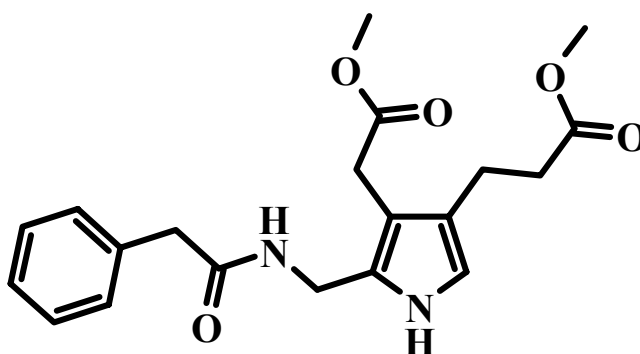


# Synthèse d'un précurseur stable du porphobilinogène : un accès rapide et pratique au produit naturel

---



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

par

**Carole Soldermann-Pissot**

Ingénieur Chimiste diplômée de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse

Juin 2002



# IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Synthèse d'un précurseur stable du  
porphobilinogène: un accès rapide et pratique au  
produit naturel**

de Mme Carole Soldermann-Pissot

---

UNIVERSITE DE NEUCHATEL

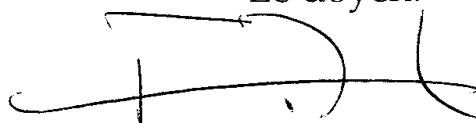
FACULTE DES SCIENCES

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

MM. R. Neier (directeur de thèse),  
R. Tabacchi et C. Mioskowski (Strasbourg F)  
autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, 6 juin 2002

Le doyen:



F. Zwahlen



Ce travail a été effectué d'octobre 1998 à mars 2002 à l'institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Reinhard Neier. Je tiens à le remercier pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant et pour avoir cru en moi pour mener à bien ce projet.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Charles Mioskowski et au Professeur Raffaele Tabacchi qui ont pris part à mon jury de thèse, qui ont lu et corrigé mon manuscrit.

Je remercie particulièrement les personnes qui se sont impliquées dans la réalisation de ce travail de synthèse : Christian Ragot, Anne Onidi, David Nizan, Emmanuel Terazzi, Virginie Jaquet, Akane Hartenbach et Manuel Tzouros.

Je remercie également mes collègues de laboratoire : Dr. Nicolas Soldermann, Dr. Frédéric Stauffer, Dr. Jean-Philippe Roblin, Yann Berger, Olivier Vallat, Sébastien Lanaspèze, Dr. Laurent Ingrassia, ainsi que mes collègues du groupe Neier : Dr. André Chaperon, Dr. Thomas Engeloch, Dr. Caroline Engeloch-Jarret, Dr. Klaus Neuschütz, Dr. Elena Cires, Dr. Christiane Bobillier, Dr. Alain Greppi, Dr. Olivier Siri, Dr. Jörg Velker, Dr. Jean-Mary Simone, Dr. Anne Bourry, Dr. Eleonora Zizzari, Valéria Botomei, Jean-Philippe Faurite, Michael Schmid.

Je remercie la firme Recordati (Italie) qui m'a mis gratuitement à disposition de grandes quantités d'enzyme sur support solide, la Pénicilline G acylase.

Mes remerciements s'adressent également aux services analytiques qui font que la synthèse organique peut se faire : le service de spectrométrie de masse, Dr. Christine Poliard-Dubin, Dr. Armelle Michel, Nicolas Mottier ; le service de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, Dr. Saturnin Claude, Heinz Bursian ; le service de cristallographie aux rayons X, le Professeur Helen Stoeckli-Evans ; le service de masse haute résolution de l'Université de Fribourg, Fredy Nydegger et l'HES de Fribourg pour les analyses élémentaires. Merci enfin au Professeur Thomas Ward et en particulier à Jérôme Collot pour avoir mis à disposition la chromatographie en phase gazeuse.

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

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

Enfin, je remercie tout particulièrement Klaus et Sonja Neuschütz, Frédéric Stauffer, Christian Ragot, Armelle et Olivier Vallat pour leur amitié et pour leur présence.

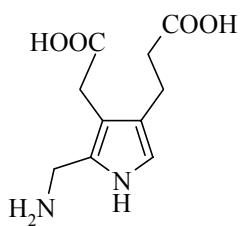
Merci à ma famille pour son soutien et son écoute et en particulier à mes parents, mes beaux-parents, Jacqueline et Gérard, le papapa Xavier ainsi que Tiana, Alexandre, Aurélien, Nathalie, Catherine, Vincent et Théo.

Finalement, je remercie du fond du cœur mon mari, Nicolas, pour son Amour, pour son soutien et sa présence.

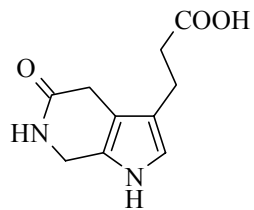
A Nicolas,  
A ma famille,  
A Diane qui restera dans mon cœur



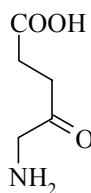
## Structures des molécules importantes



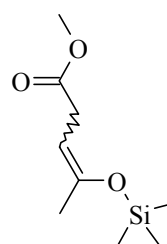
9



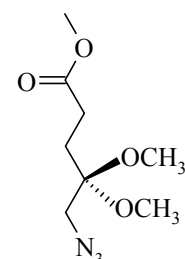
10



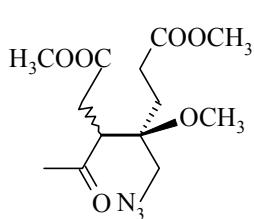
16



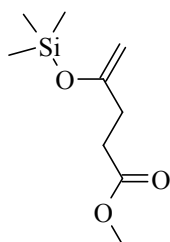
23



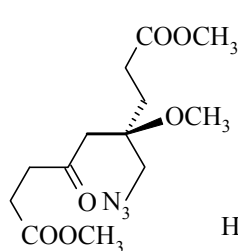
24



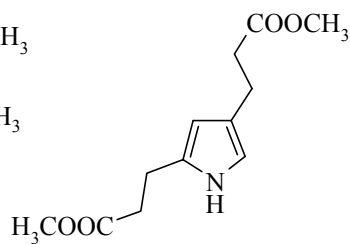
*rac*-25



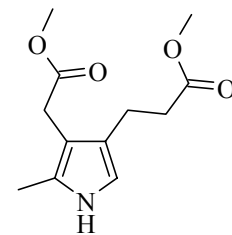
26



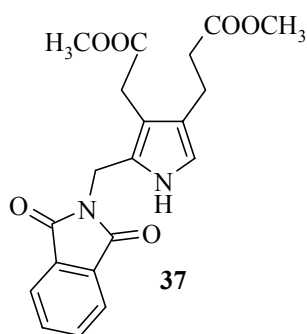
*rac*-27



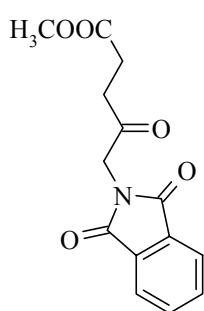
28



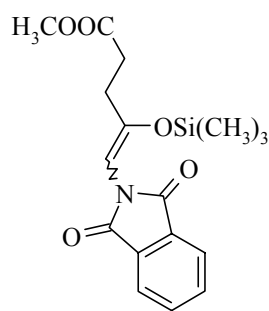
29



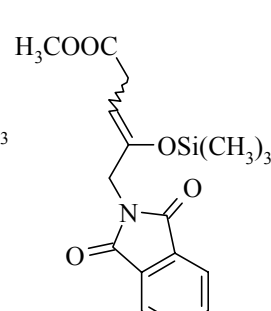
37



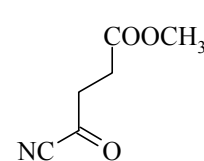
65



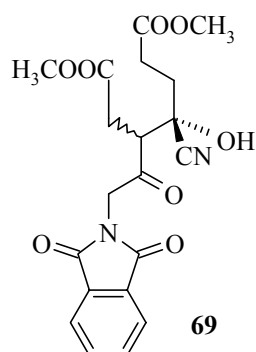
66



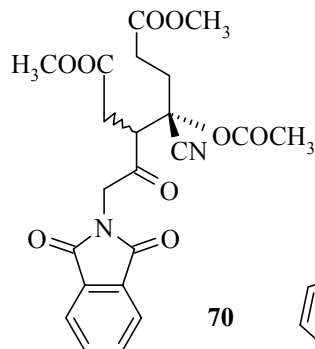
67



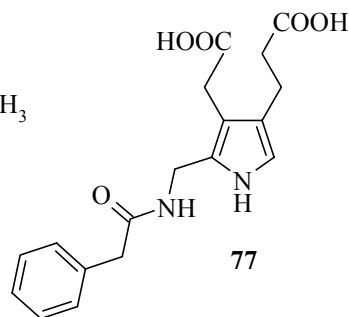
68



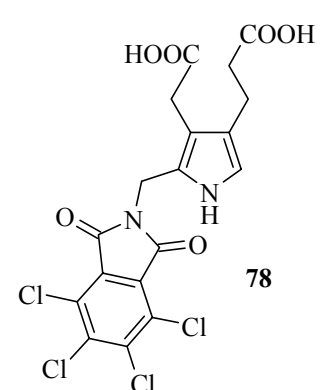
69



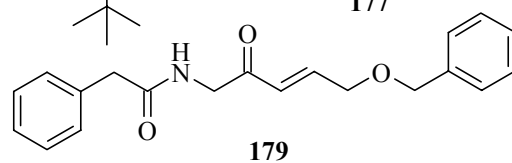
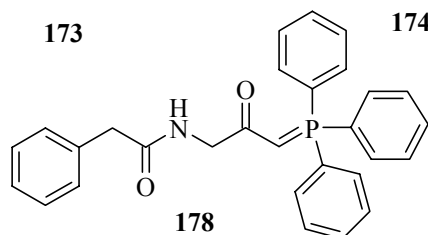
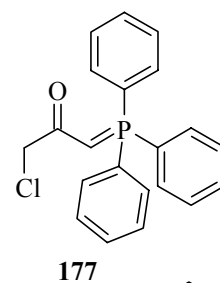
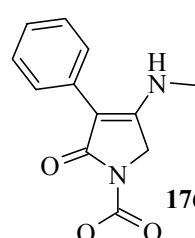
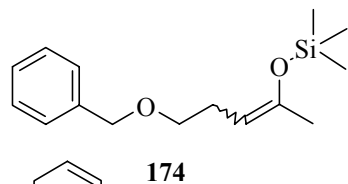
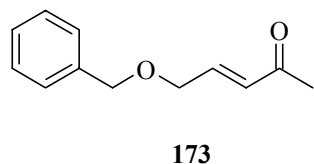
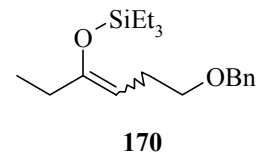
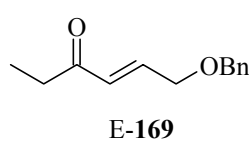
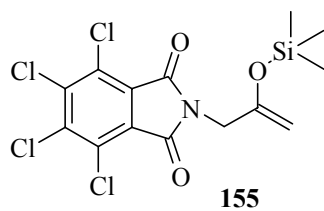
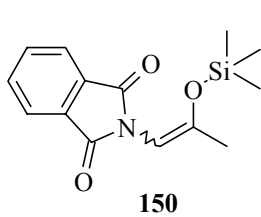
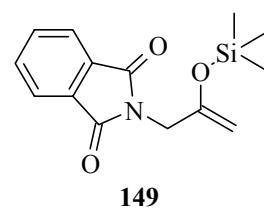
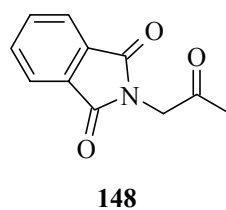
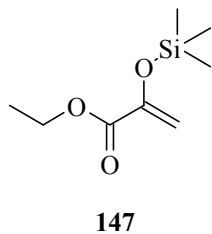
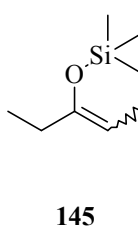
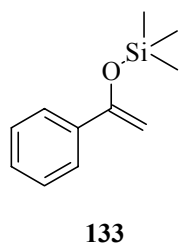
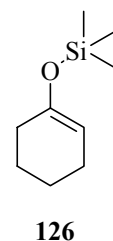
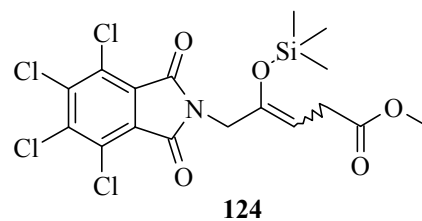
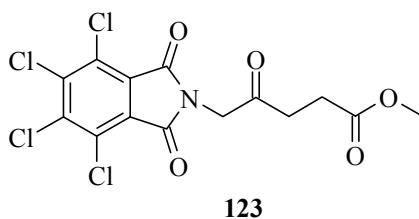
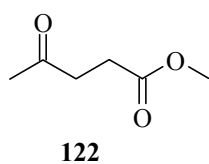
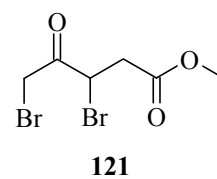
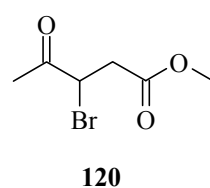
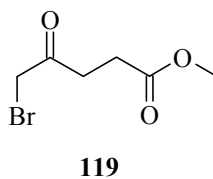
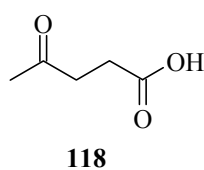
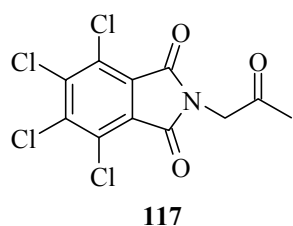
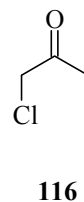
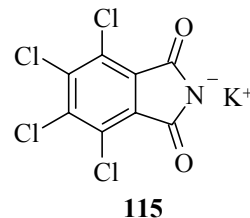
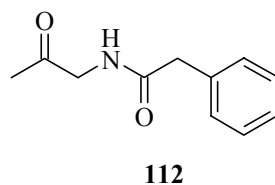
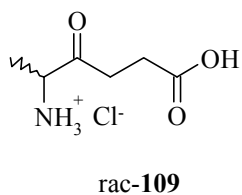
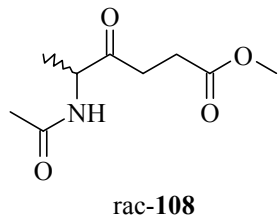
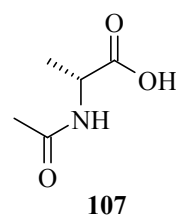
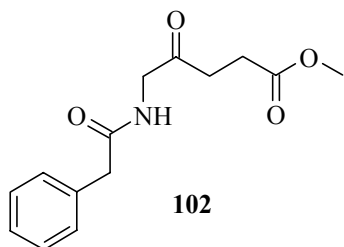
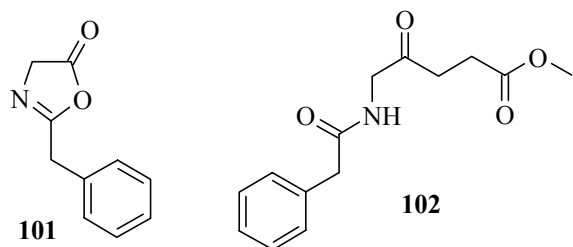
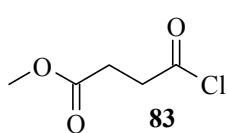
70

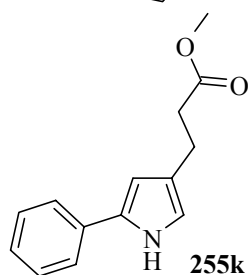
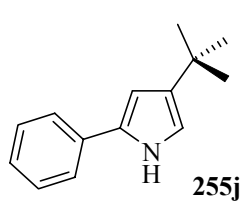
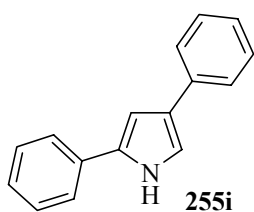
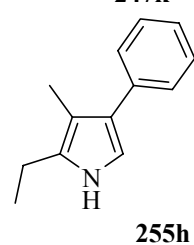
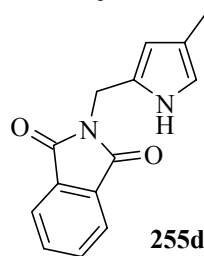
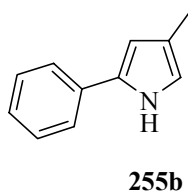
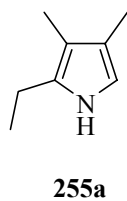
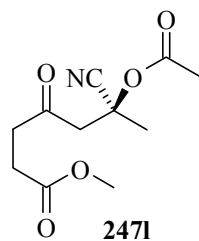
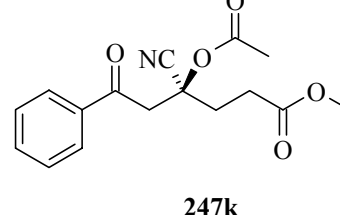
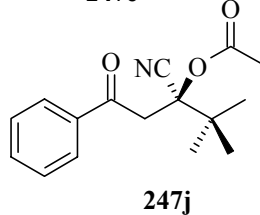
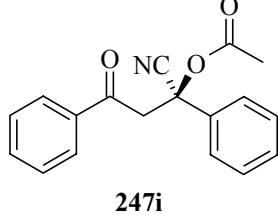
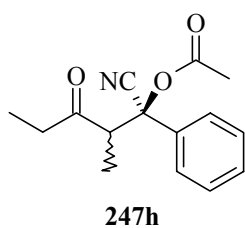
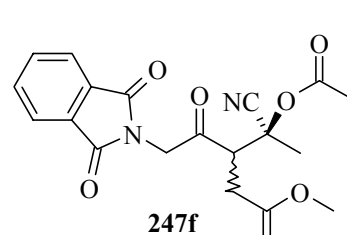
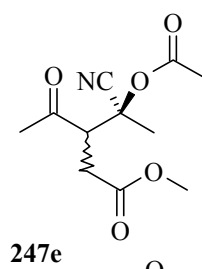
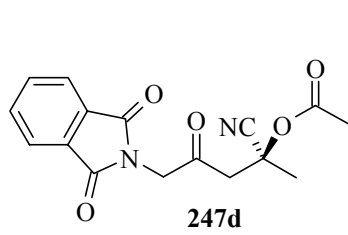
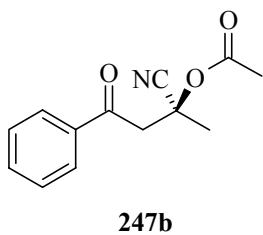
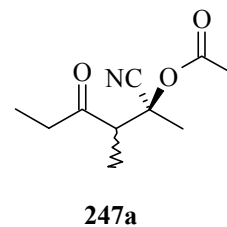
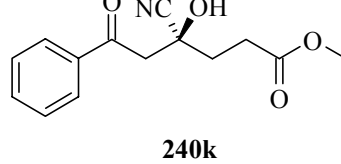
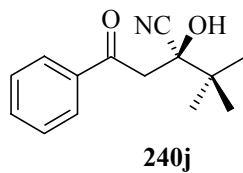
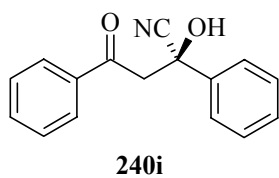
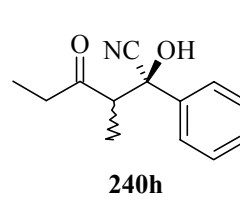
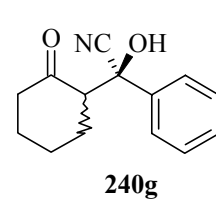
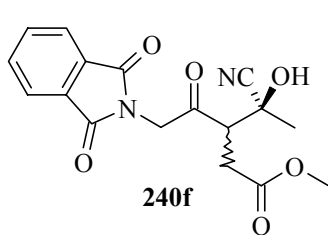
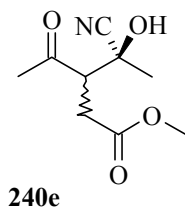
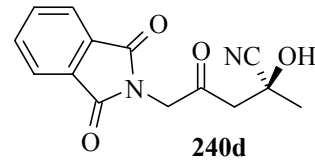
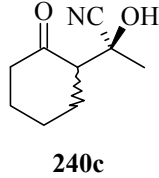
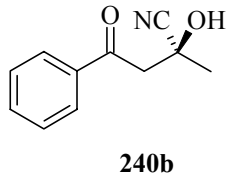
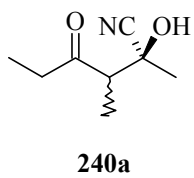
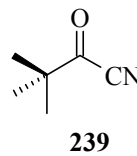
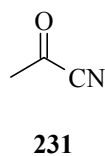
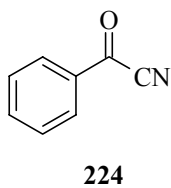
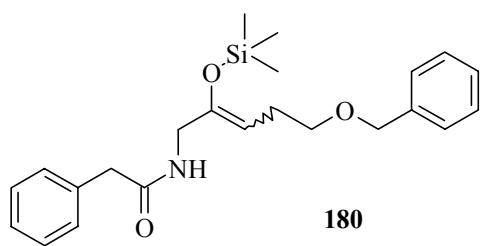


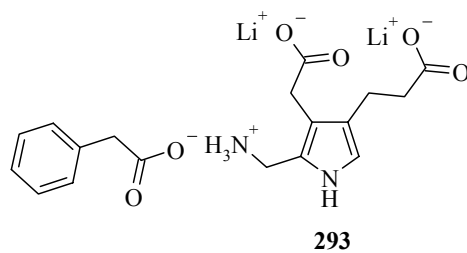
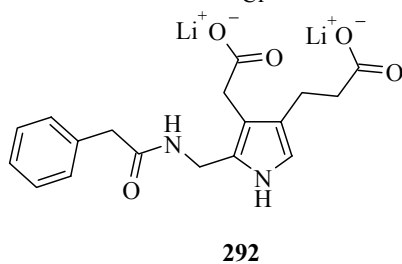
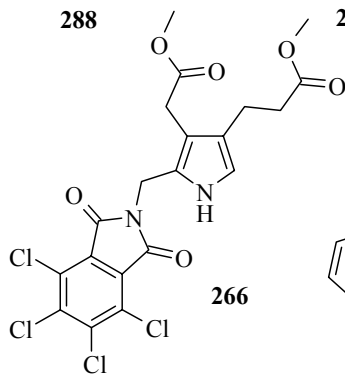
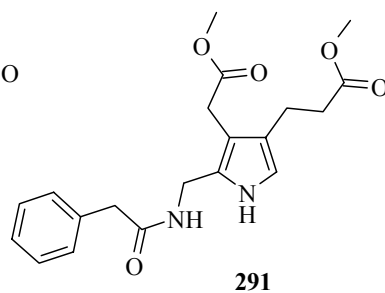
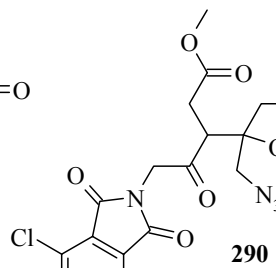
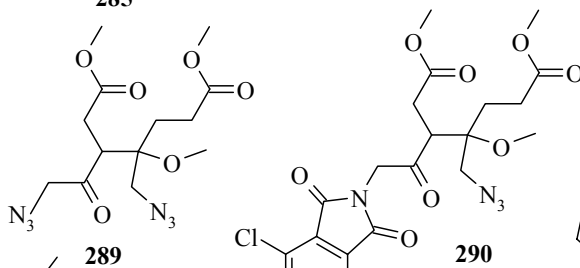
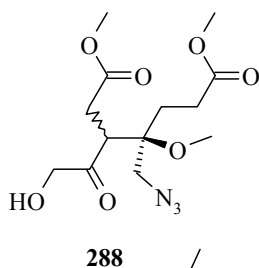
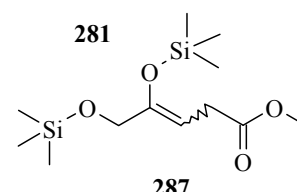
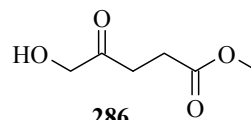
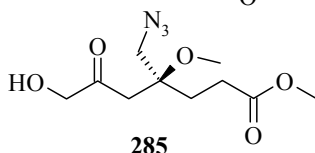
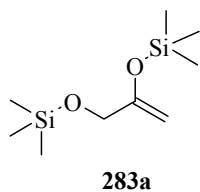
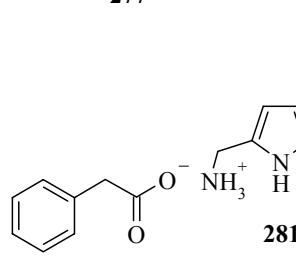
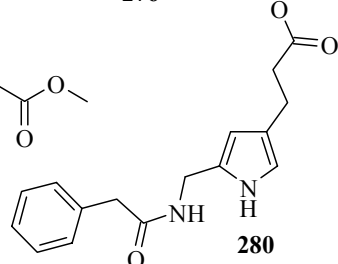
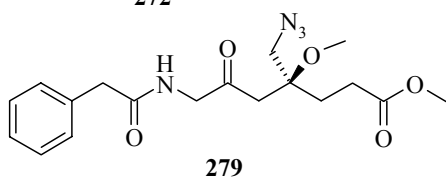
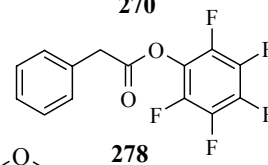
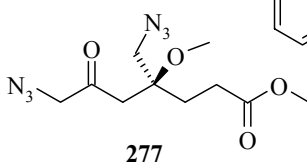
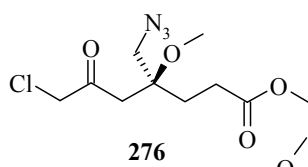
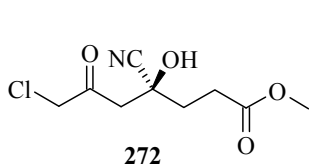
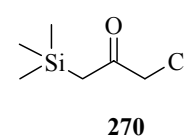
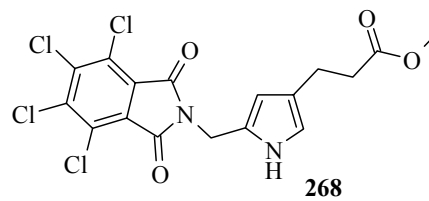
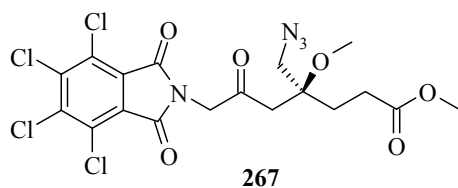
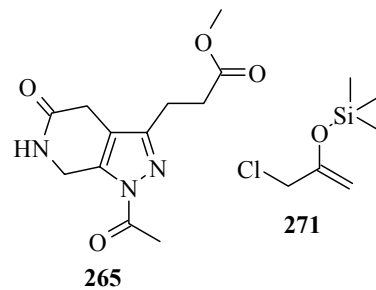
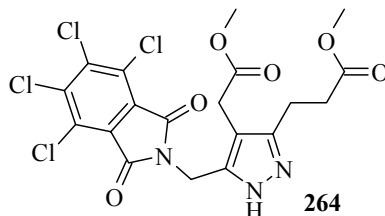
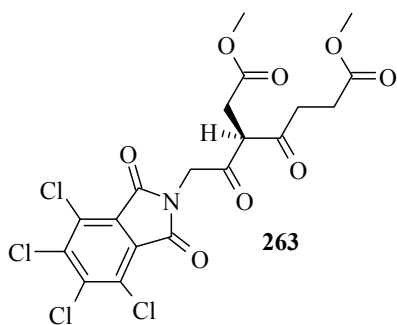
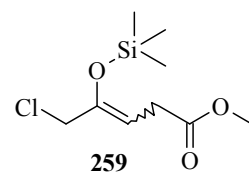
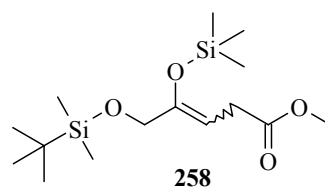
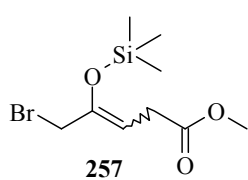
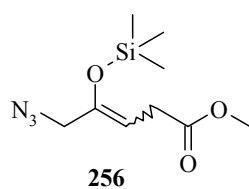
77



78







## Abréviations

|                   |   |
|-------------------|---|
| Ac                | acétyle   |
| Bn                | benzyle   |
| calc.             | calculé   |
| CCM               | chromatographie sur couche mince                            |
| COSY              | <i>Correlation Spectroscopy</i>                             |
| DEPT              | <i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert</i> |
| dist.             | distillé  |
| Eb                | point d'ébullition  |
| EC                | <i>Escherichia Coli</i>                                     |
| éq.               | équivalent  |
| ESI               | <i>Electrosparry Ionisation</i>                             |
| Et                | éthyle  |
| F                 | point de fusion   |
| FID               | <i>Flame Ionisation Detector</i>                            |
| Fr.               | fraction  |
| FT                | <i>Fourier Transformation</i>                               |
| HETCOR            | <i>Heteronuclear Correlation spectroscopy</i>               |
| IR                | Infrarouge  |
| liq.              | liquide   |
| litt.             | littérature   |
| LR/SR             | <i>Long Range/Short Range</i>                               |
| Me                | méthyle   |
| mes.              | mesuré  |
| MS                | spectrométrie de masse                                      |
| $n_D$             | indice de réfraction  |
| p                 | pression  |
| PBG               | porphobilinogène  |
| PBGS              | porphobilinogène synthase                                   |
| Ph                | phényle   |
| ppm               | parties par million   |
| <i>rac</i>        | racémique   |
| $R_f$             | facteur de rétention  |
| RMN               | résonance magnétique nucléaire                              |
| RV                | Rotavapor® (évaporateur rotatif)                            |
| RX                | rayons X  |
| sat.              | solution aqueuse saturée                                    |
| t.a.              | température ambiante  |
| $T_{\text{bain}}$ | température mesurée du bain d'huile                         |
| $T_{\text{cont}}$ | consigne thermomètre à contact                              |
| <i>tert</i> -Bu   | <i>tert</i> -butyle   |
| $T_{\text{four}}$ | température réglée au four à boules                         |

Pour les abréviations des réactifs chimiques, se référer à Daub et al. [1]

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Résumé .....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | Résumé.....   | 1         |
| 1.2      | Summary .....   | 2         |
| <b>2</b> | <b>Introduction.....</b>  | <b>3</b>  |
| 2.1      | Les Pyrroles comme produits naturels .....  | 3         |
| 2.2      | Le porphobilinogène : son importance dans la biosynthèse des « pigments de la Vie » ...   | 5         |
| 2.3      | La stratégie de la Nature : la porphobilinogène synthase .....  | 8         |
| 2.4      | Nouvelle voie de synthèse des pyrroles basée sur les mécanismes Shemin-Jordan pour la Biosynthèse .....   | 11        |
| 2.5      | Synthèses du Porphobilinogène décrites dans la littérature .....  | 12        |
| 2.6      | Synthèse d'un précurseur du porphobilinogène : les travaux du Groupe .....  | 24        |
| <b>3</b> | <b>Position du problème .....</b>   | <b>28</b> |
| 3.1      | La réactivité des pyrroles .....  | 29        |
| 3.2      | La stratégie des groupes protecteurs en synthèse organique : choix des précurseurs du PBG.....  | 31        |
| <b>4</b> | <b>But du travail.....</b>  | <b>34</b> |
| <b>5</b> | <b>Synthèse des substrats portant les fonctionnalités du 5-aminolévulinate de méthyle .....</b>   | <b>36</b> |
| 5.1      | Synthèse du substrat dont la fonction amino est protégée en phénylacétamide .....   | 36        |
| 5.2      | Synthèse du substrat dont la fonction amino est protégée en tétrachlorophtalimido.....  | 44        |
| <b>6</b> | <b>Synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol.....</b>  | <b>47</b> |
| 6.1      | Méthodes de préparation.....  | 47        |
| 6.2      | Synthèse d'éthers silylés d'énol en vue de leur étude pour la réaction de condensation aldolique croisée de type Mukaiyama développée au paragraphe 8.2.1 ..... | 51        |
| 6.3      | Synthèse régiosélective d'éthers silylés d'énol de dérivés du l'acide 5-amino lévulinique .....   | 54        |
| <b>7</b> | <b>Méthodes de synthèse des pyrroles .....</b>  | <b>70</b> |

---

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 7.1       | Introduction générale .....   | 70         |
| 7.2       | Synthèse des pyrroles selon Knorr .....   | 70         |
| 7.3       | Synthèse des pyrroles selon Hantzsch .....  | 71         |
| <b>8</b>  | <b>Méthodes de couplage (C-C).....</b>  | <b>72</b>  |
| 8.1       | Couplage C(3)-C(4) comme première étape de synthèse de pyrroles .....   | 72         |
| 8.2       | Résultats et discussion .....   | 81         |
| 8.3       | Conclusion : les limites du projet initial .....  | 103        |
| 8.4       | Nouvelle stratégie de synthèse du porphobilinogène.....   | 106        |
| <b>9</b>  | <b>Synthèse d'un analogue aza du porphobilinogène.....</b>  | <b>107</b> |
| <b>10</b> | <b>Synthèse de composés modèles du porphobilinogène.....</b>  | <b>108</b> |
| 10.1      | Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de tétrachlorophthalimido .....                  | 108        |
| 10.2      | Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de phényl acétamido .....                        | 110        |
| 10.3      | Déprotection enzymatique du groupe phényl acétyle sur le pyrrole modèle.....  | 113        |
| <b>11</b> | <b>Choix du groupe hydroxy comme substituant en position 5 .....</b>  | <b>114</b> |
| 11.1      | Formation régiosélective de l'éther silylé d'énol : étude préliminaire d'un composé modèle, l'hydroxy acétone.....    | 114        |
| 11.2      | Synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol du 5-hydroxy lévulinate de méthyle... 117                            |            |
| <b>12</b> | <b>Synthèse du porphobilinogène.....</b>  | <b>118</b> |
| 12.1      | Synthèse du 4-Azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyle)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle ( <i>rac</i> -288) .....         | 118        |
| 12.2      | Synthèse du 3-(2-azido-acétyle)-4-azidométhyle-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle <i>rac</i> -289 .....             | 120        |
| 12.3      | Synthèse du 3-[4-Méthoxycarbonylméthyl-5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionate de méthyle (291) ..... | 122        |
| 12.4      | Etapes finales de déprotection :synthèse du porphobilinogène .....  | 123        |
| 12.5      | Synthèse du porphobilinogène : schéma de synthèse global .....  | 126        |
| <b>13</b> | <b>Conclusion .....</b>   | <b>128</b> |

---

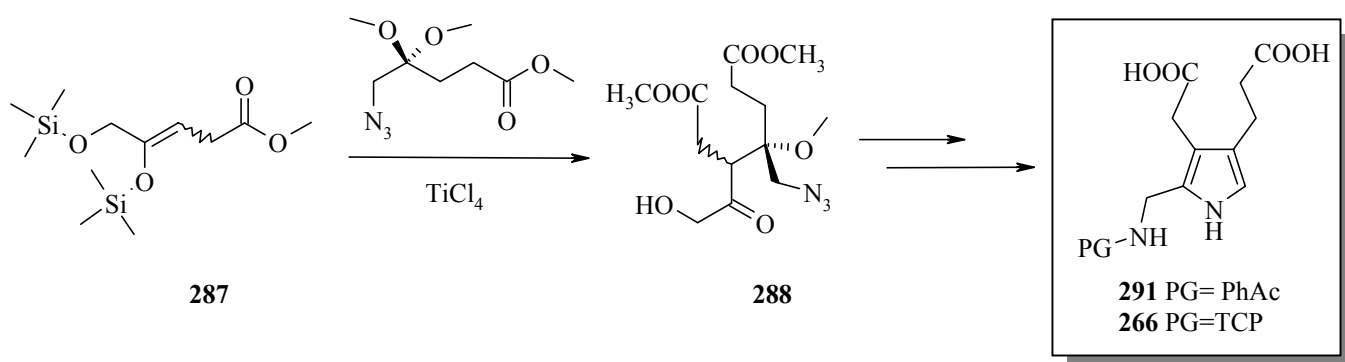
|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>14</b> | <b>Perspectives .....</b>  | <b>129</b> |
| <b>15</b> | <b>Partie expérimentale : généralités .....</b>  | <b>131</b> |
| 15.1      | Méthodes analytiques et appareils .....  | 131        |
| 15.2      | Solvants.....  | 135        |
| <b>16</b> | <b>Partie expérimentale : synthèses .....</b>  | <b>141</b> |
| 16.1      | Synthèse des dérivés du lévulinate de méthyle.....   | 141        |
| 16.2      | Synthèse des dérivés du 5-amino-lévulinate de méthyle .....                                      | 146        |
| 16.3      | Synthèse de composés modèles du 5-amino-lévulinate de méthyle .....                              | 156        |
| 16.4      | Synthèse des éthers silylés d'énol.....  | 159        |
| 16.5      | Réaction aldol dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle..... | 194        |
| 16.6      | Réaction aldol dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un acétal ...           | 217        |
| 16.7      | Synthèse d'un analogue aza du porphobilinogène.....  | 222        |
| 16.8      | Synthèse des pyrroles.....   | 226        |
| 16.9      | Synthèse du Porphobilinogène.....  | 238        |
| 16.10     | Essais préliminaires de réduction de $\beta$ -céto cyanhydrines .....                            | 249        |
| <b>17</b> | <b>Références bibliographiques.....</b>  | <b>252</b> |

# 1 Résumé

## 1.1 Résumé

Une synthèse biomimétique du porphobilinogène (PBG), précurseur du squelette tétrapyrrolique commun à tous les « pigments de la vie », a été développée dans notre groupe de recherche. Cette stratégie était basée sur le mécanisme enzymatique de la condensation de deux molécules d'acide 5-amino-lévulinique (**16**) par la PBGS en PBG (**9**), postulé par Shemin en 1968 [2]. Ainsi, une forme protégée du PBG a pu être synthétisée [3]. Toutefois, les étapes de déprotection conduisant au PBG libre se sont avérées être le problème majeur de notre stratégie de synthèse.

Une synthèse convergente et efficace d'un précurseur stable du PBG sous une forme « prête à l'emploi » a été réalisée. L'étape clé de cette synthèse est une réaction d'aldolisation croisée de Mukaiyama conduisant à l'intermédiaire (**288**). Après introduction de la fonction amine manquante sur le dérivé (**288**) et cyclisation, le pyrrole (**291**) a pu être obtenu, dans de bons et reproductibles rendements. Les étapes de déprotection conduisant au PBG (**9**) sont simples et quantitatives.



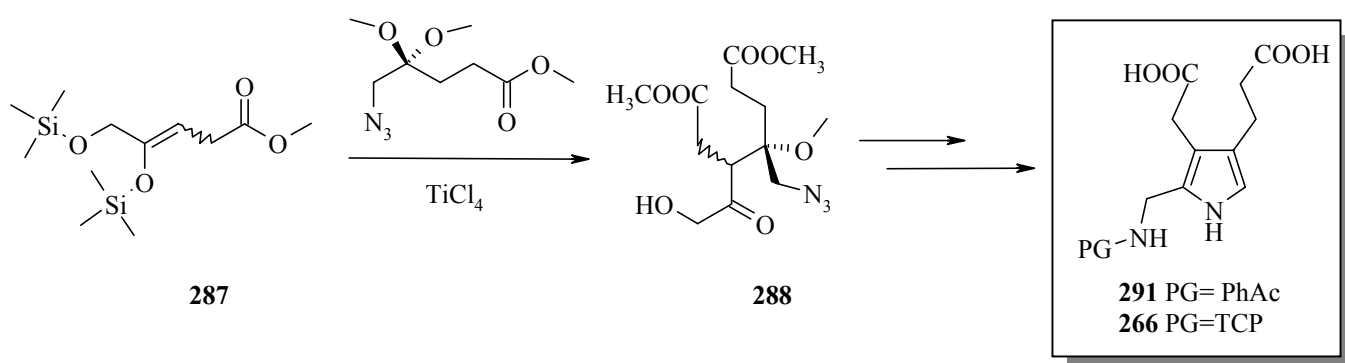
**Schéma 1** : synthèse d'une forme protégée du porphobilinogène offrant un accès rapide au produit naturel.

Notre stratégie initiale visant à utiliser deux dérivés fonctionnalisés de ALA (**16**) dans une réaction de couplage aldol (énol régiosélectif portant le groupe protecteur à dessein et composé carbonyle **68**) s'est révélée inappropriée. Néanmoins, une étude de la réaction d'aldolisation croisée et dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle a été menée [4]. Elle a montré la portée et les limitations de cette réaction et a permis d'étendre cette méthode à la synthèse d'alkyls pyrroles di- et trisubstitués.

## 1.2 Summary

A biomimetic synthesis of Porphobilinogen (PBG), the pyrrolic precursor of the tetrapyrrolic skeleton of all ‘pigments of life’ was developed in our group. The concept was based on the enzymatic mechanism of the condensation of two molecules of  $\delta$ -amino levulinic acid (**16**) into PBG (**9**) by PBGS, postulated by Shemin in 1968 [2]. A protected form of PBG could be synthesized [3]. However, the deprotection proved to be the major obstacle in our synthetic strategy.

An efficient and convergent preparation of a stable PBG precursor in a “ready to use” form has been achieved using a Mukaiyama crossed aldol reaction affording the key intermediate (**288**). After the introduction of the missing amino function on derivate (**288**) and cyclisation, the pyrrole (**291**) could be obtained in good and reproducible yields. Moreover, the deprotection steps providing free PGB (**9**) are simple and quantitative.



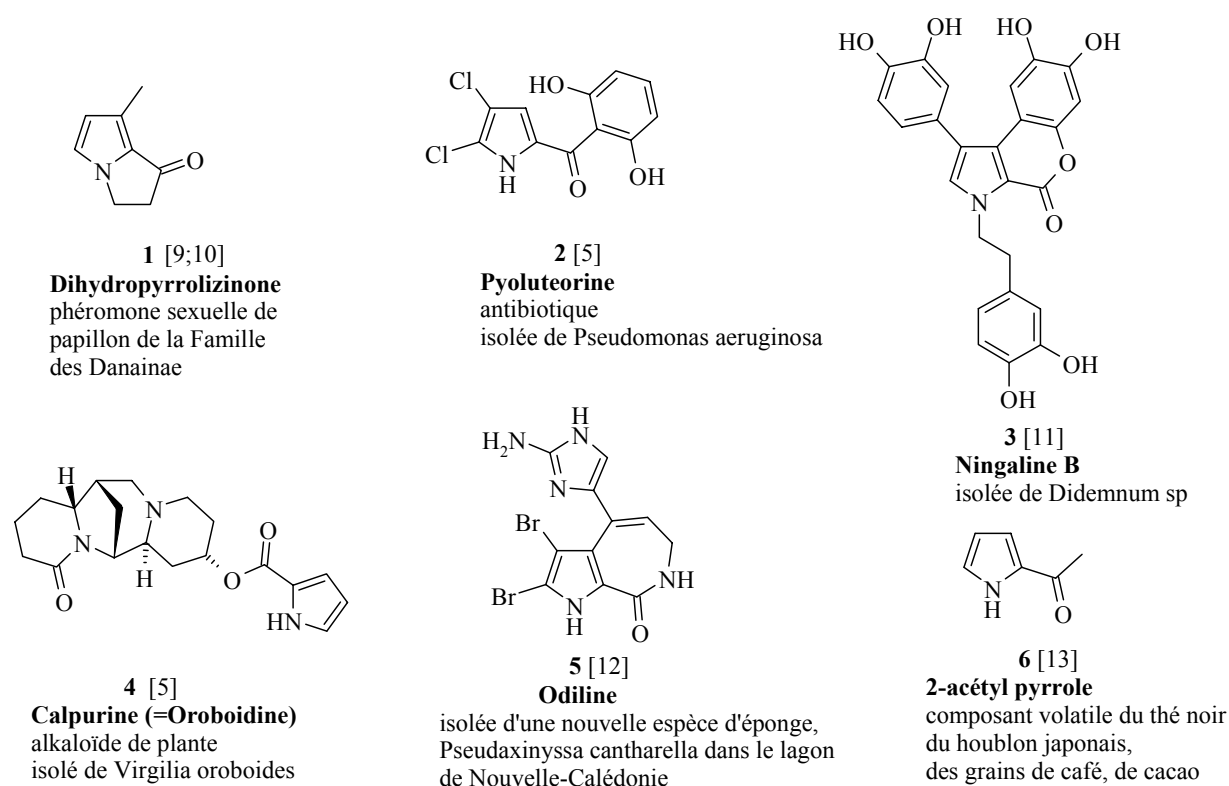
**Scheme 2** : synthesis of a protected form of porphobilinogen providing a practical access to the natural product.

Our initial strategy aiming at using two fully functionalised ALA derivatives in a crossed aldol coupling (enol with the desired protecting group formed regioselectively and carbonyl compound **68**) proved to be unsuitable for our purpose. Nevertheless, a full study of the directed crossed aldol reaction of Mukaiyama between a silyl enol ether and an acyl cyanid was undertaken [4]. It showed the scope and limitations of this reaction and allowed us to extend this method to the synthesis of di- and trisubstituted alkyl pyrroles.

## 2 Introduction

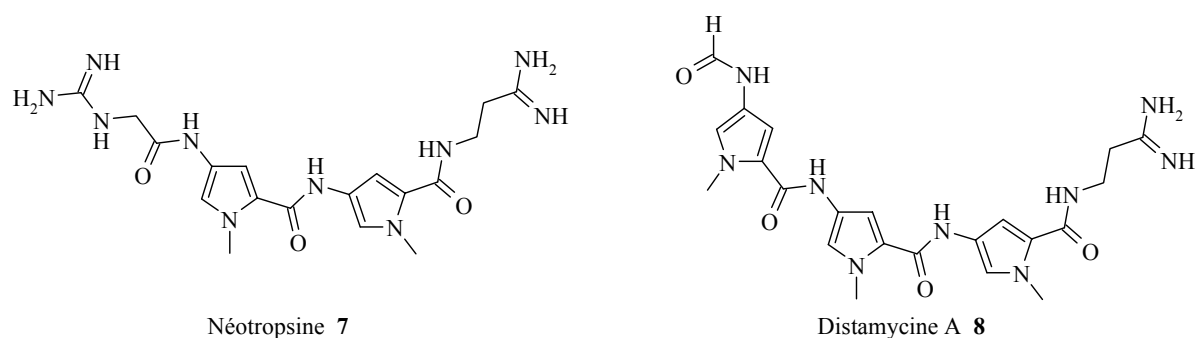
### 2.1 Les Pyrroles comme produits naturels

Bien que les pyrroles appartiennent à la classe des hétérocycles pentacycliques, structure relativement simple, les produits naturels contenant un seul cycle pyrrole sont relativement peu nombreux et peu connus (Figure 1) [5-8]. Leurs fonctions biologiques sont aussi variées que leurs structures. Certains pyrroles naturels sont des phéromones **1** [9;10], d'autres peuvent être utilisés comme antibiotiques **2** [5] ou encore pour rendre réversible la résistance à certains médicaments **3** [11].



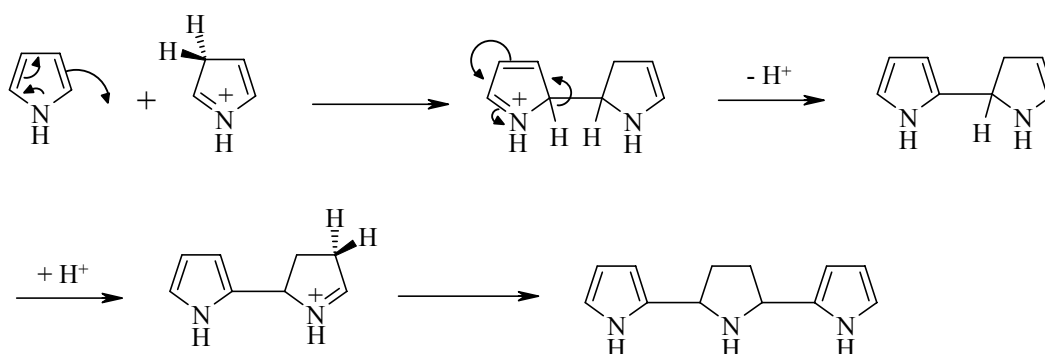
**Figure 1 :** quelques exemples de produits naturels contenant un cycle pyrrole [5;9-13]

Une classe importante de produits naturels dérivés pyrroliques comprenant plus d'un cycle pyrrole est celle des néotropsines **7** et des distamycines **8** qui se fixent au petit sillon de l'ADN (Figure 2) [10;14]. Ils contiennent une série de cycles pyrroliques liés entre eux par des liaisons amides.



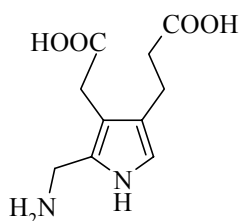
**Figure 2 :** produits naturels polypyrroliques interagissant avec l'ADN [10;14]

Malgré les différences de structure de ces produits naturels, la plupart d'entre eux ont un point commun : ils possèdent des substituants électroattracteurs ou encore des cycles aromatiques qui stabilisent le cycle pyrrole. Sans ces substituants, les cycles pyrroliques riches en électrons sont facilement attaqués. C'est ainsi que sous l'influence de traces d'acides, les pyrroles non stabilisés sont polymérisés et auto-oxydés pour donner ce que l'on appelle communément le « rouge de pyrrole » [5;10;15]. Dans des conditions contrôlées, le trimère peut être isolé. Sa formation peut être rationalisée via une interaction entre un pyrrole neutre et une forme protonée en position 3 (Figure 3) [16;17]. En effet, bien que la protonation du pyrrole en position 2 soit plus favorable, seule la forme protonée en 3 permet de proposer un mécanisme conduisant à la formation du trimère obtenu [16;17].



**Figure 3 :** formation de polymères, dits « rouge de pyrrole » par catalyse acide [15]

Le porphobilinogène (PBG (9)) est une remarquable exception à cette règle (Figure 4). Le PBG (9) est en effet un pyrrole trisubstitué contenant uniquement des substituants alkyls.



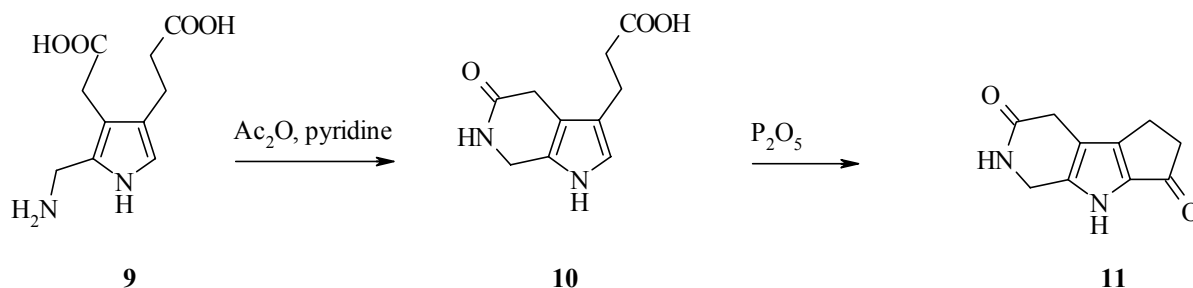
PBG (9)

**Figure 4 :** structure du porphobilinogène (PBG (9))

C'est précisément cette absence de substituants stabilisants qui confère au PBG une haute réactivité, réactivité mise à profit dans la biosynthèse des pigments tétrapyrroliques.

## 2.2 Le porphobilinogène : son importance dans la biosynthèse des « pigments de la Vie »

C'est en 1931 que P. Sachs [18] découvrit dans les urines d'un patient atteint de porphyrie aiguë, qu'un dérivé pyrrolique ayant sa position  $\alpha$  libre, se colorait de façon intensive sous l'effet du réactif d'Ehrlich. Le composé responsable de cette coloration, le porphobilinogène (PBG), fut isolé sous forme cristalline en 1952 par R.G. Westall [19]. Il fallut attendre ensuite les travaux de G.H. Cookson et C. Rimington [20] pour en déterminer la structure. La position des substituants sur le cycle pyrrole fut déterminée et prouvée en formant deux dérivés du PBG, le lactame **10** et son dérivé tetrahydrocyclopenta [4,5] -pyrrole-oxo **11** (Figure 5). Enfin, une détermination par diffractions aux rayons X établit la structure du porphobilinogène [21].

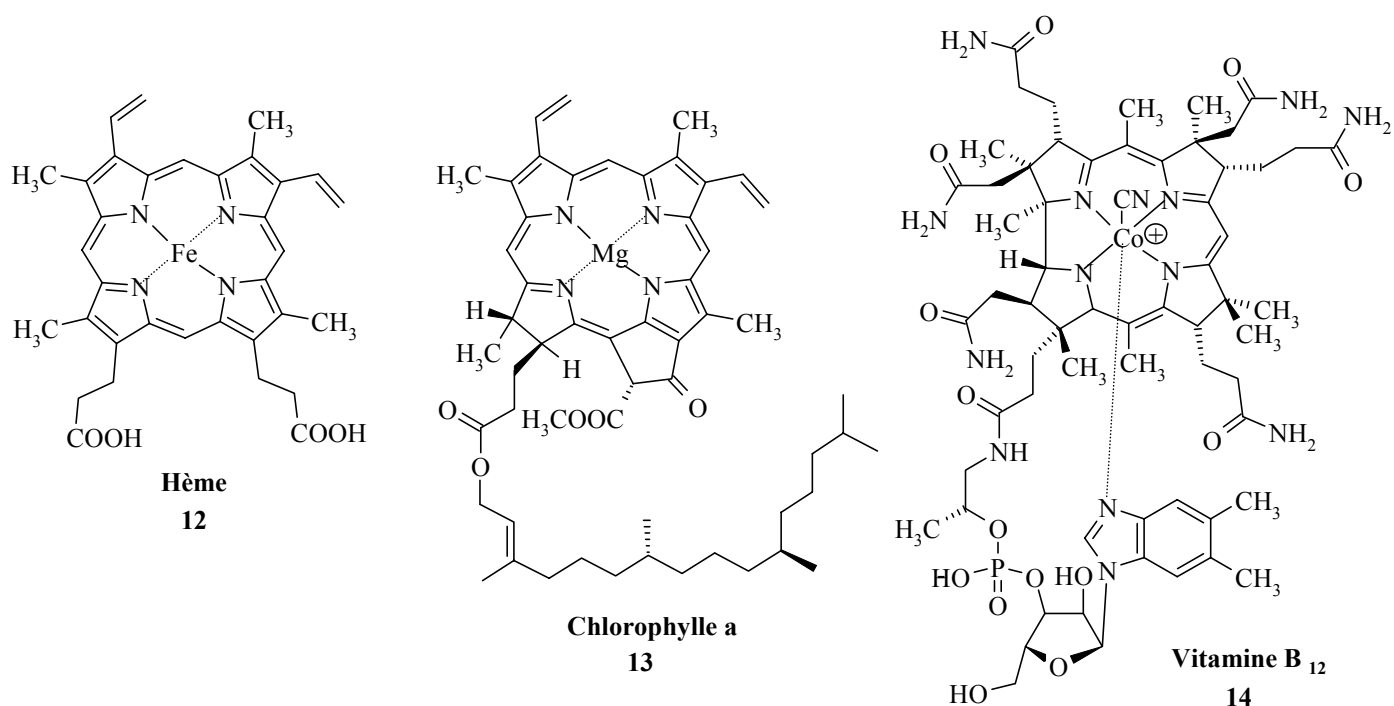


**Figure 5** : détermination de la structure du PBG par formation de deux dérivés [5]

Le cycle lactame de **10** peut être réouvert sous des conditions basiques [22], et a une faible tendance à polymériser. De ce fait, ce dernier représente un intermédiaire clé dans la synthèse totale du PBG.

Le PBG (**9**) est un intermédiaire destiné à la biosynthèse des tétrapyrroles. Ces pigments tétrapyrroliques jouent un rôle important dans les processus fondamentaux de la Vie. Ils sont présents universellement dans le monde du Vivant et sans leur existence, la Vie comme nous la connaissons ne serait pas possible. C'est pourquoi, ces tétrapyrroles ont reçu le nom de « pigments de la Vie » [23].

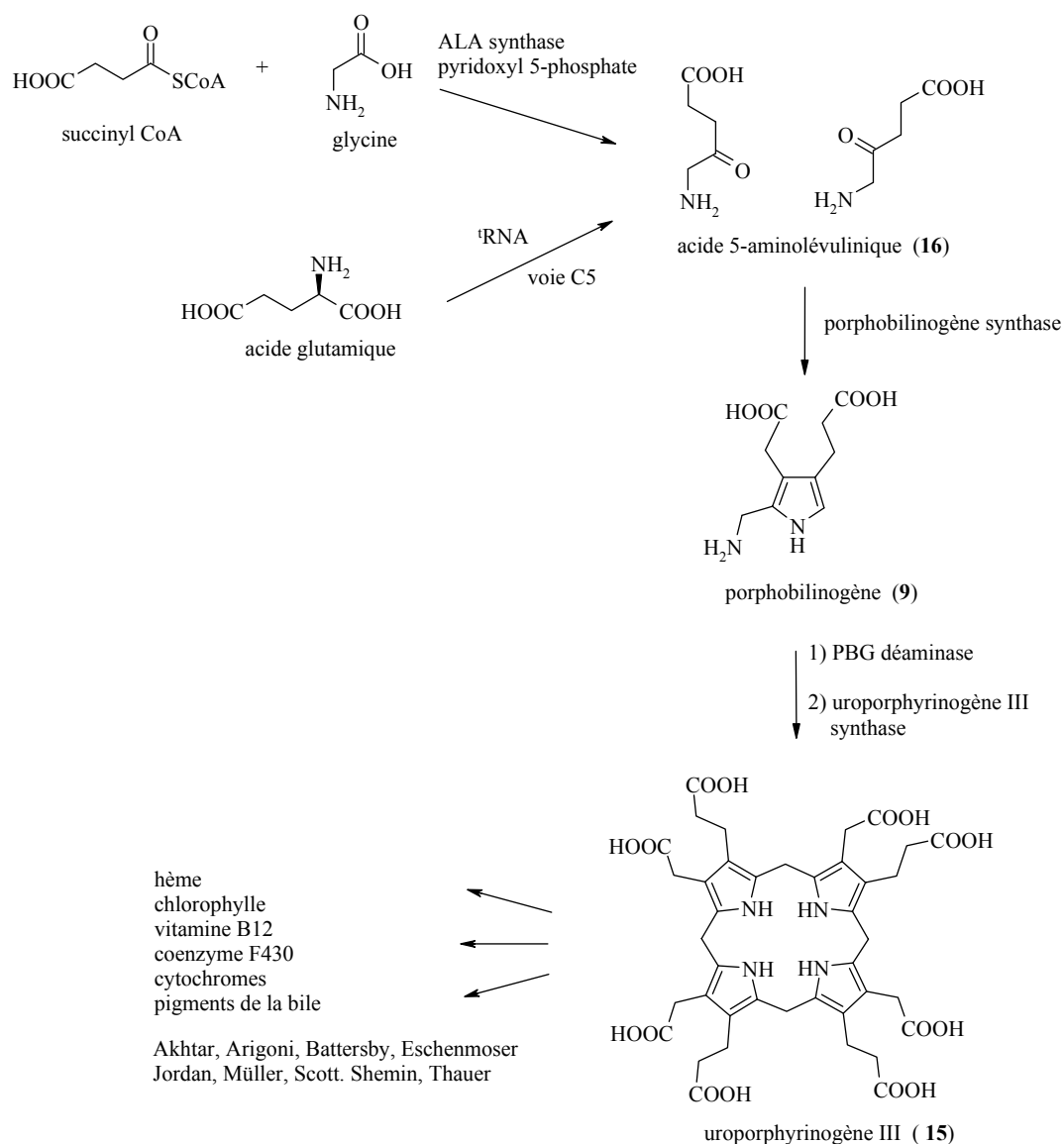
Les fonctions biologiques de ces pigments tétrapyrroliques sont très diverses : l'hème (**12**) est un cofacteur indispensable au transport de l'oxygène et d'électrons, la chlorophylle (**13**) collecte les photons de la lumière et les transforme en énergie, la vitamine B12 (**14**) catalyse une série de réarrangements peu communs etc...(Figure 6) [10]



**Figure 6 :** quelques pigments de la Vie [10]

Tous les tétrapyrroles ont un précurseur commun, l'Uroporphyrinogène III (**15**) et suivent tous une même voie biosynthétique.

Le premier intermédiaire de cette biosynthèse est l'acide 5-aminolévulinique (ALA (**16**)). Chez les animaux et chez certains microorganismes, ALA (**16**) est issu de la condensation de la glycine avec le succinyl coenzyme A (succinyl CoA), intermédiaire du cycle de Krebs. Cette réaction est catalysée par un enzyme, ALA synthase, et requiert la présence d'un cofacteur, le pyridoxyl phosphate. Les plantes et certaines bactéries anaérobies synthétisent l'acide 5-aminolévulinique à partir de l'acide glutamique par l'intermédiaire du glutamyl-<sup>t</sup>ARN. [23;24]



**Figure 7 :** biosynthèse du squelette des « pigments de la Vie »

Deux molécules d'acide 5-aminolévulinique (16) sont ensuite condensées, via la porphobilinogène synthase (PBGS), selon une réaction de type Knorr, pour former le porphobilinogène (9) (Figure 7). La condensation de 4 molécules de PBG, tête-queue, catalysée par la PBG déaminase, conduit à l'hydroxyméthylbilane (HMB). Une cosynthase prend ensuite le HMB libéré et le transforme rapidement en uroporphyrinogène III (15), produit réarrangé via une substitution ipso, un clivage de la liaison  $\gamma$ -meso- $\alpha$ -D-pyrrole, une rotation du cycle D et une recyclisation au niveau de l'autre position  $\alpha$  du pyrrole [24].

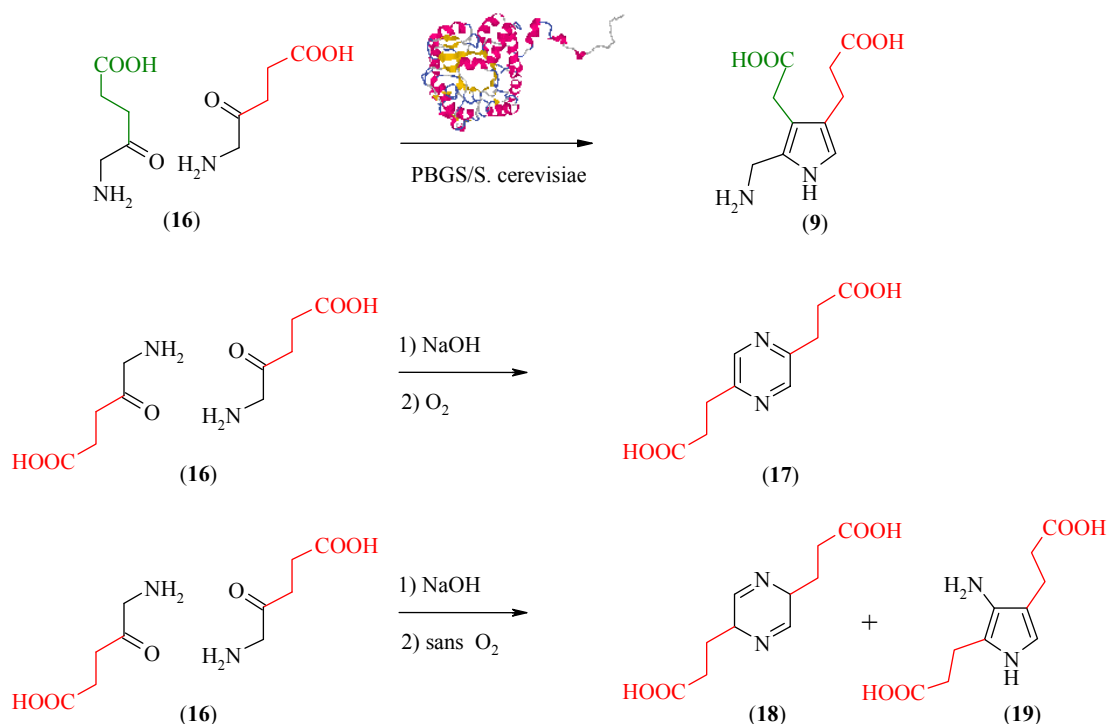
L'importance des tétrapyrroles dans le monde du Vivant et le fait que ces tétrapyrroles soient issus d'une voie biosynthétique commune ont stimulé l'intérêt porté au PBG (9), ainsi qu'à l'enzyme, la PBGS, qui le condense de façon non symétrique à partir de deux molécules de ALA.

D'autre part, depuis les débuts de la chimie organique, le désir de comprendre les processus biologiques est intimement lié au vœu d'imiter la Nature. C'est dans cette quête du Savoir que notre groupe s'intéresse à l'élucidation du mécanisme de la PBGS, ainsi qu'au développement d'une synthèse pratique et efficace du PBG, en utilisant la stratégie parfaite mise en œuvre par la Nature [25].

### 2.3 La stratégie de la Nature : la porphobilinogène synthase

La tétramérisation du PBG peut s'effectuer sans l'intervention d'un enzyme [26]. Ainsi, le PBG forme les uroporphyrinogènes I-IV par chauffage en présence d'un acide minéral. Sur la base de cette observation, la transformation enzymatique est revendiquée comme étant un exemple de biosynthèse chemomimétique [27].

Les chimistes n'ont pas eu le même succès en imitant la dimérisation, apparemment plus simple, de l'acide 5-aminolévulinique (**16**) en porphobilinogène (**9**) [28-31]. La dimérisation par voie chimique de **16** peut facilement être réalisée : dans des conditions permettant l'oxydation, soit en présence d'air ou par addition d'iode, un dimère symétrique, la pyrazine **17**, est obtenu dans de bons rendements (Figure 8) [32]. Ces observations soulèvent la question du mécanisme qui transforme deux molécules de ALA en PBG, par catalyse de la porphobilinogène synthase (PBGS).



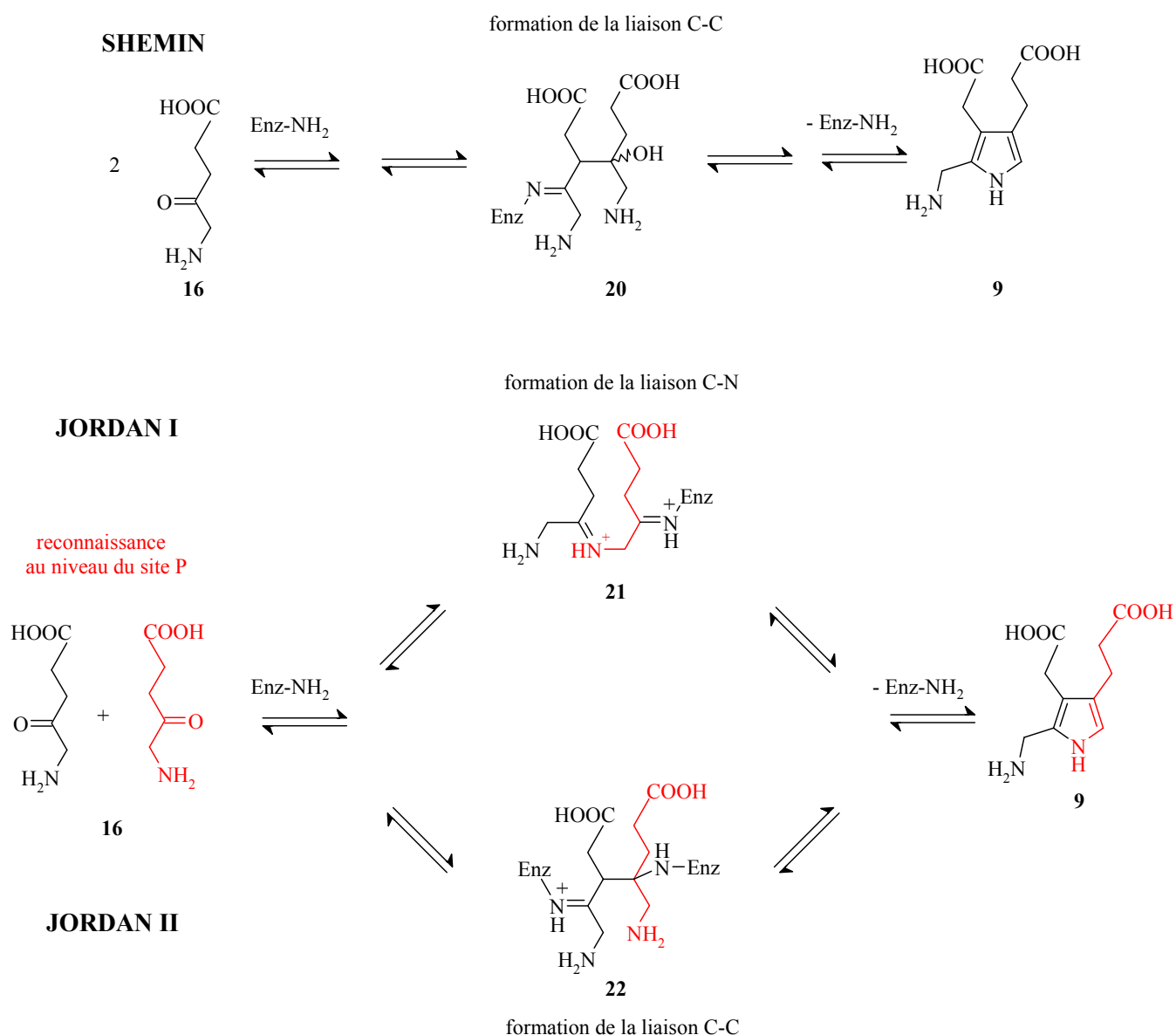
**Figure 8 :** comparaison entre la dimérisation chimique de l'acide 5-aminolévulinique et la biosynthèse du porphobilinogène catalysée par l'enzyme PBGS

Dans des conditions anaérobies, la formation de petites quantités de pseudo-PBG (**19**) a été reportée [33;34], et en présence d'Amberlite TR-45, résine contenant des fonctions amine primaire et

secondaire, la formation de PBG a été observée avec un rendement de 10 %, après 20 jours de réaction [32;33].

Ce manque de succès rencontré en essayant d'imiter la biosynthèse du PBG est d'autant plus surprenant que la synthèse des pyrroles selon Knorr est un outil synthétique largement connu dans la chimie hétérocyclique [5;35]. Sur cette base, différents mécanismes ont été proposés pour expliquer cette condensation apparemment simple de type Knorr [36]. Ainsi, Nandi et Shemin [2] ont postulé un mécanisme analogue à une réaction catalysée par la classe I des aldolases. Ce premier mécanisme fut unanimement accepté (Figure 9) [37].

Plusieurs années après, Jordan et Seehra [38] ont déterminé que le premier substrat d'acide 5-aminolévulinique reconnu par l'enzyme correspondait à la branche de l'acide propionique du porphobilinogène (ainsi la branche P du produit est reconnue dans le site P de l'enzyme), en utilisant une technique élégante de « pulse-labeling » avec le [5-<sup>14</sup>C]ALA. Cette preuve allait à l'encontre de la séquence d'événements postulée par Nandi et Shemin [2]. A la suite de la formation d'une base de Schiff entre l'enzyme et le substrat au sein du site P, Jordan et Seehra [38] ont postulé que la première connexion entre les substrats du site A et P avait lieu par formation d'une liaison carbone-azote, conduisant à l'intermédiaire **21** (Figure 9). Cette séquence d'événements dans la reconnaissance des deux substrats, ainsi que la première étape de connexion avaient déjà été suggérées par Granick et Mauzerall [39]. Par la suite, une alternative, qui suit davantage la seconde partie de la proposition initiale de Nandi et Shemin [2], a été proposée, impliquant l'intermédiaire **22** issu d'une réaction de type aldol. Il est encore difficile aujourd'hui de favoriser un mécanisme par rapport à l'autre.

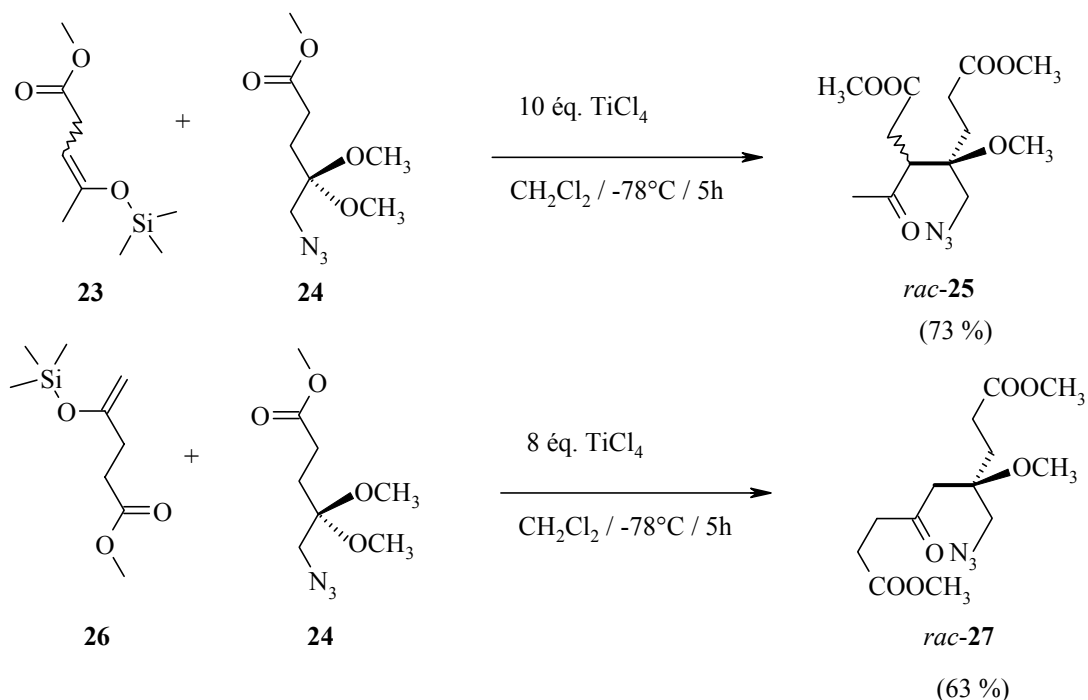


**Figure 9 :** étapes clés lors de la transformation de ALA (16) en PBG (9)

Ainsi, dans deux des mécanismes proposés ci-dessus (Figure 9), Shemin et Jordan II, l'étape décisive lors de la formation du cycle pyrrole est la formation d'une liaison carbone-carbone entre le C(3) d'un substrat d'acide 5-aminolévulinique, réagissant comme nucléophile et la fonction cétone de l'autre substrat d'acide 5-aminolévulinique [31]. Ainsi, on peut se demander si les pyrroles peuvent être synthétisés en imitant la séquence de transformations proposée pour la biosynthèse du porphobilinogène.

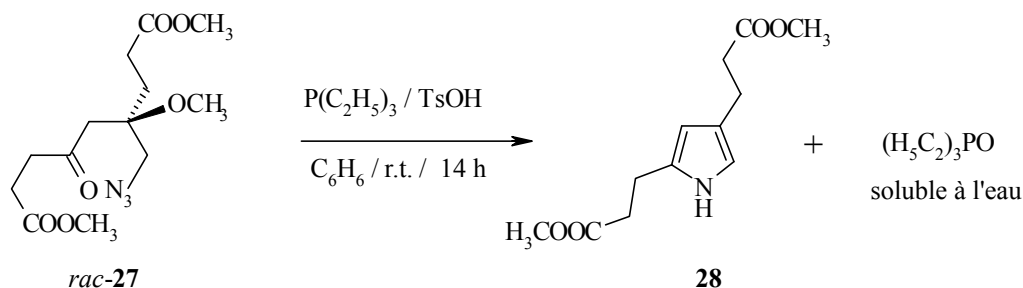
## 2.4 Nouvelle voie de synthèse des pyrroles basée sur les mécanismes Shemin-Jordan pour la Biosynthèse

Sur la base des questions mécanistiques posées par la biosynthèse du PBG, une nouvelle synthèse des pyrroles a été développée au sein de notre groupe [31;40;41]. L'étape clé de cette méthodologie est une réaction d'aldolisation croisée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol, généré de façon régiosélective et un dérivé azido acétal (Schéma 3). Cette réaction d'aldolisation croisée de type Mukaiyama forme la liaison cruciale carbone-carbone [42].



**Schéma 3** : réaction d'aldolisation croisée mettant en œuvre l'éther silylé d'énol pur [31;40;41]

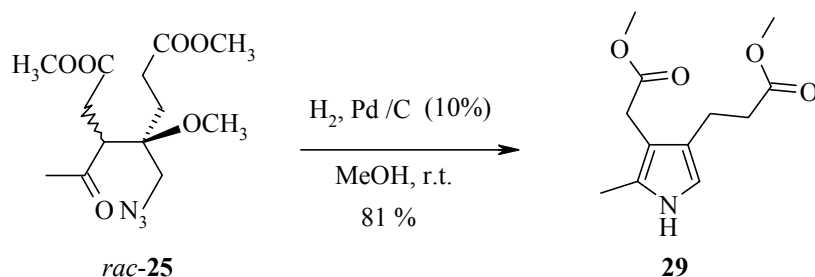
Dans une seconde étape, le groupe azido est réduit en utilisant la triéthylphosphine pour induire une réaction de Staudinger, suivie par une réaction de type aza-Wittig. La triéthylphosphine conduit à la formation d'oxyde de triéthylphosphine, produit soluble à l'eau et qui peut donc être facilement éliminé du milieu organique par simple extraction (Schéma 4) [43].



**Schéma 4** : méthodologie modifiée de Staudinger pour la formation de pyrrole [43]

Une autre méthode douce a été développée pour transformer le groupe azido en son amine correspondante par réduction catalytique. Ainsi, l'utilisation de palladium sur charbon comme

catalyseur et de méthanol comme solvant a permis la réduction du produit de la réaction aldol et la formation du pyrrole **29**. L' amino cétone formée cyclise spontanément pour conduire au pyrrole (Schéma 5). Le traitement du mélange réactionnel après réaction est très pratique par cette méthode [13].



**Schéma 5:** formation du pyrrole par réduction catalytique [13] de **25**

Cette méthodologie de synthèse des pyrroles en deux étapes permet l'obtention de pyrroles mono-, di-, tri- et tétrasubstitués, dans de bons rendements, le degré de substitution du pyrrole étant déterminé par la réaction de couplage aldolique [40;41].

Cette synthèse de pyrrole est une approche complémentaire à la synthèse classique des pyrroles selon Knorr. Les chaînes latérales sont introduites aux positions désirées et avec les fonctionnalités requises avant l'étape de formation du cycle pyrrolique. De plus, les conditions de réactions nécessaires pour la formation du pyrrole sont suffisamment douces pour permettre l'isolement de pyrroles hautement réactifs. C'est donc naturellement et dans cet esprit que nous voulions appliquer cette méthodologie à la synthèse du porphobilinogène (**9**), évitant ainsi les inconvénients des synthèses déjà décrites dans la littérature [31].

## 2.5 Synthèses du Porphobilinogène décrites dans la littérature

Les premiers efforts synthétiques concernant le PBG ont été mis en œuvre pour prouver sa structure [44;45]. Par la suite, des méthodes de synthèse ont été développées pour obtenir le PBG marqué sur des positions spécifiques afin de l'utiliser pour l'étude de sa biosynthèse [46-48]. Un regain de volonté de développer des méthodes de synthèse du PBG a été stimulé par la possibilité d'utiliser la sensibilité connue de la porphobilinogène synthase (=PBGS ou aminolévulinate déshydratase, E :C : 4.2.1.24) contre l'empoisonnement au plomb [49-53]. Par la suite, la thérapie photodynamique, particulièrement adaptée au traitement de tumeurs superficielles et localisées, a offert un nouvel essor dans le développement de synthèses pratiques et efficaces du PBG et de ses dérivés [54;55]. Enfin, une série d'analogues du PBG a été synthétisée pour étudier le comportement chimique ainsi que la biosynthèse conduisant au produit naturel [3;41;54;56;57]. Le nombre d'approches fondamentalement différentes pour la synthèse du PBG ou de ses analogues reportées dans la littérature est relativement limité. Cependant, une synthèse pratique de ce produit naturel

outrageusement simple demeure inaccomplie et son prix peut varier jusqu'à plus de 10 000 \$ le gramme, soit presque 1 000 fois celui de l'or [58].

Nous nous attacherons ici à donner un aperçu rapide de ces stratégies (Figure 10). La convergence de la biosynthèse du porphobilinogène a attiré l'attention des chimistes depuis sa découverte. Le même produit de départ est utilisé deux fois et incorporé de manière asymétrique dans le produit final. Deux liaisons sont formées pour connecter les deux produits de départ, selon une synthèse de type Knorr. Le cycle pyrrole est obtenu par cyclisation formant les liaisons N-C(2) et C(3)-C(4). Cette biosynthèse élégante est caractérisée par une grande efficacité. La comparaison de la synthèse chimique du PBG avec le procédé biosynthétique nous permet de tirer d'intéressantes conclusions.

La première synthèse du PBG a été développée par le groupe de MacDonald [22;59;60]. Un peu plus tard, une version modifiée fut proposée par le groupe de Kenner [46;61]. Ces deux approches mettent en œuvre une synthèse de Knorr, comme étape clé. L'analyse rétrosynthétique de ces deux synthèses est proche de celle que l'on peut faire pour le procédé biosynthétique. Les liaisons N-C(2) et C(3)-C(4) sont formées. Toutefois, une méthodologie fastidieuse et longue est nécessaire pour obtenir la fonctionnalisation correcte des chaînes latérales. Pour la synthèse de MacDonald, 8 étapes doivent être achevées après l'étape de synthèse du pyrrole selon Knorr, le rendement global est alors de 6.3 %, à partir des produits commerciaux. Pour la version de Kenner [46;61], tous les atomes de carbones sont présents après l'étape de synthèse du pyrrole selon Knorr, mais 6 étapes sont encore nécessaires pour obtenir le PBG, dans un rendement total de 6.9 %.

Les synthèses reportées par Pfleninger [62] et Evans [63] utilisent une cyclisation [3+2]. Au cours de cette réaction, les liaisons N-C(2) et C(4)-C(5) sont formées lors de l'étape clé. Le squelette carboné principal, à l'exception de l'unité N-C(5), est assemblé avant la synthèse du pyrrole. Le rendement de la version de Kleinspehn de la synthèse de Knorr est modéré. Le rendement global de ces deux synthèses n'est donc pas satisfaisant : 2.6 % pour la version de Pfleninger et 0.9 % pour celle de Evans.

Pour la stratégie de synthèse du PBG suivie par Frydman et Rapoport [64], un cycle pyridine est utilisé comme équivalent masqué de l'acide 5-amino lévulinique. Ce cycle pyridinique contient déjà C(4) du produit final. Ainsi, C(5) doit être introduit et les liaisons C(4)-C(5) et N-C(5) sont formées par la suite. Après la formation du cycle pyrrole, la chaîne propionique doit être ajoutée et l'état d'oxydation de la chaîne acétique, ainsi que celui du groupe méthyle amino doivent être ajustés. 13 étapes sont alors nécessaires et malgré la longueur de la synthèse, le rendement global est de 7.9 %. Pour la version proposée par Battersby [48;65], qui s'appuie sur la même analyse rétrosynthétique, le nombre d'étapes est considérablement réduit. Seules 9 étapes sont nécessaires et le rendement global reporté est de 12.9 %.

La stratégie développée au sein du groupe de Anderson est complètement différente [66;67]. Le simple pyrrole est utilisé comme produit de départ et les chaînes latérales doivent être introduites l'une après l'autre. Aucune des liaisons du cycle pyrrole ne doivent être formée mais chacune des chaînes latérales doivent être ajoutées. Dans une première synthèse, 11 étapes sont nécessaires pour introduire sélectivement les chaînes latérales, dans un rendement global de 8.9 %. Dans une

seconde variante [67], le même nombre d'étape est requis, mais le rendement global a pu être amélioré à 9.2 %.

La synthèse reportée par Ganem [55] forme le cycle pyrrole selon un procédé hautement efficace, utilisant la méthodologie de Van Leusen avec le TosMIC [68]. Selon un point de vue rétrosynthétique, il s'agit formellement d'une cyclisation [3+2]. Au cours de l'étape clé, les liaisons C(2)-C(3) et C(5)-C(4) sont formés. Le pyrrole formé ne possède ni le substituant en  $\alpha$ , ni la chaîne propionique. Le substituant en  $\alpha$  est introduit via une formylation de Vilsmeier-Haack, qui n'est malheureusement pas exclusivement régiosélective. L'élaboration de la chaîne propionique est réalisée selon un procédé intéressant d'élimination-addition, en utilisant le diméthyle malonate comme nucléophile. Ainsi, au départ du diéthyle gluconate et en admettant que la séparation des régioisomères issus de la formylation de Vilsmeier-Haack n'entraîne aucune perte, le PBG est obtenu en 9 étapes, dans un rendement total de 11.6 %.

La synthèse de Adamczyk [52] met à profit le même schéma réactionnel de cycloaddition [3+2] que celui utilisé par le groupe de Ganem [55]. Dans l'approche de Adamczyk, les deux chaînes latérales en  $\beta$  sont construites avant la cycloaddition, alors que Ganem introduit la chaîne propionique plus tard dans la synthèse. Seul le substituant en  $\alpha$  doit être ajouté après l'étape de formation du pyrrole. Ainsi, au départ du méthyle 4-nitrobutyrate commercial, Adamczyk et al. ont pu obtenir le PBG, dans un rendement total de 6.3 %.

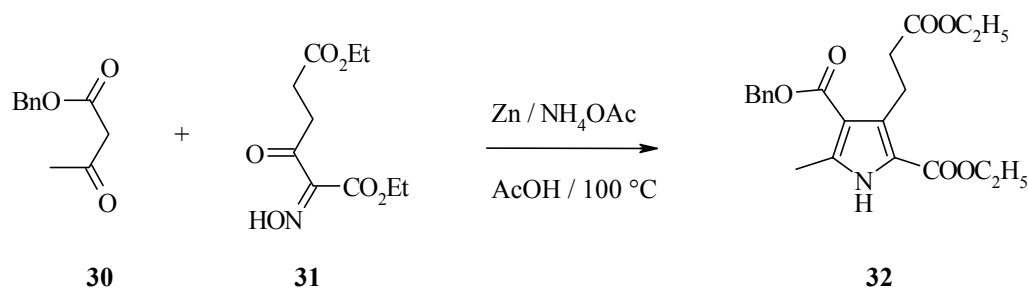
La synthèse proposée par Jacobi [69] est complètement nouvelle : il part du furfurylamine comme produit de départ. Le squelette carboné du cycle pyrrole, ainsi que le substituant en  $\alpha$  sont déjà présents, les chaînes acétiques et propioniques doivent être introduites. Une réaction tandem élégante selon le processus réarrangement de Claisen / cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder permet l'introduction du nombre requis d'atomes de carbones. La connexion C(2)-N-C(5) est obtenue par réaction de clivage / oxydation de l'ozonide puis aminolyse. Ainsi, 8 étapes sont nécessaires à l'obtention du PBG à partir du furfurylamine, dans un rendement total de 13 à 19 %.

Malgré ces efforts synthétiques remarquables, la biosynthèse du porphobilinogène demeure la meilleure solution. L'élégance et l'efficacité du processus biosynthétique qui forme le PBG à partir de 2 molécules d'acide 5-amino lévulinique, dans un rendement quantitatif, reste un défi pour les chimistes et mérite toute notre admiration [30].



## 2.5.1 Synthèse du PBG selon MacDonald

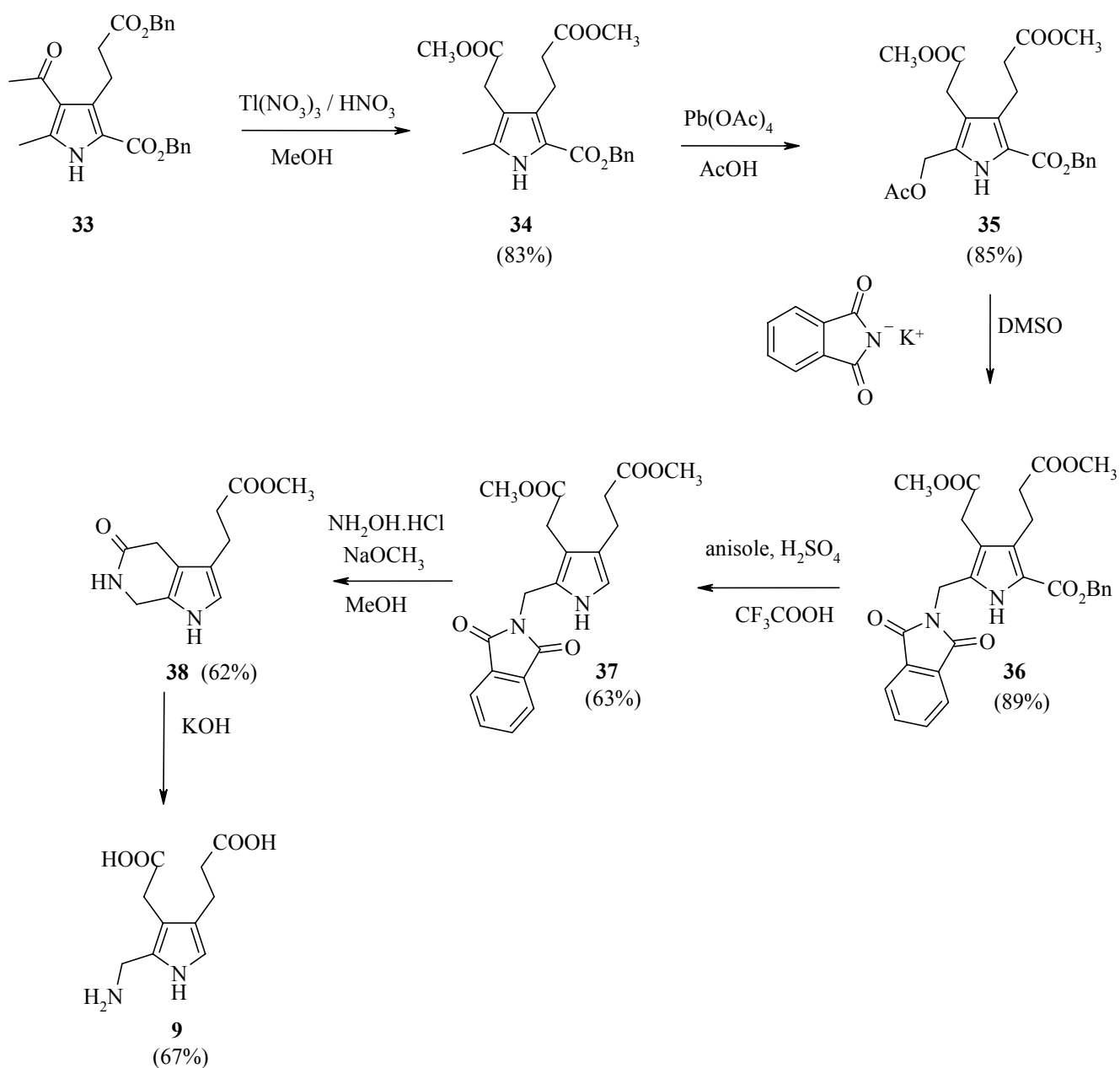
Le Porphobilinogène a été synthétisé pour la première fois par MacDonald et collaborateurs en construisant le squelette pyrrolique par une réaction de Knorr [22;59]. Ainsi, le diéthyle  $\beta$ -cétoadipate est traité par le nitrite d'amyl. Le diéthyl  $\alpha$ -oximo- $\beta$ -cétoadipate résultant est condensé avec le benzylacétoacétate **30** en présence de zinc et d'acide acétique pour donner le pyrrole tétrasubstitué **32**, dans un rendement de 68 % (Schéma 6). Neuf étapes sont ensuite nécessaires pour ajuster les substituants du cycle pyrrolique.



**Schéma 6** : synthèse du précurseur **32** du PBG suivant une réaction de Knorr, selon MacDonald [22;59]

Treibs et Ott [70] ont développé une première variante de cette voie de synthèse. Une variante plus reproductible et plus efficace fut proposée par la suite par Kenner [46;61]. Ainsi, l'acétyle acétone, plus réactif, remplace le benzylacétoacétate **30** dans la condensation de Knorr. Le précurseur **33** du PBG ainsi obtenu possède déjà le nombre correct de carbone requis pour la synthèse du PBG.

Un réarrangement oxydatif du groupe acétyle, catalysé par le Thallium (III), conduit à l'intermédiaire **34** possédant les chaînes carbonées, acétiques et propioniques. Une oxydation par le tétra acétate de plomb, suivie par une substitution nucléophile avec le phtalimide, fournit le dérivé intermédiaire **36**. La déprotection du groupe benzyl ester se révèle délicate et requiert l'anisole comme solvant de réaction de façon à piéger le cation benzylium et éviter la formation du dérivé 2-benzyl pyrrole comme produit secondaire. La déprotection du phtalimide avec l'hydroxylamine sous des conditions basiques donne lieu à la formation de l'ester méthylique du lactame **38** du PBG dont l'hydrolyse alcaline conduit au PBG, dans de bons et reproductibles rendements (Schéma 7).



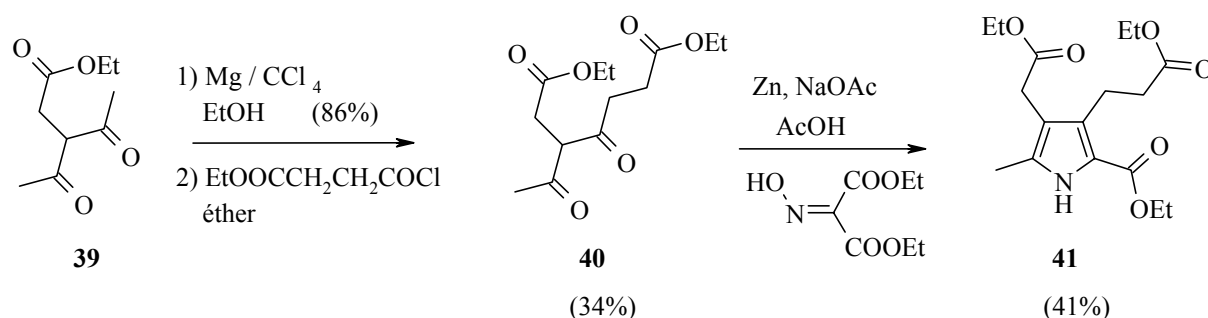
**Schéma 7** : synthèse du PBG selon MacDonald [22;59] puis modifiée par Kenner [46;61]

### 2.5.2 Synthèse du cycle pyrrolique par des réactions de Knorr modifiées

Plieninger [62] et Evans [63] ont développé une synthèse alternative du PBG, de concept proche. La différence majeure de ces deux synthèses par rapport à celle proposée par MacDonald, est que le squelette carboné est construit d'abord. Le cycle pyrrole est créé ensuite par condensation d'une unité C-N avec une  $\beta$ -dicétone, préalablement fonctionnalisée et portant les chaînes acétique et propionique.

Dans la synthèse proposée par Plieninger, tous les atomes de carbones nécessaires pour la création du PBG sont assemblés avant la création du cycle pyrrole (Schéma 8).

Le diester (**40**) nécessaire pour la version de Kleinspehn de la synthèse de Knorr, est obtenu par Plieninger en trois étapes en partant de l'acétylacétone.



**Schéma 8** : étape clé de la synthèse du PBG selon Plieninger [62]

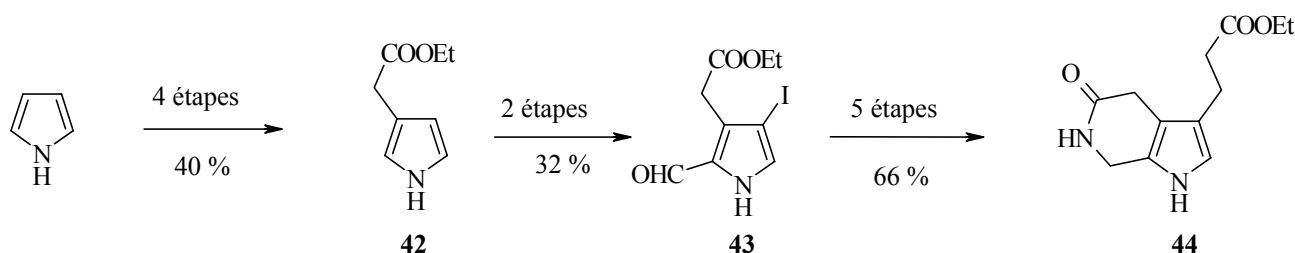
Par la suite, une méthodologie alternative et plus efficace de synthèse du diester (**40**) sera développée à partir du diéthyl 4-oxopimélate, qui, transformé en son éther silylé d'énol, est acylé avec le chlorure d'acétylène en présence de chlorure de zinc [71]

La synthèse développée par Evans [63] utilise le dérivé obtenu par formylation du diéthyl 4-oxopimélate commercial. Ce précurseur est transformé en deux étapes en pyrrole N-protégé et non substitué en position  $\alpha$ .

### 2.5.3 Synthèse du PBG selon Anderson : le pyrrole comme produit de départ

Anderson et collaborateurs [66] sont partis du pyrrole et ont introduit les chaînes latérales par la suite. Ils ont proposé deux voies synthétiques pour la synthèse du PBG et seule la plus efficace sera commentée.

Ainsi, l'acylation du pyrrole par Vilsmeier-Haak, immédiatement suivie d'une acylation de Friedel-Craft par le mono chlorure d'oxalate d'éthyle fournit le pyrrole disubstitué. Une réaction de décarbonylation catalysée par le palladium, suivie d'une réduction avec le Nickel de Raney permet d'introduire la chaîne acétique et conduit au pyrrole (**42**), intermédiaire commun aux deux voies de synthèses.



**Schéma 9** : synthèse du PBG selon Anderson [66]

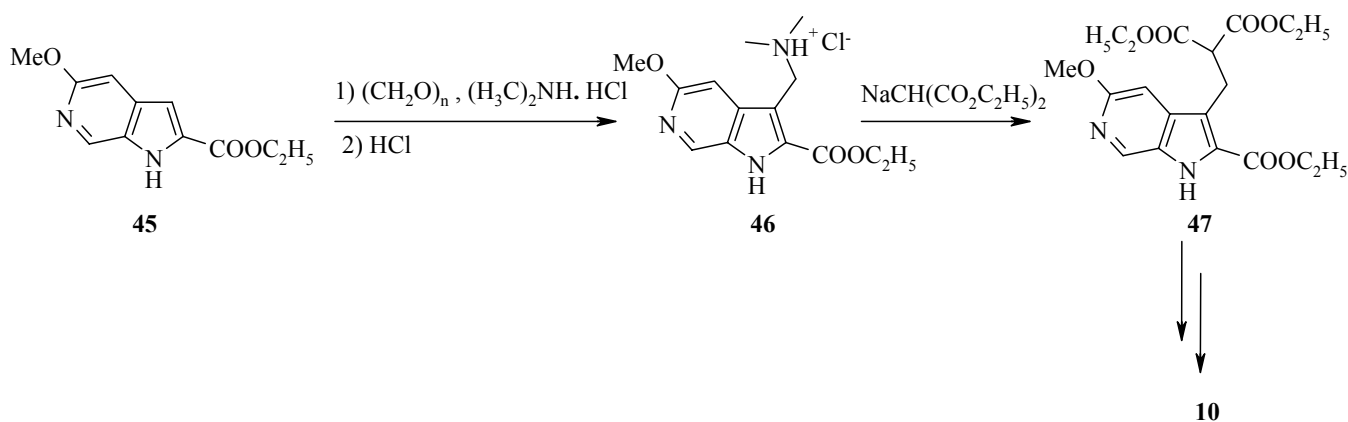
Une méthode de Vilsmeier-Haak est mise en œuvre pour introduire le carbone en C(2). Une substitution sélective par l'iode conduit à l'intermédiaire (**43**). Cinq étapes supplémentaires sont ensuite requises pour obtenir le précurseur lactame **44** du PBG (Schéma 9).

#### 2.5.4 Synthèse du PBG selon Frydman et Rapoport : un noyau pyridine comme produit de départ

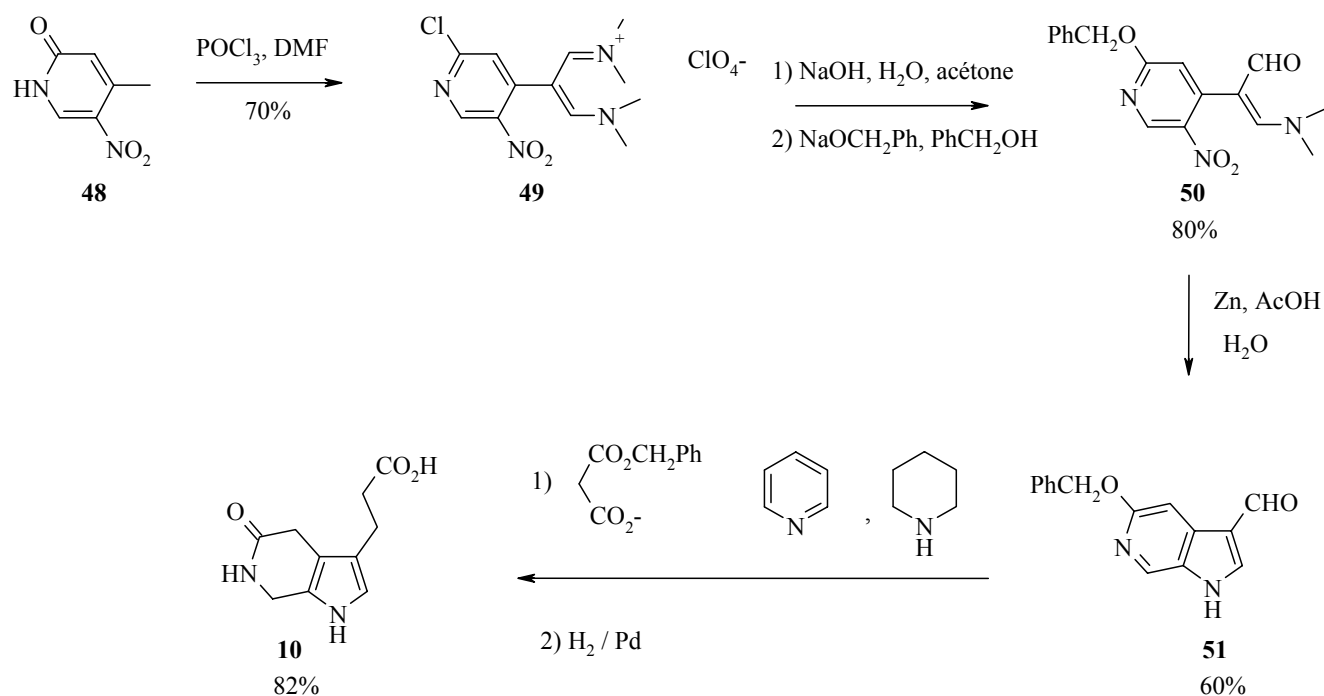
Frydman et Rapoport [64] ont développé une approche synthétique complètement différente, dont une version modifiée sera proposée plus tard par Battersby [48;65]. En effet, dans cette approche, le PBG est synthétisé via un azaindole relativement rare, en partant du noyau pyridone (**48**).

La chaîne manquante correspondant à l'acide propionique est introduite au niveau de l'azaindole **45** par une réaction d'alkylation de type Mannich, conduisant à l'intermédiaire **46**, suivie par une alkylation par un malonate pour donner le composé **47**. Les opérations synthétiques restantes sont nécessaires à la déprotection du précurseur conduisant à l'obtention du lactame **10** (Schéma 10).

Le produit de départ de ces trois versions de synthèse est le 4-méthyl-5-nitro-2-pyridone **48**, lequel peut être obtenu en deux étapes à partir du 2-amino-4-méthylpyridine. En 1973, Battersby [65] propose une version modifiée de celle de Frydman. Ainsi, le traitement du pyridone **48** dans des conditions de Vilsmeier-Haack ( $\text{POCl}_3$ , DMF) conduit, en une étape, à la chloration du pyridone et à l'introduction de 2 atomes de carbone qui feront partie ensuite du cycle pyrrole. Etape par étape, le sel d'ammonium **49** est d'abord hydrolysé avec de l'hydroxyde de sodium, dans un mélange eau, acétone, puis le traitement avec du benzyl oxyde de sodium dans l'alcool benzylique conduit directement au précurseur **50** de l'azaindole. Ce dernier est obtenu par réduction au zinc, dans l'acide acétique. Une condensation de Knoevenagel donne le cinnamate dibenzylé, introduisant ainsi 2 atomes de carbone supplémentaires. Enfin, une hydrogénation catalysée par du palladium provoque la déprotection des deux groupes benzyl et la réduction du cycle aromatique, ce qui conduit directement au lactame **10** (Schéma 11).



**Schéma 10** : synthèse du PBG (**9**) selon Frydman et Rapoport [64]



**Schéma 11** : synthèse du PBG selon Battersby [48;65], méthodologie modifiée de Frydman et Rapoport [64]

### 2.5.5 Synthèse du PBG selon Ganem : application de la synthèse de pyrrole selon van Leusen

Ganem [55;72] applique une méthodologie développée au sein du groupe van Leusen [68] pour synthétiser le PBG. Ainsi, sous des conditions optimisées, le sel de lithium de l'isocyanure de tosylméthyl (TosMIC) réagit avec le diéthyl glutaconate **52**, à basse température pour donner le pyrrole **53** disubstitué en position 3 et 4. Une formylation de type Vilsmeier-Haack est mise en œuvre pour introduire le substituant manquant en position  $\alpha$ . Le régioisomère désiré est le produit majoritaire (8 :1). Le mélange des deux régioisomères est transformé, sans séparation. La conversion en oxime, suivie par une hydrogénation et un traitement basique, donne lieu à la formation du lactame **54**. Les dernières opérations sont mises en œuvre pour introduire la chaîne propionique. Ainsi, l'ester est réduit par le DIBAL pour donner l'alcool correspondant qui est chauffé avec le sel de sodium du diméthyl malonate, dans le DMF. On obtient alors le diester. Notons que ce processus d'élimination-addition ne requiert pas d'activation préalable de l'alcool. Après désestérification nucléophile et décarboxylation, le lactame **38** est obtenu (Schéma 12).

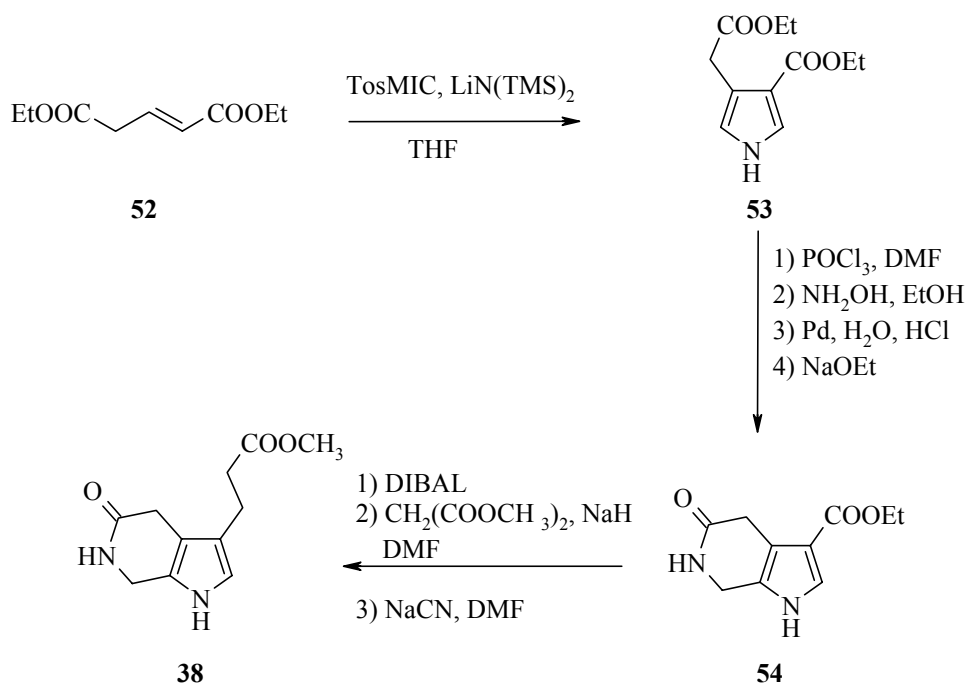


Schéma 12 : synthèse du PBG selon Ganem [55]

### 2.5.6 Synthèse du PBG selon Adamczyk : synthèse du cycle pyrrole par cycloaddition [3+2]

Adamczyk [52] propose une stratégie basée sur les travaux de van Leusen [68], eux-mêmes modifiés par la suite par le groupe de Barton [73]. Ainsi, il met en œuvre formellement une cycloaddition [3+2] entre une nitro oléfine formée in situ et un isocyanatoacétonitrile.

Ainsi, en partant du composé  $\alpha$ -acétoxy nitro (57), lui-même obtenu par réaction de Henry entre le 4-nitrobutyrate de méthyle 55 et la forme protégée du 3-hydroxypropanal 56, le pyrrole intermédiaire 58 est formé, en présence de DBU, à température ambiante. Ce dernier est ensuite transformé en lactame 38 en trois étapes. Le groupe protecteur tétrahydropyrane est d'abord clivé, l'alcool résultant est oxydé par le réactif de Jones en acide qui est méthylé par action du diazométhane. Enfin, sous des conditions basiques, la réduction de la fonction nitrile par Pd/C et  $\text{PtO}_2$  conduit à la formation de l'amine qui cyclise spontanément pour donner le lactame 38 (Schéma 13).

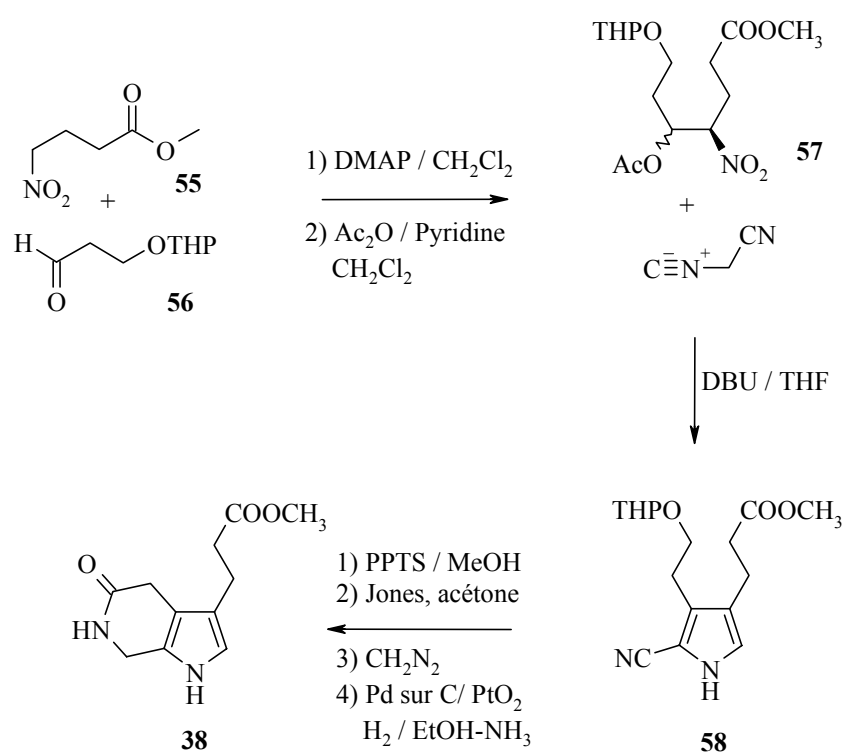
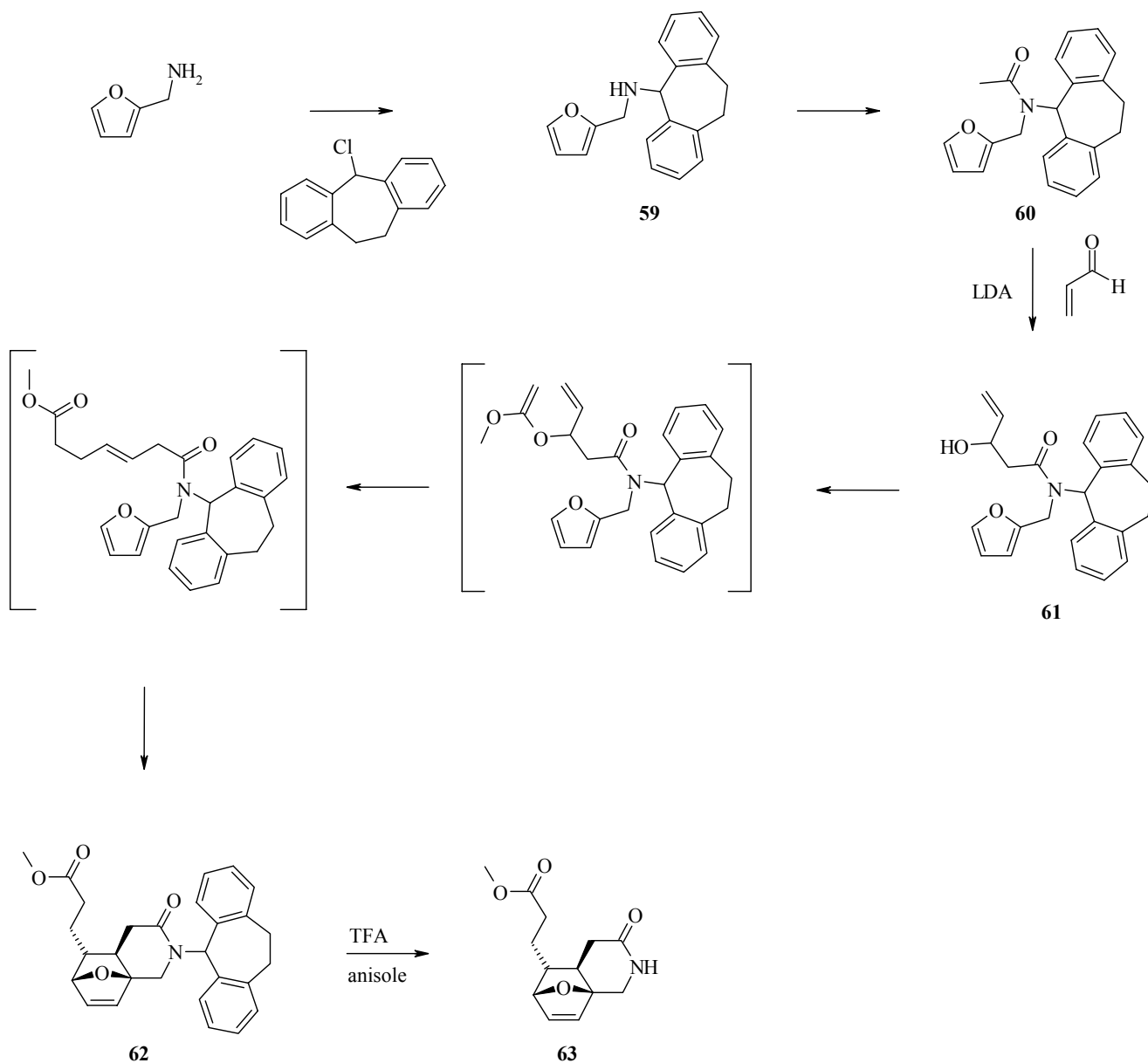


Schéma 13 : synthèse du PBG selon Adamczyk [52]

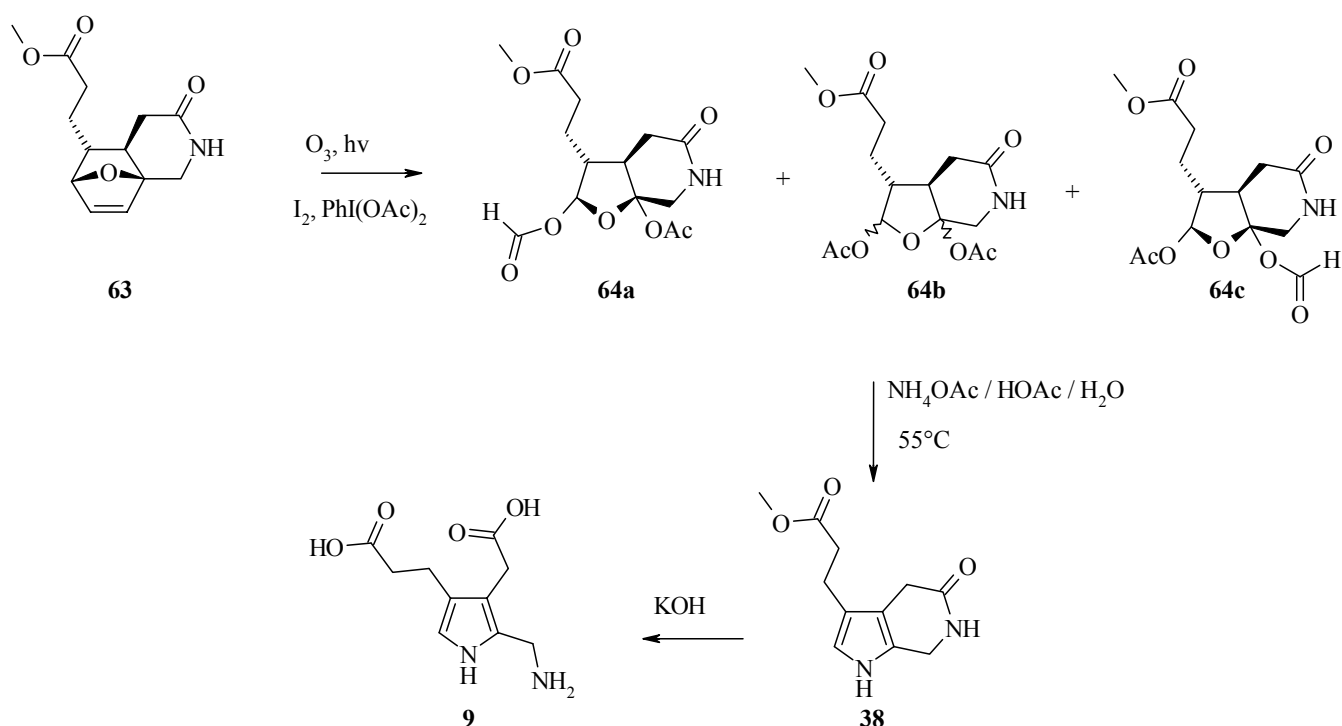
### 2.5.7 Synthèse du PBG via une nouvelle réaction de clivage d'ozonide

Selon les travaux de Jacobi [69], l'ester méthylique du lactame (**38**) du PBG est préparé en 7 étapes à partir du furfurylamine, avec un rendement variant de 20 à 30 %, représentant une moyenne sur les différents essais. L'intermédiaire clé de la synthèse du précurseur du PBG est le dérivé 7-oxonorbornène (**62**) obtenu par réaction tandem réarrangement de Claisen de l'ortho ester de Johnson suivi par une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder. L'alcool allylique **61** précurseur de cette réaction tandem est obtenu en 3 étapes à partir du furfurylamine par alkylation avec le chlorure de subéryle puis acylation in situ (93 %) suivie d'une condensation avec l'acroléine (93 %). La réaction tandem est obtenue par chauffage prolongé (72 h, 130°C) de l'alcool allylique avec le méthyl orthoacétate (MOA) et l'acide pivalique dans le toluène. Le groupe dibenzosubéryle est ensuite déprotégé par un bref traitement avec un mélange TFA/ anisole (Schéma 14).



**Schéma 14 :** synthèse du dérivé 7-oxonorbornène **62** via une réaction tandem réarrangement de Claisen de l'ortho ester de Jonhnon suivi par une cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder

La conversion du dérivé 7-oxonorbornène (**63**) en précurseur du PBG est réalisée par une nouvelle réaction de clivage /oxydation de l'ozonide obtenu par traitement avec de l'ozone. Ce processus génère 3 dérivés tétrahydrofuranes (**64a**, **64b**, **64c**) à l'état d'oxydation adéquat pour subir une aminolyse directe et fournir le pyrrole désiré. Le lactame **38** est ensuite converti en PBG **9** selon la méthode décrite par Kenner et al. (Schéma 15) [61].



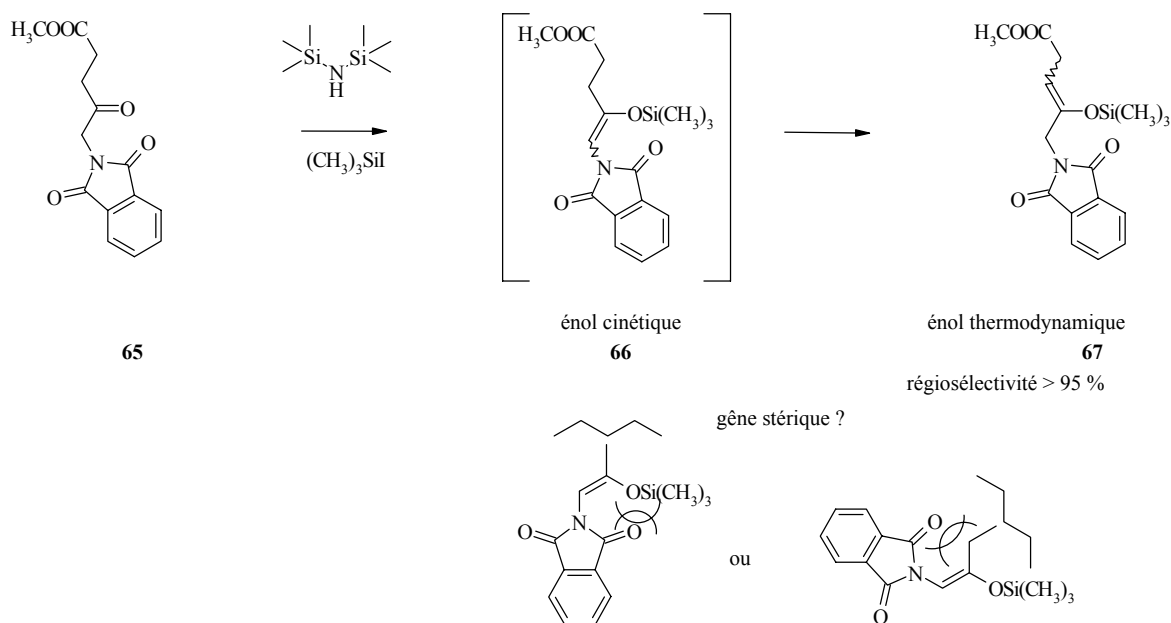
**Schéma 15** : synthèse du PBG selon une nouvelle réaction de clivage d'ozonide selon Jacobi [69]

## 2.6 Synthèse d'un précurseur du porphobilinogène : les travaux du Groupe

Sur la base des motivations de notre groupe de recherche s'attachant à élucider le mécanisme de la biosynthèse du porphobilinogène, on peut se demander si la transformation biosynthétique, qui correspond formellement à une réaction de type Knorr, peut être imitée *in vitro* par le Chimiste. C'est dans cet esprit que les remarquables travaux d'André Chaperon [74], puis de Thomas Engeloch, ont été menés [75].

Le point de départ de cette approche s'appuyait sur le développement d'une nouvelle méthodologie de synthèse de pyrroles substitués par des groupements alkyls. Cette synthèse s'articule en deux étapes : une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama, suivie par la réduction de la fonction azido pour donner le groupe amino [40;41]. Le premier protagoniste de cette stratégie est la formation régiosélective de l'éther silylé d'énol d'un dérivé protégé de l'acide 5-aminolévulinique. Les efforts mis en œuvre pour obtenir les éthers silylés d'énol régiosélectifs correspondant au 5-azido lévulinate de méthyle ou au 5-tert-butyldiméthylsilyloxy- lévulinate de méthyle dans les conditions de Miller [76], ont été vains et ont conduit inévitablement à la formation des régioisomères non désirés. Cet écueil synthétique a pu être contourné en utilisant le 5-phtalimido-lévulinate de méthyle (**65**). En effet, son traitement dans les conditions de Miller [76], en changeant le solvant par du chloroforme, nous a conduit au régioisomère désiré **67**, dans un rendement de 93 %, en mélange 1 :1 de diastéréoisomères, contenant seulement 4 % du régioisomère non désiré **66** (Schéma 16). L'addition d'hexane sec après 17 h de réaction a permis l'isolement du produit pur par précipitation

des sels formés lors de la réaction. Notons néanmoins que la régiosélectivité de la formation de l'éther silylé d'énol est surprenante. En effet, le groupe méthylène en position  $\alpha$  du groupe phthalimido est manifestement plus acide que les protons du groupe méthylène en position C(3). Cette régiosélectivité peut probablement être expliquée par la gêne stérique engendrée par la formation de l'éther silylé d'énol **66**.



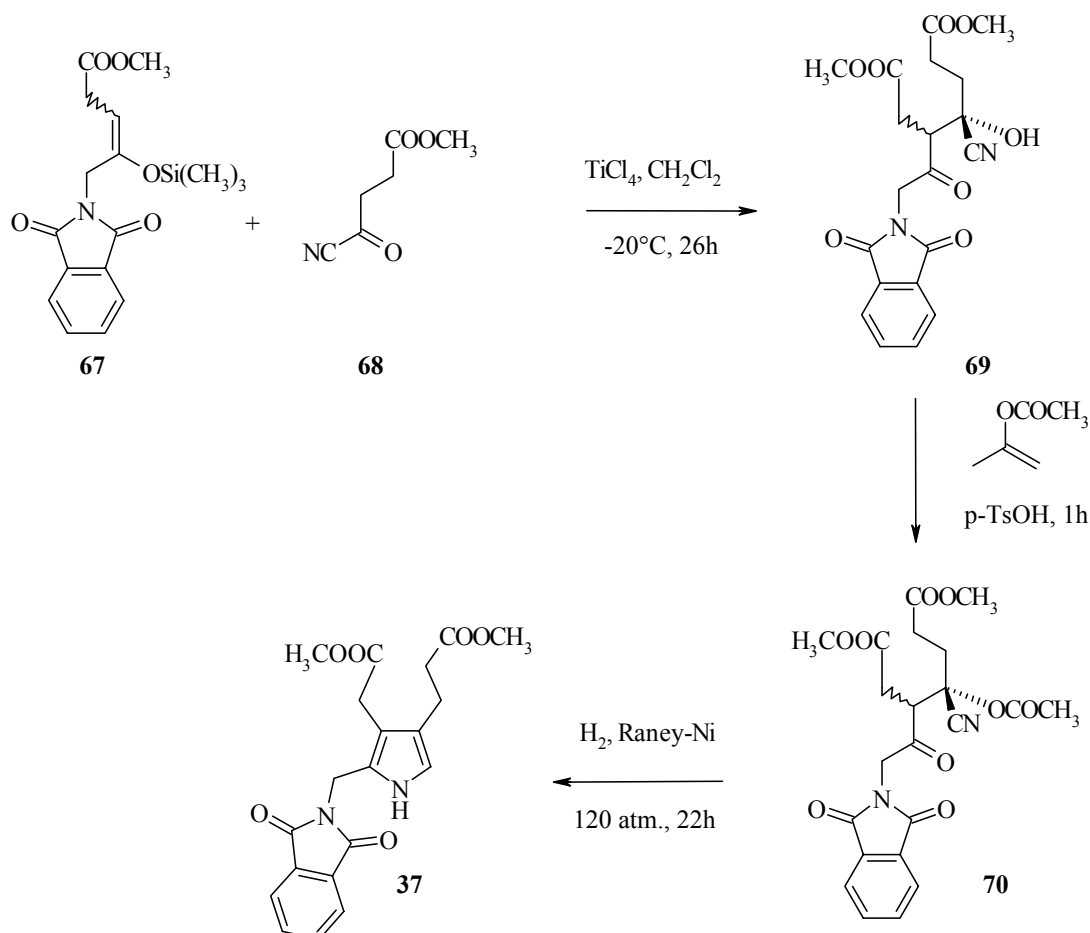
### Schéma 16 : synthèse de l'éther silylé d'énol **67**

Une fois l'éther silylé d'énol **67** obtenu de façon régiosélective, un nouvel écueil synthétique a été rencontré. En effet, tous les efforts mis en œuvre pour coupler l'éther silylé d'énol avec l'acétal (**24**) correspondant au 5-azido lévulinate de méthyle, dans les conditions standard [40;41], ont été vains. Ce résultat décevant est dû à la faible nucléophilie de l'éther silylé d'énol.

A une température inférieure à  $-40^\circ\text{C}$ , le  $\text{TiCl}_4$  n'était pas assez réactif pour catalyser la réaction aldol. A une température supérieure à  $-40^\circ\text{C}$ , seule la décomposition des produits de départ a pu être observée. Après des tentatives infructueuses en variant des paramètres de réaction tels que l'acide de Lewis utilisé, ou la température, la seule possibilité était d'accroître la réactivité inhérente du dérivé carbonyle, le partenaire électrophile [3;77].

C'est ainsi que, dans des conditions optimales, le produit d'aldol **69** a pu être isolé, dans un rendement allant de 60 à 87 %. Cette réaction de type Mukaiyama se fait à une température de  $-20^\circ\text{C}$ , en présence de  $\text{TiCl}_4$ , préalablement débarrassé de toute trace d' $\text{HCl}$  par distillation sur polyvinylpyridine. Cette étape permet la formation de la liaison carbone-carbone, comme il est postulé dans deux des mécanismes pour la porphobilinogène synthase (Jordan II et Shemin, Figure 9). Néanmoins, le degré d'oxydation du substrat incorporé au site P du PBG doit être modifié. Cet ajustement s'est avéré plus difficile qu'initialement prévu. Ainsi, les essais de réduction du groupe

nitrile directement sur la cyanhydrine **69** ont rencontré un succès limité. Un artifice synthétique a donc été mis en œuvre et la cyanhydrine **69** a pu être protégée par un groupe acétyle, directement sur le brut de la réaction de Mukaiyama. Après réduction du produit d'aldol acétylé **70**, à 65°C, sous 120 atm d'H<sub>2</sub> en présence de Nickel de Raney, le pyrrole désiré **37** a pu être isolé, dans un rendement de 54 % (Schéma 17).



**Schéma 17** : synthèse d'une forme protégée du porphobilinogène (**37**) [3;77]

Ainsi, ces efforts synthétiques montrent clairement qu'une fois que la liaison centrale carbone-carbone a été formée pour lier les deux substrats, le reste du procédé conduisant au pyrrole est chimiquement aisé et thermodynamiquement favorable [25].

D'autre part, le clivage en deux étapes des groupes protecteurs, bien que décrit dans la littérature [46;61], semble insatisfaisant puisque les rendements reportés sont de 40 %, c'est-à-dire que l'on perd plus de la moitié de notre composé à haute valeur ajoutée pour obtenir le produit naturel. En effet, l'étape de déprotection du phtalimido par l'hydroxylamine en milieu basique conduisant au lactame (**38**) est reportée par Kenner [46;61] avec un rendement de 62 %. L'ouverture du cycle lactame et la saponification du méthyle ester, en milieu basique entraînent la formation du PBG avec un rendement de 67 %.

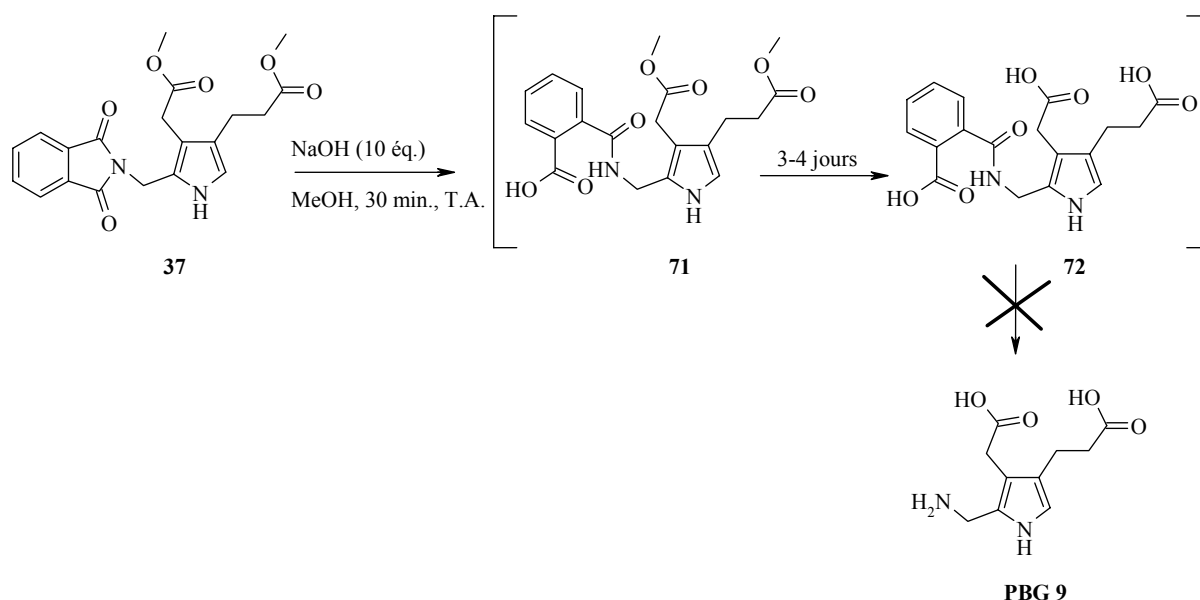
Enfin, les conditions requises pour la réduction de la fonction nitrile sont moins attrayantes que celles développées pour la réduction du groupe azido dans la stratégie initiale de synthèse du porphobilinogène [40;41].

### 3 Position du problème

Sur la base des motivations de notre groupe de recherche s'attachant à élucider le mécanisme de la biosynthèse du porphobilinogène, une synthèse efficace d'un précurseur du PBG a été développée [3;77]. La stratégie inhérente à ce succès est la mise en œuvre d'une des voies biosynthétiques postulée pour le mécanisme de la porphobilinogène synthase. Le produit naturel peut-être obtenu après deux étapes de clivage des groupes protecteurs. Toutefois, ces deux seules étapes entraînent une perte de 60 % du produit à haute valeur ajoutée, selon les rendements reportés dans la littérature [46;61]. Des efforts pour améliorer ces étapes de déprotection du précurseur **37** du PBG en PBG libre ont été menés par André Chaperon [74] puis Thomas Engeloch [75].

Ainsi, deux voies différentes ont été explorées :

1)- Selon Putochin [78;79], le groupe phtalimido pourrait être clivé dans des conditions basiques simples. C'est pourquoi, André Chaperon [74] essaya d'obtenir le PBG libre en une seule étape, en mettant en œuvre des temps de réaction plus longs. Toutefois, la déprotection totale n'a pu être obtenue. Après 30 minutes de réaction dans une solution méthanolique de soude, à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'ouverture partielle du cycle phtalimide est observée de façon quantitative. Des temps de réactions prolongés (3-4 jours) entraînent la saponification des deux groupes méthyles esters. Malgré un chauffage à reflux, le groupe phtalimido reste étonnamment stable (Schéma 18).



**Schéma 18** : déprotection de **37** sous des conditions basiques suite au travail d'André Chaperon [74].

2)- Une seconde variante fut considérée par Thomas Engeloch [75]. Il s'agissait d'appliquer des conditions enzymatiques basiques d'hydrolyse du groupe phtalimido au précurseur **37**, d'après les travaux de Zmijewski et al. [80]. L'enzyme utilisée était une Phthalylamidase isolée de *Streptomyces lividans*. Toutefois, là encore, la réaction d'hydrolyse n'a pu être observée.

Ainsi, l'étape d'hydrolyse du groupe phtalimido conduisant au PBG libre n'a pu être améliorée. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de synthétiser de nouveaux précurseurs du PBG possédant un groupe protecteur de la fonction amine plus labile, de façon à avoir une forme du PBG « prête à l'emploi ». En effet, une opération simple d'hydrolyse devra libérer, selon les besoins, le PBG de manière quantitative.

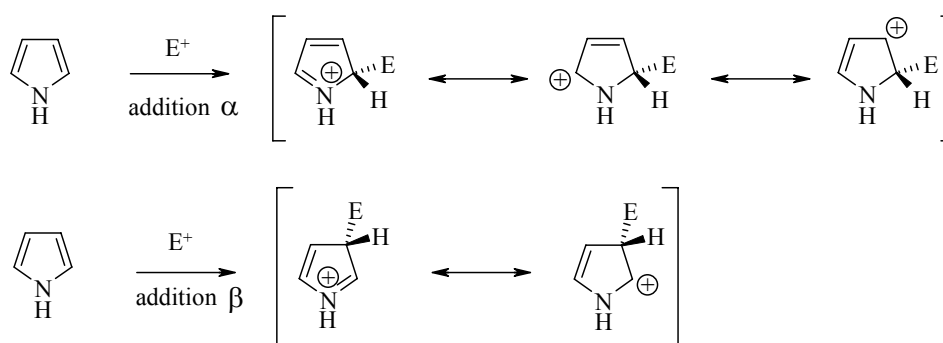
### 3.1 La réactivité des pyrroles

#### 3.1.1 Généralités sur la réactivité du pyrrole

Le pyrrole est un composé hétéroaromatique du groupe  $\pi$  excédentaire. Il donne lieu facilement à des substitutions électrophiles aromatiques. Il en résulte la réactivité caractéristique suivante [5] :

- La plupart des réactions de substitution s'effectuent sous catalyse acide
- Les effets de substitution sont importants (dirigés en  $\alpha$  ou en  $\beta$ )
- La position  $\alpha$  est en général beaucoup plus réactive. La proportion de substitution en  $\beta$  augmente lorsque le pyrrole est N-méthylé, benzylé ou silylé.
- La substitution électrophile a lieu en position  $\beta$ , lorsque les deux positions  $\alpha$  sont substituées, ou, dans certains cas, lorsque la position  $\alpha$  est substituée par un groupe électroattracteur, ou enfin, s'il existe un empêchement stérique important à cette position

Cette forte préférence des substitutions électrophiles en position  $\alpha$  peut être expliquée en dessinant les différentes structures de résonance de l'intermédiaire cationique obtenu (Schéma 19). L'addition en  $\alpha$  confère à l'intermédiaire cationique trois formes limites mésomères et la délocalisation de la charge peut se faire sur quatre centres alors que l'addition en  $\beta$  génère seulement deux formes limites mésomères et deux centres de délocalisation.



**Schéma 19** : formes limites mésomères résultantes d'une addition électrophile en  $\alpha$  et en  $\beta$ .

### 3.1.2 Réactivité du porphobilinogène

La sensibilité à l'air et à la lumière des pyrroles et particulièrement de ses dérivés alkylés simples non substitués en position  $\alpha$ , classe à laquelle appartient le porphobilinogène naturel, est bien connue [81]. Ils s'oxydent pour donner des pigments rouge-bruns, voire noirs. Le produit de cette auto-oxydation est appelé « noir de pyrrole ».

Afin de mieux cerner la stabilité du porphobilinogène, nous nous appuyons sur les travaux de thèse de Bruno Dreckmann [82] concernant l'étude de la réactivité de différents hydroxyméthyl pyrroles (Figure 11). Pour cela, les méthyles esters des composés étudiés sont d'abord saponifiés dans des conditions alcalines douces. Une fois la réaction complète, le pH de la solution est ajusté à 7.41 et la solution est agitée à 32°C, à l'abri de l'air et de la lumière. Des aliquots sont alors prélevés, à divers temps, oxydés 30 min. sous flux d'oxygène et la proportion de porphyrine est déterminée par la mesure, par spectroscopie UV, du coefficient d'extinction, à l'absorption maximale de la bande de Soret (390 nm, pH=7.41). La courbe obtenue est illustrée à la Figure 12.

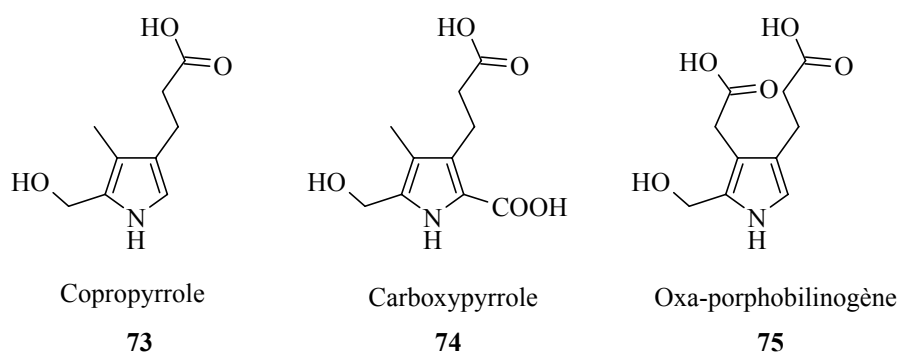


Figure 11 : différents hydroxyméthyl pyrroles

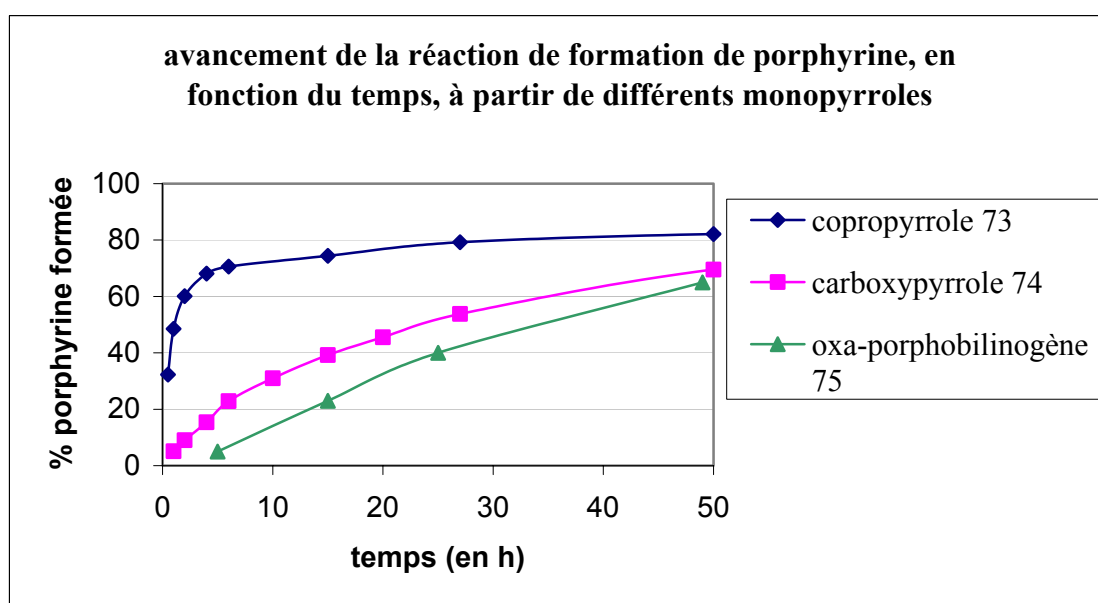


Figure 12 : formation de porphyrine au cours du temps à partir d'hydroxyméthyl pyrroles [82]

Ainsi, au regard de ces résultats, il apparaît une différence nette de réactivité entre le carboxypyrrole **74** et le copropyrrole **73**, composé dont la position  $\alpha$  n'est pas stabilisée par un substituant électroattracteur. En effet, on voit qu'après 5 h, 70 % de **73** est déjà transformé en porphyrine, contre 15 % seulement pour **74**. Si l'on compare maintenant **73** avec l'oxaporphobilinogène **75**, 60 % de **73** sont déjà formés après 2 h, alors que pour **75**, peu de porphyrine n'est encore observée. Cette grande réactivité de **73** est due à l'effet inductif donneur du groupe méthyle, moins stabilisant que la chaîne latérale acétique. Ainsi, **73** ne peut être conservé que quelques minutes est condensé  $10^2$  fois plus vite que le PBG. Ceci peut être expliqué par la plus grande stabilité du groupe partant qu'est  $H_2O$  par rapport à  $NH_3$ .

La stabilité du PBG peut être améliorée en fonction du pH. En effet, les travaux de thèse de Sinan Battah [83] montrent que le PBG est stable sous sa forme de sel de sodium ou de potassium : à ce pH, on transforme le groupe partant  $NH_3^+$  en  $NH_2$ , qui, lui, dans ce cas, n'est plus labile.

La difficulté de synthèse du porphobilinogène, et de son isolement, réside dans sa grande réactivité vis-à-vis de tout électrophile présent et pousse le chimiste à introduire des groupes stabilisants (ou des groupes protecteurs) sur le cycle pyrrole. Le succès d'une telle synthèse passe donc par un choix judicieux de ces groupes protecteurs.

### **3.2 La stratégie des groupes protecteurs en synthèse organique : choix des précurseurs du PBG**

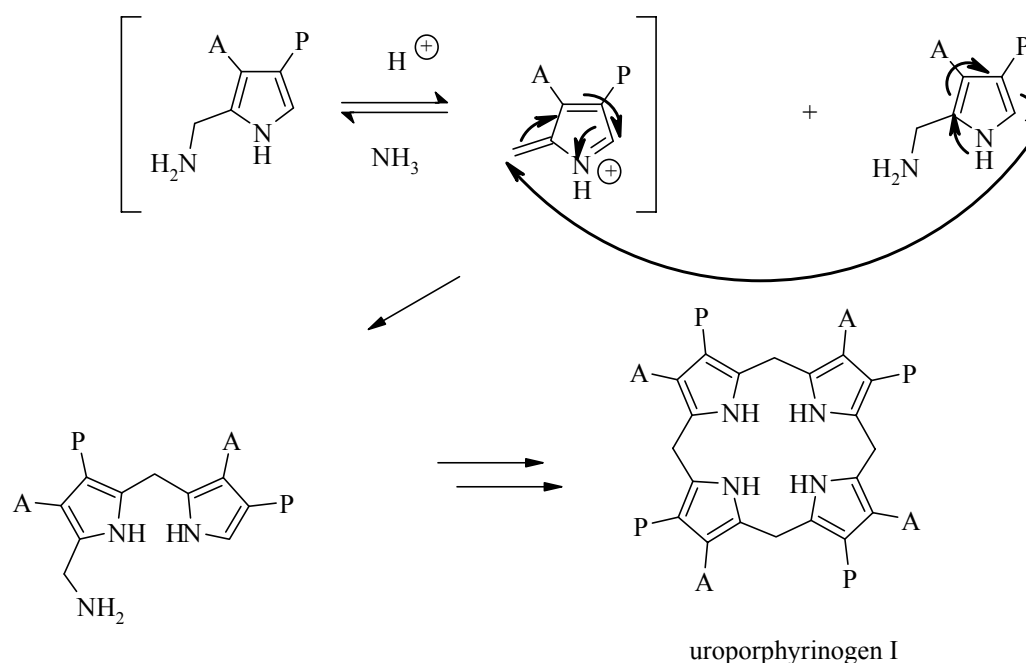
La synthèse organique aujourd'hui a atteint un niveau remarquable de compétence et même les molécules les plus complexes sont désormais accessibles [84]. Les raisons de ce succès sont la disponibilité d'une large palette de méthodes synthétiques efficaces [85], ainsi que des réactifs [86], mais aussi le fait qu'une « analyse rétrosynthétique » [87] méticuleuse peut fournir une base solide pour l'élaboration d'une stratégie de synthèse conduisant au produit désiré selon une voie logique et efficace.

Ces stratégies comprennent les méthodes élaborées pour la construction du squelette de la molécule, pour la mise en place de la configuration absolue des centres stéréogéniques présents, pour la formation efficace des cycles et pour la réduction du nombre d'étapes de synthèse. Les intermédiaires synthétiques complexes et les produits contiennent en général, plusieurs groupes fonctionnels, dont la plupart doivent être masqués ou bloqués, puis sciemment libérés au cours de la synthèse. Un choix approprié des groupes protecteurs est souvent décisif dans la réalisation globale du projet.

Le groupe protecteur choisi doit remplir plusieurs critères [88] :

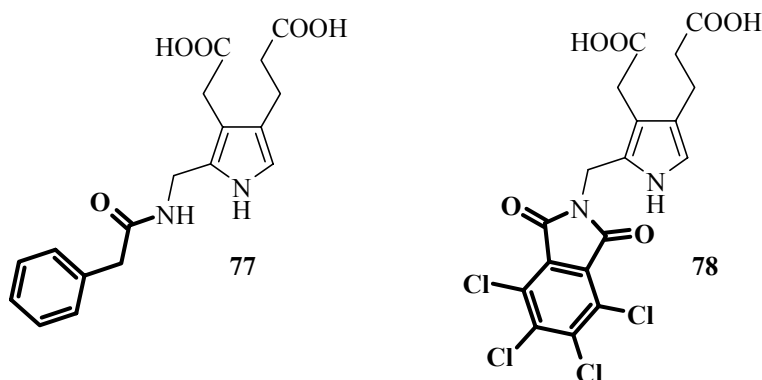
- Il doit être introduit sur la molécule cible sous des conditions douces, de manière sélective et avec de bons rendements ; les groupes fonctionnels, autres que celui visé ne doivent pas être touchés.
- Il doit être stable sous toutes les conditions mises en œuvre durant la synthèse, depuis les étapes de purification, jusqu'à celle choisie pour son clivage. Il doit, autant que possible, stabiliser la molécule et supprimer tout effet de racémisation ou d'épimérisation.
- Il doit être clivé dans des conditions très douces, de façon hautement sélective et dans des rendements quasi quantitatifs. Les autres groupes protecteurs présents, ainsi que les fonctionnalités libres ne doivent pas être affectés dans les conditions de déprotection.

Dans ce contexte, la molécule que nous désirons synthétiser, le porphobilinogène, nous appelle à la plus grande prudence quant au choix du groupe protecteur pour la fonction amine. On pourra en particulier exclure tout groupe protecteur labile en milieu acide. En effet, c'est précisément en présence d'un acide minéral que le PBG tétramérise pour former les Uroporphyrinogènes (I-IV) (Figure 13) [70].



**Figure 13** : tétramérisation chimique du PBG en Uroporphyrinogène I

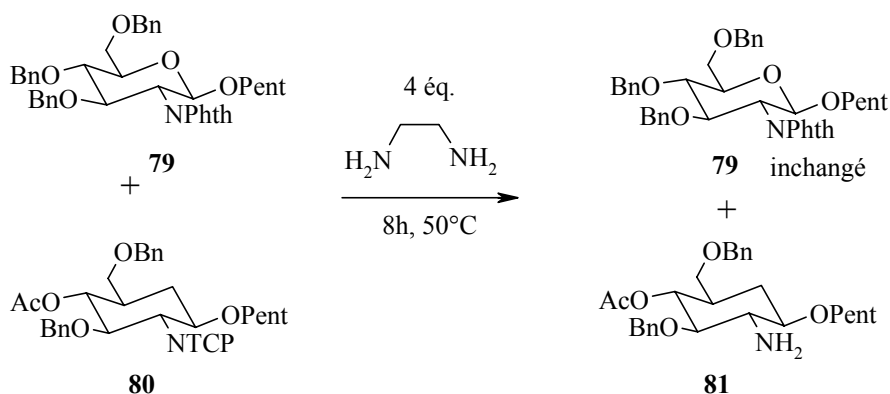
Ainsi, notre choix s'est orienté vers deux groupes protecteurs : le groupe tétrachlorophtalimido et le groupe phényl acétyle (Figure 14).



**Figure 14 :** choix de deux précurseurs du PBG **77** et **78**

### 3.2.1 Choix du groupe tétrachlorophthalimido :

Nous avons rationalisé ce choix par le fait que la présence des 4 atomes de chlore électroattracteurs devrait faciliter son clivage. Cette spéculation s'est appuyée sur les travaux de Fraser-Reid et al. qui reportaient le clivage rapide et propre de ce groupe par l'utilisation d'un excès d'éthylènediamine dans l'éthanol [89]. Leurs observations sont d'autant plus convaincantes qu'ils démontrent (Schéma 20) que l'analogue phthalimido n'est pas touché dans les conditions d'hydrolyse.



**Schéma 20 :** hydrolyse d'un dérivé glucosamine : groupes phthalimido (Phth) et tétrachlorophthalimido (TCP) comme groupes protecteur [89]

Il est intéressant de remarquer sur cet exemple que le groupe C4-OAc de **80** n'est pas touché dans les conditions d'hydrolyses, ce qui démontre la douceur des conditions de déprotection.

### 3.2.2 Choix du groupe phényl acétyle :

Nous nous sommes intéressés à ce groupe protecteur pour ses conditions d'hydrolyse : ce dernier est clivé par un enzyme, la pénicilline acylase [90]. Cet attrait est corroboré par les arguments suivants [91;92]:

- La réaction de déprotection est catalysée à température ambiante, à un pH relativement doux, entre 7 et 8.
- Les liaisons peptidiques, autres que celles portant le phénylacétamido, ne sont pas touchées.
- Les liaisons ester nécessaires à la protection des fonctions carboxyliques ne sont pas attaquées.
- La réaction de déprotection peut se dérouler en présence de certains cosolvants organiques comme le méthanol ou la N-méthyl-2-pyrrolidinone [91].

D'autre part, ce groupe est stable sous les conditions employées lors de la déprotection des C-terminaux, en particulier durant la saponification des méthyles esters, l'hydrogénolise des benzyles esters, l'acidolyse des tert-butyles esters et la déprotection des allyles esters catalysée par le Pd (0) ou Rh (I) [93].

## 4 But du travail

Dans le contexte précédemment situé, notre travail s'articulera autour des points suivants :

- Synthèse des produits de départ possédant les fonctionnalités du 5-amino lévulinate de méthyle (ALA). On testera ensuite la réaction de coupure enzymatique sur le substrat portant le groupe phényl acétamido de façon à valider le choix de ce groupe protecteur pour la suite de la synthèse.
- Synthèse de l'éther silylé d'énol de manière régiosélective
- Couplage carbone-carbone entre nos deux substrats de ALA selon une réaction d'aldolisation dirigée de type Mukaiyama
- Libération sélective de la fonction amino du site P qui permettra la cyclisation et la formation du cycle pyrrole. Nous disposerons à ce niveau de la synthèse de deux précurseurs du PBG, précurseurs « prêts à l'emploi ».
- Déprotection de la fonction amino du site A pour libérer le PBG libre.

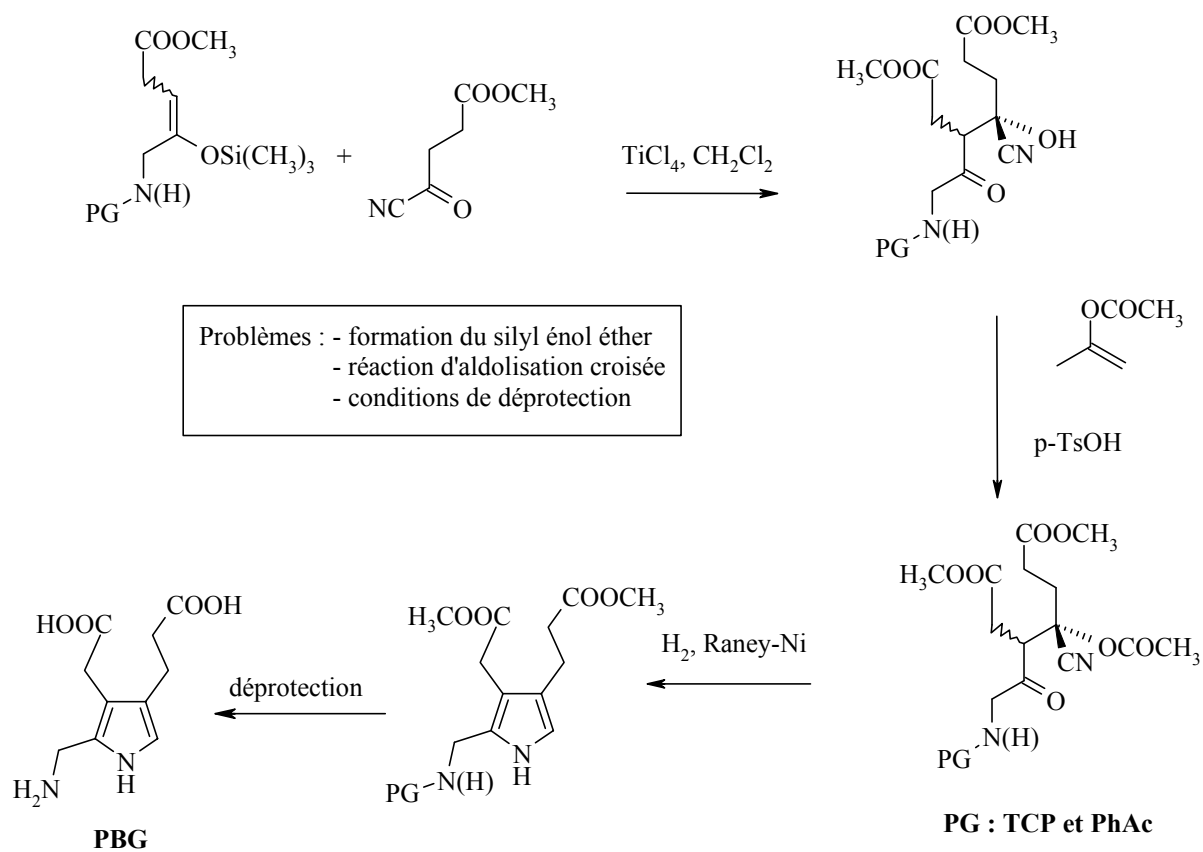
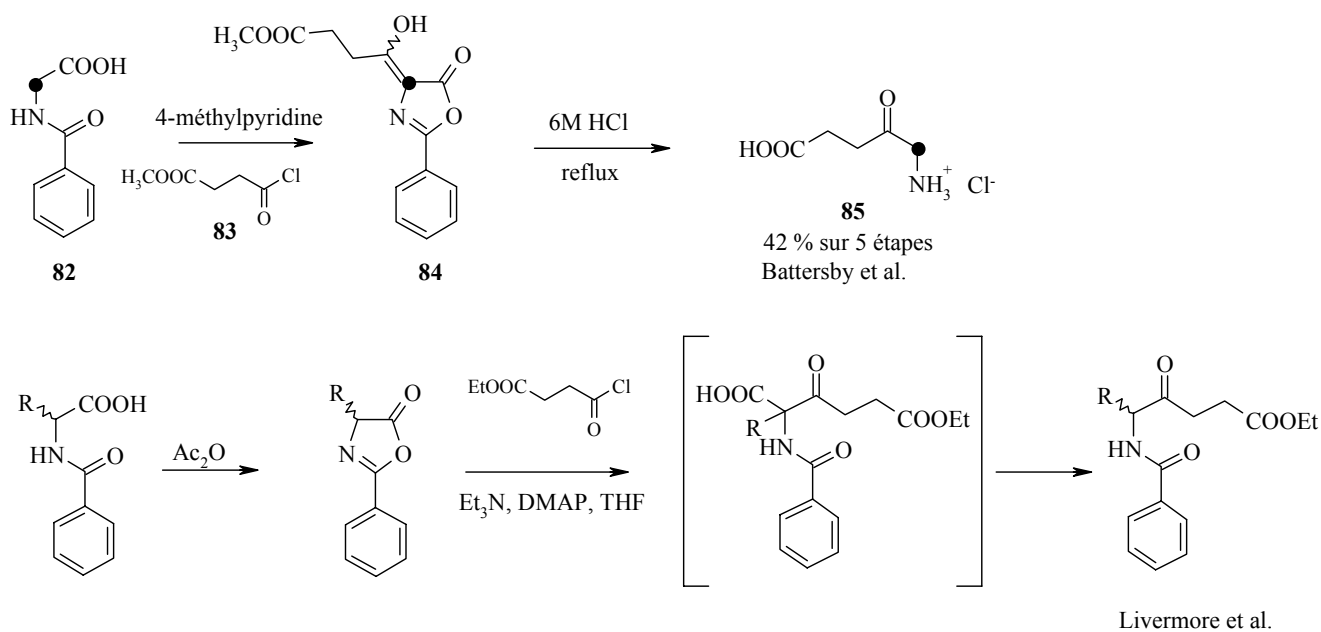


Schéma 21 : stratégie de synthèse pour les deux précurseurs du PBG envisagés

## 5 Synthèse des substrats portant les fonctionnalités du 5-aminolévulinate de méthyle

### 5.1 Synthèse du substrat dont la fonction amino est protégée en phénylacétamide

La stratégie élaborée pour la synthèse de ce composé s'est appuyée sur les travaux de Battersby [94] et de Livermore et al. [95]. Le premier propose une synthèse efficace d'un dérivé marqué au  $^{13}\text{C}$  de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) par hydrolyse acide d'un dérivé azlactone **84** [94]. Dans le même esprit, Livermore et al. [95] reportent une synthèse d'imidazo[1,5-b]pyridazines à partir d'intermédiaires de chlorhydrate d'ammonium. L'étape clé de cette synthèse est la condensation d'un acide aminé N-benzoyle avec le chlorure de succinate d'éthyle (Schéma 22). Cette réaction, initialement décrite par Dakin et West [96;97] a lieu via des intermédiaires azlactone puis  $\beta$ -céto acide.

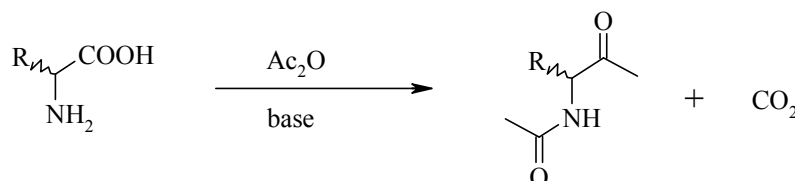


**Schéma 22** : synthèse de ALA [94] ou de ses dérivés N-benzoyle [95]

Bien que des réactions d'acylation sur la 2-benzyl-4*H*-oxazol-5-one ne soient pas reportées dans la littérature, sa formation est décrite. Ainsi, la stratégie implicite pour la synthèse du N-phénylacétyle lévulinate de méthyle consistera à acyler l'azlactone issue de la déshydratation du N-phénylacétyle glycine, par le chlorure de succinate de méthyle. Après décarboxylation du  $\beta$ -céto acide intermédiaire, on obtiendra directement le produit désiré.

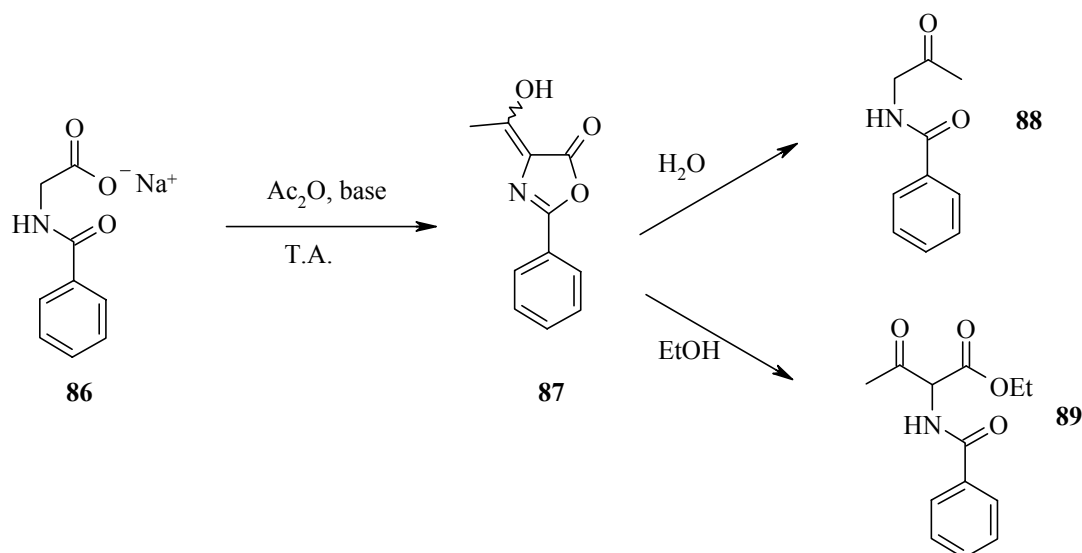
5.1.1 La réaction de Dakin-West :

La conversion directe d'un  $\alpha$ -acide aminé en  $\alpha$ -acétylamino-alkyl méthyle cétone correspondante par l'action d'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine, a lieu avec dégagement de  $\text{CO}_2$  et est généralement connue sous le nom de réaction de Dakin-West (Schéma 23). Sa découverte par ses deux auteurs en 1928 fut accompagnée par une brève exploration de sa nature, de sa portée et de son mécanisme [96;97]. Ainsi, la phénylalanine, la tyrosine, la leucine, l'alanine et la 2-phénylglycine donnent lieu à cette réaction.



**Schéma 23 :** la réaction de Dakin-West [98]

Dans le cas de la glycine, les rendements observés sont, de manière inexplicable, très faibles. C'est pourquoi, l'hippurate de sodium **86** est employé à la place de la glycine [99]. Ainsi, Attenburrow et al. [99] reportent la formation de 2-phényl-4-( $\alpha$ -hydroxyethylidène)oxazol-5-one **87** par condensation de type Claisen entre l'hippurate de sodium et l'anhydride acétique, en présence de  $\beta$ -picoline (Schéma 24). Ce composé **87** servira d'intermédiaire pour la synthèse de la DL-Thréonine.



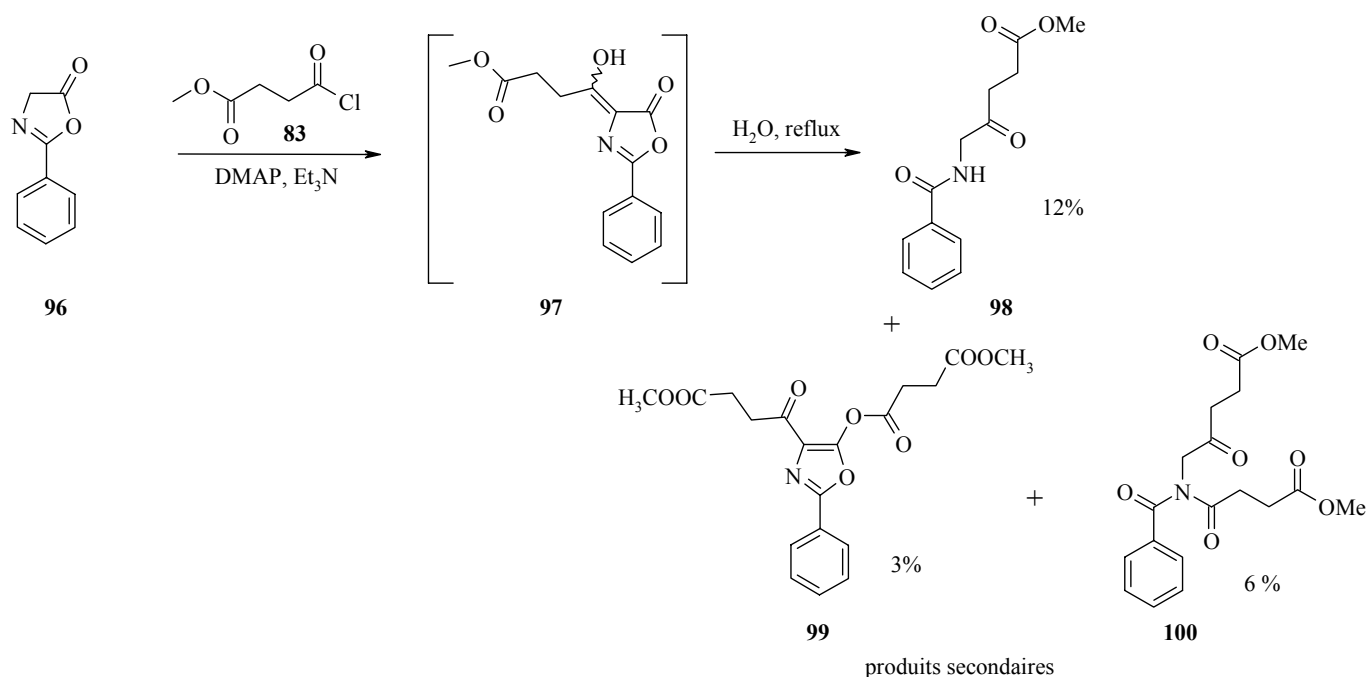
**Schéma 24 :** réaction de l'hippurate de sodium selon Attenburrow et al. [99]

Par la suite, des développements de cette réaction ont montré qu'en présence d'une quantité catalytique de DMAP dans le mélange réactionnel, la vitesse de la réaction est accélérée par rapport aux conditions standard [100]. De plus, seule la moitié du réactif est formellement utilisée dans la réaction lorsque l'agent acylant est un anhydride. Steglich et Höfle [101] ont résolu ce problème en utilisant un chlorure d'acide, bien que plusieurs échecs aient été reportés [99;102]. Cette méthode



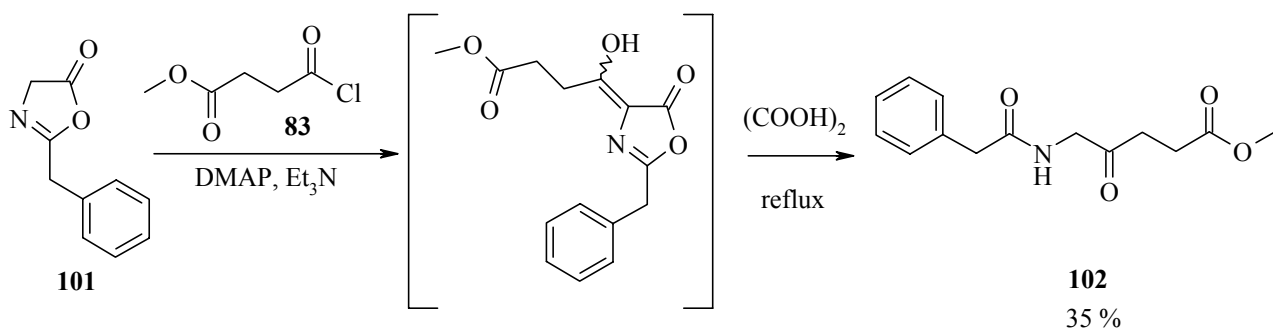
utilisant la triéthylamine et une quantité catalytique de DMAP ne nous a pas permis d'isoler l'azlactone acylée dans des rendements dépassant les 20 %.

Nous avons donc entrepris la synthèse du  $\beta$ -céto benzoyle amide **98** sans isoler préalablement azlactone acylée intermédiaire **97**. Ainsi, nous traitons la 2-phényl-5-oxazolone **96** par le chlorure de 3-méthoxycarbonyl propionyle **83** en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de DMAP, à 0°C, dans le THF. Après disparition du produit de départ, et élimination des solvants, le mélange brut est hydrolysé à reflux durant 1 h. Après traitement et purification, quatre produits sont isolés dont trois ont pu être caractérisés. Il s'agit de produits suracylés **99** et **100** (Schéma 27).



**Schéma 27** : produits formés par acylation de la 2-phényl-5-oxazolone **96**

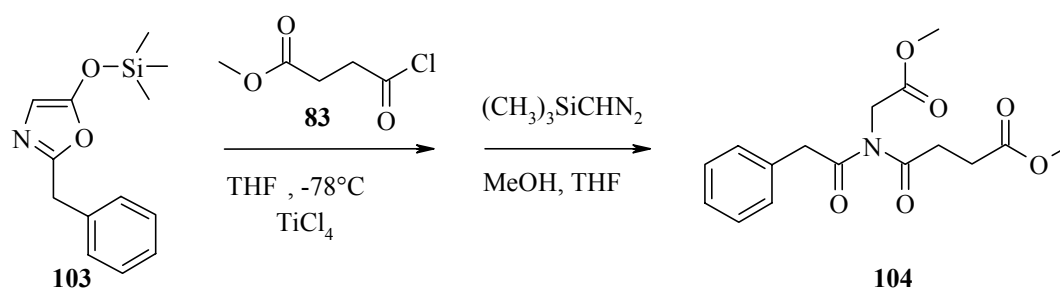
Le traitement de la 2-benzyl-5-oxazolone **101**, obtenue par déshydratation de la N-phényl glycine [106] par la N, N' dicyclohexylcarbodiimide [107], dans les mêmes conditions nous permet d'obtenir le produit désiré : le N-phénylacétyl lévulinate de méthyle **102** avec 20 % de rendement. Ce dernier peut être amélioré à 35 % en utilisant l'acide oxalique anhydre pour l'ouverture du cycle azlactone et décarboxylation [101]. Les efforts pour augmenter ce rendement sont restés vains.



De plus, en considérant les produits secondaires identifiés et illustrés au Schéma 27, nous avons décidé d'explorer les méthodes d'acylation sur l'éther silylé d'énol préformé, en présence d'un acide de Lewis.

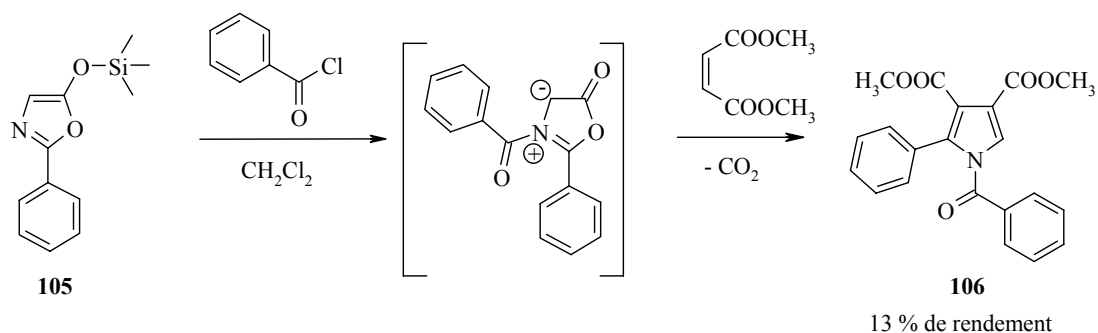
En effet, les énols éthers préformés, largement utilisés dans la chimie des réactions aldols, sont également mis en œuvre dans les réactions d'acylation des esters et des cétones [108]. Leur utilisation permet, d'une part de les isoler et d'autre part, de faire la réaction d'acylation en présence d'un acide de Lewis. Ces conditions devraient éviter la formation des produits secondaires identifiés ci-dessus.

La formation du 2-benzyl-5-triméthylsilyloxy-oxazole **103** est décrite dans la littérature [108;109]. Ainsi, il résulte du traitement de la 2-benzyl-5-oxazolone **101** par la triéthylamine et le TMSCl. Après élimination des sels par filtration, le produit désiré obtenu est d'une pureté analytique suffisante. Ainsi, ce dernier est traité à  $-70^{\circ}\text{C}$ , en présence de  $\text{TiCl}_4$  par le chlorure de 3-méthoxycarbonyl propionyle **83**. Après 4 h de réaction, le produit de départ est entièrement consommé et le mélange réactionnel est traité. Le contrôle RMN- $^1\text{H}$  du produit brut obtenu indique la présence d'un seul produit, très propre qui semble être un acide. Pour confirmer nos soupçons et faciliter l'identification, nous avons décidé de méthyler un échantillon du produit brut par le triméthylsilyldiazométhane [110], dans le méthanol. Après isolement, nous avons identifié le produit N-acylé **104** (Schéma 28).



**Schéma 28** : produit obtenu par acylation du 2-benzyl-5-triméthylsilyloxy-oxazole **103**

Wilde reporte la préparation de N-acyl munchnones par une réaction d'acylation / désilylation de dérivés 5-siloxyoxazoles **105** [111]. Il traite une solution de **105** dans le dichlorométhane par un chlorure d'acide, à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Après retour progressif à  $0^{\circ}\text{C}$ , l'oxazole est acylé sur l'azote et une désilylation simultanée induite par le contre ion  $\text{Cl}^-$  se produit. La N-acyl munchnone obtenue peut réagir dans une réaction hétéro-Diels Alder (Schéma 29).

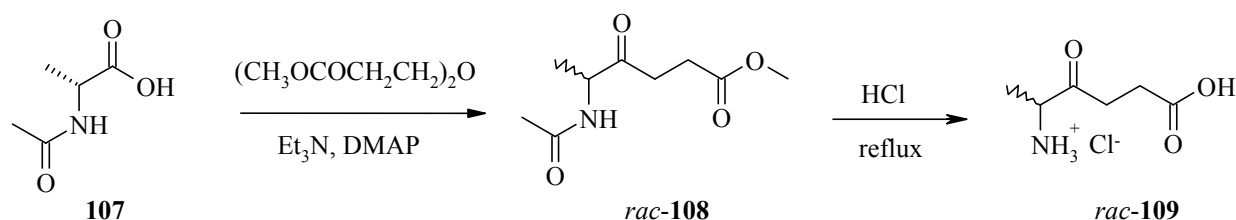


**Schéma 29** : préparation de N-acyl munchnones par une réaction d'acylation / désilylation de dérivés 5-siloxyoxazoles **105** selon Wilde [111]

Dans notre cas, nous obtenons le produit N-acylé de manière quantitative. De plus, l'acide de Lewis utilisé, le  $\text{TiCl}_4$ , serait compatible avec la réaction de Diels-Alder [112]. Ainsi, bien que le produit obtenu par cette méthode ne soit pas celui que l'on attendait, notre méthodologie pourrait être un développement de la méthode proposée par Wilde [111].

Nous n'avons pas exploré plus en détail la voie de synthèse du 5-phénylacétyl-lévulinate de méthyle **102** par une réaction de Dakin-West. En effet, bien que les rendements soient médiocres, les quantités obtenues par cette voie ont été suffisantes pour d'une part, faire des essais d'énolisation de façon à obtenir régiosélectivement l'éther silylé d'énol pour le couplage aldol (voir paragraphe 6.3 page 54) et d'autre part, tester la réaction de coupure enzymatique.

Nous avons néanmoins appliqué la réaction de Dakin West pour la synthèse du chlorure de 4-carboxy-1-méthyl-2-oxo-butyl ammonium **109**. En effet, nous voulions, par une étude cinétique ( $K_M$ , constante de Michaelis), connaître le comportement de ce composé par rapport à la PBGS, de façon à déterminer son affinité pour le site actif ( $K_i$ ) et le site d'interaction (type d'inhibition). Remarquons que ce composé a déjà été testé sur la PBGS [10], mais sur une autre source, la PBGS issue de *P. shermanii* [113]. Ici, nous nous intéressons à la PBGS issue de *Escherichia coli* qui est une métallo-enzyme dépendant du zinc (II) et ayant un pH optimal de 8.



**Schéma 30** : synthèse de l'inhibiteur **109** de la PBGS issue de *Escherichia coli*

Pour cette synthèse, nous utiliserons une modification de la méthodologie multi-étapes décrite par Steglich et Höfle [101] pour la réaction de Dakin West. Ainsi, nous synthétiserons le dérivé **108** par une réaction directe, en une seule étape, de Dakin West à partir du N-acétyl-D-alanine **107**, ce dernier étant obtenu par simple réaction de la D-alanine avec l'anhydride acétique dans le méthanol

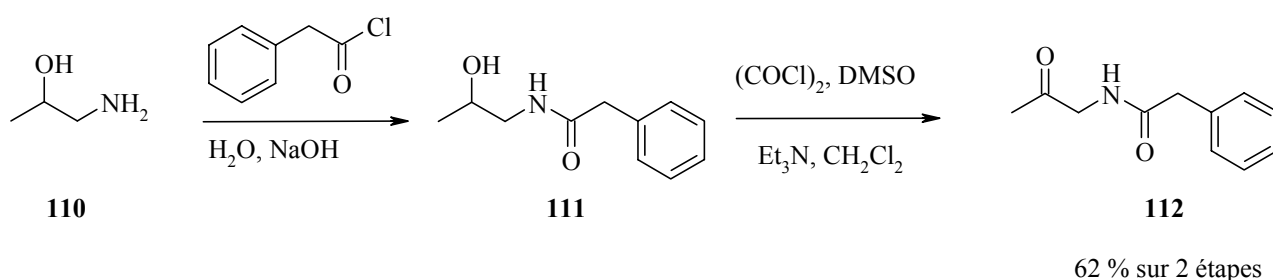
[114]. Ainsi, le N-acétyl-D-alanine **107** est chauffé à 40-50°C en présence de la triéthylamine, de 4-(diméthylamino)pyridine et de l'anhydride symétrique du monométhyl succinate [115]. Ce dernier est préparé fraîchement par réaction du monométhylsuccinate avec le chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]carbodiimide (EDC), carbodiimide soluble à l'eau. L'anhydride désiré est obtenu après simple traitement aqueux et engagé sans autre purification dans la réaction de Dakin-West [115].

Le produit désiré **108** est obtenu après purification sur colonne, dans un rendement de 44 %. Notons que ce rendement très moyen peut être expliqué par la présence du groupe acétyle, moins activant que le cycle benzène des acides aminés N-benzoyl sur l'intermédiaire 2-phényl-5(4H)-oxazolone **96**. En effet, dans ce deuxième cas, l'intermédiaire 2-phényl-5(4H)-oxazolone est activé de telle manière que les réactions d'acylation puis de décarboxylation peuvent déjà avoir lieu à température ambiante, alors que si le reste en position 2 sur l'oxazolone intermédiaire est un reste alkyl, le chauffage est requis pour que la réaction désirée soit obtenue [115].

Le composé **109** nécessaire pour les tests d'inhibition sur la PBGS issue de *Escherichia coli* est isolé après traitement aqueux acide (HCl 6M) de l'intermédiaire précédent **108** (Schéma 30).

Parallèlement à cette étude, un composé modèle simplifié du 5-phénylacétyl-lévulinate de méthyle **102** a été synthétisé pour la mise au point d'une synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol requis pour la suite du projet. Ainsi, nous avons envisagé la synthèse du N-(2-oxo-propyl)-2-phényl-acétamide **112**. En effet, si la formation régiosélective de l'éther silylé d'énol est possible, elle devrait être d'autant plus favorisée sur **112** que l'énol désiré est terminal.

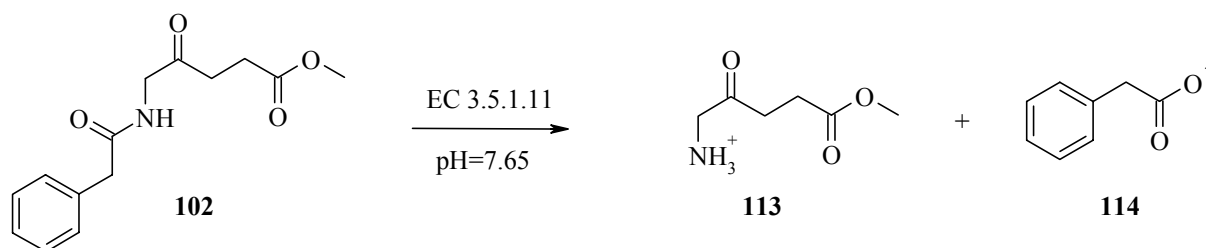
Le 1-amino-2-propanol commercial **110** est acylé dans les mêmes conditions que pour la glycine [106]. Le N-(2-Hydroxy-propyl)-2-phényl-acétamide intermédiaire **111** est ensuite oxydé dans des conditions classiques de Swern [116] et nous obtenons le composé modèle désiré dans de bons rendements (Schéma 31).



**Schéma 31** : synthèse du N-(2-oxo-propyl)-2-phényl-acétamide **112**

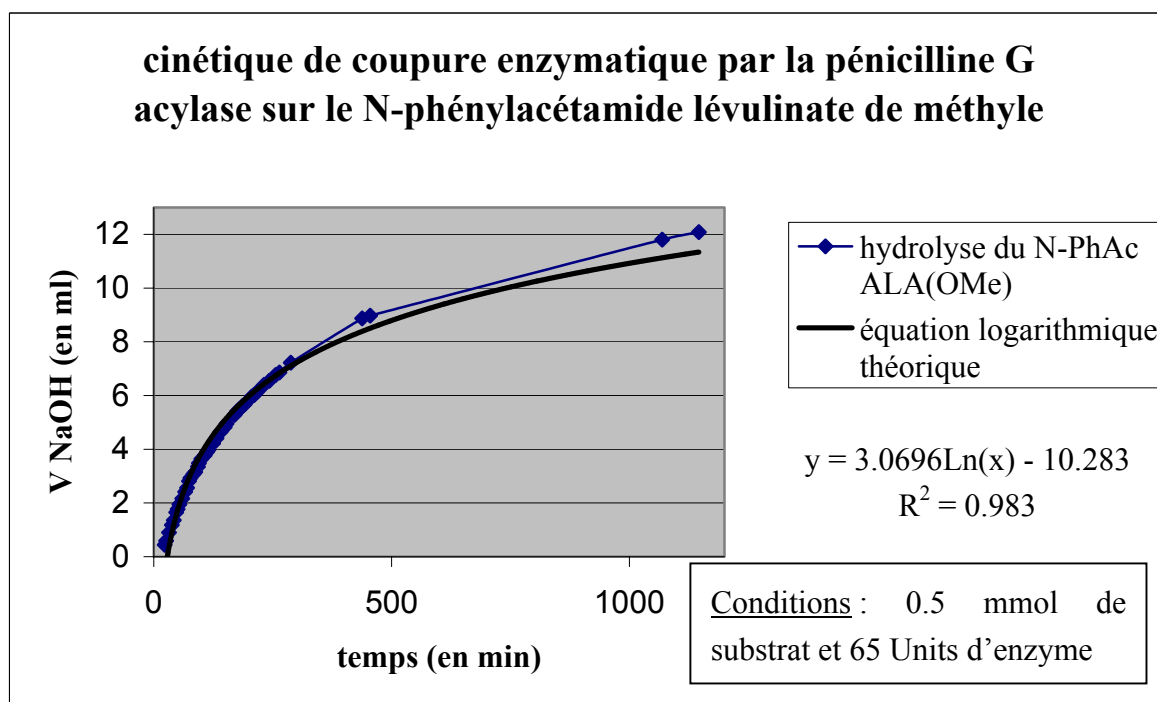
5.1.3 Hydrolyse enzymatique du N-phénylacétamide lévulinate de méthyle **102** :

De façon à valider le choix du groupe phényl acétyle comme groupe protecteur de la fonction amino, nous avons testé l'étape d'hydrolyse enzymatique par la pénicilline G acylase sur notre substrat, le N-phénylacétamide lévulinate de méthyle **102**. Ainsi, nous avons dissout notre substrat dans un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (2 :8) puis ajouté la pénicilline G acylase (immobilisée sur Eupergit C). Le pH de travail est de 7.65 qui est maintenu constant à l'aide d'un pHstat durant toute la durée de l'hydrolyse (Schéma 32) [91].



**Schéma 32** : hydrolyse enzymatique du N-phénylacétamide lévulinate de méthyle

Nous avons ensuite déterminé la cinétique de l'hydrolyse en notant le volume de NaOH (0.05 N) ajouté en fonction du temps. En effet, lors de l'hydrolyse, on libère, au pH de travail de 7.65, deux espèces chargées, le phénylacétate **114** et le 4-méthoxycarbonyl-2-oxo-butyl-ammonium **113**. Si l'on considère que le pKa de l'acide phényl acétique est de 4.28 [117] et que ceux de l'acide 5-amino lévulinique sont de pKa<sub>1</sub>=4.05 (non considéré ici puisque nous avons le méthyle ester correspondant) et pKa<sub>2</sub>=8.90 [118], nous libérons donc dans le milieu deux espèces dont le pH<sub>lib</sub> ≈ 1/2 (pKa<sub>1</sub>+pKa<sub>2</sub>)=6.47. Il faut donc bien rajouter de la soude pour ramener le pH à 7.65. Nous observons alors une cinétique d'allure logarithmique (Figure 15) qui nous laisse penser que l'enzyme tolère bien notre substrat pour l'hydrolyse du phényl acétyle.



**Figure 15** : cinétique de coupure enzymatique

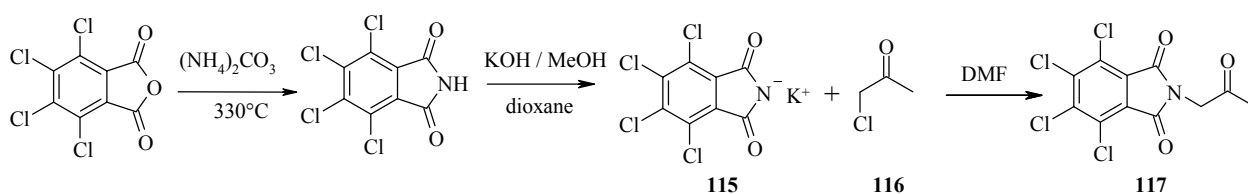
Toutefois, si l'acide phényl acétique a pu être caractérisé comme produit de l'hydrolyse du groupe phénylacétamide, nous n'avons pas pu isoler le 5-amino lévulinate de méthyle. Sa présence a néanmoins pu être relevée dans le spectre RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz) du brut de la réaction.

Ainsi, nous pouvons être confiants quant au choix du groupe phényl acétyle comme groupe protecteur, quand on sait que des essais de coupure enzymatique par la phtalylamidase sur le 5-phtalimido lévulinate de méthyle ne donnaient pas de résultats sur ce précurseur du PBG.

## 5.2 Synthèse du substrat dont la fonction amino est protégée en tétrachlorophthalimido

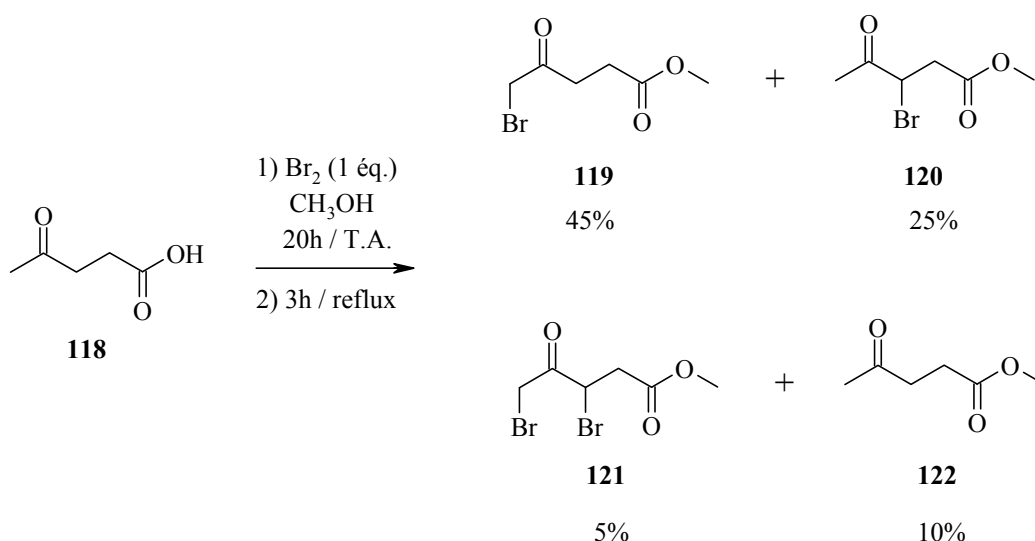
Pour ce composé, nous adopterons la même stratégie que celle utilisée dans le groupe pour la synthèse du 5-phtalimido lévulinate de méthyle **65** [13;74;75], c'est-à-dire par substitution nucléophile du sel de potassium du tétrachlorophthalimide **115** sur un dérivé cétone  $\alpha$ -halogéné. Dans notre cas, le sel de potassium du tétrachlorophthalimide n'est pas commercial et le tétrachlorophthalimide, bien que disponible chez les fournisseurs, est très cher. Nous avons donc décidé de le synthétiser, selon la méthodologie décrite par Allen et Nicholls [119]. Ainsi, un mélange intime d'anhydride tétrachlorophthalique et de carbonate d'ammonium, réduit en fine poudre, est chauffé jusqu'à la fusion dans un bain d'air, à l'aide d'un bec bunsen. Après refroidissement, le solide est recristallisé dans le nitrobenzène. Le tétrachlorophthalimide est alors porté à reflux du dioxane puis déprotoné par une solution méthanolique de KOH. Le sel de potassium du tétrachlorophthalimide est obtenu par filtration.

Un composé modèle, le tétrachlorophthalimidoacétone **117** peut être obtenu par substitution nucléophile, dans le DMF, par le sel de potassium du tétrachlorophthalimide **115** et la chloroacétone **116** [74]. Après plusieurs extractions eau / chloroforme, le solvant peu volatil a pu être éliminé. Après élimination des solvants, on obtient 80 % d'une poudre jaune pâle, de point de fusion 190-192°C (Schéma 33).



**Schéma 33** : synthèse de la tétrachlorophthalimidoacétone **117**, composé modèle pour notre étude.

Par analogie aux travaux de H. Bertschy [13] et A. Chaperon [74], notre précurseur pour l'énol **124** est le 5-tétrachlorophthalimido lévulinate de méthyle **123**. Ainsi, à partir de l'acide lévulinique commercial **118**, on obtient, par bromation ( $\text{Br}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  puis estérification) un mélange d'isomères de 3 (**120**) resp. 5-bromolévulinate de méthyle (**119**) (Schéma 34).

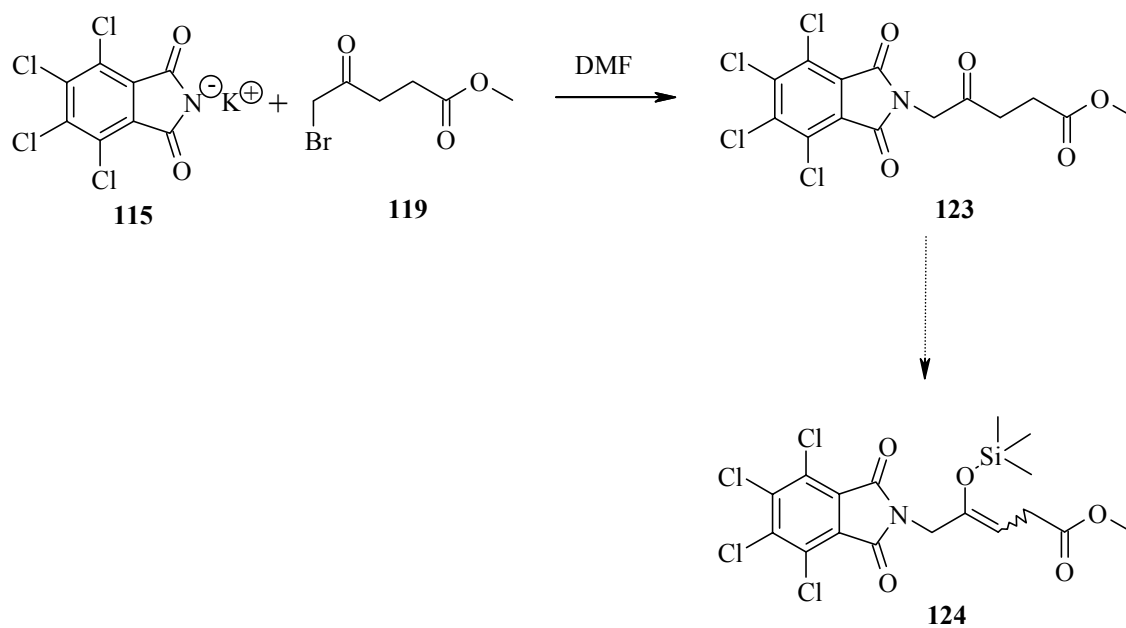


**Schéma 34** : bromation de l'acide lévulinique : distribution de la formation des produits selon H. Bertschy [13]

Nous obtenons également comme produits secondaires, du produit 3, 5 dibromé (**121**), ainsi que du lévulinate de méthyle (**122**) non bromé. Les rendements (après purification) peuvent atteindre 40 % en 5-bromo lévulinate de méthyle **119**, après distillation soigneuse sur colonne de Widmer. Notons que les fractions mixtes en 5 resp. 3-bromo recueillies après distillation peuvent être purifiées par chromatographie sur colonne, par élution du système de solvant n-hexane / AcOEt (7 :3). Le 5-bromo lévulinate isolé **119** est alors très pur.

La formation du tétrachlorophthalimido lévulinate de méthyle **123** est obtenu par substitution nucléophile du 5-bromolévulinate de méthyle **119** avec le sel de potassium du tétrachlorophthalimide

**115**, dans le DMF, à température ambiante [120]. Le produit désiré est purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner une poudre de point de fusion de 151-152°C (Schéma 35)



**Schéma 35** : synthèse du N-tétrachlorophthalimido lévulinate de méthyle **123**

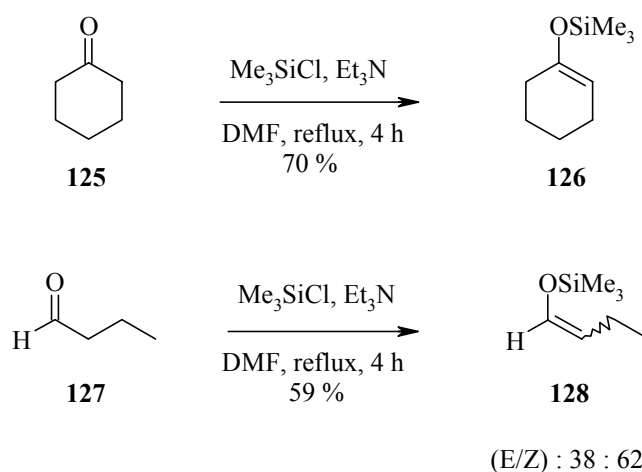
## 6 Synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol

Les éthers silylés d'énol sont reportés dans la littérature depuis 1958 [121] et depuis, de nombreux développements les impliquant comme synthons dans la synthèse de produits naturels ou de molécules complexes en ont fait des dérivés très intéressants [122]. Leur utilité surpasse celle des autres dérivés énols, par leur facilité de préparation et leur voie de désilylation douce. Ils combinent une réactivité raisonnable avec une grande sélectivité [122]. Ils permettent, entre autre, la formation de liaison carbone-carbone, la version la plus utilisée étant la réaction aldol de type Mukaiyama [42].

Les méthodes classiques de préparation des éthers silylés d'énol sont les réactions des énolates avec des chlorosilanes ou les réactions d'hydrosilylation de composés carbonyles  $\alpha, \beta$  insaturés [121].

### 6.1 Méthodes de préparation

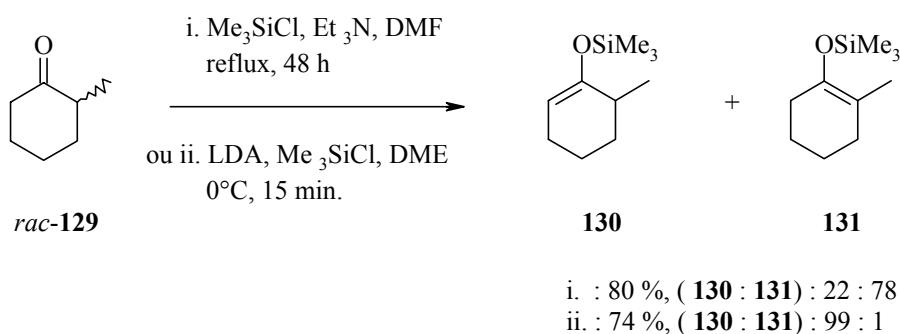
Parmi les méthodes de préparation de triméthylsilylenoléthers mises au point, celle de House [123] publiée en 1968, utilise la triéthylamine dans le DMF à reflux (Schéma 36). Dans le cas de la cétone symétrique **125** et de l'aldéhyde **127** les rendements après distillation sont corrects et la réaction affiche une stéréosélectivité envers la forme *Z*. House propose également l'utilisation de la 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) comme autre base pour effectuer la déprotonation.



**Schéma 36:** synthèse d'éthers triméthylsilylés d'énol à partir de la cétone **125** et de l'aldéhyde **127** selon House [123].

Dans le cas de cétones dissymétriques comme **129**, d'autres conditions sont utilisées, à savoir le diisopropylamidure de lithium (LDA) dans le diméthoxyéthane (DME) (Schéma 37). Dans ce cas, éther triméthylsilylé d'énol cinétique **130** est formé de manière régiospécifique

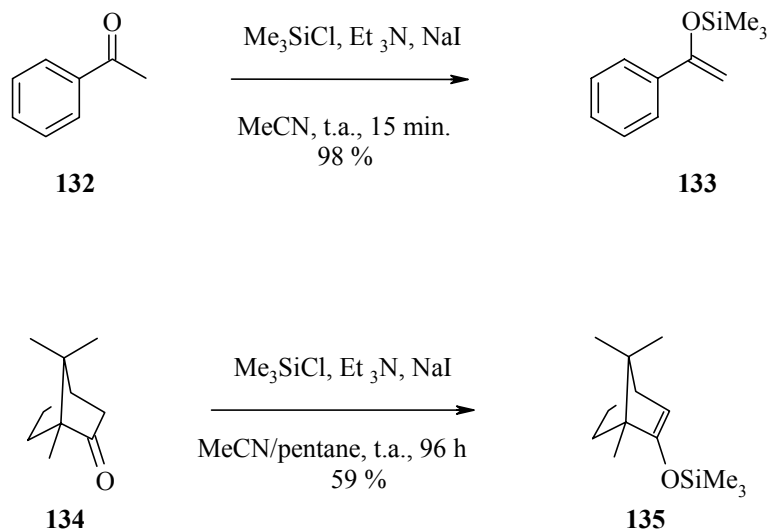
(rendement : 74 %, rapport (**130** : **131**) : 99 : 1) alors que dans le cas de l'utilisation du couple Et<sub>3</sub>N/DMF un mélange des deux régioisomères est formé (rendement : 80 %, rapport (**130** : **131**) : 22 : 78).



**Schéma 37** : synthèse régiospécifique de l'éther silylé d'énol **130** en utilisant le LDA dans le DME selon House [123]

House effectue un traitement aqueux une fois les éthers silylés d'énol synthétisés. Le traitement commence par une dilution à l'aide de pentane puis une extraction au bicarbonate de sodium suivie par un lavage des phases organiques avec une solution HCl 1.5 M froide.

Une deuxième méthode générale de synthèse des éthers silylés d'énol est proposée par Cazeau et al. [124-126]. La méthode est facile à mettre en œuvre, réalisée à température ambiante et offre des taux de conversion excellents. L'agent silylant est le Me<sub>3</sub>SiI formé *in situ* à partir de Me<sub>3</sub>SiCl et d'iodure de sodium (Schéma 38).

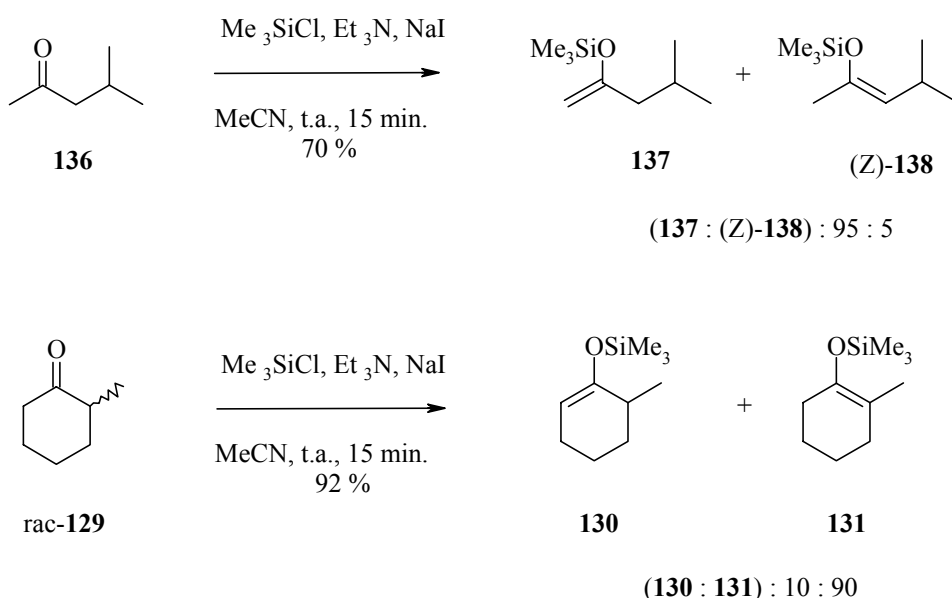


**Schéma 38** : synthèse d'éthers triméthylsilylés d'énols à partir des cétones **132** et **134** selon Cazeau et al. [125].

La formation de Me<sub>3</sub>SiI *in situ* élimine tout risque de détérioration du réactif par l'humidité et par la lumière. Dans le cas de l'acétophénone (**132**), la réaction est quasi complète après seulement 15 minutes. Cette méthode ne nécessite aucun chauffage, car l'exothermie de la réaction (adjonction de NaI/MeCN sur mélange cétone/Et<sub>3</sub>N/Me<sub>3</sub>SiCl) suffit à assurer un taux

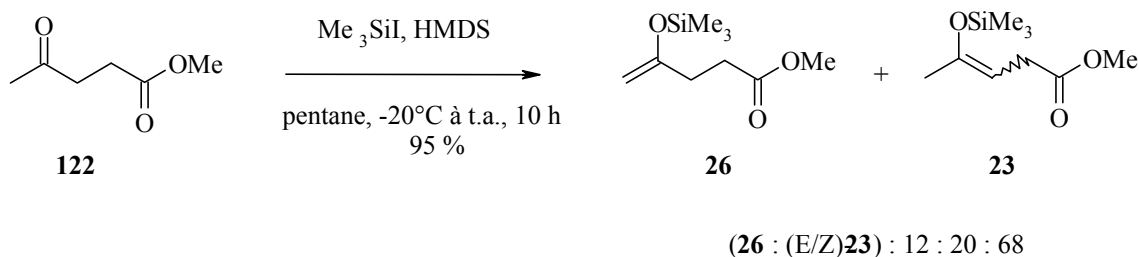
de conversion maximal. Pour certaines transformations plus délicates comme dans le cas du (+)-(1*R*)-camphre (**134**), la réaction est effectuée en milieu biphasique (MeCN/pentane), à cause de la réversibilité de la réaction qui régénère la cétone de départ. Ainsi, à l'inverse de autres réactifs, l'éther silylé d'énol formé est plus soluble dans le pentane que dans l'acétonitrile, il est alors extrait du mélange réactionnel. Dans l'acétonitrile seul, le produit **135** est obtenu avec un rendement de 46 % après 12 h alors qu'il se monte à 59 % après 96 h dans le cas du biphasique. Dans le cas des cétones, la réaction est stéréospécifique et elle mène à l'isomère *Z*.

En ce qui concerne les cétones dissymétriques, la régiosélectivité varie selon les substrats de départ. Dans le cas de l'isobutylméthylcétone (**136**), l'énolate cinétique est formé préférentiellement (rendement : 70 %, rapport (**137** : (*Z*)-**138**) : 95 : 5) alors que dans le cas de la 2-méthylcyclohexanone (**129**), l'énolate thermodynamique est formé majoritairement (rendement : 92 %, rapport (**130** : **131**) : 10 : 90) (Schéma 39).



**Schéma 39** : régiosélectivité observée lors de la synthèse d'éthers triméthylsilylés d'énols à partir des cétones **136** et **129** selon Cazeau et al. [125].

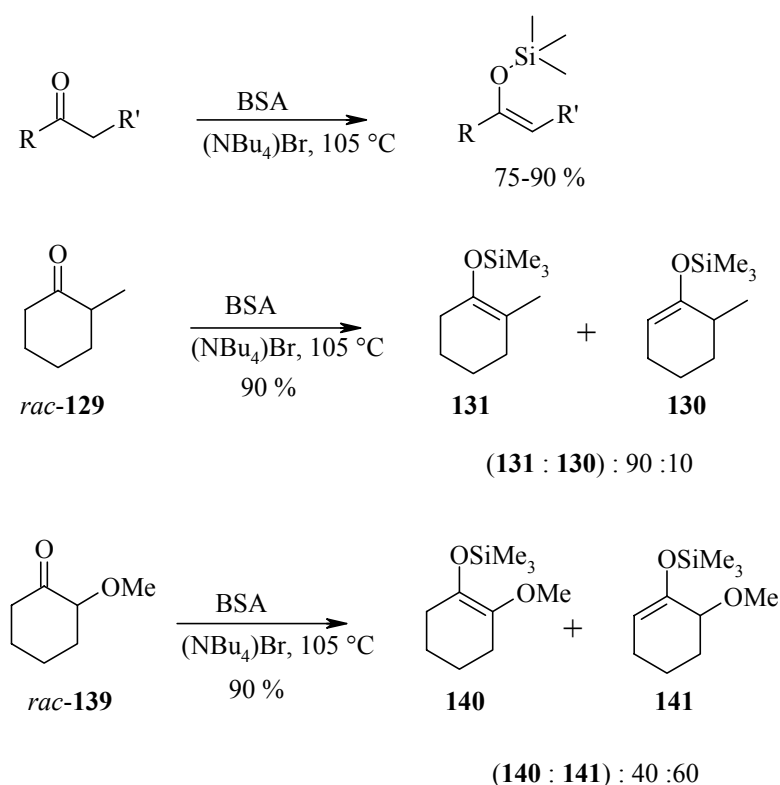
En 1979, Miller et al. [76] publient pour leur part une méthode de synthèse d'éthers triméthylsilylés d'énol thermodynamiques en effectuant la réaction au moyen du couple Me<sub>3</sub>SiI / hexaméthylidisilazane (HMDS) (Schéma 40).



**Schéma 40** : synthèse d'éthers triméthylsilylés d'énol selon Miller et al. [76].

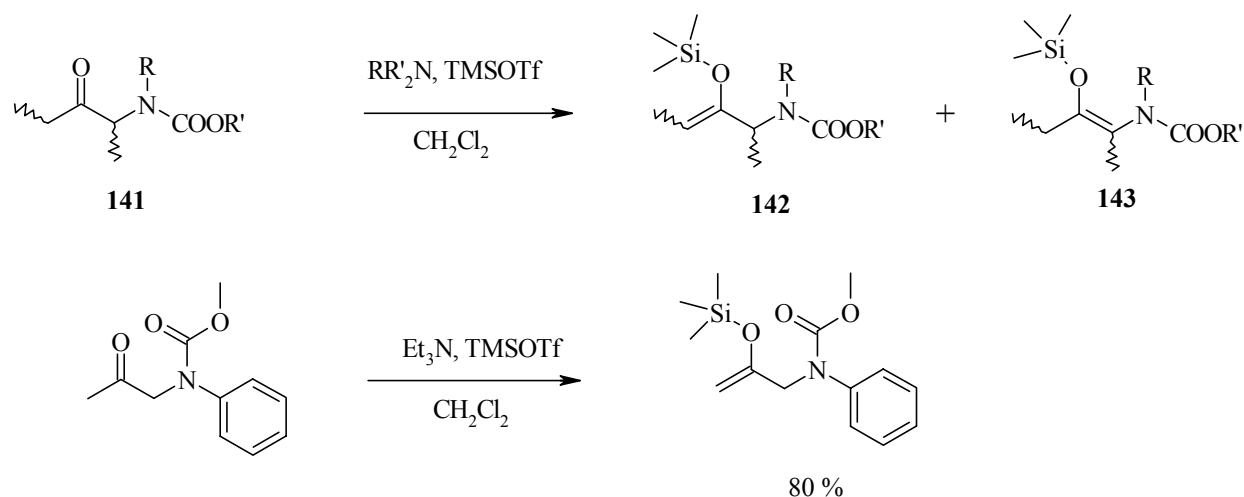
Dans le cas du lévulinat de méthyle (**122**), Miller obtient le régioisomère thermodynamique, à savoir l'énol (*E/Z*)-**23** dans un rapport de 88 : 12 par rapport au produit cinétique **26**. Il est encore à noter que la synthèse est effectuée avec du Me<sub>3</sub>SiI fraîchement distillé et que les éthers silylés d'énol subissent un traitement aqueux avant distillation.

Récemment, Mioskowski et al. [127] ont reporté la préparation d'éthers silylés d'énol à partir d'aldéhydes et de cétones avec le (bis triméthylsilyl)acétamide (BSA) en milieu liquide ionique. Cette méthode conduit à la formation préférentielle de l'éther silylé d'énol thermodynamique. Notons que lorsque la cétone est substituée en α par un hétéroatome (**139**), cette régiosélectivité change (Schéma 41). Cette méthode de synthèse est mise en œuvre dans le bromure de tétrabutylammonium (à quelques degré au-dessus de son point de fusion) et une fois la réaction complète, l'énol formé est distillé directement, sans traitement préalable.



**Schéma 41** : régiosélectivité observée lors de la synthèse de l'éther silylé d'énol en milieu liquide ionique, en présence de BSA selon Mioskowski et al. [127]

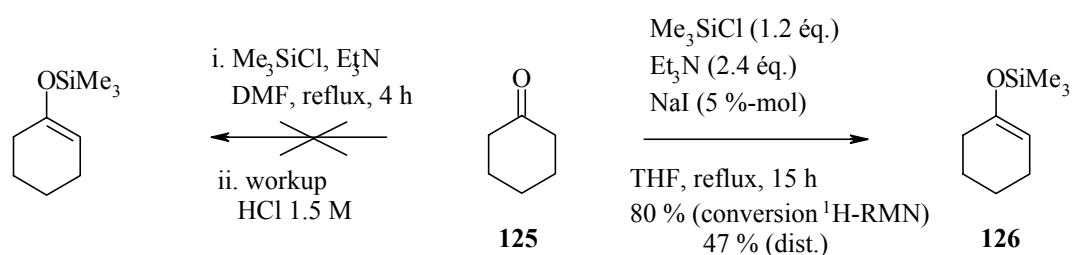
Enfin, Pecunioso et al. [128] reportent la conversion de α-(N-alkoxy-carbonylamino) cétones **141** cycliques ou acycliques en silyl énoles correspondants en présence de triméthylsilyltriflate et d'une amine tertiaire comme base. La régiosélectivité observée est, dans la plupart des cas, en faveur du silyl énoles **142**. Les conditions de réaction sont douces (0°C), en présence d'un faible excès trialkylamine / trialkylsilyltriflate et la réaction est complète après 30-60 min (Schéma 42).



**Schéma 42** : régiosélectivité observée par Pecunioso et al. [128] pour la conversion de  $\alpha$ -(N-alkoxy-carbonylamino) cétones en éther silylé d'énol.

## 6.2 Synthèse d'éthers silylés d'énol en vue de leur étude pour la réaction de condensation aldolique croisée de type Mukaiyama développée au paragraphe 8.2.1

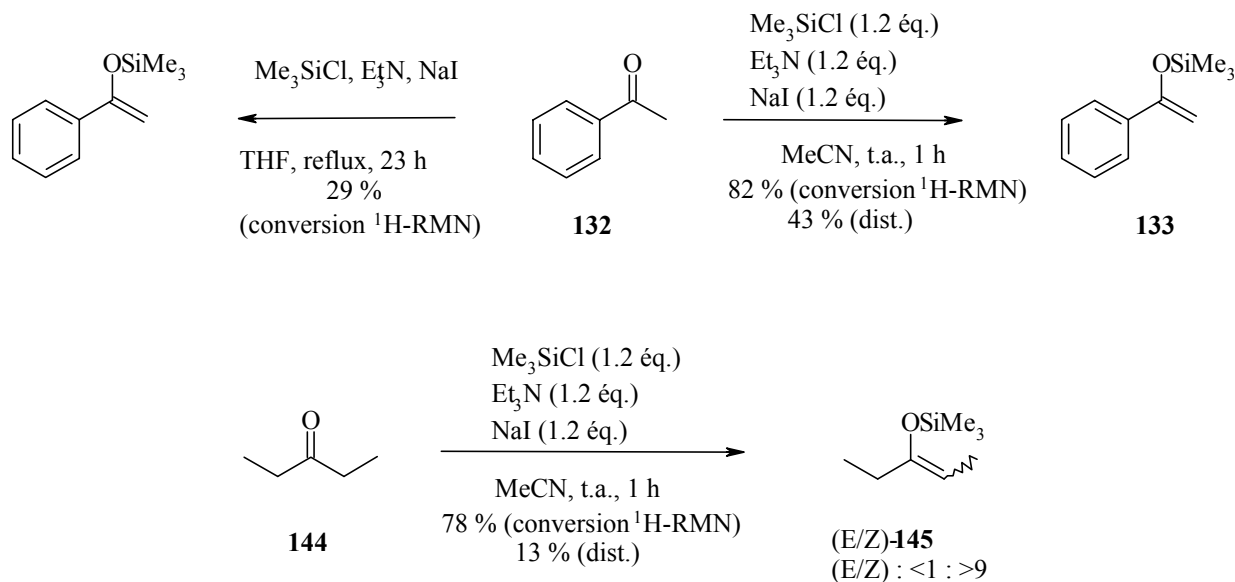
La synthèse des éthers triméthylsilylés d'énol a été dans un premier temps effectuée en utilisant la méthode décrite par House avec le DMF comme solvant [123]. Etant donné que, dans le cas de la cyclohexanone (**125**), le traitement aqueux HCl 1.5 M froid hydrolyse totalement l'éther silylé d'énol, la méthode a été modifiée en utilisant le THF comme solvant et en ajoutant du NaI (5 %-molaire) ainsi qu'en abandonnant le traitement aqueux. En utilisant cette méthodologie, le composé **126** est obtenu dans un rendement de 47 % après purification (Schéma 43).



**Schéma 43** : synthèse du triméthylsilylénoléther **126**.

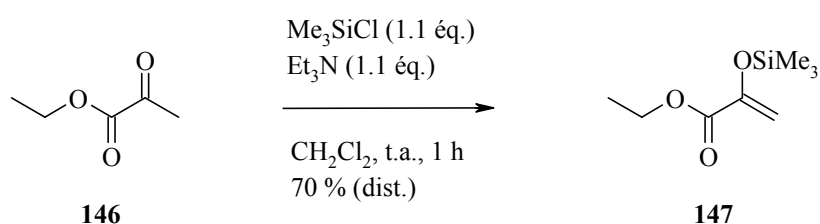
Par la suite, la synthèse des éthers triméthylsilylés d'énol a été exécutée selon Cazeau en utilisant l'acétonitrile comme solvant [124;125;129]. Le produit brut est lavé avec de l'eau glacée, ce qui permet de dissoudre et d'éliminer tous les sels formés pendant la réaction. Dans le cas de l'acétophénone (**132**), la réaction se déroulant à reflux dans le THF ne progresse que vers 29 % de conversion (selon la  $^1\text{H-RMN}$ ) après 23 heures tandis que celle dans le MeCN

gène 82 % de transformation (schéma 61). La séparation du produit par distillation est quasi impossible dans le premier cas, car **132** et **133** ont des points d'ébullition proches (respectivement 83°C et 99°C à 11 mmHg). Il est par conséquent important d'obtenir une conversion maximale pour avoir une chance d'obtenir l'éther silylé d'énol pur après la distillation (Schéma 44).



**Schéma 44** : synthèse des triméthylsilylenoléthers **133** et **145**.

L'éther silylé d'énol **147** a été synthétisé selon Barton [130]. Il est intéressant de constater que cette molécule est formée avec un rendement de 70 % (après distillation) à température ambiante et sans utiliser de NaI pour former le TMSI in situ et activer la cétone (Schéma 45).



**Schéma 45** : synthèse du triméthylsilylenoléther **147**.

Ces caractéristiques montrent que le composé formé **147** doit être stable et peut être peu réactif.

La synthèse des éthers silylés d'énol **149** et **67** est effectuée comme décrit dans la thèse de A. Chaperon [74]. La seule modification apportée est un traitement aqueux ( $\text{NaHCO}_3$  saturé froid/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) aux produits bruts afin de dissoudre et d'éliminer les sels produits pendant la réaction (Schéma 46). Une fois le solvant éliminé, étant donné une très bonne conversion, les produits sont utilisés sans purification supplémentaire pour les réactions de couplage.

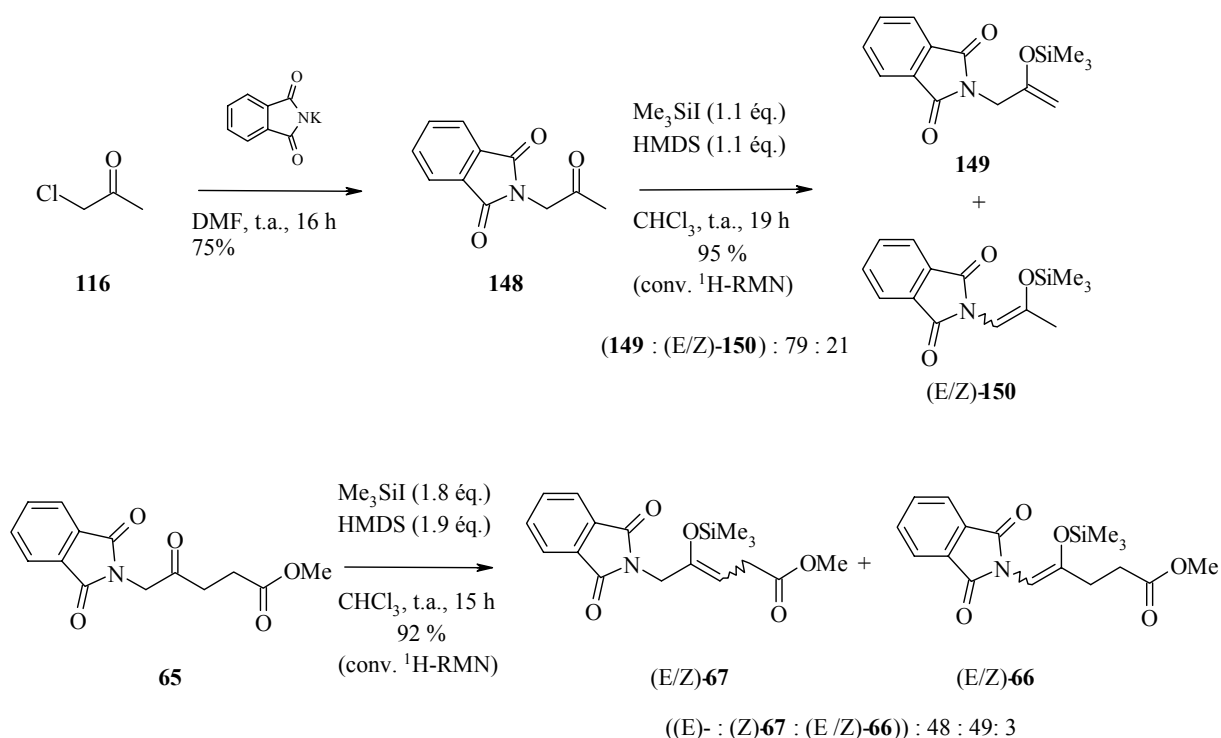


Schéma 46 : synthèse des éthers triméthylsilylés d'énol **149** et **67**.

Pour terminer, la synthèse de l'éther silylé d'énol **23** est réalisée d'après la thèse de H. Bertschy [13]. En partant de 3-bromolévulinate de méthyle (**120**) synthétisé à partir d'acide lévulinique, 65 % du régioisomère voulu, à savoir **23** sont obtenus après distillation. Une part importante de lévulinate de méthyle (**122**) est également formée pendant la réaction. Il est à relever que lors de la distillation, des sels sont entraînés avec le produit car aucun traitement aqueux n'est opéré à la fin de cette synthèse. La synthèse du composé **23** est représentée au Schéma 47.

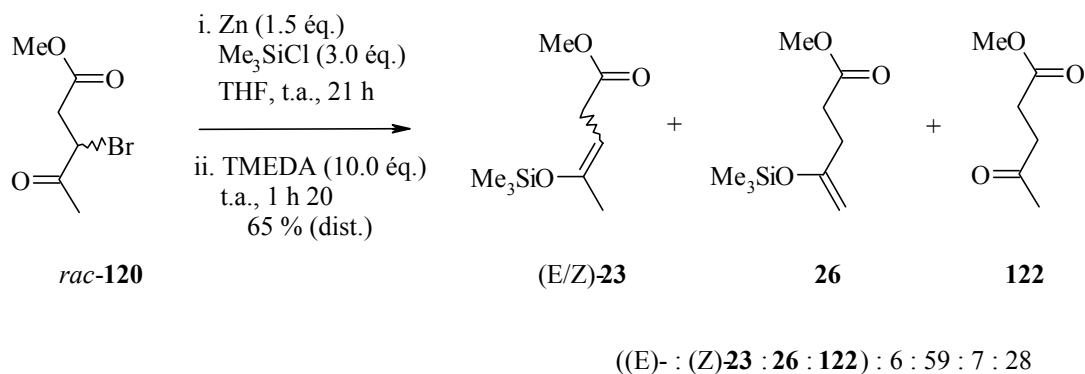
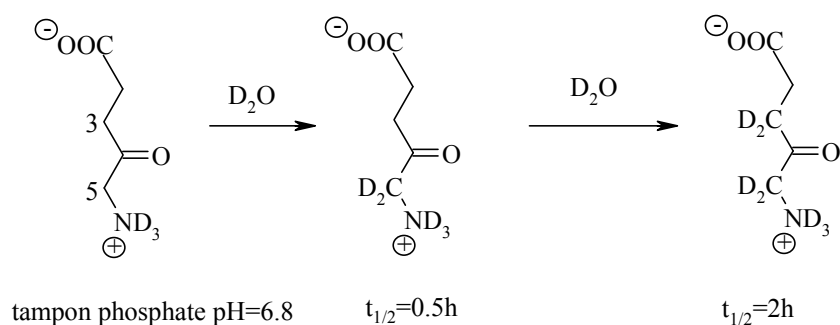


Schéma 47 : synthèse de l'éther triméthylsilylé d'énol **23**.

### 6.3 Synthèse régiosélective d'éthers silylés d'énol de dérivés du l'acide 5-amino lévulinique

#### 6.3.1 Introduction

Avant de considérer la synthèse des éthers silylés d'énol de façon régiosélective, il est intéressant d'avoir à l'esprit l'acidité des protons portés par C(3) et C(5) de l'acide 5-amino lévulinique (ALA) en solution aqueuse. Cette sélectivité observée durant l'énolisation de la fonction carbonyle est illustrée par les expériences d'échange de proton dans le D<sub>2</sub>O, par suivi RMN-<sup>1</sup>H, effectuées par Jaffe et al. [131]. Dans un tampon phosphate à pH=6.8, l'échange H→D a lieu aux deux centres C(3) et C(5), avec un rapport de vitesse de 1 :4, et un temps de demie vie de t<sub>1/2</sub>=2 h et t<sub>1/2</sub>=30 min. respectivement (Schéma 48).



**Schéma 48** : expérience d'échange de proton par le deutérium sur ALA par Jaffe [131]

Dans les mêmes conditions, la vitesse d'échange avec le deutérium peut être évaluée sur les positions C(3) et C(5) de l'acide 5-chloro lévulinique (5-CLA) et sur l'acide lévulinique (LA). Le temps de demie vie pour la deutérotation du C(5) de 5-CLA est quasiment identique à celui de ALA, alors que celui des protons du C(3) est 3 fois plus lent. Pour LA, la vitesse d'échange de proton de C(5) est trois fois plus lente que celle de C(3) [131].

Ces expériences montrent clairement que, dans le cas où la position C(5) est substituée par un hétéroatome, les protons les plus acides sont ceux portés en C(5). Nous devons donc développer une méthode d'énolisation conduisant à la déprotonation du proton le moins labile en C(3), comme c'est le cas dans la réaction enzymatique de condensation de ALA par la PBGS.

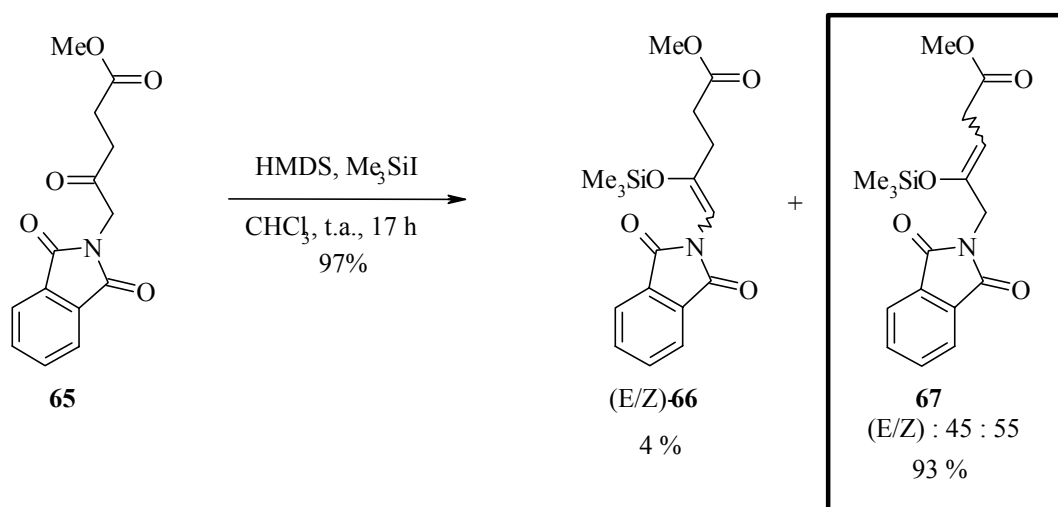
#### 6.3.2 Synthèse du dérivé énol dont le groupe amino est protégé sous forme de tétrachlorophthalimide

Pour synthétiser ces dérivés, nous adopterons la même stratégie que celle développée par André Chaperon [74] pour la synthèse des dérivés phtalimido.

## 6.3.2.1 Synthèse de l'éther silylé d'énol analogue du 5-amino lévulinate de méthyle

Nous appliquerons les conditions développées par Miller [76] qui utilise le couple triméthylsilylène (TMS-I) / hexaméthylidisilazane (HMDS) pour obtenir l'éther silylé d'énol thermodynamique.

Ces conditions sont utilisées par André Chaperon pour la synthèse de **66**, mais en utilisant le chloroforme comme solvant de réaction [74]. Ainsi, en présence de 1.4 éq du couple TMS-I / HMDS, dans le chloroforme, à température ambiante, il obtient, après 17 h de réaction, 93 % du régioisomère désiré (Schéma 49).



**Schéma 49** : régiosélectivité observée par A. Chaperon pour l'énolisation de **65** [74]

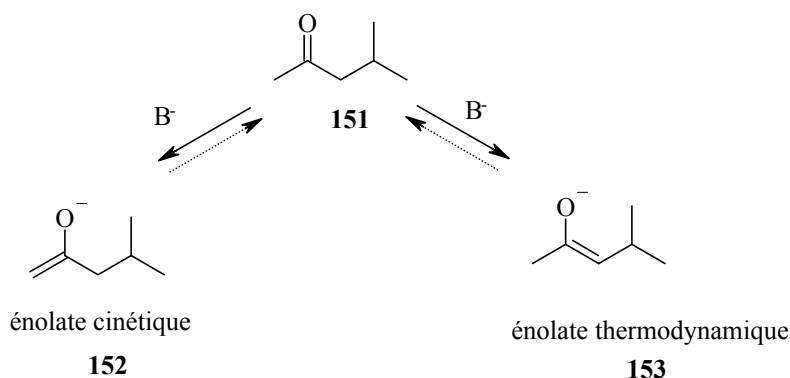
Nous avons donc appliqué les mêmes conditions de réaction pour former le régioisomère désiré, dont la fonction amino est masquée sous forme de tétrachlorophthalimide. Ainsi, à une solution de composé **123** dans le chloroforme, on ajoute 2 éq. de TMS-I / HMDS et la réaction est maintenue à température ambiante durant 20 h. Cependant, la purification par précipitation dans l'hexane sec pour éliminer les réactifs en excès et les sels produits lors de la réaction s'est révélée, dans ce cas, être une méthode inappropriée : l'ajout d'hexane entraîne également la précipitation de l'énol formé. Pour résoudre ce problème, nous avons développé un traitement aqueux basique. Ainsi, après refroidissement du mélange réactionnel à 0°C, nous stoppons la réaction, par ajout rapide d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, sous forte agitation, afin d'éviter les concentrations locales acides trop élevées. Le mélange est ensuite extrait à l'éther et lavé avec NaHCO<sub>3</sub>. Le contrôle RMN-<sup>1</sup>H du brut réactionnel nous indique la présence du régioisomère désiré, dans un mélange (E / Z 46 : 54). Toutefois, même si la formation du régioisomère non désiré n'est pas observée, on constate la présence d'une quantité non négligeable de produit de départ (20 – 30 %).

Ce produit peut être conservé des mois à  $-20^{\circ}\text{C}$ , sans que l'on observe une hydrolyse de l'énol. De plus, un suivi RMN- $^1\text{H}$  sur plusieurs heures ne modifie pas non plus le rapport régioisomère désiré / produit de départ. L'énol formé est donc relativement stable et la présence du produit de départ dans le brut réactionnel ne semble donc pas être due à l'hydrolyse de l'énol.

La méthode de traitement aqueux basique appliquée à la synthèse du (E/Z)-5-N-phthalimido-4-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**66**) conduit aux mêmes rapports de régiosélectivité et au même taux de conversion que ceux observés par André Chaperon [74]. Malgré la variation de paramètres de réaction pour l'énolisation de (**123**) (nombre d'équivalents de TMS-I et HMDS, temps de réaction), le taux de conversion total n'a pu être atteint.

La régiosélectivité observée peut paraître étonnante. En effet, comme nous l'avons vu plus haut (Schéma 48), le proton le plus acide est celui porté par C(5). De plus, Hugo Bertschy reporte la formation des éthers silylés d'énol en position 5 sur différents analogues de ALA fonctionnalisés en position 5 [13]. Cette différence d'acidité des protons entre  $\text{H}_2\text{-C}(5)$  et  $\text{H}_2\text{-C}(3)$  se traduit sur le spectre RMN- $^1\text{H}$  par des déplacements chimiques très différents (4.59 et 2.86 ppm respectivement).

L'utilisation du système HMDS / TMS-I conduit à la formation du silyl énoal ether thermodynamique. Rappelons ici la relation entre contrôle cinétique et thermodynamique que nous illustrerons par l'étude succincte de la formation des anions énoalates à partir de cétones dissymétriques [132]. Prenons le cas de la 3-méthylbutan-2-one **151** (Schéma 50).

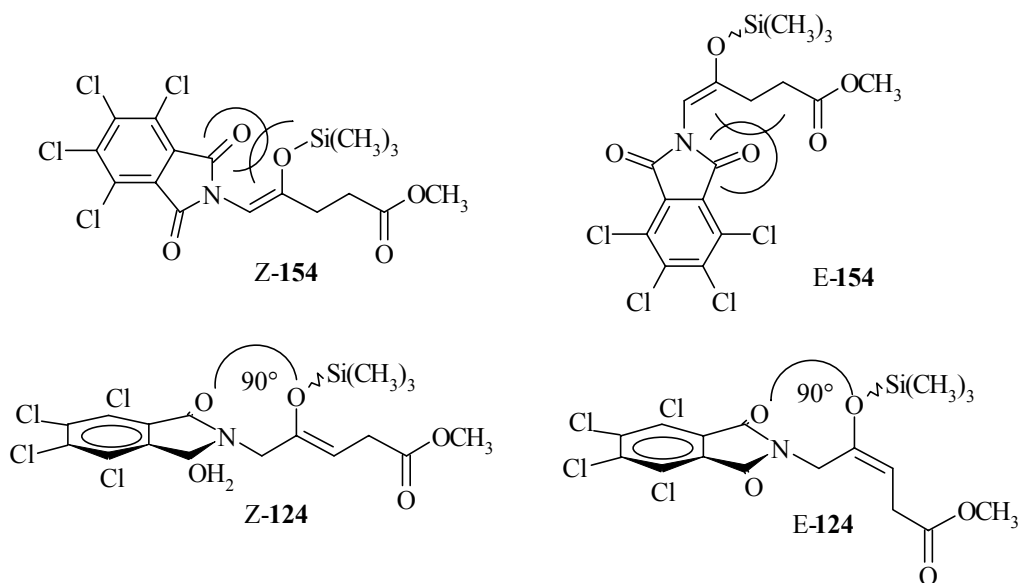


**Schéma 50** : contrôle cinétique et thermodynamique de formation de l'énolate [132]

Si la base est forte et stériquement encombrée et que le solvant est aprotique, le principal énolate formé est **152**. Avec un solvant protique ou une base plus faible (dont la basicité est comparable à celle de l'énolate de la cétone), l'énolate dominant est **153**, énolate favorisé sur

le plan thermodynamique. Les hydrogènes portés par le groupe méthyle sont stériquement moins gênés que l'hydrogène en  $\alpha$  du groupe isopropyle. Il en résulte que l'arrachement de l'un de ces hydrogènes est plus rapide que l'hydrogène de l'isopropyle. Avec une base très forte (comme LDA,  $pK_a$  (DMSO) = 36 et LHMDS,  $pK_a$  (DMSO) = 30), l'énolate ne sera pas reconverti en cétone parce qu'il constituera une base trop faible pour pouvoir reprendre le proton ( $pK_a$  (DMSO) = 27.1 pour la diéthyl cétone). Avec une base plus faible ( $pK_a$  (DMSO) = 9.00 pour  $Et_3N^+H$ ), le transfert de proton entre les énolates isomères et la base (en raison de leur basicité comparable) est réversible. Dans ces conditions, l'énolate le plus stable sera prédominant car les énolates sont en équilibre.

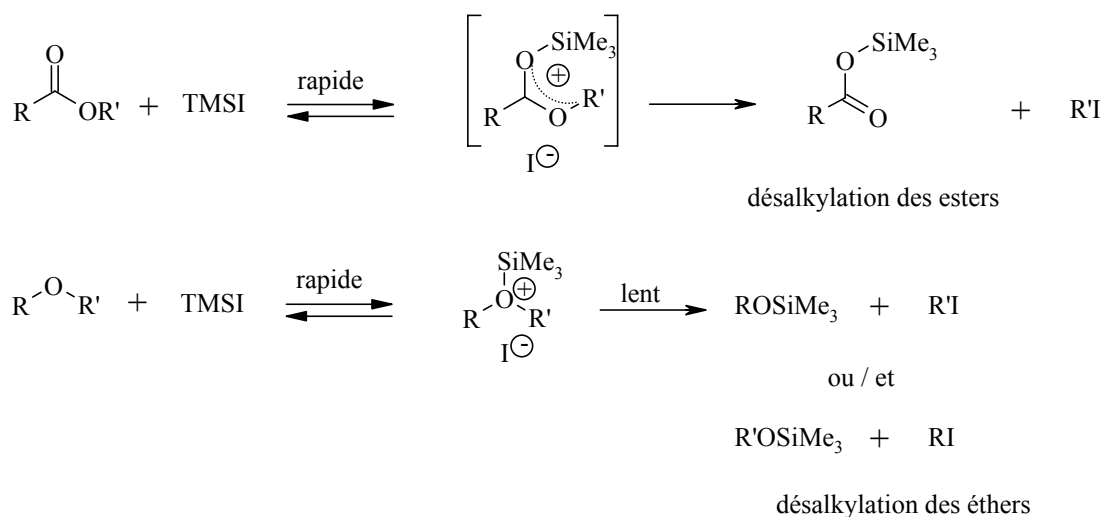
Dans notre cas, le proton le plus acide est celui porté en C(5), il est donc arraché plus rapidement que celui en C(3) (Schéma 48). Toutefois, les énolates *E* / *Z* formés, piégés sous forme de silyl énoles par l'agent silylant présents dans le milieu réactionnel, montrent deux conformations ayant des interactions stériques défavorables : l'une entre la fonction carbonyle du groupe phtalimido et les protons portés par C(3) et l'autre, entre la fonction carbonyle du groupe phtalimido et le groupe silyl. En effet, la déprotonation du proton en C(5) conduit à un système quasi conjugué entre l'énolate et les fonctions carbonyles du cycle phtalimido (Figure 16). Ces régioisomères sont donc moins stables thermodynamiquement. L'iodure libéré dans le milieu peut induire une désilylation. La cétone formée, en équilibre avec les énolates isomères, donne lieu à l'énolate le plus stable.



**Figure 16** : comparaison des interactions possibles des différents éthers silylés d'énol

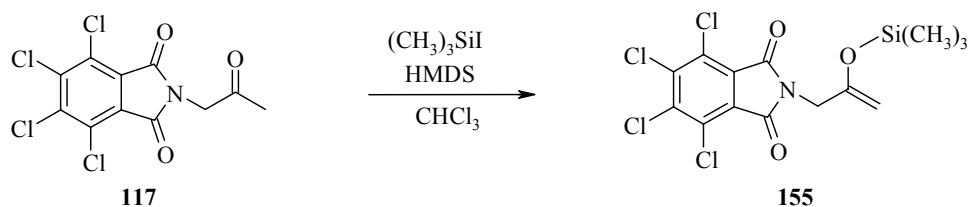
De plus, André Chaperon a pu montrer, par cristallisation du 5-phtalimido-lévulinate de méthyle **65** et par son analyse aux rayons X, que le groupe phtalimido était orthogonal à la fonction cétone en C(4) (Figure 16) [74]. Cette conformation va en faveur des interactions stériques minimisées dans le cas des régioisomères désirés.

Notons que la base présente dans le milieu, le hexaméthylidisilazane (pKa comparable à la  $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$ ), n'est pas assez forte pour arracher le proton en  $\alpha$  de la cétone. C'est le rôle concomitant du triméthylsilyliodure qui conduit vraisemblablement à la formation du sel iodé de la cétone silylée, comme c'est le cas dans la réaction de déalkylation des alkyls éthers [133] ou des alkyls esters [134] par le TMSI (Schéma 51).



**Schéma 51** : désalkylation des éthers [133] et des esters [134] selon Jung et al. par le TMSI

Dans des conditions de réactions analogues, l'éther silylé d'énol **155**, qui nous servira de composé modèle pour notre étude, a pu être obtenu de manière quantitative (Schéma 52).



**Schéma 52** : synthèse de l'éther silylé d'énol **155**

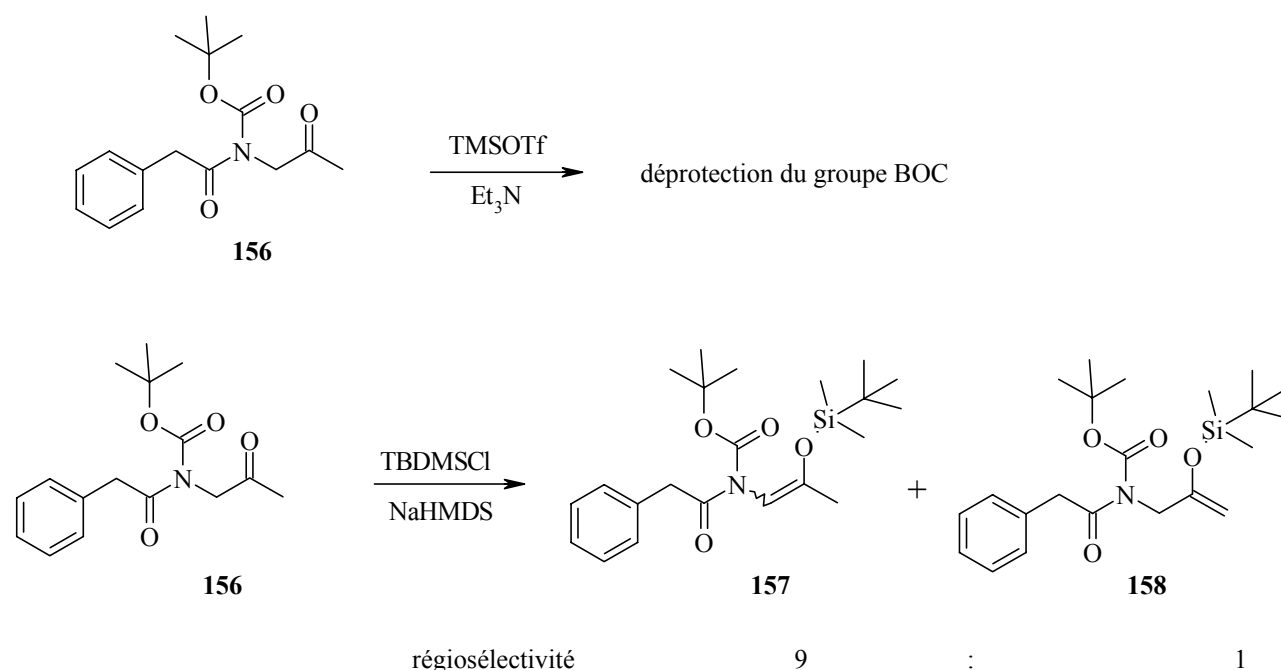
### 6.3.3 Synthèse du dérivé énol dont le groupe amino est protégé sous forme de phényl acétamide

Dans un premier temps, nous avons fait des études de formation régiosélective de l'éther silylé d'énol sur un composé modèle plus simple, le N-(2-oxo-propyl) phényl acétamide **112**. Pour cela, nous avons protégé l'amide par le groupe BOC, introduit dans de bons rendements par action du  $(\text{BOC})_2\text{O}$  et une quantité catalytique de DMAP. Nous voulions appliquer les conditions développées par Pecunioso et al. [128], à savoir triméthylsilyl triflate en présence

d'une amine tertiaire. Malheureusement, dans ces conditions, seule la déprotection du groupe protecteur BOC a été observée (Schéma 53).

Nous avons ensuite traité ce même composé avec NaHMDS et TBDMSCl afin d'en évaluer la régiosélectivité. Les résultats obtenus ont confirmé la régiosélectivité que l'on attendait et l'énol non désiré (**157**) est formé majoritairement (Schéma 53). En effet, les interactions stériques ne sont pas assez importantes pour renverser la régiosélectivité, comme c'était le cas pour le dérivé phthalimido.

A ce stade du projet, nous avons donc décidé d'envisager la formation de l'énol par addition 1,4 d'hydrure sur un composé carbonyle  $\alpha, \beta$  insaturé puis piégeage de l'énolate résultant par un dérivé silylé.



**Schéma 53** : régiosélectivité observée dans le cas du dérivé N-phénylacétamide (**156**)

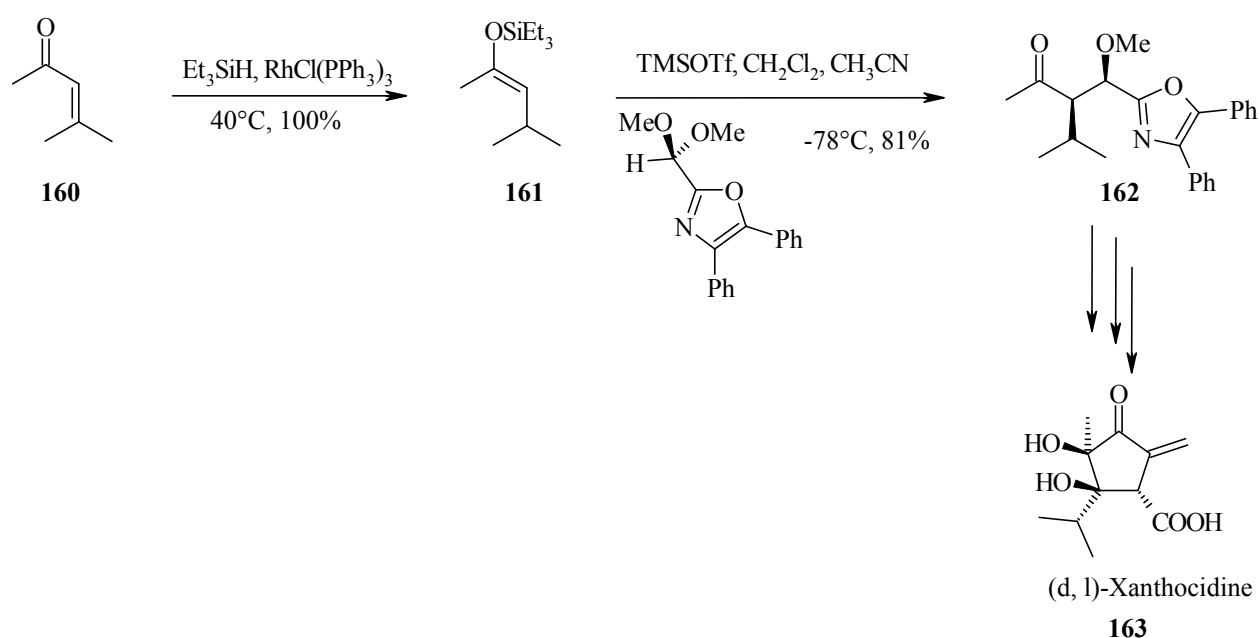
#### 6.3.4 Formation de l'énol par addition 1,4 d'hydrure

##### 6.3.4.1 Hydrosilylation

Les travaux de synthèse de la (d,l)-Xanthocidine (**163**) effectués par Tius et al. [135] sont à l'origine de notre intérêt pour cette méthode de formation régiosélective de l'éther silylé d'énol. En effet, au départ de l'oxyde de mésityle (**160**), il obtient l'éther triéthylsilylé d'énol (E) (**161**) par hydrosilylation avec le triéthylsilane, à 40°C, en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de Wilkinson, dans un rendement quantitatif. Cet énol est ensuite

condensé avec le dérivé diméthyl acétal du 4,5-diphényloxazole, en présence de triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate, à  $-78^{\circ}\text{C}$  (Schéma 54). L'attrait de ces travaux est donc double : il nous propose la synthèse régiosélective d'un éther silylé d'énol par hydrosilylation et son application dans une condensation de type aldol. Nous avons donc décidé d'explorer cette voie de synthèse des énols.

En 1959, Sadykh-Zade et Petrov [136] reportent que l'hydrosilylation de cétones et d'aldéhydes  $\alpha, \beta$  insaturés catalysée par l'acide chloroplatinique donne lieu, après hydrolyse, aux cétones et aldéhydes saturés correspondants, via une addition 1,4. Plus tard, Ojima et al. [137;138] mettent en évidence le tris(triphénylphosphine)chlororodium comme catalyseur efficace de la réduction de composés carbonyles  $\alpha, \beta$  insaturés via un processus d'hydrosilylation. Cette réaction est hautement régiosélective mais dépend de la nature de l'hydrosilane utilisé : les monohydrosilanes conduisent à l'adduit 1,4 tandis que les dihydrosilanes conduisent à l'adduit issu d'une addition 1,2.



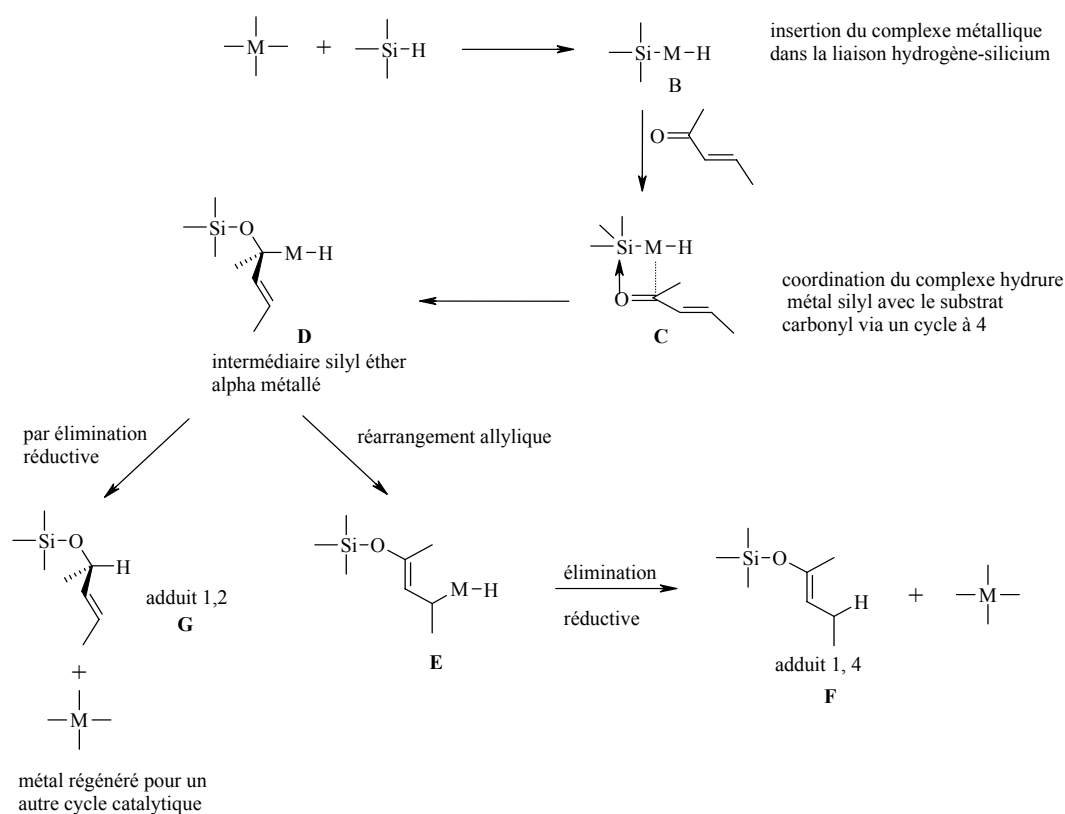
**Schéma 54** : synthèse de la (d, l) Xanthocidine (**163**) par Tius et al. [135] par condensation aldol d'un éther silylé d'énol (**161**), obtenu par hydrosilylation, avec une acétal.

Leurs travaux reportent également plusieurs facteurs pouvant influencer la régiosélectivité de la réaction. En effet, cette dernière est dépendante de la concentration des réactifs et de la température, l'addition 1, 4 étant favorisée à faibles concentrations et à plus hautes températures ( $50^{\circ}\text{C}$ ) [138].

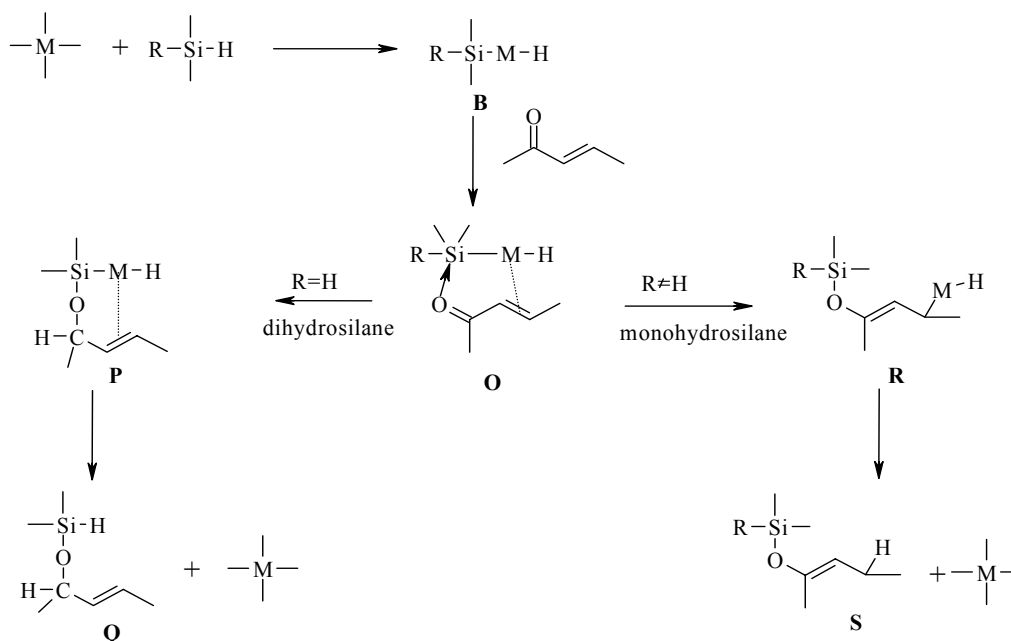
Enfin, Chan et al. font état du hydridotetrakis(triphénylphosphine)rhodium (I)  $(\text{PPh}_3)_4\text{RhH}$  comme catalyseur efficace pour la réaction avec un composé carbonyle  $\alpha, \beta$  insaturé et un silane pour donner l'éther silylé d'énol correspondant par un processus d'hydrosilylation 1, 4

[139;140]. Dans ce cas, les auteurs affirment que ce catalyseur est plus efficace que le catalyseur de Wilkinson : la régiosélectivité en faveur de l'hydrosilylation 1, 4 est meilleure et le catalyseur est plus actif. Néanmoins, ce catalyseur reste sensible à l'air et à l'humidité et n'est pas disponible chez les fournisseurs habituels. Nous effectuerons donc nos premiers essais avec le catalyseur de Wilkinson.

Deux mécanismes sont proposés pour la réaction d'hydrosilylation : celui de Ojima et al. [138] (Schéma 55) et celui de Chan et al. [140] (Schéma 56). Le premier est appuyé par des expériences de « spin trapping » qui mettent en évidence les intermédiaires **D** et **E**. Toutefois, ce mécanisme n'explique pas la régiosélectivité observée par l'utilisation de mono et dihydrosilanes. Chan et al. [140] proposent alors une alternative illustrée au Schéma 56.



**Schéma 55** : mécanisme d'hydrosilylation proposé par Ojima et al. [138]



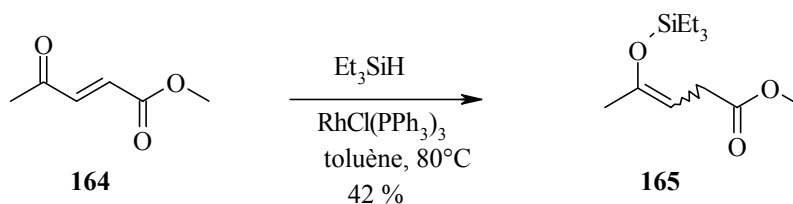
**Schéma 56** : mécanisme d'hydrosilylation proposé par Chan et al. [140]

Dans le mécanisme proposé par Chan, le composé carbonylé  $\alpha, \beta$  insaturé s'associe avec le complexe hydruure métal silyl **B** pour former **O** qui présente une coordination  $\sigma$  entre l'oxygène et le silicium et une coordination  $\pi$  entre le métal et la double liaison. Néanmoins, une forme *s-cis* de la cétone insaturée permettrait de mieux expliquer la complexation du métal et du silicium.

Lorsque le silane utilisé est un dihydrosilane, l'hydrogène sur le silicium migre pour donner l'intermédiaire **P** et l'adduit 1,2 **Q**.

Par contre, lorsque le silane est un monohydrosilane, le complexe **O** se réarrange pour donner l'intermédiaire **R** après clivage de la liaison Si-M, qui donne l'éther silylé d'énol **S** après élimination réductive.

Suite aux travaux préliminaires effectués par C. Jarret [141] concernant l'hydrosilylation du *trans*-4-oxo-2-penténoate de méthyle (**164**), des conditions expérimentales optimales pour la formation du 4-triéthylsilyl-silyloxypentanoate de méthyle (**165**) ont été déterminées. Ainsi, la réaction se fait dans le toluène, en présence d'un excès de triéthylsilane et de 3 % mol. de catalyseur de Wilkinson. La réaction est complète après 3 h 30 à 80°C (Schéma 57).



**Schéma 57** : réaction d'hydrosilylation de **164** appliquée par C. Jarret [141]

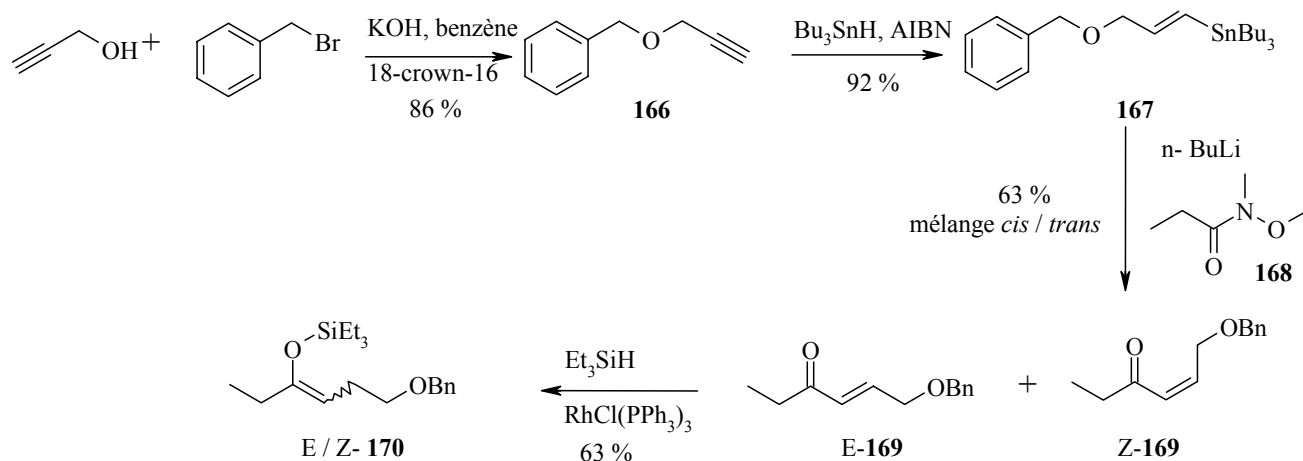
Toutefois, l'un des produits secondaires possible formé lors de cette réaction est l'addition 1,4 sur l'ester  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé pour former le cétène acétal correspondant. Pour éviter cette réaction secondaire, nous avons effectué notre étude sur des composés  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés dont la fonction ester est réduite au niveau de l'alcool qui sera protégé en benzyl éther. De plus, nous ferons une étude préliminaire sur un composé modèle (E-169) car aucun des travaux mentionnés plus haut ne reporte de réaction d'hydrosilylation sur des substrats portant un hétéroatome.

Notre composé modèle (E-169) est obtenu de façon simple et convergente à partir de l'alcool propargylique (Schéma 58). Ce dernier est protégé sous forme de benzyl éther par substitution nucléophile de l'alcoolate sur le bromure de benzyle, dans des conditions hétérogènes. Remarquons ici que la méthode classique utilisant l'hydruure de sodium pour former l'alcoolate n'est pas adaptée du fait de l'acidité comparable du proton porté par l'alcyne terminal.

Le propargyl benzyl éther **166** est ensuite traité avec un excès de tributylstannane ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) et une quantité catalytique d'azobis(isobutyronitrile) (AIBN) pour donner le produit d'hydrostannylation **167**. On obtient alors l'isomère E, conséquence de l'isomérisation de l'isomère Z formé initialement, comme c'est usuellement le cas lorsqu'un excès de stannane est utilisé [142].

Le dérivé stannique est ensuite traité avec du n-BuLi pour former in situ l'organolithien correspondant par transmétallation [143], qui réagit avec l'amide de Weinreb pour donner un mélange (E/ Z-169) 1 : 2 de la cétone  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturée désirée [144]. Ce mélange de stéréoisomère est sans doute dû à une période trop longue de réaction lors de l'échange métal-métal. Ces deux isomères sont séparables par chromatographie flash. Notons que l'utilisation de l'amide de Weinreb (**168**) permet d'éviter toute addition subséquente d'un second équivalent d'organolithien par formation d'un chélate avec l'atome métallique [145].

Nous avons ensuite soumis l'isomère (E-169) aux conditions de réaction d'hydrosilylation optimales précisées ci-dessus. Ainsi, une solution de dérivé (E-169) dans du toluène est chauffée à 80°C durant 3 h 30 en présence de 3 équivalents de triéthylsilane et de 3 % mol. de catalyseur de Wilkinson. La purification de l'éther silylé d'énol (**170**) par distillation se révèle, dans notre cas inadéquate et peu de produit est isolé pur.

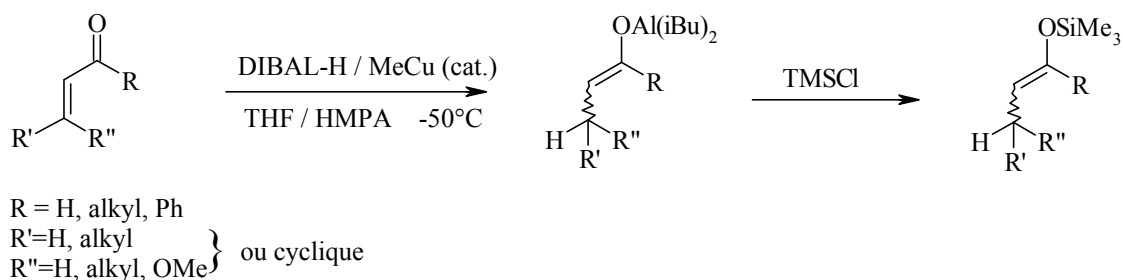


**Schéma 58** : synthèse de l'éther silylé d'énol **170** par hydrosilylation

Après refroidissement du mélange réactionnel, nous ajoutons 1.1 éq. de triéthylamine au mélange réactionnel, afin d'éviter l'hydrolyse de l'éther silylé d'énol durant la purification. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié rapidement par élution de pentane pur. Ainsi, 63 % d'éther triéthylsilylé d'énol (**170**) ont pu être recueillis. Nous avons donc décidé d'appliquer cette méthodologie au substrat portant le groupe phényl acétamide. Malheureusement, l'éther silylé d'énol correspondant n'a pu être identifié dans ces conditions et une autre approche synthétique a été envisagée.

#### 6.3.4.2 Hydroalumination

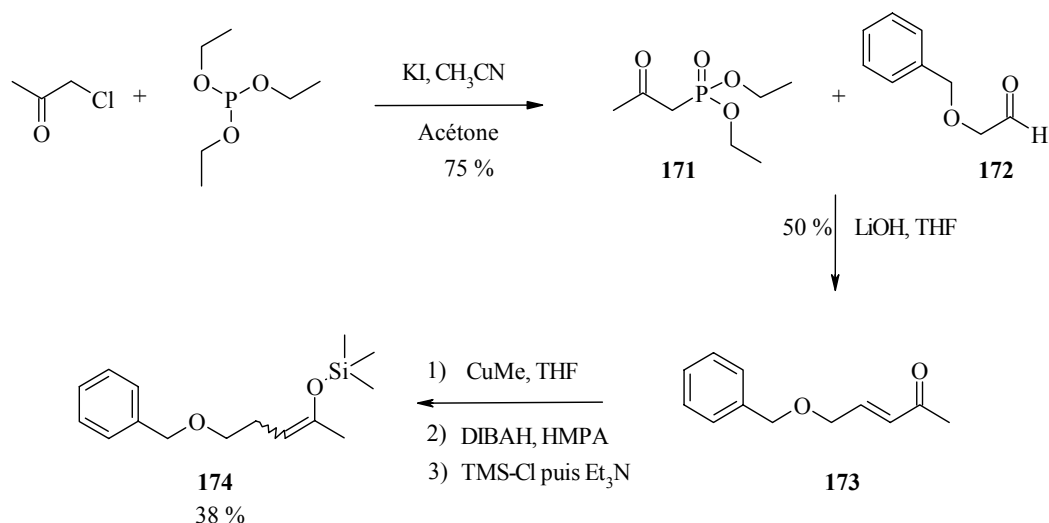
Nous nous sommes intéressés aux travaux de Tsuda et al. qui reportent la silylation d'énolates d'aluminium générés par hydroalumination de composés carbonyles  $\alpha, \beta$  insaturés [146;147]. En effet, l'énolate d'aluminium est formé par addition conjuguée d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) et d'une quantité catalytique de méthyle de cuivre (MeCu), formé in situ par réaction équimolaire du méthyllithium et de l'iodure de cuivre (I), dans un mélange THF et HMPA (Schéma 59). Les rôles du cuivre et du HMPA sont cruciaux afin d'éviter la réduction 1, 2 du groupe carbonyle, qui a lieu lorsque le DIBAL-H est utilisé seul pour la réduction de composés carbonyles  $\alpha, \beta$  insaturés. L'effet du cuivre (I) dans les additions conjuguées n'est pas surprenant [148]. En revanche, au regard des solvants, la fonction du HMPA ne serait pas celle de cosolvant mais de ligand essentiel. En effet, son remplacement par des solvants polaires aprotiques comme la pyridine, le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, n'engendre aucune réaction [146].



**Schéma 59** : silylation d'énolates d'aluminium obtenus par hydroalumination de composés carbonylés  $\alpha, \beta$  insaturés selon Tsuda et al. [146;147]

L'énolate d'aluminium ainsi formé réagit ensuite avec le triméthylchlorosilane (TMSCl) pour donner l'éther silylé d'énol correspondant. Un faible excès de TMSCl ( 1.1 éq. de TMSCl par rapport aux composés carbonylés  $\alpha, \beta$  insaturés = 1.1) suffit pour que la silylation soit quantitative.

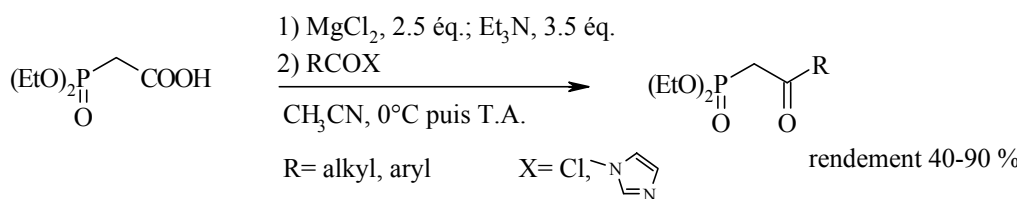
Comme précédemment, nous avons appliqué cette méthodologie à un composé modèle car là encore les composés reportés ne portent que des substituants alkyls ou aryls simples. Pour synthétiser ce composé modèle, nous avons mis en œuvre une réaction de Horner Wadsworth Emmons entre le (2-oxo-propyl)-phosphonate de diester (**171**), obtenu par substitution du triéthylphosphite sur la chloroacétone [149] selon une réaction de Arbuzov, et le benzyloxyacétaldéhyde, dans le THF, en présence de LiOH, réactif qui concilie les propriétés basiques et la présence du cation lithium par rapport au système classique  $\text{R}_3\text{N} / \text{LiX}$  et génère le carbanion phosphonate (Schéma 60) [150]. La stéréosélectivité observée est en faveur de l'isomère *trans*, comme c'est le cas lorsque le phosphonate porte un groupe électroattracteur.



**Schéma 60** : synthèse de l'éther silylé d'énol **174** par hydroalumination

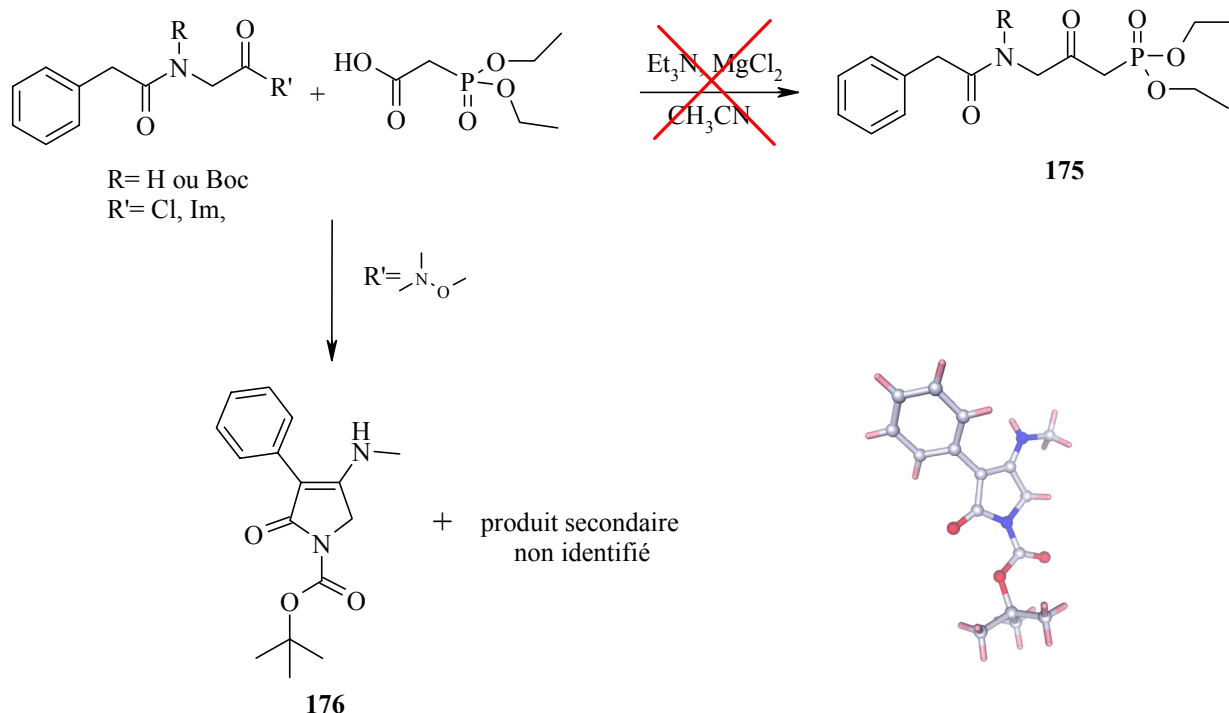
Une fois le composé  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé **173** obtenu, nous l'avons soumis aux conditions d'hydroalumination décrites plus haut : le méthyle de cuivre catalyse la réduction sélective du substrat (**173**) par le DIBAL-H en présence du HMPA comme ligand. L'énolate d'aluminium ainsi obtenu réagit avec le TMSCl pour donner l'éther silylé d'énol **174**. Après quelques heures, la triéthylamine est ajoutée de façon à prévenir l'hydrolyse du silyl énoles durant la purification. Le THF est alors évaporé sous vide de trompe à eau puis de la silice est ajoutée au résidu afin d'enlever les substances inorganiques et organiques polaires. L'éther silylé d'énol est purifié par chromatographie par élution du système (pentane / AcOEt 1 :1). Nous n'isolons ainsi que 38 % de produit désiré, conséquence de sa dégradation sur silice, alors que les auteurs reportent des rendements, après une purification analogue, supérieurs à 70 % [147]. Remarquons toutefois que cette dégradation peut également être due à la présence d'acétate d'éthyle, qui, au contact de la silice, peut s'hydrolyser en acide acétique. Nous avons néanmoins appliqué cette méthodologie pour la synthèse de l'éther silylé d'énol portant un groupe phényl acétamide.

Dans un premier temps, nous avons décidé de former notre composé  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé **179** selon une stratégie identique de réaction de Horner Wadsworth Emmons. Cette voie était limitée par la synthèse du  $\beta$ -céto phosphonate. Nous nous sommes donc intéressés à la méthode simple de synthèse des  $\beta$ -céto phosphonates développée par Corbel et al. [151;152] qui consiste à générer l'énolate de magnésium de l'acide diéthylphosphonoacétique par le système  $MgCl_2 / Et_3N$ . Cet intermédiaire réagit ensuite avec des chlorures d'acides ou des imidazolides pour conduire, après traitement au  $\beta$ -céto phosphonate, dans de bons rendements (Schéma 61).



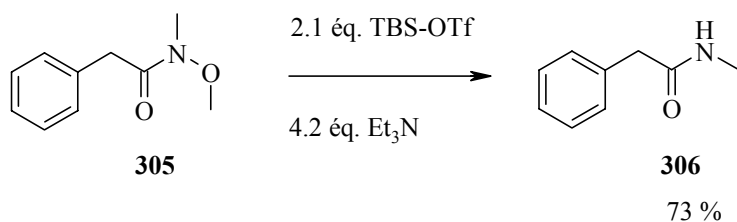
**Schéma 61** : synthèse pratique de  $\beta$ -céto phosphonates selon Corbel et al. [151]

Malheureusement, toutes les tentatives de formation du  $\beta$ -céto phosphonate (**175**) sont restées vaines et le produit désiré n'a pu être identifié. Il est intéressant de noter que lorsque l'agent acylant est une amide de Weinreb, le composé **176** a pu être identifié par structure RX, avec un rendement d'environ 30 % (Schéma 62). Un autre produit a pu être isolé mais sa structure n'a pu être élucidée. 40 % de produit de départ ont également été récupérés.



**Schéma 62** : tentatives de formation du β-céto phosphonate **175**

La formation de **176** correspond à une cyclisation et à une réduction formelle de la liaison N-OCH<sub>3</sub> en N-H. Un tel comportement inhabituel des amides de Weinreb a été reporté par Keck et al. [153]. Ces derniers décrivent le clivage réductif de la liaison N-O en présence du couple TBS-OTf / Et<sub>3</sub>N, la triéthylamine jouant le rôle d'agent réducteur dans le système (Schéma 63). Cette réaction a lieu lorsque les amides de Weinreb possèdent un groupe CH<sub>2</sub> adjacent au groupe carbonyle de l'amide, le mécanisme proposé passant par la formation d'un énol [153].



**Schéma 63** : clivage réductif de la liaison N-O par la triéthylamine [153].

Dans notre cas, l'amide de Weinreb est ajoutée à un mélange contenant 2 éq. d'acide diéthylphosphonoacétique, 4éq. de triéthylamine et 1.4 éq. de MgCl<sub>2</sub>, la réaction ayant lieu dans l'acétonitrile. Ainsi, sous l'action d'une base (soit Et<sub>3</sub>N ou l'énolate de l'acide diéthylphosphonoacétique), l'énolate du fragment phényl acétamide est généré. Le carbonyle de l'amide de Weinreb subit alors une attaque nucléophile. Une élimination de type E2, induit par l'alcoolate ainsi formé ou par la triéthylamine présente dans le milieu, entraîne le clivage réductif de la liaison N-O et une perte de formaldéhyde. L'hémiaminal résultant conduit à

l'imine, après élimination de OH. Le produit **176** est obtenu après élimination du proton fortement activé (Schéma 64).

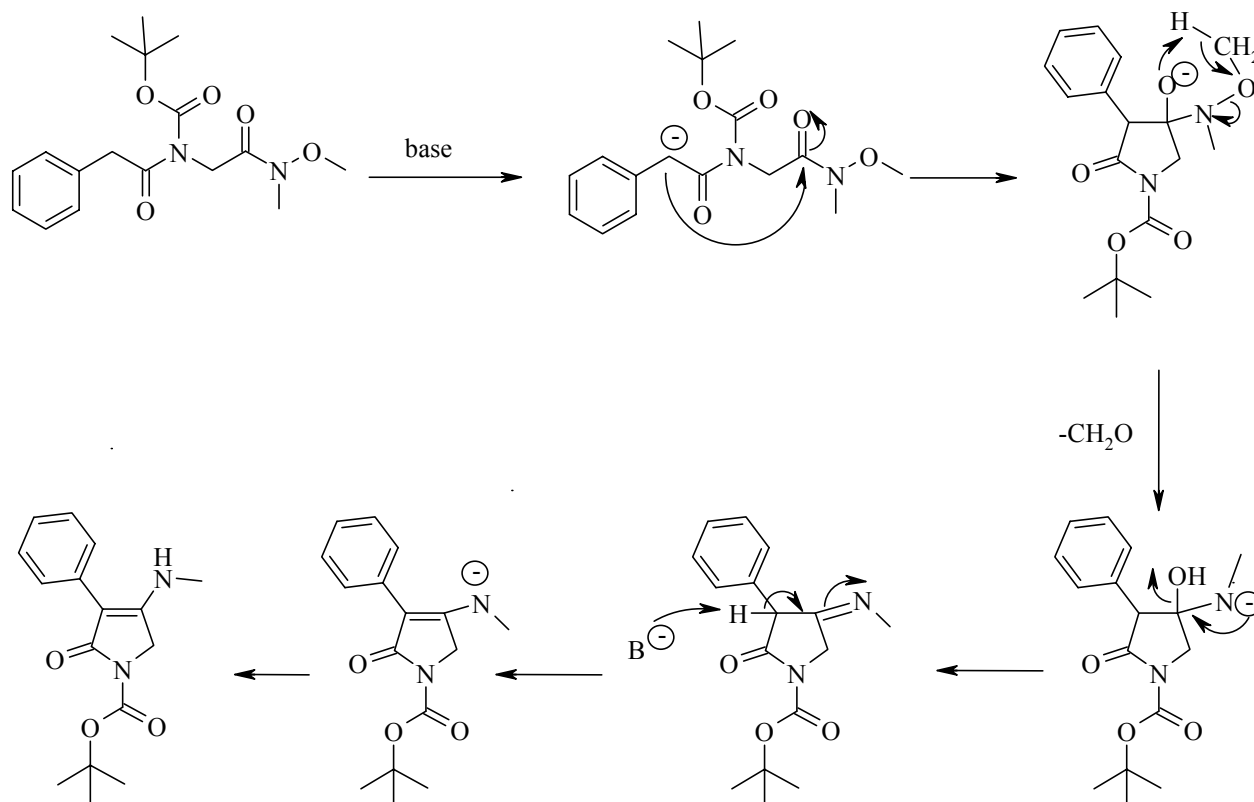
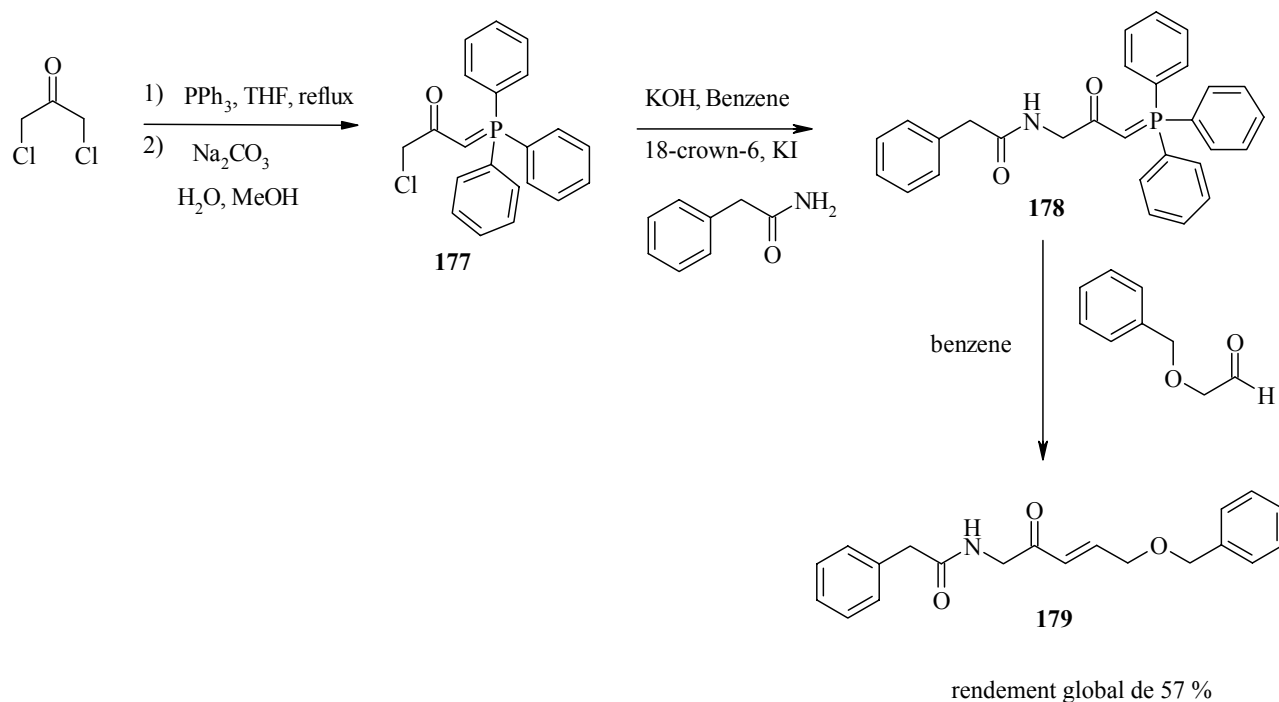


Schéma 64 : proposition de mécanisme pour la formation de **176**

Remarquons que lorsque l'électrophile utilisé est l'imidazolide de la N-phtaloyl glycine, 40 % de  $\beta$ -céto phosphonate correspondant ont pu être isolés, contre 60 % reportés par les auteurs [152] et lorsque l'imidazolide de la N-Boc glycine est employé, 10 % de produit désiré sont recueillis.

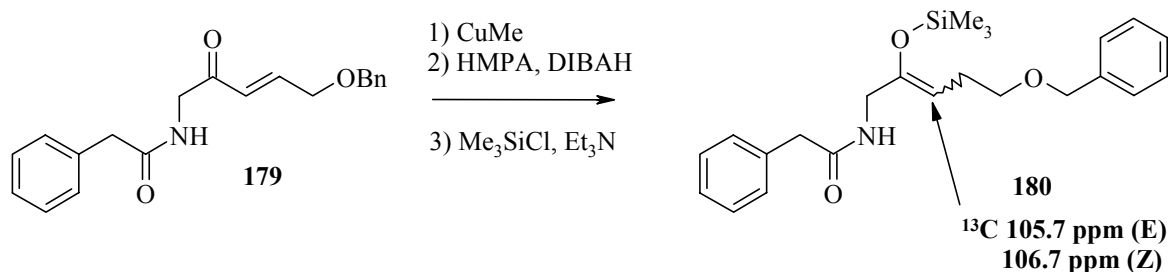
Aux vues de ces résultats décevants, nous avons décidé de mettre en œuvre une réaction classique de Wittig, limitée cette fois par la formation de l'ylure de phosphore adéquat. Ainsi, le composé  $\alpha, \beta$  insaturé (**179**) a pu être obtenu de façon simple et convergente, dans un rendement global de 57 % (Schéma 65). La 1, 3 dichloroacétone est substituée par la triphénylphosphine. Le chlorure de triphénylchloroacétonylphosphonium ainsi formé précipite dans le THF, ce qui empêche la substitution du second atome de chlore [154]. Son traitement par une base, dans le méthanol, fournit l'ylure de phosphore intermédiaire **177**. La substitution nucléophile du chlore par phénylacétamide a lieu dans un mélange hétérogène et conduit à l'ylure de phosphore désiré **178** qui réagit, dans des conditions de Wittig, avec le benzyloxyacétaldéhyde pour fournir le dérivé  $\alpha, \beta$  insaturé **179** (Schéma 65). Le benzyloxyacétaldéhyde est formé en deux étapes à partir de l'éthylène glycol par

monoprotection de l'alcool en benzyléther puis oxydation de Swern du 2-(benzyloxy) éthanol résultant [155].



### Schéma 65 : voie de synthèse du composé $\alpha, \beta$ insaturé **179**

Nous avons donc soumis notre dérivé  $\alpha, \beta$  insaturé **179** aux conditions d'hydroalumination décrites plus haut. Après purification (bien que la méthode de purification sur silice ne soit pas optimale pour notre éther silylé d'énol), nous recueillons 23 % d'énol désiré, ainsi que 40 % de la cétone réduite, issue vraisemblablement de l'hydrolyse de l'énol. Ainsi, en admettant que la méthode de purification puisse être améliorée, nous pourrions obtenir plus de 60 % de l'énol désiré par cette méthode. Néanmoins, les déplacements chimiques en  $^{13}\text{C}$  du C(3) de l'énol obtenu nous laissent présager une trop faible nucléophilie pour réagir dans la réaction d'aldolisation envisagée (voir chapitre suivant).

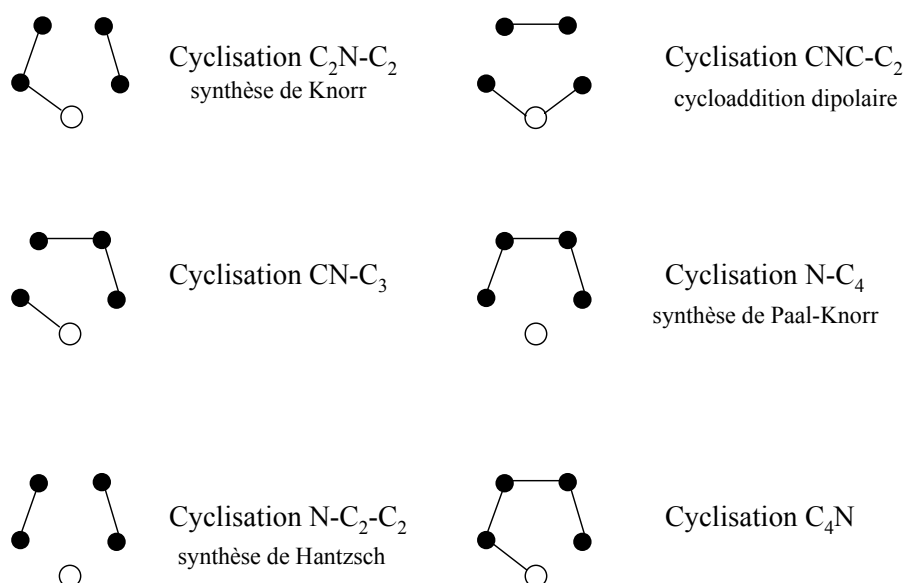


### Schéma 66 : déplacements $^{13}\text{C}$ du C(3) de l'énol (**180**) obtenu par hydroalumination

## 7 Méthodes de synthèse des pyrroles

### 7.1 Introduction générale

Comme nous le fait remarquer Gossauer dans sa monographie [5], il existe beaucoup de méthodes de synthèse de pyrroles. Aucune d'entre elles néanmoins, ne donne l'accès, de manière générale, à un schéma de substitution du cycle pyrrole modulable à volonté. On peut toutefois classer formellement ces méthodes selon la séquence de réaction qu'elles utilisent pour la formation du cycle pyrrolique (Figure 17).



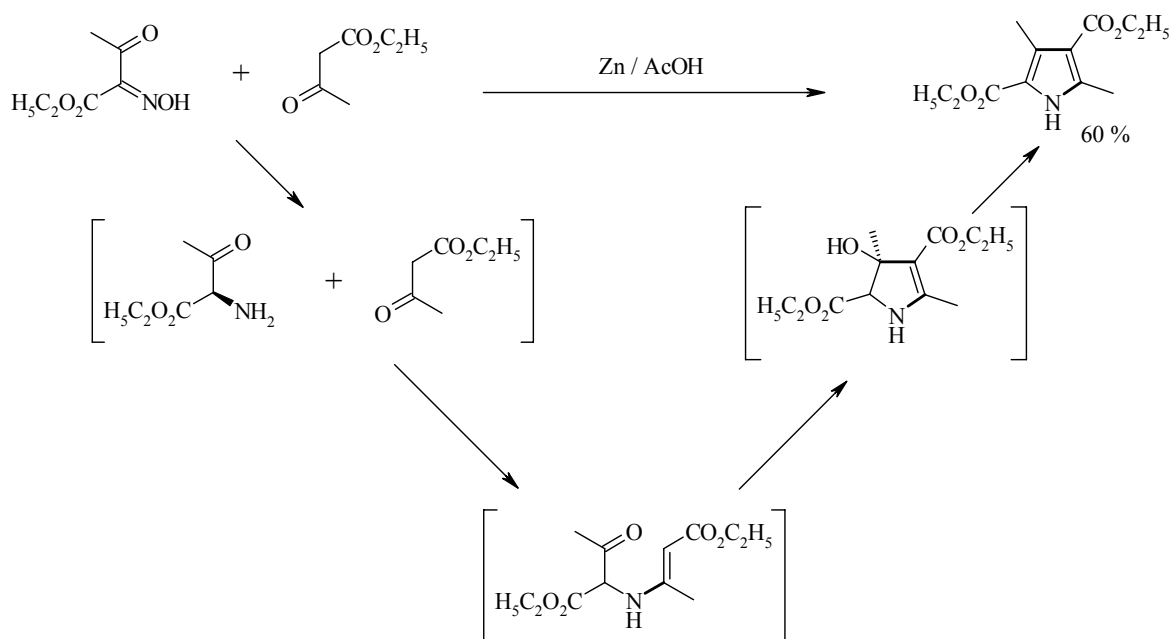
**Figure 17** : classification des différentes méthodes de synthèse du cycle pyrrole selon Gossauer [5]

Sur la base des motivations de notre groupe de recherche s'attachant à élucider le mécanisme de la biosynthèse du porphobilinogène, nous concentrerons notre intérêt sur les méthodes de synthèse de pyrrole qui ont lieu selon la formation initiale d'une liaison carbone-carbone entre C(3) et C(4). Suivant ces critères, deux méthodes de synthèse attirent notre attention : celle de Knorr et celle de Hantzsch.

### 7.2 Synthèse des pyrroles selon Knorr

La synthèse des pyrroles selon Knorr a été décrite pour la première fois en 1884 par l'auteur du même nom [156]. Cette voie de synthèse a subi depuis plusieurs modifications. La cyclisation classique met en jeu une  $\alpha$ -amino cétone, préparée le plus souvent in situ du fait de leur tendance à l'auto-condensation, et un  $\beta$ -cétone ester ou un composé  $\beta$ -dicarboxylé. Elle commence par l'attaque du groupe amino sur l'un des deux groupes carbonyles de composé  $\beta$ -dicarboxylé, conduisant ainsi

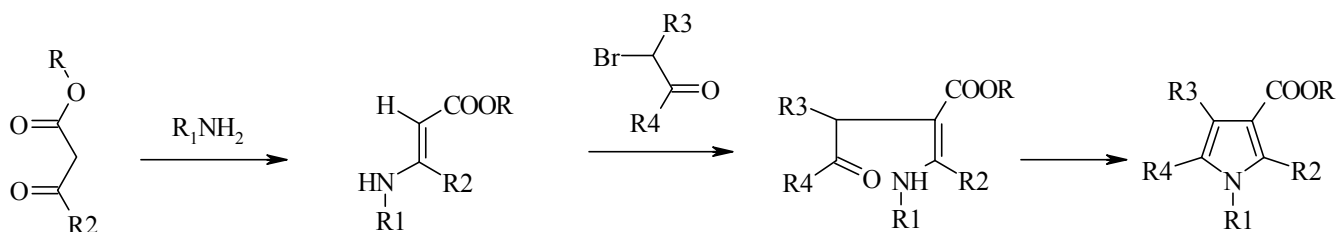
à une énamine par formation de la liaison N-C(2). Cette dernière subit une cyclisation, pour former le cycle pyrrolique après élimination d'eau (Schéma 67).



**Schéma 67** : mécanisme de la synthèse des pyrroles selon Knorr

### 7.3 Synthèse des pyrroles selon Hantzsch

Il s'agit d'une méthode de synthèse à trois composés : un composé  $\beta$ -dicarboxylé, une  $\alpha$ -halogéno-cétone et l'ammoniaque ou une amine. Le mécanisme de cette réaction est proche de celui de Knorr. Il est communément admis que la première étape de cette réaction est la formation d'une énamine stabilisée entre l'amine et le composé  $\beta$ -dicarboxylé (Schéma 68).



**Schéma 68** : synthèse de pyrrole selon Hantzsch

Les substituants R3 et R4 peuvent être échangés s'il y a compétition entre la C-alkylation et la N-alkylation de l'énamine par le composé  $\alpha$ -halogéno-cétone.

## 8 Méthodes de couplage (C-C)

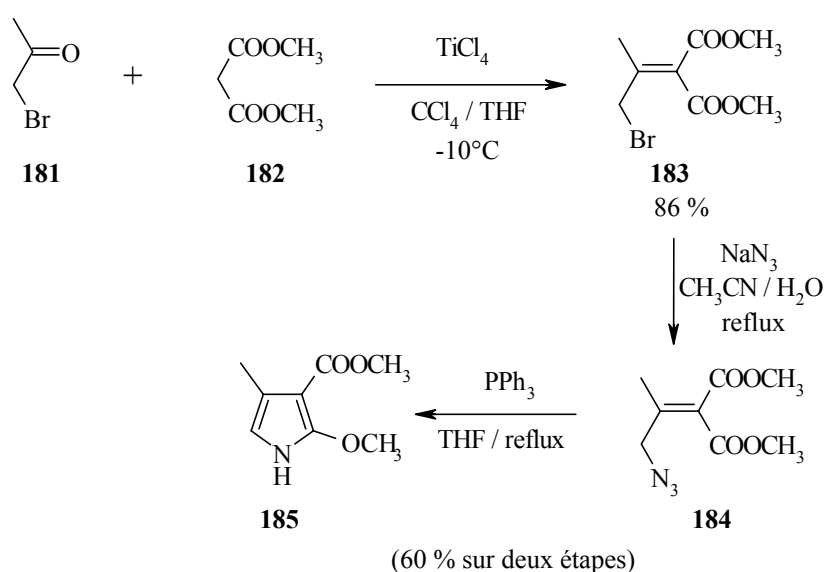
### 8.1 Couplage C(3)-C(4) comme première étape de synthèse de pyrroles

Lors de la biosynthèse du porphobilinogène, si l'on se concentre uniquement sur la première étape qui connecte les deux molécules d'acide 5-amino lévulinique par une liaison covalente, trois mécanismes ont été postulés (voir chapitre introduction). Dans deux de ces mécanismes, l'étape clé, pour la formation du pyrrole, est la formation d'une liaison carbone-carbone entre le C(3) d'une molécule d'acide 5-amino lévulinique, agissant comme nucléophile, et la fonction cétone d'une autre molécule d'acide 5-amino lévulinique.

Cette stratégie de synthèse des pyrroles passant d'abord par le couplage C(3)-C(4), qui est le fil conducteur de notre recherche, est également appliquée dans d'autres groupes de recherche. Ce couplage (C-C) peut se faire suivant plusieurs façons.

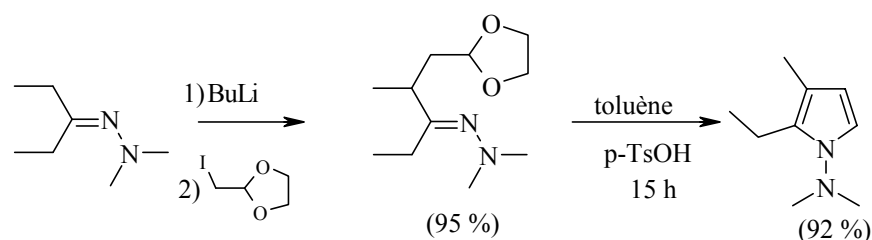
#### 8.1.1 Alkylation

Montfort et al. [157] ont synthétisé un pyrrole à partir du diméthylmalonate **182**. Ce composé  $\beta$ -dicarbonylé est alkylé par l' $\alpha$ -bromoacétone **181**, en présence de  $\text{TiCl}_4$  pour conduire au produit de condensation insaturé **183**. L'azote du cycle pyrrole est introduit par substitution nucléophile du bromure allylique par l'azidure. La fermeture du cycle conduisant à la formation du pyrrole **185** est réalisée par une réaction de Staudinger, suivie d'une réaction intramoléculaire de Aza-Wittig (Schéma 69). Dans cette synthèse, le substituant en position C(3) doit être un ester.



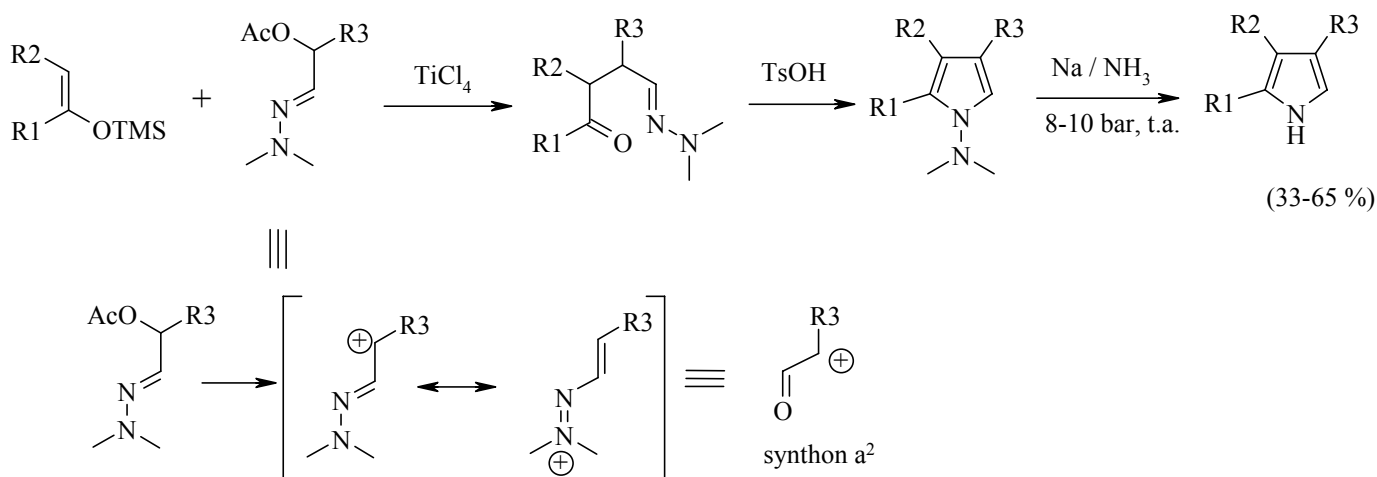
**Schéma 69** : synthèse d'un pyrrole selon Montfort et al. [157] utilisant un couplage (C-C) comme première étape

Chelucci et al. [158] décrivent la synthèse d'aryl et d'alkyldiméthylamino pyrroles par alkylation électrophile en  $\alpha$  de diméthylhydrazones avec le 2-(iodo-méthyl)-1, 3-dioxolane (Schéma 70). L'alkylation est régiosélective sur le carbone le moins substitué.



**Schéma 70** : synthèse d'un alkyldiméthylamino pyrrole selon Chelucci et al. [158]

Enders et al. [159] proposent une synthèse de pyrroles 2, 4-di et 2, 3, 4-trisubstitués par réaction  $a^2$ -umpolung [160] de composés 2-acétoxy aldéhyde diméthylhydrazones avec des éthers silylés d'énol, en présence de tétrachlorure de titane. Les 1-(diméthylamino)-1H pyrroles intermédiaires obtenus sont réduits pour conduire aux pyrroles correspondants (Schéma 71). Remarquons que les hydrazones portant un groupe partant en position  $\alpha$  sont des précurseurs masqués de cations en  $\alpha$  de dérivés carbonylés, équivalents synthétiques d'un synthon  $a^2$  [160] mis à profit dans cette synthèse.

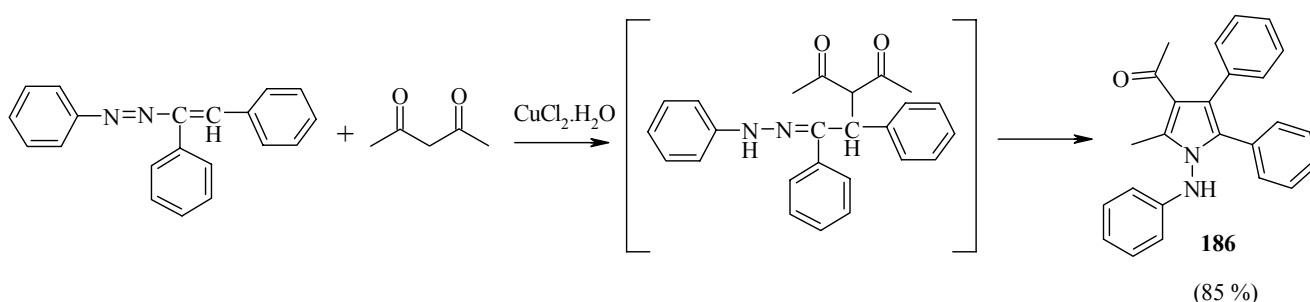


**Schéma 71** : synthèse régiosélective de pyrroles 2,4-di et 2, 3, 4-trisubstitués selon Enders et al. [159]

Cette méthode donne de bons rendements dans le cas de pyrroles substitués par des groupes aryles ou lorsque R1 et R2 sont cycliques. Bien que deux pyrroles substitués par des groupes alkyls soient décrits, les conditions de réduction pour le clivage N-N restent dures et ne permettraient pas l'introduction de groupes polyfonctionnels sur le cycle pyrrole.

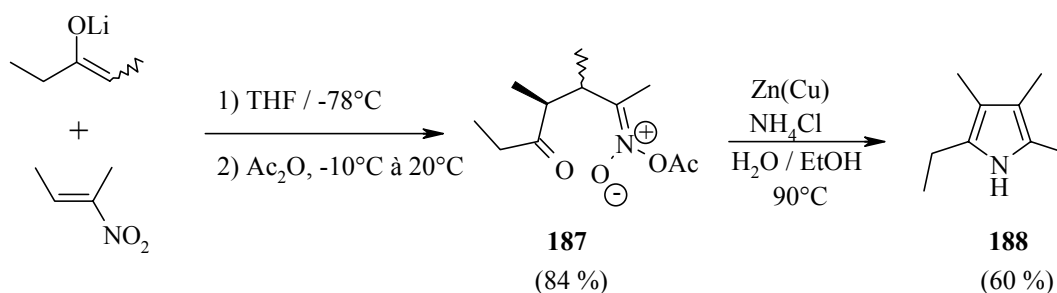
8.1.2 Addition de Michael

Attanasi et al. [161;162] traitent des composés  $\beta$ -dicarbonylés avec des azoalcènes conjugués par catalyse avec le sel de cuivre (II)  $\text{CuCl}_2$  pour donner des 1-amino-1*H*-pyrroles via des intermédiaires 4-oxo-hydrazone. La réaction a lieu probablement par addition conjuguée 1, 4 de type Michael du composé 1, 3 dicarbonylé sur le système azo-ène du dérivé (arylo)alcène. L'adduit 1, 4 intermédiaire subit une attaque intramoléculaire par l'azote porté par l'hydrazone sur la fonction carbonyle de la cétone pour conduire au pyrrole **186**, après élimination d'eau (Schéma 72).



**Schéma 72** : synthèse d'un 1-(arylamino)pyrrole selon Attanasi et al. [161;162]

La méthode développée par Yoshikoshi et al. [163] permet la synthèse de pyrroles substitués par des groupes alkyles **188**. Ils résultent d'une condensation d'un énolate de lithium avec un dérivé nitroalcène  $\alpha, \beta$  insaturé, suivie d'une réduction du produit intermédiaire **187** obtenu (Schéma 73). Cette réduction d'anhydride 4-oxoacétique nitronique en imine passe par un oxime. Notons qu'il faut réduire la forme aci du groupe nitro avant de toucher la cétone. La synthèse à partir d'énolates plus substitués n'est toutefois pas évoquée par les auteurs.

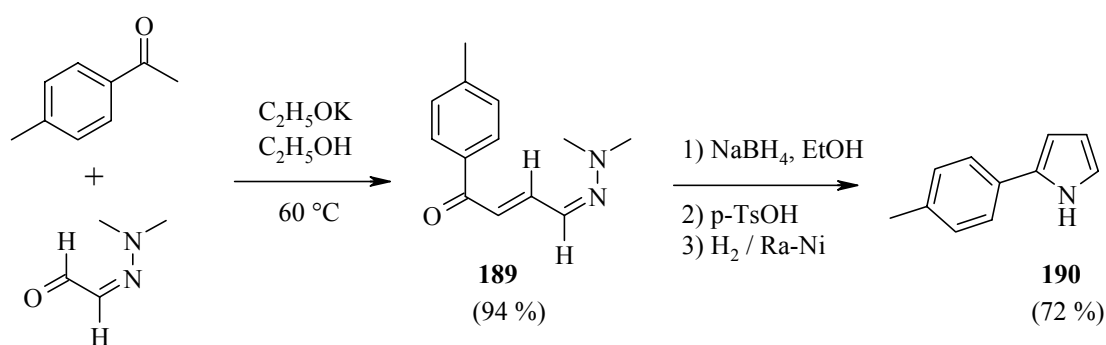


**Schéma 73** : synthèse d'un alkyl pyrrole selon Yoshikoshi et al. [163]

Boberg et al. [164] utilisent des acétoacétates comme nucléophiles et obtiennent des acides 4-oxo nitroniques.

8.1.3 Selon une réaction aldol

Severin et al. [165-167] ont développé une méthode permettant d'obtenir des pyrroles stabilisés par un substituant aromatique, par couplage d'une cétone avec des glyoxalhydrazones, en présence d'éthanolate de potassium, dans l'éthanol. Le produit de condensation obtenu, une 4-oxo-hydrazone  $\alpha, \beta$  insaturée **189**, est alors converti en pyrrole, dans de bons rendements : la fonction carbonyle est d'abord réduite en alcool par traitement avec  $\text{NaBH}_4$ . Dans le cas de **189**, l'alcool a pu être isolé avec un rendement de 90% [165]. L'alcool formé est transformé, en présence d'acide en N-amino pyrrole correspondant, après élimination d'eau. Le pyrrole **190** est obtenu par hydrogénation catalytique avec le Nickel de Raney (Schéma 74).



**Schéma 74** : synthèse de pyrrole selon Severin et al. [165]

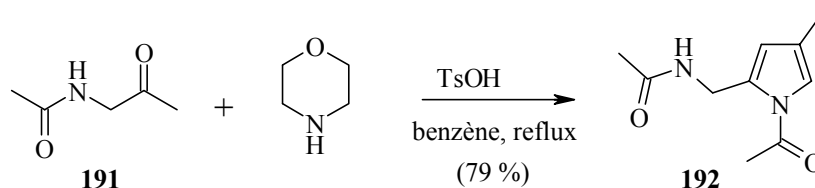
Remarquons que dans le cas de la condensation de composés aliphatiques comme la pentan-3-one et la cyclohexanone, cétones symétriques, avec le glyoxal-mono(diméthylhydrazone), aucune sélectivité dans la réduction de l'hydrazone n'est obtenue. Dans ce cas, la double liaison est réduite préférentiellement pour donner la monohydrazone du céto aldéhyde saturé correspondant. Ainsi, dans cette synthèse, un substituant doit être un cycle aromatique.

En résumé, le nombre de synthèses de pyrrole au cours desquelles la formation d'une liaison carbone-carbone est l'étape centrale, est relativement restreint. De plus, si l'on désire synthétiser un pyrrole substitué uniquement par des groupes alkyls, peu de méthodes sont disponibles. Nous l'avons vu, la plupart des synthèses classiques de pyrrole fonctionne si un substituant ester ou acyl est présent et dans les meilleurs des cas, les rendements en alkyls pyrroles sont très faibles.

#### Réaction aldol à partir d'une énamine

Les travaux de recherche initiaux de notre groupe s'étaient orientés vers un développement d'une voie de synthèse de pyrrole, à partir d'une énamine [43]. Cette stratégie s'appuyait sur les résultats prometteurs de Zav'yalov et al. [168;169] qui reportaient une synthèse de pyrrole par dimérisation

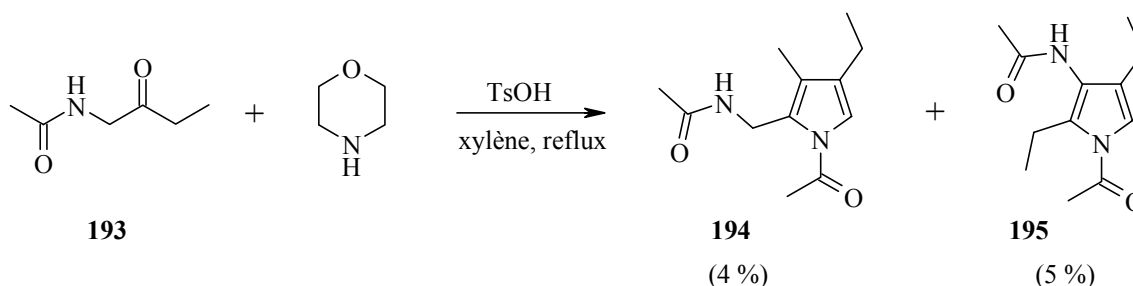
de l'acétamidoacétone **191** en présence de morpholine, avec un titre attrayant « simplest chemical model of PBG-synthesis » (Schéma 75).



**Schéma 75** : synthèse du pyrrole **192** selon Zav'yalov et al. [168;169]

Au regard de ces résultats encourageants, A. Meunier essaya, dans le cadre de son travail de thèse [43], de condenser la N-(2-oxo-butyl) acétamide **193**, dans les mêmes conditions, de façon à créer un modèle analogue à celui de la biosynthèse du PBG. Elle obtint néanmoins un mélange de deux pyrroles **194** et **195**, issus de la condensation des deux énamines régioisomères, avec de très faibles rendements (Schéma 76). La régiosélectivité observée chez Zav'yalov et al. était donc perdue.

Malgré tout, des essais d'auto condensation du lévulinate de méthyle furent menés, à reflux dans le benzène, en présence d'une quantité catalytique de TsOH et d'un excès de morpholine.



**Schéma 76** : produits formés lors de la condensation de la N-(2-oxo-butyl) acétamide **193** par A. Meunier [43].

L'énamine est alors formée et donne, dans de bons rendements (85 %), la cétone  $\alpha, \beta$  insaturée issue de la condensation de l'énamine la moins substituée, plus réactive. De plus, même si l'énamine la plus substituée peut être obtenue préférentiellement, les conditions de réactions nécessaires à la formation de la liaison (C-C) provoquent l'équilibration des deux énamines, immédiatement suivie de la réaction de l'énamine la moins substituée, plus réactive.

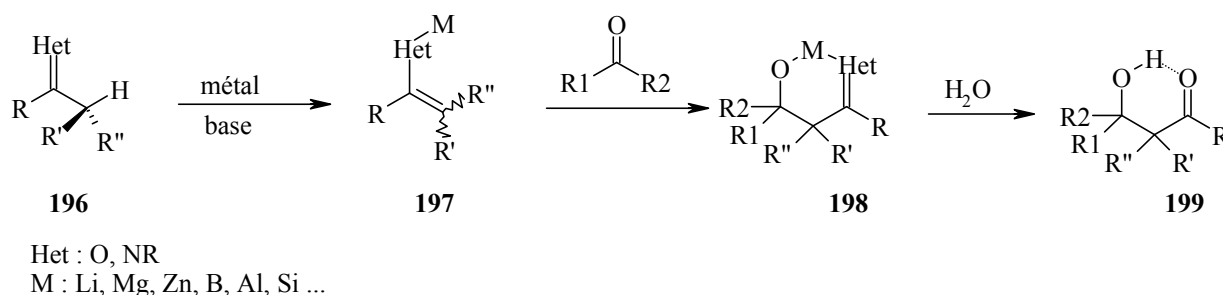
#### 8.1.4 La réaction aldol croisée et dirigée

La réaction « aldol » est la réaction entre un dérivé carbonyle, jouant le rôle de nucléophile sous sa forme énol ou énolate, et un autre composé carbonyle, jouant le rôle d'électrophile. Ces deux composés carbonyles peuvent être les mêmes ou non. Cette réaction peut se dérouler sous catalyse acide ou basique. Le produit d'une telle réaction est un composé  $\beta$ -hydroxycarbonyle, qui, par

élimination subséquente d'eau fournit le composé carbonyle  $\alpha, \beta$  insaturé correspondant, substrat pouvant donner lieu à des additions de type Michael.

Cette réaction est l'une des plus importantes en chimie de synthèse pour permettre la formation de liaison (C-C). Toutefois, les difficultés rencontrées pour diriger la réaction, en particulier lorsque les deux partenaires sont différents, ont limité la portée de cette méthode conventionnelle. En effet, lorsque les composés carbonyles sont différents, la réaction aldol est souvent accompagnée de réactions secondaires comme l'auto-condensation et la polycondensation. Cette limitation synthétique est due au caractère réversible de la réaction et au fait que si le produit d'aldol est moins stable que ses composés carbonyles parents, la réaction ne peut être complète.

Dans le cas qui nous incombe, les deux partenaires carbonyles sont différents : c'est un exemple **d'aldolisation croisée**. Pour que notre stratégie soit efficace, nous devons créer notre liaison (C(3)-C(4)) de façon régiospécifique : il faut que la réaction soit **dirigée**. Le succès d'une telle réaction dépend de l'efficacité d'interception de l'adduit de type aldol **198** (Schéma 77) par formation d'un chélate stable à six membres. Cette interception est généralement réalisée par réaction d'un composé carbonyle avec un énolate de métal **197** suffisamment réactif ou énol éther, obtenu régiosélectivement à partir d'un autre composé carbonyle.



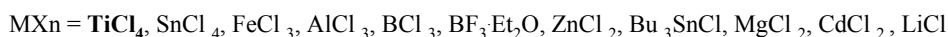
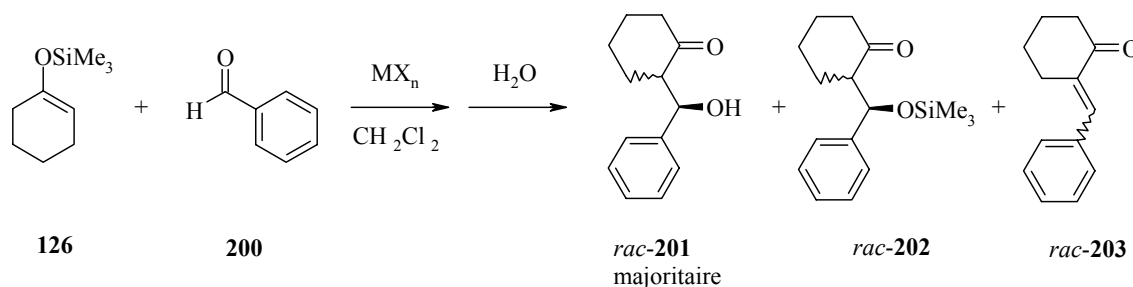
**Schéma 77** : équation générale de la réaction aldol [42]

Remarquons que nous n'évoquons pas, dans notre cas, la question de la stéréochimie qui est régie par la géométrie de l'énolate de départ et par les conditions de réaction, bien que son contrôle soit responsable du renouveau de la réaction aldol aujourd'hui [170]. En effet, si l'on considère le plan de synthèse que nous avons envisagé pour le porphobilinogène, quelle que soit la diastéréosélectivité résultante du couplage aldol, celle-ci sera détruite lors de l'étape d'aromatization conduisant au pyrrole.

### 8.1.5 La réaction de Mukaiyama

En 1974, Mukaiyama [171] reporte la synthèse de  $\beta$ -hydroxycétones par réaction aldolique croisée, mettant en jeu un éther silylé d'énol (**126**) comme nucléophile (Schéma 78). La réaction proposée par Mukaiyama est catalysée par un acide de Lewis.

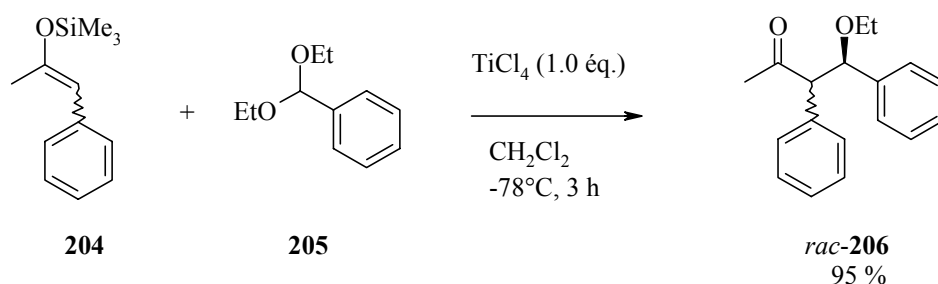
Pour cette première expérience, il utilise un aldéhyde comme électrophile, le dichlorométhane comme solvant et il effectue sa réaction de couplage à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Parmi les différents acides de Lewis testés, le tétrachlorure de titane conduit au meilleur rendement (92 %) et à la plus grande sélectivité envers l'aldol **201**. Dans ces conditions, il ne détecte aucun silyl éther **202** et aucun produit d'élimination **203**. Ce résultat est dû à la forte activation du groupe carbonyle accepteur par le  $\text{TiCl}_4$  ainsi qu'à la grande affinité de ce métal pour l'oxygène.



**Schéma 78** : réaction aldolique croisée entre l'éther silylé d'énol **126** et le benzaldéhyde **200** selon Mukaiyama et al. [171] catalysée par différents acides de Lewis.

Dans le cas de l'utilisation de  $\text{SnCl}_4$  par exemple, la quantité de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **203** s'élève à 28 % pour la réaction effectuée à température ambiante. Dans sa publication, Mukaiyama observe également une diastéréosélectivité de 77 : 23 dans le cas de la formation de l'aldol **201**. Dans une expérience identique, la quantité de  $\text{TiCl}_4$  par rapport à l'électrophile de départ est variée afin de déterminer le pourcentage de catalyseur optimal. Les résultats de ces essais montrent que dans son cas, une quantité équimolaire de tétrachlorure de titane lui permet d'obtenir un rendement excellent (>90 %) en aldol. Tout excès ou défaut de catalyseur fait baisser la quantité convertie et augmente également la formation des sous-produits du type **202** et **203**.

Les essais de changement de solvant montrent que le dichlorométhane offre le meilleur milieu réactionnel. Dans le cas de l'hexane et du benzène, le couplage aldolique a également lieu mais la quantité convertie demeure faible. En ayant recours aux solvants éthers comme le THF ou le diéthyléther, la réaction n'a tout simplement pas lieu, probablement en raison de la complexation du  $\text{TiCl}_4$  pour ce type de solvants. Pour finir, Mukaiyama met en évidence que la température optimale de couplage pour les aldéhydes se situe à  $-78^{\circ}\text{C}$  alors que les cétones moins électrophiles nécessitent  $0^{\circ}\text{C}$ , voire la température ambiante.



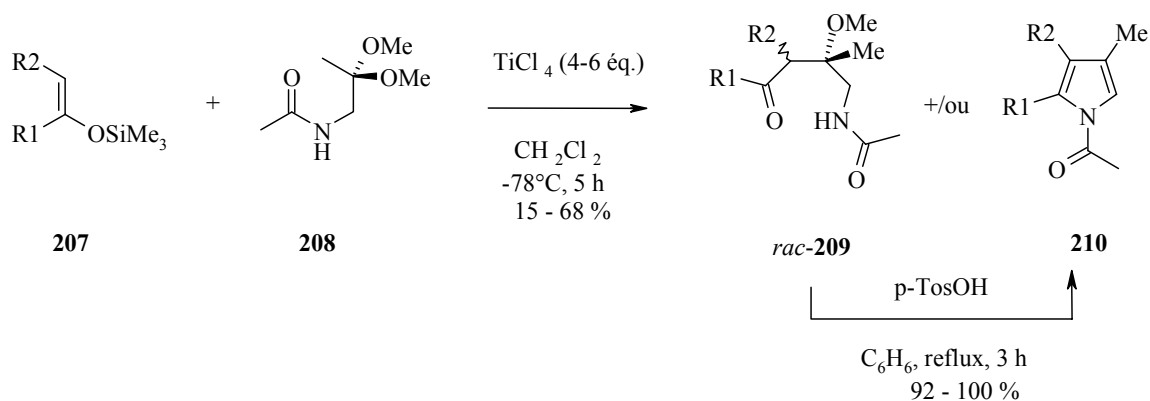
**Schéma 79** : condensation aldolique croisée selon Mukaiyama [172] utilisant l'acétal **205** comme électrophile.

Les conditions de réactions développées par Mukaiyama, permettent également d'utiliser des acétals comme électrophiles (Schéma 79) [172]. Cette réaction a l'avantage de ne donner aucune trace de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée du type **203**, car l'élimination d'alcool n'a pas lieu dans ces conditions.

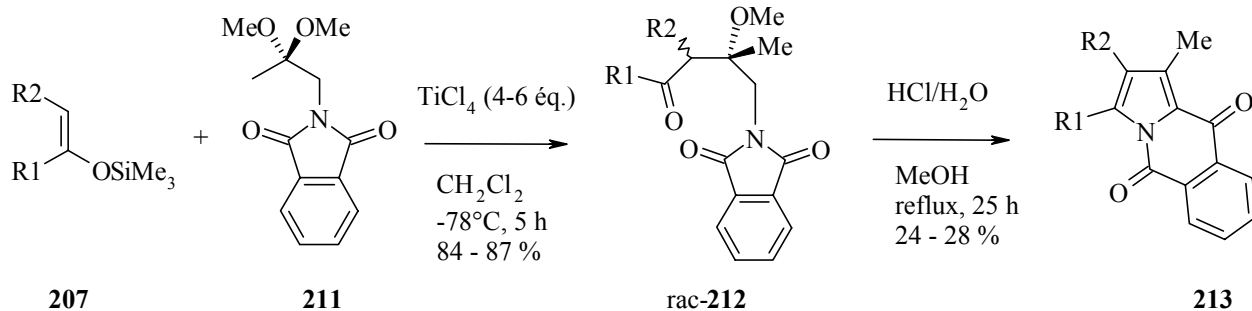
#### 8.1.6 Synthèse de pyrroles faisant intervenir une réaction de Mukaiyama : les travaux du groupe

Depuis quelques années, les travaux effectués dans notre groupe de recherche ont permis de mettre au point la synthèse de pyrroles faisant préalablement intervenir une condensation aldolique croisée du type Mukaiyama [3;8;41;57;173]. Le fil conducteur de ces travaux est de développer une synthèse biomimétique du porphobilinogène.

En utilisant ce principe, Meunier et al. [57] reportent en 1988 la synthèse de *N*-acyl-trialkylpyrroles à partir d'éthers silylés d'énol **207** et du diméthylacétal **208** (Schéma 80). Cette synthèse a pour particularité de créer la liaison C-C en premier pour fournir  $\beta$ -céto-acétal **209**, la liaison C-N intervenant en second lieu lors de la cyclisation menant au pyrrole **210**. Dans son article, elle reporte également la synthèse de pyrroles tricycliques **2135** en utilisant le diméthylacétal **211** (Schéma 81).



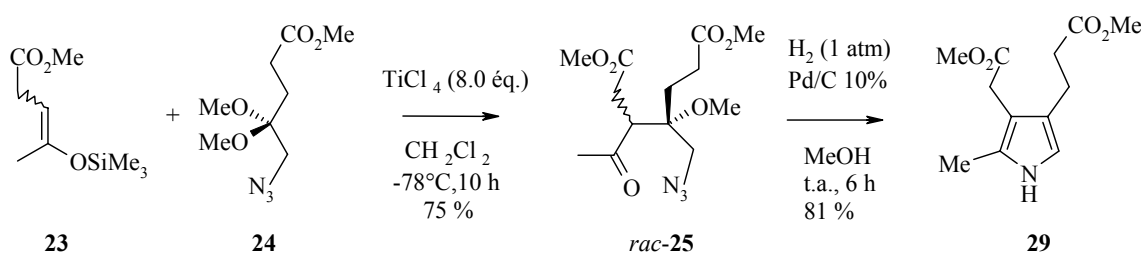
**Schéma 80** : synthèse de *N*-acyl-trialkylpyrroles **210** selon Meunier et al. [57] passant par une condensation aldolique croisée du type Mukaiyama.



**Schéma 81** : synthèse de pyrroles tricycliques **213** selon Meunier et al. [57] passant par une condensation aldolique croisée du type Mukaiyama.

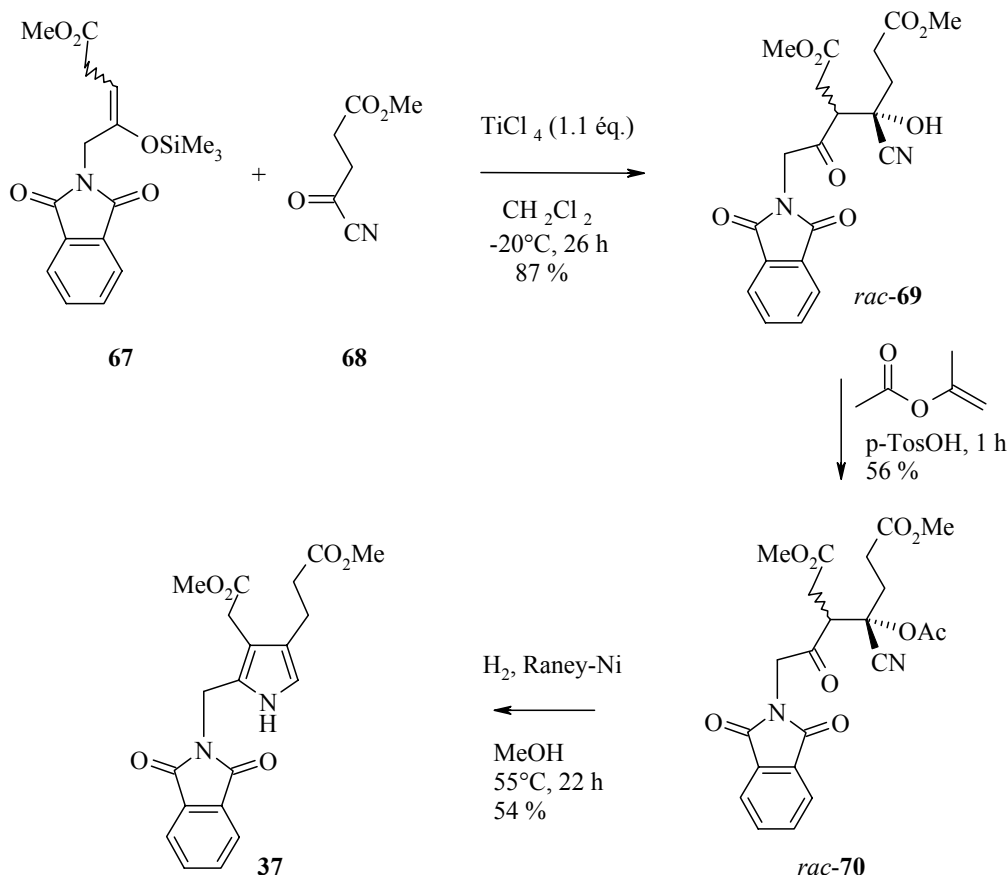
La synthèse utilisant le diméthylacétal de la *N*-phtalimidoacétone **211** ne menant pas au pyrrole voulu, Bertschy et al. [41] proposent en 1990 de faire intervenir un  $\alpha$ -azidoacétal comme électrophile (Schéma 82).

Le produit de couplage, à savoir le  $\beta$ -céto-acétal **25** est ensuite hydrogéné ou traité par la triphénylphosphine dans une réaction de Staudinger afin de libérer l'amine qui cyclise et forme une imine avec le groupe carbonyle. Après élimination du reste méthoxy et réaromatisation, le pyrrole **29** est obtenu. Il est à remarquer qu'à ce stade, H. Bertschy obtient l'analogue diméthylester du porphobilinogène auquel il manque uniquement le groupe amino sur le méthyle dans la position  $\alpha$ .



**Schéma 82** : synthèse du trialkylpyrrole **29** selon Bertschy et al. [41] faisant intervenir une condensation aldolique croisée du type Mukaiyama.

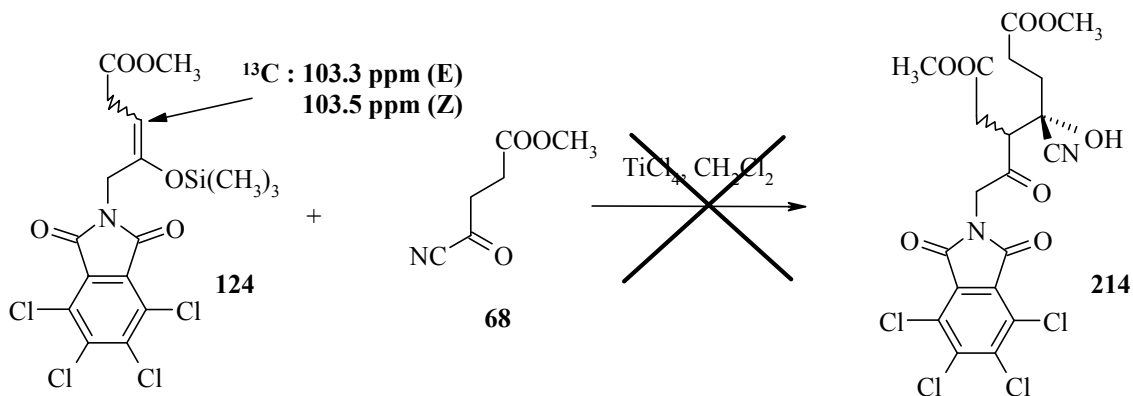
En 1996, Chaperon et al. [3] publient la synthèse d'un précurseur protégé du PBG **37** faisant intervenir le cyanure d'acyle **68** comme électrophile, afin de compenser la faible nucléophilie de l'éther silylé d'énol **67** (schéma 26).



**Schéma 83** : synthèse du précurseur du PBG **37** selon Chaperon et al. [3] faisant intervenir une condensation aldolique du type Mukaiyama.

## 8.2 Résultats et discussion

Conformément à notre stratégie établie pour la synthèse du PBG (voir But du travail page 34), nous avons soumis l'éther silylé d'énol **124**, obtenu régiosélectivement, aux conditions de Mukaiyama, suite aux travaux de thèse d'André Chaperon [74]. Toutefois, malgré l'utilisation du cyanure d'acyle, électrophile fort, aucun produit de couplage aldol n'a pu être obtenu (Schéma 84).



**Schéma 84** : essais de couplage de l'éther silylé d'énol **124** avec le cyanure d'acyle **68**

Dans le cadre des essais entrepris pour mener à bien cette réaction, les paramètres suivants ont été modifiés :

- a) Le séchage des solvants
- b) La pureté des produits de départ
- c) L'ordre d'ajout des réactifs
- d) La température de réaction

- a) Le solvant de la réaction est le dichlorométhane. Avant son utilisation pour la réaction, nous l'avons séché de deux manières : soit par distillation sur  $P_2O_5$  soit par élution sur colonne d'oxyde d'aluminium basique. D'après nos essais, ces deux façons de séchage peuvent être utilisées indifféremment. Le  $CH_2Cl_2$  commercial, vendu sur tamis moléculaire peut également être utilisé.

Remarquons que, conformément à l'étude faite par Thomas Engeloch dans le cadre de sa thèse [75], la distillation préalable du  $TiCl_4$  sur polyvinylpyridine prévient la formation de fumées blanches (dues à la dégradation de  $TiCl_4$  au contact de l'humidité ambiante en  $HCl$  et  $TiO_2$ ). Cette précaution évite ainsi la dégradation, dans le milieu réactionnel de l'éther silylé d'énol, puisque nous avons constaté que celui-ci était encore présent après 20 h à  $-20^\circ C$ .

- b) D'après Thomas Engeloch [75], des traces de TMSI, en présence de HMDS n'ont pas d'influence négative sur la réaction. Par contre, un excès de TMSI par rapport au HMDS, peut entraîner la formation de produits secondaires. Dans notre cas, ce paramètre n'entre plus en jeu puisque les sels ont été éliminés par traitement aqueux basique du mélange réactionnel. On prendra soin de sécher l'éther silylé d'énol obtenu sous forme de solide jaune pâle, sous vide de pompe à huile.
- c) Trois séquences dans l'ordre d'ajout des réactifs ont été testées : la séquence utilisée par André Chaperon (1.  $TiCl_4$ , 2. éther silylé d'énol, 3. cyanure d'acyle), (1.  $TiCl_4$ , 2. cyanure d'acyle, 3. éther silylé d'énol) et (1. cyanure d'acyle, 2. éther silylé d'énol, 3.  $TiCl_4$ ). Dans ces trois cas, aucun produit de couplage n'a été obtenu et l'hydrolyse des produits de départ a été constatée après un temps de réaction prolongé (en général, 20 h de réactions ont été maintenues).
- d) Thomas Engeloch avait déterminé dans son étude que la température idéale de réaction était de  $-20^\circ C$ . Puisqu'à cette température, nous n'avons constaté aucun couplage et que les produits de départ étaient encore présents après 20 h, nous avons monté la température à  $0^\circ C$ . Dans ce cas, on n'observe que l'hydrolyse des produits de départ.

**Tableau 1** : différents essais de couplages de **124** avec **68**

| Température de réaction                  | Ordre d'ajout des réactifs                            | Temps de réaction | Remarques  |
|--|---|-------------------|--|
| -78°C (ajout des réactifs)<br>puis -20°C | 1. TiCl <sub>4</sub><br>2. énol<br>3. cyanure d'acyle | 24 h              | TiCl <sub>4</sub> peu soluble à -78°C<br>Mélange brun rouge<br>Hydrolyse de l'énol   |
| -50°C (ajout des réactifs)<br>puis -20°C | 1. TiCl <sub>4</sub><br>2. énol<br>3. cyanure d'acyle | 28 h              | Pas de réaction<br>Hydrolyse de l'énol   |
| -70°C (ajout des réactifs)<br>puis -20°C | 1. cyanure d'acyle<br>2. énol<br>3. TiCl <sub>4</sub> | 24 h              | Coloration rouge sang puis<br>suspension ocre après<br>l'ajout du TiCl <sub>4</sub><br>Pas de réaction<br>Hydrolyse de l'énol        |
| -78°C (ajout des réactifs)<br>puis 0°C   | 1. énol<br>2. TiCl <sub>4</sub><br>3. cyanure d'acyle | 24 h              | Coloration rouge sang à la<br>première goutte de TiCl <sub>4</sub><br>puis suspension ocre<br>Pas de réaction<br>Hydrolyse de l'énol |
| -50°C puis -20°C                         | 1. TiCl <sub>4</sub><br>2. cyanure d'acyle<br>3. énol | 17 h              | Pâte jaune<br>Suspension ocre, énol<br>encore présent aux<br>contrôles RMN<br>Pas de réaction  |

Au regard de ces résultats, la seule raison possible est la nucléophilie trop faible de notre éther silylé d'énol **124**. C'est dans ce contexte qu'il a été proposé à Manuel Tzouros, lors de son travail de diplôme [4], de faire une étude systématique de la réaction de couplage de divers éthers silylés d'énol, avec divers cyanures d'acyles, afin de déterminer la portée et les limitations de cette réaction.

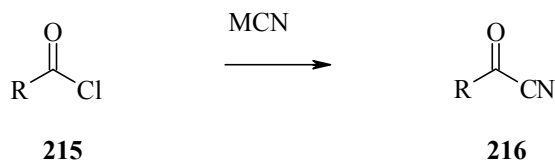
## 8.2.1 Etude de la réaction de couplage entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle [4]

### 8.2.1.1 Les cyanures d'acyles

Suite à la découverte du premier cyanure d'acyle en 1832 par Wöhler, ces composés ont pris de l'importance en synthèse organique puisqu'ils trouvent de nombreuses applications. Ils représentent, en particuliers des synthons utiles pour la chimie des hétérocycles. Un aperçu des

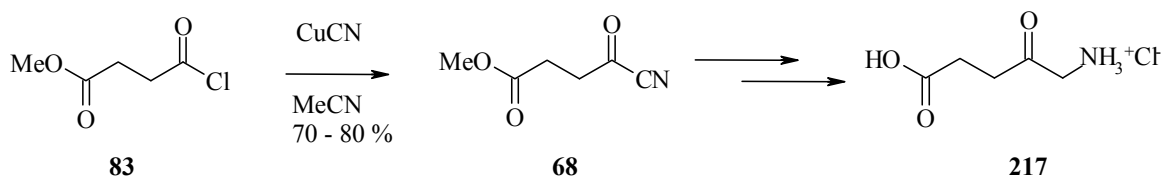
différentes méthodes de synthèse des cyanures d'acyles et leur utilisation est présenté dans une revue de Hünig et Schaller [174].

Parmi les nombreuses voies de synthèse des cyanures d'acyles, celle faisant intervenir un chlorure d'acide en présence d'un sel de cuivre est la plus employée (Schéma 85).



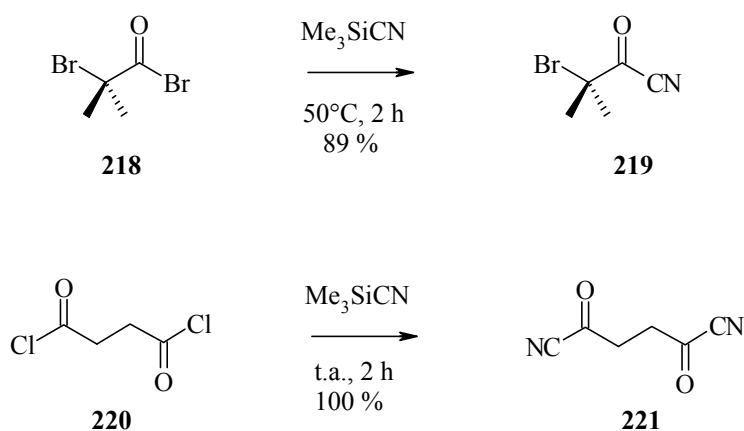
**Schéma 85** : méthode générale de synthèse des cyanures d'acyle **216** en utilisant des sels de cyanure.

En 1984, Pfaltz [175] publie la synthèse du chlorhydrate de l'acide 5-aminolévulinique (**217**) passant par un cyanure d'acyle (schéma 41). Le cyanure d'acyle est obtenu par chauffage à reflux du chlorure d'acide en présence de CuCN, le produit est ensuite distillé.



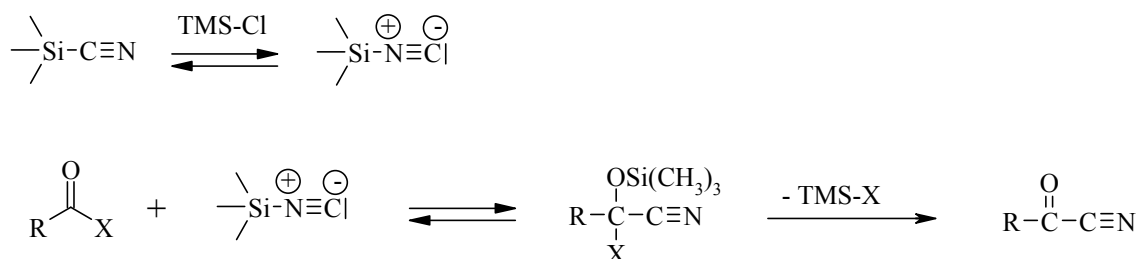
**Schéma 86** : synthèse du chlorhydrate d'ALA (**217**) passant par le cyanure d'acyle **68** selon Pfaltz [175].

En 1979, Hermann et al. [176] proposent de synthétiser les cyanures d'acyles par traitement des halogénures d'acide par le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) (Schéma 42).



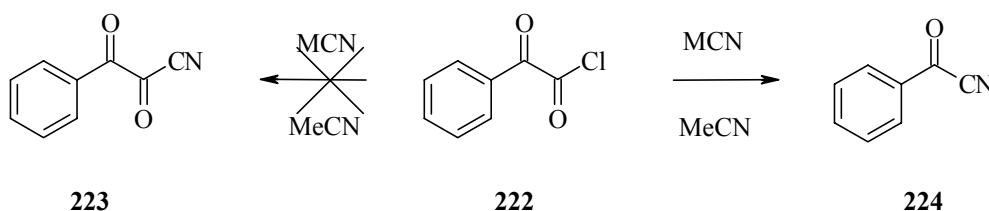
**Schéma 87** : synthèse des cyanures d'acyle **217** et **221** utilisant le TMSCN selon Hermann et al [176]

Ses travaux montrent que la substitution du chlorure par le cyanure donnent de meilleurs rendements lorsque l'halogénure d'acide possède également un substituant électroattracteur en  $\alpha$ . Dans le cas du chlorure de propionyle, chlorure d'acide non-activé, le rendement ne dépasse pas 33 %.



**Schéma 88** : mécanisme de synthèse de cyanure d'acyle avec TMSCN [176]

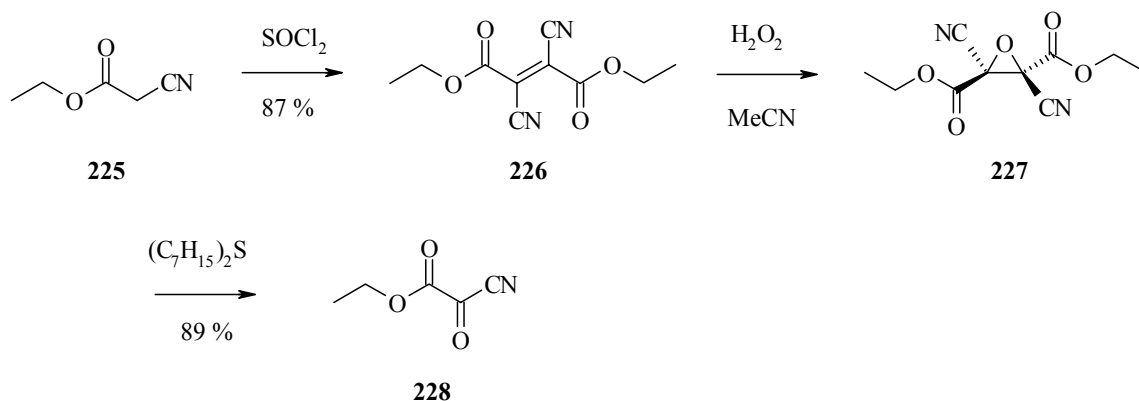
La réaction passe par une période d'induction, qui peut être réduite en ajoutant une quantité catalytique de triméthylhalosilane. Cet ajout permet vraisemblablement l'isomérisation du TMSCN en triméthylsilyl isocyanure, espèce nucléophile (Schéma 88) [176].



**Schéma 89** : décarbonylation du chlorure d'acide **222** lors du traitement par un sel de cuivre.

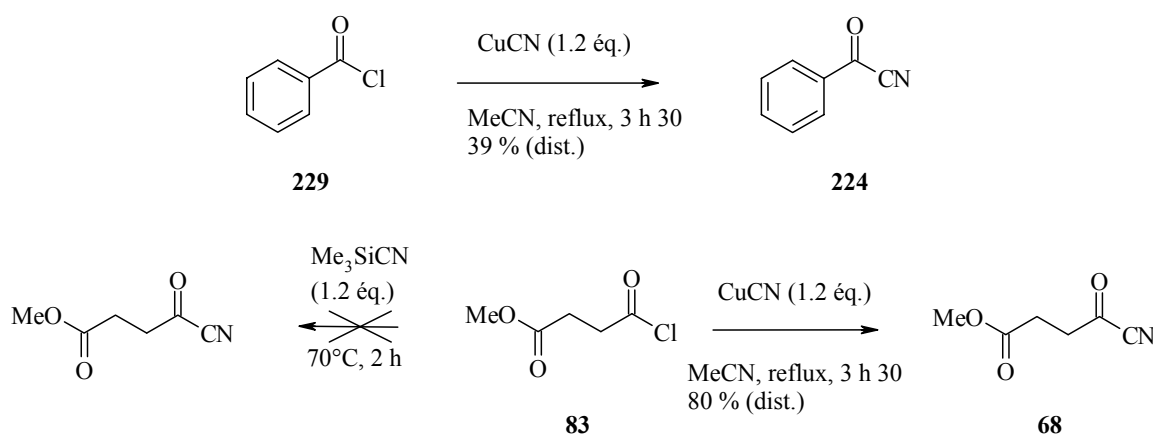
Dans le cas de chlorures d'acide possédant une fonction carbonyle en  $\alpha$ , la tentative d'effectuer une substitution à l'aide d'un sel de cyanure est parfois vouée à l'échec en raison de la décarbonylation du produit de départ [174] (Schéma 89).

En 1982, Achmatowicz et al. [177] proposent de contourner le problème en partant du 1-cyanoactétate d'éthyle (**225**) (Schéma 90). Après traitement de l'époxyde **227** par le diheptylsulphide, la molécule cible **228** est obtenue avec un rendement global de 59 %. Remarquons que dans le cas de l'obtention de **227**, l'utilisation d'une solution alcaline de peroxyde d'hydrogène, réactif communément employé pour époxyder des alcènes pauvres en électrons, conduit à la formation d'époxamide par attaque de l'anion hydroperoxyde sur les groupes nitriles [178;179]. Ici, les quatre groupes électroattracteurs diminuent dramatiquement la densité électronique de la double liaison qui est attaquée par  $\text{H}_2\text{O}_2$  en absence de toute base. L'attaque au niveau des groupes nitriles est très faible si la réaction est conduite rapidement, dans un solvant commun à l'oléfine et à  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Un acide peroxyimidique à partir de l'acétonitrile n'est probablement pas l'agent époxydant puisque la réaction peut être conduite dans le THF, l'acétone ou l'éthanol. La réaction implique une attaque nucléophile directe de  $\text{H}_2\text{O}_2$  [178].



**Schéma 90** : synthèse du cyanure d'oxalyle **228** à partir du 1-cyanoacétate d'éthyle (**225**) selon Achmatowicz et al [177].

D'une manière générale, les cyanures d'acyles nécessaires à notre étude, ont été préparés selon le procédé utilisé par André Chaperon [74]. Il s'agit d'effectuer une substitution du Cl d'un chlorure d'acide par du cyanure de cuivre (I) dans l'acétonitrile à reflux. Les produits bruts sont ensuite purifiés par distillation à pression réduite. La synthèse des cyanures d'acyles **224** et **68** est représentée au Schéma 91.

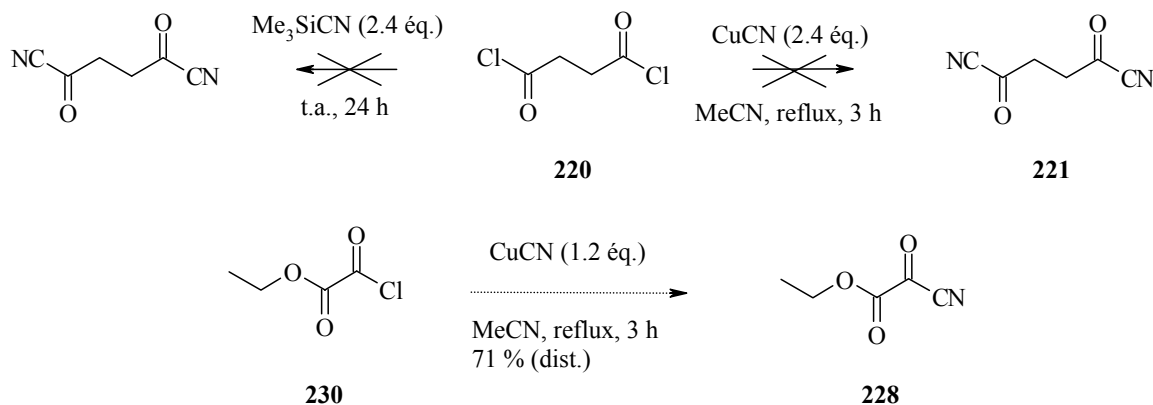


**Schéma 91** : synthèse des cyanures d'acyle **224** et **68**.

La synthèse de **224** est effectuée dans le but de tester la méthode. Etant donné que le produit est commercial, la molécule de synthèse n'est pas utilisée pour la suite du travail. La méthode utilisant le cyanure de triméthylsilyle selon Herrmann [176] ne donne pas une conversion suffisante en utilisant le chlorure d'acide **83**. Après 2 h à  $70^\circ\text{C}$ , le produit brut est distillé à pression réduite pour donner une fraction incolore ( $70^\circ\text{C}$  à 0.08 mmHg,  $n_D^{19}$  : 1.4322) qui contient seulement 17 % (selon la  $^1\text{H}$ -RMN) de **68** par rapport à **83**. La RMN- $^1\text{H}$  montre également un singulet important à 0.33 ppm provenant probablement du  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ .

Par la suite, la synthèse de deux autres cyanures d'acyle a été envisagée mais elle n'a pas donné le résultat escompté. Tout d'abord la synthèse de **221** en utilisant le cyanure de triméthylsilyle selon Herrmann n'a pas permis d'isoler le produit voulu, puisque la RMN- $^1\text{H}$  montre une conversion de  $\sim 10\%$  après 24 heures alors que la littérature reporte un rendement quantitatif après deux heures

dans les mêmes conditions. Lorsque le dichlorure de succinyle (**220**) est traité avec CuCN dans l'acétonitrile, le produit devient noir après une minute de reflux. Après évaporation du solvant, le résidu noir obtenu est insoluble dans l'hexane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, AcOEt et faiblement soluble dans l'acétone. Après plusieurs jours entreposés sur la pailleuse, des aiguilles blanches se forment à la surface du résidu noir. Les essais de synthèse des composés **221** et **228** sont représentés dans le Schéma 92.



**Schéma 92** : essais de synthèse des cyanures d'acyles **221** et **228**.

Lorsque le composé **230** est traité dans les mêmes conditions, un liquide jaunâtre est obtenu après distillation au four à boules ( $T_{\text{four}}$  : 50 – 230°C,  $p$  : 0.08 mmHg) composé d'un produit majoritaire à 87 % selon la GC. La RMN-<sup>1</sup>H montre la présence de deux triplets confondus vers 1.40 ppm et de deux quadruplets également confondus vers 4.50 ppm pouvant provenir de deux esters éthyliques. La RMN-<sup>13</sup>C montre huit signaux dont deux vers 13.5 ppm et deux vers 65.0 ppm appartenant peut-être aux deux esters éthyliques, puis un signal à 107.5 ppm venant d'un CN et enfin trois signaux vers 155.5 ppm appartenant à des carbonyles. Le spectre de ESI-MS montre un ion parent de 141. Le produit obtenu n'a pas pu être identifié.

La méthode utilisée par A. Chaperon durant sa thèse pour l'obtention des cyanures d'acyles n'est pas applicable à tous les chlorures d'acide. Etant donné que les cyanures d'acyles s'hydrolysent rapidement dans l'eau, une extraction n'est pas possible. D'autre part, ces composés se dégradent sur la silice ce qui élimine également cette voie de purification. Idéalement, le cyanure d'acyle doit être liquide pour être directement distillé hors du mélange brut ou dans le cas d'un solide, ce dernier doit facilement pouvoir être recristallisé. Rappelons pour finir que ces composés s'hydrolysent lentement avec l'humidité de l'air pour former l'acide correspondant et HCN(!). Cette propriété limite quelque peu le temps à disposition pour purifier les produits.

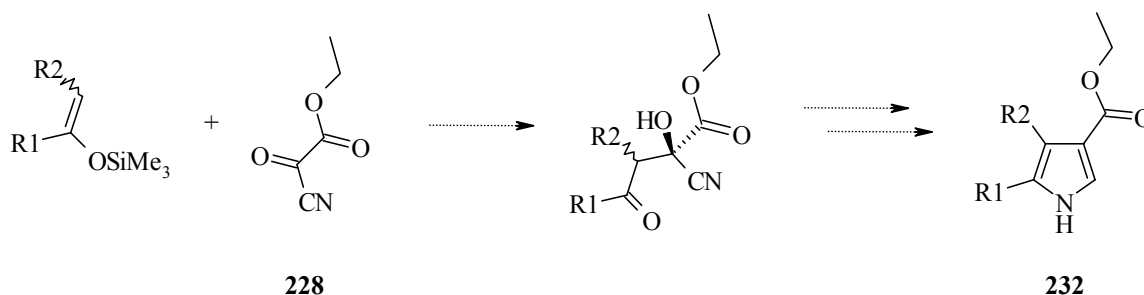
La méthode de choix pour suivre la réaction est la RMN-<sup>13</sup>C puisque celle-ci doit montrer la présence d'un signal pour le CN entre 110 et 115 ppm, le CO se situant pour sa part aux alentours des 170 ppm. De plus, la spectroscopie IR montre une bande très caractéristique pour la vibration CN qui se situe vers 2220 cm<sup>-1</sup> et est souvent forte.

Les différentes caractéristiques spectrales sont regroupées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 :** déplacements chimiques RMN-<sup>1</sup>H, -<sup>13</sup>C et vibration caractéristique IR des cyanures d'acyle **68**, **224** et **231**.

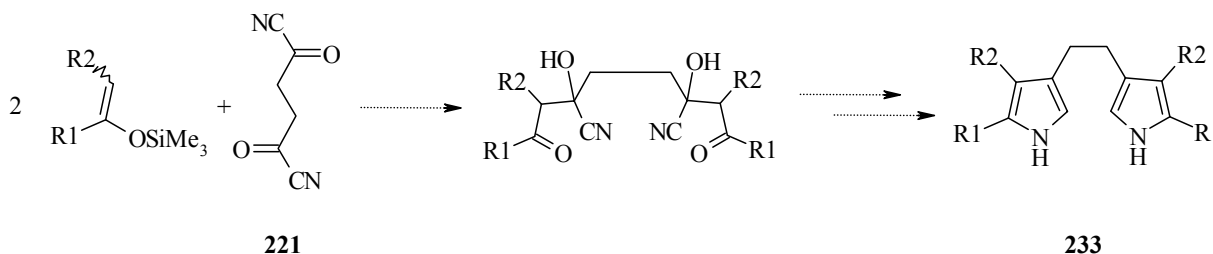
| Composé    | $\delta(^{13}\text{C-RMN})$ [ppm] |       | $\delta(^1\text{H-RMN})$ [ppm] | $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$<br>(IR) [ $\text{cm}^{-1}$ ] |
|------------|-----------------------------------|-------|--------------------------------|--|
|            | CO                                | CN    | $\alpha\text{-H}$              |  |
| <b>231</b> | 173.3                             | 113.4 | 2.55                           | 2224 <sub>s</sub>  |
| <b>224</b> | 167.9                             | 112.7 | -                              | 2224 <sub>s</sub>  |
| <b>68</b>  | 175.3                             | 113.0 | 3.05                           | 2224 <sub>m</sub>  |

En perspective, il serait tout de même intéressant de poursuivre les investigations pour obtenir les composés **221** et **228** avec une pureté acceptable pour les utiliser dans des réactions de Mukaiyama. Dans le cas du cyanure d'acyle **228**, après couplage, le pyrrole **232** obtenu posséderait un substituant éthoxycarbonyl électroattracteur capable de stabiliser le cycle pyrrolique (Schéma 93).



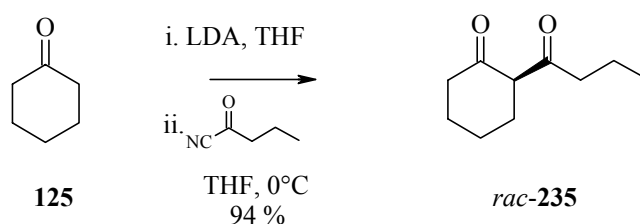
**Schéma 93 :** synthèse proposée du pyrrole **232** à partir du cyanure d'acyle **228**.

Dans le cas de **221**, il serait intéressant de voir s'il est possible d'effectuer un couplage sur les deux fonctions COCN. Ceci permettrait hypothétiquement d'obtenir un bipyrrrole **233** en passant par un composé intermédiaire avec une double fonctionnalité cyanhydrine (Schéma 94).



**Schéma 94 :** couplage proposé avec le composé **221** menant hypothétiquement au bipyrrrole **233**.

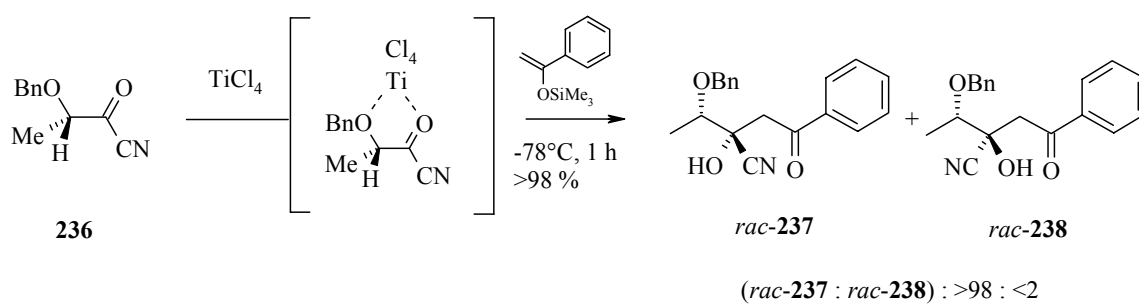




**Schéma 97** : synthèse de la  $\beta$ -dicétone **235** utilisant un cyanure d'acyle selon Howard et al. [181].

En utilisant l' $\alpha$ -alkoxy-cyanure d'acyle chiral **236**, Reetz [182] parvient à effectuer un couplage diastéréosélectif avec l'éther silylé d'énol de l'acétophénone dans les conditions de Mukaiyama (Schéma 98).

En se basant sur d'autres travaux réalisés sur ce type de couplages aldoliques, Reetz postule la formation d'un chélate de Cram entre l' $\alpha$ -alkoxy-cyanure d'acyle chiral et le tétrachlorure de titane.



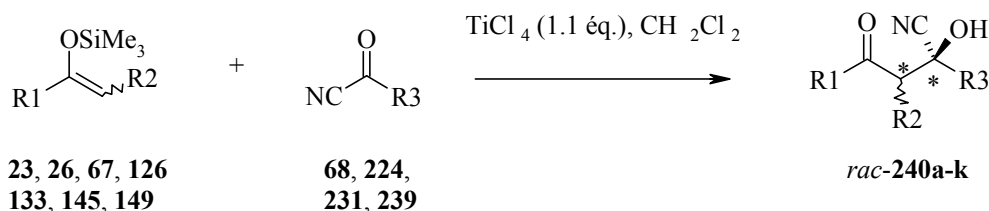
**Schéma 98** : couplage diastéréosélectif à partir de l' $\alpha$ -alkoxy-cyanure d'acyle chiral **236** selon Reetz [182].

Pour terminer, la synthèse d'une  $\beta$ -céto-cyanhydrine est mise en œuvre par André Chaperon [3] lors de la synthèse du précurseur protégé de la PBG synthèse (Schéma 83)

Les couplages entre éthers silylés d'énol et cyanures d'acyles sont effectués selon le protocole de Kraus [180]. Le  $\text{TiCl}_4$  fraîchement distillé sur poly-(4-vinylpyridine) est introduit dans un mélange froid ( $-80^\circ\text{C}$ ) de cyanure d'acyle dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis l'éther silylé d'énol est finalement ajouté au mélange. La réaction donne de bons résultats puisque les rendements se situent entre 58 et 95 % mis à part pour les produits **240f** et **240j**. Trois produits, à savoir **240e**, **240f** et **240i** n'ont pas pu être purifiés par chromatographie sur silice en raison de la formation de produits de dégradation (confirmés par CCM bidimensionnelle). Les rendements de ces trois dernières réactions correspondent au rendement brut.

Certaines réactions ont été réalisées à des températures plus élevées que  $-80^\circ\text{C}$ , principalement en raison de la faible nucléophilie du silyl énoïde (dans le cas de **240f**) ou pour des raisons d'empêchement stérique du cyanure d'acyle (dans le cas de **240j**). Pour ces transformations, le temps de réaction a également été prolongé. La synthèse des  $\beta$ -céto-cyanhydrines est reportée au Schéma 99.

Dans le cas de **240a**, la chromatographie sur silice a permis de partiellement séparer les diastéréoisomères formés. Ceci permet de considérablement simplifier les spectres  $^1\text{H}$ - et  $^{13}\text{C}$ -RMN, et ainsi attribuer les déplacements chimiques propres aux deux diastéréoisomères.



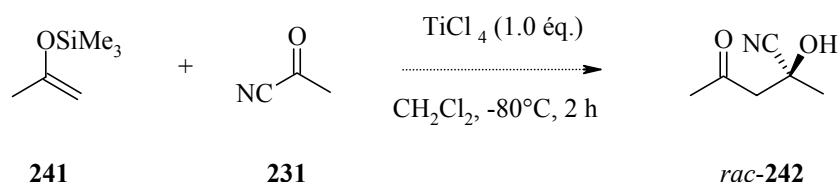
**Schéma 99** : synthèse des  $\beta$ -céto-cyanhydrines **240a-k**.

**Tableau 3** : substituants, température et durée de réaction ainsi que rendements relatifs à la synthèse des  $\beta$ -céto-cyanhydrines **240a-k**.

| Composé          | R1                                 | R2  | R3  | Temp. | Durée  | Rend. |
|------------------|------------------------------------|---|---|-------|--------|-------|
| <i>rac</i> -240a | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>    | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 1 h 30 | 93%   |
| <i>rac</i> -240b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 73%   |
| <i>rac</i> -240c | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — |   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 64%   |
| <i>rac</i> -240d | PhtCH <sub>2</sub>                 | H   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 58%   |
| <i>rac</i> -240e | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 70%*  |
| <i>rac</i> -240f | PhtCH <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | -20°C | 17 h   | 32%*  |
| <i>rac</i> -240g | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -80°C | 2 h 30 | 80%   |
| <i>rac</i> -240h | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>    | CH <sub>3</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -80°C | 2 h    | 80%   |
| <i>rac</i> -240i | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -80°C | 2 h    | 95%*  |
| <i>rac</i> -240j | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | -40°C | 6 h    | 15%   |
| <i>rac</i> -240k | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -80°C | 2 h    | 64%   |

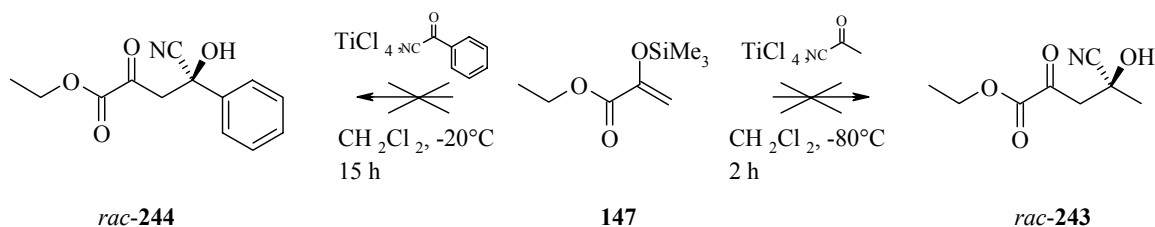
\*Rendement brut car le produit s'hydrolyse sur silice.

D'autres couplages ont également été entrepris. Dans un premier temps, la synthèse de la  $\beta$ -céto-cyanhydrine possédant les restes les plus simples (R1 = R3 = Me, R2 = H) **242** a été entreprise à partir d'(isopropényloxy)triméthylsilane (**241**) dans le but d'obtenir le composé le plus facilement interprétable quant à ses données analytiques (Schéma 100). Malgré le fait que le couplage ait bel et bien eu lieu (selon la RMN- $^1\text{H}$  formation du système AB pour H<sub>2</sub>C(3), 3.07 et 2.75 ppm,  $^2J = 17.9$  Hz), le spectre montre également la présence de signaux supplémentaires qui ne disparaissent ni après chromatographie sur silice, ni après distillation. Ces signaux sont probablement dus à la formation d'un autre produit secondaire non identifié. La GC montre en effet deux pics sur le chromatogramme ( $t_R$  : 2.1 (61 %), 2.5 (39 %)). De plus le produit obtenu devient rapidement brun lorsqu'il est entreposé sur la paillasse.



**Schéma 100** : essai de synthèse de la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **242**.

Les essais de couplage mettant en jeu l'éther silylé d'énol **147** n'ont également pas pu être menés à bien (Schéma 101). Aucune formation de produit n'a été observée lorsque ce dernier est traité avec le pyruvonnitrile dans les conditions standard pour former la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **243**. Le produit récupéré en fin de réaction est exclusivement du pyruvate d'éthyle, produit d'hydrolyse de **147**. Le passage au cyanure de benzoyle ainsi qu'à une température de réaction plus élevée ( $-20^\circ\text{C}$ ) et un temps de réaction plus long n'ont également pas permis d'isoler la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **244** désirée. Ceci est probablement dû au manque de nucléophilie de **147**, ainsi qu'à sa grande stabilité dans les conditions réactionnelles.



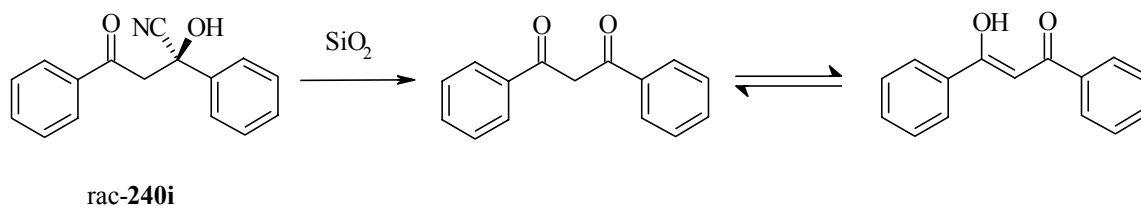
**Schéma 101** : essais de synthèse des  $\beta$ -céto-cyanhydrines **243** et **244**.

Pour résumer, dans le cas des  $\beta$ -céto-cyanhydrines, les conditions réactionnelles permettent d'obtenir ces produits avec de bons rendements. Le cyanure d'acyle est tout d'abord traité pendant quelques minutes à  $-80^\circ\text{C}$  avec 1.1 équivalents de tétrachlorure de titane (formation d'un complexe coloré, dans la majeure partie des cas, jaune) puis l'éther silylé d'énol est additionné au mélange réactionnel et la réaction est effectuée pendant deux heures à la même température.

Dans le cas où l'ordre d'introduction des réactifs est inversé, c'est-à-dire traitement de l'éther silylé d'énol par le  $\text{TiCl}_4$  puis adjonction du cyanure d'acyle, le rendement obtenu après purification est moins bon. Dans le cas du produit **240b** par exemple, on obtient un rendement de 12 % alors qu'il s'élève à 73 % dans le cas de l'introduction des réactifs dans l'ordre cité plus haut. Il est possible que le  $\text{TiCl}_4$  dégrade partiellement l'éther silylé d'énol puisque dans l'exemple **240b** « mauvais ordre », le milieu réactionnel devient brun après quelques minutes d'agitation du nucléophile avec l'acide de Lewis.

Comme déjà mentionné auparavant, certaines  $\beta$ -céto-cyanhydrines se décomposent sur la silice et n'ont pas pu être purifiées par cette voie. Dans le cas des composés **240e**, **240f** et **240i**, la caractérisation a été effectuée sur les produits bruts de réaction. Il est intéressant de constater que dans le cas **240e** et **240f**, la présence du reste méthoxycarbonylméthyle semble être responsable de cette instabilité dans les conditions acides présentée par la silice. Dans le cas de **240i**, l'instabilité du composé peut s'expliquer par le fait qu'une fois la  $\beta$ -dicétone formée, la forme céto-énol permet à

la molécule d'étendre le système  $\pi$  sur tous les atomes de carbones, ce qui engendre un gain énergétique important (Schéma 102).

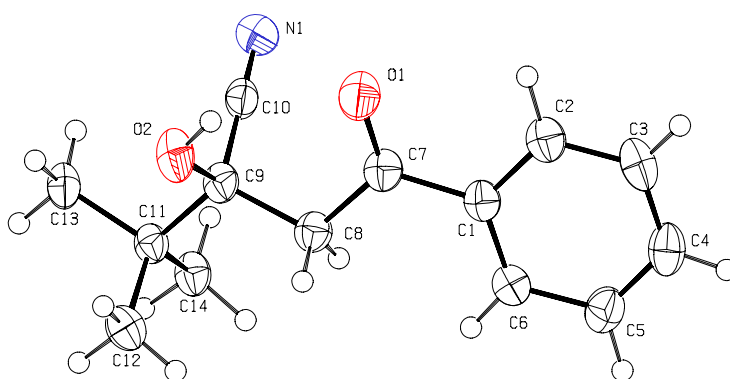


**Schéma 102** : dégradation de la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **240i** lors de la chromatographie sur silice.

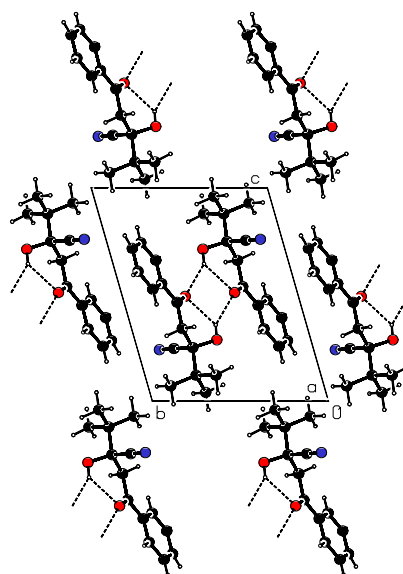
La dégradation des  $\beta$ -céto-cyanhydrines est facilement observable par CCM (et CCM bidimensionnelle) car les taches des  $\beta$ -dicétones ont un  $R_f$  légèrement supérieur dans les cas observés. Il serait intéressant de confirmer cette observation en effectuant une CCM préparative, en séparant la tache supérieure et en caractérisant le produit par  $^1\text{H-RMN}$ .

Les caractéristiques spectrales de ces composés sont surtout marquées en spectroscopie RMN. En RMN- $^1\text{H}$  par exemple, la présence du signal OH entre 4.50 et 5.50 ppm est un bon signe pour voir si le couplage fonctionne. Plus important, les protons portés par le carbone dans la position 3 (entre le carbonyle et la cyanhydrine) donnent lieu à la formation d'un système AB d'intensité deux entre 2.50 et 4.00 ppm, pour autant que le carbone soit secondaire. Dans le cas des carbones tertiaires, on observe à la place un doublet de doublet d'intensité une dans cette même plage de champ. En RMN- $^{13}\text{C}$ , le signal caractéristique est celui du CN qui se trouve ici à un champ plus fort que dans le cas du cyanure d'acyle de départ, c'est-à-dire vers 120 ppm. La spectroscopie infrarouge permet rarement de voir la bande d'absorption pour le CN car cette dernière est souvent faible voire inexistante. Il est à relever une large bande vers  $3500\text{ cm}^{-1}$  due à la présence du OH.

La  $\beta$ -céto-cyanhydrine **240j** a pu être cristallisée convenablement pour permettre une analyse aux RX. La structure est présentée à la Figure 18.



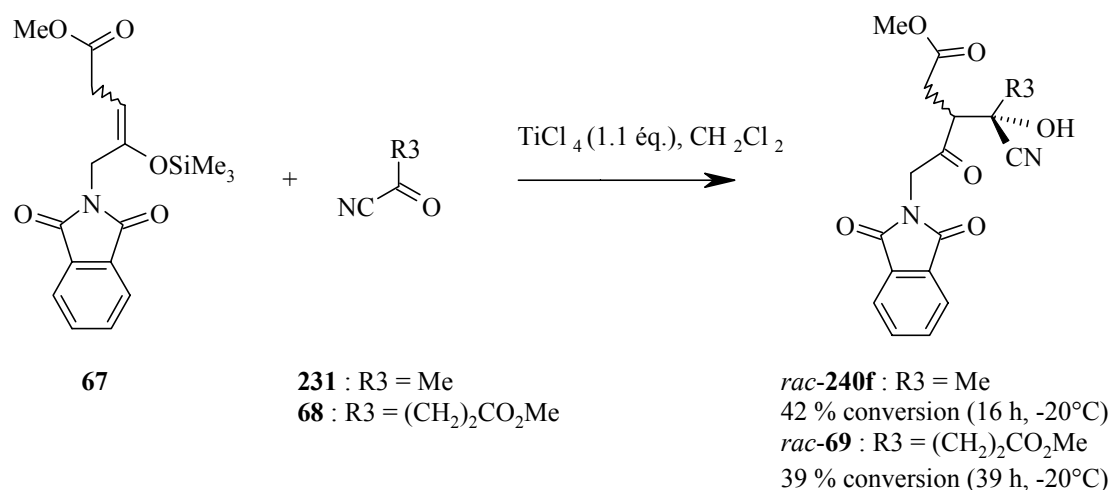
**Figure 18** : structure RX de la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **240j**.



**Figure 19** : structure RX de la maille élémentaire de la  $\beta$ -céto-cyanhydrine **240j**.

Dans ce cas, l'arrangement spatial a également été déterminé. Il est intéressant de voir qu'il existe un pont hydrogène entre le OH de la cyanhydrine et l'oxygène du carbonyle. Ceci a pour conséquence de générer un signal très fin pour le OH ( $^1\text{H-RMN}$ ) puisque le pont-H diminue la vitesse d'échange du proton avec le solvant. La structure de la maille élémentaire est représentée à la Figure 19.

Les rendements observés pour cette réaction sont inférieurs à la moyenne dans le cas des composés **240f**, **240j** et nul dans le cas de l'utilisation de l'éther silylé d'énol **147**. Pour **240j**, cette observation est prévisible car le cyanure d'acyle de départ est très encombré par le reste *tert*-butyle, ce qui rend l'approche du nucléophile difficile. Pour **240f**, le problème vient de l'éther silylé d'énol de départ, le composé **67**. Comme dans le cas de la molécule **147**, des temps de réactions prolongés et des températures plus hautes ne permettent pas d'effectuer la transformation convenablement. Il est intéressant de constater que les déplacements RMN- $^{13}\text{C}$  des carbones participant à la liaison sont supérieurs à 102 ppm (102.5 ppm pour **67** et 104 ppm pour **147**). Tous les autres éthers silylés d'énol utilisés dans ce travail ont des déplacements inférieurs (jusqu'à 13 ppm pour **133**). Il se pourrait donc bien que la frontière pour effectuer la réaction se situe à 102 ppm. Pour preuve, le couplage crucial entre les composés **67** et **68** a été essayé en effectuant la réaction à  $-20^\circ\text{C}$  pendant 39 heures (Schéma 103). Le taux de conversion observé pour cet essai s'élève à 39 % (selon  $^1\text{H-RMN}$ ) ce qui est comparable aux 42 % de conversion observés si le même éther silylé d'énol est couplé avec le cyanure d'acyle **231**.



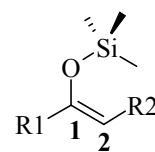
**Schéma 103** : synthèse des composés **69** et **240f**.

Il existe pourtant une exception car l'éther silylé d'énol **126** possède un déplacement de 104.2 ppm pour le carbone participant à la liaison. Dans ce dernier cas, deux réactions de couplage effectuées avec ce composé de départ ont donné 64 et 80 % de rendement en produit pur. Ce dernier exemple montre que la nucléophilie n'est pas seule responsable du bon fonctionnement de la réaction de Mukaiyama. Le substituant porté par la double liaison doit également interagir dans le processus par des effets stériques et électroniques.

Pour conclure, cette étude nous a permis de montrer que la réaction aldol de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle est une méthode efficace pour l'obtention de  $\beta$ -céto-cyanhydrines. Les rendements obtenus varient de 58 à 87 %. Le succès de ce couplage est néanmoins limité par la nucléophilie de l'éther silylé d'énol.

Si on examine le déplacement RMN-<sup>13</sup>C de l'éther silylé d'énol, et en particulier celui du carbone C(2) (**Tableau 4**), on peut établir un parallèle entre ce dernier et la nucléophilie de l'énol pour la réaction de couplage. Aux vues des résultats expérimentaux, il semblerait que la limite se situe vers 102 ppm (silyl énoil **67**), pour des éthers silylés d'énol acycliques. Un déplacement chimique vers un champ plus fort autorise le couplage dans de bons rendements, comme nous l'a montré cette étude. Une variation de déplacement chimique vers un champ plus faible nous indique que le carbone de la double liaison voit sa densité électronique diminuer, ce qui traduit bien la perte de nucléophilie observée et un couplage nul.

**Tableau 4 :** déplacements chimiques RMN-<sup>1</sup>H, -<sup>13</sup>C et vibration caractéristique IR des éthers triméthylsilylés d'énol **23**, **26**, **67**, **126**, **133**, **145** et **152**.



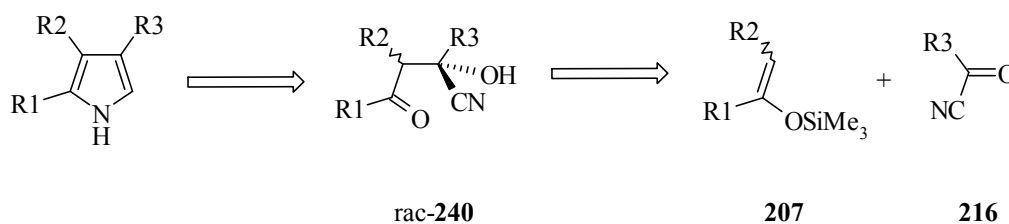
| Comp.           | R1  | R2                                 | $\delta(^1\text{H-RMN})$ [ppm] |                    | $\delta(^{13}\text{C-RMN})$ [ppm] |              |                    | $\nu(\text{C}=\text{C})$<br>(IR)<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
|-----------------|---|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------|---|
|                 |   |                                    | H <sub>n</sub> C(2)            | OSiMe <sub>3</sub> | C(1)                              | C(2)         | OSiMe <sub>3</sub> |   |
| <b>126</b>      | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —                |                                    | 4.86                           | 0.17               | 150.3                             | <b>104.2</b> | 0.3                | 1669 <sub>s</sub>                                       |
| (Z)- <b>145</b> | Et  | Me                                 | 4.52                           | 0.19               | 157.2                             | <b>101.0</b> | 0.6                | 1679 <sub>s</sub>                                       |
| <b>133</b>      | Ph  | H                                  | 4.94<br>4.45                   | 0.29               | 155.6                             | <b>91.1</b>  | 0.1                | 1689 <sub>m</sub>                                       |
| <b>147</b>      | EtCO <sub>2</sub>                                 | H                                  | 5.51<br>4.88                   | 0.24               | 147.2                             | <b>104.0</b> | -0.1               | 1626 <sub>s</sub>                                       |
| <b>149</b>      | PhtCH <sub>2</sub>                                | H                                  | 4.19*                          | 0.15               | 152.4                             | <b>91.1</b>  | -0.2               | 1644 <sub>m</sub>                                       |
| (Z)- <b>67</b>  | PhtCH <sub>2</sub>                                | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me | 4.90                           | 0.23               | 146.6                             | <b>102.5</b> | 0.5                | 1614 <sub>w</sub>                                       |
| (Z)- <b>23</b>  | Me  | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me | 4.62                           | 0.17               | 149.5                             | <b>99.9</b>  | 0.6                | 1680 <sub>m</sub>                                       |
| <b>26</b>       | MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H                                  | 4.06-4.02                      | 0.17               | -                                 | <b>90.3</b>  | 0.6                | -   |

\*Les deux protons ont le même déplacement chimique.

Dans le cas d'éthers silylés d'énol cycliques comme **126**, une étude plus approfondie sur divers énols du même type permettrait de conclure.

### 8.2.2 Application des β-céto-cyanhydrines à la synthèse de pyrroles di- et tri-substitués

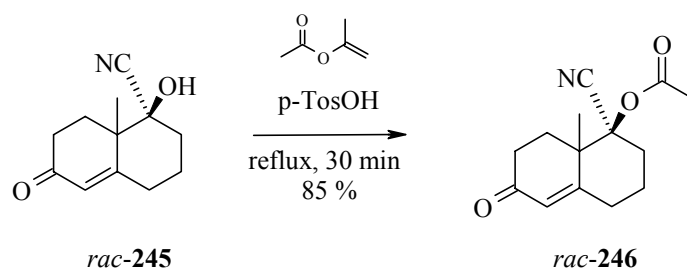
En se basant sur les résultats de André Chaperon [74], il s'agit de voir dans quelle mesure la synthèse de pyrroles di- et trisubstitués, à partir de β-céto-cyanhydrines, peut être généralisée (Schéma 104). André Chaperon a en particulier montré que la cyanhydrine libre était trop labile pour une réduction directe, dans des conditions neutres. Le pyrrole correspondant a pu être obtenu par réduction en présence de Nickel de Raney, dans le méthanol, de l'acétoxy-β-céto-cyanhydrine.



**Schéma 104 :** rétrosynthèse menant aux éthers silylés d'énol **207** et aux cyanures d'acyle **216**.

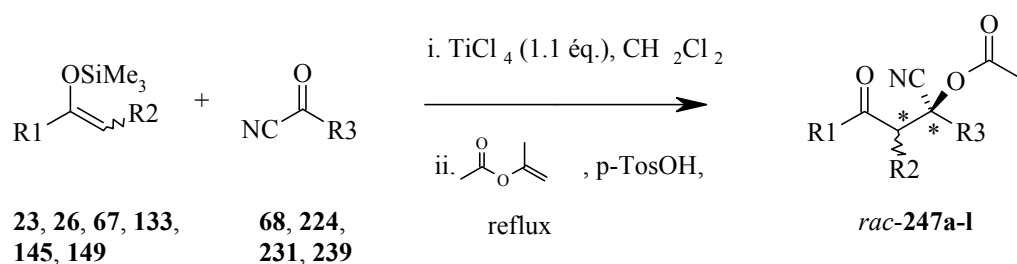
8.2.2.1 Acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines

L'acétylation des  $\beta$ -céto-cyanhydrines a pour but d'éviter que ces dernières soient dégradées puisque ces composés subissent des modifications en milieu acide ou basique (Schéma 96). André Chaperon reporte, dans le cadre de sa thèse [74], que la tentative d'effectuer l'acétylation en utilisant l'anhydride acétique  $\text{Ac}_2\text{O}$  en présence de pyridine permet d'obtenir le produit voulu, mais le produit d'élimination, à savoir la  $\beta$ -dicéto se forme en faible quantité. Dans le but d'effectuer la même opération en milieu plutôt acide, Swaminathan [183] reporte l'utilisation de l'acétate d'isopropényle comme réactif/solvant en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique (Schéma 105).



**Schéma 105 :** acétylation de la cyanhydrine 139 par l'acétate d'isopropényle en milieu acide selon Swaminathan [183]

En se basant sur cette méthode, André Chaperon effectue la protection de sa  $\beta$ -céto-cyanhydrine avec un rendement de 54 % (Schéma 83). C'est la même méthode que nous avons appliquée, directement sur les produits bruts de réaction des  $\beta$ -céto-cyanhydrines. Ceci permet, dans un premier temps, d'éviter les éventuelles dégradations des  $\beta$ -céto-cyanhydrines lors de chromatographie sur silice et par conséquent d'avoir un rendement maximal en produit pour l'hydrogénation. D'autre part, l'acétate est un meilleur groupe partant que l'hydroxyde, ce qui a pour but d'accélérer l'aromatization finale lors de la formation des pyrroles. D'une manière générale, les bruts après extractions sont chauffés à reflux dans de l'acétate d'isopropényle pour une durée de une à trois heures (Schéma 106). Les rendements et les temps de réactions sont présentés au Tableau 5.

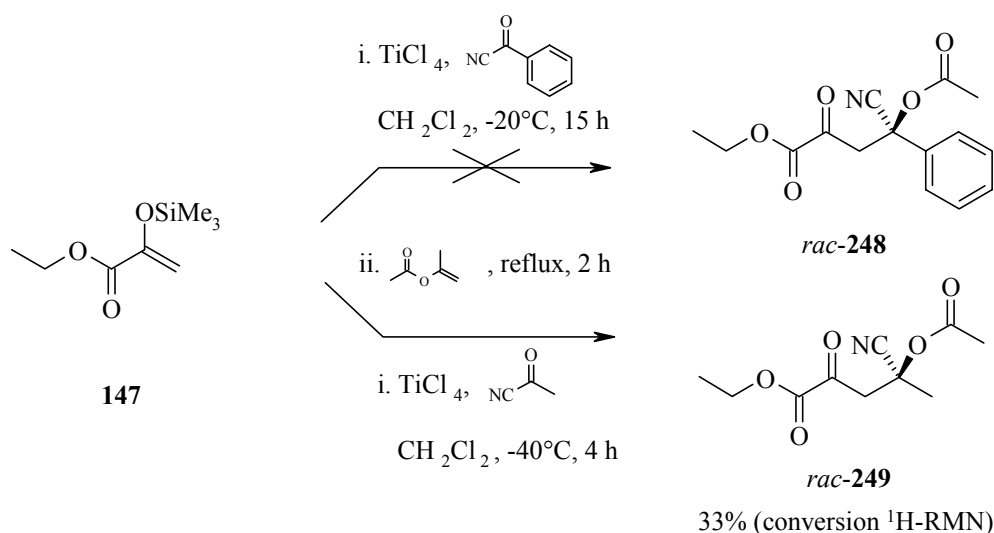
Schéma 106 : synthèse des acétoxy- $\beta$ -cétocyanhydrines 247a-l.Tableau 5 : substituants, temps de réaction et rendements relatifs à la synthèse des acétoxy- $\beta$ -cétocyanhydrines 247a-l.

| Composé          | R1  | R2  | R3  | Durée ii. | Rend. |
|------------------|---|---|---|-----------|-------|
| <i>rac</i> -247a | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub>   | 1 h       | 87%   |
| <i>rac</i> -247b | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | CH <sub>3</sub>   | 2 h       | 73%   |
| <i>rac</i> -247d | Ph <sub>t</sub> CH <sub>2</sub>                                 | H   | CH <sub>3</sub>   | 2 h       | 58%   |
| <i>rac</i> -247e | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 1 h       | 78%   |
| <i>rac</i> -247f | Ph <sub>t</sub> CH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 2 h       | 20%   |
| <i>rac</i> -247h | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 3 h       | 75%   |
| <i>rac</i> -247i | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h       | 41%   |
| <i>rac</i> -247j | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | 6 h       | 15%   |
| <i>rac</i> -247k | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2 h       | 64%   |
| <i>rac</i> -247l | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H   | CH <sub>3</sub>   | 1 h       | *     |

\*Produit isolé pendant la synthèse de *rac*-247e.

Les rendements sont très bons car ils se situent entre 58 et 87 % (mis à part les composés 247f, 247i et 247j) et ceci pour deux étapes de réaction. La stabilité engendrée par l'acétylation a permis d'isoler et de purifier les homologues des  $\beta$ -cétocyanhydrines qui se dégradent sur silice. D'autre part les diastéréoisomères de 247e ont pu être partiellement séparés.

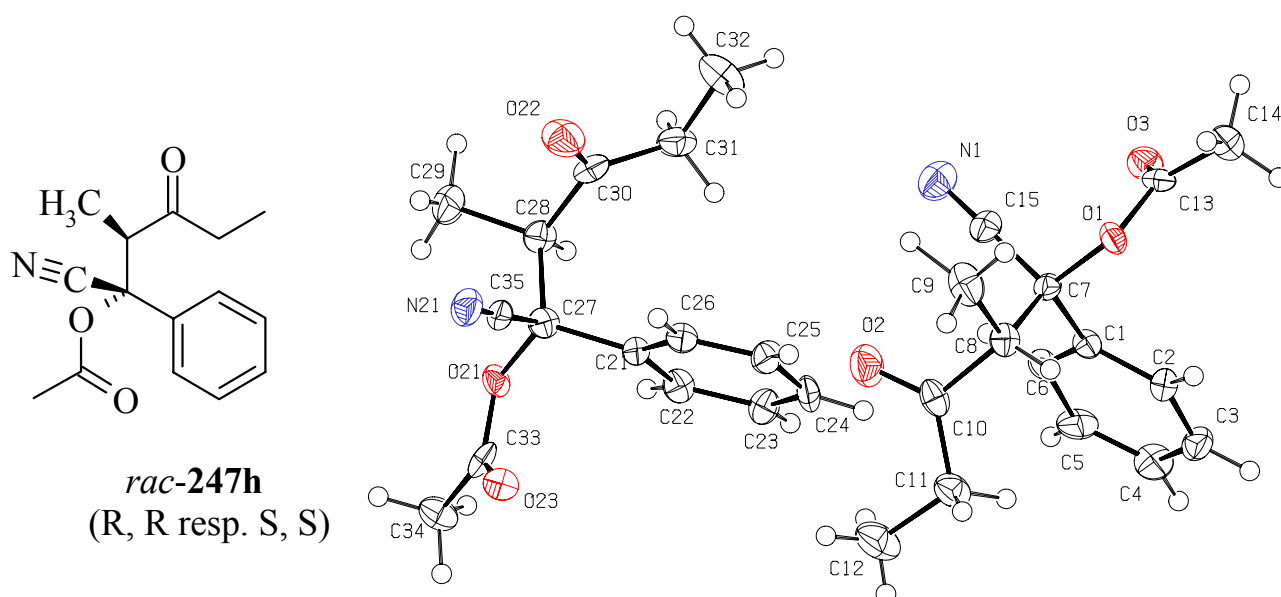
Dans le cas des produits de couplage avec l'éther silylé d'énol 147, un essai à -40°C pendant quatre heures, suivi du chauffage à reflux dans l'acétate d'isopropényle pendant deux heures ont permis de détecter probablement le produit 249 avec un taux de conversion de 33 % (selon la RMN-<sup>1</sup>H formation du système AB de H<sub>2</sub>C(3) 3.57 ppm et 3.42 ppm, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz) (Schéma 107). Le recours au cyanure de benzoyle ainsi qu'à l'augmentation de la température (-20°C) et du temps de réaction (15 heures) puis traitement identique avec l'agent d'acétylation n'ont pas permis d'isoler le produit 248 peut-être en raison de la dégradation de la  $\beta$ -cétocyanhydrine intermédiaire à cette température.



**Schéma 107** : essais de synthèse des acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines **248** et **249**.

De manière générale, les acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines sont plus stables et donc plus agréables à manipuler. La formation de ces composés est également facile à suivre par CCM où malgré des  $R_f$  souvent identiques, la révélation au  $\text{KMnO}_4$  est rapide dans le cas des  $\beta$ -céto-cyanhydrines alors qu'elle est relativement lente dans le cas des analogues acétylés. La transformation est observée en RMN- $^1\text{H}$  par présence d'un signal supplémentaire vers les 2 ppm alors que le signal du OH de la cyanhydrine est maintenant absent. Cette dernière caractéristique est également visible en spectroscopie IR puisque la bande large vers  $3500\text{ cm}^{-1}$  disparaît.

Dans le cas de l'acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrine **247h**, l'un des diastéréoisomère a pu être cristallisé pour permettre une analyse aux rayons-X. La structure est représentée à la Figure 20.



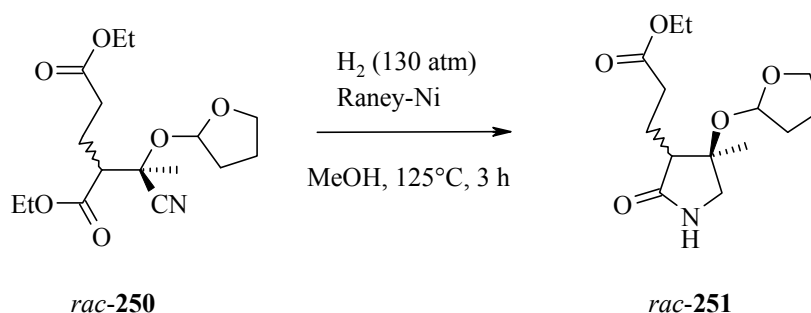
**Figure 20** : structure RX de l'acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrine **247h**.

Il est important de relever que ces composés ne sont pas indéfiniment stables et qu'ils finissent également par devenir bruns s'ils sont exposés sur la paillasse.

8.2.2.2 Hydrogénation des acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines : synthèse de pyrroles

La méthode classique de réduction des cyanhydrines s'effectue par hydrogénation au moyen du catalyseur d'Adams,  $\text{PtO}_2$  dans l'acide acétique. Le problème qui surgit immédiatement avec cette méthode est la réduction plus poussée du pyrrole formé dans la réaction nous intéressant. De la même manière, les éventuels substituants phényles peuvent eux aussi être réduits en présence de catalyseur d'Adams. Pour tenter de contourner ce problème, Secrist [184] propose d'effectuer la réduction du nitrile dans un mélange  $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3$ . Dans ces conditions, le benzonitrile est transformé en benzylamine avec un rendement de 98 %.

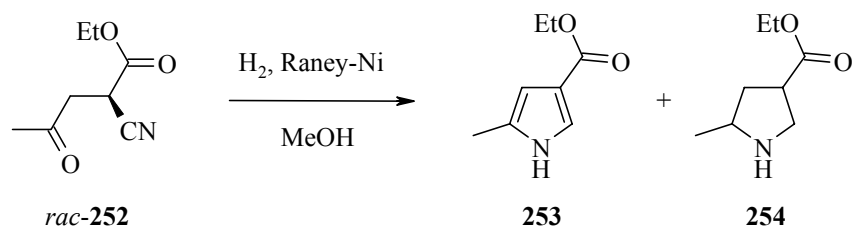
Plieninger [185] reporte que, les cyanhydrines stabilisées par un groupe protecteur, sont susceptibles d'être hydrogénées à l'aide de nickel de Raney. Plieninger parvient à réduire la cyanhydrine protégée *O*-THF dans la synthèse de la pyrrolone **251** (Schéma 108).



**Schéma 108** : réduction de la cyanhydrine protégée *O*-THF **250** en présence de nickel de Raney selon Plieninger [185].

Levene [186] reporte également la réduction du 2-benzoxypionitrile en faisant usage du nickel de Raney dans le méthanol. Cette méthode est utilisée par André Chaperon pour effectuer la réduction de son acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrine qui lui permet d'isoler le précurseur protégé du porphobilinogène dans un rendement de 54 % (Schéma 83) [74].

Le nickel de Raney n'offre toutefois pas la garantie de ne pas réduire également le pyrrole formé. En effet, Korte [187] reporte que, suivant les conditions réactionnelles, l'hydrogénation du cyanoester **252** mène au pyrrole **253** ainsi qu'à la pyrrolidine **254** (Schéma 109).

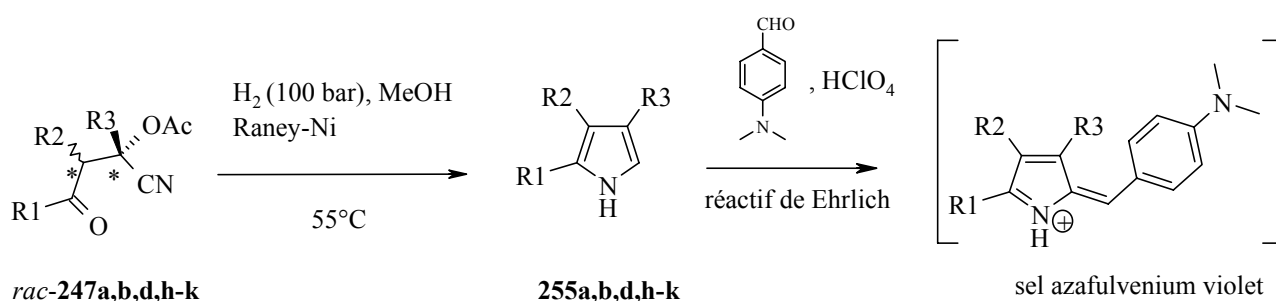


**Schéma 109** : réduction du cyanoester **252** en pyrrole **253** et pyrrolidine **254** selon Korte [187].

**Tableau 6 :** répartition des produits **253** et **254** en fonction des conditions réactionnelles selon Korte [187]

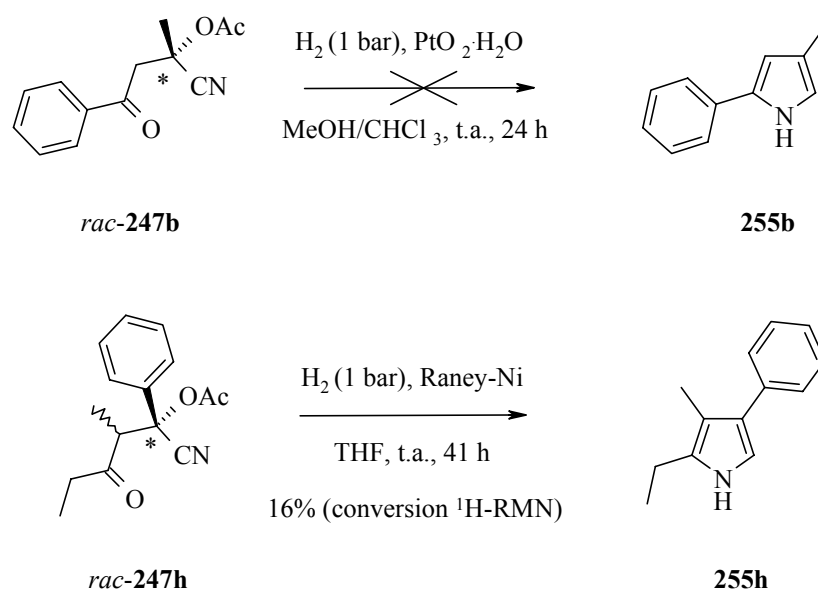
| Conditions réactionnelles           | <b>253</b>               | <b>254</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|
| 100 atm H <sub>2</sub> , 20°C, 32 h | 16% (20% de <b>252</b> ) | -          |
| 95 atm H <sub>2</sub> , 90°C, 4 h   | 41%                      | 15%        |
| 250 atm H <sub>2</sub> , 100°C, 8 h | 14%                      | 57%        |

En ce qui nous concerne, la synthèse des pyrroles est effectuée selon les conditions décrites par André Chaperon [74]. Le nickel de Raney est activé juste avant emploi [188]. La réaction, en général totale après deux heures, est suivie par CCM (formation d'une tache lors du traitement avec le réactif d'Ehrlich). La synthèse des différents pyrroles est représentée au Schéma 110.

**Schéma 110 :** synthèse des pyrroles **255a,b,d,h-k**.**Tableau 7 :** substituants, durées de réaction et rendements relatifs à la synthèse des pyrroles **255a,b,d,h-k**.

| Composé     | R1                              | R2              | R3  | Durée  | Rend. |
|-------------|---------------------------------|-----------------|---|--------|-------|
| <b>255a</b> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 2 h 30 | 20%   |
| <b>255b</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | CH <sub>3</sub>   | 2 h    | 33%   |
| <b>255d</b> | PhtCH <sub>2</sub>              | H               | CH <sub>3</sub>   | 2 h    | 25%   |
| <b>255h</b> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h    | 36%   |
| <b>255i</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h    | 36%   |
| <b>255j</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | 4 h    | 38 %  |
| <b>255k</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2 h    | 34 %  |

Les rendements obtenus lors de cette étape sont très moyens et ne dépassent guère les 38 % (Tableau 7). D'autres essais ont été entrepris en utilisant des méthodes d'hydrogénation plus douces, c'est-à-dire en réduisant la pression à un bar d'hydrogène et en opérant à température ambiante (Schéma 111).



**Schéma 111** : essais d'hydrogénation des composés **247b** et **247h**.

Le composé **247b** a été hydrogéné en présence d'oxyde de platine ( $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) selon la méthode de Secrist [184] mais le pyrrole **255b** n'a pas pu être isolé. Il semble que ce catalyseur soit trop actif car le spectre RMN- $^1\text{H}$  ne montre pratiquement plus aucun signal dans la zone des aromatiques ( $\sim 7$  ppm), ce qui pourrait se traduire par une réduction totale du pyrrole ainsi que du reste phényle de **255b**. La CCM du mélange réactionnel présente une tache (traînée) ayant migré uniquement avec du méthanol. Le produit obtenu n'a pas été identifié.

Lorsque le tétrahydrofurane, solvant moins polaire que le méthanol, est utilisé dans le cas de l'hydrogénation du composé **247h**, la réaction ne procède que jusqu'à 16 % (selon la RMN- $^1\text{H}$ ) après 41 heures à température ambiante (Schéma 111).

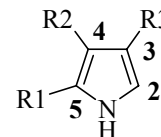
Pour conclure, la synthèse des pyrroles, par cette voie, reste décevante. Les conditions d'hydrogénation décrites par André Chaperon n'ayant pas été optimisées dans le courant de ce travail, il semble que les faibles rendements observés soient en partie dus aux conditions dures mises en œuvre pour réduire la fonction nitrile.

Tout d'abord, la pression de 100 bars doit pouvoir être réduite, au regard du résultat obtenu lors de l'hydrogénation dans le THF donnant un taux de conversion de 16 % (Schéma 111). Comme décrit dans la publication de Korte et al. [187], la réduction plus poussée du pyrrole en pyrrolidine commence à se produire à partir de ces pressions. La température de  $55^\circ\text{C}$  est également un facteur favorisant la formation du cycle saturé. Il est par conséquent possible d'effectuer la même réduction à pression et température moins élevées. Ces affirmations proviennent du fait qu'il a été observé à chaque fois la présence de nombreux signaux dans la région 1.00 à 2.50 ppm (RMN- $^1\text{H}$ ) pour les produits bruts, témoignant peut-être de la formation de carbones saturés.

Dans un deuxième temps, la quantité de nickel de Raney doit également pouvoir être réduite car un gramme pour un mmol de réactif représente une quantité considérable. La moitié de la quantité de

catalyseur a permis par exemple d'obtenir le pyrrole **255k** dans un rendement identique à ses homologues mais avec moins de signaux à champ fort pour le brut de réaction. Les caractéristiques spectrales sont regroupées au Tableau 8.

**Tableau 8** : déplacements chimiques RMN-<sup>1</sup>H et -<sup>13</sup>C des pyrroles **255a,b,d,h-k**.



| Composé     | $\delta(\text{RMN-}^1\text{H})$ [ppm] |       | $\delta(\text{RMN-}^{13}\text{C})$ [ppm] |        |       |        |
|-------------|---------------------------------------|-------|--|--------|-------|--------|
|             | NH                                    | HC(2) | C(2)                                     | C(3)   | C(4)  | C(5)   |
| <b>255a</b> | 7.55                                  | 6.41  | 112.5                                    | 112.9  | 118.5 | 129.7  |
| <b>255b</b> | 8.18                                  | 6.62  | 116.7                                    | 120.7  | 107.5 | 132.8* |
| <b>255d</b> | 8.65                                  | 6.48  | 116.2                                    | 118.5  | 109.7 | 126.2  |
| <b>255h</b> | 7.89                                  | 6.76  | 113.2                                    | 129.2* | 111.4 | 130.8* |
| <b>255i</b> | 8.47                                  | 7.15  | 115.5                                    | 126.6  | 104.0 | 132.5* |
| <b>255j</b> | 8.16                                  | 6.65  | 113.8                                    | 131.8  | 104.1 | 137.4  |
| <b>255k</b> | 8.25                                  | 6.64  | 116.2                                    | 124.2  | 106.0 | 132.7* |

\*signaux interchangeables avec le C<sub>q</sub> du substituant phényle en C(5). \*signaux interchangeables.

Les hydrogénations sont facilement suivies par CCM puisque les pyrroles sont détectés à l'aide du réactif d'Ehrlich (formation d'une tache violette). Dans certains cas, le simple fait de laisser reposer la couche mince quelques dizaines de minutes à l'air après élution fait apparaître une tache rouge témoignant de la formation de « rouge de pyrrole ».

Ainsi, cette étude réalisée dans le cadre du travail de diplôme de Manuel Tzouros [4], a permis d'étendre la méthode de synthèse de pyrroles di- et tri-substitués à partir de  $\beta$ -cétocyanhydrines. Les faibles rendements (20 à 38 %) en produit obtenu après hydrogénation indiquent que les conditions, pour cette étape, restent à être optimisées.

### 8.3 Conclusion : les limites du projet initial

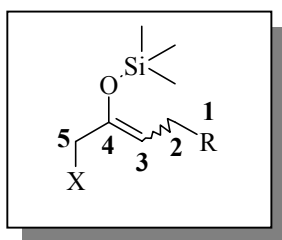
Les résultats de l'étude de la réaction aldol entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle réalisée dans le cadre du travail de diplôme de Manuel Tzouros [4], nous permettent de constater que la réaction de couplage a lieu dans de très bons rendements lorsque l'éther silylé d'énol est un bon nucléophile. Dans ce cas, le déplacement <sup>13</sup>C du carbone réalisant le couplage (C-C) se situe autour de 100 ppm. La limite au delà de laquelle le couplage n'a plus lieu ou dans de mauvais rendements se situe autour de 102 ppm, pour le phtalimido **67** qu'André Chaperon a utilisé pour sa synthèse d'une forme protégée du PBG [3]. Notre infortune dans le cas du couplage du tétrachloro

**124** avec le cyanure d'acyle **68** n'est donc pas surprenante puisque pour cet énoïl, le déplacement chimique  $^{13}\text{C}$  du carbone C(3) se situe à 103.3 ppm pour l'isomère E et 103.5 ppm pour le Z. Ce serait donc bien la faible nucléophilie de l'éther silylé d'énoïl **124** qui est en cause et puisque nous ne pouvons plus exalter l'électrophilie de l'autre partenaire réalisant le couplage, nous touchons là les limites de notre stratégie, nous sommes dans une impasse.

De plus, si on examine les déplacements chimiques (RMN- $^1\text{H}$  et  $^{-13}\text{C}$ ) des différents éthers silylés d'énoïl synthétisés régiosélectivement (Tableau 9), dans le cadre de ce travail de thèse, on arrive aux conclusions suivantes :

- Aucun des éthers silylés d'énoïl synthétisés n'est assez nucléophile pour subir une réaction aldol avec le cyanure d'acyle **68**, dans de bons rendements. Il serait néanmoins intéressant de coupler (E/Z **170**) (entrée 3 et 4 du Tableau 9) avec le cyanure d'acyle, ainsi qu'avec l'azido acétal du 5-azido lévulinate de méthyle (**24**) afin de situer la limite au-delà de laquelle on doit utiliser un électrophile fort.
- Bien que les méthodes de synthèse des énoïls par hydroalumination ou par hydrosilylation nous permettent d'obtenir les énoïls désirés de façon régiosélective, le fait de réduire le groupe R ester au stade de l'alcool pour éviter les réactions secondaires d'addition 1, 4 du côté de l'ester, se traduit par une perte de nucléophilie (par comparaison des entrées 5 et 6 du Tableau 9 pour E/Z **174** et 1 et 2 du Tableau 10 pour E/Z **23**).

Ainsi, ces conclusions nous amènent à abandonner notre stratégie initiale et nous poussent à envisager une autre approche pour mener à bien notre projet.



**Tableau 9** : déplacements chimiques (RMN- $^1\text{H}$  et  $^{-13}\text{C}$ ) des différents éthers silylés d'énoïl substitués en position 5 par divers groupes

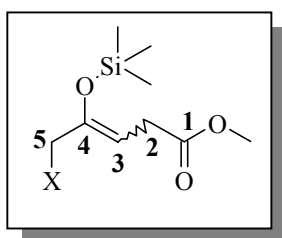
| Composés          | $\delta$ [ppm] |                         | $\text{H}_2\text{C}(2)$ | $\text{HC}(3)$ | $\text{H}_2\text{C}(5)$ | $\text{C}(2)$ | $\text{C}(3)$ | $\text{C}(4)$ | $\text{C}(5)$ |
|-------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                   | X              | R                       |                         |                |                         |               |               |               |               |
| Z-( <b>124</b> )  | TCP            | $\text{COOCH}_3$        | 3.08                    | 4.98           | 4.23                    | 30.9          | 103.5         | 145.6         | 38.3          |
| E-( <b>124</b> )  | TCP            | $\text{COOCH}_3$        | 3.29                    | 5.01           | 4.31                    | 31.9          | 103.3         | 146.7         | 42.6          |
| Z*-( <b>170</b> ) | $\text{CH}_3$  | $\text{CH}_2\text{OBn}$ | 2.40                    | 4.48           | 2.08                    | 25.9          | 101.9         | 153.5         | 29.4          |
| E*-( <b>170</b> ) | $\text{CH}_3$  | $\text{CH}_2\text{OBn}$ | 2.30                    | 4.60           | 2.12                    | 27.5          | 101.4         | 154.6         | 24.5          |
| Z-( <b>174</b> )  | H              | $\text{CH}_2\text{OBn}$ | 2.33                    | 4.51           | 1.79                    | 26.0          | 104.42        | 147.95        | 22.57         |
| E-( <b>174</b> )  | H              | $\text{CH}_2\text{OBn}$ | 2.28                    | 4.68           | 1.76                    | 27.84         | 103.79        | 149.19        | 17.72         |

|                  |        |                     |      |      |      |       |        |        |       |
|------------------|--------|---------------------|------|------|------|-------|--------|--------|-------|
| Z-( <b>180</b> ) | PhAcNH | CH <sub>2</sub> OBn | 2.30 | 4.64 | 3.77 | 25.85 | 106.27 | 147.0  | 44.08 |
| E-( <b>180</b> ) | PhAcNH | CH <sub>2</sub> OBn | 2.31 | 4.75 | 3.88 | 27.10 | 105.74 | 147.79 | 43.58 |

\* dans ce cas, il s'agit d'un triéthylsilyloxy

Si nous examinons les déplacements chimiques (RMN-<sup>1</sup>H et <sup>-13</sup>C) des différents 4-triméthylsilyloxy- pent-3-énoate de méthyle substitués en position 5 par divers groupes décrits par Hugo Bertschy [13], nous constatons que deux substituants en position 5 pourraient répondre à notre critère de nucléophilie : le 4-triméthylsilyloxy-penténoate de méthyle (E / Z **23**) et le 5-(*tert* butyldiméthylsilyloxy)-4-triméthylsilyloxy- pent-3-énoate de méthyle (**258**) (Tableau 10). Ce dernier étant plus attrayant du fait de sa facilité de fonctionnalisation.

De plus, l'expérience de notre groupe de recherche sur cette réaction aldol nous permet de penser qu'un tel énoïl, si toutefois on était capable de le synthétiser de façon régiosélective, pourrait former la liaison cruciale C(3)-C(4) avec un électrophile normal. En effet, Hugo Bertschy a pu coupler le 4-triméthylsilyloxy-penténoate de méthyle (E / Z **23**) avec l'acétale du 5-azido lévulinate de méthyle (**24**) dans un rendement de 75 % (Schéma 82). De telles perspectives sont d'autant plus attrayantes que l'étape de réduction du groupe azido en amine correspondante conduisant au pyrrole a lieu dans des conditions douces.



**Tableau 10** :déplacements chimiques (RMN-<sup>1</sup>H et <sup>-13</sup>C) de différents 4-triméthylsilyloxy- pent-3-énoate de méthyle substitués en position 5 par divers groupes selon Hugo Bertschy [13]

| Composés         | δ [ppm]        | H <sub>2</sub> C(2) | HC(3) | H <sub>2</sub> C(5) | C(2) | C(3)  | C(4)  | C(5) |
|------------------|----------------|---------------------|-------|---------------------|------|-------|-------|------|
|                  | X              |                     |       |                     |      |       |       |      |
| Z-( <b>23</b> )  | H              | 3.03                | 4.63  | 1.81                | 30.9 | 99.9  | 149.4 | 22.4 |
| E-( <b>28</b> )  | H              | 2.97                | 4.79  | 1.74                | -    | -     | -     | -    |
| Z-( <b>256</b> ) | N <sub>3</sub> | 3.08                | 4.97  | 3.70                | -    | 104.4 | -     | -    |
| E-( <b>256</b> ) | N <sub>3</sub> | 2.99                | 4.94  | 3.70                | -    | -     | -     | -    |
| Z-( <b>257</b> ) | Br             | 3.07                | 5.13  | 3.88                | 31.2 | 105.2 | 148.0 | 34.4 |
| E-( <b>257</b> ) | Br             | 3.05                | 4.94  | 3.87                | 29.0 | 103.4 | 149.6 | 32.3 |
| Z-( <b>67</b> )  | Phtalimido     | 3.05                | 4.90  | 4.20                | 30.8 | 102.0 | +     | 41.6 |
| E-( <b>67</b> )  | Phtalimido     | 3.29                | 4.96  | 4.28                | 31.9 | 102.5 | +     | 37.5 |
| <b>258</b>       | TBDMSO         | 3.00                | 4.91  | 3.91                | -    | 99.7  | -     | -    |

| 258     | TBDMSO | Seul un des deux isomères est obtenu |      |      |      |       |       |      |
|---------|--------|--------------------------------------|------|------|------|-------|-------|------|
| Z-(259) | Cl     | 3.03                                 | 5.04 | 3.91 | 30.6 | 104.4 | 147.7 | 46.0 |
| E-(259) | Cl     | 3.01                                 | 4.90 | 3.92 | 31.8 | 103.3 | -     | 41.2 |

#### 8.4 Nouvelle stratégie de synthèse du porphobilinogène

A ce stade du projet, nous avons été amenés à reconsidérer notre plan de synthèse. Pour cela, nous sommes revenus à l'idée initiale de notre projet qui était l'application de la méthode de préparation d'alkyls pyrroles, développée au sein de notre groupe de recherche. Celle-ci s'articule autour d'une méthodologie en deux étapes consistant en une réaction aldol de Mukaiyama suivie d'une réduction de la fonction azido en amine [13;41;43;57]. Il nous appartient de choisir le substituant X en position 5 (Figure 21) de manière à obtenir l'éther silylé d'énol régiosélectif. Pour ce choix, on gardera à l'esprit la nécessité de transformation de ce groupe en précurseur masqué ou protégé du groupe amine.

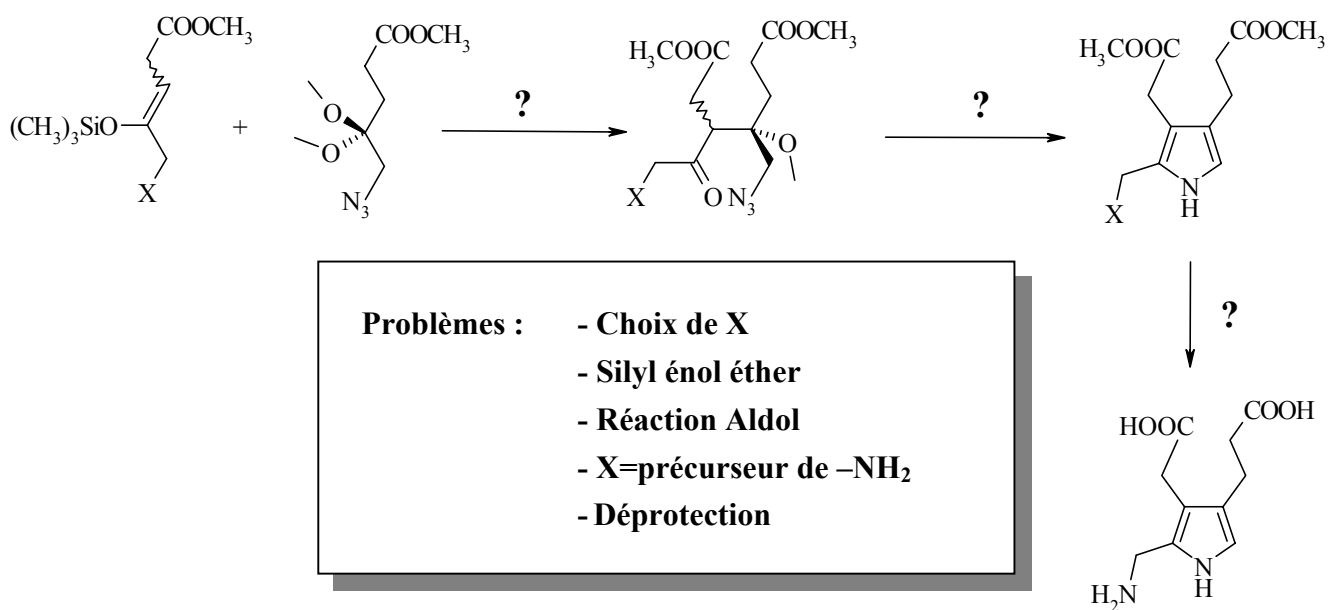
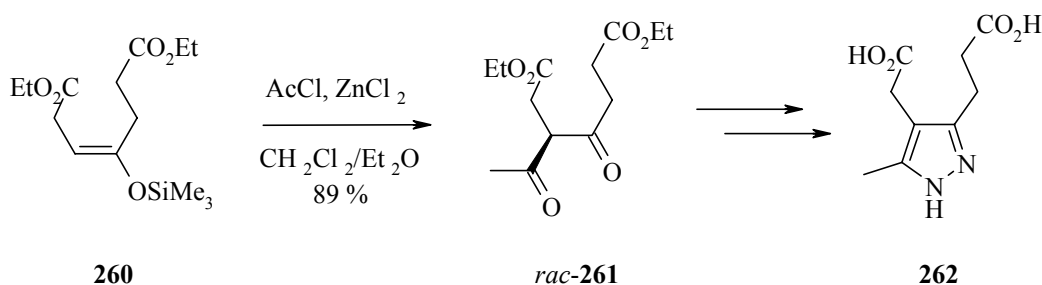


Figure 21 : stratégie envisagée pour la synthèse du porphobilinogène

## 9 Synthèse d'un analogue aza du porphobilinogène

Afin de valider le choix du groupe tétrachlorophthalimido (TCP) comme groupe protecteur de la fonction amine, nous avons décidé de synthétiser l'analogue aza du PBG, le pyrazole **264**, plus facile d'accès. Pour cela, nous avons suivi la méthodologie d'André Chaperon [74] décrite pour la synthèse du même composé mais dont la fonction amine est protégée par le groupe phthalimido. Cette dernière s'appuie sur les travaux de thèse de Rainer Lüönd [71;189], qui a pu synthétiser le dérivé pyrazole modèle **262**, en vue de le tester comme inhibiteur potentiel de la PBGS (Schéma 112).



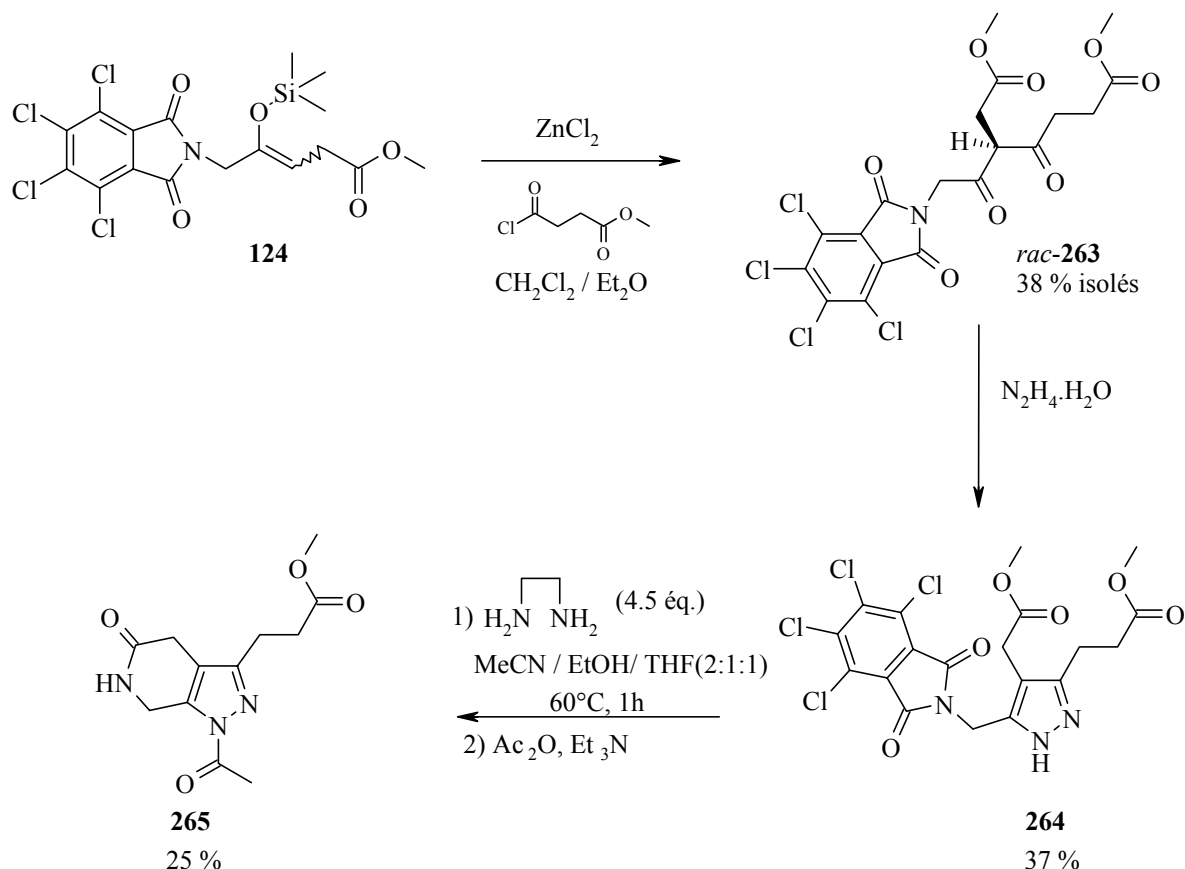
**Schéma 112** : synthèse du dérivé pyrazole modèle **262** selon R. Lüönd [71;189]

Ainsi, au départ de l'éther silylé d'énol *E/Z* **124**, nous avons pu obtenir la  $\beta$ -dicéton (*rac*-**263**) par réaction avec le chlorure de 3-carbométhoxycarboxyle propionyle (**83**) commercial en présence de dichlorure de zinc. Après purification, nous obtenons 38 % de la  $\beta$ -dicéton (*rac*-**263**) qui, après traitement avec l'hydrazine monohydrate, conduit directement au pyrazole protégé **264**, dans un rendement faible de 37 %, après recristallisation. Remarquons que la présence d'un atome d'azote supplémentaire dans l'hétérocycle élimine la sensibilité du produit aux attaques électrophiles et confère au produit une grande stabilité puisque ce dernier peut-être conservé au réfrigérateur sans dégradation notable.

Une fois le pyrazole protégé **264** obtenu, nous avons testé l'étape de déprotection du groupe TCP, dans les conditions décrites par Fraser-Reid et al. [190]. Nous avons donc traité **264** avec un excès d'éthylènediamine (4.5 éq.). Après 30 minutes de réaction, on observe la formation d'un produit insoluble et la disparition complète du produit de départ après 1 h. Comme Fraser-Reid et al. [190] nous le font remarquer, le sous produit de clivage est insoluble dans la plupart des solvants usuels ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF, DMSO, acétone, EtOAc, MeOH ...), il est donc facilement éliminé par simple filtration. Néanmoins, ce manque de solubilité empêche sa caractérisation.

Afin de faciliter l'isolement du produit déprotégé, nous avons traité le brut réactionnel avec l'anhydride acétique. Après purification, nous avons pu identifier le lactame (**265**). Un second produit a été isolé, mais sa caractérisation n'a pu être réalisée (Schéma 113). Ainsi, bien que le rendement obtenu soit faible, nous pouvons affirmer que le clivage du groupe TCP a bien eu lieu. Toutefois, ces résultats nous laissent penser que l'on obtiendrait, dans le cas de la déprotection du

PBG protégé sous forme de TCP, le lactame (**38**), intermédiaire commun à la plupart des synthèses du PBG (se reporter au paragraphe 2.5). Il faudrait alors une étape d'hydrolyse basique pour obtenir le PBG libre. Le rendement rapporté dans la littérature [46;61] pour cette étape est de 67 %. Ainsi, dans le cas où on obtiendrait une étape de déprotection du TCP dans un rendement idéal de 90 %, les deux dernières étapes conduisant au PBG libre nous coûterait la perte de 40 % du produit à haute valeur ajoutée. Ces hypothèses restent néanmoins à être confirmées.



**Schéma 113** : synthèse de l'analogue aza protégé du PBG (**264**) et essai de déprotection du groupe TCP

Ce groupe protecteur ne semble pas répondre aux critères que nous nous sommes fixés pour développer une synthèse pratique du PBG et n'apporterait aucune amélioration par rapport à la synthèse développée par André Chaperon et al. [3].

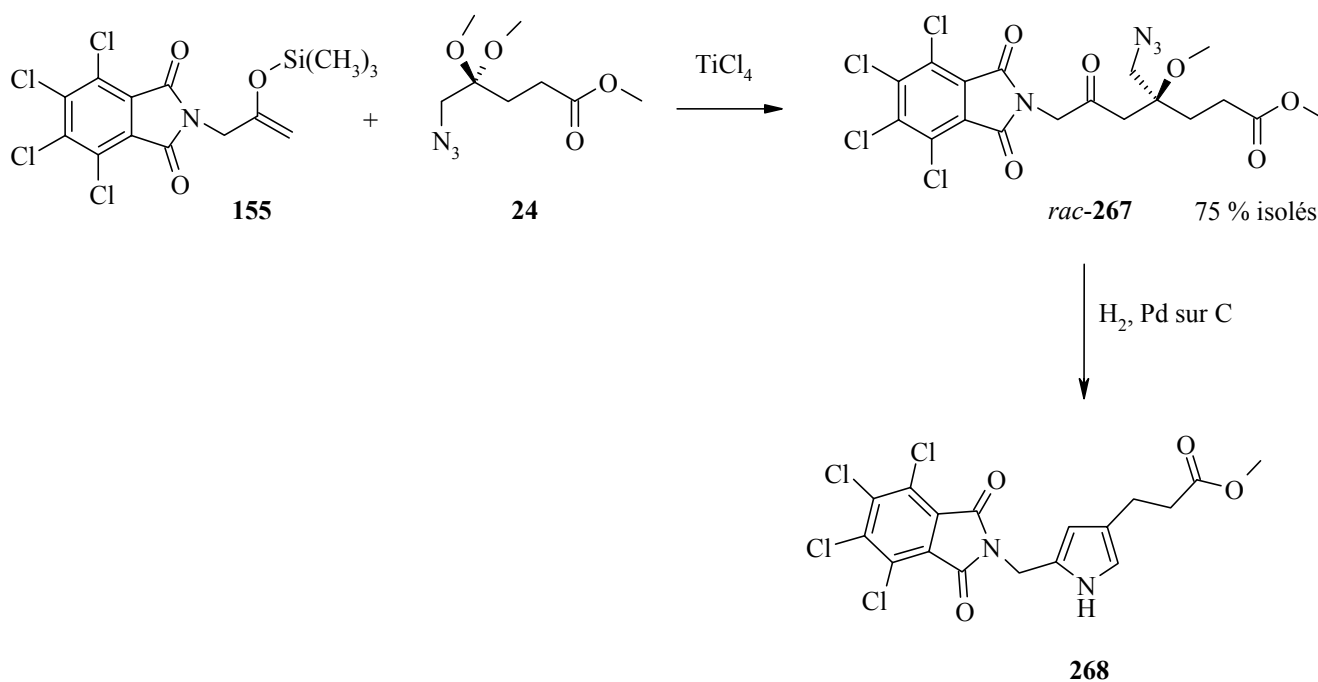
## 10 Synthèse de composés modèles du porphobilinogène

### 10.1 Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de tétrachlorophthalimido

Suite aux difficultés rencontrées pour le couplage du tétrachlorophthalimido éther silylé d'énol (**124**) avec un électrophile dans une réaction aldol de type Mukaiyama, nous avons décidé de synthétiser

un composé modèle simplifié du PBG dont la fonction amine serait protégée par le tétrachlorophthalimido et la chaîne acétique serait absente.

Pour cela, nous avons traité l'éther silylé d'énol (**155**) correspondant à la tétrachlorophthalimidoacétone (**117**) dans les conditions de couplage aldol de type Mukaiyama [191] décrites par Hugo Bertschy dans son travail de thèse [13]. Ainsi, nous avons ajouté à un mélange de 5-azido-4, 4 diméthoxypentanoate de méthyle (**24**) et d'éther silylé d'énol (**155**), dans le dichlorométhane, à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 5 éq. de  $\text{TiCl}_4$ . Le suivi RMN- $^1\text{H}$  de la réaction nous indique une conversion d'environ 85 % après 2 heures, qui n'évolue plus dans le temps. Après traitement et purification par chromatographie flash, 75 % de produit de couplage sont isolés (Schéma 114). Nous n'avons néanmoins pas mené d'étude systématique pour déterminer le nombre optimal d'équivalents de  $\text{TiCl}_4$ . André Chaperon rapporte toutefois que l'emploi d'un équivalent de  $\text{TiCl}_4$  pour cette réaction de couplage avec l'analogue phthalimido (**149**) ne suffit pas à fournir le produit de couplage [74].



#### Schéma 114 : synthèse d'un pyrrole modèle (**268**) du PBG

Nous avons ensuite traité le produit aldol (*rac*-**267**) dans les conditions de réduction développées par Hugo Bertschy dans sa thèse [13], à savoir des conditions d'hydrogénation en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon. Après filtration du mélange réactionnel sur célite, nous avons obtenu, après purification 14 % du pyrrole (**268**). Ce faible rendement est dû à une très mauvaise solubilité du produit (*rac*-**267**) dans les solvants de réaction ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$ ). Il s'agit là de l'inconvénient majeur de ce groupe protecteur qui nous oblige à travailler à forte dilution, ce qui représente une limitation dans le cas de la mise en œuvre de plus grosses charges.

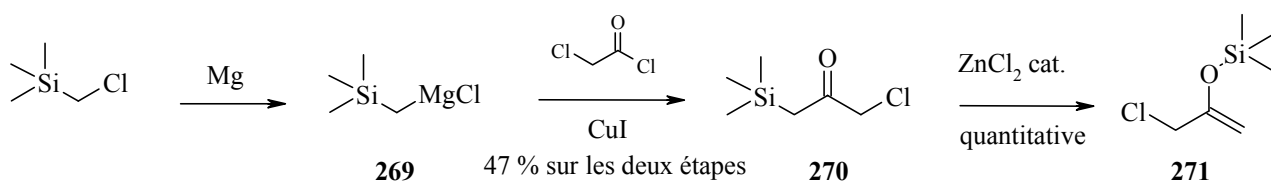
## 10.2 Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de phényl acétamido

Afin de tester l'étape de déprotection enzymatique du groupe phényl acétyle, nous avons décidé d'envisager la synthèse d'un composé modèle du PBG dont la fonction amine serait protégée par un tel groupe.

Le produit de départ de cette synthèse est le 3-chloro-2-triméthylsiloxypropène (**271**), éther silylé d'énol qui serait formellement obtenu de manière régiosélective à partir de la chloroacétone (**116**). La disponibilité d'un tel produit dans le commerce nous a convaincu d'un tel choix. De plus, le chlore est facilement fonctionnalisable par substitution nucléophile. Malheureusement, lorsque nous avons envisagé cette synthèse, notre produit de départ n'était plus disponible dans le commerce, en raison de sa dégradation au cours du temps. Nous nous sommes donc tournés vers la littérature.

Sakurai et al. [192] proposent la synthèse de cet émol par réarrangement du (3-chloro-2-oxopropyl)triméthylsilane (**270**) catalysé par l'iodure de mercure (II),  $\text{HgI}_2$ . Jones et al. [193] mentionnent, quelques années après, qu'un tel réarrangement rencontre un succès limité et rapportent que le produit (**270**) est transformé, de manière quantitative, par ajout de 5 % molaire de  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  dans une solution de benzène, en éther silylé d'énol (**271**), selon un réarrangement de Brooke. De tels modes opératoires ne sont pas décrits de façon précise et la perspective d'utiliser des produits toxiques ou sensibles est peu convaincante. Une publication de Fürstner et al. [194] a néanmoins attiré notre attention. Les auteurs décrivent le réarrangement de (**270**) en éther silylé d'énol (**271**), selon un réarrangement de Brooke, en présence d'une quantité catalytique de  $\text{ZnCl}_2$ . C'est donc cette méthode que nous avons décidé de suivre et nous avons mis au point la synthèse de (**271**), non décrite précisément dans ce papier.

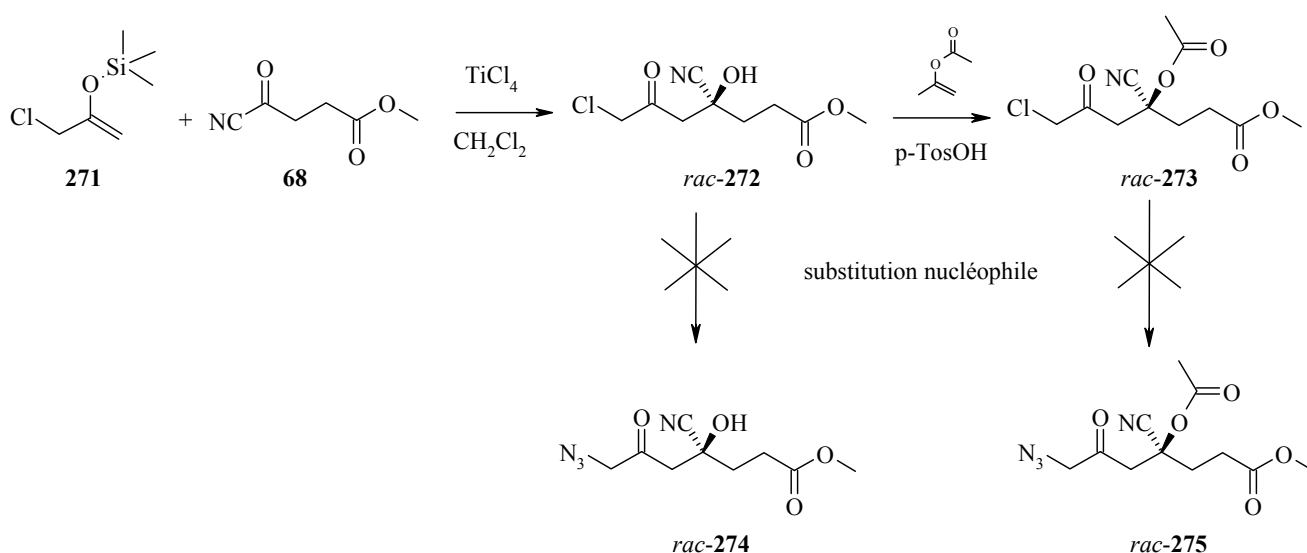
Ainsi, le traitement du Grignard **269** par le chlorure de chloroacétyle, en présence d'iodure de cuivre permet d'obtenir le composé triméthylsilylméthyl cétone (**270**), dans un rendement acceptable. Le réarrangement est conduit dans le dichlorométhane, en présence de 5 % molaire de  $\text{ZnCl}_2$ , préalablement sublimé par chauffage sous vide avant utilisation (Schéma 115). La réaction est complète après 30 minutes. De plus, comme les conditions du réarrangement sont compatibles avec celles de la réaction aldol, l'éther silylé d'énol (**271**) sera donc canulé directement dans le ballon de réaction pour la réaction suivante.



**Schéma 115** : synthèse du 3-chloro-2-triméthylsiloxypropène **271** selon une méthodologie de Fürstner et al. [194]

Pour la synthèse de notre dérivé pyrrole modèle, à partir du 3-chloro-2-triméthylsiloxypropène **271**, nous avons choisi le groupe azido comme fonction masquée de l'amine. Nous avons envisagé de l'introduire par substitution nucléophile du chlore par l'azidure. Toutefois, craignant de générer deux mêmes groupes azido comme forme masquée de l'amine, dont l'une donnerait lieu à la cyclisation intramoléculaire pour former le pyrrole et ainsi des réactions complexes, nous avons décidé de travailler avec deux groupes orthogonaux, le groupe cyano et le groupe azido. Ce dernier pourrait par la suite être transformé en amide par réaction de Staudinger.

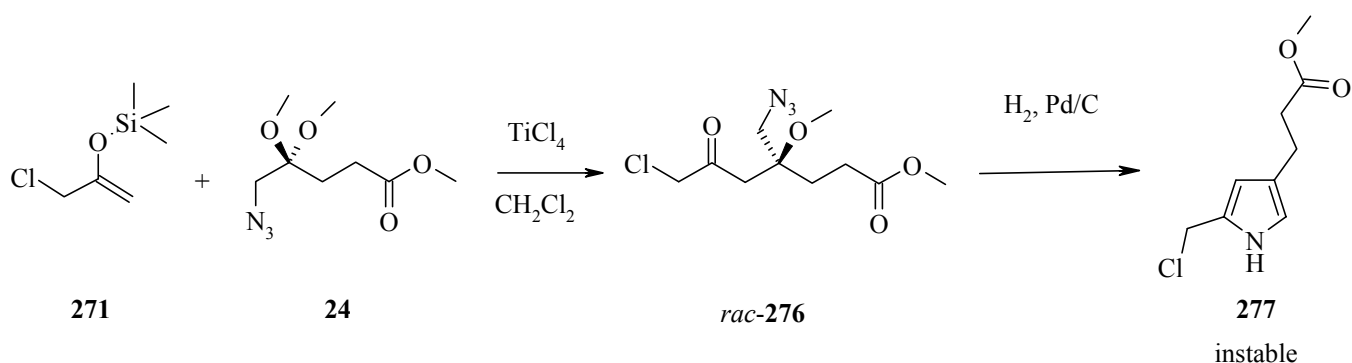
Nous avons traité le 3-chloro-2-triméthylsiloxypropène **271** avec le cyanure d'acyle **68**, dans les conditions décrites par Kraus et al. [180]. Après purification, nous obtenons 66 % de la cyanhydrine (*rac*-**272**). Les essais de déplacement du chlore par le groupe azido sur ce composé n'ont pas abouti. Dès l'ajout du nucléophile, même à basse température, le mélange réactionnel se colore en noir, en quelques secondes, traduisant une dégradation des produits, visible par une traînée par contrôle CCM. Les mêmes conclusions peuvent être tirées sur les essais de substitutions nucléophile à partir de la cyanhydrine protégée en acétoxy (*rac*-**273**) (Schéma 116).



**Schéma 116** : essais de synthèse de **274** et **275**

Nous avons donc décidé d'effectuer le couplage du 3-chloro-2-triméthylsiloxypropène **271** avec l'acétal du 5-azido lévulinate de méthyle (**24**), dans les conditions décrites par Hugo Bertschy [13]. La réaction aldol de type Mukaiyama a lieu dans de bons rendements (80 %). Dans un premier temps, pour les mêmes raisons que celles énoncées ci-dessus (*vide supra*), nous avons soumis le produit aldol (*rac*-**276**) aux conditions de réduction (H<sub>2</sub>, Pd / C) [13], dans l'idée d'introduire notre groupe amide sur le dérivé pyrrolique, la position benzylique étant favorable aux réactions de substitutions. Malheureusement, même si le pyrrole désiré **277** se forme (tâche violette au réactif de Ehrlich), sa durée de vie est très courte (Schéma 117). En effet, le chlorure est un bon groupe partant et sa position benzylique fait qu'il est très vite éliminé. Le pyrrole **277** est moins stable que

son analogue hydroxy puisque le chlorure est meilleur groupe partant que H<sub>2</sub>O (se reporter au paragraphe 3.1 page 29). Il est donc impératif que la fonctionnalisation ait lieu avant l'étape de réduction conduisant au pyrrole.

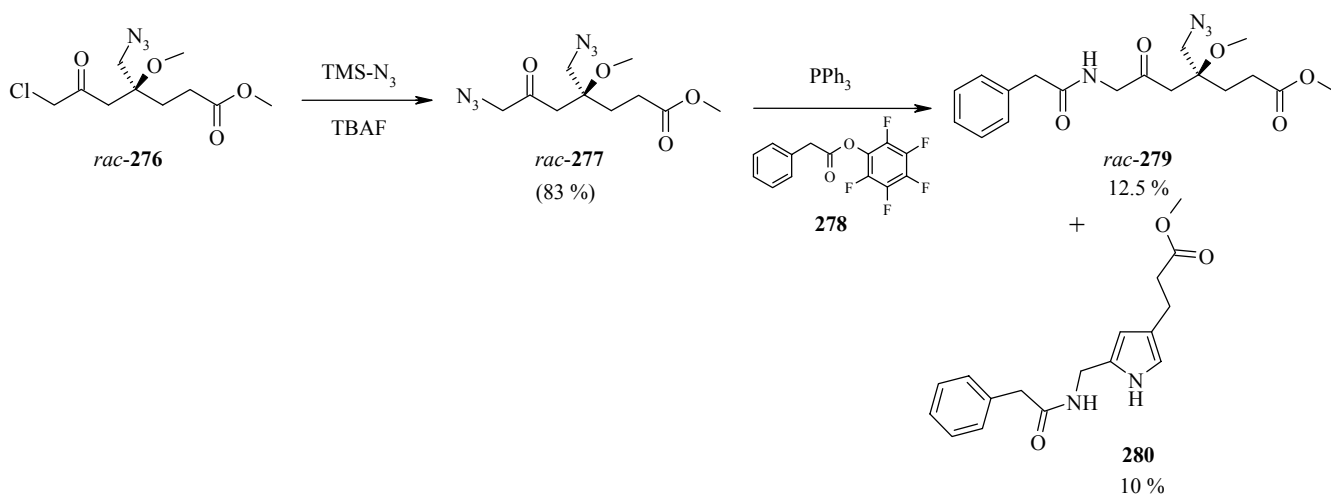


**Schéma 117** : essai de synthèse de 277

Nous avons donc traité le produit d'aldol (*rac*-276) selon la méthodologie décrite par DeShong et al. [195;196]. La source nucléophile d'anion azoture est obtenue par traitement de l'azidotriméthylsilane (TMS-N<sub>3</sub>) avec le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), probablement via une espèce azidosilicate hypervalente [196]. Après réaction et purification, le produit désiré (*rac*-277) est obtenu sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 83 %.

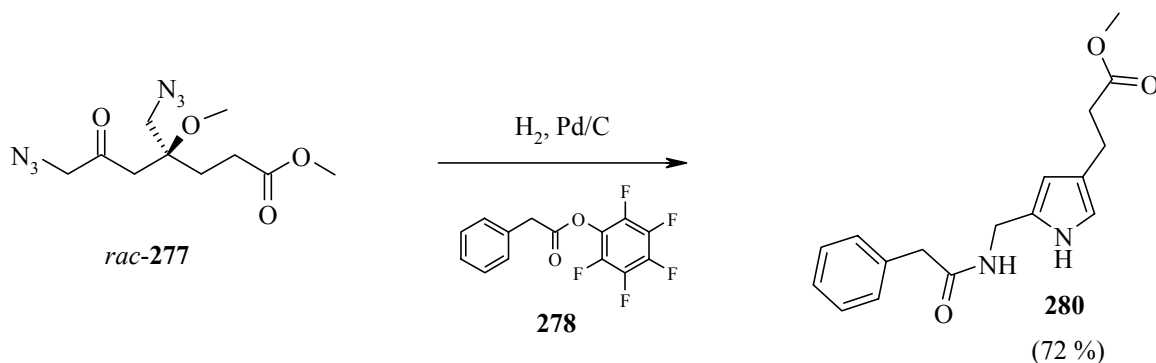
La réaction de Staudinger sur (*rac*-277), en présence de triphénylphosphine, de N, N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et d'acide phényl acétique (PhAcOH) [197] permet d'isoler 32 % de produit (*rac*-279), dont seule la fonction azido en α de la cétone a été réduite. Remarquons que la formation de l'imino-phosphorane sur l'azide en position α de la cétone oppose moins de résistance stérique que le groupe azido en position néopentylique.

Lorsqu'un ester activé préformé, comme le phényl acétate de pentafluorophényle 278, est utilisé à la place du système DCC / PhAcOH, on a pu isoler, à côté du produit (*rac*-279), 10 % du pyrrole 280 (Schéma 118).



**Schéma 118** : réaction de Staudinger sur (*rac*-277)

Au regard de ces résultats, nous avons décidé de mettre en œuvre une méthodologie en une étape pour la formation du pyrrole (**280**), par réduction des deux fonctions azido. Nous comptons tirer avantage des vitesses cinétiques supposées différentes de réduction de la fonction azido en  $\alpha$  de la fonction cétone, plus rapide, qui devrait nous permettre de protéger in situ l'amine primaire libérée par rapport à la fonction azido en position néopentylique. Ces hypothèses se sont avérées exactes puisque nous avons pu isolé, après hydrogénation du dérivé (*rac*-**277**), en présence d'une quantité catalytique de Pd / C et d'un léger excès (1.5 éq.) d'ester activé **278**, 72 % du pyrrole désiré **280** (Schéma 119). Ce dernier est cristallin et stable à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

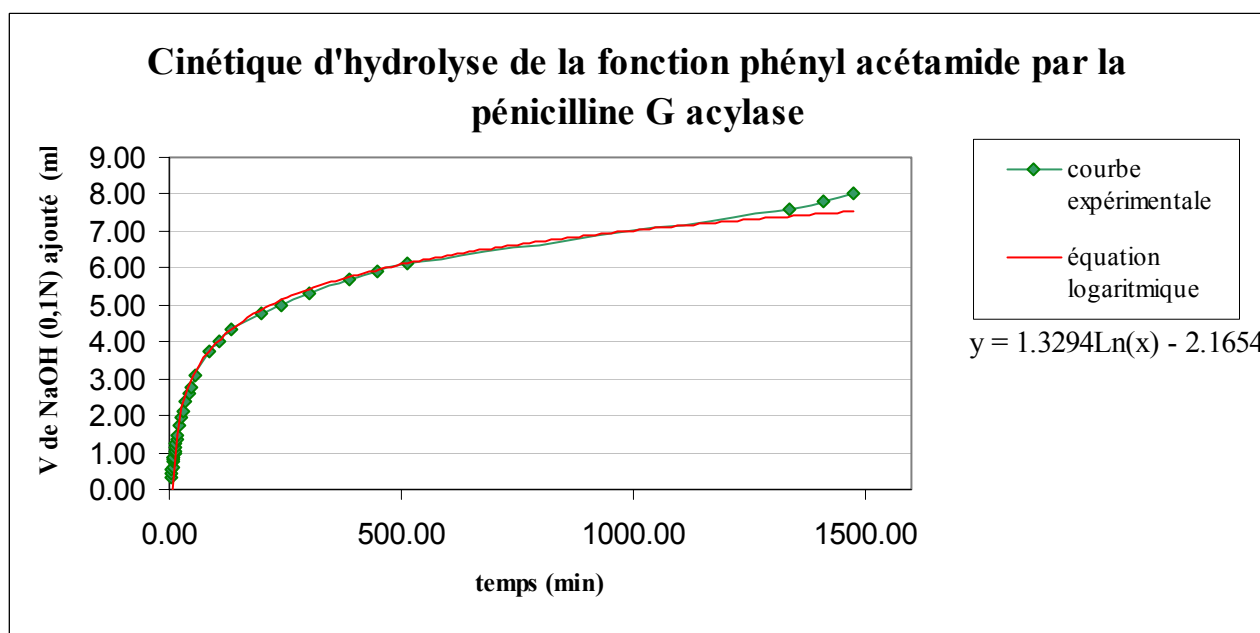
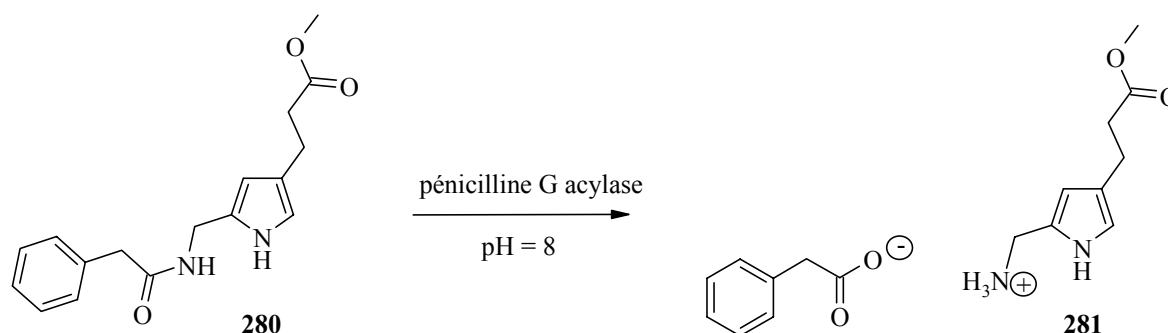


**Schéma 119** : formation du pyrrole modèle (**280**) en une étape

### 10.3 Déprotection enzymatique du groupe phényl acétyle sur le pyrrole modèle

Nous pouvons donc maintenant valider le choix du groupe phényl acétyle comme groupe protecteur de la fonction amine. Pour cela, à une solution de pyrrole **280** dans un mélange MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (1 :3), on ajoute une suspension de pénicilline G acylase immobilisée sur support solide. Cet enzyme a été généreusement mis à disposition par la firme Recordati en Italie que je remercie ici.

Le pH de la solution est ajusté à 8 et la cinétique d'hydrolyse du groupe phényl acétyle est suivie en relevant le volume de NaOH (0.1 N) ajouté en fonction du temps pour maintenir le pH de la solution constant à 8. La courbe obtenue est illustrée au Schéma 120. Après 25 h, la réaction n'évolue plus. L'enzyme est alors éliminé du milieu par filtration et les eaux mères sont lyophilisées. L'analyse RMN- $^1\text{H}$  de la mousse obtenue est très prometteuse puisque la réaction d'hydrolyse est propre et quantitative. Nous observons néanmoins la formation d'un produit secondaire, produit dont le méthyl ester est saponifié. Le rapport des deux produits est de 70 :30 en faveur du pyrrole **281**. Le sel (**281**) obtenu reste stable à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , il ne subit pas d'altération de couleur au cours du temps qui est caractéristique de la formation de « rouge de pyrrole ».



**Schéma 120** : déprotection enzymatique de la fonction amide par la pénicilline G acylase

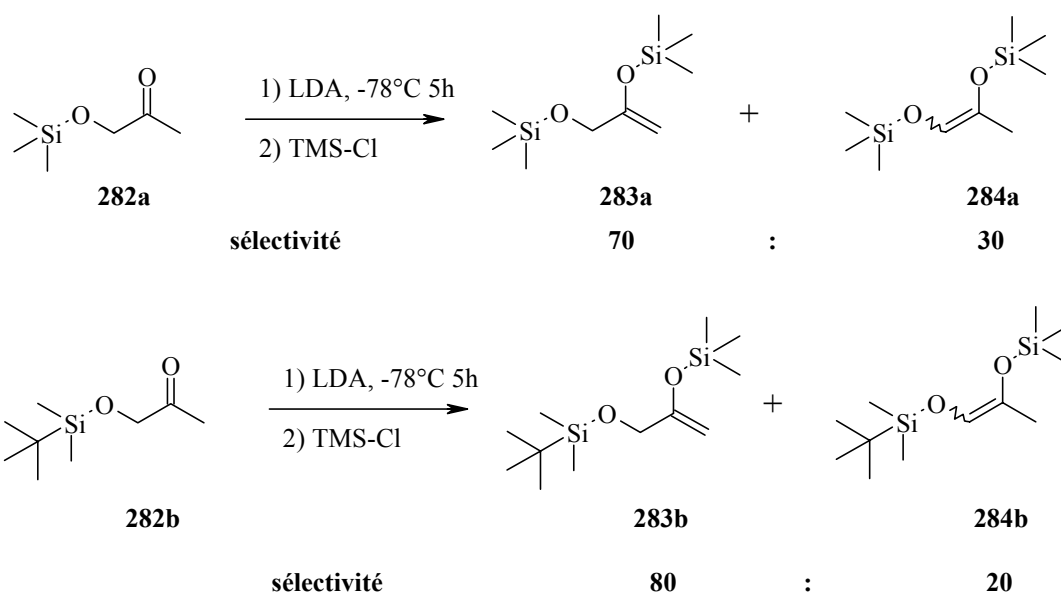
## 11 Choix du groupe hydroxy comme substituant en position 5

### 11.1 Formation régiosélective de l'éther silylé d'énol : étude préliminaire d'un composé modèle, l'hydroxy acétone

Dans un premier temps, nous avons décidé de prendre comme produit de départ l'hydroxy acétone dont la fonction hydroxy serait protégée par un groupe très encombré stériquement de façon à induire une équilibration préférentielle vers l'énol désiré. Pour cela, nous avons choisi le groupe TIPS. Nous avons obtenu un tel produit par réaction de l'hydroxy acétone avec le triisopropylchlorosilane (TIPS-Cl), en présence de  $\text{Et}_3\text{N}$  et d'une quantité catalytique de DMAP. L'hydroxy acétone protégée est obtenue dans un rendement quasi quantitatif.

Nous avons soumis le triisopropylsiloxy acétone aux conditions de Miller [76], c'est à dire en présence du HMDS / TMSI, à température ambiante. Malheureusement, le régioisomère non désiré est formé de façon quantitative dans ces conditions.

Par la suite, nous avons pris connaissance de l'étude menée par Anne Meunier [43], dans le cadre de son travail de thèse, sur les conditions expérimentales optimales pour obtenir régiosélectivement les éthers silylés d'énol désirés **283a** et **283b**. Il ressort de cette étude que les meilleures sélectivités sont obtenues lorsque l'énolate de **282a** et **282b**, formé par le diisopropylamidure de lithium (LDA), à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  est piégé par le TMS-Cl après 5 h de réaction. Elle en conclut que la première déprotonation a lieu préférentiellement du côté du silyloxy puis qu'une lente équilibration entre les deux énolates **283** et **284** a lieu en faveur de **283** (Schéma 121).

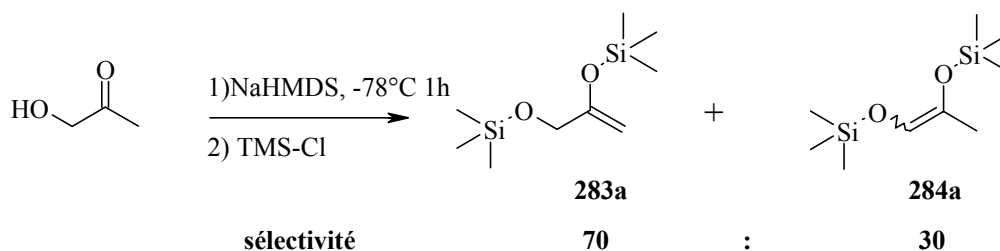


**Schéma 121** : sélectivités observées pour les éthers silylés d'énol dérivés d'hydroxy acétone selon Anne Meunier [43]

La meilleure sélectivité observée pour **282b** par rapport à **282a** pourrait s'expliquer par un encombrement stérique plus important du TBDMS par rapport au TMS, favorisant l'équilibration vers **283**. Il serait donc intéressant de tester ces conditions expérimentales sur l' $\alpha$ -triisopropylsiloxy acétone pour savoir si l'encombrement stérique plus important conduirait à un gain de sélectivité. Cette expérience n'a pas été effectuée car nous voulions appliquer des conditions expérimentales qui nous permettraient d'obtenir le régioisomère désiré du 5-hydroxy lévulinate de méthyle. En effet, dans le cas de l'énolisation du 5-*tert*-butyldiméthylsilyloxy lévulinate de méthyle (**258**), Anne Meunier rapporte une sélectivité de 37 / 63 en faveur du régioisomère non désiré. Ainsi, dans le cas d'un énolate plus substitué, l'encombrement stérique du groupe TBDMS ne suffit pas à induire l'équilibration préférentielle vers **283**.

Puisque nous ne pouvons tirer partie d'effets stériques, nous avons décidé de jouer sur des facteurs électroniques : en présence de deux équivalents de base, le proton porté par le groupe hydroxy est

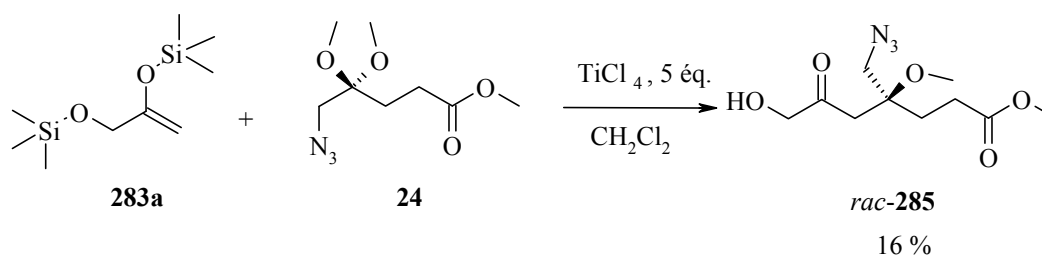
arraché en premier. L'anion de l'alcoolate devrait exercer une répulsion électronique et forcer la déprotonation de l'hydrogène porté par le groupe méthyle. Cette approche s'est avérée être correcte. A une solution de hexaméthylidisilylamidure de sodium (NaHMDS), refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute, sous agitation mécanique, l' $\alpha$ -hydroxy acétone. Après 1 h d'agitation à cette température, le bis-anion est piégé par ajout de TMS-Cl. Après purification par distillation au four à boules, 52 % d'éther silylé d'énol sont recueillis, avec une sélectivité 70 : 30 (**283a** : **284a**), identique à celle observée par Anne Meunier dans ses conditions de réaction (Schéma 121). Il est maintenant intéressant de tester ces conditions sur le 5-hydroxy lévulinate de méthyle.



**Schéma 122 :** sélectivité observée lors l'énolisation de l' $\alpha$ -hydroxy acétone par double déprotonation.

La réaction aldol de **283a** avec l'acétal du 5-azido lévulinate de méthyle **24** est effectuée en présence de 5 éq. de  $\text{TiCl}_4$  (Schéma 123). Le rendement, après purification, du produit de couplage (*rac*-**285**) est de 16 %. Il est à noter que l'alcool libre est isolé. Ce dernier est probablement désilylé lors du traitement final. En effet, dans son étude sur la tolérance des groupes fonctionnels pour la réaction aldol activée par le  $\text{TiCl}_4$ , entre un silyl énol et un dérivé carbonyle contenant un groupe fonctionnel, K. Banno [198] mentionne que cette dernière n'est pas influencée par des groupes comme  $\text{AcO-}$ ,  $\text{RO-}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{RR}'\text{N-}$ ,  $\text{NO}_2\text{-}$ , halogéno et thioacétals. Toutefois, lorsque le dérivé carbonyle contient un hydrogène labile, tel  $\text{-COOH}$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{RNH-}$ , aucun couplage aldol n'est observé et l'éther silylé d'énol se décompose en son composé carbonyle parent. Dans ce cas, le dérivé carbonyle possédant un hydrogène labile réagirait avec le tétrachlorure de titane pour former du  $\text{HCl}$ , responsable de l'hydrolyse de l'éther silylé d'énol.

Dans notre cas, la fonction hydroxyl est portée par le nucléophile, mais un raisonnement analogue pourrait être mené. De plus, la formation de  $\text{HCl}$  par un tel procédé se traduirait par la formation de fumées blanches dans le ballon de réaction, ce qui n'est pas le cas.

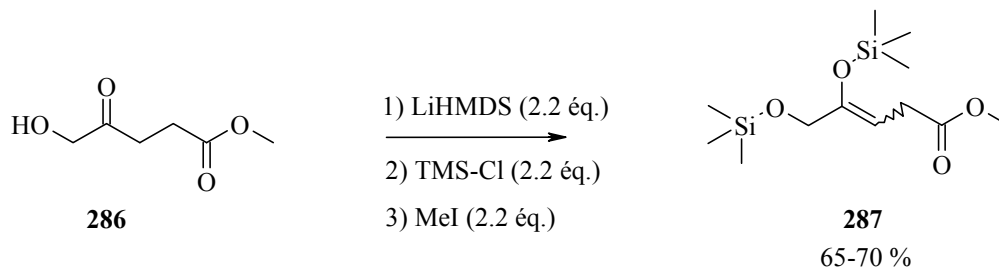


**Schéma 123 :** couplage aldol entre **283a** et **24**

## 11.2 Synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol du 5-hydroxy lévulinate de méthyle

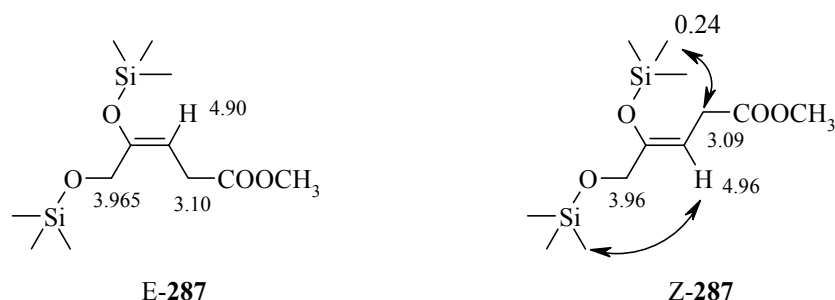
La synthèse du 5-hydroxy lévulinate de méthyle (**286**) a été développée par Rainer Lüönd, à partir du 5-bromo lévulinate de méthyle (**119**) [71;189]. Ce dernier est traité par l'acide formique, en présence de DBU, dans le benzène pour donner le 5-formyloxy-4-oxo-pentanoate de méthyle, qui est facilement hydrolysé sur une colonne d'alumine basique. Le 5-hydroxy lévulinate de méthyle **286** est alors obtenu dans un rendement de 70 %, après distillation au four à boules, sous vide de pompe à huile.

La méthodologie d'énolisation développée dans le cas de l' $\alpha$ -hydroxy acétone (*vide supra*) est appliquée au 5-hydroxy lévulinate de méthyle (**286**). Ainsi, à une solution d'hexaméthylsilylamidure de lithium (LiHMDS), refroidie à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , on ajoute lentement, sous agitation mécanique, la solution de **286** dans le THF. A cette solution rouge orange résultante, on ajoute après 2 h, le TMS-Cl. Après 1 h supplémentaire, on ajoute l'iodure de méthyle de façon à former le sel d'ammonium quaternaire et faciliter ainsi l'élimination de ce dernier par précipitation. Après concentration du mélange réactionnel, on ajoute du pentane et les sels résultants sont éliminés par filtration sur célite. Le résidu obtenu est purifié par distillation au four à boules, sous vide de pompe à huile. La sélectivité observée est quantitative en faveur du régioisomère désiré (Schéma 124).



**Schéma 124** : synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol **287**

On mentionnera que dans ce cas, un seul isomère est formé. Le déplacement chimique du proton H-C(3) porté par la double liaison est de  $\delta=4.96$  ppm et l'on peut voir des couplages longue distance en  $^4\text{J}$  avec H<sub>2</sub>-C(5). De plus, une comparaison des déplacements chimiques du proton et du carbone du groupe triméthylsilyl de différents 4-triméthylsilyloxy-pentanoate de méthyle substitués en position 5 [13] nous permet de distinguer groupe triméthylsilyl porté par l'énol éther ( $\delta=0.21$  ppm pour le proton et 0.64 ppm pour le carbone) de celui porté par l'alcool ( $\delta=0.14$  ppm et  $-0.54$  ppm respectivement).

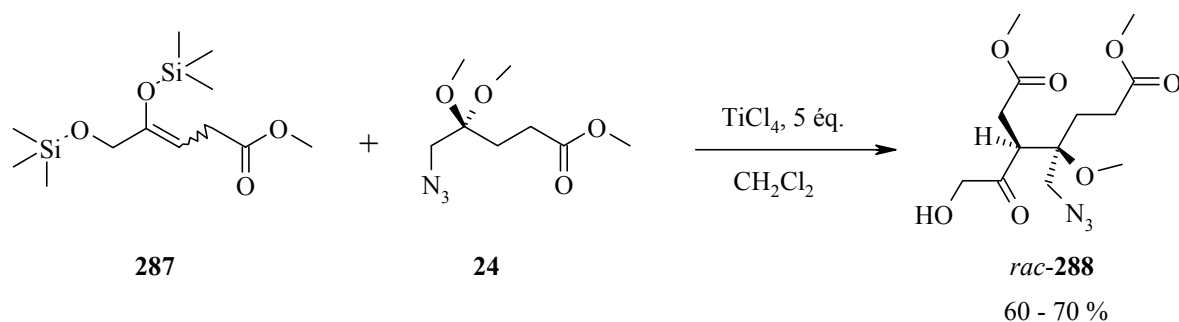


**Figure 22** : couplages NOESY et déplacements chimiques du proton de l'éther silylé d'énol **287**

Selon cette attribution, une étude NOESY permet d'observer un couplage spatial positif entre les groupes méthyles du groupe TMS porté par l'éther d'énol et H<sub>2</sub>-C(2), ainsi qu'entre H-C(3) et les groupes méthyles du groupe TMS porté par l'alcool (Figure 22). On n'observe pas de couplage entre H-C(3) et les méthyles portés par C(4)-O(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Ces arguments sont donc en faveur de la configuration (Z) pour la double liaison.

## 12 Synthèse du porphobilinogène

### 12.1 Synthèse du 4-Azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyle)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (*rac*-288)



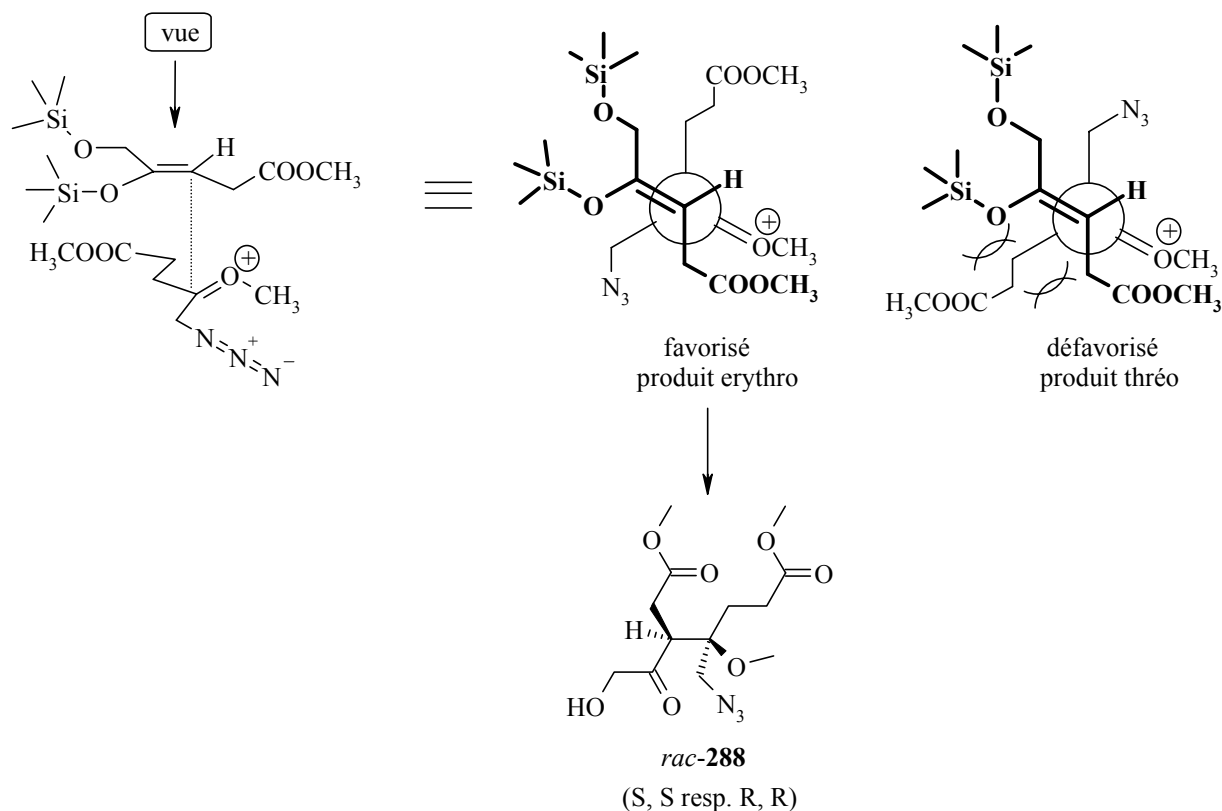
**Schéma 125** : synthèse du produit aldol (*rac*-288) dans les conditions de Mukaiyama

A un mélange de 4, 5-bis-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle **287** et de 5-azido-4, 4-diméthoxy-pentanoate de méthyle **24** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refroidi à -78 °C, on ajoute, sous agitation mécanique, une solution de TiCl<sub>4</sub>, préalablement distillé sur poly-4-vinylpyridine, dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution rouge sang obtenue est réchauffée à -55 °C et maintenue à cette température pendant la durée de la réaction. L'avancement de la réaction est suivie par RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz) en prélevant des échantillons de 0.5 ml de mélange réactionnel qui sont traités par extraction CHCl<sub>3</sub> / NaOH 2N. Le produit aldol (*rac*-288) est caractérisé par un signal AB autour de 4.4 ppm pour HO-H<sub>2</sub>C-C=O. Après 12 h de réaction, la conversion est de 65-75 %. La réaction est ensuite arrêtée et versée sur un mélange biphasique NaOH 2N / CHCl<sub>3</sub>. L'extraction doit être faite de manière soignée pour

minimiser les risques d'émulsion. Les rendements en produit brut sont souvent inférieurs à 100 % (entre 90 et 96 %). Le mélange brut est alors purifié par chromatographie flash. On recueille d'abord le 5-azido lévulinate de méthyle, produit d'hydrolyse de (**24**), en léger excès (1.2 éq.) dans la réaction. Le produit aldol est ensuite isolé sous forme d'une huile jaune. La fonction alcool est libre, la désilylation se produisant probablement durant le traitement final (*vide supra*).

Remarquons que la même réaction, conduite en présence de 1.1 éq. de  $\text{TiCl}_4$  ou d'une quantité catalytique de TMS-OTf (0.1 éq.) ne donne aucun produit de couplage, seuls les produits d'hydrolyse sont recueillis.

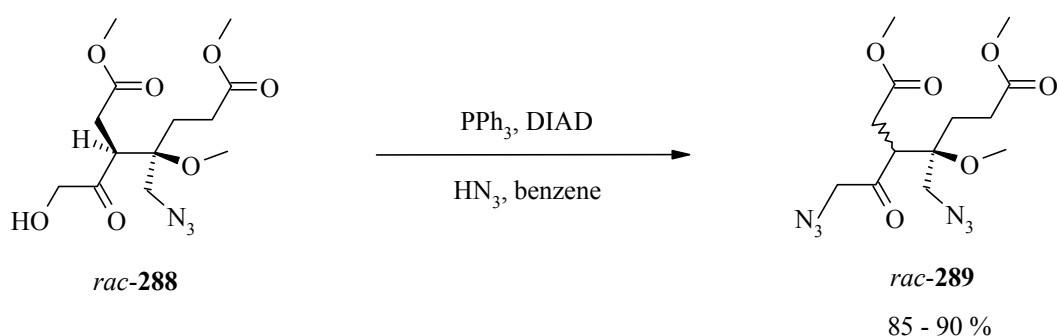
Il est à noter que lors du couplage aldol, seul un mélange de deux énantiomères est formé (un seul produit visible en spectroscopie RMN). Noyori et al. [199] rapportent une diastéréosélectivité dans la réaction d'aldolisation croisée entre un éther silylé d'énol et un acétal catalysée par le triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate (TMSOTf) d'environ 9 :1 des diastéréoisomères érythro : thréo. Ils expliquent cette diastéréosélectivité à l'aide d'états de transition acycliques étendus dans lesquels les répulsions stéréoélectroniques sont minimisées. Ainsi, si on applique le même raisonnement pour le couplage entre l'éther silylé d'énol (**Z-287**) et l'acétal (**24**), on peut voir l'état de transition conduisant au diastéréoisomère erythro est stériquement favorisé par rapport à celui conduisant au diastéréoisomère thréo (Figure 23).



**Figure 23** : états de transition étendus selon Noyori et al. [199] pour le couplage entre l'éther silylé d'énol **287** et l'acétal **24**

Pour prouver la configuration relative du produit (*rac*-**288**) formé, il faudrait probablement saponifier les deux méthyles esters, en espérant que le diacide obtenu soit cristallin. Une analyse aux rayons X du produit nous permettrait de déterminer le diastéréoisomère obtenu.

## 12.2 Synthèse du 3-(2-azido-acétyle)-4-azidométhyle-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle *rac*-**289**



**Schéma 126** : synthèse du produit *rac*-**289** par Mitsunobu

Cette étape consiste à introduire la fonctionnalité azotée qui manque à l'adduit aldol obtenu dans l'étape précédente pour avoir tous les groupes fonctionnels présents avant la formation du précurseur du PBG.

A une solution de triphénylphosphine  $\text{PPh}_3$  dans le benzène, refroidie à  $10\text{ }^\circ\text{C}$ , on ajoute goutte à goutte le diisopropylazodicarboxylate (DIAD). A cette solution de sel de phosphonium quaternaire, on ajoute ensuite une solution de dérivé alcool (*rac*-**288**) dans le benzène. Enfin, on introduit goutte à goutte une solution d'acide azoïque  $\text{HN}_3$  dans le benzène, fraîchement préparée et titrée avant utilisation [200]. La solution jaune résultante est agitée 2 h à  $10\text{ }^\circ\text{C}$  et se décolore en jaune pâle lorsque la réaction est complète. Le benzène est ensuite évaporé sous vide de trompe à eau et le résidu est purifié par chromatographie flash. Une séparation soignée doit être faite de façon à éliminer les sous-produits de la réaction, à savoir la triphénylphosphine oxyde et diisopropylhydrazine dicarboxylate. En RMN- $^1\text{H}$ , ce produit de substitution nucléophile se traduit par un déplacement du système AB pour  $\text{N}_3\text{-H}_2\text{C-C=O}$  vers les champs forts.

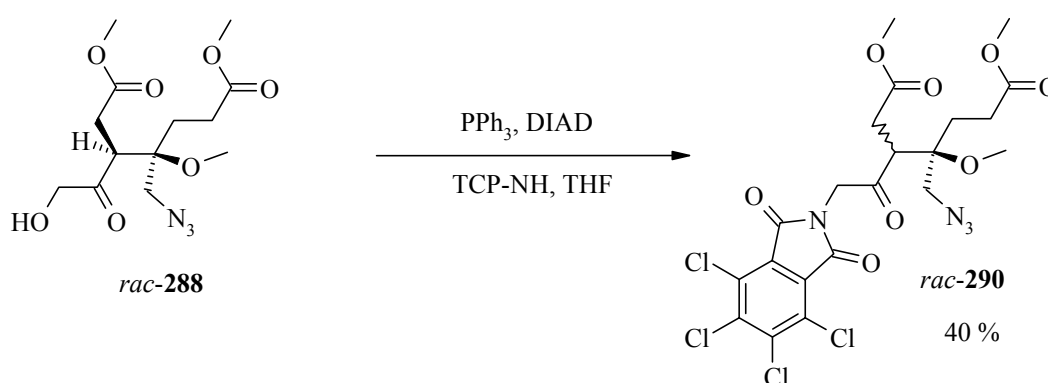
Remarquons que nous avons choisi cet ordre d'ajout des réactifs, qui est celui usuellement utilisé [201], à la place de l'ordre (1.  $\text{PPh}_3$ , 2. ROH, 3. DIAD, 4. HX), également employé [202], de façon à minimiser les risques d'une réaction de Staudinger, bien que cette réaction serait lente du fait de la position néopentylique de l'azido. De plus, la conversion directe d'alcool en amine en une seule séquence est décrite en présence d'un excès de  $\text{PPh}_3$  [203], il est donc important d'en contrôler rigoureusement la quantité.

Il est à noter que nous observons une épimérisation partielle sur H-C(3) qui conduit à la transformation du diastéréoisomère en l'autre. Ce résultat n'est guère surprenant vue la relative acidité de ce proton et la présence, dans le milieu réactionnel du diisopropyl hydrazine dicarboxylate. Cette transformation n'est toutefois pas gênante puisque nous détruisons les centres chiraux dans l'étape de cyclisation conduisant à la formation du cycle pyrrole.

Bien que l'acide azothydrique soit réputé toxique (neurotoxique et hypotenseur) [204], une manipulation soignée de ce produit ne pose aucun problème. Il est important de détruire la solution de  $\text{HN}_3$  après usage en formant d'abord le sel de sodium par ajout de  $\text{NaOH}$ , puis un traitement à l'acide nitreux ( $\text{HNO}_2$ ) permet l'élimination complète des sels d'azotures alcalins [204].

Avant d'utiliser le  $\text{HN}_3$ , nous avons fait des essais avec le diphenyl phosphoryl azide, commercial, comme source d'azoture. Dans ce cas, les rendements en produit désiré dépassent difficilement les 30 % et même après 24 h de réaction à température ambiante, la réaction n'est pas complète.

Pour montrer la versatilité de notre stratégie, nous avons également transformé le dérivé hydroxy (*rac*-288) en son dérivé tétrachlorophthalimido (*rac*-290). En effet, Jia et al. [205] décrivent le déplacement d'alcools primaires par le tétrachlorophthalimide (TCP-NH) selon une réaction de Mitsunobu. Ils rapportent la plus grande efficacité du TCP-NH par rapport au phthalimide non substitué, du fait de l'effet électro-attracteur des quatre atomes de chlore sur le cycle aromatique qui augmentent l'acidité du proton imide. Néanmoins, les rendements excédant les 70 % rapportés par les auteurs ne sont pas atteints dans notre cas et un rendement de 40 % ne peut être amélioré (Schéma 127). Notons que dans ce cas, l'épimérisation du dérivé obtenu au niveau de H-C(3) est totale et conduit à l'obtention du mélange de diastéréoisomères, sans doute du fait du temps de réaction plus long (16 h).



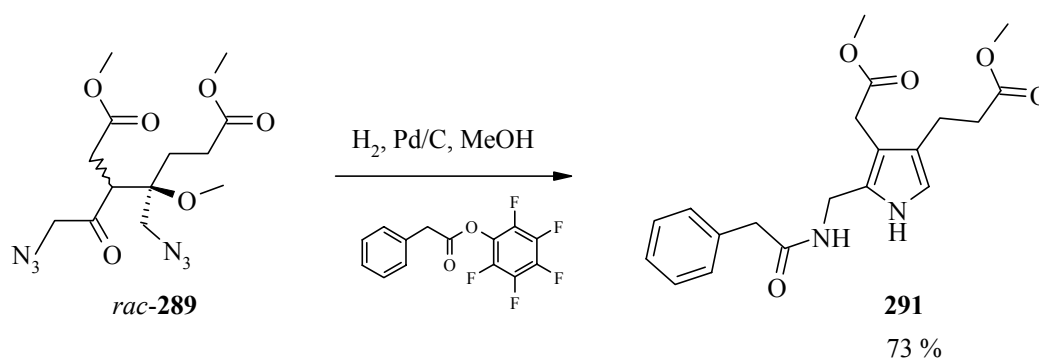
**Schéma 127** : réaction de Mitsunobu avec le tétrachlorophthalimide

La présence du groupe hydroxy, facilement fonctionnalisable, nous permettrait également de synthétiser des analogues du PBG. On pourrait alors envisager d'introduire un fluor par traitement avec le trifluorure de N, N-diéthylaminosulfure (DAST) [206].

### 12.3 Synthèse du 3-[4-Méthoxycarbonylméthyl-5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionate de méthyle (291)

A une suspension de palladium sur charbon dans le méthanol, préhydrogénée, on ajoute un excès d'ester activé (2 éq.), puis la solution de produit à hydrogéner (*rac*-**289**) dans le méthanol. L'agitation est maintenue à l'abri de la lumière, sous atmosphère d'hydrogène, durant 14 h, à température ambiante. La réaction est suivie par CCM et la formation du produit désiré conduit à la formation d'une tâche violette, caractéristique de la formation du pyrrole, instantanément après atomisation du réactif d'Ehrlich. Après élimination du catalyseur par filtration sur célite et évaporation des solvants à pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie flash. Le produit (**291**) désiré cristallise sous forme de solide blanc après élimination complète des solvants, sous vide de pompe à huile. Ce dernier est stable et peut-être conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$ , sans altération visible de sa structure.

A ce stade, nous avons donc répondu au premier critère de notre projet, à savoir la synthèse d'un précurseur stable du PBG. De plus, il s'agit d'un nouveau précurseur de PBG car si on examine toutes les synthèses du PBG décrites dans la littérature, toutes convergent vers la synthèse du lactame **38** (se reporter au paragraphe 2.5 page 12).



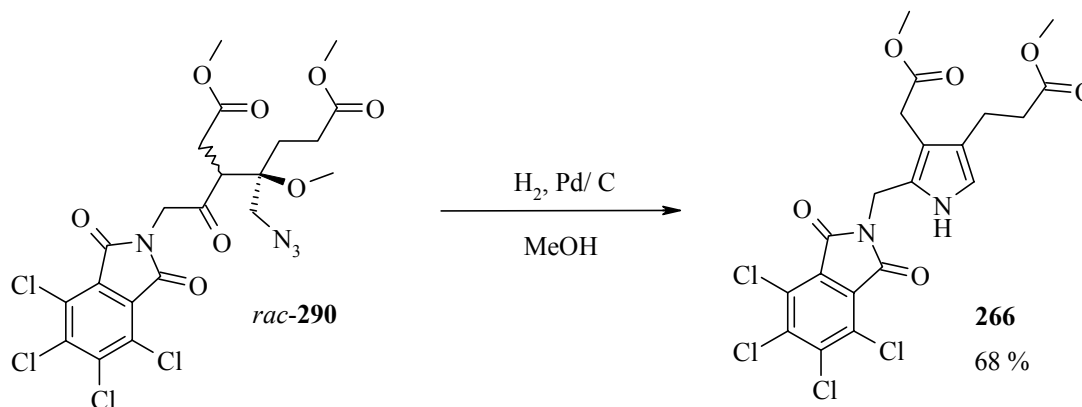
**Schéma 128** : synthèse du précurseur stable (**291**) du PBG par réduction catalytique

Notons qu'aucun autre pyrrole n'est formé, la réaction étant très propre. On pourrait en particulier penser que le lactame **38** pourrait également être formé au cours de la réaction. Son absence peut nous indiquer qu'une fois que la réduction de l'azide en  $\alpha$  de la cétone en amine a lieu, sa protection sous forme d'amide est rapide. On peut également supposer que la formation du lactame ne peut avoir lieu que si le cycle pyrrole est déjà formé, mettant ainsi les substituants dans une conformation favorable pour effectuer la cyclisation intramoléculaire, avec élimination de méthanol.

Ainsi, compte-tenu du produit isolé, on peut supposer la séquence de réaction suivante pour la formation de **291** :

- Réduction de la fonction azido en  $\alpha$  de la cétone en amine
- Protection de l'amine sous forme de phénylacétamide
- Réduction de la fonction azido en position néopentylique en amine
- Formation de l'énamine cyclique
- Aromatisation pour former le pyrrole

Le dérivé tétrachlorophthalimido peut également être synthétisé, dans de bons rendements par réduction du dérivé (*rac*-**290**) (Schéma 129). Le pyrrole (**266**) obtenu est un solide jaune. Il est également stable à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

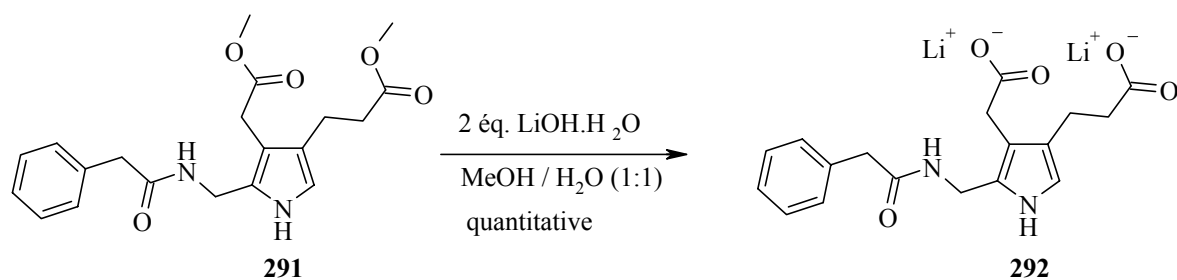


**Schéma 129** : synthèse du précurseur du PBG protégé par le groupe tétrachlorophthalimido

## 12.4 Etapes finales de déprotection : synthèse du porphobilinogène

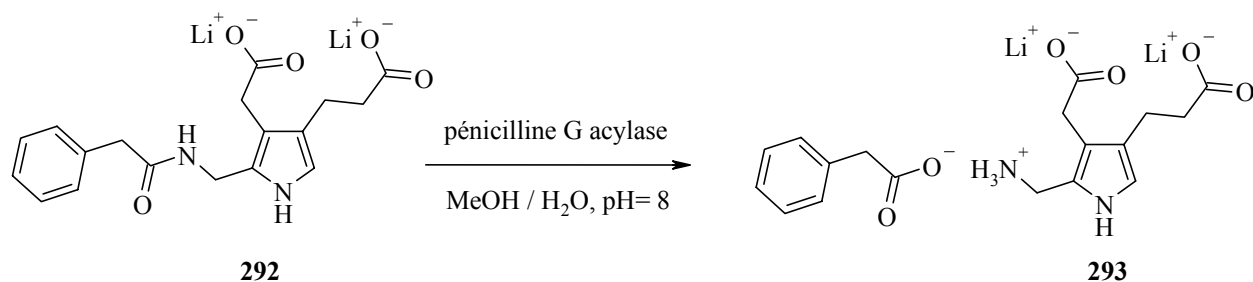
Au regard des résultats de l'hydrolyse enzymatique du groupe phényl acétamido sur le composé modèle **280**, nous avons décidé de saponifier les deux méthyles esters avant de réaliser la coupure enzymatique. En effet, bien que 30 % de produit saponifié soient identifiés lors de l'étape d'hydrolyse de **280**, des temps de réaction trop longs seraient néfastes pour obtenir le PBG libre, compte-tenu de sa sensibilité.

Ainsi, à une solution de dérivé **291** dans un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (1 : 1), on ajoute 2 équivalents d'hydroxyde de lithium monohydrate. L'avancement de la réaction est suivi par RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz) en observant la disparition complète des deux signaux autour de 3.6 ppm. Ceci est le cas après 20 h de réaction à température ambiante. Le produit obtenu est très stable puisqu'aucune dégradation du produit n'est observée, même après plusieurs jours dans le CD<sub>3</sub>OD, à température ambiante.



**Schéma 130** : synthèse du dérivé bis carboxylate par saponification

Puisque nous voulons une étape de déprotection simple et que le mélange de solvants employé pour la saponification est le même que celui utilisé pour l'hydrolyse enzymatique, nous diluons le mélange réactionnel contenant **292** avec de l'eau, de façon à se trouver dans les conditions optimales pour l'enzyme et être dans les mêmes proportions de solvants que pour l'hydrolyse de **280**. Le pH du milieu réactionnel est ajusté à 8, au moyen d'un pH-stat, et on ajoute la suspension de pénicilline G acylase dans l'eau. Dans ce cas, nous avons eu la grande surprise de ne pas observer d'ajout de NaOH (0.1 N).



**Schéma 131** : synthèse du porphobilinogène par hydrolyse enzymatique

En effet, lors de l'hydrolyse, on libère, au pH de travail de 8, deux espèces chargées, le phénylacétate et le 4-(2-Carboxy-éthyl)-3-carboxyméthyl-1H-pyrrol-2-ylméthyl-ammonium **293**. Si l'on considère que le pKa de l'acide phényl acétique est de 4.28 [117] et que ceux du porphobilinogène sont de pKa<sub>1</sub>=3.70, pKa<sub>2</sub>=4.95 et pKa<sub>3</sub>=10.1 [207], au pH de travail de 8, l'acide phényl acétique est complètement sous la forme carboxylate et le PBG a sa fonction amine sous forme ammonium et ses fonctions acides carboxyliques sous forme carboxylate (**293**). En d'autres mots, nous créons, en fin de réaction, une espèce de pH=(pKa + pKa<sub>3</sub>)/ 2= (4.28 + 10.1)/2= 7.2. Ainsi, si l'on considère le processus global de l'hydrolyse de l'amide en carboxylate + ammonium, on ajoute une molécule d'eau, il n'y a donc pas consommation de OH<sup>-</sup>, car, à ce pH, l'amine est sous forme ammonium, et donc, on n'observe pas d'ajout de NaOH. Le processus que nous observons est donc normal.

Cette observation signifie aussi que dans le cas de l'hydrolyse du N-phénylacétamide lévulinate de méthyle **102**, et du pyrrole modèle du PBG **280**, la courbe d'hydrolyse obtenue correspond à un processus plus complexe. Ne disposant pas de données concernant les pKa du pyrrole modèle du PBG **280**, nous ne discuterons que le premier cas.

Dans le cas de **102**, rappelons que les pKa de l'acide 5-amino lévulinique sont de  $pK_{a1}=4.28$  et  $pK_{a2}=8.90$ . Pour que l'amine libérée dans le milieu soit complètement sous forme ammonium, il faudrait travailler à un pH inférieur à  $pK_{a2}=6.9$ . Ainsi, on n'observerait pas d'ajout de NaOH dans le milieu réactionnel puisque, comme dans le cas du PBG, le processus global d'hydrolyse de l'amide correspondrait à l'addition d'une molécule d'eau. A notre pH de travail de 7.65, si l'on considère la formule donnant le pH,

|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | $pH = pK_a - \log \left( \frac{[base]}{[acide]} \right),$            |
| on a                | $\log \left( \frac{[base]}{[acide]} \right) = pK_{a2} - pH = 1.25$   |
| soit                | $\left( \frac{[base]}{[acide]} \right) = 17.78$                      |
| ce qui signifie que | environ 6 % de l'amine libérée est, au $pH=7.65$ , sous forme $NH_2$ |

Remarquons que les pKa sont déterminés dans l'eau, or, nous travaillons dans un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (2 :8). Le pKa<sub>2</sub> correspondant à l'amine est donc légèrement inférieur à 8.9, dans nos conditions de travail, puisque l'espèce chargée R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup> sera moins bien solvatée. Ainsi, si l'on reprend le calcul précédent, en admettant que le milieu (MeOH / H<sub>2</sub>O 2 :8) abaisse le pKa de l'amine de 0.5 unité de pH, on trouve qu'environ 18 % de l'amine libérée est sous forme NH<sub>2</sub>. Il en résulte une consommation de OH<sup>-</sup> et donc NaOH (0.05 N) est ajoutée.

Nous avons également pu identifier, dans le cas de l'hydrolyse du pyrrole modèle **280**, que 30 % du pyrrole **281** était saponifié. Cette réaction parasite peut également avoir lieu dans le cas de **102**. Ainsi, pour l'hydrolyse d'un méthyle ester, nous libérons, à un pH 7-8, le carboxylate et du méthanol, ce qui entraîne une consommation de OH<sup>-</sup>.

Ces deux remarques peuvent expliquer les courbes obtenues pour **102**, et par un raisonnement analogue pour le pyrrole modèle **280**. Notons que dans ces deux cas, les courbes n'atteignent pas un équilibre et qu'à l'arrêt de la manipulation, l'ajout de NaOH (en mmol ajoutées) ne correspond pas au nombre de millimoles de produit que nous avons engagé pour l'hydrolyse.

Concernant l'hydrolyse de **292** conduisant au PBG (Schéma 131), la réaction est stoppée après 20 h. L'enzyme est éliminé du milieu par simple filtration et le filtrat est lyophilisé. On obtient alors une poudre rose rouge. Un contrôle RMN-<sup>1</sup>H nous confirme que nous avons obtenu le PBG. On observe, en particulier un déplacement vers les champs forts du CH<sub>2</sub> à côté de l'amine.

## 12.5 Synthèse du porphobilinogène : schéma de synthèse global

Ainsi, le choix du 5-hydroxy lévulinate de méthyle (**291**) nous a permis de résoudre le problème de la synthèse régiosélective de l'éther silylé d'énol par une méthodologie de double déprotonation qui a inversé la régiosélectivité usuellement observée pour les dérivés du lévulinate de méthyle substitués en position 5. De plus, la nucléophilie de l'éther silylé d'énol (**287**) s'est avérée suffisante pour que le couplage aldol de Mukaiyama avec l'acétal (**24**) ait lieu dans de bons rendements. Une réaction de Mitsunobu a achevé la fonctionnalisation requise du squelette carboné du PBG. Enfin, une réaction en une étape de protection de la fonction amine en amide et de cyclisation nous a conduit au précurseur stable (**291**) (Schéma 132).

Au terme de ce travail, nous avons donc atteint notre objectif : nous avons proposé une synthèse convergente et efficace du porphobilinogène sous une forme protégée stable. Ce dérivé (**291**) représente un nouveau précurseur du PBG. De plus, sa synthèse est pratique et reproductible. L'étape de déprotection satisfait au deuxième critère de notre synthèse puisqu'elle est quantitative et simple : le solvant de réaction est l'eau et la purification s'effectue par lyophilisation, après filtration de l'enzyme utilisée pour le clivage du groupe protecteur.

Le rendement global moyen de cette synthèse est d'environ 30 %, à partir du 5-hydroxy lévulinate de méthyle (**286**).

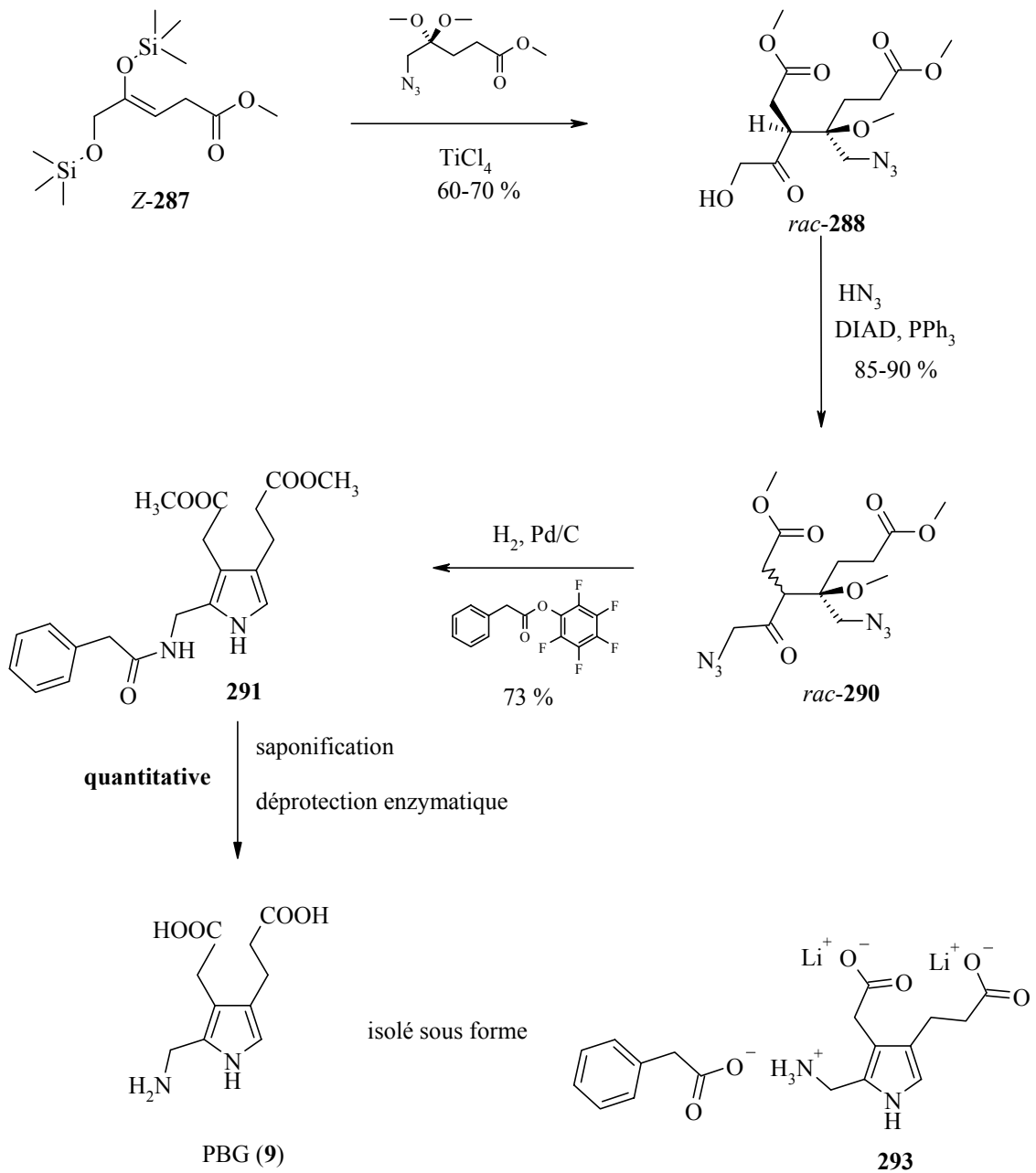


Schéma 132 : synthèse du porphobilinogène à partir de dérivés simples du lévulinate de méthyle

## 13 Conclusion

- Une synthèse courte et efficace du porphobilinogène a été développée à partir de deux dérivés du lévulinate de méthyle. L'étape clé de cette synthèse est une réaction aldol de Mukaiyama entre l'éther silylé d'énol (**287**) formé régiosélectivement et l'acétal du 5-azido-lévulinate de méthyle (**24**). Le rendement total de cette synthèse, au départ du 5-hydroxy-lévulinate de méthyle (**286**) est de 30 %. Les conditions de réactions utilisées pour chaque étapes sont douces. Les rendements sont élevés et reproductibles.
- Une étude de la réaction d'aldolisation croisée et dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle a montré que cette réaction de couplage avait lieu dans de bons rendements (58-87 %). La limitation de cette réaction réside dans la nucléophilie de l'éther silylé d'énol : si elle est trop faible, le couplage n'a plus lieu. Cette étape a été mise en œuvre par André Chaperon en 1996 [74] pour la synthèse d'un précurseur protégé du PBG. Sa stratégie a pu être généralisée à la synthèse de pyrrole di- et trisubstitués. Les conditions d'hydrogénation des acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines intermédiaires en pyrrole restent à être optimisées car les rendements pour cette étape sont faibles (38 % au maximum).

Ce travail nous a néanmoins convaincu de revoir notre stratégie initiale de synthèse du PBG par cette méthode : les éthers silylés d'énol (**124**) et (**180**), dont la synthèse régiosélective nous a posé bien des problèmes, ne sont pas assez nucléophiles pour une réaction de couplage aldol, même avec un électrophile fort tel que le cyanure d'acyle.

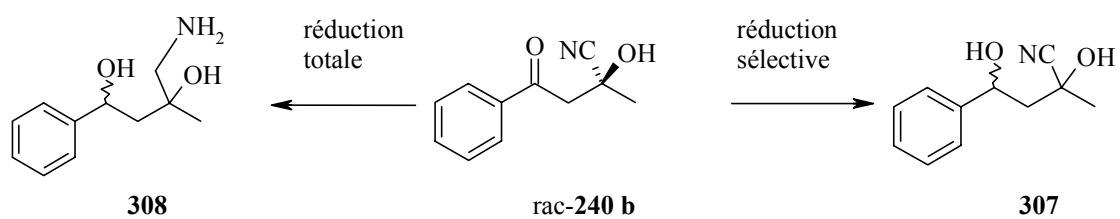
- L'écueil synthétique de ce projet était la formation régiosélective de l'éther silylé d'énol. Il a été résolu par le choix du groupe hydroxy, facilement fonctionnalisable, comme substituant en position 5. Une méthodologie de double déprotonation de l'alcool et du proton en  $\alpha$  de la cétone a permis d'inverser la sélectivité d'ordinaire observée pour l'énolisation de dérivés du lévulinate de méthyle. La régiosélectivité observée est quasi totale. De plus, la nucléophilie de l'éther silylé d'énol (**287**) est suffisante pour donner lieu à une réaction de couplage aldol avec un électrophile doux, comme nous l'avions supposé.
- Après la formation de la liaison cruciale (C-C) entre les deux dérivés du lévulinate de méthyle, (**24**) et (**287**), par une réaction aldol, le squelette carboné du PBG est créé. Seule la fonction amine reste à introduire. Cette opération est réalisée par une simple réaction de Mitsunobu. A ce stade de la synthèse, nous pouvons introduire d'autres fonctionnalités à la place de la branche méthyl amino du PBG. Nous disposerions ainsi d'analogues de produits que nous pourrions tester sur la PBGS.

- La réduction successive de chacun des groupes azido du squelette du PBG permet d'obtenir, en une seule étape, le précurseur du PBG que nous avons à dessein. Le pyrrole protégé (**291**) sous forme de phényl acétamide est stable et cristallin.
- Le groupe phényl acétyle est clivé, dans des conditions douces (température ambiante et l'eau comme solvant), dans un rendement quantitatif. Aucune étape de purification n'est nécessaire : le PBG, obtenu sous sa forme de sel de phényl acétate, est simplement lyophilisé après réaction.
- Notre stratégie de synthèse nous a permis d'obtenir 2 grammes du précurseur (**291**) du PBG, mais peut facilement être transposée, à l'échelle du laboratoire de recherche, à 10-20 grammes. L'aspect « pratique » de cette synthèse représente un atout, lorsque l'on sait le prix exorbitant du PBG (> 10 000 \$ le gramme).
- La synthèse développée au cours de ce travail représente une voie de synthèse efficace offrant un accès rapide au produit naturel. Elle comporte 9 étapes linéaires, au départ du lévulinate de méthyle. Le rendement global de la synthèse est de 10 % à partir des produits commerciaux, se plaçant ainsi parmi les plus efficaces. Son aspect pratique permet l'obtention de grammes de PBG. Enfin, l'étape de déprotection conduisant au produit naturel est hautement efficace et simple : elle met en jeu l'eau comme solvant et une opération simple lyophilisation permet l'isolement du PBG.

## 14 Perspectives

Il serait intéressant d'étudier les transformations possibles sur les  $\beta$ -céto-cyanhydrines. En effet, les résultats préliminaires effectués sur *rac*-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**240b**), obtenu dans de bons rendements par la réaction aldol de type Mukaiyama entre le triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**) et le pyruvonitrile (**231**), semblent prometteurs. En effet, il est possible de réduire sélectivement la fonction carbonyle en alcool pour donner la  $\beta$ -hydroxycyanhydrine (**307**), à basse température, en présence de NaBH<sub>4</sub> [208]. Le mélange de diastéréoisomères obtenu est séparable par chromatographie sur colonne de silice. Batra et al. [209] proposent la synthèse des  $\beta$ -hydroxycyanhydrines par addition de cyanure sur des  $\beta$ -hydroxycétones. Notre méthode représenterait donc un complément à celle proposée par Batra et al. puisque nous générons l'alcool secondaire à partir de la cétone et eux reportent l'addition de CN<sup>-</sup> sur la fonction carbonyle.

L'aminodiol (**308**) a pu également être obtenu par réduction totale de (*rac*-**240b**), à température ambiante, en présence de LiAlH<sub>4</sub> (Schéma 133) [210].



**Schéma 133** : résultats préliminaires de la réduction partielle ou totale de la  $\beta$ -céto-cyanhydrines (*rac*-240b).

Cette méthode de synthèse nous ouvrirait l'accès à des blocs de construction intéressants, comme les aminodiols ou les pyrrolidines hydroxylées [211]. Une fois cette méthode de réduction sélective ou partielle généralisée, il serait intéressant d'envisager une version asymétrique de la réaction aldol entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle de façon à obtenir des briques de construction chirales.

## 15 Partie expérimentale : généralités

### 15.1 Méthodes analytiques et appareils

#### 15.1.1 Chromatographie

##### Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les CCM sont effectuées au moyen de couches minces (0.2 mm d'épaisseur) avec gel de silice 60 F<sub>254</sub> (indicateur de fluorescence) sur aluminium (Merck, Darmstadt). Après élution dans le solvant donné, les plaques sont révélées par une lampe UV (254 nm) puis, soit par l'atomisation d'une solution aqueuse basique de KMnO<sub>4</sub>, d'une solution de réactif de Ehrlich ou d'une solution de ninhydrine et chauffage au sèche-cheveux.

##### Colonnes flash chromatographiques

Les colonnes flash-chromatographiques sont effectuées avec du gel de silice 60 A C.C. Chromagel, grosseur de grains 35 – 70 µm (SDS, Amtech). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrits dans la partie expérimentale de chaque produit. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression ( $p = 0.5 - 0.9 \text{ atm}$ ).

##### Chromatographie en phase gazeuse (GC)

Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un appareil :

**-GC1** : Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID, équipé d'une colonne MN OV-1701 de 25 m de longueur. Les spectres sont enregistrés sur un intégrateur Perkin Elmer LCI-100. L'injecteur de type split est chauffé à 160°C et le détecteur FID à 200°C. Programme de température 1 (**P1**) : injection à 100°C pendant 5 minutes, puis la température est élevée jusqu'à 220°C à une vitesse de 10°C/min et la température est maintenue 10 minutes.

**-GC2** : Agilent 6890 Series, équipé d'une colonne HP-5 (crosslinked 5 % Ph Me siloxane, de dimensions 30 m × 0.320 mm × 0.25 µm). Le FID est chauffé à 250 °C et l'injecteur à 220°C. Les spectres sont traités par un programme informatique ChemStation. Programme de température 2 (**P2**) : injection à 100°C, puis la température est élevée jusqu'à 250°C à une vitesse de 10°C/min et la température est maintenue 5 minutes.

### Chromatographie en phase liquide (HPLC)

Les chromatographies en phase liquide sont effectuées avec un Knauer Programmer 50 équipé d'une colonne C<sub>18</sub>. Les mesures sont effectuées à 20°C en utilisant un mélange MeCN/H<sub>2</sub>O 80 : 20 avec une vitesse de flux 0.3 ml/min. La détection est effectuée avec un Bucher UV réglé sur 254 nm.

#### 15.1.2 Spectroscopie infrarouge (FT-IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm<sup>-1</sup>. Les substances cristallines sont analysées dans des pastilles de KBr (puriss. p.a., Fluka, Buchs) et les liquides purs sous forme de film (sandwich) entre deux plaques de KBr. Les bandes d'absorption sont données en longueur d'onde entre 4000 et 400 cm<sup>-1</sup> et différenciées selon leur intensité (division du spectre en trois parties égales) par des abréviations *vs* (la (les) plus intense(s)), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible) et *br.* (large). Entre 4000 et 600 cm<sup>-1</sup>, toutes les bandes d'absorption sont décrites.

#### 15.1.3 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN pour les spectres <sup>1</sup>H à 200 MHz, <sup>13</sup>C à 50 MHz sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-200 de Varian et les spectres <sup>1</sup>H à 400 MHz, <sup>13</sup>C à 100 MHz sont effectuées avec un spectromètre Bruker Avance-400. La fréquence de mesure, le solvant ainsi que la température sont précisés entre parenthèses dans chaque cas. Les solvants deutérés proviennent des Cambridge Isotope Laboratories. Le standard interne pour les spectres du proton (<sup>1</sup>H) : TMS ( $\delta_H = 0.00$  ppm) ou CHCl<sub>3</sub> ( $\delta_H = 7.26$  ppm); pour les spectres du carbone (<sup>13</sup>C) : CDCl<sub>3</sub> ( $\delta_H = 77.0$  ppm). Les spectres <sup>13</sup>C sont mesurés avec découplage large bande en proton. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm dans l'ordre décroissant et les constantes de couplage *J* sont données en Hz. Le symbole '≈' indique une valeur moyenne. La multiplicité des signaux est donnée avec les abréviations *s* (singulet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint* (quintuplet) et *m* (multiplet). L'abréviation *br* signifie que le signal est large. Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (long range ou short range), COSY, DEPT135, ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire. Les déplacements chimiques exacts du système de spin d'ordre secondaire AB sont calculés d'après H. Günther [212]. Les protons sont arbitrairement désignés par la lettre alphabétique correspondant au système de spin AB dans l'ordre croissant de leur déplacement chimique. La numérotation des atomes de carbones d'un composé est celle définie par le nom systématique donné. Dans

le cas des  $\beta$ -céto-cyanhydrines,  $\beta$ -céto-*O*-acétyl-cyanhydrines et pyrroles, la numérotation se fait de manière identique pour chaque composé de manière à permettre la comparaison.

#### 15.1.4 Spectroscopie de masse (MS)

Les mesures de spectroscopie de masse sont effectuées sur un spectromètre Nermag RC 30-10 pour l'ionisation à impact électronique (EI) avec une énergie de 70 eV et ionisation chimique (DCI) avec l'ammoniac. Les pics sont donnés en m/e et leur intensité en pour-cent du pic de base. Les mesures par ionisation électro-spray (ESI) sont effectuées sur un appareil Finnigan LCQ. La valeur donnée correspond à la masse moyenne de l'ion mesuré précisé entre crochets.

Les spectres de masse haute résolution (HR-MS) sont effectués à l'université de Fribourg (Suisse) sur un spectromètre Bruker BioAPEX II Daltonics. Si la technique d'ionisation n'est pas spécifiée, elle est par électro-spray; la valeur donnée entre parenthèse est celle se rapprochant le plus de la valeur mesurée et correspond à la formule brute de l'ion mesuré.

#### 15.1.5 Indice de réfraction

Les indices de réfractons sont mesurés sur un réfractomètre Carl Zeiss. Les valeurs données ne sont pas corrigées; la température au moment de la mesure est précisée à chaque fois.

#### 15.1.6 Analyse élémentaire (AE)

Les analyses élémentaires CHN sont effectuées par le département de chimie de l'Ecole d'ingénieurs et d'architectes de Fribourg.

Concernant les pyrroles, les analyses CHN n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Notons que Hugo Bertschy, lors de son travail de thèse, [13] avait été confronté aux mêmes constatations et malgré de nombreux efforts fournis pour résoudre ce problème, il est arrivé à la conclusion que les alkyls pyrroles riches en électrons étaient fortement hygroscopiques.

Ainsi, en se basant sur la composition mesurée de carbone (Cmes), des nouvelles valeurs pour le pourcentage théorique en H (noté H(n)) et en N (noté N(n)) ont pu être calculées, en émettant l'hypothèse que l'écart trouvé est dû à la présence d'eau.

La formule brute du composé est notée  $C_W H_X N_Y O_Z$ , de masse molaire  $M_1$ . On désigne par A le nombre d'équivalents de molécules d'eau liées au composé, qui aura alors la formule brute  $C_W H_{X+2 \times A} N_Y O_{Z+A}$  et la masse molaire  $M_2$ .

Pour  $M_2$ , on peut écrire  $C_{mes} = \frac{W \times M_C}{M_2} \Rightarrow M_2 = \frac{W \times M_C}{C_{mes}}$

Ainsi, la différence de masses molaires avec ou sans eau ( $\Delta M$ ) peut être calculée de la façon suivante :

$$\Delta M = M_2 - M_1 = \frac{W \times M_C}{C_{mes}} - M_1$$

On peut alors en déduire A, nombre de moles d'eau liées par moles de pyrrole :

$$A = \frac{\Delta M}{M_{eau}} = \frac{W \times M_C}{C_{mes} \times M_{eau}} - \frac{M_1}{M_{eau}}$$

Ainsi, les nouvelles valeurs CHN (notées C(n), H(n), N(n)) peuvent être calculées selon les équations (1) à (3) ci-dessous :

|  |     |
|--|-----|
| $C(n) = \frac{W \times M_C}{M_2}$                | (1) |
| $H(n) = \frac{(X + 2 \times A) \times M_H}{M_2}$ | (2) |
| $N(n) = \frac{Y \times M_N}{M_2}$                | (3) |

Les valeurs théoriques ainsi que les nouvelles valeurs seront reportées avec les résultats d'analyse.

#### 15.1.7 Point de fusion (PF)

Les points de fusion sont mesurés dans un capillaire à point de fusion avec un appareil Büchi B 510 à bain d'huile. Les valeurs données ne sont pas corrigées.

#### 15.1.8 Diffraction aux rayons-X (X-RAY)

Les mesures de diffraction aux rayons-X sont effectuées sur un diffractomètre à 4 cercles Stoe AED2 (MoK $_{\alpha}$ , monochromateur graphite) ou Stoe IPDS, équipé d'un goniomètre  $\varphi$  à 1 cercle. Les structures sont résolues par méthodes directes avec le programme SHELXS-86 [213]. Tous les calculs supplémentaires sont effectués avec le programme SHELXL [214]. Les atomes d'hydrogène sont mesurés par analyse de la différence des densités électroniques et raffinés isotropiquement. Les autres atomes sont raffinés anisotropiquement avec le programme SHELXL-93 [214] par la méthode des moindres carrés.

### 15.1.9 Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous azote, sous argon ou sans humidité est chauffée à 120°C minimum à l'étuve pendant au moins 2 h. Elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous une atmosphère d'azote ou d'argon. Les réactions à basses températures se font dans un bain de glace (0°C), dans un bain acétone/azote liquide (-80°C) ou dans un bain éthanol/azote liquide (-100°C). La température mesurée est celle du bain. Pour les réactions de -40°C à 0°C effectuées durant la nuit, un cryostat HAAKE F3 (-40°C à +80°C) est utilisé. Les réactions sont chauffées par un bain de polyéthylène glycol jusqu'à une température de 190°C.

### 15.1.10 Hydrogénation à haute pression

Les hydrogénations à haute pression s'effectuent dans un autoclave en acier de 100 ml comportant un cylindre un verre. La température est régulée par un "laborboy" composé d'un manteau chauffant et d'un agitateur magnétique. Les valeurs données entre parenthèses donnent les conditions de départ (variations de pression durant le chauffage et le refroidissement  $\pm 5$  bars). La température est celle mesurée physiquement à l'intérieur de l'autoclave.

## 15.2 Solvants

### 15.2.1 Solvants standards

Les solvants pour les chromatographies ainsi que pour les extractions sont de qualité technique et sont distillés sur un agent dessicant avant emploi.

| Solvant          | Abréviation                     | Distillé sur                   |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Chloroforme      | CHCl <sub>3</sub>               | CaCl <sub>2</sub>              |
| Dichlorométhane  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | CaCl <sub>2</sub>              |
| Diéthyléther     | Et <sub>2</sub> O               | CaCl <sub>2</sub>              |
| Acétate d'éthyle | AcOEt                           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> |
| Ethanol          | EtOH                            | CaO                            |
| Pentane          |                                 | CaCl <sub>2</sub>              |
| Hexane           |                                 | CaCl <sub>2</sub>              |
| Isopropanol      |                                 | CaO                            |
| Méthanol         | MeOH                            | CaO                            |

15.2.2 Solvants pour réactions

Pour toutes les réactions sous atmosphère gazeuse, des solvants secs sont utilisés. Certains solvants secs (SDS purex p.a.,  $\geq 99.7\%$ ) sont distillés une deuxième fois (qualité absolue) et sont indiqués par un astérisque (\*).

| Solvant           | Abréviation                       | Provenance & qualité                       |
|-------------------|-----------------------------------|--|
| Acétonitrile      | CH <sub>3</sub> CN                | Fluka puriss.; absolu                      |
| Dichlorométhane   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> * | distillé sur P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> |
| Diéthyléther      | Et <sub>2</sub> O                 | Fluka puriss.                              |
| Diméthylformamide | DMF                               | Fluka puriss.; absolu                      |
| Méthanol          | MeOH                              | SDS purex p.a.                             |
| Tétrahydrofurane  | THF*                              | potassium (benzophénone)                   |

15.2.3 Produits chimiques et gaz

| Produits chimiques  | qualité                   | provenance |
|---|---------------------------|------------|
| Acétate d'isopropényle                                    | purum; ~99%               | Fluka,     |
| Acetophénone  | puriss. p.a.; $\geq 99\%$ | Fluka,     |
| Acide chlorhydrique (HCl)                                 | 32%                       | Prochimie  |
| Acide diéthylphosphonoacétique                            |                           | Fluka      |
| Acide formique  | puriss p.a. ~98%          | Fluka      |
| Acide lévulinique   | purum $\geq 97\%$         | Fluka      |
| Acide oxalique anhydre                                    | puriss p.a. $\geq 99\%$   | Fluka      |
| Acide <i>para</i> -toluènesulfonique monohydrate (p-TsOH) | puriss. $\geq 99\%$       | Fluka      |
| Acide phénylacétique                                      | purum ~99%                | Fluka      |
| Acide propionique   | purum $\geq 99\%$         | Fluka      |
| Acide sulfurique (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )        | 96%                       | Prochimie  |
| D-Alanine   | puriss. $\geq 99\%$       | Fluka      |
| Alcool propargylique                                      | purum $\geq 99\%$         | Fluka      |
| (±) 1-Amino-2-propanol                                    | purum ~93%                | Fluka      |
| Anhydride acétique  | purum                     | Fluka      |
| Anhydride de tétrachlorophtalique                         | 98%                       | Acros      |
| Argon (Ar)  | tech.                     | Carbagas   |
| Azido triméthylsilane (TMS-N <sub>3</sub> )               | 97%                       | Acros      |

## Partie expérimentale

|  |                             |           |
|--|-----------------------------|-----------|
| $\alpha, \alpha'$ Azoisobutyronitrile (AIBN)                                 | purum $\geq 98\%$           | Fluka     |
| Azote ( $N_2$ )  | tech.                       | Carbagas  |
| Azoture de sodium ( $NaN_3$ )  | $> 99\%$                    | RdH       |
| 2-Benzyloxy acétaldéhyde   | 97%                         | Aldrich   |
| Brome ( $Br_2$ )   | purum p.a. $\geq 99\%$      | Fluka     |
| Bromure de benzyle   | purum                       | Fluka     |
| N- <i>tert</i> -butoxycarbonylamino glycine                                  |                             | Fluka     |
| n-Butyl lithium ( $\approx 1.6$ M dans l'hexane) (n-BuLi)                    | pract.                      | Fluka     |
| Carbonate d'ammonium   |                             | Acros     |
| Carbonate de sodium ( $NaCO_3$ )   |                             | Fluka     |
| 1, 1' Carbonyldiimidazole (CDI)  | purum $\sim 97\%$           | Fluka     |
| Célite®  | (10-40 $\mu$ m)             | Fluka     |
| Charbon actif  | p.a.                        | Merck     |
| Chlorhydrate de N, O diméthylhydroxylammonium                                | 98%                         | Acros     |
| Chlorhydrate de N-Ethyl-N'-<br>(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC.HCl) | purum $\geq 98\%$           | Fluka     |
| Chloroacétone  | pract.                      | Fluka     |
| Chlorométhyle triméthylsilane  | 98+%                        | Acros     |
| Chlorure d'acétyle   | purum $\sim 98\%$           | Fluka     |
| Chlorure d'ammonium ( $NH_4Cl$ )   | purum p.a.                  | Fluka     |
| Chlorure d'oxalyle   | purum $\sim 98\%$           | Fluka     |
| Chlorure de 3-méthoxycarbonyl propionyl                                      | purum $\sim 98\%$           | Fluka     |
| Chlorure de 4-toluène sulfonyle (Ts-Cl)                                      | puriss.                     | Fluka     |
| Chlorure de chloroacétyle  | purum ( $\geq 99\%$ )       | Fluka     |
| Chlorure de magnésium anhydre ( $MgCl_2$ )                                   | purum                       | Fluka     |
| Chlorure de phényl acétyle   | purum                       | Fluka     |
| Chlorure de sodium ( $NaCl$ )  |                             | Prochimie |
| Chlorure de tris(triphénylphosphine)rhodium (I)                              | 99%                         | ABCR      |
| Catalyseur de Wilkinson ( $RhCl(PPh_3)_3$ )                                  |                             |           |
| Chlorure de zinc ( $ZnCl_2$ )  | Microselect                 | Fluka     |
| Cyanure de benzoyle  | 98%                         | Aldrich   |
| Cyanure de cuivre ( $CuCN$ )   | purum p.a. $\geq 99\%$      | Fluka     |
| Cyanure de pivaloyle   | purum                       | Fluka     |
| Cyclohexanone  | puriss. p.a.; $\geq 99.5\%$ | Fluka,    |
| 1, 8-Diazabicyclo[5.4.0] undéc-7-ène (1,5-5)<br>(DBU)                        | puriss. $\geq 99\%$         | Fluka     |
| Dichloroacétone  | 99%                         | Acros     |
| N, N' Dicyclohexylcarbodiimide (DCC)   | puriss. $\sim 99\%$         | Fluka     |

## Partie expérimentale

|  |                                      |           |
|--|--------------------------------------|-----------|
| Dihydrogénophosphate de sodium (NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) |                                      | Fluka     |
| Diiodure (I <sub>2</sub> )   | puriss.                              | Fluka     |
| Diisopropylazodicarboxylate (DIAD)                                 | 94%                                  | Acros     |
| 4-( <i>N, N'</i> -Diméthylamino)pyridine (DMAP)                    | purum ≥98%                           | Fluka     |
| Diméthyle sulfoxyde (DMSO)   |                                      | Fluka     |
| Ether couronne (18-crown-6)  | purum ≥ 99%                          | Fluka     |
| Éthylène diamine   |                                      | Fluka     |
| Ethylène glycol  | purum ≥ 98%                          | Fluka     |
| Fluorure de tétrabutylammonium (TBAF)                              | 1M dans THF (5% H <sub>2</sub> O)    | Acros     |
| Glycine  | 98 %                                 | Aldrich   |
| Hexaméthylidisilazane (HMDS)                                       | puriss. p.a. ≥99%                    | Fluka     |
| Hexaméthylidisilylamidure de lithium (LiHMDS)                      | pract. (≈1 M dans THF)               | Fluka     |
| Hexaméthylidisilylamidure de sodium (NaHMDS)                       |                                      | Acros     |
| Hexaméthylphosphotriamide (HMPT)                                   | purum ≥ 98%                          | Fluka     |
| Hydrazine monohydrate  | purum                                | Fluka     |
| Hydrogène (H <sub>2</sub> )  | tech.                                | Carbagas, |
| Hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO <sub>3</sub> )                 |                                      | Fluka     |
| Hydroxyacétone   | pract. ~95%                          | Fluka     |
| Hydroxyde de lithium monohydrate (LiOH. H <sub>2</sub> O)          | puriss. p.a.                         | Fluka     |
| Hydroxyde de potassium (KOH)                                       | p.a.                                 | SdS       |
| Hydroxyde de sodium (NaOH)   | p.a.                                 | SdS       |
| Hydruure de diisobutyl aluminium (DIBAH)                           | 1M dans hexane                       | Acros     |
| Hydruure de sodium (NaH)   | pract.                               | Fluka     |
| Hydruure de tributyl étain (Bu <sub>3</sub> SnH)                   | purum ~98%                           | Fluka     |
| Iodure de cuivre (CuI)   | purum                                | Fluka     |
| Iodure de méthyle (MeI)  | purum ≥ 99%                          | Fluka     |
| Iodure de potassium (KI)   |                                      | Fluka     |
| Iodure de sodium (NaI)   |                                      | Siegfried |
| Magnésium (en tournure)  | purum ≥ 99.5%                        | Fluka     |
| Méthyllithium (MeLi)   | purum(≈1.6 M dans Et <sub>2</sub> O) | Fluka     |
| Monométhyl succinate   |                                      | Fluka     |
| Nickel-aluminium-legierung (Ra-Ni)                                 | purum 50% Ni 50% Al                  | Fluka     |
| Oxyde d'aluminium neutre   |                                      | Fluka     |
| Palladium sur charbon actif (10%)                                  | puriss.                              | Fluka     |
| Pénicilline G acylase  |                                      | Recordati |
| Pentafluorophénol  |                                      | Acros     |
| 3-Pentanone  | p.a., ~99%                           | Merck     |

## Partie expérimentale

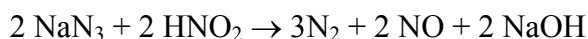
|  |                         |         |
|--|-------------------------|---------|
| <i>N</i> -phtaloylglycine                            | puriss.; >99%           | Fluka,  |
| Poly-(4-vinylpyridine)                               | purum                   | Fluka   |
| Potassium  | purum                   | Fluka   |
| Pyridine   | puriss. ≥ 99.8%         | Fluka   |
| Pyruvate d'éthyle                                    | purum; >97%             | Fluka,  |
| Pyruvonnitrile                                       | pract. p.a.; ~95%       | Fluka,  |
| Sulfate de magnésium (MgSO <sub>4</sub> )            |                         | SdS     |
| Sulfate de sodium (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) |                         | SdS     |
| 3, 4, 5, 6 Tétrachlorophthalimide                    | 97 %                    | Aldrich |
| Tétrachlorure de titane (TiCl <sub>4</sub> )         | purum. ≥ 98%            | Fluka   |
| <i>N,N,N',N'</i> Tetraméthyléthylènediamine (TMEDA)  | puriss.; absolute; ≥99% | Fluka   |
| Triéthyl silane                                      | purum. ≥ 97%            | Fluka   |
| Triéthylamine (Et <sub>3</sub> N)                    | puriss. p.a. ≥ 99.5%    | Fluka   |
| Triméthylchlorosilane (TMSCl)                        | puriss.                 | Fluka   |
| Triméthyliodosilane (TMSI)                           |                         | Acros   |
| Triméthylorthoformate                                | puriss. ≥ 99 %          | Fluka   |
| Triméthylsilyldiazométhane (≈2 M dans l'hexane)      | pract.                  | Fluka   |
| Triphénylphosphine (PPh <sub>3</sub> )               | puriss. ~99 %           | Fluka   |
| Triphénylphosphite                                   | pract. ≥ 97 %           | Fluka   |
| Zinc (Zn)  | p.a. ≥ 99.0%            | Fluka   |

**Une solution d'acide azothydrique (HN<sub>3</sub>) dans le benzène** est préparée comme suit [200] : dans un ballon tricol de 100 ml, muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un système permettant aux gaz de s'échapper par une garde contenant une solution aqueuse de NaOH (2N), on ajoute un volume égale d'azoture de sodium et d'eau chaude (4.55 g, 70 mmol de NaN<sub>3</sub> pour 4.55 ml H<sub>2</sub>O). Après dissolution de la plus grande partie du sel dans l'eau, la suspension est refroidie à 5°C, température maintenue constante durant la manipulation, au moyen d'un cryostat. On ajoute alors 28 ml de benzène. Une fois que la température interne du mélange biphasique est stabilisée à 5°C, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation magnétique, l'acide sulfurique concentré (1 mole de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pour 2 moles de NaN<sub>3</sub> soit 1.95 ml, 35 mmol de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 96 % ou 36N ou 18M). On règle la vitesse de l'ajout de façon à ce que la température interne du mélange ne dépasse pas 10°C. Une fois l'addition terminée, le mélange biphasique est versé avec précaution dans une ampoule à décanter. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dans un erlenmeyer qui est aussitôt placé dans le bain thermostaté à 5°C. Un échantillon de 1 ml de la solution de HN<sub>3</sub> ainsi préparée est prélevé et dilué avec 4 ml d'H<sub>2</sub>O distillée. Après avoir ajouté quelques gouttes de phénolphtaléine, la solution est titrée avec une solution (0.1 M) de NaOH. Le

volume de NaOH ajouté à l'équivalence est de 11.1 ml, ce qui donne un titre de 1.11 mol.l<sup>-1</sup> de HN<sub>3</sub> dans le benzène.

**Remarque importante** : toutes les phases aqueuses ayant été en contact avec HN<sub>3</sub> ou NaN<sub>3</sub> sont soigneusement conservées puis traitées avant d'être éliminées à l'évier. Il en est de même pour la solution de HN<sub>3</sub> dans le benzène : après utilisation de la quantité nécessaire de cette solution, le reste est dilué avec une solution alcaline (NaOH 2N), le benzène est décanté et la solution aqueuse traitée.

Le mode opératoire est le suivant [204] : dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'une sortie de gaz, on introduit les phases aqueuses à détruire. Une solution de nitrite de sodium dans l'eau (7.5 g de NaNO<sub>2</sub> dans 38 ml d'eau pour 5 g de NaN<sub>3</sub>) est ajoutée goutte à goutte. A la fin de l'ajout, on introduit lentement une solution à 20 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, jusqu'à ce que le pH de la solution résultante soit acide. Il y a alors dégagement progressif d'oxydes d'azote. La destruction de l'azoture est complète lorsque la solution fait virer au bleu un papier ioduroamidonné (présence d'un excès de nitrite). La solution est éliminée sous courant d'eau.



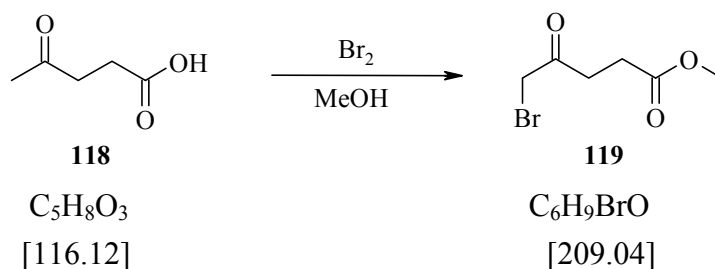
dans cette réaction, il se dégage de l'oxyde nitrique (NO) qui, au contact de l'air s'oxyde en partie en dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) dont les vapeurs brunes sont irritantes et toxiques. Il est donc impératif de travailler sous la hotte.

L'hydrure de sodium 60 % dispersé dans l'huile (1-2 g) est placé dans un tube de Schlenk muni d'un septum sous azote et est lavé avec 3 fois 20 ml de pentane séché sur hydrure de sodium. Chaque fois la suspension est laissée décanter et un maximum de pentane est éliminé. L'hydrure de sodium est séché 10 min à la pompe à huile puis est stocké sous azote pas plus de 15 jours. L'hydrure excédentaire est détruit dans l'isopropanol sec par adjonction de très petites quantités et sous agitation.

## 16 Partie expérimentale : synthèses

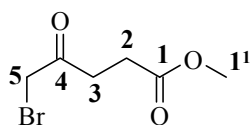
### 16.1 Synthèse des dérivés du lévulinate de méthyle

#### 16.1.1 Synthèse du 5-Bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**)



Dans un réacteur de sulfonation de 1500 ml, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on ajoute une solution de 92.8 g (799 mmol, 1.0 éq.) d'acide lévulinique (**118**) dans 800 ml de méthanol. Cette solution est refroidie à 0°C puis 127.8 g (805 mmol, 1.0 éq.) de brome sont ajoutés, goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule à brome, de manière à ce que la température interne ne dépasse pas 30 °C. La solution devient orange puis de plus en plus foncée. Le bain de glace est ensuite enlevé et le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant la nuit. La solution incolore résultante est portée à reflux du méthanol durant 90 min et après retour à température ambiante, le méthanol est éliminé par évaporation rotative. A l'huile jaunâtre ainsi obtenue, on ajoute 400 ml d'H<sub>2</sub>O que l'on extrait 2×200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques rassemblées sont lavées successivement avec 200 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis avec 3×200 ml H<sub>2</sub>O. La phase organique est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée sur papier filtre et le solvant est éliminé par évaporation rotative. On obtient alors 179 g d'un liquide jaunâtre qui est purifié par distillation sur colonne de Widmer de 50 cm, sous vide de pompe à huile de 4.10<sup>-1</sup> mbar. On recueille alors 11 fractions dont une contient 21.39 g de 5-bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) avec une pureté GC de 93 %.

Les fractions mixtes contenant du 3-bromo (**120**) et du 5 bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) ou du 3,5 dibromo (**121**) et du 5 bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) sont purifiées par chromatographie flash (1 kg de silice) par élution du système de solvants (n-hexane / AcOEt 78 :12). Les fractions pures sont rassemblées et les fractions mixtes sont rechromatographiées sur la même colonne. Ainsi, 61.43 g de 5 bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) purs sont recueillis, soit un rendement global de 44 %.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (2 :1) : 0.30 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>)

**E<sub>b</sub>** : 68-69°C à p=2·10<sup>-2</sup> mbar.

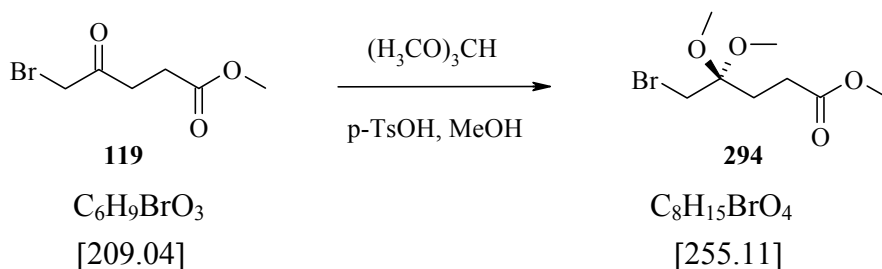
**IR** (film) : 3000m, 2954m, 2850w, 1732vs, 1438s, 1410s, 1360s, 1322s, 1209s, 1177s, 1079m, 1025m, 988m, 862w, 768vw, 694w, 595vw, 496vw, 464w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 3.96 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5)) ; 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>1</sup>)) ; 2.95 (t, 2H, <sup>3</sup>J(3, 2)=6.2, H<sub>2</sub>-C(3)) ; 2.64 (t, 2H, <sup>3</sup>J(2, 3) = 5.9, H<sub>2</sub>-C(2)).

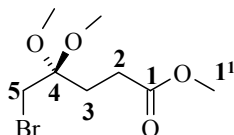
**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 200.5 (C(4)); 173.0 (C(1)); 51.8 (C(1<sup>1</sup>)); 34.3 (C(3)); 34.1 (C(2)); 27.9 (C(5)).

**MS** (ESI(+)) : [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>=231.1, [M(<sup>81</sup>Br)+ Na]<sup>+</sup>= 233.0

#### 16.1.2 Synthèse du 5-bromo-4,4-dimethoxy-pentanoate de méthyle (**294**)



A une solution de 4.18 g (20 mmol, 1 éq.) de 5-bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) dans 35 ml de MeOH, on ajoute 10.61 g (100 mmol, 5 éq.) de triméthylorthoformiate, ainsi que 152 mg (0.8 mmol, 4 % mol) d'acide para-toluène sulfonique. Cette solution est ensuite portée à reflux du méthanol durant 20 h. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, on ajoute 645 mg de NaHCO<sub>3</sub> et on maintient une bonne agitation durant 15 min. Le mélange est ensuite filtré sur papier filtre et le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu liquide blanchâtre obtenu est purifié par distillation au four à boules, sous vide de pompe à vide. On recueille ainsi 4.84 g (95 %) d'un liquide incolore.



**E<sub>b</sub>** : 100°C sous P=7·10<sup>-1</sup> mbar.

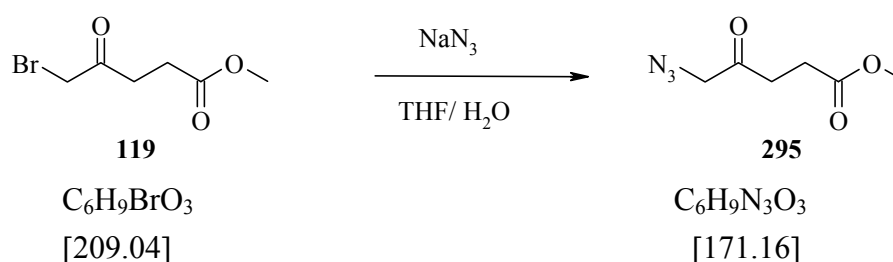
**IR** (film) : 3454w, 2952m, 2833m, 1740vs, 1663w, 1436s, 1365m, 1300s, 1192s, 1174s, 1126s, 1095s, 1059s, 1039s, 1006m, 923w, 893m, 840w, 770vw, 678m, 604vw, 570w, 494vw

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)) ; 3.32 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)) ; 3.21 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1'</sup>)) ; 2.32-2.28 (m, partie AA' d'un système AA'BB', 2H, H<sub>2</sub>C(2)) ; 2.17-2.13 (m, partie BB' d'un système AA'BB', 2H, H<sub>2</sub>C(3)).

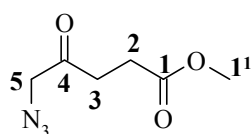
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.14 (C(1)); 100.77 (C(4)); 51.75 (C(1<sup>1</sup>)); 48.60 (C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1'</sup>)); 30.96 (C(5)); 28.45 (C(2)); 27.37 (C(3)).

**MS** (APCI(+)) : [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup> = 254.7, [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup> = 256.7, [M(<sup>79</sup>Br)-COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 195, [M(<sup>81</sup>Br)-COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 197

### 16.1.3 Synthèse du 5-azido-4-oxo-pentanoate de méthyle (**295**)



A une solution de 17.68 g (272 mmol, 2 équ.) d'azide de sodium dans 68 ml d'H<sub>2</sub>O, on ajoute, à 0°C et sous agitation magnétique, goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, une solution de 28.43 g (136 mmol, 1 équ.) de 5-bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) dans 70 ml de THF. Après enlèvement du bain de glace, ce mélange biphasique est agité 1 h à température ambiante. Les phases sont ensuite séparées : la phase aqueuse est extraite 3×200 ml AcOEt, tandis que les phases organiques réunies sont lavées avec 2×200 ml H<sub>2</sub>O. Ces dernières sont ensuite séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur papier filtre, les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On recueille ainsi 22.11 g (95 %) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (2 : 1) : 0.23 (UV<sub>254</sub>-actif, vanilline).

**IR** (film) : 2956m, 2850w, 2540vw, 2106vs, 1732vs, 1439s, 1416s, 1361s, 1279s, 1210s, 1172s, 1096s, 1028w, 1008w, 988w, 921m, 884w, 844w, 800vw, 705vw, 607vw, 556w, 492vw, 423vw.

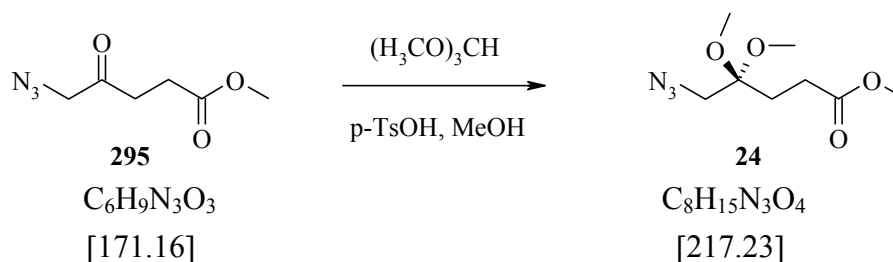
**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.03 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5)) ; 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)) ; 2.75-2.70 (m, partie AA' d'un système AA'BB', 2H, H<sub>2</sub>C(3)) ; 2.69-2.63 (m, partie BB' d'un système AA'BB', 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 202.9 (C(4)); 173.0 (C(1)); 57.3 (C(5)); 51.9 (C(1<sup>1</sup>)); 34.3 (C(3)); 27.4 (C(2)).

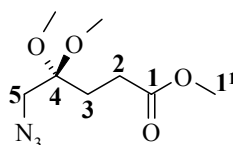
L'attribution des protons et des carbones C(2) et C(3) a été faite par analogie à la thèse d'H. Bertschy.

**EI-MS** : 172 (11,  $M+H^+$ ), 152 (24), 149 (18), 98 (26), 86 (20), 84 (100,  $C_2N_2O_3^+$ ), 77(27), 71 (20).

#### 16.1.4 Synthèse du 5-Azido-4,4-dimethoxy-pentanoate de méthyle (**24**)



A une solution de 22.11 g (129 mmol, 1 éq.) de 5-azido-4-oxo-pentanoate de méthyle (**295**) dans 175 ml de MeOH, on ajoute 68.45 g (645 mmol, 5 éq.) de triméthylorthoformiate, ainsi que 981 mg (5.16 mmol, 4 % mol) d'acide para-toluène sulfonique. Cette solution est ensuite portée à reflux du méthanol durant 14 h. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, on ajoute 4.16 g de  $\text{NaHCO}_3$  et on maintient une bonne agitation durant 15 min. Le mélange est ensuite filtré sur papier filtre et le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu huileux obtenu est purifié par distillation sous vide de pompe à vide. On recueille ainsi 21.93 g (78%) d'un liquide jaune pâle.



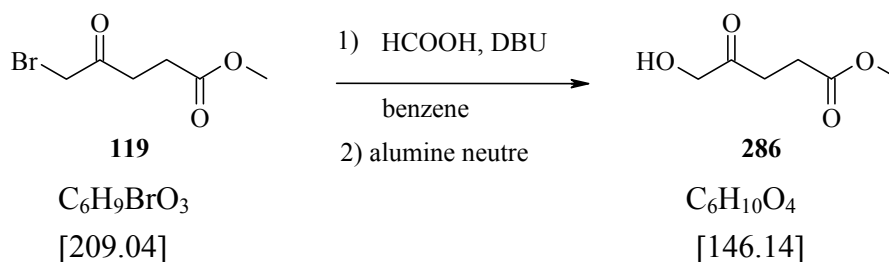
**Eb** : 81-84°C  $p=5 \cdot 10^{-1}$  mbar.

**IR** (film) : 3457w (ν O-H,  $\text{H}_2\text{O}$  dans KBr), 2954m, 2836w, 2105vs, 1740s, 1438m, 1314m, 1196m, 1175m, 1120m, 1068m, 1049m, 1021m, 873w, 556vw.

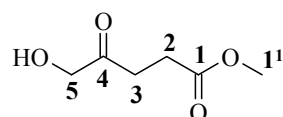
**$^1\text{H-RMN}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.70 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ) ; 3.28 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ) ; 3.24 (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}(4^1, 4^{1'})$ ) ; 2.38-2.30 (m, partie AA' d'un système AA'BB', 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ) ; 2.12-2.04 (m, partie BB' d'un système AA'BB', 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 173.2 (C(1)); 101.3 (C(4)); 51.7 (C( $4^1, 4^{1'}$ )); 50.9 (C( $1^1$ )); 48.3 (C(5)); 28.6 (C(2)); 27.5 (C(3)).

**EI-MS** : 217 (2,  $M^+$ ), 197 (3), 161 (4), 150 (9), 149 (3), 101 (1), 99 (10), 91 (2), 86 (100), 85 (6), 84 (50), 83 (5), 78 (4).

16.1.5 Synthèse du 5-hydroxy-4-oxo-pentanoate de méthyle (**286**)[71]

Selon Lüönd et al. [189], à une solution de 20.9 g (100 mmol, 1 éq.) de 5-bromo-4-oxo-pentanoate de méthyle (**119**) dans 135 ml de benzène, on ajoute 5.523 g (120 mmol, 1.2 éq.) d'acide formique. Cette solution est refroidie à 10 °C avec un bain d'eau froide puis on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 19 g (125 mmol, 1.25 éq.) de DBU, sous agitation mécanique. A la fin de l'adjonction, le bain d'eau froide est enlevé et la suspension ocre résultante est agitée durant une heure à température ambiante puis on lui ajoute 170 ml d'H<sub>2</sub>O. Ce mélange est ensuite extrait 3×140 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies puis lavées successivement avec 500 ml d'une solution aqueuse diluée de HCl (0.1 N) et 250 ml d'H<sub>2</sub>O avant d'être séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après élimination des solvants par évaporation rotative, on récupère 15.416 g d'un liquide rouge orange qui sont hydrolysés sur une colonne constituée par 700 g d'oxyde d'aluminium neutre préalablement élués avec un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98 :2). Le 5-formyloxy-4-oxo-pentanoate de méthyle est alors dissout dans un peu de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, déposé sur le front de la colonne et élué à pression atmosphérique avec un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 :1). Après élimination des solvants par évaporation rotative, le résidu est distillé au four à boules sous vide de pompe à huile. On recueille ainsi 10.174 g (70 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>**(n-hexane / AcOEt (1 :1)) : 0.18 (KMnO<sub>4</sub>)

**IR** (film) : 3446m, 2955m, 2917m, 1726vs, 1439s, 1413m, 1364s, 1319m, 1255m, 1210s, 1174m, 1124m, 1079s, 1017m, 980w, 886w, 845vw, 800vw, 756vw, 647w, 564w, 504w, 494w, 422w

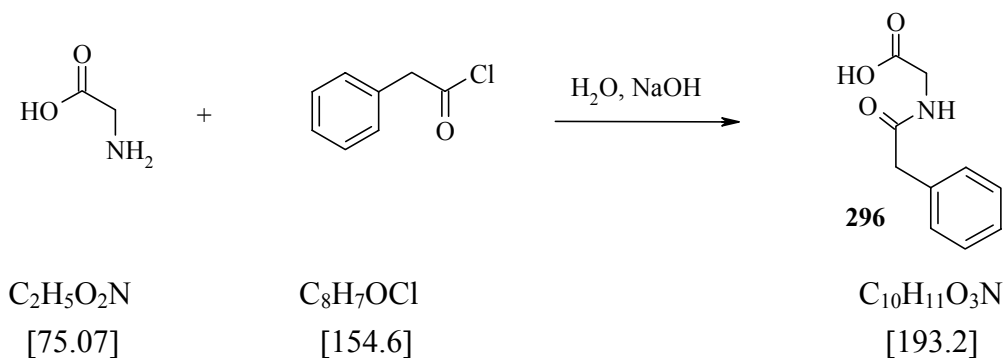
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.28 (s, 2H, H<sub>2</sub>(C(5))), 3.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>(C(1<sup>1</sup>))), 2.67 (s, 4H, H<sub>2</sub>-C(3) et H<sub>2</sub>-C(2))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 208.09 (C(4)), 172.71 (C(1)), 68.12 (C(5)), 51.89(C(1<sup>1</sup>)), 32.73 (C(3)), 27.37 (C(2))

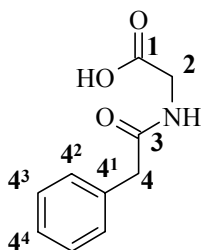
**MS** (APCI (+)) : [M+H]<sup>+</sup> = 147.1

## 16.2 Synthèse des dérivés du 5-amino-lévilinate de méthyle

### 16.2.1 Synthèse de l'acide phénylacétylamino acétique (296)



Selon la méthodologie décrite [106], à une solution de 9.7 g (0.13 mol) de glycine et de 10.4 g (0.26 mol, 2 éq) de NaOH dans 75 ml d'eau distillée, on ajoute à 0°C et sous agitation magnétique, 20 g (0.13 mol, 1 éq.) de chlorure de phénylacétique. Cet ajout est réparti sur 1h30. A la fin de l'ajout, l'agitation du mélange réactionnel résultant est poursuivie durant 2 h à 0°C. On ajoute ensuite du charbon activé, sous bonne agitation. Après 5 min, ce dernier est enlevé par filtration sur célite puis le filtrat est acidifié à pH 1-2 avec du HCl concentré. Il se forme alors un précipité qui est filtré sur Büchner puis recristallisé dans l'eau. Les aiguilles blanches ainsi obtenues sont séchées sous vide de pompe à vide durant la nuit. On obtient alors 18.501 g de produit désiré (74 %).



**F** : 149-150°C.

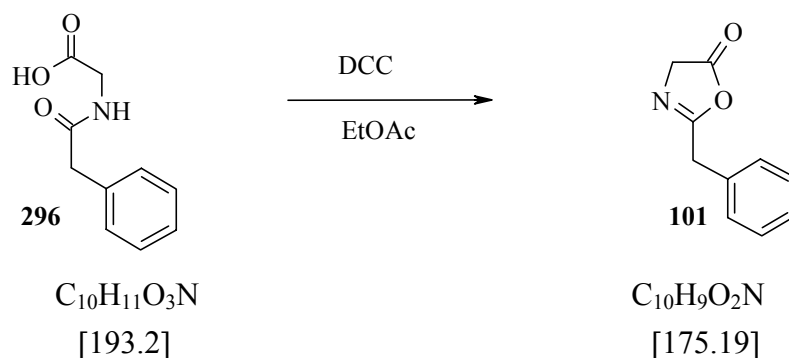
**IR** (pastille de KBr) : 3374s, 3088m, 3062m, 3035m, 2936m, 2856m, 1744m, 2624m, 2586m, 2538m, 2227w, 2112vw, 1962w, 1894w, 1874w, 1772m, 1729s, 1610vs, 1527s, 1495m, 1455m, 1432s, 1399s, 1349s, 1308m, 1248s, 1229s, 1113m, 1070m, 1036w, 1005m, 989s, 963m, 912m, 885m, 841m, 965s, 709s, 654s, 619w, 611m

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, DMSO, 298 K) : 8.38 (t, <sup>3</sup>J(NH, 2)=5.7, 1H, NH), 7.31-7.19 (m, 5H, H aromatiques), 3.76 (d, <sup>3</sup>J(2, NH)=5.9, 2H, H<sub>2</sub>-C(2)), 3.48 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4))

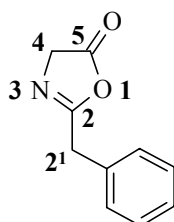
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, DMSO, 298 K) : 171.4 (C(1)), 170.6 (C(3)), 136.3 (C(4<sup>1</sup>)), 129.2 et 128.3 (C(4<sup>2</sup>) et C(4<sup>3</sup>)), 126.4 (C(4<sup>4</sup>)), 42.1 et 40.8 (C(2) et C(4))

**EI-MS** : 193 (12, M<sup>+</sup>), 118 (13), 92 (100), 91 (89), 74 (36), 65 (21)

**ESI MS** : [M-H]<sup>-</sup>=192.1

16.2.2 Synthèse du 2-Benzyl-4H-oxazol-5-one (**101**)

Selon la méthodologie reportée [107], on dissout, à 50°C et sous agitation mécanique, 4.830 g (25 mmol) de l'acide phénylacétylamino acétique (**296**) dans 250 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute ensuite 5.158 g (25 mmol, 1 éq.) de N, N' dicyclohexylcarbodiimide. Il se forme instantanément de la N, N' dicyclohexylurée qui précipite. L'agitation est néanmoins poursuivie durant 30 min à 40°C puis une heure à température ambiante. La N, N' dicyclohexylurée est éliminée par filtration sur fritté, l'acétate d'éthyle est éliminé par évaporation rotative et le résidu solide orange obtenu est séché sous vide de pompe à vide. On obtient 4.182 g (95 %) de produit désiré.



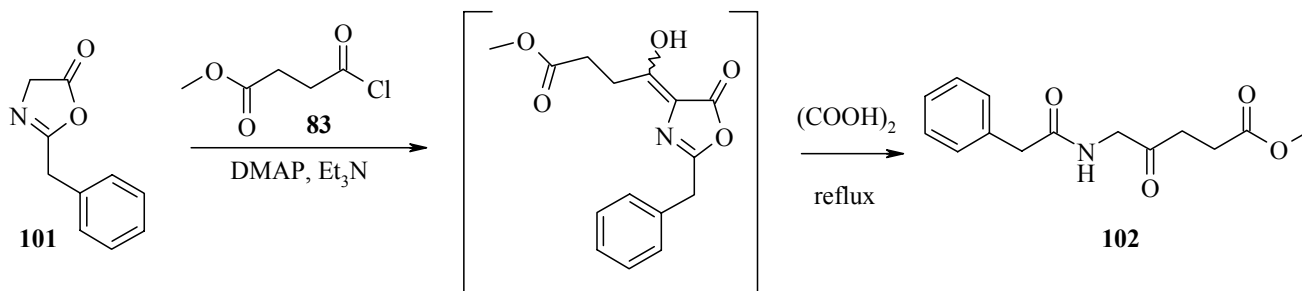
**R<sub>f</sub>** : AcOEt pur : 0.42 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**F** : 85-88°C.

**IR** (pastille de KBr) : 3632w, 3417w, 3332w, 3089w, 3064m, 3032m, 2927m, 2854w, 2355w, 2117w, 2019w, 1959w, 1828vs, 1675vs, 1604m, 1586w, 1497s, 1456s, 1425m, 1396m, 1350m, 1315m, 1285s, 1252s, 1208w, 1175s, 1152m, 1120s, 1076m, 1024vs, 968w, 901vs, 868m, 848vs, 825m, 781m, 728s, 701s, 625m, 589w, 564m, 506m, 493w, 466w

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.39-7.30 (m, 5H, H aromatiques), 4.18 (t, <sup>5</sup>J(4,2<sup>1</sup>)=1.7, 2H, H<sub>2</sub>C(4)), 3.81 (t, <sup>5</sup>J(2<sup>1</sup>,4)=1.7, 2H, H<sub>2</sub>C(2<sup>1</sup>))

**EI-MS** : 175 (12, M<sup>+</sup>), 118 (16), 92 (18), 91 (100), 90 (18), 89 (13), 65 (14)

16.2.3 Synthèse de 4-Oxo-5-phénylacétylamino-pentanoate de méthyle (**102**)

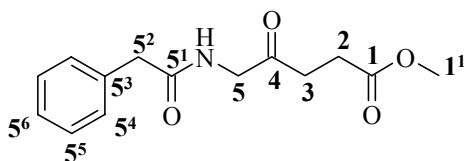
C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N  
[175.2]

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>  
[263.3]

Par analogie à la méthodologie décrite dans la littérature [101], dans un ballon de sulfonation, muni d'une agitation mécanique et d'un thermomètre, on introduit 11.97 g (68.3 mmol) de 2-benzyl-4H-oxazol-5-one (**101**) puis 120 ml de THF. A cette solution, on ajoute 6.916 g (68.3 mmol, 1 éq.) de triéthylamine puis 835 mg (6.83 mmol, 10 % mol) de DMAP. Ce mélange marron rouge est alors refroidi à -10°C au moyen d'un mélange glace / NaCl. On introduit ensuite, sur 45 min goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, 11.835 g (78.60 mmol, 1.15 éq.) de chlorure de 3-méthoxycarbonyl propionyle (**83**) de façon à ce que la température interne du milieu réactionnel ne dépasse pas 0°C. A la fin de l'ajout, le mélange réactionnel est agité durant 30 min puis un contrôle ccm indique la disparition complète du produit de départ (un échantillon est prélevé, extrait dans un tube à essai avec un mélange EtOAc / H<sub>2</sub>O, la phase organique est contrôlée). La réaction est donc arrêtée puis traitée : le mélange réactionnel est versé sur un mélange EtOAc / glace. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec H<sub>2</sub>O puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase aqueuse est ré extraite avec EtOAc. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On obtient 24 g d'un résidu huileux rouge sang qui est hydrolysé par ajout de 13.540 g (0.150 mmol, 2.2 éq.) d'acide oxalique anhydre dans 10 ml de THF, par chauffage à 100-110°C durant 30 min. Après refroidissement, le mélange est versé sur le mélange EtOAc / solution aqueuse 8 % de NaHCO<sub>3</sub>. L'acide oxalique en excès passe en solution aqueuse basique en dégageant du CO. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement avec H<sub>2</sub>O puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase aqueuse est ré extraite avec EtOAc. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On recueille 16 g d'un résidu orangé qui est cristallisé à chaud dans un mélange EtOAc / pentane. Le solide obtenu est filtré sur fritté puis recristallisé dans le mélange précédent. Après filtration, on recueille, après séchage sous vide de pompe à huile, 3.957 g d'un solide cristallin orangé.

Les premières eaux mères sont reconcentrées et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du gradient EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis EtOAc pur. Les fractions contenant le produit sont

rassemblées, les solvants éliminés par évaporation rotative et après séchage sous vide poussé, on recueille 2.2 g d'un solide cristallin jaune pâle, soit un rendement global sur les deux étapes de 34 %.



**Rf** : AcOEt pur : 0.3 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**F** : 109-110°C.

**IR** (pastille de KBr) : 3441w, 3268s, 3087m, 2987m, 2947m, 2925m, 2848w, 1962w, 1727vs, 1646vs, 1600m, 1570s, 1496m, 1455m, 1440s, 1408s, 1361s, 1326s, 1278m, 1244m, 1218s, 1175m, 1157m, 1106m, 1055m, 1029m, 994m, 965w, 936w, 920m, 841w, 756s, 716m, 698s, 624w, 533m, 492m, 472w, 448w, 429w.

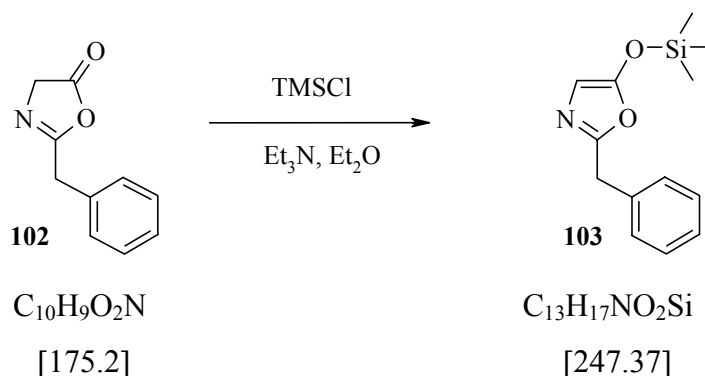
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.36-7.27 (m, 5H, H aromatiques), 6.22 (s large, 1H, NH), 4.14 (d, <sup>3</sup>J(5,NH)=4.8, H<sub>2</sub>-C(5)), 3.64 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(1')), 3.59 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>2</sup>)), 2.70-2.66 (m, 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 2.61-2.58 (m, 2H, H<sub>2</sub>-C(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 203.6 (C(4)), 172.7 (C(1)), 171.0 (C(5<sup>1</sup>)), 134.4 (C(5<sup>3</sup>)), 129.4 et 129.0 (C(5<sup>4</sup>) et C(5<sup>5</sup>)), 127.4 (C(5<sup>6</sup>)), 51.9 (C(1')), 49.2 (C(5)), 43.4 (C(5<sup>2</sup>)), 34.5 (C(3)), 27.4 (C(2)).

**EI-MS** : 263 (3.9, M<sup>+</sup>), 149 (10), 115 (27), 91 (100), 90 (10), 86 (31), 85 (20), 84 (44), 83 (33), 65 (15), 55 (15).

|                                       |          |         |         |
|---------------------------------------|----------|---------|---------|
| <b>Analyse élémentaire</b> : calculée | C: 63.87 | H: 6.51 | N: 5.32 |
| trouvée                               | C: 64.27 | H: 6.75 | N: 5.21 |

#### 16.2.4 Synthèse de 2-benzyl-5-triméthylsilanyloxy-oxazole (**103**)



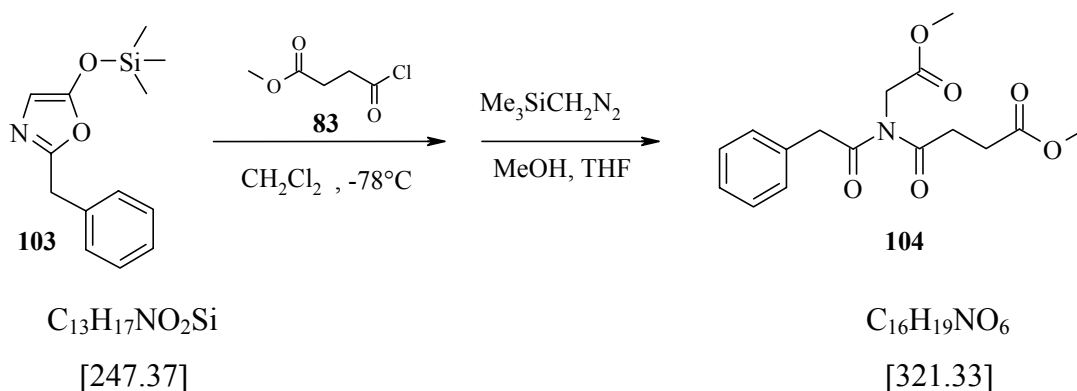
Selon Hoppe [215], à une solution de 2.085 g (11.9 mmol) de 2-benzyl-4H-oxazol-5-one (**102**) dans 25 ml de Et<sub>2</sub>O, on ajoute, à température ambiante, goutte à goutte 1.512 g (13.9 mmol, 1.17 éq) de TMSCl puis 1.406 g (13.9 mmol, 1.17 éq.) de triéthylamine. L'agitation est maintenue durant 20 h.

Le chlorure de triéthylammonium formé est éliminé par filtration sous atmosphère inerte, puis lavé trois fois avec Et<sub>2</sub>O sec. Les solvants du filtrat sont évaporés sous vide de trompe à eau et le résidu obtenu est enfin séché sous vide poussé. On recueille 2.865 g (97 %) d'une huile orange dont la pureté, contrôlée par RMN <sup>1</sup>H, 200 MHz, est suffisante pour engager le produit formé dans l'étape suivante sans autre purification.

**R<sub>f</sub>** : AcOEt pur : 0.52 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): 7.29-7.26 (m, 5H, H aromatiques), 5.93 (s, 1H, H-C(4)), 3.96 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(2<sup>1</sup>)), 0.28 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

### 16.2.5 Synthèse du N-méthoxycarbonylméthyl-N-phénylacétyl-succinate de méthyle (**104**)

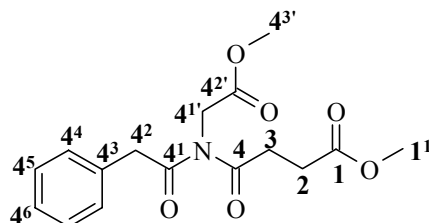


A une solution de 1.52 ml (13.9 mmol, 1.2 éq.) de TiCl<sub>4</sub> dans 19 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> refroidie à -78°C, on ajoute goutte à goutte 2.865 g (11.58 mmol) de 2-benzyl-5-trimethylsilyloxy-oxazole (**103**) dans 12 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis une solution de 2.093 g (13.9 mmol, 1.2 éq.) de chlorure de 3-méthoxycarbonylpropionyle (**83**). Le milieu réactionnel est ensuite agité 2 h à -70°C puis on laisse la température remonter à -20°C sur 2 heures. L'avancement de la réaction est suivi par prises d'échantillon de mélange réactionnel sur lequel on fait un rapide traitement (la prise est versée dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis lavée successivement avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant est éliminé et le résidu est contrôlé par RMN <sup>1</sup>H).

Le mélange est ensuite versé dans 150 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl auxquels on ajoute 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séparation des phases, la phase aqueuse est ré-extraite avec 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques réunies sont lavées avec 150 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et l'on obtient 2.845 g d'une huile brune.

Afin de caractériser l'acide formé, on décide de le dériver en méthyle ester correspondant. Ainsi, à une solution de 328 mg (1.06 mmol) d'acide N-méthoxycarbonylméthyl-N-phénylacétyl-succinique, dans 3 ml de MeOH et 6 ml de THF, on introduit goutte à goutte, à température ambiante, une solution de triméthylsilyldiazométhane. Après 2h d'agitation, on ajoute une goutte

d'acide acétique pour détruire l'excès de triméthylsilyldiazométhane. Après évaporation de MeOH et THF, le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du mélange EtOAc/hexane (4:6). On obtient le dérivé méthylé correspondant, sous forme d'un liquide jaune.



**R<sub>f</sub>** : AcOEt pur : 0.54 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

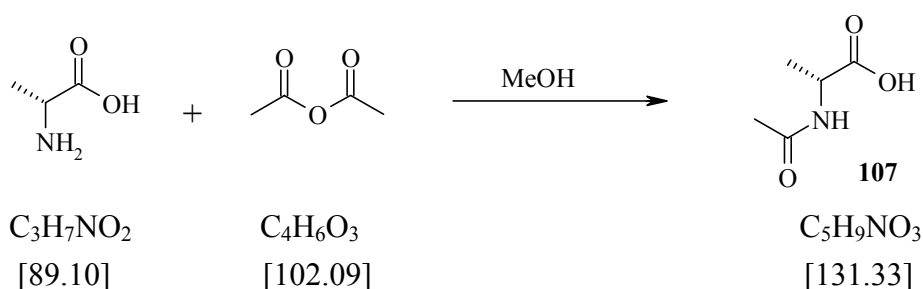
**IR** (film) : 3388w, 3064w, 3030m, 2955m, 2850w, 1742vs, 1708vs, 1604w, 1585w, 1498m, 1455m, 1438s, 1408s, 1365s, 1217vs, 1159vs, 1089m, 1061m, 1011m, 1002m, 966m, 918w, 883w, 848w, 795w, 748m, 729m, 704m, 667w, 650w, 613w, 574w, 549w, 495w, 490w, 482w, 409w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.37-7.22 (m, 5H, H aromatiques), 4.50 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1'</sup>)), 4.03 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>2</sup>)), 3.76 (s, 3H, OC(4<sup>3'</sup>)H<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OC(1<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 3.05 (t, <sup>3</sup>J(3, 2)=6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(3)), 2.68 (t, <sup>3</sup>J(2, 3)=6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(2))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 174.3 (C(4<sup>1</sup>)), 173.4 (C(4)), 172.8 (C(1)), 168.8 (C(4<sup>2</sup>)), 133.3 (C(4<sup>3</sup>)), 129.3 (C(4<sup>4</sup>)), 128.6 (C(4<sup>5</sup>)), 127.2 (C(4<sup>6</sup>)), 52.5 (C(4<sup>3'</sup>)), 51.8 (C(1<sup>1</sup>)), 45.5 (C(4<sup>1'</sup>)), 44.3 (C(4<sup>2</sup>)), 32.9 (C(3)), 28.7 (C(2))

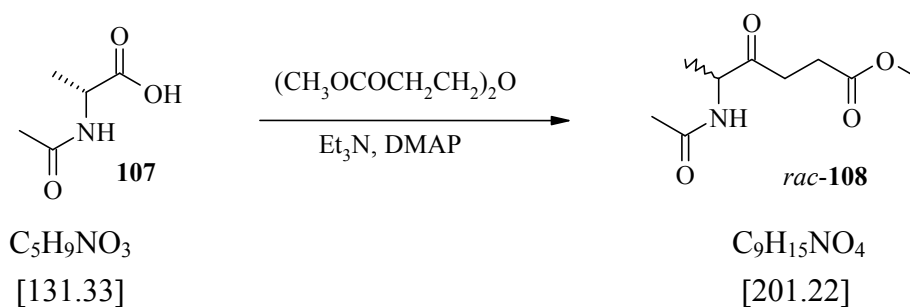
**ESI-MS** : [M+H+Na]<sup>+</sup>=345.0, [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>-</sup>=289.0

#### 16.2.6 Synthèse de l'acide 2-acétylamino propionique (**107**)



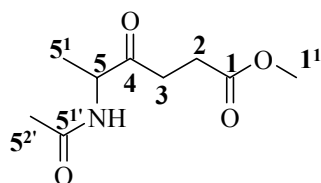
Selon la littérature [114], à une suspension de 2.227 g (25 mmol) de D-alanine dans 25 ml de MeOH, on ajoute 6 ml (64 mmol, 2.5 éq.) d'anhydride acétique. Ce mélange est alors agité à température ambiante durant 16 h. On obtient alors une solution incolore. Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et les cristaux blancs obtenus sont séchés sous vide de pompe à huile.

**F** :115-116°C

16.2.7 Synthèse du *rac*-5-Acétylamino-4-oxo-hexanoate de méthyle (**108**)Préparation de l'anhydride symétrique du monométhylsuccinate : [115]

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 6.71 g (50.9 mmol, 2 éq.) de monométhylsuccinate dans 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On ajoute ensuite 4.88 g (25.5 mmol) d'EDC. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante durant 30 min, puis extrait 2 fois avec 30 ml d'eau glacée, puis rincé avec 30 ml d'une solution aqueuse 5% de  $\text{NaHCO}_3$  et 30 ml d'eau glacée. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée sur fritté puis le solvant est éliminé par évaporation rotative.

A cet anhydride fraîchement préparé, on ajoute 1.31 g (10 mmol) de N-acétyl-D-alanine (**107**), puis successivement 1.52 g (15 mmol, 1.5 éq.) de  $\text{Et}_3\text{N}$  et 52 mg (0.4 mmol) de DMAP. Le mélange réactionnel ainsi formé est chauffé à  $50^\circ\text{C}$  durant 1h30. Durant cette période, ce dernier passe de l'incolore au rouge foncé et on observe un fort dégagement gazeux. Après refroidissement, l'excès de  $\text{Et}_3\text{N}$  est éliminé par évaporation sous vide de trompe à eau et le résidu est agité 30 min avec 60ml d'une solution aqueuse 5 % de  $\text{NaHCO}_3$ . Le mélange est ensuite versé sur 30 ml d'EtOAc et après séparation des phases, la phase aqueuse est ré extraite 2 fois avec 30 ml d'EtOAc. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse d'acide acétique 1 N puis avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaCl}$ , séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées puis le solvant est éliminé par évaporation rotative. On obtient 1.690 (84 %) d'une huile brunâtre qui est purifiée par chromatographie flash par élution d'EtOAc pur. On recueille ainsi 885 mg (44 %) d'une huile jaune pâle.



**R<sub>f</sub>** : EtOAc pur : 0.13 ( $\text{KMnO}_4$ )

**IR** (film) : 3285m, 3064w, 2985w, 2955w, 1724vs, 1656s, 1541s, 1440m, 1375s, 1268m, 1214m, 1174m, 1096w, 1026w, 842w, 597w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 6.40 (s large, 1H, NH), 4.63 (quint.,  $^3\text{J}(5,5')=^3\text{J}(5,\text{NH})=7.1$ , 1H, H-C(5)), 3.67 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{-C}(1')$ ), 2.89 (ddd,  $^2\text{J}(3a,3b)=18.2$ ,  $^3\text{J}(3a,2a)=7.2$ ,  $^3\text{J}(3a,2b)=5.9$ , 1H,

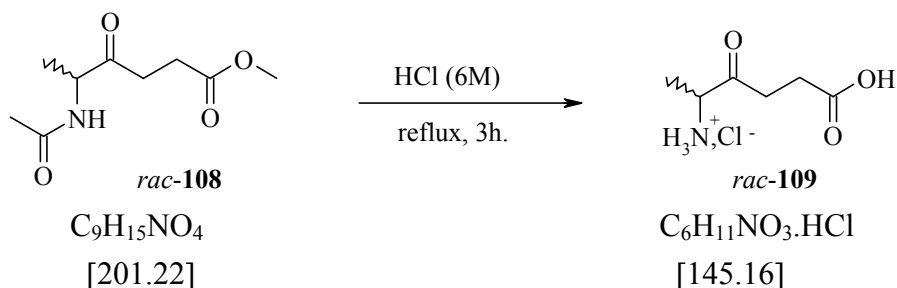
Ha-C(3)), 2.74 (ddd,  $^2J(3a,3b)=18.2$ ,  $^3J(3b,2a)=7.1$ ,  $^3J(3b,2b)=5.3$ , 1H, Hb-C(3)), 2.69-2.56 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.0 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(5<sup>2</sup>)), 1.38 (d,  $^3J(5^1,5)=7.1$ , 3H, H<sub>3</sub>C(5<sup>1</sup>))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 207.6 (C(4)), 172.8 (C(1)), 169.6 (C(5<sup>1</sup>)), 54.0 (C(5)), 51.8 (C(1<sup>1</sup>)), 33.7 (C(3)), 27.5 (C(2)), 23.0 (C(5<sup>2</sup>)), 17.5 (C(5<sup>1</sup>))

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=224.5

**HR-MS**: 224.0895 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée : 224.0893)

### 16.2.8 Synthèse du chlorure de 4-carboxy-1-méthyl-2-oxo-butyl ammonium (*rac*-109)

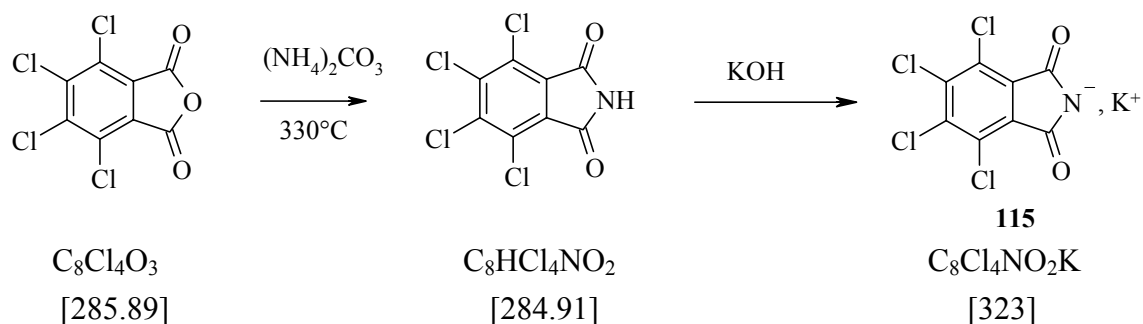


Dans un ballon de 25 ml, on introduit 805 mg (4 mmol) de 5-acétylamino-4-oxo-hexanoate de méthyle (*rac*-108), ainsi que 10 ml d'HCl (6M). ce mélange réactionnel est porté à reflux durant 3h15, sous agitation magnétique. Après refroidissement, les solvants sont éliminés sous vide de trompe à eau et le résidu est recristallisé dans EtOH / Et<sub>2</sub>O. On recueille ainsi 363 mg (40 %) d'un solide blanc.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 4.25 (q,  $^3J(1, 1^1)=7.2$ , 1H, H-C(1)), 2.97 (ddd,  $^2J(3a, 3b)=18.4$ ,  $^3J=5.3$ ,  $^3J=7.4$ , 1H, Ha-C(3)), 2.80 (ddd,  $^2J(3b, 3a)=18.3$ ,  $^3J=4.9$ ,  $^3J=7.1$ , 1H, Hb-C(3)), 2.71 (ddd, partie A du système AB,  $^2J(AB)=15.0$ ,  $^3J=4.8$ ,  $^3J=7.3$ , 1H, Ha-C(4)), 2.65 (ddd, partie B du système AB,  $^2J(BA)=15.0$ ,  $^3J=5.4$ ,  $^3J=7.1$ , 1H, Hb-C(4)), 1.59 (d,  $^3J(1^1, 1)=7.3$ , 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>1</sup>))

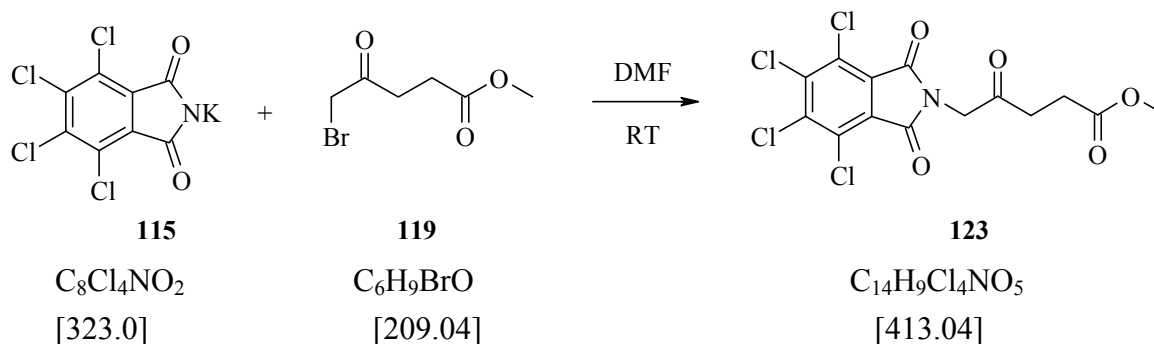
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 205.3 (C(2)), 174.8 (C(5)), 54.9 (C(1)), 33.2 (C(3)), 27.4 (C(4)), 14.8 (C(1<sup>1</sup>))

**ESI-MS** : [M+H]<sup>+</sup>=146.1

16.2.9 Synthèse du tétrachlorophthalimide de potassium (115)

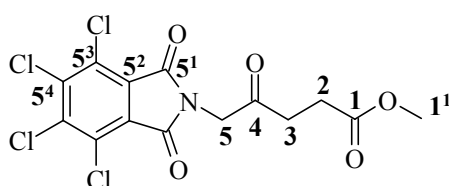
Selon Allen et al. [119], dans un bécher en pyrex de 400 ml, sont introduits 30 g (104 mmol, 1 éq.) d'anhydride tétrachlorophthalique et 11 g (114 mmol, 1.1 éq.) de carbonate d'ammonium, préalablement mélangés intimement en fine poudre dans un mortier. Le mélange est alors chauffé dans un bain d'air, à l'aide d'un bec bunsen, en remuant de temps en temps à l'aide d'une baguette en verre. La poudre initialement blanche, devient jaune. Ce mélange est chauffé jusqu'à la fusion (~ 340 °C). Après refroidissement, le solide est réduit en poudre puis recristallisé dans le nitrobenzène. Après filtration du solide jaune pâle obtenu, le gâteau est lavé avec un peu de Et<sub>2</sub>O pour enlever l'excès de nitrobenzène. On recueille ainsi 21.03 g (71 %) de tétrachlorophthalimide, après séchage sous au vide.

A une solution de 8 g (28 mmol) de tétrachlorophthalimide dans 100 ml de dioxane à ébullition, on ajoute une solution de 1.6 g (28 mmol, 1 éq.) de KOH dans 10 ml de MeOH. La suspension résultante est ensuite refroidie rapidement puis filtrée sur une frite de porosité 3. La pâte obtenue est séchée durant une nuit sous vide de pompe à huile puis réduite en fine poudre dans un mortier. On recueille alors 5.409 g (60 %) d'une poudre beige qui sera engagé tel quel dans les réactions de Gabriel.

16.2.10 Synthèse du 5-(N-tétrachlorophthalimido)lévulinate de méthyle (123)

Dans une ballon bicol de 250 ml, muni d'une agitation mécanique, on introduit 12.92 g (40 mmol, 1 éq.) de tétrachlorophthalimide de potassium (**115**) dans 50 ml de DMF. Le mélange pâteux couleur crème est refroidi à 0°C puis lentement, on ajoute à l'aide d'une seringue, 8.36 g (40 mmol, 1 éq.) de 5-bromolévulinate de méthyle (**119**). A la fin de l'ajout, le bain de glace est enlevé et l'agitation est prolongée durant 20 heures.

Le mélange est ensuite versé dans une ampoule à décanter contenant 500 ml H<sub>2</sub>O désionisée et 600 ml Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 300 ml Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec 300 ml H<sub>2</sub>O, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le solide obtenu est recristallisé dans 160 ml EtOH. Ainsi, 11.76 g (71 %) d'un solide jaune pâle sont recueillis.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1) : 0.39 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>).

**F** : 151-152°C.

**IR** (pastille de KBr) : 3225m, 3007m, 2983m, 2953m, 2913m, 1781s, 1730vs, 1583m, 1422vs, 1399s, 1372vs, 1316s, 1301s, 1199s, 1105vs, 1035m, 1018m, 983m, 926m, 885s, 855m, 763s, 737s, 715s, 651m, 608m, 587w, 505w, 489vw, 473m, 429m.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.59 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 2.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J(3,2)=6.6, H<sub>2</sub>C(3)), 2.69 (t, 2H, <sup>3</sup>J(2,3)=6.6, H<sub>2</sub>C(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 199.8 (C(4)), 172.4 (C(1)), 162.8 (C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)), 140.3 (C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)), 129.9 (C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)), 127.6 (C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)), 52.0 (C(1<sup>1</sup>)), 47.0 (C(5)), 34.5 (C(3)), 27.6 (C(2)).

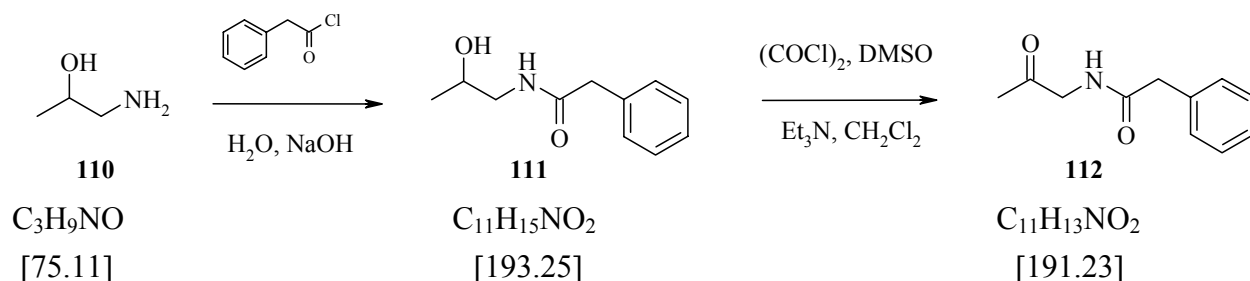
**ESI-MS** : [M(4 × <sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 434.1

[M(3 × <sup>35</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 436.1

[M(2 × <sup>35</sup>Cl + 2 × <sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 438.0

### 16.3 Synthèse de composés modèles du 5-amino-lévulinate de méthyle

#### 16.3.1 Synthèse du N-(2-oxo-propyl)-2-phénylacétamide (**112**) :



A une solution de 3.95 g (52.5 mmol, 1 éq.) de 1-amino-2-propanol (**110**) dans 32 ml d'eau déminéralisée, on ajoute 2.313 g (57.8 mmol, 1.1 éq.) d'hydroxyde de sodium. La solution ainsi obtenue est refroidie à 0°C puis on lui ajoute, goutte à goutte sur une heure, 8.13 g (52.5 mmol, 1 éq.) de chlorure de phénylacétyle. A la fin de l'adjonction, l'agitation est maintenue 2 h supplémentaires à 0°C puis la solution est acidifiée à pH=1 avec une solution HCl (5N). Cette phase aqueuse est ensuite extraite 2 fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le solvant est éliminé par évaporation rotative. On obtient 9.949 g (98 %) d'un solide blanc qui est engagé sans autres purifications dans l'étape d'oxydation de Swern.

A une solution de 4.8 ml (56.6 mmol, 1.1 éq) de chlorure d'oxalyle dans 120 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refroidie à -78°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 8.78 ml (123.6 mmol, 2.4 éq) de DMSO dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après 30 minutes à -78°C, on ajoute, lentement, une solution de 9.94 g (51.5 mmol, 1 éq) de N-(2-hydroxy-propyl)-2-phényl-acétamide (**111**) dans 60 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à l'aide d'une ampoule à brome. L'agitation est poursuivie à -78°C durant 30 minutes avant que 25.14 ml (180 mmol, 3.5 éq) de Et<sub>3</sub>N soient ajoutés à cette température. On laisse alors le mélange réactionnel revenir à -35°C puis 150 ml d'une solution aqueuse glacée de NH<sub>4</sub>Cl sont ajoutés. Après dilution avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et séparation des phases, la phase organique est lavée successivement de l'H<sub>2</sub>O puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le résidu solide obtenu est adsorbé sur silice puis purifié sur chromatographie flash par élution du mélange de solvants (n-hexane / AcOEt 1 :9). On recueille ainsi 6.224 g (62 % sur les deux étapes) d'un solide blanc.

**R<sub>f</sub>** : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (9 :1) : 0.62 (UV<sub>254</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

**F** : 126-127°C

**IR** (pastille de KBr) : 3431m, 3292s, 3086m, 3063m, 3031m, 3951m, 2924m, 2360w, 1976w, 1958w, 1892w, 1724vs, 1668s, 1646vs, 1602m, 1585m, 1548s, 1497s, 1456s, 1428s, 1401s, 1373s,

1340s, 1276m, 1263s, 1178s, 1163s, 1155s, 1099m, 1068s, 1031m, 991w, 973w, 953m, 922m, 821w, 766m, 743s, 708s, 621w, 597s, 536s, 491w, 480m, 464w, 453s, 419w, 408w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.38-7.28 (m, 5H, H aromatiques), 6.27 (s large, 1H, NH), 4.11 (d, <sup>3</sup>J(1, NH)=4.7, 2H, H<sub>2</sub>-C(1)), 3.61 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(1<sup>2</sup>)), 2.15 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(3))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 202.7 (C(2)), 170.9 (C(1<sup>1</sup>)), 134.5 (C(1<sup>3</sup>)), 129.3 et 128.9 (C(1<sup>4</sup>)& C(1<sup>5</sup>)), 127.3 (C(1<sup>6</sup>)), 49.8 (C(1)), 43.3 (C(1<sup>2</sup>)), 27.2 (C(3))

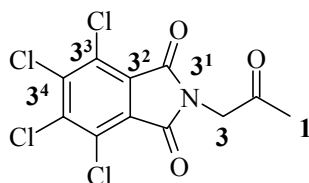
**ESI-MS**: [M+Na]<sup>+</sup>=214.1

### 16.3.2 Synthèse du 3-(N-tétrachlorophthalimido)acétone (**117**)



A une suspension de 13.63 g (40 mmol, 1 éq.) de tétrachlorophthalimide de potassium (**115**) dans 50 ml de DMF, on ajoute doucement, à 0°C, 3.20 ml (3.70 g, 40 mmol, 1 éq.) de chloroacétone (**116**). A la fin de l'ajout, le bain de glace est enlevé et l'agitation est prolongée durant 24 heures.

L'extraction du mélange réactionnel se fait en ajoutant de l'eau puis du CHCl<sub>3</sub>. La phase aqueuse est ainsi lavée 5 fois avec le CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois avec une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl saturée, séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est éliminé par évaporation rotative. On recueille ainsi 11 g (80 %) d'un solide jaune pâle.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (7 : 3) : 0.21 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>).

**F** : 190-192°C.

**IR** (pastille de KBr) : 2932w, 1788m, 1720vs, 1550w, 1416s, 1389s, 1359s, 1316m, 1300m, 1282m, 1199m, 1180s, 1137s, 1050m, 1030m, 891w, 843m, 750m, 738s, 649m, 590w, 577w, 464m.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.52 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(3)) ; 2.31 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 198.6 (C(2)); 162.9 (C(3<sup>1</sup>, 3<sup>1'</sup>)); 140.3 (C(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)); 129.9 (C(3<sup>2</sup>, 3<sup>2'</sup>)); 127.6 (C(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>)); 47.6 (C(3)), 27.0 (C(1)).

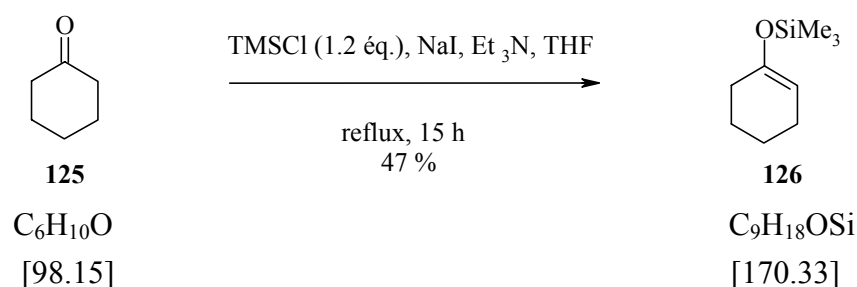
L'attribution des carbones C(3<sup>1</sup>), C(3<sup>2</sup>), C(3<sup>3</sup>), et C(3<sup>4</sup>) a été faite d'après la thèse d'A. Chaperon, par analogie au phtalimidoacétone.

**EI-MS** : 341 (5, M<sup>+</sup>), 327 (12), 298 (17, M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>), 293 (9), 273 (4), 218 (4), 198 (36), 169 (4), 165 (2), 160 (1), 149 (2), 148 (4), 127 (1), 112 (7), 97 (3), 96 (6), 93 (2), 86 (100), 84 (92), 83 (14)

## 16.4 Synthèse des éthers silylés d'énol

### 16.4.1 Synthèse des éthers silylés d'énol pour l'étude de la réaction de condensation aldol de type Mukaiyama avec un cyanure d'acyle

#### 16.4.1.1 Synthèse du (cyclohex-1-ényloxy)-triméthylsilane (**126**)

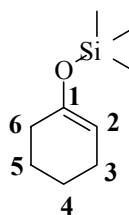


0.44 g (2.9 mmol, 5%-mol de **125**) d'iodure de sodium dans 30 ml de THF sont introduits dans un bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant à spirales. Après mise en route de l'agitation, 7.58 g (69.7 mmol, 1.2 \u00e9q.) de triméthylchlorosilane et 14.10 g (139.3 mmol, 2.4 \u00e9q.) de triéthylamine (formation d'un solide blanc dans la phase liquide et dans la phase gazeuse) sont ajoutés au mélange réactionnel, suivis de 5.71 g (58.2 mmol, 1.0 \u00e9q.) de cyclohexanone (**125**) ajoutés goutte à goutte pendant 15 min. A la fin de l'adjonction, le milieu réactionnel hétérogène blanchâtre est chauffé à reflux ( $T_{\text{cont}}$  : 80°C) pendant 15 h. A ce stade de la réaction, la  $^1\text{H-RMN}$  montre un rapport (**126** : **125**) de 8 : 1, soit un taux de conversion de 89 %. Après refroidissement à t.a., le milieu réactionnel est filtré sur célite, évaporé à sec au RV, repris dans 30 ml de pentane (formation d'un précipité) et évaporé une nouvelle fois à sec au RV. 11.08 g (>100 %) d'un liquide hétérogène jaunâtre sont obtenus puis purifiés par distillation sur Vigreux ( $h = 6.5$  cm) à pression réduite. Les données relatives à la distillation sont regroupées dans le Tableau 11.

**Tableau 11** : Tableau de distillation du (cyclohex-1-ényloxy)-triméthylsilane (**126**)

| Fr. | $T_{\text{bain}}$ [°C] | Eb [°C] | p [mmHg] | m [g] | aspect        | $n_D$ (18°C) |
|-----|------------------------|---------|----------|-------|---------------|--------------|
| 1   | 25 – 74                | 22 – 23 | 11       | 0.32  | liq. incolore | -            |
| 2   | 74 – 79                | 49 – 52 | 11       | 0.80  | liq. incolore | -            |
| 3   | 80 – 87                | 54 – 62 | 11       | 1.74  | liq. incolore | 1.4459       |
| 4   | 87 – 88                | 63 – 64 | 11       | 2.93  | liq. incolore | 1.4467       |

Les fractions 3 et 4 sont rassemblées pour donner 4.67 g (47 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 95 : 5) : 0.80 (coloration brunâtre lente par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

**E<sub>b</sub>** : 63 – 64°C (11 mmHg) (litt. : 76°C (30 mmHg)).

**n<sub>D</sub>** : 1.4467 (18°C) (litt. : 1.4451 (24°C)).

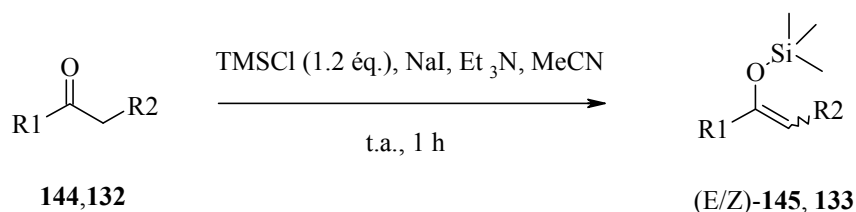
**IR** (film KBr) : 3051w, 2932s, 2859m, 2841m, 1720w, 1669s, 1446m, 1368m, 1340m, 1252s, 1191vs, 1138w, 1081w, 1048w, 986m, 897s, 846vs, 795m, 754m, 691w, 629w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.86 (tt\*, <sup>3</sup>J(2,3) = 3.9, <sup>4</sup>J(2,6) ≈ 1.3, 1H, HC(2)), 2.02 – 1.96 (m, 4H, H<sub>2</sub>C(3) & H<sub>2</sub>C(6)), 1.68 – 1.62 & 1.53 – 1.47 (2×m, 2×2H, H<sub>2</sub>C(4) & H<sub>2</sub>C(5)), 0.17 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

\*pas totalement résolu

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 150.3 (C(1)), 104.2 (C(2)), 29.9 & 23.8 (C(3) & C(6)), 23.1 & 22.3 (C(4) & C(5)), 0.3 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

16.4.1.2 Synthèse des (E/Z)-(1-éthylpropényloxy)-triméthylsilane (**145**) et triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**)



| Composé           | R1                              | R2              | Rendement    |
|-------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|
| (E/Z)- <b>145</b> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | 41 % (dist.) |
| <b>133</b>        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | 45 % (dist.) |

16.4.1.2.1 Synthèse du (E/Z)-(1-éthylpropényloxy)-triméthylsilane (**145**)

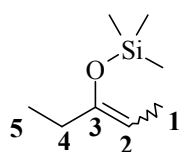
Selon Cazeau et al. [125], 4.32 g (50.11 mmol, 1.0 \u00e9q.) de 3-pentanone (**144**) sont introduits dans un bicol 100 ml. Apr\u00e8s mise en route de l'agitation, 6.27 g (61.95 mmol, 1.2 \u00e9q.) de tri\u00e9thylamine sont ajout\u00e9s goutte \u00e0 goutte en 10 min. suivis de 6.75 g (62.15 mmol, 1.2 \u00e9q.) de trim\u00e9thylchlorosilane goutte \u00e0 goutte en 10 min. (formation d'un pr\u00e9cipit\u00e9 blanch\u00e2tre). Un m\u00e9lange de 9.29 g (61.98 mmol, 1.2 \u00e9q.) d'iodure de sodium dans 62 ml d'ac\u00e9tonitrile sont ensuite ajout\u00e9s goutte \u00e0 goutte en 35 min. (r\u00e9action l\u00e9g\u00e8rement exothermique) et le m\u00e9lange r\u00e9actionnel h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne blanch\u00e2tre est agit\u00e9 pendant 25 min. \u00e0 t.a. Le milieu r\u00e9actionnel est vers\u00e9 sur 80 ml d'eau glac\u00e9e (dissolution du pr\u00e9cipit\u00e9, phase aqueuse brun\u00e2tre) et la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 80 ml

de pentane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et évaporées à sec au RV. 6.55 g (83 %) d'un liquide jaunâtre sont obtenus puis distillés sur Vigreux (h = 4 cm) à pression réduite. Les données relatives à la distillation sont regroupées dans le Tableau 12.

**Tableau 12 :** Tableau de distillation du (*E/Z*)-(1-éthylpropényloxy)-triméthylsilane (**145**)

| Fr. | T <sub>bain</sub> [°C] | Eb [°C] | p [mmHg] | m [g] | aspect        | n <sub>D</sub> (18°C) |
|-----|------------------------|---------|----------|-------|---------------|-----------------------|
| 1   | 25 – 80                | 25 – 54 | 65       | 1.41  | liq. incolore | 1.3925                |
| 2   | 80 – 86                | 55 – 69 | 65       | 1.48  | liq. incolore | 1.4129                |
| 3   | 86 – 88                | 70      | 65       | 1.76  | liq. incolore | 1.4168                |

Les fractions 2 et 3 sont rassemblées pour donner 3.25 g (41 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.70 (coloration brunâtre très lente par traitement avec  $\text{KMnO}_4$ ).

**Eb** : 70°C (65 mmHg) (litt. : 100°C (760 mmHg)).

**n<sub>D</sub>** : 1.4168 (18°C).

**IR** (film KBr) : 3045w, 2966s, 2919m, 1679s, 1462m, 1383m, 1351m, 1328m, 1296m, 1253s, 1192s, 1108m, 1068s, 1036s, 956w, 898s, 843vs, 754m, 684w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Rapport isomères (*Z/E*) : >9 : <1

Isomère-(*Z*) : 4.52 (qt,  $^3\text{J}(2,1) = 6.6$ ,  $^4\text{J}(2,4) = 1.1$ , 1H, HC(2)), 2.02 (qquint,  $^3\text{J}(4,5) = 7.4$ ,  $^4\text{J}(4,2) \approx ^5\text{J}(4,1) \approx 1.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ), 1.51 (dt,  $^3\text{J}(1,2) = 6.6$ ,  $^5\text{J}(1,4) = 1.4$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1)$ ), 1.02 (t,  $^3\text{J}(5,4) = 7.4$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(5)$ ), 0.19 (s, 9H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Isomère-(*Z*) : 152.7 (C(3)), 101.0 (C(2)), 29.5 (C(4)), 11.7 (C(5)), 10.7 (C(1)), 0.6 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

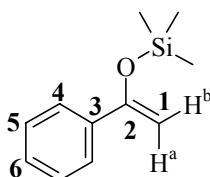
#### 16.4.1.2.2 Synthèse du triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**)

De manière analogue, 6.00 g (49.97 mmol, 1.0 éq.) d'acétophénone (**132**) permettent d'obtenir 9.87 g (>100%) d'un liquide jaunâtre (la <sup>1</sup>H-RMN montre un rapport (**133** : **132**) : 5 : 1, soit un taux de conversion de 82 %) qui est distillé sur Vigreux (h = 4 cm) à pression réduite. Les données relatives à la distillation sont regroupées dans le Tableau 13.

**Tableau 13** : tableau de distillation du triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**)

| Fr. | T <sub>bain</sub> [°C] | Eb [°C] | p [mmHg] | m [g] | aspect        | n <sub>D</sub> (19°C) |
|-----|------------------------|---------|----------|-------|---------------|-----------------------|
| 1   | 25 – 116               | 24 – 88 | 12       | 0.27  | liq. incolore | -                     |
| 2   | 116 – 118              | 89 – 94 | 12       | 2.34  | liq. incolore | 1.5121                |
| 3   | 118 – 124              | 59 – 98 | 12       | 2.87  | liq. incolore | 1.5061                |
| 4   | 124                    | 99      | 12       | 1.27  | liq. incolore | 1.5032                |

Les fractions 3 et 4 sont rassemblées pour donner 4.15 g (43 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.66 (UV<sub>254</sub>-actif).

**Eb** : 99°C (12 mmHg) (litt. : 82°C (5 mmHg)).

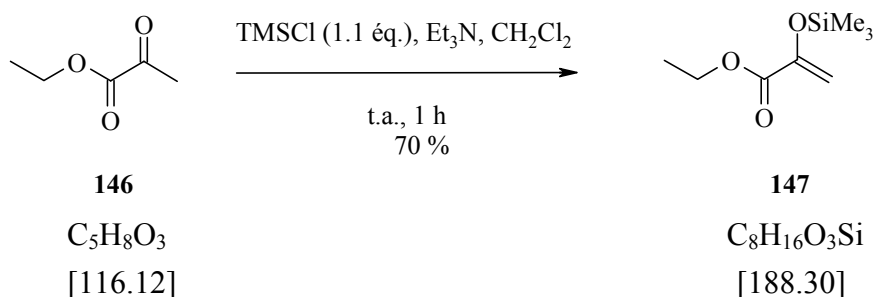
**n<sub>D</sub>** : 1.5032 (19°C) (litt. : 1.4988 (26°C)).

**IR** (film KBr) : 3059w, 2961m, 1689m, 1618m, 1574m, 1493m, 1446m, 1359w, 1317s, 1303s, 1288m, 1254s, 1182w, 1116m, 1077m, 1012s, 850vs, 772m, 698m, 625w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.62 – 7.60 (m, 2H, HC(4,4')), 7.36 – 7.30 (m, 3H, HC(5,5') & HC(6)), 4.94 (d, <sup>2</sup>J(a,b) = 1.7, 1H, Ha-C(1)), 4.45 (d, <sup>2</sup>J(b,a) = 1.7, 1H, Hb-C(1)), 0.29 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 155.6 (C(2)), 137.5 (C(3)), 128.2 (C(6)), 128.0 (C(5,5')), 125.2 (C(4,4')), 91.1 (C(1)), 0.1 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 16.4.1.3 Synthèse du 2-triméthylsilyloxy-2-propénoate d'éthyle (**147**)



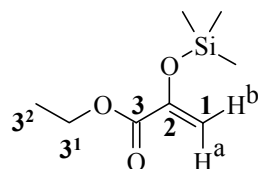
Selon Barton et al. [7], 5.83 g (50.19 mmol, 1.0 \u00e9q.) de pyruvate d'ethyl (\b{146}) dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont introduits dans un bicol de 250 ml. Apr\u00e8s mise en route de l'agitation et refroidissement \u00e0 0°C, un m\u00e9lange de 6.01 g (55.33 mmol, 1.1 \u00e9q.) de trim\u00e9thylchlorosilane et 5.63 g (55.58 mmol, 1.1 \u00e9q.) de tri\u00e9thylamine (un solide blanc se forme lorsque les deux produit sont

mélangés) est introduit goutte à goutte en 15 min. dans le réacteur au moyen d'une ampoule d'introduction et l'agitation est poursuivie pendant 1 h à t.a. Le mélange réactionnel hétérogène blanchâtre est ensuite versé sur 80 ml d'eau glacée (le précipité se dissout) et extrait 3 fois avec 80 ml de pentane. Les phases organiques jaunâtres rassemblées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées à sec au RV. 8.92 g (94 %) d'un liquide jaunâtre sont obtenus puis sont purifiés par distillation sur Vigreux (h = 10 cm) à pression réduite. Les données relatives à la distillation sont regroupées dans le Tableau 14.

**Tableau 14** : Tableau de distillation du 2-triméthylsilyloxy-2-propénoate d'éthyle (**147**)

| Fr. | T <sub>bain</sub> [°C] | Eb [°C] | p [mmHg] | m [g] | aspect        | n <sub>D</sub> (25°C) |
|-----|------------------------|---------|----------|-------|---------------|-----------------------|
| 1   | 25 – 104               | 25 – 86 | 37       | 1.04  | liq. incolore | 1.4188                |
| 2   | 104 – 112              | 86 – 88 | 37       | 6.29  | liq. incolore | 1.4206                |
| 3   | 112 – 130              | 88      | 37       | 0.30  | liq. incolore | 1.4206                |

Les fractions 2 et 3 sont rassemblées pour donner 6.59 g (70 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.69 (coloration brunâtre lente par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

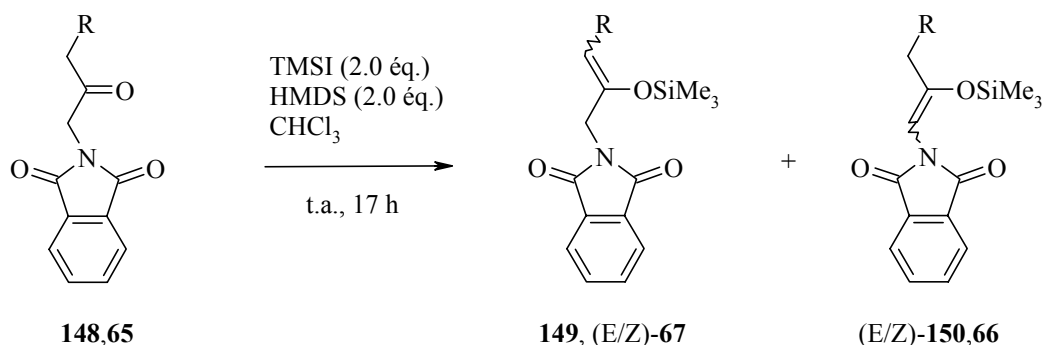
**Eb** : 88°C (37 mmHg) (litt. : 80 – 85°C (760 mmHg)).

**n<sub>D</sub>** : 1.4206 (25°C).

**IR** (film KBr) : 2962s, 2905m, 1732vs, 1626s, 1448m, 1373s, 1323s, 1255s, 1182s, 1098m, 1021s, 851s, 797m, 758m, 701m, 637w, 603w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 5.51 (d, <sup>2</sup>J<sub>(a,b)</sub> = 1.1, 1H, H<sub>a</sub>-C(1)), 4.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>(b,a)</sub> = 1.1, 1H, H<sub>b</sub>-C(1)), 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>(3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>)</sub> = 7.1, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>(3<sup>2</sup>,3<sup>1</sup>)</sub> = 7.1, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>2</sup>)), 0.24 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

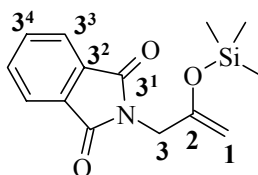
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 164.4 (C(3)), 147.2 (C(2)), 104.0 (C(1)), 61.2 (C(3<sup>1</sup>)), 14.2 (C(3<sup>2</sup>)), -0.1 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

16.4.1.4 Synthèse des 3-*N*-phthalimido-2-triméthylsilyloxy-propène (**149**) et (*E/Z*)-5-*N*-phthalimido-4-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**67**)

| Composé                    | R   | Rendement    | Répartition | Produit départ |
|----------------------------|---|--------------|-------------|----------------|
| <b>149</b>                 | H   | >100% (brut) | 75          | 5              |
| ( <i>E/Z</i> )- <b>150</b> |   |              | 20          |                |
| ( <i>E/Z</i> )- <b>67</b>  | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | >100% (brut) | 89          | 8              |
| ( <i>E/Z</i> )- <b>66</b>  |   |              | 3           |                |

16.4.1.4.1 Synthèse du 3-*N*-phthalimido-2-triméthylsilyloxy-propène (**149**)

Selon A. Chaperon [74], 2.02 g (9.92 mmol, 1.0 éq.) de 3-*N*-phthalimidopropan-2-one (**148**) sont introduits dans un bicol 100 ml suivis de 50 ml de CHCl<sub>3</sub> filtrés sur oxyde d'aluminium. Après mise en route de l'agitation et refroidissement à 0°C, 3.23 g (19.98 mmol, 2.0 éq.) d'hexaméthylsilazane sont ajoutés goutte à goutte en 5 min. puis 4.22 g (21.07 mmol, 2.1 éq.) de triméthylsilyloxypropane également ajoutés goutte à goutte en 5 min. Le mélange réactionnel orangéâtre est agité pendant 17 h à t.a. Le milieu réactionnel orangéâtre est ensuite refroidi à 0°C, augmenté sous forte agitation de 6 ml d'une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturé (le mélange réactionnel devient jaunâtre) puis versé sur un mélange de 80 ml de Et<sub>2</sub>O et 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturé. Après décantation, la phase organique jaunâtre est lavée avec 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturé, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec au RV puis à la pompe à huile. Sont obtenus 2.81 g (>100 %) d'un liquide jaunâtre qui est utilisé sans purification pour les couplages aldoliques. La <sup>1</sup>H-RMN montre la composition suivante : (**148** : **149** : (*E/Z*)-**150**) : 5 : 75 : 20.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.61 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre instantanée par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

**IR** (film KBr) : Mélange des régioisomères **149** et (*E/Z*)-**150**

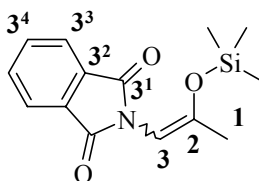
3477w, 2960w, 1775m, 1720vs, 1644m, 1467w, 1421m, 1394s, 1364m, 1253m, 1173w, 1112m, 1075w, 1023m, 981w, 952m, 894w, 849s, 754w, 716m.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère **149** (75 %) : 7.87 – 7.81 (m, 2H, HC(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>)), 7.79 – 7.66 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>,3<sup>4'</sup>)), 4.19 (s, 2×2H, H<sub>2</sub>C(3) & H<sub>2</sub>C(1)), 0.15 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Attribution des signaux basée sur A. Chaperon

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère **149** (75 %) : 167.7 (C(3<sup>1</sup>,3<sup>1'</sup>)), 152.4 (C(2)), 134.0 (C(3<sup>4</sup>,3<sup>4'</sup>)), 132.0 (C(3<sup>2</sup>,3<sup>2'</sup>)), 123.3 (C(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>)), 91.1 (C(1)), 41.5 (C(3)), -0.16 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Données analytiques du (*E/Z*)-3-*N*-phthalimido-2-triméthylsilyloxy-prop-2-ène (**150**) :

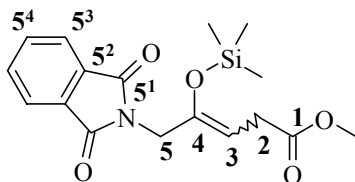


<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*E*)-**150** (16 %) : 7.87 – 7.81 (m, 2H, HC(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>)), 7.79 – 7.66 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>,3<sup>4'</sup>)), 5.39 (s, 1H, HC(3)), 1.96 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)). Isomère (*Z*)-**150** (4 %) : 7.87 – 7.81 (m, 2H, HC(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>)), 7.79 – 7.66 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>,3<sup>4'</sup>)), 5.52 (s, 1H, HC(3)), 1.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)).

16.4.1.4.2 (E/Z)-5-*N*-phthalimido-4-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**67**)

De manière analogue, 2.76 g (10.02 mmol, 1.0 éq.) de 5-*N*-phthalimido-lévulinate de méthyle (**65**) permettent d'obtenir 3.42 g (>100 %) d'une huile jaunâtre visqueuse qui est utilisé sans purification pour les couplages aldoliques. La <sup>1</sup>H-RMN montre la composition suivante : (**65** : (*E/Z*)-**67** : (*E/Z*)-**66**) : 8 : 89 : 3, et le rapport (*E/Z*)-**67** : 51 : 49.

Données analytiques de (*E/Z*)-**67** :



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.54 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre instantanée par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

**IR** (film KBr) : Mélange des régioisomères (*E/Z*)-**67** et (*E/Z*)-**66**

3475w, 2956m, 1774m, 1719vs, 1614w, 1469m, 1423m, 1394s, 1349m, 1302m, 1254s, 1166s, 1113m, 1002m, 953m, 911m, 848s, 716m.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*E*)-**67** : 7.87 – 7.80 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.74 – 7.68 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 4.96 (t\*, <sup>3</sup>J(3,2) ≈ 7.6, 1H, HC(3)), 4.28 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

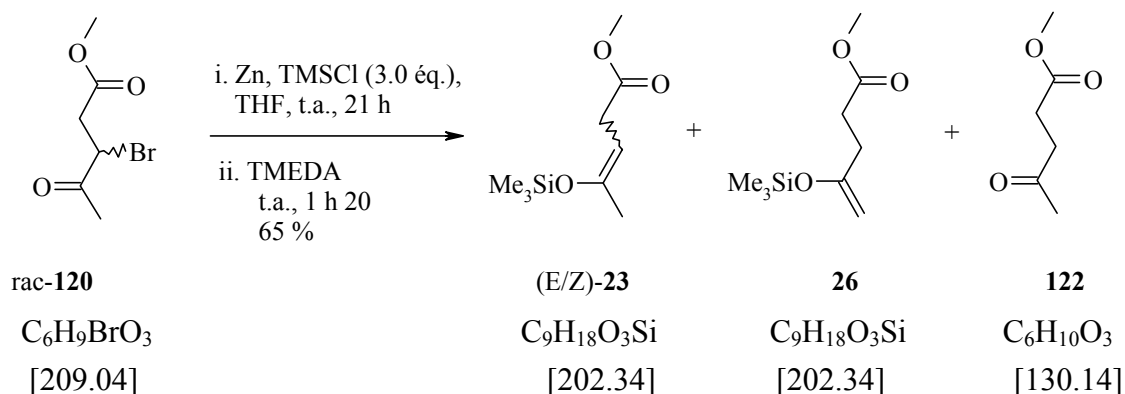
3.29 (d,  $^3J(2,3) = 7.8$ , 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 0.09 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Isomère (Z)-**67** : 7.87 – 7.80 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.74 – 7.68 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 4.90 (t\*,  $^3J(3,2) \approx 7.3$ , 1H, HC(3)), 4.20 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (d,  $^3J(2,3) = 6.8$ , 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 0.23 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

\*triplets non résolus car superposés

Attribution des signaux d'après la thèse de A. Chaperon.

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (E)-**67** : 172.1 (C(1)), 167.8 (C(5<sup>1</sup>,5<sup>1'</sup>)), 147.6 (C(4)), 133.9 (C(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 132.0 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 123.2 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 102.1 (C(3)), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 41.7 (C(5)), 32.0 (C(2)), 0.5 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Isomère (Z)-**67** : 172.4 (C(1)), 167.7 (C(5<sup>1</sup>,5<sup>1'</sup>)), 146.6 (C(4)), 134.0 (C(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 132.0 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 123.4 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 102.5 (C(3)), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 37.6 (C(5)), 30.9 (C(2)), 0.5 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 16.4.1.5 Synthèse du (E/Z)-4-triméthylsilanyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**23**)



Activation du Zn : 6.20 g (94.83 mmol, 1.5 \u00e9q.) de zinc en poudre sont introduits dans un bicol 50 ml. Apr\u00e8s refroidissement par un bain de glace, 20 ml d'une solution HCl 1 M sont ajout\u00e9s et le m\u00e9lange h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne est agit\u00e9 10 min. \u00e0 0\u00b0C puis 10 min. \u00e0 t.a. Le solide gris est filtr\u00e9 sur b\u00fcbchner puis lav\u00e9 successivement avec 20 ml d'eau, 20 ml de MeOH et 20 ml de Et<sub>2</sub>O. Le zinc est s\u00e9ch\u00e9 pendant une nuit \u00e0 la pompe.

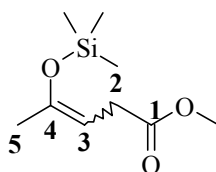
Selon H. Bertschy [13], le zinc activ\u00e9 est introduit dans un ballon de sulfonation de 500 ml muni d'une agitation m\u00e9canique et d'une ampoule de coul\u00e9e puis 20 ml de THF. Apr\u00e8s mise en route de l'agitation, un m\u00e9lange de 13.15 g (62.90 mmol, 1.0 \u00e9q.) de 3-bromol\u00e9vulinate de m\u00e9thyle (**120**) et 20.48 g (188.51 mmol, 3.0 \u00e9q.) de trim\u00e9thylchlorosilane dans 70 ml de THF est additionn\u00e9 goutte \u00e0 goutte en 1 h (r\u00e9action l\u00e9g\u00e8rement exothermique). Le m\u00e9lange h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne est laiss\u00e9 sous agitation pendant 20 h. Le zinc m\u00e9tallique est consomm\u00e9 avec l'avancement de la r\u00e9action. Apr\u00e8s cet intervalle, 94 ml (72.76 g, 626.07 mmol, 10.0 \u00e9q.) de N,N,N',N'-tetram\u00e9thyl\u00e9thyl\u00e8ne diamine sont ajout\u00e9s goutte \u00e0 goutte dans le r\u00e9acteur (formation d'un pr\u00e9cipit\u00e9 gris\u00e2tre) et l'agitation poursuivie pendant 1 h \u00e0 t. a. Le milieu r\u00e9actionnel est ensuite augment\u00e9 de 120 ml de pentane puis filtr\u00e9 sur c\u00e9lite sous atmosph\u00e8re inerte avant d'\u00eatre \u00e9vapor\u00e9 \u00e0 sec au RV. ~250 ml d'un m\u00e9lange h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne

jaunâtre sont obtenus puis distillés sur Vigreux ( $h = 6.5$  cm) à pression réduite. Les données relatives à la distillation sont regroupées dans le Tableau 15.

**Tableau 15** : tableau de distillation du (*E/Z*)-4-triméthylsilanyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**23**)

| Fr. | T <sub>bain</sub> [°C] | Eb [°C] | p [mmHg] | m [g] | aspect             | n <sub>D</sub> (22°C) |
|-----|------------------------|---------|----------|-------|--------------------|-----------------------|
| 1   | 25 – 68                | 25      | 760 – 16 | 41.85 | liq. inc. + solide | 1.4191                |
| 2   | 68 – 108               | 25 – 60 | 16       | 1.53  | liq. inc. + solide | 1.4178                |
| 3   | 108 – 118              | 60 – 87 | 16       | 4.80  | liq. inc. + solide | 1.4278                |
| 4   | 118 – 124              | 87 – 90 | 16       | 3.03  | liq. inc. + solide | 1.4302                |
| 5   | 124 – 160              | 90      | 16       | 5.18  | liq. inc. + solide | 1.4312                |

La fraction 1 correspond à la distillation de la *N,N,N',N'*-tetraméthyléthylène diamine. Les fractions 4 et 5 sont rassemblées pour donner 8.21 g (65 %) d'un liquide incolore contenant un solide blanc.



**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.60 (coloration brunâtre instantanée par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

**Eb** : 90°C (16 mmHg) (litt. : 37°C (0.09 mmHg)).

**n<sub>D</sub>** : 1.4312 (22°C).

**IR** (film KBr) : Mélange des isomères : 2956m, 1742vs, 1680m, 1437m, 1381m, 1357m, 1307m, 1255s, 1160s, 1007m, 846s, 757m, 682w.

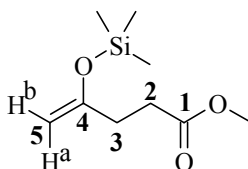
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Rapport ((*E*) : (*Z*)) : 9 : 91

Isomère-(*Z*)-**23** : 4.62 (dt, <sup>3</sup>J(3,2) = 7.0, <sup>4</sup>J(3,5) = 1.0, 1H, HC(3)), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.02 (dd, <sup>3</sup>J(2,3) = 7.0, <sup>5</sup>J(2,5) = 1.2, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 1.79 (dd\*, <sup>4</sup>J(5,3) ≈ <sup>5</sup>J(5,2) ≈ 1.1, 3H, H<sub>3</sub>C(5)), 0.17 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). \*théoriquement dt, signal non résolu. Isomère-(*E*)-**23** : 4.76 (dt, <sup>3</sup>J(3,2) = 7.6, <sup>4</sup>J(3,5) = 1.0, 1H, HC(3)), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.95 (dd, <sup>3</sup>J(2,3) = 7.6, <sup>5</sup>J(2,5) = 0.8, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 1.72 (dt, <sup>4</sup>J(5,3) = 1.0, <sup>5</sup>J(5,2) = 0.8, 3H, H<sub>3</sub>C(5)), 0.17 (s, 9H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Attribution des signaux basée sur la thèse de H. Bertschy

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère-(*Z*)-**23** : 173.1 (C(1)), 149.5 (C(4)), 99.9 (C(3)), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 30.9 (C(2)), 22.4 (C(5)), 0.6 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Isomère-(*E*)-**23** : seuls 5 signaux visibles et attribuables : 99.8 (C(3)), 51.6 (OCH<sub>3</sub>), 32.5 (C(2)), 17.9 (C(5)), 0.6 (OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Données analytiques du 4-triméthylsilanyloxy-pent-4-énoate de méthyle (**26**) :

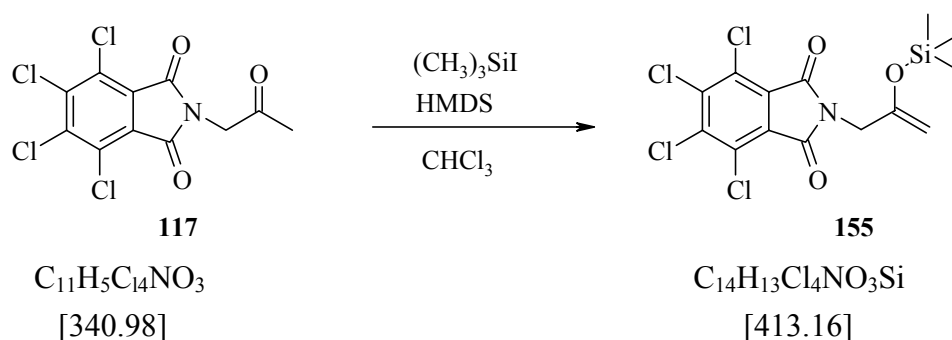


$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Seul 1 signal distinct et attribuable : 4.06 – 4.02 ( $\text{m}^*$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ). \*théoriquement dt et d, signal non résolu.

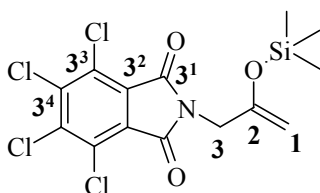
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Seuls 4 signaux distincts et attribuables : 90.3 ( $\text{C}(5)$ ), 51.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 31.7 ( $\text{C}(2)$  &  $\text{C}(3)$ ), 0.6 ( $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### 16.4.2 Synthèses du 3-(*N*-tétrachlorophthalimido)-2-(triméthylsiloxy)prop-1-ène (**155**) et du 5-(*N*-tétrachlorophthalimido)-4-triméthylsiloxy-pent-3-énoate de méthyle (**124**)

##### 16.4.2.1 Synthèse du 3-(*N*-Tétrachlorophthalimido)-2-(Triméthylsiloxy)prop-1-ène (**155**)



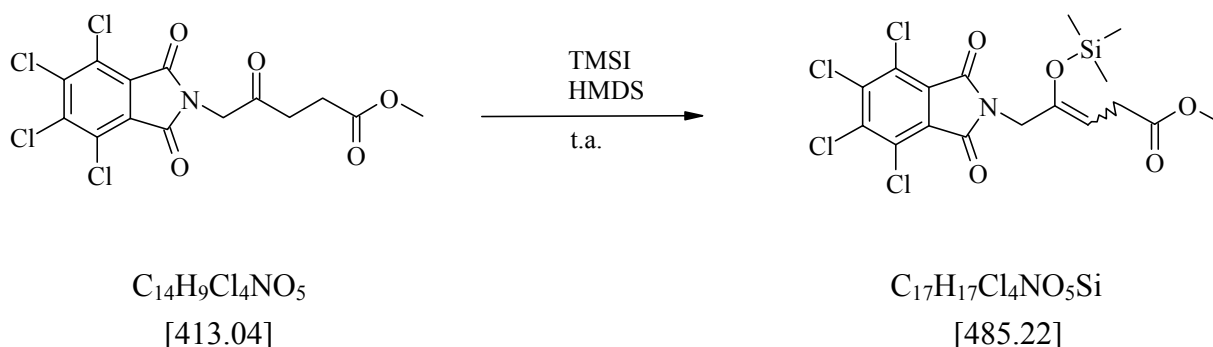
A une solution de 3.41 g (10 mmol, 1 éq.) de tétrachlorophthalimidoacétone (**117**) dans 50 ml de  $\text{CHCl}_3$ , on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue et sous une bonne agitation, 4.2 ml (20 mmol, 2 éq.), de HMDS, puis lentement 2.7 ml (20 mmol, 2 éq.) de TMSI. Cette solution jaune est agitée à T.A. durant 20 heures puis traitée à  $0^\circ\text{C}$  par ajout rapide de 6 ml d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée. Le mélange est versé dans une ampoule à décanter contenant 200 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  et 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$ . Des cristaux apparaissent dans la phase étherée, ceux-ci sont dissous avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est traitée avec  $\text{NaHCO}_3$  et la phase aqueuse avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et le solvant est éliminé par évaporation rotative. Ainsi, 4.20 g (100 %) de produit sont récupérés sous forme de cristaux jaunes.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (7 : 3) : 0.63 ( $\text{UV}_{254}$ -actif,  $\text{KMnO}_4$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4.28-4.26 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ) ; 4.23 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ), 0.20 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

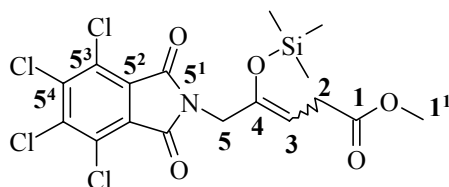
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 163.0 ( $\text{C}(3^1, 3^1')$ ) ; 151.5 ( $\text{C}(2)$ ), 140.1 ( $\text{C}(3^4, 3^4')$ ) ; 129.7 ( $\text{C}(3^2, 3^2')$ ) ; 127.6 ( $\text{C}(3^3, 3^3')$ ) ; 92.1 ( $\text{C}(1)$ ), 42.4 ( $\text{C}(3)$ ), -0.1 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

16.4.2.2 Synthèse du (E / Z)-5-(N-tétrachlorophthalimido)-4-triméthylsiloxy-pent-3-énoate de méthyle (**124**)

Dans un ballon bicol de 250 ml préalablement séché à l'étuve et refroidi sous atmosphère d'argon, on introduit 2.07 g (5 mmol, 1 éq.) de 5-*N*-tétrachlorophthalimidolévinolate de méthyle (**123**) dans 40 ml de  $CHCl_3$ . A cette légère suspension, on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue et sous une bonne agitation, 2.09 ml (10 mmol, 2 éq.) de HMDS, puis lentement 1.36 ml (10 mmol, 2 éq.) de TMSI. La solution jaune ainsi obtenue est agitée à T.A. durant 21 heures.

La solution est ensuite refroidie à 0°C et 3 ml d'une solution aqueuse de  $NaHCO_3$  saturée sont ajoutés rapidement et sous bonne agitation. Le mélange est versé dans une ampoule à décanter contenant 250 ml d' $Et_2O$  et 100 ml  $NaHCO_3$ . La phase organique est traitée 2 fois avec  $NaHCO_3$  et la phase aqueuse avec  $Et_2O$ . Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $Na_2SO_4$ , filtrées et évaporées à l'aide de l'évaporateur rotatif. Ainsi 2.24 g (92 % brut) de produit sont récupérés sous forme de cristaux jaune-orange.

L'analyse  $^1H$ -RMN, 200 MHz nous indique une conversion de 70 %. L'énol est réengagé sans autre purification dans l'étape suivante.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1 :1) : 0.58 (UV<sub>254</sub>-actif,  $KMnO_4$ ).

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Isomère (*E*): 5.01 (t,  $^3J(2,3)=7.7$ , 1H, HC(3)), 4.31 (s, 2H,  $H_2C(5)$ ), 3.73 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ), 3.29 (d,  $^3J(2,3)=7.7$ , 2H,  $H_2C(2)$ ), 0.15 (s, 9H,  $Si(CH_3)_3$ ).

Isomère (*Z*): 4.98 (t,  $^3J(2,3)=7.1$ , 1H, HC(3)), 4.23 (s, 2H,  $H_2C(5)$ ), 3.68 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ), 3.08 (d,  $^3J(2,3)=7.1$ , 2H,  $H_2C(2)$ ), 0.26 (s, 9H,  $Si(CH_3)_3$ ).

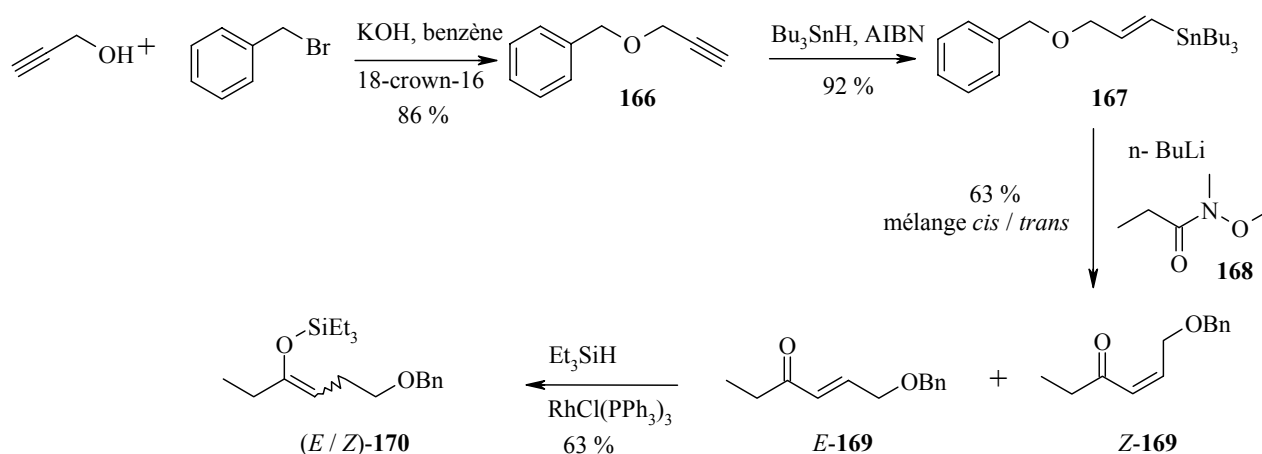
**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Isomère (*E*): 172.2 (C(1)), 163.1 (C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)), 146.7 (C(4)), 140.2 (C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)), 129.8 (C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)), 127.6 (C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)), 103.3 (C(3)), 51.8 (C(1<sup>1</sup>)), 42.6 (C(5)), 31.9 (C(2)), 0.5 ( $Si(CH_3)_3$ ).

Isomère (*Z*): 171.9 (C(1)), 162.9 (C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)), 145.6 (C(4)), 140.1 (C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)), 129.6 (C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)), 127.5 (C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)), 103.5 (C(3)), 51.9 (C(1<sup>1</sup>)), 38.3 (C(5)), 30.9 (C(2)), 0.0 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

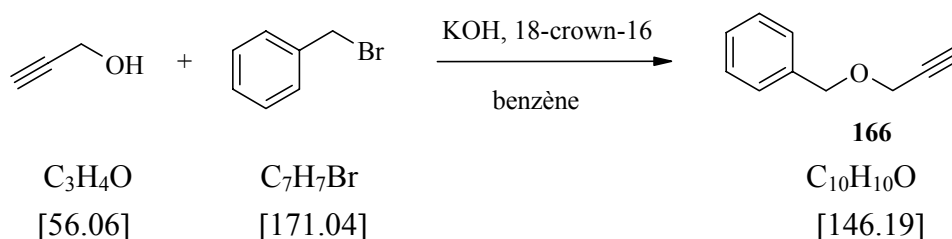
L'attribution des protons et des carbones pour les deux isomères a été faite par analogie à la thèse de A. Chaperon.

### 16.4.3 Synthèse des silyl énoles éthers par hydrosilylation et hydroalumination

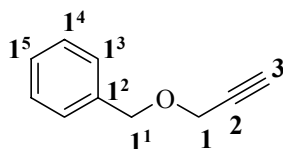
#### 16.4.3.1 Synthèse du (*E* / *Z*)-(4-benzyloxy-1-éthyl-but-1-ényloxy)-triéthyl-silane (**170**)



##### 16.4.3.1.1 Synthèse du prop-2-ynyloxy-méthyl-benzène (**166**)



Dans un ballon bicol de 50 ml, on introduit successivement 3.37 g (60 mmol) de KOH réduit en fine poudre, et 1.58 g (6 mmol) d'éther couronne 18-crown-6 dans 18 ml de benzène. La suspension est agitée vigoureusement tandis que 3.36 g (60 mmol) d'alcool propargylique y sont ajoutés goutte à goutte, à température ambiante. 15 min après la fin de l'adjonction, le mélange réactionnel est chauffé à 70°C et une solution de 10.26 g (60 mmol) de bromure de benzyle dans 6 ml de benzène y est ajoutée goutte à goutte sur 1h. Après 3h supplémentaires à 70°C, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante puis agité vigoureusement avec 1.1 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtré sur fritté avant d'être purifié par distillation sous vide de trompe à eau. On recueille ainsi 6.765 g (86 %) d'un liquide incolore.



**Eb** : 94°C sous 12 mm Hg

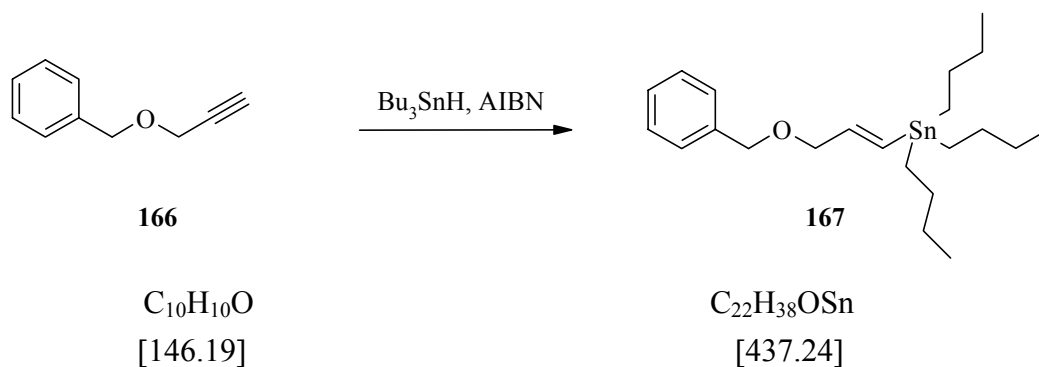
**IR** (film) : 3956w, 3294s, 3088w, 3065w, 3032m, 2946w, 2857m, 2754w, 2117w, 1955w, 1881w, 1814w, 1726w, 1605w, 1587w, 1549w, 1496m, 1455m, 1389m, 1356m, 1315w, 1264m, 1243w, 1207m, 1180w, 1089vs, 1076vs, 1029m, 937m, 913m, 821w, 741s, 699s, 677m, 637m, 570w, 548w, 492w, 467w, 405w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.40-7.27 (m, 5H, H aromatiques), 4.65 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(1<sup>1</sup>)), 4.21 (d, <sup>4</sup>J(1, 3)=2.4, 2H, H<sub>2</sub>C(1)), 2.50 (t, <sup>4</sup>J(3, 1)=2.4, 1H, HC(3))

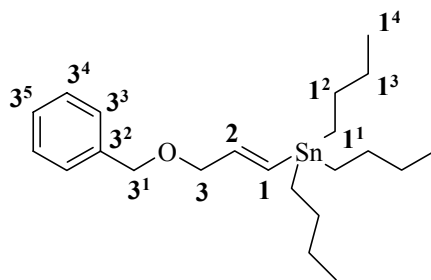
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 137.2 (C(1<sup>2</sup>)), 128.4 (C(1<sup>4</sup>)), 128.1 (C(1<sup>3</sup>)), 127.9 (C(1<sup>5</sup>)), 79.6 (C(2)), 74.6 (C(3)), 71.5 (C(1<sup>1</sup>)), 57.0 (C(1))

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=169.5, [M]<sup>+</sup>= 146.6

#### 16.4.3.1.2 Synthèse de (3 benzyloxy-propènyle)-tributyl-stannane (**167**)



Dans un ballon monocol de 25 ml, on introduit successivement 3.76 g (25.7 mmol) de prop-2-ynyloxyméthyl-benzène (**166**), puis 9.74 g (33.5 mmol, 1.3 éq.) d'hydrure de tributyl étain et enfin, une première portion de 215 mg (1.3 mmol, 0.5 % mol) d'AIBN. La solution incolore résultante est chauffée doucement à 80°C durant 1h puis une seconde portion de 215 mg (1.3 mmol, 0.5 % mol) d'AIBN est ajoutée. Le mélange réactionnel est alors maintenu à 80°C durant 1h puis refroidi à température ambiante, avant d'être versé sur 40 ml d'H<sub>2</sub>O et extrait 4 fois avec 40 ml d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl et enfin séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration, le solvant est éliminé par évaporation rotative et l'huile résultante est purifiée par distillation sous vide poussé. On recueille ainsi 10.313 g (92 %) d'un liquide jaune clair.

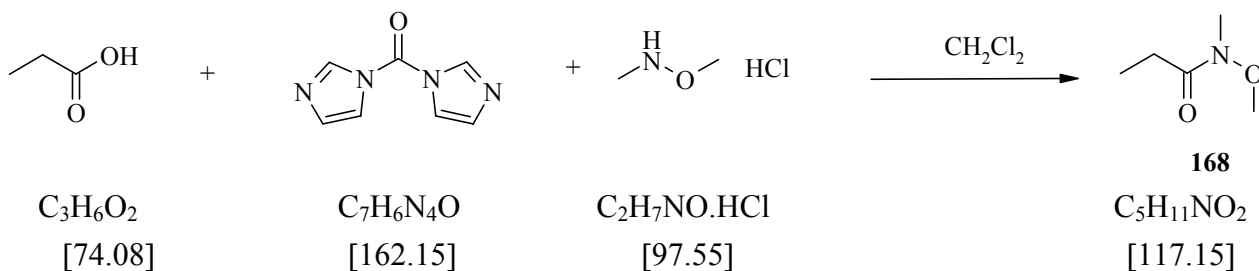


**Eb** : 145°C sous 0.04 mm Hg

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.38-7.28 (m, 5H, H aromatiques), 6.28 (d, <sup>3</sup>J(1, 2)=19.1, 1H, HC(1)), 6.12 (dt, <sup>3</sup>J(2, 3)=5.1, <sup>3</sup>J(2, 1)=19.1, 1H, HC(2)), 4.55 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 4.09 (dd, <sup>2</sup>J(3a, 3b)=1.3, <sup>3</sup>J(3, 2)=5.1, 2H, H<sub>2</sub>C(3)), 1.57-1.48 (m, 6H, H<sub>2</sub>C(1<sup>1</sup>)), 1.48-1.29 (m, 6H, H<sub>2</sub>C(1<sup>2</sup>)), 1.02-0.76 (m, 15H, H<sub>2</sub>C(1<sup>3</sup>) & H<sub>3</sub>C(1<sup>4</sup>))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 144.5 (C(2)), 138.4 (C(3<sup>2</sup>)), 131.4 (C(1)), 128.3 et 127.8 (C(3<sup>3</sup>) & C(3<sup>4</sup>)), 127.5 (C(3<sup>5</sup>)), 74.0 (C(3)), 71.9 (C(3<sup>1</sup>)), 29.1 (C(1<sup>1</sup>)), 27.2 (C(1<sup>2</sup>)), 13.7 (C(1<sup>4</sup>)), 9.4 (C(1<sup>3</sup>)).

#### 16.4.3.1.3 Synthèse de N-Méthoxy-N-méthyl-propionamide (**168**)



A une solution de 963 mg (13 mmol) d'acide propionique dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refroidie à 0°C, on ajoute 2.807 g (17.31 mmol, 1.3 éq.) de CDI. Après 30 min à 0°C, un mélange de 1.689 g (17.31 mmol, 1.3 éq.) de chlorure de N, O diméthylhydroxylammonium et de 1.752 g (17.31 mmol, 1.3 éq.) de Et<sub>3</sub>N est introduit au moyen d'un entonnoir à solides puis rincé avec 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ce mélange réactionnel est agité 1h à 0°C puis 20 h à température ambiante.

Le mélange réactionnel est ensuite traité par lavages successifs du mélange dilué avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, avec une solution aqueuse de HCl (1M) (2 fois), puis avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 fois) et enfin avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> et après filtration, le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu obtenu est purifié par distillation sous vide et on recueille 1.222 g (80 %) d'un liquide incolore.

**Eb** : 54°C sous 12 mm Hg

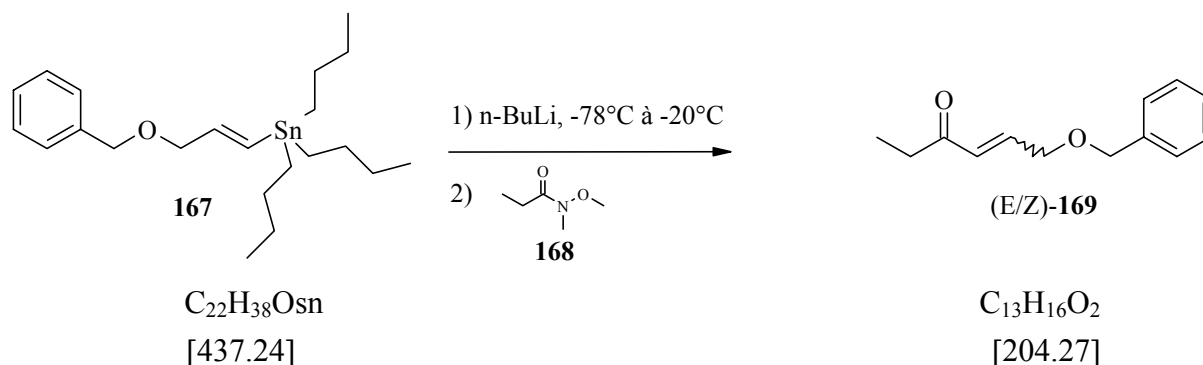
**IR (film)** : (3491w, 3321w), 2978m, 2941m, 2822w, 1670vs, 1464s, 1418s, 1380s, 1304m, 1179m, 1117m, 1058w, 1011m, 988m, 909w, 807w, 746w, 594w, 512w, 493w, 437w.

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)** : 3.66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.43 (q, <sup>3</sup>J=7.5, H<sub>2</sub>C(2)), 1.11 (t, <sup>3</sup>J=7.5, 3H, H<sub>3</sub>C(3))

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)** : 175.3 (C(1)), 61.1 (O-CH<sub>3</sub>), 32.1 (N-CH<sub>3</sub>), 25.1 (C(2)), 8.7 (C(3))

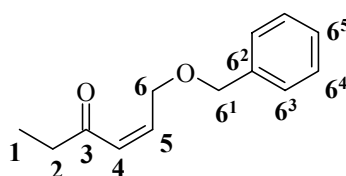
**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=139.9

#### 16.4.3.1.4 Synthèse du (*E* / *Z*) 6-benzyloxy-hex-4-ène-3-one (**169**)



A une solution de 1.639 g (3.75 mmol, 1.5 éq.) de (3 benzyloxy-propenyl)-tributyl-stannane (**167**) dans 5 ml de THF, refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute goutte à goutte 2.3 ml (3.75 mmol, 1.5 éq.) d'une solution ( $\approx 1.6$  M dans le THF) de n-BuLi. Cette solution rouge est agitée 1h à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On introduit ensuite, goutte à goutte, une solution de 293 mg (2.5 mmol, 1 éq.) de *N*-méthoxy-*N*-méthylpropionamide (**168**) dans 2 ml de THF. Le mélange réactionnel devient peu à peu une solution jaune vif. Après 3h d'agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on contrôle l'avancement de la réaction par CCM, et on laisse le mélange réactionnel revenir doucement à  $-20^{\circ}\text{C}$ , température à laquelle il est traité. On verse ce mélange sur Et<sub>2</sub>O et cette phase organique est lavée 3 fois avec une solution aqueuse de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1M), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On récupère 2.032 g d'un liquide jaune qui est purifié par chromatographie flash, par élution du système n-hexane /AcOEt (85 : 15). On recueille ainsi, 105 mg du produit désiré *Z*-**169** et 211 mg de produit désiré *E*-**169**. Le rendement global est de 62 %.

Isomère *Z*-**169** :



**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 8 : 2): 0.40 (UV<sub>254</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

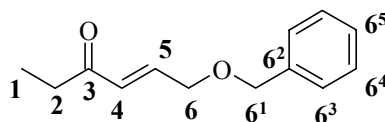
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)** : 7.40-7.30 (m, 5H, H aromatiques), 6.33 (dt, <sup>3</sup>J(4,5)=11.6, <sup>4</sup>J(4,6)=4.6, 1H, H-C(4)), 6.22 (dt, <sup>3</sup>J(5,4)=11.6, <sup>3</sup>J(5,6)=2.4, 1H, H-C(5)), 4.63 (dd, <sup>3</sup>J(6,5)=2.4,

$^4J(6,4)=4.6$ , 2H, H<sub>2</sub>-C(6)), 4.56 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(6<sup>1</sup>)), 2.53 (q,  $^3J(2,1)=7.3$ , 2H, H<sub>2</sub>-C(2)), 1.09 (t,  $^3J(1,2)=7.3$ , 3H, H<sub>3</sub>-C(1))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 201.7 (C(3)), 141.7 (C(4)), 137.8 (C(6<sup>2</sup>)), 128.6 (C(6<sup>5</sup>)), 128.4 (C(6<sup>4</sup>)), 127.8 (C(6<sup>3</sup>)), 125.3 (C(5)), 72.9 (C(6<sup>1</sup>)), 69.5 (C(6)), 36.9 (C(2)), 7.7 (C(1)).

**ESI-MS** : [M+H]<sup>+</sup>=205.0

Isomère *E*-169 :



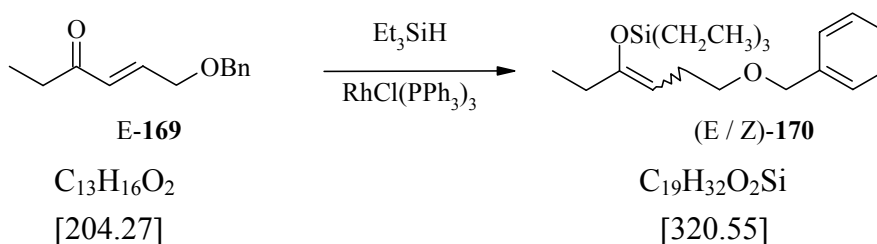
**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 8 : 2): 0.28 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.38-7.31 (m, 5H, H aromatiques), 6.85 (dt,  $^3J(4,5)=16.0$ ,  $^4J(4,6)=4.4$ , 1H, H-C(4)), 6.41 (dt,  $^3J(5,4)=16.0$ ,  $^3J(5,6)=2.0$ , 1H, H-C(5)), 4.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(6<sup>1</sup>)), 4.21 (dd,  $^3J(6,5)=2.0$ ,  $^4J(6,4)=4.4$ , 2H, H<sub>2</sub>-C(6)), 2.60 (q,  $^3J(2,1)=7.3$ , 2H, H<sub>2</sub>-C(2)), 1.12 (t,  $^3J(1,2)=7.3$ , 3H, H<sub>3</sub>-C(1))

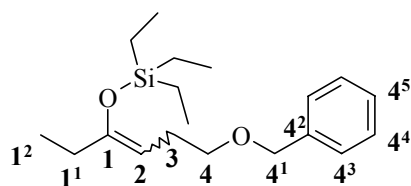
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 200.6 (C(3)), 141.6 (C(4)), 137.5 (C(6<sup>2</sup>)), 129.0 (C(5)), 128.4 (C(6<sup>4</sup>)), 127.8 (C(6<sup>5</sup>)), 127.6 (C(6<sup>3</sup>)), 72.8 (C(6<sup>1</sup>)), 68.8 (C(6)), 33.6 (C(2)), 7.9 (C(1)).

**ESI-MS** : [M+H]<sup>+</sup>=205.0, [M+Na]<sup>+</sup>=227.0

#### 16.4.3.1.5 Synthèse du (E / Z)-(4-Benzyloxy-1-ethyl-but-1-enyloxy)-triéthyl-silane (**170**)



A une solution de 306 mg (1.5 mmol) de 6-benzyloxy-hex-4(E)-ène-3-one (**169**) dans 2 ml de toluène, chauffée 10 min à 80°C, on ajoute avec une seringue 713 µl (4.49 mmol, 3 éq.) de triéthyl silane puis 42 mg (45.4 µmol) de catalyseur de Wilkinson RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. La suspension noire résultante est agitée 3h à 80°C, puis refroidie jusqu'à température ambiante. On ajoute alors au milieu réactionnel 167 mg (1.65 mmol, 1.1 éq.) de triéthylamine, de façon à éviter l'hydrolyse du silyl énoyl durant la purification. Le toluène est éliminé par évaporation sous vide de trompe à eau et le résidu obtenu est chromatographié par élution de pentane. On recueille 304 mg (63 %) de produit désiré sous forme d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 1 : 1): 0.70 (UV<sub>254</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

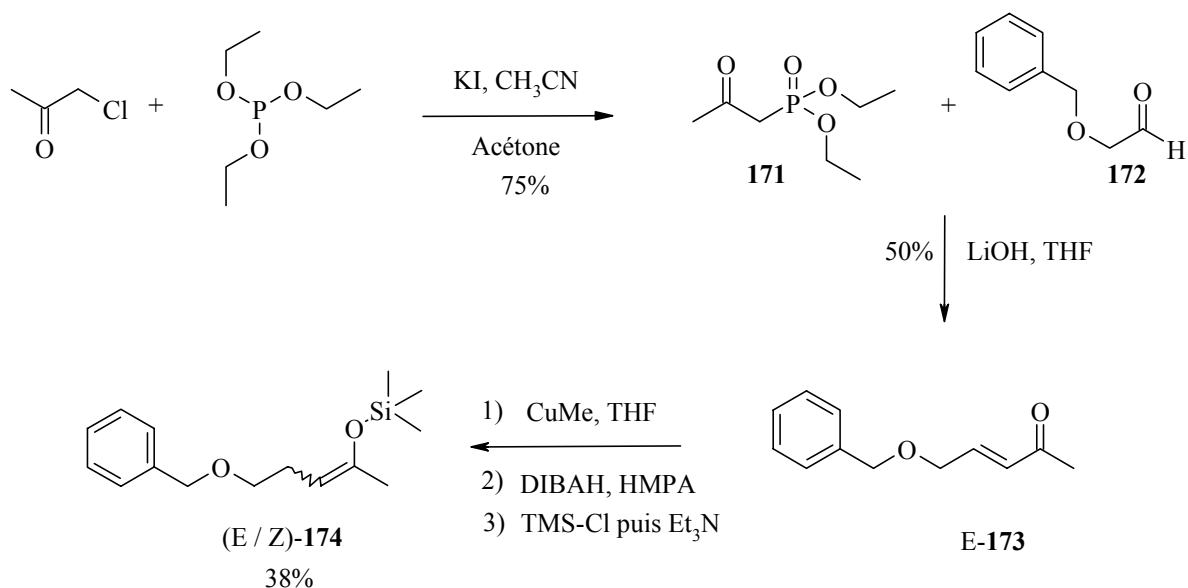
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*Z*) : 7.40-7.29 (m, 5H, H aromatiques), 4.55 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 4.48 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(2, 3)=6.9, 1H, H-C(2)), 3.47 (t, <sup>3</sup>J(4, 3)=7.2, H<sub>2</sub>-C(4)), 2.40 (q, <sup>3</sup>J(3, 2)≈<sup>3</sup>J(3, 4)≈7.1, 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 2.08 (qd, <sup>3</sup>J(1<sup>1</sup>, 1<sup>2</sup>)=7.5, <sup>4</sup>J(1<sup>1</sup>, 2)=1.1, 2H, H<sub>2</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 1.06 (t, <sup>3</sup>J(1<sup>2</sup>, 1<sup>1</sup>)=7.4, 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>2</sup>)), 1.01 (t, <sup>3</sup>J=7.9, 9H, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.69 (q, <sup>3</sup>J=7.9, 6H, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

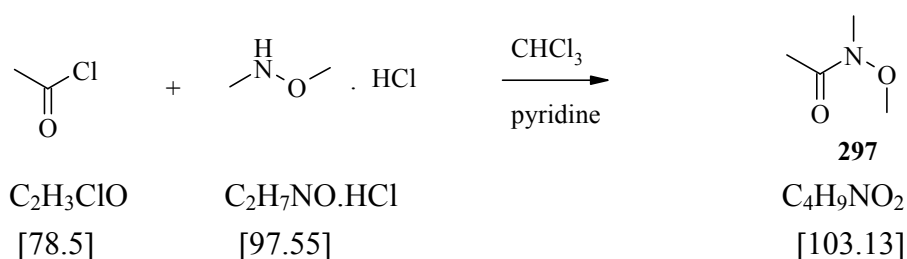
Isomère (*E*) : 7.40-7.29 (m, 5H, H aromatiques), 4.60 (t, <sup>3</sup>J(2, 3)=7.6, 1H, H-C(2)), 4.54 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 3.45 (t, <sup>3</sup>J(4, 3)=7.2, H<sub>2</sub>-C(4)), 2.30 (q, <sup>3</sup>J(3, 2)≈<sup>3</sup>J(3, 4)≈7.3, 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 2.12 (q, <sup>3</sup>J(1<sup>1</sup>, 1<sup>2</sup>)=7.5, 2H, H<sub>2</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 1.05 (t, <sup>3</sup>J(1<sup>2</sup>, 1<sup>1</sup>)=7.5, 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>2</sup>)), 1.00 (t, <sup>3</sup>J=7.9, 9H, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.69 (q, <sup>3</sup>J=7.9, 6H, Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*Z*) : 153.5 (C(1)), 138.7 (C(4<sup>2</sup>)), 128.3 et 127.6 (C(4<sup>3</sup>) et C(4<sup>4</sup>)), 127.5 (C(4<sup>5</sup>)), 101.9 (C(2)), 72.7 (C(4<sup>1</sup>)), 70.2 (C(4)), 29.4 (C(1<sup>1</sup>)), 25.9 (C(3)), 11.7 (C(1<sup>2</sup>)), 6.7 (Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.5 (Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

Isomère (*E*) : 154.6 (C(1)), 138.5 (C(4<sup>2</sup>)), 128.3 et 127.6 (C(4<sup>3</sup>) et C(4<sup>4</sup>)), 127.4 (C(4<sup>5</sup>)), 101.4 (C(2)), 72.8 (C(4<sup>1</sup>)), 70.9 (C(4)), 27.5 (C(3)), 24.5 (C(1<sup>1</sup>)), 12.0 (C(1<sup>2</sup>)), 6.7 (Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.0 (Si(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 16.4.3.2 Synthèse du (*E* / *Z*)-(4-benzyloxy-1-méthyl-but-1-ényloxy)-triméthyl-silane (**174**)



16.4.3.2.1 Synthèse du N-méthoxy-N-méthyl-acétamide (**297**)

Dans un ballon tricol de 200ml, on introduit, 1.073 g (11 mmol, 1.1 éq.) de chlorure de N, O diméthylhydroxylammmonium dans 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Après refroidissement dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte, 0.788 g (10 mmol) de chlorure d'acétyle ainsi que 1.74 g (22 mmol, 2.2 éq) de pyridine. On obtient une solution qui est agitée à température ambiante durant 3h puis le solvant est éliminé sous vide de trompe à eau. Le résidu obtenu est repris dans 60 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl et dans 60 ml d'un mélange  $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 :1). Après séparation des phases, la phase aqueuse est ré extraite 2 fois avec 60 ml du mélange  $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 :1), puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le liquide incolore obtenu est purifié par distillation au four à boules, à pression ambiante. On recueille ainsi 863 mg (84 %) d'un liquide incolore.

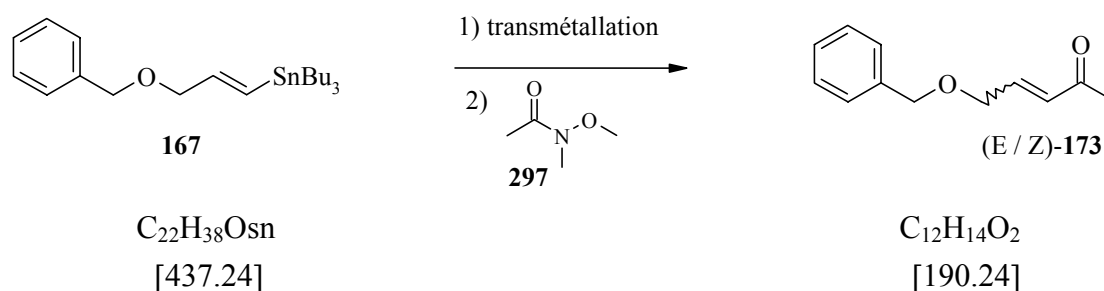
**Eb** : 140°C (760 mmHg)

**IR** (film): 3486 br m, 2973m, 2941m, 2824w, 1662vs, 1464m, 1418s, 1385s, 1355m, 1183m, 1154m, 1120w, 1029m, 968m, 934w, 719w, 585w, 498w, 436m

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.64 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 3.13 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{-C}(2)$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 171.8 (C(1)), 60.9 (O- $\text{CH}_3$ ), 32.8 (N- $\text{CH}_3$ ), 19.6 (C(2))

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 104.1$

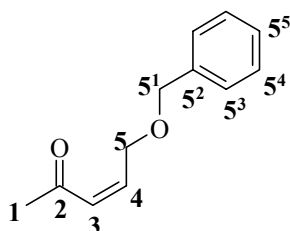
16.4.3.2.2 Synthèse de (E / Z)-5-benzyloxy-pent-3-ène-2-one (**173**)

La synthèse du 5-benzyloxy-pent-3(*E*)-ène-2-one (**173**) et du 5-benzyloxy-pent-3(*Z*)-ène-2-one (**173**) a été effectuée selon la méthodologie décrite pour la synthèse du (*E* / *Z*)-6-benzyloxy-hex-4-

ène-3-one (**169**). Ainsi, une solution de 5.902 g (13.5 mmol, 1.5 éq.) de (3 benzyloxy-propényl)-tributyl-stannane (**167**) dans 15 ml de THF, refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute goutte à goutte 8.43 ml (13.5 mmol, 1.5 éq.) d'une solution ( $\approx 1.6$  M dans le THF) de n-BuLi. Cette solution rouge est agitée 1h à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On introduit ensuite, goutte à goutte, une solution de 928 mg (9 mmol, 1 éq.) de *N*-méthoxy-*N*-méthyl-acétamide (**297**) dans 10 ml de THF. Après 3h de réaction à  $-78^{\circ}\text{C}$ , le mélange réactionnel est traité.

Après purification par chromatographie flash et par élution du mélange n-hexane / AcOEt (8 :2), on obtient 184 mg de produit (*Z*)-**173** et 311 mg de produit (*E*)-**173**, soit un rendement global de 30 %.

Données analytiques de l'isomère (*Z*)-**173**:



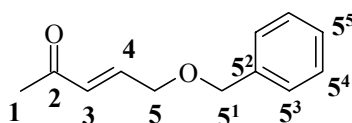
**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 8 :2): 0.33 (KMnO<sub>4</sub>, UV)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.48-7.28 (m, 5H, H aromatiques), 6.34 (dt, <sup>3</sup>J(3,4)=11.5, <sup>4</sup>J(3,5)=4.6, 1H, H-C(3)), 6.23 (dt, <sup>3</sup>J(4,3)=11.5, <sup>3</sup>J(4,5)=2.4, 1H, H-C(4)), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J(5,4)=2.4, <sup>4</sup>J(5,3)=4.6, 2H, H<sub>2</sub>-C(5)), 4.56 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>1</sup>)), 2.23 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(1))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 198.6 (C(2)), 147.0 (C(3)), 137.8 (C(5<sup>2</sup>)), 128.3 et 127.7 (C(5<sup>3</sup>), C(5<sup>4</sup>)), 127.6 (C(5<sup>5</sup>)), 125.8 (C(4)), 72.8 (C(5<sup>1</sup>)), 69.4 (C(5)), 31.0 (C(1)).

**ESI-MS** : [M-H]<sup>-</sup>=189.3

Données analytiques de l'isomère (*E*)-**173** :

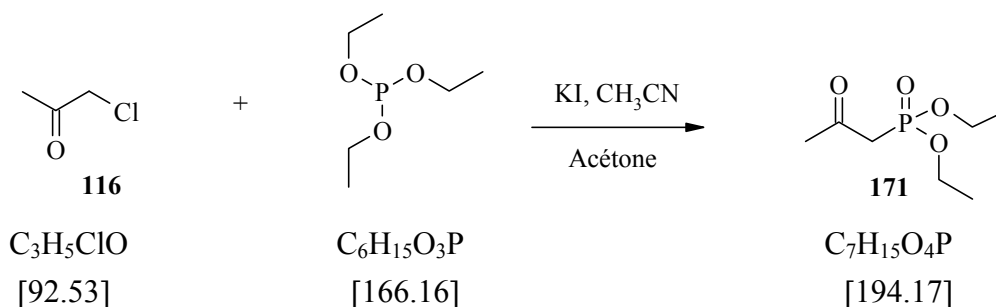


**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 8 :2): 0.2 (KMnO<sub>4</sub>, UV)

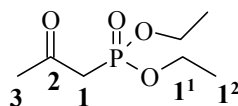
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.40-7.29 (m, 5H, H aromatiques), 6.82 (dt, <sup>3</sup>J(3,4)=16.1, <sup>4</sup>J(3,5)=4.4, 1H, H-C(3)), 6.37 (dt, <sup>3</sup>J(4,3)=16.1, <sup>3</sup>J(4,5)=1.9, 1H, H-C(4)), 4.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>1</sup>)), 4.21 (dd, <sup>3</sup>J(5,4)=1.9, <sup>4</sup>J(5,3)=4.4, 2H, H<sub>2</sub>-C(5)), 2.28 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(1)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 198.0 (C(2)), 142.9 (C(3)), 137.5 (C(5<sup>2</sup>)), 130.2 (C(4)), 128.4 et 127.5 (C(5<sup>3</sup>), C(5<sup>4</sup>)), 127.8 (C(5<sup>5</sup>)), 72.8 (C(5<sup>1</sup>)), 68.6 (C(5)), 27.1 (C(1)).

**ESI-MS** : [M-H]<sup>-</sup>=189.3

16.4.3.2.3 Synthèse du (2-oxo-propyl)-phosphonate de diéthyle (**171**)

A une solution de 9.99 g (108 mmol) de chloroacétone (**116**) dans un mélange acétone (30 ml) / CH<sub>3</sub>CN (25 ml), on ajoute , à température ambiante, 17.92 g (108 mmol, 1 équ.) d'iodure de potassium et 18.78 ml (108 mmol, 1 équ.) de triphénylphosphite. Cette suspension est agitée 6h à température ambiante puis 4h à 50°C. Après refroidissement, le mélange est filtré sur célite et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le résidu obtenu est purifié par distillation sous pression réduite. On recueille ainsi 15.765 g (75 %) d'un liquide incolore.



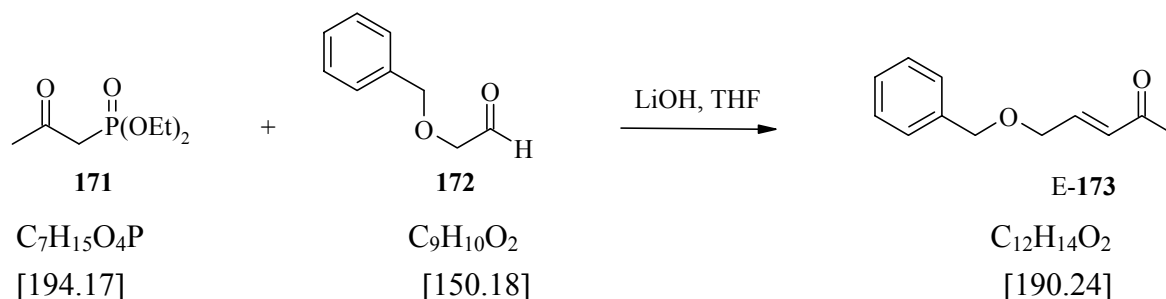
**Eb** : 65-70°C (0.06 mmHg)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.16-4.06 (m, 4H, H<sub>2</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 3.05 (d, J(1, P)=22.8, 2H, H<sub>2</sub>-C(1)), 2.29 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(3)), 1.30 (t, <sup>3</sup>J(1<sup>2</sup>, 1<sup>1</sup>)=7, 6H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 199.83 (C(2)), 62.45 et 62.39 (C(1<sup>1</sup>) & C(1<sup>1'</sup>)), 43.21 (d, J(C(1), P)=127.6, C(1)), 31.24 (C(3)), 16.19 et 16.13 (C(1<sup>2</sup>) & C(1<sup>2'</sup>)).

**<sup>31</sup>P-RMN** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 20.38

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=217.0

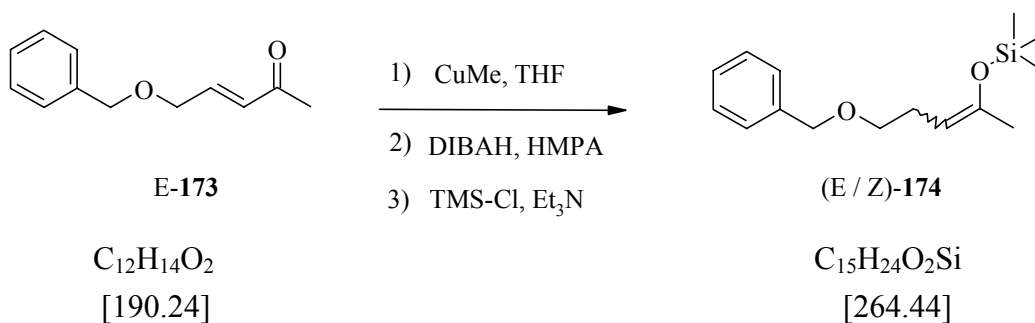
16.4.3.2.4 Synthèse de 5-benzyloxy-pent-3(E)-ène-2-one (**173**)

A une suspension de 3.786 g (19.5mmol, 1 équ.) de (2-oxo-propyl)-phosphonic acid diethyl ester et de 818 mg (19.5 mmol, 1 équ) d'hydroxyde de lithium monohydraté, dans 18 ml de THF, on ajoute, à température ambiante, 2.928 g (19.5 mmol, 1 équ.) de benzyloxy acétaldéhyde. Le mélange réactionnel ainsi obtenu est maintenu sous agitation magnétique durant 20 h, puis versé dans une

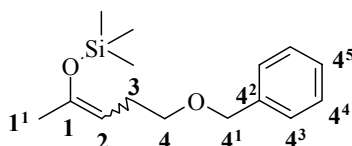
ampoule à décanter contenant un mélange Et<sub>2</sub>O, solution aqueuse saturée de NaCl. Après séparation des phases, la phase aqueuse est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée sur fritté puis les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash, par élution du mélange n-hexane / AcOEt (8 :2). On recueille ainsi 1.802 g (50 %) du produit trans désiré.

Pour les données analytiques du 5-Benzyloxy-pent-3(*E*)-ène-2-one (**173**), se référer au 16.4.3.2.2.

#### 16.4.3.2.5 Synthèse du (E / Z)-(4-benzyloxy-1-méthyl-but-1-ényloxy)-triméthyl-silane (**174**)



A une suspension de 19 mg (0.1 mmol, 0.05 éq.) d'iodure de cuivre dans 5 ml de THF, refroidie à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute 62.5  $\mu\text{l}$  (0.1 mmol, 0.05 éq.) de méthyle lithium ( $\approx 1.6$  M dans Et<sub>2</sub>O). Cette solution jaune orange est refroidie à  $-50^\circ\text{C}$ , puis on lui ajoute successivement 0.52 ml (3 mmol, 1.5 éq.) de HMPA et 1.83 ml (2.2 mmol, 1.1 éq.) d'hydrure de diisobutyl aluminium. Après 30 min d'agitation, on introduit goutte à goutte 380 mg (2 mmol, 1 éq.) de 5-benzyloxy-pent-3(*E*)-ène-2-one (**173**). La solution brun orange ainsi obtenue est agitée 4h à  $-50^\circ\text{C}$  avant d'être quenchée avec 239 mg (2.2 mmol, 1.1 éq.) de triméthylchlorosilane. On laisse le milieu revenir lentement à température ambiante et l'agitation est poursuivie durant 20h. La solution se décolore en jaune très pâle. On ajoute enfin 222 mg (2.2 mmol, 1.1 éq.) de triéthylamine, les solvants sont éliminés sous vide de trompe à eau et le résidu est purifié sur courte colonne chromatographique par élution de pentane puis du mélange pentane / AcOEt (1 :1). On recueille 204 mg (38 %) d'énol désiré, sous forme d'un mélange E / Z (6 : 4).



**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 1 :1) : 0.8 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*Z*) : 7.39-7.29 (m, 5H, H aromatiques), 4.53 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 4.51 (t\*, 1H, H-C(2)), 3.45(t, <sup>3</sup>J(4, 3)=7.1, H<sub>2</sub>-C(4)), 2.33 (qd, <sup>3</sup>J(3, 2)≈<sup>3</sup>J(3, 4)≈7.0, <sup>5</sup>J(3, 1<sup>1</sup>)=1, 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 1.79 (d, <sup>4</sup>J(1<sup>1</sup>, 2)=0.9, 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 0.20 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) \* non résolu, se trouvant dans un autre signal

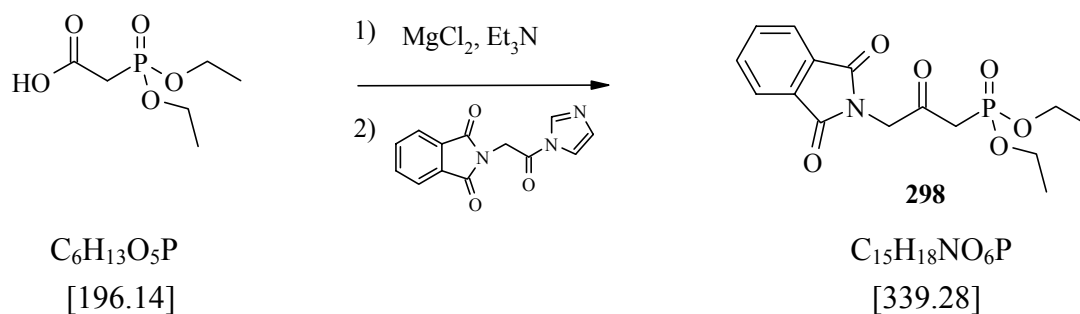
Isomère (*E*) : 7.39-7.29 (m, 5H, H aromatiques), 4.68 (t,  $^3J(2, 3)=7.8$ , 1H, H-C(2)), 4.53 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 3.45 (t,  $^3J(4, 3)=7.1$ , H<sub>2</sub>-C(4)), 2.28 (q,  $^3J(3, 2)\approx^3J(3, 4)\approx 7.4$ , 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 1.76 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 0.19 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Isomère (*Z*) : 147.95 (C(1)), 138.56 (C(4<sup>2</sup>)), 128.22 et 127.48 (C(4<sup>3</sup>) et C(4<sup>4</sup>)), 127.51 (C(4<sup>5</sup>)), 104.42 (C(2)), 72.77 (C(4<sup>1</sup>)), 70.05 (C(4)), 26.00 (C(3)), 22.57 (C(1<sup>1</sup>)), 0.57 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

Isomère (*E*) : 149.19 (C(1)), 138.49 (C(4<sup>2</sup>)), 128.22 et 127.48 (C(4<sup>3</sup>) et C(4<sup>4</sup>)), 127.54 (C(4<sup>5</sup>)), 103.79 (C(2)), 72.63 (C(4<sup>1</sup>)), 70.52 (C(4)), 27.84 (C(3)), 17.71 (C(1<sup>1</sup>)), 0.20 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

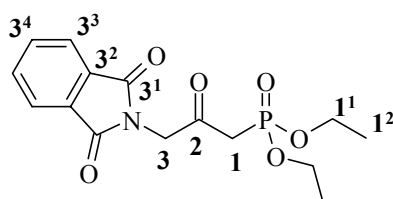
### 16.4.3.3 Synthèse de phosphonates de diéthyles en vue de leurs utilisations dans une réaction de Horner-Emmons

#### 16.4.3.3.1 Synthèse du (3-phtalimido-2-oxo-propyl)-phosphonate de diéthyle (**298**)



Selon Corbel et al. [152], à une solution de 1.96 g (10 mmol, 2 éq.) d'acide diéthylphosphonoacétique dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute, à 10°C, 2.023 g (20 mmol, 4 éq.) de Et<sub>3</sub>N, puis 1.14 g (12 mmol, 2.4 éq.) de MgCl<sub>2</sub> anhydre. Cette suspension blanche est agitée 2h à t.a.

Pendant ce temps, l'imidazole est synthétisé comme suit : à une suspension de 1.026 g (5 mmol, 1 éq.) de N-phtaloyl glycine dans 10 ml de CH<sub>3</sub>CN, on ajoute, sous forte agitation et à 0°C, 892 mg (5.5 mmol, 1.1 éq.) de CDI. Cette suspension est agitée 2h à t.a. puis ajoutée au moyen d'un entonnoir à la suspension précédente refroidie à 0°C. La suspension résultante est agitée 48 h à t.a. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est traité en lui ajoutant une solution aqueuse 1N de HCl qui est extraite 3×CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies puis lavées 2×NaHCO<sub>3</sub> et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne par élution d'AcOEt pur. On recueille 691 mg (40 %) d'une huile incolore.



**R<sub>f</sub>** (AcOEt pur) : 0.3 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.84-7.83 (m, 2H, H-C(3<sup>3</sup>) & H-C(3<sup>3</sup>')), 7.73-7.71 (m, 2H, H-C(3<sup>4</sup>) & H-C(3<sup>4</sup>')), 4.70 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(3)), 4.20 (q, <sup>3</sup>J(1<sup>1</sup>, 1<sup>2</sup>)=7.1, H<sub>2</sub>-C(1<sup>1</sup>)), 4.17 (q, <sup>3</sup>J(1<sup>1</sup>, 1<sup>2</sup>)=7.1, H<sub>2</sub>-C(1<sup>1</sup>')), 3.20 (d, 2H, J<sub>H-P</sub>=22.78, H<sub>2</sub>C(1)), 1.35 (t, 2×3H, <sup>3</sup>J(1<sup>2</sup>, 1<sup>1</sup>)=7.1 Hz, H<sub>3</sub>C(1<sup>2</sup>))

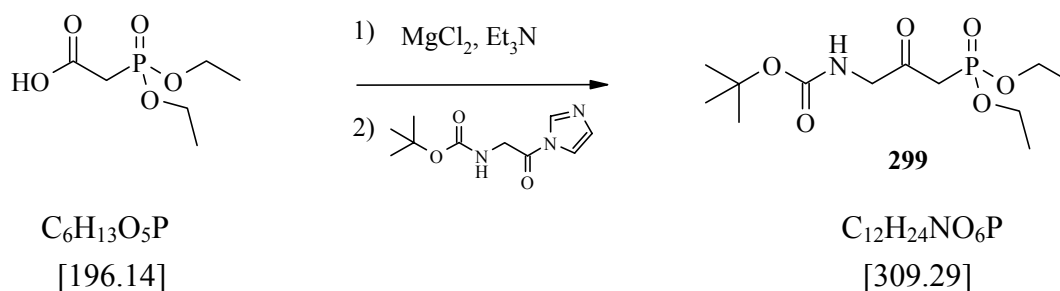
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 194.3 (C(2)), 167.8 (C(3<sup>1</sup>) & (C(3<sup>1</sup>')), 134.6 (C(3<sup>5</sup>) & (C(3<sup>4</sup>')), 132.4 (C(3<sup>2</sup>) & (C(3<sup>2</sup>')), 123.9 (C(3<sup>3</sup>) & (C(3<sup>3</sup>')), 63.5 et 63.4 (C(1<sup>1</sup>) & (C(1<sup>1</sup>')), 47.7 (C(3)), 40.7 (d, J<sub>C-P</sub>=127.8, C(1)), 16.7 et 16.6 (C(1<sup>2</sup>) & (C(1<sup>2</sup>'))).

**<sup>31</sup>P-RMN** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : δ=16.86 ppm

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=362.1, ms-ms (362) : [M+Na-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=334.1

[M+H]<sup>+</sup>=340.2, ms-ms (340) : [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=311.9, [M+H-2×C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>=284.0

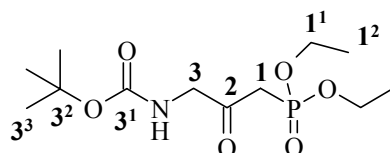
#### 16.4.3.3.2 Synthèse du (3-tert-butoxycarbonylamino-2-oxo-propyl)-phosphonate de diéthyle (**299**)



La méthodologie est analogue à celle mise en œuvre pour la synthèse du (3-phthalimido-2-oxo-propyl)-phosphonate de diéthyle (**298**) (voir § 16.4.3.3.1).

A une solution de 1.96 g (10 mmol, 2 équ.) d'acide diéthylphosphonoacétique dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute, à 10°C, 2.023 g (20 mmol, 4 équ.) de Et<sub>3</sub>N, puis 1.14 g (12 mmol, 2.4 équ.) de MgCl<sub>2</sub> anhydre. Cette suspension blanche est agitée 2 h à t.a.

Pendant ce temps, l'imidazolide est synthétisé comme suit : à une suspension de 876 g (5 mmol, 1 équ.) de *N*-tert-butoxycarbonylamino glycine dans 10 ml de CH<sub>3</sub>CN, on ajoute, sous forte agitation et à 0°C, 892 mg (5.5 mmol, 1.1 équ.) de CDI. Cette suspension est agitée 2h à t.a. puis ajoutée au moyen d'un entonnoir à la suspension précédente refroidie à 0°C. La suspension résultante est agitée 48 h à t.a. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est traité en lui ajoutant une solution aqueuse 1N de HCl qui est extraite 3×CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies puis lavées 2×NaHCO<sub>3</sub> et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne par élution d'AcOEt pur. On recueille 145 mg (9 %) d'une huile incolore.



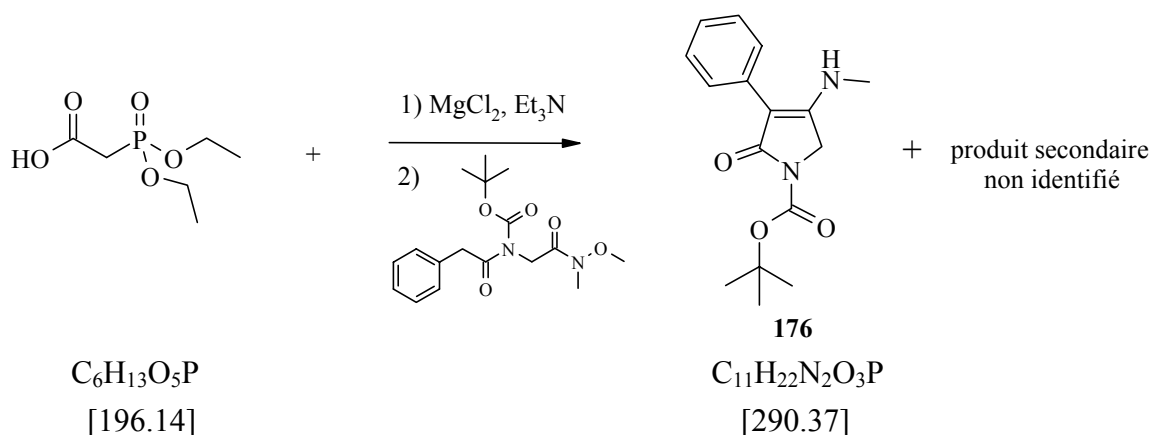
**R<sub>f</sub>** (AcOEt pur) : 0.18 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 5.32 (br. s, 1H, NH), 4.20-4.10 (m, 6H, H<sub>2</sub>C(3) & H<sub>2</sub>C(1<sup>1</sup>) & H<sub>2</sub>C(1<sup>1'</sup>)), 3.11 (d, J<sub>H-P</sub>=22.77, 2H, H<sub>2</sub>C(1)), 1.44 (s, 9H, H<sub>3</sub>C *t*-Bu), 1.34 (t, <sup>3</sup>J=7.1, 6H, H<sub>3</sub>C(1<sup>2</sup>))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 198.38 (C(2)), 155.98 (C(3<sup>1</sup>)), 80.35 (C(3<sup>2</sup>)), 63.27 et 63.21 (C(1<sup>1</sup>) & C(1<sup>1'</sup>)), 51.63 (C(3)), 40.25 (d, J<sub>C-P</sub>=127.78, C(1)), 28.68 (C(3<sup>3</sup>)), 16.71 et 16.65 (C(1<sup>2</sup>) & C(1<sup>2'</sup>))

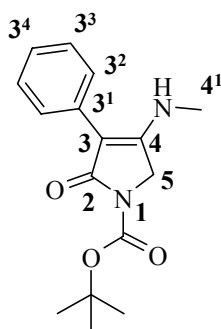
**<sup>31</sup>P-RMN** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : δ=17.60 ppm

#### 16.4.3.3.3 Synthèse du 4-méthylamino-2-oxo-3-phenyl-2, 5 dihydro-pyrrole-1-carboxylate de tert-butyl (**176**)



La méthodologie est analogue à celle mise en œuvre pour la synthèse du (3-phthalimido-2-oxo-propyl)-phosphonate de diéthyle (**298**) (voir § 16.4.3.3.1). L'amide de Weinreb est utilisée à la place de l'imidazolide.

Après traitement du mélange réactionnel comme décrit plus haut (voir § 16.4.3.3.1), le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur colonne par élution du système de solvants (n-hexane / AcOEt 1 : 1). On recueille ainsi 700 mg (42 %) de produit de départ, ainsi que 600 mg d'une huile jaune qui s'avère être un mélange de deux produits en proportion 78 : 22 en faveur de (**176**), soit un rendement pour (**176**) d'environ 30 %. L'un d'eux cristallise et sa structure a pu être identifiée par diffraction aux rayons X (**176**), l'autre produit n'a pu être caractérisé.



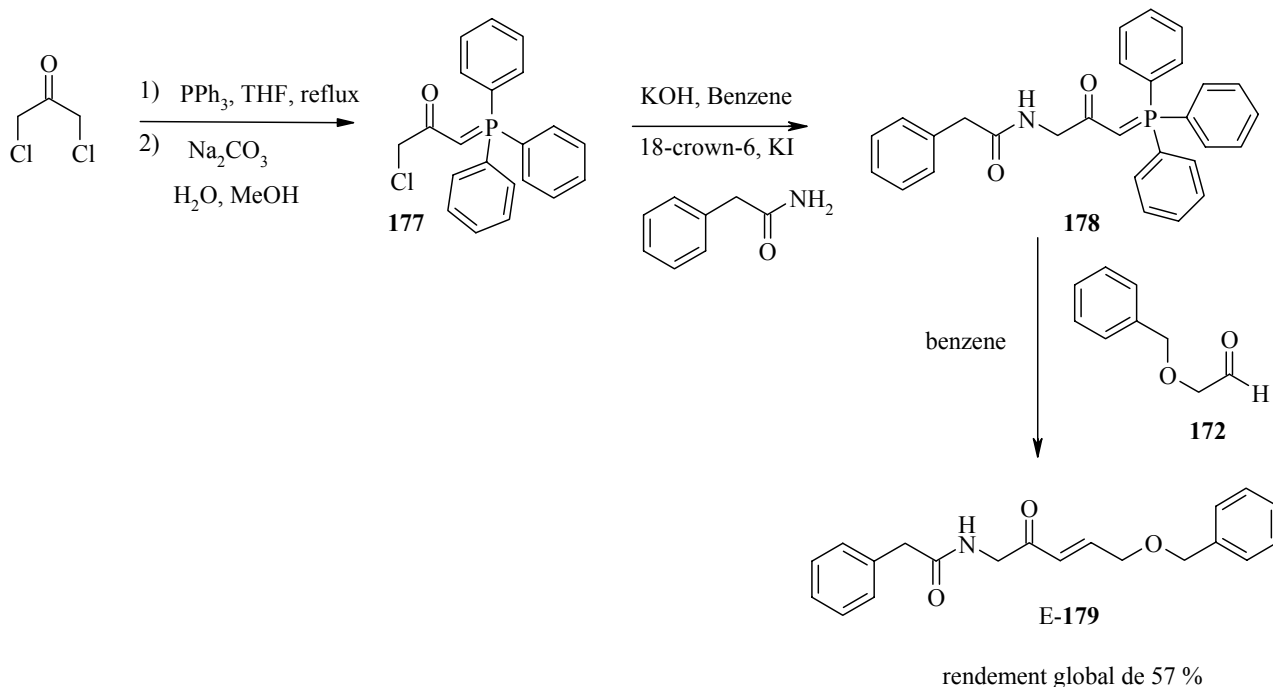
**R<sub>f</sub>** (AcOEt pur) : 0.11 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

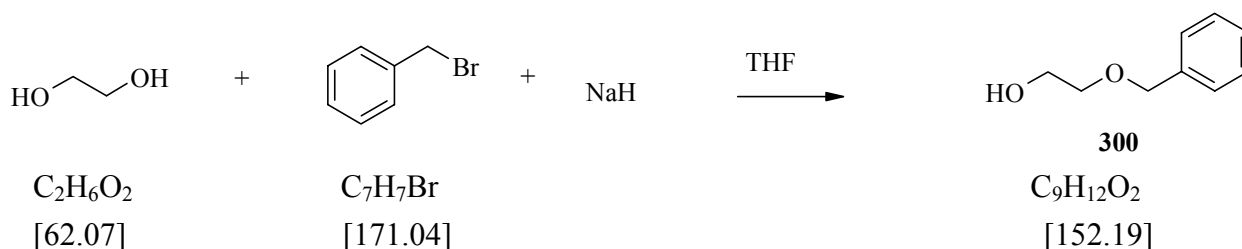
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.46-7.36 (m, 4H, H aromatiques), 7.25-7.21 (m, 1H, H aromatique), 5.33 (s large, 1H, NH), 4.31 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5)), 2.94 (d, <sup>3</sup>J(4<sup>1</sup>, NH)=5.2, 3H, H<sub>3</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 1.59 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 168.2 (C(2)), 158.0 (C(4)), 150.6 (C(1<sup>1</sup>)), 131.4 (C(3<sup>1</sup>)), 129.0 et 128.0 (C(3<sup>2</sup>) & C(3<sup>3</sup>)), 126.5 (C(3<sup>4</sup>)), 101.6 (C(3)), 82.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.2 (C(5)), 30.4 (C(4<sup>1</sup>)), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

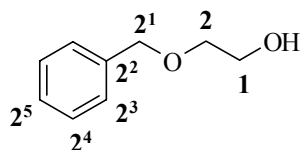
**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=310.9

#### 16.4.3.4 Synthèse du (E / Z)-N-(5-benzyloxy-2-triméthylsilanyloxy-pent-2-ènyl)-2-phényl-acétamide (**180**):



16.4.3.4.1 Synthèse du 2-benzyloxyéthanol (**300**)

Selon Marshall et al. [155], à une suspension de 6.109 g (250mmol) d'hydrure de sodium dans 500 ml de THF, placée dans un ballon de sulfonation de 1 L, muni d'une agitation mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on ajoute goutte à goutte sur 90 minutes à l'aide d'une ampoule à brome, 45 g (726 mmol) d'éthylène glycol. Après addition complète, on obtient un précipité qui est porté à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte sur 3 heures, à l'aide d'une ampoule à brome, 41 g (240 mmol) de bromure de benzyle. Ce mélange réactionnel est maintenu à reflux durant 16 heures supplémentaires. Après refroidissement, ce dernier est filtré sur  $\text{MgSO}_4$ , après dilution par 300 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Après élimination des solvants à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par distillation sous vide de pompe à huile. On recueille ainsi 21.91 g (60 %) d'un liquide incolore.



**E<sub>b</sub>** : 71°C (0.5 mbar)

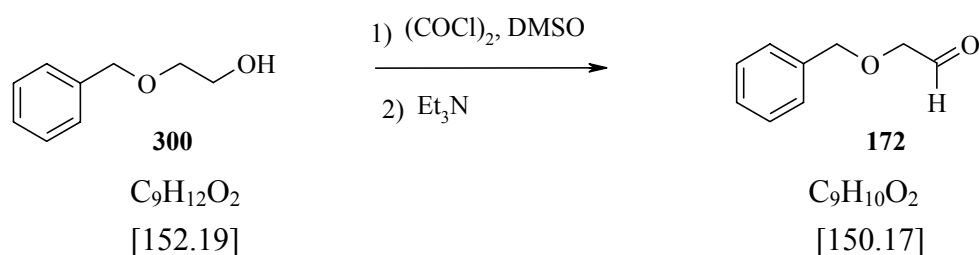
**R<sub>f</sub>** (n-hexane / AcOEt 1:1): 0.27 (UV<sub>254</sub>,  $\text{KMnO}_4$ )

**IR** (film) : 3412br s, 3087m, 3063m, 3030m, 2924s, 2862s, 1957w, 1814vw, 1702w, 1602w, 1496m, 1453s, 1358m, 1313w, 1275m, 1206m, 1114s, 1069s, 1028s, 892m, 836w, 739s, 698s, 612w, 468w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.40-7.28 (m, 5H, H aromatiques), 4.58 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2')$ ), 3.76 (t×m,  $^3\text{J}(2, 1)=4.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2)$ ), 3.61 (t×m,  $^3\text{J}(1, 2)=4.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(1)$ ), 2.49 (s, 1H, OH)

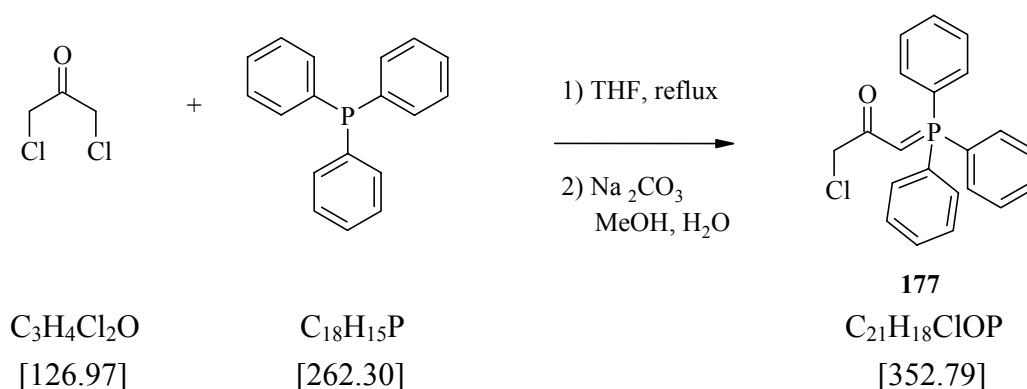
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 137.8 ( $\text{C}(2'')$ ), 128.3 et 127.7 ( $\text{C}(2''')$ ,  $\text{C}(2^4)$ ,  $\text{C}(2^5)$ ), 73.2 ( $\text{C}(2^1)$ ), 71.3 ( $\text{C}(2)$ ), 61.7 ( $\text{C}(1)$ )

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+=175.0$

16.4.3.4.2 Synthèse du benzyloxy acétaldéhyde (**172**)

A une solution de 2 ml (20 mmol, 1 éq) de chlorure d'oxalyle dans 45 ml de  $CH_2Cl_2$ , refroidie à  $-78^\circ C$ , on ajoute goutte à goutte une solution de 3.123 ml (43.9 mmol, 2.2 éq) de DMSO dans 9 ml de  $CH_2Cl_2$ . Après 30 minutes à  $-78^\circ C$ , on ajoute, lentement, une solution de 3.043 g (20 mmol, 1 éq) de 2-benzyloxyéthanol dans 9 ml de  $CH_2Cl_2$ . L'agitation est poursuivie à  $-78^\circ C$  durant 30 minutes avant que 13.9 ml (100 mmol, 5 éq) de  $Et_3N$  ne soient ajoutés à cette température. Après agitation à  $0^\circ C$  durant 30 minutes puis 1 heure à T.A., 50 ml d' $H_2O$  sont ajoutés. Après dilution avec du  $CH_2Cl_2$  et séparation des phases, la phase organique est lavée successivement une solution aqueuse de HCl 2M, puis  $NaHCO_3$  saturée et enfin avec NaCl saturée. La phase organique est ensuite séchée sur  $MgSO_4$  et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On obtient 2.833 g (94 %) d'un liquide jaune dont la pureté, contrôlée par RMN  $^1H$ , 200 MHz, est suffisante pour que le produit soit engagé sans autres purifications dans l'étape suivante.

Ce produit est commercial

16.4.3.4.3 Synthèse de 1-chloro-3-(triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanylidène)-propan-2-one (**177**)

Dans un bicol de 50 ml, on introduit 6.35 g (50 mmol) de dichloroacétone, 13.12 g (50 mmol, 1 éq) de triphénylphosphine et 25 ml de THF. Cette solution claire est agitée à reflux durant 4 heures, période durant laquelle un solide blanc précipite. Après retour à T.A., la suspension est filtrée sur verre fritté et le gâteau est lavé avec  $Et_2O$ . Après séchage sous vide de pompe à huile, 17.74 g (91 %) d'une fine poudre blanche sont obtenus.

Une solution de 2.42 g (22.8 mmol) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dans 15 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  désionisée est ajoutée rapidement, sous agitation magnétique, à une solution de 17.74 g (45.6 mmol) de CR 2-31 dans 20 ml de MeOH. On observe la formation d'un précipité blanc. Le mélange est ensuite dilué par 90 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  et après 2 heures, le précipité est récupéré par filtration sur fritté. Après séchage sous vide de pompe à huile, 15.38 g (96 %) d'une fine poudre blanche sont obtenus.

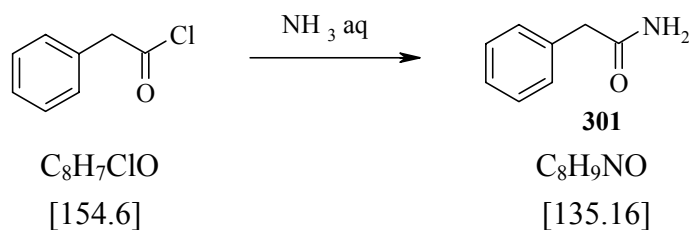
F : 177-178°C

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.67-7.45 (m, 15H, H aromatiques), 4.28 (d,  $J(\text{H-P})=23.9$ , 1H, H-C(3)), 4.02 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(1)$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 185.1 (C(2)), 133.1, 133.0, 132.3, 129.0, 128.9, 126.2 (d,  $J(\text{C-P})=91.3$ , C quaternaires phényl), 51.4 (d,  $J(\text{C-P})=114.5$ , C(3)), 47.4 et 47.2 (C(1))

$^{31}\text{P-RMN}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) :  $\delta=16.9$  ppm

#### 16.4.3.4.4 Synthèse du 2-phényl acétamide (**301**)



Selon Kent et al. [216], dans un ballon de sulfonation de 250 ml, surmonté d'une ampoule à brome de 25 ml et d'un thermomètre, 37 ml d'ammoniaque (~ 24 %) aqueux sont refroidis à  $-10^\circ\text{C}$ . On ajoute ensuite, goutte à goutte, 11.575 g (74 mmol) de chlorure de phényl acétyle, de façon à ce que la température interne ne dépasse pas  $15^\circ\text{C}$ . A la fin de l'ajout, l'agitation est maintenue 1h à  $-10^\circ\text{C}$  puis 1h à température ambiante. L'excès d'ammoniaque est ensuite évaporé sous vide de trompe à eau, en chauffant le mélange réactionnel à  $40^\circ\text{C}$ . Le résidu obtenu est ensuite repris dans AcOEt puis extrait 2 fois avec  $\text{H}_2\text{O}$ . La phase organique est ensuite séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu est recristallisé à chaud dans AcOEt. On recueille ainsi 7.579 g (65 %) d'un produit cristallisé sous forme de paillettes blanches.

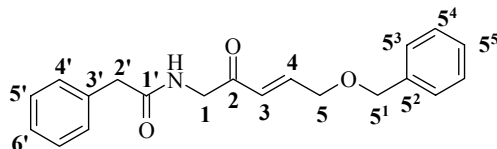
F : 155-156°C

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.40-7.28 (m, 5H, H aromatiques), 3.60 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2)$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 173.6 (C(1)), 134.8 (C(3)), 129.3 et 129.0 (C(4) & C(5)), 127.4 (C(6)), 43.3 (C(2)).



éq) de 2-benzyloxyacétaldéhyde (**172**) dans 5 ml de benzène. La solution est chauffée à reflux durant 10 heures. Après retour à T.A., les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du mélange AcOEt / n-hexane (85 :15). On obtient 3.15 g (65 %) de produit désiré sous forme d'un solide marron clair.



**Rf** : AcOEt pur : 0.37 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

**F** : 69-71°C

**IR (pastille de KBr)** : 3348m, 3084w, 3062w, 3041m, 2935m, 2861m, 2843m, 1686m, 1645vs, 1510m, 1493m, 1454m, 1438m, 1386m, 1364m, 1328m, 1246w, 1213m, 1150m, 1117s, 1033m, 1019m, 971m, 922w, 769w, 743m, 727m, 698m, 657m, 609m, 553vw, 535m, 510m, 492vw, 467w, 417vw

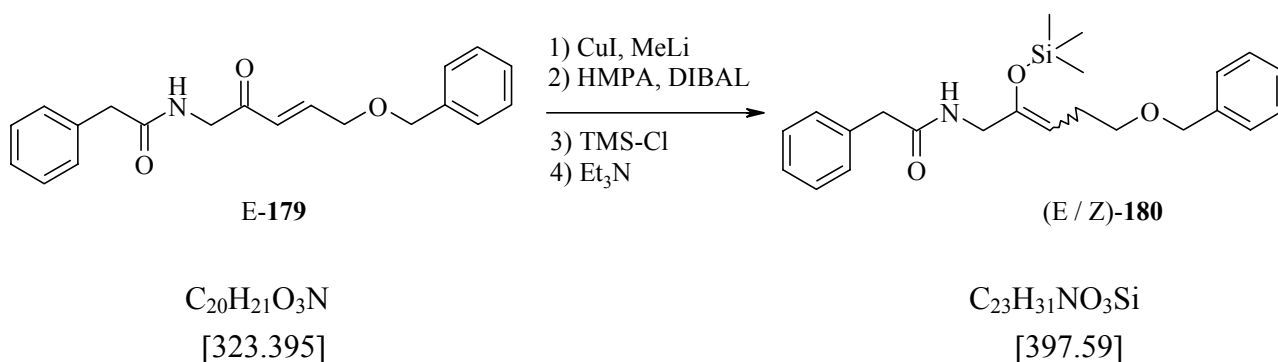
**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)** : 7.40-7.30 (m, 10H, H aromatiques), 6.96 (dt, <sup>3</sup>J(3,4)=16, <sup>4</sup>J(3,5)=4.02, 1H, H(C(3))), 6.43 (dt, <sup>3</sup>J(4,3)=16, <sup>3</sup>J(4,5)=2.07, 1H, H(C(4))), 6.35 (s large, 1H, NH), 4.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>(C(5<sup>1</sup>))), 4.30 (d, 2H, <sup>3</sup>J(1,NH)=4.47, H<sub>2</sub>(C(1))), 4.22 (dd, 2H, <sup>3</sup>J(4,5)=2.09, <sup>4</sup>J(3,5)=3.99, H<sub>2</sub>(C(5))), 3.64 (s, 2H, H<sub>2</sub>(C(2')))

**<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K)** : 194.01 C(2), 171.48 C(1'), 144.85 C(3), 137.83 C(5<sup>2</sup>), 134.95 C(3'), 129.81 (C(4')+C(4'')), 129.40 (C(5<sup>4</sup>)+C(5<sup>4'</sup>) ou C(5')+C(5'')), 128.95 (C(5<sup>4</sup>)+C(5<sup>4'</sup>) ou C(5')+C(5'')), 128.39 (C(5<sup>5</sup>) ou C(6')), 128.09 (C(5<sup>3</sup>) ou C(5<sup>3'</sup>)), 127.81 (C(5<sup>5</sup>) ou C(6')), 126.35 C(4), 73.42 C(5<sup>1</sup>), 68.94 C(5), 48.22 C(1), 43.93 C(2')

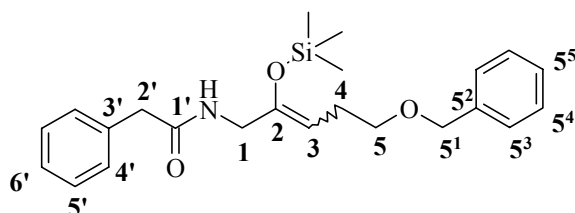
**MS (ESI(+))** : [M+Na]<sup>+</sup> = 346.2

|  |          |         |         |
|--|----------|---------|---------|
| <b>Analyses élémentaires</b> : calculées | C: 74.28 | H: 6.55 | N: 4.33 |
| trouvées                                 | C: 74.47 | H: 6.76 | N: 4.18 |

#### 16.4.3.4.7 Synthèse du (E / Z) N-(5-benzyloxy-2-triméthylsilyloxy-pent-2-ènyle)-2-phényl-acétamide (**180**)



A une suspension de 19 mg (0.1 mmol, 0.05 éq.) d'iodure de cuivre dans 5 ml de THF, refroidie à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 62.5  $\mu\text{l}$  (0.1 mmol, 0.05 éq.) de méthyle lithium ( $\approx 1.6\text{ M}$  dans  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Cette solution jaune orange est refroidie à  $-50^{\circ}\text{C}$ , puis on lui ajoute successivement 0.52 ml (3 mmol, 1.5 éq.) de HMPA et 1.83 ml (2.2 mmol, 1.1 éq.) d'hydruure de diisobutyl aluminium ( $\approx 1.2\text{ M}$  dans le toluène). Après 30 min d'agitation, on introduit goutte à goutte une solution de 646 mg (2 mmol, 1 éq.) de (*E*)-*N*-(5-Benzyloxy-2-oxo-pent-3-ènyl)-2-phényl-acétamide (**179**) dans 5 ml de THF. La solution rouge orange ainsi obtenue est agitée 4h à  $-50^{\circ}\text{C}$  avant d'être quenchée avec 239 mg (2.2 mmol, 1.1 éq.) de triméthylchlorosilane. On laisse le milieu revenir lentement à température ambiante et l'agitation est poursuivie durant 20h. La solution se décolore en jaune très pâle. On ajoute enfin 222 mg (2.2 mmol, 1.1 éq.) de triéthylamine, les solvants sont éliminés sous vide de trompe à eau et le résidu est purifié sur courte colonne chromatographique par élution de pentane puis du mélange pentane / AcOEt (75 :25). On recueille 181 mg (22 %) d'énol désiré, sous forme d'un mélange *E* / *Z* (3 : 1). Ce produit est très sensible à l'hydrolyse.



**R<sub>f</sub>** (pentane / AcOEt 7 :3): 0.33 (UV,  $\text{KMnO}_4$ )

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Isomère (*Z*) : 7.40-7.23 (m, 10H, H aromatiques), 5.61 (br s, 1H, NH), 4.64 (t,  $^3\text{J}(3,4)=7.0$ , 1H, H-C(3)), 4.51 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(5^1)$ ), 3.77 (d,  $^3\text{J}(1, \text{NH})=5.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(1)$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2')$ ), 3.42 (t,  $^3\text{J}(5,4)=6.9$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(5)$ ), 2.30 (q,  $^3\text{J}(4, 5)\approx^3\text{J}(4, 3)\approx 6.9$ ,  $\text{H}_2\text{-C}(4)$ ), 0.14 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

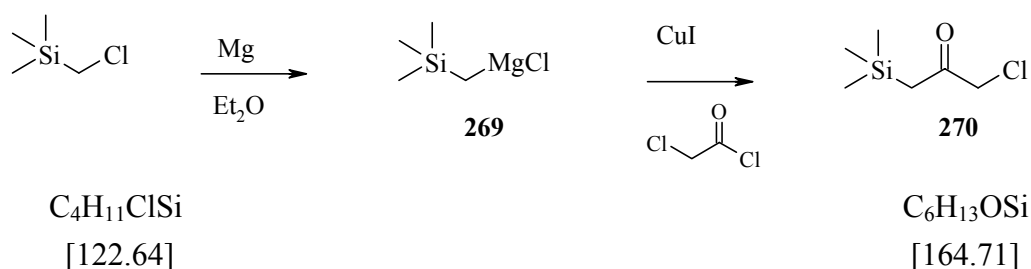
Isomère (*E*) : 7.40-7.23 (m, 10H, H aromatiques), 5.82 (br s, 1H, NH), 4.75 (t,  $^3\text{J}(3,4)=7.8$ , 1H, H-C(3)), 4.49 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(5^1)$ ), 3.88 (d,  $^3\text{J}(1, \text{NH})=5.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(1)$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2')$ ), 3.44 (t,  $^3\text{J}(5,4)=6.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(5)$ ), 2.31 (m,  $^3\text{J}(4, 5)=6.4$ ,  $^3\text{J}(4, 3)\approx 7.7$ ,  $\text{H}_2\text{-C}(4)$ ), 0.11 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Isomère (*Z*) : 170.55 (C(1')), 147.00 (C(2)), 138.37 (C(5<sup>2</sup>)), 134.47 (C(3')), 128.92, 128.29, 127.59 et 127.18 (C(5<sup>3</sup>), C(5<sup>4</sup>), C(4'), C(5')), 129.34 et 127.50 (C(5<sup>5</sup>) et C(6')), 106.27 (C(3)), 72.76 (C(5<sup>1</sup>)), 69.56 (C(5)), 44.08 (C(1)), 43.75 (C(2')), 25.85 (C(4)), 0.30 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

Isomère (*E*) : 170.505 (C(1')), 147.79 (C(2)), 138.30 (C(5<sup>2</sup>)), 134.85 (C(3')), 129.41, 128.87, 128.33 et 127.62 (C(5<sup>3</sup>), C(5<sup>4</sup>), C(4'), C(5')), 128.96 et 127.54 (C(5<sup>5</sup>) et C(6')), 105.74 (C(3)), 72.89 (C(5<sup>1</sup>)), 70.16 (C(5)), 43.58 (C(1)), 39.48 (C(2')), 27.10 (C(4)), 0.00 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

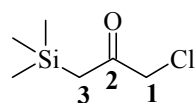
## 16.4.4 Synthèse du (1-chlorométhyl-vinyloxy)-triméthyl-silane (271)

## 16.4.4.1 Synthèse du 1-chloro-3-triméthylsilanyl-propan-2-one (270)



Dans un ballon de sulfonation de 500 ml, on place 6.24 g (256.5 mmol) de tournure de magnésium, préalablement dégraissé, dans 40 ml d'Et<sub>2</sub>O, ainsi que quelques cristaux d'iode. On ajoute ensuite, à l'aide d'une ampoule à brome, une solution de 25 g (203.8 mmol) de chlorure de triméthylsilylméthyle dans 40 ml d'Et<sub>2</sub>O. Une fois la réaction initiée, l'agitation mécanique est enclenchée et l'ajout est ajusté de façon à maintenir un reflux modéré. Une fois l'ajout terminé, le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant 30 minutes.

A cette solution grise refroidie à T.A., on ajoute 38.81 g (203.8mmol) de CuI puis 90 ml de THF. Cette suspension kaki est refroidie à -40 °C à l'aide d'un kryostat. On ajoute alors, goutte à goutte, une solution de 14.43 ml (181.3 mmol) de chlorure de chloroacétyle dans 80 ml de THF. L'agitation est ensuite poursuivie à -40°C durant 90 minutes. Au mélange réactionnel marron ainsi obtenu, on ajoute 240 ml H<sub>2</sub>O. Cette émulsion grise est filtrée sur célite. Le mélange est ensuite extrait 4 fois à Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On recueille alors 24.95 g de résidu qui est purifié par distillation sous vide de trompe à eau. On obtient 14.08 g (47 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1) : 0.62 (UV, KMnO<sub>4</sub>)

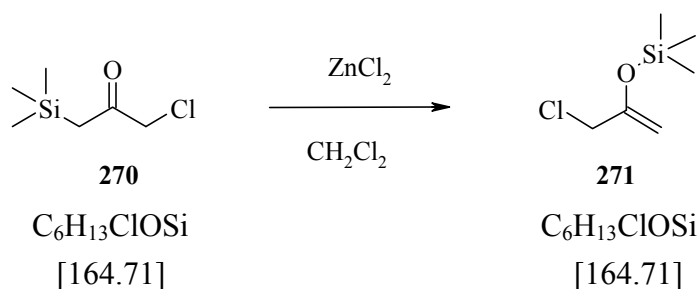
**E<sub>b</sub>** : 79 °C sous P= 18 mm Hg.

**IR** (film) : 2958s, 2899m, 1950vw, 1716s, 1405m, 1299m, 1253s, 1191s, 1100s, 1068m, 1039m, 912m, 853vs, 808m, 766m, 705m, 672m, 606w, 580w, 486w

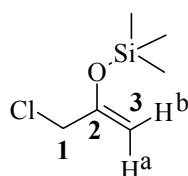
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 3.98 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(1)), 2.40 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(3)), 0.13 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 201.0 (C(2)), 49.0 (C(1)), 34.8 (C(3)), -1.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**ESI-MS**: [M+Na]<sup>+</sup>=187.1

16.4.4.2 Synthèse du (1-Chlorométhyl-vinyloxy)-triméthyl-silane (**271**)

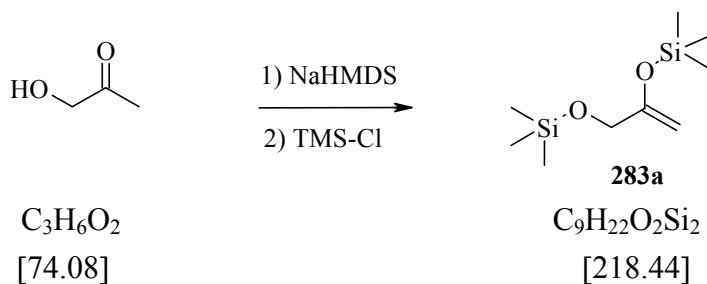
Dans un bicol de 50 ml, on ajoute 68 mg (0.5 mmol) de  $\text{ZnCl}_2$  que l'on place sous vide de pompe à huile. Le solide est alors chauffé jusqu'à fusion pour éliminer toute trace d'eau. Après refroidissement jusqu'à T.A., on ajoute 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sous atmosphère d'Argon puis 1.647 g (10 mmol) de 1-chloro-3-triméthylsilanyl-propan-2-one (**270**). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après 1h de réaction, le réarrangement de Brooke est terminé, puis engagé tel quel dans la réaction de condensation aldolique.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1) : 0.67 (UV,  $\text{KMnO}_4$ )

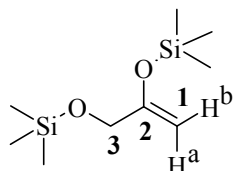
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4,46 (d,  $^2J(3a,3b) = 1.44$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-C}(3)$ ), 4,28 (d,  $^2J(3a,3b) = 1.52$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-C}(3)$ ), 3,91 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(1)$ ), 0,27 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 154.47 (C(2)), 94.47 (C(3)), 46.80 (C(1)), 0.44 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

16.4.5 Synthèse du 2,3-bis triméthylsilanyloxy propène (**283a**)

A une solution de 5.5 ml (11 mmol, 2.2 éq.) de NaHMDS ( $\approx 2\text{M}$  dans THF) dans 35 ml de THF, refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ , on ajoute goutte à goutte 370 mg (5 mmol, 1 éq.) d'hydroxyacétone. Après une heure sous agitation magnétique, à cette température, on ajoute lentement une solution de 1.195 g (11 mmol, 2.2 éq.) de triméthylchlorosilane dans 2 ml de THF. Cette solution est agitée 1 h supplémentaire à  $-78^\circ\text{C}$  avant d'être quenchée avec 2 ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le mélange réactionnel est alors versé sur une ampoule à décanter contenant du pentane et une

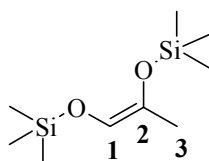
solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Après séparation des phases, la phase organique est lavée une seconde fois avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. On récupère ainsi 864 mg d'un liquide jaune pâle qui est purifié par distillation au four à boules (montage composé de 4 boules, dont une est hors du four), sous vide de trompe à eau ( $P=14$  mm Hg,  $T(\text{au fond du four})=130^\circ\text{C}$ ). On recueille ainsi 569 mg (52 %) d'un liquide jaune pâle. Le rapport des isomères (**283a**: **284a**) est de 7 :3



**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4.41 (q,  $^2J(1a, 1b)\approx^4J(1a, 3)=1.2$ , 1H,  $\text{H}_a\text{-C}(1)$ ), 4.22 (q,  $^2J(1b, 1a)\approx^4J(1b, 3)=0.9$ , 1H,  $\text{H}_b\text{-C}(1)$ ), 3.92 (t,  $^4J(3, 1a)\approx^4J(3, 1b)=1.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(3)$ ), 0.23 et 0.15 (2xs, 9H chacun,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

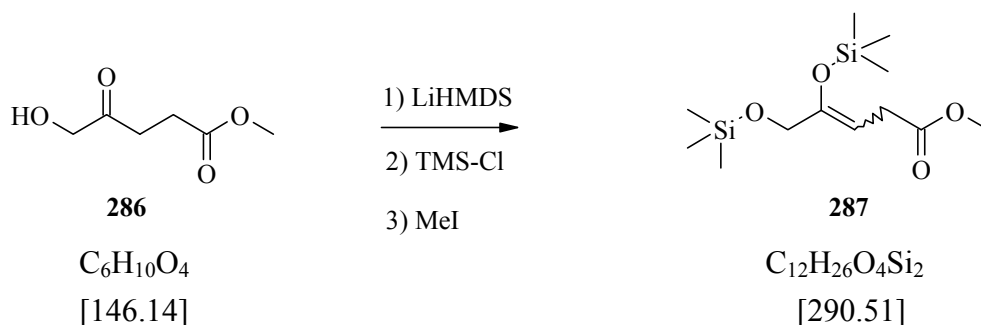
**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 157.6 (C(2)), 89.6 (C(1)), 63.6 (C(3)), 0.1 et  $-0.5$  (2x $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

Isomère Z non désiré (**284a**) :

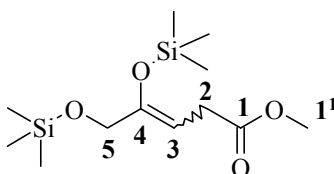


**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 5.57 (q,  $^4J(1, 3)=1.2$ , 1H,  $\text{H-C}(1)$ ), 1.62 (d,  $^4J(3, 2)=1.2$ , 3H,  $\text{H}_3\text{-C}(3)$ ), 0.19 et 0.18 (2xs, 9H chacun,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 133.6 (C(2)), 120.6 (C(1)), 18.3 (C(3)), 0.7 et  $-0.4$  (2x $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

16.4.6 Synthèse de 4,5-Bis-triméthylsilanyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**287**)

A 22 ml (22 mmol) d'une solution 1M de LiHMDS dans le THF, placée dans un ballon bicol de 100 ml et refroidie à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , on ajoute par canule une solution de 1.461 g (10 mmol) de 5-hydroxy-4-oxo-pentanoate de méthyle (**286**) dans 30 ml de THF. Cette solution rouge orange est agitée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 2 heures, puis on ajoute 2.39 g (22 mmol) de triméthylchlorosilane. L'agitation est poursuivie 1 heure à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  puis on introduit 1.372 ml (22 mmol) de iodure de méthyle. Le bain de refroidissement est ensuite enlevé et la solution jaune résultante est réchauffée jusqu'à T.A. Le mélange réactionnel est ensuite transféré dans un ballon de 250 ml et re concentré par élimination par évaporation rotative des solvants. Le résidu est alors repris dans 100 ml de pentane et filtré sur célite afin d'éliminer les sels. Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le liquide jaune obtenu est purifié par distillation au four à boules, sous vide de pompe à huile. On recueille alors 1.904 g (65 %) d'un liquide jaune pâle.



**R<sub>f</sub>** (n-hexane/AcOEt 1:1) : 0.74 (KMnO<sub>4</sub>)

**IR** (film) : 2957m, 2902m, 1744s, 1677m, 1630w, 1436m, 1364m, 1317m, 1252s, 1196m, 1167m, 1118m, 1064m, 1014m, 948w, 846vs, 756m, 692w, 647w, 494vw, 410w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.96 (tt, 1H, <sup>3</sup>J= 7.1, <sup>4</sup>J=1.0, HC(3)), 3.96 (d, 2H, <sup>4</sup>J=1.0, H<sub>2</sub>C(5)), 3.68 (s, 1H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.08 (d, 2H, <sup>3</sup>J= 7.1, H<sub>2</sub>C(2)), 0.21 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 172.63 (C(1)), 151.45 (C(4)), 100.37 (C(3)), 63.80 (C(5)), 51.62 (C(1<sup>1</sup>)), 30.66 (C(2)), 0.64 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.58 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

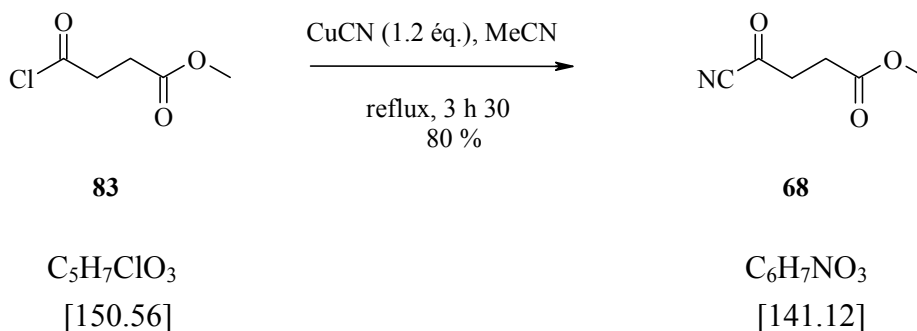
**MS** (ESI(+)) : [M+Na]<sup>+</sup> = 313.3

**HR-MS** : 313.1263 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée : 313.1261)

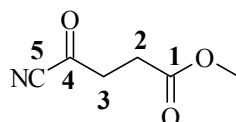
## 16.5 Réaction aldol dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un cyanure d'acyle

### 16.5.1 Synthèse des cyanures d'acyle

#### 16.5.1.1 4-cyano-4-oxo-butyrates de méthyle (**68**)



Selon A. Chaperon [74], 15.02 g (167.75 mmol, 1.2 \acute{e}q.) de cyanure de cuivre (I) et 350 ml d'acétonitrile sont introduits dans un bicol de 500 ml muni d'un réfrigérant à spirales. Après mise en route de l'agitation, 21.11 g (17.1 ml, 140.10 mmol, 1.0 \acute{e}q.) de chlorure de 3-carbométhoxypropionyle (**96**) sont ajoutés goutte à goutte en 10 min. et le mélange réactionnel hétérogène blanchâtre est chauffé à reflux ( $T_{\text{cont}}$  : 100°C) pendant 3 h 30. Après 10 min. de reflux, le sel est complètement dissout et la solution homogène est jaunâtre. Après refroidissement à t.a. (la solution devient rapidement noire en refroidissant), le mélange réactionnel est évaporé jusqu'à env. 50 ml, augmenté de 150 ml de dichlorométhane (formation d'un précipité gris) puis placé au réfrigérateur pendant la nuit. Le mélange noir est filtré sur verre fritté (porosité 4), le précipité est rincé avec un peu de dichlorométhane et le filtrat est évaporé à sec au RV. Le liquide noir obtenu (contient encore du solide) est distillé au four à boules à pression réduite ( $p$  : 0.05 mmHg,  $T_{\text{four}}$  : 40 – 100°C) pour donner 15.86 g (80 %) d'un liquide incolore.

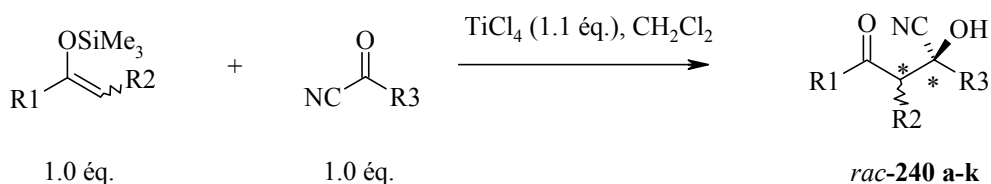


$n_D$  : 1.4320 (19°C).

**IR** (film KBr) : 3006m, 2958m, 2854w, 2224m, 1786m, 1729vs, 1441s, 1415s, 1366s, 1322s, 1212s, 1179s, 1088s, 1037m, 989m, 959m, 912m, 844m, 791w, 760w, 679w.

**$^1\text{H-RMN}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05 (triplétoïde,  $^3\text{J}(3,2) \approx 6.2$ ,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ), 2.72 (triplétoïde,  $^3\text{J}(2,3) \approx 6.2$ ,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 175.3 (C(4)), 171.3 (C(1)), 113.0 (C(5)), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.8 (C(3)), 27.0 (C(2))

16.5.2 Couplage aldol : synthèse des  $\beta$ -cétocyanhydrines16.5.2.1  $\beta$ -Cétocyanhydrines, procédure générale PG 1

| Composé         | R1                                 | R2  | R3  | Temp. | Durée  | Rend. |
|-----------------|------------------------------------|---|---|-------|--------|-------|
| <i>rac-240a</i> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>    | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 1 h 30 | 93 %  |
| <i>rac-240b</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 73 %  |
| <i>rac-240c</i> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — |   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 64 %  |
| <i>rac-240d</i> | Ph <sub>t</sub> CH <sub>2</sub>    | H   | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 58 %  |
| <i>rac-240e</i> | CH <sub>3</sub>                    | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | -80°C | 2 h    | 70 %* |
| <i>rac-240f</i> | Ph <sub>t</sub> CH <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | -20°C | 17 h   | 32 %* |
| <i>rac-240g</i> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -20°C | 2 h 30 | 80 %  |
| <i>rac-240h</i> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>    | CH <sub>3</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -80°C | 2 h    | 80 %  |
| <i>rac-240i</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | -80°C | 2 h    | 95 %* |
| <i>rac-240j</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | -40°C | 6 h    | 15 %  |
| <i>rac-240k</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | H   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -80°C | 2 h    | 64 %  |

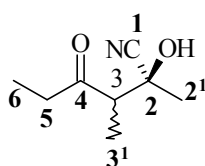
\* Rendement brut car le produit s'hydrolyse sur silice.

**Schéma 134:** synthèse des *rac*- $\beta$ -cétocyanhydrines **240a-k**.

D'après Kraus et al. [180], 1.5 mmol (1.0 éq.) de cyanure d'acyle dans 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont introduits dans un bicol de 25 ml. Après mise en route de l'agitation et refroidissement à -80°C, ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) sont introduits goutte à goutte en 5 min puis 1.5 mmol (1.0 éq.) d'éther triméthylsilylé d'énol goutte à goutte en 5 min. (changement de couleur de la solution). Le mélange réactionnel est agité pendant le temps et la température indiquée dans le tableau ci-dessus (variation de la température durant la réaction  $\Delta p \pm 20^\circ\text{C}$ ). Au milieu réactionnel est ensuite additionné, à froid, de 10 ml d'eau (formation de vapeurs blanches, la solution change de couleur) et extrait 3 fois avec 10 ml de CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées à sec au RV puis à la pompe. Les produits obtenus sont purifiés soit par flash-colonne chromatographique soit par distillation au four à boules ou utilisé sans purifications supplémentaire pour l'*O*-acétylation (\*).

16.5.2.2 *Rac*-2-hydroxy-2,3-diméthyl-4-oxo-hexanenitrile (**240a**)

Selon la PG1, 103 mg (1.49 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 240 mg (1.52 mmol, 1.0 éq.) de triméthylsiloxyhex-1-ène (**145**) (la solution devient rouge foncé) sont engagés pour donner 226 mg (96 %) d'un liquide verdâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 15 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 155 mg (66 %) d'un liquide visqueux jaunâtre. La chromatographie sur colonne permet de séparer partiellement les deux diastéréoisomères formés. Dans une autre expérience, 430 mg (97 %) de liquide verdâtre brut sont purifiés par distillation au four à boules à pression réduite (p : 0.05 mmHg, T<sub>four</sub> : 50 – 150°C) pour donner 413 mg (93 %) d'un liquide visqueux incolore.



C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (155.20)

R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.42 + 0.38 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre rapide par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

n<sub>D</sub> : 1.4392 (23°C).

GC2 : t<sub>R</sub>(P2) : 2.4 (53 %, **dia1**), 2.5 (47 %, **dia2**)

IR (film KBr) : 3424w, 2983m, 2943m, 2885w, 1756vs, 1720s, 1460m, 1411m, 1372s, 1230s, 1144m, 1098m, 1017m, 976m, 948m, 914w, 857w, 806w, 757w, 667w, 608w.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 54 : 46

**Diastéréoisomère 1** (R<sub>f</sub> : 0.42, 54 %) : 4.84 (s, 1H, OH), 2.90 (q, <sup>3</sup>J(3,3<sup>1</sup>) = 7.3, 1H, HC(3)), 2.65 (dq, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 18.4, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>A</sub>C(5)), 2.57 (dq, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 18.4, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>B</sub>C(5)), 1.52 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)), 1.20 (d, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3) = 7.3, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.09 (t, <sup>3</sup>J(6,5) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(6)).

**Diastéréoisomère 2** (R<sub>f</sub> : 0.38, 46 %) : 4.52 (s, 1H, OH), 2.74 (q, <sup>3</sup>J(3,3<sup>1</sup>) = 7.5, 1H, HC(3)), 2.66 (dq, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 18.3, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>A</sub>C(5)), 2.48 (dq, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 18.3, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>B</sub>C(5)), 1.61 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)), 1.41 (d, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3) = 7.5, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.09 (t, <sup>3</sup>J(6,5) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(6)).

<sup>13</sup>C-RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) :

**Diastéréoisomère 1** (R<sub>f</sub> : 0.42, 54%) : 216.2 (C(4)), 121.8 (C(1)), 68.3 (C(2)), 51.4 (C(3)), 36.1 (C(5)), 24.3 (C(2<sup>1</sup>)), 10.3 (C(3<sup>1</sup>)), 7.2 (C(6)).

**Diastéréoisomère 2** (R<sub>f</sub> : 0.38, 46%) : 214.5 (C(4)), 120.1 (C(1)), 70.0 (C(2)), 53.7 (C(3)), 35.1 (C(5)), 26.2 (C(2<sup>1</sup>)), 13.3 (C(3<sup>1</sup>)), 7.4 (C(6)).

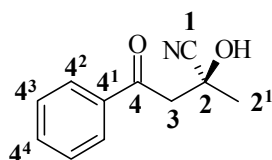
ESI-MS : [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>=139

HR-MS : 333.1781 [2M+Na]<sup>+</sup> (calculée: 333.1784)

**Analyses élémentaires** : calculées. : C 61.91, H 8.44, N 9.03 ; trouvées : C 61.83, H 8.88, N 10.05.

### 16.5.2.3 *Rac*-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**240b**)

Selon la PG1, 104 mg (1.51 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 289 mg (1.50 mmol, 1.0 éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**) (la solution devient orangeâtre au cours de la réaction) sont engagés pour donner 318 mg (>100%) d'un liquide verdâtre visqueux qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 15 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 206 mg (73%) d'une huile visqueuse incolore qui solidifie après une nuit au congélateur. Lors de la chromatographie, des impuretés jaunâtres ( $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1)  $\approx$  0.60) absorbant fortement à 254 nm sortent en premier de la colonne.



$C_{11}H_{11}NO_2$  (189.22)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.34 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre rapide par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC1** :  $t_R$  (P1) : 11.3 (94 %).

**IR** (film KBr) : 3413m, 3088w, 2990m, 2938m, 2920w, 2233w, 1664vs, 1597m, 1580m, 1450s, 1407s, 1388s, 1357m, 1305m, 1257m, 1224s, 1116s, 1067m, 1005m, 964m, 948m, 924m, 759s, 685s, 668m, 631m, 568m.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.97 – 7.95 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 7.68 – 7.63 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)), 7.54 – 7.50 (m, 2H, HC(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 5.14 (d,  $^4J(OH-2^1) = 0.9$ , 1H, OH), 3.68 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 18.0$ , 1H, H<sub>A</sub>C(3)), 3.21 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.0$ , 1H, H<sub>B</sub>C(3)), 1.73 (d,  $^4J(2^1-OH) = 1.0$ , 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)).

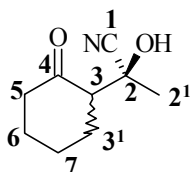
**$^{13}C$ -RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 198.7 (C(4)), 135.4 (C(4<sup>1</sup>)), 134.6 (C(4<sup>4</sup>)), 128.9 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.2 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 121.2 (C(1)), 65.5 (C(2)), 47.6 (C(3)), 27.6 (C(2<sup>1</sup>)).

**ESI-MS** :  $[M+Na]^+ = 212$

### 16.5.2.4 *Rac*-2-hydroxy-2-(2-oxocyclohexyl)-propionitrile (**240c**)

Selon la PG1, 100 mg (1.45 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 257 mg (1.52 mmol, 1.0 éq.) de triméthylsilyloxycyclohex-1-ène (**126**) (la solution devient rouge intense) sont engagés pour donner 214 mg (85 %) d'un liquide vert/brunâtre visqueux qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 17 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 161 mg (73 %) d'un

liquide visqueux légèrement jaunâtre. Quelques mg du liquide visqueux jaunâtre sont distillés au four à boules à pression réduite ( $p$  : 0.06 mmHg,  $T_{\text{four}}$  : 40 – 150°C) pour donner un liquide visqueux incolore.



$C_9H_{13}NO_2$  (167.21)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.34 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre rapide par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC1** :  $t_R$  (P1) : 7.7\* (11%), 11.3 (35%), 11.8 (49%).

\*même  $t_R$  que la dicétone correspondante.

**GC2** :  $t_R$  (P2) : 3.4 (36 %, **dia1**), 3.6 (64 %, **dia2**)

**IR** (film KBr) : 3449s (br.), 2944s, 2867s, 2237w, 1706vs, 1451s, 1430m, 1374s, 1312s, 1219m, 1149s, 1127s, 1090m, 1053m, 937m, 882w, 836w, 781w, 714w, 670w.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 40 : 60

**Diastéréoisomère 1** (40 %) : seuls 2 signaux distincts et attribuables : 5.05 (d,  $^3J(OH-2^1) = 0.9$ , 1H, OH), 1.56 (d,  $^3J(2^1-OH) = 0.7$ , 3H,  $H_3C(2^1)$ ). **Diastéréoisomère 2** (60 %) : seuls 3 signaux distincts et attribuables : 4.22 (s, 1H, OH), 2.75 (dd,  $^3J(3,3^1) = 12.5$ , 1H HC(3)), 1.56 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ). Les autres signaux sont : 2.56 - 1.60 (m, 17H, HC(3) **dia 1** et  $H_2C(5)$ ,  $H_2C(6)$ ,  $H_2C(7)$ ,  $H_2C(3^1)$  pour **dia 1** et **dia 2**).

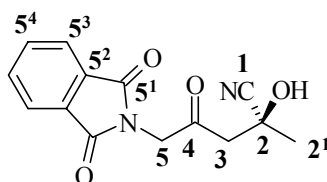
**$^{13}C$ -RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : **Diastéréoisomère 1** (40 %) : seuls 3 signaux distincts et attribuables : 213.0 (C(4)), 58.4 (C(3)), 25.2 (C(2<sup>1</sup>)). **Diastéréoisomère 2** (60 %) : seuls 3 signaux distincts et attribuables : 213.2 (C(4)), 57.6 (C(3)), 24.2 (C(2<sup>1</sup>)). Les autres signaux sont : 121.7 & 120.5 (C(1) **dia 1** & **dia 2**), 69.0 & 67.3 (C(2) **dia 1** & **dia 2**), 42.8 & 42.3 (C(5) **dia 1** & **dia 2**), 29.5, 28.0, 27.7, 26.5, 24.7, 24.4 correspondent à C(6), C(7) et C(3<sup>1</sup>) **dia 1** & **dia 2**.

**ESI-MS** :  $[M-H]^- = 166$

**HR-MS** : 190.0837  $[M+Na]^+$  (calculée: 190.0838)

#### 16.5.2.5 *Rac*-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-5-N-phtalimido-pentanenitrile (**240d**)

Selon la PG1, 104 mg (1.50 mmol, 1.3 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 311 mg (1.13 mmol, 1.0 éq.) de 3-*N*-phtalimido-(2-propényloxy)-triméthylsilane (**149**) (la solution devient brunâtre et très dense) sont engagés pour donner 338 mg (>100 %) d'un solide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique ( $h = 12$  cm,  $\varnothing = 2.5$  cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 179 mg (58 %) d'un solide blanchâtre.



$C_{14}H_{12}N_2O_4$  (272.26)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.24 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre rapide par traitement avec  $KMnO_4$ ).

F : 138 – 140°C.

GC2 :  $t_R$ (P2) : 8.7 (52 %), 8.8\* (32 %), 9.0 (16 %) signaux non résolus

\* $t_R$  identique à la 1, 3-dicétone correspondante

IR (film KBr) : 3491m (br.), 2966w, 2930w, 2237w, 1779m, 1720vs, 1613w, 1465w, 1420s, 1369m, 1314m, 1255w, 1192w, 1084m, 1063m, 980w, 869w, 803w, 744w, 716m, 624w.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.93 – 7.86 (m, 2H, HC( $5^3,5^3$ )), 7.82 – 7.73 (m, 2H, HC( $5^4,5^4$ )), 4.62 (d, AB,  $^2J(A,B) = 18.1$ , 1H,  $H_A C(5)$ ), 4.52 (d, AB,  $^2J(B,A) = 18.0$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 4.34 (d,  $^4J(OH,2^1) = 0.6$ , 1H, OH), 3.17 (d, AB,  $^2J(A,B) = 17.5$ , 1H,  $H_A C(3)$ ), 2.93 (d, AB,  $^2J(B,A) = 17.6$ , 1H,  $H_B C(3)$ ), 1.69 (d,  $^4J(2^1,OH) = 0.5$ , 3H,  $H_3 C(2^1)$ ).

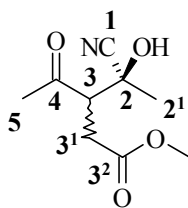
$^{13}C$ -RMN (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 201.3 (C(4)), 167.4 (C( $5^1,5^1$ )), 134.5 (C( $5^4,5^4$ )), 131.8 (C( $5^2,5^2$ )), 123.8 (C( $5^3,5^3$ )), 120.5 (C(1)), 65.0 (C(2)), 49.3 (C(3)), 46.8 (C(5)), 27.5 (C( $2^1$ )).

ESI-MS :  $[M+Na]^+ = 295$

HR-MS : 295.0687  $[M+Na]^+$  (calculée: 295.0689)

#### 16.5.2.6 *Rac*-2-hydroxy-3-méthyl-(méthoxycarbonylméthyl)-2-méthyl-pentanenitrile (**240e**)

Selon la PG1, 115 mg (1.62 mmol, 1.3 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.0 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 401 mg (1.98 mmol, 1.2 éq.) de (*E/Z*)-4-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**23**) (la solution devient orangeâtre) sont engagés pour donner 309 mg (93%) d'un liquide jaunâtre. Etant donné que le produit se dégrade sur la silice, ce dernier est utilisé tel quel pour la caractérisation. La  $^1H$ -RMN du brut montre la formation de trois composés avec un taux de conversion de 75 %. Deux composés correspondent aux diastéréoisomères de **240e** (93 %, rapport des diastéréoisomères 85 : 15) et le troisième composé (7 %) correspond au produit de couplage avec le 4-triméthylsilyloxy-pent-4-énoate de méthyle (**26**) présent dans l'éther triméthylsilylé d'énol de départ. La caractérisation complète du produit *O*-acétylé est donnée plus loin.



$C_9H_{13}NO_4$  (199.91)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.31 + 0.26 (+ 0.16) (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre rapide par traitement avec  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 15 : 85

**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : ?, 15 %) : seuls 3 signaux distincts et attribuables : 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $H_3C(5)$ ), 1.53 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ), le signal OH n'est pas visible. **Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : ?, 58 %) : 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.35 (dd,  $^3J(3,3^1) = 10.3$ ,  $^3J(3,3^1) = 3.7$ , 1H, HC(3)), 2.97 (dd,  $^2J(M,A) = 17.3$ ,  $^3J(3^1,3) = 10.3$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.69 (dd,  $^2J(A,M) = 17.4$ ,  $^3J(3^1,3) = 3.7$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.39 (s, 3H,  $H_3C(5)$ ), 1.62 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ), le signal OH n'est pas visible.

$^{13}C$ -RMN (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) :

**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : ?, 15%) : 210.2 (C(4)), 171.8 (C(3<sup>2</sup>)), 120.7 (C(1)), 68.1 (C(2)), 53.5 (C(3)), 52.3 ( $OCH_3$ ), 33.6 (C(3<sup>1</sup>)), 32.5 (C(5)), 24.4 (C(2<sup>1</sup>)).

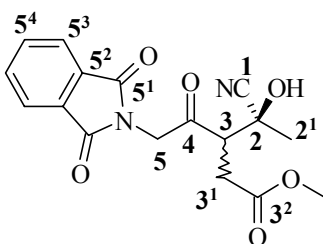
**Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : ?, 85%) : 209.0 (C(4)), 171.8 (C(3<sup>2</sup>)), 119.9 (C(1)), 68.8 (C(2)), 54.7 (C(3)), 52.3 ( $OCH_3$ ), 33.0 (C(3<sup>1</sup>)), 32.4 (C(5)), 26.3 (C(2<sup>1</sup>)).

ESI-MS :  $[M-HCN+Na]^+ = 195$

HR-MS : 222.07299  $[M+Na]^+$  (calculée: 222.07367)

#### 16.5.2.7 *Rac*-2-hydroxy-2-méthyl-3-(méthoxycarbonylméthyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentanitrile (**240f**)

Selon la PG1, 217 mg (3.14 mmol, 1.5 éq.) de pyruvonitrile (**231**), ~0.36 ml (3.30 mmol, 1.6 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 499 mg (2.07 mmol, 1.0 éq.) de (*E/Z*)-5-N-phthalimido-4-triméthylsilanyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**67**) (la solution devient orange/rouge) sont engagés pour donner 527 mg (74 %) d'une huile jaunâtre visqueuse. Etant donné que le produit se dégrade sur la silice, ce dernier est utilisé tel quel pour la caractérisation. La  $^1H$ -RMN du brut montre la formation des deux diastéréoisomères avec un taux de conversion de 42 %.



$C_{17}H_{16}N_2O_6$  (344.33)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.26 + 0.17 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre très lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC2** :  $t_R(P2)$  : 10.5 (52 %), 12.9 (47 %)

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 42 : 58

**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : ?, 42 %) : 7.87 – 7.82 (m, 2H,  $HC(5^3,5^3')$ ), 7.75 – 7.70 (m, 2H,  $HC(5^4,5^4')$ ), 4.85 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 18.3$ , 1H,  $H_A C(5)$ ), 4.83 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.3$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.69 (dd,  $^3J(3,3^1) \approx 11.4$ ,  $^3J(3,3^1) \approx 3.3$ , 1H,  $HC(3)$ ), 2.96 (dd,  $^2J(M,A) = 17.3$ ,  $^3J(3^1,3) = 11.3$ , 1H,  $HC(3^1)$ ), 2.76 (dd,  $^2J(A,M) = 17.3$ ,  $^3J(3^1,3) = 3.2$ , 1H,  $HC(3^1)$ ), 1.58 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ), le signal OH n'est pas visible. **Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : ?, 58 %) : 7.87 – 7.82 (m, 2H,  $HC(5^3,5^3')$ ), 7.75 – 7.70 (m, 2H,  $HC(5^4,5^4')$ ), 4.92 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 18.2$ , 1H,  $H_A C(5)$ ), 4.72 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.2$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.43 (dd,  $^3J(3,3^1) = 11.4$ ,  $^3J(3,3^1) = 3.3$ , 1H,  $HC(3)$ ), 3.13 (dd,  $^2J(M,A) = 17.4$ ,  $^3J(3^1,3) = 11.4$ , 1H,  $HC(3^1)$ ), 2.69 (dd,  $^2J(A,M) = 17.4$ ,  $^3J(3^1,3) \approx 3.4$ , 1H,  $HC(3^1)$ ), 1.74 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ), le signal OH n'est pas visible.

$^{13}C$ -RMN (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) :

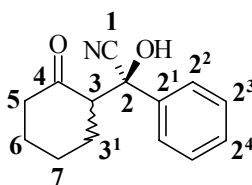
**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : ?, 42 %) : 201.8 (C(4)), 171.2 (C(3<sup>2</sup>)), 167.7 (C(5<sup>1</sup>)), 134.3 (C(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 131.8 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 123.6 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 120.3 (C(1)), 68.9 (C(2)), 51.5 ( $OCH_3$ ), 49.1 (C(5)), 32.8 (C(3<sup>1</sup>)), 23.6 (C(2<sup>1</sup>)), signal de (C(3)) est superposé. **Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : ?, 58 %) : 202.2 (C(4)), 171.3 (C(3<sup>2</sup>)), 167.8 (C(5<sup>1</sup>)), 134.3 (C(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 131.8 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 123.6 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 119.0 (C(1)), 69.1 (C(2)), 52.8 (C(3)), 52.5 ( $OCH_3$ ), 49.0 (C(5)), 33.2 (C(3<sup>1</sup>)), 27.1 (C(2<sup>1</sup>)).

**ESI-MS** :  $[M-HCN+Na]^+ = 340$

**HR-MS** : 367.0909  $[M+Na]^+$  (calculée: 367.0900)

### 16.5.2.8 *Rac*-2-hydroxy-(2-oxocyclohexyl)-phényl-acétonitrile (**240g**)

Selon la PG1, 193 mg (1.50 mmol, 1.0 éq.) de cyanure de benzoyle (**224**), ~0.18 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 260 mg (1.50 mmol, 1.0 éq.) de triméthylsilyloxycyclohex-1-ène (**126**) (la solution devient orangeâtre) sont engagés pour donner 362 mg (>100 %) d'une huile jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 25 cm,  $\varnothing = 2.5$  cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 276 mg (80 %) d'une huile légèrement jaunâtre.



$C_{14}H_{15}NO_2$  (229.28)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.44 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre par traitement avec  $KMnO_4$ ).

$n_D$  : 1.5296 (23°C)

**GC1** :  $t_R$  (P1) : 16.6 (91 %).

**IR** (film KBr) : 3463m (br.), 3064m, 3031m, 2946s, 2866m, 1962w, 1699vs, 1602w, 1494m, 1451s, 1426m, 1381m, 1312m, 1257w, 1215m, 1184m, 1131s, 1074m, 1051m, 1029m, 961w, 926m, 890w, 858w, 784w, 750s, 701s, 669w.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 62 : 38

**Diastéréoisomère 1** (62 %) : seuls 4 signaux distincts et attribuables : 7.58 – 7.53 (m, 2H,  $HC(2^2,2^2')$ ), 5.62 (s, 1H, OH), 2.73 (dd,  $^3J(3,3^1) = 9.4$ , 1H,  $HC(3)$ ), 2.62 - 2.56 & 2.38 – 2.28 (2×m, 2H,  $H_2C(5)$ ). **Diastéréoisomère 2** (38 %) : seuls 4 signaux distincts et attribuables : 7.52 – 7.48 (m, 2H,  $HC(2^2,2^2')$ ), 4.82 (s, 1H, OH), 3.02 (dd,  $^3J(3,3^1) = 10.6$ , 1H,  $HC(3)$ ), 2.55 - 2.45 (m, 2H,  $H_2C(5)$ ). Les autres signaux sont : 7.45 – 7.34 (m, 6H,  $HC(2^3,2^3') + HC(2^4)$  **dia 1 & dia 2**), 2.16 – 2.06 & 1.90 – 1.40 (2×m, 12H,  $H_2C(6)$ ,  $H_2C(7)$ ,  $H_2C(3^1)$  pour **dia 1** et **dia 2**).

**$^{13}C$ -RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) :

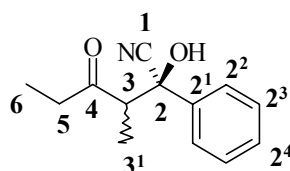
**Diastéréoisomère 1** (62 %) : 213.3 ( $C(4)$ ), 136.7 ( $C(2^1)$ ), 129.3 ( $C(2^4)$ ), 128.6 ( $C(2^3,2^3')$ ), 125.8 ( $C(2^2,2^2')$ ), 119.0 ( $C(1)$ ), 75.4 ( $C(2)$ ), 59.6 ( $C(3)$ ), 42.3 ( $C(5)$ ), 29.2 ( $C(3^1)$ ), 26.4 ( $C(6)$ ), 24.2 ( $C(7)$ ). **Diastéréoisomère 2** (38 %) : 214.0 ( $C(4)$ ), 136.7 ( $C(2^1)$ ), 128.7 ( $C(2^4)$ ), 128.6 ( $C(2^3,2^3')$ ), 125.1 ( $C(2^2,2^2')$ ), 121.2 ( $C(1)$ ), 71.5 ( $C(2)$ ), 59.8 ( $C(3)$ ), 42.9 ( $C(5)$ ), 28.6 ( $C(6)$ ), 28.0 ( $C(3^1)$ ), 24.7 ( $C(7)$ ).

**ESI-MS** :  $[M+Na]^+ = 252$

**HR-MS** : 252.0992  $[M+Na]^+$  (calculée: 252.0995)

### 16.5.2.9 *Rac*-2-hydroxy-3-méthyl-4-oxo-2-phényl-hexanenitrile (**240h**)

Selon la PG1, 394 mg (3.01 mmol, 1.0 éq.) de cyanure de benzoyle (**224**), ~0.36 ml (3.26 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 488 mg (3.08 mmol, 1.0éq.) de triméthylsiloxyhex-1-ène (**145**) (la solution devient orange foncée) sont engagés pour donner 637 mg (98 %) d'une liquide visqueux bleuâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 27 cm,  $\varnothing = 2.5$  cm, hexane/AcOEt 5 : 1) pour donner 524 mg (80 %) d'un liquide visqueux incolore.



$C_{13}H_{15}NO_2$  (217.27)

**$R_f$**  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.51 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

$n_D$  : 1.5008 (23°C).

**GC1** :  $t_R$  (P1) : 13.1 (96%).

**GC2** :  $t_R$ (P2) : 4.1 (42 %, **dia1**), 5.2 (55 %, **dia2**)

**IR** (film KBr) : 3417s (br), 3065m, 3033m, 2982s, 2941m, 2883m, 2240w, 1962w, 1698vs, 1601w, 1493m, 1453s, 1404s, 1380s, 1323m, 1249w, 1179m, 1153m, 1109m, 1068m, 1032m, 979m, 929m, 848w, 805w, 760s, 701s, 623m.

**$^1\text{H-RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 61 : 39

**Diastéréoisomère 1** (61 %) : 7.56 – 7.52 (m, 2H,  $\text{HC}(2^2,2^2')$ ), 7.45 – 7.35 (m, 3H,  $\text{HC}(2^3,2^3')$  &  $\text{HC}(2^4)$ ), 5.53 (s, 1H, OH), 3.16 (q,  $^3\text{J}(3,3^1) = 7.3$ ,  $\text{HC}(3)$ ), 2.70 (dq,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 18.4$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(5)$ ), 2.67 (dq,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{B,A}) = 18.4$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(5)$ ), 1.16 (t,  $^3\text{J}(6,5) = 7.2$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ), 0.94 (d,  $^3\text{J}(3^1,3) = 7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^1)$ ). **Diastéréoisomère 2** (39 %) : 7.56 – 7.52 (m, 2H,  $\text{HC}(2^2,2^2')$ ), 7.45 – 7.35 (m, 3H,  $\text{HC}(2^3,2^3')$  &  $\text{HC}(2^4)$ ), 5.08 (s, 1H, OH), 3.08 (q,  $^3\text{J}(3,3^1) = 7.3$ ,  $\text{HC}(3)$ ), 2.56 (dq,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 18.5$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(5)$ ), 2.28 (dq,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{B,A}) = 18.4$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(5)$ ), 1.31 (d,  $^3\text{J}(3^1,3) = 7.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^1)$ ), 0.99 (t,  $^3\text{J}(6,5) = 7.2$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(6)$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) :

**Diastéréoisomère 1** (61 %) : 217.0 (C(4)), 136.6 (C(2<sup>1</sup>)), 129.0 (C(2<sup>4</sup>)), 128.7 (C(2<sup>3,2<sup>3</sup>'</sup>)), 125.3 (C(2<sup>2,2<sup>2</sup>'</sup>)), 121.3 (C(1)), 73.0 (C(2)), 53.7 (C(3)), 36.4 (C(5)), 10.8 (C(3<sup>1</sup>)), 7.3 (C(6)).

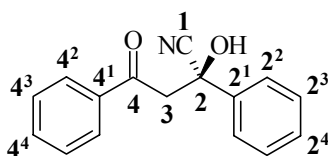
**Diastéréoisomère 2** (39 %) : 214.7 (C(4)), 138.1 (C(2<sup>1</sup>)), 129.3 (C(2<sup>4</sup>)), 128.8 (C(2<sup>3,2<sup>3</sup>'</sup>)), 125.4 (C(2<sup>2,2<sup>2</sup>'</sup>)), 118.8 (C(1)), 76.0 (C(2)), 54.8 (C(3)), 36.0 (C(5)), 13.3 (C(3<sup>1</sup>)), 7.2 (C(6)).

**ESI-MS** :  $[\text{M-HCN}+\text{Na}]^+ = 213$

**HR-MS** : 240.0991  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée: 240.0995)

#### 16.5.2.10 *Rac*-2-hydroxy-4-oxo-2,4-diphényl-butyronitrile (**240i**)

Selon la PG1, 669 mg (5.10 mmol, 1.0 éq.) de cyanure de benzoyle (**224**), ~0.61 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 964 mg (5.01 mmol, 1.0éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**) (la solution devient orangeâtre puis brunâtre au cours de la réaction) sont engagés pour donner 1.37 g (>100 %) d'une huile brunâtre. Etant donné que le produit se dégrade sur la silice (test CCM bidimensionnelle), ce dernier est utilisé tel quel pour la caractérisation. La CCM montre par ailleurs la formation d'impuretés jaunâtres (**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1)  $\approx$  0.60) qui absorbent fortement à 254 nm. La  $^1\text{H-RMN}$  du brut montre un taux de conversion de 95 %.



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (251.29)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.56 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

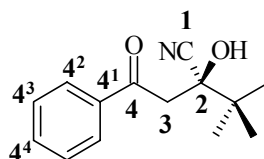
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Seuls 5 signaux distincts et attribuables : 8.17 – 8.15 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 7.81 – 7.77 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)), 5.74 (s, br, 1H, OH), 3.87 (d, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 18.0, 1H, H<sub>A</sub>C(3)), 3.41 (d, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 18.0, 1H, H<sub>B</sub>C(3)). Les autres signaux aromatiques HC(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>), HC(2<sup>2</sup>,2<sup>2'</sup>), HC(2<sup>3</sup>,2<sup>3'</sup>) et HC(2<sup>4</sup>) sortent en multiplets entre 7.98 – 7.94 et 7.68 – 7.40.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Seuls 6 signaux distincts et attribuables : 136.8 (C(4<sup>4</sup>)), 130.5 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 198.6 (C(4)), 120.3 (C(1)), 70.8 (C(2)), 50.0 (C(3)).

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=274

#### 16.5.2.11 *Rac*-2-tert-butyl-2-hydroxy-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**240j**)

Selon la PG1, 561 mg (5.05 mmol, 1.0 éq.) de cyanure de pivaloyle (**239**), ~0.61 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité jaunâtre) et 968 mg (5.03 mmol, 1.0 éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**) (la solution devient orangeâtre puis rouge foncée) sont engagés pour donner 856 mg (74 %) d'un solide brunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 16 cm, Ø = 4 cm, hexane/AcOEt 5 : 1 → 1 : 1) pour donner 170 mg (15 %) d'un solide jaunâtre. Quelques mg du solide jaunâtre sont recristallisés à t.a. dans un mélange hexane/Et<sub>2</sub>O 1 : 1 pour donner des cristaux incolores convenables pour une analyse aux rayons-X.



C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.29)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.53 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

**F** : 100 – 102°C.

**GC1** : t<sub>R</sub> (P1) : 14.2 (99%).

**IR** (film KBr) : 3465s (br.), 3064w, 2991m, 2962m, 2915m, 2877w, 2228w, 1667vs, 1597m, 1580m, 1470m, 1449m, 1396m, 1371s, 1355s, 1309m, 1216s, 1180m, 1118m, 1073m, 1016m, 999m, 964m, 886w, 829w, 799w, 726m, 688m, 612m, 569m.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.00 – 7.96 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 7.67 – 7.63 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)), 7.56 – 7.50 (m, 2H, HC(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 5.42 (s, 1H, OH), 3.67 (d, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 17.6, 1H, H<sub>A</sub>C(3)), 3.14 (d, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 17.6, 1H, H<sub>B</sub>C(3)), 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

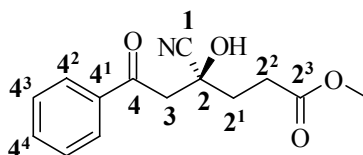
**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 200.0 (C(4)), 135.9 (C(4<sup>1</sup>)), 134.5 (C(4<sup>4</sup>)), 128.9 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.2 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 120.5 (C(1)), 75.5 (C(2)), 41.1 (C(3)), 38.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>= 254

**HR-MS** : 254.1148 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée: 254.1151)

16.5.2.12 *Rac*-4-cyano-4-hydroxy-6-oxo-6-phényl-hexanoate de méthyle (**240k**)

Selon la PG1, 716 mg (5.07 mmol, 1.0 éq.) de 4-cyano-4-oxo-butyrates de méthyle (**68**), ~0.61 ml (1.63 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane (formation d'un précipité orangeâtre) et 982 mg (5.11 mmol, 1.0 éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**) (la solution devient orangeâtre puis jaune) sont engagés pour donner 1.25 g (94 %) d'un liquide jaunâtre visqueux qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 18 cm, Ø = 4 cm, hexane/AcOEt 2 : 1 → 1 : 1) pour donner 850 mg (64 %) d'une huile visqueuse légèrement jaunâtre.



$C_{14}H_{15}NO_4$  (261.28)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.32 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre immédiate par traitement avec  $KMnO_4$ ).

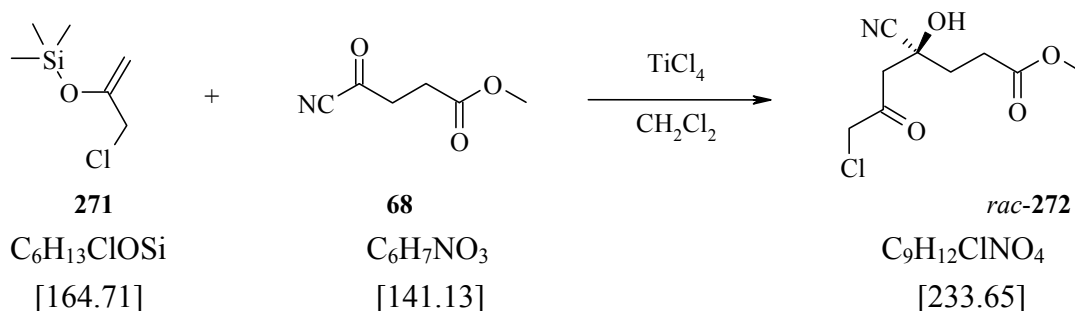
**IR** (film KBr) : 3459m (br.), 3065m, 3005m, 2954m, 2238w, 1736vs, 1680s, 1598m, 1581m, 1447s, 1371s, 1300s, 1220s, 1179s, 1135m, 1085m, 1003m, 936w, 903w, 849w, 823w, 759m, 690m, 669w, 617w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.97 – 7.94 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 7.68 – 7.64 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)), 7.54 – 7.50 (m, 2H, HC(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 5.30 (s, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (d, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 17.9, 1H, H<sub>A</sub>C(3)), 3.26 (d, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 17.9, 1H, H<sub>B</sub>C(3)), 2.87 – 2.79 (m, AB, 1H, H<sub>A</sub>C(2<sup>1</sup>)), 2.74 – 2.66 (m, AB, 1H, H<sub>B</sub>C(2<sup>1</sup>)), 2.30 – 2.19 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2<sup>2</sup>)).

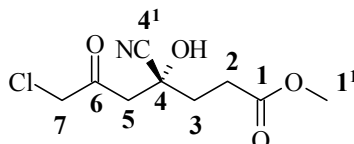
**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 198.4 (C(4)), 173.1 (C(2<sup>3</sup>)), 135.5 (C(4<sup>1</sup>)), 134.7 (C(4<sup>4</sup>)), 129.0 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.3 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 120.0 (C(1)), 68.3 (C(2)), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 46.7 (C(3)), 35.1 (C(2<sup>2</sup>)), 28.6 (C(2<sup>1</sup>)).

**ESI-MS** : [M-HCN+Na]<sup>+</sup>=257

**HR-MS** : 284.0892 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée: 284.0893)

16.5.2.13 Synthèse du *rac*-7-Chloro-4-cyano-4-hydroxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (**272**)

A une solution de 846 mg (6 mmol, 1éq) de 4-cyano-4-oxo-butanoate de méthyle (**68**) dans 25 ml de  $CH_2Cl_2$  refroidie à  $-78^\circ C$ , on ajoute goutte à goutte 730  $\mu l$  (6.6 mmol, 1.1 éq) de  $TiCl_4$ . A cette suspension jaune, on introduit par canule, le mélange réactionnel contenant 988 mg (6 mmol, 1éq) de (1-Chlorométhyl-vinyloxy)-triméthyl-silane (**271**) dans 8 ml de  $CH_2Cl_2$ . Cette suspension jaune est agitée durant 3 heures à  $-78^\circ C$  puis quenchée avec 4 ml  $H_2O$ . Les phases sont séparées, extraites deux fois avec  $CHCl_3$  puis séchées sur  $Na_2SO_4$ . Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le résidu brut sous forme d'une huile brune est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange  $CH_2Cl_2 / AcOEt$  (92 : 8). On recueille ainsi 926 mg (66 %) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1) : 0.27 ( $KMnO_4$ , UV)

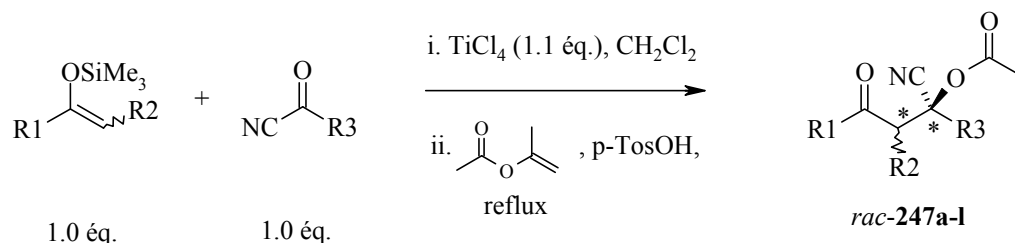
**IR** (film) : 3448m (br), 2954w, 2852w, 2241w, 1732s, 1629w, 1440m, 1397m, 1297m, 1203m, 1180m, 1133m, 1081m, 981w, 920w, 790w, 590w, 500w, 426w.

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)** : 4.95 (s large, 1H, OH), 4.18 (s, 2H,  $H_2$ -C(7)), 3.74 (s, 3H,  $H_3$ -C( $1^1$ )), 3.27 et 3.05 (2×d, système AB,  $J(AB)=17.8$ , 1H chacun,  $H_2$ -C(5)), 2.80 (ddd, partie A d'un système AB,  $J(AB)=17.2$ ,  $^3J(3a, 2a)=7.5$ ,  $^3J(3a, 2b)=8.0$ , 1H,  $H_a$ -C(3)), 2.68 (ddd, partie B d'un système AB,  $J(AB)=17.2$ ,  $^3J(3b, 2b)=6.6$ ,  $^3J(3b, 2a)=7.5$ , 1H,  $H_b$ -C(3)), 2.19 (ddd, partie A d'un système AB,  $J(AB)=14.5$ ,  $^3J(2a, 3a)=^3J(2a, 3b)=7.5$ , 1H,  $H_a$ -C(2)), 2.17 (ddd, partie B d'un système AB,  $J(AB)=17.2$ ,  $^3J(2b, 3b)=6.5$ ,  $^3J(2b, 3a)=8.1$ , 1H,  $H_b$ -C(2))

**$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K)** : 201.3 (C(6)), 173.5 (C(1)), 119.4 (CN), 68.1 (C(4)), 52.2 (C( $1^1$ )), 48.2 (C(5)), 48.1 (C(7)), 34.6 (C(2)), 28.8 (C(3)).

**ESI-MS** :  $[M(^{35}Cl)-H+2H_2O]^- = 267.9$ ,  $[M(^{37}Cl)-H+2H_2O]^- = 269.8$

**HR-MS** : 256.03467  $[M(^{35}Cl)+Na]^+$  (calculée : 256.03470)

16.5.3 Synthèse des acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines16.5.3.1 Acétoxy- $\beta$ -céto-cyanhydrines, procédure générale (PG2)

| Compos\u00e9    | R1  | R2  | R3  | Dur\u00e9e ii. | Rend. |
|-----------------|---|---|---|----------------|-------|
| <i>rac-247a</i> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub>   | 1 h            | 87%   |
| <i>rac-247b</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | CH <sub>3</sub>   | 2 h            | 73%   |
| <i>rac-247d</i> | PhCH <sub>2</sub>   | H   | CH <sub>3</sub>   | 2 h            | 58%   |
| <i>rac-247e</i> | CH <sub>3</sub>   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 1 h            | 78%   |
| <i>rac-247f</i> | PhCH <sub>2</sub>   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 2 h            | 20%   |
| <i>rac-247h</i> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 3 h            | 75%   |
| <i>rac-247i</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h            | 41%   |
| <i>rac-247j</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | 6 h            | 15%   |
| <i>rac-247k</i> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2 h            | 64%   |
| <i>rac-247l</i> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H   | CH <sub>3</sub>   | 1 h            | *     |

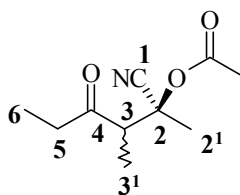
\*Produit isol\u00e9 pendant la synth\u00e8se de *rac-247e*

Sch\u00e9ma 135 : synth\u00e8se des *rac*-ac\u00e9toxy- $\beta$ -c\u00e9to-cyanhydrines **247a-l**.

D'apr\u00e8s A. Chaperon [74], comme d\u00e9crit dans la PG1, 5.0 mmol (1.0 \u00e9q.) de cyanure d'acyle dans 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont introduits dans un bicol de 100 ml, suivis de ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 \u00e9q.) de t\u00e9trachlorure de titane et de 5.0 mmol (1.0 \u00e9q.) d'ether trim\u00e9thylsilyl\u00e9 d'\u00e9nol. Le milieu r\u00e9actionnel est additionn\u00e9 de 40 ml d'eau et extrait 3 fois avec 25 ml de CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques rassembl\u00e9es sont s\u00e9ch\u00e9es sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtr\u00e9es et \u00e9vapor\u00e9es \u00e0 sec au RV puis \u00e0 la pompe. Les produits bruts obtenus sont additionn\u00e9s de 12 ml d'ac\u00e9tate d'isoprop\u00e9nyle et de 50 mg (0.26 mmol, 5%-mol) d'acide tolu\u00e8ne-4-sulfonique monohydrate et le tout est chauff\u00e9 \u00e0 reflux (T<sub>cont</sub> : 110\u00b0C) pendant la dur\u00e9e indiqu\u00e9e dans le tableau ci-dessus. Apr\u00e8s refroidissement \u00e0 t.a., le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est vers\u00e9 sur 80 ml d'une solution NaHCO<sub>3</sub> 1 M et extrait 3 fois avec 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques rassembl\u00e9es sont s\u00e9ch\u00e9es sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtr\u00e9es et \u00e9vapor\u00e9es \u00e0 sec au RV puis \u00e0 la pompe. Les produits obtenus sont purifi\u00e9s par flash-colonne chromatographique.

16.5.3.2 *Rac*-*O*-acétyl-2-hydroxy-2,3-diméthyl-4-oxo-hexanenitrile (**247a**)

Selon la PG2, 436 mg (6.31 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.77 ml (6.95 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 1.02 g (6.43 mmol, 1.0 éq.) de triméthylsiloxyhex-1-ène (**145**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 70 mg (0.37 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.23 g (99%) d'un liquide verdâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 20 cm, Ø = 3.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 1.08 g (87 %) d'un liquide jaunâtre. La chromatographie sur colonne permet de séparer partiellement les deux diastéréoisomères formés. Quelques mg du liquide jaunâtre sont distillés au four à boules à pression réduite (p : 0.06 mmHg, T<sub>four</sub> : 60 – 100°C) pour donner un liquide incolore.



C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (197.23)

R<sub>f</sub> (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.51 + 0.44 (coloration brunâtre très lente par traitement avec KMnO<sub>4</sub>).

n<sub>D</sub> : 1.4425 (23°C).

GC2: t<sub>R</sub>(P2) : 3.0 (53 %), 3.0 (47 %), signaux non-résolus.

IR (film KBr) : 3424w (br.), 2983m, 2943m, 2242w, 1756vs, 1721s, 1460m, 1373s, 1230s, 1150m, 1099m, 1018m, 976m, 950m, 915w, 857w, 806w, 725w, 608w.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 49 : 51

**Diastéréoisomère 1** (R<sub>f</sub> : 0.51, 49 %) : 3.33 (q, <sup>3</sup>J(3,3<sup>1</sup>) = 7.2, 1H, HC(3)), 2.55 (dq, AB, <sup>2</sup>J(A,B) = 18.3, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>A</sub>C(5)), 2.49 (dq, AB, <sup>2</sup>J(B,A) = 18.3, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 1H, H<sub>B</sub>C(5)), 2.08 (s, 3H, H<sub>3</sub>CCO), 1.75 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)), 1.31 (d, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.04 (t, <sup>3</sup>J(6,5) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(6)). **Diastéréoisomère 2** (R<sub>f</sub> : 0.44, 51 %) : 3.24 (q, <sup>3</sup>J(3,3<sup>1</sup>) = 7.2, 1H, HC(3)), 2.58 (q, <sup>3</sup>J(5,6) = 7.2, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 2.07 (s, 3H, H<sub>3</sub>CCO), 1.78 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)), 1.27 (d, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.07 (t, <sup>3</sup>J(6,5) = 7.2, 3H, H<sub>3</sub>C(6)).

<sup>13</sup>C-RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) :

**Diastéréoisomère 1** (R<sub>f</sub> : 0.51, 49 %) : 209.1 (C(4)), 168.4 (H<sub>3</sub>CCO), 117.5 (C(1)), 73.4 (C(2)), 50.7 (C(3)), 37.2 (C(5)), 21.1 (H<sub>3</sub>CCO), 20.4 (C(2<sup>1</sup>)), 12.8 (C(3<sup>1</sup>)), 7.4 (C(6)). **Diastéréoisomère 2** (R<sub>f</sub> : 0.44, 51 %) : 208.9 (C(4)), 168.4 (H<sub>3</sub>CCO), 117.2 (C(1)), 72.3 (C(2)), 51.8 (C(3)), 36.2 (C(5)), 22.1 (C(2<sup>1</sup>)), 21.1 (H<sub>3</sub>CCO), 11.9 (C(3<sup>1</sup>)), 7.4 (C(6)).

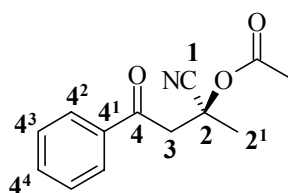
ESI-MS : [M+Na]<sup>+</sup>=220

HR-MS: 220.0946 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée: 220.0944)

Analyses élémentaires : calculées : C 60.90, H 7.67, N 7.10 ; trouvées : C 60.47, H 7.94, N 6.92.

16.5.3.3 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**247b**)

Selon la PG2, 379 mg (5.20 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 963 mg (5.00 mmol, 1.0éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 59 mg (0.31 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 922 mg (80 %) d'un liquide brunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 15 cm, Ø = 4 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 436 mg (38%) d'une huile visqueuse brunâtre. Durant la chromatographie, une impureté jaunâtre importante ( $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.60) sort en premier de la colonne. Le reflux est peut-être responsable de la dégradation de la cyanhydrine puisque celle-ci est obtenue avec un rendement de 73 % après purification contre 38 % pour son homologue *O*-acétylé .



$C_{10}H_{15}NO_3$  (197.23)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.39 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre très lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC2** :  $t_R$ (P2) : 6.1 (99 %).

**IR** (film KBr) : 3025m, 2944m, 2245w, 1752vs, 1691s, 1598s, 1582m, 1450s, 1409m, 1369s, 1271s, 1228vs, 1189s, 1126s, 1085s, 1047m, 1006s, 968m, 955m, 934m, 756s, 690s.

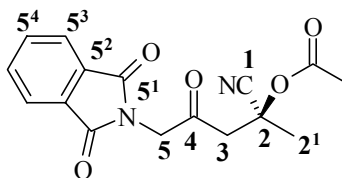
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.95 – 7.92 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 7.64 – 7.59 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)), 7.52 – 7.47 (m, 2H, HC(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 3.87 (d, AB,  $^2J(A,B) = 16.9$ , 1H,  $H_A C(3)$ ), 3.62 (d, AB,  $^2J(B,A) = 16.9$ , 1H,  $H_B C(3)$ ), 2.09 (s, 3H, ( $H_3CCO$ )), 1.95 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 193.4 (C(4)), 168.9 ( $H_3CCO$ ), 136.2 (C(4<sup>1</sup>)), 133.9 (C(4<sup>4</sup>)), 128.8 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.1 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 118.0 (C(1)), 69.1 (C(2)), 45.5 (C(3)), 25.0 (C(2<sup>1</sup>)), 21.1 ( $H_3CCO$ ).

**ESI-MS** :  $[M+Na]^+ = 254$

16.5.3.4 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-5-N-phtalimido-pentanenitrile (**247d**)

Selon la PG2, 268 mg (3.88 mmol, 1.2 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.47 ml (4.26 mmol, 1.3 éq.) de tétrachlorure de titane, 876 mg (3.18 mmol, 1.0éq.) de 3-*N*-phtalimido-(2-propényloxy)-triméthylsilane (**149**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 35 mg (0.19 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.03 g (>100 %) d'un solide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 30 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 502 mg (80 %) d'un solide blanc.



$C_{16}H_{14}N_2O_5$  (314.30)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.20 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration brunâtre par traitement avec  $KMnO_4$ ).

F : décomposition vers 105°C.

HPLC :  $t_R$  : 2.3 (99 %).

IR (film KBr) : 3477w (br.), 3067w, 3007w, 2953w, 2930w, 1777s, 1752s, 1721vs, 1613m, 1468m, 1413s, 1378s, 1312m, 1268m, 1243s, 1194m, 1150m, 1124m, 1069s, 1053s, 1024m, 964m, 930m, 873w, 845m, 798w, 740m, 714s, 674w, 609w, 531m, 504m, 504m.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.88 – 7.83 (m, 2H,  $HC(5^3,5^3)$ ), 7.76 – 7.72 (m, 2H,  $HC(5^4,5^4)$ ), 4.53 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 18.1$ , 1H,  $H_A C(5)$ ), 4.52 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.0$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 3.30 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 16.2$ , 1H,  $H_A C(3)$ ), 3.28 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 16.2$ , 1H,  $H_B C(3)$ ), 2.14 (s, 3H, ( $\underline{H_3CCO}$ )), 1.87 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ).

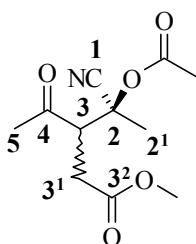
$^{13}C$ -RMN (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 196.1 (C(4)), 168.8 ( $\underline{H_3CCO}$ ), 167.3 (C( $5^1,5^1$ )), 134.3 (C( $5^4,5^4$ )), 131.8 (C( $5^2,5^2$ )), 123.6 (C( $5^3,5^3$ )), 117.5 (C(1)), 68.1 (C(2)), 47.4 (C(5)), 46.7 (C(3)), 24.6 (C( $2^1$ )), 21.0 ( $\underline{H_3CCO}$ ).

ESI-MS :  $[M+Na]^+ = 337$

HR-MS : 337.0796  $[M+Na]^+$  (calculée : 337.0795)

#### 16.5.3.5 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-3-(méthoxycarbonylméthyl)-4-oxo-pentanenitrile (247e)

Selon la PG2, 435 mg (6.30 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonnitrile (**231**), ~0.79 ml (7.16 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 1.42 g (7.00 mmol, 1.1 éq.) de (*E/Z*)-4-triméthylsilyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**23**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 70 mg (0.37 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.55 g (>100 %) d'un liquide brunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 19 cm,  $\varnothing = 4$  cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 1.18 g (78%) d'une huile légèrement jaunâtre. La chromatographie sur colonne permet de séparer partiellement les deux diastéréoisomères formés. Durant cette synthèse, un troisième produit est isolé ( $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.27) qui s'avère être le produit de couplage obtenu (*rac*-**247I**) avec les 7 % de 4-triméthylsilyloxy-pent-4-énoate de méthyle (**26**) présents dans le produit de départ.



$C_{11}H_{15}NO_5$  (241.25)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.43 + 0.36 (coloration brunâtre lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC2** :  $t_R(P2)$  : 4.3 (96 %), diastéréoisomère majoritaire (**dia 2**).

**IR** (film KBr) : 3005m, 2956m, 2852w, 1738vs, 1439s, 1371s, 1298m, 1217s, 1163s, 1129m, 1110s, 1090m, 1017s, 943m, 893w, 866w, 758w.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 18 : 82

**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : 0.43, 18 %) : 3.78 (dd,  $^3J(3,3^1) = 11.7$ ,  $^3J(3,3^1) = 2.9$ , 1H, HC(3)), 3.66 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.97 (dd,  $^2J = 17.1$ ,  $^3J(3^1,3) = 11.7$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.69 (dd,  $^2J = 17.1$ ,  $^3J(3^1,3) = 2.9$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.36 (s, 3H,  $H_3C(5)$ ), 2.12 (s, 3H,  $H_3CCO$ ), 1.66 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ). **Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : 0.36, 82 %) : 3.74 (dd,  $^3J(3,3^1) = 11.3$ ,  $^3J(3,3^1) = 3.2$ , 1H, HC(3)), 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.04 (dd,  $^2J = 17.2$ ,  $^3J(3^1,3) = 11.3$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.56 (dd,  $^2J = 17.2$ ,  $^3J(3^1,3) = 3.2$ , 1H, HC(3<sup>1</sup>)), 2.48 (s, 3H,  $H_3C(5)$ ), 2.11 (s, 3H,  $H_3CCO$ ), 1.75 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ).

$^{13}C$ -RMN (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) :

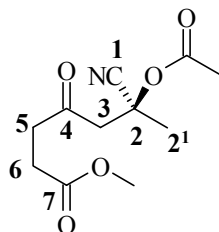
**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$  : 0.43, 18 %) : 205.5 (C(4)), 171.2 (C(3<sup>2</sup>)), 168.0 ( $H_3CCO$ ), 117.0 (C(1)), 71.9 (C(2)), 52.2 ( $OCH_3$ ), 51.8 (C(3)), 33.0 (C(5) & C(3<sup>1</sup>)), 21.0 ( $H_3CCO$ ), 20.5 (C(2<sup>1</sup>)).

**Diastéréoisomères 2** ( $R_f$  : 0.36, 82 %) : 205.6 (C(4)), 171.3 (C(3<sup>2</sup>)), 168.1 ( $H_3CCO$ ), 116.8 (C(1)), 70.9 (C(2)), 52.8 (C(3)), 52.3 ( $OCH_3$ ), 32.8 (C(5)), 32.1 (C(3<sup>1</sup>)), 22.1 (C(2<sup>1</sup>)), 21.0 ( $H_3CCO$ ).

**ESI-MS** :  $[M+Na]^+ = 264$

**HR-MS** : 264.0844  $[M+Na]^+$  (calculée : 264.0842)

Données analytiques du *rac*-*O*-acétyl-2-hydroxy-6-(méthoxycarbonyl)-hexanenitrile (**2471**) :



$C_{11}H_{15}NO_5$  (241.25)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.27 (coloration brunâtre lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC2** :  $t_R(P2)$  : 5.1 (98 %).

**IR** (film KBr) : 2999m, 2955m, 2850w, 2245w, 1749vs, 1439s, 1412s, 1371s, 1232s, 1175s, 1131m, 1098s, 1081s, 1019s, 969m, 843w, 610w.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 16.8$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(3)$ ), 3.13 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{B,A}) = 16.8$ , 1H,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(3)$ ), 2.80 – 2.73 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ), 2.70 – 2.55 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(6)$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 1.84 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ).

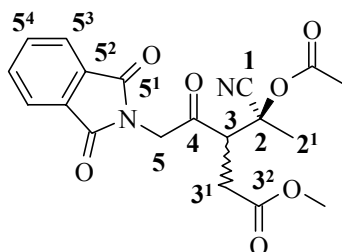
$^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 202.3 (C(4)), 172.8 (C(7)), 168.8 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 117.8 (C(1)), 68.4 (C(2)), 51.9 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 49.5 (C(3)), 38.0 (C(5)), 27.5 (C(6)), 24.8 (C(2 $^1$ )), 21.1 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ).

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 264$

**HR-MS** : 264.0843  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 264.0842)

### 16.5.3.6 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-3-(méthoxycarbonylméthyl)-4-oxo-5-*N*-phtalimido-pentanenitrile (**247f**)

Selon la PG2, 346 mg (5.01 mmol, 1.0 éq.) de pyruvonitrile (**231**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 1.34 g (5.54 mmol, 1.1 éq.) de (*E/Z*)-5-*N*-phtalimido-4-triméthylsilanyloxy-pent-3-énoate de méthyle (**67**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 49 mg (0.26 mmol, 0.05 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.26 g (65 %) d'une huile brunâtre qui est purifiée par flash-colonne chromatographique (h = 19 cm,  $\varnothing = 4$  cm, hexane/AcOEt 1 : 2) pour donner 384 mg (20 %) d'un solide brunâtre. La chromatographie sur colonne permet de séparer partiellement les deux diastéréoisomères formés.



$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$  (386)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.48 + 0.31 (UV254-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec  $\text{KMnO}_4$ ).

**HPLC** : **t<sub>R</sub>** : 2.4 (88 %), diastéréoisomère majoritaire (**dia 2**).

**IR** (pastille KBr) : 2957w, 2926w, 2852w, 2361w, 1769m, 1735s, 1718vs, 1466w, 1422m, 1394m, 1368m, 1318w, 1291w, 1212s, 1131m, 1097m, 1051w, 1018w, 998w, 935w, 741w, 716w.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 44 : 56

**Diastéréoisomères 1** (**R<sub>f</sub>** : 0.48, 44 %) : 7.89 – 7.83 (m, 2H,  $\text{HC}(5^3,5^3')$ ), 7.79 – 7.70 (m, 2H,  $\text{HC}(5^4,5^4')$ ), 4.94 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 18.3$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(5)$ ), 4.70 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{B,A}) = 18.3$ , 1H,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(5)$ ), 3.88 (dd,  $^3\text{J}(3,3^1) = 11.9$ ,  $^3\text{J}(3,3^1) = 2.8$ , 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.01 (dd,  $^2\text{J} = 17.1$ ,  $^3\text{J}(3^1,3) = 11.9$ , 1H,  $\text{HC}(3^1)$ ), 2.81 (dd,  $^2\text{J} \approx 17.1$ ,  $^3\text{J}(3^1,3) \approx 2.8$ , 1H,  $\text{HC}(3^1)$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 1.72 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ). **Diastéréoisomères 2** (**R<sub>f</sub>** : 0.31, 56 %) : 7.90 – 7.84 (m, 2H,  $\text{HC}(5^3,5^3')$ ), 7.78 – 7.71 (m, 2H,  $\text{HC}(5^4,5^4')$ ), 4.93 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 18.3$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(5)$ ), 4.79 (d,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{B,A}) = 18.3$ ,

$^1\text{H}$ ,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(5)$ , 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 (dd,  $^3\text{J}(3,3^1) = 11.5$ ,  $^3\text{J}(3,3^1) = 3.1$ , 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 3.19 (dd,  $^2\text{J} = 17.3$ ,  $^3\text{J}(3^1,3) = 11.5$ , 1H,  $\text{HC}(3^1)$ ), 2.67 (dd,  $^2\text{J} = 17.3$ ,  $^3\text{J}(3^1,3) = 3.1$ , 1H,  $\text{HC}(3^1)$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 1.89 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) :

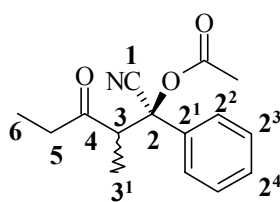
**Diastéréoisomères 1** ( $R_f$ : 0.48, 44 %) : 200.1 ( $\text{C}(4)$ ), 170.6 ( $\text{C}(3^2)$ ), 168.4 ( $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 167.4 ( $\text{C}(5^1,5^1)$ ), 134.2 ( $\text{C}(5^4,5^4)$ ), 131.9 ( $\text{C}(5^2,5^2)$ ), 123.5 ( $\text{C}(5^3,5^3)$ ), 116.9 ( $\text{C}(1)$ ), 71.9 ( $\text{C}(2)$ ), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.2 ( $\text{C}(5)$ ), 49.1 ( $\text{C}(3)$ ), 33.0 ( $\text{C}(3^1)$ ), 21.1 ( $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 19.6 ( $\text{C}(2^1)$ ). **Diastéréoisomères 2** ( $R_f$ : 0.31, 56 %) : 199.8 ( $\text{C}(4)$ ), 170.7 ( $\text{C}(3^2)$ ), 168.2 ( $\text{H}_3\text{CCO}$ ), 167.4 ( $\text{C}(5^1,5^1)$ ), 134.2 ( $\text{C}(5^4,5^4)$ ), 132.0 ( $\text{C}(5^2,5^2)$ ), 123.5 ( $\text{C}(5^3,5^3)$ ), 115.7 ( $\text{C}(1)$ ), 71.8 ( $\text{C}(2)$ ), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.5 ( $\text{C}(3)$ ), 49.1 ( $\text{C}(5)$ ), 32.7 ( $\text{C}(3^1)$ ), 23.3 ( $\text{C}(2^1)$ ), 21.0 ( $\text{H}_3\text{CCO}$ ).

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 409$

**HR-MS** : 409.1008  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 409.1006)

### 16.5.3.7 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-3-méthyl-4-oxo-2-phényl-hexanenitrile (**247h**)

Selon la PG2, 670 mg (5.11 mmol, 1.1 éq.) de cyanure de benzoyle (**224**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 792 mg (5.00 mmol, 1.0 éq.) de triméthylsiloxyhex-1-ène (**145**), 10 ml d'acétate d'isopropényle et 54 mg (0.28 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.09 g (84 %) d'une liquide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 22 cm,  $\varnothing = 3.5$  cm, hexane/AcOEt 5 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) pour donner 974 mg (75 %) d'un solide blanc. Quelques mg du solide jaunâtre sont recristallisés dans un mélange hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  1 : 1 pour donner des cristaux incolores (mélange des 2 diastéréoisomères) convenables pour une analyse aux rayons-X.



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (259.30)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.51 (UV254-visible, coloration brunâtre très lente par traitement avec  $\text{KMnO}_4$ ).

F : 78 – 82°C.

**GC2** :  $t_R(\text{P}2)$  : 6.7 (99 %), les diastéréoisomères sont superposés.

**IR** (pastille KBr) : 3422w, 3064w, 2981m, 2941m, 2883m, 1761s, 1720s, 1602w, 1493m, 1454s, 1409m, 1372s, 1217vs, 1109m, 1017s, 980m, 945m, 919w, 891w, 874w, 803w, 762m, 732m, 700s, 603w.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : Rapport diastéréoisomères (**1/2**) : 61 : 39

**Diastéréoisomère 1** (61 %) : 7.46 – 7.32 (m, 5H,  $\text{HC}(2^2,2^2)$  &  $\text{HC}(2^3,2^3)$  &  $\text{HC}(2^4)$ ), 3.36 (q,  $^3\text{J}(3,3^1) = 7.0$ , 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 2.27 (dq,  $\underline{\text{AB}}$ ,  $^2\text{J}(\text{A,B}) = 18.2$ ,  $^3\text{J}(5,6) = 7.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(5)$ ), 2.13 (s, 3H,

$\underline{H}_3\text{CCO}$ ), 1.87 (dq,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.2$ ,  $^3J(5,6) = 7.2$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 1.47 (d,  $^3J(3^1,3) = 7.0$ , 3H,  $H_3C(3^1)$ ), 0.79 (t,  $^3J(6,5) = 7.2$ , 3H,  $H_3C(6)$ ). **Diastéréoisomère 2** (39 %) : 7.52 – 7.49 (m, 2H,  $HC(2^2,2^2')$ ), 7.46 – 7.32 (m, 3H,  $HC(2^3,2^3')$  &  $HC(2^4)$ ), 3.20 (q,  $^3J(3,3^1) = 7.2$ , 1H,  $HC(2)$ ), 2.58 (dq,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 18.1$ ,  $^3J(5,6) = 7.2$ , 1H,  $H_A C(5)$ ), 2.51 (dq,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 18.1$ ,  $^3J(5,6) = 7.2$ , 1H,  $H_B C(5)$ ), 2.08 (s, 3H,  $\underline{H}_3\text{CCO}$ ), 1.10 (t,  $^3J(5,4) = 7.2$ , 3H,  $H_3C(6)$ ), 1.09 (d,  $^3J(3^1,3) = 7.2$ , 3H,  $H_3C(3^1)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) :

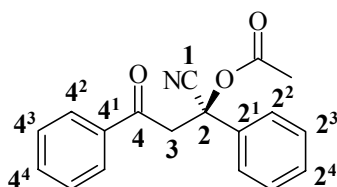
**Diastéréoisomère 1** (61 %) : 208.1 ( $C(4)$ ), 167.6 ( $H_3\text{CCO}$ ), 135.6 ( $C(2^1)$ ), 129.3 & 128.8 ( $C(2^3,2^3')$  &  $C(2^4)$ ), 125.3 ( $C(2^2,2^2')$ ), 115.4 ( $C(1)$ ), 77.7 ( $C(2)$ ), 55.2 ( $C(3)$ ), 36.5 ( $C(5)$ ), 21.0 ( $H_3\text{CCO}$ ), 13.4 ( $C(3^1)$ ), 7.2 ( $C(6)$ ). **Diastéréoisomère 2** (39 %) : 208.3 ( $C(4)$ ), 167.4 ( $H_3\text{CCO}$ ), 136.0 ( $C(2^1)$ ), 129.4 & 129.0 ( $C(2^3,2^3')$  &  $C(2^4)$ ), 125.1 ( $C(2^2,2^2')$ ), 114.9 ( $C(1)$ ), 78.0 ( $C(2)$ ), 54.7 ( $C(3)$ ), 36.4 ( $C(5)$ ), 20.9 ( $H_3\text{CCO}$ ), 12.2 ( $C(3^1)$ ), 7.5 ( $C(6)$ ).

ESI-MS :  $[M+Na]^+ = 282$

HR-MS : 282.1102  $[M+Na]^+$  (calculée : 282.1100)

#### 16.5.3.8 *Rac-O*-acétyl-2-hydroxy-4-oxo-2,4-diphényl-butyronitrile (**247i**)

Selon la PG2, 670 mg (5.11 mmol, 1.1 éq.) de cyanure de benzoyle (**224**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 968 mg (5.03 mmol, 1.0éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 58 mg (0.31 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.25 g (84 %) d'une huile jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 21 cm,  $\varnothing = 4.5$  cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 607 mg (41 %) d'un solide jaunâtre. Durant la chromatographie, une impureté jaunâtre importante ( $R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.60) sort en premier de la colonne.



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (293.33)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.37 (UV254-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec  $\text{KMnO}_4$ ).

GC2 :  $t_R(P2)$  : 11.1 (98 %).

IR (film KBr) : 3474w, 3064w, 2981w, 2945w, 1980w, 1746s, 1678s, 1598m, 1581w, 1495w, 1452m, 1418m, 1354s, 1225vs, 1181m, 1076w, 1044m, 1009s, 976m, 939w, 900w, 855w, 808w, 760s, 690s, 620m, 572m.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.89 – 7.86 (m, 2H,  $HC(4^2,4^2')$ ), 7.63 – 7.56 (m, 3H,  $HC(4^4)$  &  $HC(2^2,2^2')$ ), 7.50 – 7.35 (m, 5H,  $HC(2^4)$  &  $HC(4^3,4^3')$  &  $HC(2^3,2^3')$ ), 4.04 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(A,B) = 17.3$ , 1H,  $H_A C(3)$ ), 3.82 (d,  $\underline{AB}$ ,  $^2J(B,A) = 17.3$ , 1H,  $H_B C(3)$ ), 2.14 (s, 3H,  $\underline{H}_3\text{CCO}$ ).

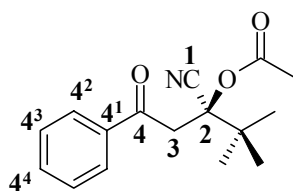
$^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 192.2 (C(4)), 168.0 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 136.6 (C(2<sup>1</sup>)), 136.0 (C(4<sup>1</sup>)), 133.8 (C(4<sup>4</sup>)), 129.4 (C(2<sup>4</sup>)), 129.0 (C(2<sup>3</sup>,2<sup>3'</sup>)), 128.7 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.0 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 125.2 (C(2<sup>2</sup>,2<sup>2'</sup>)), 116.6 (C(1)), 49.0 (C(3)), 21.0 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ).

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 316$

**HR-MS** : 316.0940  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 316.0944)

#### 16.5.3.9 *Rac-O*-acétyl-2-*tert*-butyl-2-hydroxy-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**247j**)

Selon la PG2, 558 mg (5.02 mmol, 1.1 éq.) de cyanure de pivaloyle (**239**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 980 mg (5.10 mmol, 1.0 éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**), 12 ml d'acétate d'isopropényle et 57 mg (0.30 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 796 mg (58 %) d'une huile brunâtre qui est purifiée par flash-colonne chromatographique (h = 31 cm,  $\varnothing = 2.5$  cm, hexane/AcOEt 3 : 1) pour donner 226 mg (17 %) d'une huile légèrement jaunâtre.



$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (273.33)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 3 : 1) : 0.26 (UV254-visible, coloration brunâtre très lente par traitement avec  $\text{KMnO}_4$ ).

**GC2** : **t<sub>R</sub>**(P2) : 7.8 (93 %).

**IR** (film KBr) : 3062m, 2976s, 2880m, 1753s, 1692s, 1597m, 1581m, 1470m, 1449s, 1429m, 1402m, 1373s, 1353s, 1209vs, 1122w, 1068s, 1044m, 1025s, 1002m, 936w, 965w, 827w, 793w, 757m, 690m, 630m, 588w.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.93 – 7.90 (m, 2H,  $\text{HC}(4^2,4^2')$ ), 7.61 – 7.57 (m, 1H,  $\text{HC}(4^4)$ ), 7.51 – 7.47 (m, 2H,  $\text{HC}(4^3,4^3')$ ), 3.74 (d, AB,  $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 16.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{A}\text{C}(3)$ ), 3.63 (d, AB,  $^2\text{J}(\text{B},\text{A}) = 16.2$ , 1H,  $\text{H}_\text{B}\text{C}(3)$ ), 2.11 (s, 3H,  $\underline{\text{H}}_3\text{CCO}$ ), 1.19 (s, 9H,  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ).

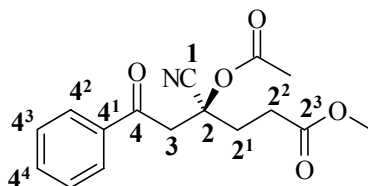
$^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 194.2 (C(4)), 169.2 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 136.8 (C(4<sup>1</sup>)), 133.6 (C(4<sup>4</sup>)), 128.8 (C(4<sup>3</sup>,4<sup>3'</sup>)), 128.2 (C(4<sup>2</sup>,4<sup>2'</sup>)), 117.0 (C(1)), 78.1 (C(2)), 40.0 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.4 (C(3)), 25.3 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{C}}\text{O}$ ).

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 296$

**HR-MS** : 296.1252  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 296.1257)

16.5.3.10 *Rac*-*O*-acétyl-4-cyano-4-hydroxy-6-oxo-6-phényl-hexanoate de méthyle (**247k**)

Selon la PG2, 708 mg (5.01 mmol, 1.1 éq.) de 4-cyano-4-oxo-butyrates de méthyle (**68**), ~0.61 ml (5.60 mmol, 1.1 éq.) de tétrachlorure de titane, 968 mg (5.03 mmol, 1.0 éq.) de triméthyl-(1-phénylvinyloxy)-silane (**133**), 10 ml d'acétate d'isopropényle et 54 mg (0.28 mmol, 0.06 éq.) d'acide toluène-4-sulfonique monohydrate sont engagés pour donner 1.35 g (89 %) d'une huile brunâtre qui est purifiée par flash-colonne chromatographique (h = 18 cm, Ø = 4 cm, hexane/AcOEt 2 : 1 → 1 : 1) pour donner 1.10 g (73 %) d'une huile légèrement brunâtre.



$C_{16}H_{17}NO_5$  (303.31)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.33 (UV254-visible, coloration brunâtre lente par traitement avec  $KMnO_4$ ).

**GC2** :  $t_R(P2)$  : 10.2 (99 %).

**IR** (film KBr) : 3063w, 3024m, 2954m, 1743vs, 1690s, 1598m, 1582m, 1448s, 1368s, 1306m, 1220s, 1049m, 1018m, 1001m, 968m, 920w, 821vw, 757s, 692m, 644w, 620w.

**$^1H$ -RMN** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 7.93 – 7.90 (m, 2H, HC( $4^2, 4^{2'}$ )), 7.63 – 7.58 (m, 1H, HC( $4^4$ )), 7.50 – 7.46 (m, 2H, HC( $4^3, 4^{3'}$ )), 4.00 (d, AB,  $^2J(A,B) = 17.0$ , 1H,  $H_A C(3)$ ), 3.69 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.67 (d, AB,  $^2J(B,A) \approx 17.5$ , 1H,  $H_B C(3)$ ), 2.68 – 2.51 (m, 2×2H,  $H_2C(2^2)$  &  $H_2C(2^1)$ ), 2.08 (s, 3H,  $H_3CCO$ ).

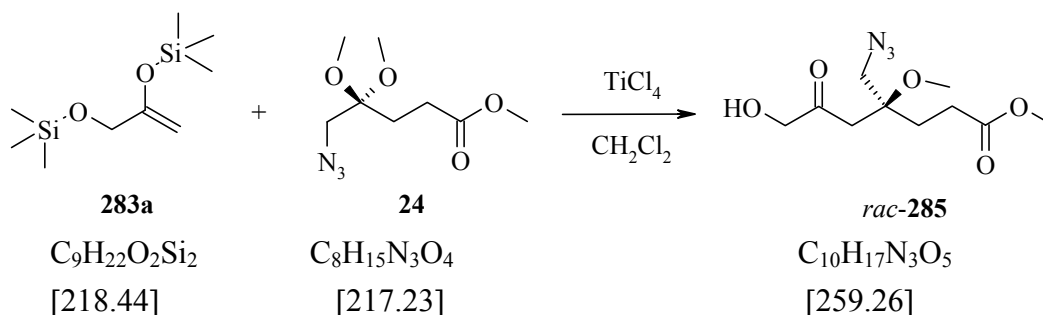
**$^{13}C$ -RMN** (100MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 193.4 (C( $4$ )), 172.1 (C( $2^3$ )), 168.9 ( $H_3CCO$ ), 136.1 (C( $4^1$ )), 134.0 (C( $4^4$ )), 128.8 (C( $4^3, 4^{3'}$ )), 128.1 (C( $4^2, 4^{2'}$ )), 116.6 (C( $1$ )), 71.8 (C( $2$ )), 52.0 ( $OCH_3$ ), 43.3 (C( $3$ )), 32.6 (C( $2^1$ )), 28.9 (C( $2^2$ )), 21.0 ( $H_3CCO$ ).

**ESI-MS** :  $[M+Na]^+ = 326$

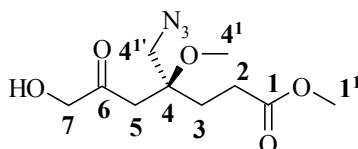
HR-MS: 326.0993  $[M+Na]^+$  (calculée: 326.0999)

## 16.6 Réaction aldol dirigée de type Mukaiyama entre un éther silylé d'énol et un acétal

### 16.6.1 Synthèse du *rac*-4-Azidométhyl-7-hydroxy-4-méthoxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (**285**)



A une solution de 569 mg (2.5 mmol) de 2,3-bis triméthylsilyloxy propène (**283a**) dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refroidie à -78°C, on ajoute, à l'aide d'une ampoule à brome, goutte à goutte une solution de 760 mg (3.5 mmol, 1.4 éq.) de 5-azido-4,4-diméthoxy-pentanoate de méthyle (**24**) dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis, de la même façon, une solution de 1.37 ml (12.5 mmol, 5 éq.) de TiCl<sub>4</sub> dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution rouge sang obtenue est agitée à -78°C. Après une heure de réaction, on prélève 0.5 ml du mélange réactionnel et on l'extrait avec un mélange NaOH (2N) / CHCl<sub>3</sub>, la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, les solvants sont ensuite éliminés par évaporation rotative. La RMN <sup>1</sup>H nous indique que la réaction semble complète. La réaction est donc traitée comme suit : le mélange réactionnel est versé sur 50 ml d'une solution glacée de NaOH (2N) et 40 ml de CHCl<sub>3</sub>. Après séparation des phases, la phase aqueuse est ré extraite deux fois avec 40 ml de CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et l'on recueille 823 mg d'un liquide rose laiteux. Ce résidu est purifié par chromatographie flash par élution du gradient de solvants n-hexane / AcOEt (65 :35), pour éliminer le 5-azido lévulinate de méthyle en excès, puis n-hexane / AcOEt (1 :1). On recueille ainsi 103 mg (16 %) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>**(n-hexane / AcOEt (1 :1)) : 0.19 (KMnO<sub>4</sub>)

**IR** (film) : 3455m, 2953m, 2836w, 2106vs, 1732s, 1438m, 1311m, 1199m, 1176m, 1092m, 1068m, 873w, 757w, 666vw, 579vw, 494vw

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.29 et 4.25 (2×d système AB, J= 19.21, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(7)), 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.58 et 3.38 (2×d système AB, J= 13.00, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.23 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 3.10 (s large, 1H, OH), 2.78 et 2.59 (2×d système AB, J= 15.64,

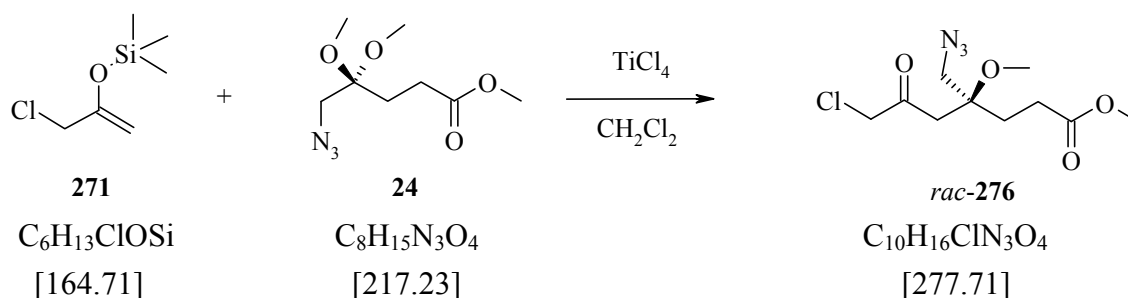
$^1\text{H}$  chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(5)$ ), 2.38-2.33 (m,  $^2\text{J}= 3.90$ ,  $^3\text{J}= 7.63$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ), 2.01 (t,  $^3\text{J}= 7.93$ ,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 207.31 (C(6)), 173.30 (C(1)), 77.41 (C(4)), 69.33 (C(7)), 54.08 (C(4<sup>1'</sup>)), 51.84 (C(1<sup>1'</sup>)), 49.37 (C(4<sup>1'</sup>)), 41.89 (C(5)), 27.77 (C(2)), 27.53 (C(3))

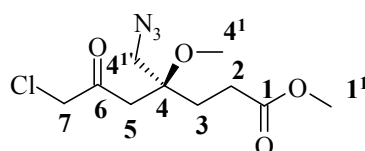
ESI-MS :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 282.1$

HR-MS: 282.1062  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 282.1060)

### 16.6.2 Synthèse du *rac*-4-Azidométhyl-7-chloro-4-méthoxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (**276**)



Dans un ballon de sulfonation de 200ml, on introduit par canule, le mélange réactionnel contenant le (1-chlorométhyl-vinyloxy)-triméthyl-silane (**271**), qui est alors refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 3.04 g (14 mmol) de 5-azido-4,4-diméthoxy-pentanoate de méthyle (**24**) dans 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis de la même manière, une solution de 5.5 ml (50 mmol) de  $\text{TiCl}_4$  dans 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'avancement de la réaction est suivi par RMN par traitement d'échantillons prélevés du mélange réactionnel. Ainsi, la réaction n'évolue plus après 2h, elle est donc traitée. Le mélange réactionnel est versé sur un mélange contenant 100ml  $\text{NaOH}$  (2N) et 100 ml  $\text{CHCl}_3$ , puis extrait à  $\text{CHCl}_3$  (2 fois 100 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées avec 200 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., puis séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le résidu brut sous forme d'un liquide rose est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (65 : 35). On recueille ainsi 2.211 g (80 %) d'un liquide incolore.



**R<sub>f</sub>** (n-hexane/AcOEt (1 : 1)): 0.42 ( $\text{KMnO}_4$ )

**IR** (film de KBr) : 3451w, 2953m, 2836w, 2108vs, 1734vs, 1629w, 1438s, 1400m, 1362m, 1293s, 1200s, 1176s, 1069m, 987w, 929w, 857w, 767w, 662w, 556w, 493

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4.17 et 4.15 (2×d système AB,  $\text{J}= 15.62$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(7)$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1<sup>1'</sup>)$ ), 3.59 et 3.40 (2×d système AB,  $\text{J}= 13.04$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.

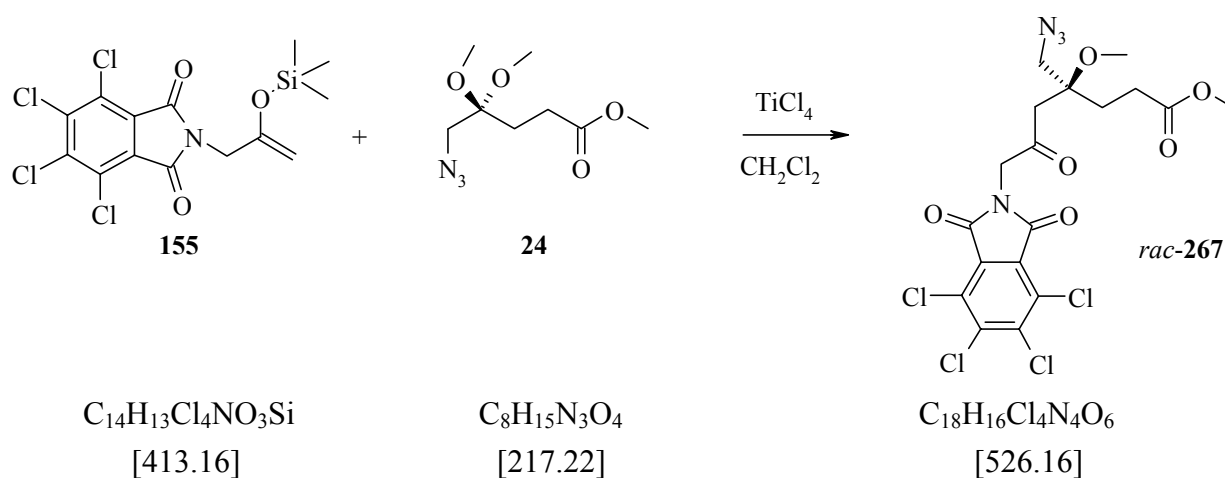
$H_bC(4^1)$ ), 3.23 (s, 3H,  $OC(4^1)H_3$ ), 2.93 et 2.74 (2×d système AB,  $J= 16.36$ , 1H chacun,  $H_a$  resp.  $H_bC(5)$ ), 2.39-2.32 (m, 2H,  $H_2C(3)$ ), 2.05-1.98 (m, 2H,  $H_2C(2)$ )

**$^{13}C$ -RMN** (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K) : 199.73 (C(6)), 173.32 (C(1)), 77.53 (C(4)), 53.79 (C(4<sup>1</sup>)), 51.82 (C(1<sup>1</sup>)), 49.30 (C(4<sup>1</sup>)), 49.28 (C(7)), 42.91 (C(5)), 27.46 (C(3)), 27.42 (C(2))

**ESI-MS** :  $[M(^{35}Cl)+Na]^+=300.1$ ,  $[M(^{37}Cl)+Na]^+=302.0$

**HR-MS**: 300.07219  $[M(^{35}Cl)+Na]^+$  (calculée : 300.07215)

### 16.6.3 Synthèse du *rac*-4-Azidométhyl-4-Méthoxy-6-Oxo-7-(*N*-tétrachlorophthalimido)-heptanoate de méthyle (**267**)



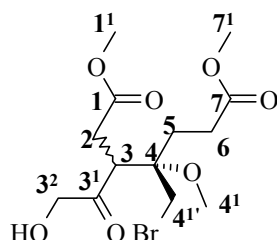
Dans un ballon de sulfonation de 200 ml muni d'une agitation mécanique, de deux ampoules à brome et d'un ballon d'argon, on introduit 4.13 g (10 mmol, 1 éq.) de 3-(*N*-tétrachlorophthalimido)-2-(triméthylsiloxy)prop-1-ène (**155**) dans 50 ml de  $CH_2Cl_2$ . Cette solution est refroidie à  $-78^\circ C$  puis on ajoute, goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, une solution de 3.04 g (14 mmol, 1.4 éq.) de 5-azido-4,4-diméthoxy-pentanoate de méthyle (**24**) dans 20 ml  $CH_2Cl_2$ . De la même manière, une solution de 5.5 ml (50 mmol, 5 éq.) de  $TiCl_4$  dans 20 ml  $CH_2Cl_2$  est alors ajoutée. La suspension se colore en brun-rouge au cours de l'ajout de  $TiCl_4$ . Le mélange réactionnel est alors laissé sous agitation à  $-70^\circ C$ .

Après 2 heures de réaction, on prélève 0.5 ml de mélange réactionnel que l'on traite avec un mélange  $NaOH$  2N et  $CHCl_3$ . Après séchage sur  $Na_2SO_4$  et élimination des solvants, un contrôle RMN  $^1H$  nous indique une conversion de 84 %. Un second prélèvement après 4 heures nous indique que la réaction n'évolue plus, elle est alors traitée.

Le mélange réactionnel est versé dans une ampoule à décanter contenant 200 ml  $NaOH$  2 N avec un peu de glace et 150 ml  $CHCl_3$ . La phase aqueuse est réextraite 2 fois avec 200 ml  $CHCl_3$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec 200 ml d'une solution aqueuse de  $NH_4Cl$  saturée, séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et le solvant est éliminé à l'aide de l'évaporateur rotatif. On obtient 4.91 g (93 %) d'une huile orange. Le spectre ( $^1H$ -RMN, 200 MHz) nous indique une conversion de 86 %



éq.) de  $\text{TiCl}_4$  dans 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La solution brun jaune obtenue est agitée à  $-78^\circ\text{C}$ . Après une heure de réaction, on prélève 0.5 ml du mélange réactionnel et on l'extrait avec un mélange  $\text{NaOH}$  (2N) /  $\text{CHCl}_3$ , la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , les solvants sont ensuite éliminés par évaporation rotative. La RMN  $^1\text{H}$  nous indique que la réaction semble complète. La réaction est donc traitée comme suit après 2 h: le mélange réactionnel est versé sur 50 ml d'une solution glacée de  $\text{NaOH}$  (2N) et 40 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Après séparation des phases (passage de l'émulsion résultante sur célite), la phase aqueuse est ré extraite deux fois avec 40 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  puis séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et l'on recueille 1.084 g d'un liquide jaune. Ce résidu est purifié par chromatographie flash par élution du mélange de solvants n-hexane / AcOEt (55 :45). On recueille ainsi 443 mg (24 % sur deux étapes- étapes d'énolisation et de couplage aldolique) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1 :1) : 0.19 ( $\text{KMnO}_4$ )

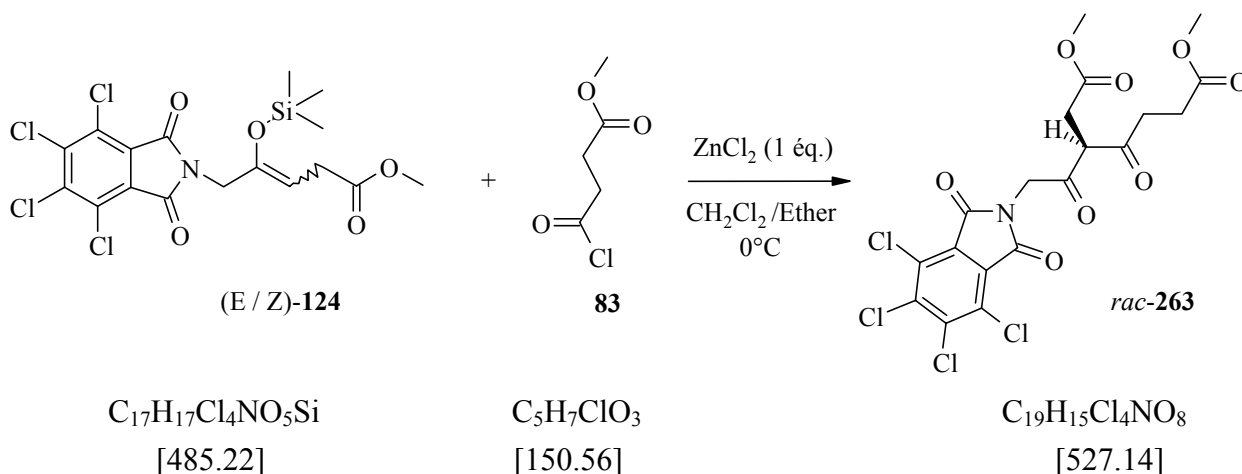
**IR** (film) : 3488m, 2954s, 2840m, 2101w, 1732vs, 1438s, 1204s, 1085s, 1018m, 892m, 851vw, 761w, 712w, 671w, 515vw

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4.47 et 4.40 (2×d système AB,  $^2\text{J}= 19.2$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(3^2)$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(7^1)$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ), 3.54 et 3.40 (2×d système AB,  $^2\text{J}= 11.7$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(4^1)$ ), 3.42 (dd,  $^3\text{J}(3, 2b)= 2.4$ ,  $^3\text{J}(3, 2a)= 11.7$ , 1H,  $\text{HC}(3)$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{OC}(4^1)\text{H}_3$ ), 3.07 (dd,  $^2\text{J}(2a, 2b)= 17.3$ ,  $^3\text{J}(2a, 3)= 12.0$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}(2)$ ), 2.56 (dd,  $^2\text{J}(2b, 2a)= 17.3$ ,  $^3\text{J}(2b, 3)= 2.4$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}(2)$ ), 2.44-2.39 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(6)$ ), 2.30-2.23 (m, 1H,  $\text{H}_a\text{C}(5)$ ), 2.02-1.94 (m, 1H,  $\text{H}_b\text{C}(5)$ )

**$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K)** : 211.47( $\text{C}(3^1)$ ), 173.06 ( $\text{C}(7)$ ), 172.17 ( $\text{C}(1)$ ), 77.19 ( $\text{C}(4)$ ), 70.81 ( $\text{C}(3^2)$ ), 52.11 ( $\text{C}(1^1)$ ), 51.92 ( $\text{C}(7^1)$ ), 50.42 ( $\text{C}(4^1)$ ), 48.10 ( $\text{C}(3)$ ), 34.01 ( $\text{C}(4^1)$ ), 32.53 ( $\text{C}(2)$ ), 27.72 ( $\text{C}(6)$ ), 27.14 ( $\text{C}(5)$ )

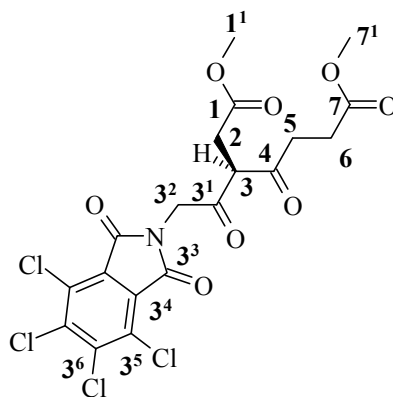
**MS (ESI(+))** :  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+=391.1$ ,  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+=393.1$

## 16.7 Synthèse d'un analogue aza du porphobilinogène

16.7.1 Synthèse du *rac*-4-oxo-3-[2-(*N*-tétrachlorophtalimido)-acétyl]-heptanedioate de diméthyle (**263**)

On place environ 700 mg (4.62 mmol, 1 éq.) de  $ZnCl_2$  dans un ballon bicol de 100ml et on le fait fondre sous vide de pompe à huile par chauffage au foehn. Après refroidissement, 2 ml d' $Et_2O$  et 10 ml de  $CH_2Cl_2$  sont ajoutés par le septum. La suspension obtenue est refroidie à  $0^\circ C$  puis on ajoute 2.24 g (4.62 mmol, 1 éq) de (*E / Z*) 5-(*N*-tétrachlorophtalimido)-4-triméthylsiloxy-pent-3-énoate de méthyle (**124**) par petites portions, ainsi que 695 mg (4.62 mmol, 1 éq.) de chlorure de 3-carbométhoxycarbonyl propionyle (**83**). Cette solution brun rouge est agitée à  $0^\circ C$  durant 26 heures, la température étant maintenue au moyen d'un cryostat.

Le mélange est ensuite versé dans une ampoule à décanter contenant 75 ml  $H_2O$  désionisée et 50 ml de  $CHCl_3$  lui sont ajoutés. La phase aqueuse est traitée 2 fois avec 50 ml  $CHCl_3$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois 50 ml  $H_2O$ , séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et les solvants sont éliminés par évaporation rotative. Le solide brun crème ainsi obtenu est ensuite purifié par colonne chromatographique par élution du mélange  $CH_2Cl_2/AcOEt$  (95 :5). On recueille 1.05 g (38 %) d'un solide blanc.



**Rf** : n-hexane/AcOEt (6 :4) : 0.19 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>).

**F** : 141-142°C.

**IR** (pastille de KBr) : 2985w, 2954m, 2852vw, 1784m, 1717vs, 1550vw, 1440s, 1421s, 1399s, 1360s, 1336m, 1298m, 1272m, 1214s, 1177m, 1164s, 1118s, 1066m, 1032m, 990w, 977m, 965m, 943w, 892w, 855w, 829w, 798vw, 772w, 752m, 741s, 665vw, 627vw, 590vw, 454m, 434w.

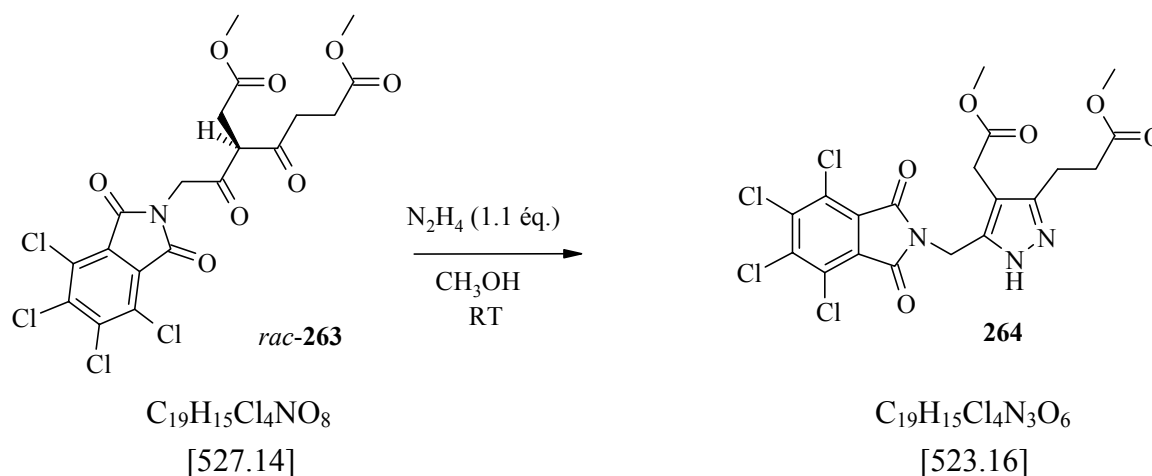
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.80 et 4.76 (2×d système AB, <sup>2</sup>J(A,B)= 18.1, 1H chacun Ha resp. Hb-C(3<sup>2</sup>)), 4.32 (t, <sup>3</sup>J(2,3)= 7.2, 1H, HC(3)), 3.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.03 (d, <sup>3</sup>J(2,3)= 7.2, 2H, H<sub>2</sub>C(2)), 2.93-2.90 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(5,6)= 6.7, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 2.71-2.67 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(5,6)= 6.5, 2H, H<sub>2</sub>C(6)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 201.7 (C(4)), 196.8 (C(3<sup>1</sup>)), 172.8 (C(7)), 171.2 (C(1)), 162.7 (C(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>)), 140.4 (C(3<sup>6</sup>, 3<sup>6'</sup>)), 129.9 (C(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)), 127.5 (C(3<sup>5</sup>, 3<sup>5'</sup>)), 59.6 (C(3)), 52.4 (C(1<sup>1</sup>)), 52.0 (C(7<sup>1</sup>)), 47.2 (C(3<sup>2</sup>)), 36.7 (C(5)), 32.4 (C(2)), 27.8 (C(6)).

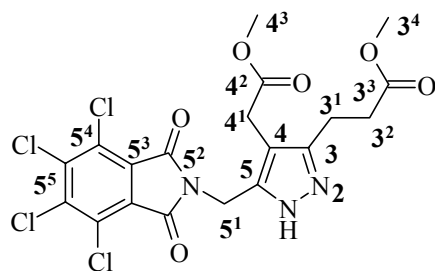
**ESI-MS** : [M(4×<sup>35</sup>Cl)-H]<sup>-</sup>=524.3, [M(3×<sup>35</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl)-H]<sup>-</sup>=526.1, [M(2×<sup>35</sup>Cl + 2×<sup>37</sup>Cl)-H]<sup>-</sup>=527.9

**HR-MS**: 547.9440 [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> (calculée: 547.9444)

### 16.7.2 Synthèse du 5-(N-tétrachlorophthalimidométhyl)-4-(1-méthoxycarbonylméthyl)-3-(2-méthoxycarbonyléthyl)pyrazine (264)



Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0.47 g (0.897 mmol, 1 \u00e9q.) de *rac*-4-oxo-3-[2-(*N*-t\u00e9trachlorophthalimido)-ac\u00e9tyl]-heptanedioate de dim\u00e9thyle (**263**) dans 40 ml de MeOH et 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est refroidie \u00e0 0°C et 48\u00b5l (0.987 mmol, 1.1 \u00e9q.) de N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O sont ajout\u00e9s goutte \u00e0 goutte. La solution devient jaune-p\u00e2le. La r\u00e9action est suivie par CCM (AcOEt pur). Apr\u00e8s 3 heures de r\u00e9action, 10 % (5 \u00b5l) de N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O suppl\u00e9mentaires sont ajout\u00e9s. Apr\u00e8s 6 heures, un contr\u00f4le CCM indique que la r\u00e9action est termin\u00e9e. Le MeOH est alors \u00e9limin\u00e9 par \u00e9vaporation rotative et le r\u00e9sidu obtenu est dissout dans 60 ml HCl 2N et extrait 3 fois avec CHCl<sub>3</sub>. Les phases organiques rassembl\u00e9es sont lav\u00e9es avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> 1N, s\u00e9ch\u00e9es sur MgSO<sub>4</sub>, filtr\u00e9es et le solvant est \u00e9limin\u00e9 \u00e0 l'aide de l'\u00e9vaporateur rotatif. Le solide obtenu est recristallis\u00e9 dans un m\u00e9lange CHCl<sub>3</sub>/hexane. 0.17 g (37 %) d'un solide blanc sont recueillis.



**Rf** : AcOEt (pur) : 0.52 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>).

**F** : 201-202°C

**IR** (pastille de KBr) : 3193w, 2953w, 1775w, 1734s, 1715s, 1626vw, 1581vw, 1436w, 1413m, 1398m, 1371m, 1346w, 1298w, 1202m, 1174w, 1108m, 1064vw, 1004w, 925vw, 896vw, 799vw, 758w, 739m, 695vw.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 5.32 (s, 1H, HN(1)), 4.89 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)), 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)), 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>3</sup>)), 3.60 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)), 2.88 (t, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>)=6.42, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 2.66 (t, <sup>3</sup>J(3<sup>2</sup>,3<sup>1</sup>)=6.44, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

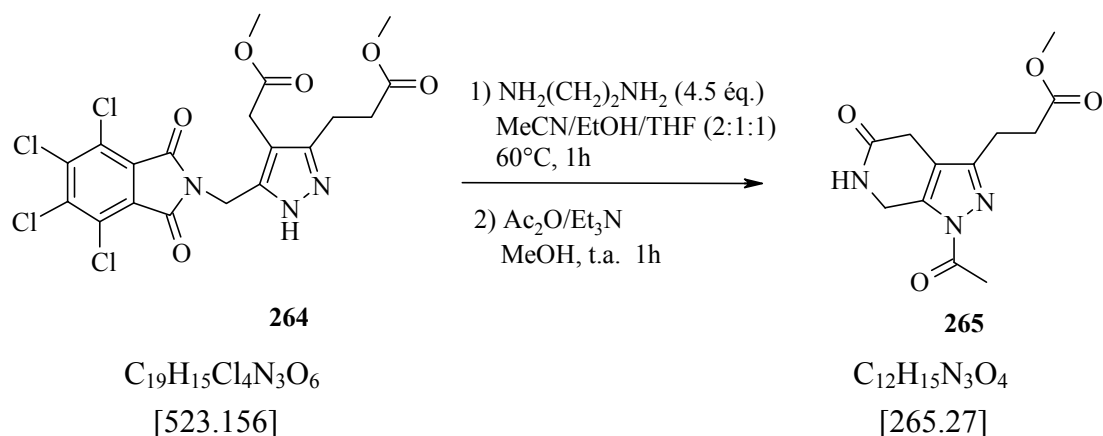
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.9 (C(4<sup>2</sup>)), 171.6 (C(3<sup>3</sup>)), 163.2 (C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)), 140.0 (C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)), 129.7 (C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)), 127.6 (C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)), 109.0 (C(4)), 52.0 (C(4<sup>3</sup>)), 51.9 (C(3<sup>4</sup>)), 33.5 (C(5<sup>1</sup>)), 32.7 (C(3<sup>2</sup>)), 28.4 (C(4<sup>1</sup>)), 19.5 (C(3<sup>1</sup>)).

*Remarque* : les signaux des C(3) et C(5) manquent sur le spectre.

**ESI-MS**: [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=544.4, [M(3×<sup>35</sup>Cl+<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=546.2, [M(2×<sup>35</sup>Cl+2×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=547.9,

**HR-MS** : 543.9605 [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> (calculée : 543.9607)

### 16.7.3 Déprotection de 5-(N-tétrachlorométhyl)-4-(1-méthoxycarbonylméthyl)-3-(2-méthoxycarbonyléthyl)pyrazine



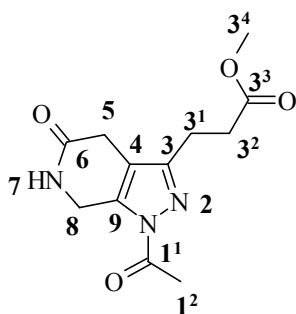
A une solution de 0.523 g (1 mmol, 1 éq.) de 5-(N-tétrachlorophthalimidométhyl)-4-(1-méthoxycarbonylméthyl)-3-(2-méthoxycarbonyléthyl)pyrazine (**264**) dans un mélange MeCN/EtOH/THF (20 ml/10 ml/10 ml), chauffée à 60 °C jusqu'à dissolution complète de (**264**), sont ajoutés à l'aide d'une seringue 302 µl d'éthylènediamine (4.5 mmol, 4.5 éq.). La solution

devient jaunâtre. La réaction est suivie par CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (85:15)). Après 30 minutes, un précipité s'est formé. Après 1 heure de réaction, la CCM n'indique plus de produit de départ. Le chauffage est alors arrêté. Le solvant est évaporé à sec à l'aide de l'évaporateur rotatif (T<sub>bain</sub> = ~40°C) et le résidu brunâtre est lavé 2 fois avec du toluène, puis 1 fois avec de l'EtOH. Un solide jaune-brun est obtenu.

Au solide jaune-brun obtenu précédemment sont ajoutés 50 ml de MeOH, mais tout le produit ne se dissout pas. Il reste toujours un précipité dans le ballon. 10 ml d'Ac<sub>2</sub>O (~10.8 g, 100 mmol, 100 éq.), puis 1 ml d'Et<sub>3</sub>N (~0.72 g, 7.1 mmol, 7.1 éq.) sont ensuite ajoutés goutte à goutte par un septum. Le mélange est laissé sous agitation à t.a. et la réaction est suivie par CCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (85:15)). Après 30 minutes, la réaction semble déjà bien avancée. Après une nuit de réaction, le solvant est évaporé à l'aide de l'évaporateur rotatif (T<sub>bain</sub> = ~40°C). Afin d'enlever l'acide acétique formé, 40 ml d'EtOH et 5 ml d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés au résidu huileux obtenu et le solvant est ensuite évaporé à sec. L'analyse <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) nous indique qu'il ne reste encore de l'acide.

Le produit est alors dissout dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, extrait 3 fois avec 100 ml d'une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub> saturée et le solvant est évaporé à l'aide de l'évaporateur rotatif (T<sub>bain</sub> = ~40°C). L'analyse <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) du solide beige obtenu nous indique la présence de signaux connus que nous attendions pour la molécule déprotégée. Le solide est purifié par colonne chromatographique ((CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: (96:4), m(SiO<sub>2</sub>)= 23 g). Deux produits sont isolés, un solide blanc (m = 16.8 mg) et un solide beige (m = 62.5 mg).

L'analyse <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz) du second produit nous amène à la conclusion qu'il y a bien eu déprotection du TCP, mais il y a ensuite eu cyclisation de la molécule pour donner le produit (17). On a alors obtenu 62.5 mg de produit déprotégé (24 %).



**R<sub>f</sub>** : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (96 :4) : 0.19 (UV<sub>254</sub>-actif, KMnO<sub>4</sub>).

**IR** (pastille de KBr) : 3188m, 3052m, 2950m, 1728s, 1665s, 1630m, 1566w, 1508m, 1469m, 1432s, 1411s, 1387m, 1370s, 1358s, 1324s, 1278m, 1234m, 1218m, 1197m, 1163s, 1103w, 1076m, 1056m, 1039m, 996m, 974m, 958m, 844m, 790w, 776w, 738w, 697w, 647m, 600w, 590w, 571w, 554m, 516w, 495w, 479w, 469w, 445w, 433w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.02 (s (br), 1H, HN), 4.83-4.81 (txd\*, <sup>5</sup>J(8, 5)=3.5, <sup>3</sup>J(8, NH)=1.7, 2H, H<sub>2</sub>C(8)), 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)), 3.39 (t, <sup>5</sup>J(5, 8)= 3.5, 2H, H<sub>2</sub>C(5)), 2.90-2.86 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>, 3<sup>2</sup>)≈7.7, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 2.83-2.77 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>, 3<sup>2</sup>)≈7.7, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)), 2.62 (3H, s, H<sub>3</sub>C(1<sup>2</sup>)).

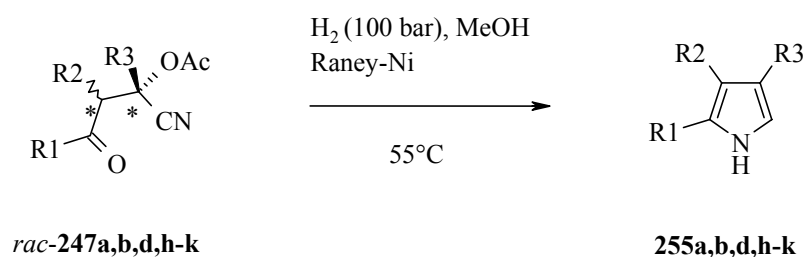
\* : non résolu.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 172.9 (C(3<sup>3</sup>)), 170.5 (C(1<sup>1</sup>)), 169.0 (C(6)), 152.1 (C(3)), 134.6 (C(9)), 115.4 (C(4)), 51.7 (C(3<sup>4</sup>)), 42.3 (C(8)), 31.3 (C(3<sup>2</sup>)), 27.2 (C(5)), 22.0 (C(1<sup>2</sup>)), 21.8 (C(3<sup>1</sup>)).

## 16.8 Synthèse des pyrroles

### 16.8.1 Synthèse des pyrroles par réduction des acétoxy-β-céto-cyanhydrines

#### 16.8.1.1 Pyrroles, procédure générale (PG3)



| Composé     | R1                              | R2              | R3  | Durée  | Rend. |
|-------------|---------------------------------|-----------------|---|--------|-------|
| <b>255a</b> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   | 2 h 30 | 20 %  |
| <b>255b</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | CH <sub>3</sub>   | 2 h    | 33 %  |
| <b>255d</b> | Ph <sub>t</sub> CH <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub>   | 2 h    | 25 %  |
| <b>255h</b> | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h    | 36 %  |
| <b>255i</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 2 h    | 36 %  |
| <b>255j</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                | 4 h    | 38 %  |
| <b>255k</b> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 2 h    | 34 %  |

**Schéma 136:** synthèse des pyrroles **255a,b,d,h-k**.

Activation du Nickel de Raney [188]: environ 1.1 g de Nickel de Raney dans 10 ml d'eau sont introduits dans un erlenmeyer de 100 ml. Après mise en route de l'agitation, des pastilles de NaOH (~1.2 g) sont prudemment ajoutées à la suspension (forte exothermie, dégagement gazeux important et formation d'une mousse) jusqu'à ce que l'adjonction de soude supplémentaire n'occasionne plus aucune réaction. La suspension grisâtre est agitée 10 min. à t.a. puis 30 min. à 70°C à l'aide d'un bain-marie. Après refroidissement, le solide noir est centrifugé puis successivement lavé avec 3 fois 10 ml d'eau et 3 fois 10 ml de MeOH en centrifugeant le catalyseur après chaque lavage.

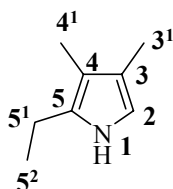
D'après A. Chaperon [74], 1.00 mmol de 3-céto-O-acétyl-cyanhydrine est introduit dans un cylindre de 100 ml contenant le Nickel de Raney dans 30 ml de MeOH. Après mise en route de l'agitation, ~95 bar d'hydrogène sont introduits dans l'autoclave et la température de la solution réglée à 55°C (la pression d'hydrogène se monte alors à 100 bar). La réaction est poursuivie durant

le temps mentionné dans le tableau ci-dessus. Après refroidissement à t.a., le mélange réactionnel est filtré sur célite, le catalyseur rincé avec quelques ml de MeOH, puis il est évaporé à sec au RV puis à la pompe. Le produit obtenu est purifié par flash-colonne chromatographie.

#### 16.8.1.2 2-Ethyl-3,4-diméthyl-1H-pyrrole (**255a**)

Selon la PG3, 201 mg (1.02 mmol) de *rac*-*O*-acétyl-2-hydroxy-2,3-diméthyl-4-oxo-hexanenitrile (**247a**) sont engagés pour donner 738 mg (>100 %) d'un solide brunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 18 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 25 mg (20 %) d'un liquide rougeâtre. Le solide brunâtre est pré adsorbé sur silice en le dissolvant dans du CHCl<sub>3</sub>. Un test par CCM bidimensionnelle montre que le produit se dégrade sur la silice. De plus, le produit incolore à la sortie de la colonne, devient rapidement jaune dans l'éluant puis rouge au moment de l'évaporation du solvant.

Données analytiques de **255a** [159]:



C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N (123.20)

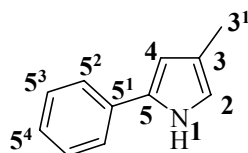
**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.59 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.55 (s, br, 1H, NH), 6.41 (s, br, 1H, HC(2)), 2.57 (q, <sup>3</sup>J(5<sup>1</sup>,5<sup>2</sup>) = 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)), 2.03 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)), 1.96 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)), 1.19 (t, <sup>3</sup>J(5<sup>2</sup>,5<sup>1</sup>) = 7.6, 3H, H<sub>3</sub>C(5<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 129.7 (C(5)), 118.5 (C(4)), 112.9 (C(3)), 112.5 (C(2)), 19.2 (C(5<sup>1</sup>)), 14.1 (C(5<sup>2</sup>)), 10.3 (C(3<sup>1</sup>)), 8.7 (C(4<sup>1</sup>)).

#### 16.8.1.3 3-Méthyl-5-phényl-1H-pyrrole (**255b**)

Selon la PG3, 177 mg (0.77 mmol) de *rac*-*O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**247b**) sont engagés pour donner 156 mg (>100 %) d'un solide rougeâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 11 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 5 : 1) pour donner 44 mg (33 %) d'un solide violet.



$C_{12}H_{15}N$  (173.26)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.60 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

**IR** (film KBr) : 3438s (br.), 3397vs, 2924w, 2037w, 1606w, 1512m, 1452m, 1382w, 1254w, 1197w, 1114m, 1073w, 1048w, 978w, 930w, 900w, 807m, 763m, 689m, 536m.

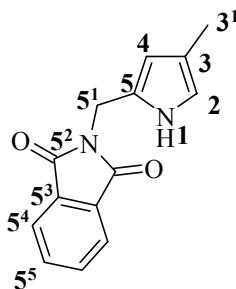
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.18 (s, br, 1H, NH), 7.46 – 7.44 (m, 2H, HC(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 7.37 – 7.33 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.21 – 7.17 (m, 1H, HC(5<sup>4</sup>)), 6.62 (s, br\*, 1H, HC(2)), 6.38 (s, br\*, 1H, HC(4)), 2.16 (s\*, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

\*Théoriquement multiplicités plus grandes mais signaux non résolus. Le spectre COSY montre des couplages <sup>4</sup>J(2,4)/<sup>4</sup>J(4,2) et <sup>4</sup>J(2,3<sup>1</sup>)/<sup>4</sup>J(3<sup>1</sup>,2).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 132.8 & 132.0 (C(5) & C(5<sup>1</sup>)), 128.8 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 126.0 (C(5<sup>4</sup>)), 123.7 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 120.7 (C(3)), 116.7 (C(4)), 107.5 (C(2)), 11.9 (C(3<sup>1</sup>)).

#### 16.8.1.4 3-Méthyl-5-(*N*-phtalimidométhyl)-1H-pyrrole (**255d**)

Selon la PG3, 316 mg (1.01 mmol) de *rac*-*O*-acétyl-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-5-*N*-phtalimido-pentanenitrile (**247d**) sont engagés pour donner 193 mg (80 %) d'un solide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 11 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 1 : 1) pour donner 62 mg (25 %) d'un solide blanc. Le solide jaunâtre est pré adsorbé sur silice en le dissolvant dans du CHCl<sub>3</sub>.



$C_{14}H_{12}N_2O_2$  (240.26)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.41 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

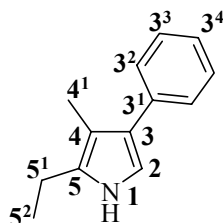
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.65 (s, br, 1H, NH), 7.80 – 7.76 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>,5<sup>4'</sup>)), 7.68 – 7.65 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>,5<sup>5'</sup>)), 6.49 – 6.47 (m, 1H, HC(2)), 6.06 – 6.05 (m\*, 1H, HC(4)), 4.76 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)), 2.05 (m\*, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

Attribution des signaux basée sur la thèse de A. Chaperon. \*Le spectre COSY montre des couplages  $^4J(2,4)/^4J(4,2)$  et  $^4J(2,3^1)/^4J(3^1,2)$ .

$^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 168.3 ( $\text{C}(5^2,5^2)$ ), 133.9 ( $\text{C}(5^5,5^5)$ ), 131.9 ( $\text{C}(5^3,5^3)$ ), 126.2 ( $\text{C}(5)$ ), 123.2 ( $\text{C}(5^4,5^4)$ ), 118.5 ( $\text{C}(3)$ ), 116.2 ( $\text{C}(2)$ ), 109.7 ( $\text{C}(4)$ ), 34.2 ( $\text{C}(5^1)$ ), 11.6 ( $\text{C}(3^1)$ ).

#### 16.8.1.5 5-Ethyl-4-méthyl-3-phényl-1H-pyrrole (**255h**)

Selon la PG3, 266 mg (1.03 mmol) de *rac*-O-acetyl-2-hydroxy-3-méthyl-4-oxo-2-phénylhexanenitrile (**247h**) sont engagés pour donner 182 mg (96 %) d'un solide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 29 cm,  $\varnothing$  = 1.5 cm, hexane/AcOEt 5 : 1) pour donner 68 mg (36 %) d'un solide blanc. Le solide jaunâtre est dissout dans un minimum de  $\text{CHCl}_3$ . Un test par CCM bidimensionnelle montre que le produit se dégrade sur la silice.



$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$  (185.27)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.64 ( $\text{UV}_{254}$ -visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrlich).

**IR** (film KBr) : 3404s (br.), 2972m, 2935m, 1695vs, 1495w, 1446m, 1384m, 1144w, 1085w, 1034w, 987w, 795w, 754w, 700m.

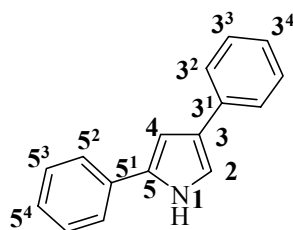
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.89 (s, br, 1H, NH), 7.46 – 7.43 (m, 2H, HC( $3^2,3^2$ )), 7.39 – 7.35 (m, 2H, HC( $3^3,3^3$ )), 7.25 – 7.21 (m, 1H, HC( $3^4$ )), 6.76 (d,  $^3J(2,\text{NH}) = 2.7$ , 1H, HC(2)), 2.65 (q,  $^3J(5^1,5^2) = 7.6$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4^1)$ ), 1.25 (t,  $^3J(5^2,5^1) = 7.6$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(5^2)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 136.8 ( $\text{C}(3^1)$ ), 130.8 & 129.2 ( $\text{C}(3)$  &  $\text{C}(5)$ ), 128.2 ( $\text{C}(3^3,3^3)$ ), 127.8 ( $\text{C}(3^2,3^2)$ ), 125.3 ( $\text{C}(3^4)$ ), 113.2 ( $\text{C}(2)$ ), 111.4 ( $\text{C}(4)$ ), 19.2 ( $\text{C}(5^1)$ ), 14.0 ( $\text{C}(5^2)$ ), 10.0 ( $\text{C}(4^1)$ ).

#### 16.8.1.6 3,5-Diphényl-1H-pyrrole (**255i**)

Selon la PG3, 273 mg (0.93 mmol) de *rac*-O-acétyl-2-hydroxy-4-oxo-2,4-diphényl-butyronitrile (**247i**) sont engagés pour donner 234 mg (>100 %) d'un solide jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 12 cm,  $\varnothing$  = 2.5 cm, hexane/AcOEt 5 : 1) pour donner 74 mg (36 %) d'un solide légèrement jaunâtre. Le solide jaunâtre est dissout à chaud dans un minimum de  $\text{CHCl}_3$ . Un test CCM bidimensionnelle montre que le produit se dégrade sur la silice.

Données analytiques de **255i** [159]:



$C_{16}H_{13}N$  (219.29)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.54 (UV<sub>254</sub> et UV<sub>366</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

**IR** (film KBr) : 3439m, 3027w, 2926w, 1720w, 1603w, 1522w, 1490w, 1452m, 1412w, 1213w, 1156w, 1132m, 1074w, 1034w, 926w, 902w, 808w, 754vs, 692s, 552m, 504m.

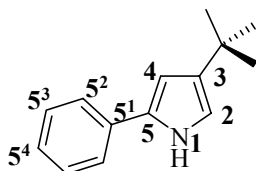
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.47 (s, br, 1H, NH), 7.59 – 7.56 & 7.54 – 7.51 (2×m, 4H, HC(3<sup>2</sup>,3<sup>2'</sup>) & HC(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 7.42 – 7.35 (m, 4H, HC(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>) & HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.27 – 7.18 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>) & HC(5<sup>4</sup>)), 7.15 (dd, <sup>4</sup>J(4,NH) = 2.7, <sup>4</sup>J(4,2) = 1.7, 1H, HC(4)), 6.83 (dd, <sup>4</sup>J(2,NH) = 2.8, <sup>4</sup>J(2,4) = 1.7, 1H, HC(2)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 135.5, 133.1, 132.5 & 126.6 (C(3), C(3<sup>1</sup>), C(5) & C(5<sup>1</sup>)), 128.9 & 128.6 (C(3<sup>3</sup>,3<sup>3'</sup>) & C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 126.5 & 125.7 (C(3<sup>4</sup>) & C(5<sup>4</sup>)), 125.2 & 123.9 (C(3<sup>2</sup>,3<sup>2'</sup>) & C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 115.5 (C(2)), 104.0 (C(4)).

La RMN 2D permet de déterminer que les signaux à 128.9, 126.5 et 123.9 appartiennent à un phényle et ceux à 128.6, 125.7 et 125.2 appartiennent à l'autre phényle.

#### 16.8.1.7 3-tert-Butyl-5-phényl-1H-pyrrole (**255j**)

Selon la PG3, 138 mg (0.50 mmol) de *rac*-O-acétyl-2-*tert*-butyl-2-hydroxy-4-oxo-4-phénylbutyronitrile (**247j**) sont engagés pour donner 147 mg (>100 %) d'un solide brunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 17 cm, Ø = 1.5 cm, hexane/AcOEt 3 : 1) pour donner 38 mg (38 %) d'un solide légèrement rougeâtre. Le solide brunâtre est dissout dans un minimum de CHCl<sub>3</sub>. Un test CCM bidimensionnel montre que le produit se dégrade sur la silice.



$C_{14}H_{17}N$  (199.30)

$R_f$  (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.68 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

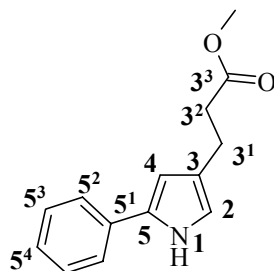
**IR** (film KBr) : 3398s, 3066w, 2956vs, 2863m, 1687m, 1605m, 1511m, 1453s, 1362m, 1271m, 1234m, 1120m, 1072m, 959m, 817m, 756s, 694s, 593m, 532m.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.16 (s, br, 1H, NH), 7.47 – 7.44 (m, 2H, HC(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 7.36 – 7.32 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.20 – 7.16 (m, 1H, HC(5<sup>4</sup>)), 6.65 (dd, <sup>3</sup>J(2,NH) = 2.5, <sup>4</sup>J(2,4) = 1.8, 1H, HC(2)), 6.48 (dd, <sup>4</sup>J(4,NH) = 2.8, <sup>4</sup>J(4,2) = 1.8, 1H, HC(4)), 1.30 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 137.4 & 132.9 (C(5) & C(5<sup>1</sup>)), 131.8 (C(3)), 128.8 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 125.9 (C(5<sup>4</sup>)), 123.6 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 113.8 (C(2)), 104.1 (C(4)), 31.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 16.8.1.8 3-(Méthoxycarbonyldiméthyl)-5-phényl-1H-pyrrole (**255k**)

Selon la PG34, 305 mg (1.00 mmol) de *rac*-O-acétyl-4-cyano-4-hydroxy-6-oxo-6-phényl-hexanoate de méthyle (**247k**) sont engagés pour donner 240 mg (>100 %) d'une huile jaunâtre qui est purifié par flash-colonne chromatographique (h = 14 cm, Ø = 2.5 cm, hexane/AcOEt 3 : 1) pour donner 77 mg (34 %) d'un solide légèrement rosâtre. L'huile jaunâtre est dissout dans un minimum de CHCl<sub>3</sub>.



C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (229.28)

**R<sub>f</sub>** (hexane/AcOEt 1 : 1) : 0.45 (UV<sub>254</sub>-visible, coloration violette par traitement avec le réactif d'Ehrich).

**IR** (film KBr) : 3338s, 3023w, 2912w, 2856w, 1716vs, 1602m, 1519w, 1442m, 1369w, 1332w, 1269m, 1201m, 1174m, 1132m, 1071w, 982w, 901w, 801m, 757m, 692m, 636w, 599m.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.25 (s, br, 1H, NH), 7.45 – 7.43 (m, 2H, HC(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 7.37 – 7.33 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 7.21 – 7.17 (m, 1H, HC(5<sup>4</sup>)), 6.64 (dd\*, <sup>3</sup>J(2,NH) = 2.5, <sup>4</sup>J(2,4) = 1.7, 1H, HC(2)), 6.38 (dd\*, <sup>4</sup>J(4,NH) = 2.7, <sup>4</sup>J(4,2) = 1.7, 1H, HC(4)), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>) ≈ 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 2.63 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>2</sup>,3<sup>1</sup>) ≈ 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

\*Le spectre COSY montre la présence d'un couplage <sup>4</sup>J(3<sup>1</sup>,2) et <sup>4</sup>J(3<sup>1</sup>,4) inférieur à 1 Hz qui divise les signaux des deux dd.

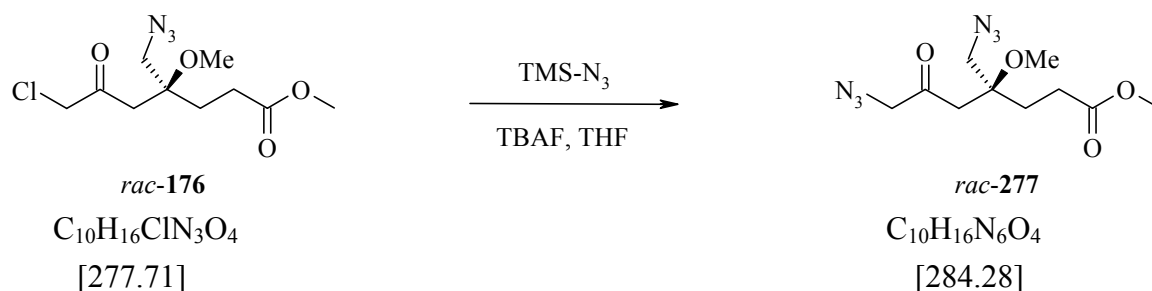
**<sup>13</sup>C-RMN** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.9 (C(3<sup>3</sup>)), 132.7 & 132.1 (C(5) & C(5<sup>1</sup>)), 128.8 (C(5<sup>3</sup>,5<sup>3'</sup>)), 126.1 (C(5<sup>4</sup>)), 124.2 (C(3)), 123.6 (C(5<sup>2</sup>,5<sup>2'</sup>)), 116.2 (C(2)), 106.0 (C(4)), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 35.6 (C(3<sup>2</sup>)), 22.5 (C(3<sup>1</sup>)).

**ESI-MS** : [M-H+K]<sup>+</sup> = 267

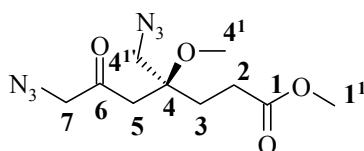
**HR-MS** : 252.0998 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée : 252.0995)

## 16.8.2 Synthèse de composés modèles du porphobilinogène

## 16.8.2.1 Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de phényl acétamido

16.8.2.1.1 Synthèse du *rac*-4-azidométhyl-7-azido-4-méthoxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (277)

A une solution de 1.681 g (6 mmol) de *rac*-4-azidométhyl-7-chloro-4-méthoxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (277) dans 36 ml de THF, on ajoute à 0°C, 829 mg (7.2 mmol) d'azido triméthylsilane puis 7.2 ml (7.2 mmol) d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Le bain de glace est ensuite enlevé est l'agitation est maintenue à T.A. durant 3h. Le mélange réactionnel est versé sur 100 ml H<sub>2</sub>O augmenté de 100 ml EtOAc. La phase organique est lavée avec 100 ml de NaCl sat. puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (68 : 32). On recueille ainsi 1.412 g (83 %) d'un liquide jaune pâle.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1): 0.46 (KMnO<sub>4</sub>)

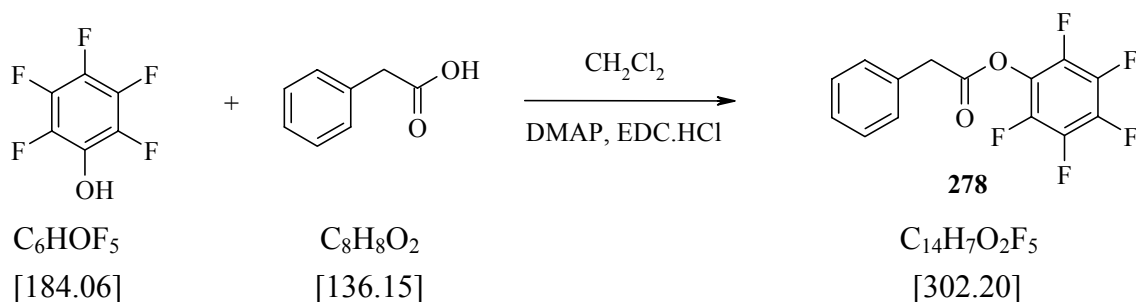
**IR** (film) : 3443w, 2953m, 2836w, 2543vw, 2106vs, 1732s, 1438m, 1421m, 1286s, 1200m, 1176m, 1067m, 987w, 933w, 864w, 629w, 555w, 422w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.03 et 3.98 (2×d système AB, J= 18.26, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(7)), 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.60 et 3.39 (2×d système AB, J= 13.04, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.23 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 2.78 et 2.60 (2×d système AB, J= 15.84, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)), 2.38-2.33 (m, <sup>2</sup>J= 2.60, <sup>3</sup>J= 7.61, 2H, H<sub>2</sub>C(3)), 2.01 (t, <sup>3</sup>J= 7.99, H<sub>2</sub>C(2))

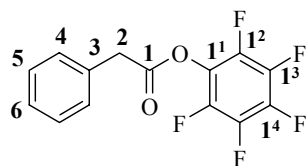
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 202.06 (C(6)), 173.31 (C(1)), 77.54 (C(4)), 58.53 (C(7)), 53.92 (C(4<sup>1</sup>)), 51.84 (C(1<sup>1</sup>)), 49.30 (C(4<sup>1</sup>)), 43.43 (C(5)), 27.57 (C(2)), 27.48 (C(3))

**ESI-MS**: [M+Na]<sup>+</sup> = 307.1

**HR-MS** : 307.1131 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée : 307.1125)

16.8.2.1.2 Synthèse du phényl-acétate de pentafluorophényl (**278**)

A une solution de 3.86 g (21 mmol) de pentafluorophénol dans 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on ajoute 2.86 g (21 mmol) d'acide phényl acétique, puis 4.428 g (23.1 mmol, 1.1 éq) d'EDC.HCl et enfin 256 mg (2.1 mmol, 10 % mol) de DMAP. Cette solution est agitée 3 heures à T.A. puis versée sur 100 ml d'une solution aqueuse d'acide citrique 1M, augmentée de 100 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est ensuite lavée avec 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat. et avec 100 ml de NaCl, puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le solvant est éliminé par évaporation rotative et le résidu est purifié par filtration sur chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (9 : 1). On recueille ainsi 6.34 g (100 %) d'un liquide incolore qui cristallise au congélateur.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1:1) : 0.74 (UV,  $\text{KMnO}_4$ )

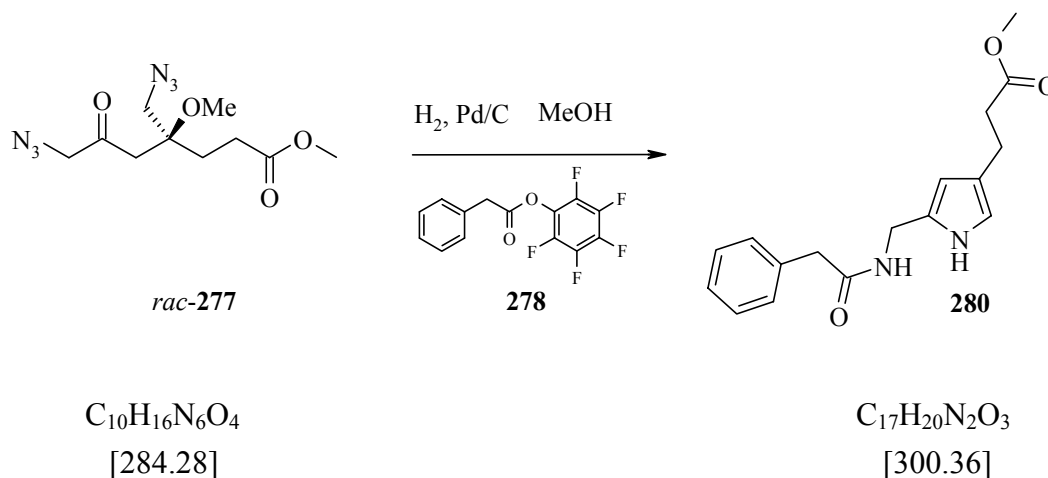
**IR** (film) : (3555vw), 3092w, 3068w, 3035m, 2667w, 2459w, 2143vw, 1957w, 1791vs, 1655w, 1604w, 1587w, 1520vs, 1498s, 1470m, 1456m, 1434w, 1411w, 1347m, 1312m, 1220s, 1143s, 1094vs, 1023s, 1003vs, 887w, 863w, 732s, 704m, 694m, 652w, 621w, 592w, 557m, 542w, 521w, 474w, 460w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7-41-7.31 (m, 5H, H aromatiques), 3.97 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{-C}(2)$ )

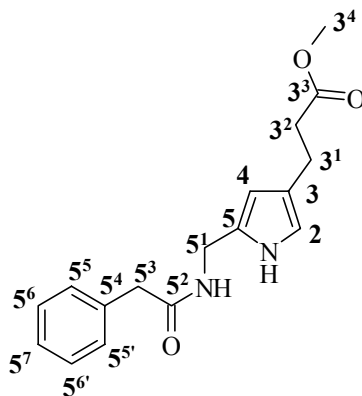
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 167.4 (C(1)), 141.1 (d×m,  $^1\text{J}(\text{C-F})=252$ ), 139.5 (d×m,  $^1\text{J}(\text{C-F})=254$ ), 137.8 (d×m,  $^1\text{J}(\text{C-F})=249$ ), 132.0 (C(3)), 129.2 et 128.9 (C(4) & C(5)), 127.8 (C(6)), 125.0 (m, C(1')), 40.1 (C(2))

**ESI-MS** :  $[\text{M}+\text{Na}]^+=325.2$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+=341.2$

**HR-MS** : 325.02580  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 325.02584)

16.8.2.1.3 Synthèse du 3-[5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propanoate de méthyle (**280**)

Une suspension de 62 mg de Pd/C dans 10 ml de MeOH est préhydrogénée à T.A. durant 15 minutes, à l'abri de la lumière. Elle est ensuite diluée par 30 ml MeOH, puis on lui ajoute 755 mg (2.5 mmol) de phényl-acétate de pentafluorophényl (**278**) ainsi que 568 mg (2 mmol) de 4-azidométhyl-7-azido-4-méthoxy-6-oxo-heptanoate de méthyle (**280**). L'agitation est alors poursuivie à T.A., sous atmosphère d' $\text{H}_2$ , durant 20 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (35 : 65). On recueille ainsi 435 mg (72 %) d'une huile incolore qui cristallise doucement.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (3 : 7) : 0.39 (violet Ehrlich, UV)

**F** : 56-58°C

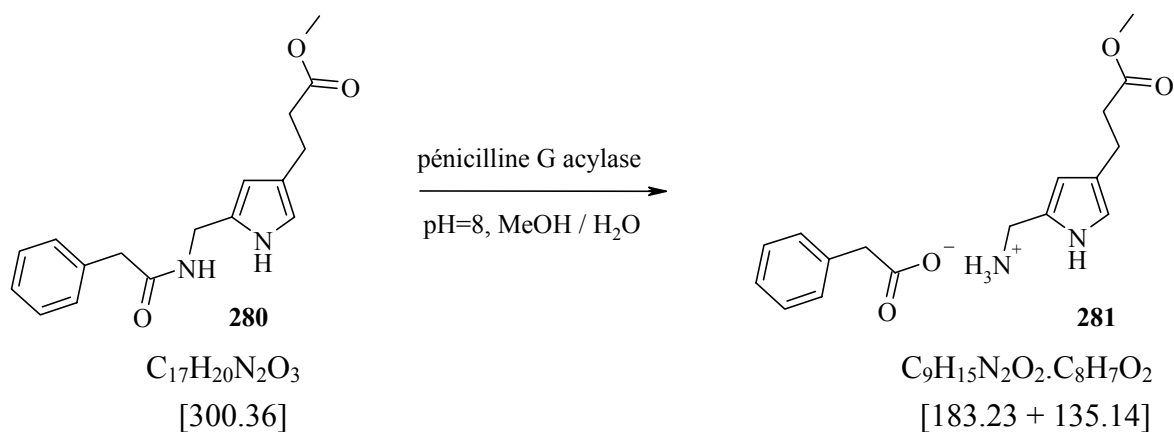
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 8.88 (s large, 1H, NH pyrrole), 7.37-7.22 (m, 5H, H aromatiques), 6.49 (tripletoïde,  $^4\text{J}(2, 4) = 2.00$ , 1H, HC(2)), 5.81 (t,  $^4\text{J}(4, 2) = 1.98$ , 1H, HC(4)), 4.22 (d,  $^3\text{J}(5^1, \text{NH}) = 5.93$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^4)$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^3)$ ), 2.77 (t,  $^3\text{J}(3^1, 3^2) = 7.68$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^1)$ ), 2.56 (t,  $^3\text{J}(3^2, 3^1) = 7.67$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^2)$ )

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 173.87 (C(3<sup>3</sup>)), 172.42 (C(5<sup>2</sup>)), 134.41 (C(5<sup>4</sup>)), 129.42 (C(5<sup>6</sup>), C(5<sup>6'</sup>) ou C(5<sup>5</sup>), C(5<sup>5'</sup>)), 128.94 (C(5), C(5<sup>6</sup>), C(5<sup>6'</sup>) ou C(5<sup>5</sup>), C(5<sup>5'</sup>)), 127.35 (C(5<sup>7</sup>)), 121.65

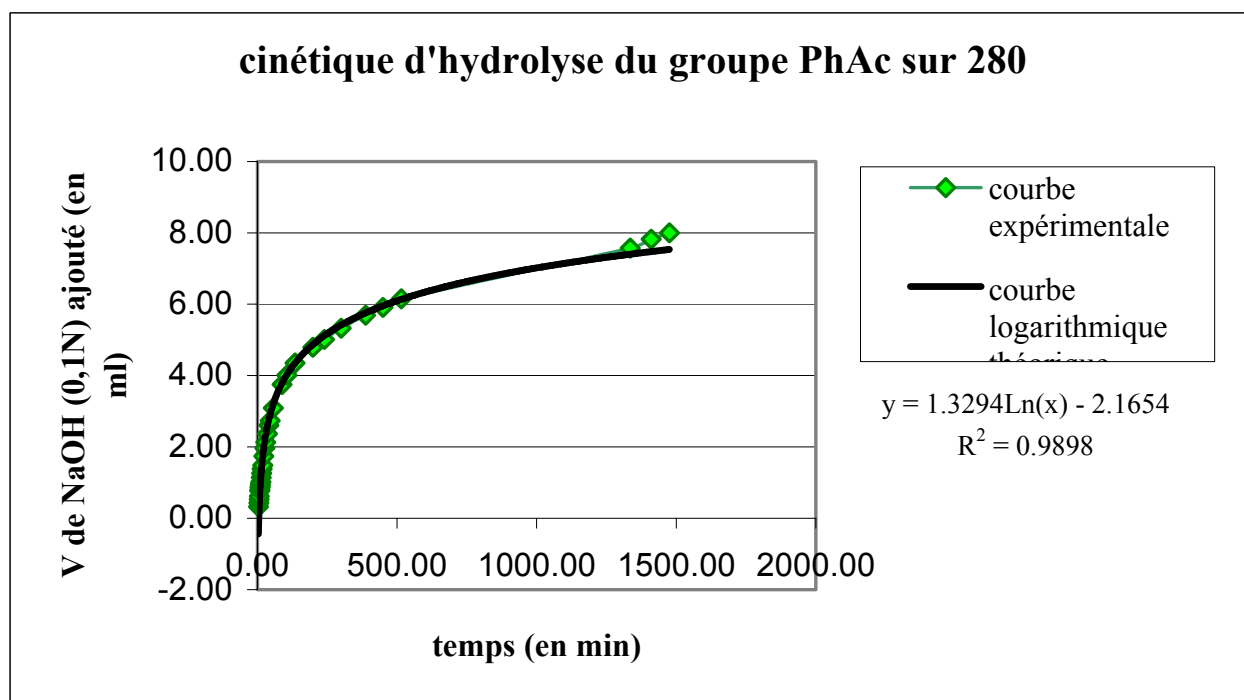
(C(3)), 115.32 (C(2)), 106.59 (C(4)), 51.45 (C(3<sup>4</sup>)), 43.40 (C(5<sup>3</sup>)), 37.05 (C(5<sup>1</sup>)), 35.56 (C(3<sup>2</sup>)), 22.26 (C(3<sup>1</sup>))

ESI-MS :  $[M+Na]^+ = 323.2$

#### 16.8.2.1.4 Synthèse du phényl-acétate de 4-(2-méthoxycarbonyl-éthyl)-1H-pyrrol-2-ylméthyl-ammonium (**280**)



A une solution de 250 mg (0.83 mmol) de 3-[5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propanoate de méthyle (**280**) dans 7 ml de MeOH et 20 ml de H<sub>2</sub>O, on ajoute une suspension de 360 mg (75 UI) de penicilline G acylase immobilisée dans 20 ml H<sub>2</sub>O. Le pH de la solution est ajusté à 8. L'hydrolyse du groupe phénylacétyl est suivie ( $V(\text{NaOH ajouté})=f(\text{temps})$ ), le pH de la solution étant maintenu constant à l'aide d'un pH-stat, durant toute la durée de la mesure. Après 24h, la réaction n'évolue plus et l'enzyme est enlevée du milieu réactionnel par filtration sur Büchner. Le filtrat est alors lyophilisé.



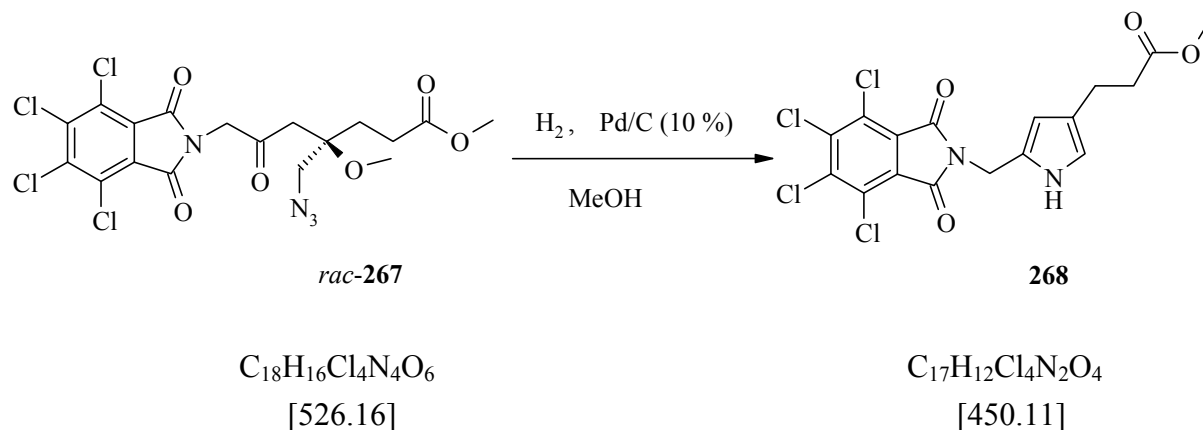
| Temps (en min.) | V(NaOH) ajouté (en ml) | Temps (en min.) | V(NaOH) ajouté (en ml) | Temps (en min.) | V(NaOH) ajouté (en ml) |
|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|
| 3.66            | 0.32                   | 17.00           | 1.38                   | 199.00          | 4.79                   |
| 5.00            | 0.43                   | 19.00           | 1.48                   | 240.00          | 5.01                   |
| 6.00            | 0.53                   | 23.00           | 1.74                   | 300.00          | 5.33                   |
| 7.00            | 0.62                   | 27.00           | 1.97                   | 387.00          | 5.69                   |
| 8.50            | 0.77                   | 30.00           | 2.13                   | 450.00          | 5.91                   |
| 9.00            | 0.80                   | 35.50           | 2.37                   | 515.00          | 6.15                   |
| 9.50            | 0.85                   | 41.00           | 2.61                   | 1335.00         | 7.57                   |
| 10.00           | 0.89                   | 57.00           | 3.09                   | 1410.00         | 7.82                   |
| 11.00           | 0.95                   | 88.00           | 3.75                   | 1476.00         | 8.00                   |
| 13.50           | 1.14                   | 106.00          | 4.01                   |                 |                        |
| 15.00           | 1.26                   | 135.00          | 4.35                   |                 |                        |

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K) : 7.29-7.18 (m, 5H, H aromatiques PhAcO<sup>-</sup>), 6.58 (d, <sup>4</sup>J<sub>≈1</sub>, 1H, H-C(3) ou H-C(5)), 6.00 (d, <sup>4</sup>J<sub>≈1</sub>, 1H, H-C(3) ou H-C(5)), 3.88 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(2<sup>1</sup>)), 3.56 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(4<sup>4</sup>)), 3.43 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C PhAcO<sup>-</sup>), 2.66 (t, <sup>3</sup>J(4<sup>1</sup>, 4<sup>2</sup>)= 7.1, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 2.54 (t, <sup>3</sup>J(4<sup>2</sup>, 4<sup>1</sup>)= 7.1, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>2</sup>))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 298 K) : 181.4 (C=O PhAcO<sup>-</sup>), 177.4 (C(4<sup>4</sup>)), 137.6 (C quaternaire arom.), 129.5, 129, 126.8 (C arom. PhAcO<sup>-</sup>), 124.1 et 122.7 (C(2) et C(4)), 117.9 et 108.2 (C(3) et C(5)), 52.45 (C(4<sup>5</sup>)), 44.8 (CH<sub>2</sub> PhAcO<sup>-</sup>), 36.5 (C(2<sup>1</sup>)), 35.6 (C(4<sup>2</sup>)), 22.01 (C(4<sup>1</sup>))

**ESI-MS** : [M-H+Na]<sup>+</sup>=205.1

## 16.8.2.2 Synthèse d'un pyrrole dont la fonction amine est protégée sous forme de tétrachlorophthalimido

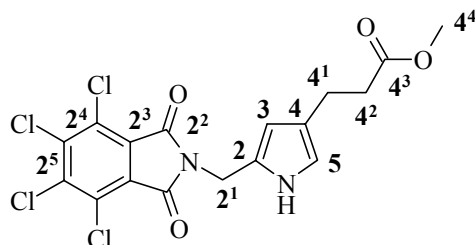
16.8.2.2.1 Synthèse du 4-(2-méthoxycarbonyléthyl)-2-(*N*-tétrachlorophthalimidométhyl)-pyrrole (**268**)

Dans un ballon bicol de 500 ml à pression atmosphérique, on place 136 mg Pd/C (10 %) et 40 ml MeOH. Le mélange est agité et après avoir fait le vide dans le ballon, celui-ci est mis sous atmosphère d'hydrogène durant environ dix minutes. Par l'ampoule à brome, on ajoute lentement une solution de ~4.91 g de (*rac*-**267**) brut (conversion ~86 %, ~8 mmol) dans un mélange de 130 ml MeOH + 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La réaction est suivie par CCM (n-hexane/AcOEt (1:1)).

Après environ 18 heures d'agitation sous atmosphère d'H<sub>2</sub>, la CCM nous indique qu'il y a eu réaction, mais qu'il reste également du produit de départ et des produits secondaires. Le mélange réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup>.

Le pyrrole formé est purifié par colonne chromatographique (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur, puis n-hexane/AcOEt (7:3), puis n-hexane/AcOEt (1:1), m(SiO<sub>2</sub>) = 270 g).

On récupère finalement une masse de 0.494 g de pyrrole pur (14 %) et une masse de 2.511 g de produit de départ mélangé à des produits secondaires.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (1 : 1) : 0.49 (UV<sub>254</sub>-actif, réactif d'Ehrlich).

**F** : 183-184°C.

**IR** (pastille de KBr) : 2928w, 1778m, 1739m, 1709s, 1578w, 1440m, 1429m, 1398m, 1384m, 1373m, 1339m, 1297w, 1274w, 1252w, 1201m, 1158m, 1098m, 985w, 928w, 896w, 882w, 837w, 814w, 772w, 761w, 740m, 678w, 667w, 635w, 586w, 477w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.52 (s (br), 1H, NH), 6.53 (td, J= 0.9 et <sup>4</sup>J(5,3)= 1.7, 1H, HC(5)), 6.10 (triplétoïde, <sup>4</sup>J(5,3)= 2.1, 1H, HC(3)), 4.78 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(2<sup>1</sup>)), 3.68 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>4</sup>)), 2.76 (triplétoïde, <sup>4</sup>J(4<sup>1</sup>,4<sup>2</sup>)= 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)), 2.60 (triplétoïde, <sup>4</sup>J(4<sup>1</sup>,4<sup>2</sup>)= 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>2</sup>)).

L'attribution des protons H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>) et H<sub>2</sub>C(4<sup>2</sup>) a été faite par analogie à la thèse d'A. Chaperon.

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.7 (C(4<sup>3</sup>)), 163.6 (C(2<sup>2</sup>, 2<sup>2'</sup>)), 140.2 (C(2<sup>5</sup>, 2<sup>5'</sup>)), 129.7 (C(2<sup>3</sup>, 2<sup>3'</sup>)), 127.5 (C(2<sup>4</sup>, 2<sup>4'</sup>)), 125.3 (C(2)), 122.6 (C(4)), 116.2 (C(5)), 109.2 (C(3)), 51.5 (C(4<sup>4</sup>)), 35.5 (C(4<sup>2</sup>)), 35.0 (C(2<sup>1</sup>)), 22.2 (C(4<sup>1</sup>)).

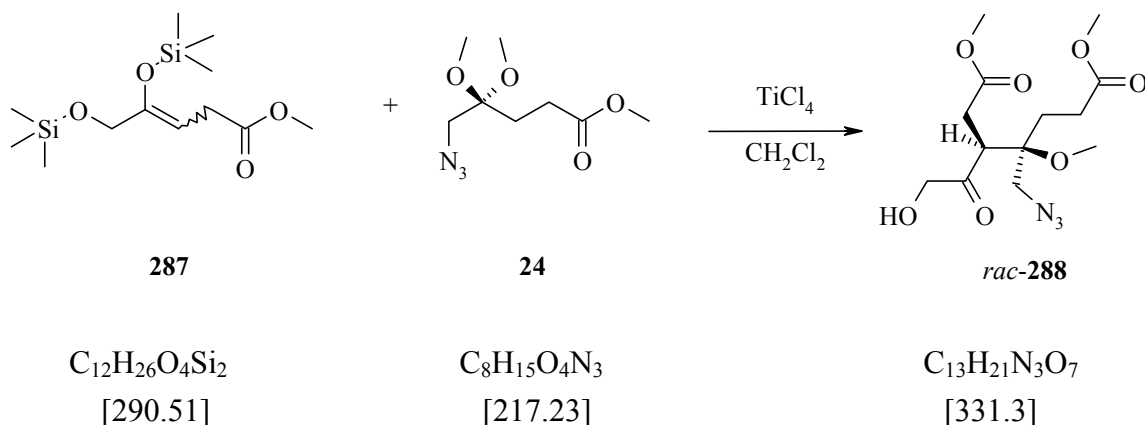
L'attribution des carbones C(2) et C(4) a été faite par analogie à la thèse d'A. Chaperon.

**ESI-MS** : [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 471.1, [M(3×<sup>35</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 473.1,  
[M(2×<sup>35</sup>Cl + 2×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 475.1, [M(<sup>35</sup>Cl + 3×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> = 477.2

**HR-MS**: 470.9440 [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> (calculée: 470.9443)

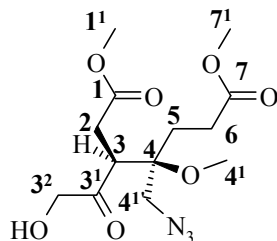
## 16.9 Synthèse du Porphobilinogène

### 16.9.1 Synthèse de *rac*-4-Azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyl)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**288**)



Dans un ballon de sulfonation de 200 ml, muni de deux ampoules à brome, on place une solution de 4.357 g (15 mmol) de 4,5-bis-trimethylsilyloxy-pent-3-ènoate de méthyle (**287**) dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que l'on refroidit à - 78°C. On ajoute alors, sous agitation magnétique et sous atmosphère d'argon, goutte à goutte, une solution de 3.91 g (18 mmol, 1.2 éq) de 5-azido-4,4-diméthoxy-pentanoate de méthyle (**24**) dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis, de la même manière, une solution de 8.25 ml (75 mmol, 5 éq) de TiCl<sub>4</sub> dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Cette solution est réchauffée lentement à - 55°C et l'agitation est maintenue à cette température durant 12 heures, à l'aide d'un cryostat. Le mélange réactionnel est versé sur 100 ml NaOH 2N, augmentés de 100 ml de CHCl<sub>3</sub>. L'agitation doit être méticuleuse pour minimiser les risques d'émulsions. La phase aqueuse est ré extraite 2 fois

avec 100 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Les phases organiques réunies sont lavées avec 300 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., et séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Les solvants sont éliminés par évaporation rotative et le résidu est purifié par filtration sur chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (1 : 1). On recueille ainsi 2.894 g (60 %) d'une huile jaune.



**R<sub>f</sub>** (n-hexane/AcOEt 1:1): 0.25 ( $\text{KMnO}_4$ )

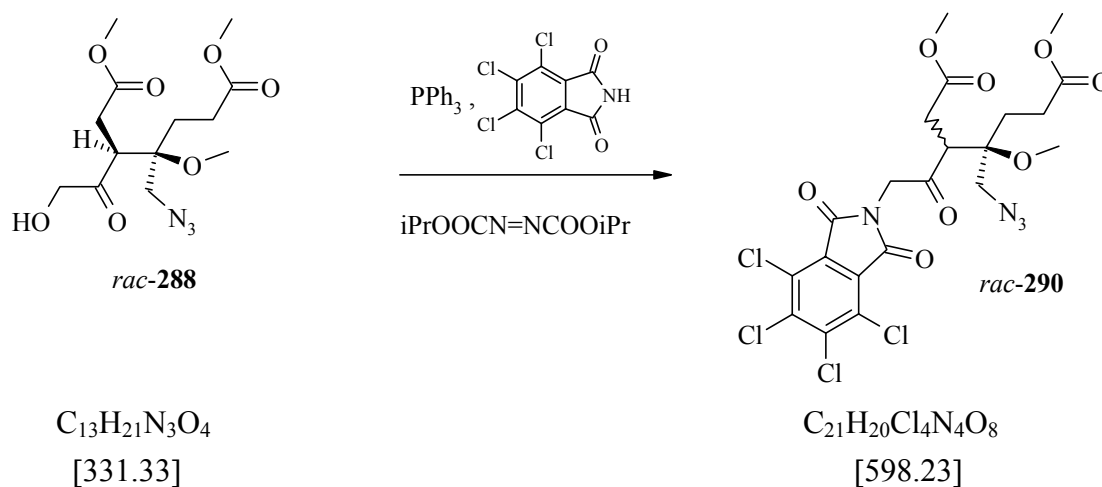
**IR** (film) : 3491m, 2955s, 2841m, 2108vs, 1732vs, 1438s, 1278s, 1202s, 1179s, 1001s, 1020s, 891m, 776w, 733w, 649w, 555w, 408w

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 4.47 et 4.34 (2×d système AB,  $^2J= 19.1$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(3^2)$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(7^1)$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ), 3.52 et 3.35 (2×d système AB,  $^2J= 13.3$ , 1H chacun,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(4^1)$ ), 3.31 (dd,  $^3J(3, \text{H}_b\text{-C}(2))= 2.5$ ,  $^3J(3, \text{H}_b\text{-C}(2))= 12.0$ , 1H, HC(3)), 3.24 (s, 3H,  $\text{OC}(4^1)\text{H}_3$ ), 3.09 (s large, 1H, OH), 2.97 (dd,  $^3J(\text{H}_a\text{C}(2), 3)= 12.0$ ,  $^2J(\text{H}_a\text{C}(2), \text{H}_b\text{C}(2))= 17.3$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}(2)$ ), 2.45 (dd,  $^3J(\text{H}_b\text{-C}(2), 3)= 2.5$ ,  $^2J(\text{H}_b\text{C}(2), \text{H}_a\text{C}(2))= 17.3$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}(2)$ ), 2.40 (ddd,  $^2J(\text{H}_a\text{C}(6), \text{H}_b\text{C}(6)) \approx 16$ ,  $^3J(\text{H}_a\text{-C}(6), \text{H}_b\text{-C}(5))=9.9$ ,  $^3J(\text{H}_a\text{-C}(6), \text{H}_a\text{-C}(5))=6.2$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}(6)$ ), 2.33 (ddd,  $^2J(\text{H}_b\text{C}(6), \text{H}_a\text{C}(6)) \approx 15.9$ ,  $^3J(\text{H}_b\text{-C}(6), \text{H}_a\text{-C}(5))=9.4$ ,  $^3J(\text{H}_b\text{-C}(6), \text{H}_a\text{-C}(5))=6.2$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}(6)$ ), 2.12 (ddd,  $^2J(\text{H}_a\text{C}(5), \text{H}_b\text{C}(5)) \approx 15.4$ ,  $^3J(\text{H}_a\text{C}(5), \text{H}_b\text{C}(6))=9.4$ ,  $^3J(\text{H}_a\text{C}(5), \text{H}_a\text{C}(6))=6.1$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}(5)$ ), 1.81 (ddd,  $^2J(\text{H}_b\text{C}(5), \text{H}_a\text{C}(5)) \approx 15.8$ ,  $^3J(\text{H}_b\text{-C}(5), \text{H}_a\text{-C}(6))=9.9$ ,  $^3J(\text{H}_b\text{-C}(5), \text{H}_b\text{-C}(6))=6.1$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}(5)$ ).

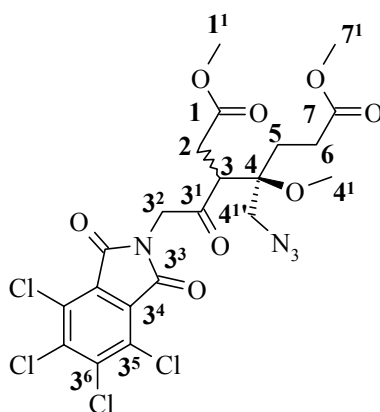
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 211.43 (C(3<sup>1</sup>)), 173.13 (C(7)), 172.17 (C(1)), 78.50 (C(4)), 70.63 (C(3<sup>2</sup>)), 53.48 (C(4<sup>1</sup>)), 52.07 (C(1<sup>1</sup>)), 51.89 (C(7<sup>1</sup>)), 50.19 (C(4<sup>1</sup>)), 47.24 (C(3)), 31.97 (C(2)), 27.14 (C(6)), 25.66 (C(5))

**ESI-MS**:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 354.2$

**HR-MS** : 354.1276  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calculée : 354.1271)

16.9.2 Synthèse du *rac*-4-azidométhyl-4-méthoxy-3-[2-(tétrachlorophthalimido)-acétyl]-heptanedioate de diméthyle (**290**)

A une solution de 865 mg (3.3 mmol, 1.1 éq) de triphénylphosphine dans 35 ml de benzène, refroidie à 10°C, on ajoute goutte à goutte 667 mg (3.3 mmol, 1.1 éq) de diisopropylazodicarboxylate. On ajoute ensuite une solution de 994 mg (3 mmol) de *rac*-4-azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyl)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**288**) dans 10 ml de benzène et enfin, une suspension de 1.068 g (3.75 mmol, 1.25 éq) de tétrachlorophthalimide dans 10 ml de benzène. Cette suspension est agitée durant 16 heures à 10 °C, la température du milieu réactionnel étant maintenue constante grâce à un cryostat. Le solvant est ensuite éliminé par évaporation rotative et le résidu est purifié par chromatographie flash par élution du gradient de solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O (98 : 2). On recueille 753 mg (42 %) d'un solide blanc.



**R<sub>f</sub>** (n-hexane /AcOEt 3 :7): 0.58 (UV<sub>254</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

**F** : > 240°C (décomposition)

**IR** (pastille) : (3222w), 2952w, 2107m, 1773m, 1792s, 1438m, 1416m, 1368m, 1319m, 1196m, 1086m, 891w, 739m, 714w, 651w, 473w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : rapport diastéréoisomérique (55 :45)

**diastéréoisomère 1 (maj. 55 %)** : 4.89 et 4.85 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 18.1, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)), 3.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.61 et 3.17 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 13.7, 1H

chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.64 (dd, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 2.6, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 11.9, 1H, HC(3)), 3.35 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 2.98 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), 3)= 11.9, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), H<sub>b</sub>C(2))= 17.2, 1H, H<sub>a</sub>C(2)), 2.54 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(2), 3)= 2.6, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(2), H<sub>a</sub>C(2))= 17.2, 1H, H<sub>b</sub>C(2)), 2.51-2.32 (m, 2×2H, H<sub>2</sub>-C(6), dia 1 et dia 2), 1.98 (ddd, partie A d'un système AB, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(5))≈15.4, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(6))=12, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(6))=6, 1H, H<sub>a</sub>C(5)), 1.95 (ddd, partie B d'un système AB, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(5))≈15.4, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>a</sub>-C(6))=12.1, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>b</sub>-C(6))=6.1, 1H, H<sub>b</sub>C(5)).

**Diastéréoisomère 2 (min. 45 %)** : 4.95 et 4.81 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 18.1, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)), 3.73 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.72 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.58 et 3.44 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 13.4, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.48 (dd, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 2.5, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 11.9, 1H, HC(3)), 3.36 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 2.96 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), 3)= 11.9, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), H<sub>b</sub>C(2))= 17.2, 1H, H<sub>a</sub>C(2)), 2.52 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(2), 3)= 2.5, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(2), H<sub>a</sub>C(2))= 17.2, 1H, H<sub>b</sub>C(2)), 2.51-2.32 (m, 2×2H, H<sub>2</sub>-C(6), dia 1 et dia 2), 2.17 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(5))≈15.5, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(6))=9.8, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(6))=6.5, 1H, H<sub>a</sub>C(5)), 1.85 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(5))≈15.9, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>a</sub>-C(6))=9.8, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>b</sub>-C(6))=6.5, 1H, H<sub>b</sub>C(5)).

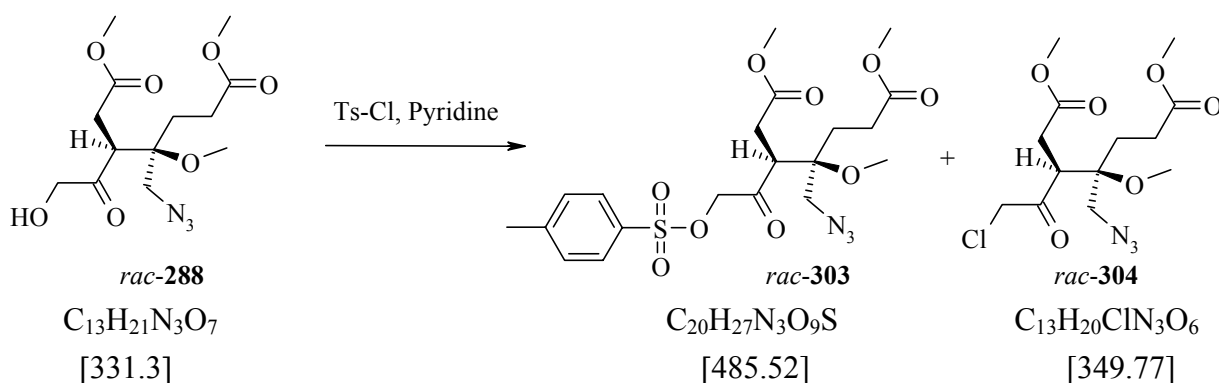
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 203.1 (C(3<sup>1</sup>) dia 1 & dia 2), 173.3 (C(7) dia 1), 173.2 (C(7) dia 2), 171.9 (C(1) dia 2), 171.8 (C(1) dia 1), 162.9 (C(3<sup>3</sup>) dia 2), 162.8 (C(3<sup>3</sup>) dia 1), 140.2, 129.8 et 127.7 (C(3<sup>4</sup>), C(3<sup>5</sup>), C(3<sup>6</sup>) dia 1 & dia 2), 78.9 ((C(4) dia 1), 78.5 (C(4) dia 2), 53.6 (C(4<sup>1</sup>) dia 2), 52.9 (C(4<sup>1</sup>) dia 1), 52.4 (C(1<sup>1</sup>) dia 1), 52.3 (C(1<sup>1</sup>) dia 2), 52.0 (C(7<sup>1</sup>) dia 2), 51.9 (C(7<sup>1</sup>) dia 1), 50.47 (C(4<sup>1</sup>) dia 2), 49.8 (C(4<sup>1</sup>) dia 1), 49.7 (C(3<sup>2</sup>) dia 1 & dia 2), 48.74 (C(3) dia 2), 48.74 (C(3) dia 1), 32.3 (C(2) dia 1), 32.2 (C(2) dia 2), 27.4, 27.37, 27.2 et 25.8 (C(6) et C(5) dia 1 & dia 2)

**ESI-MS**: [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=618.9, [M(3×<sup>35</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=620.9,

[M(2×<sup>35</sup>Cl + 2×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=622.9, [M(<sup>35</sup>Cl + 3×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=624.9

**HR-MS** : 618.9915490 [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> (calculée : 618.9927456)

### 16.9.3 Synthèse du *rac*-4-Azidométhyl-4-méthoxy-3-[2-(toluène-4-sulfonyloxy)-acétyl]-heptanedioate de diméthyle

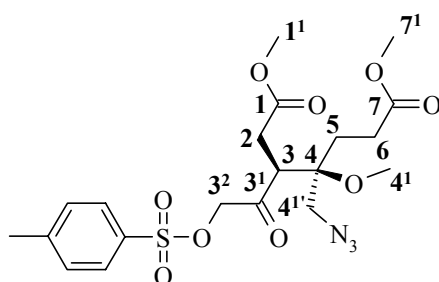


A une solution de 242 mg (0.72 mmol, 1 éq.) de *rac*-4-azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyl)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**288**), dans 5 ml de pyridine, on ajoute à température

ambiante 152 mg (0.8, 1.1 éq.) de chlorure de 4-toluène sulfonyle. La réaction est alors agitée durant 16 h à t.a.

Le mélange réactionnel est ensuite versé sur Et<sub>2</sub>O puis extrait 3 fois avec une solution d'acide citrique et lavé avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et élimination des solvants par évaporation rotative, on recueille 200 mg d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie flash sur colonne par élution du système de solvants n-hexane / AcOEt (6 :4). On récupère ainsi, 76 mg (22 %) du produit tosylé désiré, sous forme d'une huile jaune et 58 mg (23 %) du dérivé chloré, sous forme d'une huile jaune également.

#### Données analytiques de *rac*-**303**



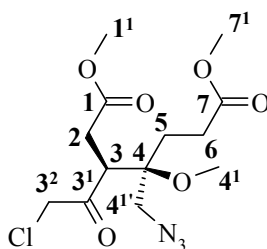
**R<sub>f</sub>** (n-hexane/ AcOEt 1:1) : 0.33 (UV<sub>254</sub>, KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 7.84 et 7.35 (2×d, système AA'BB', <sup>3</sup>J=8.4, 2×2H, H aromatiques), 5.01 et 4.82 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 16.8, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)), 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.62 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.47 et 3.29 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 13.3, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.23 (dd, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 2.5, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 12.1, 1H, HC(3)), 3.20 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 2.92 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), 3)= 12.1, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), H<sub>b</sub>C(2))= 17.3, 1H, H<sub>a</sub>C(2)), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub> tosyl), 2.40 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(2), 3)= 2.5, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(2), H<sub>a</sub>C(2))= 17.4, 1H, H<sub>b</sub>C(2)), 2.40-2.27 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(6)), 2.12 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(5))≈15.4, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(6))≈9.3, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(6)) ≈6.1, 1H, H<sub>a</sub>C(5)), 1.78 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(5))≈15.8, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>a</sub>-C(6))≈9.6, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>b</sub>-C(6))≈6.3, 1H, H<sub>b</sub>C(5)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 202.8 (C(3<sup>1</sup>)), 173.1 (C(7)), 172.0 (C(1)), 144.9 et 133.0 (C quaternaires tosyl), 129.7 et 128.0 (CH tosyl), 78.6 (C(4)), 73.6 (C(3<sup>2</sup>)), 53.3 (C(4<sup>1</sup>)), 52.1 (C(1<sup>1</sup>)), 52.0 (C(7<sup>1</sup>)), 50.2 (C(4<sup>1</sup>)), 47.3 (C(3)), 31.9 (C(2)), 27.1 (C(6)), 25.4 (C(5)), 21.6 (CH<sub>3</sub> tosyl).

**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup>=508.2

#### Données analytiques de *rac*-**304**



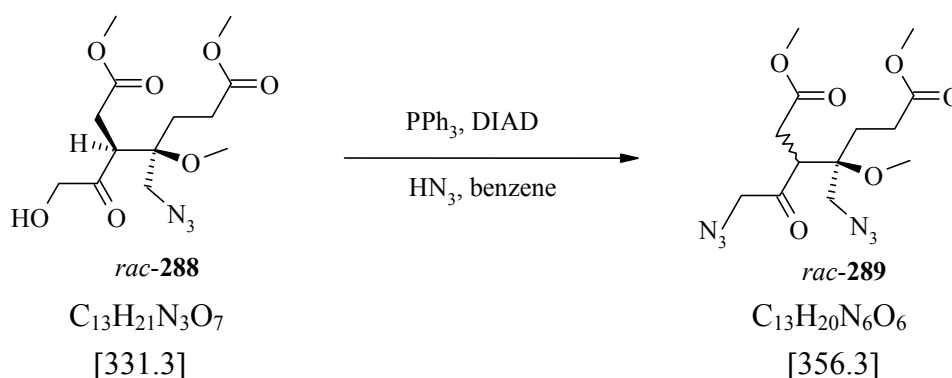
**R<sub>f</sub>** (n-hexane/ AcOEt 1:1) : 0.44 (KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.55 et 4.47 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 16.8, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)), 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.57 et 3.39 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 13.2, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.36 (dd, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 2.6, <sup>3</sup>J(3, H<sub>b</sub>-C(2))= 12.1, 1H, HC(3)), 3.27 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 3.0 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), 3)= 12.1, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(2), H<sub>b</sub>C(2))= 17.3, 1H, H<sub>a</sub>C(2)), 2.46 (dd, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(2), 3)= 2.5, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(2), H<sub>a</sub>C(2))= 17.3, 1H, H<sub>b</sub>C(2)), 2.46-2.31 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(6)), 2.17 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(5))≈15.4, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>b</sub>C(6))≈9.4, <sup>3</sup>J(H<sub>a</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(6)) ≈5.9, 1H, H<sub>a</sub>C(5)), 1.82 (ddd, <sup>2</sup>J(H<sub>b</sub>C(5), H<sub>a</sub>C(5))≈15.8, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>a</sub>-C(6))≈9.7, <sup>3</sup>J(H<sub>b</sub>-C(5), H<sub>b</sub>-C(6))≈6.2, 1H, H<sub>b</sub>C(5)).

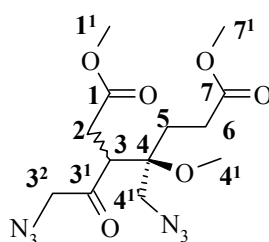
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 203.0 (C(3<sup>1</sup>)), 173.1 (C(7)), 172.3 (C(1)), 78.8 (C(4)), 53.3 (C(4<sup>1</sup>)), 52.2 (C(1<sup>1</sup>)), 52.0 (C(7<sup>1</sup>)), 51.4 (C(3<sup>2</sup>)), 50.4 (C(4<sup>1</sup>)), 48.9 (C(3)), 32.5 (C(2)), 27.2 (C(6)), 25.4 (C(5)).

**ESI-MS** : [M(<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=372.3, [M(<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=374.1

#### 16.9.4 Synthèse de *rac*-3-(2-Azido-acétyl)-4-azidométhyl-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**289**)



A une solution de 750 mg (2.86 mmol, 1.1 éq) de triphénylphosphine dans 30 ml de benzène, refroidie à 10 °C, on ajoute goutte à goutte au moyen d'une seringue, 578 mg (2.26 mmol) de diisopropyl azodicarboxylate. On introduit ensuite une solution de 861 mg (2.6 mmol) de *rac*-4-azidométhyl-3-(2-hydroxy-acétyl)-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**288**) dans 20 ml de benzène. On ajoute enfin, goutte à goutte 5 ml (3.2 mmol) d'une solution de HN<sub>3</sub> dans le benzène (préparée le jour même selon la méthodologie décrite dans la littérature). La solution jaune ainsi obtenue est agitée 2 heures à 10°C et se décolore légèrement. Le benzène est ensuite évaporé sous vide de trompe à eau. Le résidu est purifié par chromatographie flash, par élution d'un gradient de solvant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis du mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc (95 : 5). On recueille ainsi 926 mg (100 %) d'un liquide jaune.



**R<sub>f</sub>** : 0.47 (n-hexane/AcOEt 1:1)

**IR** (film) : 3448w, 2954m, 2841w, 2105vs, 1732s, 1439s, 1414m, 1282s, 1201s, 1179s, 1102m, 1035m, 1010w, 914w, 892w, 873w, 758w, 650w, 556w, 492vw, 440w, 424w, 412w

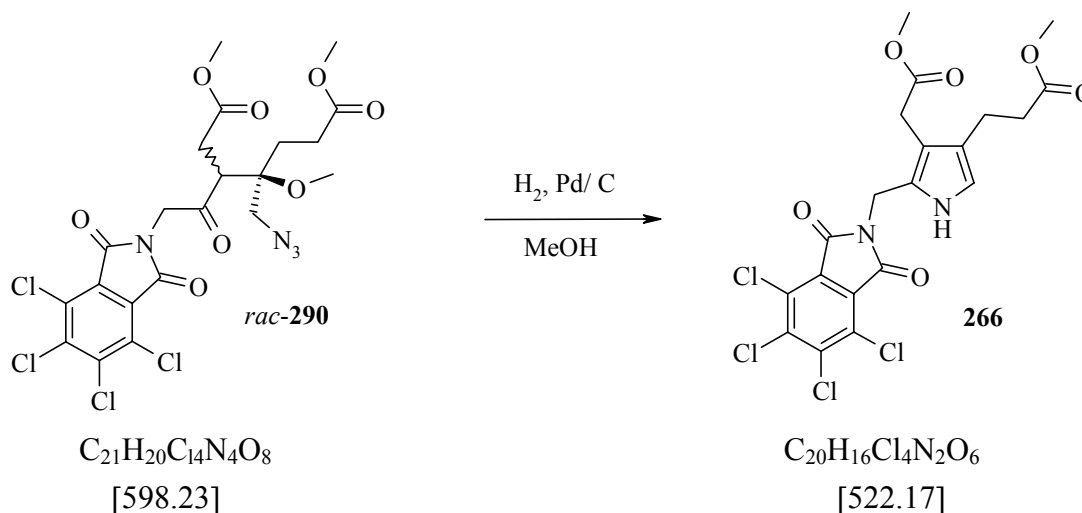
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 4.24 et 4.17 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 18.3, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)), 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7<sup>1</sup>)), 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)), 3.57 et 3.39 (2×d système AB, <sup>2</sup>J= 13.2, 1H chacun, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>1</sup>)), 3.26 (dd, <sup>3</sup>J= 2.5, <sup>3</sup>J= 12.2, 1H, HC(3)), 3.25 (s, 3H, OC(4<sup>1</sup>)H<sub>3</sub>), 3.0 (dd, <sup>3</sup>J= 12.2, <sup>3</sup>J= 17.3, 1H, H<sub>a</sub>C(2)), 2.44 (dd, <sup>3</sup>J= 2.5, <sup>3</sup>J= 17.3, 1H, H<sub>b</sub>C(2)), 2.50-2.27 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(6)), 2.16 (ddd, J= 5.9, J= 9.4, J= 15.4, 1H, H<sub>a</sub>C(5)), 1.81 (ddd, J= 6.2, J= 9.7, J= 15.4, 1H, H<sub>b</sub>C(5))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 206.07 (C(3<sup>1</sup>)), 173.09(C(7)), 172.33 (C(1)), 78.89 (C(4)), 60.06 (C(3<sup>2</sup>)), 53.32 (C(4<sup>1</sup>)), 52.16 (C(1<sup>1</sup>)), 51.95 (C(7<sup>1</sup>)), 50.28 (C(4<sup>1</sup>)), 48.54 (C(3)), 32.28 (C(2)), 27.15 (C(6)), 25.48 (C(5))

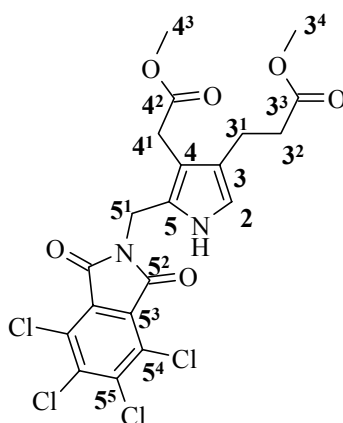
**ESI-MS** : [M+Na]<sup>+</sup> = 379.2

**HR-MS** : 379.13371 [M+Na]<sup>+</sup> (calculée : 379.13365)

#### 16.9.5 Synthèse de 3-[4-méthoxycarbonylméthyl-5-(N-tétrachlorophthalimidométhyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propanoate de méthyle (266)



Une suspension de 7 mg de palladium sur charbon 10 % dans 2 ml de MeOH est pré hydrogénée sous atmosphère d'hydrogène, à l'abri de la lumière et à température ambiante durant 20 min. On ajoute ensuite une solution de 272 mg (0.45 mmol, 1 équ.) de *rac*-4-azidométhyl-4-méthoxy-3-[2-(tétrachlorophthalimido)-acétyl]-heptanedioate de diméthyle (**290**) dans un mélange MeOH (9 ml) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Cette suspension est agitée sous atmosphère d'hydrogène durant 16 h. Après filtration sur célite et élimination des solvants par évaporation rotative, le résidu est purifié par chromatographie flash, par élution du gradient de solvants CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ AcOEt (95 :5). On recueille ainsi 159 mg (68 %) d'un solide jaune.



**R<sub>f</sub>** : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (95 :5) : 0.23 (UV<sub>254</sub>, violet Ehrlich)

**F** : 181-182°C

**IR** (pastille) : 3366m, 2953w, 2907w, 1773m, 1741s, 1730s, 1714vs, 1433m, 1407m, 1392m, 1369m, 1360m, 1327m, 1302w, 1266w, 1223m, 1200m, 1168m, 1154m, 1127w, 1090m, 1041w, 1003w, 978w, 942w, 882w, 839w, 804w, 782w, 759w, 739m, 716w, 672w, 652w, 591w, 574w, 499w, 482w, 427w.

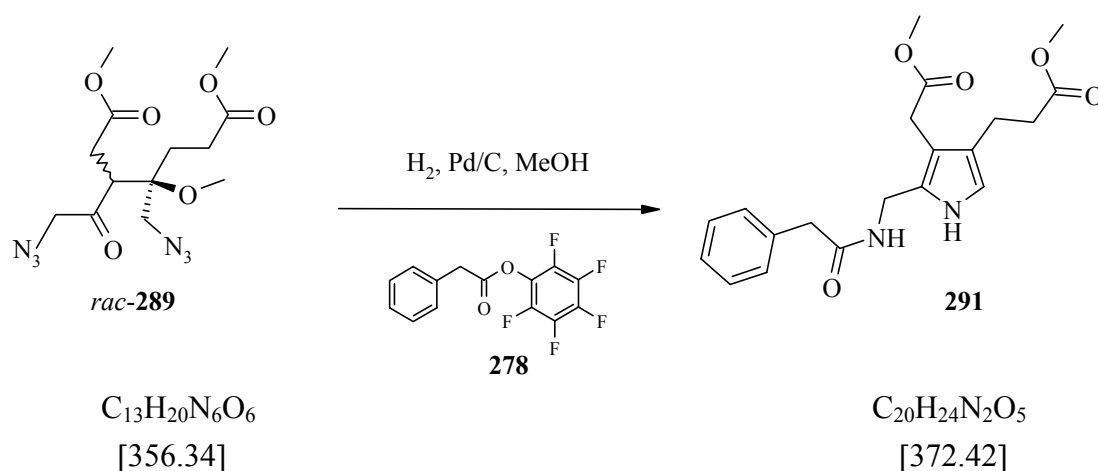
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 8.52 ( s large, 1H, NH), 6.51 (d, J= 2.7, HC(2)), 4.82 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)), 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)), 3.66 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>3</sup>)), 3.64 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)), 2.71 (tripletoïde, <sup>3</sup>J= 7.7, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)), 2.54 (tripletoïde, <sup>3</sup>J= 7.5, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.65 (C(3<sup>3</sup>)), 172.43 (C(4<sup>2</sup>)), 163.65 (C(5<sup>2</sup>)+ C(5<sup>2</sup>)), 140.15 65 (C(5<sup>5</sup>+ C(5<sup>5</sup>)), 129.72 (C(5<sup>3</sup>+ C(5<sup>3</sup>)), 127.55 (C(5)), 123.55 (C(5<sup>4</sup>+ C(5<sup>4</sup>)), 121.72 (C(4)), 115.66 (C(2)), 113.68 (C(3)), 51.98 (C(3<sup>4</sup>)), 51.53 (C(3<sup>3</sup>)), 34.62 (C(3<sup>2</sup>)), 33.09 (C(5<sup>1</sup>)), 29.51 (C(4<sup>1</sup>)), 20.44 (C(3<sup>1</sup>))

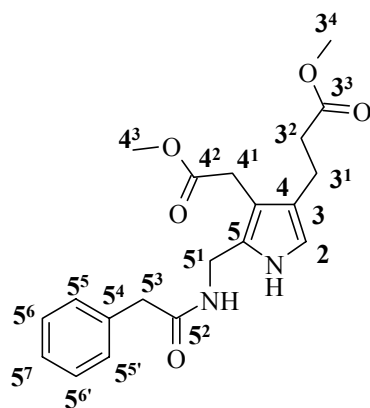
**ESI-MS** : [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=543.4, [M(3×<sup>35</sup>Cl+<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=545.2,

[M(2×<sup>35</sup>Cl+2×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=547.1, [M(<sup>35</sup>Cl+3×<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>=547.1

**HR-MS** : 542.9650 [M(4×<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup> (calculée : 542.9654)

16.9.6 Synthèse de 3-[4-méthoxycarbonylméthyl-5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionate de méthyle (**291**)

Une suspension de 62 mg de Pd/C dans 10 ml de MeOH est préhydrogénée à T.A. durant 15 minutes, à l'abri de la lumière. On lui ajoute ensuite 1.208 g (4 mmol, 2 éq) de phényl-acétate de pentafluorophenyl (**278**) ainsi qu'une solution de 712 mg (2 mmol) de *rac*-3-(2-azido-acétyl)-4-azidométhyl-4-méthoxy-heptanedioate de diméthyle (**289**) dans 25 ml de MeOH. L'agitation est alors poursuivie à T.A., sous atmosphère d'H<sub>2</sub>, durant 14 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite, le solvant est éliminé par évaporation rotative. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash par élution d'un mélange n-hexane / EtOAc (35 : 65). On recueille ainsi 500 mg (72 %) d'une huile rose pâle qui cristallise au congélateur.



**R<sub>f</sub>** : n-hexane/AcOEt (35: 65) : 0.28 (violet Ehrlich, UV<sub>254</sub>)

**F** : 69-70°C

**IR** (pastille de KBr) : 3306s (br), 3063m, 3030m, 2952m, 1745vs, 1648s, 1618s, 1585m, 1537s, 1495m, 1454m, 1436s, 1367m, 1331m, 1238m, 1195s, 1162s, 1112m, 1078m, 1056m, 1030m, 1002m, 986m, 938w, 894w, 840vw, 797w, 749m, 726m, 698m, 636w, 604m, 527w, 492w, 463w.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 9.00 (s large, 1H, NH-pyrrole), 7.40-7.25 (m, 5H, H aromatiques), 6.54 (t large, 1H, NH-amide), 6.44 (d, <sup>3</sup>J(2,NH)=2.6, 1H, H-C(2)), 4.28 (d, <sup>3</sup>J(5<sup>1</sup>,NH)=5.8, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>1</sup>)), 3.68 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(3<sup>4</sup>)), 3.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>-C(4<sup>3</sup>)), 3.54 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>3</sup>)),

3.44 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 2.73 (triplettoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>)≈7.7, H<sub>2</sub>-C(3<sup>1</sup>)), 2.55 (triplettoïde, <sup>3</sup>J(3<sup>2</sup>,3<sup>1</sup>)≈7.9, H<sub>2</sub>-C(3<sup>2</sup>))

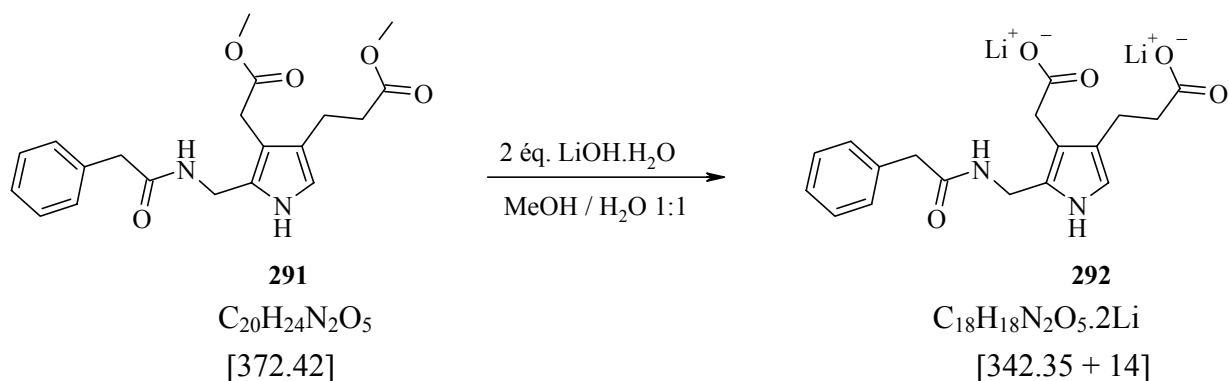
**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : 173.9 (C(3<sup>3</sup>)), 173.4 (C(4<sup>2</sup>)), 172.1 (C(5<sup>2</sup>)), 135.5 (C(5<sup>4</sup>)), 129.7 (C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)), 129.0 (C(5<sup>6</sup>, 5<sup>6'</sup>)), 127.7 (C(5)), 127.4 (C(5<sup>7</sup>)), 121.5 (C(3)), 114.6 (C(2)), 111.9 (C(4)), 52.2 (C(4<sup>3</sup>)), 51.7 (C(3<sup>4</sup>)), 43.7 (C(5<sup>3</sup>)), 35.3 (C(5<sup>1</sup>)), 35.1 (C(3<sup>2</sup>)), 30.0 (C(4<sup>1</sup>)), 20.8 (C(3<sup>1</sup>))

**ESI-MS**: [M+Na]<sup>+</sup> = 323.2

**Analyses élémentaires:**

|  | C     | H    | N    |
|--|-------|------|------|
| calculées                              | 64.50 | 6.50 | 7.52 |
| calculées (+0.16 mol H <sub>2</sub> O) | 64.0  | 6.48 | 7.46 |
| trouvées                               | 63.95 | 6.55 | 7.23 |

### 16.9.7 Synthèse de l'acide 3-[4-Carboxyméthyl-5-(phénylacétylamino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionique (**292**)

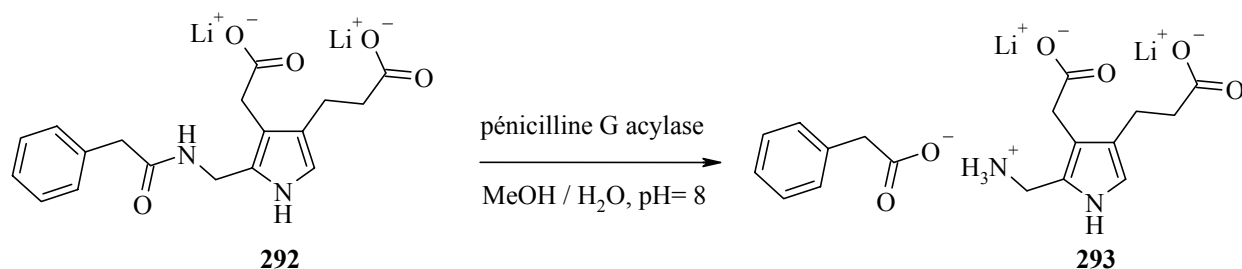


A une solution de 372 mg (1 mmol, 1 \u00e9q.) de 3-[4-m\u00e9thoxycarbonylm\u00e9thyl-5-(ph\u00e9nylac\u00e9tylamino-m\u00e9thyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionate de m\u00e9thyle (**291**) dans 15 ml d'un m\u00e9lange MeOH / H<sub>2</sub>O (1 : 1), on ajoute 84 mg (2 mmol, 2 \u00e9q.) d'hydroxyde de lithium monohydrat\u00e9. La solution obtenue est agit\u00e9e \u00e0 temp\u00e9rature ambiante et l'avancement de la r\u00e9action est suivi par RMN <sup>1</sup>H, en \u00e9liminant de la prise d'\u00e9chantillon les solvants sous vide de pompe \u00e0 huile. Ainsi, apr\u00e8s 20 h de r\u00e9action \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, la r\u00e9action de saponification est compl\u00e8te. Cette solution est engag\u00e9e telle quelle dans l'\u00e9tape suivante.

**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 7.33-7.19 (m, 5H, H aromatiques), 6.44 (s, 1H, H-C(2)), 4.28 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>1</sup>)), 3.49 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(5<sup>3</sup>)), 3.35 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 2.76 (tripletto\u00efde, <sup>3</sup>J(3<sup>1</sup>, 3<sup>2</sup>)≈7.9, H<sub>2</sub>-C(3<sup>1</sup>)), 2.42 (tripletto\u00efde, <sup>3</sup>J(3<sup>2</sup>, 3<sup>1</sup>)≈7.9, H<sub>2</sub>-C(3<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 181.9 (C(3<sup>3</sup>)), 180.6 (C(4<sup>2</sup>)), 172.5 (C(5<sup>2</sup>)), 136.2 (C(5<sup>4</sup>)), 129.2 et 128.4 ((C(5<sup>5</sup>) et C(5<sup>6</sup>)), 126.7 (C(5<sup>7</sup>)), 124.3, 123.2 et 116.0 (C(3), C(4) et C(5)), 113.6 (C(2)), 42.8 (C(5<sup>3</sup>)), 39.0 (C(3<sup>2</sup>)), 35.6 (C(5<sup>1</sup>)), 33.6 (C(4<sup>1</sup>)), 22.5 (C(3<sup>1</sup>)).

**ESI-MS** : [M+H]<sup>-</sup>=343.3

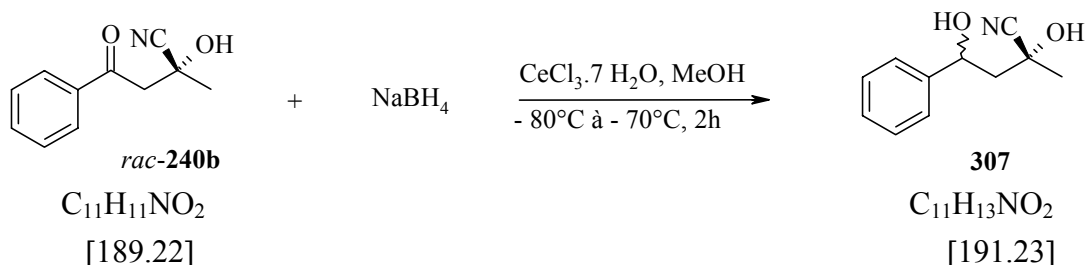
16.9.8 Synthèse du Phényl acétate de 4-(2-Carboxy-éthyl)-3-carboxyméthyl-1H-pyrrol-2-ylméthyl-ammonium (293)

A la solution précédente du dicarboxylate de lithium de l'acide 3-[4-Carboxyméthyl-5-(phénylacetyl-amino-méthyl)-1H-pyrrol-3-yl]-propionique dans 15 ml d'un mélange MeOH / H<sub>2</sub>O (1 :1), on ajoute 18 ml d'H<sub>2</sub>O et l'on ajuste le pH de la solution à 8 avec une solution diluée de HCl. On ajoute ensuite une suspension de 420 mg (88 UI) de pénicilline G acylase dans 25 ml d'H<sub>2</sub>O. On ne peut alors suivre l'hydrolyse de l'amide et on observe une légère dérive du pH vers un pH basique. Toutefois, la réaction est poursuivie durant 20 h à température ambiante, au terme desquelles la suspension est devenue rouge rosé. L'enzyme est ensuite éliminée par filtration sur Büchner et le filtrat est lyophilisé. Un contrôle RMN de la poudre obtenue indique une réaction d'hydrolyse complète et propre.

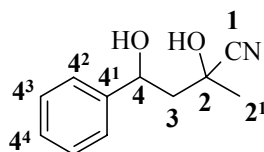
**<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 7.33-7.22 (m, 4H, H aromatiques PhAcO<sup>-</sup>), 7.19-7.15 (m, 1H, H aromatiques PhAcO<sup>-</sup>), 6.53 (s, 1H, H-C(5)), 3.99 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(2<sup>1</sup>)), 3.49 (s, 2H, H<sub>2</sub>C PhAcO<sup>-</sup>), 3.37 (s, 2H, H<sub>2</sub>-C(3<sup>1</sup>)), 2.75 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(4<sup>1</sup>, 4<sup>2</sup>)≈7.8, H<sub>2</sub>-C(4<sup>1</sup>)), 2.40 (triplétoïde, <sup>3</sup>J(4<sup>2</sup>, 4<sup>1</sup>)≈7.9, H<sub>2</sub>-C(4<sup>2</sup>))

**<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 298 K) : 181.6 (C(4<sup>3</sup>)), 180.1 (C(3<sup>2</sup>)), 179.4 (C=O PhAcO<sup>-</sup>), 138.3 (C quaternaire arom. PhAcO<sup>-</sup>), 129.2, 128.1, 125.9 (C aromatiques PhAcO<sup>-</sup>), 123.3 (C(4)), 120.8 (C(2)), 118.1 (C(3)), 115.3 (C(5)), 45.4 (CH<sub>2</sub> PhAcO<sup>-</sup>), 39.1(C(4<sup>2</sup>)), 34.8 (C(2<sup>1</sup>)), 33.8 (C(3<sup>1</sup>)), 22.3 (C(4<sup>1</sup>))

**ESI-MS** : [M]<sup>-</sup>=225.2

16.10 Essais préliminaires de réduction de  $\beta$ -céto cyanhydrines16.10.1 Synthèse du 2,4-dihydroxy-2-méthyl-4-phényl-butyronitrile (**307**)

Selon Kocienski et al. [205], dans un bicol de 100 ml séché et sous atmosphère d'Ar sont introduits 569 mg (3.0 mmol, 1.0 éq.) de *rac*-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**240b**) avec 56.4 mg (1.5 mmol, 0.5 éq.) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  dans 30 ml de MeOH. Après mise en route de l'agitation et refroidissement à  $-80^\circ\text{C}$ , 340 mg (9.0 mmol, 3.0 éq.) de  $\text{NaBH}_4$  sont introduits en une fois (solution blanche avec suspension). La température du milieu réactionnel est maintenue 1 h durant à  $-80^\circ\text{C}$ , puis laissée remonter à  $-70^\circ\text{C}$  durant la 2<sup>ème</sup> heure. L'hydrolyse est effectuée avec 10 ml de HCl 2N ( $n(\text{HCl}) \approx 2n(\text{NaBH}_4)$ ) et l'extraction est effectuée avec  $3 \times 30 \text{ ml CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 ml d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées à sec à l'évaporateur rotatif pour donner 534 mg (2.8 mmol, 94 %) d'une huile incolore légèrement irisée. Cette dernière est purifiée par flash colonne chromatographique ( $h = 15 \text{ cm}$ ,  $\varnothing = 2.5 \text{ cm}$ , éluant : éther / hexane 1 : 3). Cette séparation permet d'isoler les deux diastéréoisomères, sous forme racémique, pour donner 181.4 mg (0.95 mmol, 32 %) de *rac*-**307a** ( $R_f = 0.4$ ) sous la forme d'une huile incolore et 131.6 mg (0.69 mmol, 23 %) de *rac*-**307b** ( $R_f = 0.62$ ) sous la forme d'une huile jaune.



Données analytiques de *rac*-**307a** : distéréoisomère 1

$R_f$  (Ether /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 : 3) = 0.40 (UV<sub>254</sub> actif, jaune au  $\text{KMnO}_4$ )

$n_D^{20} = 1.523$

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.40-7.32 (m, 5H, H aromatiques), 5.11 (dd,  $^3J(4, \text{Hb-C}(3))=3.0$ ,  $^3J(4, \text{Ha-C}(3))=10.0$ , 1H, H-C(4)), 2.40 (dd,  $^3J(\text{Ha-C}(3), 4)=10.0$ ,  $^2J(\text{Ha-C}(3), \text{Hb-C}(3))=14.7$ , 1H, Ha-C(3)), 2.06 (dd,  $^3J(\text{Hb-C}(3), 4)=3.0$ ,  $^2J(\text{Ha-C}(3), \text{Hb-C}(3))=14.7$ , 1H, Hb-C(3)), 1.73 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2')$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 142.7 ( $\text{C}(4^1)$ ), 128.8 et 125.7 ( $\text{C}(4^2)$  &  $\text{C}(4^3)$ ), 128.3 ( $\text{C}(4^4)$ ), 122.0 ( $\text{C}(1)$ ), 70.8 ( $\text{C}(4)$ ), 67.0 ( $\text{C}(2)$ ), 48.1 ( $\text{C}(3)$ ), 27.8 ( $\text{C}(2^1)$ ).

CI-MS (mode positif,  $\text{CH}_4$ ) : 192 (30,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 174 (86,  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 164 (8), 156 (20,  $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 147 (77,  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCN}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 146 (16,  $[\text{M}-\text{HCN}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 131 (45,  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCN}-2\text{OH}]^+$ ), 129 (8), 107 (44,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}]^+$ ), 105 (100,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ ), 91 (18), 79 (24)

Données analytiques de *rac*-**307b** : diastéréoisomère 2

$R_f$  (Ether /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 : 3) = 0.62 (UV<sub>254</sub> actif, jaune au  $\text{KMnO}_4$ )

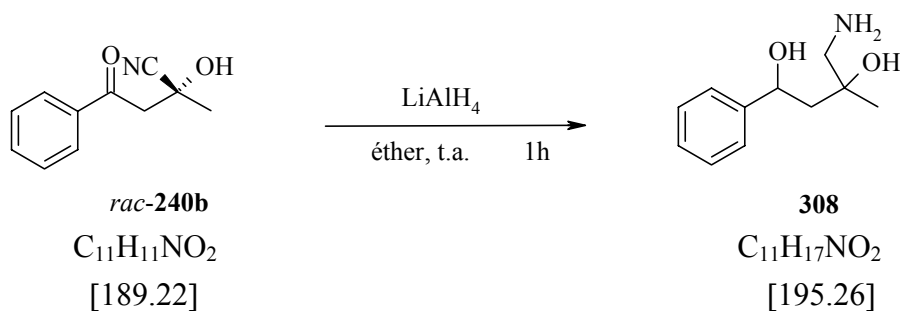
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 7.40-7.32 (m, 5H, H aromatiques), 6.18 (s large, 1H, OH), 5.35 (dd,  $^3\text{J}(4, \text{Hb}-\text{C}(3))=2.3$ ,  $^3\text{J}(4, \text{Ha}-\text{C}(3))=11.2$ , 1H, H-C(4)), 3.03 (s large, 1H, OH), 2.13 (dd,  $^3\text{J}(\text{Ha}-\text{C}(3), 4)=11.2$ ,  $^2\text{J}(\text{Ha}-\text{C}(3), \text{Hb}-\text{C}(3))=14.9$ , 1H, Ha-C(3)), 2.06 (dd,  $^3\text{J}(\text{Hb}-\text{C}(3), 4)=2.6$ ,  $^2\text{J}(\text{Ha}-\text{C}(3), \text{Hb}-\text{C}(3))=14.9$ , 1H, Hb-C(3)), 1.60 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) : 142.5 ( $\text{C}(4^1)$ ), 128.8 et 125.6 ( $\text{C}(4^2)$  &  $\text{C}(4^3)$ ), 128.4 ( $\text{C}(4^4)$ ), 121.7 ( $\text{C}(1)$ ), 69.8 ( $\text{C}(4)$ ), 68.9 ( $\text{C}(2)$ ), 47.9 ( $\text{C}(3)$ ), 28.3 ( $\text{C}(2^1)$ ).

Remarque : la cyanhydrine s'hydrolyse partiellement en cétone

CI-MS (mode positif,  $\text{CH}_4$ ) : 192 (22,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 174 (24,  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 164 (8), 156 (12,  $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 147 (100,  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCN}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 146 (6,  $[\text{M}-\text{HCN}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 131 (4,  $[\text{M}+\text{H}-\text{HCN}-2\text{OH}]^+$ ), 107 (8,  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}]^+$ ), 105 (14,  $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^+$ )

#### 16.10.2 Synthèse du 2,4-dihydroxy-2-méthyl-4-phényl-butanamine (**308**)



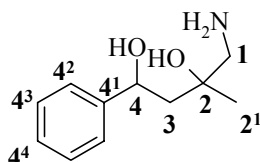
Selon Evans et al. [207], dans un bicol de 25 ml muni d'un réfrigérant à spirales et d'une ampoule d'addition de 10 ml (toute la verrerie est séchée à l'étuve et purgée à l'azote), 120.6 mg (3.18 mmol, 2.0 éq.) de  $\text{LiAlH}_4$  sont mis en suspension dans 6 ml d'éther. Après mise en route de l'agitation, une solution de 302 mg (1.60 mmol, 1.0 éq.) de *rac*-2-hydroxy-2-méthyl-4-oxo-4-phényl-butyronitrile (**240b**) dissout dans 4 ml d'éther est additionnée goutte à goutte de façon à maintenir un léger reflux. L'agitation est maintenue 1 h à t.a., puis la neutralisation de l'excès d'hydrure est effectuée goutte à goutte prudemment avec 0.12 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ , suivis de 0.12 ml de  $\text{NaOH}$  15 % (formation d'un précipité blanc), puis de 0.36 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . L'agitation est maintenue jusqu'à précipitation complète de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . La solution hétérogène blanchâtre est filtrée sur Büchner et le filtrat incolore est séché sur

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis évaporé à sec au RV. Après séchage sous vide de pompe à huile, on récupère 193 mg (0.99 mmol, 62 %) d'une huile jaune pâle de l'amine **308**.

L'amine **308** est suffisamment pure pour être analysée sans purification supplémentaire par spectroscopie (MS, RMN-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C). Elle peut être également précipitée sous forme de son sel de chlorure en la dissolvant dans le CHCl<sub>3</sub>, puis en faisant buller du HCl (g) (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98 % sur NaCl) dans la solution jusqu'à formation d'un précipité blanc. La solution surnageante est filtrée et le solide pâteux restant est séché sous vide de pompe à huile. On recueille alors 170 mg (0.7 mmol, 43 %) d'une pâte orangeâtre.

(Remarque ; cesser immédiatement le « bullage » d'HCl dès que la solution se trouble ; si le « bullage » d'HCl est maintenu au delà de ce point, la solution vire au rouge orange avec la précipitation parallèle d'impuretés).

Données analytiques de **308** :



<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : rapport diastéréoisomérique (**1** / **2**) : 67 : 33

**Diastéréoisomère 1** (maj.): 7.73-7.21 (m, 5H, H aromatiques), 5.04 (dd, <sup>3</sup>J(4, Hb-C(3))=1.7, <sup>3</sup>J(4,Ha-C(3))=10.8, 1H, H-C(4)), 3.39 (s large, 4H, 2×OH + NH<sub>2</sub>), 2.62 (d, <sup>2</sup>J(Ha-C(1), Hb-C(1))=12.8, 1H, Ha-C(1)), 2.55 (d, <sup>2</sup>J(Hb-C(1), Ha-C(1))=12.8, 1H, Ha-C(1)), 1.86 (dd, <sup>3</sup>J(Ha-C(3), 4)=11.0, <sup>2</sup>J(Ha-C(3), Hb-C(3))=14.6, 1H, Ha-C(3)), 1.56 (dd, <sup>3</sup>J(Hb-C(3), 4)=1.9, <sup>2</sup>J(Hb-C(3), Ha-C(3))=14.5, 1H, Hb-C(3)), 1.26 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)).

**Diastéréoisomère 2** (min.): 7.73-7.21 (m, 5H, H aromatiques), 4.87 (dd, <sup>3</sup>J(4, Hb-C(3))=2.1, <sup>3</sup>J(4,Ha-C(3))=10.8, 1H, H-C(4)), 3.39 (s large, 4H, 2×OH + NH<sub>2</sub>), 2.90 (d, <sup>2</sup>J(Ha-C(1), Hb-C(1))=12.8, 1H, Ha-C(1)), 2.66 (d, <sup>2</sup>J(Hb-C(1), Ha-C(1))=12.7, 1H, Ha-C(1)), 2.00 (dd, <sup>3</sup>J(Ha-C(3), 4)=10.9, <sup>2</sup>J(Ha-C(3), Hb-C(3))=14.8, 1H, Ha-C(3)), 1.70 (dd, <sup>3</sup>J(Hb-C(3), 4)=2.1, <sup>2</sup>J(Hb-C(3), Ha-C(3))=14.8, 1H, Hb-C(3)), 1.16 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K) : **Diastéréoisomère 1** (maj.): 145.1 (C(4<sup>1</sup>)), 128.2 et 125.6 (C(4<sup>2</sup>) & C(4<sup>3</sup>)), 127.1 (C(4<sup>4</sup>)), 72.2 (C(2)), 70.5 (C(4)), 51.8 (C(1)), 48.2 (C(3)), 27.3 (C(2<sup>1</sup>)).

**Diastéréoisomère 2** (min.): 145.0 (C(4<sup>1</sup>)), 128.3 et 125.5 (C(4<sup>2</sup>) & C(4<sup>3</sup>)), 127.1 (C(4<sup>4</sup>)), 72.4 (C(2)), 70.9 (C(4)), 49.5 (C(1)), 48.5 (C(3)), 26.4 (C(2<sup>1</sup>)).

CI-MS (mode positif, CH<sub>4</sub>) : 196 (20, [M+H]<sup>+</sup>), 178 (34, [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 160 (100, [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 143 (31, [M+H-2H<sub>2</sub>O-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 128 (8)

## 17 Références bibliographiques

- [1] Daub, G. H.; Leon, A. A.; Silvermann, I. R.; Daub, G. W.; Walker, S. B. *Aldrichchimica acta* **1984**, *17*, 13-23.
- [2] Nandi, D. L.; Shemin, D. *J.Biol.Chem.* **1968**, *243*, 1236-1242.
- [3] Chaperon, A. R.; Engeloch, T. M.; Neier, R. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1998**, *37*, 358-360.
- [4] Tzouros, M. Synthèses de pyrroles à partir de *O*-acétoxy- $\beta$ -cétocyanhydrines obtenues par condensation aldolique croisée du type Mukaiyama. Université de Neuchâtel. **2001**. Travail de diplôme
- [5] Gossauer, A. *Die Chemie der Pyrrole* ; Springer-Verlag: Berlin, **1974** (et références citées)
- [6] Goto, T. In *Natural Products Chemistry*; Nakanishi, K., Goto, T., Ito, S., Natori, S., Nozoe, S., eds. Academic: New York, **1975**; p 470.
- [7] Jackson, A. H. Pyrroles; In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D., Ollis, W. D., eds. Pergamon Press: Oxford, **1979**; pp 310-311.
- [8] Sundberg, R. J. Pyrroles and their benzo derivatives: (iii) Synthesis and applications; In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Volume 4*; Bird, C. W., Cheeseman, G. W. H., eds. Pergamon Press: Oxford, **1984**; pp 372-376.
- [9] Edgar, J. A.; Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. *Experientia* **1971**, *27*, 761-760.
- [10] Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In *Advances in Nitrogen Heterocycles*; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996; pp 35-146. (et références citées).
- [11] Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J.Org.Chem.* **2000**, *65*, 2479-2483.
- [12] De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Guilheim, J.; Poupat, C.; Tran Huu Dau, E.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. *Tetrahedron* **1985**, *41(24)*, 6019-6033.
- [13] Bertschy, H. Dissertation: Pyrrole über die gekreuzte Aldolreaktion. *1*, 1-213. **1991**. Fribourg, Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH).

- [14] Zimmer, C. *Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol.* **1975**, *15*, 285-318.
- [15] Jackson, A. H. Pyrroles; In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D., Ollis, W. D., eds. Pergamon Press: Oxford, **1979**; pp 283-284.
- [16] Smith, G. F. *Adv.Heterocycl.Chem.* **1963**, *2*, 287-309.
- [17] Potts, A. H.; Smith, G. F. *J.Chem.Soc.* **1957**, 4018-4022.
- [18] Sachs, P. *Klin.Wochenschr.* **1931**, *10*, 1123-1120.
- [19] Westall, R. G. *Nature (London)* **1952**, *170*, 614-616.
- [20] Cookson, G. H.; Rimington, C. *Biochem.J.* **1954**, *57*, 476-484.
- [21] Kennard, O. *Nature (London)* **1953**, *171*, 876-877.
- [22] Jackson, A. H.; MacDonald, S. F. *Can.J.Chem.* **1957**, *35*, 715-722.
- [23] Milgrom, L. R. *The Colours of Life* ; Oxford University Press: New York, **1997**; pp 1-248.
- [24] Torssell, K. B. G. N-Heteroaromatics- Pyrroles and porphyrins; In *Natural Product Chemistry: A mechanistic, biosynthetic and ecological approach*; Torssell, K. B. G., ed. Swedish Pharmaceutical Press: Stockholm, **1997**; pp 416-422.
- [25] Stauffer, F.; Zizzari, E.; Soldermann-Pissot, C.; Faurite, J.-P.; Neier, R. *Chimia* **2001**, *55*, 314-319.
- [26] Mauzerall, D. *J.Am.Chem.Soc.* **1960**, *82*, 2605-2609.
- [27] Eschenmoser, A.; Loewenthal, E. *Chem.Soc.Rev.* **1992**, *21*, 1-16.
- [28] Valasinas, A.; Frydman, B. *J.Org.Chem.* **1976**, *41*, 2991-2994.
- [29] Frydman, R. B.; Frydman, B.; Valasinas, A. Protoporphyrin: Synthesis and biosynthesis of its metabolic intermediates; In *The Porphyrins Vol. VI*; Dolphin, D., ed. Academic Press: New York, **1979**; pp 1-123.
- [30] Bobal, P.; Neier, R. *Trends Org.Chem.* **1997**, *6*, 125-143.
- [31] Neier, R. *J.Heterocyclic.Chem.* **2000**, *37*, 487-508.
- [32] Franck, B.; Stratman, H. *Heterocycles* **1981**, *15*, 919-923.

- [33] Scott, A. I.; Townsend, C. A.; Okada, K.; Kajiwara, M. *Trans.N.Y.Acad.Sci.* **1973**, *35*, 72-79.
- [34] Butler, A. R.; George, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7879-7886.
- [35] Fischer, H. *Organic Synthesis coll. vol II*; John Wiley & Sons: New York, **1943**; pp 202-204.
- [36] Sundberg, R. J. Pyrroles and their benzo derivatives : synthesis; In *Comprehensive heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, **1996**; pp 275-321.
- [37] Abeles, R. H.; Frey, P. A.; Jencks, W. P. Nitrogen metabolism : amino acids, urea, and heme; In *Biochemistry*; Jones and Bartlett Publishers: Boston, **1992**; pp 714-717.
- [38] Jordan, P. M.; Seehra, J. S. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1980**, 240-242.
- [39] Granick, S.; Mauzerall, D. *J.Biol.Chem.* **1958**, *232*, 1119-1140.
- [40] Bertschy, H.; Meunier, A.; Neier, R. *Angew.Chem.* **1990**, *102*, 828-830.
- [41] Bertschy, H.; Meunier, A.; Neier, R. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1990**, *29*, 777-778.
- [42] Mukaiyama, T. The directed aldol reaction; In *Organic Reactions*; Dauben, W. G., ed. J. Wiley & Sons: New York, **1982**; pp 203-331.
- [43] Meunier, A. *Dissertation: Développement d'une nouvelle méthode de synthèse des pyrroles par condensation aldol, suivie par Aza-Wittig en vue de synthétiser le porphobilinogène*; Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH): Fribourg, 1989; pp 1-163.
- [44] Prasad, K. S. N.; Raper, R. *Nature (London)* **1955**, *175*, 629-630.
- [45] Rimington, C.; Krol, S. *Nature (London)* **1955**, *175*, 630-631.
- [46] Kenner, G. W.; Rimmer, J.; Smith, K. M.; Unsworth, J. F. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1977**, 332-340.
- [47] Battersby, A. R.; Hunt, E.; McDonald, E.; Paine, J. B. I.; Saunders, J. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1976**, 1008-1018.
- [48] Battersby, A. R.; McDonald, E.; Wurziger, H. K. W.; James, K. J. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1975**, 493-494.

- [49] Adamczyk, M.; Reddy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2325-2326.
- [50] Fishpaugh, J. R., Adamczyk, M., Heuser, K., and Reddy, R. Synthesis of porphobilinogen immunocomponents for the development of a lead assay. 212th.ACS National.Meeting. 360. **1996**. Abstract
- [51] Adamczyk, M.; Reddy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7983-7986.
- [52] Adamczyk, M.; Reddy, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9121-9124.
- [53] Adamczyk, M.; Reddy, R. E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14689-14700.
- [54] Franck, B.; Nonn, A. *Angew.Chem.* **1995**, *107*, 1941-1957.
- [55] De Leon, C. Y.; Ganem, B. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 8730-8731.
- [56] Tietze, L. F.; Geissler, H. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1993**, *32*, 1038-1040.
- [57] Meunier, A.; Neier, R. *Synthesis* **1988**, *5*, 381-382.
- [58] Fluka laboratory chemicals. (81480). **2001**. (catalogue)
- [59] MacDonald, S. F. *J.Chem.Soc.* **1952**, 4176-4190.
- [60] Arsenault, G. P.; MacDonald, S. F. *Can.J.Chem.* **1961**, *39*, 2043-2055.
- [61] Kenner, G. W.; Smith, K. M.; Unsworth, J. F. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1973**, 43-44.
- [62] Plieninger, H.; Hess, P.; Ruppert, J. *Chem.Ber.* **1968**, *101*, 240-243.
- [63] Jones, M. I.; Froussios, C.; Evans, D. A. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1976**, 472-473.
- [64] Frydman, B.; Reil, S.; Despuy, M. E.; Rapoport, H. *J.Am.Chem.Soc.* **1969**, *91*, 2338-2342.
- [65] Battersby, A. R.; Evans, D. A.; Gibson, K. H.; McDonald, E.; Nixon, L. *J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1* **1973**, 1546-1556.
- [66] Demopoulos, B. J.; Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Faber, K. *Can.J.Chem.* **1983**, *61*, 2415-2423.
- [67] Faber, K.; Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Daley, A. S. *Can.J.Chem.* **1984**, *62*, 1046-1050.

- [68] Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337-5330.
- [69] Jacobi, P. A.; Yongkai, L. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 9307-9312.
- [70] Treibs, A.; Ott, W. *Liebigs Ann.Chem.* **1958**, *615*, 137-164.
- [71] Lüönd, R. M.; Walker, J.; Neier, R. *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 5005-5013.
- [72] De Leon, C. Y.; Ganem, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7731-7752.
- [73] Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1985**, 1098-1100.
- [74] Chaperon, A. *Eine kurze Synthese von Porphobilinogen (PBGS)-basierend auf einem Biomimetischen Konzept*; Thèse: Université Neuchâtel: Neuchâtel, **1996**
- [75] Engeloch, T. *Biomimetische und biosynthetische Studien zum mechanismus der Porphobilinogen-Synthase*; Thèse: Université de Neuchâtel, **1998**
- [76] Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synthesis* **1979**, 730-732.
- [77] Chaperon, A. R.; Engeloch, T. M.; Neier, R. *Angew.Chem.* **1998**, *110*, 369-371.
- [78] Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew.Chem.* **1968**, *80*, 986-996.
- [79] Putochin, N. *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1926**, *59*, 625-630.
- [80] Zmijewski, M. J.; Briggs, B. S.; Thompson, A. R.; Wright, I. G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1621-1622.
- [81] Linnell, R. H.; Umar, S. *Arch.Biochem.Biophys.* **1955**, *57*, 264-266.
- [82] Dreckmann, B. Biomimetische Totalsynthese und Analytik der isomeren Coproporphyrine. 1-117. **1982**. Münster Universität. Thèse
- [83] Battah, S. Novel Prodrugs for ALA photodynamic therapy. **2001**. University of Essex. Dissertation
- [84] Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis : Targets, Strategies, Methods*; VCH: Weinheim, **1996**.
- [85] *Comprehensive Organic Synthesis*; Oxford, **1991**.
- [86] *Encyclopedia of Reagents for Organic Chemistry*; New York, **1995**.

- [87] Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, **1989**.
- [88] Schelhaas, M.; Waldmann, H. *Angew.Chem.Int.Ed.* **1996**, *35*, 2056-2083.
- [89] Debenham, J. S.; Madsen, R.; Roberts, C.; Fraser-Reid, B. *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, *117*, 3302-3303.
- [90] Green, T. W.; Wuts, P. G. M. Protection for the Amino Group; In *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, ed. New York, **1991**; p 354.
- [91] Waldmann, H. *Tetrahedron Letters* **1988**, 1131-1134.
- [92] Shewale, J. G.; Deshpande, B. S.; Sudhakaran, V. K.; Ambedkar, S. S. *Process Biochemistry International* **1990**, 97-103.
- [93] Waldmann, H.; Sebastian, D. *Chem.Rev.* **1994**, *94*, 911-937.
- [94] Hart, G. J.; Miller, A. D.; Beifuss, U.; Leeper, F. J.; Battersby, A. R. *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1979-1993.
- [95] Livermore, D. G. H.; Bethell, R. C.; Cammack, N.; Hancock, A. P.; Hann, M. M.; Green, D. V. S.; Lamont, R. B.; Noble, S. A.; Orr, D. C.; Payne, J. J.; Ramsay, M. V. J.; Shingler, A. H.; Smith, C.; Storer, R.; Williamson, C.; Willson, T. *J.Med.Chem.* **1993**, *36*, 3784-3794.
- [96] Dakin, H. D.; West, R. *J.Biol.Chem.* **1928**, *78*, 91-105.
- [97] Dakin, H. D.; West, R. *J.Biol.Chem.* **1928**, *78*, 745-756.
- [98] Buchanan, G. L. *Chem.Soc.Rev.* **1988**, *17*, 91-109.
- [99] Attenburrow, J.; Elliott, D. F.; Penny, G. F. *J.Chem.Soc.* **1948**, 310-318.
- [100] Steglich, W.; Höfle, G. *Angew.Chem.* **1969**, *81*, 1001.
- [101] Steglich, W.; Höfle, G. *Chem.Ber.* **1969**, *102*, 883-898.
- [102] Carter, H. E.; Harrison, J. B.; Shapiro, D. *J.Am.Chem.Soc.* **1953**, *75*, 4705-4709.
- [103] Steglich, W.; Höfle, G. *Tetrahedron Letters* **1970**, 4727-4730.
- [104] Engel, N.; Steglich, W. *Liebigs Ann.Chem.* **1978**, 1916.

- [105] Aranova, N. I.; Makhova, N. N.; Zav'yalov, S. I. *Bull.Acad.Sci.USSR.Div.Chem.Sci.* **1972**, *21*, 349-351.
- [106] Govardhan, C. P.; Pratt, R. F. *Biochemistry* **1987**, *26*, 3385-3395.
- [107] Cabaret, D.; Liu, J.; Wakselman, M. *Synthesis* **1994**, 480-481.
- [108] Davis, B. R.; Garratt, P. J. Acylation of Esters, Ketones and Nitriles; In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol.2 Additions to C-X  $\pi$  bonds, Part 2*; Trost, B. M., ed. Pergamon Press: Oxford, **1991**; pp 795-863.
- [109] Takagaki, H.; Yasuda, N.; Asaoka, M.; Takei, H. *Chem.Lett.* **1979**, 183-186.
- [110] Velker, J. Tandemreaktionen der Sequenz Diels-Alder Reaktion / (3,3)-sigmatrope Umlagerung ausgehend von O-Butadienyl-O-trialkylsilyl-ketenacetalen. p 56.Thèse : Université de Neuchâtel, **1998**.
- [111] Wilde, R. G. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 2027-2030.
- [112] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Cycloadditions, réarrangements unimoléculaires et éliminations thermiques; In *Chimie organique avancée. Tome 2. Réactions et Synthèses*; De Boek et Larcier SA, ed. De Boeck Université: Paris, Bruxelles, **1997**; pp 283-363.
- [113] Perlman, K. L.; Schömer, U.; Williams, T. H.; Perlman, D. *J.Antibiot.(Tokyo) Ser.A* **1981**, *34*, 483-488.
- [114] Gallo, E. A.; Gellman, S. H. *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 9774-9788.
- [115] McMurray, J. S.; Dyckes, D. F. *J.Org.Chem.* **1985**, *50*, 1112-1115.
- [116] Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J.Org.Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- [117] *Handbook of Chemistry and Physics*; Floride, **1986**; p D-162.
- [118] Dawson, R. M. C.; Elliot, D. C.; Elliot, W. H.; Jones, K. M. Amino acids, amines, amides, peptides, and their derivatives; In *Data for biochemical research*; Clay, R., Suffolk, B., eds. Oxford University Press: Oxford, **1986**; pp 6-7.
- [119] Allen, C. F. H.; Nicholls, R. V. V. *J.Am.Chem.Soc.* **1934**, *56*, 1409-1410.
- [120] Benedikt, E.; Küst, H. P. *Z.Naturforsch.B* **1986**, *41*, 1593-1594.
- [121] Rasmussen, J. K. *Synthesis* **1977**, 91-110.

- [122] Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1-28.
- [123] House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J.Org.Chem.* **1969**, *34* (8), 2324-2336.
- [124] Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F. *J.Organomet.Chem.* **1980**, *201*, C9-C13.
- [125] Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075-2088.
- [126] Myers, A. M.; Crivellone, M. D.; Koerner, T. J.; Tzagoloff, A. *J.Biol.Chem.* **1987**, *262*(35), 16822-16829.
- [127] Smietana, M.; Mioskowski, C. *Org.Lett.* **2001**, *3*, 1037-1039.
- [128] Rossi, L.; Pecunioso, A. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 5285-5288.
- [129] Jaffe, E. K.; Markham, G. D. *Biochem.* **1988**, *27*, 4475-4481.
- [130] Jackson, H. A. Pyrroles; In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D., Ollis, D., eds. PERGAMON PRESS: Oxford New York Toronto, **1997**; pp 275-321.
- [131] Jaffe, E. K.; Rajagopalan, J. S. *Bioorg.Chem.* **1990**, *18*, 381-394.
- [132] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Etude et description des mécanismes réactionnels; In *Chimie organique avancée. Tome I. Structure moléculaire et mécanismes réactionnels*; De Boek et Larcier SA, ed. De Boeck Université: Paris, Bruxelles, **1997**; pp 179-245.
- [133] Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J.Org.Chem.* **1977**, *42*, 3761-3763.
- [134] Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, *99*, 968-969.
- [135] Tius, M. A.; Astrab, D. P. *Tetrahedron Letters* **1989**, *30*, 2333-2336.
- [136] Sadykh-Zade, S. I.; Petrov, A. D. *Zh.Obshch.Khim.* **1959**, *29*, 3194.
- [137] Ojima, I.; Nihonyanagi, M.; Kogure, T.; Kumagai, M.; Horiuchi, S.; Nakatsugaya, K.; Nagai, Y. *J.organometal.chem.* **1975**, *94*, 449-461.
- [138] Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics* **1982**, *1*, 1390-1399.
- [139] Chan, T. H.; Zheng, G. Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3095-3098.

- [140] Zheng, G. Z.; Chan, T. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 70-79.
- [141] Jarret, C. *Etude de la porphobilinogène synthase d'Escherichia coli : inhibitions sélectives des deux sites actifs*; Thèse: Université de Neuchâtel, **1999**
- [142] Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3851-3854.
- [143] Wender, P. A.; Sieburth, S. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 2471-2474.
- [144] Davies, A. T.; O'Hanlon, P. J. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2273-2280.
- [145] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [146] Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawamoto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 537-540.
- [147] Tsuda, T.; Satomi, H.; Hayashi, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 439-443.
- [148] Mekelburger, H. B.; Wilcox, C. S. Formation of Enolates; In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol.2 Additions to C-X  $\pi$  bonds, Part 2*; Trost, B. M., ed. Pergamon Press: Oxford, **1991**; pp 99-131.
- [149] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931-2932.
- [150] Bonadies, F.; Cardilli, A.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3383-3386.
- [151] Corbel, B.; L'Hostis-Kervella, I.; Haelters, J. P. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2561-2568.
- [152] Corbel, B.; L'Hostis-Kervella, I.; Haelters, J. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 609-618.
- [153] Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 6215-6218.
- [154] Hudson, R. F.; Chopard, P. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2446-2447.
- [155] Marshall, J. A.; Trometer, J. D.; Blough, B. E.; Crute, T. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4274-4282.
- [156] Richmond, J. E.; Altman, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4368-4370.
- [157] Montforts, F. P.; Schwartz, U. M.; Maib, P.; Mai, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1037-1043.
- [158] Chelucci, G.; Marchetti, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1135-1137.

- [159] Enders, D.; Maaßen, R.; Han, S.-H. *Liebigs Ann.Chem.* **1996**, 1565-1574.
- [160] Seebach, D. *Angew.Chem.* **1979**, *91*, 259-278.
- [161] Attanasi, O.; Bonifazi, P.; Foresti, E.; Pradella, G. *J.Org.Chem.* **1982**, *47*, 684-687.
- [162] Attanasi, O.; Bonifazi, P.; Buiani, F. *J.Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1077-1080.
- [163] Miyashita, M.; Awen, B. Z. E.; Yoshikoshi, A. *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1989**, 841-842.
- [164] Boberg, F.; Garburg, K.-H.; Görlich, K.-J.; Pipereit, E.; Ruhr, M. *Liebigs Ann.Chem.* **1985**, 239-250.
- [165] Severin, T.; Poehlmann, H. *Chem.Ber.* **1977**, *110*, 491-499.
- [166] Lerche, H.; Severin, T. *Synthesis* **1978**, 687-688.
- [167] Mayring, L.; Severin, T. *Chem.Ber.* **1981**, *114*, 3863-3877.
- [168] Zav'yalov, S. I.; Aranova, N. I. *Isv.Aka.Nauk.SSSR,Sr.Khim.* **1973**, 2091-2090.
- [169] Zav'yalov, S. I.; Aranova, N. I. *Chem.Abstr.* **1974**, *80*, 32768-32760.
- [170] Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem.Eur.J.* **2002**, *8*, 36-44.
- [171] Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, *96* (24), 7503-7509.
- [172] Mukaiyama, T.; Izawa, T.; Saigo, K. *Chem.Lett.* **1974**, *0*, 323-326.
- [173] Leeper, F. J. *Nat.Prod.Rep.* **1989**, *6*, 171-203.
- [174] Hünig, S.; Schaller, R. *Angew.Chem.* **1982**, *94*, 1-15.
- [175] Pfaltz, A.; Anwar, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (28), 2977-2980.
- [176] Herrmann, K.; Simchen, G. *Synthesis* **1979**, 204-205.
- [177] Achmatowicz, J.; Szymoniak, J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1299-1302.
- [178] Linn, W. J.; Webster, O. W.; Benson, R. E. *J.Am.Chem.Soc.* **1965**, *87*, 3651-3656.
- [179] Linn, W. J. *Org.Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 1007-1011.
- [180] Kraus, G. A.; Shimagaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (13), 1171-1174.

- [181] Howard, A. S.; Meerholz, C. A.; Michael, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *15*, 1339-1340.
- [182] Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, S. *Angew.Chem.* **1985**, *97*, 989-990.
- [183] Swaminathan, S.; Newman, M. S. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 88-99.
- [184] Secrist III, J. A.; Logue, M. W. *J.Org.Chem.* **1972**, *37* (2), 335-336.
- [185] Plieninger, H.; Kurze, J. *Liebigs Ann.Chem.* **1964**, *680*, 60-77.
- [186] Levene, P. A. *J.Biol.Chem.* **1936**, 153-156.
- [187] Korte, F.; Trautner, K. *Chem.Ber.* **1962**, *95*, 307-318.
- [188] Organisch chemisches Grundpraktikum, 15. überarbeitete Auflage; In *Organikum*; Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin, **1977**; pp 304-305.
- [189] Lüönd, R. *Untersuchung zum Enzymmechanismus der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase aus Rhodopseudomonas spheroides*; Thèse: Université de Fribourg, **1991**
- [190] Debenham, J. S.; Fraser-Reid, B. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 432-433.
- [191] Mukaiyama, T. *Challenges in Synthetic Organic Chemistry*; Clarendon Press: Oxford, 1990; p 98-106.
- [192] Sakurai, H.; Shirahata, A.; Araki, Y.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2325-2328.
- [193] Jones, M. D.; Kemmitt, R. D. W.; Fawcett, J.; Russell, D. R. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1986**, *5*, 427-428.
- [194] Fürstner, A.; Kollegger, G.; Weidmann, H. *J.Organomet.Chem.* **1991**, *414*, 295-305.
- [195] Soli, E. D.; Manoso, A. S.; Patterson, M. C.; DeShong, P.; Favor, D. A.; Hirschmann, R.; Smith III, A. B. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 3171-3177.
- [196] Soli, E. D.; DeShong, P. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 9724-9726.
- [197] Tschamber, T.; Craig, C. J.; Muller, M.; Streith, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6201-6214.
- [198] Banno, K. *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1976**, *49*, 2284-2291.
- [199] Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 3248-3249.

- [200] Adams, R. *Organic Reactions*; Wiley & sons: London, 1946; p 327.
- [201] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [202] Luo, Y.; Blaskovich, M. A.; Lajoie, G. A. *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 6106-6111.
- [203] Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190-191.
- [204] Picot, A.; Grenouillet, P. Neutralisation et destruction des produits chimiques; In *La sécurité en Laboratoire de chimie et de biochimie*; Tec & Doc, ed. Paris, **1992**; pp 200-202.
- [205] Jia, Z. J.; Kelberlau, S.; Olsson, L.; Anilkumar, G.; Fraser-Reid, B. *Synlett* **1999**, 565-566.
- [206] Middleton, W. J. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 574-578.
- [207] Dawson, R. M. C.; Elliot, D. C.; Elliot, W. H.; Jones, K. M. Porphyrins and related compounds; In *Data for biochemical research*; Clay, R., Suffolk, B., eds. Oxford University Press: Oxford, **1986**; pp 222-223.
- [208] Kocienski, P.; Narquizian, R.; Raubo, P.; Smith, C.; Farrugia, L. J.; Muir, K.; Boyle, T. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1* **2000**, 2357-2384.
- [209] Batra, M. S.; Aguilar, F. J.; Brunet, E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8169-8184.
- [210] Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. *J.Org.Chem.* **1974**, *39*, 914-917.
- [211] Casiraghi, G.; Rassa, G.; Spanu, P.; Pinna, L. *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 3760.
- [212] Günther, H. *La spectroscopie de RMN*; Paris, 1993.
- [213] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect.A* **1990**, *46*, 467-460.
- [214] Sheldrick, G. M. "SHELXL-93", *Program for Crystal Structure Refinement*; Universität Göttingen: Göttingen, Deutschland, **1993**;
- [215] Hoppe, D. *Liebigs Ann.Chem.* **1976**, 2185-2193.
- [216] Kent, R. E.; Mc Elvain, S. M. *Organic Synthesis coll. vol III*; **1955**; pp 490-492.