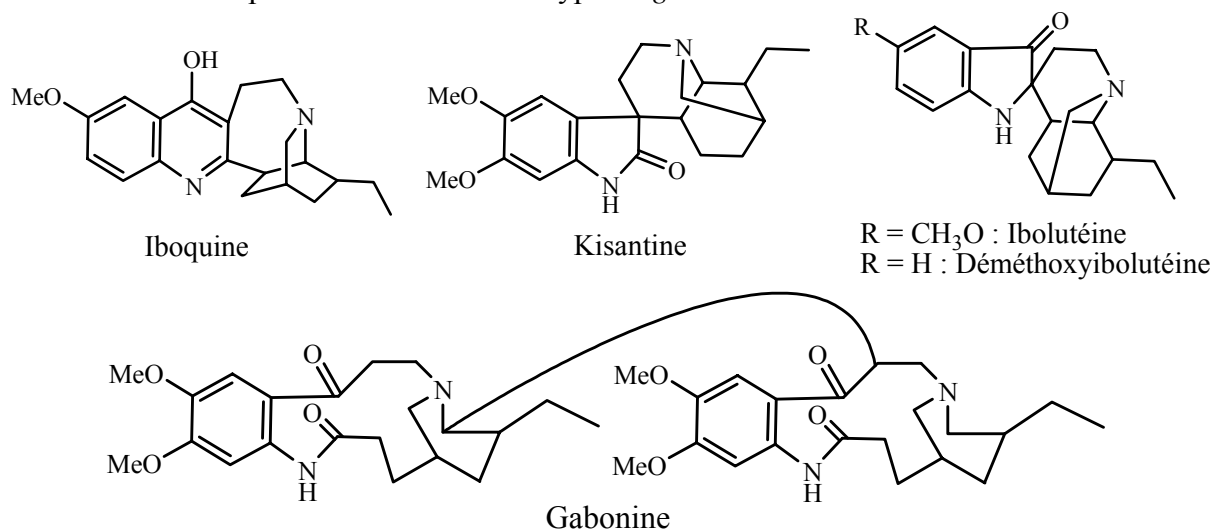


Figure 7 : Alcaloïdes de type *ibogaïne* issus d'un réarrangement par rapport à la structure originelle

3.2.2. Biosynthèse des alcaloïdes de type *iboga*

Le précurseur le plus évident pour la biosynthèse des alcaloïdes de type *Iboga* est le seul acide aminé contenant le noyau indolique, c'est-à-dire le tryptophane. Cette hypothèse a été prouvée par le groupe de E. Leete [71] par des expériences de traceurs radioactifs *in vivo*. En effet, le DL-tryptophane-3-¹⁴C qui possède un carbone marqué a été introduit dans des plants de *Tabernanthe iboga* de six mois. Après trois semaines, de l'*ibogaïne*-6-¹⁴C marquée a été extraite de des plants récoltés, prouvant ainsi l'intervention du tryptophane dans la biosynthèse des alcaloïdes de type *Iboga* (Schéma A).

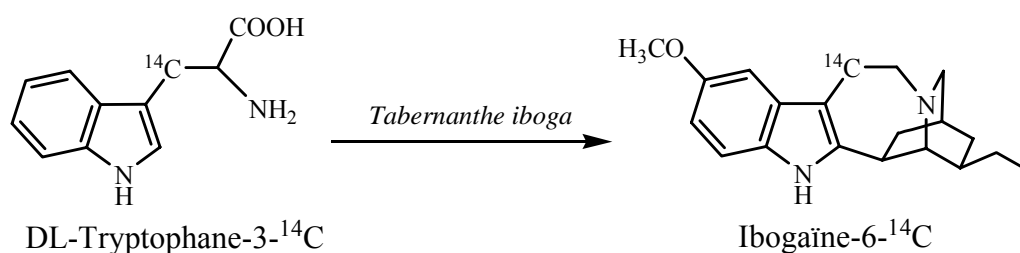


Schéma A : Biosynthèse de l'*ibogaïne*

3.2.3. Etude des propriétés de l'ibogaïne et de ses dérivés

L'*ibogaïne* (autrement dénommée 12-méthoxyibogamine, NIH 10567, Endabuse™), qui fut le premier alcaloïde isolé de l'*Iboga*, en 1901 par Dybovsky et Landrin [72] ou Haller et Heckel [73], est aussi le plus étudié. Ceci est aussi dû au fait qu'il est le plus abondant dans la plante. Comme l'étude structurale précédente et les travaux cristallographiques de G. A. Jeffrey [74] le montrent, cet alcaloïde se distingue de l'*ibogamine* par la présence en position C-10 d'un groupement méthoxyle. Il est prouvé que la présence de ce groupement a une influence sur le système cardiovasculaire, puisqu'elle augmente l'activité chronotrope négative (diminution du rythme cardiaque au repos ou pendant l'effort) et l'affinité pour le tissu nerveux cardiaque [75]. En revanche, aucune étude n'a été faite sur la relation structure-activité concernant la corrélation entre la présence des groupements méthoxyle sur le noyau indolique et leur influence sur les propriétés anti-dépendance des alcaloïdes du groupe *ibogaïne*. C'est pour ces considérations qu'on peut assimiler raisonnablement les propriétés de l'*ibogaïne* à celles de l'*ibogamine*.

3.2.3.1. L'ibogaïne : un potentiel agent anti-dépendance [76]

Depuis le premier isolement de l'*ibogaïne* en 1901, il a été donné à l'alcaloïde des vertus très diverses. Cependant, celles qui retiennent actuellement l'intérêt de la communauté scientifique sont les propriétés anti-dépendance de l'*ibogaïne*.

En effet, si l'on en croit les études présentées dans une multitude de brevets publiés depuis 1985 par H. S. Lotsof, l'utilisation de l'alcaloïde permet une rapide interruption de la dépendance aux narcotiques (héroïne et morphine), à la cocaïne, aux amphétamines, au « *poly-drug dependancy syndrome* » et même à la nicotine et à l'alcool ! Toutes ces dépendances sont traitées en une seule dose d'*ibogaïne* (4-25mg/kg) par voie rectale ou orale, permettant ainsi aux patients d'être sevrés de leur dépendance pendant une période minimale de 6 mois. Une autre étude de N. Touchette publiée en 1995 [77], indique que seulement 10-15% des patients traités par des doses similaires d'*ibogaïne* parviennent à être sevrés de leur dépendance. En l'état des connaissances actuelles, vu que des études cliniques appropriées n'ont pas encore été effectuées, l'efficacité de l'*ibogaïne* dans le traitement des dépendances ne peut être rigoureusement arrêtée. Néanmoins, une recherche bibliographique sur « *Web of Science* » pour les termes « *Ibogaine and Cocaine* » fournit 85 références, parmi lesquelles une d'entre elles traite du traitement du manque concernant les opioïdes chez une trentaine de patients par l'*ibogaïne* d'après les travaux de H. F. Lotsof [78]. L'efficacité de l'*ibogaïne* mise en évidence dans ces travaux démontre la nécessité d'une étude clinique systématique concernant le traitement contre les dépendances aux opioïdes.

A défaut de cette étude clinique, l'intérêt porté à cet alcaloïde pour le traitement anti-dépendance ne cesse de croître, notamment grâce à des études encourageantes sur les effets de l'*ibogaïne* sur la prise de stupéfiants chez les animaux. Ainsi chez les rongeurs, une seule dose de 40 mg/kg d'*ibogaïne* diminue la prise de cocaïne habituelle de 40-60%, contre 60-80% pour une dose hebdomadaire de l'alcaloïde [79], la diminution étant maintenue pendant plusieurs semaines.

Il a été reporté par S. D. Glick [80] que l'*ibogaïne* ainsi que d'autres alcaloïdes de type *Iboga* (la *tabernanthine*, *R-* et *S-coronaridine*, ***R-*** et ***S-ibogamine***, la *déséthylcoronaridine* et l'*harmaline*) réduisent la prise de cocaïne chez les rats, proportionnellement à la dose d'alcaloïde (2.5-80 mg/kg) (Figure 8). La même corrélation entre la dose d'*ibogaïne* (2.5-40 mg/kg) et la diminution de la prise de morphine chez des rats *Sprague-Dawley* femelles a été observée, ce narcotique étant connu pour produire chez le patient qui en consomme une très forte dépendance. Sur les deux diagrammes présentés sur la figure 8, l'interdépendance de la

dose d'alcaloïde par rapport à la prise de stupéfiant est bien mise en évidence. Les effets sont déjà observés dès le jour après la prise et diminuent par la suite [80]. L'avantage majeur de l'*ibogaïne* et de ses dérivés est que, contrairement aux substances auxquelles ils se substituent, ils ne génèrent pas de dépendance. Effectivement, une étude montre que chez les rats, une prise répétée d'*ibogaïne* de 10 ou 40 mg/kg, ne produit aucune dépendance [81].

De plus, l'*ibogaïne* présente une toxicité relativement faible. En effet, l'alcaloïde a une LD₅₀ de 82 mg/kg chez le cobaye en injection intrapéritonéale, de 327 mg/kg chez le rat en inoculation intragastrique et de 145 mg/kg chez le rat en injection intrapéritonéale. En revanche, les effets sur le système nerveux central semblent dépendre de la nature de l'alcaloïde de type *ibogaïne*. Effectivement, contrairement à l'*ibogaïne* et la *tabernanthine*, qui induisent pendant 2-3h des tremblements, l'*ibogamine* n'engendre quasiment pas ces mêmes effets.

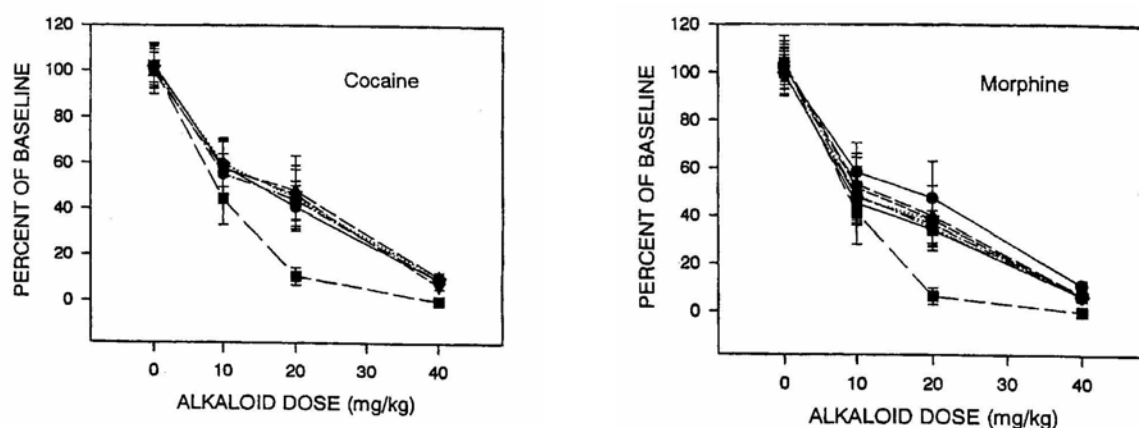


Figure 8 : Effets de plusieurs alcaloïdes sur la prise de *cocaïne* et de *morphine* chez des rats *Sprague-Dawley* femelles [80]

Les travaux de S. D. Glick [80] permettent également de distinguer les effets des deux énantiomères *S* et *R* pour quelques alcaloïdes de type *ibogaïne* testés sur des rongeurs, notamment sur le niveau de dopamine dans le cerveau, leurs propriétés anti-dépendance paraissant étroitement liées à la diminution initiale de ce niveau. En effet, deux configurations des alcaloïdes peuvent être distinguées quant à la configuration absolue du carbone C-16 (Figure 9) :

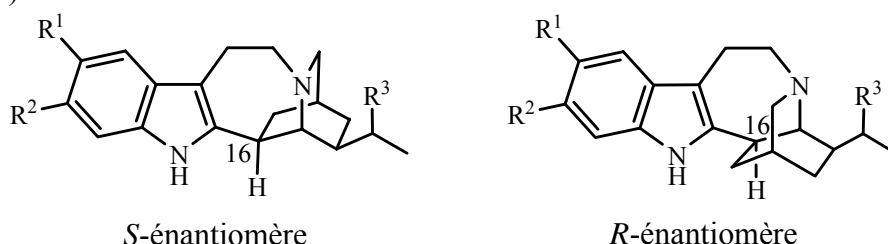


Figure 9 : Différenciation entre les deux énantiomères des alcaloïdes de type *ibogaïne*

Ainsi, cette étude [80] met en avant les capacités des énantiomères *R*, contrairement aux énantiomères *S*, à faire baisser le taux initial de dopamine chez les rongeurs préalablement traités avec des drogues. Plus intéressant encore, elle démontre que l'alcaloïde le plus efficace parmi ceux étudiés pour la diminution de la prise de *cocaïne* ou de *morphine* dont les rongeurs ont besoin, est la (***R***)-*ibogamine*.

Ces résultats illustrent bien les capacités de l'*ibogaïne* et de ses dérivés à diminuer, voire à supprimer la dépendance à un stupéfiant chez les rongeurs sans engendrer une dépendance aux alcaloïdes et leur affectent une assez faible toxicité.

3.2.3.2. Mécanisme d'action de l'*ibogaïne* et de ses dérivés

Bien qu'isolée il y a plus d'un siècle, le mécanisme d'action de l'*ibogaïne* n'est pas encore rigoureusement élucidé. Cependant, comme énoncé précédemment, chez les rongeurs, des doses d'énantiomères *R* d'alcaloïdes entraînent dans le même temps une diminution du taux de *dopamine* dans certaines parties du cerveau, et la réduction des prises de *morphine* et de *cocaïne*. Cette observation permet de penser que les propriétés anti-dépendance et l'activité dopaminergique dans certaines parties du cerveau sont intimement liées [80].

Parmi les récepteurs des opiacés, il est montré que l'*ibogaïne* est un bon inhibiteur ($K_i \approx 2-4 \mu\text{M}$) à la fixation du ligand [^3H]U-69593 au kappa récepteur des opiacés mais la fixation au récepteur est réversible, prouvant que cette propriété n'est pas responsable des effets anti-dépendance de l'*ibogaïne* sur une longue durée. Cependant, cet alcaloïde montre de bonnes capacités à inhiber un grand nombre de récepteurs du système nerveux central [76]. Une étude sur les relations structure-activité permet de prouver l'affinité de l'*ibogaïne* avec le récepteur de la sérotonine [82] par rapport à la position de ces hétéroatomes dans l'espace.

Outre les propriétés énoncées ci-dessus, on prête à l'*ibogaïne* et à ses dérivés de divers effets en relation avec le système nerveux central et le système cardio-vasculaire [76] (inhibent l'hyperactivité locomotrice due aux amphétamines, à la *cocaïne* ou à la *morphine*, induisent un effet chronotropique négatif...). Cependant, c'est la propriété anti-dépendance qu'il a le plus retenu l'attention des scientifiques concernant les alcaloïdes du groupe de l'*ibogaïne*. De plus, les travaux de Glick [80] permettent de penser que le meilleur représentant de ce groupe, autant vis-à-vis des effets secondaires qu'à l'efficacité anti-dépendance est la (*R*)-*ibogamine*, composé le plus simple au niveau structural dans cette catégorie d'alcaloïdes [68]. C'est pour cette raison que les travaux présentés ci-après sont orientés vers la synthèse totale de cet alcaloïde en particulier.

3.3. Etude Bibliographique sur la Synthèse de l'*Ibogamine*

3.3.1. Généralités

La première synthèse totale d'un alcaloïde de type *ibogaïne* est celle de l'*ibogamine* en 1965 par le groupe de G. Büchi [83]. Dès lors, douze autres synthèses de cet alcaloïde ont été réalisées avec des voies synthétiques et des résultats très divers. Une étude bibliographique rigoureuse et complète concernant ces synthèses a été entreprise avant de commencer à réaliser la synthèse totale d'un tel composé. Afin de voir plus clair dans les analyses bibliographiques qui vont être faites, les différentes transformations-clé inévitables qui ont été rencontrées dans la synthèse totale de l'*ibogamine* peuvent être énumérées. Sur la figure ci-après, plusieurs coupures rétrosynthétiques ont été effectuées sur la représentation de la (*S*)-*ibogamine* (ou (+)-*ibogamine*) afin de comprendre les différentes stratégies utilisées.

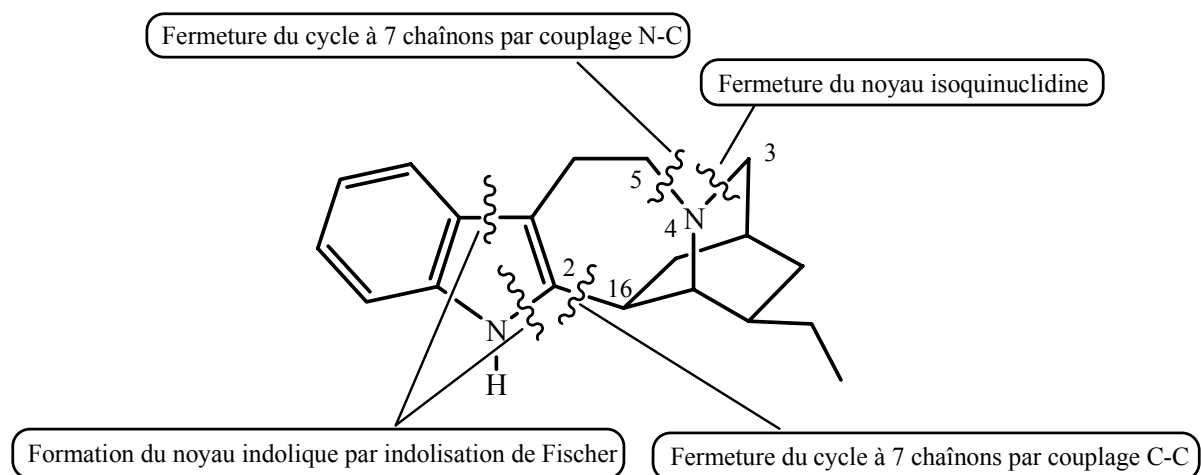


Schéma 18 : Etapes-clé rencontrées dans les synthèses totales de l'*ibogamine*

Ainsi, quatre transformations chimiques considérées comme des étapes-clé des synthèses ont été utilisées lors des différentes synthèses totales de l'*ibogamine*, créant par conséquent plusieurs séquences d'étapes successives, suivant l'ordre d'apparition au cours de la synthèse totale envisagée. Ces quatre transformations sont les suivantes :

- Fermeture du noyau isoquinuclidine soit par lactamisation (attaque nucléophile de l'azote N(4) sur un carbonyle au niveau du carbone C(3)) soit par substitution nucléophile de type S_N2 (de l'azote N(4) sur le carbone C(3) activé par un groupe partant nucléofuge).
- Fermeture du cycle à sept chaînons de type hydroazépine par couplage « azote-carbone » soit par substitution nucléophile de type S_N2 (de l'azote N(4) sur le carbone C(5) activé par un groupe partant nucléofuge) soit par acylation. Le cycle à sept chaînons peut être formé par réarrangement de *Beckmann* d'un cycle à six chaînons contenant un oxime [84, 85].
- Fermeture du cycle à sept chaînons de type hydroazépine par couplage « carbone-carbone » soit par attaque nucléophile du carbone C(2) sur le carbone C(16) activé par un groupe partant nucléofuge soit par un couplage « carbone-carbone » pallado-catalysé [86].
- Formation du cycle à cinq chaînons du noyau indolique soit par indolisation de *Fischer* (addition de la phénylhydrazine sur la cycloheptanone dont la fonction cétone est portée par le carbone C(2)) [84, 85, 87] ou par cyclisation réductrice d'une fonction nitro portée par le carbone C(13) sur une fonction cétone portée par le carbone C(2) [88].

D'après ces transformations-clé, les différentes synthèses peuvent donc raisonnablement être classées selon trois catégories A), B) et C) :

- Les voies de synthèses débutant par la formation du noyau isoquinuclidine.
- Les voies de synthèses débutant par la formation du cycle à sept chaînons de type hydroazépine par réarrangement de *Beckmann*.
- Stratégies alternatives.

Outre les différentes stratégies utilisées, les synthèses totales peuvent également être distinguées suivant si elles sont énantiosélectives ou non, c'est-à-dire si elles conduisent sélectivement à un seul des deux énantiomères ou au mélange racémique (+/-)-**ibogamine 84a**.

3.3.2. Voies de synthèse débutant par la formation du noyau isoquinuclidine (Schéma 19)

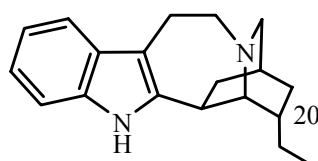
Cette stratégie, qui paraît la plus naturelle puisque la partie la plus complexe de la molécule est formée en premier, est aussi celle qui est la plus utilisée lors des 13 synthèses. En revanche, aucune des cinq synthèses qui adoptent cette stratégie, n'est énantiosélective. Elle conduit toutes au mélange racémique (+/-)-**ibogamine 84a**. Une fois le noyau isoquinuclidine formé, la liaison au noyau indolique se fait d'abord par la liaison « azote-carbone », la dernière étape-clé étant généralement la liaison « carbone-carbone ».

3.3.2.1. Synthèse de G. Büchi (1965) [69, 83]

Cette synthèse (Figure) est surtout remarquable parce que c'est la première qui donne accès au squelette Iboga **83** puisqu'il obtient la (+/-)-**ibogamine 84a** en 13 étapes pour un rendement global de 1.3%. La synthèse débute par une réaction de *Diels-Alder* entre la dihydropyridine **85** (obtenue par réduction de la pyridine correspondante) et la méthyl-vinyl-cétone pour obtenir le noyau isoquinuclidine **86**. L'introduction du noyau indolique se fait par acylation à partir du chlorure de β -indole acétyle pour former la liaison « azote-carbone » et la fermeture du cycle à sept chaînons est réalisée par attaque nucléophile du carbone C(2) sur le carbonyle au niveau du carbone C(16) en milieu acide [83].

3.3.2.2. Synthèse de W. Nagata (1968) [89, 90]

La même stratégie est utilisée par le groupe de W. Nagata concernant l'ordre d'apparition des différentes transformations-clé au cours de la synthèse qui est spécialement remarquable parce qu'elle est stéréosélective au niveau du carbone C(20). Elle conduit effectivement à la (+/-)-**ibogamine 84a**, mais aussi à son épimère, la (+/-)-**épiibogamine 84b** (Figure 10). La (+/-)-**ibogamine 84a** est obtenue en 16 étapes pour un rendement global de 0.6% en partant de la cyclohexénone **87** qui est transformé stéréosélectivement en amine **88** en neuf étapes et un rendement de 28%. L'originalité de cette synthèse réside en la formation de l'aziridine pontée **89** qui est ensuite clivée par l'anhydride β -indole acétylique, la fermeture du cycle à sept chaînons s'effectuant de la même manière que lors de la synthèse de G. Büchi pour donner la (+/-)-**ibogamine 84a**.



84b : (+/-)-Epiibogamine en C(20)

Figure 10 : Structure de l'**épiibogamine 84b**

3.3.2.3. Synthèse de Y. Ban (1969) [87]

En ce qui concerne la synthèse rapportée par le groupe de Y. Ban, le noyau isoquinuclidine **90** est obtenu à partir de la 3-cyanopyridine en quatre étapes. Ce noyau est transformé en sept étapes pour donner le mélange de deux diastéréoisomères de la cétone **91** qui sont séparés par chromatographie, la cétone ayant le groupement éthyle en position pseudo-équatoriale étant le précurseur pour obtenir la (+/-)-**ibogamine 84a** par indolisation de Fischer (Schéma 19). L'autre diastéréoisomère permet d'obtenir la (+/-)-**épiibogamine 84b** par le même procédé. Bien que cette voie synthétique ne comporte que douze pas de synthèse, le rendement global n'est pas précisé.

3.3.2.4. Synthèses de J. W. Huffman (1985) [91] et M. E. Kuehne (1985) [92]

Les deux synthèses présentées par les groupes de J. W. Huffman et M. E. Kuehne sont très similaires puisqu'elles contiennent le même procédé de synthèse du noyau isoquinuclidine et la même fermeture du cycle à sept chaîons de type hydroazépine par attaque nucléophile du carbone C(2) sur le carbone C(16) activé par un groupement tosylate. En effet, la formation du noyau isoquinuclidine s'effectue, dans les deux synthèses proposées, grâce à la réactivité des époxydes **93** qui, par attaque nucléophile de la l'amine primaire de la tryptamine, donne le composé **94**, précurseur de la (+/-)-**ibogamine 84a** par fermeture du cycle à sept chaîons de type hydroazépine. La distinction entre les deux synthèses se fait au niveau de la synthèse des précurseurs **92** du mélange stéréoisomérique d'époxydes **93**. La description de la synthèse de J. W. Huffman s'arrête au niveau de l'obtention du composé **94** qu'il arrive à isoler de son épimère par recristallisation dans le méthanol. A *contrario*, le groupe de M. E. Kuehne effectue la fermeture du cycle à sept chaîons de type hydroazépine. Les rendements de ces synthèses sont très faibles en raison des difficultés rencontrées lors de la séparation des isomères du composé **92**. En revanche, le nombre de pas de synthèse est faible dans les deux cas.

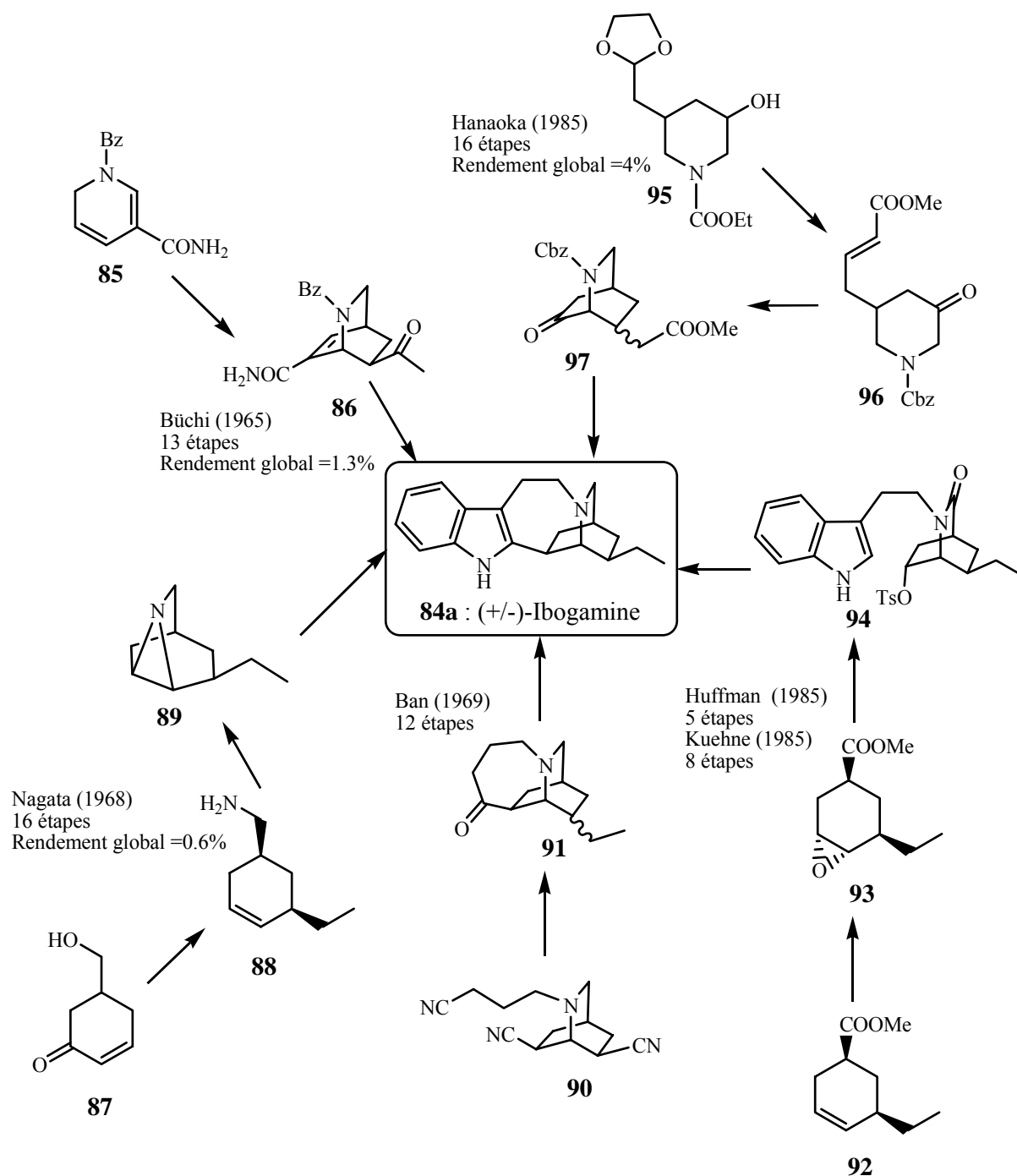


Schéma 19 : Voies de synthèse de la (+/-)-*ibogamine* **84a** débutant par la formation du noyau isoquinuclidine

3.3.2.5. Synthèse de M. Hanaoka (1985) [93]

De nouveau, la stratégie employée pour la synthèse de la (+/-)-*ibogamine* **84a** par le groupe de M. Hanaoka, débute par la formation du noyau isoquinuclidine **97**, obtenu par une réaction de type *Michaël* intramoléculaire sur le composé **96**. Le problème de cette dernière réaction (Rendement : 77%) réside dans le fait que l'épimère désiré (groupement exocyclique en position pseudo-équatoriale) est minoritaire par rapport à l'autre (mélange d'épimères en

proportions défavorables 26:51), minorant ainsi considérablement le rendement global de la synthèse. Par la suite, la synthèse comporte les transformations-clé présentes dans les synthèses de G. Büchi [69, 83] et de W. Nagata [89, 90] pour la formation du cycle à sept chaînons de type hydroazépine, à savoir la formation de la liaison « azote-carbone » par acylation, puis le couplage « carbone-carbone » par attaque nucléophile du carbone C(2) sur le carbonyle au niveau du carbone C(16) en milieu acide. La synthèse comporte 16 étapes avec un rendement global de 4% à partir du composé **95**, dont la synthèse est précédemment décrite par le même groupe [94].

3.3.3. Voies de synthèse débutant par la formation du cycle à sept chaînons de type hydroazépine par réarrangement de Beckmann

Au vu de la littérature, l'étape la plus délicate en terme de rendement, qui se trouve être l'étape-clé de plusieurs synthèses du squelette *iboga*, est la formation de la liaison « carbone-carbone » entre le carbone indolique C(2) et le carbone C(16) du noyau isoquinuclidine. Une solution intéressante pour contourner le problème a été étudiée au cours de deux synthèses de l'*ibogamine*, il s'agit de débiter la synthèse par la formation d'un cycle à six chaînons qui porte une fonction oxime, donnant par réarrangement de *Beckmann* le cycle à sept chaînons de type hydroazépine, présent dans le squelette *iboga*. Ainsi la liaison entre le carbone C(2) et le carbone C(16) est directement préformée dans le réactif de départ (Schéma 20).

3.3.3.1. Synthèse de S. I. Sallay (1967) [84] (Schéma 20)

La stéréosélectivité de cette synthèse est induite par une réaction de *Diels-Alder* pour donner la *cis*-ènedione **98** [95] qui représente un excellent point de départ pour la synthèse stéréosélective de la (+/-)-*ibogamine* **84a**. Effectivement, après la protection sélective d'une des deux cétones, la deuxième est transformée en fonction oxime pour donner l'*anti*-oxime **99**. Le réarrangement de *Beckmann* qu'il subit permet d'élargir le cycle d'un chaînon et d'obtenir le lactame **100** avec un rendement de 57.6% à partir de la *cis*-ènedione **98**. Après huit étapes supplémentaires, la synthèse aboutit au noyau isoquinuclidine **101**, précurseur de la (+/-)-*ibogamine* **84a** par indolisation de *Fischer*. Cette synthèse comporte globalement 14 étapes à partir de la *cis*-ènedione **98** avec un rendement global qui n'est pas indiqué, mais qui semble cependant très acceptable d'après les auteurs.

3.3.3.2. Synthèse de J. D. White (2000) [85] (Schéma 21)

Plus récemment, le groupe de J. D. White a repris la stratégie de S. I. Sallay mais à partir du cycloadduit **103**, obtenu énantiosélectivement par une réaction de *Diels-Alder* catalysée par le complexe chiral (*S*)-BINOL-TiCl₂ à partir du diène **102** avec la benzoquinone. Dans cette synthèse, c'est l'*anti*-oxime **104** qui subit le réarrangement de *Beckmann* pour donner le lactame fonctionnalisé **105** qui, en seulement trois étapes, permet d'obtenir le noyau isoquinuclidine **106**. Après l'indolisation de *Fischer* et la réduction du lactame, J. D. White obtient, cette fois par une synthèse énantiosélective, la (-)-*ibogamine* **107**, énantiomère naturel de l'*ibogamine* [68], en 15 étapes et un rendement global de 7%. La performance qu'il a réalisée représente le niveau d'objectif à atteindre pour une synthèse totale d'un produit naturel d'une telle complexité et d'un tel intérêt thérapeutique.

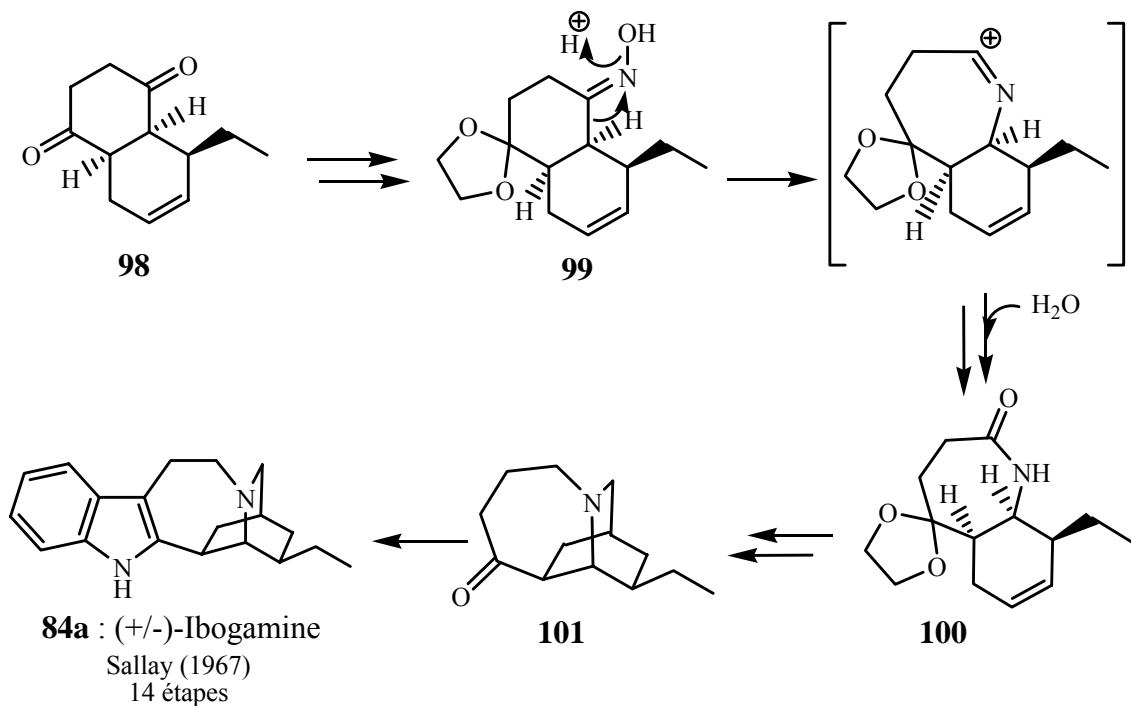


Schéma 20 : Synthèse totale de la (+/-)-*ibogamine* **84a** par S. I. Sallay

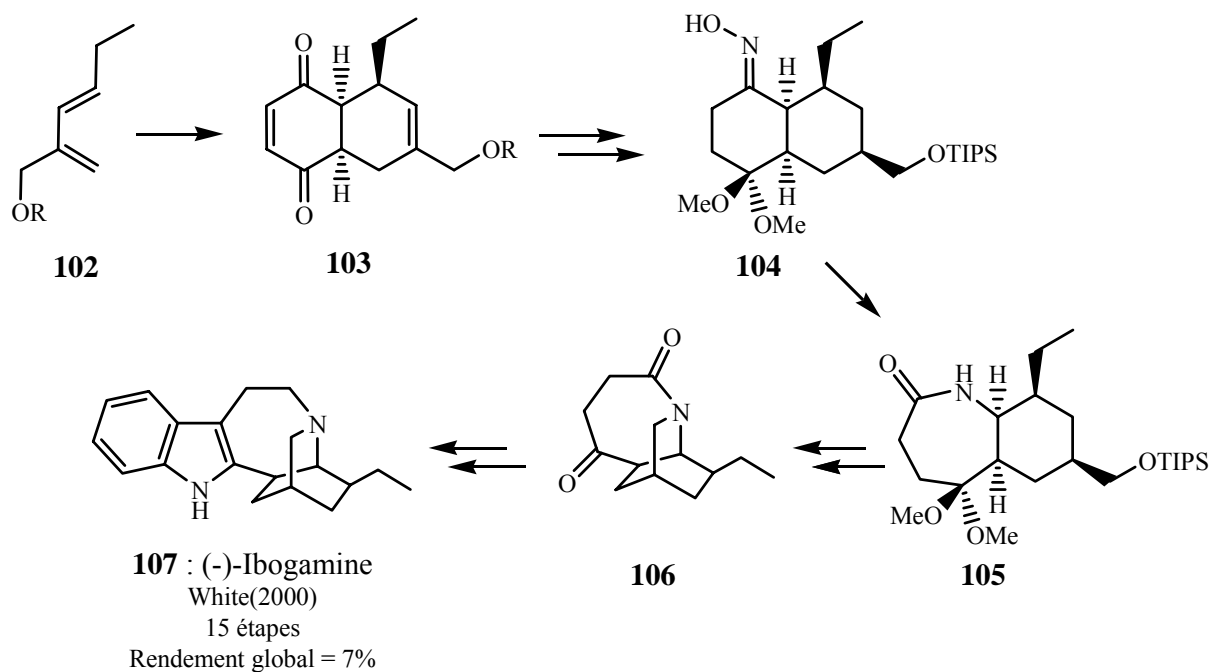


Schéma 21 : Synthèse totale énantiosélective de la (-)-*ibogamine* **107** par J. D. White

3.3.4. Stratégies alternatives

Outre ces deux types de stratégies, d'autres alternatives ont été développées par des groupes pour la synthèse de l'*ibogamine*, dans le but d'en améliorer la synthèse en terme de rendement et de nombre d'étapes. L'apparition au cours de la fin du siècle dernier de nouvelles méthodologies telles que les couplages « carbone-carbone » catalysés par des composés organométalliques, a aussi contribué à l'élaboration de nouvelles stratégies pour la synthèse totale de tels produits naturels.

3.3.4.1. Synthèse de P. Rosenmund (1975) [88] (Schéma 22)

La synthèse de l'*ibogamine* présentée en 1975 par le groupe de P. Rosenmund est une stratégie complètement inédite puisqu'elle évite les problèmes liés à la liaison C(2)-C(16) par la formation du noyau indolique d'une manière originale à partir du composé nitré **108**. En effet, cette formation du noyau indolique s'effectue par une cyclisation réductrice de la fonction nitro sur une cétone pour donner le composé **109**. L'azote N(4) du noyau isoquinuclidine est introduit par la formation des oximes **110**, qui permettent d'obtenir le composé polycyclique **111** contenant les deux parties principales de l'*ibogamine* liées par les carbones C(2) et C(16). Une autre particularité de cette synthèse est l'apport de la chaîne carbonée à deux carbones pour fermer le cycle à sept chaîons de type hydroazépine en fin de synthèse. Par cette voie de synthèse, le groupe de P. Rosenmund effectue aussi bien la synthèse totale de la (+/-)-*ibogamine* **84a** en 13 étapes, que celles de l'*ibogaïne* et l'*épiibogaïne*, les rendements globaux n'étant pas complètement décrits.

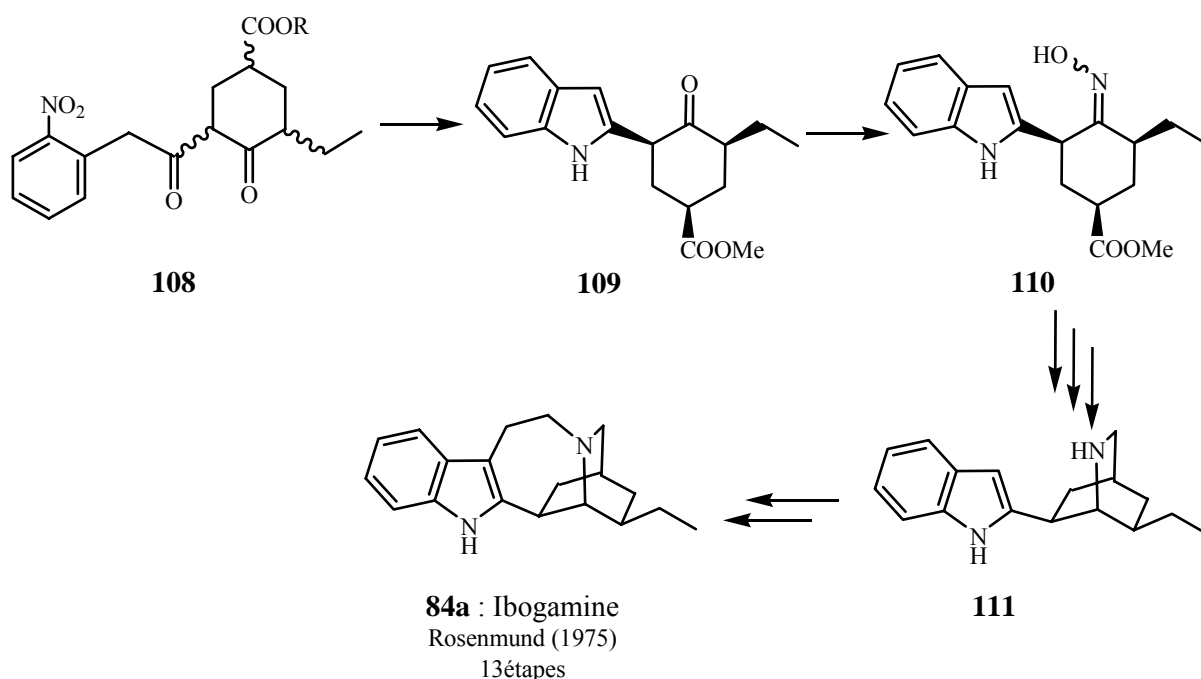


Schéma 22 : Synthèse totale de la (+/-)-*ibogamine* **84a** par P. Rosenmund

3.3.4.2. Synthèse de B. M. Trost (1978) [86] (Schéma 23)

Connu pour ses travaux sur la chimie organométallique, B. M. Trost a appliqué un couplage « carbone-carbone » pallado-catalysé en présence d'ion argent à la fermeture du cycle à sept chaînons de type hydroazépine de l'*ibogamine*. La stéréosélectivité de la synthèse est encore une fois introduite par une réaction de *Diels-Alder* qui permet d'obtenir le cycloadduit **112**, portant une fonction aldéhyde, optimale pour un couplage avec l'amine primaire de la tryptamine pour donner après réduction de l'amide formé le composé **113**. La cyclisation de l'azote de l'amine secondaire du composé **113** sur le carbone en position γ par rapport à l'ester, en présence catalytique de palladium Pd(0), fournit l'isoquinuclidine **114**. La dernière étape de la synthèse totale est aussi une cyclisation pallado-catalysée intramoléculaire, mais cette cyclisation est assistée par la présence stoechiométrique de AgBF₄ pour atteindre au final avec un rendement global de 17% un mélange d'énantiomères (+)/(-)-*ibogamine* 80:20 **115** en quatre pas de synthèse, soit un excès énantiomérique ee = 60%. Cette stratégie de synthèse totale, qui est exceptionnelle en terme de rendement et de pas de synthèse, utilise cependant un ion d'argent en quantité stoechiométrique. De ce fait, la synthèse au niveau industriel devient très onéreuse. En revanche, la stratégie qui consiste à utiliser un couplage pallado-catalysé est intéressante à exploiter si la quantité de métal reste catalytique.

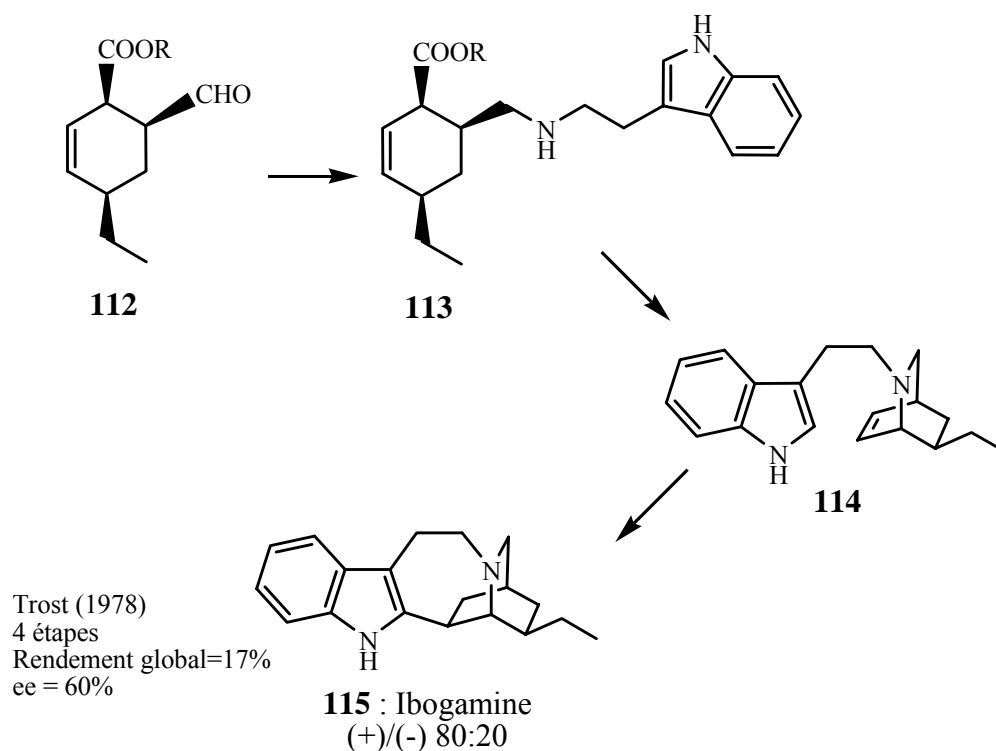


Schéma 23 : Synthèse totale du mélange d'énantiomères de l'*ibogamine* **115** (+)/(-) 80:20 par B. M. Trost

3.3.4.3. Synthèse de A. U. Rahman (1980) [96] (Schéma 24)

Les particularités de cette synthèse, réalisée par le groupe de A. U. Rahman, résident d'une part dans la formation du composé tetracyclique **117** à partir de la tryptamine et du

composé **116** en milieu acide et d'autre part, dans la préparation du sel quaternaire **118**, précurseur du composé **119**, et donc, par extension de la (+/-)-*ibogamine* **84a**. Le procédé utilisé lors de cette synthèse permet d'atteindre la (+/-)-*ibogamine* **84a** en huit pas de synthèse ainsi que de nombreux autres alcaloïdes de type *voacangine* ou de type *ibogaïne* [96].

3.3.4.4. Synthèse de K. H. Henry Jr. (1996) [97] (Schéma 24)

Contrairement à toutes les autres synthèses, le groupe de K. H. Henry Jr. débute judicieusement la synthèse de la (+/-)-*ibogamine* **84a** par l'étape qui pose visiblement le plus de problèmes, c'est-à-dire la formation de la liaison entre les carbones C(2) et C(16) (Schéma 24). La formation de cette liaison entre la tryptamine dont l'amine primaire est protégée et le cycle **120** s'effectue en présence catalytique d'un complexe de cobalt pour donner le composé **121**. Ce dernier permet de fermer le cycle hydroazépine et ainsi d'accéder au composé **122**, précurseur de la (+/-)-*ibogamine* **84a**. Cette synthèse qui comporte 10 étapes avec un rendement global de 13% et qui n'est pas énantiosélective, permet d'accéder aussi à la (+/-)-*épiibogamine*. L'approche utilisée par ce groupe pour la synthèse de l'alcaloïde est efficace, et la stratégie utilisée en termes d'ordre suivi dans les transformations-clé mérite d'être exploitée.

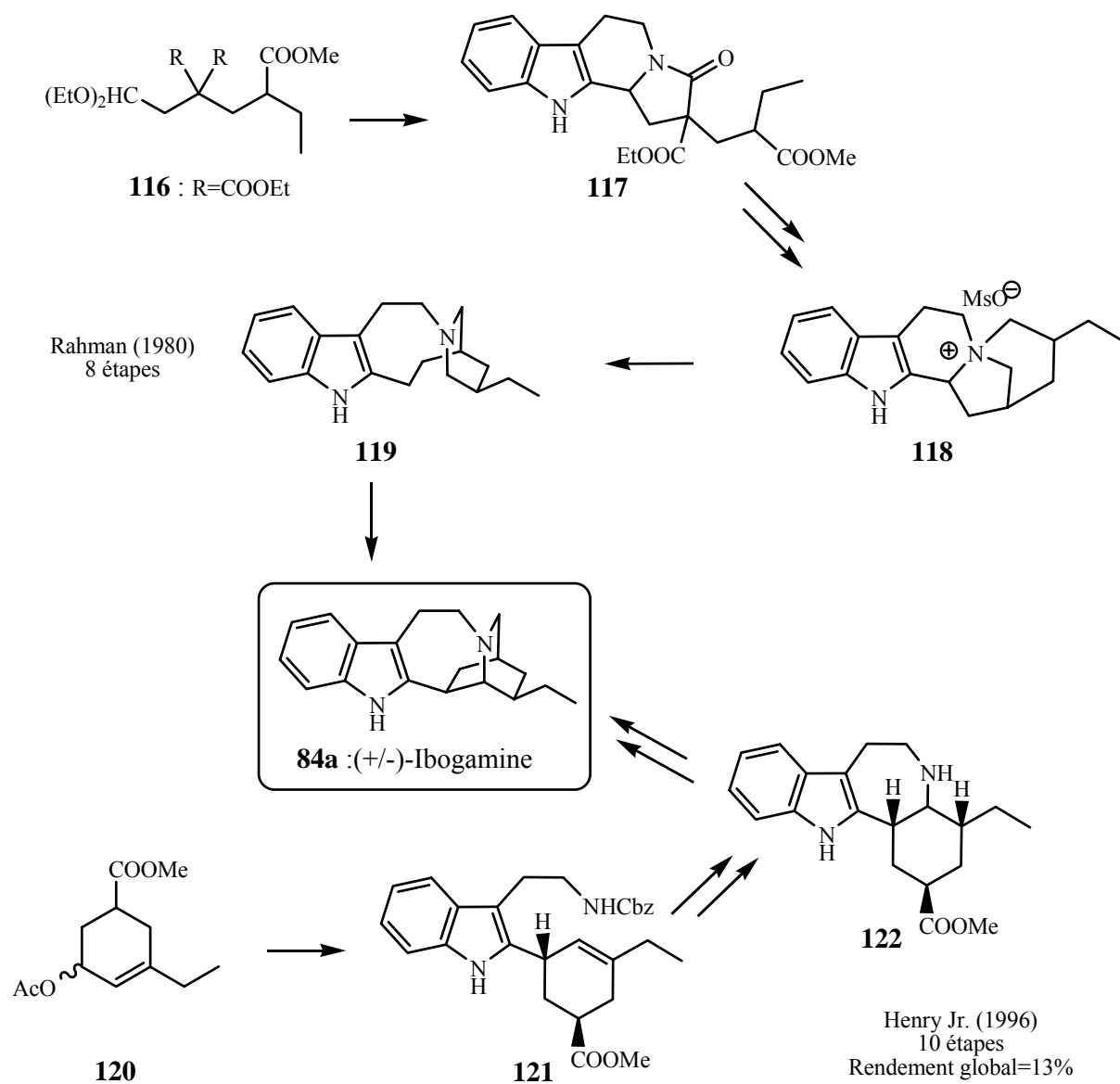


Schéma 24 : Synthèses totales alternatives de la (+/-)-*ibogamine* **84a**

4. But du Travail

4.1. Problématique

Comme l'a démontré J. Schöpfer [1] dans le groupe du Prof. R. Neier, le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] impliquant un 1-thiocyanatobutadiène **76** donne un accès rapide à un précurseur **82** du squelette *iboga* **83** (Schéma 25). Ce précurseur **82**, peut effectivement subir une cyclisation intramoléculaire pallado-catalysée assistée par une quantité stoechiométrique de AgBF_4 [86] pour ainsi obtenir le squelette *iboga* **83**. Malencontreusement, les essais d'autres couplages pallado-catalysés intramoléculaires de type *Heck*, qui ont été effectués dans le groupe n'ont pas fourni de résultats concluants. Il est évident que cet alcaloïde est le plus accessible des alcaloïdes de type *ibogaïne* en terme de synthèse totale, grâce à l'absence de groupement méthoxyyle sur le noyau indolique et l'absence de fonctionnalisation sur le noyau isoquinuclidine.

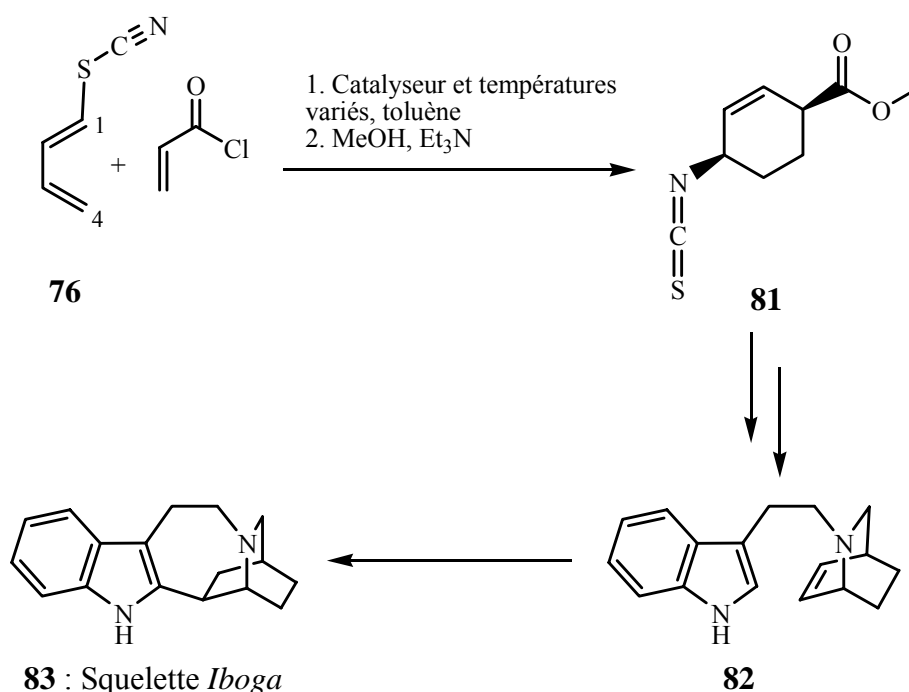


Schéma 25 : Application du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à la synthèse du squelette *iboga*

A partir de connaissances accumulées par le groupe du Prof. R. Neier sur les procédés tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] impliquant un 1-thiocyanatobutadiène (**76**), la finalité de ce travail est de trouver une voie de synthèse la plus efficace possible de l'*ibogamine* en utilisant ce type de procédé tandem.

Dans le but d'étudier d'autres types de couplage « carbone-carbone » catalysés par des complexes de palladium, de types *Suzuki*, *Negishi* ou autres, il sera nécessaire d'activer le carbone C(16), notamment à l'aide d'un groupement triflate. Un tel groupe peut être introduit soit sur le noyau isoquinuclidine préformé, soit sur le cycloadduit issu du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3], soit alors sur le butadiène de départ. Dans ce dernier cas, le groupe triflate doit être en position C(2) sur le 1-thiocyanatobutadiène. De plus, la proposition de J. Schöpfer [1] ne prend pas en compte le groupement éthyle qui se trouve en position C(20) dans l'*ibogamine*, groupement nécessaire à l'activité biologique. Dans le but d'introduire ce groupement en position C(20) du squelette *iboga*, la stratégie la plus simple est de le placer en position C(4) sur le 1-thiocyanatobutadiène. En intégrant ces considérations ainsi que l'étude bibliographique préalable, une étude rétrosynthétique a été réalisée.

4.2. Analyse Rétrosynthétique

4.2.1. Schéma rétrosynthétique général

4.2.1.1. Partie indolique

L'azote du noyau isoquinuclidine étant fourni par le thiocyanate porté par le butadiène de départ lors du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] qui aboutit à ce noyau [1], il ne sera pas introduit par un dérivé de la tryptamine. En revanche, la chaîne carbonée (à deux carbones) entre le noyau isoquinuclidine et l'indole devra être introduite par un réactif indolique commercialement accessible tel que par exemple le tryptophol (2-(indol-3-yl)-éthanol) **123**. En effet, le groupement hydroxyle du tryptophol peut recevoir des groupements protecteurs (qui seront abrégés « PG » dans les schémas) tels que des groupement silylés dans un premier temps, et des groupements activants tels que des sulfonyles pour donner lieu à des groupements nucléofuges (sulfonates) par rapport à une substitution nucléophile de type S_N2 de l'azote N(4). La fonction hydroxyle peut aussi être oxydée pour donner un carbonyle activé, qui peut donner une fonction amide par attaque nucléophile de l'azote N(4). De plus, en vue d'étudier des couplages « carbone-carbone » catalysés par des complexes de palladium, de types *Suzuki*, *Negishi* ou autres, après la protection totale du tryptophol **123**, la position C(2) du tryptophol, porteuse du proton le plus acide, peut être activée par des groupements électrophiles M (par exemple M = ZnCl pour le couplage de *Negishi*) (Schéma 26). Ainsi plusieurs combinaisons de fonctionnalisations du tryptophol seront étudiées dans ce travail suivant la stratégie envisagée.

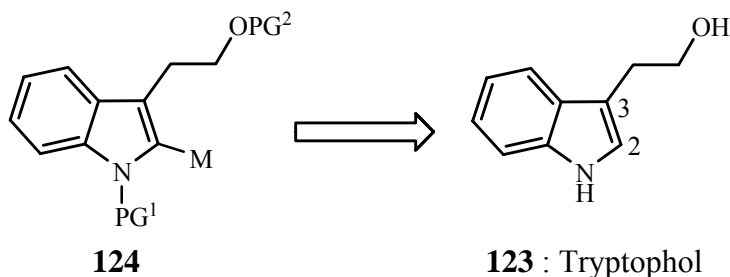


Schéma 26 : Schéma rétrosynthétique simplifié du dérivé indolique souhaité **124**

4.2.1.2. Partie isoquinuclidine

Au vu de l'étude bibliographique réalisée préalablement, plusieurs stratégies ont été prises en compte quant à la place de la formation du noyau isoquinuclidine dans l'ordre de la synthèse totale. Il a été trouvé que la majorité des stratégies débute par la formation complète du noyau isoquinuclidine, ce qui n'est pas incompatible avec la stratégie que nous voulons employer. Il est cependant souhaitable d'étudier toutes les stratégies utilisables en considérant le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3]. Dans tous les cas, la rétrosynthèse qui sera envisagée aboutit au le composé cyclique **125**, cycloadduit produit du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir des (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126** (Schéma 27).

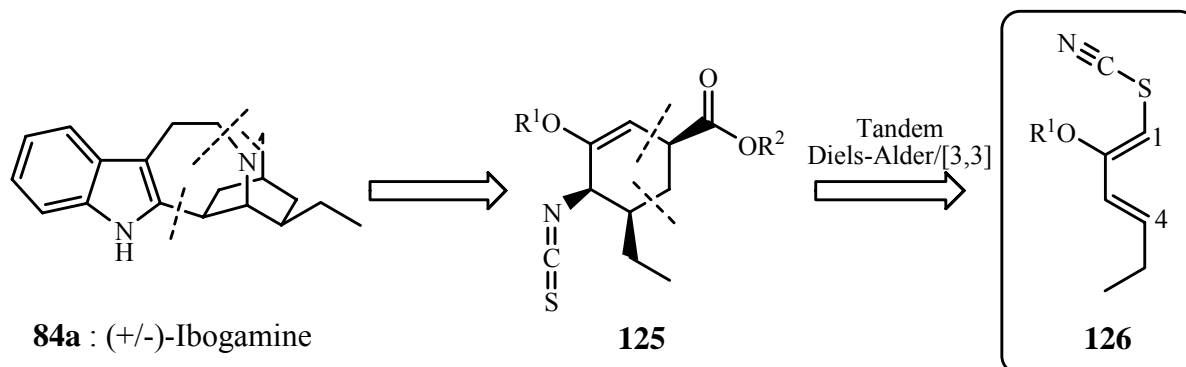


Schéma 27 : Schéma rétrosynthétique général pour la (+/-)-*ibogamine* **84a**

4.3. Organisation du Travail

Dans la finalité de trouver la meilleure synthèse totale de l'*ibogamine*, il est important de définir les paramètres qui seront pris en compte pour optimiser cette synthèse. On peut considérer que la synthèse totale d'un tel produit naturel est optimale et compatible avec un développement industriel pharmaceutique futur si elle répond aux paramètres suivants :

- Un nombre minimal d'étapes (inférieur à 20 étapes pour un composé de cette taille),
- Un rendement global maximum (supérieur à 10%),
- Utilisation de réactifs de départ simples, bon marché, non toxiques et non polluants,
- Une synthèse stéréosélective et énantiosélective,
- Conditions de réaction les plus douces possibles et nécessitant le moins d'énergie.

En prenant en compte toutes ces considérations, une organisation du travail est nécessaire pour être efficace.

4.3.1. Première partie : Synthèse de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes (**126**)

Dans la première partie de ce travail, une étude de la synthèse de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126** sera effectuée quant à la sélectivité, le rendement, et la reproductibilité des réactions mises en jeu en fonction des différents groupements présents en position C(2). Tout d'abord, une brève étude bibliographique des travaux réalisés sur la synthèse de 1-thiocyanatobutadiènes substitués sera présentée et la voie de synthèse de ces diènes qui sera appliquée sera ensuite proposée. Après la description de la synthèse du précurseur stable de diènes choisi, la synthèse d'une série de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués **126** sera proposée, tout en prenant compte les considérations précédemment citées, notamment au niveau du contrôle de la configuration relative des doubles liaisons.

4.3.2. Deuxième partie : Etude du processus tandem réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir des (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués (126)

A partir des (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués **126**, l'influence de différents diénophiles sera examinée dans le but d'étudier dans un second temps le processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] du groupe thiocyanate en isothiocyanate qui est amené à être mis en jeu lors de la synthèse totale envisagée.

4.3.3. Troisième partie : Synthèse d'indoles protégés et étude de couplages « carbone-carbone »

Afin de pouvoir améliorer la synthèse totale de l'*ibogamine*, la synthèse d'une série d'indoles protégés sera présentée dans cette partie, et des couplages « carbone-carbone » à relatifs au carbone C(2) de ces indoles protégés seront étudiés, en particulier le couplage de Suzuki et celui de Negishi. Enfin, en prenant en compte les études réalisées au cours de ce travail, des voies de synthèse pour accéder à l'*ibogamine* seront proposées dans une dernière partie.

5. Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes Fonctionnalisés

5.1. Synthèse de 1-Thiocyanatobutadiènes Fonctionnalisés dans la Littérature

5.1.1. Chimie des thiocyanates et des isothiocyanates

5.1.1.1. L'ion thiocyanate : un nucléophile ambident

Les groupes thiocyanates et isothiocyanates, de part la présence de deux hétéroatomes, présentent un intérêt certain pour la synthèse organique (Figure 11) [98].



Figure 11 : Structure des thiocyanates et des isothiocyanates

Comme le montre les deux formes mésomères limite (Figure 12), l'ion thiocyanate est un nucléophile ambident, c'est-à-dire qu'il peut donner lieu à deux attaques nucléophiles différentes suivant que l'attaque se fait par l'atome de soufre ou par l'atome d'azote. Selon le principe « *Hard and Soft Acids and Bases* » (*HSAB*), le site de coordination *mou* est représenté par le soufre alors que le site de coordination *dur* est représenté par l'azote [99].

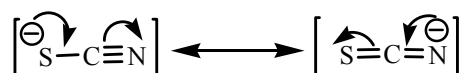
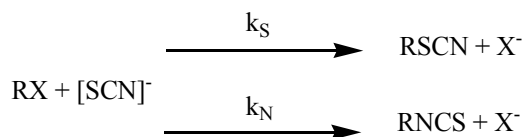


Figure 12 : Formes mésomères de l'ion thiocyanate

5.1.1.2. Préparation des thiocyanates et des isothiocyanates par substitution nucléophile

Les thiocyanates et les isothiocyanates sont généralement préparés à partir des halogénures correspondants. Lors de la préparation des thiocyanates, l'ion thiocyanate étant un nucléophile ambident, une quantité plus ou moins importante d'isothiocyanate, thermodynamiquement plus stable, se forme. Ainsi, il y a compétition entre les deux substitutions, suivant les conditions de réaction. Selon le principe « *Hard and Soft Acids and Bases* » (*HSAB*), lors de substitutions nucléophiles de type S_N2 , la coordination du soufre *mou* se fera préférentiellement dans l'état de transition par rapport au site *dur*, celui de l'atome d'azote [99]. A *contrario*, un substitution de type S_N1 génèrera dans un premier temps un carbocation plutôt *dur* aura tendance à se combiner avec le plus *dur* des deux sites, c'est-à-dire l'azote. Pour illustrer ces résultats, le groupe de N. Watanabe a proposé une série de substitutions nucléophiles mettant en jeu un ion thiocyanate (Tableau 4), mesurant ainsi le rapport k_S/k_N des vitesses de réaction des attaques nucléophiles respectives du soufre et de l'azote [100]. Ainsi, dans un solvant polaire aprotique tel que le DMF, la S_N2 favorise considérablement l'attaque nucléophile du site soufré de l'ion thiocyanate, surtout dans le cas de l'halogéné de départ le moins encombré. A *contrario*, des conditions favorisant les S_N1 , à savoir l'utilisation d'un solvant apolaire aboutissent à des proportions plus importantes de

composés isothiocyanates, notamment lorsque le carbocation généré est secondaire (plus stable que le primaire) avec un rapport k_S/k_N égal à 0.18.



RX	Source d'anion	Solvant	k_S/k_N
<i>n</i> -BuBr	KSCN	DMF	99
<i>i</i> -PrBr	KSCN	DMF	49
<i>n</i> -BuBr	Hg(SCN) ₂	<i>n</i> -dibutyléther	3.7
<i>i</i> -PrBr	Hg(SCN) ₂	<i>n</i> -dibutyléther	0.18

Tableau 4 : Evolution du rapport de vitesse de réaction k_S/k_N de la substitution nucléophile d'halogène par l'anion thiocyanate

De même, l'addition de l'acide thiocyanique sur une double liaison se fait préférentiellement dans le sens de la formation des isothiocyanates, mais peut aussi donner lieu à des mélanges des deux entités [98].

Le groupement isothiocyanate peut également être obtenu par réarrangement péricyclique d'un thiocyanate allylique préalablement formé. Par exemple, le groupe de W. Emerson [101] a décrit le réarrangement du cyclohexénylthiocyanate **127a** en isothiocyanate **127b** dans le méthanol à 32°C (Schéma 28).

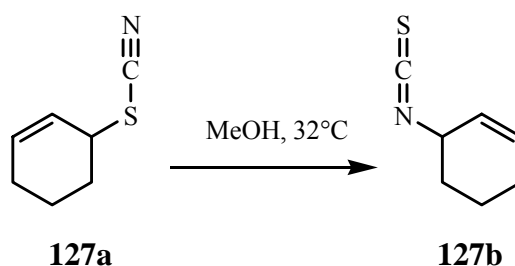


Schéma 28 : Réarrangement d'un thiocyanate allylique

Cependant, une étude non publiée, dans le groupe du Prof. Neier [102], a montré que le réarrangement péricyclique d'un thiocyanate allylique peut être encore plus rapide et peut être obtenu dès 0°C. En effet, la substitution d'un bromure par un groupement thiocyanate a été étudiée à partir du (*S*)-3-bromocyclohex-1-ène dans le méthanol deutéré. Il ressort de cette étude que le cyclohexénylthiocyanate **127a** observé à -20°C, est totalement réarrangé en isothiocyanate **127b** à une température de 0°C. A une température de 10°C, le thiocarbamate **128** issu de l'attaque nucléophile du méthanol deutéré sur l'isothiocyanate s'est formé (Schéma 29).

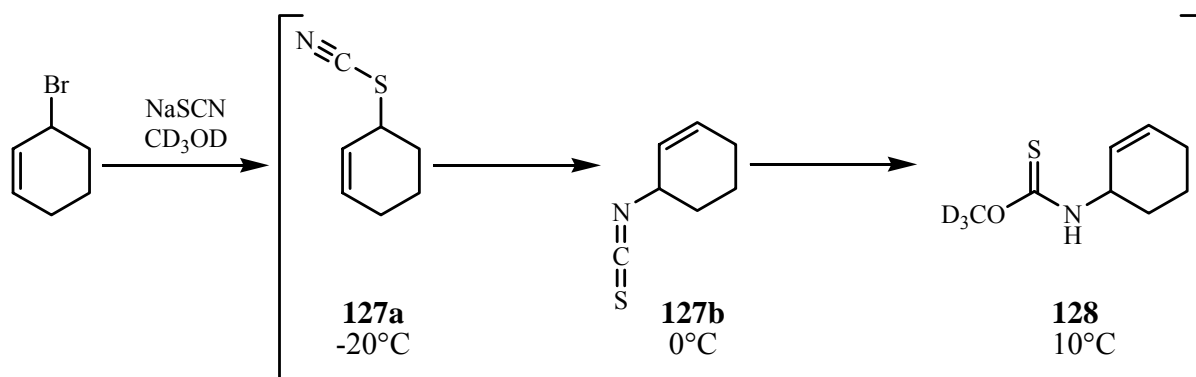


Schéma 29 : Etude cinétique de la substitution du bromure par un groupement thiocyanate à partir du (*S*)-3-bromocyclohex-1-ène

5.1.1.3. Différenciation des fonctions thiocyanate et isothiocyanate

Deux méthodes analytiques principales permettent de différencier les fonctions thiocyanate et isothiocyanate :

- la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire ^{13}C -RMN vis-à-vis du carbone présent dans les deux fonctions,
- la spectroscopie infrarouge IR.

Fonction	^{13}C -RMN (ppm)	IR (cm^{-1}) [103]
R-SCN	$\delta_c(\text{SCN}) = 115\text{-}105$	souvent doublet forte intensité, mince 2170-2135
R-NCS	$\delta_c(\text{NCS}) = 135\text{-}125$	doublet très forte intensité, large 2150-2050

5.1.2. Synthèse du (*1E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène

Au vu de la littérature, la synthèse du (*1E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène non fonctionnalisé **129**, a été réalisée dans le groupe du Prof. R. Neier [65]. Cette synthèse s'effectue par élimination de l'acide thiocyanique à partir du (*Z*)-1,4-bis-thiocyanatebut-2-ène **130** (Schéma 30). Cette élimination par une base telle que la DBU, suivi d'un réarrangement allylique, est notée E' , par analogie aux substitutions nucléophiles suivies d'un tel réarrangement notées S_{N}' .

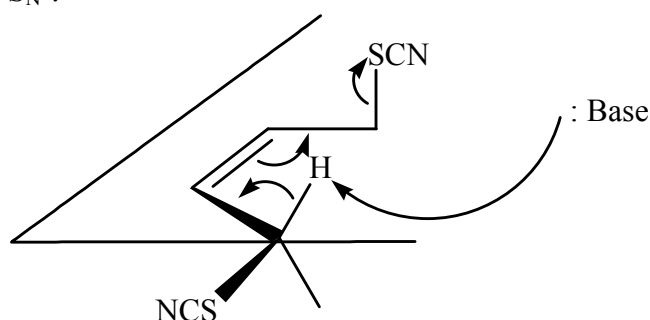


Schéma 30 : Elimination E' de l'acide thiocyanique

Ainsi, afin d'effectuer des essais de procédés tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] dans le cas le plus simple, le (1*E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène non fonctionnalisé **129** a été synthétisé au cours de ce travail à partir de (Z)-1,4-bis-chlorobut-2-ène commercial en suivant la méthode de S. Huber [65] (Schéma 31). En effet le (Z)-1,4-bis-thiocyanatebut-2-ène **130** est obtenu par substitution nucléophile de type S_N2 des deux groupements chlorure par deux groupements thiocyanate fournis par le thiocyanate de potassium dans un mélange éthanol/eau 3:1 avec un rendement de 79% [104]. Conformément aux données ¹³C-RMN précédemment décrites, l'interprétation du spectre ¹³C-RMN du (1*E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène **129** montre un signal à 111.6 ppm, et aucun signal dans l'intervalle 135 à 125 ppm. C'est la preuve que la substitution se fait effectivement par le site soufré de l'ion thiocyanate.

Ce procédé a été réalisé pour la première fois par L. H. Amundsen [104] et repris par S. Huber [65], les deux ayant obtenu des rendements similaires (75%). La deuxième étape consiste à effectuer l'élimination de l'acide thiocyanique par la DBU à partir du (Z)-1,4-bis-thiocyanatebut-2-ène **130** avec un rendement de 71% (Schéma 31).

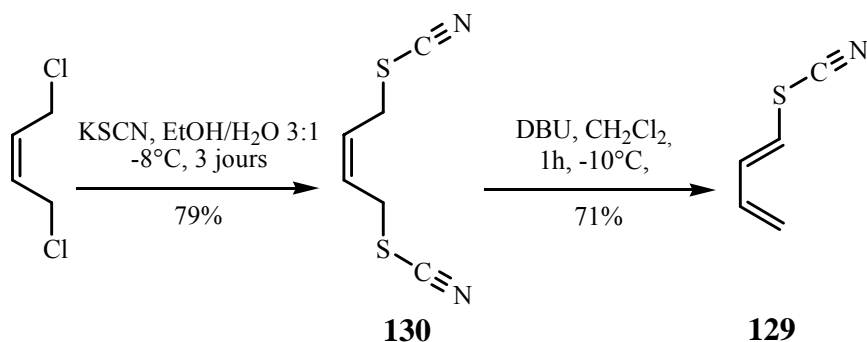


Schéma 31 : Préparation du (1*E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène **129**

5.1.3. Synthèse de 1-thiocyanatobuta-1,3-diènes fonctionnalisés

Les seuls exemples de 1-thiocyanatobuta-1,3-diènes fonctionnalisés qui suscitent l'intérêt dans ceux tirés de la littérature, sont ceux issus de l'étude faite pour analyser l'élimination 1,4 (ou E') de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diyldithiocyanates **131** et **132** [105]. Ces derniers peuvent être préparés par substitution nucléophile sur les composés bromés correspondants. Ainsi, le composé (*E,E*) **133**, peut être obtenu très majoritairement par l'élimination 1,4 de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diyldithiocyanates *meso*-**131** et *rac*-**132** (Schéma 32).

En revanche, cette méthode n'est pas en adéquation avec le type de (1*E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diènes fonctionnalisés que nous voulons obtenir. En effet, ces derniers, contrairement aux 1-thiocyanatobutadiènes **133**, **134** et **135**, doivent posséder en position α, un groupement oxygéné (qui doit être *cis*- par rapport au thiocyanate). Une voie de synthèse inédite doit donc être étudiée, en commençant par une analyse rétrosynthétique rigoureuse.

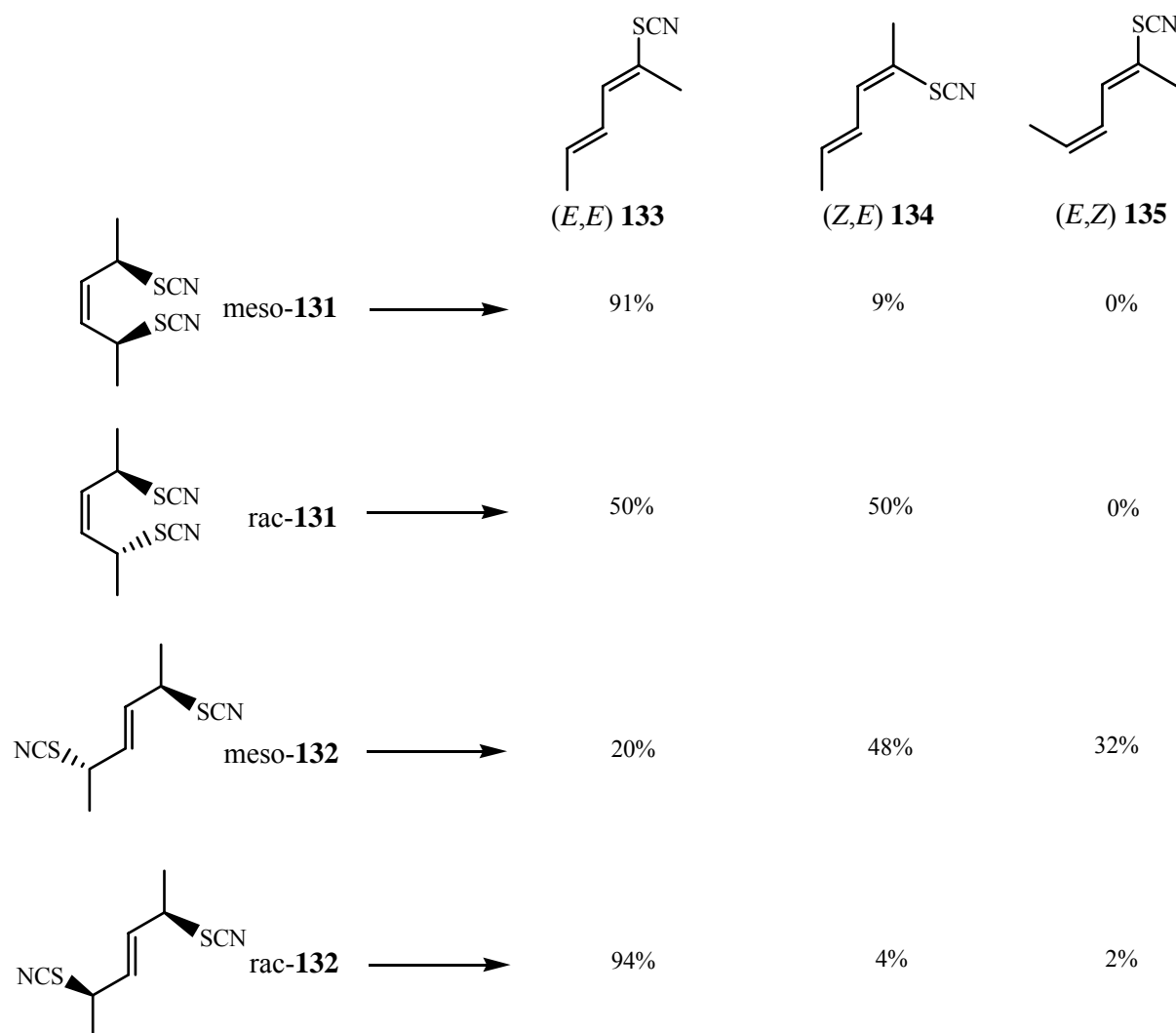


Schéma 32 : Analyse de l'élimination 1,4 (ou E') de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates **131** et **132**

5.2. Etude Rétrosynthétique pour la Synthèse des 1-Thiocyanatobuta-1,3-diènes Fonctionnalisés Désirés

5.2.1. Analyse des 1-thiocyanatobutadiènes fonctionnalisés désirés

Comme explicité dans le chapitre précédent, le schéma rétrosynthétique général (Schéma 27) aboutit aux (*1E,3Z*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126**, dont le groupement R¹ peut être variable. En revanche, les caractéristiques de ce « butadiène » fonctionnalisé qui doivent être prises en considération sont les suivantes :

- 1) Un groupement OR¹ rend le carbone C(2) électrophile ; ce sont par exemple des sulfonates ou des silanes (R¹=Tf, Ms, Ts, TMS, TBDMS). En effet, le carbone C(2) devra plus tard dans la synthèse, donner lieu à un couplage « carbone-carbone » pallado-catalysé avec insertion du palladium entre le carbone C(2) et par exemple, un groupement triflate (R¹=Tf).

- 2) Un groupement thiocyanate en position C(1) pour obtenir, après une réaction de *Diels-Alder*, un cycloadduit possédant un groupement thiocyanate allylique susceptible de se réarranger pour donner l'isothiocyanate **125** par un réarrangement sigmatropique [3,3].
- 3) Un groupement éthyle en position C(4), position relative de l'éthyle en C(20) dans la structure de l'*ibogamine*.
- 4) Les configurations relatives des doubles liaisons portées par les carbone C(3) et C(1) doivent être respectivement *E* et *Z*, idéalement pour donner lieu à une réaction de *Diels-Alder* et ainsi donner la stéréosélectivité désirée concernant l'isothiocyanate **125**. En effet, d'après l'étude de la réaction de *Diels-Alder* préalablement réalisée, les groupements disposés ainsi en position C(1) et C(4) sur le (1*E*,3*Z*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126** (Schéma 33), se trouvent en *cis* sur le cycloadduit. Ainsi, l'isothiocyanate issu du réarrangement se trouve en *cis* par rapport au groupement éthyle sur le cyclohexène réarrangé **125**.

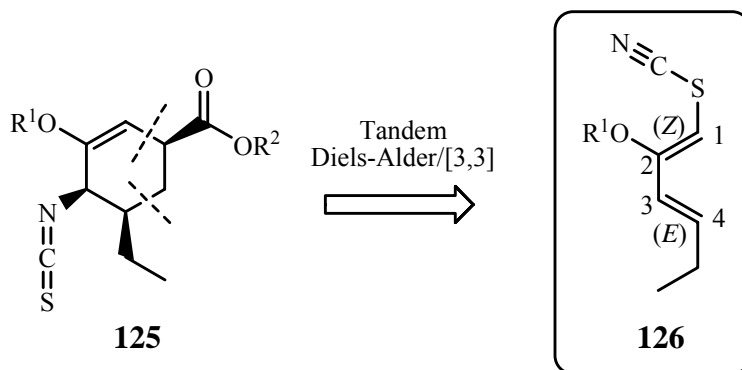


Schéma 33 : Structure du buta-1,3-diène substitué **126** désiré d'après la structure du produit tandem **125**

Remarque : Si un mélange de stéréoisomères de 1-thiocyanato-1,3-hexadiènes est obtenu, seul l'isomère 1(*Z*),3(*E*) **126** réagira dans le procédé réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3]. Dans l'intérêt d'optimiser le rendement de la voie de synthèse choisie, la proportion de cet isomère 1(*Z*),3(*E*)-**126** devra donc être maximale dans le mélange d'isomères obtenu.

5.2.2. Analyse rétrosynthétique

5.2.2.1. Schéma rétrosynthétique des (1E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126**

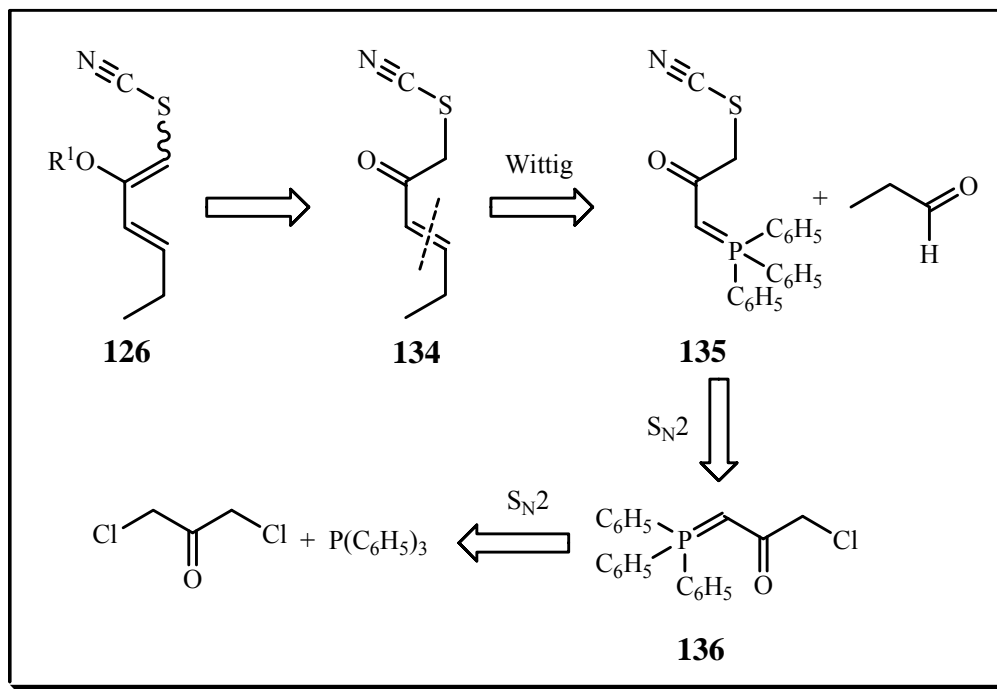


Schéma 34 : Schéma rétrosynthétique du (1E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126**

5.2.2.2. Analyse rétrosynthétique

La rétrosynthèse des (1E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **126** débute par la formation de la partie « éther d'énol » à partir de l'énone **134**, précurseur pour la synthèse stéréosélective des 1-thiocyanatobuta-1,3-diènes désirés, notamment au niveau de configuration relative de la double liaison portée par le carbone C(1) qui doit être majoritairement Z (Schéma 34).

La deuxième partie de la rétrosynthèse est une réaction de Wittig, qui peut suivant les réactifs utilisés donner une stéréosélectivité *E* concernant l'oléfine qu'elle génère. Elle conduit au propanal, aldéhyde commercial bon marché, et à l'ylure de phosphore **135**.

La préparation de l'ylure de phosphore **135** doit s'effectuer conformément à l'étude de la formation des thiocyanates précédemment réalisée, c'est-à-dire par une substitution nucléophile de type S_N2 de la base faible chlorure par l'ion thiocyanate.

Cette étape rétrosynthétique conduit à l'ylure de phosphore chloré **136**, préparé de manière générale par une autre substitution nucléophile de type S_N2 de la triphénylphosphine sur le 1,3-dichloroacétone, ces deux composés étant des réactifs disponibles dans le commerce à des prix très bon marché. La synthèse de cet ylure chloré **136** a déjà été décrite par R. F. Hudson [106] avec des rendements excellents.

5.3. Synthèse de l'Enone (134), Précurseur des 1-Thiocyanatobuta-1,3-diènes Fonctionnalisés Désirés

5.3.1. Préparation de l'ylure de phosphore chloré (136)

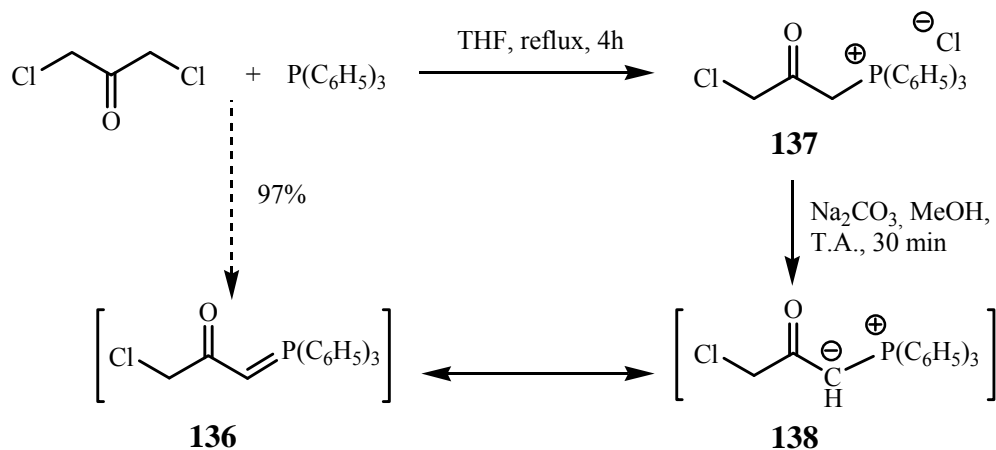


Schéma 35 : Synthèse de l'ylure de phosphore chloré **136**

La préparation de l'ylure de phosphore **136** a été décrite par R. F. Hudson [106]. Il obtient à partir de la 1,3-dichloroacétone et de la triphénylphosphine, le chlorure de phosphonium **137**, insoluble dans le THF froid, qu'il filtre et isole avec un rendement de 85%. L'arrachement du proton en α du phosphonium dissous dans du méthanol s'effectue à l'aide d'une solution aqueuse de 0.5 équivalents de Na_2CO_3 pour donner l'espèce ionique **138**, qui peut d'ailleurs être isolé à basse température. En revanche, c'est l'ylure de phosphore **136**, forme mésomère de l'espèce ionique **138** qu'il isole après cette seconde étape avec un rendement de 92%.

Un procédé *one pot* a été développé au laboratoire, permettent ainsi d'obtenir l'ylure de phosphore **136** sans isoler préalablement le chlorure de phosphonium **137** (Schéma 35).

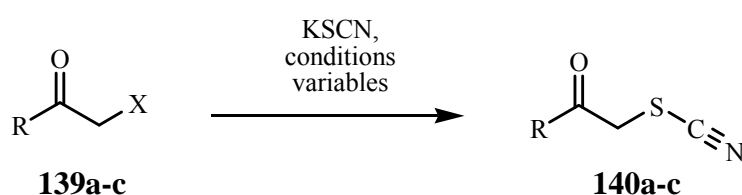
Dans un premier temps, la substitution du chlorure par la triphénylphosphine est suivie par spectroscopie à résonance magnétique ^{31}P -RMN par la disparition du signal de la triphénylphosphine à -4.4 ppm. Après disparition totale de ce signal, le THF est évaporé à la pompe à eau directement dans le ballon de réaction, évitant ainsi toute perte de sel de phosphonium qui est solubilisé dans le méthanol. La deuxième étape s'effectue par la suite de la même manière que R. F. Hudson le présente [106], c'est-à-dire par l'addition d'une solution aqueuse de 0.5 équivalents de Na_2CO_3 , pour isoler après 30 minutes de décantation, filtration et séchage l'ylure de phosphore chloré **136** pur, avec un rendement de 97% à partir de la triphénylphosphine, et ceci de manière hautement reproductible.

Remarque : Plusieurs personnes au laboratoire ont développé des allergies aux composés de type α -chlorocétone tels que la 1,3-dichloroacétone (qui possède également des propriétés mutagènes), l'ylure de phosphore **136** ou le chlorure de phénacyle **139d**. L'utilisation prolongée de tels composés doit donc faire l'objet de précautions particulières.

5.3.2. Préparation de la 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (135)

5.3.2.1. Etude bibliographique

Au vu de l'étude bibliographique sur la préparation de thiocyanate, cette transformation s'effectue généralement par une substitution nucléophile de type S_N2 à partir de l'halogénure correspondant dans l'éthanol au reflux. Conformément à cette étude, il a été prévu de préparer l'ylure de phosphore **135** à partir de l'ylure chloré correspondant **136**. Une étude préalable de plusieurs exemples de substitutions nucléophiles d'halogénure par l'ion thiocyanate à partir de composés halogénoacétylés **139a-c** a été réalisée [107-109] (Tableau 5).



R	X	Réf.	KSCN	KI	Conditions	Rendement
139a	Br	[119]	2.2 éq.	-	MeOH/T.A 1h	140a 99%
139b	Cl	[120]	3.5 éq.	5.4mol%	DMF/80°C/ 15min	140b 97%
139c	Cl	[121]	1.25 éq.	-	CH ₃ CN/ reflux/14h	140c 76%

Tableau 5 : Etude des conditions de réaction pour la substitution nucléophile de type S_N2 d'un halogénure par un thiocyanate

Outre les conditions habituelles, c'est-à-dire en présence d'excès de thiocyanate de potassium dans l'éthanol à reflux, ces trois exemples montrent que la S_N2 de l'halogénure par l'ion thiocyanate s'effectue dans les conditions suivantes :

- 1) Utilisation d'un solvant polaire
- 2) A des températures comprises entre la température ambiante et 80°C
- 3) Si le nucléofuge est un ion chlorure, une quantité catalytique d'ion iodeure peut être utilisée pour accélérer la réaction.

En effet, l'ion iodeure peut effectuer une première S_N2 sur le dérivé chloré pour donner l'espèce iodée **141b**. Cet ion iodeure étant un meilleur nucléofuge (base plus faible) par rapport à l'ion chlorure ($pK_a(\text{HI})=-11$ alors que $pK_a(\text{HCl})=-7$), l'attaque nucléophile de l'ion thiocyanate est ainsi facilitée (Schéma 36).

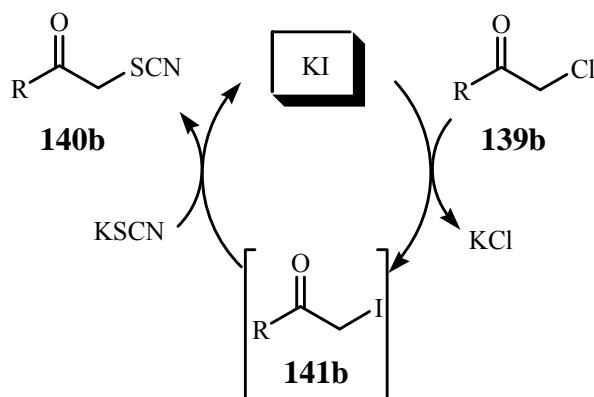


Schéma 36 : Cycle catalytique de l'iodure lors de la S_N2 du chlorure par l'ion thiocyanate

5.3.2.2. Préparation du modèle 1-phényl-2-thiocyanatoéthanone **140d**

Afin de trouver les conditions de réaction optimales pour la substitution nucléophile de l'ion chlorure par l'ion thiocyanate sur l'ylure de phosphore chloré **136**, un modèle simple, disponible dans le commerce et comportant une fonction chloroacétyle a été choisi ; le chlorure de phénacyle **139d**. En effet, de par sa structure, ce composé « imite » l'ylure de phosphore chloré **136** et on peut supposer qu'il réagira de la même manière.

Dans un premier temps, nous avons utilisé des conditions les plus douces possibles en prenant en compte les considérations précédemment citées pour une synthèse optimale :

- La réaction s'effectue à température ambiante,
- Le solvant utilisé est l'éthanol parce que c'est le moins cher et le moins toxique des solvants organiques polaires et qu'il est capable de solubiliser tous les réactifs de départ,
- Un excès minimal de thiocyanate de potassium (25%) est utilisé,
- Une quantité catalytique (10 mol%) de iodure de potassium est utilisée pour accélérer la réaction.

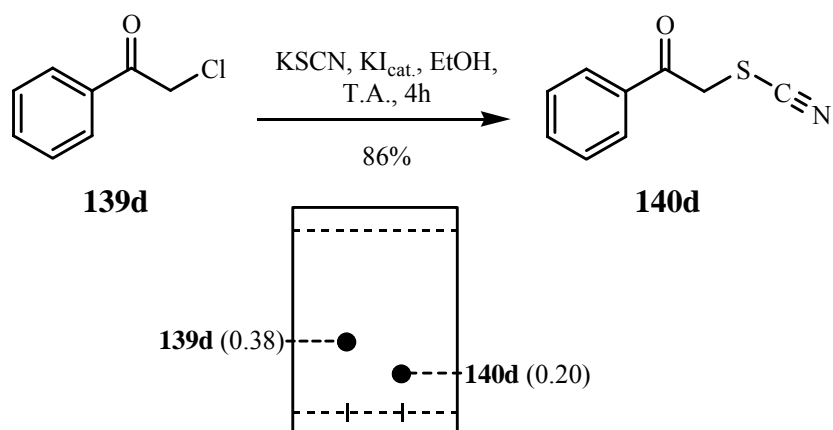


Schéma 37 : Synthèse du modèle 1-phényl-2-thiocyanatoéthanone **140d**

La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 4:1. En effet le chlorure de phénacyle **139d**, moins polaire que le thiocyanate correspondant **140d**, présente une différence Rf de 0.18 par rapport à lui. Dans ces conditions, le temps de réaction est de 4h (Schéma 37). Après seulement deux essais, le thiocyanate de phénacyle **140d** est isolé avec un rendement de 86%, permettant ainsi de procéder directement aux essais avec l'ylure de phosphore chloré **136** sans faire d'essais complémentaire en faisant varier par exemple, la nature du solvant.

5.3.2.3. Préparation du 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one **135**

Après plusieurs essais, il s'est avéré que la réaction nécessite une température supérieure à la température ambiante. Ainsi, la température de réaction a donc été augmentée à 55°C, tout en conservant les mêmes conditions de réaction que celles utilisées pour le modèle précédemment décrit. Le temps de réaction est alors porté à 5h et l'évolution de la réaction peut également être suivie par spectroscopie à résonance magnétique nucléaire ^{31}P -RMN par la disparition du signal à 16.96 ppm (Schéma 38), propre au réactif de départ **136**. A partir de ces conditions de réactions, l'ylure de phosphore **135** est isolé avec un rendement de 96%.

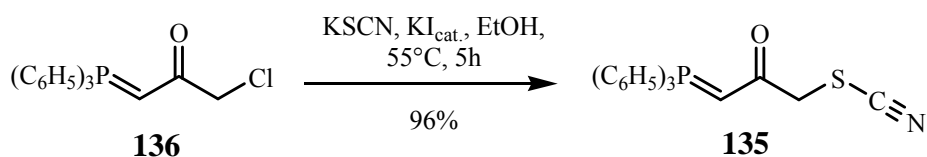
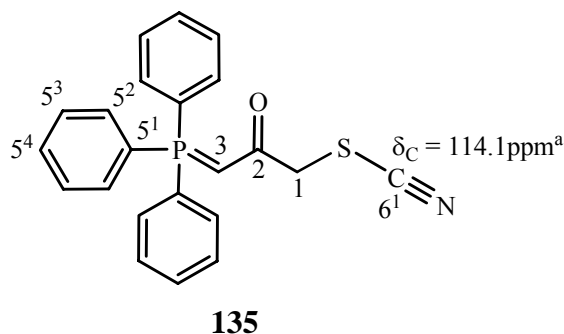


Schéma 38 : Synthèse du 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one **135**

Remarque : Le phosphore possède un spin $\frac{1}{2}$ il est donc possible de faire de la ^{31}P -RMN de même qu'il est possible de faire de la RMN ^1H et ^{13}C . Néanmoins, un problème intéressant se pose dans le cas de la RMN ^1H et ^{13}C dans le cas où la molécule comporte un atome de phosphore. En effet, le phosphore se couple avec les noyaux de spin $\frac{1}{2}$ donc le ^1H et le ^{13}C . Les signaux sont donc dédoublés. Ainsi on observera des constantes de couplages de type 3J et 4J en protons mais aussi en carbone. Les constantes de couplages observées en RMN ^{13}C entre les carbones et le phosphore de l'ylure **135** sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :



Carbone C(i)	Couplage (C(i)-P)
1	$^3J = 19.1 \text{ Hz}$
2	$^2J = 3.1 \text{ Hz}$
3	$^1J = 108.5 \text{ Hz}$
5 ¹	$^1J = 91.2 \text{ Hz}$
5 ²	$^2J = 12.2 \text{ Hz}$
5 ³	$^3J = 9.9 \text{ Hz}$
5 ⁴	$^4J = 2.8 \text{ Hz}^b$

^a Conformément aux prévisions, le déplacement correspond bien au thiocyanate et non à l'isothiocyanate

^b Ce couplage n'est visible que sur le spectre de l'expérience DEPT parce que la résolution du spectre est meilleure que sur les autres expériences RMN ¹³C

Tableau 6 : Couplages entre le phosphore et les carbones de l'ylure **135**

5.3.3. Préparation de la (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one (134)

D'après l'analyse rétrosynthétique précédemment réalisée, il a été planifié que l'énone **134**, qui possède une double liaison de configuration relative *E* portée par le carbone C(3), soit préparée à partir de l'ylure de phosphore **135** et du propanal par une réaction de *Wittig* (ou oléfination de *Wittig*). Cette réaction, suivant la nature des substituants portés par l'ylure de phosphore et de l'aldéhyde, peut fournir un mélange de diastéréoisomères d'oléfines de configurations relatives *Z* et *E* plus ou moins orienté vers l'une ou l'autre des configurations.

5.3.3.1. Mécanisme de la réaction de *Wittig*

Du nom du chimiste allemand G. Wittig, Prix Nobel de Chimie en 1979, qui en fit la découverte [110, 111], cette réaction est largement utilisée dans la préparation d'oléfines substituées [112], de par son efficacité et sa stéréosélectivité au niveau de la configuration relative de la double liaison qu'elle permet de créer. Le mécanisme de cette réaction qui fait partie des réactions classiques de la synthèse organique, est explicité par la connaissance des intermédiaires qu'elle met en jeu. En effet, suivant si on considère un mécanisme concerté (voie A) ou non (voie B), les intermédiaires réactionnels que l'on retrouve sont respectivement soit des composés de type oxaphosphétanes **142a-b** soit des composés de type bêtaïnes **141a-b** (Schéma 39). Les bêtaïnes **141a-b**, composés phosphorés zwitterioniques, ne sont généralement pas isolables. Elles peuvent se trouver sous la forme de deux diastéréoisomères **141a** et **141b** et se cyclisent pour donner les composés oxaphosphétanes diastéréoisomères entre eux, le *cis*-**142a** et le *trans*-**142b**. Dans le cas d'un mécanisme de type concerté (Voie A), l'attaque du doublet libre de l'atome de carbone nucléophile de l'ylure sur le site électrophile de l'aldéhyde et celle d'un des doublet libres de l'oxygène de l'aldéhyde sur le phosphore électrophile s'effectuent simultanément (Schéma 39). Dans l'autre cas (Voie B), le doublet libre du carbone nucléophile de l'ylure effectue une attaque nucléophile sur le carbonyle de l'aldéhyde, formant ainsi un mélange des deux bêtaïnes diastéréoisomères **141a** et **141b**.

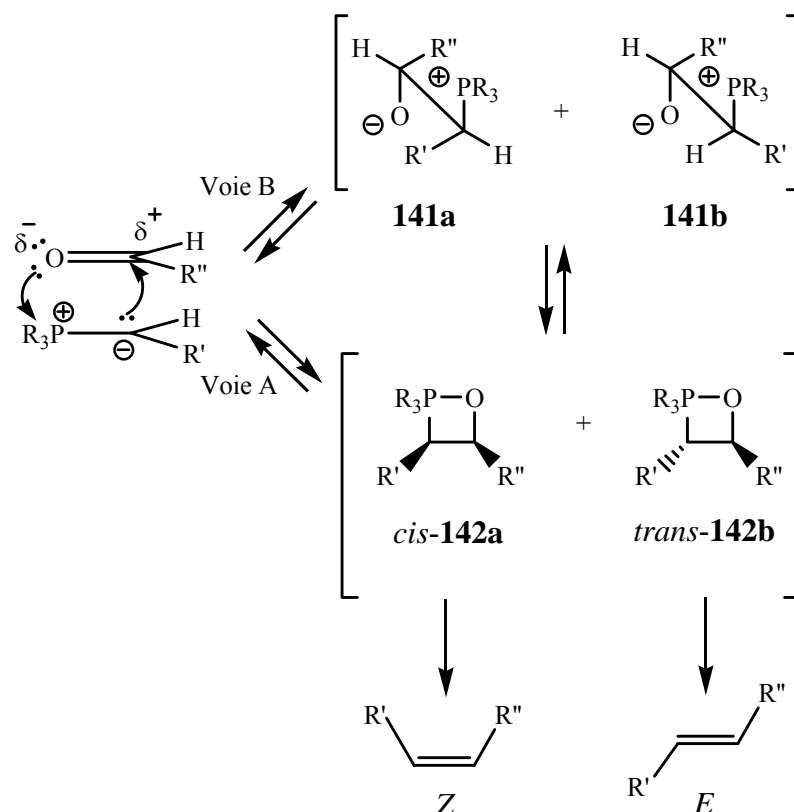


Schéma 39 : Mécanisme de la réaction de Wittig

5.3.3.2. Stéréosélectivité de la réaction de Wittig

Le mécanisme précédemment décrit peut effectivement conduire à deux diastéréoisomères dont les proportions sont variables suivant la stabilité de l'ylure utilisé, la nature des substituants portés par l'ylure et l'aldéhyde, ainsi que la taille du contre ion de la base utilisée lors de la réaction si l'ylure n'est pas stabilisé. Ces deux oxaphosphétanes sont les suivantes :

- L'oxaphosphétane *cis-142a*, composé érythro, moins stable, formé sous contrôle cinétique, qui aboutit à la formation de l'oléfine de configuration relative *Z*,
- L'oxaphosphétane *trans-142b* composé thréo, plus stable, formé sous contrôle thermodynamique, qui aboutit à la formation de l'oléfine de configuration relative *E*.

Cas de l'ylure stabilisé : Dans le cas où l'ylure possède un carbonyle en position α par rapport au carbone qui porte le doublet libre, l'ylure est stabilisé, en raison notamment de la nouvelle forme mésomère que le carbonyle lui procure (Schéma 40).

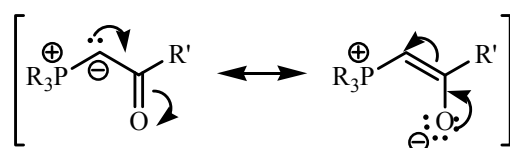


Schéma 40 : Formes mésomères d'un ylure stabilisé

Ainsi, la stabilisation de l'ylure a tendance à ralentir la réaction, qui s'effectue donc sous contrôle thermodynamique. C'est donc l'oxaphosphétane la plus stable qui se forme, c'est-à-dire la *trans*-**142b**, conduisant ainsi majoritairement à la configuration *E* pour la double liaison de l'oléfine.

Cas de l'ylure non stabilisé [113, 114]: Dans ce cas, généralement, une base forte est utilisée pour déprotoner le carbone lié au phosphore de l'ylure non stabilisé afin que la réaction ait lieu. Dans ce cas, la stéréosélectivité est généralement *cis* pour l'oléfine 1,2-disubstituée que la réaction de *Wittig* permet de former. Elle peut aussi dépendre de la nature du contre ion de la base forte utilisée puisque la taille de celui-ci a une influence sur la cinétique de la réaction.

Influence des substituants de l'ylure et de l'aldéhyde sur la stéréosélectivité [114]: Dans des conditions de réaction où aucun sel de lithium n'est utilisé, la réaction peut aussi s'effectuer sous contrôle stérique. D'une part, si l'aldéhyde utilisé est le cyclohexanecarboxaldéhyde ($R'' = \text{cyclohexane}$), une interaction 1,2 avec un gros substituant R' porté par l'ylure de phosphore favorise alors l'état de transition planaire **A** à quatre centres, augmentant ainsi la sélectivité *trans* de la formation de l'oxaphosphétane. D'autre part, lors de la réaction de *Wittig* entre le benzaldéhyde et des ylures de triphénylphosphine ($R'' = R = \text{phényle}$) l'interaction 1,3 entre les groupements phényle des réactifs favorise plutôt un état de transition twisté **B** à quatre centres par rapport à l'état de transition planaire **A**. La formation de l'oxaphosphétane montre donc plutôt une *cis* sélectivité qui conduit majoritairement à l'oléfine *Z* (Schéma 41).

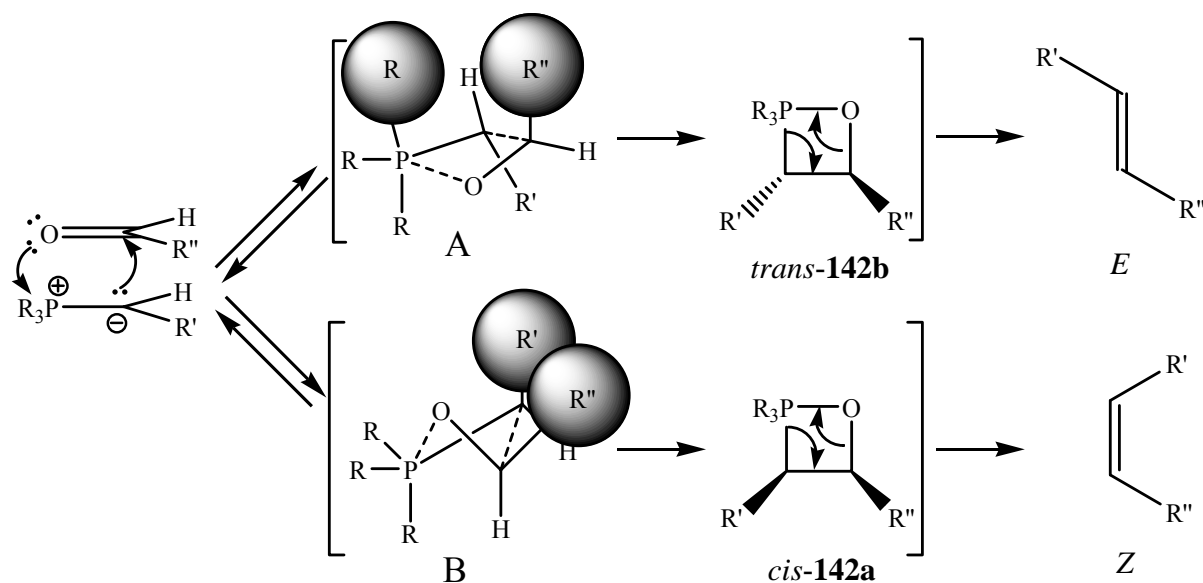


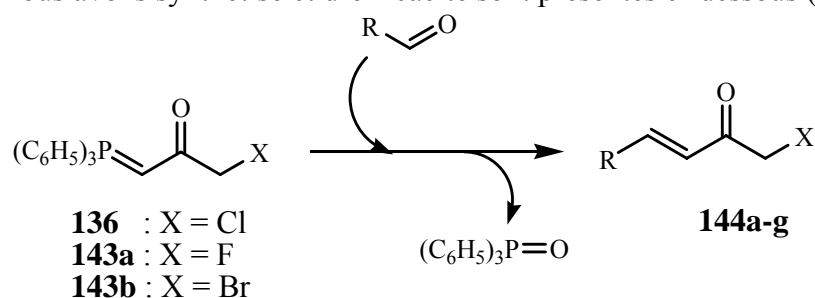
Schéma 41 : Influence des substituants portés par l'ylure et l'aldéhyde sur la stéréosélectivité de la réaction de *Wittig*

5.3.3.3. Préparation de la (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one **134**

Conformément aux considérations requises pour une stéréosélectivité *E* dans la réaction de *Wittig*, l'ylure que nous avons synthétisé présente un avantage majeur, la fonction « ylure » est en position α par rapport un carbonyle, permettant ainsi la stabilisation de l'ylure de triphénylphosphine **135** (Schéma 42). En effet, la stabilisation de l'ylure permet à la réaction d'être sous contrôle thermodynamique et d'obtenir ainsi la *trans*-oxaphosphétane conduisant à l'oléfine *E*. Afin d'avoir le groupement éthyle désiré en position C(4) sur l'énone **134**, la réaction s'effectue en utilisant le propanal comme aldéhyde de départ. Celui-ci, malgré son odeur particulièrement nauséabonde, présente deux particularités intéressantes :

- Un point d'ébullition bas ($E_b = 49^\circ\text{C}$) qui permet l'utilisation d'un excès d'aldéhyde qui pourra être facilement évaporé en fin de réaction,
- A température ambiante, il est à l'état liquide et peut solubiliser l'ylure de phosphore **135**.

En revanche, l'inconvénient majeur de la réaction de *Wittig* est la formation de l'oxyde de triphénylphosphine, un composé connu pour le fait qu'il est particulièrement difficile de le séparer des produits formés au cours de la réaction. Afin de trouver les conditions optimales pour que la réaction soit efficace, et que l'énone **134** soit isolée le plus simplement possible, une étude bibliographique sur la préparation d'oléfine *E* par la réaction de *Wittig* à partir d'ylure stabilisée **143** a été réalisée. Les meilleurs cas en terme de similarité avec l'ylure de phosphore que nous avons synthétisé et d'efficacité sont présentés ci-dessous (Tableau 7).



Entrée	X	R	Réf.	Aldéhyde	Solvant	Conditions	Rendement
1	Cl : 136	NO ₂ -C ₆ H ₄ -	[118]	1.25 éq.	toluène	80°C/3h	144a 79%
2	Cl : 136	2-furyle	[118]	10 éq.	-	90°C/30min	144b 48%
3	F : 143a	2-furyle	[127]	10 éq.	CH ₂ Cl ₂	50°C/21h	144c 72%
4	F : 143a	<i>i</i> -C ₃ H ₇	[127]	10 éq.	CH ₂ Cl ₂	T.A./144h	144d 77%
5	Br : 143b	<i>n</i> -C ₃ H ₇	[128]	10 éq.	CHCl ₃	20°C/16h	144e 78%
6	Br : 143b	phényle	[128]	10 éq.	CHCl ₃	20°C/48h	144f 50%
7	F : 143a	CH ₂ -OTBDMS	[129]	1.02éq.	CH ₂ Cl ₂	40°C/72h	144g 60%

Tableau 7 : Etude bibliographique des conditions de réaction utilisées pour la réaction de *Wittig* à partir d'ylures halogénées **136** et **143a-b**

D'après les travaux effectués dans le groupe de R. F. Hudson [106] (Tableau 7 ; Entrée 1 et 2), l'ylure de phosphore chloré **136** réagit avec divers aldéhydes pour donner par une réaction de *Wittig*, les chlorométhyl-vinylcétones correspondantes **144** avec des rendements moyens à bons. Dans les cas où l'aldéhyde est volatil (cas du propanal), les réactions ont lieu sans solvant, en utilisant un excès de l'aldéhyde considéré (généralement 10 éq. par rapport à l'ylure). Dans les autres cas, le solvant utilisé est le toluène ou le benzène. La réaction de *Wittig* des ylures de phosphore fluorés **143a** [115, 117] ou bromés **143b** [116] avec de divers aldéhydes dans des solvants chlorés a aussi été étudiée et les résultats obtenus sont du même niveau. Dans la plupart des cas, un large excès d'aldéhyde est utilisé, l'oléfine obtenue est isolée par distillation et la stéréosélectivité est exclusivement orientée vers l'isomère *E*. Dans le cas de la formation de l'oléfine **144b** (Tableau 7 ; Entrée 2) en comparaison de la formation de l'oléfine **144c** (Tableau 7 ; Entrée 3), le rendement est anormalement bas. Ceci peut être expliqué par la polymérisation probable de l'aldéhyde à la température appliquée à la réaction (90°C) dans la méthode utilisée par R. F. Hudson [106] (Tableau 7 ; Entrée 2). Dans le cas de l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques (Tableau 7 ; Entrée 4 et 5), des rendements raisonnables ont été obtenus avec les conditions de réactions utilisées.

Remarque : Lors de la réaction de *Wittig* de l'ylure de phosphore fluorée **143a** (Tableau 7 ; Entrée 4) avec le 2-méthylpropanal à 50°C, après conversion totale, la purification de l'oléfine **144d** a été rendue difficile parce qu'une partie de l'aldéhyde a subi une polymérisation [115].

Préparation de la (3*E*)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one **134** :

Compte tenu des informations tirées de l'étude bibliographique précédente, des tests ont été réalisés pour étudier la réaction de *Wittig* entre l'ylure de phosphore **135** et le propanal, qui a été utilisé en large excès (10éq.) dans tous les essais effectués. La température de réaction s'est avérée optimale à 40°C, permettant ainsi d'apporter assez d'énergie à la réaction pour avoir un temps de réaction relativement court (6h) et d'éviter toute polymérisation de l'aldéhyde. Aucun des tests effectués n'a conduit à la formation l'oléfine *Z*, même dans des quantités négligeables, prouvant ainsi la stéréosélectivité optimale du procédé employé, en grande partie due à la stabilisation de l'ylure choisi (Schéma 42).

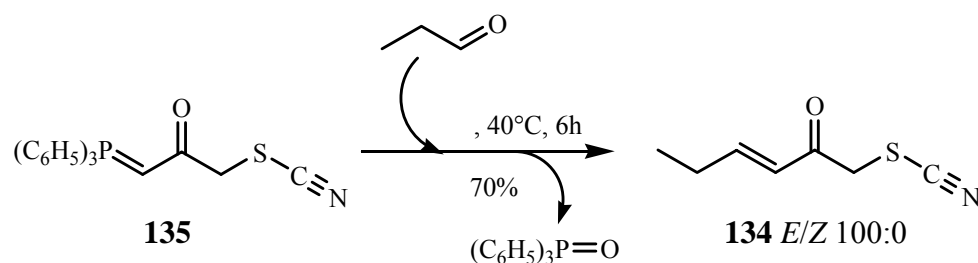


Schéma 42 : Synthèse de la (3*E*)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one **134**

Lors de la purification de l'énone **134**, plusieurs problèmes ont été rencontrés. En effet, l'utilisation de colonnes de gel de silice sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes de brut a fait apparaître plusieurs composés, sans doute issus de la polymérisation de l'énone obtenu. Cette polymérisation probable a considérablement gêné la purification de l'énone **134**. Pour pallier à ces problèmes, la large proportion d'oxyde de triphénylphosphine formée au cours de la manipulation est préalablement filtrée rapidement sur gel de silice. Dans un second temps, l'énone **134** est distillée au four à boules à 100°C à 10⁻¹mbar. L'énone **134** obtenue est une huile de couleur jaune pâle, malodorante, mais très facile d'utilisation. En effet, elle s'est avérée être un composé extrêmement stable, qui peut être stockée à température ambiante pendant plusieurs semaines. En revanche, et de manière inexplicée, une purification préalable de l'énone **134** par chromatographie sur colonne de gel de silice (Rf = 0.38 en prenant un mélange hexane/acétate d'éthyle 3:1) permet d'améliorer considérablement les rendements de l'étape suivante.

Deux remarques peuvent être faites concernant les analyses RMN effectuées sur l'énone **134** confirmant ainsi la structure :

- Le carbone du thiocyanate génère un signal à $\delta_C = 111.9$ ppm, conformément aux déplacements chimiques observés concernant le carbone des thiocyanates,
- Le couplage entre les protons portés par les carbones C(3) et C(4) est de 16.0 Hz, conformément au couplage entre deux protons en *trans* de part et d'autre d'une double liaison, confirmant ainsi la configuration relative *E*.

5.4. Synthèse des (3E)-1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-Substitués

5.4.1. Préparation d'éthers d'énol à partir des cétones correspondantes

5.4.1.1. Méthodes générales de synthèse d'éthers d'énol à partir des cétones correspondantes

Généralement, à partir des cétones correspondantes **145**, la synthèse d'éthers d'énol **147** s'effectue par deux méthodes différentes de par leur chemin réactionnel (Schéma 47) :

Voie 1 : Réaction sous contrôle cinétique : Le proton en position α par rapport au carbonyle de la cétone **145**, d'un pKa de 19-21, est arraché par une base forte, généralement un alkyl lithium ou un amidure de lithium à basse température, pour donner l'énolate **146a**. Celui-ci, qui possède une liaison O-M plus ou moins ionique suivant le contre ion de la base forte, est dans un deuxième temps piégé, sans être isolé, par un électrophile tel qu'un chlorure de trialkylsilyle, un chlorure de sulfonyle, ou un anhydride sulfonique. Par cette voie, les conditions de réaction sont relativement difficiles à mettre en oeuvre. En effet, l'emploi d'une base forte et la nécessité d'utiliser des basses températures rendent les manipulations délicates.

Voie 2 : Réaction sous contrôle thermodynamique: Une base faible telle qu'une trialkylamine (pKa = 11-12) ne peut de manière évidente arracher le proton en position α par rapport au carbonyle de la cétone **145**, d'un pKa de 19-21. A des températures plus hautes que dans les conditions cinétiques (-20°C à 0°C), l'addition d'un électrophile tel qu'un trialkylsilyle (acide de Lewis) ou un sulfonyle sur l'oxygène, rend ce proton plus acide, qui peut alors être arraché par une base faible. Ainsi, l'éther d'énol **147** est obtenu dans des conditions de manipulation plus faciles.

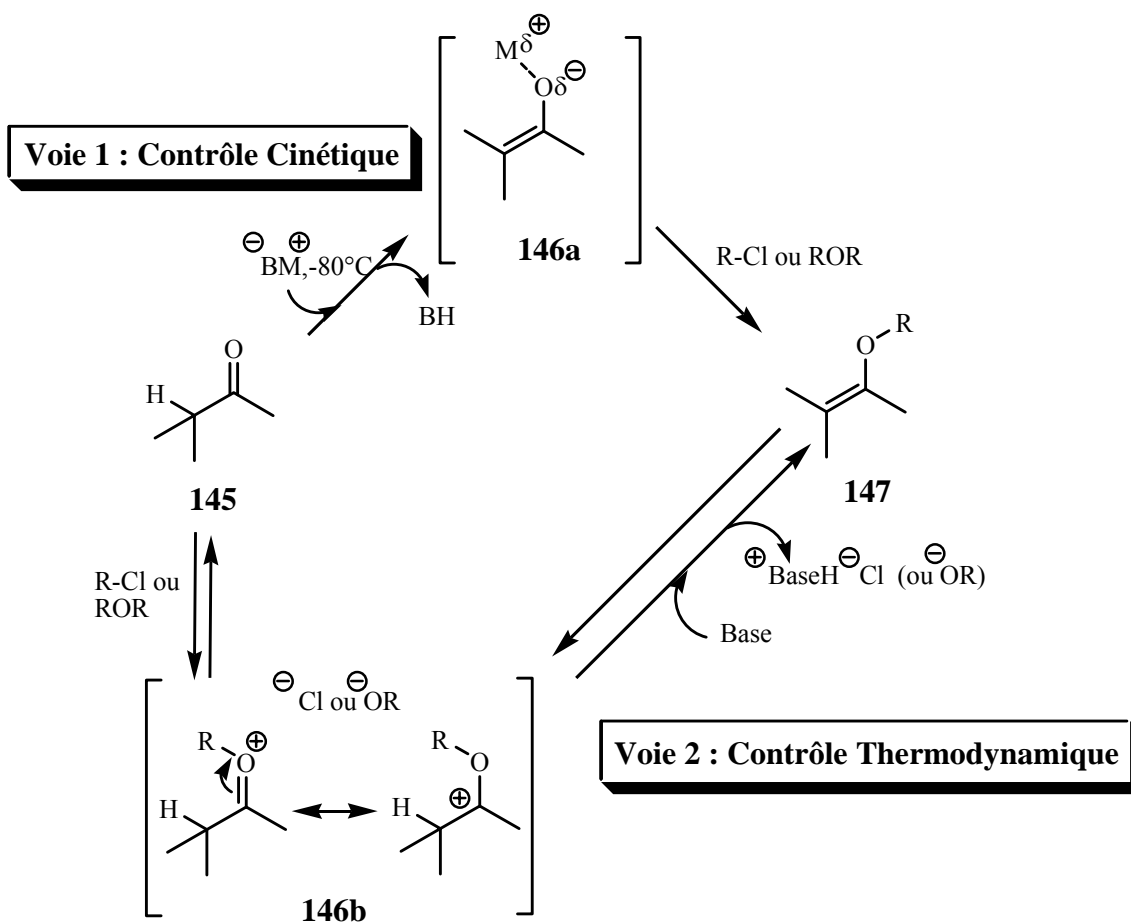


Schéma 43 : Description des voies de synthèse pour l'éther d'énol **147**

5.4.1.2. Stéréosélectivité de la synthèse d'éthers d'énol α -halogénés

La stéréosélectivité de la synthèse d'éthers d'énol α -halogénés, qui peuvent être assimilés aux éthers d'énol α -thiocyanatés qu'on veut synthétiser, peut être discutée et déterminée en utilisant un modèle τ . Dans ce type de modèle τ , en ce qui concerne l'arrangement des substituants en position α d'une double liaison (C=O ou C=C), la conformation la plus favorable est celle dans laquelle le doublet libre ou la liaison avec le meilleur potentiel donneur se place en anti-coplanaire à la liaison qui a le meilleur potentiel attracteur [118]. Dans le cas des cétones α -halogénées, l'halogène a le potentiel donneur le moins important par rapport aux deux hydrogènes en α du carbonyle. Ces derniers se placent donc en anti-coplanaire par rapport aux liaisons τ du carbonyle qui ont le meilleur potentiel attracteur (Schéma 44) ce qui explique la stéréosélectivité Z de la synthèse d'éthers d'énol α -halogénés. Ce modèle τ a notamment permis d'interpréter avec succès les résultats obtenus lors de l'élimination E' de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diylthiocyanates dans la thèse de J. Schöpfer [119].

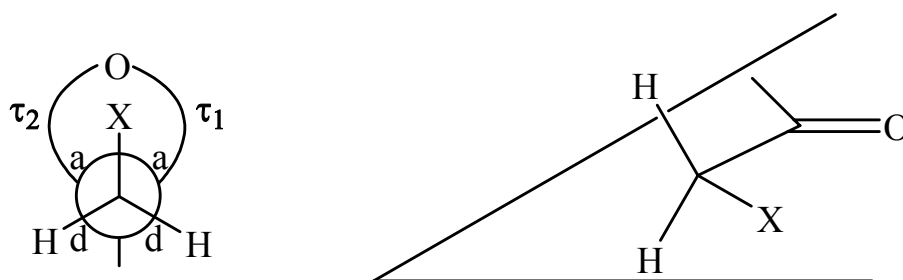


Schéma 44 : Modèle τ d'une cétone α -halogénée expliquant sa conformation

5.4.2. Préparation des (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués sous contrôle thermodynamique (Procédure générale PG1)

5.4.2.1. Synthèse du modèle méthanesulfonate de (1Z)-1-phényl-2-thiocyanato-vinyle **148**

Dans le but de tester une des méthodes les plus utilisées dans la synthèse d'éthers d'énol mésylés, un modèle a été réalisé à partir de la cétone **140d**. Ainsi, l'éther d'énol mésylé **148** a été obtenu avec un rendement de 40% en utilisant 1.4 éq. de triéthylamine comme base faible et le 1.25 éq. de chlorure de mésyle comme électrophile. Même si le rendement est moyen, ce procédé a montré une excellente stéréosélectivité *Z/E* 99:1. La configuration relative du composé majoritaire n'a pas pu être prouvée, mais par analogie aux différents exemples tirés de la littérature, c'est l'éther d'énol mésylé *Z* qui est le plus souvent majoritaire dans ce cas-là [120] (Schéma 45). L'hypothèse d'un produit de configuration relative *Z* est corroborée par le modèle τ des cétones α -halogénées précédemment décrit.

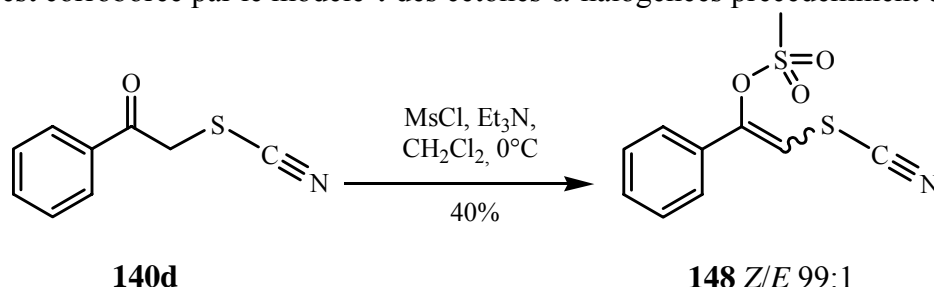
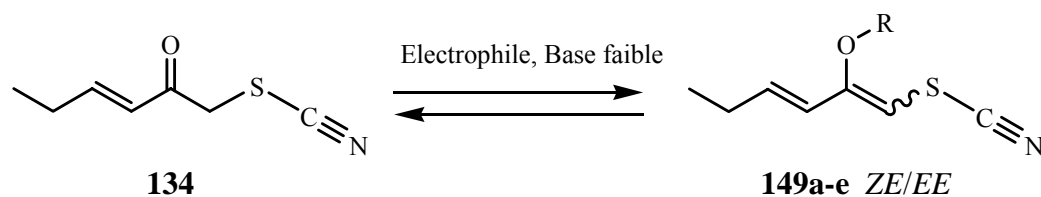


Schéma 45 : Synthèse du méthanesulfonate de (1Z)-1-phényl-2-thiocyanato-vinyle **148**

5.4.2.2 Etude de l'influence de la nature de l'électrophile sur la stéréosélectivité de la synthèse des éthers d'énol désirés dans les conditions thermodynamiques (Procédure générale PG1)

Nous nous sommes donc tout d'abord intéressé aux conditions faisant intervenir des conditions thermodynamiques, pour la synthèse d'éthers d'énol désirés. Dans notre cas, contrairement au modèle **140d**, le réactif de départ est une cétone α,β -insaturée, l'énone **134**. Pour l'étude de l'influence de la nature de l'électrophile sur l'efficacité et la stéréosélectivité de la synthèse d'éthers d'énol dans ces conditions, trois méthodes A, B, et C, décrites dans la partie expérimentale, ont été utilisées (Tableau 8) :



Ether d'énol	R	Méthode	ZE/EE ^a	Rendement
149a	Si(CH ₃) ₃	A	87:13	78%
149b	Si(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	A	63:37	- ^b
149c	SO ₂ CH ₃	B	100:0	71%
149d	SO ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃	B	85:15	- ^c
149e	SO ₂ CF ₃	C	65:35 ^d	72% ^e

^a La stéréosélectivité a été évaluée par ¹H-RMN et le diastéréoisomère *ZE* a été déterminé par réaction de *Diels-Alder* puisque l'autre isomère ne réagit pas (gêne stérique du groupe isothiocyanate)

^b Procédure **A** : 2.2 éq. de triéthylamine + 2 éq. d'électrophile + 1 éq. d'énone **134** dans l'éther à T.A. pendant 1h

^c Par la méthode A, l'éther d'énol **149b** dégradé rapidement par hydrolyse, n'a pas été isolé. Seule la stéréosélectivité a pu être déterminée

^d Procédure **B** : 2-10 éq. de triéthylamine + 1,2-5 éq. d'électrophile + 1 éq. d'énone **134** dans le dichlorométhane à 0°C pendant 30 min

^e L'éther d'énol **149d** a été isolé mais non purifié

^f Procédure **C** : 1,4 éq. de diisopropyléthylamine + 1,25 éq. d'électrophile + 1 éq. d'énone **134** dans le dichlorométhane à 0°C pendant 30 min

^g Les deux diastéréoisomères *ZE* et *EE* ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice

^h La synthèse de l'éther d'énol **149e** est décrite dans le cas de la réaction sous contrôle cinétique où une meilleure stéréosélectivité est observée

Tableau 8 : Etude de l'influence de la nature de l'électrophile sur le rendement et la stéréosélectivité de la formation d'éthers d'énol **149a-e**

Plusieurs enseignements peuvent être tirés de cette étude :

- Les rendements des synthèses de produits qui ont pu être isolés et purifiés sont bons,
- Les 2-sulfonylates de 1-thiocyanato-1,3(*E*)-hexadiènes **149c-e** se sont avérés beaucoup plus stable que les produits silylés **149a-b**, plus sensibles à l'hydrolyse qui devront être utilisés directement dans l'étape suivante,
- La stéréosélectivité est optimale dans le cas de la synthèse de l'éther d'énol mésoylé **149c**, comme dans le cas de la synthèse du modèle **148**,
- L'éther d'énol silylé le moins encombré **149a** génère une meilleure stéréosélectivité que le plus encombré **149b**,
- Le classement des sulfonates d'éthers d'énol concernant la stéréosélectivité qu'ils génèrent lors de leur préparation est le suivant **149c > 149d > 149e**.

5.4.3. Préparation des (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués sous contrôle cinétique (Procédure générale PG2)

Dans le cas de la formation d'énolate de lithium, la stéréochimie *E/Z* peut s'expliquer par l'analyse des états de transition à six centres qui interviennent au cours de l'action de la base forte [60]. En effet, s'il existe une tension allylique 1,3 entre le substituant R et le thiocyanate (R = amine, alkyle ou aryle) l'état de transition **151b** est favorisé, conduisant ainsi à l'énolate *Z*. *A contrario*, si le composé de départ **150** est un ester, la tension allylique 1,3 n'a pas lieu d'être et dans ce cas, l'interaction 1,3-diaxiale empêche l'état de transition **151b** en faveur de l'état de transition **151a**, pour donner l'énolate *E* (Schéma 46). De plus, d'après l'hypothèse postulée précédemment concernant la conformation de l' α -thiocyanatocétone **150** (Modèle τ), le thiocyanate est en *syn*-périplanaire par rapport au carbonyle dans la conformation la plus stable. (Schéma 45). Or, l'état de transition **151b** est en adéquation avec cette conformation et conduit à l'énolate *Z*.

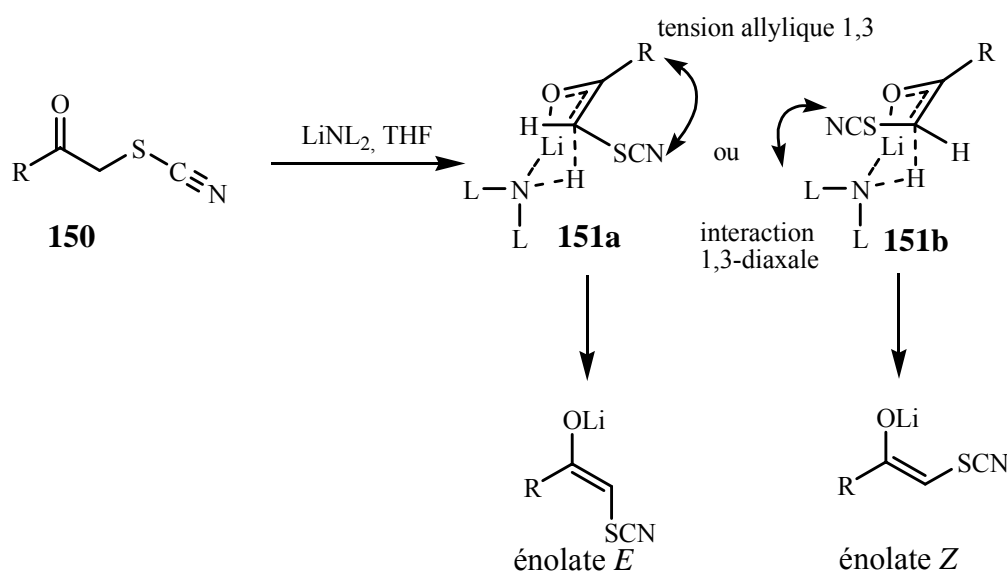
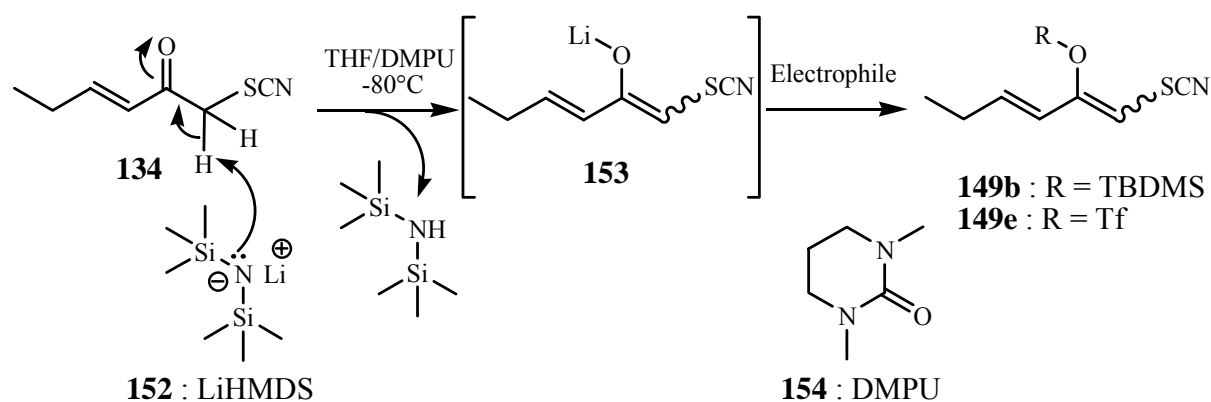


Schéma 46 : Sélectivité *E/Z* de la formation d'énolates par une amidure

5.4.3.1 Méthode utilisée (Méthode D)

Dans le but d'essayer d'améliorer la sélectivité au cours de la préparation d'éthers d'énol, notamment celle du trifluorométhanesulfonate de (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle **149e**, qui présente le plus grand intérêt synthétique vis-à-vis de la synthèse totale envisagée, une étude a été réalisée dans des conditions de réaction sous contrôle cinétique par la voie 1 (Schéma 43). Parmi les bases fortes qui peuvent être utilisées dans ce cas-là, nous avons donc choisi d'utiliser l'hexaméthylsilylamidure de lithium **152** (LiHMDS), vendu en solution dans le THF. L'arrachement du proton en position α par rapport au carbonyle conduit à l'énolate cinétique **153** majoritairement *ZE*, qui est ensuite piégé par l'électrophile considéré pour donner les 1-thiocyanato-1,3(*E*)-hexadiènes 2-substitués **149b** et **149e** (Tableau 9). L'addition d'un cosolvant aprotique tel que le 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone **154** (DMPU) permet généralement d'améliorer encore la stéréosélectivité du procédé sous contrôle cinétique. Ainsi après plusieurs essais, une méthode générale a pu être mise au point (Méthode D) pour pouvoir réaliser cette étude.

5.4.3.2. Etude de l'influence de la quantité de DMPU sur la stéréosélectivité de la synthèse des éthers d'énol désirés dans les conditions cinétiques (Procédure générale PG2) (Tableau 9)



Ether d'énol	R	Méthode	THF/DMPU	ZE/EE ^a	Rendement
149b	Si(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	D	10:0	79:21	89%
149e	SO ₂ CF ₃	D	7:3	96:4	65%
149e	SO ₂ CF ₃	D	4:1	97.5:2.5	85%
149e	SO ₂ CF ₃	D	9:1	97:3	23.5% ^b
149e	SO ₂ CF ₃	D	10:0	89:11	50% ^b

^a La stéréosélectivité a été évaluée par ¹H-RMN et le diastéréoisomère *ZE* a été déterminé par réaction de *Diels-Alder* puisque l'autre isomère ne réagit pas

^b Rendement non optimisé

Tableau 9 : Etude de l'influence du DMPU sur le rendement et la stéréosélectivité de la formation de l'éther d'énol **149e**

Plusieurs enseignements peuvent être tirés de cette étude :

- Les rendements des synthèses de produits qui ont pu être isolés et purifiés sont bons
- Les deux éthers d'énol **149b** et **149e** sont stables sur colonne de gel de silice, ce qui est très étonnant pour l'éther d'énol silylé **149b**
- Contrairement aux diastéréoisomères de l'éther d'énol silylé **149b**, les deux diastéréoisomères du sulfonate **149e** ont pu être séparés sur colonne de gel de silice
- Conformément aux prévisions, la présence de DMPU comme cosolvant améliore la stéréosélectivité
- La variation de la proportion de DMPU par rapport au THF testée lors de cette étude n'est pas assez large pour pouvoir évaluer de manière correcte l'influence du cosolvant sur la stéréosélectivité

5.4.4. Conclusion

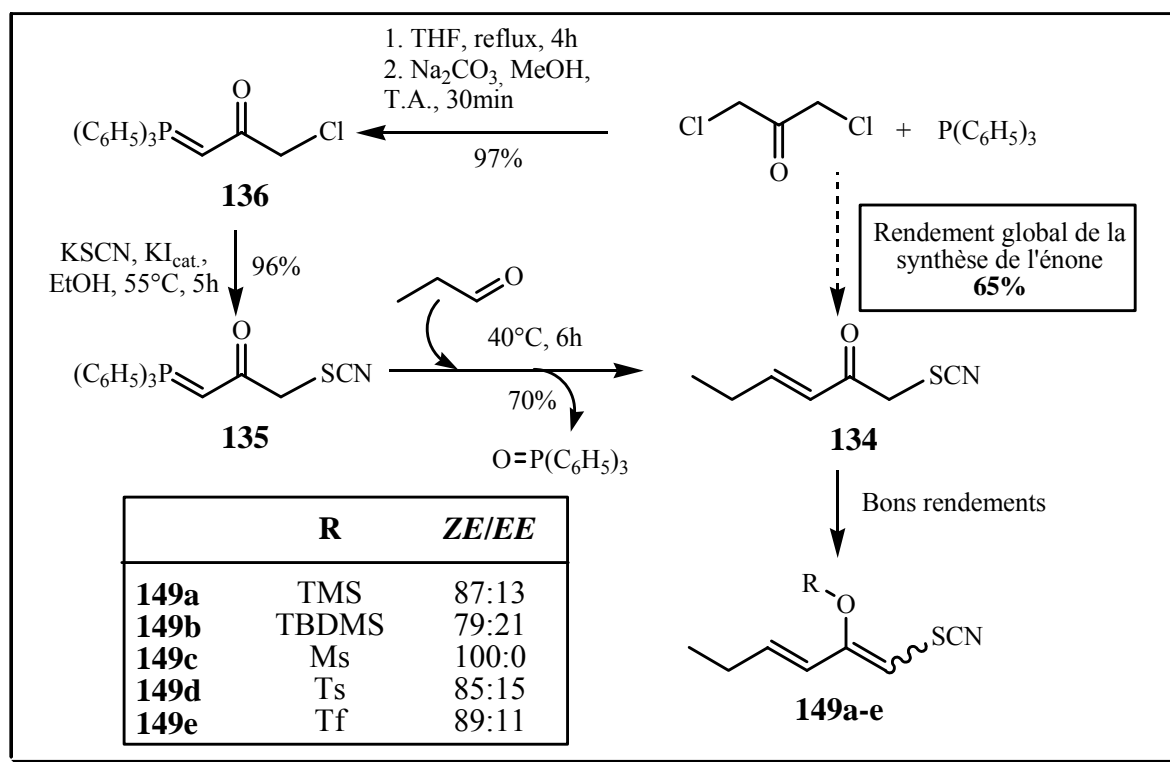


Schéma 46 : Synthèse optimisée des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués désirés **149a-e**

Une synthèse efficace de l'énone **134**, stéréosélective au niveau de la double liaison portée par le carbone C(3) a été développée dans ce travail. Ce précurseur stable des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués désirés **149a-e**, a été synthétisé en trois pas de synthèse avec un rendement global de 65%. Ce précurseur a permis ainsi d'obtenir avec une seule étape supplémentaire présentant des bons rendements et une très bonne stéréosélectivité, cinq 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués susceptibles d'être engagés dans le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] que nous voulons étudier en vue de réaliser la synthèse totale de l'*ibogamine* (Schéma 46).

5.5. Essais de Préparation du (1Z,3E)-1-Thiocyanatohexa-1,3-diène (155)

Au cours de notre travail, afin d'étudier le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155** dénué de tout substituant en position C(2), nous avons tenté d'en entreprendre la préparation.

5.5.1. Préparation du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène (155) à partir du trifluorométhanesulfonate de (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle (149e)

En tenant compte du fait que la synthèse du trifluorométhanesulfonate de (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149e** a déjà été développée et optimisée au préalable, nous avons donc souhaité à partir de celui-ci, entreprendre la préparation du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155** en une seule étape. Effectivement, il est connu que le groupe trifluorométhanesulfonyl porté par une oléfine cyclique ou non, peut être réduit par une réduction pallado-catalysée de type *Heck*.

5.5.1.1. Cycle catalytique d'une réduction de type *Heck*

Tel que le montre le cycle catalytique qui intervient dans cette réduction (Schéma 47), dans un premier temps, une quantité catalytique de palladium (II) subit une addition oxydative de l'éther d'énol triflique **156** par insertion du métal pour donner le complexe **157**. Le triflate est ensuite substitué par un hydruure pour donner le complexe **158**, qui subit dans un dernier temps une élimination réductrice pour régénérer le catalyseur à l'état d'oxydation initial et fournir l'oléfine **159**.

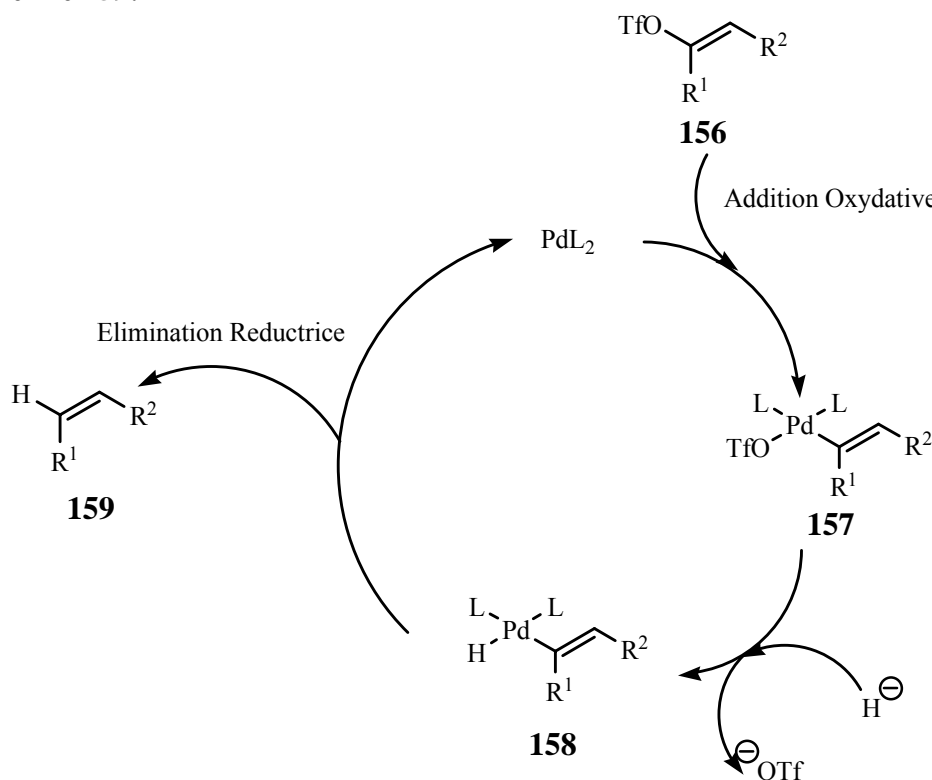


Schéma 47 : Cycle catalytique du palladium lors d'une réduction de type *Heck*

5.5.1.2. Essais de réduction pallado-catalysée sur le trifluorométhanesulfonate de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle **149e**

Parmi la pléthore d'exemples de réduction pallado-catalysée présents dans littérature concernant les éthers d'énol trifliques, très rares sont les exemples des composés acycliques. Dans le groupe de M. Shiozaki [121], cette réduction est réalisée sur le composé acyclique **160** en présence de complexe de palladium (II) dans le DMF, en prenant comme source d'hydrure le couple acide formique / tributylamine et ainsi obtenir le composé réduit **161**. L'alcool de celui-ci est ensuite déprotégé sélectivement, offrant ainsi un rendement de 68% pour les deux étapes (Schéma 48). Cette méthode est d'ailleurs reprise lors de la synthèse de l'acide (-)-*subergorgique* par le groupe de L. A. Paquette [122], dans le cas d'un composé cyclique cette fois-ci.

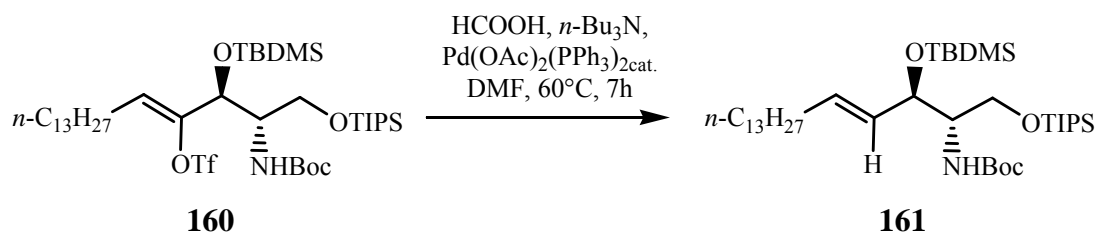
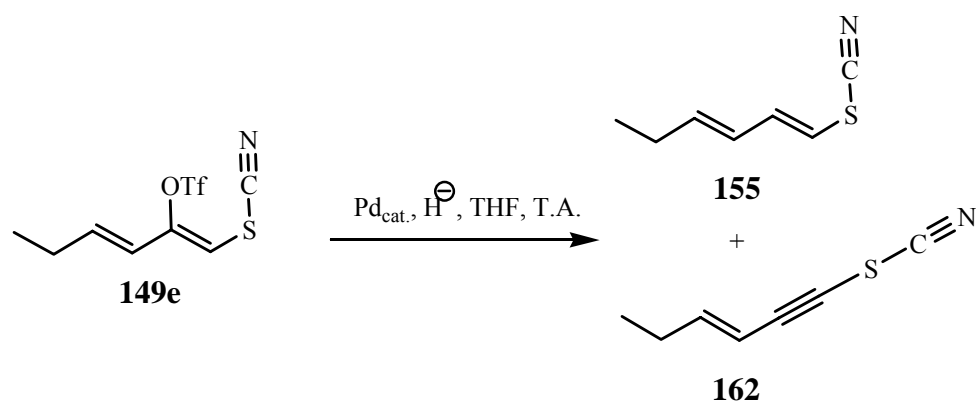


Schéma 48 : Exemple de réduction de type *Heck* par le groupe de M. Shiozaki [121]

D'autres groupes tels que le celui de M. Tanigushi [123], utilisent pour la substitution pallado-catalysée d'un iode par un hydrure sur une oléfine, un complexe de palladium (0) dans le THF, et le tributylétain comme source d'hydrure. Le triéthylsilane a aussi été utilisé comme source d'hydrure dans d'autres exemples.

Les conditions que nous avons utilisées sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 10), les différents essais étant effectués dans le THF, à température ambiante :



Entrée	Hexa-1,3-diène	Source d'Hydrure	Catalyseur	Produit
1	149e (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)	Et ₃ SiH	Pd(PPh ₃) ₄	- ^a
2	149e (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)	HCOOH, iPr ₂ EtN	Pd(PPh ₃) ₄	- ^b
3	149e (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)	HCOOH, iPr ₂ EtN	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃	162 ^c
4	149e (1 <i>Z</i> ,3 <i>E</i>)	HCOOH, iPr ₂ EtN	- ^d	162 ^c
5	149e (1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)	HCOOH, iPr ₂ EtN	Pd(PPh ₃) ₄	- ^a

^a Aucune réaction à température ambiante et à 60°C, dégradation du réactif à reflux du THF

^b Le chauffage à reflux après 1h de réaction a entraîné la dégradation des réactifs

^c Rendement de la réaction égal à 80%, aucune trace du produit réduit **155** n'a été détectée. Le temps de réaction est sensiblement égal à 2h pour les deux cas

^d Les mêmes conditions que dans l'entrée 3 sont utilisées, mais sans catalyseur de palladium

Tableau 10 : Essais de réduction de type *Heck* à partir du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e**

Nous n'avons donc pas trouvé les conditions pour la réduction pallado-catalysée du trifluorométhanesulfonate de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149e**. En revanche, le produit de *trans*-élimination **162** a été isolé avec un rendement de 68% lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, et que le couple acide formique / diisopropyléthylamine est utilisé comme source d'hydrure (Tableau 10 ; entrée 3 et 4).

Hypothèses pour le mécanisme :

Hypothèse 1 : Le premier mécanisme envisagé pour la formation du produit d'élimination **162** est un mécanisme de β-élimination d'hydrure pallado-catalysée. Cette élimination s'opère tout d'abord par l'insertion du palladium entre le triflate et l'oléfine, puis l'élimination du complexe de palladium comprenant l'hydrure qui était en position β par rapport au métal (Schéma 49).

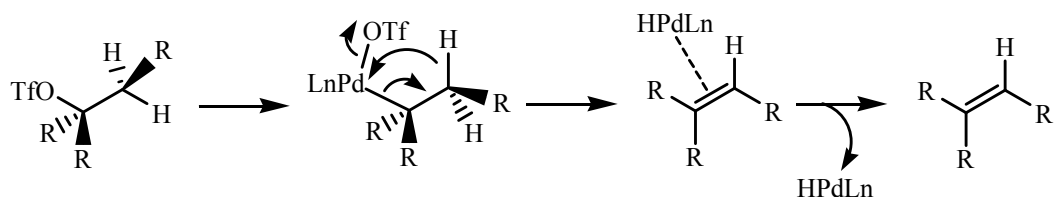


Schéma 49 : Mécanisme de la β -élimination d'hydrure pallado-catalysée sur des carbones sp^3

Il se trouve que cette élimination ne peut avoir lieu que sur des alcanes ou bien sur des exemples d'oléfines où une β -*cis*-élimination est possible, c'est-à-dire dans le cas où l'hydrure et en *cis* par rapport au triflate pour obtenir l'alcyne correspondant. Or, l'isomère (1*Z*,3*E*)-hexa-1,3-diène **149e** n'a pas cette configuration relative, propice à la β -*cis*-élimination précédemment décrite. Un essai à partir de l'isomère trifluorométhanesulfonate de (1*E*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149e** a été réalisé (Tableau 10 ; Entrée 5) mais aucune réaction ne s'est produite à des températures inférieures à la température du reflux du THF, température à laquelle la dégradation du réactif est observée.

Hypothèse 2 : L'hypothèse précédente n'étant pas plausible, un autre mécanisme a été postulé. Dans le cas où le produit d'élimination **162** a été obtenu, si un mélange des deux isomères (1*E*,3*E*) et (1*Z*,3*E*) du trifluorométhanesulfonate de 1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149e**, dans les conditions présentées dans le tableau 10 (Entrée 3 et 4), seul l'isomère (1*Z*,3*E*) réagit. L'isomère (1*E*,3*E*), lui, reste intact en fin de réaction, preuve que la réaction qui a lieu est en fait, une *trans*-élimination par l'arrachement du proton par une base (Schéma 50). Si cette hypothèse est exacte, le palladium n'intervient pas dans le mécanisme. La même réaction a donc été effectuée dans les mêmes conditions, mais sans complexe de palladium (Tableau 10 ; Entrée 4), donnant effectivement le même résultat en terme de réactivité, de rendement et de temps de réaction.

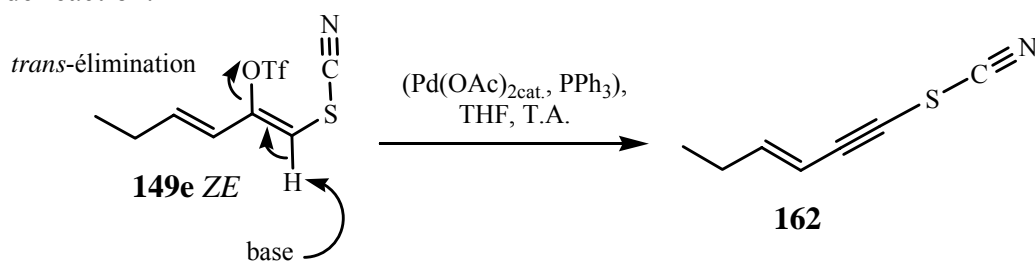


Schéma 50 : Mécanisme proposé pour la synthèse du thiocyanate **162**

Ce mécanisme est corroboré par un exemple similaire dans la littérature. En effet, lors de la synthèse totale de la (+/-)-*jatrophone*, le groupe de L. A. Hegedus [124] a observé la formation de l'alcyne **165** alors que le produit réduit **164** était attendu par réduction de type *Heck* sur le triflate **163** (Schéma 51).

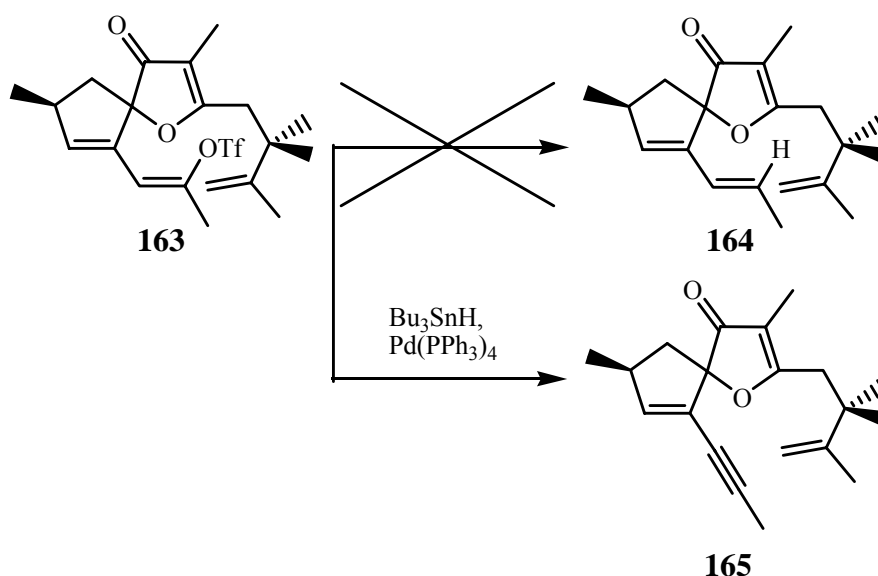


Schéma 51 : Exemple d'obtention d'un alcyne à partir d'un triflate de vinyle par le groupe de L. A. Hegedus [124]

5.5.2. Préparation du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène (155) à partir du (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one (134)

5.5.2.1. Etude rétrosynthétique

Dans le but de préparer le (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155**, sur le modèle de l'hypothèse 2, postulée précédemment, la *trans*-élimination peut être réalisée non pas sur une oléfine, mais sur la simple liaison du méthanesulfonate **166** correspondant. Ce dernier est facilement accessible en deux étapes à partir de la (3E)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one **134** dont la synthèse a été développée au préalable (Schéma 52).

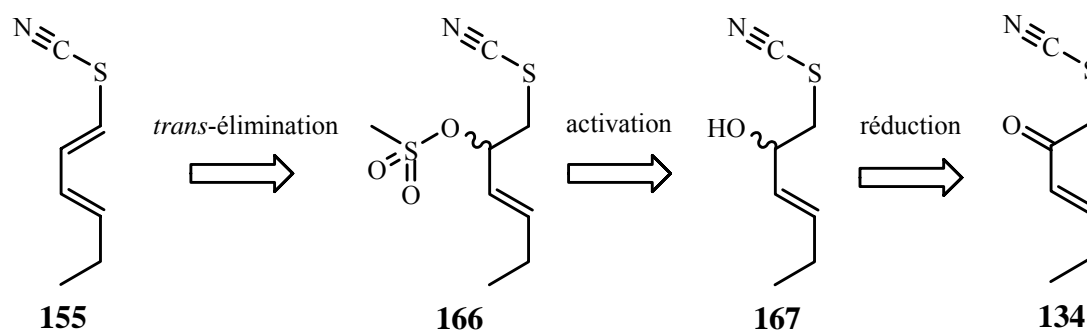


Schéma 52 : Schéma rétrosynthétique du (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155**

5.5.2.2. Préparation du méthanesulfonate de (*E*)-1-thiocyanatohex-3-èn-2-yle **rac-166**

Pour obtenir le mélange racémique d'alcools allyliques **rac-167**, la réduction de la (*3E*)-1-thiocyanato-hex-3-èn-2-one **134** s'effectue de manière classique avec le borohydrure de sodium, un agent de réduction assez réactif mais moins que les hydrures d'aluminium. La réduction n'est pas stéréosélective et un mélange racémique d'énantiomères d'alcools allyliques **rac-167** est donc obtenu avec un rendement excellent de 94% (Schéma 53). De plus, aucune purification supplémentaire n'est nécessaire pour poursuivre la synthèse.

La deuxième étape est l'activation de l'alcool allylique **rac-167** par un groupe méthanesulfonyle. Pour ce faire, de manière classique également, cette méthylation s'effectue par l'addition du chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP à 0°C dans le dichlorométhane (Schéma 53). Le mélange racémique de énantiomères **rac-166** est obtenu au cours de cette réaction avec un rendement de 56% après purification.

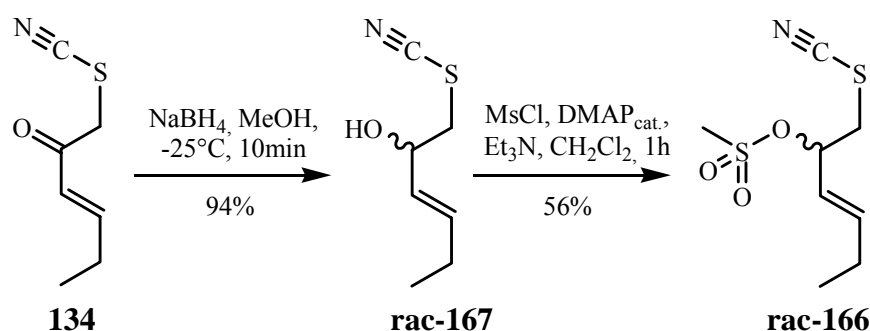


Schéma 53 : Synthèse du méthanesulfonate **rac-166**

5.5.2.3. Essais de *trans*-élimination sur des sulfonates de (*E*)-1-thiocyanatohex-3-èn-2-yle

Deux méthodes ont été testées pour obtenir le (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155** par *trans*-élimination sur des sulfonates de (*E*)-1-thiocyanatohex-3-èn-2-yle :

Méthode 1 : A partir des méthanesulfonates de (*E*)-1-thiocyanatohex-3-èn-2-yle par la *trans*-élimination de l'acide méthanesulfonique par la DBU, méthode que l'on peut retrouver aussi bien dans les travaux du groupe de K. Kamenatsu [125] que dans ceux de W. Tückmantel [126].

Méthode 2 : Plus directement à partir de l'alcool par l'addition d'un groupe trifluorométhanesulfonique par l'anhydride triflique. En effet, le triflate obtenu *in situ* est un si bon groupe partant que la *trans*-élimination de l'acide triflique se fait soit par l'addition de DBU [127], soit l'élimination se fait dans le même temps [126].

Les deux méthodes ont été testées sur les substrats dont nous avons développé la synthèse, à savoir le méthanesulfonate **rac-166** ou l'alcool allylique **rac-167**. Malheureusement, aucune de ces dernières n'a conduit au (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **155**. D'après les objectifs et les priorités que nous avons définis, le développement de la synthèse de celui-ci n'a pas été poursuivi, la diversité des diènes étant suffisante pour effectuer l'étude du procédé réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3].

6. Processus Tandem Réaction de *Diels-Alder* / Réarrangement Sigmatropique [3,3]

6.1. La Réaction de *Diels-Alder*

6.1.1. La réaction de *Diels-Alder* : un outil formidable pour la synthèse organique

Sans aucun doute, la réaction de *Diels-Alder* fait partie des réactions les plus étudiées depuis sa découverte en 1928 [128] par les chimistes allemands O. P. H. Diels et K. Alder, tous deux Prix Nobel de Chimie en 1950. L'intérêt porté par les chimistes de synthèse pour cette réaction est dû à de nombreux facteurs. En effet, cette réaction fait partie des cycloadditions, qui est la méthode la plus efficace (rendement, contrôle de la stéréosélectivité, introduction de diverses fonctions) de former des cycles à partir de fragments plus petits. De plus, le contrôle de la stéréosélectivité que génère cette réaction en fait un outil formidable pour la synthèse totale de produits naturels. La réaction de *Diels-Alder* est définie par la construction de cycles à six chaînons à partir d'un fragment de quatre atomes liés entre eux par deux doubles liaisons conjuguées (un diène) et un fragment contenant deux atomes liés entre eux par un double ou un triple liaison (un diénophile). Comme nous allons le voir par la suite, la régiosélectivité, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de la réaction de *Diels-Alder* (Schéma 54) dépendent de la nature des substituants que portent le diène et le diénophile, des conditions de réaction et de la nature de l'acide de *Lewis* qui peut être utilisé pour activer le diénophile.

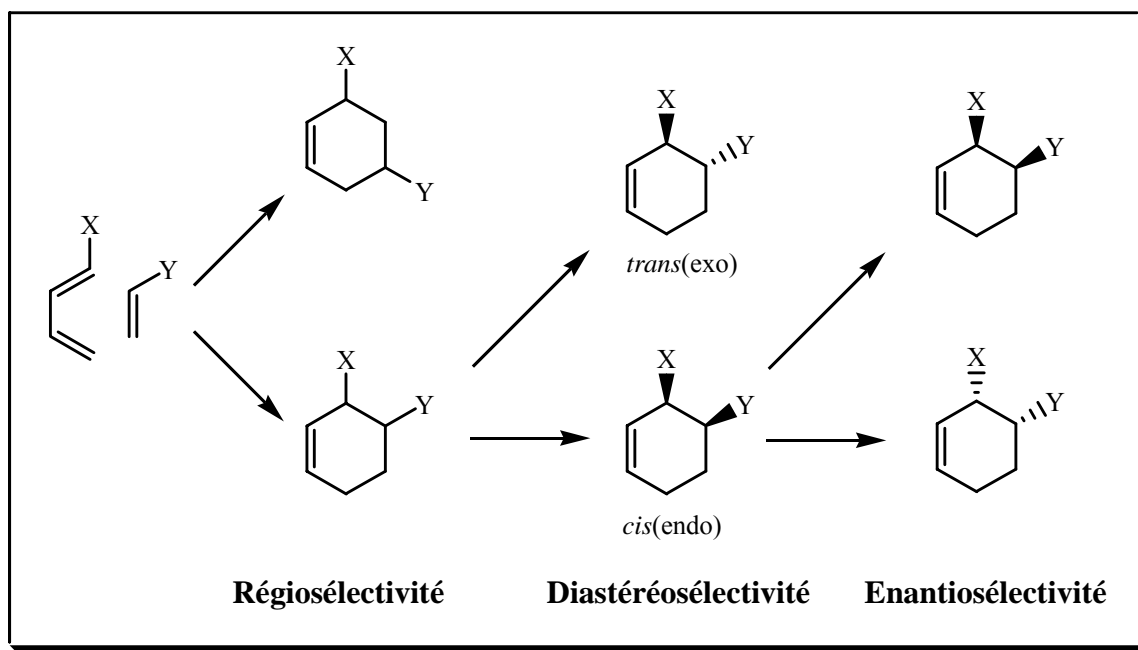


Schéma 54 : Sélectivité de la réaction de *Diels-Alder*

6.1.2. Réactivité de la réaction de Diels-Alder

6.1.2.1. La conformation cisoïdale

En ce qui concerne les diènes acycliques, la conformation *s-cis*, souvent représentée abusivement au cours de ce travail par souci de clarté, n'est pas la conformation la plus stable de ces entités. En effet, la conformation *s-trans*, plus stable de 2 à 3 kcal/mol, n'autorise pas la formation concertée des deux liaisons créées au cours de la réaction de *Diels-Alder* (Figure 11). C'est pour cette raison que les cyclopentadiènes, qui ont une conformation *s-cis* fixée par leur structure, sont aussi réactifs.

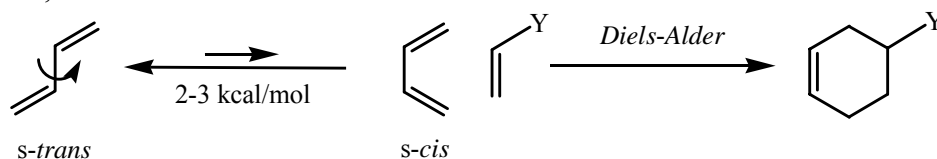


Figure 11 : Conformation *s-cis* et *s-trans* du butadiène

6.1.2.2. Approche orbitale de la réaction de Diels-Alder

D'après la théorie des « *Frontier Molecular Orbitals* » (théorie FMO), on peut dresser un diagramme d'orbitales moléculaire relatif à la plus simple des réactions de *Diels-Alder*, c'est-à-dire entre le butadiène et l'éthylène (Schéma). Dans la figure 12, l'unité d'énergie est celle qui correspond à celle d'une liaison π , l'intervalle d'énergie entre l'énergie relative à l'orbitale vide la plus basse (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* ou LUMO) du diène et celle relative à l'orbitale occupée la plus haute (*Highest Occupied Molecular Orbital* ou HOMO) du diénophile (ou inversement l'intervalle d'énergie HOMO_{diène}-LUMO_{diénophile}) est de 1.61. Ce dernier intervalle est relativement important, prouvant ainsi que la réaction entre le butadiène et l'éthylène est aussi lente. En effet, les conditions de réaction requises pour qu'une telle réaction ait lieu en 4h, sont une température de réaction de 200°C sous une pression de 350 atm.

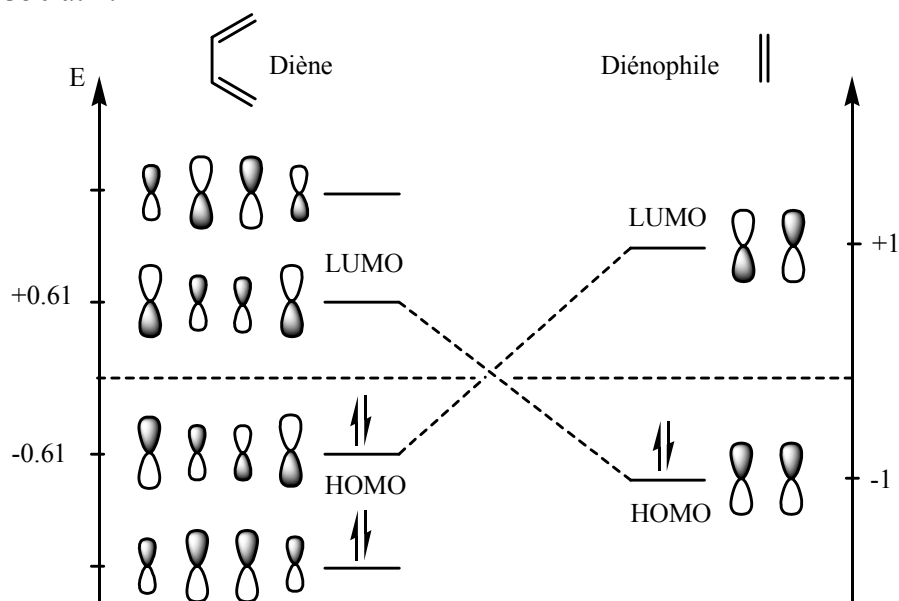


Figure 12 : Diagramme énergétique représentant les orbitales du diène et du diénophile

Pour une réaction de *Diels-Alder*, l'intervalle d'énergie HOMO_{diène}-LUMO_{diénophile} peut être réduit par :

- Utilisation de substituants attracteurs d'électrons (*Electron Withdrawing Group* ou EWG) sur le diénophile (Figure 13)
- Utilisation de substituants donneurs d'électrons (*Electron Donating Group* ou EDG) sur le diène (Figure 14)

En effet, la présence de groupes attracteurs d'électrons sur le diénophile l'appauvrit en électron et abaisse ainsi l'orbitale LUMO, diminuant l'intervalle $\Delta\Delta E$, et la réactivité de la réaction de *Diels-Alder* avec le diène s'en trouve ainsi accélérée (Figure 13). Afin de diminuer cet intervalle d'énergie $\Delta\Delta E$ par l'abaissement de l'orbitale LUMO du diénophile, il peut être activé soit en utilisant un ester possédant un auxiliaire attracteur d'électrons, soit en le complexant avec un acide de *Lewis* qui jouera également le rôle d'attracteur d'électrons (Figure 13).

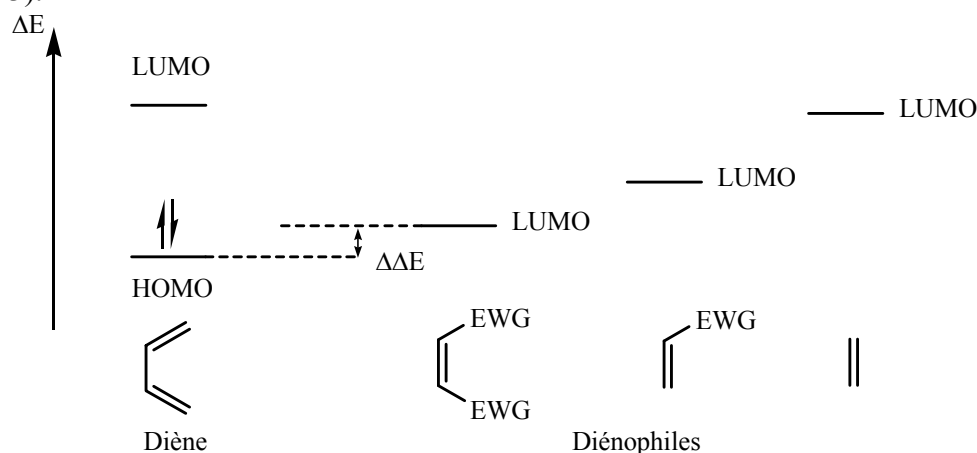


Figure 13 : Diagramme énergétique représentant l'influence de l'addition de groupes attracteurs sur l'énergie des orbitales LUMO du diénophile

De la même manière, l'utilisation de groupes donneurs d'électrons en position C(1) sur le diène permet d'accélérer la réaction en haussant l'énergie de son orbitale HOMO. Par calcul (Calculateur PM3-ProSpartan), on peut évaluer l'énergie des orbitales HOMO de butadiènes 1-substitués (Figure 14) [129].

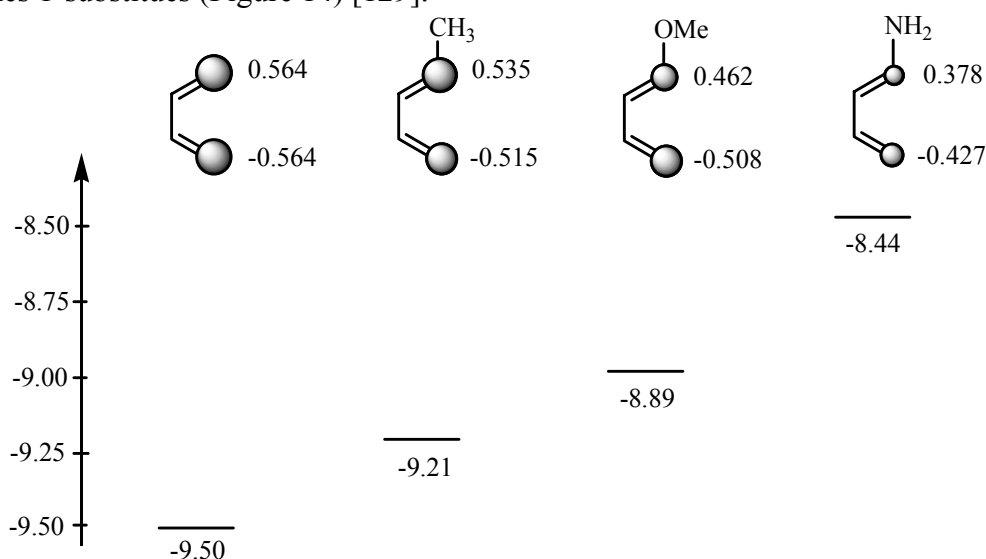


Figure 14 : Energies des orbitales frontières et coefficients des butadiènes 1-substitués

6.1.3. Régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder

6.1.3.1. Approche via un mécanisme polarisé

La formation des deux liaisons lors de la réaction de *Diels-Alder* suit un procédé synchrone, c'est-à-dire qu'elles se forment dans le même temps. Cependant, afin de déterminer la régiosélectivité de la réaction, un mécanisme asynchrone en considérant des systèmes polarisés peut être examiné. Pour illustrer ce mécanisme, si l'on considère la réaction de *Diels-Alder* entre l'acrylate de méthyle et le (1*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène qui possède le groupement donneur d'électrons en position C(1), la première formation de liaison conduit au zwitterion **168** orientant ainsi la formation du cycloadduit *ortho* **169**. A *contrario*, si le groupement donneur est en position C(2), c'est le zwitterion **170** qui se forme dans un premier temps, conduisant ainsi au cycloadduit *para* **171** (Schéma 55).

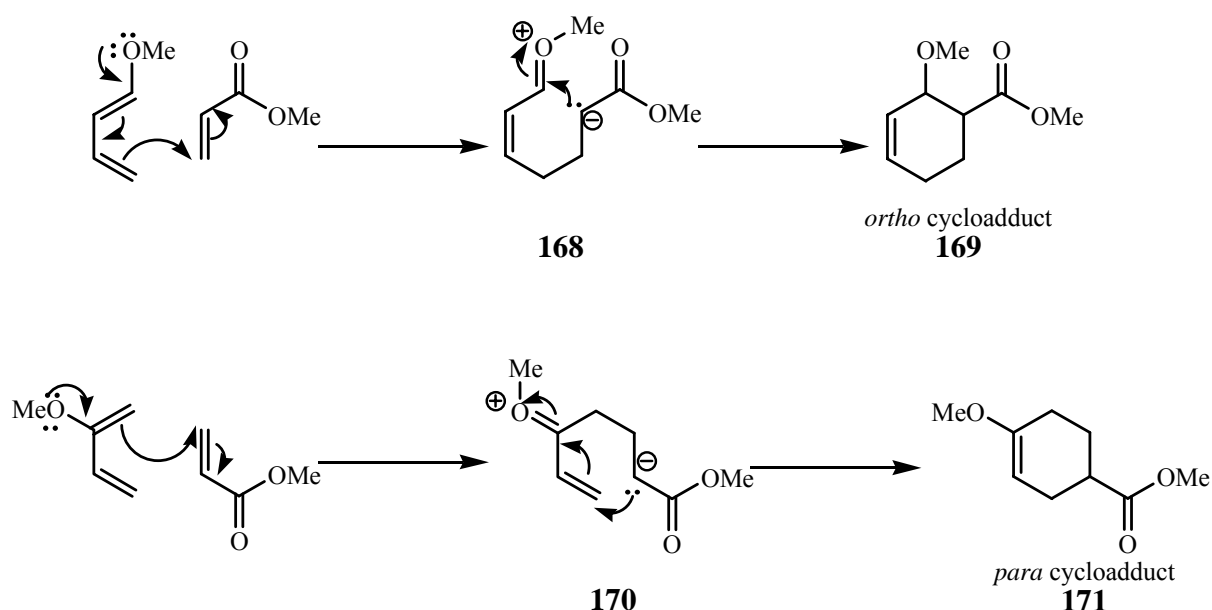


Schéma 55 : Régiosélectivité de la réaction de *Diels-Alder*

6.1.3.2. Règle de *Houk* [129]

Une autre manière d'expliquer les résultats est d'examiner les orbitales frontières respectives du diène et du diénophile considérés selon l'approche de K. Fukui, Prix Nobel de Chimie en 1981 avec R. Hoffmann pour leur approche théorique concernant les chemins réactionnels des réactions chimiques. Si la réaction n'est pas catalysée et si on néglige l'effet de solvant, un facteur-clé de l'orientation de la cycloaddition est l'importance du coefficient relatif aux atomes qui forment la nouvelle liaison. Ainsi, d'après la règle de *Houk*, les liaisons se formeront préférentiellement suivant le recouvrement « gros-gros » et « petit-petit », favorisant le cycloadduit *ortho*, par rapport au *meta* (Figure 15) [129].

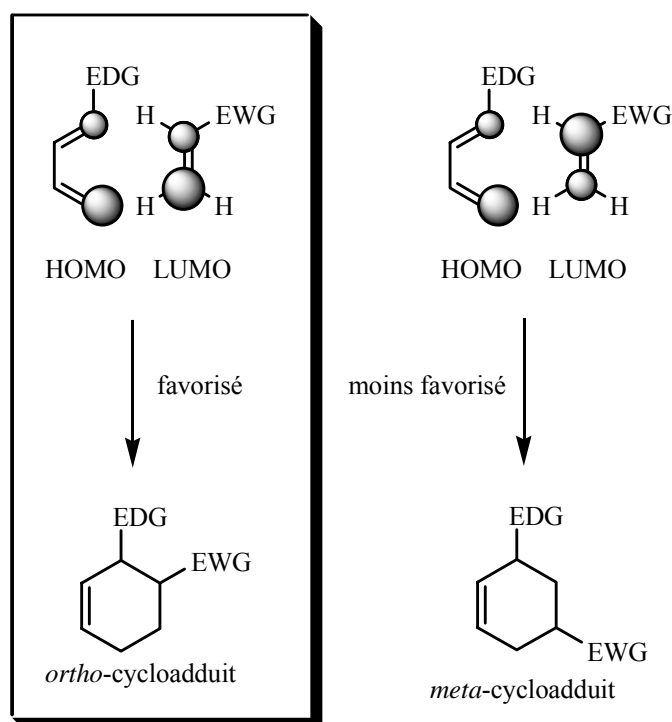


Figure 15 : Régiosélectivité de la réaction de *Diels-Alder* d'après la règle de *Houk*

6.1.4. Stéréosélectivité de la réaction de *Diels-Alder* : règle *endo*

Comme nous l'avons décrit au préalable, la plupart des diénophiles utilisés pour la réaction de *Diels-Alder* possède au moins un substituant attracteur d'électrons qui comprennent un carbonyle. Pour illustrer la règle *endo* qui oriente la stéréosélectivité, une représentation de des orbitales moléculaires de l'état de transition **172**, la réaction de *Diels-Alder* entre le cyclopentadiène et l'acrylate de méthyle peut être examinée. Cette réaction peut, si l'on ne tient pas compte de la stéréosélectivité, donner les deux produits *endo*-**173** et *exo*-**174**, ce dernier étant thermodynamiquement plus stable (ester de méthyle en position *pseudo*-équatoriale). Or, outre le recouvrement des orbitales frontières de la HOMO du diène et de la LUMO du diénophile (interaction primaire), l'orbitale p du carbonyle du diénophile se recouvre avec une autre orbitale de la HOMO du diène. L'attraction entre le carbonyle et le carbone du diène issue de ce recouvrement, génère de manière favorable la formation du produit *endo*-**173** par rapport au cycloadduit *exo*-**174**, alors que ce dernier est pourtant thermodynamiquement plus stable.

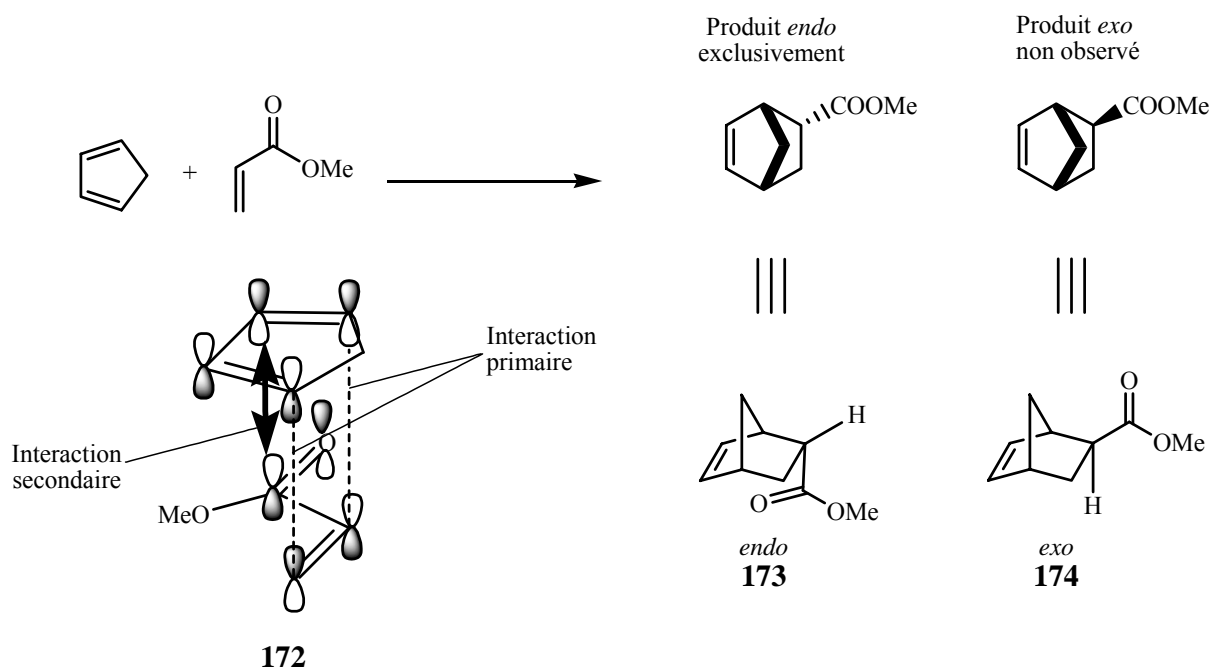


Figure 16 : Illustration de la règle *endo* pour la stéréosélectivité de la réaction de *Diels-Alder*

6.1.5. Enantiosélectivité de la réaction de *Diels-Alder*

Afin de rendre la réaction de *Diels-Alder* énantiosélective, deux méthodes sont utilisées, l'utilisation d'un auxiliaire chiral sur l'ester porté par le diénophile, ou bien l'utilisation d'un acide de *Lewis* chiral comme catalyseur. Les deux méthodes sont basées sur l'introduction d'une chiralité au cours de la réaction, qui permet d'obtenir l'énantiosélectivité désirée.

6.2. Le Réarrangement Sigmatropique [3,3] du Groupement Thiocyanate en Isothiocyanate

6.2.1. Conditions requises pour le réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate en isothiocyanate

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, un allylthiocyanate est le système minimal pour observer le réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate en isothiocyanate [63]. Dans le cas d'un système de type cyclohexène, si le groupement thiocyanate est en position α par rapport à la double liaison, ce réarrangement se fait à une température de 32°C dans le méthanol [101].

Dans le cas des adduits *Diels-Alder* que nous devons obtenir à partir des 1-thiocyanatohexa-1,3-diène 2-substitués **149a-e**, le réarrangement sigmatropique [3,3] doit conduire aux produits réarrangés, plus stables (Schéma 56).

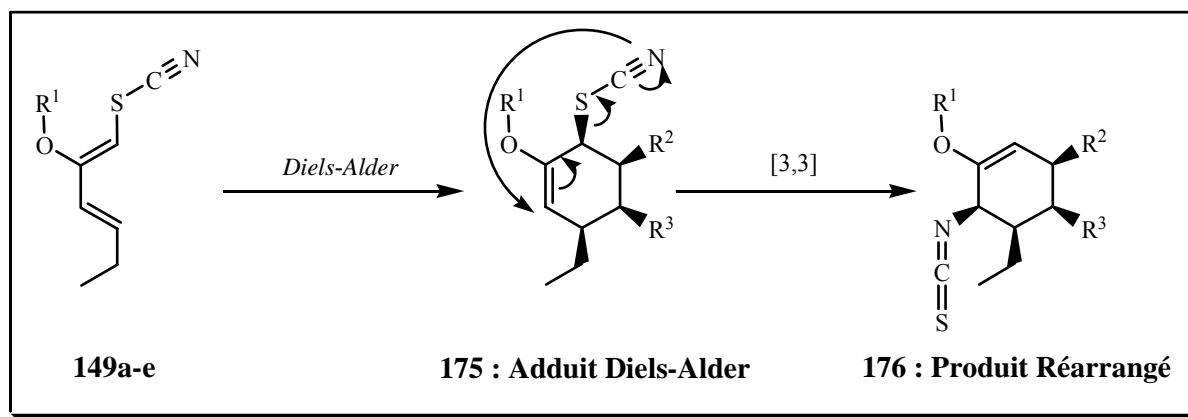


Schéma 56 : Schéma prévisionnel du procédé tandem envisagé

6.2.2. Mécanisme du réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate en isothiocyanate

Si l'on considère l'adduit tandem **175** que nous devons obtenir, le groupement thiocyanate présente une forme mésomère qui permet de comprendre facilement le mécanisme. En effet, la forme mésomère issue du cyclohexène **175** présente une charge positive sur le soufre du thiocyanate, celui-ci attirant ainsi les électrons de la double liaison du cyclohexène. De plus, il existe dans cette forme de résonance une charge négative sur l'azote du thiocyanate qui permet d'expliquer l'attaque nucléophile sur la double liaison du cyclohexène. On peut facilement considérer que le mécanisme passe par un état de transition à six chaînons de conformation de type « demi-chaise » ou de type « bateau » pour obtenir au final le produit réarrangé **176**. Dans les deux cas, la liaison C-S doit impérativement se trouver en position axiale ou pseudo-axiale pour que le réarrangement ait lieu (Schéma 57).

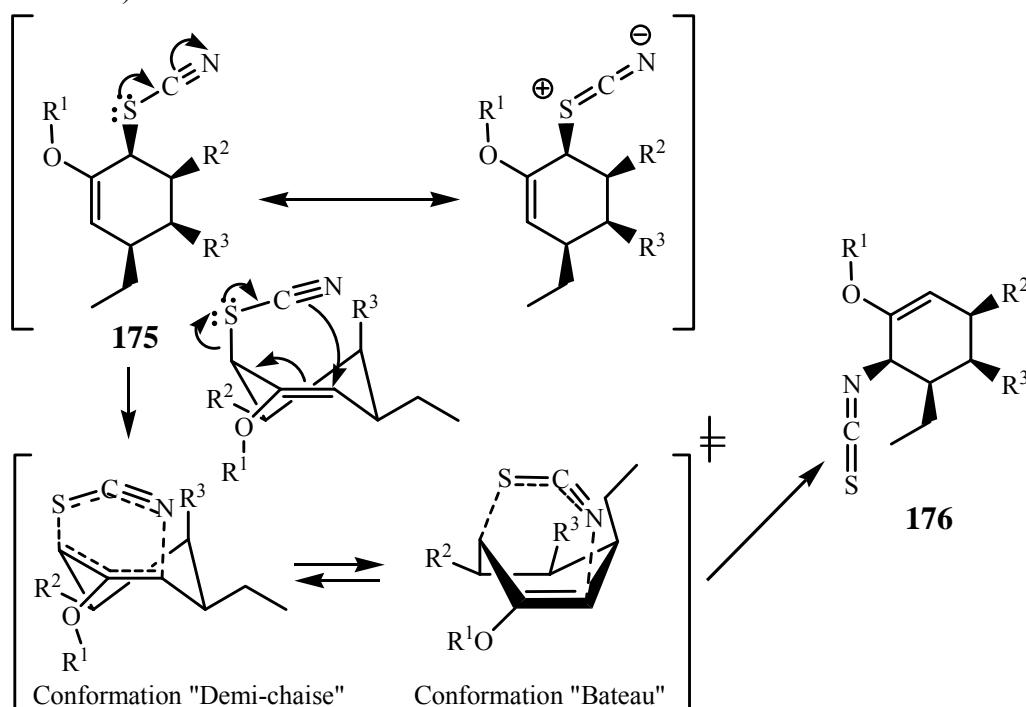


Schéma 57 : Mécanisme réactionnel du réarrangement sigmatropique [3,3]

6.3. Etude du Processus Réaction de Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3] à partir de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-Substitués

Dans cette partie, le processus réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] va être étudié dans le cas des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués dont la synthèse a été développée. Dans un souci de se familiariser avec ce type de procédé, nous avons dans un premier temps réalisé la réaction du (1*E*)1-thiocyanatobuta-1,3-diène avec le chlorure d'acryloyle. Dans un second temps, la réaction des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués synthétisés avec des diénophiles acycliques puis cycliques a été étudiée.

6.3.1. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du modèle (1*E*)1-thiocyanatobuta-1,3-diène (**129**)

Le (1*E*)1-thiocyanatobuta-1,3-diène **129**, dont la synthèse a été développée par J. Schöpfer^[1] présente un inconvénient majeur. En effet, le groupement thiocyanate en position C(1) est un groupement attracteur d'électron, ce qui a pour effet de rendre le butadiène **129** moins réactif vis-à-vis de la réaction de *Diels-Alder*. La raison pour laquelle le groupe thiocyanate est un groupement attracteur est en fait directement liée au principe même de la réaction tandem. En effet, un des doublets libres du soufre du thiocyanate participe à une structure de résonance **177** avec une charge négative sur l'azote (Schéma 58). Dans ce cas, le doublet considéré ne peut pas participer à la conjugaison du diène et ainsi augmenter la densité électronique de celui-ci.

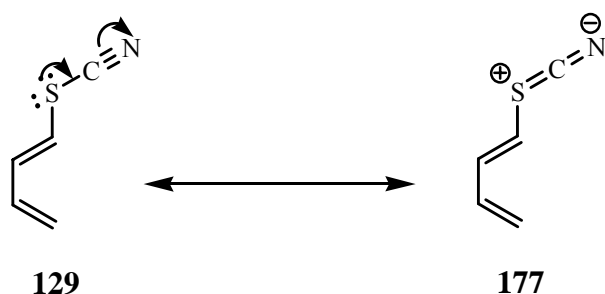


Schéma 58 : Formes mésomères du (1*E*)-1-thiocyanatobutadiène

Afin d'évaluer l'effet désactivant du groupe thiocyanate, une comparaison peut être faite au niveau des facteur de *Hammett* σ_p . En effet, le facteur de *Hammett* σ_p du groupe thiocyanate ($\sigma_p = 0.52$) [130] entre celui du groupe COOH ou COOR ($\sigma_p = 0.44$) et celui du groupe CN ($\sigma_p = 0.70$), tous ces groupes étant des groupes attracteurs d'électrons (Tableau 12) [99].

Groupe	OMe	Me	COOR	COOH	SCN	CN	NO ₂
σ_p	-0.28	-0.14	0.44	0.44	0.52	0.70	0.81

Tableau 12 : Comparaison du facteur de *Hammett* σ_p du thiocyanate par rapport à d'autres fonctions

Dans le but de contrecarrer la déficience électronique du diène, un diénophile hautement activé est utilisé. L'activation se fait d'une part par l'utilisation d'un groupe attracteur d'électrons tel que le chlorure d'acide et d'autre part par l'activation de ce groupement par une quantité catalytique d'acide de *Lewis* tel que le BF_3 . L'espèce diénophile ainsi obtenue est hautement réactive. Le BHT, inhibiteur de radicaux, permet de piéger ces espèces qui peuvent se former et générer des réactions secondaires. Après optimisation de la réaction, les conditions requises pour la réaction tandem sont les suivantes :

- Une quantité catalytique de BF_3 complexé dans l'éther de 15% molaire,
- Le toluène est utilisé comme solvant,
- La température de réaction optimale est de 50°C ,
- Le temps de réaction est de 78h.

Le cycle catalytique de l'acide de *Lewis* commence par la formation du complexe avec le chlorure d'acide, qui est ainsi suffisamment activé pour que la réaction de *Diels-Alder* ait lieu et fournisse le complexe **179** (étape lente). Dans un second temps, la dissociation rapide du complexe **179** formé a lieu, libérant ainsi le BF_3 et l'adduit *Diels-Alder* non réarrangé **180**. Celui-ci, qui n'est pas isolé, subit par la suite le réarrangement sigmatropique [3,3] puis l'estérification du chlorure d'acide en milieu basique, au cours de la même manipulation (procédé « one pot »). L'estérification est effectuée parce que le chlorure d'acide formé est difficilement isolable, en raison de sa sensibilité à l'hydrolyse, en comparaison à l'ester de méthyle (Schéma 59).

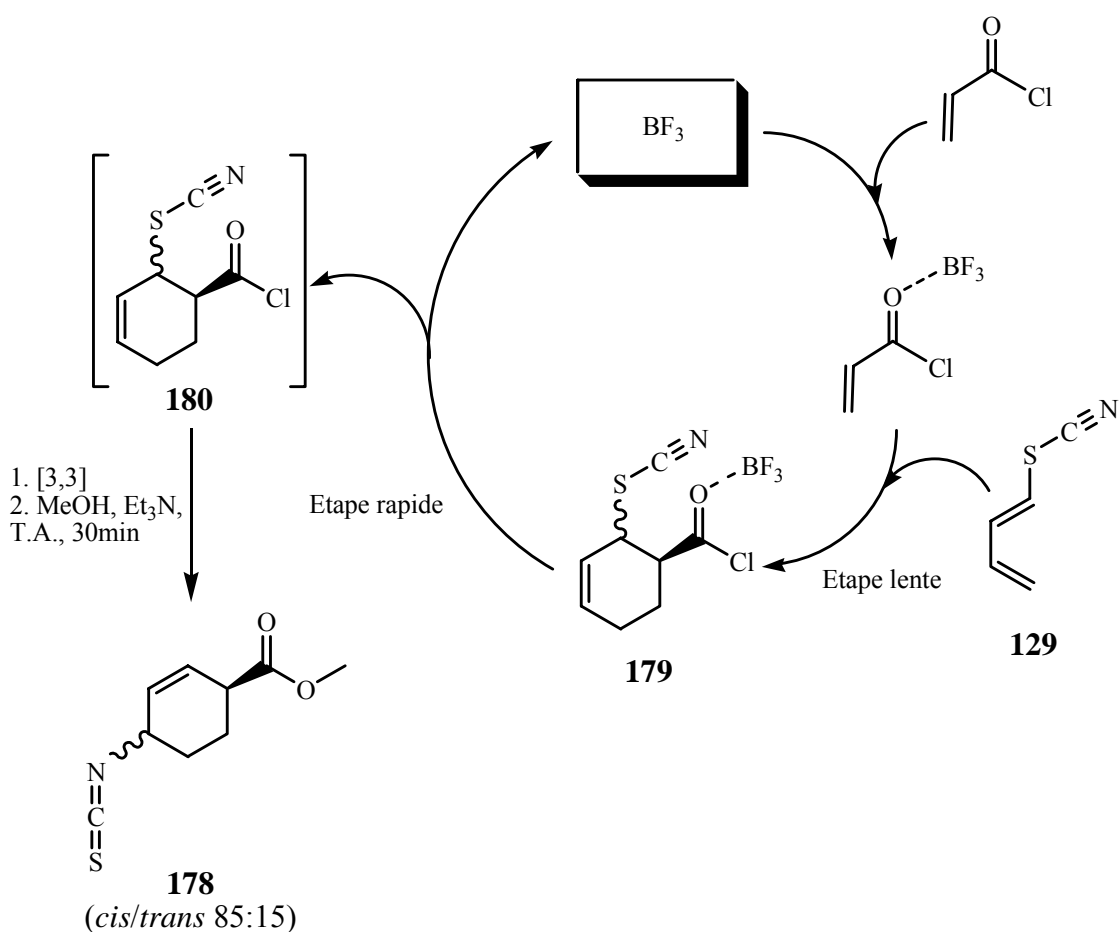


Schéma 59 : Cycle catalytique du BF_3 lors de la réaction de *Diels-Alder* considérée

Le rendement de la réaction optimisée par J. Schöpfer ^[1] est de 85% avec une stéréosélectivité *cis/trans* 85:15 pour le composé **178**. La même stéréosélectivité a été observée lors du test que nous avons réalisé mais le rendement est légèrement inférieur. En revanche, la séparation des deux diastéréoisomères a été possible par chromatographie sur gel de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 95:5.

6.3.2. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués et de diénophiles acycliques

Afin d'étudier le processus tandem *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] dans l'optique de réaliser la synthèse du noyau isoquinuclidine substitué **181**, l'influence de la nature des diénophiles acycliques et asymétriques sur leur réaction avec les 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués **149a-e** a été étudiée (Schéma 60).

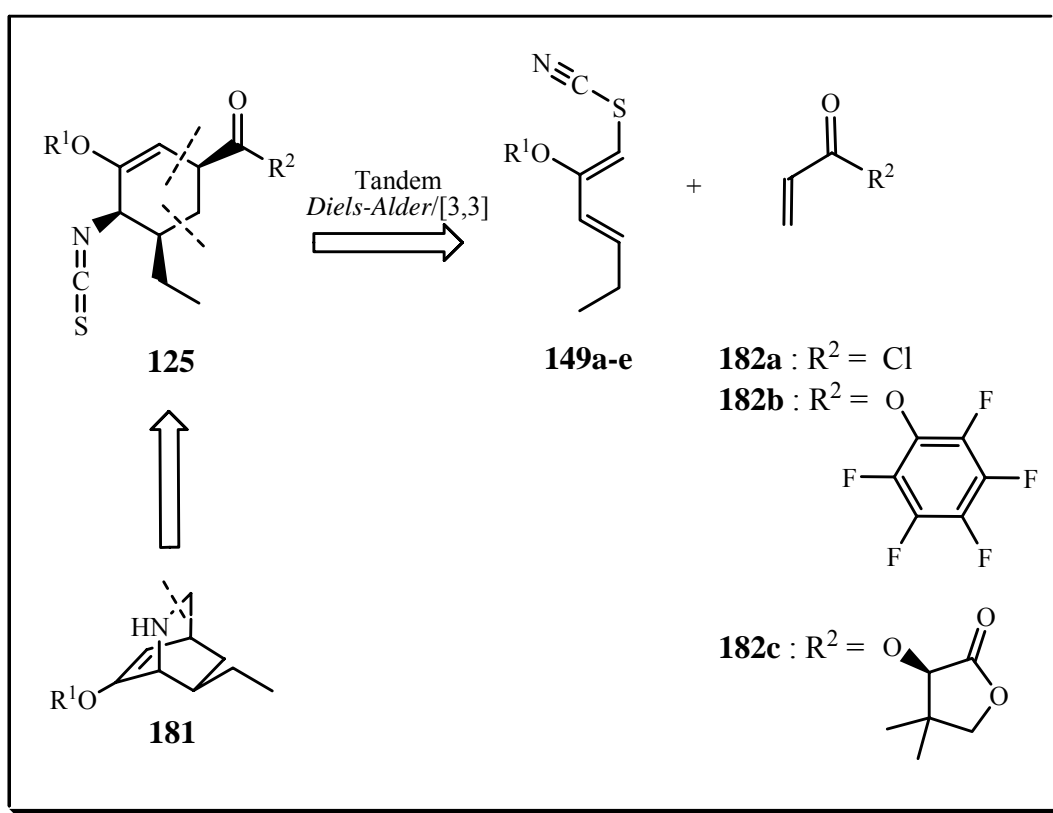
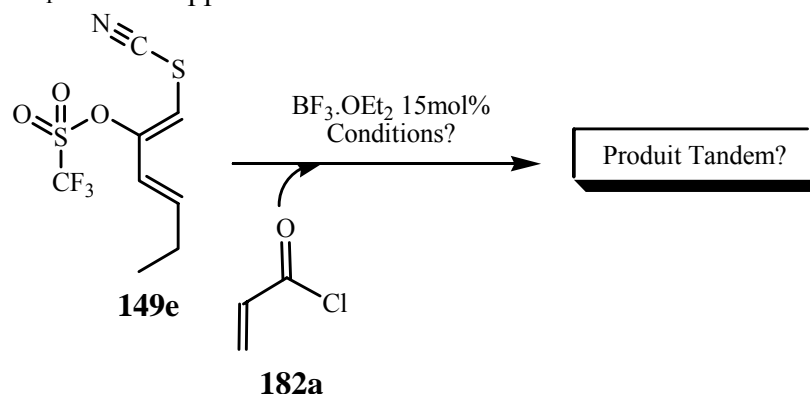


Schéma 60 : Schéma rétrosynthétique du noyau isoquinuclidine substitué désiré

6.3.2.1. Essais de réaction tandem à partir du chlorure d'acryloyle **182a**

Dans un premier temps, les meilleures conditions de réactions ont été cherchées pour l'utilisation du chlorure d'acryloyle **182a** dans le procédé tandem, de manière à essayer de reproduire les résultats observés dans le modèle précédemment étudié. Le trifluorométhanesulfonate de (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** a été choisi pour effectuer la série de tests. Ce choix s'explique par les raisons suivantes ; D'une part, par souci de reproductibilité, un seul 1-thiocyanatohexa-1,3-diène a été considéré, et d'autre part, le groupement trifluorométhanesulfonate en position C(2), qui paraît, de par sa réactivité voisine

des groupements halogénures (iodure ou bromure), être un bon choix en vue d'un éventuel couplage « carbone-carbone ». Dans tous les cas, un mélange de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** (1*Z*,3*E*) et (1*E*,3*E*) a été engagé dans la réaction, seul le premier étant capable de réagir. Une quantité catalytique de complexe de BF₃ dans l'éther de 15% molaire a été ajoutée en début de réaction. Les réactions sont suivies en ¹⁹F-RMN en prenant en considération que les atomes de fluor des diastéréoisomères (1*Z*,3*E*) et (1*E*,3*E*) du trifluorométhanesulfonate de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** présentent des déplacements chimiques respectifs de δ_F = -73.16 ppm et de δ_F = -73.65 ppm.



Entrée	Chlorure d'acryloyle	Solvant	Température de réaction	Observations
1	1.25éq.	Toluène ^a	50°C	Pas de réaction ^c
2	3éq.	Toluène ^a	50°C	Pas de réaction ^c
3	5éq.	Toluène ^b	50°C	Pas de réaction ^c
4	15éq.	Toluène ^a	50°C	Pas de réaction ^c
5	1.2éq.	- ^d	T.A. 75°C	Pas de réaction Dégradation
6	10éq.	- ^d	T.A. 75°C	Pas de réaction Dégradation

^a La concentration du milieu est constante et égale à 0.5M

^b La concentration du milieu est égale à 0.2M

^c A la température considérée, dégradation du produit quand la température est supérieure à 70°C

^d Le chlorure d'acryloyle sert de solvant à la réaction

Tableau 13 : Description des conditions de réaction pour l'utilisation du chlorure d'acryloyle pour le procédé tandem *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir du (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e**

Dans les conditions de réaction décrites pour le modèle, à savoir 3éq. de chlorure d'acryloyle **182a**, à 50°C dans le toluène, la réaction avec le (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** ne donne aucun résultat positif, les réactifs de départ se retrouvant intacts en fin de la réaction. L'augmentation de la température entraîne une dégradation de ceux-ci (Tableau 13 ; Entrée 1). Dans l'hypothèse où l'acide de *Lewis* désactive le diène en se complexant à un oxygène du groupe trifluorométhanesulfonate au lieu d'activer le diénophile, la concentration de celui-ci est augmentée de 1.25éq. (Tableau 13 ; Entrée 1) jusqu'à un large excès de 15éq. (Tableau 13 ; Entrée 4) pour que la probabilité que le complexe acide de

Lewis-diénophile se forme, augmente. Malheureusement, ces conditions n'apportent aucune amélioration, et les mêmes résultats sont observés. Dans un dernier temps, en se servant de la faculté du chlorure d'acryloyle **182a** à solubiliser le (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e**, deux tests sont réalisés en considérant des excès de diénophile de 1.25éq. (Tableau 13 ; Entrée 5) et 10 éq. (Tableau 13 ; Entrée 5), sans solvant supplémentaire. A température ambiante, aucune réaction n'a lieu et la dégradation du (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** est observée lorsque la température est portée à 75°C.

Les résultats observés à la suite de cette série de tests permettent de tirer quelques conclusions ;

- Des conditions équivalentes à celles utilisées lors de la réalisation du modèle ne permettent pas à la réaction de *Diels-Alder* d'avoir lieu,
- Une température de réaction supérieure à environ 70°C entraîne la dégradation du (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** en présence d'acide de *Lewis*,
- La variation de la concentration des réactifs dans le milieu n'a aucune influence sur la réactivité de la réaction de *Diels-Alder* à des températures inférieures ou égales à 50°C,
- L'acide de *Lewis* pourrait perturber la réaction de *Diels-Alder* en désactivant le diène ou en accélérant sa dégradation,
- Aucune information sur la régiosélectivité ni sur la stéréochimie du processus tandem étudié n'a pu être tirée de cette série de tests.

Afin d'essayer de trouver des alternatives à ces conditions de réaction, d'autres diénophiles acycliques et asymétriques ont été préparés. Parmi la multitude de diénophiles activés par un groupement attracteur d'électron figurent les esters α,β -insaturés, dont les acrylates d'alkyles et les acrylates d'aryles. Le choix de diénophile que nous avons fait s'est porté sur deux esters α,β -insaturés qui présentent chacun des caractéristiques aussi différentes que bénéfiques pour que la réaction de *Diels-Alder* ait lieu (Figure 17) ;

- L'acrylate de pentafluorophényle **182b**,
- L'acrylate de (*R*)-4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yle **182c**.

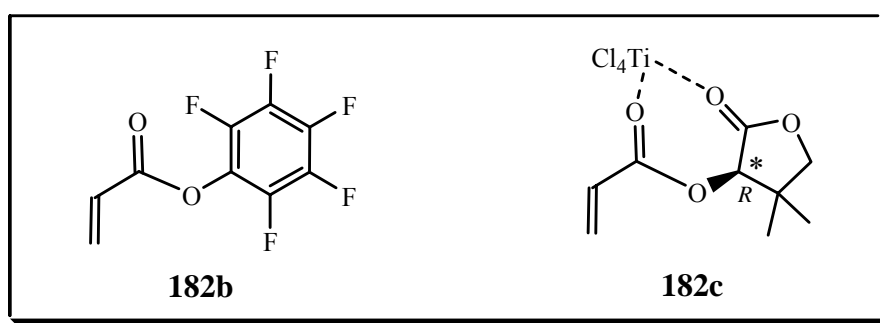


Figure 17 : Choix des diénophiles acycliques et asymétriques

L'acrylate de pentafluorophényle **182b** : L'atout majeur de l'acrylate **182b** est l'auxiliaire extrêmement attracteur qui pourrait permettre au processus tandem d'avoir lieu sans addition d'acide de *Lewis*, susceptible de perturber ce processus. En effet, les cinq atomes de fluor présents sur l'auxiliaire ont une forte capacité à attirer les électrons, activant ainsi le diénophile.

L'acrylate de (*R*)-4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yle **182c** : Comme indiqué sur le Figure 17, ce diénophile peut être activé par un acide de *Lewis* qui peut donner lieu à deux sites de coordination tel que le tétrachlorure de titane, permettant ainsi de multiplier les chances de voir l'acide de *Lewis* se complexer avec ce diénophile qui présente les deux carbonyles susceptible de donner lieu à ce type de coordination. De plus, l'acrylate **182c** possède un auxiliaire chiral, susceptible d'introduire dans le processus tandem une chiralité pour ainsi le rendre énantiosélectif.

6.3.2.2. Préparation de diénophiles acycliques et asymétriques

La préparation classique, telle que l'ont décrite les groupes de J. Rebek Jr. [131] pour l'acrylate **182b** et le groupe de M. M. Hansen [132] pour l'acrylate **182c** se fait par l'acylation en milieu basique du chlorure d'acryloyle **182a** par les alcools correspondants, respectivement le pentafluorophénol et la D-pentolactone (Schéma 61).

L'acrylate de (*R*)-4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yle **182c** est obtenu par acylation du chlorure d'acryloyle **182a** par la D-pentolactone, alcool chiral commercial, en présence de triéthylamine. La réaction, qui a lieu dans le dichlorométhane à une température de -20°C , est très reproductible avec un rendement de 71%. La préparation du l'acrylate de pentafluorophényle **182b** s'effectue de la même manière à partir du pentafluorophénol dans le THF à 0°C . A cette température, la réaction qui présente un rendement de 79%, est immédiate.

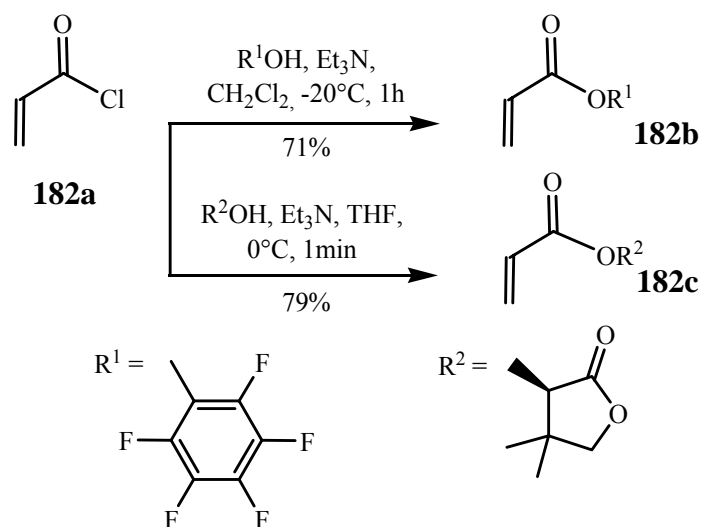


Schéma 61 : Préparation des diénophiles **182b** et **182c**

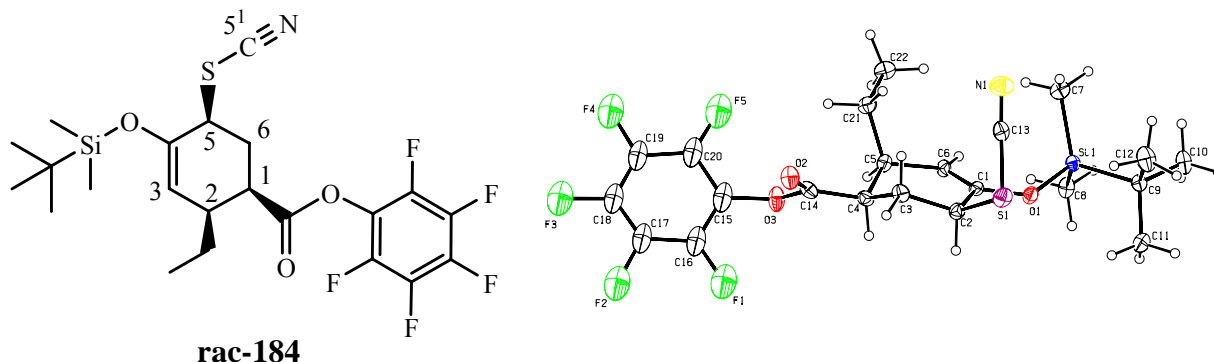
6.3.2.3. Préparation du perfluorophényl 4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-2-éthyl-5-thiocyanatocyclohex-3-ènedicarboxylate **rac-184** et du perfluorophényl 4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-6-éthyl-5-isothiocyanatocyclohex-3-ènedicarboxylate **rac-185**

Synthèse :

L'utilisation d'un dérivé perfluoré comme auxiliaire sur le diénophile devrait permettre à la réaction de *Diels-Alder* d'avoir lieu sans activation supplémentaire par un acide de *Lewis*. Afin d'avoir un maximum de chances que la réaction de *Diels-Alder* ait lieu, un 1-thiocyanatohexa-1,3-diène substitué plus riche en électrons que le chlorure d'acryloyle **182a** a été utilisé comme réactif de départ, pour étudier l'influence de l'acrylate de pentafluorophényle **182b** sur le processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3], notamment en terme de régiosélectivité et de stéréosélectivité. Notre choix s'est porté sur le (3*E*)-tert-butyldiméthyl(1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yloxy)silane **149b**, activé par la présence d'un groupement silylé en position C(2), qui est un très bon activant pour le diène considéré. Ce dernier, synthétisé par la procédure générale **PG2** (méthode D), est de manière générale directement introduit dans le procédé tandem, d'une part parce que la pureté obtenue est suffisante pour qu'il soit engagé sans purification supplémentaire, et d'autre part parce que les éthers d'énol silylés sont connus pour être extrêmement sensibles à l'hydrolyse. La diastéréosélectivité obtenue est suffisamment favorable puisque la proportion du diastéréoisomère (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149b** est de 65% dans le mélange des deux isomères. Le diastéréoisomère (1*E*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149b**, qui ne réagit pas, est séparé à la fin de la réaction des produits obtenus. Un excès d'acrylate de pentafluorophényle **182b** de 2.8 éq. par rapport au (1*Z*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149b** est engagé dans la réaction qui est suivie par ¹⁹F-RMN en observant l'évolution des signaux des esters de pentafluorophényle formés, dans la région de déplacements chimiques comprises entre -150 ppm et -165 ppm. L'augmentation de l'intensité des nouveaux signaux qui apparaissent s'arrête après 39h de réaction, dans le toluène à 80°C. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, des traces d'un produit tandem **rac-185** qui possède la même polarité que l'acrylate **182b** (récupéré dans les mêmes fractions que l'excès de l'acrylate **182b** sans pouvoir les séparer), sont détectées. Un seul nouveau produit pur **rac-184**, plus polaire que l'acrylate **182b** est isolé.

Interprétation des résultats :

D'après les indications tirées des différentes expériences d'analyse RMN, le produit isolé correspond à l'adduit *Diels-Alder* **rac-184**. La stéréosélectivité *cis* représentée sur les schémas qui suivent, est celle tirée de l'analyse précédemment réalisée sur la réaction de *Diels-Alder*. Ce résultat est corroboré par les résultats de l'analyse de la structure aux rayons X de l'adduit *Diels-Alder* **rac-184** ci-dessous :



Expérience **COSY** $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) :

- Un couplage a été observé entre l'hydrogène H-(C(2)) et les hydrogènes H-(C(3) et H-(C(1))
- Un couplage a été observé entre les hydrogènes H-(C(6)) et les hydrogènes H-(C(5) et H-(C(1))

Expérience $^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) :

- $\delta_{\text{C}} = 111.2$ ppm pour le carbone C(5¹), ce qui correspond bien au déplacement chimique d'un carbone relatif à un thiocyanate
- Pas de signal dans la zone de déplacements chimiques relatifs au groupement isothiocyanate ($\delta_{\text{C}} = 135-125$ ppm)

L'expérience **COSY** $^1\text{H-RMN}$ confirme la régiosélectivité du processus puisque qu'elle prouve la présence du groupement ester en position *para* par rapport au groupement le plus donneur du 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149b**, c'est-à-dire le groupement silylé. Si l'on considère le mécanisme de type polarisé précédemment exposé, cette régiosélectivité s'explique aisément (Schéma 63). En effet, la formation dans un premier temps de l'espèce zwitterionique **183** dont la charge négative est stabilisée par le carbonyle en position α , est favorisée dans le cas où le groupement ester se place en position *para* par rapport au groupement silylé, donneur d'électrons. La formation de la deuxième liaison se fait par l'addition de type *Michaël* du doublet en position α du carbonyle pour former l'adduit *Diels-Alder* **rac-184**. En revanche, il apparaît que le réarrangement sigmatropique [3,3] du groupement thiocyanate pour donner le produit tandem **rac-185**, ne s'effectue que de manière très partielle puisque seules des traces de celui-ci sont retrouvées à la fin de la réaction, alors que l'adduit *Diels-Alder* **rac-184** non réarrangé est isolé avec un rendement de 35% (Schéma 63).

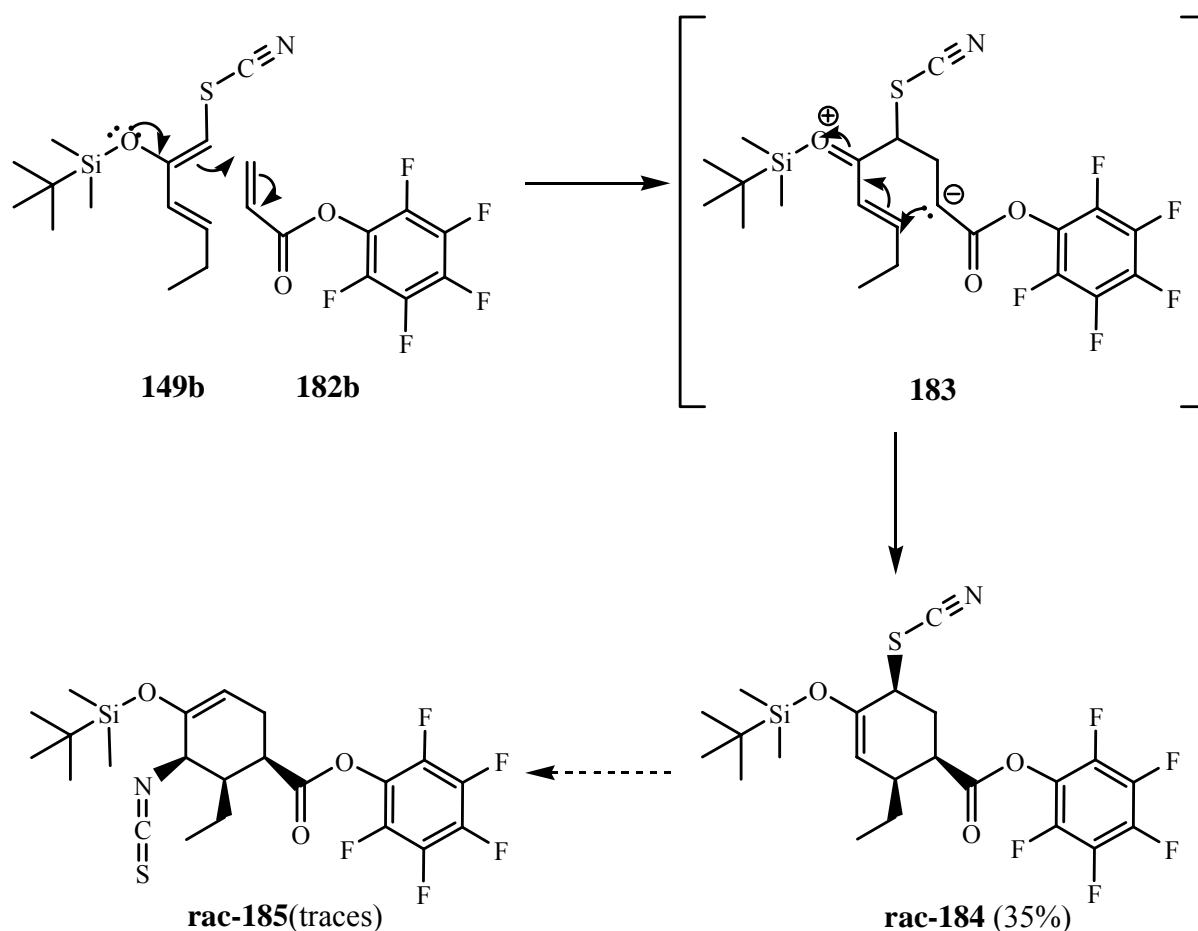


Schéma 63 : Synthèse des cyclohexènes **rac-185** et **rac-184**

Or, ce réarrangement s'effectue généralement de manière quasiment spontanée dans le cas de systèmes 1-thiocyanato-2-cyclohexène [101, 102], le groupement isothiocyanate étant thermodynamiquement plus stable. L'empêchement de ce réarrangement peut s'expliquer par des raisons stériques. En effet, si l'on considère l'état de transition à six centres de type « bateau », suivant la nature et la taille du groupement axial (ici un groupement éthyle) en position *para* par rapport au groupement thiocyanate, lui-même en axial, une interaction de type « poupe-proue » (ou « *flagpole* ») peut rendre cette conformation instable et ainsi diminuer considérablement la réactivité du réarrangement (Figure 19). Outre cette interaction, l'utilisation d'un auxiliaire **R** de grande taille sur l'ester peut également occasionner dans une moindre mesure une gêne stérique.

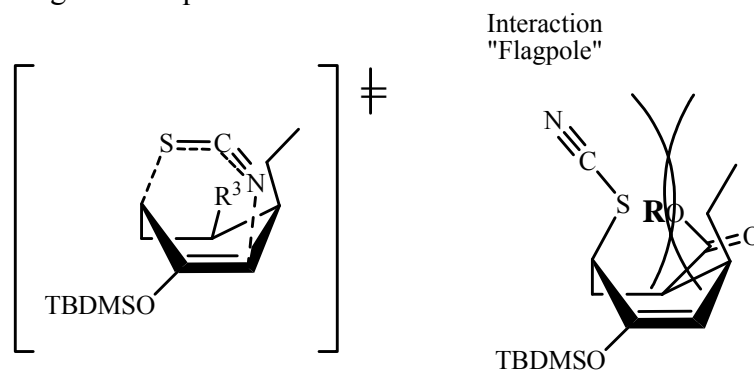


Figure 19 : Interaction stérique gênant le réarrangement sigmatropique [3,3]

6.3.2.4. Préparation des isomères du 4-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-6-éthyl-5-isothiocyanato-cyclohex-3-ène-carboxylate de 4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yle **186a-c**

Synthèse :

Dans l'optique d'étudier le processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] dans le cas d'un diénophile acyclique, asymétrique et chiral, l'acrylate de (R)-4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yle **182c** est impliqué dans ce type de procédé. Les essais ont été effectués dans un premier temps sans acide de *Lewis*. Comme précédemment, le (3*E*)-tert-butyldiméthyl(1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yloxy)silane **149b** est utilisé sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Le diastéréoisomère qui ne réagit pas, le (1*E*,3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149b**, en minorité dans le mélange engagé (21%), est séparé à la fin de la réaction des produits obtenus. La quantité d'acrylate **182c** engagée est stoechiométrique par rapport à l'isomère qui réagit. La conversion de la réaction des deux réactifs dans le toluène à reflux, est totale après 48h. Après purification, un mélange d'isomères trop difficiles à séparer par chromatographie sur colonne de gel de silice, est obtenu avec un rendement de 48%.

Interprétation des résultats :

La complexité des spectres ¹H-RMN du mélange obtenu ne permet pas d'interpréter la sélectivité du procédé tandem considéré. En revanche, une analyse GC-MS montre que le mélange obtenu est formé de quatre isomères dont le temps de rétention est voisin, à savoir 24.84, 24.93, 25.54 et 25.95 minutes. Si l'on se réfère aux aires relatives aux quatre isomères présents dans le mélange, il apparaît un *ratio* 2:1:1:1. D'après le mécanisme du processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3], trois stéréocentres sont créés au cours de ce procédé. Outre le stéréocentre fixé dans l'auxiliaire chiral, le procédé génère ainsi théoriquement $2^3 = 8$ isomères. D'après la stéréosélectivité de la réaction de *Diels-Alder*, à la suite du réarrangement sigmatropique [3,3], le produit tandem doit avoir les groupements éthyle et isothiocyanate en position *cis*, l'un par rapport à l'autre. Le nombre d'isomères possibles est ainsi réduit à $2^2 = 4$ diastéréoisomères, si le procédé est régiosélectif de la même manière que précédemment. Cette hypothèse est en adéquation avec l'analyse GC-MS réalisée. Même si l'isomère dont la proportion est la plus importante n'a pas pu être identifié, il apparaît que ce procédé tandem montre une énantiosélectivité notable.

Une hypothèse peut être cependant avancée quant au *ratio* obtenu. En effet, on peut expliquer la formation notable du produit tandem *exo* **rac-186c** si l'interaction secondaire entre l'orbitale p du carbonyle du diénophile et une orbitale de la HOMO du diène, est gênée pour des raisons stériques par l'auxiliaire chiral. De plus, la conformation hypothétique la plus probable du diénophile place les groupements méthyle du diénophile chiral **182c** de telle manière que l'interaction secondaire précédemment décrite est relativement gênée donnant ainsi un *ratio* 2:1 concernant les énantiomères *endo* respectifs **186b** et **186a**. Le *ratio* des quatre isomères postulé est donc **186b/186a/rac-186c** 2:1:2 (Schéma 62).

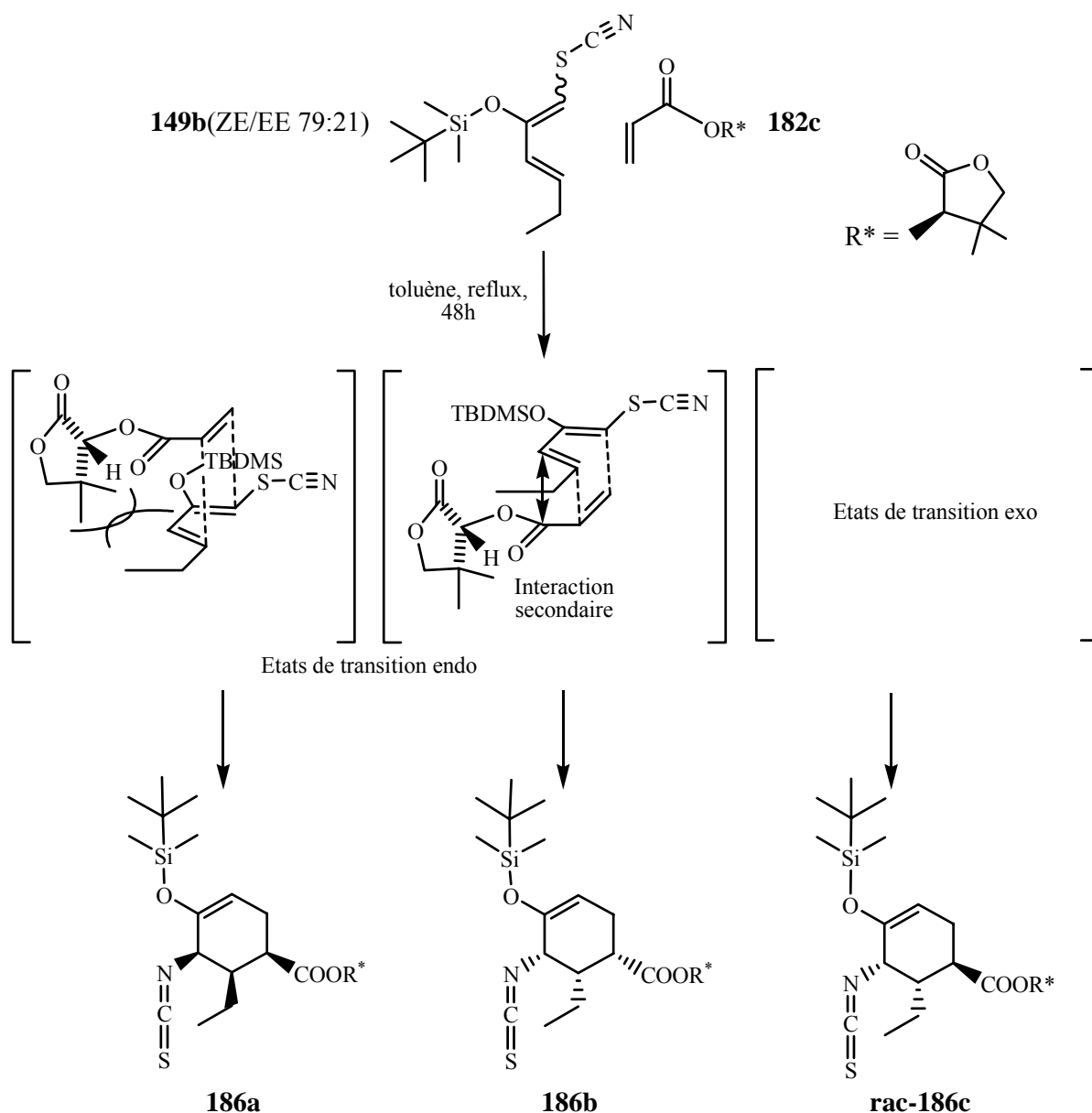


Schéma 62 : Sélectivité du procédé tandem étudié avec le diénophile chiral **182c**

Ainsi, l'étude de l'influence de la nature des diénophiles acycliques et asymétriques sur le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] avec le 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149b** permet de tirer certaines conclusions :

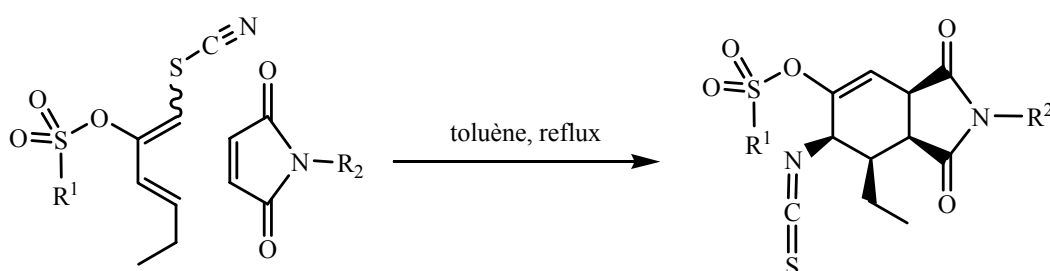
- Lorsque le procédé tandem étudié est régiosélectif, il donne lieu au régioisomère non désiré (groupe ester en position *para* par rapport au groupe silylé), puisque celui qu'on veut obtenir doit avoir le groupe ester doit se trouver en *cis* et en *para* par rapport au groupe isothiocyanate,
- Exceptionnellement, un produit non réarrangé (l'adduit *Diels-Alder* **rac-184**), contenant un système 1-thiocyanato-2-cyclohexène a été isolé et le réarrangement qu'on aurait attendu dans cette configuration, même à une température de 80°C, n'a pas été observé.

6.3.3. Etude du processus réaction de Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués et de diénophiles cycliques

L'utilisation de diénophiles acycliques asymétriques a permis de démontrer que la régiosélectivité n'était pas favorable lorsqu'un 1-thiocyanatohexa-1,3-diène 2-substitué par un groupement donneur d'électron était engagé dans le procédé tandem étudié. En outre, l'utilisation d'un groupement attracteur d'électrons en position C(2) semble diminuer la réactivité du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène vis-à-vis de la réaction de *Diels-Alder*. De plus, aucune information quant à la stéréosélectivité du procédé tandem étudié n'a pu être tirée de cette étude. Pour contourner le problème de la régiosélectivité, une solution consiste à utiliser comme diénophile des composés cycliques symétriques tels que les maléimides, en outre très réactifs vis-à-vis de la réaction de *Diels-Alder*. Les cycloadduits issus de ceux-ci, en général, ont des structures cristallines susceptibles d'être analysés en cristallographie aux rayons X, pour délivrer des informations, sur la stéréosélectivité du procédé tandem étudié.

6.3.3.1. Synthèse de sulfonates de 7-éthyl-6-isothiocyanato-1,3-dioxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yle 2-substitués **rac-187a-d**

L'étude du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de diénophiles de type *N*-maléimide s'effectue en partant de mélanges des diastéréoisomères (1*Z*,3*E*) et (1*E*,3*E*) de 2-sulfonates de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149c-e**, dans le toluène à reflux. Les rendements obtenus après purification sont relativement faibles, le meilleur (33%) étant obtenu dans le cas de la réaction du méthanesulfonate de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle **149c** avec le *N*-phénylmaléimide (Tableau 14 ; Entrée 3). Les réactions ont montré dans tous les cas une dégradation partielle des réactifs, sans doute due au fait que les sulfonates sont sensibles aux hautes températures, ce qui explique la faiblesse des rendements observés, notamment concernant le trifluorométhanesulfonate **149e**, qui est le plus sensible. Les produits tandem isolés **rac-187a-d** sont plus polaires que les 2-sulfonates de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149c-e** correspondants, d'après les R_f observés sur chromatographie sur couche mince (CCM).



149c : R¹=CH₃

149d : R¹=*p*-C₆H₄-CH₃

149e : R¹=CF₃

rac-187a : R¹=R²=CH₃

rac-187b : R¹=*p*-C₆H₄-CH₃, R²=C₆H₅

rac-187c : R¹=CH₃, R²=C₆H₅

rac-187d : R¹=CF₃, R²=C₆H₅

Entrée	R ^{1a}	Réactif	R ^{2b}	Temps de Réaction ^c	Produit	Rendement ^d
1	CH ₃	149c	CH ₃	48h	rac-187a	10%

2	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -CH ₃	149d	C ₆ H ₅	15h	rac-187b	31%
3	CH ₃	149c	C ₆ H ₅	24h	rac-187c	33%
4	CF ₃	149e	C ₆ H ₅	25h	rac-187d	- ^e

^a Des mélanges d'hexa-1,3-diènes (1*Z*,3*E*) et (1*E*,3*E*) sont utilisés, seul le diastéréoisomère (1*Z*,3*E*) réagit

^b Des quantités stoechiométriques de *N*-maléimide sont utilisées, ou alors un léger excès

^c La réaction est arrêtée lorsque le réactif **149c-e** n'est plus détecté en chromatographie sur couche mince

^d Rendement après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

^e Le rendement, inférieur à 5%, n'a pas pu être calculé précisément, la proportion de diastéréoisomères **149c-e** de départ n'ayant pas été déterminée au préalable

Tableau 14 : Etude de la synthèse de produits tandem **rac-187a-d**

6.3.3.2. Interprétation des analyses des sulfonates de 7-éthyl-6-isothiocyanato-1,3-dioxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1*H*-isoindol-5-yle 2-substitués **rac-187a-d**

Dans le cas du produit tandem **187c** (Tableau 14 ; Entrée 3), le solide beige obtenu après purification a été recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner des cristaux blancs qui ont été analysés en cristallographie aux rayons X (Figure 20). Le groupe d'espace des cristaux est P21/a. Comme attendu, le produit tandem est un mélange racémique des deux énantiomères **rac-187c**. Le problème de la régiosélectivité étant contourné, l'analyse cristallographique aux rayons X confirme la stéréosélectivité *endo* de la réaction de *Diels-Alder* dans ce procédé. De plus, elle permet de montrer que le réarrangement sigmatropique [3,3] a bien eu lieu puisque le groupement isothiocyanate est bien visible en position C(6). En outre, le carbone de l'isothiocyanate se trouve à un déplacement chimique $\delta_C = 131.6$ ppm en ¹³C-RMN. La double liaison C(4)-C(5), qu'on peut facilement discerner sur la structure aux rayons X, est effectivement plus courte que les autres liaisons du cycle à six chaînons formé. Ce mécanisme passe par un état de transition de type *endo* qui est formé avec le diénophile cyclique de part et d'autre du méthanesulfonate de 1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149c**, dans des proportions égales (Schéma 64).

Cristallographie aux rayons X :

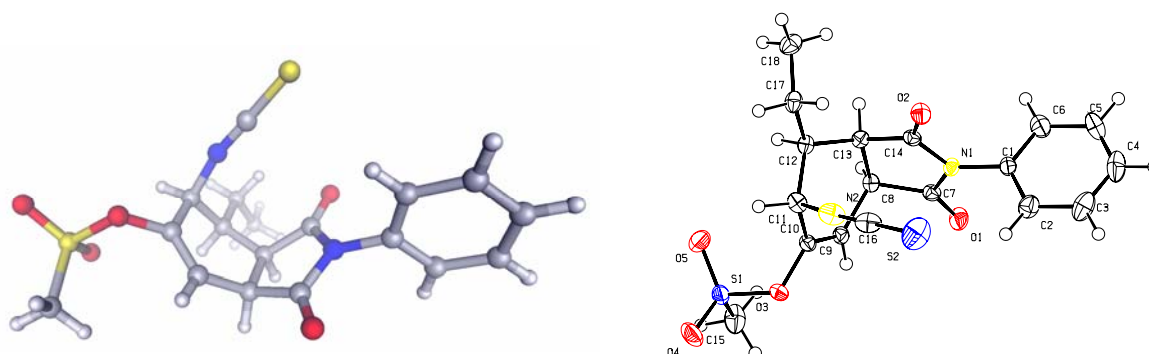


Figure 20 : Représentation XTEP32 (à gauche) et ORTEP (à droite) du produit tandem **rac-187c**.

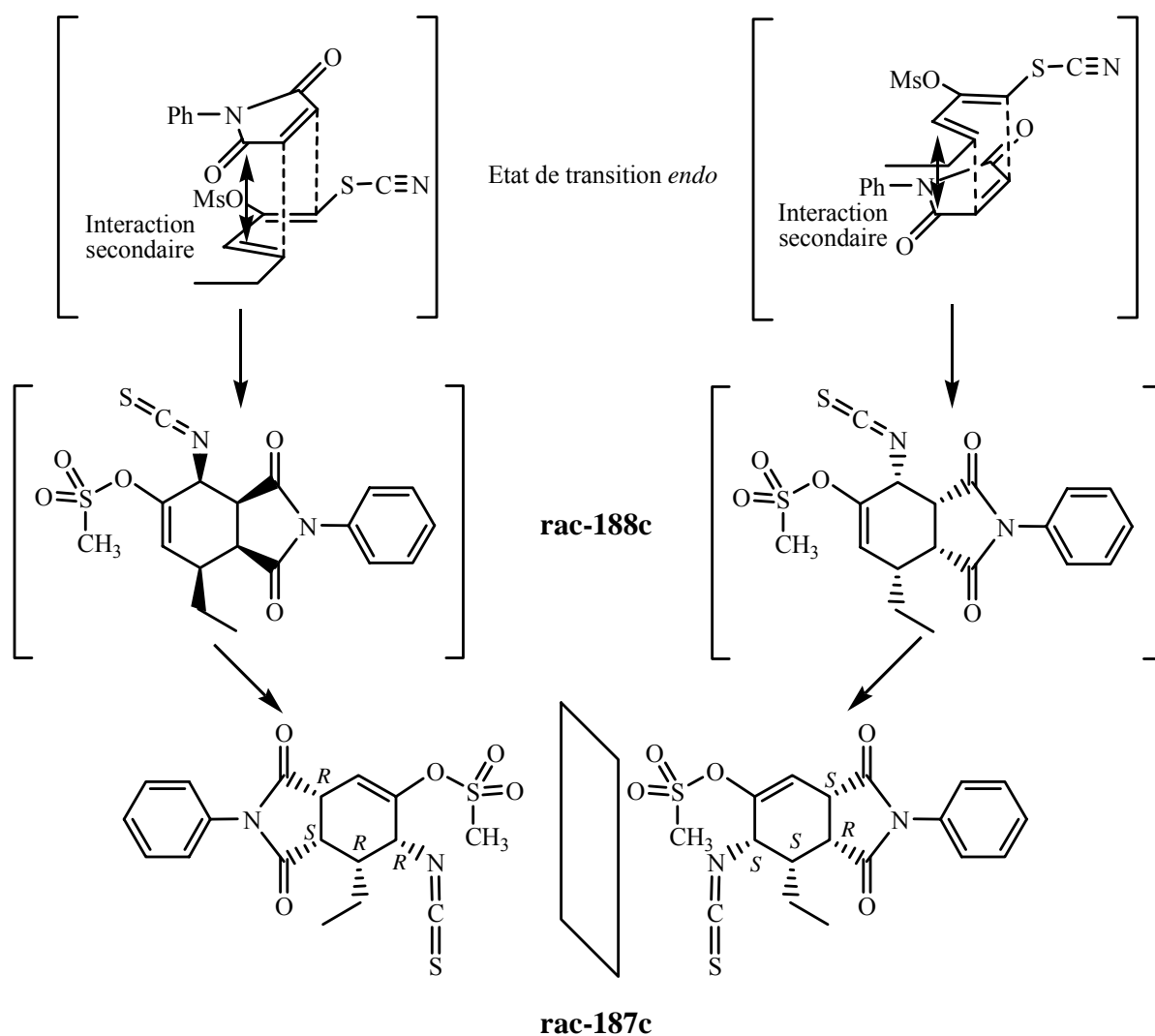


Schéma 64 : Mécanisme du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant au produit tandem **rac-187c**

L'état de transition *endo* conduit au mélange racémique de cycloadduits **rac-188c** qui ne sont pas isolés. Le procédé tandem s'achève par le réarrangement sigmatropique [3,3] pour donner le mélange racémique d'énantiomères ($3aR,6R,7R,7aS$) et ($3aS,6S,7S,7aR$) **rac-187c**, image l'un de l'autre dans un miroir (Schéma 64).

6.3.3.3. Synthèse de la 6-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-4-éthyl-5-isothiocyanato-4,5-dihydroisobenzofuran-1,3(3aH,7aH)-dione **rac-189**

Comme l'a décrit J. Schöpfer ^[1], la fermeture d'un noyau isoquinolidine par lactamisation nécessite la présence d'un carbonyle activé ou non en *cis* et en *para* par rapport au groupement isothiocyanate issu du procédé tandem. Or, nous avons vu que l'utilisation d'un groupement donneur d'électrons tels que l'éther d'énol silylé en position C(2) sur le diène générerait une régiosélectivité *para* par rapport à celui-ci, c'est-à-dire *meta* par rapport au groupement isothiocyanate. Afin de contourner la question problématique de la régiosélectivité, et de placer un carbonyle activé en *para* par rapport au groupement isothiocyanate nous avons étudié la possibilité d'utiliser l'anhydride maléique comme partie

diéophile de notre procédé tandem. Le but de cette étude est la synthèse stéréosélective d'un noyau isoquinuclidine portant un groupement triflate tel que le lactame **rac-190** en vue d'un éventuel couplage « carbone-carbone » pallado-catalysé entre le carbone portant ce groupement et le carbone C(2) d'un indole. En effet, la rétrosynthèse du lactame aboutit au triflate **rac-191**, qui paraît facilement accessible à partir du produit tandem **rac-189** par l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé, suivie de l'activation de la cétone correspondante par un groupement trifluorométhanesulfonyle (Schéma 65). Le triflate **rac-191** pourrait être directement obtenu à partir de l'anhydride maléique et du trifluorométhanesulfonate de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yles **149e** mais il s'est avéré que ce dernier n'était pas stable dans les conditions que notre procédé tandem nécessite (sensible aux hautes températures).

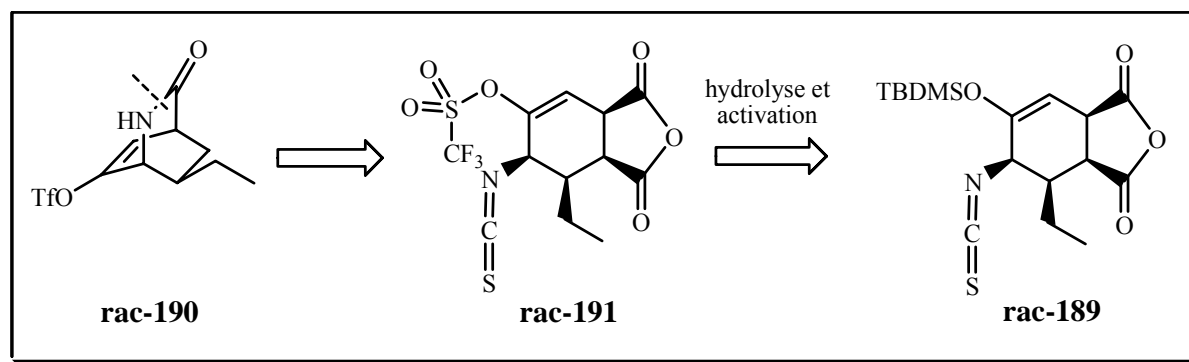


Schéma 65 : Schéma rétrosynthétique du noyau isoquinuclidine substitué **rac-190**

L'étude de ce procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de l'anhydride maléique s'effectue en partant d'un mélange des diastéréoisomères (1*Z*,3*E*)/(1*E*,3*E*) 75:25 de *tert*-butyldiméthyl-(1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yloxy)silanes **149b** fraîchement préparés par la procédure **PG2** (Méthode D). La réaction s'effectue dans le toluène à une température de 80°C pendant une durée de 46h. Le rendement obtenu après purification est relativement faible (13%), en raison de la dégradation partielle prévisible du produit sous la forme d'ester, sur la colonne de gel de silice (Schéma 66).

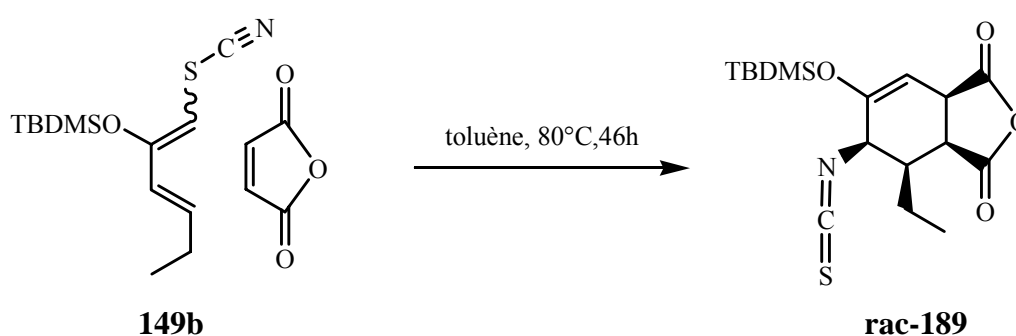


Schéma 66 : Synthèse du produit tandem **rac-189**

Les analyses spectroscopiques ^1H -RMN et ^{13}C -RMN relatives à ce produit, similaires à celles des produits tandem préalablement obtenus permettent de déduire par analogie la structure du mélange racémique **rac-189** que nous attendions. Même si la formation de ce produit tandem est encourageante, la sensibilité de celui-ci n'a pas permis de poursuivre dans cette voie. En revanche, la réactivité du *tert*-butyldiméthyl-(1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yloxy)silane **149b** a bien été confirmée en vue d'une éventuelle autre voie de synthèse du

noyau isoquinuclidine **rac-190**, par exemple par l'utilisation d'un diénophile acyclique symétrique tel que le (Z)-diméthylmaléate, qui générerait un produit tandem α -diester moins sensible à l'hydrolyse que l'anhydride **rac-189**.

7. Préparation de Dérivés Indoliques N-Protégés

7.1. Analyse Rétrosynthétique

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, le noyau indolique est présent dans de nombreux alcaloïdes. La rétrosynthèse que nous avons choisie pour la synthèse totale de l'*ibogamine* fait intervenir un composé contenant le noyau indolique préformé. Comme nous l'avons vu auparavant, le schéma de rétrosynthèse envisagé aboutit à des dérivés indoliques **124** voisins du tryptophol **123**, disponible dans le commerce à un prix raisonnable. Notre volonté de fonctionnaliser le carbone C(2) du noyau indolique fait obligatoirement intervenir une base forte de type alkyl lithium ou amidure de lithium. Or, le tryptophol possède deux protons plus acides que celui porté par le carbone C(2) dans sa structure puisque il contient une fonction alcool primaire (pKa=15-16) ainsi que l'azote indolique N(1) qui porte un proton relativement acide (pKa= 16-17). C'est principalement pour cette raison que nous allons dans un premier temps étudier la protection ou la fonctionnalisation de ces deux fonctions. Dans le cadre de la protection d'indoles fonctionnalisés, les exemples sont pléthoriques dans la littérature, tant le noyau indolique est présent dans la synthèse totale de produits naturels, notamment dans celle des alcaloïdes. Ainsi, dans le but de trouver le bon dérivé indolique pour le succès de la synthèse totale que nous voulons mettre en œuvre, quatre stratégies ont été examinées, toute à partir du tryptophol **123** comme réactif de départ (Schéma 68).

Stratégie 1 : Préparation du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle **192**

Ce dernier contient en bout de la chaîne éthylique une fonction aldéhyde protégée par un acétal et dont l'azote indolique N(1) est protégé par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle, communément appelé Boc. La fonction aldéhyde de ce composé entièrement protégé **192** est susceptible d'être protégé sélectivement pour donner lieu à un couplage « azote-carbone » dans la suite de la synthèse totale.

Stratégie 2 : Préparation 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **193**

Ce thioéthanol **193** est aussi protégé en position N(1) par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc). La fonction thiol est considérée dans ce cas dans la perspective de réaliser un couplage particulier, celui d'un thiol avec le groupement isothiocyanate pour donner un thiocarbamate **196** qui se transformerait dans un deuxième temps pour fournir l'amine secondaire souhaitée **197** (Schéma 67) [133].

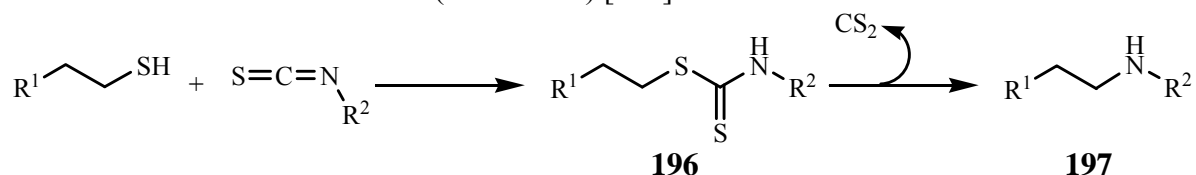


Schéma 67 : Couplage « azote-carbone » à partir d'un thiol et d'un thiocyanate

Stratégie 3 : Préparation de l'indole N(1)-protégé **194**

Au cours de l'étude de cette stratégie, dans le cas d'une substitution nucléophile de type S_N2 , la préparation de composés de type indole $N(1)$ -protégé **194**.

Stratégie 4 : Protection totale du tryptophol (Composés **195 et **198**)**

Dans le cas de cette stratégie, deux combinaisons de groupes protecteurs (*Protecting Group*) PG^1 et PG^2 respectivement sur l'azote indolique $N(1)$ et sur l'alcool primaire seront examinées lors de la préparation totale des tryptophols **195** et **198**.

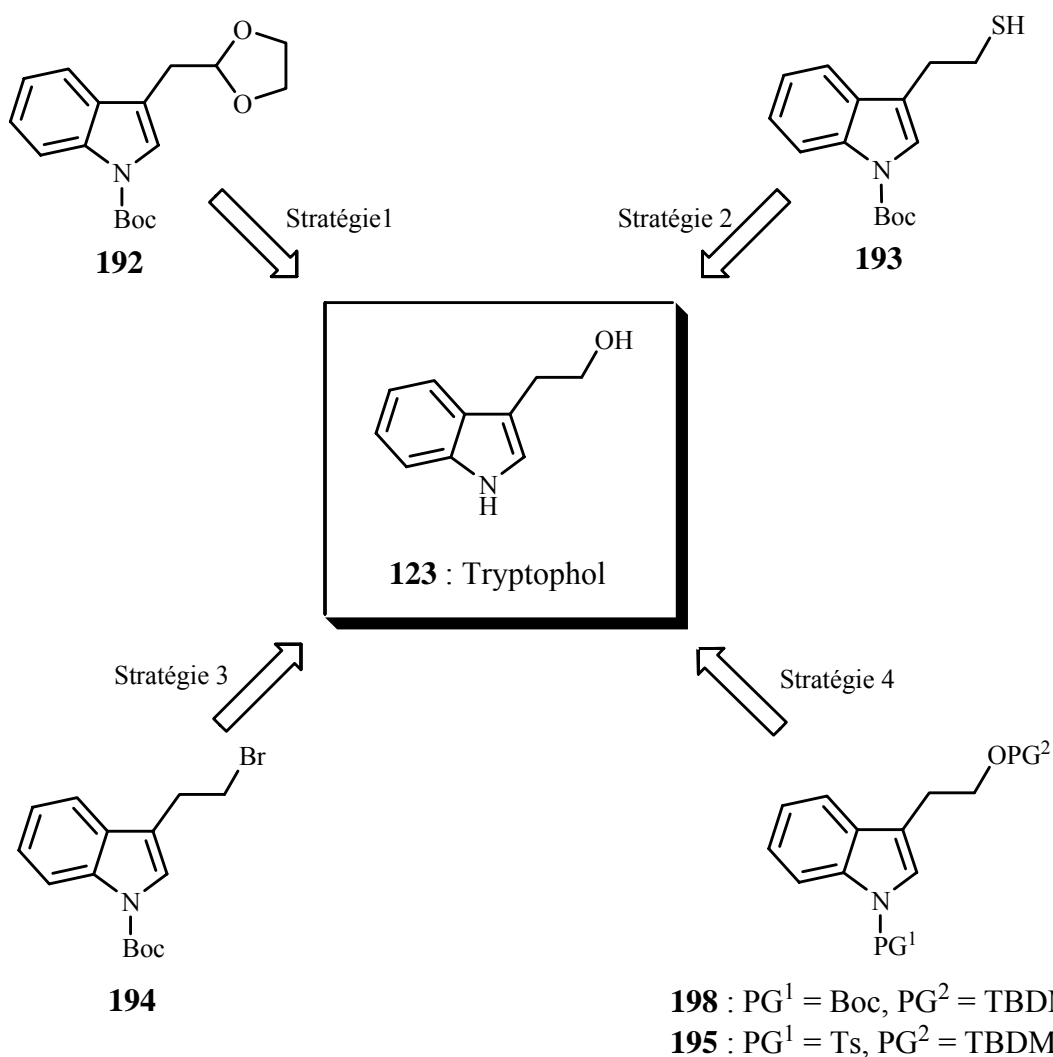


Schéma 68 : Schéma rétrosynthétique des dérivés indoliques N -protégés conduisant au tryptophol **123**

7.2. Description des Différentes Stratégies

7.2.1. Préparation du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (192)

7.2.1.1 Schéma de synthèse

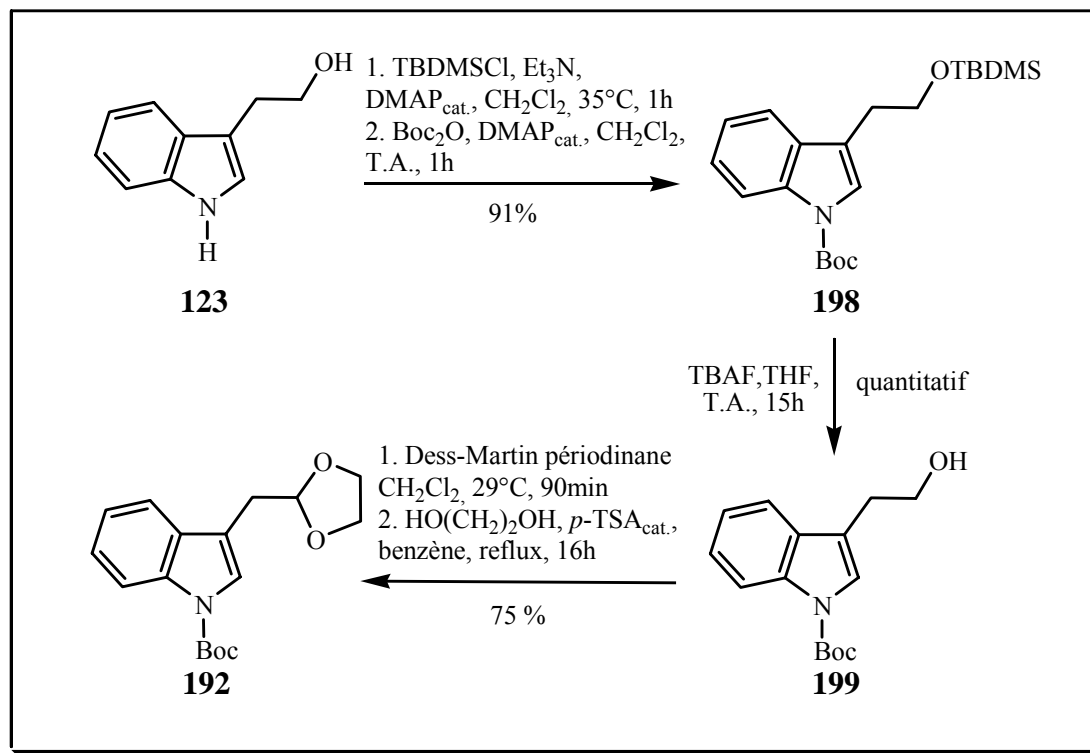


Schéma 69 : Synthèse du dérivé indolique protégé 192

7.2.1.2. Préparation du 3-(2-hydroxyéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle 199 [134, 135]

Le début de la synthèse de l'acétal 192 s'effectue par la préparation en deux étapes du dérivé indolique protégé 198. Il est nécessaire protéger dans un premier temps la fonction alcool du tryptophol, celle-ci étant plus réactive que l'azote indolique N(1). En effet, la *N*-protection directe du tryptophol pour l'obtention du *N*-Boc-protégé 199 est impossible si l'on veut utiliser le *tert*-butyloxycarbonyle en tant que groupe protecteur puisque la formation du carbonate serait plus rapide que celle du carbamate dans le cas d'un azote indolique. La formation du carbamate, ainsi que l'illustre lors de la synthèse de l'*asperazine* le groupe de L. E. Overman [136], ne s'effectue pas si le composé contient un alcool primaire et qu'un seul équivalent d'anhydride (Boc)₂O est utilisé. La stratégie que nous avons donc choisie est la protection très classique de l'alcool par un groupement silylé dans un premier temps, puis la protection par un groupement Boc de l'azote indolique, suivie de la déprotection sélective de l'alcool.

Le choix du *tert*-butyldiméthylsilyle comme groupe protecteur de l'alcool a été motivé par l'efficacité de la protection et la facilité d'utilisation des réactifs. De plus, la déprotection se fait de manière très facile par un ion fluorure grâce à son affinité avec l'atome de silicium. La protection de l'alcool s'effectue donc de manière classique [134] par le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP, qui accélère la réaction. Après 3h de réaction dans le dichlorométhane à 35°C, la conversion vers le produit protégé est totale et le rendement obtenu est quantitatif. Le produit obtenu, qui ne nécessite aucune purification supplémentaire, est directement engagé dans l'étape suivante. La protection de l'azote indolique N(1) par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle s'effectue par le (Boc)₂O, en présence d'une quantité catalytique de DMAP, dans le dichlorométhane à 0°C suivant la procédure générale **PG3** [135]. Après 1h de réaction, la conversion est totale et le rendement est de 91%.

La dernière étape pour accéder à l'alcool **199** est la déprotection sélective de l'alcool silylé **198** par le fluorure de tétrabutylammonium en solution dans le THF contenant 5% d'eau. Après 15h de réaction à température ambiante, l'alcool **199** est obtenu quantitativement.

7.2.1.3. Préparation du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **192** [137-139]

La fin de la synthèse de l'acétal **192** s'effectue par l'oxydation de l'alcool **199** en aldéhyde qui est dans un dernier temps protégé. Parmi les différentes façons d'oxyder un alcool primaire, nous avons choisi d'effectuer celle-ci par l'utilisation d'un réactif efficace ; le périodine de *Dess-Martin* **200** [140, 141]. La manière classique d'utiliser ce réactif est d'ajouter à une solution de l'alcool dans le dichlorométhane, une solution du périodine de *Dess-Martin* déjà en solution dans le dichlorométhane [137-139]. Dans notre cas, le rendement est de 89%, alors qu'il est généralement quantitatif. Le mécanisme de l'oxydation de *Dess-Martin* passe par le périodine **203** après la substitution de l'acide acétique par l'alcool primaire que l'on veut oxyder. La réduction de l'iode du périodine **203** par l'élimination d'une molécule d'acide acétique supplémentaire aboutit à l'aldéhyde souhaité (Schéma 70).

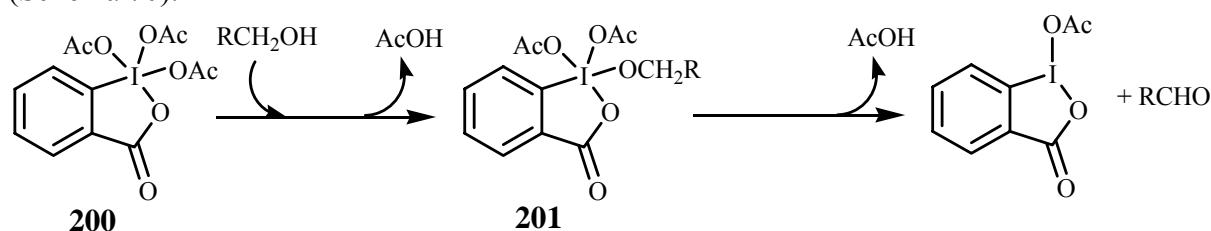


Schéma 70 : Mécanisme de l'utilisation du périodine **200** lors de l'oxydation de *Dess-Martin*

La fonction aldéhyde formée est très réactive, donc par définition très sensible, notamment à l'hydrolyse. Ainsi dans l'optique de son intervention dans un couplage « azote-carbone », si l'aldéhyde n'est pas fraîchement formé avant l'étape suivante, il nous a paru nécessaire de protéger la fonction réactive, dans une dernière étape. Cette protection s'effectue à l'aide de l'éthylène glycol par l'élimination d'une molécule d'eau catalysée par l'acide *para*-toluènesulfonique. La réaction se s'effectue au reflux de l'azéotrope benzène-eau à l'aide d'un appareil de distillation de type « *Dean and Stark* » pour l'élimination de la molécule d'eau. Après 16h de reflux, la conversion, suivie par CCM, de l'aldéhyde en acétal **192** est totale, avec un rendement de 85%, soit un rendement pour les deux étapes à partir de l'alcool de 75%.

Cette stratégie a permis de mettre au point la synthèse de l'acétal **192** en cinq étapes à partir du tryptophol avec un rendement global de 68%, ou en quatre étapes avec un rendement global de 81% pour l'aldéhyde correspondant. Dans la même optique de cette stratégie, afin d'effectuer des tests d'acylation entre l'ester correspondant **202** et l'azote relatif au noyau isoquinuclidine, la protection de l'azote indolique de l'ester **203**, avec un groupement *tert*-butyloxycarbonyle a été réalisée. L'ester **203** est commercial, mais son prix est assez élevé. En revanche l'ester **202**, dont l'azote indolique est protégé, est accessible en une seule étape quantitative en utilisant la procédure générale **PG3** (Schéma 71). Si l'acylation avec l'azote relatif au noyau isoquinuclidine et la réduction de l'amide obtenu sont efficaces, la comparaison entre les coûts de la synthèse des deux composés issus de cette stratégie pourra être évaluée.

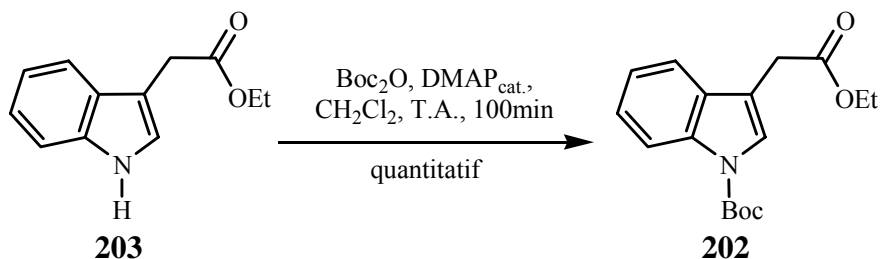


Schéma 71 : Synthèse du dérivé indolique **202**

7.2.2. Préparation du 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle (**193**)

7.2.2.1. Schéma de synthèse

La stratégie utilisée pour la préparation du thiol **193** a été en grande partie tirée des travaux du groupe de I. Jirkovsky [142] dont l'originalité et l'efficacité nous ont paru intéressants. La particularité de cette stratégie est l'intermédiaire dimérique **205** qui donne accès au thiol désiré (Schéma 72).

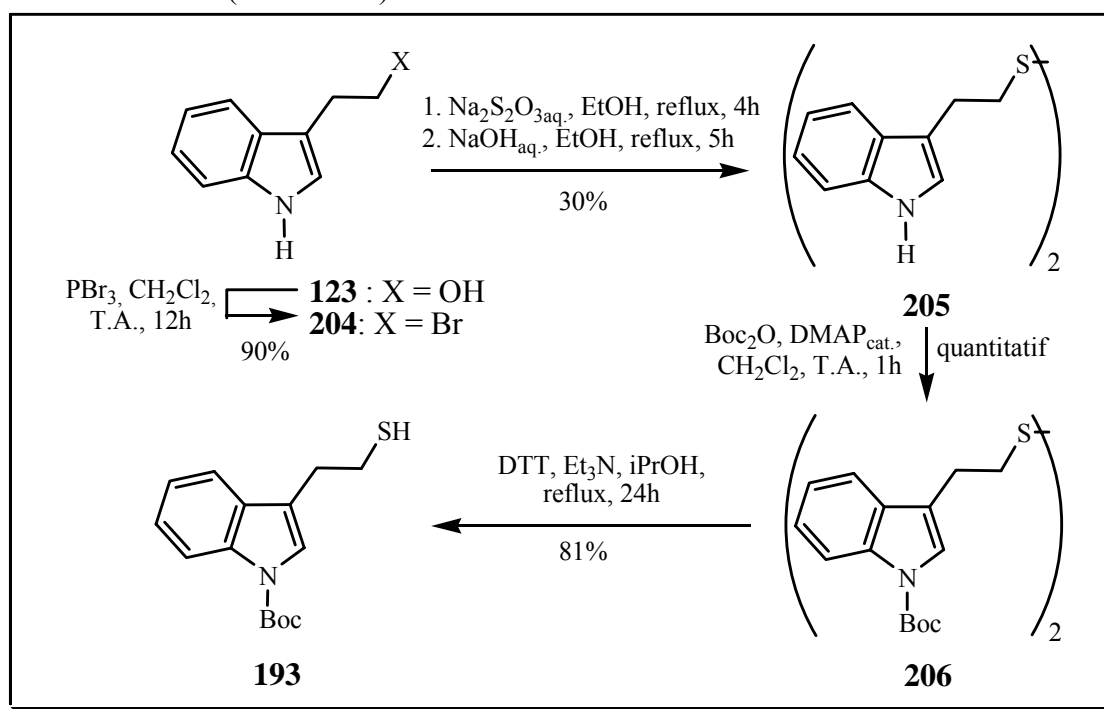


Schéma 72 : Schéma du thiol **193**

7.2.2.2. Préparation du 1,2-bis(2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl)disulfane **205** (Schéma 72)

La synthèse du dimère **205** peut s'effectuer directement à partir du 3-(2-bromoéthyl)-indole **204**, produit disponible dans le commerce. Cependant, son prix étant environ deux fois plus élevé que celui du tryptophol **123**, nous l'avons préparé à partir de ce dernier. En effet, le 3-(2-bromoéthyl)-indole **204** est préparé à partir du tryptophol et d'un tiers d'équivalent de tribromure de phosphore dans le dichlorométhane. Après 12h de réaction à température ambiante, le produit bromé **204** est isolé sans purification complémentaire avec un très bon rendement de 90% [142]. Dans les travaux de I. Jirkovsky, pour la préparation du dimère **205**, le sel de thiosulfate de sodium intermédiaire, appelé aussi sel de *Bunte*, correspondant au composé bromé est isolé par recristallisation dans l'isopropanol. Les faibles quantités de sel de *Bunte* isolées au cours de cette étape lors de nos essais nous ont engagé à trouver une solution différente, sans isoler l'intermédiaire thiosulfate. Dans un premier temps, la substitution nucléophile du brome par le thiosulfate s'effectue dans l'éthanol à reflux. Sans isoler le sel de thiosulfate de sodium intermédiaire, une solution aqueuse de NaOH est alors ajoutée au milieu réactionnel pour obtenir le dimère **205** désiré qui est filtré de la solution éthanolique froide, celui-ci n'étant pas soluble. Même si aucune purification complémentaire n'est nécessaire, le rendement obtenu au cours de ce procédé « *one pot* » est faible (30%), ce qui montre les limites de cette stratégie. Par conséquent, si cette stratégie est choisie, l'optimisation de cette étape devra être réalisée.

7.2.2.3. Préparation du 3-(2-mercaptoéthyl)-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **191** (Schéma 72)

Avant la rupture de la liaison disulfure, nous avons envisagé de procéder à la protection de l'azote indolique par le groupement *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) de la même manière que celle décrite précédemment, c'est-à-dire en utilisant la procédure générale **PG3**. De manière idéale, le rendement de cette étape de protection est quantitatif, permettant ainsi d'obtenir facilement le composé dimérique protégé **206**. En revanche, la rupture de la liaison disulfure utilisée dans les travaux de I. Jirkovsky [142], à partir d'un hydrure (LiAlH₄) n'est pas compatible avec le dimère de départ **206**, le groupement protecteur (Boc) ne résistant pas à l'utilisation de ce réducteur puissant. Or, l'importance des ponts disulfure dans la compréhension de la structure des protéines a permis le développement des moyens de rupture de ces ponts disulfure. Ainsi, nous avons envisagé d'effectuer cette étape par un réducteur plus doux que l'hydrure utilisé dans les travaux de I. Jirkovsky [142], c'est-à-dire le DL-1,4-dithiothréitol ou DTT **207**, qui est un des réactifs de choix pour la réduction de liaisons disulfure [143, 144]. Le mécanisme de la réduction [145] passe dans un premier temps par la formation du thiolate **210** qui a un pK_a inférieur à celui du DTT **207**. La cyclisation du DTT, dans un second temps, permet d'obtenir le cycle **211** et le thiolate **212**. Les deux thiolates **210** et **212** sont par la suite protonés lors du traitement de la réaction. Dans notre cas, les deux thiolates sont équivalents puisque le disulfure de départ **208** est le dimère **206** (Schéma 73). La méthode que nous avons utilisée pour la réduction du dimère **206** est tirée des travaux du groupe de L. L. Kiessling [146]. La réduction du dimère **206** par le DTT **207** a lieu en présence de triéthylamine, dans l'isopropanol. Après 24h de reflux, le thiol attendu **191** est isolé avec un très bon rendement de 81%.

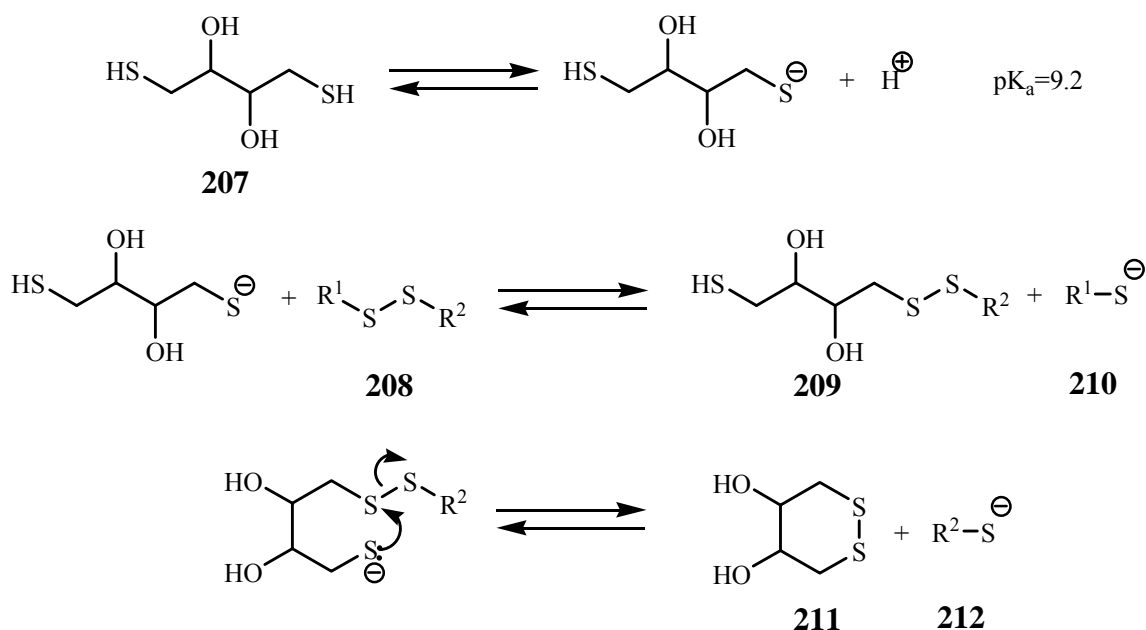


Schéma 73 : Mécanisme réactionnel de la rupture réductrice du disulfure **208** par le DTT

Ainsi, le thiol **193** est obtenu soit en cinq étapes à partir du tryptophol **123** avec un rendement global de 22%, soit à partir du 3-(2-bromoéthyl)-indole **204** avec un rendement global de 24%. Cette stratégie, qui présente un rendement global faible, inclut une étape « *one pot* » qui nécessite une optimisation afin de rendre ce rendement global acceptable.

7.2.3. Préparation de l'indole N(1)-protégé (**194**)

Parmi les différentes méthodes pour réaliser le couplage « azote-carbone », la substitution nucléophile de type S_N2 sur le carbone C(3²) de la chaîne carbonée muni d'un bon groupement nucléofuge, par l'azote relatif au noyau isoquinuclidine, paraît une stratégie simple et efficace. Dans cette optique, l'indole N(1)-protégé **194** a été préparé.

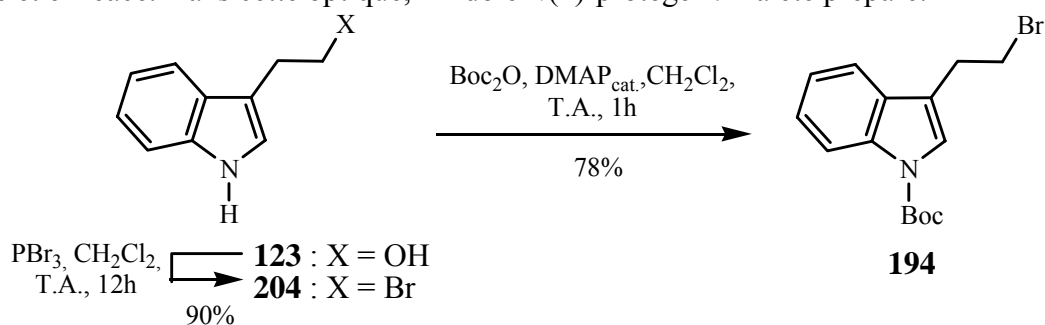


Schéma 74 : Synthèse du dérivé indolique **194**

Pour les mêmes raisons que celles précédemment citées, la préparation du composé bromé N-protégé **194** est réalisée à partir du tryptophol **123**, le 3-(2-bromoéthyl)-indole **204** n'étant pas assez bon marché pour servir de réactif de départ. La protection de l'azote indolique N(1) par un groupement *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) s'effectue de manière classique en appliquant la procédure générale **PG3** avec un rendement de 78%. Ainsi par cette méthode, le composé bromé **194**, qui possède comme nucléofuge le groupement bromure est accessible en deux étapes à partir du tryptophol avec un rendement global de 70% (Schéma 74).

7.2.4. Protection totale du tryptophol (composés 195)

Préparation du 3-(2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-1-(para-toluène-sulfonyl)-1H-indole 195 :

Afin d'étudier l'alternative d'un autre groupement protecteur pour l'azote indolique N(1), le groupement Boc étant relativement fragile notamment en milieu acide, nous avons effectué la synthèse du tryptophol protégé **195**. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés à l'approche étudiée par le groupe de S. C. Bergmeier [134]. La première étape de la synthèse consiste à protéger sélectivement l'alcool de la même manière que celle décrite précédemment, c'est-à-dire à l'aide du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP. Dans un second temps, après une filtration sur silice du produit silylé brut, l'azote indolique N(1) est protégé par un groupement tosylo. Cette protection se fait en milieu biphasique NaOH_{aq}/toluène à l'aide d'une quantité catalytique d'un agent de transfert de phase (l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium), par le chlorure de *para*-toluènesulfonyle comme électrophile. Le tryptophol protégé **195** est donc obtenu par cette méthode avec un rendement global pour les deux étapes de 60% (Schéma 75).

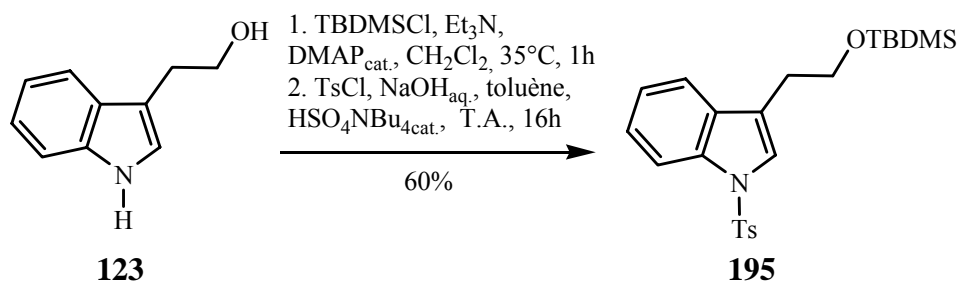


Schéma 75 : Synthèse du tryptophol protégé **195**

7.2.5. Récapitulatif (Schéma 76)

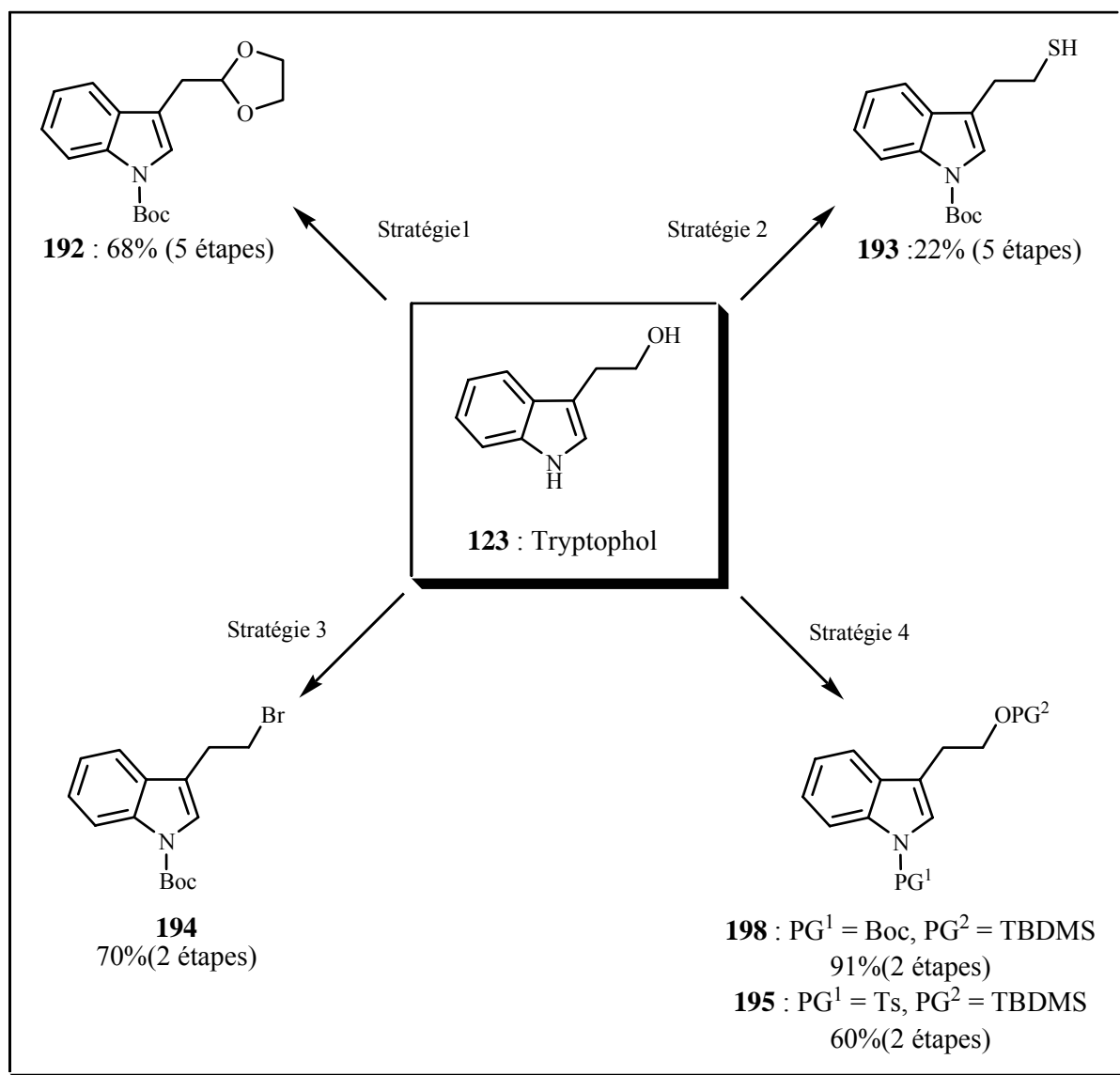


Schéma 76 : Schéma récapitulatif pour la synthèse de dérivés indoliques

8.2. Etude du Couplage de Suzuki-Miyaura

8.2.1. Cycle catalytique du couplage « carbone-carbone » de Suzuki-Miyaura

Le couplage de *Suzuki-Miyaura* fait intervenir un complexe de palladium en quantité catalytique. Généralement il s'agit d'un complexe de palladium à l'état d'oxydation 0. Au cours du cycle catalytique qui intervient lors de ce couplage, le complexe $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ subit une addition oxydante en s'insérant entre l'halogène (ou le triflate) et la double liaison qui le porte. Dans un second temps, l'addition de l'acide boronique permet la formation d'un complexe intermédiaire pour aboutir à un complexe dans lequel le palladium à l'état d'oxydation II est inséré entre deux carbones. La dernière étape du cycle catalytique consiste à l'élimination réductrice du produit de couplage et à la régénération du complexe $\text{Pd}(0)\text{L}_n$ qui peut alors débiter un autre cycle (Figure 22). L'ordre de réactivité des groupements partants (X) est le suivant : $\text{I} > \text{Br} > \text{OTf}$ [149].

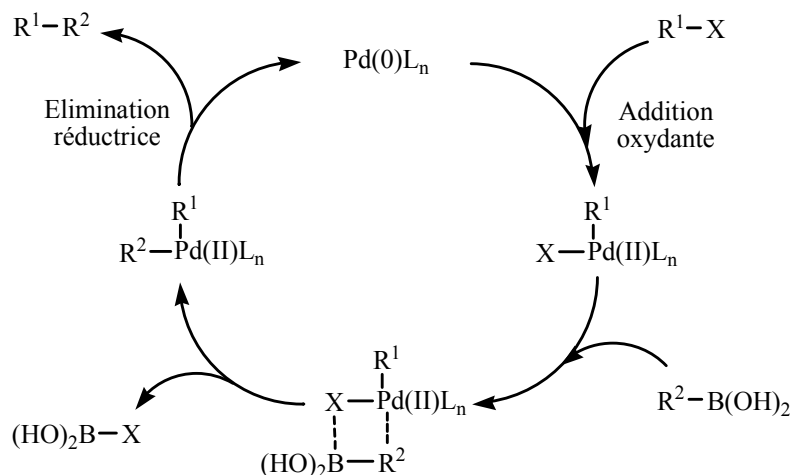


Figure 22 : Cycle catalytique du palladium lors d'un couplage « carbone-carbone » de type *Suzuki-Miyaura*

8.2.2. Etude d'un modèle simple de couplage « carbone-carbone » *Suzuki-Miyaura*

Le couplage « carbone-carbone » *Suzuki-Miyaura* paraît une alternative intéressante pour entreprendre le couplage que nous voulons réaliser. En effet, la préparation de plusieurs exemples de dérivés d'acides 2-indolyl-boroniques [148, 151, 152] ou d'acides 2-pyrolyl-boroniques [151, 153, 154] a été préalablement étudiée, à la vue de la littérature. Ainsi, la préparation de l'acide boronique **215** semble facilement accessible. Nous avons cependant choisi de tester au préalable, ce type de couplage sur un modèle d'acide boronique plus simple **216** afin de trouver les conditions optimales relatives au couplage considéré. Afin d'« imiter » le triflate de cyclohexène **rac-213** relatif à la synthèse totale que nous voulons exécuter, un modèle plus simple **rac-217** a également été préparé (Figure 23).

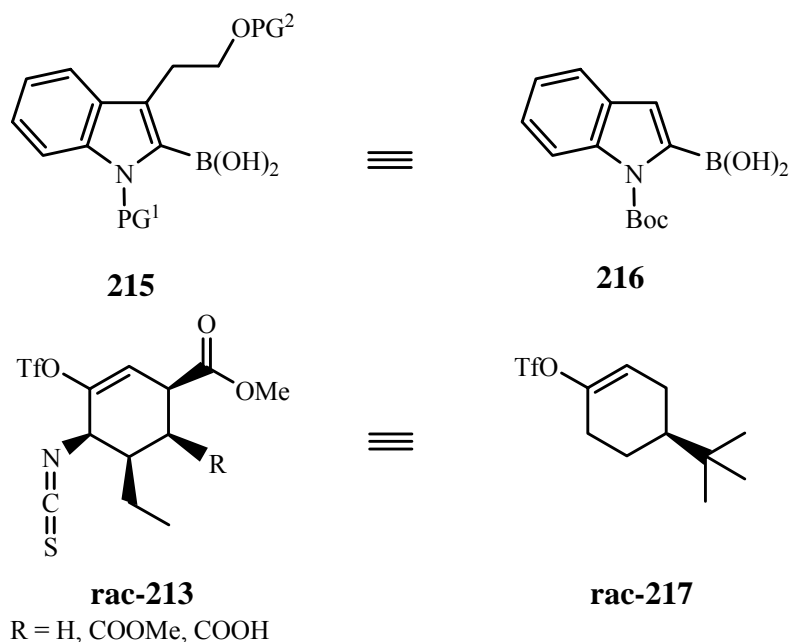


Figure 23 : Choix des modèles **216** et **rac-217** utilisés pour tester le couplage de *Suzuki-Miyaura*

8.2.2.1. Préparation du modèle trifluorométhanesulfonate de 4-*tert*-butylcyclohex-1-ényle **rac-217**

La synthèse du triflate de cyclohexène **rac-217** est facilement réalisée à partir de la cyclohexanone correspondante en milieu basique, en prenant comme électrophile l'anhydride triflique, assez réactif pour permettre à une base telle que le carbonate de sodium d'arracher le proton énoisable de la cyclohexanone [155]. Le triflate **217** est obtenu avec un rendement de 80% sous la forme d'une huile incolore très facile d'utilisation (Schéma 78).

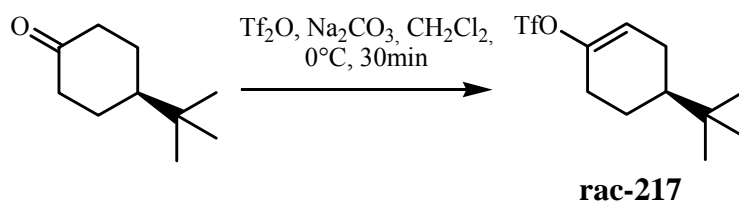


Schéma 78 : Synthèse du modèle triflate **rac-217**

8.2.2.2. Préparation du modèle acide 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1H-indol-2-ylboronique **216** (Schéma 79)

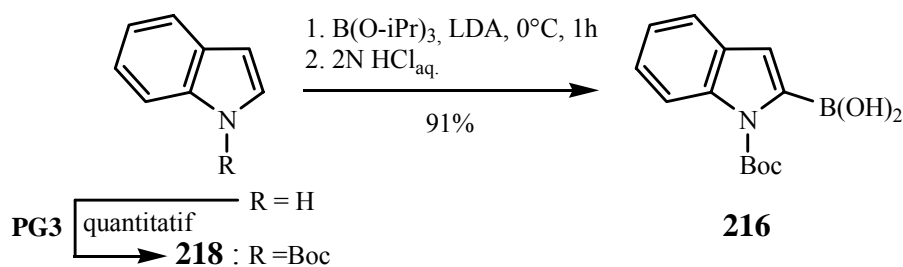


Schéma 79 : Synthèse de l'acide boronique modèle **216**

La préparation de l'acide boronique **216** a été réalisée à partir du *N*-Boc indole **218**, protégé avec un rendement quantitatif à partir de l'indole par la procédure générale **PG3** comme nous l'avons déjà décrit précédemment. La deuxième partie de la synthèse de l'acide boronique s'effectue dans un premier temps par la déprotonation du carbone en position C(2) (proton le plus acide du *N*-Boc indole **218**) à l'aide de la diisopropylamidure de lithium ou LDA ($pK_a = 35$ dans le THF). L'organolithien formé **219**, est dans un deuxième temps trappé par le borate de triisopropyle pour donner le borate **220**, lequel est enfin hydrolysé par une solution aqueuse de HCl (2N) pour donner l'acide boronique désiré **216** (Schéma 80) [156]. La particularité de cette méthode réside dans le fait que la formation de l'organolithien s'effectue à une température non cryogénique, contrairement à la méthode utilisée généralement dans ce cas-là. Outre le fait que cette méthode est, de par cette particularité, très originale, elle confère à la manipulation un caractère pratique puisqu'il est plus facile d'utiliser ces réactifs à une température de 0°C. Le rendement obtenu pour la formation de l'acide boronique **216** est de 91%, celui-ci pouvant être cristallisé dans un mélange eau/acétonitrile 1:1 (m:m) pour donner des cristaux blancs.

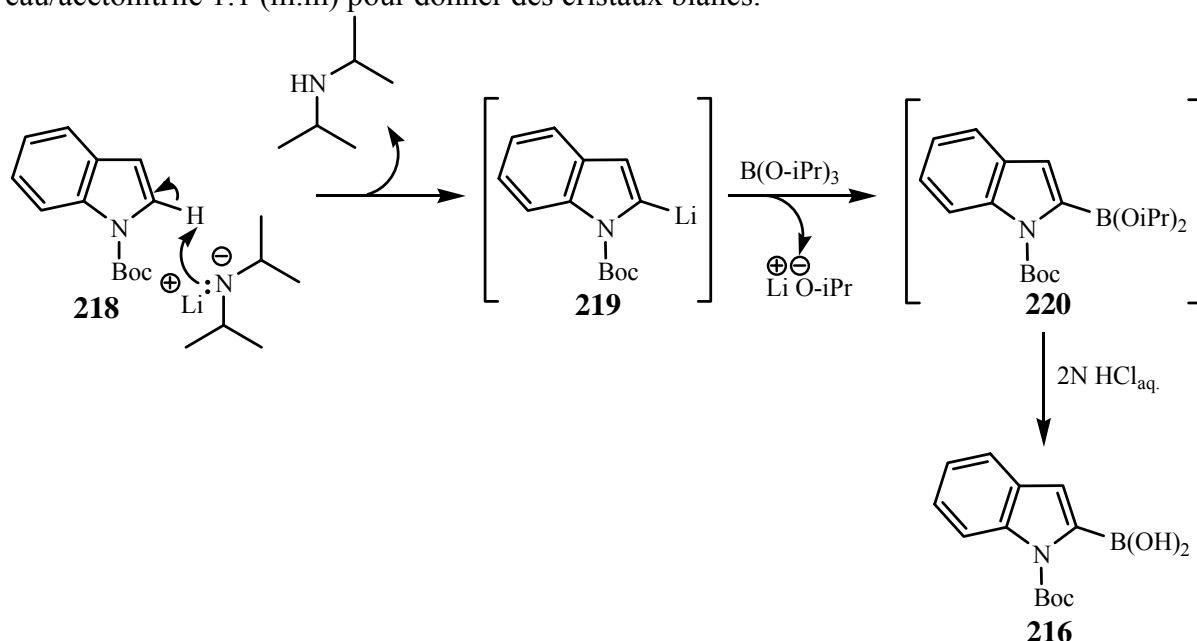


Schéma 80 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de l'acide boronique modèle **216**

8.2.2.3. Préparation du 2-(4-*tert*-butylcyclohex-1-ényl)-1*H*-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **rac-221**

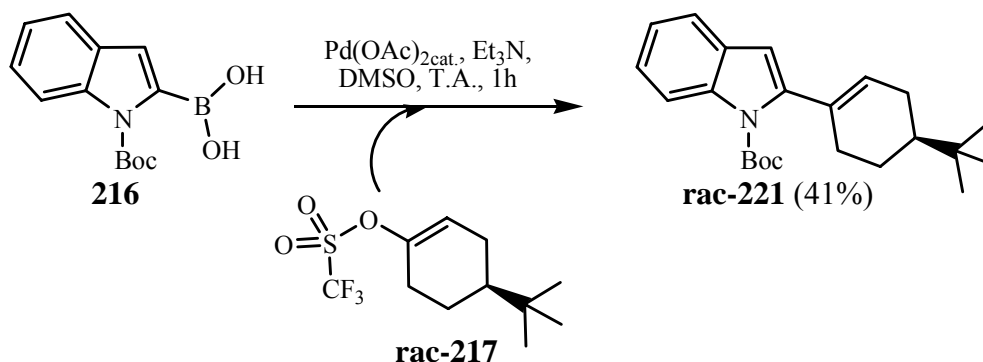


Schéma 81 : Synthèse du produit de couplage Suzuki-Miyaura **rac-221**

Généralement, la réalisation de couplages de type *Suzuki-Miyaura* s'effectue en présence de complexe de palladium (0), dans le THF ou le dioxane à reflux, en présence d'une base [149]. Les différents tests exécutés dans ces conditions n'ayant pas été satisfaisants, la synthèse du produit de couplage *Suzuki* **221** a été réalisée entre l'acide boronique **216** et le triflate de cyclohexényle **rac-217**, en présence d'une quantité catalytique de palladium (II) de 10 mol% dans le DMSO, en prenant comme base la triéthylamine [157]. Outre le rendement de cette réaction qui n'est pas très élevé (41%), l'originalité de cette méthode inédite, réside dans le fait que la réaction a lieu à température ambiante. Le produit de couplage **rac-221** attendu est recristallisé en fin de réaction dans l'hexane pour donner des cristaux de couleur brune qui ont été analysés en cristallographie aux rayons X (Figure 24).

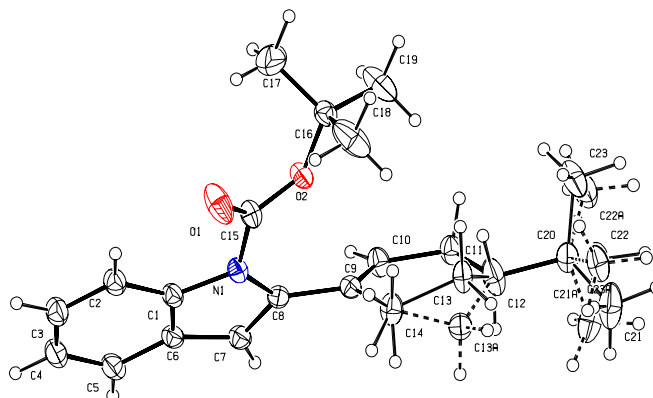


Figure 24 : Dessin ORTEP représentant le produit de couplage **rac-221**. Les ellipsoïdes thermiques ont été plottés avec un niveau de probabilité de 30%, pour plus de clarté.

D'après le dessin de type ORTEP (Figure 24), le groupement *tert*-butyle en position C(12) sur le cyclohexène est en position équatoriale, conformément à notre attente puisque c'est la conformation la plus stable thermodynamiquement. En revanche le carbone C(13) se trouve dans l'espace à deux positions différentes qui correspondent à deux énantiomères (*S*-**221** et (*R*)-**221** qui ont respectivement une probabilité relative de 65% (C(13)) et de 35% (C(13A) en pointillés). Or, le couplage doit normalement donner lieu à la formation du racémique **rac-221** qui est en solution à la fin de la réaction. Cette analyse cristallographique montre que les deux énantiomères ne cristallisent pas de la même manière, c'est-à-dire que l'énantiomère (*S*)-**221** cristallise plus facilement puisqu'il est majoritaire dans les cristaux (Figure 25).

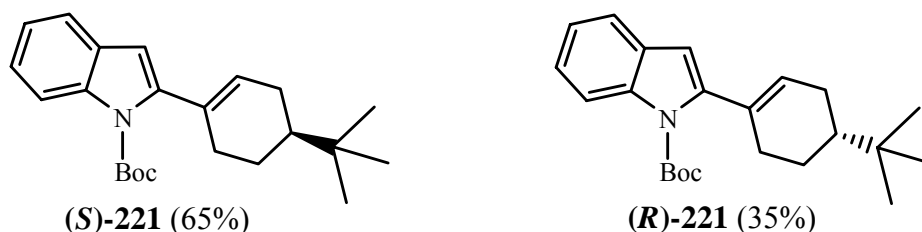
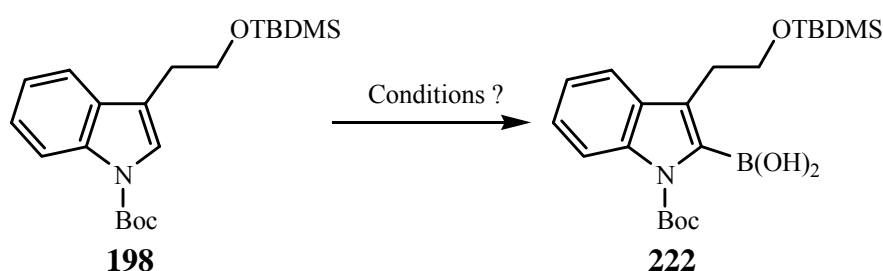


Figure 25 : Distribution des énantiomères (*S*)-**221** et (*R*)-**221** dans les cristaux

8.2.3. Essais de préparation d'acides indol-2-ylboroniques *N*-protégés et 3-substitués

Dans le but de synthétiser l'acide boronique désiré **222** dans le but de réaliser le couplage de *Suzuki-Miyaura* qui donnerait accès au précurseur **rac-214** du squelette de l'*ibogamine*, plusieurs essais ont été réalisés pour trouver les conditions optimales. Le composé de départ **198**, par analogie au modèle utilisé pour l'essai précédent ne diffère de ce dernier que par la chaîne carbonée en position C(3). Ainsi, tous les essais ont été effectués à partir du tryptophol protégé **198**, composé très stable, dans le THF (Tableau 15). Le traitement utilisé pour chaque test est le même, c'est-à-dire par l'ajout d'une solution aqueuse de HCl 2N. Deux électrophiles ont été testés dans différentes conditions de réaction, les borates de triisopropyle et de triméthyle, alors que le LDA ou le *n*-buthyl lithium ont été utilisés comme base forte. Dans le cas du LDA, contrairement aux conditions de déprotonation généralement utilisées (conditions cryogéniques), la méthode originale étudiée par E. Vasquez [156] a été essayée.



Entrée	Borate ^a	Base Forte	Solvant	Température de Déprotonation ^d
1	B(OiPr) ₃	<i>n</i> -BuLi ^b	THF	-80°C
2	B(OiPr) ₃	LDA ^c	THF	-80°C
3	B(OiPr) ₃	LDA ^c	THF	0°C
4	B(OMe) ₃	LDA ^c	THF	0°C
5	B(OMe) ₃	<i>n</i> -BuLi ^b	THF	-80°C

^a les borates de départ ont été fraîchement distillés avant leur introduction

^b de concentration 1.6M dans l'hexane

^c de concentration 2.0M dans un mélange THF/heptane

^d dans le cas d'une déprotonation cryogénique (-80°C), la base forte est instillée pendant 1h et la température est augmentée à température ambiante lentement avant d'introduire l'électrophile

Tableau 15 : Conditions utilisées pour les essais de synthèse de l'acide boronique **222**

Malgré la diversité des conditions choisies, aucune trace d'acide boronique **222** n'a été détectée dans aucun des tests effectués, sachant que chacun des tests a été réalisé au moins deux fois, à des concentrations de réactifs différentes, et en changeant l'ordre d'introduction des réactifs pour les méthodes non cryogéniques (Tableau 15 ; Entrées 3 et 4). Ces dernières méthodes ayant donné lieu à la destruction des réactifs de départ, des tests ont été réalisés de manière plus classique à de basses températures (Tableau 15 ; Entrées 1, 2 et 5). Lors de ces derniers tests, les réactifs de départ sont retrouvés intacts à la fin de la réaction.

Afin de détecter la raison des échecs rencontrés pour la synthèse de ces acides boroniques **222**, le diiode a été utilisé comme électrophile alternatif pour essayer de synthétiser le composé iodé **223** (Schéma 82). Cette synthèse a été effectuée en utilisant la procédure générale **PG4**, en suivant la réaction en $^1\text{H-RMN}$ par la disparition du signal relatif au proton H-C(2) à un déplacement chimique $\delta_{\text{H}} = 7.45$ ppm.

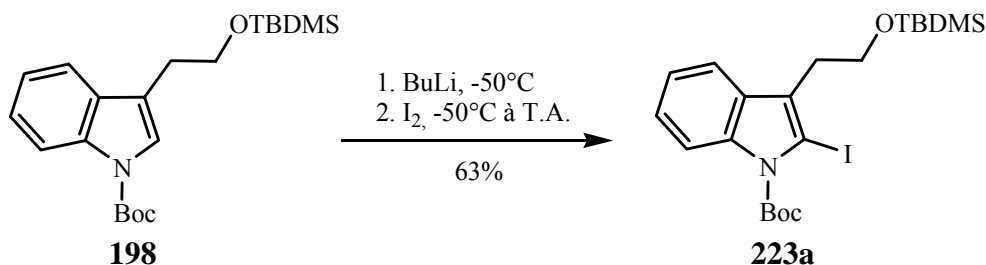


Schéma 82 : Synthèse du produit iodé **223a**

La préparation du composé iodé **223a** a été réalisée avec succès avec un rendement de 63%, prouvant ainsi que la déprotonation du carbone C(2) a bien lieu et le diiode, contrairement au borate, permet de trapper l'organolithien formé. Dans le cas de l'utilisation d'un borate, l'organolithien non trappé est ensuite protoné lors du traitement acide pour régénérer le tryptophol protégé de départ **198**, donnant ainsi l'illusion que rien ne se passe au cours de la manipulation. Après cette série de tests effectuée pour essayer en vain de préparer l'acide boronique désiré **222**, nous avons décidé d'abandonner la stratégie passant par un couplage de *Suzuki-Miyaura*, pourtant si prometteuse. En revanche, l'expérience accumulée concernant la déprotonation du carbone C(2) du tryptophol protégé **198** nous a encouragé à poursuivre dans l'optique d'un autre couplage « carbone-carbone » tel que le couplage de *Negishi*.

8.3. Etude du Couplage de Negishi

8.3.1. Cycle catalytique du palladium lors du couplage « carbone-carbone » de Negishi

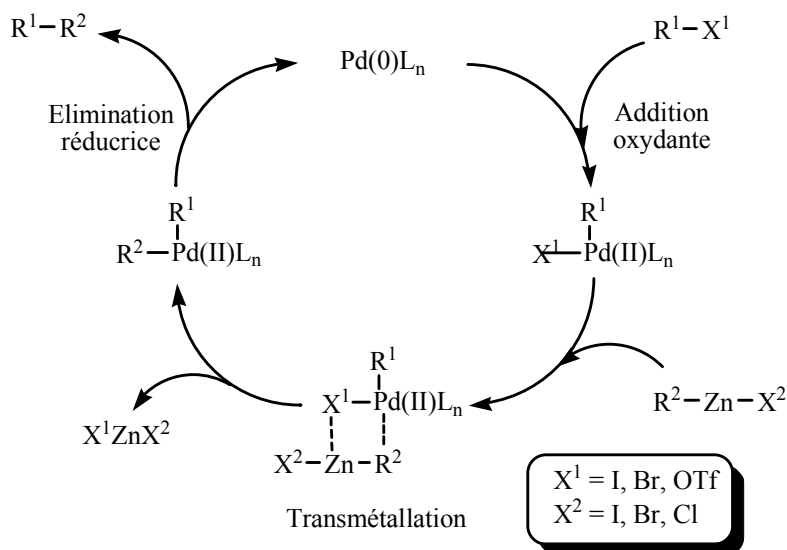


Figure 26 : Cycle catalytique du palladium lors d'un couplage « carbone-carbone » de type *Negishi*

De la même manière que le couplage de *Suzuki-Miyaura*, le couplage de *Negishi* [150] nécessite la présence d'un complexe de palladium à l'état d'oxydation (0). Il peut également s'effectuer en présence d'un complexe de nickel au même état d'oxydation (0). Le cycle catalytique débute par l'insertion du palladium, sur le composé halogéné R^1-X^1 pour donner un complexe de palladium (II). Dans un second temps, l'addition de l'organozincique fait subir au groupement R^2 une transmétallation du zinc par le palladium pour donner un autre complexe de palladium II. Ce dernier subit alors une élimination réductrice pour régénérer le complexe de palladium (0), point de départ du cycle catalytique, et former la liaison « carbone-carbone » désirée (Figure 26).

8.3.2. Essai de couplage de type *Negishi* : préparation du modèle 2-méthyl-4'-nitro-biphényle (225)

La bonne conduite des couplages de type *Negishi* nécessite un certain savoir-faire en raison de la relative complexité du mode opératoire à mettre en jeu. Pour cette raison, un modèle simple de couplage de type *Negishi* a été réalisé à partir de réactifs simples, bon marché et faciles d'utilisation. La méthode suivie est tirée d'une procédure classique [158] à partir du *ortho*-iodotoluène et du *para*-nitrobromobenzène. Dans un premier temps, l'*ortho*-iodotoluène est lithié, puis l'organolithien obtenu subit une transmétallation à l'aide du chlorure de zinc pour donner l'organozincique **223**. Sans être isolé, ce dernier est engagé dans un couplage pallado-catalysé en présence d'un complexe de palladium (0) avec le *para*-nitrobromobenzène, dans le THF à température ambiante. Après 3h de réaction, un mélange du produit du couplage de type *Negishi* **225** et du *para*-nitrobromobenzène 61:39 est isolé, donnant ainsi un rendement de 49% par rapport à l'*ortho*-iodotoluène de départ. Même si le rendement décrit dans la référence, qui est de 79%, n'a pas été atteint, les différents essais ont permis d'acquérir le savoir-faire nécessaire pour ce type de couplage « carbone-carbone » (Schéma 83).

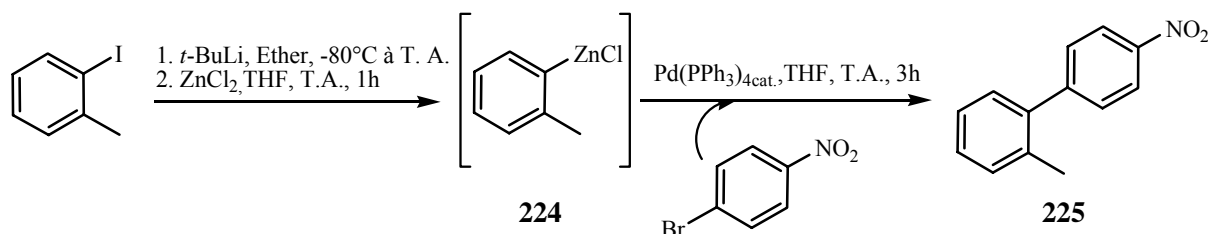
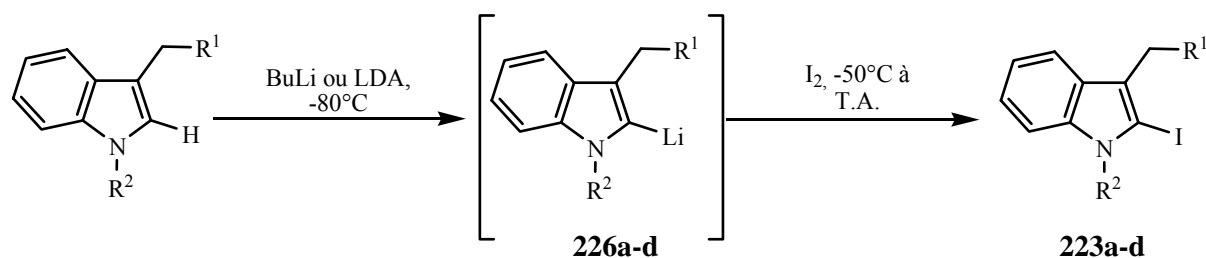


Schéma 83 : Schéma synthétique du modèle de couplage « carbone-carbone » de type *Negishi*

8.3.3. Préparation de 2-iodoindoles *N*-protégés (223a-d)

Dans un premier temps, compte tenu des nombreux essais de déprotonations du carbone C(2) indolique que nous avons réalisés, il nous a paru opportun de synthétiser les composés iodés **223a-d**, précurseurs de d'organozinciques d'organomagnésiens par insertion du métal correspondant à l'état d'oxydation (0). Ces derniers composés organométalliques étant des points de départ idéaux pour des couplages de type *Negishi* ou de *Kumada*. Les composés iodés **223a-c** sont préparés en suivant la procédure générale **PG4**. Après l'addition de l'électrophile, la réaction est suivie en observant la disparition du signal ¹H-RMN relatif au H-C(2) du réactif considéré. Le meilleur rendement observé a été obtenu à partir du réactif *N*-tosylé **195** pour obtenir le produit iodé **223d** (Tableau 16 ; Entrée 4), qui s'est avéré très stable. Ce dernier a été recristallisé dans l'hexane pour donner des cristaux blancs

susceptibles d'être analysés par cristallographie aux rayons X. On peut voir sur le dessin ORTEP l'atome d'iode sur le carbone C(2) (Figure 27).




Entrée	Réactif	R ¹	R ²	Base	Rendement	Produit
1	198	CH ₂ OTBDMS	Boc	BuLi	63%	223a
2	199	CH ₂ OH	Boc	LDA	32%	223b
3	192		Boc	BuLi	12%	223c
4	195	CH ₂ OTBDMS	Ts	BuLi	83%	223d

Tableau 16 : Conditions de réaction pour la synthèse de 2-iodoindoles *N*-protégés **223a-d**

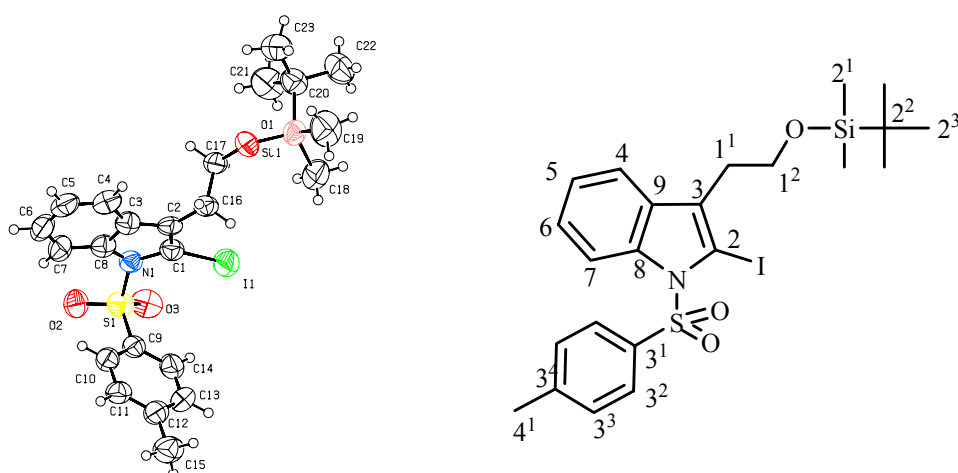


Figure 27 : Dessin ORTEP représentant le produit de couplage **223d**

L'analyse cristallographique aux rayons X montre également que dans une unité asymétrique, on trouve deux molécules indépendantes. D'après les distances

intermoléculaires, ces deux molécules semblent liées entre elles par deux liaisons hydrogène entre l'oxygène lié au silicium et l'hydrogène H-C(3³). L'empilement des deux molécules dans l'unité asymétrique permet de postuler un empilement π ou « π -stacking » (Figure 28). Cependant, même si la distance entre les deux plans qui contiennent les noyaux indoliques est estimée à 4-5 Å, ce qui est compatible avec un empilement, il existe un angle θ de 8.90° entre ces deux plans, soit un angle trop important pour confirmer l'hypothèse d'un tel empilement π .

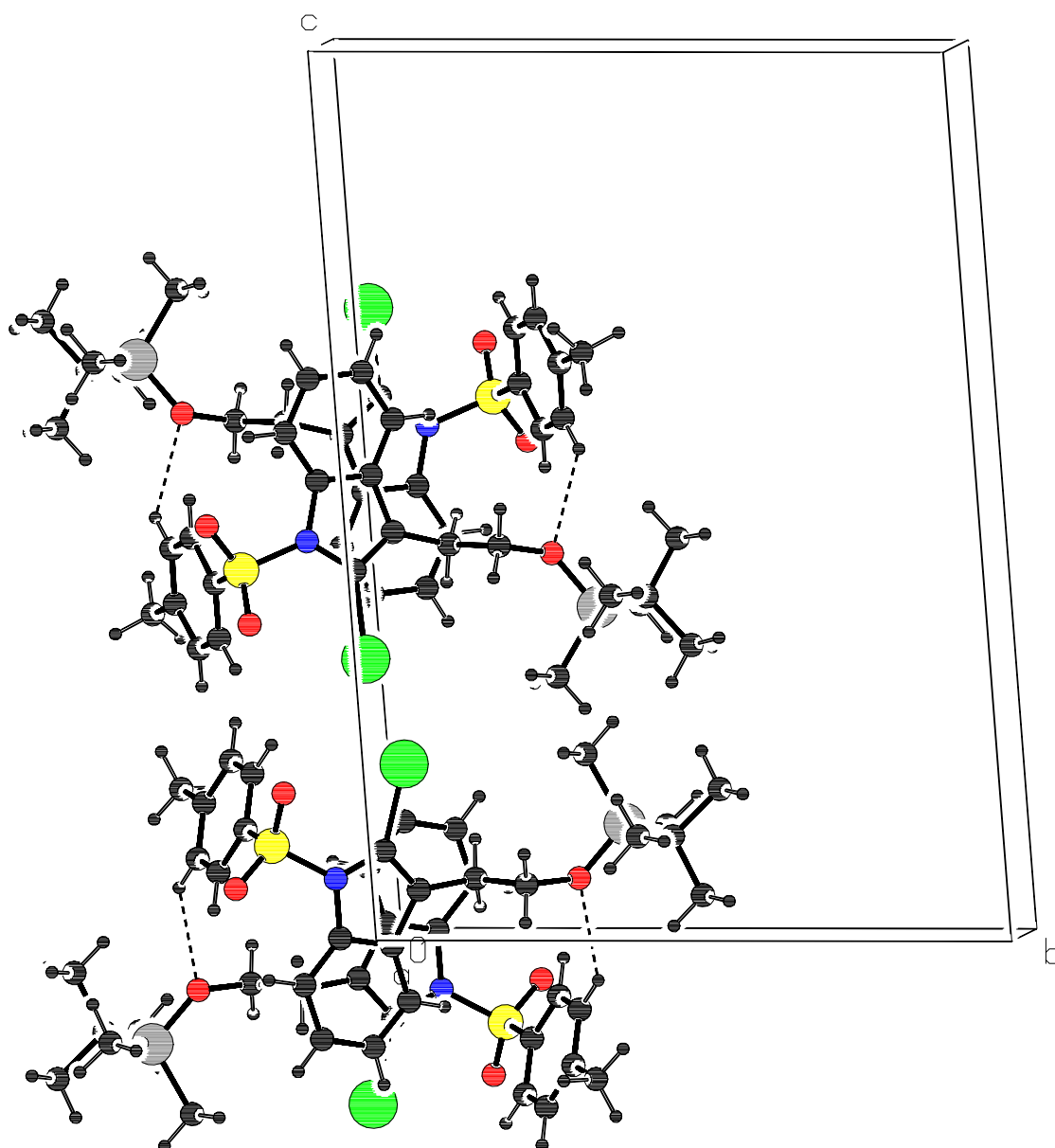


Figure 28 : Représentation de l'unité asymétrique contenant deux unités associées de composés **223d**

Ces essais encourageants de placer un atome d'iode sur le carbone C(2) de tryptophol protégé nous ont permis de nous familiariser avec ce type de composés. De plus, ils ont permis de nous rendre compte de la stabilité des organolithiens intermédiaires **226a-d** notamment l'intermédiaire tosylé **226d**, dans le THF. Cette observation a été déterminante

pour le choix de la voie de synthèse de l'organozincique, c'est-à-dire par l'addition de chlorure de zinc (II) directement sur l'organolithien fraîchement préparé.

8.3.4. Préparation du 3-(2-(tert-butyl-diméthylsilyloxy)éthyl)-2-(4-nitrophényl)-1-tosyl-1H-indole (227)

La synthèse du produit de couplage **227** s'effectue, après optimisation, par un procédé *one pot* en trois étapes distinctes qui permettent de réaliser le couplage de type *Negishi*. La première de ces étapes consiste à la préparation de l'organolithien **228** par l'action du *n*-buthyl lithium (de concentration 2.5M dans l'hexane) sur le tryptophol protégé **195**. D'après l'expérience accumulée lors des essais de iodation précédemment décrits, la concentration initiale du réactif dans le THF, avant l'addition de la base forte est déterminante. En effet, celle-ci doit être égale à 0.5 mole de réactif par litre de THF. Une concentration plus importante (par exemple 0.6M) entraîne la destruction du réactif alors qu'à l'inverse, si le milieu est trop dilué (par exemple 0.4M), la déprotonation n'a pas lieu. A une concentration de 0.5M, la formation de l'organolithien **228** a bien lieu, et entraîne une coloration rouge du milieu réactionnel initialement jaune. La solution de l'organolithien **228** (qui n'est pas isolé) dans le THF est lors de la deuxième étape instillée dans une solution de chlorure de zinc II dans le THF pour former l'organozincique correspondant **229**. L'inconvénient majeur du chlorure de zinc étant sa tendance à être hygroscopique, celui-ci doit être préalablement fraîchement séché. Nous avons choisi dans notre cas de le sécher en l'exposant pendant 10 minutes à une température de 330°C à l'aide d'un *foehn* industriel sous un flux d'azote. Parmi les autres méthodes utilisées pour le séchage du chlorure de zinc figure celle utilisée par H.-G. Herz [159], à savoir un séchage à 100°C pendant 12h. Par la suite, le bromure d'aryle est additionné à la solution d'organozincique **229** qui n'est toujours pas isolé. Après 18h de réaction au reflux du THF en présence d'une quantité catalytique de complexe de palladium (0), la réaction est traitée et le produit de couplage **227** est isolé avec un rendement faible de 38%, la conversion n'étant pas complète (Schéma 85).

Même si le rendement est relativement faible, la méthode utilisée est efficace, quand à l'utilisation du tryptophol de départ. Même si le composé bromé est différent du triflate **rac-213** que nous souhaitons coupler, cet essai nous semble très encourageant quant au choix du type de couplage *Negishi* à utiliser pour la synthèse totale de l'*ibogamine* que nous avons voulu entreprendre.

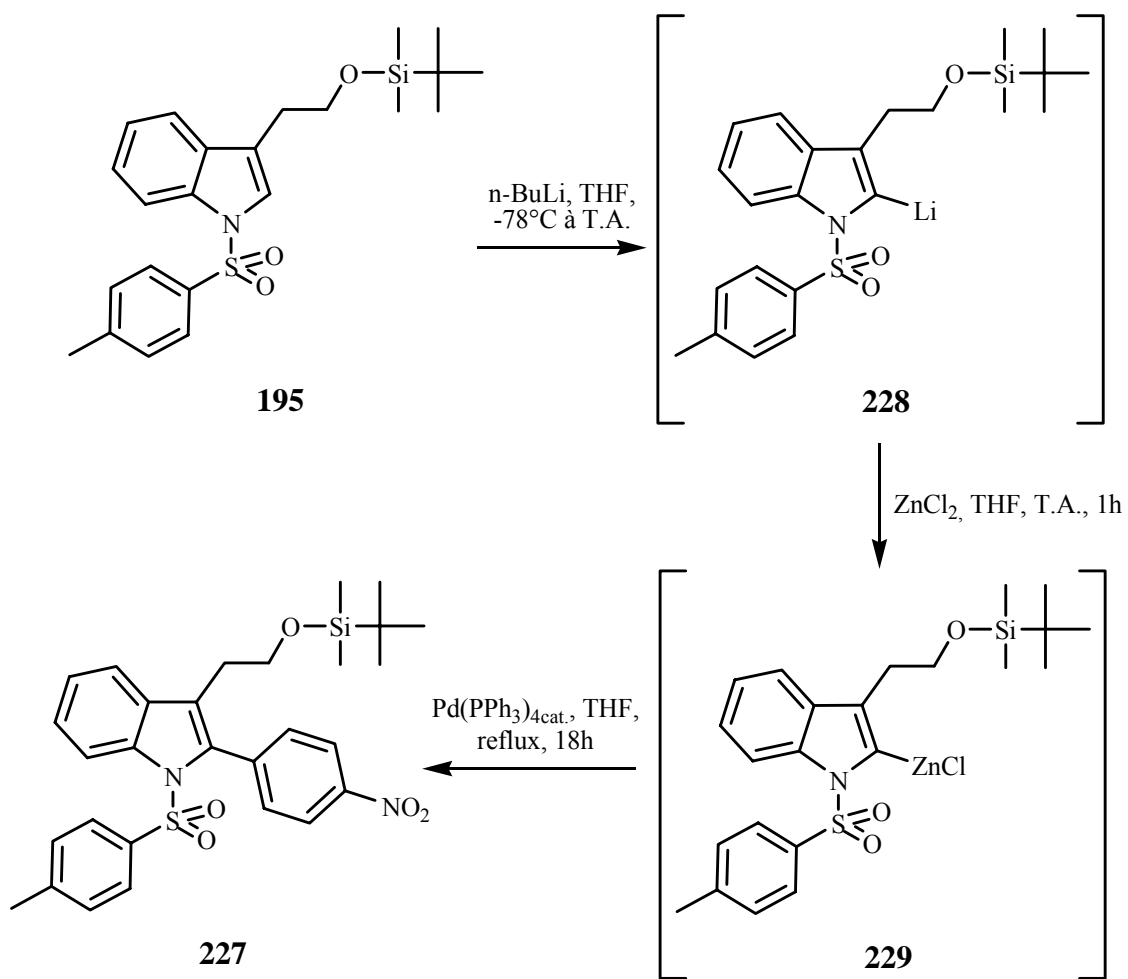


Schéma 85 : Schéma de synthèse du produit de couplage *Negishi*

9. Conclusions et Perspectives

9.1. Conclusions

1) Une synthèse efficace de l'énone **134**, stéréosélective au niveau de la double liaison portée par le carbone C(3) a été développée dans ce travail, avec un rendement global de 65 %, en trois pas de synthèse. Cette énone **134**, un composé stable, facile d'utilisation est de par sa structure, un bon précurseur pour la synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e**.

2) Cinq 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e** ont été synthétisés en une étape à partir de l'énone **134** avec des bons rendements, et la stéréosélectivité *ZE/EE* de ces composés a été étudiée. La stéréosélectivité optimale *ZE/EE* 100:0 a été obtenue pour le composé mésylé (R = OMs) (Figure 29). Le trifluorométhanesulfonate **149e** se dégradant dans les conditions de réaction du processus tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3], la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes **149b**, qui possède un groupement donneur, et donc activant en position C(2), a été particulièrement optimisée afin de tester son efficacité dans notre processus tandem.

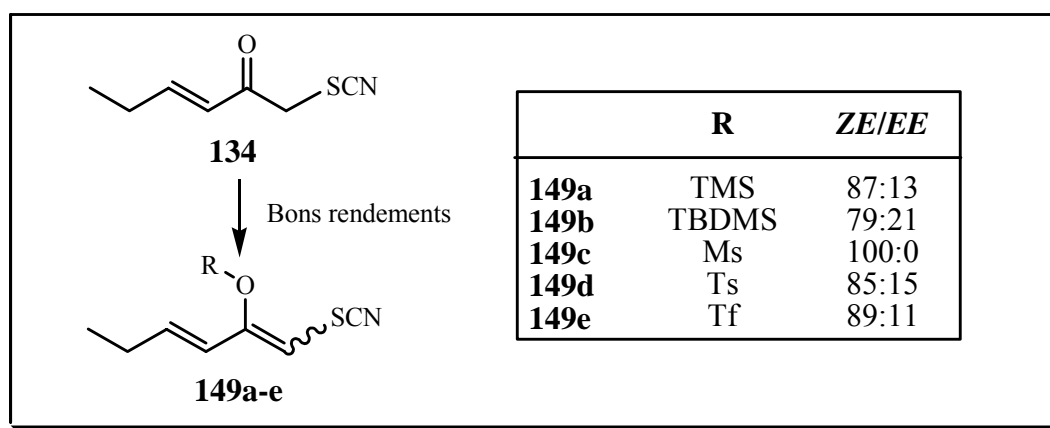


Figure 29 : Stéréosélectivité des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e**

L'efficacité de ces 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e** dans notre procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] a été prouvé dans le cadre de ce travail (Schéma 84).

3) L'étude de l'utilisation de diénophiles acycliques **182b** et **182c** dans notre procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] en terme de régiosélectivité, diastéréosélectivité, et d'énantiosélectivité a conduit à la synthèse de produit tandem **186a-c** et du cycloadduit **rac-184**. Ces derniers, dont le groupement ester est en position 1,3 par rapport à l'isothiocyanate, ne correspondent pas à la régiosélectivité souhaitée, à savoir l'ester en position 1,4 par rapport à l'isothiocyanate. Dans le cas du diénophile perfluoré **182b**, le procédé tandem étudié démontre un excellente diastéréosélectivité au niveau de la réaction de *Diels-Alder*, mais le réarrangement sigmatropique [3,3] n'a pas lieu spontanément dans les condition de réaction utilisées pour la cycloaddition, même à une température de 80°C. Ainsi, exceptionnellement, le cycloadduit non réarrangé **rac-184** est isolé. Dans le cas du diénophile chiral **182c**, le procédé tandem étudié conduit à un mélange de quatre isomères **186a**, **186b** et

rac-186c avec un *ratio* de 2:1:2 montrant une mauvaise diastéréosélectivité et une faible énantiosélectivité.

Après cette étude, afin de contourner le problème de la mauvaise régiosélectivité occasionnée au cours du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de diénophiles acycliques, le procédé tandem a été étudié à partir de diénophiles cycliques de type maléimide. Cette dernière étude a conduit à la synthèse de produits tandem **rac-187a-d** et **189** avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 84).

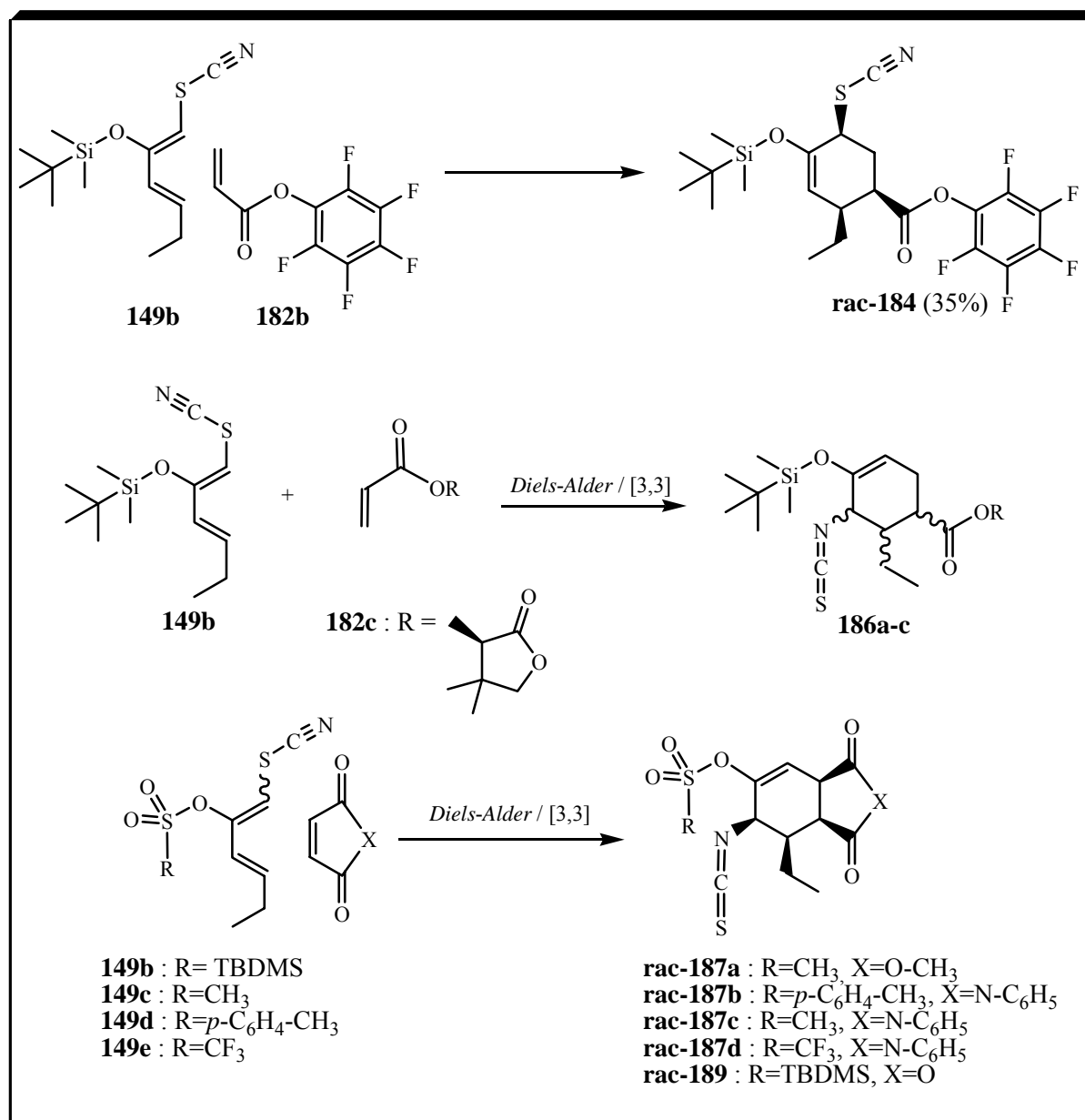


Schéma 84 : Résultats obtenus lors de l'étude du procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3]

4) Dans l'optique de réaliser la synthèse totale de l'*ibogamine*, plusieurs dérivés indoliques *N*-protégés ont été synthétisés, en un minimum d'étapes avec des rendements bons à très bons.

Parmi ceux-ci, les composés protégés **195** et **198** dérivés du tryptophol **123** ont été synthétisés en deux étapes avec des rendements respectifs de 60% et 91%.

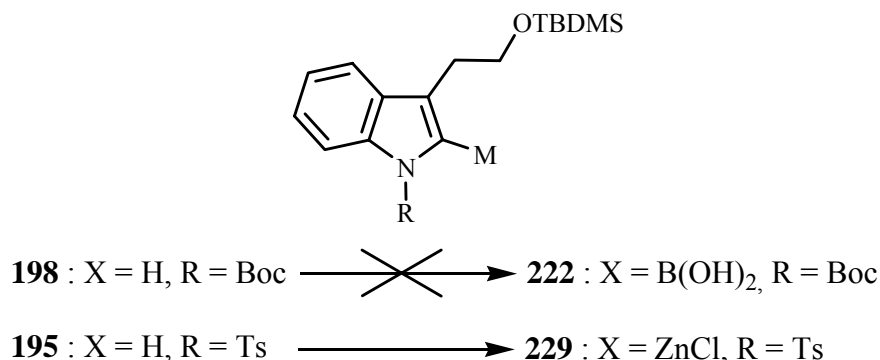


Schéma 85 : Structure des dérivés indoliques préparés

5) Après avoir synthétisé un modèle d'acide 2-indolylboronique **218** et avoir testé son efficacité avec succès dans un couplage de type *Suzuki-Miyaura*, des essais de synthèse de l'acide boronique **222** à partir du tryptophol protégé **196** ont été réalisés en vain. Par la suite, plusieurs dérivés iodés **223a-d** ont été préparés, nous permettant ainsi de nous familiariser avec la déprotonation de des dérivés indoliques en position C(2). Enrichis de l'expérience accumulée dans la préparation de ces produits iodés **223a-d**, nous avons entrepris la synthèse de l'organozincique **229** et son efficacité dans un couplage C-C de type *Negishi* a été démontrée en vue d'utiliser ce type de couplage dans la réalisation de la synthèse totale de l'*ibogamine* (Schéma 85).

9.2. Perspectives

9.2.1. Applications possibles pour les produits synthétisés

9.2.1.1 Applications possibles pour la (3E)-1-thiocyanatohex-3-èn-2-one **134**

Outre la faculté d'être un bon précurseur vis-à-vis des 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e** que nous avons synthétisés ou d'autres 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes suivant le groupement R (Figure 29), l'énone **134** possède des fonctions qui peuvent donner lieu à de nombreuses réactions. Le groupement thiocyanate, en position C(1), peut notamment donner lieu à des attaques nucléophiles sur le carbone électrophile de ce groupe. De plus, de par sa structure, l'énone **134** peut avoir toutes les propriétés des acrylates. De ce fait, celle-ci peut occasionner la formation du polymère **231** (R=Et) dont nous avons soupçonné la présence en fin de préparation de l'énone **134**. Le polymère **231**, dont il reste à trouver les conditions de formation, peut de par sa structure avoir des propriétés intéressantes notamment grâce à la position des groupements thiocyanates. En effet, les propriétés d'adsorption des thiocyanates notamment par rapport à l'or [160], suscitent un grand intérêt dans la chimie des matériaux (Schéma 86).

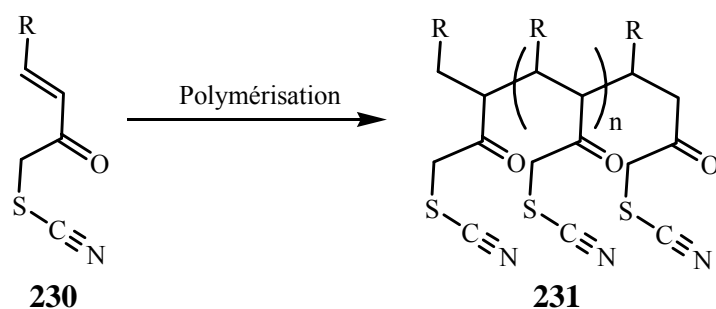


Schéma 86 : Polymérisation de l'acrylate **230**

De plus, la synthèse de l'énone **134** que nous avons développée permet d'introduire en position C(4), suivant l'aldéhyde utilisé lors de la dernière étape, une large diversité de groupements. De ce fait, une multitude d'acrylates **230** peuvent être préparés par le procédé que nous avons optimisé.

9.2.1.2 Applications possibles pour les 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e**

Comme nous l'avons étudié dans le cadre de ce travail, les 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e** ont été efficaces vis-à-vis de notre procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3]. Or, la synthèse que nous avons développée concernant les 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués **149a-e** permet d'accéder à la préparation d'une large diversité des 1-thiocyanatobuta-1,3-diènes fonctionnalisés. Outre cette diversité, le fait que ce procédé tandem soit aussi sélectif permet d'envisager une pléthore d'applications en synthèse organique et notamment dans la synthèse totale de produits naturels.

9.2.1.3 Applications possibles pour les produits tandem

A partir des diénophiles acycliques, contrairement à la préparation du modèle **178** ^[1], le procédé tandem réaction de *Diels-Alder* / réarrangement sigmatropique [3,3] n'a pas permis d'obtenir un produit tandem dont l'ester est en position 1,4 par rapport à l'isothiocyanate. Cette régiosélectivité aurait permis d'accéder assez directement au noyau isoquinuclidine dont le nom d'après la nomenclature est un 2-aza-bicyclo[2.2.2]octane. La régiochimie observée (l'ester en position 1,3 par rapport à l'isothiocyanate) pourrait permettre de préparer des composés bicycliques dérivés du 6-aza-bicyclo[3.2.1]octane **232** qu'on peut par exemple retrouver dans un produit naturel tel que la (+/-)-*actinobolamine* **233**, un produit de dégradation d'un antibiotique naturel, l'*actinoboline* [161] (Schéma 87).

En outre, la faible énantiosélectivité observée lors de l'étude de notre procédé tandem à partir de l'auxiliaire chiral **182c** peut être améliorée, notamment par l'utilisation d'un acide de *Lewis* chiral.

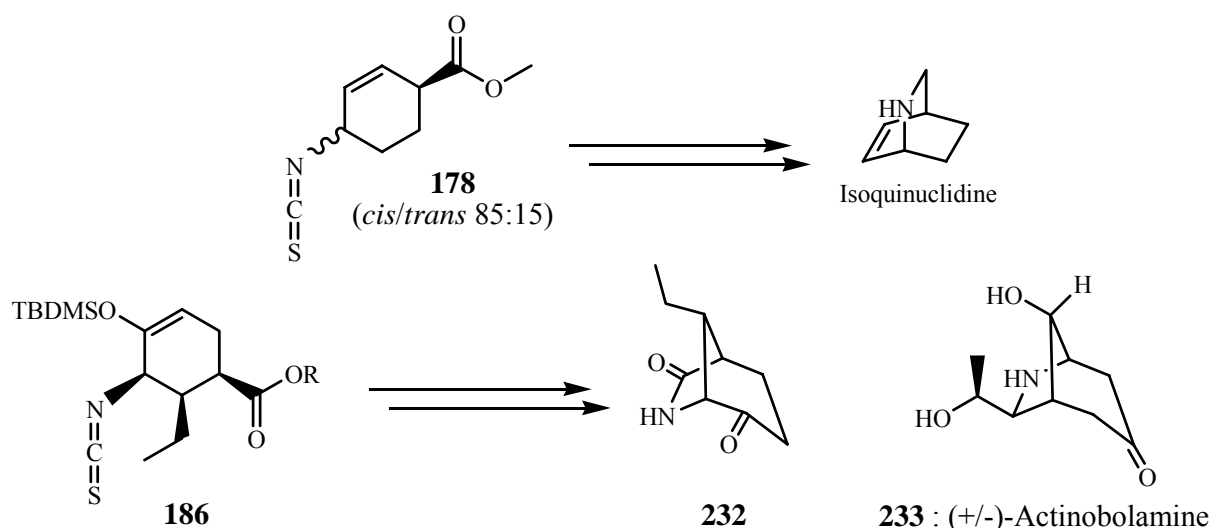


Schéma 87 : Application possible à partir du produit tandem **186**

9.2.1.4 Applications possibles pour l'organolithien **228**

Dans le cadre de l'étude de couplage « carbone-carbone » l'organolithien **228** a été préparé. Celui-ci, qui s'est avéré extrêmement stable dans le THF, a permis notamment de préparer l'organozincique **229** qui peut donner lieu à divers couplage de type *Negishi*. La stabilité de cet organolithien **228** nous laisse penser qu'il peut subir une large diversité de transmetallations.

9.2.1. Vers une nouvelle synthèse totale de l'*ibogamine*

D'après le travail que nous avons effectué, l'analyse rétrosynthétique envisagée pour l'*ibogamine* conduit par le couplage *Negishi* étudié au cyclohexène substitué **rac-235**, issu du produit tandem **rac-234**. Ce couplage « carbone-carbone », qui est pour nous l'étape-clé de la synthèse considérée, est très prometteur, d'après les essais que nous avons réalisés. D'après les résultats concernant l'étude de notre procédé tandem, le produit tandem **rac-234**, précurseur du triflate **rac-235**, est accessible par la réaction entre le 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149b** et le diénophile maléate de diméthyle (Schéma 88). Cette synthèse totale convergente (préparation de l'organozincique **229** en trois pas de synthèse), dont la diastéréosélectivité est fournie par notre procédé tandem, permettrait d'obtenir l'*ibogamine* en moins de 20 pas de synthèse.

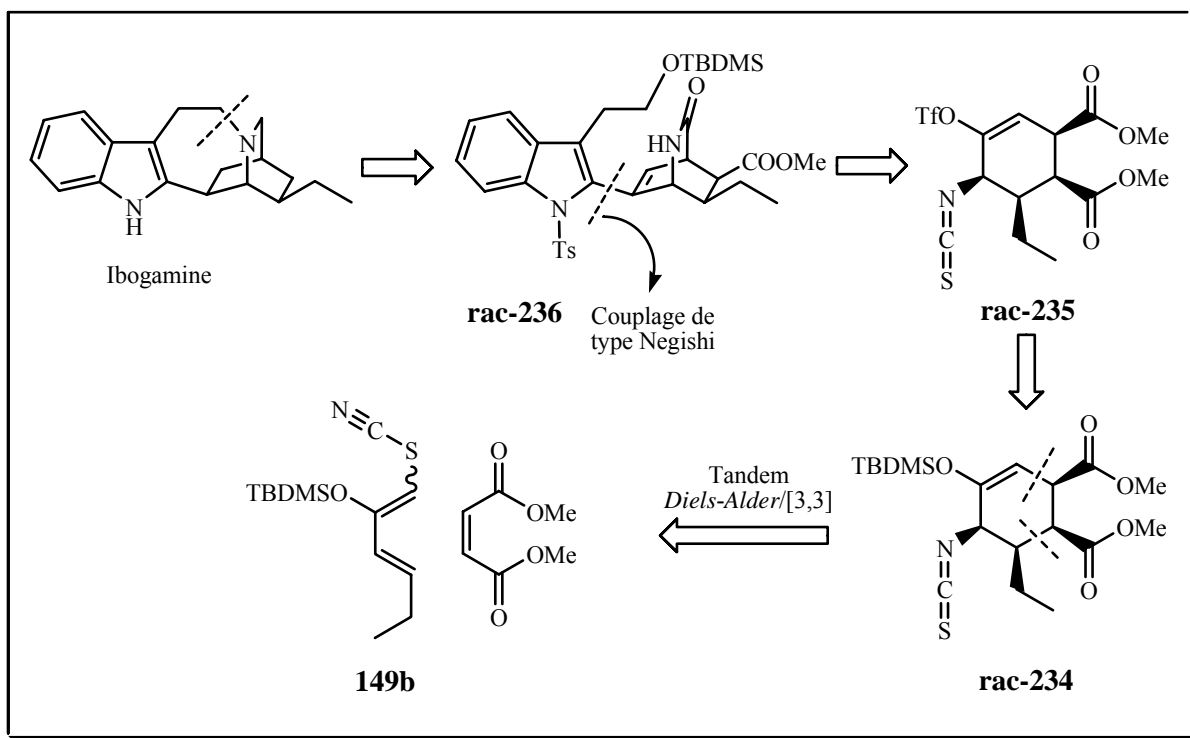
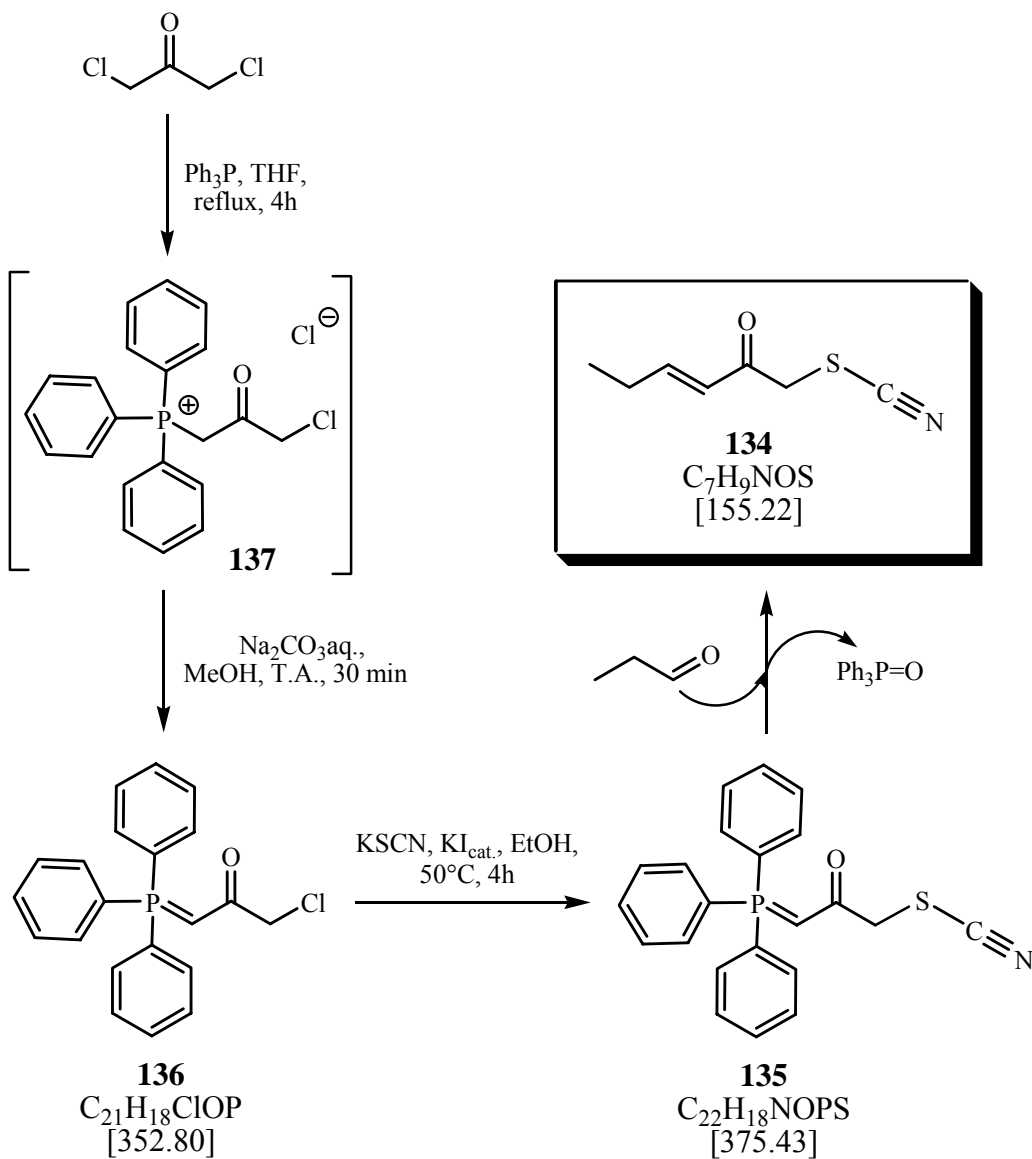


Schéma 88 : Schéma rétrosynthétique envisagé pour l'*ibogamine*

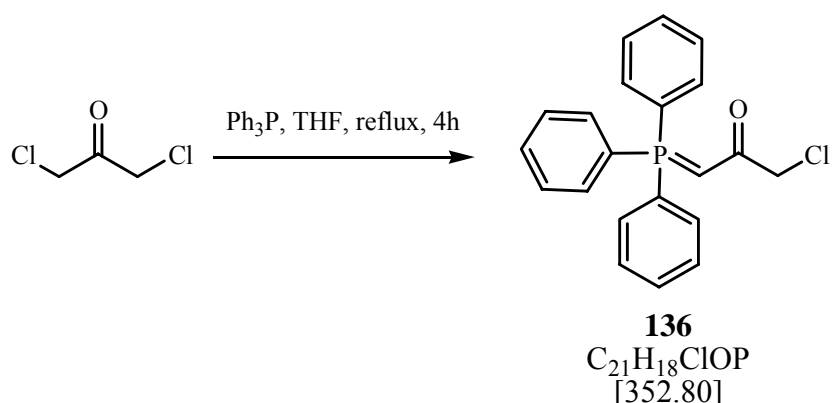
10. Partie Expérimentale : Synthèses

10.1. Synthèse de l'Enone (134), Précurseur Stable de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes Fonctionnalisés

10.1.1. Schéma de synthèse



10.1.2. Synthèse de la 1-chloro-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (136)



25.124 g (197.87 mmol) de 1,3-dichloroacétone sont dissous dans 25 ml de THF fraîchement distillé dans un bicol sec de 1l muni d'un réfrigérant, sous atmosphère d'argon. Une solution de 52.693 g (1.015 éq. = 200.89 mmol) de triphénylphosphine dans 75 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée rapidement dans le bicol. Le milieu réactionnel est porté au reflux du THF et agité fortement. Après 4h de reflux, le solvant est évaporé à la trompe à eau dans le bicol, et 100 ml de méthanol sont ajoutés pour dissoudre le sel blanc formé. Une solution aqueuse contenant 10.488 g (0.5 éq. = 97.95 mmol) de Na₂CO₃ de concentration 1.55 M est versée rapidement dans le milieu réactionnel. Après 30 minutes de décantation à température ambiante, le composé **136** est filtré, lavé avec 25 ml de méthanol froid, séché sous vide poussé (0.1 mbar) à 80°C pendant 2h, puis au rotavapor pendant 1h supplémentaire en ôtant l'eau qui apparaît sur la paroi pour donner 67.585g d'une poudre blanche.

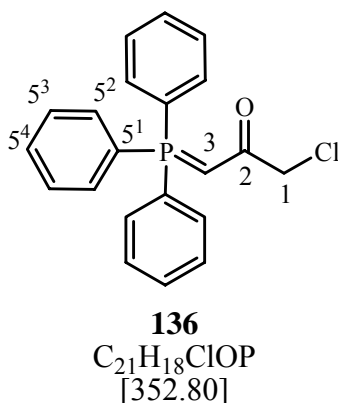
Rendement : 67.585 g (97%)

Rf (dichlorométhane/méthanol 97:3) = 0.25

³¹P-RMN (160MHz, CDCl₃) : 16.94 ppm

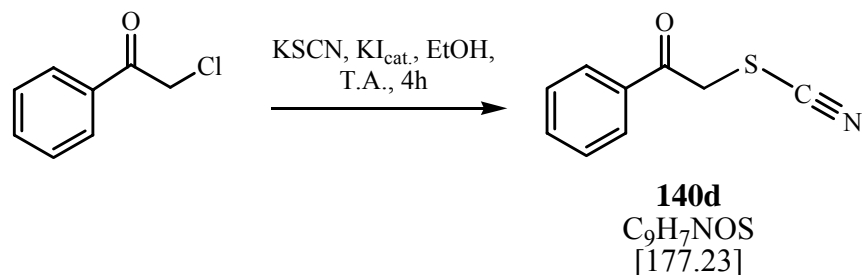
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.68-7.62 (m, 6H, H-C(5³)) ; 7.60-7.54 (m, 3H, H-C(5⁴)) ; 7.50-7.45 (m, 6H, H-C(5²)) ; 4.28 (d, ²J(3-P)= 23.9, 1H, H-C(3)) ; 4.02 (s, 2H, H-C(1))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) non découplé du phosphore : δ_C(ppm) = 185.1 (s, 1C, C(2)) ; 133.1 (s, 6C, C(5³)) ; 133.0 (s, C(5⁴)) ; 128.9 (d, ³J(5²-P)=12.5, 6C, C(5²)) ; 126.2 (d, ¹J(5¹-P)=91.3, 3C, C(5¹)) ; 51.4 (d, ¹J(3-P)=114.5, 1C, C(3)) ; 47.3 (d, ³J(1-P)=16.1, 1C, C(1))



10.1.3. Synthèse de la 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanylidène)-propan-2-one (135)

10.1.3.1 Synthèse du modèle 1-phényl-2-thiocyanatoéthanone **140d**



4.700 g (1.25 éq. = 48.36 mmol) de thiocyanate de potassium sont solubilisés dans 110 ml d'éthanol chauffé à 50°C dans un bicol sec de 250 ml sous atmosphère d'argon. Une solution de 5.960 g (38.55 mmol) du chlorure de phénacyle dissous dans 50 ml d'éthanol est ajoutée rapidement dans le bicol. Après solubilisation du milieu réactionnel, 0.660 g (0.10 éq. = 3.97 mmol) d'iodure de potassium sont additionnés et le milieu réactionnel est agité magnétiquement à température ambiante pendant 4h. Après refroidissement, les sels sont filtrés sur Büchner, l'éthanol est évaporé et 100 ml de dichlorométhane sont ajoutés au résidu brun. Les sels sont de nouveau filtrés sur Büchner puis lavés au dichlorométhane glacé. Le filtrat est ensuite lavé avec 100 ml d'eau puis avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en de NaCl, séché (MgSO₄) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 5.900 g du composé **140d** sous la forme d'un solide brun quasi pur qui est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/hexane 1:2 pour donner des cristaux jaunes.

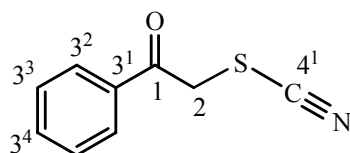
Rendement : 5.900 g (86%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0.38

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.96 (ddm, ³J(3²,3³)=8.4, ⁴J(3²,3⁴)=1.3, 2H, H-C(3²)) ; 7.69 (tt, ³J(3⁴,3³)=7.4, ⁴J(3⁴,3²)=1.3, 1H, H-C(3⁴)) ; 7.55 (dd, ³J(3³,3²)=8.4, ³J(3³,3⁴)=7.4, 2H, H-C(3³)) ; 4.76 (s, 2H, H-C(2))

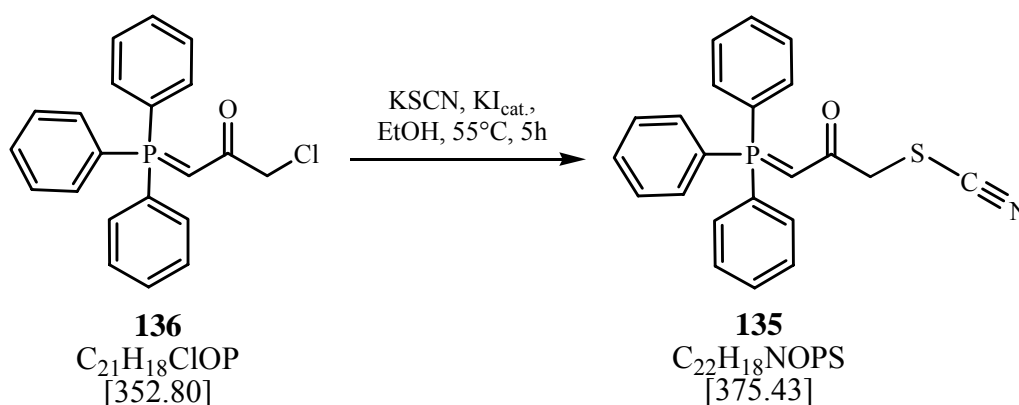
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 190.9 (C(1)), 134.9 (C(3⁴)), 134.1 (C(3¹)), 129.3 (C(3³)), 128.6 (C(3²)), 112.0 (C(4¹)), 43.1 (C(2))

IR (KBr) : (3435br), 2937w, 2156s, 1678s, 1593m, 1448m, 1379m, 1326m, 1296m, 1202s, 998m, 757s, 687m, 630m



140d
C₉H₇NOS
[177.23]

10.1.3.2 Synthèse de la 1-thiocyanato-3-(triphényl-5λ-phosphanilidène)-propan-2-one **135**



136
C₂₁H₁₈ClOP
[352.80]

135
C₂₂H₁₈NOPS
[375.43]

21.294 g (1.20 éq. = 219.12 mmol) de thiocyanate de potassium sont solubilisés dans 350 ml d'éthanol à 55°C dans un bicol sec de 2l muni d'un réfrigérant, sous atmosphère d'argon. Une solution de 64.420 g (182.59 mmol) de l'ylure chlorée **136** dissous dans 300 ml d'éthanol à 55°C est ajoutée rapidement dans le bicol. 3.031 g (0.10 éq. = 18.26 mmol) d'iodure de potassium sont additionnés et le milieu réactionnel est agité magnétiquement à 55°C pendant 5h. Après refroidissement, les sels sont filtrés sur Büchner, l'éthanol est évaporé et 400 ml de dichlorométhane sont ajoutés au résidu brun. Les sels sont de nouveau filtrés sur Büchner puis lavés au dichlorométhane glacé. Le filtrat est ensuite lavé avec 400 ml d'eau puis avec 400 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séché (MgSO₄) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 65.750 g d'ylure **135** sous la forme d'un solide brun.

Rendement : 65.750 g (96%)

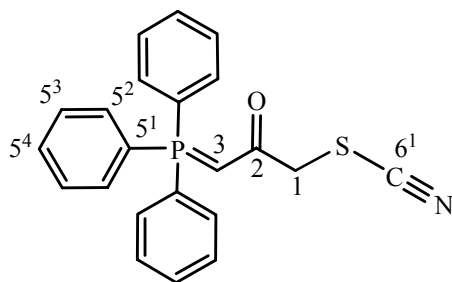
Rf (dichlorométhane/méthanol 97:3) = 0.39

³¹P-RMN (160MHz, CDCl₃) : 16.08 ppm

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.70-7.52 (m, 9H, H-C(5³) & H-C(5⁴)) ; 7.51-7.42 (m, 6H, H-C(5²)) ; 3.96 (d, ²J(3-P)=24.0, 1H, H-C(3)) ; 3.92 (s, 2H, H-C(1))

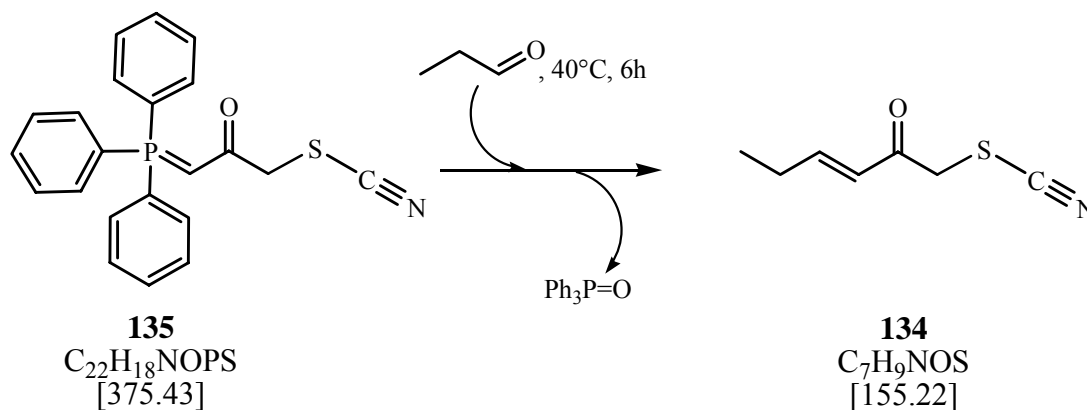
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) non découplé du phosphore : δ_C(ppm) = 181.5 (d, ²J(2-P)=3.1, 1C, C(2)) ; 133.1 (d, ⁴J(5³-P)=9.9, 6C, C(5³)) ; 132.6 (d, ³J(5²-P)=2.8, 3C, C(5⁴)) ; 129.2 (d, ³J(5²-P)=12.7, 6C, C(5²)) ; 125.7 (d, ¹J(5¹-P)=91.2, 3C, C(5¹)) ; 114.1 (s, 1C, C(6¹)) ; 52.9 (d, ¹J(3-P)=108.5, 1C, C(3)) ; 43.1 (d, ³J(1-P)=19.1, 1C, C(1))

IR (KBr) : (3438br), 3062w, 2994m, 2153m, 1577m, 1548vs, 1482m, 1438s, 1228m, 1108s, 764s, 747vs, 719s, 692s, 518m, 507m



135
C₂₂H₁₈NOPS
[375.43]

10.1.4. Synthèse de la 1-thiocyanato-hex-3-(E)-èn-2-one (134)



135
C₂₂H₁₈NOPS
[375.43]

134
C₇H₉NOS
[155.22]

44.350 g (118.25 mmol) de l'ylure **135** sont dissous dans 86 ml (10 éq. = 1182.50 mmol) de propanal fraîchement distillé dans un bicol sec de 500 ml muni d'un réfrigérant, sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est agité à 40°C pendant 6h. Après refroidissement, l'excès de propanal est évaporé, le résidu brun est filtré sur 230 g de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane/hexane 1:1 dans un fritté de diamètre 10 cm pour donner 12.805 g d'énone **134** sous la forme d'une huile jaune malodorante très stable qui peut être distillée au four à boules à 100°C à 10⁻¹mbar.

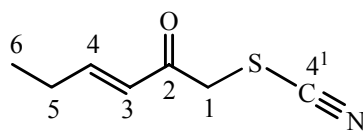
Rendement : 12.805g (70%)

Rf (Hexane/Acétate d'éthyle 3:1) = 0.38

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.03 (dt, ³J(4-3)= 16.0, ³J(4-5)= 6.3, 1H, H-C(4) ; 6.19 (dt, ³J(3-4)= 16.0, ⁴J(3-5)= 1.7, 1H, H-C(3)) ; 4.24 (s, 2H, H-C(1)) ; 2.31 (qdd, ³J(5-6)= 7.4, ³J(5-4)= 6.3, ⁴J(5-3)= 1.7, 2H, H-C(5)) ; 1.10 (t, ³J(6-5)= 7.4, 3H, H-C(6))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 190.5 (C(2)), 153.6 (C(4)), 126.5 (C(3)), 111.9 (C(4¹)), 42.7 (C(1)), 25.9 (C(5)), 11.9 (C(6))

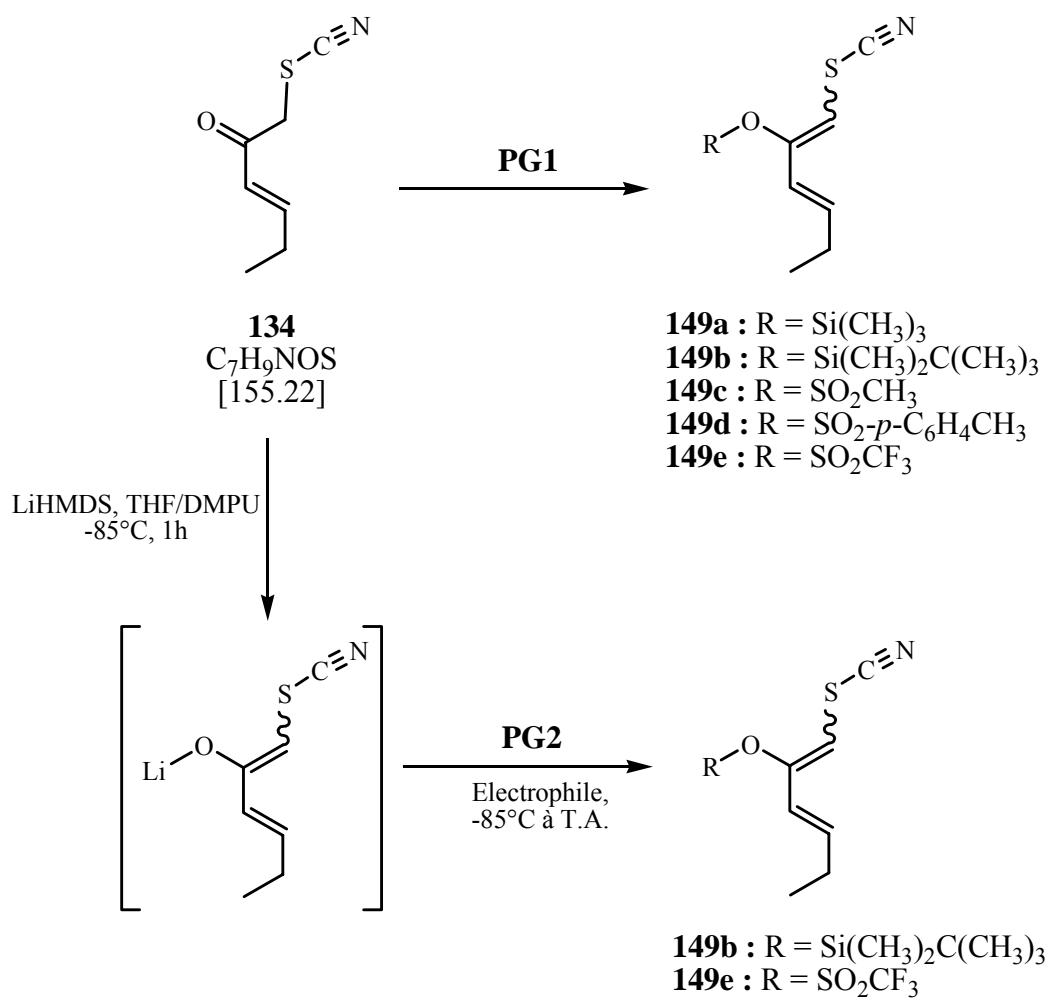
IR (film, KBr) : (3311br), 2972s, 2935m, 2877m, 1733m, 1688vs, 1626vs, 1460m, 1438s, 1417m, 1341m, 1297m, 1245m, 1180s, 1109m, 1081m, 1015m, 977s, 909m



134
 C_7H_9NOS
 [155.22]

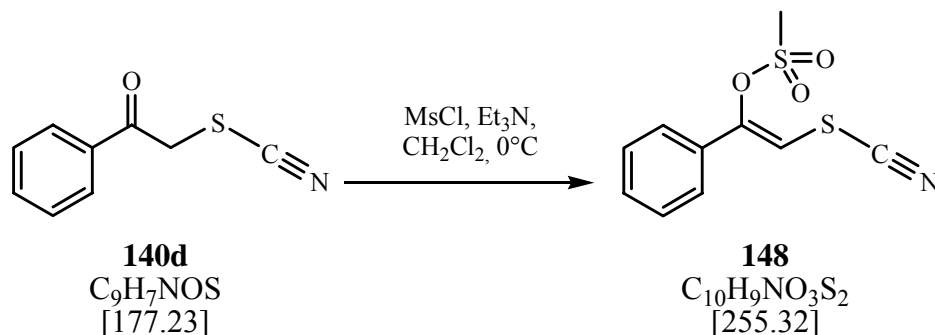
10.2. Synthèse de 1-Thiocyanatohexa-1,3-diènes Substitués (149a-e)

10.2.1. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués : Schéma de synthèse



10.2.2. Synthèse de 1-thiocyanatobutadiènes 2-substitués : contrôle thermodynamique (Procédure générale PGI)

10.2.2.1 Synthèse du modèle méthanesulfonate de (Z)-1-phényl-2-thiocyanato-vinyle **148**



177 mg (1.0 mmol) de 1-phényl-2-thiocyanato-éthanone **140d** et 141 mg (1.4 mmol = 1.4 éq.) de triéthylamine sont dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂ à température ambiante sous agitation dans un bicol de 25ml sec sous atmosphère d'argon. La solution est laissée sous agitation magnétique durant 15 minutes, puis refroidie à 0°C. 143 mg (1.25 mmol ; 1.25éq.) de chlorure de mésyle sont instillés durant 10 minutes. La solution est réchauffée à température ambiante. Après 45 minutes, la réaction est arrêtée. Le mélange réactionnel est dilué dans 25 ml de dichlorométhane et 25 ml d'eau sont ajoutés. Le pH de la phase aqueuse est ajusté entre 3 et 5 à l'aide de HCl 1M. La phase organique est ensuite extraite puis lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée (MgSO₄) et évaporée pour donner 0.102 g d'un solide de couleur verte.

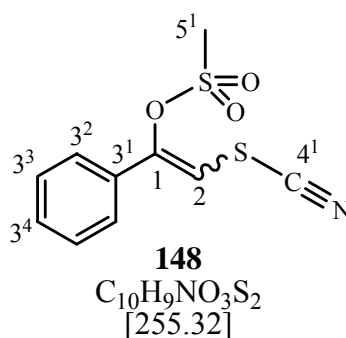
Rendement : 0.102 g (40%) de mélange d'isomères Z/E 99:1

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0.21

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.56-7.50 (m, 2H, H-C(3³)) ; 7.50-7.42 (m, 3H, H-C(3²) & H-C(3⁴)) ; 6.50 (s, 1H, HC(2(E))) ; 6.44 (s, 1H, HC(2(Z))) ; 3.15 (s, 3H, H-C(3(Z))) ; 3.01 (s, 3H, H-C(3(E)))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 151.0 (C(1)), 132.2 (C(3¹)) , 131.2 (C(3⁴)), 129.3 (C(3²)), 126.2 (C(3³)), 109.5 (C(4¹)), 105.9 (C(2)), 39.9 (C(3))

IR (KBr) : 3068m, 3036w, 2934m, 2164m, 1681w, 1622w, 1354vs, 1264m, 1172s, 1008s, 961s, 864s, 801m, 779s, 718s, 524m, 505m



10.2.2.2 Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes substitués sous contrôle thermodynamique

Substance	R	Méthode	ZE/EE	Formule Brute	M[g/mol]
149a	Si(CH ₃) ₃	A	87/13	C ₁₀ H ₁₇ NOSSi	227.40
149b	Si(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	A	63/37	C ₁₃ H ₂₃ NOSSi	269.48
149c	SO ₂ CH ₃	B	100/0	C ₈ H ₁₁ NO ₃ S ₂	233.31
149d	SO ₂ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃	B	85/15	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S ₂	309.41
149e	SO ₂ CF ₃	C	65/35	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃ S ₂	287.28

Méthode A :

A une solution 0.6M de 2.2 éq. de triéthylamine dans le diéthyléther dans un bicol sec sont instillés 2.0 éq. d'électrophile correspondant sous argon à température ambiante. 1.0 éq d'énone est ensuite instillé pendant 5 minutes sous agitation magnétique. Après 1h d'agitation magnétique à température ambiante, la réaction est arrêtée, les solvants sont évaporés et le résidu est dilué dans du pentane fraîchement distillé sur P₂O₅. Les sels sont filtrés sous conditions anhydres et le pentane est évaporé *in vacuo*.

Méthode B :

2.0 à 10.0 éq. de triéthylamine sont injectés dans une solution de 1 éq. de l'énone **134** de concentration 0.8 M dans du dichlorométhane dans un bicol sec sous atmosphère d'argon à température ambiante. Après refroidissement à 0°C, une solution de 1.2 à 5.0 éq. d'électrophile de concentration 3 M dans du dichlorométhane est instillée pendant 30 minutes. Après 30 minutes d'agitation magnétique à 0°C, la réaction est arrêtée et le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane. La phase chlorée est lavée à l'eau, séchée (MgSO₄) et évaporée. L'éther d'énol est ensuite chromatographié sur une colonne de gel de silice.

Méthode C :

1.4 éq. de diisopropyléthylamine sont injectés dans une solution de 1 éq. de l'énone **134** de concentration 0,2 M dans du dichlorométhane dans un bicol sec sous atmosphère d'argon à température ambiante. Après refroidissement à 0°C, 1.25 éq. d'électrophile est instillé pendant 5 minutes dans le milieu réactionnel. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, la réaction est arrêtée et le milieu réactionnel est dilué dans du dichlorométhane. La phase chlorée est lavée avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl, avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO₄) et évaporée. L'éther d'énol est ensuite chromatographié sur une colonne de gel de silice.

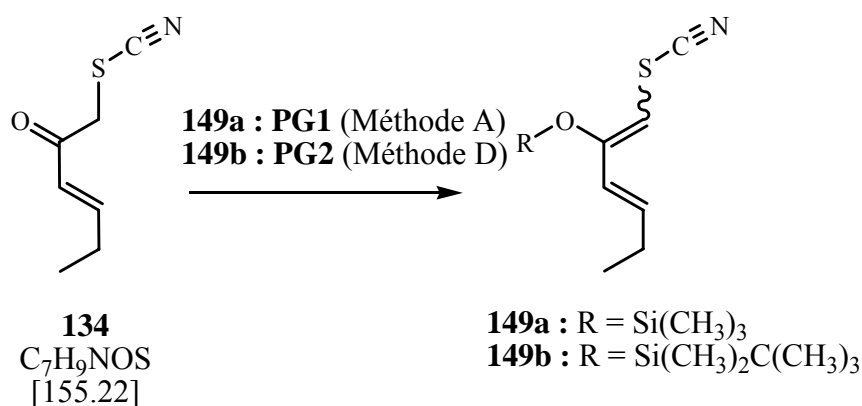
10.2.3. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes 2-substitués : contrôle cinétique (Procédure générale PG2)

Substance	R	Méthode	THF/DMPU	ZE/EE	Formule Brute	M[g/mol]
149b	Si(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	D	10:0	79/21	C ₁₃ H ₂₃ NOSSi	269.48
149e	SO ₂ CF ₃	D	7:3	96/4	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃ S ₂	287.28
149e	SO ₂ CF ₃	D	4:1	97.5/2.5	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃ S ₂	287.28
149e	SO ₂ CF ₃	D	9:1	97/3	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃ S ₂	287.28
149e	SO ₂ CF ₃	D	10:0	89/11	C ₈ H ₈ F ₃ NO ₃ S ₂	287.28

Méthode D :

1.1 éq. de lithium bis-hexaméthylsilylamide (1M dans le THF) sont dilués 3 fois dans un mélange THF/DMPU (0.33M) dans un bicol sec sous atmosphère d'argon et la solution jaune est refroidie à -90°C. Une solution de concentration 1M de 1 éq. d'énone **134** dans le THF fraîchement distillé est instillée dans la base forte en solution en maintenant la température inférieure à -80°C. Après 45 minutes maximum d'agitation magnétique à -85°C, 1.1 éq. d'électrophile est instillé dans la solution de base forte en solution en maintenant la température inférieure à -80°C et le milieu réactionnel est laissée réchauffer lentement à 0°C. Après 1h d'agitation magnétique à 0°C et dilution dans l'hexane, la solution est versée dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO₄) et évaporée *in vacuo*.

10.2.4. Synthèse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diènes-2-yloxy silanes (**149a-b**)



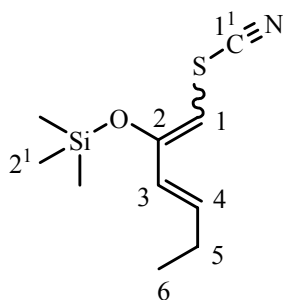
10.2.4.1 Synthèse du triméthyl((3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yloxy)silane **149a**

En suivant la méthode A, à partir de 2.58 mmol d'énone fraîchement distillée et en utilisant 2.0 éq. de chlorure de triméthylsilane comme électrophile, 0.430 g de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149a** ZE/EE 87:13 sont obtenus sous la forme d'une huile jaune excessivement sensible à l'hydrolyse. Aucune analyse de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149a** sans le produit hydrolysé **134** n'a pu être réalisée.

Rendement : 0.430 g (78%) de mélange d'isomères ZE/EE 87:13

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) sans les signaux de l'énone **134** et du *n*-pentane :

δ_H(ppm) = 6.65 (dt, ³J(3-4)= 15.4, ⁴J(3-5)= 1.1, 1H, H-C(3(EE))) ; 6.37 (dt, ³J(4-3)= 15.3, ³J(4-5)= 6.2, 1H, H-C(4(EE))) ; 6.08 (dt, ³J(4-3)= 15.3, ³J(4-5)= 6.2, 1H, H-C(4(ZE))) ; 5.89 (dt, ³J(3-4)= 15.4, ⁴J(3-5)= 1.1, 1H, H-C(3(ZE))) ; 5.25 (s, 1H, H-C(1(ZE))) ; 5.12 (s, 1H, H-C(1(EE))) ; 2.16 (qdd, ³J(5-6)= 7.4, ³J(5-4)= 6.3, ⁴J(5-3)= 1.1, 2H, H-C(5)) ; 1.03 (t, ³J(6-5)= 7.4, 3H, H-C(6)) ; 0.29 (s, 9H, H-C(2¹))



149a
 $C_{10}H_{17}NOSSi$
 [227.40]

10.2.4.2 Synthèse du (3*E*)-*tert*-butyldiméthyl(1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yloxy)silane **149b**

En suivant la méthode D, à partir de 3.00 mmol d'énone et en instillant les 1.1éq. de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane dilués dans du THF fraîchement distillé (concentration 1M), 0.720 g de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149b** ZE/EE 79:21 sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Les diènes obtenus peuvent être chromatographiés sur gel de silice en prenant comme éluant hexane/acétate d'éthyle 99:1 ou être utilisés sans purification supplémentaire.

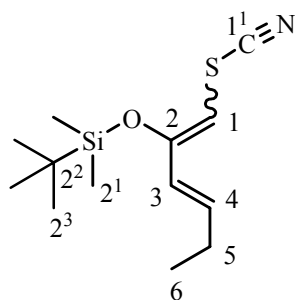
Rendement : 0.720 g (89%) de mélange d'isomères ZE/EE 79:21

Diène ZE : **Rf** (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.79

Diène EE : **Rf** (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.89

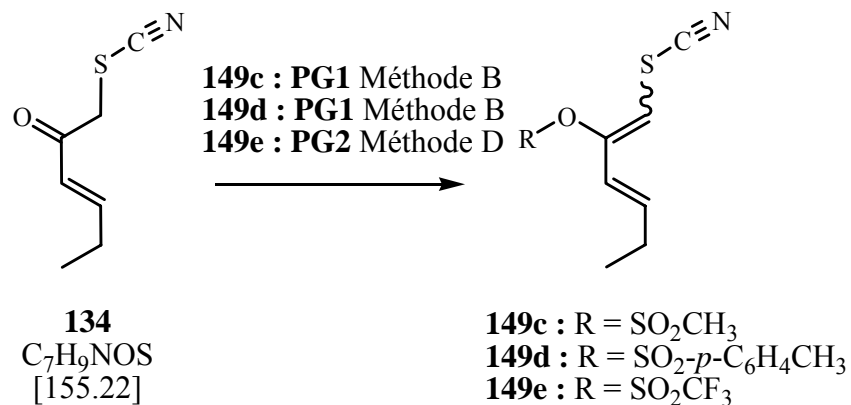
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) de mélange d'isomères ZE/EE 43:57 : δ_H (ppm) = 6.63 (dt, ³J(3-4)= 15.2, ⁴J(3-5)= 1.6, 1H, H-C(3(EE))); 6.42 (dt, ³J(4-3)= 15.2, ³J(4-5)= 6.5, 1H, H-C(4(EE))); 6.07 (dt, ³J(4-3)= 15.5, ³J(4-5)= 6.5, 1H, H-C(4(ZE))); 5.85 (dt, ³J(3-4)= 15.5, ⁴J(3-5)= 1.6, 1H, H-C(3(ZE))); 5.23 (s, 1H, H-C(1(ZE))); 5.10 (s, 1H, H-C(1(EE))); 2.23 (qdd, ³J(5-6)= 7.4, ³J(5-4)= 6.5, ⁴J(5-3)= 1.6, 2H, H-C(5(EE))); 2.13 (qdd, ³J(5-6)= 7.4, ³J(5-4)= 6.5, ⁴J(5-3)= 1.6, 2H, H-C(5(ZE))); 1.07 (t, ³J(6-5)= 7.4, 3H, H-C(6(EE))); 1.02 (t, ³J(6-5)= 7.4, 3H, H-C(6(ZE))); 1.00 (s, 9H, H-C(2³(ZE))); 0.96 (s, 9H, H-C(2³(ZE))); 0.20 (s, 6H, H-C(2¹(EE))); 0.19 (s, 6H, H-C(2¹(ZE)))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 161.7 (C(2(EE))), 157.7 (C(2(ZE))), 141.4 (C(4(EE))), 137.8 (C(4(ZE))), 124.5 (C(3(ZE))), 120.7 (C(3(EE))), 112.0 (C(1¹(EE))), 111.5 (C(1¹(ZE))), 90.0 (C(1(ZE))), 85.8 (C(1(EE))), 25.8 (C(2³(ZE))), 25.7 (C(5(ZE))), 25.6 (C(2³(EE))), 25.4 (C(5(EE))), 18.5 (C(2²(EE))), 18.3 (C(2²(ZE))), 13.0 (C(6(ZE))), 13.0 (C(6(EE))), -3.4 (C(2¹(EE))), -4.4 (C(2¹(ZE)))



149b
 $C_{13}H_{23}NOSSi$
 [269.48]

10.2.5. Synthèse de sulfonates de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle (149c-e)



10.2.5.1 Synthèse du méthanesulfonate de (1Z,3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle **149c**

En suivant la méthode B, à partir de 3.48 mmol d'énone en solution dans 35 ml de dichlorométhane et en utilisant 3.8 éq. de triéthylamine, 1.25 éq. de chlorure de mésyle dilué dans du dichlorométhane (0.5M) comme électrophile, la réaction est traitée tel que dans la méthode A. 0.580 g de 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149c** ZE pur sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

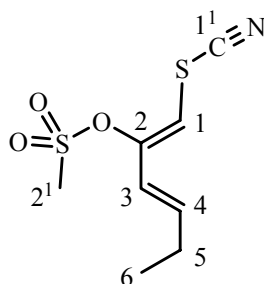
Rendement : 0.580 g (71%)

Rf (dichlorométhane) = 0.20

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 6.36 (dtd, $^3\text{J}(4-3)= 15.8$, $^3\text{J}(4-5)= 6.2$, $^5\text{J}(4-1)= 0.5$, 1H, H-C(4)) ; 6.18 (dd, $^3\text{J}(1-4)= 0.5$, $^3\text{J}(1-3)= 0.5$, 1H, H-C(1)) ; 5.97 (dtd, $^3\text{J}(3-4)= 15.8$, $^4\text{J}(3-5)= 1.3$, $^5\text{J}(3-1)= 0.5$, 1H, H-C(3)) ; 3.05 (s, 3H, H-C(2^1)) ; 2.19 (qdd, $^3\text{J}(5-6)= 7.4$, $^3\text{J}(5-4)= 6.3$, $^4\text{J}(5-3)= 1.3$, 2H, H-C(5)) ; 1.03 (t, $^3\text{J}(6-5)= 7.4$, 3H, H-C(6))

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 175.9 (C(2)), 148.2 (C(1^1)), 139.0 (C(4)), 114.4 (C(3)), 41.7 (C(2^1)), 25.7 (C(5)), 12.8 (C(6))

NOESY : interaction spatiale positive entre les signaux à 6.36 ppm et 6.18 ppm



149c
 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$
 [233.31]

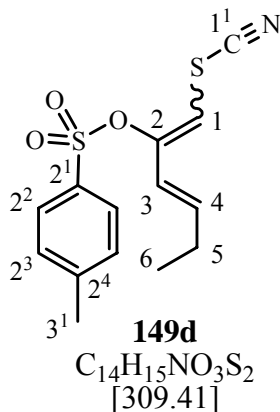
10.2.5.2 Synthèse du 4-*para*-toluènesulfonate de (3*E*)-1-thiocyanatohexa-1,3-dièn-2-yle **149d**

En suivant la méthode B, à partir de 2.00 mmol d'énone en solution dans 25 ml de dichlorométhane et en utilisant 10.0 éq. de triéthylamine, 2.0 éq. de chlorure de tosylé dilué dans du dichlorométhane (0.4M) comme électrophile. 0.550 g d'un mélange d'isomères de 1-thiocyanatobutadiène **149d** ZE/EE 85:15 contenant des impuretés sont obtenus sous la forme d'une huile jaune instable sur gel de silice et donc utilisée sans purification supplémentaire.

Rendement : 0.505 g de brut contenant le mélange d'isomères de 1-thiocyanatobutadiène **149d** ZE/EE 85:15

R_f (hexane/acétate d'éthyle 6:1) = 0.14

ESI-MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 332.1$



149d
 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$
 [309.41]

10.2.5.3 Synthèse du triflorométhanesulfonate de (3E)-1-thiocyanatohexa-1,3-diène-2-yle **149e**

En suivant la méthode D en diluant la base forte dans le THF fraîchement distillé sans cosolvant (sans DMPU), à partir de 2.00 mmol d'énone, la déprotonation se faisant à une température de -95°C et en prenant l'anhydride triflorométhanesulfonique comme électrophile, la réaction est piégée après 20 minutes seulement à -20°C après l'addition de l'électrophile. Après le traitement, le brut est filtré sur gel de silice en prenant un mélange hexane/acétate d'éthyle 19:1, 0.290 g de mélange d'isomères de 1-thiocyanatobutadiène **149e** ZE/EE 89:11 sont obtenus sous la forme d'une huile jaune. Les deux isomères sont facilement séparables par chromatographie sur un gel de silice en prenant un mélange hexane/acétate d'éthyle 19:1.

Rendement : 0.290 g (50%) de mélange d'isomères de 1-thiocyanatobutadiène **149e** ZE/EE 89:11

ESI-MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 310.0$

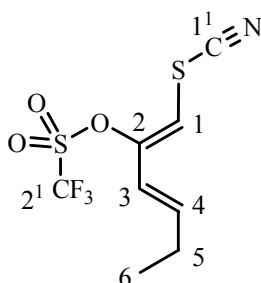
Isomère **149e** ZE :

Rf (hexane/acétate d'éthyle 19:1) = 0.34

^{19}F -RMN (188MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{F}}(\text{ppm}) = -73.16$

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 6.32$ (dt, $^3\text{J}(4-3) = 15.6$, $^3\text{J}(4-5) = 6.5$, 1H, H-C(4)) ; 6.09 (s, 1H, H-C(1)) ; 6.02 (dt, $^3\text{J}(3-4) = 15.6$, $^4\text{J}(3-5) = 1.6$, 1H, H-C(3)) ; 2.24 (qdd, $^3\text{J}(5-6) = 7.4$, $^3\text{J}(5-4) = 6.5$, $^4\text{J}(5-3) = 1.6$, 2H, H-C(5)) ; 1.07 (t, $^3\text{J}(6-5) = 7.4$, 3H, H-C(6))

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 150.3$ (C(2)), 141.7 (C(4)), 120.1 (C(3)), 116.9 (C(1¹)), 108.4 (C(2¹)), 104.9 (C(1)), 25.8 (C(5)), 12.6 (C(6))



149e ZE
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$
[287.28]

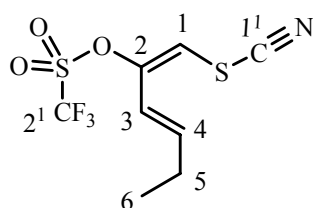
Isomère **149e** EE :

Rf (hexane/acétate d'éthyle 19:1) = 0.49

^{19}F -RMN (188MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{F}}(\text{ppm}) = -73.65$

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 6.49$ (dt, $^3\text{J}(4-3) = 15.4$, $^3\text{J}(4-5) = 6.5$, 1H, H-C(4)) ; 6.35 (dt, $^3\text{J}(3-4) = 15.4$, $^4\text{J}(3-5) = 1.5$, 1H, H-C(3)) ; 6.10 (s, 1H, H-C(1)) ; 2.32 (m, $^3\text{J}(5-6) = 7.4$, $^3\text{J}(5-4) = 6.5$, $^4\text{J}(5-3) = 1.5$, 2H, H-C(5)) ; 1.11 (t, $^3\text{J}(6-5) = 7.4$, 3H, H-C(6)).

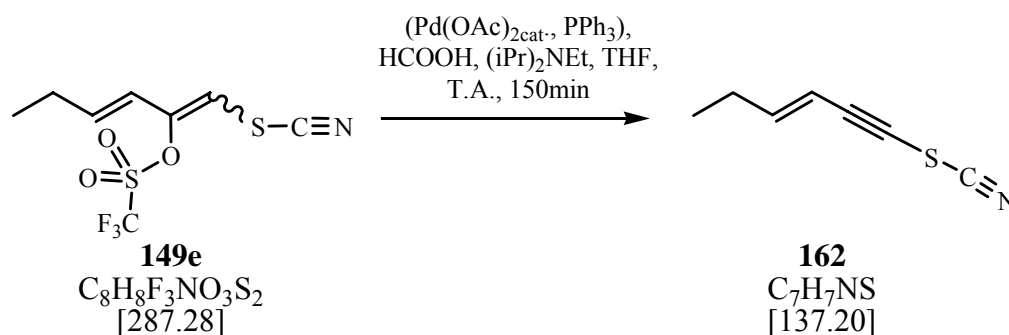
$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 151.3$ (C(2)), 144.8 (C(4)), 126.0 (C(1¹)), 116.9 (C(3)), 108.3 (C(2¹)), 103.0 (C(1)), 104.9 (C(1)), 26.3 (C(5)), 12.6 (C(6))



149e EE
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$
 [287.28]

10.2.6. Etude de la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène

10.2.6.1 Essai de β -élimination de type *Heck* à partir de l'hexa-1,3-diène **149e** : synthèse du (*E*)-1-thiocyanatohex-3-èn-1-yne **162**



5.5 mg (3.2 mol%) d'acétate de palladium sont solubilisés dans 5 ml de THF fraîchement distillé dans un bicol sec de 25 ml, sous atmosphère d'argon. 13.0 ml (6.4 mol%) de triphénylphosphine sont ajoutés à la solution jaune qui rougit. Le milieu réactionnel est agité magnétiquement à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution de 0.220 g (0.76 mmol) de mélange d'hexa-1,3-diène **149e** ZE/EE 4:1 dans 5 ml de THF fraîchement distillé est instillée durant 10 minutes, 0.397 g (3.0éq. = 2.30 mmol) de diisopropyléthylamine puis 0.080 g (2.3éq. = 1.74 mmol) d'acide formique sont alors ajoutés. Après 150 minutes d'agitation magnétique à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 25 ml d'eau, la phase aqueuse est lavée 3 fois avec 50 ml d'éther diéthylique. Les phases étherées sont lavées avec 100 ml d'une solution aqueuse de HCl (2N), avec 100 ml d'eau et 50 ml

d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées (MgSO₄) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 0.130 g de brut. Le résidu est chromatographié sur 10 g de silice en prenant de l'hexane comme éluant pour éliminer le 1-thiocyanatohexa-1,3-diène **149e** EE qui n'a pas réagi et isoler 0.068 g de composé **162** pur.

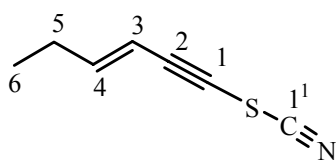
Le même mode opératoire sans utiliser la solution initiale d'acétate de palladium et de triphénylphosphine à partir de quantités équivalentes, après 2h de réaction, permet d'obtenir le même composé **162** avec le même rendement.

Rendement : 0.068 g (80%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.74

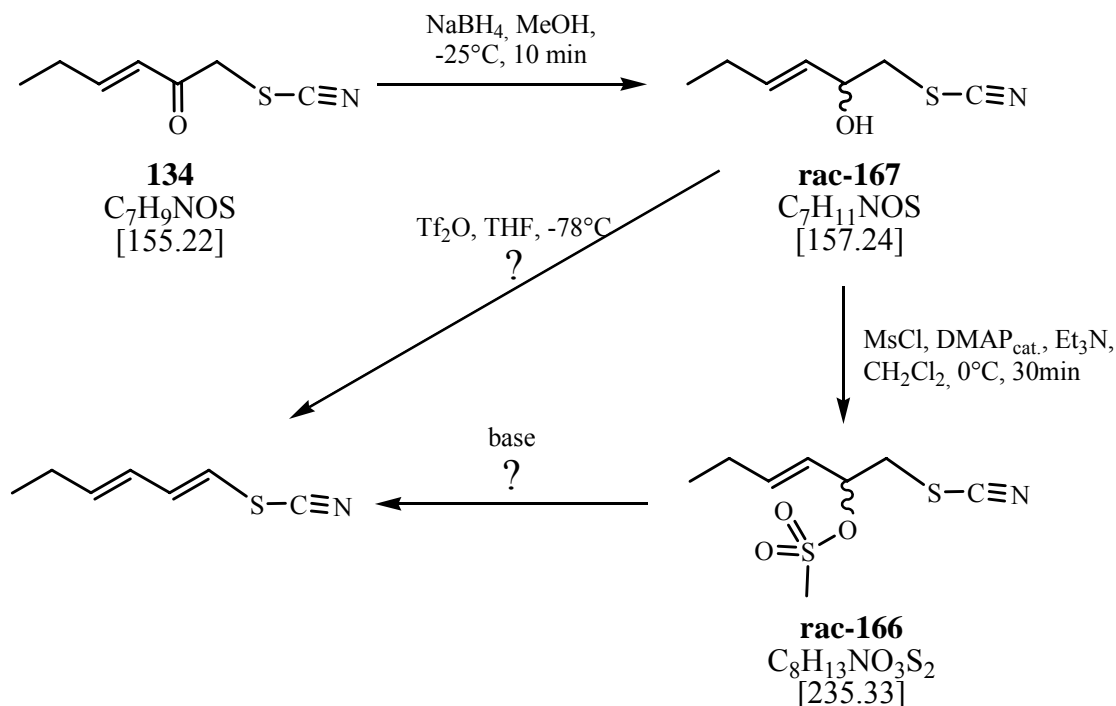
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 6.45 (dt, ³J(4-3)= 15.9, ³J(4-5)= 6.5, 1H, H-C(4)) ; 5.56 (dt, ³J(3-4)= 15.9, ⁴J(3-5)= 1.7, 1H, H-C(3)) ; 2.19 (qdd, ³J(5-6)= 7.4, ³J(5-4)= 6.5, ⁴J(5-3)= 1.7, 2H, H-C(5)) ; 1.04 (t, ³J(6-5)= 7.4, 3H, H-C(6))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 152.5 (C(4)), 107.2 (C(3)), 107.0 (C(1¹)), 98.9 (C(2)), 59.9 (C(1)), 26.5 (C(5)), 12.6 (C(6))

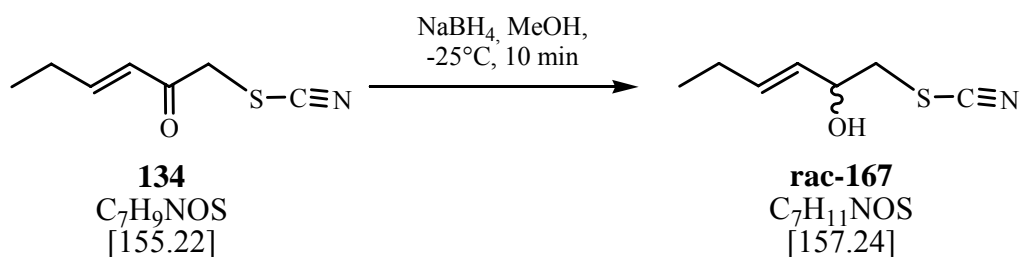


162
C₇H₇NS
[137.20]

10.2.6.2 Etude de la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène à partir de l'énone **134** :
Schéma de synthèse



10.2.6.3 Etude de la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène à partir de l'énone **134** :
synthèse du (*E*)-1-thiocyanatohex-3-én-2-ol **rac-167**



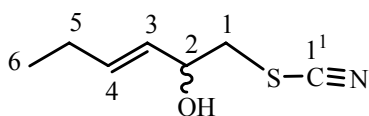
0.134 g (3.0éq. = 3.54 mmol) de borohydrure de sodium sont solubilisés dans 3.5 ml de méthanol dans un bicol sec de 25 ml, sous atmosphère d'argon. Après 10 minutes d'agitation magnétique à température ambiante, une solution de 0.183 g d'énone **134** dans 4.7 ml de méthanol est instillée en 5 minutes. La solution jaune intense est agitée magnétiquement à température ambiante pendant 10 minutes et 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl sont ajoutés. La phase aqueuse est lavée 3 fois avec 100 ml de dichlorométhane, les phases chlorées sont séchées (MgSO_4) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 0.174 g d'alcool allylique **rac-167** pur qui ne nécessite pas de purification supplémentaire pour l'étape suivante.

Rendement : 0.174 g (94%)

Rf (dichlorométhane) = 0.11

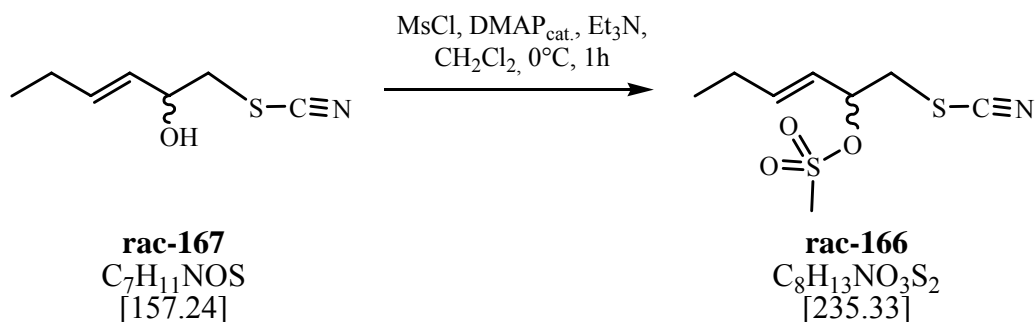
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 5.95 (dtm, $^3\text{J}(4-3)=15.4$, $^3\text{J}(4-5)=6.3$, 1H, H-C(4)) ; 5.56 (dt, $^3\text{J}(3-4)=15.4$, $^3\text{J}(3-2)=7.5$, $^4\text{J}(3-5)=1.6$, 1H, H-C(3)) ; 5.00 (ddm, $^3\text{J}(2-1)=7.8$, $^3\text{J}(3-2)=7.5$, 1H, H-C(2)) ; 3.43-3.24 (ddm, $^3\text{J}(1a-2)=7.8$, 2H, H-C(1)) ; 2.10 (qddm, $^3\text{J}(5-6)=7.4$, $^3\text{J}(5-4)=6.3$, $^4\text{J}(5-3)=1.6$, 2H, H-C(5)) ; 1.82 (s, 1H, H-O) ; 1.02 (t, $^3\text{J}(6-5)=7.4$, 3H, H-C(6))

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 139.2 (C(4)), 124.2 (C(3)), 84.4 (C(2)), 35.9 (C(1)), 25.3 (C(5)), 13.0 (C(6))



rac-167
 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$
 $[157.24]$

10.2.6.4 Etude de la synthèse du 1-thiocyanatohexa-1,3-diène à partir de l'énone **134** :
Synthèse du méthanesulfonate de (*E*)-1-thiocyanatohex-3-én-2-yle **rac-166**



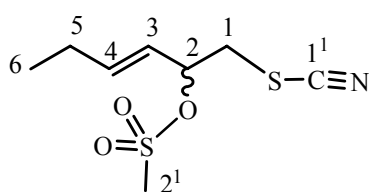
0.207 g (1.32 mmol) d'alcool allylique **rac-167** sont solubilisés dans 15 ml de dichlorométhane dans un bicol sec de 50 ml sous atmosphère d'argon et la solution trouble est refroidie à -45°C . 0.403 g (3.0éq. = 4.00 mmol) de triéthylamine, 16 mg (0.1éq. = 0.13 mmol) de DMAP et 0.230 g (1.5éq. = 2.00 mmol) de chlorure de mésyle sont ajoutés successivement. Après réchauffement à 0°C , la solution trouble est agitée magnétiquement à température ambiante pendant 1h et versée dans 50 ml d'une solution aqueuse de HCl 3%. La phase organique est, après dilution dans le dichlorométhane, lavée 2 fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , séchée (MgSO_4) et évaporée *in vacuo* pour donner 0.170 g de méthanesulfonate **rac-166** pur qui ne nécessite pas de purification supplémentaire pour l'étape suivante. Le produit peut être purifié par chromatographie sur 25 g de silice en prenant comme éluant du dichlorométhane.

Rendement : 0.170 g (56%)

Rf (dichlorométhane/méthanol 99:1) = 0.56

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 6.04 (dtm, $^3\text{J}(4-3)=15.4$, $^3\text{J}(4-5)=6.3$, 1H, H-C(4)) ; 5.56 (dm, $^3\text{J}(3-4)=15.4$, 1H, H-C(3)) ; 5.25-5.10 (m, 1H, H-C(2)) ; 3.56-3.28 (ddm, $^3\text{J}(1a-2)=7.8$, 2H, H-C(1)) ; 3.04 (s, 1H, H-C(2¹)) ; 2.10 (qdm, $^3\text{J}(5-6)=7.4$, $^3\text{J}(5-4)=6.3$, $^4\text{J}(5-3)=1.6$, 2H, H-C(5)) ; 1.02 (t, $^3\text{J}(6-5)=7.4$, 3H, H-C(6))

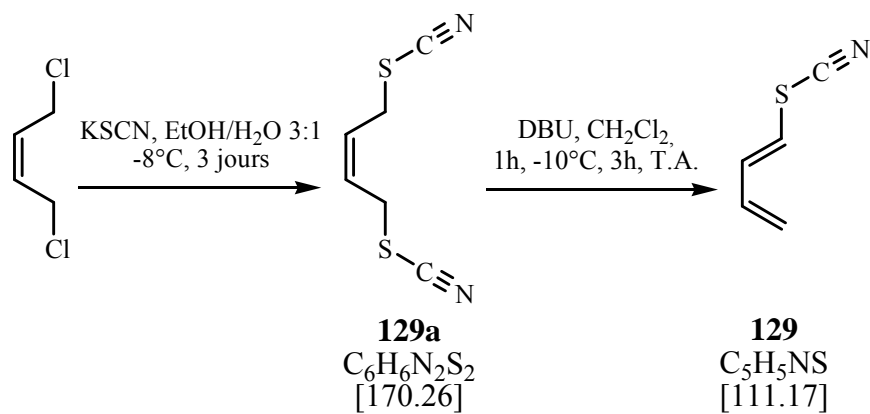
$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 141.4 (C(4)), 122.4 (C(3)), 84.8 (C(2)), 41.9 (C(2¹)), 27.0 (C(1)), 25.3 (C(5)), 12.8 (C(6))



10.3. Etudes de Réactions Tandem Diels-Alder / Réarrangement Sigmatropique [3,3]

10.3.1. Synthèse du produit tandem modèle (178)

10.3.1.1 Synthèse du (*E*)-1-thiocyanatobuta-1,3-diène 129



11,951 g (95,61 mmol) de (Z)-1,4-dichlorobut-2-ène sont solubilisés dans 57 ml d'éthanol dans un erlenmeyer de 100 ml. 18,582 g (2 éq = 191,22 mmol) de thiocyanate de potassium sont dissous dans 19 ml d'eau et la solution aqueuse est ajoutée dans l'erlenmeyer. La solution est portée à -8°C pendant 3 jours. Après l'évaporation de l'éthanol, le produit **129a** est extrait deux fois de la phase aqueuse avec 150 ml de dichlorométhane et la phase chlorée est séchée (MgSO₄) puis évaporée *in vacuo* pour donner 12,900 g de cristaux jaunes de (Z)-1,4-bis-thiocyanatobut-2-ène **129a** qui ne nécessitent aucune purification supplémentaire.

Rendement : 12,900 g (79%)

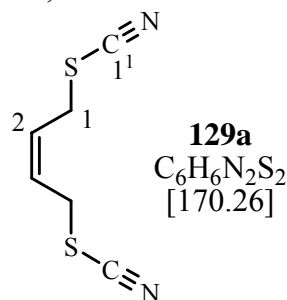
Rf (dichlorométhane) = 0,36

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ_{H} (ppm) = 6.03 (m, 2H, H-C(2)) ; 3.73-3.68 (m, 4H, H-C(1))

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) : δ_{C} (ppm) = 128.4 (C(2)), 111.6 (C(1¹)), 30.0 (C(1))

GC-MS (GC1, P2) : RT = 10.05 ; 170 (7, M⁺), 169 (26), 143 (20), 111 (10), 98 (100), 72 (72)

IR (KBr): (3435br), 2948w, 2153s, 1766w, 1442m, 1389w, 1225m, 1063w, 934m, 872w, 787s, 685m, 627m, 529w, 493w, 462w, 409m



10.620 g (62.00 mmol) de (Z)-1,4-bis-thiocyanatobut-2-ène **129a** sont solubilisés dans 90 ml de dichlorométhane dans un bicol de 1l sec sous atmosphère d'argon et la solution incolore est refroidie à -10°C. Une solution de 9.500 g (62,00 mmol) de DBU dans 90 ml de dichlorométhane est instillée à l'aide d'une ampoule à brome pendant 25 minutes. Le milieu réactionnel est laissé à -10°C pendant 1h et à température ambiante pendant 3h. La solution chlorée verte est lavée deux fois avec 150 ml d'eau, séchée (MgSO₄) puis évaporée *in vacuo* pour donner 6.950 g d'une huile brune qui est distillée au four à boules à 90°C à une pression de 10⁻¹ mbar pour donner 4.913 g de (1E)-1-thiocyanatobudadiène **129** sous la forme d'une huile jaune pâle.

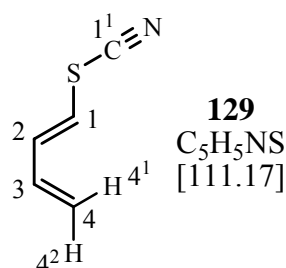
Rendement : 4.913 g (71%)

Rf (dichlorométhane) = 0,70

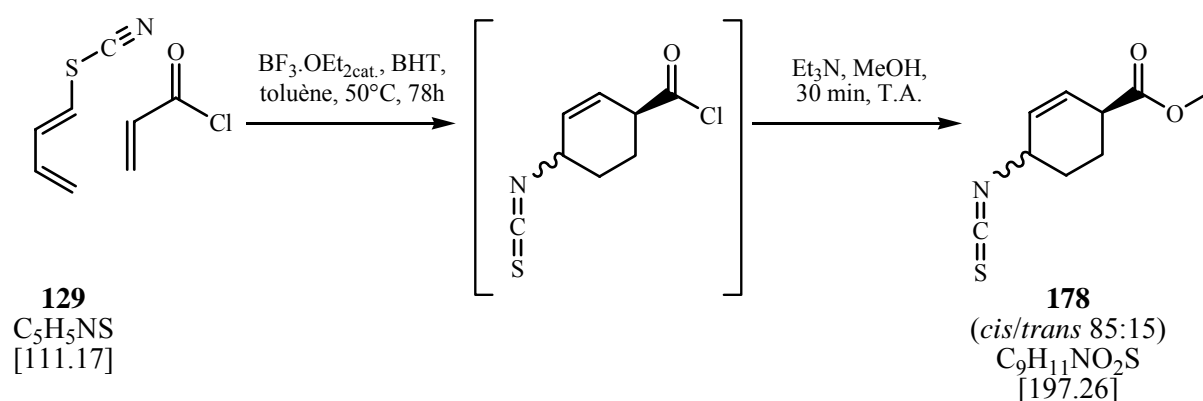
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ_{H} (ppm) = 6.59 (dddm, ³J(2-1) = 14.6, ³J(2-3) = 10.6, ⁴J(2-4) = 0.7, 1H, H-C(2)) ; 6.35 (dddd, ³J(3-4¹) = 16.9, ³J(3-2) = 10.6, ³J(3-4²) = 10.1, ⁴J(3-1) = 0.6, 1H, H-C(3)) ; 6.02 (ddm, ³J(1-2) = 14.6, ⁴J(1-3) = 0.6, 1H, H-C(1)) ; 5.32 (ddddm, ³J(4¹-3) = 16.9, ³J(4²-3) = 10.1, ⁴J(4¹-4²) = 1.2, ³J(4-2) = 0.7, 2H, H-C(4))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ_{C} (ppm) = 138.4 (C(2)), 133.5 (C(3)), 121.3 (C(4)), 112.9 (C(1)), 109,6 (C(1¹))

GC-MS (GC1, P2) : RT = 3.85 ; 112 (6), 111 (26, M⁺), 84 (100), 58.23 (56)



10.3.1.2 Synthèse du 4-isothiocyanatocyclohex-2-énecarboxylate de méthyle **178**



Une solution 4.700 g de (1*E*)-1-thiocyanatobudadiène **129** (42.3 mmol), de chlorure d'acryloyle fraîchement distillé (11.48 g, 3 eq, 126.8 mmol), de BF₃·OEt₂ (598 mg, 0,1 eq, 4.2 mmol) dans 78 ml de toluène sec est maintenue à 50 °C pendant 78 h. sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante pendant 2 h. Une solution de 12.800 g de triéthylamine (3 eq. = 126.8 mmol) dans 23 ml de méthanol est instillée au mélange réactionnel sous agitation magnétique pendant 30 min. 150 ml d'éther diéthylique sont ajoutés au milieu réactionnel qui est par la suite lavé 2 fois avec 220 ml d'eau. Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et concentrées *in vacuo*. Le résidu est ensuite purifié par colonne chromatographique avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 95:5. 4.890 g de mélange d'isomères *cis*-**178**/*trans*-**178** 85:15 facilement séparables avec cet éluant sont obtenus sous la forme d'une huile brune.

Rendement : 4.890g de mélange d'isomères *cis*-**178**/*trans*-**178** 85:15 (60%)

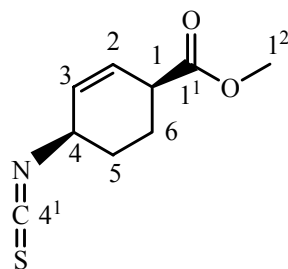
cis-**178** :

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0,39

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 6.02 (ddd, ³J(2-3) = 10.0, ³J(2-1) = 3.2, ⁴J(2-4) = 1.6, 1H, H-C(2)) ; 5.81 (ddm, ³J(3-2) = 10.0, ³J(3-4) = 3.2, 1H, H-C(3)) ; 4.22 (dm, ³J(4-3) = 3.2, ⁴J(4-2) = 1.6, 1H, H-C(4)) ; 3.69 (s, 3H, H-C(1¹)) ; 3.04 (dm, ³J(1-2) = 3.2, 1H, H-C(1)) ; 2.05-1.94 & 1.93-1.84 (m, 4H, H-C(5) & H-C(6))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ_C(ppm) = 172.9 (C(1¹)), 132.2 (C(4¹)), 129.0 (C(2)), 126.5 (C(3)), 52.2 (C(1²)), 51.4 (C(4)), 40.5 (C(1)), 28.3 (C(5)), 21.3 (C(6))

GC-MS (GC1, P2) : RT = 13.00 ; 197 (25, M⁺), 196 (69), 165 (69), 139 (100), 137 (71), 107 (40), 79 (91)



cis-**178**
C₉H₁₁NO₂S
[197.26]

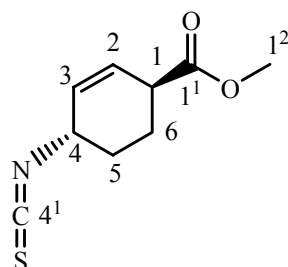
trans-178 :

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0,45

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 5.98 (ddd, ³J(2-3) = 10.0, ³J(2-1) = 3.4, ⁴J(2-4) = 1.8, 1H, HC(2)) ; 5.82 (ddm, ³J(3-2) = 10.0, ³J(3,4) = 2.8, 1H, HC(3)) ; 4.25 (dm, ³J(4-3) = 2.8, ⁴J(4,2) = 1.8, 1H, HC(4)) ; 3.68 (s, 3H, H-C(1²)) ; 3.16 (dm, ³J(1-2) = 3.4, 1H, HC(1)) ; 2.18-2.01 & 1.91-1.77 (m, 4H, H-C(5) & H-C(6))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 173.5 (C(1¹)), 132.7 (C(4¹)), 128.9 (C(2)), 127.4 (C(3)), 52.5 (C(1²)), 52.3 (C(4)), 40.7 (C(1)), 28.9 (C(5)), 22.4 (C(6))

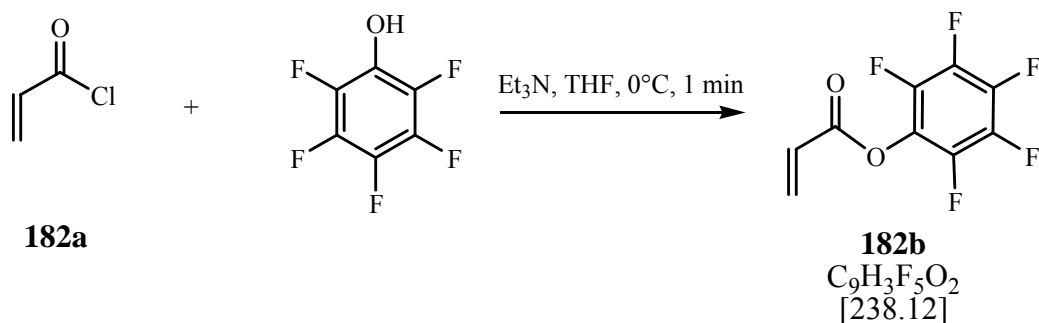
GC-MS (GC1, P2) : RT = 12.19 ; 197 (6, M⁺), 149 (3), 139 (15), 137 (91), 95 (4), 79 (100)



trans-**178**
C₉H₁₁NO₂S
[197.26]

10.3.2. Synthèse de diénophiles acycliques

10.3.2.1 Synthèse de l'acrylate de pentafluorophényle **182b**



3.396 g (18.45 mmol) de 2,3,4,5,6-pentafluorophénol sont dissous dans 60 ml de THF fraîchement distillé (0.3 M) dans un bicol 250 ml sec sous atmosphère d'argon à 0°C. Un volume de 1.65 ml (1.10éq. = 20.34 mmol) de chlorure d'acryloyle, puis 3.20 ml (1.25éq. = 20.34 mmol) de triéthylamine sont instillés à 0°C. Après 1 minute d'agitation magnétique, la solution laiteuse est diluée dans 150 ml d'acétate d'éthyle, lavée successivement avec 150 ml d'eau et 150 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase organique est séchée (MgSO₄), évaporée et les 5.010 g de l'huile de couleur caramel sont filtrés sur gel de silice en prenant comme éluant hexane/dichlorométhane 2:1 pour donner 3.481g d'un liquide incolore de l'acrylate **182b** pur.

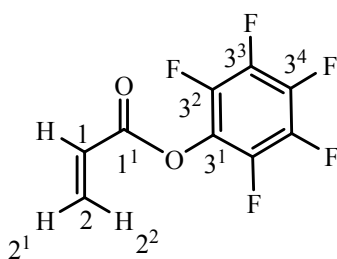
Rendement : 3.481 g (79%)

Rf (hexane/dichlorométhane 2:1) = 0.72

¹⁹F-RMN (188MHz, CDCl₃) : δ_F(ppm) = -153.0 (dm, ³J(3²-3³)= 16.5, 2F, F-C(3²)) ; -158.4 (t, ³J(3⁴-3³)= 21.3, 1F, F-C(3⁴)) ; -158.4 (ddm, ³J(3³-3⁴)= 21.3, ³J(3³-3²)= 16.5, 2F, F-C(3³))

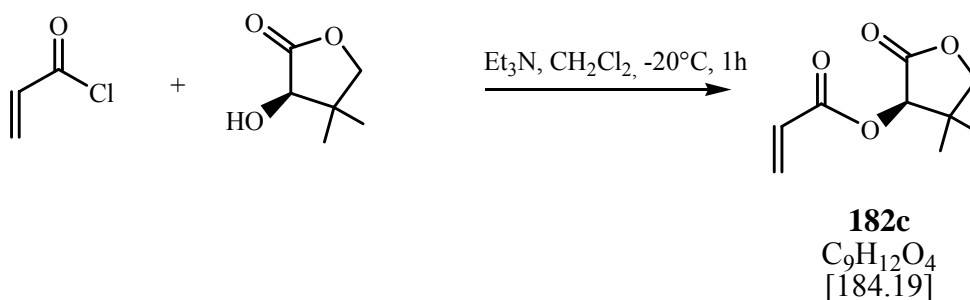
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 6.72 (dd, ³J(2²-1)= 17.2, ²J(2²-2¹)= 0.9, H-C(2²)) ; 6.37 (dd, ³J(1-2²)= 17.2, ³J(1-2¹)= 10.5, 1H, H-C(1)) ; 6.18 (dd, ³J(2¹-1)= 10.5, ²J(2¹-2²)= 0.9, H-C(2¹)) ; 5.44 (s, 1H, H-C(3¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 161.8 (C(1¹)), 142.7-136.8 (C(3¹), C(3²), C(3³), C(3⁴)), 135.6 (C(2)), 125.1 (C(1))



182b
 $\text{C}_9\text{H}_3\text{F}_5\text{O}_2$
 [238.12]

10.3.2.2 Synthèse de l'acrylate de (*R*)-4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yle **182c**



3.903 g (30.00 mmol) de D-pantolactone sont dissous dans 28 ml de dichlorométhane dans un bicol 100 ml sec sous atmosphère d'argon, 4.550 g (1.50éq. = 45.00 mmol) de triéthylamine sont ajoutés et le milieu réactionnel est refroidi à -40°C. Une solution de 3.400 g (1.25éq. = 37.56 mmol) de chlorure d'acryloyle dans 8 ml de dichlorométhane est instillée à -40°C durant 20 minutes sous agitation magnétique. Après l'introduction, la solution est agitée magnétiquement à une température de -20°C pendant 1h. Après réchauffement à 5°C, les sels de triéthylammonium sont filtrés, le filtrat est lavé avec 20 ml d'une solution aqueuse de HCl 1N, puis avec 20 ml une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et avec 20 ml d'eau. La phase organique est séchée (MgSO₄), évaporée *in vacuo* pour donner 3.900 g d'un liquide jaune de l'acrylate **182c** pur.

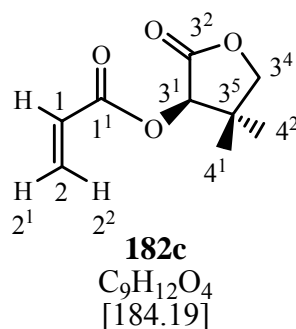
Rendement : 3.900 g (71%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0.51

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) **182c** + impuretés : δ_H(ppm) = 6.49 (dd, ³J(2²-1)= 17.3, ²J(2²-2¹)= 1.2, H-C(2²)) ; 6.19 (dd, ³J(1-2²)= 17.3, ³J(1-2¹)= 10.5, 1H, H-C(1)) ; 5.96 (dd, ³J(2¹-1)= 10.5, ²J(2¹-2²)= 1.2, H-C(2¹)) ; 5.41 (s, 1H, H-C(3¹)) ; 4.03 (s, 2H, H-C(3⁴)) ; 1.19 (s, 3H, H-C(4¹) ou H-C(4²)) ; 1.10 (s, 3H, H-C(4¹) ou H-C(4²))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : 172.4 (C(1¹)), 164.9 (C(3²)), 132.9 (C(2)), 127.0 (C(1)), 76.3 (C(3⁴)), 75.2 (C(3¹)), 40.4 (C(3⁵)), 23.0 (C(4¹) ou C(4²)), 19.9 (C(4¹) ou C(4²))

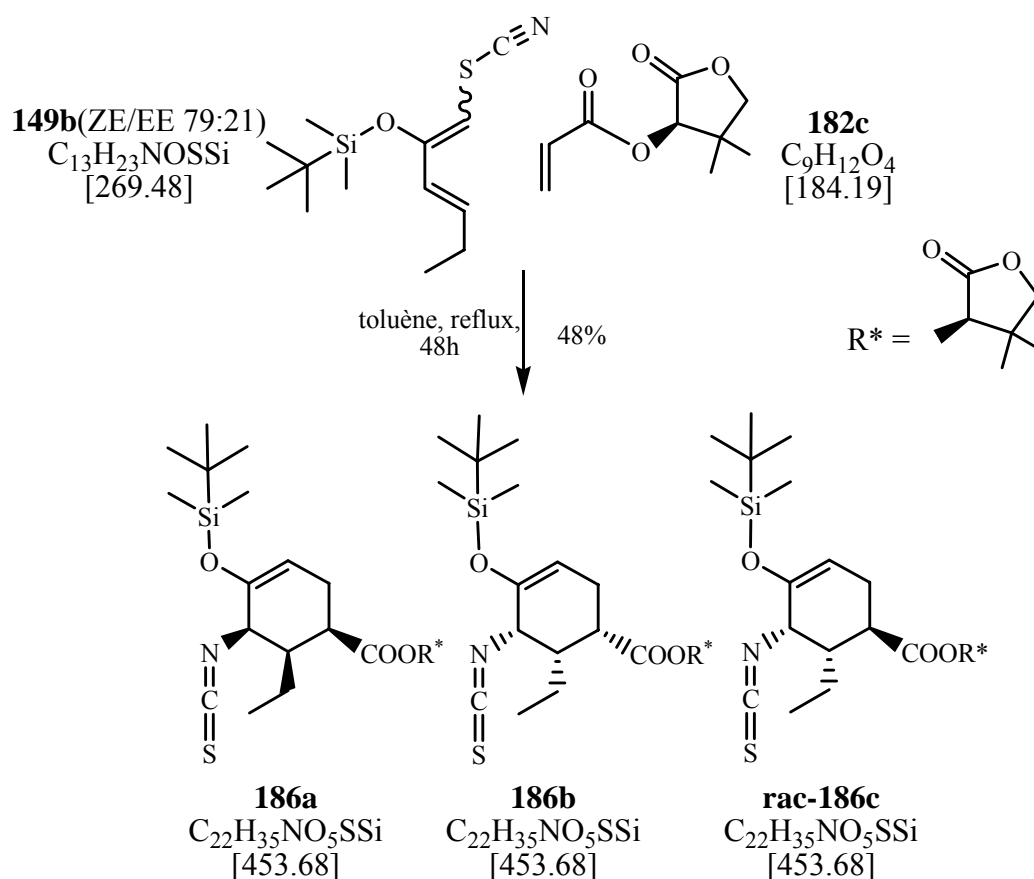
IR (film) : (3565w, 3454w), 2971m, 2935m, 2912m, 2879w, 1794vs, 1737vs, 1634m, 1467m, 1407s, 1376m, 1295m, 1260s, 1182vs, 1157vs, 1099s, 1082m, 1033m, 1014s, 997s, 808m



10.3.3. Synthèse de produits tandem Diels-Alder /réarrangement sigmatropique [3,3] à partir de diénophiles acycliques

10.3.3.1 Synthèse du 4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-6-éthyl-5-isothiocyanato-cyclohex-3-ène-carboxylate de 4,4-diméthyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yle **186a-b** et **rac-186c**

0.720 g (2.67 mmol) de butadiène **149b** (ZE/EE 79:21) fraîchement préparé sans purification complémentaire selon la procédure **PG2** (méthode D) sont dissous dans 2.5 ml de toluène dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.396 g (2.15 mmol) d'acrylate **182c** sont ajoutés sous agitation magnétique à température ambiante, au milieu réactionnel qui est porté au reflux du toluène. Après 48h de reflux, le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner environ 1 g de résidu brun qui est chromatographié sur 100 g de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 9:1 pour donner 0.460 g d'une huile jaune de mélange de 4 isomères **186a-b** et **rac-186c**.



Rendement : 0.460 g (48%) de mélange de 4 isomères **186a-b** et **rac186c**

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0.62

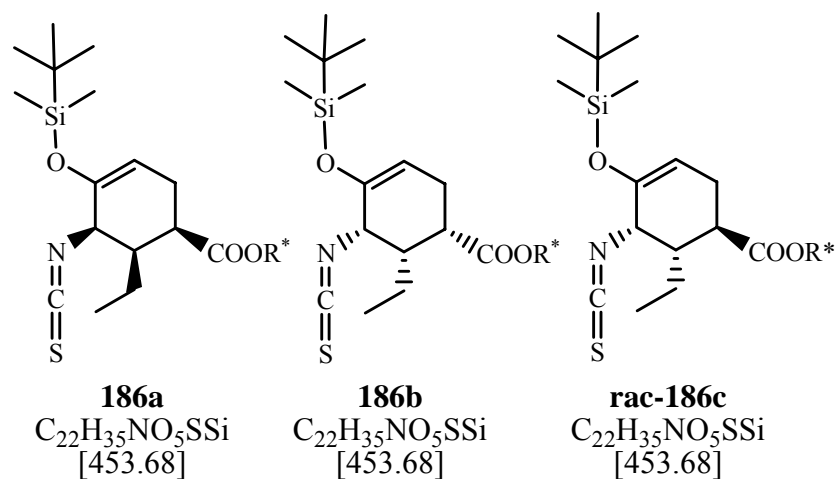
GC-MS (GC1,P1) :

RT= 24.84 ; 396 (20), 337 (26), 266 (100), 238 (42), 179 (44), 159 (77)

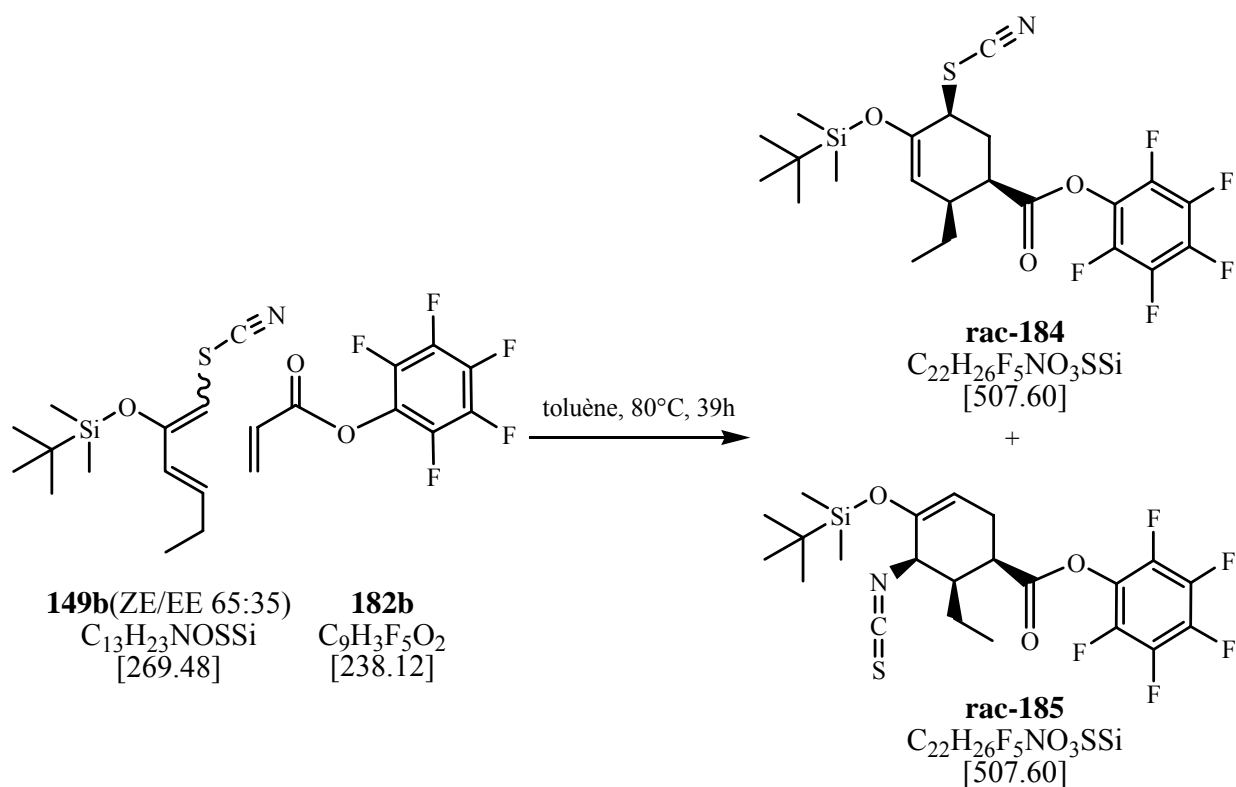
RT= 24.93 ; 396 (21), 337 (27), 266 (100), 238 (41), 179 (42), 159 (92)

RT= 25.54 ; 396 (10), 337 (16), 266 (100), 238 (30), 179 (30), 159 (38)

RT= 25.95 ; 396 (10), 337 (14), 266 (100), 238 (22), 179 (28), 159 (23)



10.3.3.2 Synthèses du perfluorophényl 4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2-éthyl-5-thiocyanatocyclohex-3-èncarboxylate **rac-184** et du perfluorophényl 4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-6-éthyl-5-isothiocyanatocyclohex-3-èncarboxylate **rac-185**



0.657 g (2.44 mmol) de butadiène **149b** (ZE/EE 65:35) fraîchement préparé sans purification complémentaire selon la procédure **PG2** (méthode D) sont dissous dans 5 ml de toluène dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 1.060 g (4.45 mmol) d'acrylate **182c** sont ajoutés sous agitation magnétique à température ambiante, au milieu réactionnel qui est porté à 80°C. Après 39h, le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner environ 1 g de résidu brun qui est chromatographié sur 100 g de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/dichlorométhane 2:1 pour donner 0.276 g d'un solide jaune de **rac-184**. Un mélange

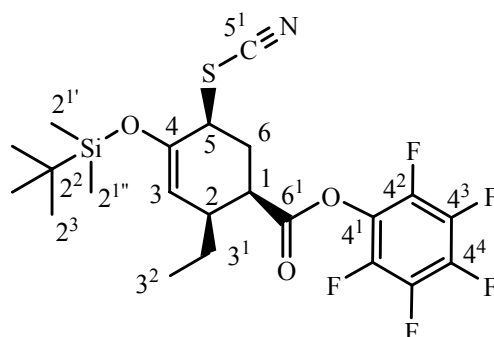
du produit réarrangé **rac-185** et de l'excès de l'acrylate **182b** inséparables par chromatographie est aussi isolé.

Rendement : 0.276 g (35%) de **rac-184**

Rf (hexane/ dichlorométhane 1:1) = 0.41

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 5.30-5.27 (m, H-C(3)) ; 3.94 (dm, $^3J(5-6_{ax})=10.5$, 1H, H-C(5)) ; 3.20-3.14 (m, 1H, H-C(1)) ; 2.74-2.70 (m, 1H, H-C(2)) ; 2.69-2.62 (m, 1H, H-C(6_{eq})) ; 2.41 (dm, $^3J(5-6_{ax})=10.5$, 1H, H-C(6_{ax})) ; 1.62-1.42 (qm, $^3J(3^1-3^2)=7.3$, 2H, H-C(3¹)) ; 1.03 (t, $^3J(3^2-3^1)=7.3$, 3H, H-C(3²)) ; 0.97 (s, 9H, H-C(2³)) ; 0.25 (s, 3H, H-C(2¹) ou H-C(2^{1''})) ; 0.23 (s, 3H, H-C(2^{1'}) ou H-C(2^{1'''}))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 168.7 (C(6¹)), 145.4 (C(4)), 143.0-136.0 (C(4¹), C(4²), C(4³), C(4⁴)), 111.2 (C(5¹)), 110.2 (C(3)), 48.0 (C(5)), 43.3 (C(1)), 29.0 (C(6)), 25.7 (C(2³)), 25.6 (C(3¹)), 18.3 (C(2²)), 11.9 (C(3²)), -4.5 (C(2^{1'}) ou C(2^{1''})), -4.6 (C(2^{1'}) ou C(2^{1'''}))



rac-184

C₂₂H₂₆F₅NO₃SSi
[507.60]

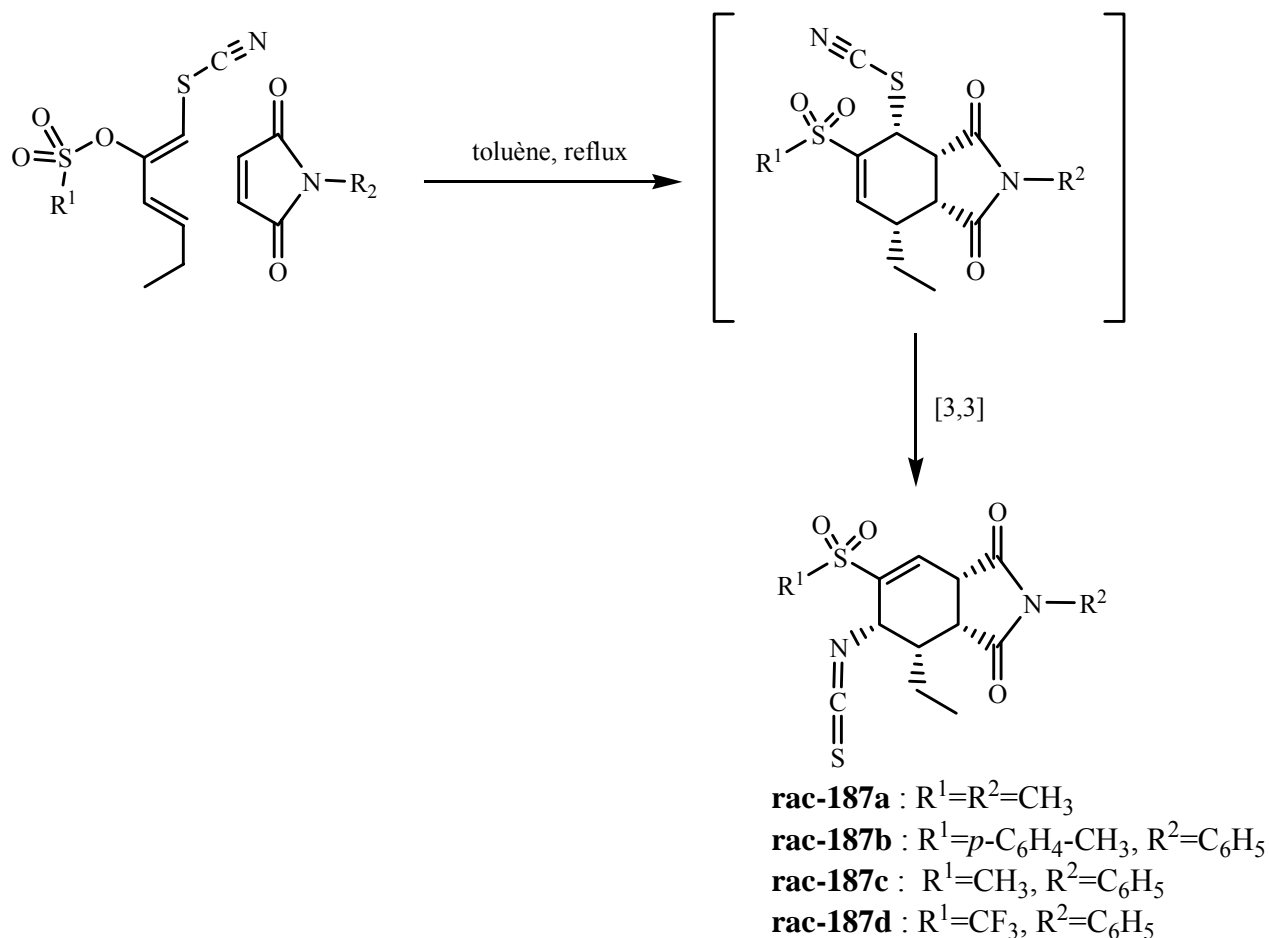
Produit réarrangé **rac-185** :

Rendement : traces

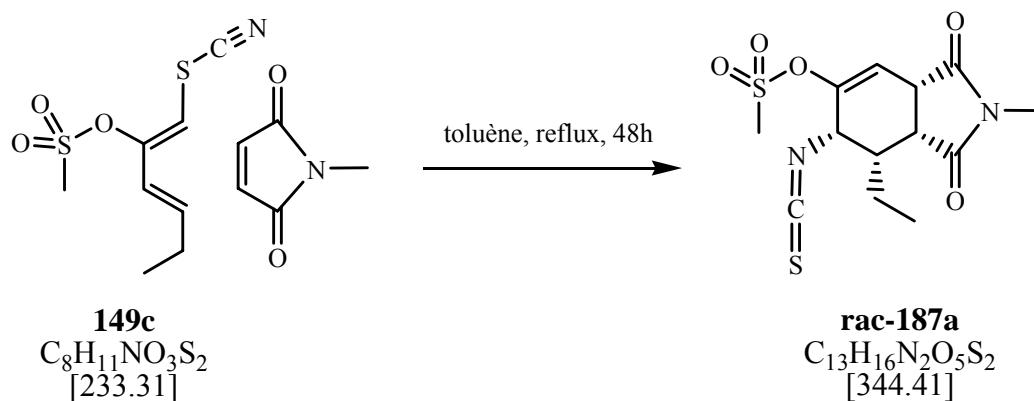
Rf (hexane/ dichlorométhane 1:1) = 0.46

10.3.4. Synthèse de produits tandem Diels-Alder / réarrangement sigmatropique [3,3] (*rac-185a-d*) à partir de diénophiles cycliques de type pyrrole-2,5-dione *N*-substitué

10.3.4.1 Schéma de synthèse



10.3.4.2 Synthèse du méthanesulfonate de 7-éthyl-6-isothiocyanato-2-méthyl-1,3-dioxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yle **rac-187a**



0.233 g (1.00 mmol) de butadiène **149c** pur sont dissous dans 5 ml de toluène dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.111 g (1.00 mmol) de *N*-méthylmaléimide sont ajoutés sous agitation magnétique et le milieu réactionnel est porté à reflux du toluène. Après 48h de reflux, le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner 0.360 g de résidu brun qui est

chromatographié sur 36 g de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 4:1 pour donner 0.035 g d'une huile jaune de **rac-187a**.

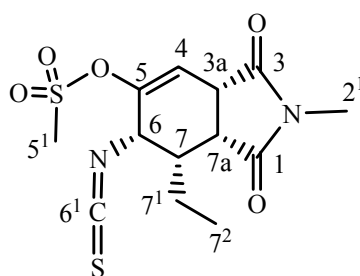
Rendement : 0.035 g (10%)

Rf (hexane/ acétate d'éthyle 4:1) = 0.14

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 6.08 (d, ³J (4,3a)= 4.9, 1H, H-C(4)); 4.42 (d, ³J(6,7)= 3.1, 1H, H-C(6)); 3.71 (dd, ³J (3a,7a)= 8.5, ³J (3a,4)= 4.9, 1H, H-C(3a)); 3.20 (s, 3H, H-C(5¹)); 3.14 (dd, ³J (7a,3a)= 8.5, ³J(7a,7)= 5.8, 1H, H-C(7a)); 3.03 (s, 3H, H-C(2¹)); 2.22-2.13 (dddm, ³J (7,7¹)= 6.1, ³J(7,7a)= 5.8, ³J(7,6)= 3.1, 2H, H-C(7¹) & H-C(7)); 2.03 (qd, ³J (7¹,7²)= 7.1, ³J (7¹,7)= 6.1, 1H, H-C(7¹)); 1.09 (t, ³J (7²,7¹)= 7.2, 3H, H-C(7²))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 175.2 (C(1) ou C(3)), 174.6 (C(1) ou C(3)), 146.0 (C(5)); 138.0 (C(6¹)); 115.2 (C(4)); 56.1 (C(6)); 42.1 (C(7)); 41.7 (C(3a)); 38.7 (C(5¹)); 37.4 (C(7a)); 25.6 (C(2¹)); 22.2 (C(7¹)); 11.9 (C(7²)).

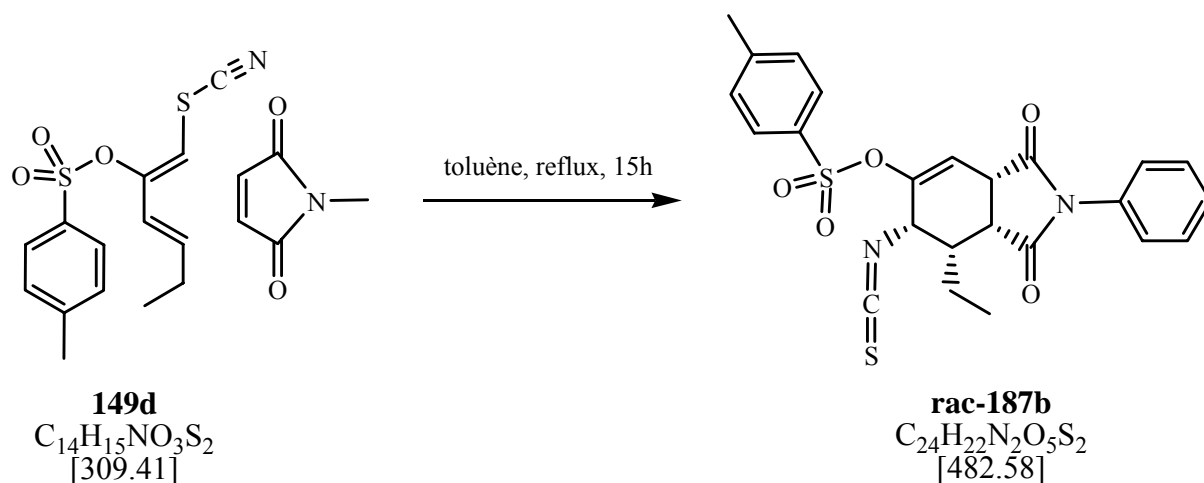
IR (film) : (3459w), 2961m, 2932m, 2065s, 1777s, 1703s, 1434s, 1371s, 1284s, 1219w, 1185s, 1148m, 1106s, 1025m, 971m, 946m, 913m, 871s, 803s, 782m, 743m, 521m



rac-187a

C₁₃H₁₆N₂O₅S₂
[344.41]

10.3.4.2 Synthèse du 4-méthylbenzenesulfonate de 7-éthyl-6-isothiocyanato-1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yle **rac-187b**



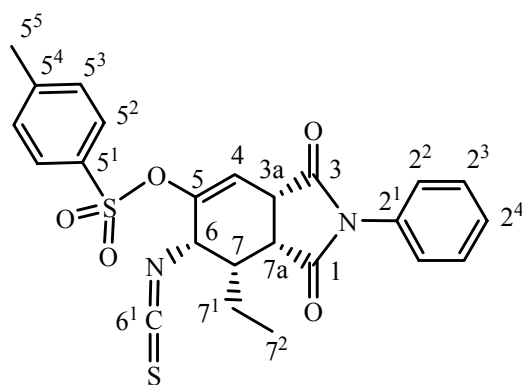
0.029 g (0.09 mmol) de butadiène **149d** pur sont dissous dans 0.7 ml de toluène dans un bicol de 10 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.018 g (0.10 mmol) de *N*-phénylmaléimide sont ajoutés sous agitation magnétique et le milieu réactionnel est porté à reflux du toluène. Après 15h de reflux, la disparition des signaux ^1H -RMN du butadiène **149d** est observée et le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner 0.044 g de résidu brun qui est chromatographié sur 7 g de silice en prenant comme éluant un gradient de mélange hexane/acétate d'éthyle 4:1 à l'acétate d'éthyle pur pour donner 0.014 g d'une huile jaune de **rac-187b**.

Rendement : 0.014 g (31%)

Rf (hexane/ acétate d'éthyle 6:1) = 0.08

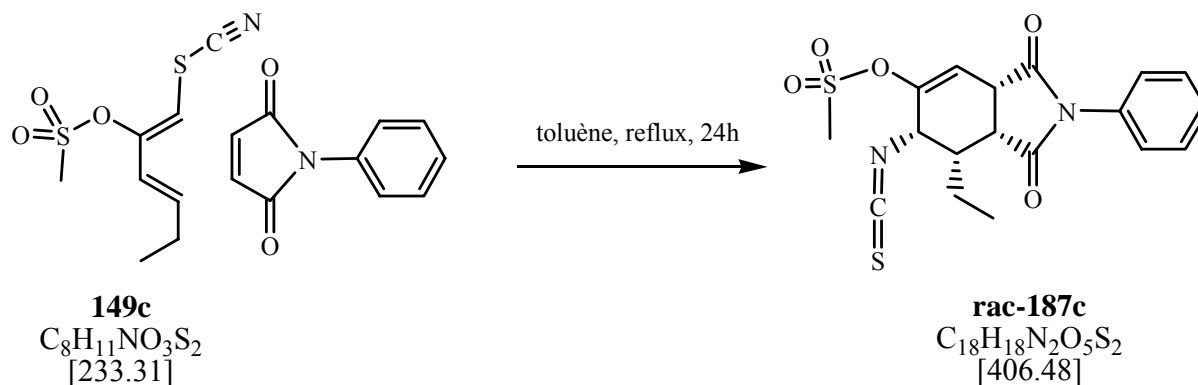
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 7.79 (dm, $^3\text{J}(5^2,5^3)=8.3$, 2H, H-C(5^2)) ; 7.53-7.43 (m, 2H, H-C(2^3)) ; 7.43-7.38 (m, 1H, H-C(2^4)) ; 7.32-7.28 (m, 2H, H-C(2^2)) ; 7.18 (dm, $^3\text{J}(5^3-5^2)=8.3$, 2H, H-C(5^3)) ; 5.98 (d, $^3\text{J}(4,3a)=5.0$, 1H, H-C(4)) ; 4.46 (d, $^3\text{J}(6,7)=2.9$, 1H, H-C(6)) ; 3.76 (ddm, $^3\text{J}(3a,7a)=8.8$, $^3\text{J}(3a,4)=5.0$, 1H, H-C(3a)) ; 3.22 (ddm, $^3\text{J}(7a,3a)=8.8$, $^3\text{J}(7a,7)=5.0$, 1H, H-C(7a)) ; 2.40 (s, 3H, H-C(5^5)) ; 2.24-2.08 (dddm, $^3\text{J}(7,7^1)=6.6$, $^3\text{J}(7,7a)=5.0$, $^3\text{J}(7,6)=2.9$, 2H, H-C(7^1) & H-C(7)) ; 2.03 (qd, $^3\text{J}(7^1,7^2)=7.3$, $^3\text{J}(7^1,7)=6.6$, 1H, H-C(7^1)) ; 1.09 (t, $^3\text{J}(7^2,7^1)=7.3$, 3H, H-C(7^2))

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 174.0 (C(3)), 173.5 (C(1)), 146.5 (C(5)), 146.4 (C(2^1)), 137.4 (C(6^1)), 131.4 (C(5^1) ou C(5^4)), 131.3 (C(5^1) ou C(5^4)), 130.3 (C(2^2)), 129.2 (C(2^3)), 128.9 (C(2^4)), 128.7 (C(5^2)), 126.8 (C(5^3)), 113.6 (C(4)), 55.7 (C(6)), 42.4 (C(7)), 41.6 (C(3a)), 37.4 (C(7a)), 25.6 (C(2^1)), 22.1 (C(7^1)), 21.9 (C(5^5)), 11.9 (C(7^2))



rac-187b
 $C_{24}H_{22}N_2O_5S_2$
 [482.58]

10.3.4.3 Synthèse du méthanesulfonate de 7-éthyl-6-isothiocyanato-1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yle **rac-187c**



0.183 g (0.78 mmol) de butadiène **149c** pur sont dissous dans 8 ml de toluène dans un bicol de 50 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.149 g (0.86 mmol) de *N*-phénylmaléimide sont ajoutés sous agitation magnétique et le milieu réactionnel est porté à reflux du toluène. Après 24h de reflux, la disparition des signaux 1H -RMN du butadiène **149c** est observée et le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner 0.183 g de résidu brun qui est chromatographié sur 10 g de silice en prenant comme éluant un gradient de mélange dichlorométhane/méthanol 100:0 à 95:5 pour donner 0.105 g d'un solide beige de **rac-187c** qui peut être recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner des cristaux blancs.

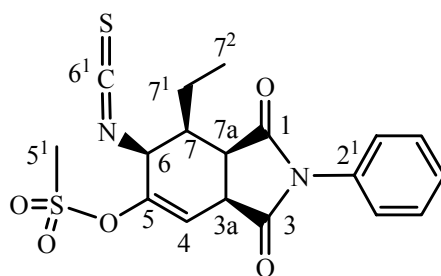
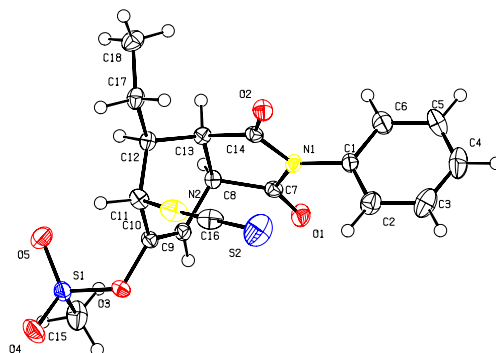
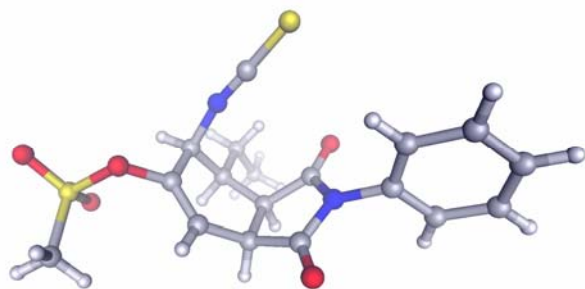
Rendement : 0.105 g (33%)

Rf (dichlorométhane) = 0.38

1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ_H (ppm) = 7.53-7.45 (m, 2H, H-C(2³)) ; 7.43-7.38 (m, 1H, H-C(2⁴)) ; 7.35-7.28 (m, 2H, H-C(2²)) ; 6.15 (d, $^3J(4,3a) = 4.8$, 1H, H-C(4)) ; 4.60 (d, $^3J(6,7) = 2.9$, 1H, H-C(6)) ; 3.87 (ddd, $^3J(3a,7a) = 8.7$, $^3J(3a,4) = 4.8$, $^4J(3a,7) = 0.8$, 1H, H-C(3a)) ; 3.32 (dd, $^3J(7a,3a) = 8.7$, $^3J(7a,7) = 5.2$, 1H, H-C(7a)) ; 3.23 (s, 3H, H-C(5¹)) ; 2.23 (ddd, $^3J(7,7a) = 5.2$, $^3J(7,6) = 2.9$, $^4J(7,3a) = 0.8$, 1H, H-C(7)) ; 2.31-2.00 (qm, $^3J(7^1,7^2) = 7.3$, 2H, H-C(7¹)) ; 1.13 (t, $^3J(7^2,7^1) = 7.3$, 3H, H-C(7²))

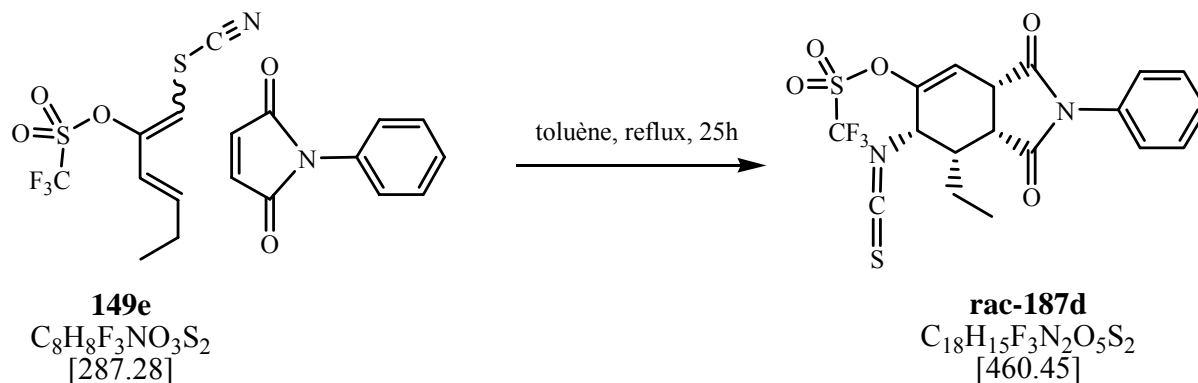
^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 174.1 (C(3)), 173.4 (C(1)), 146.3 (C(5)), 139.3 (C(2¹)), 131.6 (C(6¹)), 129.3 (C(2³)), 129.1 (C(2⁴)), 126.9 (C(2²)), 115.1 (C(4)), 56.2 (C(6)), 42.1 (C(7)), 41.9 (C(3a)), 38.8 (C(5¹)), 37.5 (C(7a)), 22.3 (C(7¹)), 12.0 (C(7²))

Cristallographie aux rayons X :



rac-187c
 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$
 [406.48]

10.3.4.4 Synthèse du trifluorométhanesulfonate de 7-éthyl-6-isothiocyanato-1,3-dioxo-2-phényl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-isoindol-5-yle **rac-187d**



0.186 g (0.64 mmol) de mélange d'hexa-1,3-diène **149e** ZE/EE sont dissous dans 6 ml de toluène dans un bicol de 50 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.123 g (0.71 mmol) de *N*-phénylmaléimide sont ajoutés sous agitation magnétique et le milieu réactionnel est porté à reflux du toluène. Après 25h de reflux, la réaction est arrêtée, et le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner un résidu brun qui est chromatographié sur 10 g de silice en prenant comme éluant le dichlorométhane pour donner 0.015 g de composé **rac-187d** sous la forme d'un solide blanc.

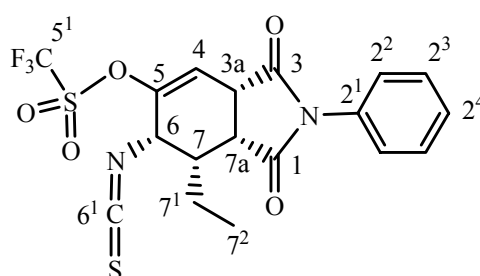
Rendement : 0.015 g

Rf (dichlorométhane) = 0.51

¹⁹F-RMN (188MHz, CDCl₃) : δ_F(ppm) = -73.52

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 7.51-7.46 (m, 2H, H-C(2³)) ; 7.44-7.39 (m, 1H, H-C(2⁴)) ; 7.31-7.27 (m, 2H, H-C(2²)) ; 6.22 (d, ³J(4,3a)= 4.8, 1H, H-C(4)) ; 4.58 (d, ³J(6,7)= 2.8, 1H, H-C(6)) ; 3.87 (ddd, ³J(3a,7a)= 8.7, ³J(3a,4)= 4.8, ⁴J(3a,7)= 0.8, 1H, H-C(3a)) ; 3.32 (dd, ³J(7a,3a)= 8.7, ³J(7a,7)= 5.2, 1H, H-C(7a)) ; 2.25 (dm, ³J(7,7a)= 5.2, ³J(7,6)= 2.8, ⁴J(7,3a)= 0.8, 1H, H-C(7)) ; 2.31-2.04 (qm, ³J(7¹,7²)= 7.3, 2H, H-C(7¹)) ; 1.13 (t, ³J(7²,7¹)= 7.3, 3H, H-C(7²))

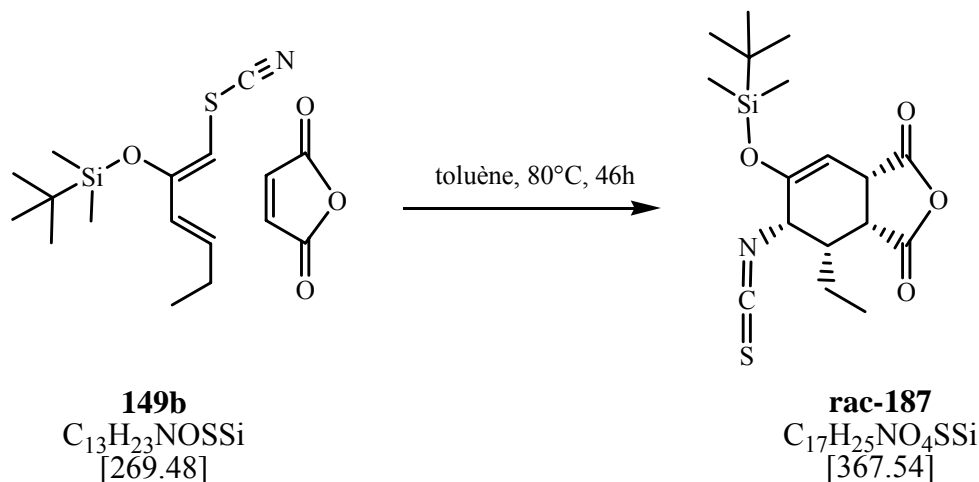
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 173.7 (C(3)), 172.9 (C(1)), 147.3 (C(5)), 140.5 (C(2¹)), 131.3 (C(6¹)), 129.4 (C(2³)), 129.2 (C(2⁴)), 126.8 (C(2²)), 120.1 (C(5¹)), 117.6 (C(4)), 55.8 (C(6)), 42.7 (C(7)), 41.9 (C(3a)), 37.3 (C(7a)), 22.2 (C(7¹)), 11.9 (C(7²))



rac-187d
C₁₈H₁₅F₃N₂O₅S₂
[460.45]

10.3.5. Synthèse du produit tandem Diels-Alder /réarrangement sigmatropique [3,3] (*rac*-187) à partir du diénophile cyclique anhydride maléique

10.3.5.1 Synthèse du 6-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-4-éthyl-5-isothiocyanato-4,5-dihydroisobenzofuran-1,3(3aH,7aH)-dione **rac**-187



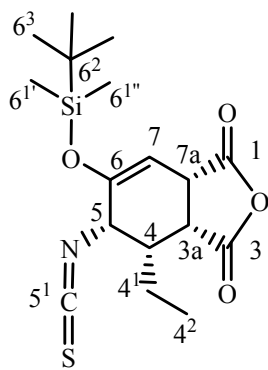
0.710 g (2.63 mmol) de butadiène **149b** (ZE/EE 75:25) fraîchement préparé sans purification complémentaire selon la procédure **PG2** (méthode D) sont dissous dans 5 ml de toluène dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.258 g (2.63 mmol) d'anhydride maléique sont ajoutés sous agitation magnétique à température ambiante, au milieu réactionnel qui est porté à 80°C. Après 46h, le toluène est évaporé *in vacuo* pour donner environ 1 g de résidu brun qui est chromatographié sur 40 g de silice en prenant comme éluant un gradient de mélange hexane/dichlorométhane 1:1 à 0:1 pour donner 0.095 g d'une huile jaune de **rac**-187.

Rendement : 0.095 g (13%)

Rf (hexane/ dichlorométhane 1:1) = 0.09

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 4.92 (d, $^3J(7-7a)=4.4$, 1H, H-C(7)) ; 4.22 (d, $^3J(5-4)=2.4$, 1H, H-C(5)) ; 3.77 (ddm, $^3J(7a-3a)=9.1$, $^3J(7a-7)=4.4$, 1H, H-C(7a)) ; 3.36 (dd, $^3J(3a-7a)=9.1$, $^3J(3a-4)=4.6$, 1H, H-C(3a)) ; 2.12-1.97 (qddm, $^3J(4^1-4^2)=7.4$, $^3J(4-3a)=4.6$, $^3J(4-5)=2.4$, 3H, H-C(4) & H-C(4¹)) ; 1.08 (t, $^3J(4^2-4^1)=7.4$, 3H, H-C(4²)) ; 0.94 (s, 9H, H-C(6³)) ; 0.20 (s, 6H, H-C(6¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 170.7 (C(1) ou C(3)), 169.7 (C(1) ou C(3)), 151.5 (C(6)), 138.1 (C(5¹)), 97.7 (C(7)), 57.4 (C(5)), 41.6 (C(7a)), 40.3 (C(4)), 38.3 (C(3a)), 25.6 (C(6³)), 22.0 (C(4¹)), 18.0 (C(6²)), 11.7 (C(4²)), -4.2 (C(6^{1'}) ou C(6^{1''})), -4.8 (C(6^{1'}) ou C(6^{1''}))

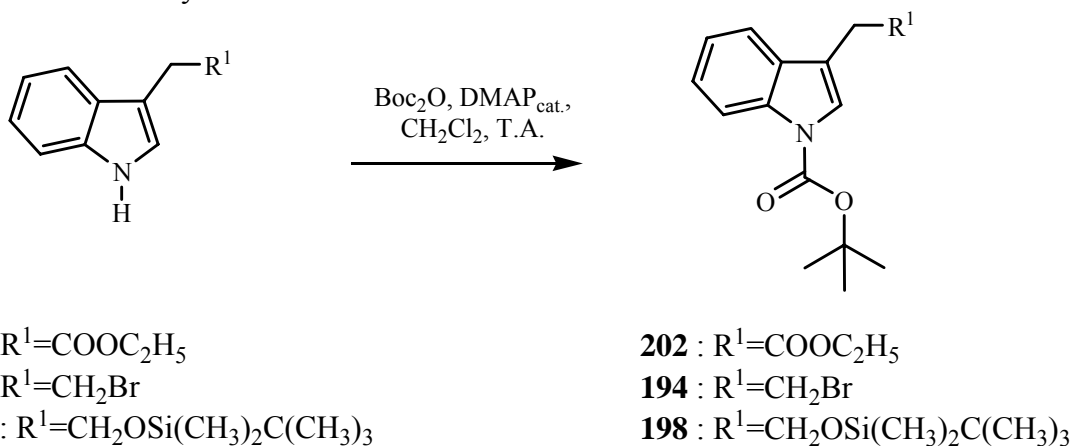


rac-187
 $C_{17}H_{25}NO_4SSi$
 [367.54]

10.4. Synthèse de Dérivés Indoliques N-Protégés

10.4.1. N-Protection d'indoles par un groupement tert-butyloxycarbonyle (Boc)

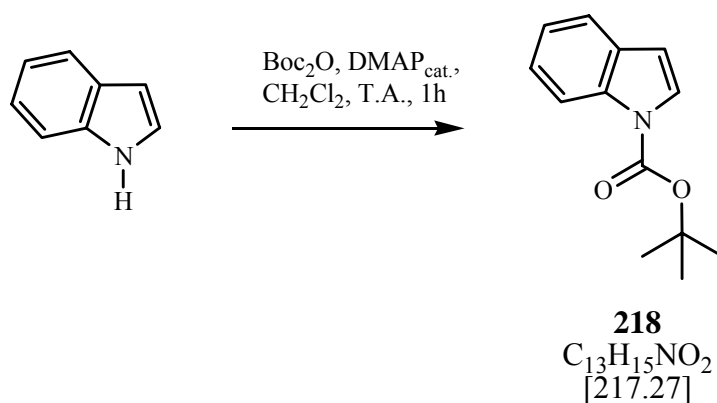
10.4.1.1 Schéma de synthèse



Procédure Générale PG3 :

Une solution de concentration 0.4 M d'1.00éq. d'indole dans du dichlorométhane est versée dans un bicol sec sous atmosphère d'argon. 1.05éq. de dicarbonate de di-*tert*-butyle puis 0.10éq. de DMAP sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est agité magnétiquement pendant à température ambiante jusqu'à disparition de l'indole non protégé (réaction suivie par chromatographie sur couche mince), puis dilué dans le dichlorométhane. La phase chlorée est lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl. Après un séchage (MgSO₄), le dichlorométhane est évaporé *in vacuo* pour donner l'indole N-protégé qui ne nécessite généralement pas de purification supplémentaire pour l'étape suivante.

10.4.1.2 Synthèse du modèle 1H-indole-carboxylate de *tert*-butyle **218**

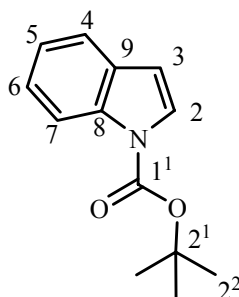


En suivant la procédure générale **PG3** à partir de 44.39 mmol d'indole, après 1h de réaction, 9.450 g d'indole protégé **218** pur sont isolés.

Rendement : 9.450 g (quantitatif)

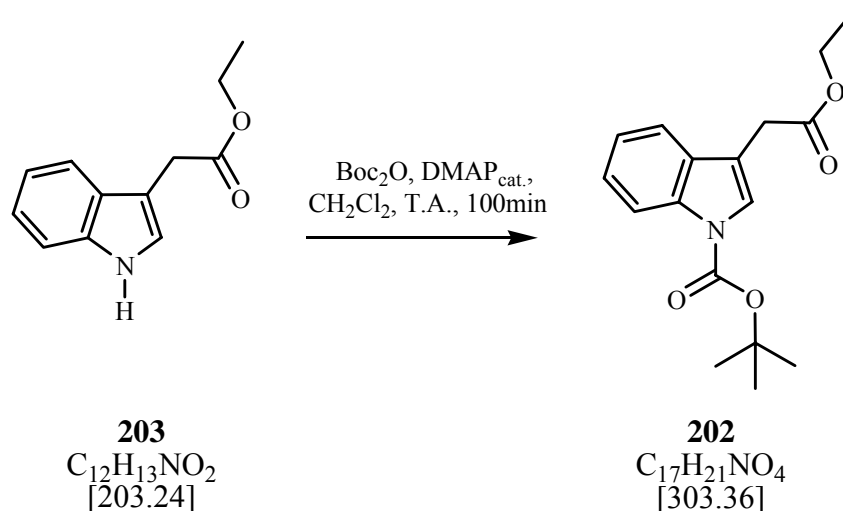
Rf (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.77

¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.35 (d, ³J(4-5)= 8.1, 1H, H-C(4)) ; 7.73 (d, ³J(2-3)= 3.7, 1H, H-C(2)) ; 7.68 (dm, ³J(7-6)= 7.7, 1H, H-C(7)) ; 7.34 (ddm, ³J(5-4)= 8.1, ³J(5-6)= 7.3, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, ³J(6-7)= 7.7, ³J(6-5)= 7.3, 1H, H-C(6)) ; 6.67 (d, ³J(3-2)= 3.7, 1H, H-C(3)) ; 1.78 (s, 9H, H-C(2²))



218
C₁₃H₁₅NO₂
[217.27]

10.4.1.3 Synthèse du 3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **202**

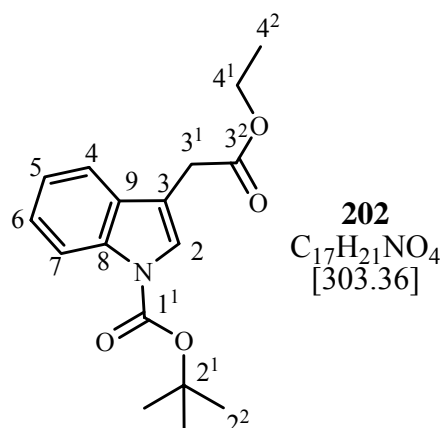


En suivant la procédure générale **PG3** à partir de 4.57 mmol de l'indole **203**, après 100min de réaction, 1.386 g d'indole protégé **202** pur sont isolés.

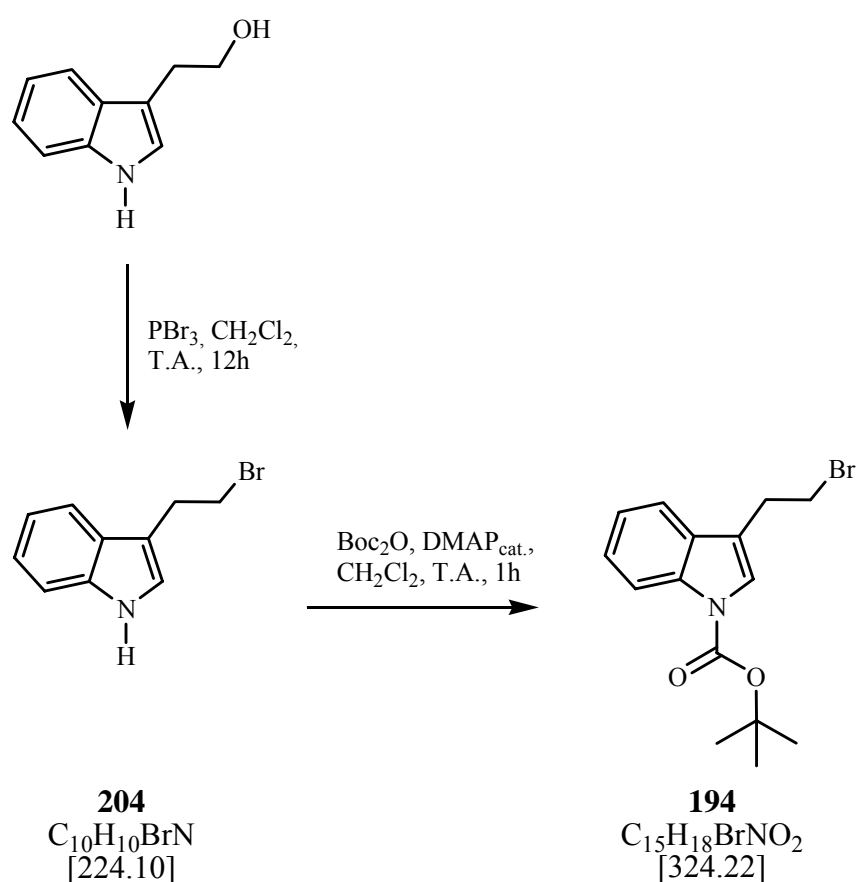
Rendement : 1.386 g (quantitatif)

Rf (dichlorométhane/méthanol 99:1) = 0.85

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.16 (d, ³J(4-5)= 7.4, 1H, H-C(4)) ; 7.59 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.55 (d, ³J(7-6)= 7.8, 1H, H-C(7)) ; 7.34 (ddm, ³J(5-4)= 7.4, ³J(5-6)= 7.1, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, ³J(6-7)= 7.8, ³J(6-5)= 7.1, 1H, H-C(6)) ; 4.19 (q, ³J(4¹-4²)= 7.1, 2H, H-C(4¹)) ; 3.72 (s, 2H, H-C(3¹)) ; 1.68 (s, 9H, H-C(2²)) ; 1.28 (t, ³J(4²-4¹)= 7.1, 3H, H-C(4²))
¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 171.1 (C(3²)), 149.7 (C(1¹)), 135.5 (C(8)), 130.2 (C(9)), 124.6 (C(5)), 124.5 (C(2)), 122.7 (C(6)), 119.1 (C(7)), 115.3 (C(4)), 113.3 (C(3)), 83.7 (C(2¹)), 61.1 (C(4¹)), 31.3 (C(3¹)), 28.3 (C(2²)), 14.3 (C(4²))



10.4.1.4 Synthèse du 3-(2-bromoéthyl)-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **194**



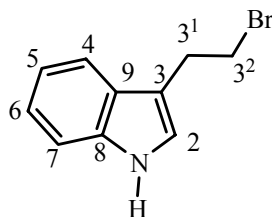
5.871 g (36.42 mmol) de tryptophol sont dissous dans 120 ml (0.30M) de dichlorométhane dans un bicol sec de 250 ml sous atmosphère d'argon. Après refroidissement du milieu réactionnel à 0°C, une solution de 3.286 g (0.33éq. = 12.14 mmol) de tribromure de phosphore dans 4 ml de dichlorométhane est instillée pendant 10 minutes à la même température. Après la fin de l'introduction, le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 12h. La solution brune surnageante est versée sur 200 ml de glace pilée, et la phase organique est lavée avec 150 ml d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃, séchée (MgSO₄) et évaporé *in vacuo* pour donner 7.150 g de l'indole **204** pur sous la forme d'un solide beige qui sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Rendement : 7.150 g (90%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.25

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.00 (s, 1H, H-N(1)) ; 7.63 (d, ³J(4-5)= 7.7, 1H, H-C(4)) ; 7.39 (d, ³J(7-6)= 8.2, 1H, H-C(7)) ; 7.25 (ddm, ³J(5-6)= 8.0, ³J(5-4)= 7.7, 1H, H-C(5)) ; 7.18 (ddm, ³J(6-7)= 8.2, ³J(6-5)= 8.0, 1H, H-C(6)) ; 7.09 (s, 1H, H-C(2)) ; 3.67 (t, ³J(3²-3¹)= 7.7, 2H, H-C(3²)) ; 3.67 (t, ³J(3¹-3²)= 7.7, 2H, H-C(3¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 136.3 (C(8)), 127.1 (C(9)), 122.4 (C(5)), 122.4 (C(2)), 119.7 (C(6)), 118.6 (C(4)), 111.4 (C(3)), 111.4 (C(7)), 33.0 (C(3²)), 29.5 (C(3¹))



204

C₁₀H₁₀BrN
[224.10]

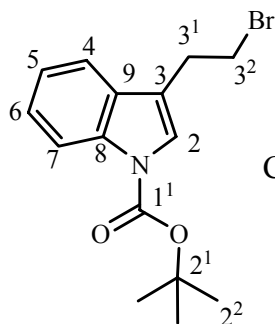
En suivant la procédure générale **PG3** à partir de 2.81 mmol de l'indole **204**, après 1h de réaction, 0.934 g du résidu obtenu sont filtrés sur 10 g de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 9:1 pour donner 0.713 g d'indole protégé **194** pur sous la forme de cristaux blancs.

Rendement : 0.713 g (78%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) = 0.77

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.15 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.52 (dm, ³J(7-6)= 7.8, 1H, H-C(4)) ; 7.49 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.34 (dm, ³J(5-6)= 7.3, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, ³J(6-7)= 7.8, ³J(6-5)= 7.3, 1H, H-C(6)) ; 3.65 (dd, ³J(3²-3^{1a})= 7.7, ³J(3²-3^{1b})= 7.4, 2H, H-C(3²)) ; 3.28 (t, ³J(3^{1a}-3²)= 7.7, 1H, H-C(3^{1a})) ; 3.28 (t, ³J(3^{1b}-3²)= 7.4, 1H, H-C(3^{1b})) ; 1.69 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 149.8 (C(1¹)), 135.6 (C(8)), 130.1 (C(9)), 124.7 (C(5)), 123.6 (C(2)), 122.7 (C(6)), 118.7 (C(7)), 118.0 (C(3)), 115.5 (C(4)), 83.8 (C(2¹)), 31.6 (C(3²)), 29.1 (C(3¹)), 28.4 (C(2²))

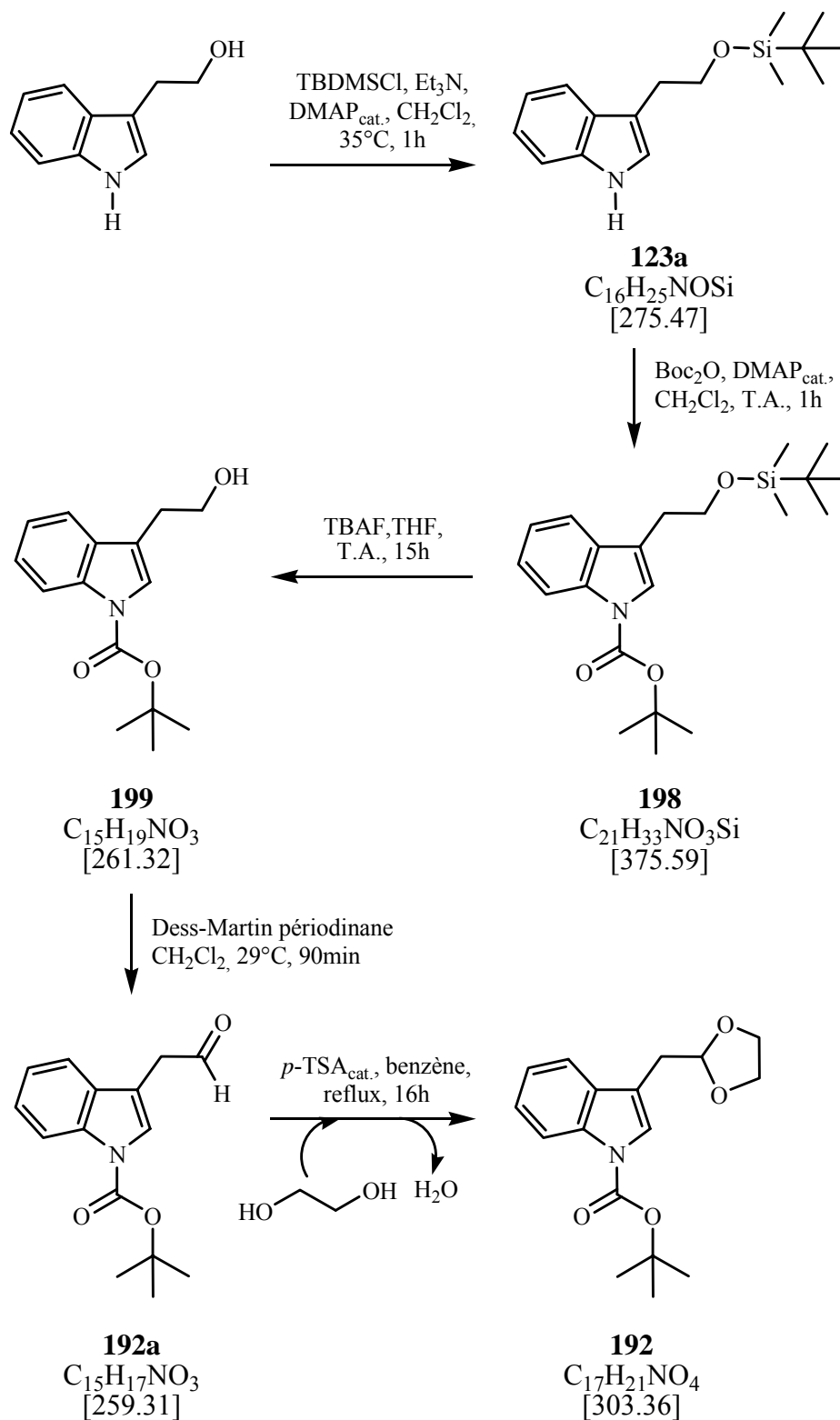


194

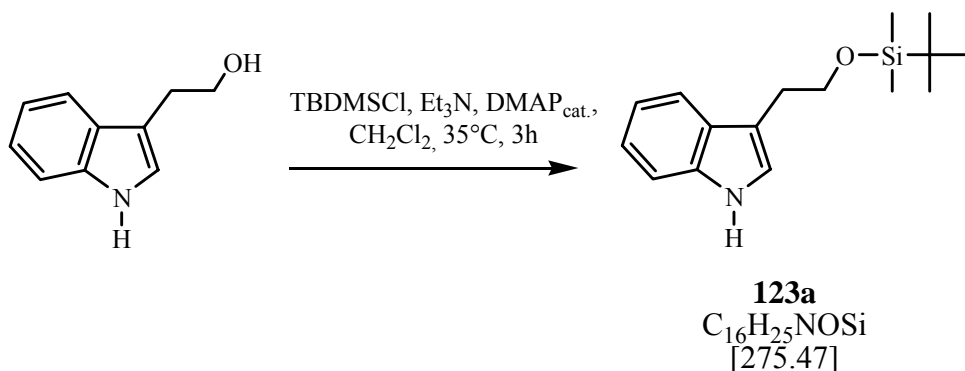
C₁₅H₁₈BrNO₂
[324.22]

10.4.2. Synthèse du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (190)

10.4.2.1 Schéma de synthèse



10.4.2.2 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-1H-indole **123a**



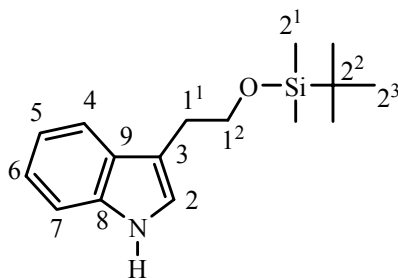
5.138 g (31.87 mmol) de tryptophol sont dissous dans 40 ml de dichlorométhane (0.80M) dans un bicol sec de 250 ml sous atmosphère d'argon. 6.65 ml (1.5 éq. = 47.81 mmol) de triéthylamine puis 0.390 g (0.1éq. = 3.19 mmol) de DMAP sont ajoutés à la solution brune. Après refroidissement du milieu réactionnel à 0°C sous agitation magnétique, une solution de 5.050 g (1.05éq. = 33.46 mmol) de TBDMSCl dans 10 ml de dichlorométhane est instillée en 10 minutes. Après l'introduction, le milieu réactionnel est agité magnétiquement à 33°C pendant 3h. Après refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante le milieu réactionnel est dilué dans 100 ml de dichlorométhane, lavé une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séché (MgSO₄) et évaporé *in vacuo* pour donner 10.96 g de brut. Le résidu est filtré sur 85 g de silice avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 9:1 dans un fritté de diamètre 10 cm pour donner 9.310 g de l'indole **123a** sous la forme d'une huile rosée.

Rendement : 9,310 g (quantitatif)

Rf (Hexane/Acétate d'éthyle 9:1) = 0,38

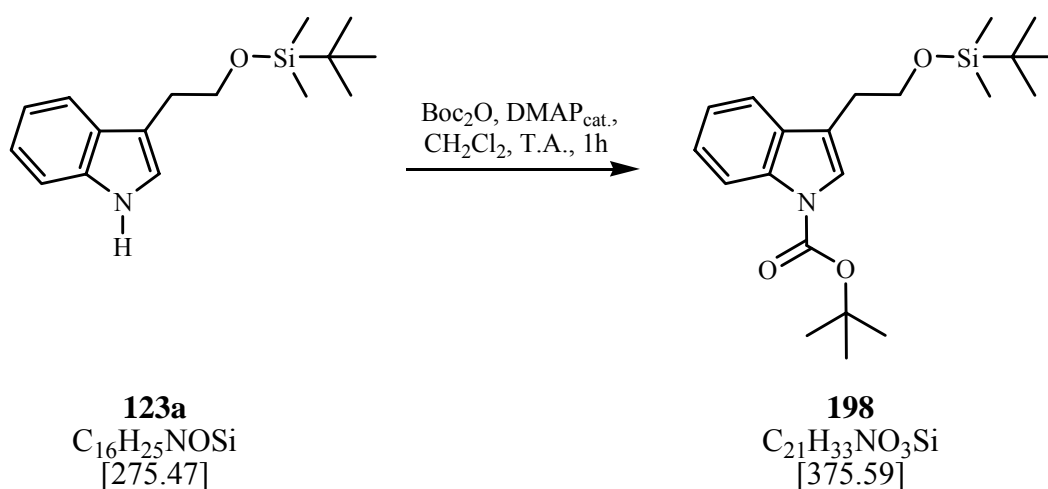
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.00 (s, 1H, H-N) ; 7.69 (d, ³J(4,5) = 7.8, 1H, H-C(4)) ; 7.38 (d, ³J(7,6) = 8.0, 1H, H-C(7)) ; 7.26 (dd, ³J(5,6) = 7.9, ³J(5,4) = 7.8, 1H, H-C(5)) ; 7.19 (dd, ³J(6,7) = 8.0, ³J(6,5) = 7.9, 1H, H-C(6)) ; 7.06 (s, 1H, H-C(2)) ; 3.97 (t, ³J(3²,3¹) = 7.4, 2H, H-C(3²)) ; 3.08 (t, ³J(3¹,3²) = 7.4, 2H, H-C(3¹)) ; 0.99 (s, 9H, H-C(3⁵)) ; 0.12 (s, 6H, H-C(3³))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 136.2 (C(8)), 127.8 (C(9)), 122.2 (C(2)), 121.9 (C(5)), 119.3 (C(6)), 119.0 (C(4)), 113.1 (C(3)), 111.2 (C(7)), 64.0 (C(3²)), 29.1 (C(3¹)), 26.1 (C(3⁵)), 18.5 (C(3⁴)), -5.1 (C(3³))



123a
C₁₆H₂₅NOSi
[275.47]

10.4.2.3 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **198**



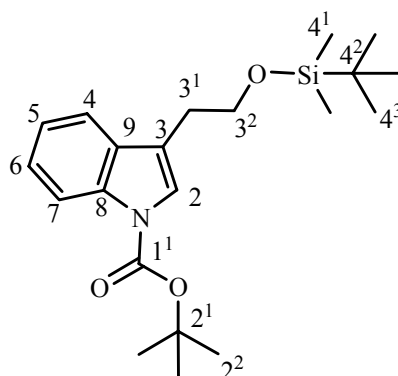
En suivant la procédure générale **PG3** à partir de 20.00 mmol de l'indole **123a**, après 1h de réaction, 6.850 g d'indole protégé **198** pur sont obtenus.

Rendement : 6.850 g (91%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 9:1) = 0.66

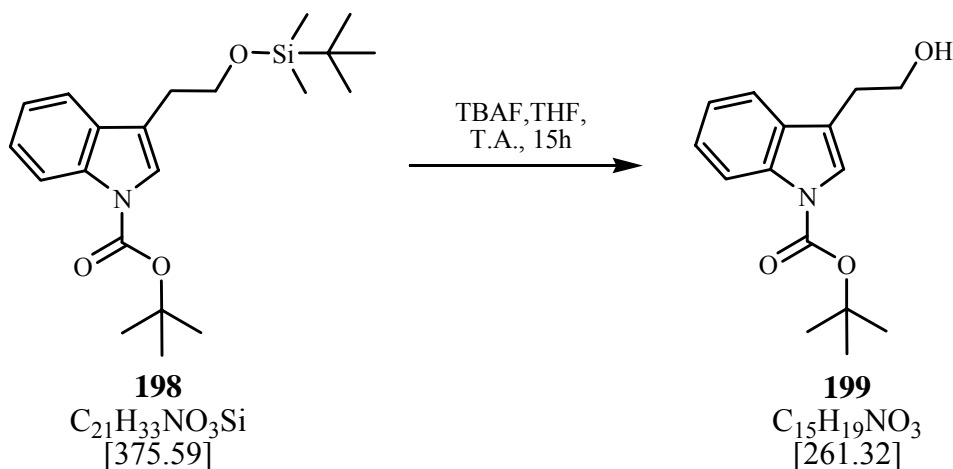
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_{H} (ppm) = 8.15 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.55 (ddm, $^3\text{J}(7-6)=7.6$, $^5\text{J}(7-3^1)=1.0$, 1H, H-C(7)) ; 7.45 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.34 (dm, $^3\text{J}(5-6)=7.3$, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, $^3\text{J}(6-7)=7.6$, $^3\text{J}(6-5)=7.3$, 1H, H-C(6)) ; 3.91 (t, $^3\text{J}(3^2-3^1)=7.0$, 2H, H-C(3²)) ; 2.93 (td, $^3\text{J}(3^1-3^2)=7.0$, $^5\text{J}(3^1-7)=1.0$, 1H, H-C(3¹)) ; 1.68 (s, 9H, H-C(2²)) ; 0.92 (s, 9H, H-C(4³)) ; 0.05 (s, 6H, H-C(4¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_{C} (ppm) = 149.9 (C(1¹)), 135.5 (C(8)), 130.1 (C(9)), 124.3 (C(6)), 123.4 (C(2)), 122.4 (C(5)), 119.1 (C(7)), 117.9 (C(3)), 115.3 (C(4)), 83.4 (C(2¹)), 63.0 (C(3²)), 28.7 (C(3¹)), 28.4 (C(2²)), 26.1 (C(4³)), 18.5 (C(4²)), -5.2 (C(4¹))



198
 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$
 [375.59]

10.4.2.4 Synthèse du 3-(2-hydroxyéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle **199**



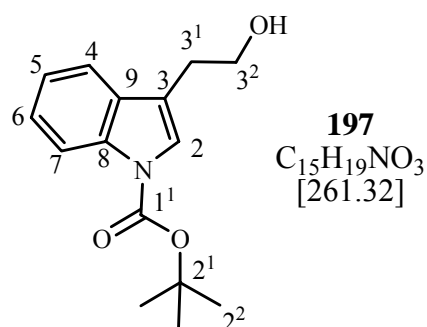
1.125 g (3.00 mmol) de l'indole **198** sont dissous dans 15 ml (0.20M) de THF dans un bicol de 100 ml sous atmosphère d'argon. Une solution de 3.2 ml (1.07éq. = 3.20 mmol) de TBAF (1.0M dans THF contenant 5% d'eau) est instillée pendant 2 minutes. Après la fin de l'introduction, le milieu réactionnel est agité magnétiquement à température ambiante pendant 15h. Le milieu réactionnel est diluée dans 50 ml d'acétate d'éthyle et versée dans 100 ml d'eau. La phase organique est lavée avec 100 ml d'eau, puis avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en de NaCl, séchée (MgSO_4) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner environ 1.5 g de brut. Le résidu est filtré sur 25 g de silice avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 4:1 pour donner 0.790 g d'alcool **199** sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 0.790 g (quantitatif)

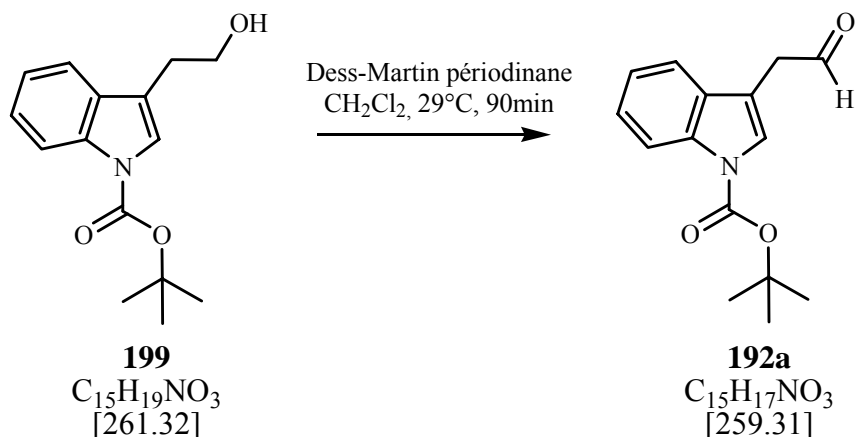
Rf (hexane/ acétate d'éthyle 4:1) = 0.23

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 8.15 (d, $^3\text{J}(4-5)=7.3$, 1H, H-C(4)) ; 7.54 (ddm, $^3\text{J}(7-6)=7.8$, $^5\text{J}(7-3^1)=1.0$, 1H, H-C(7)) ; 7.48 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.34 (ddm, $^3\text{J}(5-6)=8.4$, $^3\text{J}(5-4)=7.3$, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, $^3\text{J}(6-5)=8.4$, $^3\text{J}(6-7)=7.8$, 1H, H-C(6)) ; 3.92 (t, $^3\text{J}(3^2-3^1)=6.4$, 2H, H-C(3²)) ; 2.97 (td, $^3\text{J}(3^1-3^2)=6.4$, $^5\text{J}(3^1-7)=1.0$, 1H, H-C(3¹)) ; 1.83 (s, 1H, H-O) ; 1.68 (s, 9H, H-C(2²))

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 149.8 (C(1¹)), 135.7 (C(8)), 130.6 (C(9)), 124.6 (C(5)), 123.6 (C(2)), 122.6 (C(6)), 119.0 (C(7)), 117.2 (C(3)), 115.4 (C(4)), 83.7 (C(2¹)), 62.0 (C(3²)), 28.6 (C(3¹)), 28.3 (C(2²))



10.4.2.5 Synthèse du 3-(2-oxoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **192a**



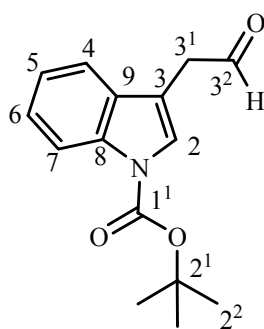
0.790 g (3.00 mmol) d'alcool **199** sont dissous dans 10 ml (0.30M) de dichlorométhane dans un bicol de 100 ml sec sous atmosphère d'argon. 8.907 g (1.07éq. = 3.15 mmol) de *Dess-Martin* périodine 15% en masse en solution dans le dichlorométhane est instillée pendant 10 minutes. Après la fin de l'introduction, le milieu réactionnel est agité magnétiquement à 29°C pendant 1h30. 2.250g (0.27éq. = 0.80 mmol) de *Dess-Martin* périodine 15% en masse en solution dans le dichlorométhane sont ajoutés et la solution est agitée à 29°C pendant 1h30 supplémentaires, puis diluée dans 50 ml de diéthyléther. La solution organique est lavée avec 100 ml d'une solution saturée en Na_2CO_3 contenant 6.350 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 100 ml d'eau, 100 ml d'une solution saturée en NaCl , séchée (MgSO_4) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 0.690 g d'une huile incolore d'aldéhyde **192a** qui ne nécessite aucune purification supplémentaire.

Rendement : 0.690 g (89%)

Rf (Hexane/ acétate d'éthyle 9:1) = 0.36

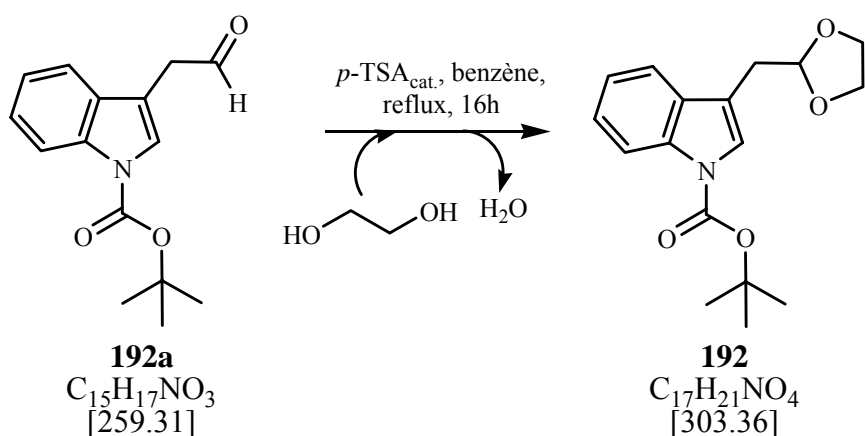
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 9.79 (t, $^3\text{J}(3^2-3^1)=2.3$, 1H, H-C(3^2)) ; 8.16 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.58 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.46 (ddm, $^3\text{J}(7-6)=7.8$, $^5\text{J}(7-3^1)=1.0$, 1H, H-C(7)) ; 7.36 (dm, $^3\text{J}(5-6)=7.3$, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, $^3\text{J}(6-7)=7.8$, $^3\text{J}(6-5)=7.3$, 1H, H-C(6)) ; 3.77 (dd, $^3\text{J}(3^1-3^2)=2.3$, $^5\text{J}(3^1-4)=1.0$, 1H, H-C(3^1)) ; 1.68 (s, 9H, H-C(2^2))

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 198.7 (C(3^2)), 149.7 (C(1^1)), 135.6 (C(8)), 130.2 (C(9)), 125.0 (C(5)), 124.9 (C(2)), 122.9 (C(6)), 118.8 (C(7)), 115.6 (C(4)), 111.1 (C(3)), 84.1 (C(2^1)), 40.2 (C(3^1)), 28.3 (C(2^2))



192a
 $C_{15}H_{17}NO_3$
 [259.31]

10.4.2.6 Synthèse du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **192**



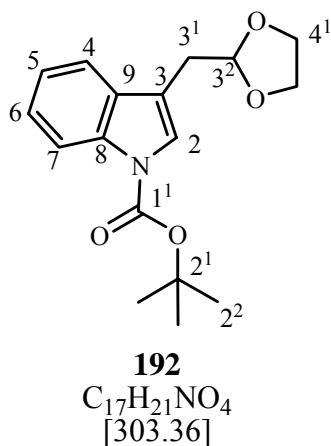
1.750 g (6.75 mmol) de l'aldéhyde **192a** sont dissous dans 25 ml (0.27M) de benzène dans un bicol de 100 ml muni d'un appareil de distillation de type « *Dean and Stark* ». 0.025 g d'acide *para*-toluènesulfonique et 0.461 g (1.10éq. = 7.43 mmol) d'éthylène glycol sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est porté au reflux de l'azéotrope benzène/eau pendant 16h. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans 50 ml de diéthyléther. La solution organique est lavée avec 50 ml d'une solution aqueuse de NaOH de concentration 1M, avec 50 ml d'une solution saturée en NaCl, séchée ($MgSO_4$) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner 1.826 g d'aldéhyde protégé **192** qui ne nécessite aucune purification supplémentaire.

Rendement : 1.826 g (85%)

Rf (hexane/ acétate d'éthyle 9:1) = 0.25

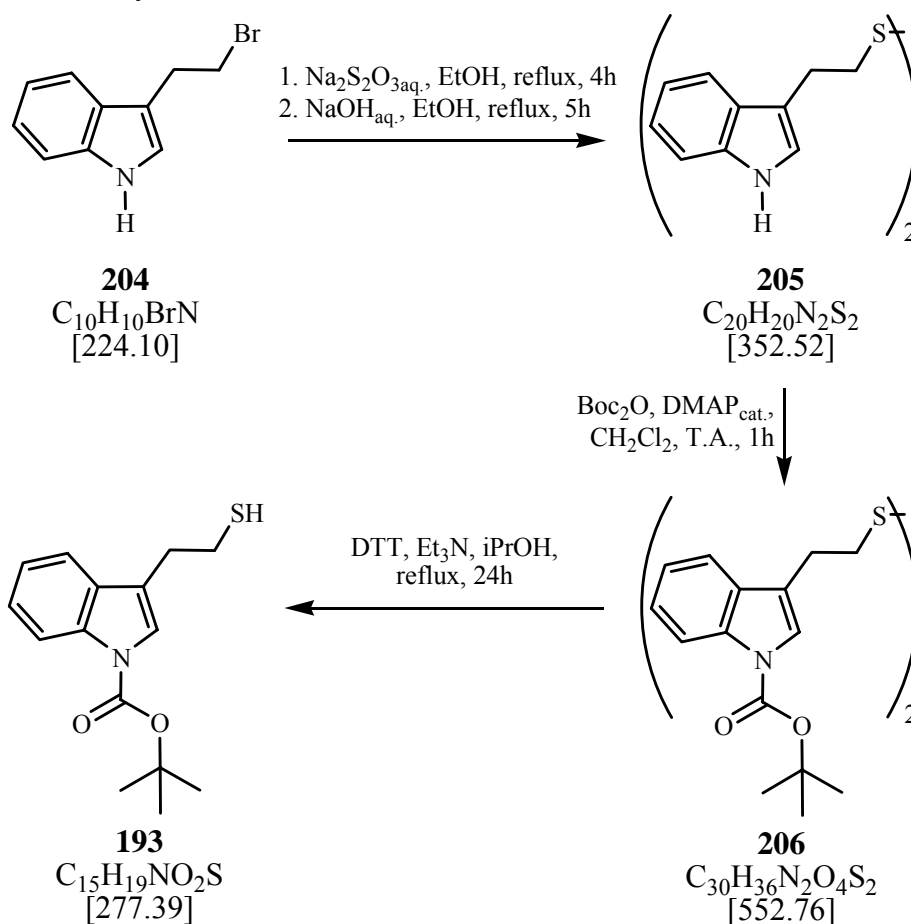
1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ_H (ppm) = 8.14 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.60 (dm, $^3J(7-6)=7.8$, 1H, H-C(7)) ; 7.52 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.32 (dm, $^3J(5-6)=8.3$, 1H, H-C(5)) ; 7.25 (ddm, $^3J(6-5)=8.3$, $^3J(6-7)=7.8$, 1H, H-C(6)) ; 5.19 (t, $^3J(3^2-3^1)=4.8$, 1H, H-C(3^2)) ; 4.03-3.84 (m, 4H, H-C(4^1)) ; 3.06 (d, $^3J(3^1-3^2)=4.8$, 2H, H-C(3^1)) ; 1.67 (s, 9H, H-C(2^2))

^{13}C -RMN (100MHz, $CDCl_3$) : δ_C (ppm) = 149.8 (C(1^1)), 135.6 (C(8)), 130.9 (C(9)), 124.4 (C(5)), 124.3 (C(2)), 122.5 (C(6)), 119.4 (C(7)), 115.3 (C(4)), 115.2 (C(3)), 103.8 (C(3^2)), 83.5 (C(2^1)), 65.2 (C(4^1)), 30.4 (C(3^1)), 28.3 (C(2^2))

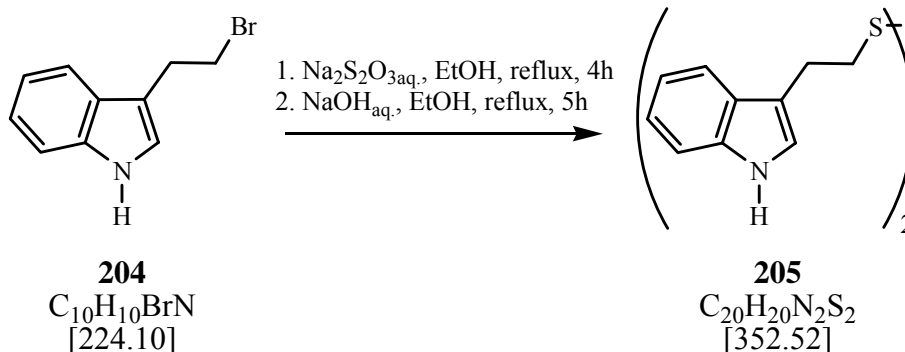


10.4.3. Synthèse du 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle (193)

10.4.3.1 Schéma de synthèse



10.4.3.2 Synthèse du 1,2-bis(2-(1H-indol-3-yl)éthyl)disulfane **205**



3.970 g (17.70 mmol) d'indole **204** sont dissous dans 50 ml (0.35M) d'éthanol dans un bicol de 500 ml muni d'un réfrigérant. Une solution aqueuse de 7.900 g (1.8éq. = 31.80 mmol) de $Na_2S_2O_3$ de concentration 1M est ajoutée dans le bicol et le milieu réactionnel est porté au reflux et agitée magnétiquement pendant 4h. Après refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante, 100 ml d'éthanol puis 43 g d'une solution aqueuse de NaOH 20% sont ajoutés. Le milieu réactionnel est porté au reflux et agité magnétiquement pendant 5h. Après refroidissement du milieu réactionnel à température ambiante, l'éthanol est évaporé et la phase aqueuse est neutralisée avec une solution aqueuse de HCl (2N). Le solide beige obtenu est filtré sur Büchner et séché pendant 2h à 0.1 mbar pour donner 1.473 g de dimère **205** pur.

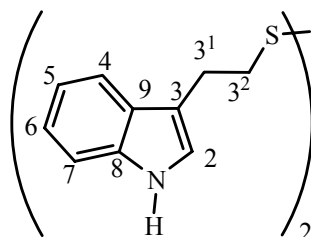
Rendement : 1.473 g (30%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 3:1) = 0.26

1H -RMN (400MHz, $CDCl_3$) : δ_H (ppm) = 7.95 (s, 2H, N-H) ; 7.61 (d, $^3J(4,5) = 7.9$, 2H, H-C(4)) ; 7.36 (d, $^3J(7,6) = 8.0$, 2H, H-C(7)) ; 7.21 (td, $^3J(6,7) = 8.0$, $^3J(6,5) = 1.0$, 2H, H-C(6)) ; 7.13 (td, $^3J(5,4) = 7.9$, $^3J(5,6) = 1.0$, 2H, H-C(5)) ; 7.02 (m, 2H, H-C(2)) ; 3.20-3.16 (m, 4H, H-C(1²)) ; 3.07-3.04 (m, 4H, H-C(1¹))

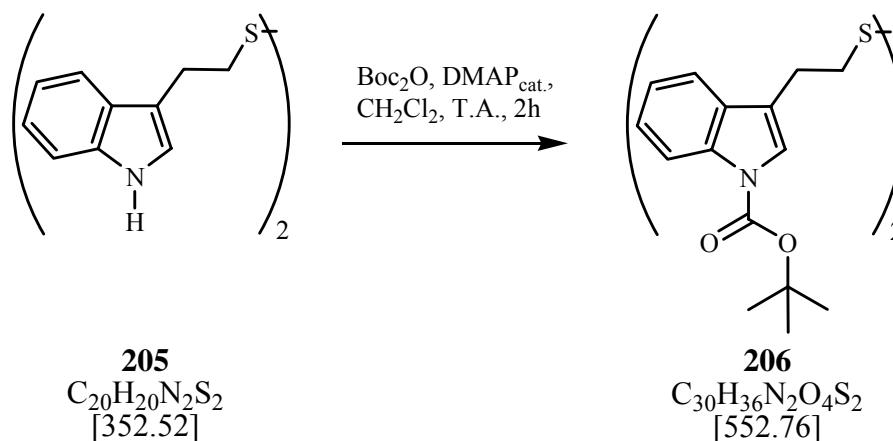
^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$, 298 K) : δ_C (ppm) = 136.36 (C(8)), 127.34 (C(9)), 122.24 (C(6)), 121.96 (C(2)), 119.54 (C(5)), 118.83 (C(4)), 114.62 (C(3)), 111.32 (C(7)), 39.55 (C(1²)), 25.53 (C(1¹))

IR : 3390vs, 3112w, 3076w, 3053w, 2958w, 2922m, 2837m, 2664w, 1881w, 1799w, 1677w, 1616w, 1551w, 1487w, 1455s, 1434w, 1357m, 1367m, 1317m, 1297w, 1282w, 1266w, 1244w, 1226m, 1162w, 1131w, 1092s, 1061w, 1023m, 1006m, 964w, 916w, 871w, 804m, 740vs, 633w, 615w, 585s, 507s



205
 $C_{20}H_{20}N_2S_2$
 [352.52]

10.4.3.3 Synthèse du 1,2-bis(2-(3-(1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle))éthyl)disulfane **206**



En suivant la procédure générale **PG3** à partir de 3.69 mmol de dimère **205**, de 2.05éq. de di-*tert*-butyl dicarbonate, de 0.20éq. de DMAP, après 2h de réaction, 2.340 g d'une huile brune sont obtenus. 2.030 g de dimère **206** peuvent être isolés par chromatographie sur 200 g de silice avec comme éluant un mélange hexane/dichlorométhane 2:1 sous la forme d'une huile incolore.

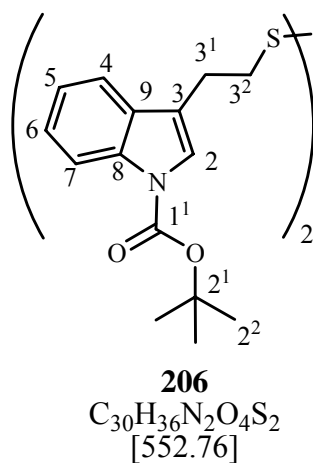
Rendement : 2.030 g (quantitatif)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 19:1) = 0.24

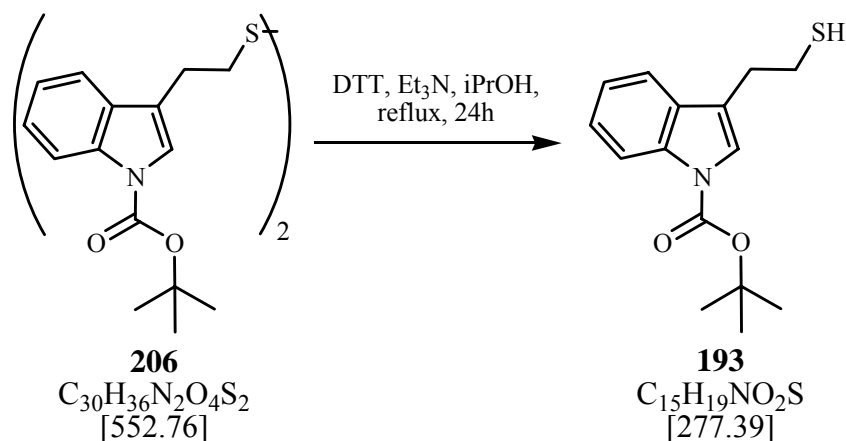
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.16 (d, $^3J(4-5)=7.3$, 1H, H-C(4)) ; 7.55 (dm, $^3J(7-6)=7.7$, 1H, H-C(7)) ; 7.47 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.35 (ddm, $^3J(5-4)=7.3$, $^3J(5-6)=7.2$, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, $^3J(6-7)=7.7$, $^3J(6-5)=7.2$, 1H, H-C(6)) ; 3.18-3.05 (m, 1H, H-C(3¹)& H-C(3²)) ; 1.70 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 149.8 (C(1¹)), 135.6 (C(8)), 130.3 (C(9)), 124.6 (C(5)), 123.1 (C(2)), 122.6 (C(6)), 118.9 (C(3)), 118.8 (C(7)), 115.4 (C(4)), 83.6 (C(2¹)), 38.3 (C(3²)), 25.2 (C(3¹)), 28.3 (C(2²))

ESI-MS : $[M+Na+O]^+ = 591.0$, $[M+Na]^+ = 575.0$



10.4.3.4 Synthèse du 3-(2-mercaptoéthyl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **193**



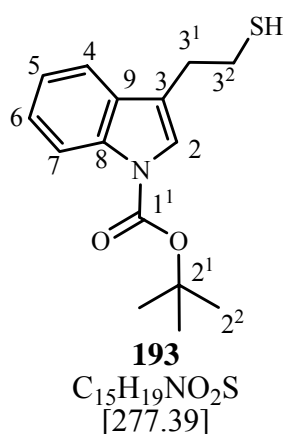
0.175 g (0.31 mmol) du dimère **206** sont dissous dans 2 ml (0.15M) de propan-2-ol à 70°C dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.057 g (1.20éq. = 0.37 mmol) de DTT puis 0.037 g (1.18éq. = 0.36 mmol) de triéthylamine sont ajoutés à la solution. La solution jaune est portée au reflux et est agitée magnétiquement à reflux pendant 24h. Le propan-2-ol est évaporé *in vacuo* pour donner 0.270 g d'un résidu jaune qui est chromatographié sur 20 g de silice en prenant comme éluant un mélange dichlorométhane/hexane 1:4 pour obtenir 0.140 g du thiol **193** sous la forme d'une huile incolore.

Rendement : 0.140 g (81%)

Rf (Hexane/Acétate d'éthyle 19:1) = 0.63

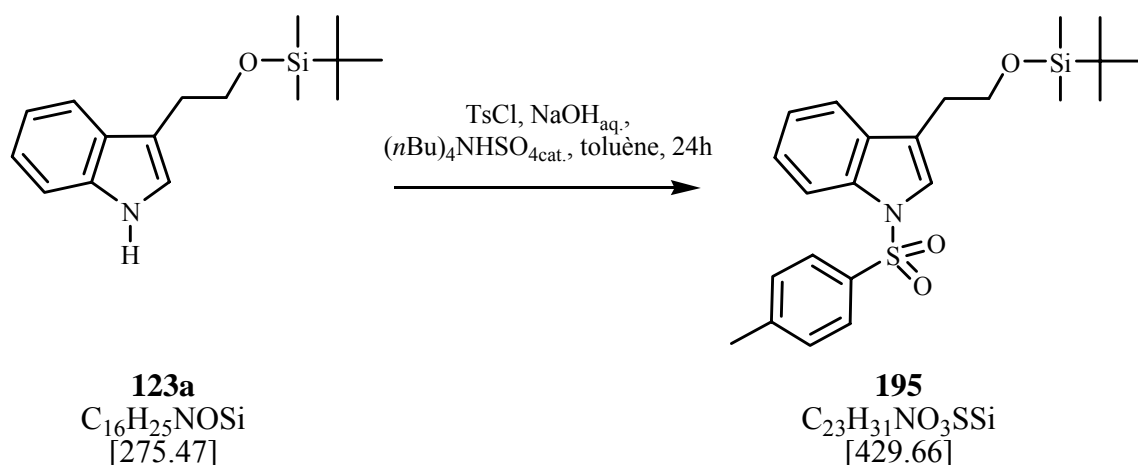
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_{H} (ppm) = 8.15 (d, $^3\text{J}(4-5)=6.4$, 1H, H-C(4)) ; 7.55 (dm, $^3\text{J}(7-6)=7.8$, 1H, H-C(7)) ; 7.46 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.34 (ddm, $^3\text{J}(5-6)=7.2$, $^3\text{J}(5-4)=6.4$, 1H, H-C(5)) ; 7.26 (ddm, $^3\text{J}(6-7)=7.8$, $^3\text{J}(6-5)=7.2$, 1H, H-C(6)) ; 3.03 (tm, $^3\text{J}(3^1-3^2)=7.2$, 2H, H-C(3¹)) ; 2.86 (dt, $^3\text{J}(3^2-\text{H}(\text{S}))=7.9$, $^3\text{J}(3^2-3^1)=7.2$, 2H, H-C(3²)) ; 1.69 (s, 9H, H-C(2²)) ; 1.51 (t, $^3\text{J}(\text{H}(\text{S})-3^2)=7.9$, 1H, H-(S))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_{C} (ppm) = 149.8 (C(1¹)), 135.6 (C(8)), 130.3 (C(9)), 124.5 (C(5)), 123.3 (C(2)), 122.5 (C(6)), 118.9 (C(7)), 118.7 (C(3)), 115.5 (C(4)), 83.7 (C(2¹)), 29.9 (C(3¹)), 28.3 (C(2²)), 24.5 (C(3²))



10.4.4.N-Protection d'indoles par un groupement para-toluènesulfonyle (Ts)

10.4.4.1 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-1-(*para*-toluène-sulfonyl)-1H-indole **195**



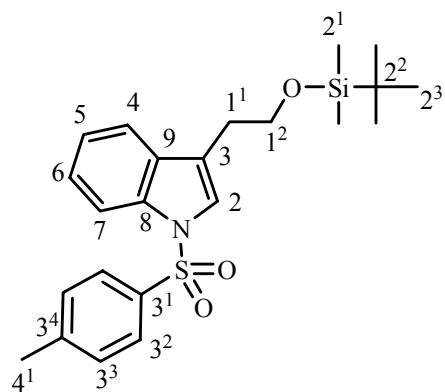
7.710 g (28.00 mmol) de l'indole **123a** préparé à partir du tryptophol sont dissous dans 150 ml de toluène dans un bicol de 1l muni d'un barreau aimanté de grosse taille sous atmosphère d'argon. 300 ml d'une solution aqueuse de NaOH 10% est ajoutée et le milieu réactionnel biphasique est agité vigoureusement à température ambiante. 5.719 g (1.07éq. = 30.00 mmol) de chlorure de tosylo et 0.380 g (4 mol%) d'hydrogénosulfate de tetrabutylammonium sont ajoutés successivement. Après 6h d'agitation vigoureuse à température ambiante, 1.068 g (0.2éq. = 5.60 mmol) de chlorure de tosylo sont ajoutés au milieu biphasique qui est agité de la même manière 16h supplémentaires. 0.534 g (0.1éq. = 2.80 mmol) de chlorure de tosylo sont de nouveau ajoutés et l'agitation magnétique est arrêtée 2h plus tard. La phase organique est lavée avec 200 ml une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO_4) et évaporée. L'indole est séparé de l'excès de chlorure de tosylo par cristallisation dans l'hexane à 4°C pour donner 7.200 g d'indole protégé **195** sous la forme d'une poudre beige.

Rendement : 7.200 g (60%)

Rf (Hexane/Acétate d'éthyle 95:5) = 0,23

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) : δ_{H} (ppm) = 7.98 (dm, $^3\text{J}(4-5)=8.2$, 1H, H-C(4)) ; 7.75 (dm, $^3\text{J}(3^2-3^3)=8.4$, 2H, H-C(3²)) ; 7.49 (dm, $^3\text{J}(7-6)=7.8$, 1H, H-C(7)) ; 7.39 (s, 1H, H-C(2)) ; 7.30 (ddm, $^3\text{J}(5-4)=8.2$, $^3\text{J}(5-6)=7.2$, 1H, H-C(5)) ; 7.23 (ddm, $^3\text{J}(5-4)=7.8$, $^3\text{J}(5-6)=7.2$, 1H, H-C(5)) ; 7.20 (d, $^3\text{J}(3^3-3^2)=8.4$, 2H, H-C(3³)) ; 3.86 (t, $^3\text{J}(1^2-1^1)=6.8$, 2H, H-C(1²)) ; 2.88 (t, $^3\text{J}(1^1-1^2)=6.8$, 2H, H-C(1¹)) ; 2.33 (s, 3H, H-C(4¹)) ; 0.76 (s, 9H, H-C(2³)) ; -0.01 (s, 6H, H-C(2¹))

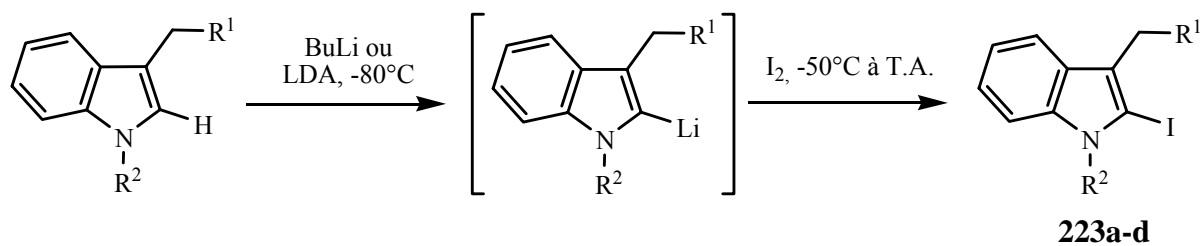
$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) : δ_{C} (ppm) = 144.8 (C(3⁴)), 135.6 (C(8)), 135.2 (C(3¹)), 131.4 (C(9)), 129.9 (C(3³)), 126.9 (C(3²)), 124.7 (C(5)), 123.6 (C(2)), 123.1 (C(6)), 120.2 (C(3)), 119.7 (C(7)), 113.8 (C(4)), 62.7 (C(1²)), 28.7 (C(1¹)), 26.1 (C(2³)), 21.7 (C(4¹)), 18.4 (C(2²)), -5.2 (C(2¹))




195
 $C_{23}H_{31}NO_3SSi$
 [429.66]

10.5. Synthèse de 2-Iodo-indoles *N*-Protégés

10.5.1. Schéma de synthèse



Réactif	R ¹	R ²	Base	Rdt	Produit	Formule Brute	M [g/mol]
196	CH ₂ OTBDMS	Boc	BuLi	63%	223a	C ₂₁ H ₃₂ INO ₃ Si	501.48

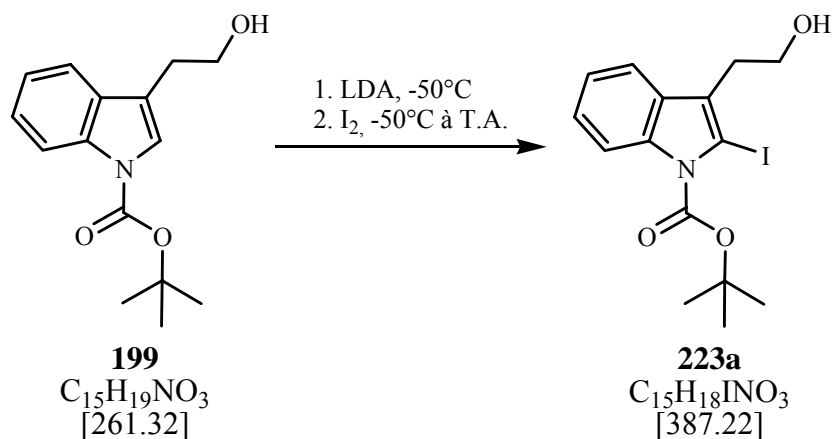
197	CH ₂ OH	Boc	LDA	32%	223b	C ₁₅ H ₁₈ INO ₃	387.22
190		Boc	BuLi	12%	223c	C ₁₇ H ₂₀ INO ₄	429.26
193	CH ₂ OTBDMS	Ts	BuLi	83%	223d	C ₂₃ H ₃₀ INO ₃ SSi	555.55

Procédure générale PG4 :

1.00éq. d'indole *N*-protégé de concentration 0.50M dans du THF fraîchement distillé est injecté dans un bicol sec sous atmosphère d'argon et le milieu réactionnel est agité magnétiquement à une température inférieure à -75°C. 1.20éq. de butyl lithium de concentration 2.5M en solution dans l'hexane sont alors instillés en maintenant la température inférieure à -65°C. Après l'introduction, la température est réchauffée à -50°C et laissée à cette température pendant 30 minutes. Une solution de concentration 1.0M de 2.00éq. de cristaux d'iode en solution dans du THF fraîchement distillé est instillée en 5 minutes à une température de -50°C dans la solution. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante, laissé à cette température pendant 1h supplémentaire et versé dans une solution aqueuse glacée de HCl dilué. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec du diéthyl éther, les phases étherées sont lavées successivement avec une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ contenant 13.00éq. de Na₂S₂O₃, avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées (MgSO₄) et évaporées *in vacuo*.

10.5.2. Synthèse de 2-iodo indoles *N*-Boc-protégés (223a-c)

10.5.2.1 Synthèse du 3-(2-hydroxyéthyl)-2-iodo-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **223a**



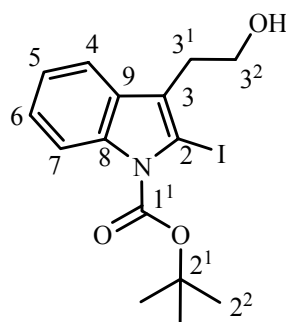
0.466 g (1.78 mmol) de l'alcool **199** sont solubilisés dans 6 ml (0.3M) de THF fraîchement distillé dans un bicol sec de 50 ml sous atmosphère d'argon et la solution est refroidie à -70°C. Sous agitation magnétique, 2.20 ml (2.50éq. = 4.40 mmol) d'une solution de LDA (2M dans l'heptane) est alors instillée durant 15 minutes en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à -50°C. A cette température, une solution de 1.130 g (2.50éq. = 4.40 mmol) de cristaux d'iode dans 4.4 ml (1.0M) de THF fraîchement distillé est instillée durant 2 minutes est la température du milieu est lentement réchauffée à température ambiante. Après 1h d'agitation magnétique à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans 20 ml d'eau glacée. La phase organique est diluée dans l'éther diéthylique, extraite, lavée avec une solution aqueuse de concentration 0.1M de Na₂S₂O₃, séchée (MgSO₄) et évaporée *in vacuo* pour donner environ 0.9 g de résidu brun. Le produit est isolé par colonne chromatographique de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 5:1 pour donner 0.220 g d'une huile jaune d'indole iodé **223a** pur.

Rendement : 0.220 g (32%)

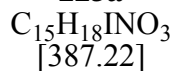
Rf (hexane/acétate d'éthyle 4:1) : 0.55

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.10-8.07 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.55-7.52 (m, 1H, H-C(7)) ; 7.27-7.19 (m, 2H, H-C(5) & H-C(6)) ; 3.88 (t, ³J(3²-3¹)= 6.8, 2H, H-C(3²)) ; 3.06 (t, ³J(-3¹-3²)= 6.8, 2H, H-C(3¹)) ; 1.72 (s, 9H, H-C(2²)) ; 1.66 (s, 1H, H-O)

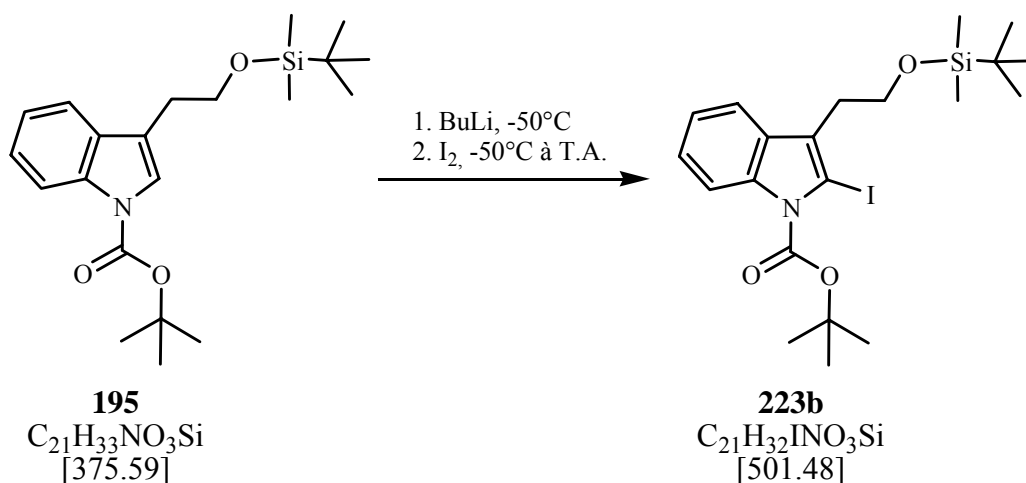
¹³C RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 149.5 (C(1¹)), 138.2 (C(8)), 130.1 (C(9)), 126.3 (C(3)), 124.6 (C(5)), 122.9 (C(6)), 118.4 (C(7)), 115.7 (C(4)), 85.3 (C(2¹)), 79.4 (C(2)), 62.1 (C(3²)), 31.4 (C(3¹)), 28.4 (C(2²))



223a



10.5.2.2 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-2-iodo-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **223b**



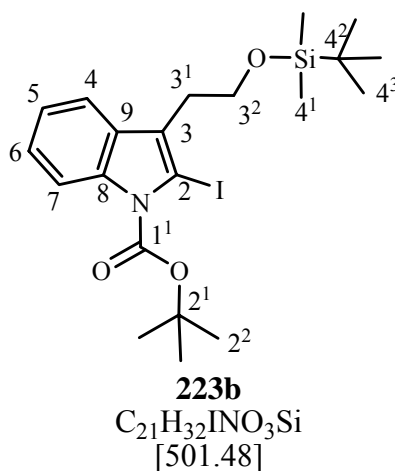
En suivant la procédure générale **PG4** à partir de 4.00 mmol d'indole **195**, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/éther diéthylique 97:3 pour donner 1.260 g de 2-iodo-indole **223b** pur sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 1.260 g (63%)

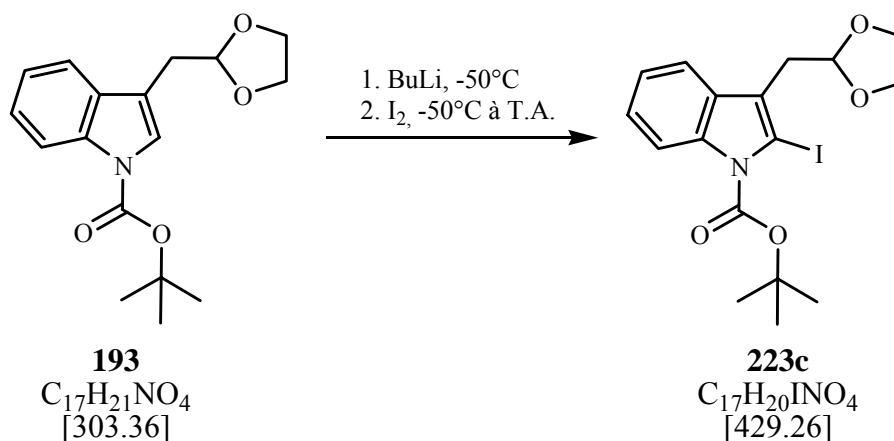
Rf (hexane/éther diéthylique 97:3) : 0.50

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.09-8.04 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.56-7.51 (m, 1H, H-C(7)) ; 7.25-7.18 (m, 2H, H-C(5) & H-C(6)) ; 3.79 (t, $^3J(3^2-3^1)=7.3$, $^3J(3^2-3^1)=7.8$, 2H, H-C(3²)) ; 3.00 (t, $^3J(3^1-3^2)=$, 2H, H-C(3¹)) ; 1.72 (s, 9H, H-C(2²)) ; 0.88 (s, 9H, H-C(4³)) ; 0.03 (s, 6H, H-C(4¹))

¹³C RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 149.6 (C(1¹)), 138.2 (C(8)), 130.2 (C(9)), 126.9 (C(3)), 124.4 (C(5)), 122.7 (C(6)), 118.7 (C(7)), 115.6 (C(4)), 85.1 (C(2¹)), 79.4 (C(2)), 62.3 (C(3²)), 31.7 (C(3¹)), 28.5 (C(2²)), 26.1 (C(4³)), 18.5 (C(4²)), -5.1 (C(4¹))



10.5.2.3 Synthèse du 3-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-2-iodo-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **223c**



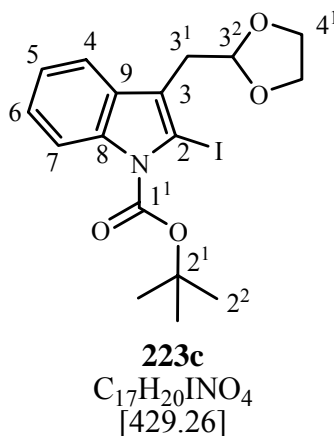
En suivant la procédure générale **PG4** à partir de 2.50 mmol d'indole **193**, en utilisant 1.25éq. d'iode, la réaction s'arrête à un avancement de 40%. Les 0.720 g du résidu obtenu sont chromatographiés sur gel de silice en prenant comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 95:5 pour donner 0.130 g de 2-iodo-indole **223c** pur sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 0.130 g (12%)

Rf (/acétate d'éthyle 9:1) : 0.40

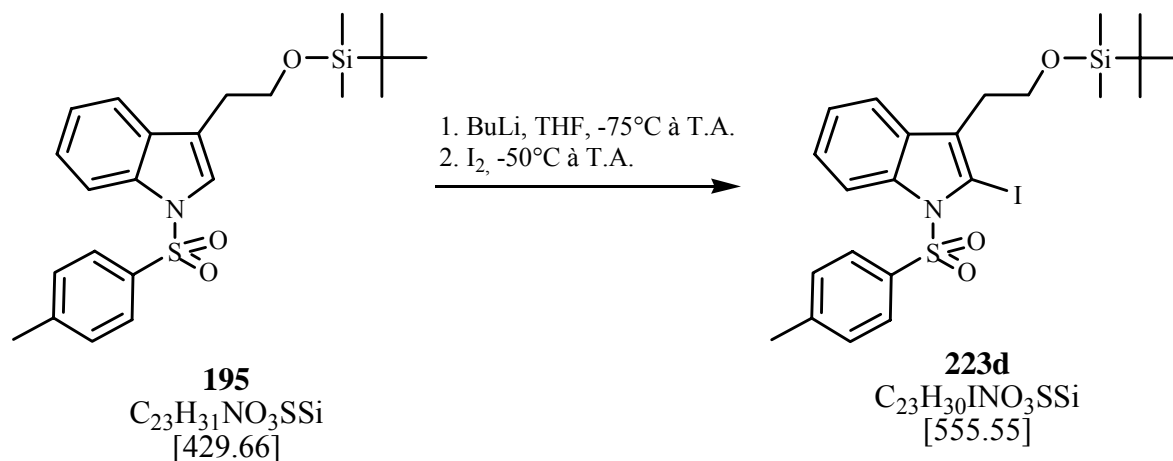
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.10-8.05 (m, 1H, H-C(4)) ; 7.63-7.58 (m, 1H, H-C(7)) ; 7.26-7.19 (m, 2H, H-C(5) & H-C(6)) ; 5.18 (t, ³J(3²-3¹)= 4.9, 1H, H-C(3²)) ; 4.04-3.80 (m, 4H, H-C(4¹)) ; 3.15 (d, ³J(3¹-3²)= 4.9, 2H, H-C(3¹)) ; 1.72 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 149.5 (C(1¹)), 138.2 (C(8)), 130.3 (C(9)), 124.7 (C(3)), 124.5 (C(5)), 122.7 (C(6)), 119.1 (C(7)), 115.5 (C(4)), 103.7 (C(3²)), 85.1 (C(2¹)), 80.3 (C(2)), 65.1 (C(4¹)), 33.3 (C(3¹)), 28.4 (C(2²))



10.5.3. Synthèse de 2-iodo indoles *N*-tosyl-protégés (223d-e)

10.5.3.1 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-2-iodo-1-tosyl-1H-indole **223d**



6.000 g (13.96 mmol) de l'indole **195** sont dissous dans 28 ml (0.50M) de THF fraîchement distillé dans un bicol sec de 100 ml sous atmosphère d'argon. Après refroidissement du milieu réactionnel à -75°C, une solution de 6.7 ml (1.2éq. = 16.75 mmol) de butyl lithium (2.5M dans l'hexane) est instillée en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à -65°C pendant 15 minutes. Après la fin de l'introduction, le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante pendant 25 minutes et laissée à cette température pendant 1h supplémentaire. Après refroidissement du milieu réactionnel à -50°C, une solution de 4.429 g (1.25éq. = 17.45 mmol) de cristaux d'iode solubilisés dans 15 ml de THF fraîchement distillé est instillée en 10 minutes en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à -40°C. Après l'introduction, le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante pendant 30 minutes. La solution brune est diluée dans 50 ml d'acétate d'éthyle et versée dans 100 ml d'une solution de HCl (0.04N). La phase organique est lavée avec 150 ml d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃ contenant 30 g de Na₂S₂O₃, puis avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO₄) et évaporé *in vacuo* pour donner environ 8.5 g de brut. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 96:4 pour donner 6.470 g de 2-iodo-indole **223d** sous la forme d'un solide jaune qui peut être recristallisé dans l'hexane.

Rendement : 6,470 g (83%)

Rf (dichlorométhane) = 0,83

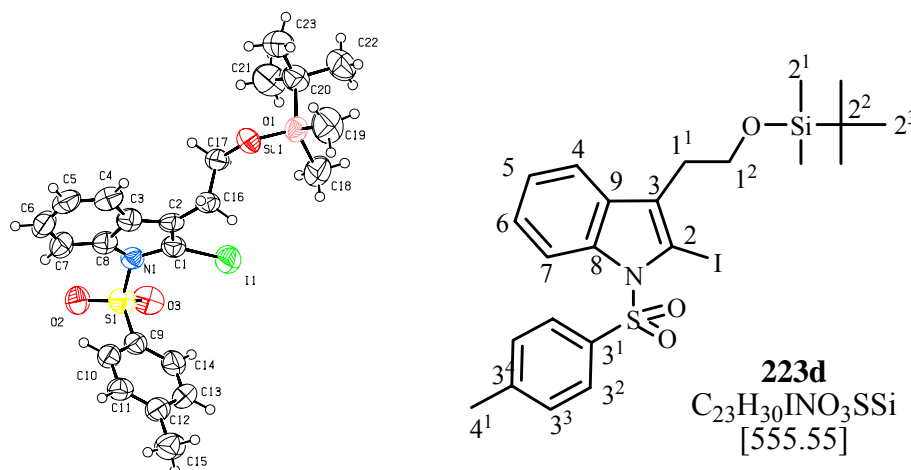
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.29 (dm, ³J(4-5) = 8.3, 1H, H-C(4)) ; 7.74 (dm, ³J(1³-1²) = 7.9, 2H, H-C(1³)) ; 7.47 (dm, ³J(7-6) = 7.1, 1H, H-C(7)) ; 7.29-7.20 (m, ³J(5-4) = 8.3, ³J(6-7) = 7.1, 2H, H-C(5) & H-C(6)) ; 7.18 (d, ³J(1²-1³) = 7.9, 2H, H-C(1²)) ; 3.86 (t, ³J(3²-3¹) = 6.9, 2H, H-C(3²)) ; 2.90 (t, ³J(3¹-3²) = 6.9, 2H, H-C(3¹)) ; 2.33 (s, 3H, CH₃-C(1⁵)) ; 0.79 (s, 9H, H-C(3⁵)) ; -0.11 (s, 6H, H-C(3³))

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 145.1 (C(1⁴)), 139.2 (C(1¹)), 135.4 (C(8)), 129.8 (C(9)), 129.8 (C₂(1²)), 127.3 (C(1³)), 126.9 (C(5)), 125.0 (C(6)), 123.6 (C(3)), 119.2 (C(7)), 115.8 (C(4)), 79.6 (C(2)), 62.1 (C(3²)), 31.7 (C(3¹)), 26.0 (C(3⁵)), 21.7 (C(1⁵)), 18.4 (C(3⁴)), -5.3 (C(3³))

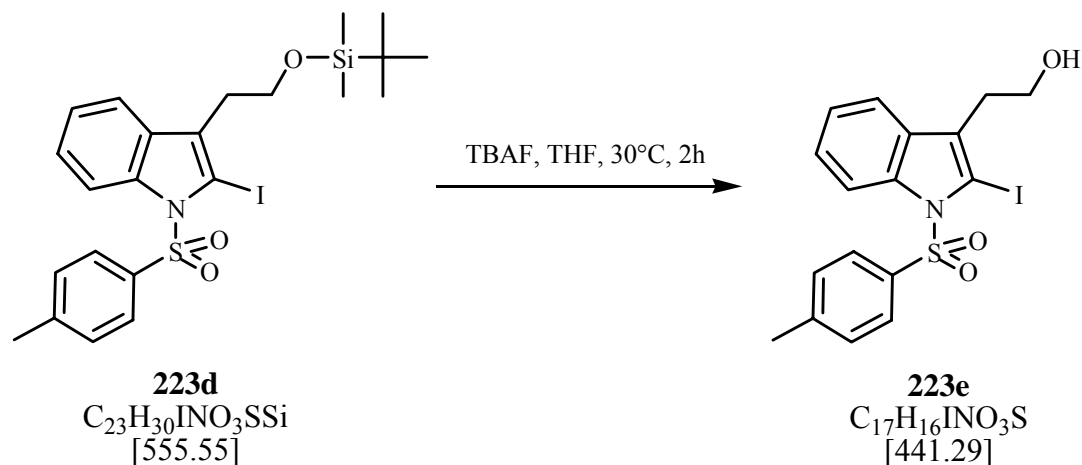
ESI-MS : $[M + Na]^+ = 578.0$

IR (KBr) : 3043w, 2952s, 2927s, 2876s, 2856s, 2709w, 1929vw, 1780vw, 1595m, 1493m, 1470s, 1441s, 1376vs, 1253s, 1219s, 1207s, 1189s, 1176vs, 1139s, 1094vs, 963s, 855s, 834vs, 779s, 753s, 737vs, 672s, 663vs, 590s, 570vs, 538vs

Cristallographie aux rayons X :



10.5.3.2 Synthèse du 2-(2-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-éthanol **223e**



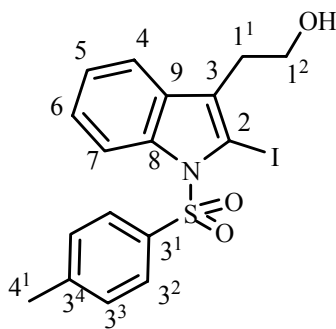
1.112 g (2.00 mmol) de l'indole **223d** sont dissous dans 10 ml (0.20M) de THF dans un bicol de 25 ml sous atmosphère d'argon. Une solution de 2.1 ml (1.05éq. = 2.10 mmol) de TBAF (1.0M dans THF contenant 5% d'eau) est instillée pendant 2 minutes. Après la fin de l'introduction, le milieu réactionnel est chauffé à 30°C et laissée à cette température pendant 2h supplémentaire. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est diluée dans 50 ml d'acétate d'éthyle et versée dans 100 ml d'eau. La phase organique est lavée avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée ($MgSO_4$) et les solvants sont évaporés *in vacuo* pour donner environ 1 g de brut. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle 2:1 pour donner l'alcool **223e** sous la forme d'un solide blanc.

Rendement : 0.730 g (83%)

Rf (Hexane/Acétate d'éthyle 2:1) = 0.30

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_{H} (ppm) = 8.30 (dm, $^3\text{J}(4-5)=8.1$, 1H, H-C(4)); 7.74 (dm, $^3\text{J}(5^2-5^3)=8.4$, 1H, H-C(5²)); 7.48 (dm, $^3\text{J}(7-6)=7.7$, 1H, H-C(7)); 7.26 (ddm, $^3\text{J}(5-4)=8.1$, $^3\text{J}(6-7)=7.7$, 2H, H-C(5) & H-C(6)); 3.78 (t, $^3\text{J}(3^2-3^1)=6.8$, 1H, H-C(3²)); 2.96 (t, $^3\text{J}(3^1-3^2)=6.8$, 1H, H-C(3¹)); 2.33 (s, 3H, H-C(6¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_{C} (ppm) = 145.3 (C(5⁴)), 139.3 (C(8)), 135.3 (C(5¹)), 130.8 (C(9)), 129.8 (C(5³)), 129.1 (C(3)), 127.3 (C(5²)), 125.2 (C(5)), 123.8 (C(6)), 118.8 (C(7)), 116.0 (C(4)), 80.1 (C(2)), 65.1 (C(4¹)), 61.8 (C(3²)), 31.5 (C(3¹)), 21.7 (C(6¹))



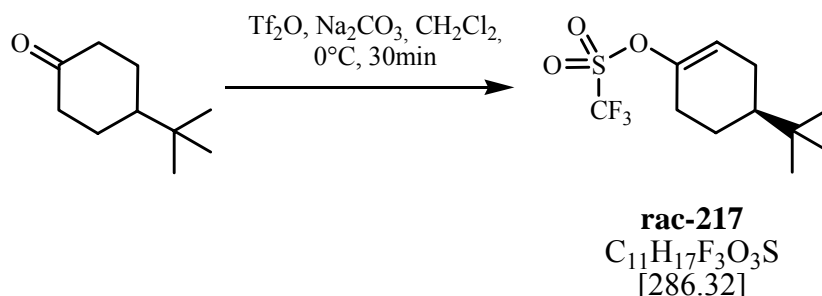
223e

C₁₇H₁₆INO₃S
[441.29]

10.6. Etudes de Couplages « carbone-carbone »

10.6.1. Couplage “carbone-carbone” de type Suzuki

10.6.1.1 Synthèse du modèle trifluorométhanesulfonate de 4-*tert*-butylcyclohex-1-ényle **rac-217**



1.540 g (10.00 mmol) de 4-*tert*-butylcyclohexanone sont dissous dans 40 ml (0.25M) de dichlorométhane dans un bicol de 250 ml sec sous atmosphère d'argon. 1.700 g (1.6éq. = 16.00 mmol) de Na₂CO₃ sont ajoutés à la solution qui est refroidie à 0°C et agitée magnétiquement pendant 15 minutes à cette température. Une solution de 4.0 ml (2.37éq. = 23.72 mmol) d'anhydride trifluorométhanesulfonique dans 10 ml de dichlorométhane sont instillés dans la solution pendant 1h en prenant soin de maintenir la température en dessous de 5°C. Le milieu réactionnel est agité magnétiquement pendant 30 minutes supplémentaires à 0°C et 1.0 ml (0.6éq. = 6.00 mmol) d'anhydride trifluorométhanesulfonique est instillé lentement. Après 15 minutes d'agitation magnétique à 0°C, la solution chlorée est lavée avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée (MgSO₄) et évaporé *in vacuo* pour donner environ 3 g de résidu qui est chromatographié sur gel de silice avec de l'hexane comme éluant, pour donner 2.290 g du composé **rac-217** pur sous la forme d'une huile incolore qui est directement utilisée pour l'étape suivante.

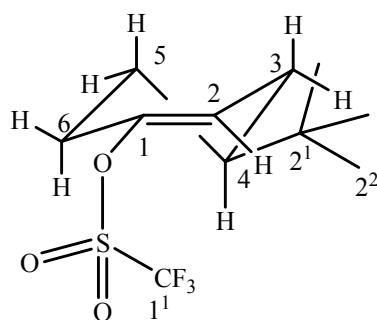
Rendement : 2.290 g (80%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 19:1) = 0.72

¹⁹F-RMN (200MHz, CDCl₃) : δ_F(ppm) = -72.52

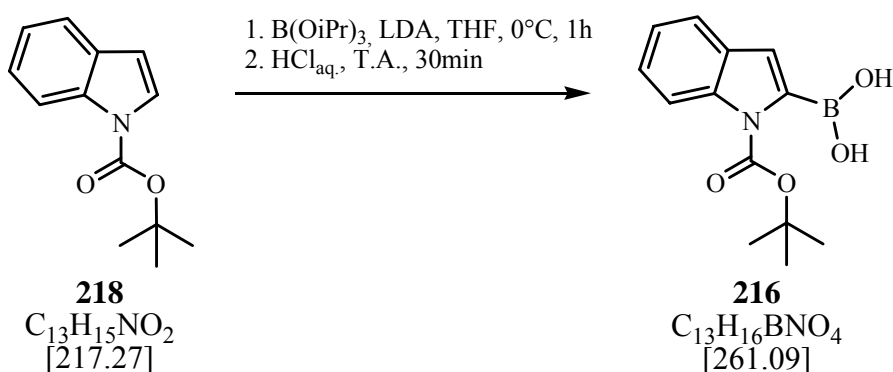
¹H-RMN (200MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 5.76-5.73 (m, 1H, H-C(2)) ; 2.40-2.31 (m, 2H, H-C(1³)) ; 2.38-2.13 (m, 3H, H-C(6) & H_{éq}(C(3))) ; 2.03-1.86 (m, 2H, H_{ax}-C(3) & H_{éq}-C(5)) ; 1.43-1.26 (m, 2H, H_{ax}-C(4) & H_{ax}-C(5)) ; 0.89 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃) non découplé du fluor : δ_H(ppm) = 149.4 (C(1)), 118.8 (d, ²J(1¹-F)= 320.8, C(1¹)), 118.7 (C(2)), 43.1 (C(4)), 32.3 (C(2¹)), 28.8 (C(6)), 27.4 (C(2²)), 25.5 (C(3)), 24.3 (C(5))



rac-217
 $C_{11}H_{17}F_3O_3S$
 [286.32]

10.6.1.2 Synthèse du modèle acide *N*-(*tert*-butyloxy-carbonyl)-indole-2-boronique **216**



1.086 g (5.00 mmol) d'indole **218** sont dissous dans 6.3 ml (0.80M) de THF fraîchement distillé dans un bicol de 50 ml sec sous atmosphère d'argon et la solution est refroidie à 0°C. Une solution de 3.2 ml (1.28éq. = 6.40 mmol) de LDA (2M dans THF/heptane) est instillée dans la solution brune pendant 15 minutes en prenant soin de maintenir la température en dessous de 5°C. Après que 1.27 ml (1.10éq. = 5.50 mmol) de triisopropyl borane soit instillé pendant 5 min., le milieu réactionnel est agité magnétiquement pendant 1h à 0°C. 10 ml d'une solution aqueuse de HCl (2N) sont ajoutés et la phase organique est extraite, séchée (MgSO₄) et évaporé *in vacuo* pour donner 1.194 g de l'acide boronique **216** quasi pur qui peut être cristallisé dans 8 g d'un mélange acétonitrile/eau 1:1 (m:m) pour donner des cristaux blancs.

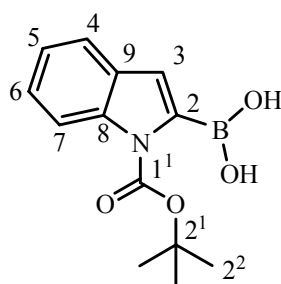
Rendement : 1.194 g (91%)

Rf (dichlorométhane/méthanol 99:1) = 0.36

¹H-RMN (400MHz, DMSO-D₆) : δ_H (ppm) = 8.18 (s, 2H, H-O) ; 8.09 (dm, ³J(4-5)= 8.3, 1H, H-C(4)) ; 7.57 (d, ³J(7-6)= 7.6, 1H, H-C(7)) ; 7.28 (ddm, ³J(5-4)= 8.3, ³J(5-6)= 7.1, 1H, H-C(5)) ; 7.20 (ddm, ³J(6-7)= 7.6, ³J(6-5)= 7.1, 1H, H-C(6)) ; 6.63 (s, 1H, H-C(3)) ; 1.61 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C-RMN (100MHz, DMSO-D₆) : δ_C (ppm) = 150.7 (C(1¹)), 137.0 (C(8)), 131.5 (C(9)), 124.7 (C(5)), 123.3 (C(6)), 121.4 (C(7)), 115.3 (C(4)), 112.9 (C(3)), 84.8 (C(2¹)), 28.4 (C(2²))

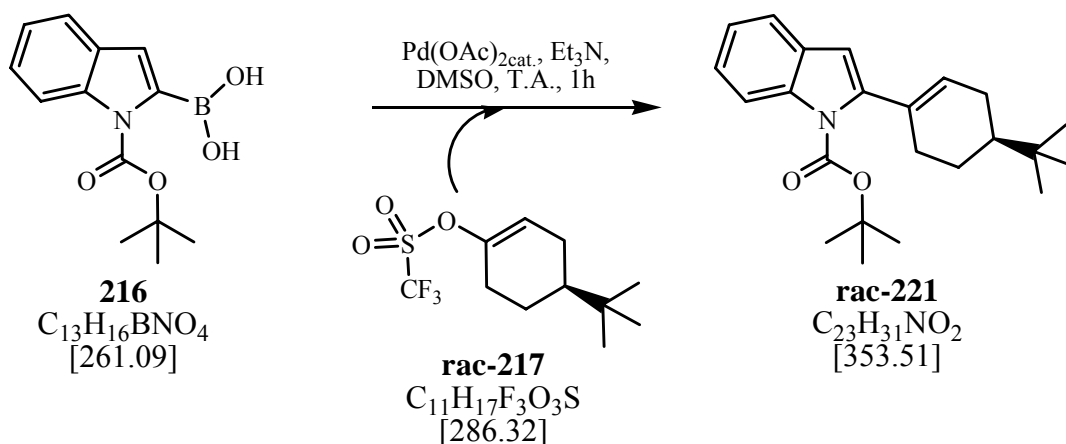
IR : (KBr) : 3351m, 3162m, 3078m, 3163m, 3055m, 3008m, 2974m, 2938m, 2466w, 1939w, 1903w, 1797w, 1695s, 1607w, 1588m, 1542m, 1475s, 1460m, 1369vs, 1327s, 1254s, 1157s, 1049s, 1033m, 916m, 860m, 790m, 742s, 681m



216

$C_{13}H_{16}BNO_4$
[261.09]

10.6.1.3 Synthèse du modèle 2-(4-*tert*-butylcyclohex-1-ényl)-1H-indole-1-carboxylate de *tert*-butyle **rac-221**



0.250 g (0.95 mmol) d'acide boronique **216** sont dissous dans 1 ml de DMSO dans un bicol de 25 ml sec sous atmosphère d'argon. 0.155 g (1.6éq. = 1.53 mmol) de triéthylamine, puis 0.275 g (1.00éq. = 0.95 mmol) du triflate **rac-217** sont ajoutés dans la solution. Après que 22 mg (10 mol%) de Pd(OAc)₂ aient été ajoutés, le milieu réactionnel est agité magnétiquement pendant 1h à température ambiante et versé sur 50 ml d'eau glacée. La phase organique est extraite 3 fois avec 50 ml d'hexane, séchée (MgSO₄) et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit cristallisé dans l'hexane à 4°C, est lavé à l'éthanol froid pour donner 0.140 g de cristaux bruns de l'indole **rac-221** pur.

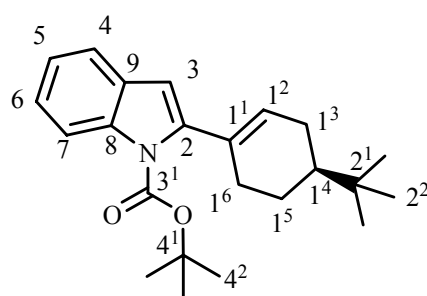
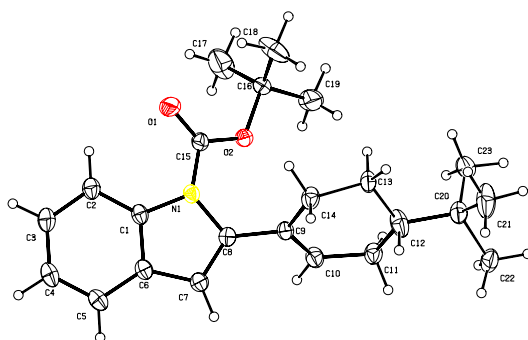
Rendement : 0.140 g (41%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 19:1) = 0.49

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H (ppm) = 8.06 (ddm, ³J(4-5)= 8.2, ⁵J(4-3)= 0.6, 1H, H-C(4)) ; 7.48 (dm, ³J(7-6)= 7.6, 1H, H-C(7)) ; 7.29-7.23 (ddm, ³J(5-4)= 8.2, ³J(5-6)= 7.2, 1H, H-C(5)) ; 7.22-7.17 (ddm, ³J(6-7)= 7.6, ³J(6-5)= 7.2, 1H, H-C(6)) ; 6.38 (d, ⁵J(3-4)= 0.6, 1H, H-C(3)) ; 5.92-5.90 (m, 1H, H-C(1²)) ; 2.40-2.31 (m, 2H, H-C(1³)) ; 2.29-2.22 (m, 1H, H_{éq}-C(1⁶)) ; 2.03-1.96 (m, 1H, H_{ax}-C(1⁶)) ; 1.96-1.81 (m, 1H, H_{éq}-C(1⁵)) ; 1.66 (s, 9H, H-C(2²)) ; 1.50-1.25 (m, 2H, H_{ax}-C(1⁵) & H_{ax}-C(1⁴)) ; 0.94 (s, 9H, H-C(2²))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C (ppm) = 150.4 (C(3¹)), 143.6 (C(1¹)), 137.0 (C(8)), 132.4 (C(9)), 129.5 (C(2)), 127.0 (C(1²)), 123.8 (C(5)), 122.7 (C(6)), 120.3 (C(7)), 115.3 (C(4)), 108.0 (C(3)), 83.6 (C(4¹)), 43.7 (C(1⁴)), 32.5 (C(2¹)), 30.7 (C(1³)), 28.3 (C(4²)), 27.4 (C(2²)), 27.3 (C(1⁶)), 24.2 (C(1⁵))

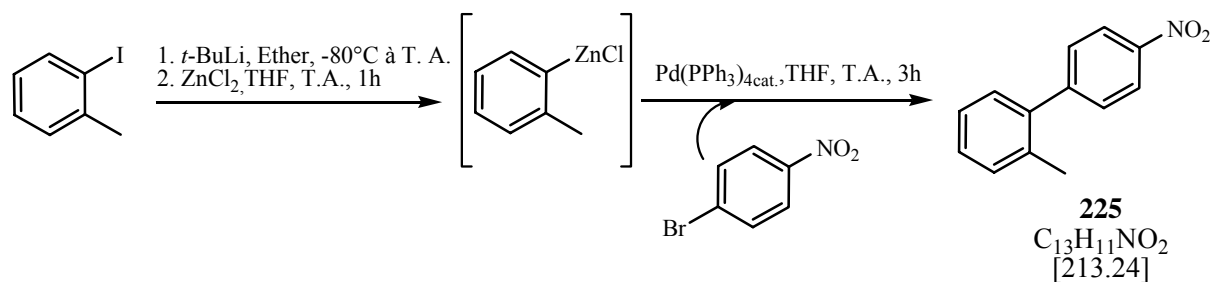
Cristallographie aux rayons X :



rac-221
 $C_{23}H_{31}NO_2$
[353.51]

10.6.2 Couplage « carbone-carbone » de type Negishi

10.6.2.1 Synthèse du modèle 2-méthyl-4'-nitro-biphényl **225**



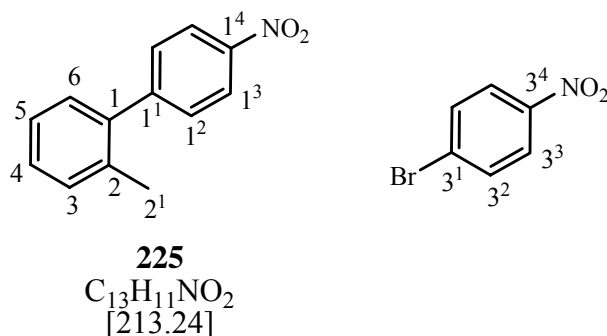
1.310 g (6.00 mmol) d'*ortho*-iodotoluène sont dilués dans 3 ml (2M) de diéthyléther fraîchement distillé sur potassium dans un bicol de 50 ml sec sous atmosphère d'argon et la solution est refroidie à -80°C . 7.00 ml (2.00éq. = 12.00 mmol) d'une solution de *tert*-butyl lithium (1.7M dans pentane) sont instillés en 10 minutes en maintenant la température inférieure à -50°C . La suspension jaune est agitée magnétiquement pendant 30 minutes à -80°C , laissée réchauffer lentement à température ambiante, et les solvants sont évaporés à la trompe à eau. Le résidu est dissous dans 4 ml de THF fraîchement distillé et la solution orange résultante est instillée en 10 minutes dans une solution de 0.885 g (1.08éq. = 6.50 mmol) de chlorure de zinc chauffé pendant 10 minutes à 330°C avec flux d'azote, dans 3 ml de THF fraîchement distillé (2.17M). La solution trouble est agitée magnétiquement pendant 1h à température ambiante. 1.010 g (5.00 mmol) de *para*-bromo-nitrobenzène sont solubilisés

dans 5 ml de THF fraîchement distillé (1M) et 60 mg (1 mol%) de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés à cette solution et la solution d'organozincique y est additionnée en 5 minutes. La solution orangée est agitée magnétiquement pendant 3h à température ambiante, versée dans 20 ml d'un mélange HCl(2N)/éther diéthylique 17:3. La phase aqueuse est lavée avec 25 ml de diéthyléther et les phases étherées sont séchées (MgSO₄), évaporé *in vacuo* pour donner un résidu qui est recristallisé dans l'hexane pour donner 0.832 g de cristaux beiges d'un mélange biphenyl **225**/ *para*-bromo-nitrobenzène 61:39.

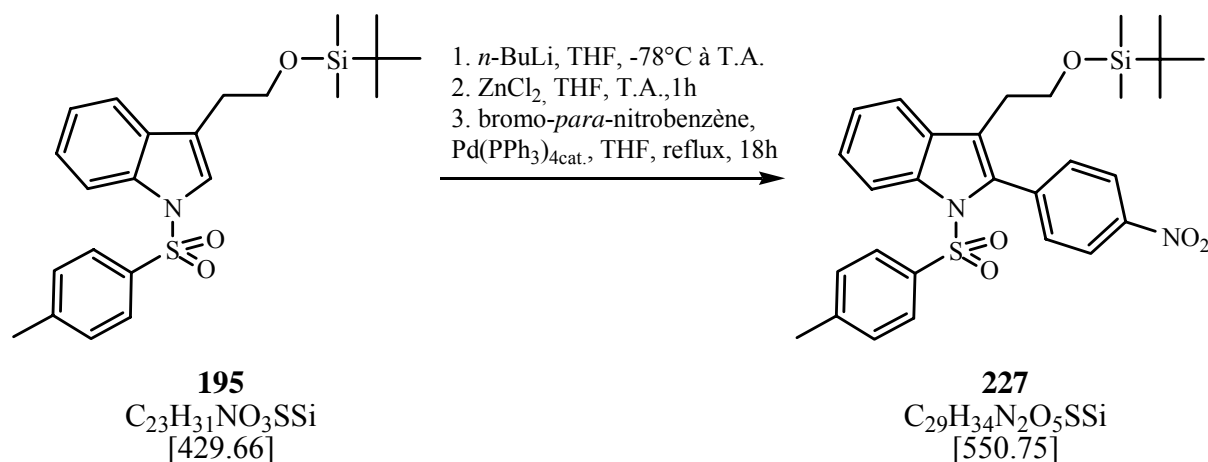
Rendement : 0.832 g d'un mélange biphenyl **225** / *para*-bromo-nitrobenzène 61:39 (49%)
Rf (hexane) = 0.09

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) du mélange biphenyl **225**/*para*-bromo-nitrobenzène 61:39 :
 $\delta_H(\text{ppm}) = 8.29$ (dm, ³J(1³-1²)=8.9, 2H, H-C(1³)) ; 8.11 (dm, ³J(3³-3²)=8.9, 2H, H-C(3³)) ;
 7.70 (dm, ³J(3²-3³)=8.9, 2H, H-C(3²)) ; 7.50 (dm, ³J(1²-1³)=8.9, 2H, H-C(1²)) ; $7.36-7.26$ (m, 3H, H-C(4), H-C(5) & H-C(6)) ; 7.22 (m, 1H, H-C(3)) ; 2.28 (s, 3H, H-C(2¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) du mélange biphenyl **225**/*para*-bromo-nitrobenzène 61:39 :
 $\delta_C(\text{ppm}) = 149.0$ (C(1⁴)), 147.0 (C(3⁴)), 139.7 (C(1¹)), 135.2 (C(1)), 132.8 (C(3²)), 130.9 (C(6)), 130.2 (C(1²)), 130.1 (C(2)), 129.5 (C(3)), 128.6 (C(4)), 126.3 (C(5)), 125.2 (C(3³)), 123.6 (C(1³)), 20.5 (C(2¹))



10.6.2.2 Synthèse du 3-(2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl)-2-(4-nitrophényl)-1-tosyl-1H-indole **227**



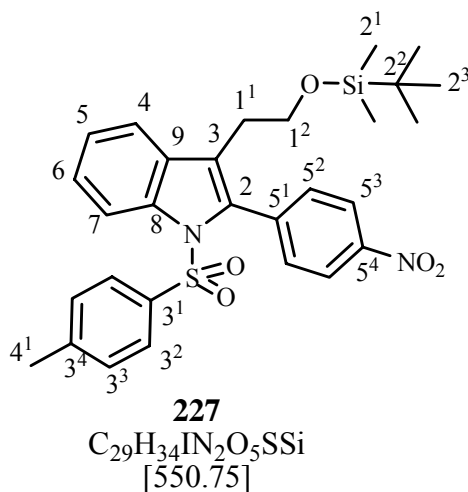
2.149 g (5.00 mmol) de l'indole **195** sont dissous dans 10 ml (0.5M) de THF fraîchement distillé dans un bicol de 50 ml sec sous atmosphère d'argon et la solution est refroidie à -80°C. 2.5 ml (1.25éq. = 6.25 mmol) d'une solution de *n*-butyl lithium (2.5 M dans l'hexane) sont instillés en 10 minutes en maintenant la température inférieure à -70°C. La solution jaune est agitée magnétiquement pendant 20 minutes à -80°C, laissée réchauffer lentement à température ambiante, et agitée magnétiquement pendant 1h à cette température pour donner une solution rouge. 0.727 g (1.06éq. = 5.30 mmol) de chlorure de zinc chauffé pendant 10 minutes à 330°C avec flux d'azote sont dissous dans 2.5 ml de THF fraîchement distillé (2.10M) dans un bicol 25 ml sec sous atmosphère d'argon et la solution rouge d'organolithien y est instillée en 5 minutes. La solution orange est agitée magnétiquement pendant 1h à température ambiante. 0.808 g (4.00 mmol) de *para*-bromo-nitrobenzène sont solubilisés dans 4 ml de THF fraîchement distillé (1M) dans un bicol 50 ml sec sous atmosphère d'argon, 92 mg (2 mol%) de Pd(PPh₃)₄ sont ajoutés à cette solution et la solution d'organozincique y est additionnée en 5 minutes. La solution est agitée magnétiquement pendant 18h à reflux du THF, versée dans 50 ml d'un mélange HCl(2N)/diéthyléther 4:1. La phase aqueuse est lavée 2 fois avec 50 ml de diéthyléther et les phases étherées sont séchées (MgSO₄), évaporées *in vacuo* pour donner environ 3.2 g de résidu qui est chromatographié sur 170 g de silice en prenant comme éluant un gradient de mélange hexane/acétate d'éthyle variant de 98:2 à 95:5, dans une colonne de 4 cm de diamètre pour donner une quantité de composé bromé, une quantité d'indole **195**, tous deux plus polaires, et 0.828 g du composé **227** sous la forme d'un solide verdâtre.

Rendement (réaction non complète) : 0.828 g (38%)

Rf (hexane/acétate d'éthyle 95:5) = 0.15

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) : δ_H(ppm) = 8.34-8.28 (m, 1H, H-C(4)) ; 8.30 (dm, ³J(5³-5²)=8.9, 2H, H-C(5³)) ; 7.64 (dm, ³J(5²-5³)=8.9, 2H, H-C(5²)) ; 7.52 (dm, ³J(7-6)=7.8, 1H, H-C(7)) ; 7.43 (dm, ³J(5-6)=8.3, 1H, H-C(5)) ; 7.32 (ddm, ³J(6-5)=8.3, ³J(6-7)=7.8, 1H, H-C(6)) ; 7.30 (d, ³J(3²-3³)=8.4, 2H, H-C(3²)) ; 7.08 (d, ³J(3³-3²)=8.4, 2H, H-C(3³)) ; 3.69 (t, ³J(1²-1¹)=6.6, 2H, H-C(1²)) ; 2.71 (t, ³J(1¹-1²)=6.6, 2H, H-C(1¹)) ; 2.31 (s, 3H, H-C(4¹)) ; 0.76 (s, 9H, H-C(2³)) ; -0.17 (s, 3H, H-C(2¹) ou H-C(2¹)) ; -0.17 (s, 3H, H-C(2¹) ou H-C(2¹))

¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) : δ_C(ppm) = 147.8 (C(5⁴)), 145.0 (C(3⁴)), 138.3 (C(5¹)), 137.7 (C(3¹)), 135.3 (C(8)), 134.8 (C(2)), 132.3 (C(5²)), 131.1 (C(9)), 129.6 (C(3³)), 126.8 (C(3²)), 126.0 (C(5)), 124.4 (C(6)), 123.5 (C(3)), 122.8 (C(5³)), 120.1 (C(7)), 116.4 (C(4)), 62.5 (C(1²)), 28.3 (C(1¹)), 26.0 (C(2³)), 21.7 (C(4¹)), 18.4 (C(2²)), -5.4 (C(2¹))



11. Partie expérimentale : Généralités

11.1 Méthodes analytiques et appareils

11.1.1 Chromatographie

Colonnes flash chromatographiques

Les colonnes flash-chromatographiques sont effectuées avec du gel de silice 60 Å Silica, grosseur de grains 32 – 63 µm (Brüschwig, Basel). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrites dans la partie expérimentale de chaque produit. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression.

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les CCM sont réalisées sur des feuilles d'aluminium recouverte d'une couche (0.2 mm d'épaisseur) de gel de silice 60 F₂₅₄ avec indicateur de fluorescence (Merck, Darmstadt). Elles sont révélées par une lampe UV_{254nm} puis par atomisation d'une solution aqueuse basique de KMnO₄.

Chromatographie en phase gazeuse (GC)

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil :

-Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID (**GC1**), équipé d'une colonne MN OV-1701 de 25m de longueur. Les spectres sont enregistrés sur un intégrateur Perkin-Elmer LCI-100. L'injecteur de type split est chauffé à 250°C et le détecteur FID à 280°C.

Programme de température 1 (**P1**) : injection à 60°C pendant 1 minutes, puis la température augmente jusqu'à 250°C à une vitesse de 10°C/min et la température finale est maintenue pendant 10 minutes, le débit est réglé à 1.5ml/min.

Programme de température 2 (**P2**) : injection à 100°C, puis la température augmente jusqu'à 250°C à une vitesse de 8°C/min et la température finale est maintenue pendant 5 minutes.

Programme de température 3 (**P3**) : injection à 120°C pendant 2 minutes, puis la température augmente jusqu'à 250°C à une vitesse de 5°C/min et la température finale est maintenue pendant 15 minutes.

11.1.2.Spectroscopie infrarouge (IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm⁻¹. Les liquides purs sont analysés sous forme de film (sandwich) entre deux plaques de KBr, alors que les substances cristallines sont analysées dans des pastilles de KBr (puriss. p.a., Fluka, Buchs). Les bandes d'absorption sont données en longueur d'onde entre 4000 cm⁻¹ et 400 cm⁻¹ différenciées selon leur intensité (division du spectre en trois parties égales) par des abréviations *vs* (très intense), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible) et *br.* (large).

11.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN pour les spectres ^1H à 200 MHz, ^{13}C à 50 MHz, ^{31}P à 160 MHz et ^{19}F à 188 MHz sont réalisées avec un spectromètre Gemini XL-200 de Varian et les spectres ^1H à 400 MHz, ^{13}C à 100 MHz sont réalisées avec un spectromètre Bruker Avance-400 à 298K. La fréquence de mesure et le solvant sont précisés entre parenthèses dans chaque cas. Les solvants deutérés proviennent des Cambridge Isotope Laboratories. Le standard interne pour les spectres du proton (^1H) : TMS ($\delta_{\text{H}} = 0.00$ ppm) ou CHCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.264$ ppm), pour les spectres du carbone (^{13}C) : CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 77.16$ ppm). Les spectres ^{13}C sont mesurés avec découplage large bande en proton. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm dans l'ordre décroissant et les constantes de couplage J sont données en Hz. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet) et *m* (multiplet). Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (short range), COSY et DEPT 135, ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire.

11.1.4. Spectrométrie de masse (MS)

Les mesures de spectrométrie de masse par ionisation électro-spray (ESI) sont effectuées sur un appareil Finnigan LCQ. La valeur donnée correspond à la masse moyenne de l'ion mesuré précisé entre crochets.

11.1.5. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions, sous argon ou sans humidité est chauffée à 120°C minimum à l'étuve pendant au moins 2 h. Elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous un flux d'argon. Les réactions à basses températures se font dans un bain de glace (0°C) ou dans un bain acétone/azote liquide (-78°C). La température est mesurée dans le milieu réactionnel. Les réactions sont chauffées par un bain de polyéthylène glycol, la température étant contrôlée par un thermomètre de contact.

11.1.6. Solvants

Les solvants standards (**Error! Reference source not found.** 17) pour les traitements finaux, les chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessicant avant emploi.

Solvant	Abréviation	Distillé sur
Chloroforme	CHCl_3	CaCl_2
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	CaCl_2
Diéthyléther	Et_2O	CaCl_2
Acétate d'éthyle	AcOEt	K_2CO_3

Ethanol	EtOH	CaO
Pentane		CaCl ₂
Hexane		CaCl ₂
Isopropanol		CaO
Méthanol	MeOH	CaO

Tableau 17 : Dessicants usuels pour chaque solvant

Les solvants utilisés pour les réactions (Tableau 18) sont de qualité analytique ou absolue (distillé une seconde fois).

Solvant	Abréviation	Provenance & qualité
Acétone		Fluka, puriss 99.5%
Chloroforme	CHCl ₃	Fluka, p.a. 99.8%
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	Fluka, puriss
Diéthyléther	Et ₂ O	Fluka, puriss
Ethanol	EtOH	SDS, purex 99%
Méthanol	MeOH	SDS, puriss
Tétrahydrofurane	THF	Potassium (benzophénone)

Tableau 18 : Solvants de synthèse utilisés

11.1.7. Produits chimiques

Les produits chimiques utilisés pour les synthèses sont présentés dans le Tableau 19.

Produits	Fournisseur	Pureté
Acryloyl Chloride	Acros	99%
3-(2-Bromoethyl)-indole	Acros	99%
Boron trifluoride diethyl etherate	Fluka	purum
p-Bromonitrobenzene	Fluka	puriss
4-tert-Butylcyclohexanone	Fluka	puriss
n-Butyl Lithium	Acros	2.5M in Hexane
t-Butyldimethylsilyl Chloride	Acros	98%
Dess-Martin Periodinane	Acros	15% w:w in CH ₂ Cl ₂
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU)	Fluka	puriss
Di-tert-butyl Dicarbonate	Acros	99%
4-Dimethylaminopyridine	Fluka	puriss
N-Ethyldiisopropylamine	Fluka	purum
1,3-Dichloroacetone	Acros	97%
Formic Acid	Fluka	puriss

Indole	Fluka	puriss
Iodine	Fluka	puriss
o-Iodotoluene	Fluka	puriss
Lithium bis(trimethylsilyl)amide	Fluka	1M in THF
Lithium Diisopropylamide	Acros	2M in THF/Heptane
Maleic Anhydride	Fluka	puriss
Methanesulfonyl Chloride	Acros	99%
N-Methylmaleimide	Fluka	puriss
Palladium Acetate	Fluka	purum
D-Pantolactone	Acros	98%
2,3,4,5,6-Pentafluorophenol	Fluka	purum
N-Phenylmaleimide	Fluka	BioChemica
Potassium Iodide	Fluka	puriss
Potassium Thiocyanate	Acros	99%
Potassium Tribromide	Fluka	puriss
Propionaldehyde	Fluka	purum
Sodium Borohydride	Fluka	puriss
Tetrabutylammonium Fluoride	Acros	1M in THF
Tetrabutylammonium Bisulfate	Fluka	puriss
Tetrakis(triphenylphosphine) Palladium	Fluka	purum
p-Toluenesulfonyl Acid	Fluka	puriss
p-Toluenesulfonyl Chloride	Fluka	puriss
Triethylamine	Fluka	puriss
Trifluoromethanesulfonic Anhydride	Fluka	purum
Triisopropyl Borate	Fluka	purum
Triphenylphosphine	Fluka	puriss
Tryptophol	Acros	97%
Zinc Chloride	Fluka	puriss

Tableau 19 : Produits Chimiques utilisés

Références

- [1] J. Schöpfer, C. Marquis, C. Pasquier, R. Neier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 1001.
- [2] Site internet, www.who.int
- [3] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- [4] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [5] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145.
- [6] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799.
- [7] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 654.
- [8] S. F. Thomas, 'The Total Synthesis of Natural Products', Vol. 2, Ed. J. Apsimon, Wiley, New-York, 1973, p. 654.
- [9] W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974.
- [10] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- [11] H. Fischer, K. Zeile, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.
- [12] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.
- [13] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. MacLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 76, 4223.
- [14] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. H. Ives, R. B. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2852.
- [15] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.
- [16] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bicker, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1.
- [17] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145.
- [18] C. E. W. Eschenmoser A., *Science* **1977**, 196, 1410.
- [19] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.
- [20] E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatekencherry, R. B. Mitra, *J. Org. Chem* **1961**, 83, 1251.
- [21] E. J. Corey, X.-M. Cheng, 'The Logic of Chemical Synthesis', Wiley, New-York, 1989.
- [22] E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675.
- [23] E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397.
- [24] E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 785.
- [25] E. J. Corey, M. M. Mehrotra, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3384.
- [26] E. J. Corey, M. C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosch, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649.
- [27] E. J. Martinez, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, 1, 75.
- [28] G. Stork, T. Takahashi, I. Kawahoto, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8272.
- [29] G. Stork, J. D. Winkler, C. S. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3767.
- [30] G. Stork, F. West, H. Y. Lee, R. C. A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10660.
- [31] J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, P. Threlfol, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **1961**, 44, 540.
- [32] D. H. R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller, M.M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640.
- [33] D. H. R. Barton, J.M. Beaton, L.E. Geller, M.M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4076.

- [34] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
- [35] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, **1981**, 53, 15.
- [36] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014.
- [37] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 166.
- [38] K. C. Nicolaou, J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 240.
- [39] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, R. Hughes, C. Smethurst, S. Y. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1084.
- [40] K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, H. Xu, K. Namoto, A. Ritzèn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 45, 4225.
- [41] D. A. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, A. B. Charette, J. A. Prunet, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7540.
- [42] S. L. Schreiber, *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 299.
- [43] P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1.
- [44] W. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 88, 33.
- [45] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- [46] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.J. Liu, H. Ueno, P.G. Nantermet, R.K. Guy, C.F. Clairbone, J. Renaud, E.A. Couladouros, K. Paulvannan, E.J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630.
- [47] A. Pawda, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223.
- [48] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137.
- [49] K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, 227.
- [50] J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167.
- [51] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 35, 3157.
- [52] S. H. W. G.A. Krauss, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4841.
- [53] D. Cooper, S. Trippett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2127.
- [54] G. Maier, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 446.
- [55] I. Yasutaka, N. Kaname, Y. Hisashi, I. Shoji, H. Sawako, O. Masaya, *Sekiyu Gakkaishi* **1982**, 25, 58.
- [56] D. A. Evans, C.A. Bryan, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 2891, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2891.
- [57] E. Arce, M.C. Carreno, M.B. Cid, J.L.G. Ruano, *J. Org. Chem* **1994**, 59, 3421.
- [58] M. Baak, Y. Rubin, A. Franz, H. Stöckli-Evans, L. Bigler, J. Nachbauer, R. Neier, *Chimia* 1993, 47, 233-240, *Chimia* **1993**, 47, 233.
- [59] J. Velker, J.-P. Roblin, A. Neels, A. Tesuro, H. Stöckli-Evans, F.-G. Klaerner, J.-S. Gehrke, R. Neier, *Synlett* **1999**, 925.
- [60] R. E. Ireland, R. H. Müller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.
- [61] R. E. Ireland, P. Wipf, J. Xiang, *J. Org. Chem* **1991**, 56, 3572.
- [62] N. Soldermann, J. Velker, O. Vallat, H. Stöckli-Evans, R. Neier, *Helv. Chim. Acta.* **2000**, 83, 2266.
- [63] O. Billeter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, 8, 462.
- [64] S. Huber, P. Stamouli, R. Neier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 533.
- [65] S. Huber, P. Stamouli, T. Jenny, R. Neier, *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 1898.
- [66] O. Gollnhoffer, R. Sillans, 'L'iboga, psychotrope africain', in 'Psychotropes', Vol. 1, 1983, p. 11.
- [67] P. H. Neu, 'Le Gabon', Archives générales des Pères du Saint-Esprit, 1885.
- [68] J. C. Gaignault, J. Delourme-Houdé, *Fitoterapia* **1977**, 48, 521.
- [69] G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3099.

- [70] W. I. Taylor, 'Indole Alkaloids'. An introduction to the enamine chemistry of natural products', in 'The Iboga Alkaloids', Pergamon Press, 1966.
- [71] M. Yamasaki, E. Leete, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 23, 1499.
- [72] J. Dybovsky, E. Landrin, *Acad. Sci. (Paris)* **1901**, 133, 748.
- [73] A. Haller, E. Heckel, *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1901**, 133, 850.
- [74] G. Arai, J. Coppola, G. A. Jeffrey, *Acta Cryst.* **1960**, 13, 553.
- [75] G. Zetler, G. Singbartl, L. Schlosser, *Pharmacology* **1970**, 4, 129.
- [76] P. Popik, P. Skolnick, 'Pharmacology of Ibogaïne and Ibogaïne-Related Alkaloids', in 'The Alkaloids', Vol. 52, Ed. G. A. Cordell, Academic Press, San Diego, 1998, p. 197.
- [77] N. Touchette, *Nature Med.* **1995**, 1, 288.
- [78] K. R. Alper, H. S. Lotsof, G. M. N. Frenken, D. J. Luciano, J. Bastiaans, *Am. J. Addictions* **1999**, 8, 234.
- [79] S. L. T. Cappendijk, M. R. Dzoljic, *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 241, 261.
- [80] S. D. Glick, M. E. Kuehne, J. Raucchi, T. E. Wilson, D. Larson, R. W. Keller, J. N. Carlson, *Brain Res.* **1994**, 657, 14.
- [81] M. D. Aceto, E. R. Bowman, L. S. Harris, *NIDA Res. Monogr.* **1990**, 95, 578.
- [82] J. M. Kelley, R. H. Adamson, *Pharmacology* **1973**, 10, 28.
- [83] G. Büchi, D. L. Coffen, K. Kocsis, P. E. Sonnet, F. E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2073.
- [84] S. I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6762.
- [85] J. D. White, Y. Choi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2373.
- [86] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genêt, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3930.
- [87] M. Ikezaki, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Chem. Comm.* **1968**, 88.
- [88] P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, R. Frische, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1871.
- [89] W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, T. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5046.
- [90] W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, T. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1650.
- [91] J. W. Huffmann, G. Shanmugasundaram, R. Sawdaye, P. C. Raveendranath, R. C. Desai, *J. Org. Chem* **1985**, 50, 1460.
- [92] M. E. Kuehne, P. J. Reider, *J. Org. Chem* **1985**, 50, 1464.
- [93] T. Imanishi, N. Yagi, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4202.
- [94] T. Imanishi, H. Shin, N. Yagi, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 4052.
- [95] S. I. Sallay, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2443.
- [96] A.-U. Rahman, J. A. Beisler, J. Harley-Mason, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1063.
- [97] K. J. Henry Jr., P. A. Grieco, W. J. DuBay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8289.
- [98] R. G. Guy, 'in 'The Chemistry of Cyanates and their thio Derivatives', Ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1977, p. 1003.
- [99] J. March, 'in 'Advanced Organic Chemistry', 3rd Ed., John Wiley & Sons, New-York, 1985, p. 227.
- [100] N. Watanabe, M. Okano, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, 47, 2745.
- [101] D. W. Emerson, J. Klapprodt Booth, *J. Org. Chem* **1965**, 30, 2480.
- [102] A. Kuonen, Travail de Diplôme, Université, Fribourg, 1992.
- [103] E. Pretsch, J. Seibl, T. Clerc, K. Biemann, 'Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds', Springer-Verlag, 1989.
- [104] L. H. Amundsen, R. H. Mayer, L. S. Pitts, L. A. Malentacchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2118.
- [105] J. Schöpfer, E. Eichenberger, R. Neier, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 246.
- [106] R. F. Hudson, P. A. Chopard, *J. Org. Chem* **1963**, 28, 2446.
- [107] A. Pawda, M. M. Sa, M. D. Weingarten, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2371.
- [108] A. Sapi, J. Fetter, K. Lempert, M. Kajtar-Peredy, G. Czira, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12729.

- [109] A. Merijanlian, G. M. Sharma, J. Moushati, K. Gunderson, *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 543.
- [110] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- [111] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.
- [112] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- [113] A. B. Reitz, S.O. Nortey, A. D. Jordon, M. S. Mutter, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem* **1986**, *51*, 3302.
- [114] R. Tamura, K. Saegusa, M. Kakihana, D. Oda, *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 2723.
- [115] J. Leroy, C. Wakselmann, *Synthesis* **1982**, *6*, 496.
- [116] M. Le Corre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1951.
- [117] D. Bouvet, D. O'Hagan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10481.
- [118] C. E. Wintner, *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 587.
- [119] J. Schöpfer, 'Etude de l'élimination de l'acide thiocyanique à partir des hex-3-ène-2,5-diyldithiocyanates et l'application de la réaction tandem du buta-1,3-diénylthiocyanate', Faculté de Sciences-Université de Neuchâtel, Neuchâtel, 1993.
- [120] A. R. Katritzky, S. Zhang, A. H. M. Hussein, Y. Fang, *J. Org. Chem* **2001**, *66*, 5606.
- [121] T. Nakamura, M. Shiozaki, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9087.
- [122] L. A. Paquette, P. G. Meister, D. Friedrich, D. R. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *113*, 49.
- [123] M. Tanigushi, Y. Takeyama, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1991**, *64*, 2593.
- [124] A. C. Gyorkos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *114*, 8465.
- [125] A. Ojida, F. Tanoue, K. Kanematsu, *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 5970.
- [126] A. P. Kozikowski, W. Tückmantel, *J. Org. Chem* **1991**, *56*, 2826.
- [127] M. E. Jung, M. H. Parker, *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 7094.
- [128] O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1928**, 460, 98.
- [129] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
- [130] D. E. Giles, 'in 'The Chemistry of Cyanates and their thio Derivatives Part 1', Ed. S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1977, p. 436.
- [131] E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8877.
- [132] M. M. Hansen, C. F. Bertsch, A. R. Harkness, B. E. Huff, D. R. Hutchinson, V. V. Khau, M. E. Le Tourneau, M. J. Martinelli, J. W. Misner, B. C. Peterson, J. A. Rieck, K. A. Sullivan, I. G. Wright, *J. Org. Chem* **1998**, *63*, 775.
- [133] I. M. Bazavova, V. M. Neplyuev, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1983**, 1105.
- [134] S. C. Bergmeier, P. P. Seth, *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 3237.
- [135] M. Lounasmaa, L. Miikki, A. Tolvanen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5349.
- [136] S. P. Govek, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9468.
- [137] B. McKittrick, A. Failli, R. J. Steffan, R. M. Soll, P. Hughes, J. Schmid, A. A. Asselin, C. C. Shaw, R. Noureldin, G. Gavin, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2151.
- [138] T. Katoh, Y. Nagata, T. Yoshino, S. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10253.
- [139] J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3871.
- [140] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem* **1983**, *48*, 4155.
- [141] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- [142] I. Jirkovsky, L. G. Humber, R. Noureldin, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12*, 937.
- [143] P. C. Jocelyn, *Methods Enzymol.* **1987**, *143*, 246.
- [144] W. Konigsberg, *Methods Enzymol.* **1972**, *25*, 185.
- [145] L. A. Paquette, 'in 'Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis', Vol. 4, John Wiley and Sons, New-York, 1995, p. 2308.
- [146] M. C. Schuster, D. A. Mann, T. J. Buchholz, K. M. Johnson, W. D. Thomas, L. L. Kiessling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1407.

- [147] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H.-M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69.
- [148] B. Danieli, G. Lesma, M. Martinelli, D. Passarella, I. Peretto, A. Silvani, *Tetrahedron* **1998**, 54, 14081.
- [149] T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem* **1993**, 58, 2201.
- [150] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem* **1977**, 42, 1821.
- [151] R. D'Alessio, A. Bargiotti, O. Carlini, F. Colotta, M. Ferrari, P. Gnocchi, A. Isetta, N. Mongelli, P. Motta, A. Rossi, M. Tibolla, E. Vanotti, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2557.
- [152] C. B. De Konig, J. P. Michael, A. L. Rousseau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1705.
- [153] D. Bolton, I. Boyfield, M. C. Coldwell, M. S. Hadley, A. Johns, C. N. Johnson, R. E. Markwell, D. J. Nash, G. J. Riley, E. E. Scott, S. A. Smith, G. Stemp, H. J. Wadsworth, E. A. Watts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 485.
- [154] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem* **1999**, 64, 8275.
- [155] A. Garcia-Martinez, A. Herrera, R. Martinez, E. Teso, A. Garcia, J. Osio, L. Pardaga, R. Unanue, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1237.
- [156] E. Vasquez, I. W. Davies, J. F. Payack, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7551.
- [157] L. A. Paquette, C. S. Ra, S. D. Edmonson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2443.
- [158] *Organic Syntheses*, CV8, 430.
- [159] H.-G. Herz, M. J. R. P. Quieroz, G. Maas, *Synthesis* **1999**, 6, 1013.
- [160] X. Li, A. A. Gewirth, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11674.
- [161] M. E. Munk, C. S. Sodano, R. L. McLean, T. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4158.