

**DÉVELOPPEMENT DE LA STRATÉGIE DE POLYCYCLISATIONS DE MANNICH
EN CASCADE : MISE AU POINT DE L'ACTIVATION CHIMIOSÉLECTIVE
D'AMIDE ET ETUDE DE NUCLEOPHILES COMPATIBLES**

par

Miguel Nantel

Mémoire présenté à la Faculté des sciences en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTE DES SCIENCES
UNIVERSITE DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, mai 2004



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 0-612-94881-1
Our file *Notre référence*
ISBN: 0-612-94881-1

The author has granted a non-exclusive license allowing the Library and Archives Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Le 30 août 2004,
Date

Le jury a accepté le mémoire de M. Miguel Nantel dans sa version finale

Composition du jury

Membre : M. Guillaume Bélanger (Direction)
Département de chimie

Membre : M. Jean Lessard
Département de chimie

Membre et
Président-rapporteur : M. Claude Spino
Département de chimie

*Cet ouvrage est dédié
à Pierre et Yolande,
qui m'ont indiqué le
chemin de la réussite.*

SOMMAIRE

Ce mémoire porte sur l'étude d'une nouvelle stratégie de synthèse qui pourra être ultérieurement utilisée pour la synthèse de différents composés naturels de type alcaloïdes. Cette méthode emploie les polyclisations de Mannich via la génération double d'iminiums en tandem. Ce mémoire décrit le développement et l'optimisation de différentes conditions d'activation d'amide ainsi que la synthèse de différents modèles linéaires pour faire l'étude de la biscyclisation en tandem. Le présent ouvrage se divise en sections; tout d'abord, en guise d'introduction, une brève revue de la littérature sur les précédents, ainsi que les différentes structures accessibles, ce qui cernera la problématique et la pertinence du projet. Ensuite le développement et l'optimisation de différentes conditions d'activation d'un amide seront rapportées. En troisième lieu, nous verrons les séquences menant aux différents modèles pour l'étude de la cyclisation en cascade. Finalement, diverses voies de complétion du projet seront également proposées.

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier le professeur Guillaume Bélanger pour cette opportunité d'effectuer des études graduées dans son laboratoire. Étant son premier étudiant gradué à la maîtrise, j'ai eu la chance de voir naître un nouveau laboratoire dans lequel, je l'espère, s'accomplira de grandes choses. Il m'a donné un excellent encadrement et il a su respecter mes décisions depuis le tout début, en plus de m'accorder beaucoup de liberté au cours du projet. Ces qualités témoignent d'une très grande ouverture d'esprit, ce qui fait en sorte que ces deux dernières années furent extrêmement enrichissantes sous tous les aspects.

De chaleureux remerciements vont également à toute l'équipe « technique », soit M. Gaston Boulay pour la spectrométrie de masse, M. Normand Pothier pour la spectroscopie RMN, M. Réal Dubuc pour le soufflage de verre. Je m'en voudrais d'oublier Guy Plourde du magasin pour les services rendus, et les discussions de politique animées. Finalement, j'aimerais également remercier Mme Christine Leclerc et Mme Solange Théroux pour leur disponibilité et les bons services.

Ces deux dernières années auraient pu paraître beaucoup plus longues s'il n'eut été des autres étudiants du groupe Bélanger, et plus particulièrement : Ghislain Boucher, Étienne Dauphin, Guillaume Barbe et François Lévesque. Ces quatre personnes ont fait en sorte que l'atmosphère au laboratoire soit extrêmement amusante et les nombreuses discussions scientifiques furent très enrichissantes. Bonne chance dans vos projets respectifs et tout le bonheur que vous méritez.

Finalement, une page de remerciement sans que le nom de mes parents y soient inscrits n'aurait aucune valeur. Peu de mots sont représentatifs pour tout le support qu'ils m'ont témoigné ainsi que pour l'aide financière essentielle à la poursuite de mes études. Un merci spécial à mon frère Jonathan et à mes amis Alexandre, Hugo et Anthony pour tout leur soutien et leurs encouragements. Un gros merci à mes collègues de chimie François, Stéphanie, Pascal et Martin; on se revoit devant une bonne bouteille de vin. De tendres remerciements à Véronique avec qui je partage ma vie et qui m'a permis de vivre pleinement cette aventure. Ta grande patience, tes petites attentions et ton amour furent extrêmement appréciés.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	I
REMERCIEMENTS	II
TABLE DES MATIERES	III
LISTE DES ABREVIATIONS	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES SCHEMAS.....	VIII
INTRODUCTION.....	1
I.1. Polycyclisation de Mannich	1
I.2 Description du projet	7
CHAPITRE 1: SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRECURSEURS DE BISCYCLISATION.....	8
1.1. Introduction.....	8
1.2. Dicétone-amide	8
1.3. β -Cétoester-cétone-amide	13
CHAPITRE 2: SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRECURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN ENOL COMME NUCLEOPHILE.....	16
2.1. Introduction.....	16
2.2. Cétone-amide	16
2.3. β -Cétoester-amide.....	18
2.4. Cétone-thioamide.....	22
2.5. Développement de conditions d'activation d'amide.....	25
CHAPITRE 3: SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRECURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN ETHER D'ENOL COMME NUCLEOPHILE.....	28
3.1. Introduction.....	28
3.2. Éther d'énol.....	28
CHAPITRE 4: SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRECURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UNE ENAMINE COMME NUCLEOPHILE.....	36
4.1. Introduction.....	36
4.2. Énamine	36

CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRECURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN VINYLSILANE COMME NUCLEOPHILE.....	49
5.1. Introduction.....	49
5.2. Vinylsilane.....	49
CONCLUSION GENERALE.....	55
PROJETS FUTURS.....	56
PARTIE EXPERIMENTALE.....	57
Remarques générales.....	57
Modes opératoires.....	59
REFERENCES ET NOTES.....	110
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DES PROTONS.....	112

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
A.L.	Acide de Lewis
Bn	Benzyle
BOC	<i>t</i> -Butoxycarbonyle
ccm	Chromatographie sur couche mince
DCC	1,3-Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de di- <i>i</i> -butylaluminium
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfure
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	Sel d'hydrochlorure du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
éq	Équivalent
Et	Éthyle
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
<i>i</i>	iso
Im	Imidazole
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH	Aluminohydruure de lithium
LDA	Di- <i>i</i> -propylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i>	Méta
M	Molaire
M ⁺	Masse ionisée
Ms	Méthanesulfonyle

nd	Non-déterminé
NMO	4-Méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PD	Produit de départ
P.F.	Point de fusion
Ph	Phényle
P.S.	Éponge à proton
Pyr	Pyridine
Qté	Quantité
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SM	Spectre de masse
SMHR	Spectre de masse haute résolution
<i>t</i>	tertio
t.a.	Température ambiante
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
THF	Tétrahydrofurane
T.M.	Tamis moléculaires 4Å
TMS	Triméthylsilyle

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Conditions de cyclisation du cétone-amide 19	17
Tableau 2.2 : Conditions de cyclisation du β -cétoster-amide 23	19
Tableau 2.3 : Conditions de cyclisation du β -cétoster-amide 26	21
Tableau 2.4 : Conditions d'activation du <i>N,N</i> -diéthylacétamide	26
Tableau 2.5 : Conditions d'activation du <i>N,N</i> -diéthyl-4-méthylpent-4-énamide (31).	26
Tableau 3.1 : Conditions de cyclisation de l'éther d'énol méthylique-amide 48	33
Tableau 3.2 : Conditions de cyclisation de l'éther d'énol silylé-amide 55	34
Tableau 4.1 : Conditions de formation d'énamine de l'aldéhyde 53	37
Tableau 4.2 : Conditions de cyclisation de l'indole-amide 65	39
Tableau 4.3 : Conditions de cyclisation de l'indole-(BOC)-amide 77	44
Tableau 4.4 : Conditions de cyclisation de l'indole- <i>NH</i> -amide 78	45
Tableau 4.5 : Conditions de cyclisation de l'indole- <i>N</i> -méthylamide 79	46
Tableau 5.1 : Conditions de cyclisation du précurseur vinylsilane 88	51
Tableau 5.2 : Conditions de cyclisation du précurseur vinylsilane 95	53
Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	57
Tableau G.2 : Abréviations utilisées pour les descriptions de spectre.....	58

LISTE DES SCHÉMAS

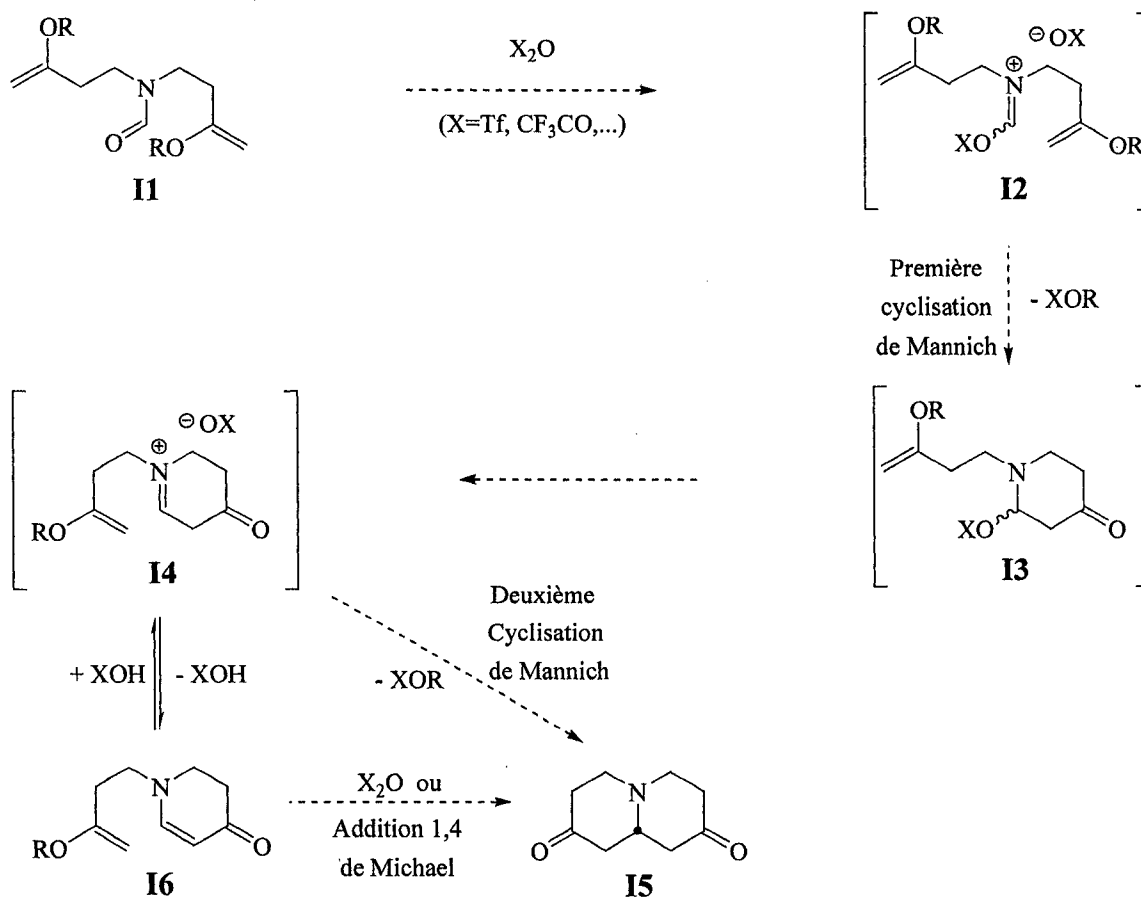
Schéma I.1.	2
Schéma I.2.	3
Schéma I.3.	4
Schéma I.4.	5
Schéma I.5.	6
Schéma 1.1.	9
Schéma 1.2.	10
Schéma 1.3.	11
Schéma 1.4.	12
Schéma 1.5.	14
Schéma 1.6.	15
Schéma 2.1.	17
Schéma 2.2.	19
Schéma 2.3.	20
Schéma 2.4.	22
Schéma 2.5.	23
Schéma 2.6.	24
Schéma 2.7.	25
Schéma 2.8.	26
Schéma 3.1.	29
Schéma 3.2.	29
Schéma 3.3.	30
Schéma 3.4.	31
Schéma 3.5.	32
Schéma 3.6.	34
Schéma 3.7.	35
Schéma 4.1.	37
Schéma 4.2.	38
Schéma 4.3.	40

Schéma 4.4.	41
Schéma 4.5.	41
Schéma 4.6.	42
Schéma 4.7.	43
Schéma 4.8.	44
Schéma 4.9.	47
Schéma 4.10.	47
Schéma 5.1.	50
Schéma 5.2.	52
Schéma 5.3.	52
Schéma 5.4.	54

INTRODUCTION

I.1. Polycyclisation de Mannich

La réaction de Mannich implique généralement la condensation d'un aldéhyde avec un sel d'ammoniac pour former un iminium, piégé par un nucléophile tel la forme énol d'une cétone, d'un aldéhyde ou d'un ester.¹ Plusieurs variantes sont connues dans la littérature, dont quelques unes sont intramoléculaires.^{2,3} Pour que ces cyclisations soient effectuées sur un même carbone activé séquentiellement en iminium, il faut un degré d'oxydation supplémentaire que celui de l'aldéhyde. Les amides sont connus pour être activable en iminiums mais il n'y a cependant que peu d'exemples de cyclisation de Mannich intramoléculaires connues à partir d'un amide activé,⁴ et aucun exemple de polycyclisation sur un même carbone. Le projet ici présenté dresse le bilan d'études modèles visant une double alkylation intramoléculaire de Mannich en tandem sur un même carbone, par l'activation successive d'un amide sous forme d'iminium. Le schéma I.1 présente un mécanisme possible de la polycyclisation de Mannich que nous comptons mettre au point dans le laboratoire du professeur Bélanger. Le précurseur de cyclisation acyclique **I1**, contenant trois fonctionnalités (un amide et deux nucléophiles identiques ou différents), serait soumis aux conditions d'activation d'amide pour générer le premier iminium **I2** qui pourrait être piégé par un premier nucléophile intramoléculaire pour réaliser la première cyclisation de Mannich en composé monocyclique **I3**. Ensuite, un deuxième iminium **I4** pourrait être généré sur le même carbone par l'éjection de l'excellent groupement partant (XOR). L'iminium **I4** pourrait être à son tour piégé par un second nucléophile de façon intramoléculaire pour générer la structure bicyclique **I5**. Cependant, si la formation de l'amide vinylogue **I6** est favorisée, il est concevable que nous puissions mettre au point des conditions de réaction permettant sa protonation réversible.² Sinon, nous pourrions traiter l'amide vinylogue **I6** avec les réactifs appropriés pour une réaction subséquente d'addition de Michael pour générer la même structure bicyclique désirée **I5**.



Plusieurs modifications peuvent être apportées à notre stratégie, tels que l'agent activant (X_2O), les nucléophiles intramoléculaires présents, le groupement à activer, et le positionnement des nucléophiles sur la molécule acyclique. L'agent activant peut être un électrophile tel un anhydride, un acide de Lewis et/ou un réactif de phosphore tel l'oxychlorure de phosphore. Les nucléophiles peuvent être des cétones, des β -cétoesters, des vinylsilanes, des énamines, ou des éthers d'énol. Ces derniers sont illustrés au schéma I.1 à titre d'exemple. Pour ce qui est du groupement à activer, l'amide peut être remplacé par un thioamide ou une amidine, ce qui permettra l'utilisation de diverses méthodes d'activation. Les différentes positions d'embranchement des nucléophiles sur le groupement à activer vont mener à différentes structures bicycques. De toutes les possibilités d'embranchement, quatre sont envisagées dans notre laboratoire (schéma I.2). **A** : spirocyclique, **B** : fusionnée avec azote en jonction de cycle, **C** : fusionnée avec azote exocyclique, **D** : pontée. Le développement de cette méthode de synthèse versatile et originale donnerait accès à plusieurs squelettes d'alcaloïdes, particulièrement prisés en chimie

organique de synthèse pour leur complexité et leurs applications pharmaceutiques. Quelques exemples de produits naturels accessibles sont présentés au schéma I.2.

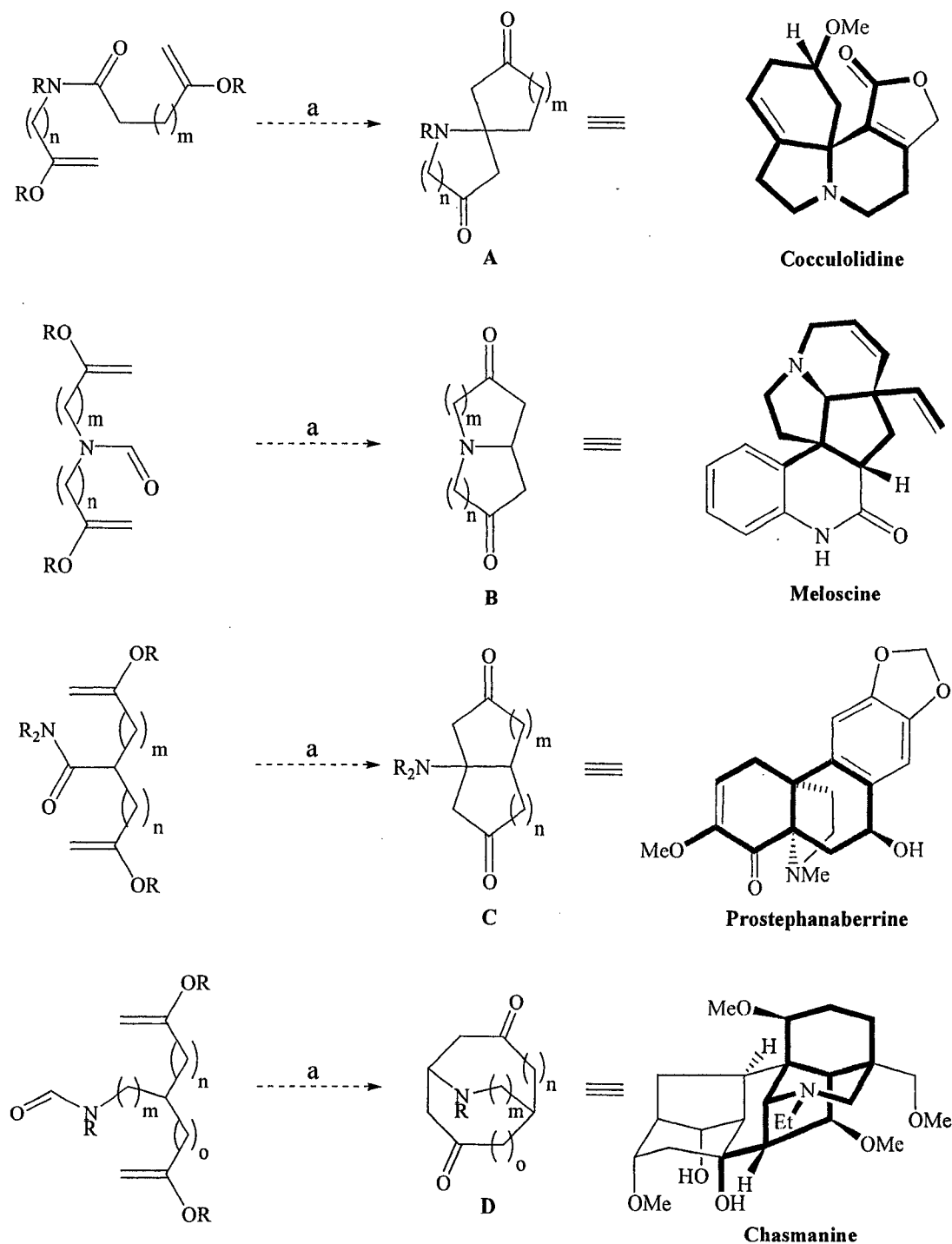


Schéma I.2.

Dans la littérature, quelques exemples de cyclisations intramoléculaires utilisant le noyau indolique comme nucléophile existent. L'exemple se rapprochant le plus de la polycyclisation de Mannich que nous comptons mettre au point est celui de Philip Magnus³ présenté au schéma I.3. Il utilise un carbamate en remplacement d'un amide, ce qui lui permet d'effectuer une biscyclisation suivie du piégeage du troisième iminium par un nucléophile intermoléculaire. Cependant, les cyclisations accomplies sont transannulaires et l'utilisation de l'indole comme nucléophile rend la méthodologie assez restreinte. De plus, les nucléophiles ne peuvent être attachés au carbamate que par l'azote de ce dernier, limitant la variété des structures accessibles. Cet exemple nous apprend toutefois que l'anhydride triflique est un agent d'activation compatible avec les indoles et énamines.

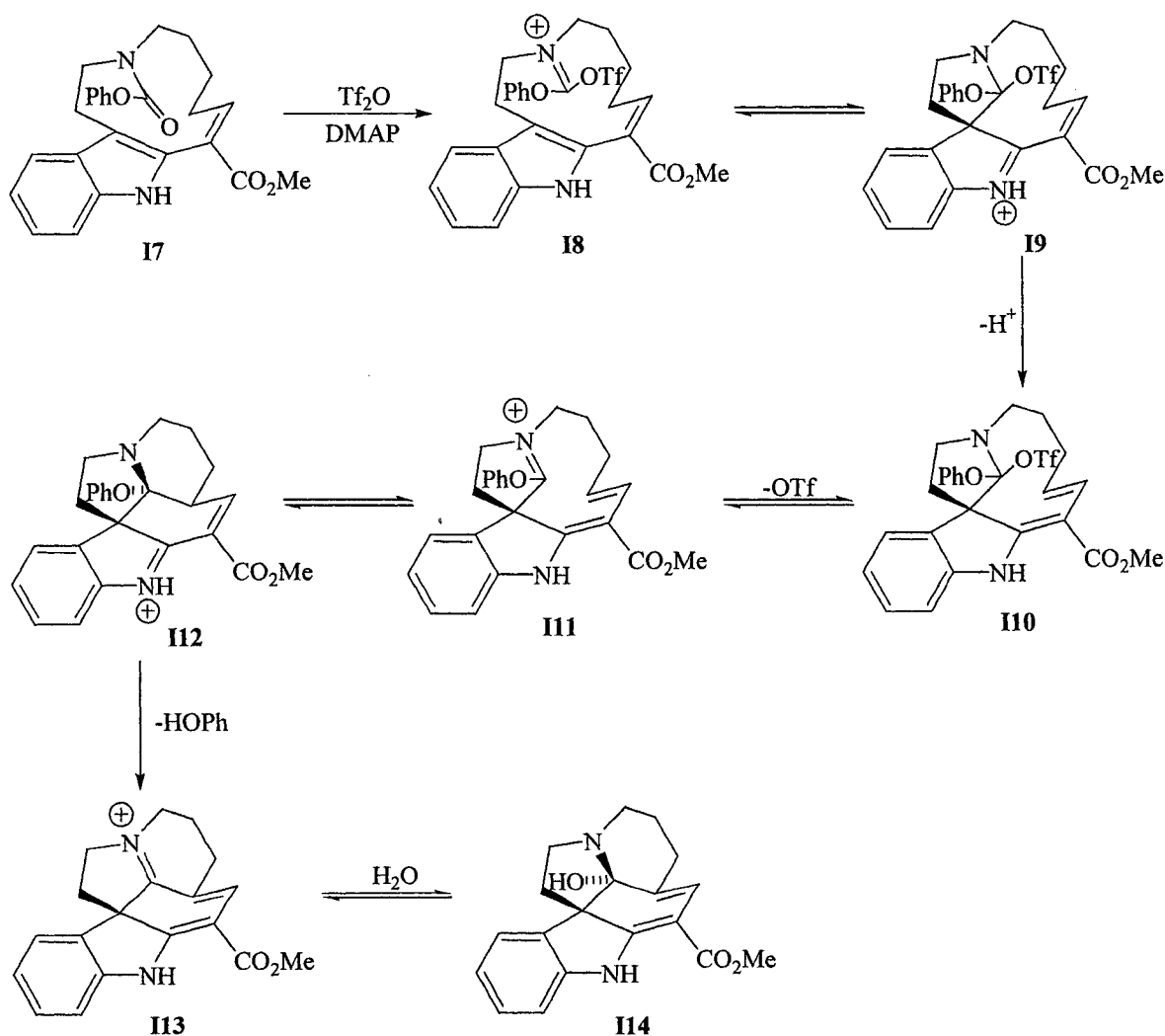


Schéma I.3.

Un autre exemple utilisant le noyau indolique comme nucléophile est celui d'Anthony H. Jackson⁴ présenté au schéma I.4. Il effectue une biscyclisation. Cependant la polycyclisation ne s'effectue pas sur le même carbone et, une fois de plus, le noyau indolique est nécessaire. Ici, l'anhydride trifluoroacétique (ou acétique) est utilisé pour l'activation. Il est probable que la formation d'acétate d'énol de la fonction β -dicétone survienne, mais cette formation doit être réversible pour mener au produit final observé. Une telle réversibilité est peu probable avec l'utilisation de l'anhydride triflique.

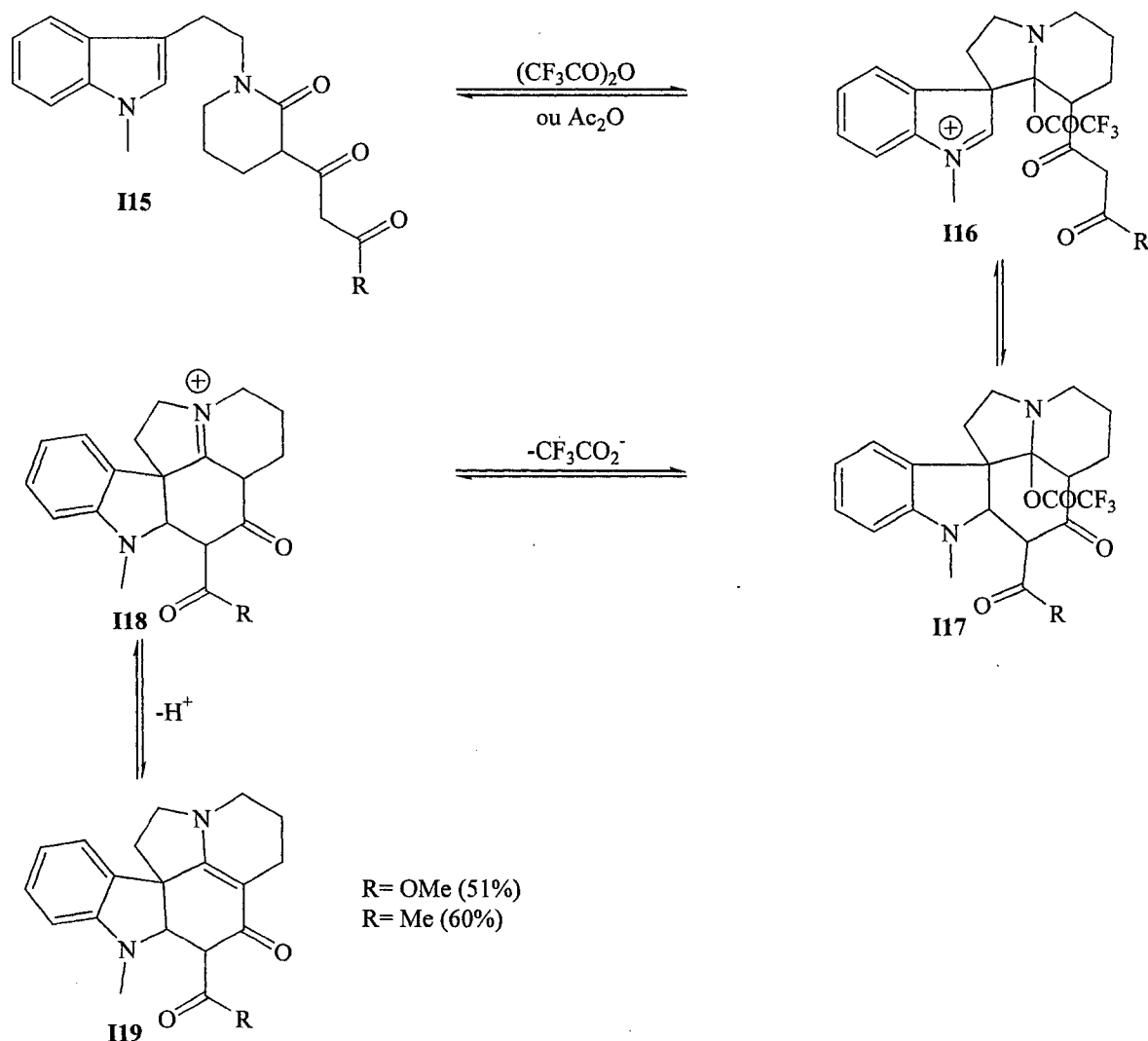


Schéma I.4.

Il existe dans la littérature quelques précédents sur l'activation chimiosélective d'amides.^{5,6} Le professeur André B. Charette de l'Université de Montréal active les amides à l'aide d'anhydride

triflique et les piège avec différentes nucléophiles mais toujours de façon intermoléculaire. Quelques groupements fonctionnels sont présents lors de l'activation de l'amide (phényl non-substitué, ester, cyclopropane, alcool protégé, cétal et différentes chaînes alkyles) mais ces groupements ne sont jamais des nucléophiles.

Seule la cyclisation de Bischler-Napieralski fait appel à un nucléophile attaché à un amide, activé à l'aide d'oxychlorure de phosphore. Le nucléophile peut être un noyau indolique⁷ ou encore un aryle substitué.⁸ Le schéma I.5. présente un exemple de chaque cyclisation. Pour ce qui est de la cyclisation à l'aide d'un aromatique substitué, la présence de groupements riches en électron est requise pour que la cyclisation ait lieu. L'obligation d'utiliser le noyau indolique ou l'aryle comme nucléophiles rendrait notre méthodologie assez restreinte. De plus, aucun nucléophile différent du noyau indolique ou d'un aryle substitué n'est connu pour piéger un amide activé de façon intramoléculaire.

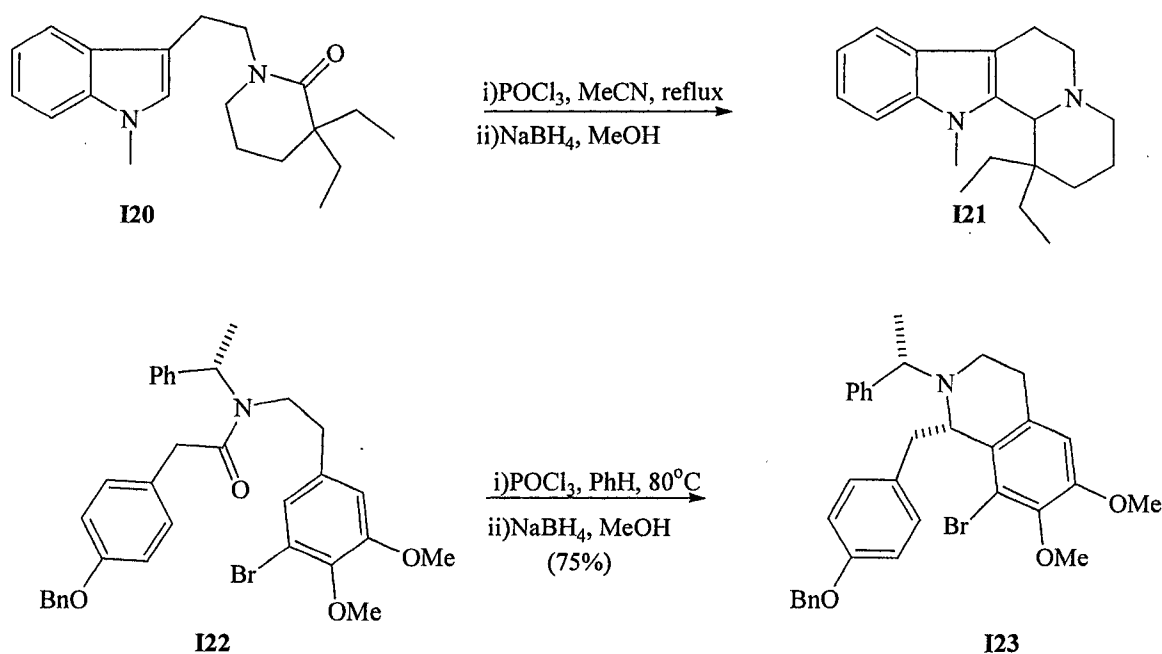


Schéma I.5.

I.2 Description du projet

Étant parmi les premiers étudiants à travailler sur le projet des iminiums dans le laboratoire du professeur Bélanger, il me fallait développer des méthodes d'activation d'amide efficaces et chimiosélectives. Une fois les méthodes d'activation mises au point, l'étude de la réaction de Mannich avec différents nucléophiles reliés à l'amide a été entreprise. Pour ce faire, la synthèse de plusieurs modèles acycliques ayant différents nucléophiles tels que les cétones, les β -cétoesters, les éthers d'énol, les énamines, ainsi que les vinylsilanes a été effectuée. La possibilité d'utiliser un thioamide, en remplacement de l'amide, a aussi été considérée.

La partie suivante traitera donc de la synthèse et des essais de cyclisation de différents précurseurs de bicyclisation ayant comme nucléophile les cétones et les β -cétoesters. Le chapitre 2 exposera la synthèse des précurseurs de monocyclisation ayant comme nucléophile un énol et également sur le développement de conditions d'activation. Le chapitre 3 portera sur la synthèse et sur les essais de cyclisation de précurseurs de monocyclisation ayant comme nucléophile un éther d'énol. Le chapitre 4 exposera la synthèse des précurseurs de cyclisation avec des énamines et des noyaux indoliques. Finalement, le chapitre 5 traitera de la synthèse de précurseurs vinylsilanes. Nous élaborerons finalement, sur les travaux futurs concernant le projet.

CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRÉCURSEURS DE BISCYCLISATION

1.1. Introduction

Tel que discuté dans la section I.2, un des objectifs de mon projet était de faire la synthèse de précurseurs de cyclisation pour générer des composés bicycliques. La prochaine section traitera de la synthèse de plusieurs substrats de cyclisation ayant différents nucléophiles, mais pouvant tous effectuer la réaction en cascade.

1.2. Dicétone-amide

Le précurseur de biscyclisation **5** (schéma 1.2), ayant deux cétones nucléophiles a été le premier à être synthétisé. La séquence a débuté avec la *N*-alkylation du *N*-méthylacétamide suite à la formation de l'anion à l'aide de LiHMDS puis en piégeant cet anion avec le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène pour donner l'alcène-amide **1** dans un faible rendement de 20% (schéma 1.1). Une seconde alkylation de l'alcène-amide **1** a été tentée suite à la formation de l'anion à l'aide de KHMDS puis en piégeant cet anion avec le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène pour donner le composé **2**, mais la C-alkylation n'a pas fonctionné. Nous avons donc tenté de former le composé **2** directement par la formation du dianion du *N*-méthylacétamide à l'aide du *n*-BuLi puis en piégeant avec le même électrophile. Après cinq minutes de réaction, on a isolé l'alcène-amide **3** dans un rendement de 83%. Cependant, en répétant la même procédure mais en ajoutant de l'iodure de tétrabutylammonium et du *N,N*-diméthylformamide en même temps que l'électrophile, après quinze heures on a été en mesure d'obtenir le composé **2** dans un excellent rendement de 97%.

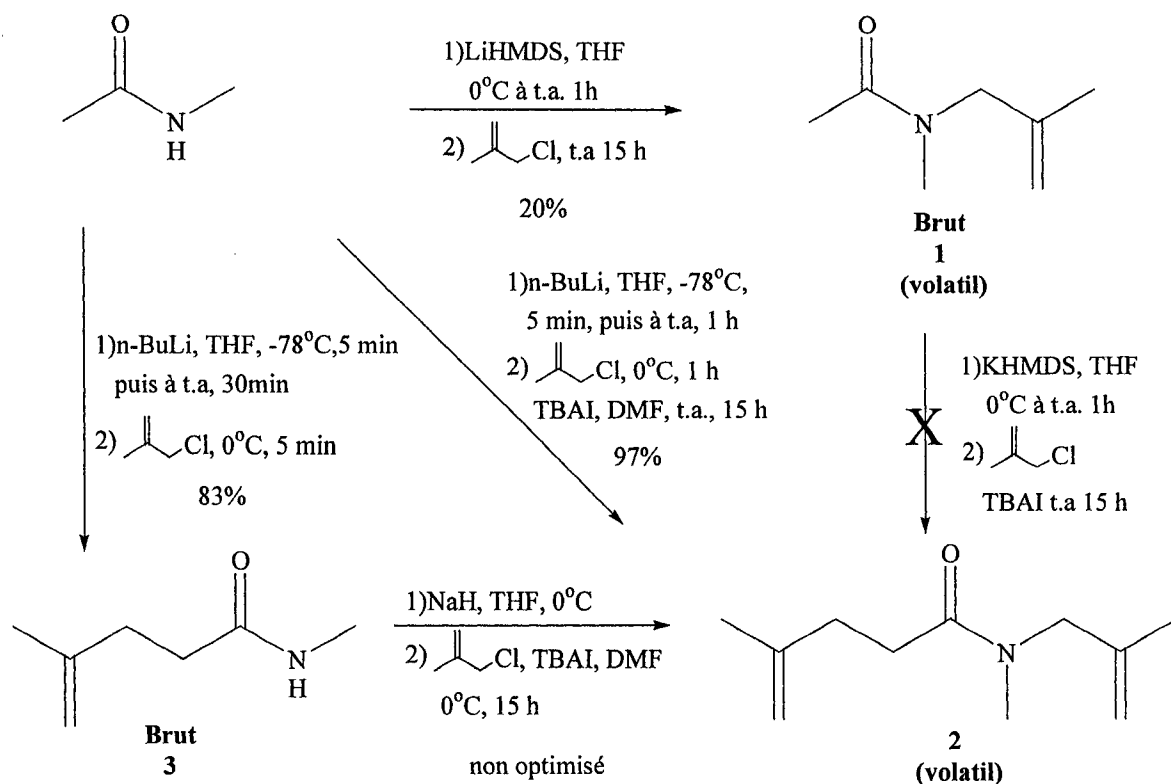


Schéma 1.1.

Le dialcène-amide **2** a été converti en dicétone-amide **5** par dihydroxylation au tétraoxyde d'osmium suivie d'un clivage oxydatif au periodate de sodium dans un rendement de 30% (schéma 1.2).⁹ Malgré ce faible rendement, cette méthode a été la seule à pouvoir effectuer la transformation. L'ozonolyse du dialcène-amide **2** en présence d'un indicateur¹⁰ nous a fourni la monocétone **4** dans un rendement de 45%, l'alcène en bêta de l'azote étant resté intacte dans les conditions de réaction. Si on laisse la réaction s'effectuer plus longtemps, plusieurs produits sont observés par ccm. Le dicétone-amide **5** n'a été soumis qu'à un essai de cyclisation en raison de la faible quantité de produit obtenue; en fait, plusieurs composés de la séquence sont volatils. Après 4 jours de reflux dans un mélange d'anhydride acétique et d'eau, nous avons récupéré le produit de départ quantitativement. La synthèse d'un précurseur de cyclisation qui serait moins volatil et plus facile à manipuler est exposée au schéma 1.3.

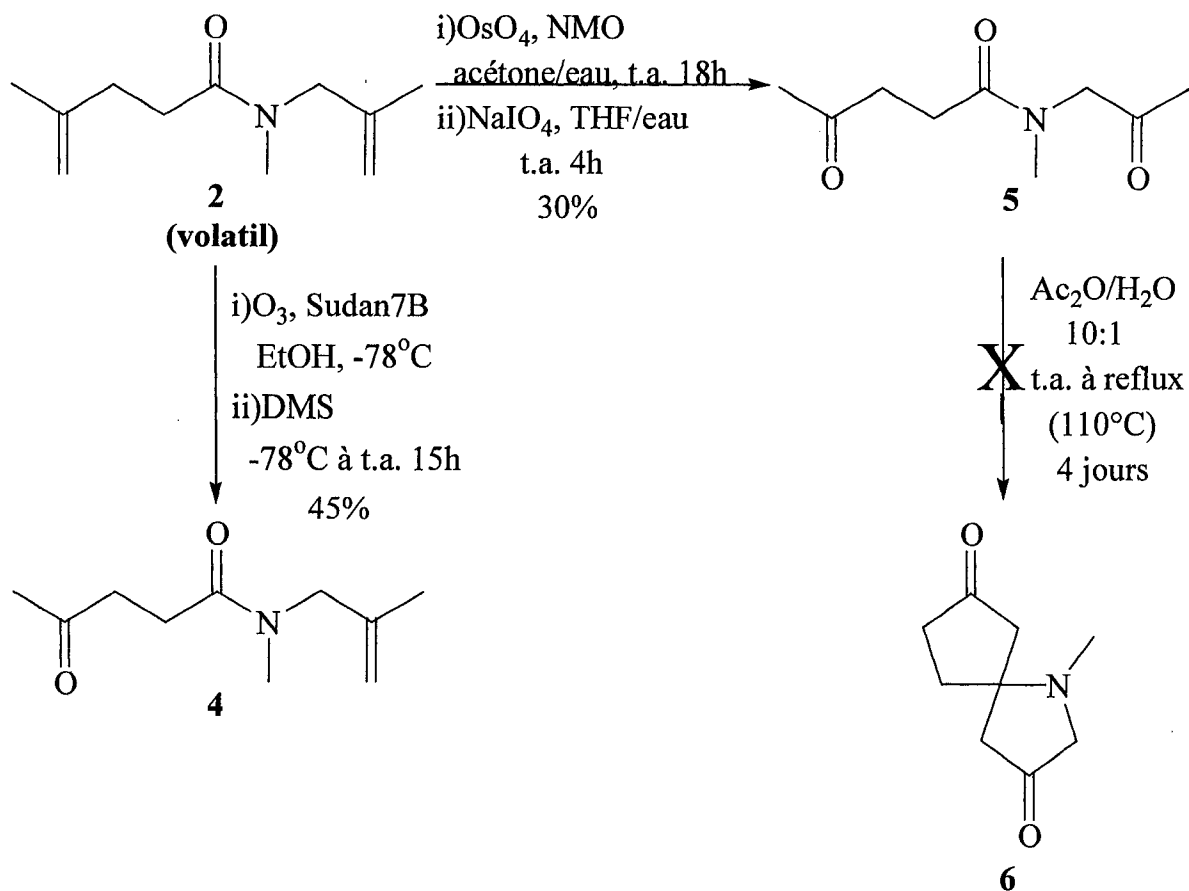


Schéma 1.2.

Comme la séquence précédente nous a causé des problèmes de par la volatilité des intermédiaires et parce qu'il était très difficile de suivre les transformations par ccm, nous avons décidé de remplacer le méthyle sur l'azote par un benzyle. La benzylamine a été acétylée par le chlorure d'acétyle en présence de pyridine dans un rendement de 91%. L'amide 7 résultant a été bisalkylé par le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène pour générer à 67% le dialcène-amide 8. L'ozonolyse du dialcène-amide 8 a fonctionné dans un piètre rendement de 13%, mais la dihydroxylation suivie du clivage oxydatif a fourni le dicétone-amide 9 à 76% de rendement. Aucun essai de cyclisation n'a été effectué sur ce précurseur de cyclisation car, parallèlement, nous avons effectué la synthèse d'un substrat de biscyclisation plus prometteur ayant comme nucléophiles un β -cétoester et une cétone.

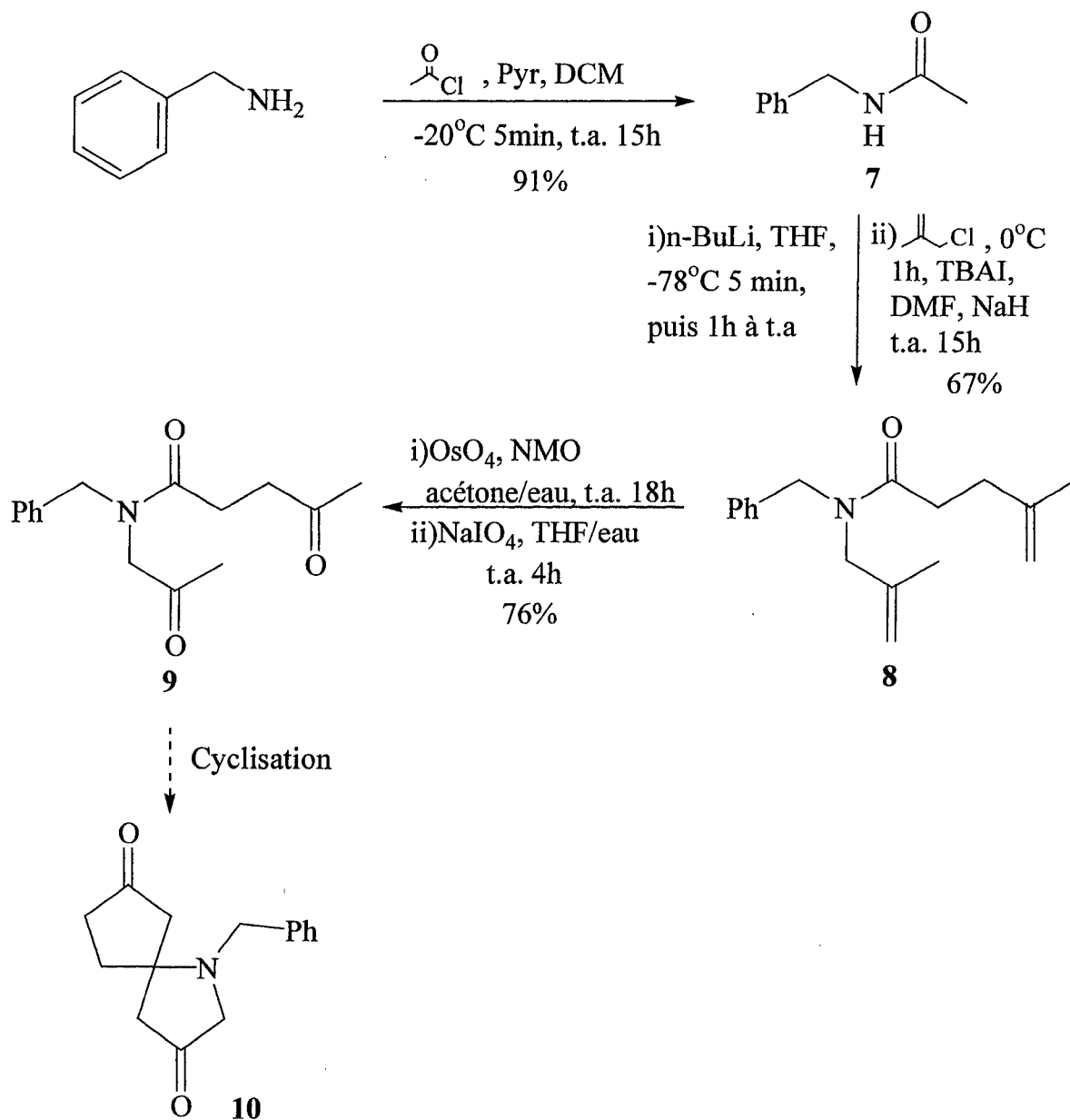


Schéma 1.3.

Ayant deux nucléophiles intramoléculaires, deux cyclisations différentes peuvent avoir lieu pour piéger le premier iminium généré à partir de l'amide. Les règles de Baldwin définissent les cyclisations les plus probables. Sur notre modèle, il y a possibilité d'une cyclisations 5-*exo*-trig ou d'une cyclisation 5-*endo*-trig (5a, schéma 1.4). La cyclisation 5-*exo*-trig est favorisée en raison d'un meilleur recouvrement des orbitales moléculaires en jeu lors de la cyclisation. Selon les règles de Baldwin, la cyclisation 5-*endo*-trig est défavorisée en raison d'un faible recouvrement orbitalaire. En résumé, la première cyclisation 5-

exo-trig devrait s'effectuer pour conduire à l'amide vinylogue **5c**. La deuxième cyclisation devrait être beaucoup plus difficile car elle serait de type 5-*endo*-trig à partir de l'iminium **5b** et que l'alignement des orbitales de l'hybride **5d** est mauvais. Magnus a cependant démontré qu'il était aussi possible d'effectuer une cyclisation 5-*endo*-trig (schéma I.2, 2→3).³ Cependant, dans son exemple, le cycle à former contient seulement 3 atomes sp^2 , contrairement à 4 dans notre cas pour la même cyclisation 5-*endo*-trig.

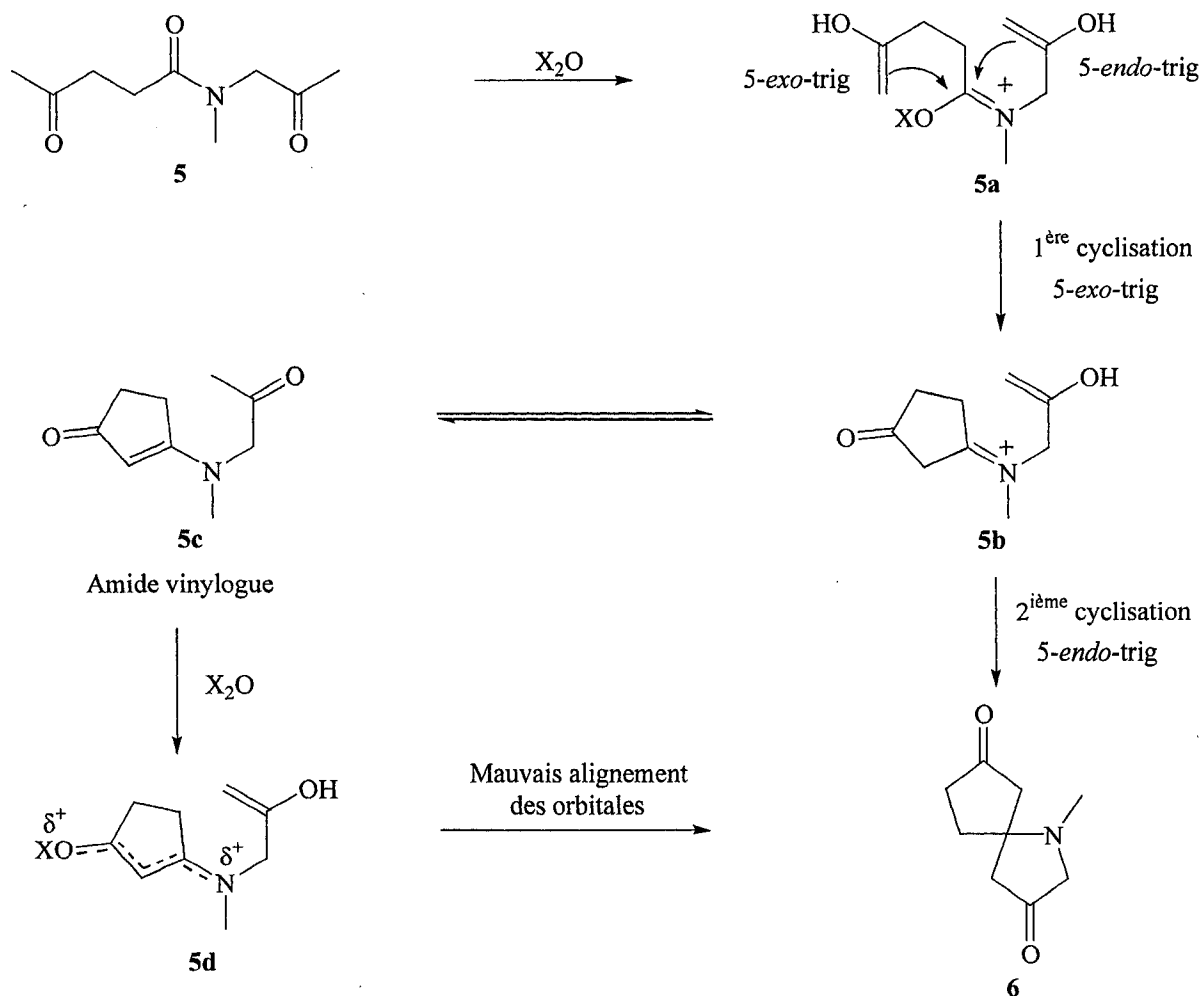


Schéma 1.4.

N'étant pas en mesure d'effectuer la cyclisation désirée, nous avons pensé à ce moment qu'un nucléophile plus facilement énoisible tel un β -cétoester augmenterait nos chances de réussite. Les résultats concernant ce précurseur sont présentés dans la section 1.3.

1.3. β -Cétoester-cétone-amide

La synthèse du précurseur de β -cétoester **13** a été effectuée de deux façons différentes. La première voie de synthèse a débuté par l'hydrogénation de l'acide *m*-méthoxycinnamique pour donner l'acide **11** (schéma 1.5).¹¹ Le couplage de cet acide avec l'éthylamine a fourni l'amide **12** à 93% de rendement.¹² Ce dernier a été soumis aux conditions de réduction de Birch pour donner le précurseur de β -cétoester **13**.¹³ Dans cette réduction, l'amide doit comporter un NH libre qui est déprotoné dans la réaction, rendant ainsi la fonction amide protégée contre la réduction. Le même précurseur a pu être obtenu par le couplage de l'acide *m*-méthoxycinnamique avec l'éthylamine suivi de la réduction de Birch pour conduire à **13**. La deuxième voie a été favorisée car le précurseur est obtenu en une étape de moins.

L'amide **13** a été *N*-alkylé avec le 3-chloro-2-méthylpropène, pour donner l'amide **15** dans un rendement de 66% (schéma 1.6). L'ozonolyse de l'amide **15** dans différents solvants et avec différents traitements réducteurs a échoué, ainsi que la dihydroxylation au tétraoxyde d'osmium suivie d'un clivage oxydatif au periodate de sodium. Le précurseur de biscyclisation **16** n'a pu être obtenu, et aucun essai de cyclisation n'a pu être réalisé.

La difficulté d'obtenir nos précurseurs de cyclisation dans de bons rendements et l'échec subi lors de l'essai de cyclisation du précurseur dicétone-amide **5** nous ont poussés à réorienter le déroulement du projet. Nous avons pensé que d'étudier et mettre au point la monocyclisation avant de passer à la biscyclisation en tandem serait plus approprié. Le chapitre suivant traitera de la synthèse de précurseurs de monocyclisation comportant différents nucléophiles intramoléculaires, ainsi que des essais de monocyclisation.

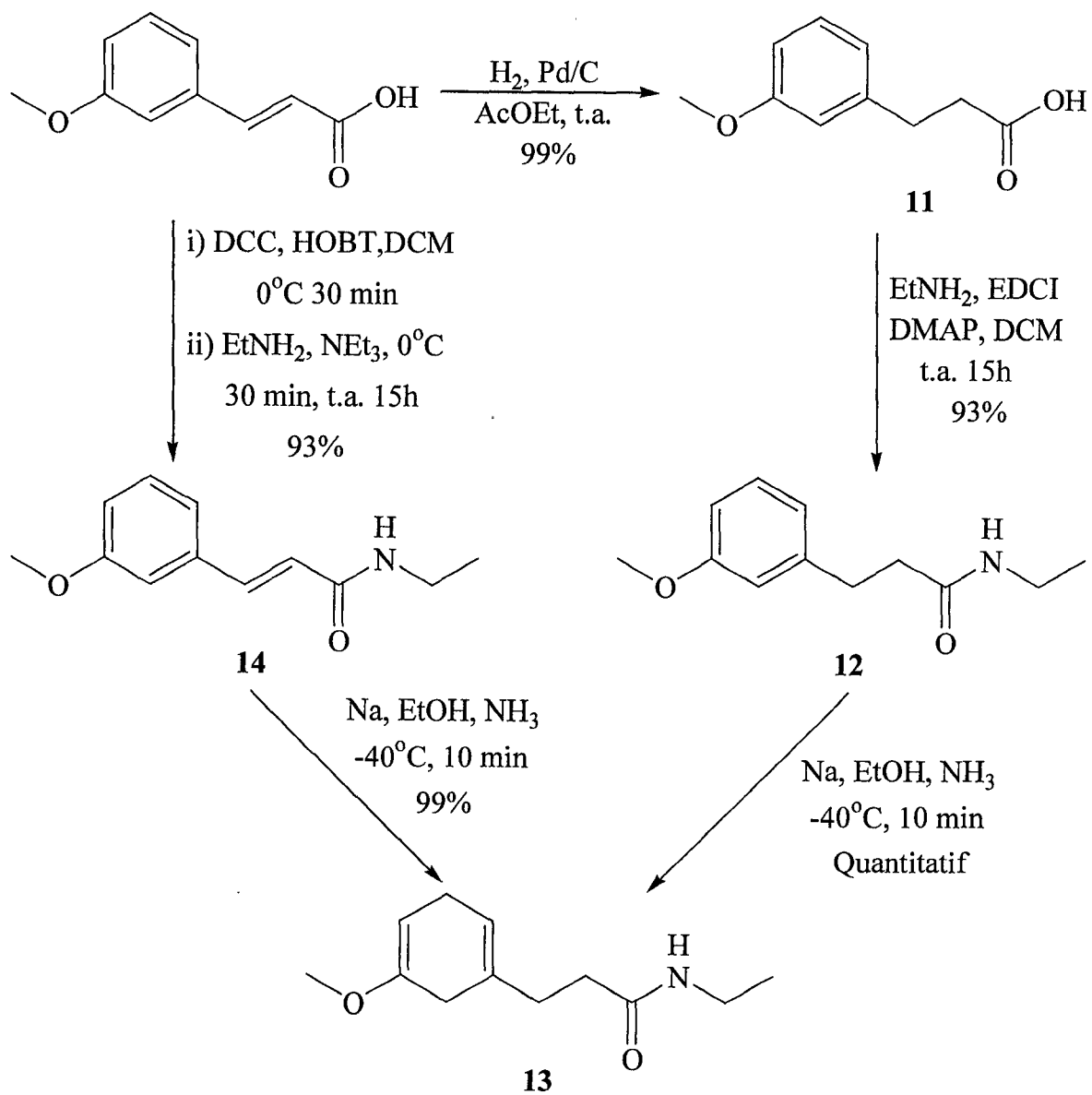


Schéma 1.5.

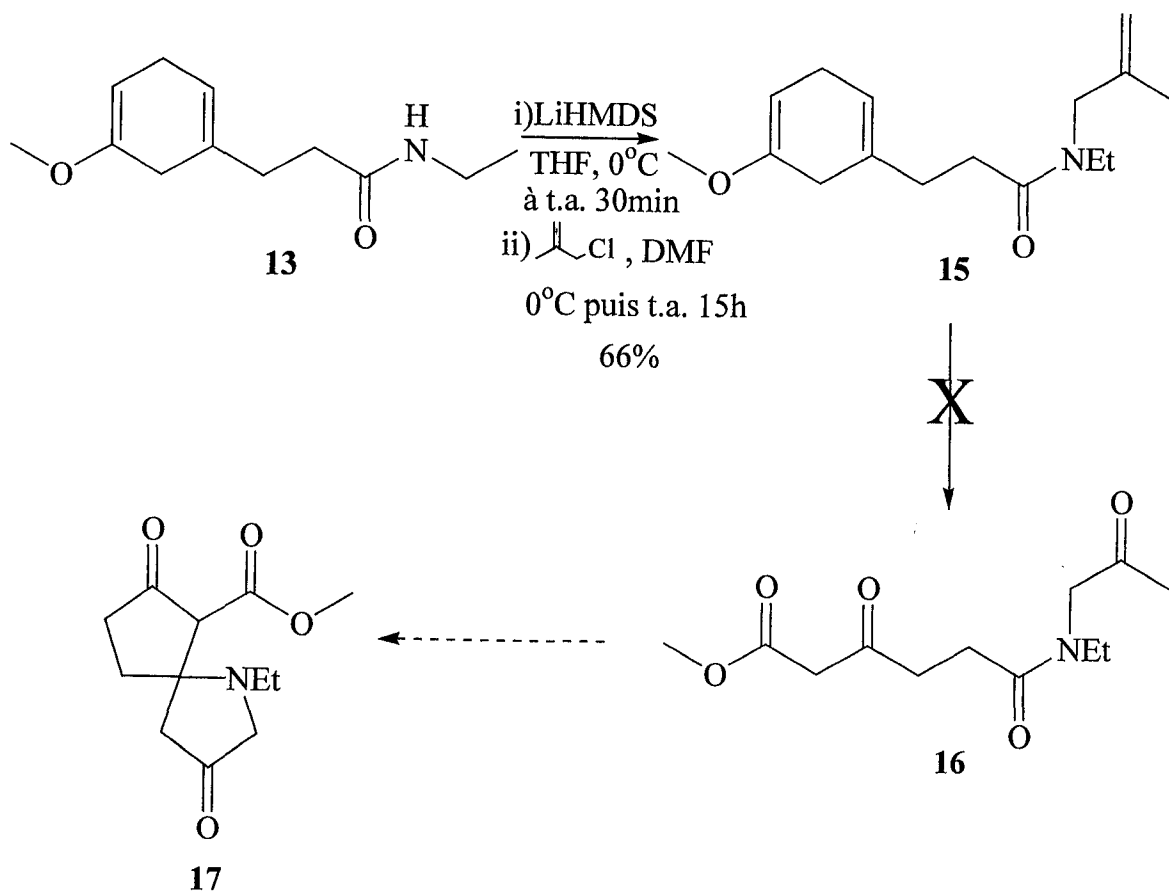


Schéma 1.6.

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRÉCURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN ÉNOL COMME NUCLÉOPHILE

2.1. Introduction

Tel que discuté dans le chapitre précédent, la prochaine section traitera de la synthèse de plusieurs substrats de cyclisation utilisant un énol comme nucléophile intramoléculaire, mais ne pouvant effectuer qu'une seule réaction de Mannich. L'information que nous donnera l'étude de ces monocyclisations nous permettra une meilleure compréhension de nos systèmes pour, par la suite, revenir aux substrats de biscyclisation et être en mesure d'effectuer les réactions de Mannich en tandem. Également, dans cette section, nous survolerons brièvement la possibilité d'utiliser un thioamide à la place d'un amide.

2.2. Cétone-amide

La synthèse du précurseur monocétone a débuté avec la *N*-alkylation de l'amide **7** avec l'iodoéthane pour donner l'alcène-amide **18** à 88% de rendement (schéma 2.1). Il a été tenté de C-alkyler l'alcène-amide **18** à l'aide de la chloroacétone et du LDA pour donner directement le cétone-amide **19**, mais sans succès. Nous avons dû C-alkyler l'alcène-amide **18** avec le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène pour obtenir l'alcène-amide **20**. Ensuite, l'ozonolyse du composé **20** en présence d'un indicateur,¹⁰ suivie d'un traitement réducteur au diméthylsulfure, a fourni finalement le précurseur de monocyclisation cétone-amide **19**. Plusieurs conditions de cyclisation connues pour activer un amide en iminium ont été tentées, mais sans succès (tableau 2.1). Dans le cas du chlorure d'oxalyle, le produit de départ a dégradé, alors qu'il a été récupéré intact lorsque traité à l'oxychlorure de phosphore ou au triphosgène.

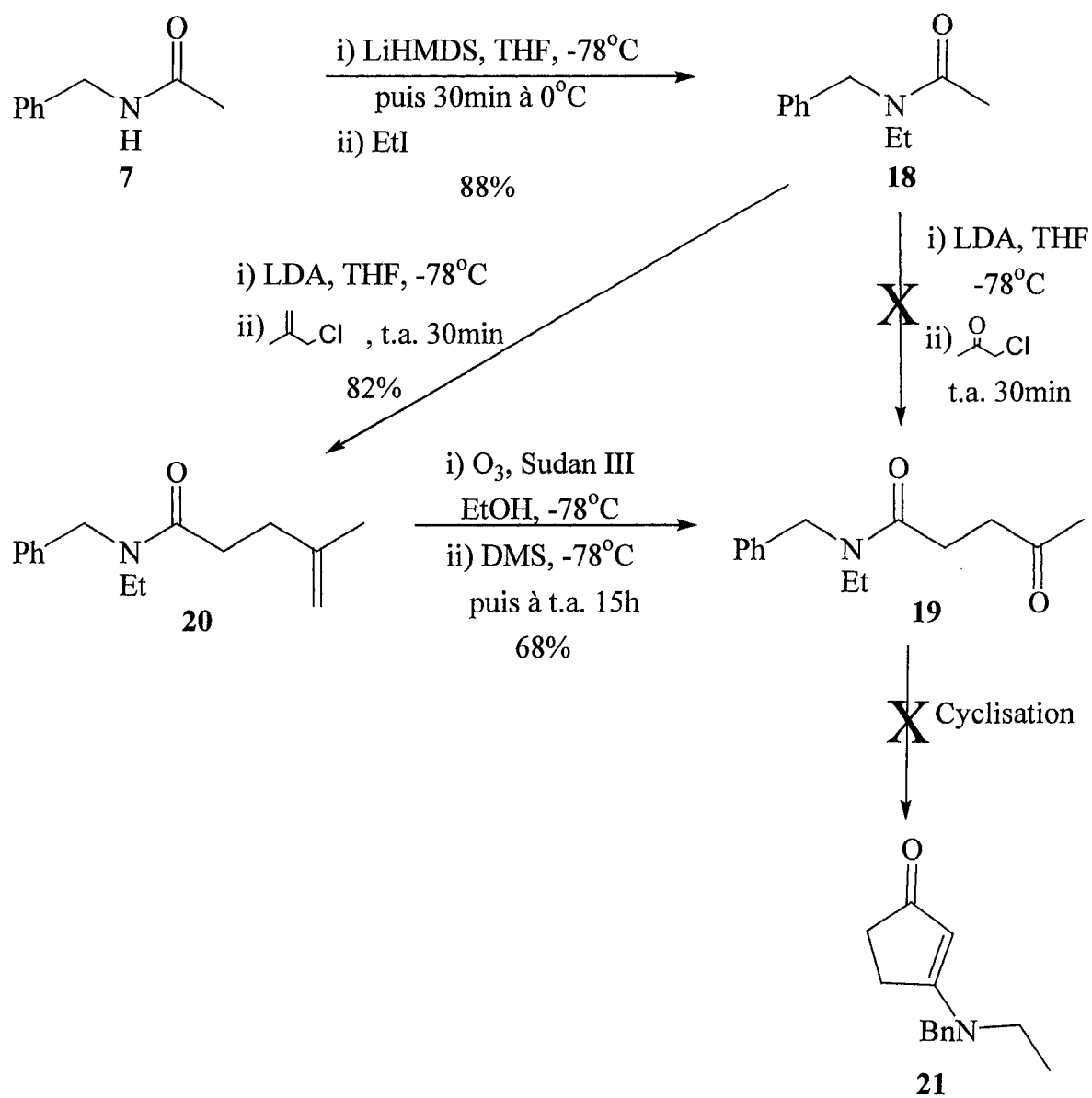


Schéma 2.1.

Tableau 2.1 : Conditions de cyclisation du cétone-amide 19.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
COCl_2 (1.3 éq), DCM, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	15 h	200 mg	---	Dégradation
POCl_3 (1.3 éq), DCM, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	15 h	200 mg	---	PD
Triphosgène (1.05 éq), DCM, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	15 h	200 mg	---	PD
Triphosgène (0.5 éq), DCM, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	96 h	50 mg	---	PD

Les résultats négatifs obtenus suggèrent que la cétone n'est peut-être pas assez nucléophile pour piéger l'iminium si ce dernier est généré. Il se peut aussi que la cétone ne s'énolise pas facilement dans ces conditions. Nous avons décidé de synthétiser un précurseur de monocyclisation β -cétoster qui, contrairement à la cétone, serait plus facilement énoisible, donc peut-être plus nucléophile vis-à-vis un iminium.

2.3. β -Cétoster-amide

La synthèse du précurseur β -cétoster a débuté avec la *N*-méthylation de l'amide **13** avec l'iodométhane pour donner l'alcène-amide **22** à 91% de rendement (schéma 2.2). Ensuite, l'ozonolyse du précurseur de β -cétoster¹⁰ a donné à 73% de rendement le précurseur de monocyclisation **23**. Le précurseur a été soumis à plusieurs conditions de cyclisation, mais seulement un produit différent du produit attendu a pu être isolé à l'aide d'anhydride acétique en présence d'eau. La structure du composé n'a pu être identifiée, mais il y a présence d'un acétyle sur la molécule. Nous pensons que le produit obtenu provient de l'activation préférentielle du β -cétoster. Les conditions de cyclisation du tableau 2.2 ne portent que sur trois agents activants mais avec plusieurs variations. Nous avons tenté d'effectuer la cyclisation en milieu légèrement acide par l'ajout d'eau, en milieu basique par l'ajout de pyridine, ou bien en milieu neutre. Nous avons également tenté de varier les températures des réactions, mais sans succès. Nous n'avons pas essayé les conditions avec le triphosgène, l'oxychlorure de phosphore ou l'anhydride triflique sur le substrat **23**, car une réaction avec l'énol du β -cétoster aurait été irréversible et aurait annulé nos chances de cyclisation. Avec le triflate de triméthylsilyle, une réaction avec un β -cétoster aurait généré un éther d'énol silylé, connu comme étant nucléophile, n'empêchant donc pas la cyclisation.

Le β -cétoster-amide **23** était très difficile à observer par ccm à l'aide des révélateurs chimiques. Pour nous assurer de ne pas passer à côté du produit de cyclisation à cause de cette difficulté, nous avons donc décidé de remplacer le méthyle sur l'azote par un benzyle.

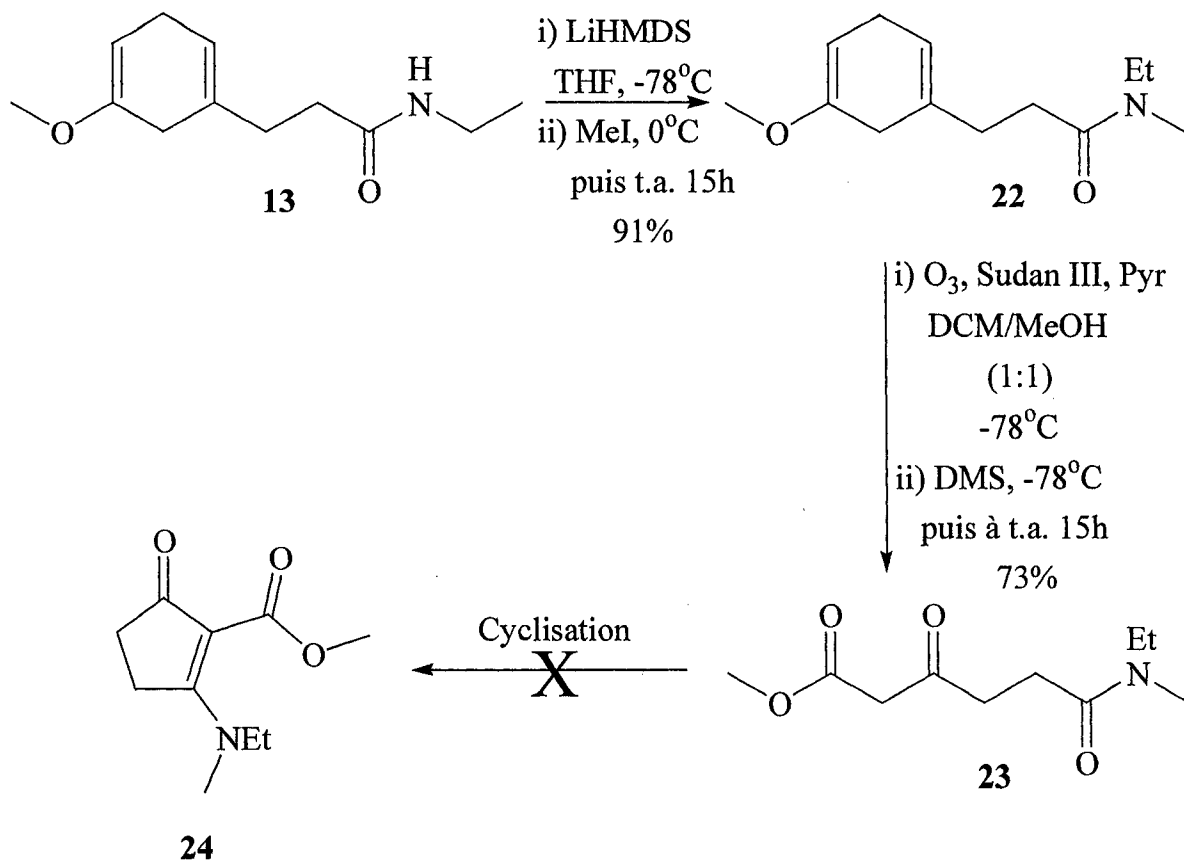


Schéma 2.2.

Tableau 2.2 : Conditions de cyclisation du β -cétioester-amide 23.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
Ac ₂ O (50 équ), t.a. → reflux (110°C)	15 h	100 mg	---	PD
Ac ₂ O (30 équ), H ₂ O (3 équ), t.a. → reflux (110°C)	15 h	100 mg	7%	nd ^a
Ac ₂ O (30 équ), H ₂ O (3 équ), t.a. → reflux (110°C)	4 jours	93 mg	---	PD
Ac ₂ O (30 équ), Pyr (3 équ), t.a. → reflux (110°C)	2 jours	100 mg	---	PD
(CF ₃ CO) ₂ O (30 équ), H ₂ O (3 équ), t.a. → reflux (110°C)	4 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (6 équ), P.S. (6 équ), DCM, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (1.2 équ), P.S. (1.5 équ), DCM, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD

a) Semble être l'acétate d'énol du β -cétioester d'après RMN¹H.(?)

La synthèse du précurseur β -cétoc ester benzylé a débuté avec la *N*-alkylation de l'amide **13** avec le bromure de benzyle pour donner l'alcène-amide **25** à 80% de rendement (schéma 2.3). Nous avons par la suite effectué l'ozonolyse du diène¹⁰ pour donner le précurseur de monocyclisation **26** à 78% de rendement. Le précurseur a été soumis à plusieurs conditions de cyclisation, mais aucun produit désiré n'a été obtenu (tableau 2.3). Une grande variété d'agents activants ont été essayés, tels les anhydrides, le chlorure d'acyle et le chloroformate d'éthyle. Nous avons aussi tenté d'activer l'amide avec différents acides de Lewis. Nous avons de plus varié le solvant de réaction, la température ainsi que le temps de réaction. Nous avons également essayé de changer le nucléophile en utilisant un excès de diméthylcarbonate en présence d'hydru re de sodium pour former le carbonate d'énol du β -cétoc ester et activer du même coup l'amide.

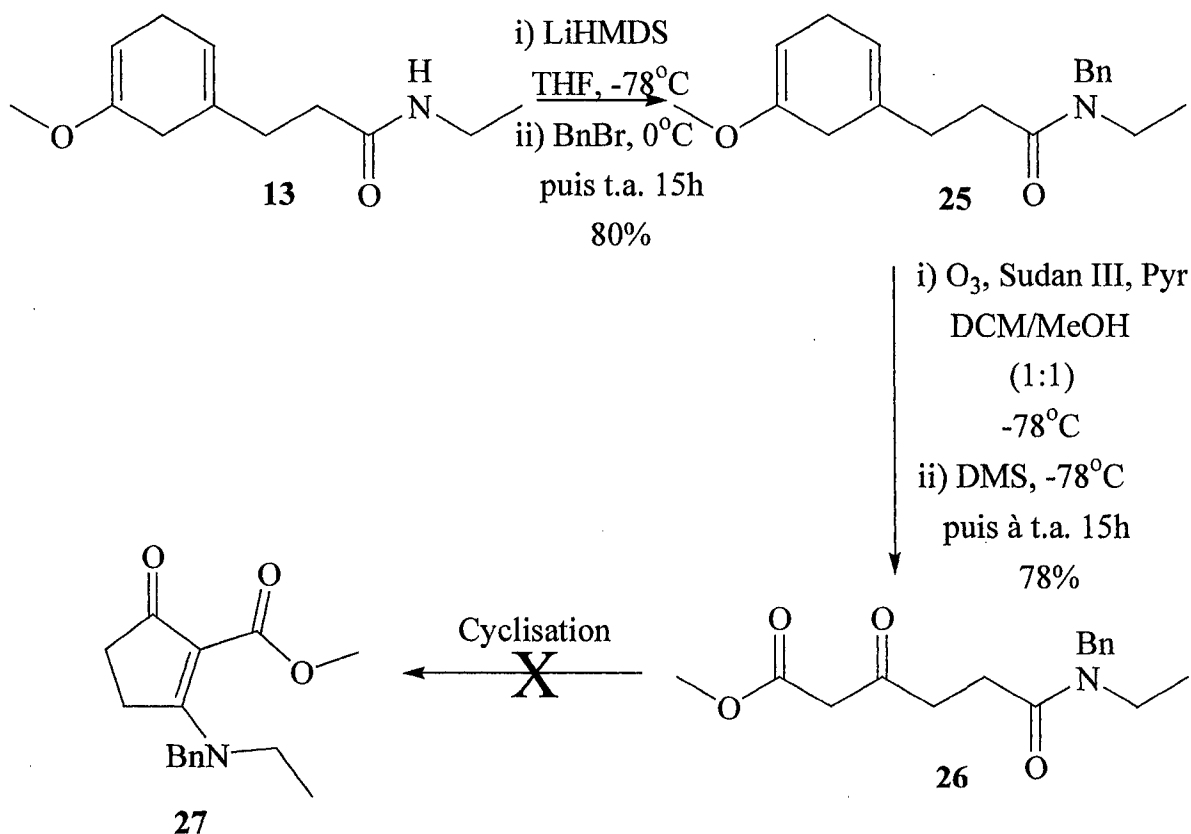


Schéma 2.3.

Tableau 2.3 : Conditions de cyclisation du β -cétoester-amide **26**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
AcCl, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
AcCl (30 éq), H ₂ O (5 éq), DCM, 0°C → t.a.	5 jours	100 mg	---	PD
AcCl (30 éq), P.S. (6 éq), DCM, 0°C → t.a.	5 jours	100 mg	---	PD
Ac ₂ O (30 éq), H ₂ O (3 éq), t.a. → reflux (110°C)	15 h	108 mg	---	PD
AlCl ₃ , DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
(CF ₃ CO) ₂ O, -40°C → t.a.	3 jours	100 mg	---	nd
ClCO ₂ Et, DCM, 0°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
ClCO ₂ Et (30 éq), H ₂ O (5 éq), DCM, 0°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
C(O)(OMe) ₂ (3 éq), NaH (3 éq), THF, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
SnCl ₄ , DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
Tf ₂ O (1.3 éq), Pyr (3 éq), DCM, -40°C → t.a.	4 jours	238 mg	---	Dégradation
TiCl ₄ , DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
TMSOTf (1.2 éq), DCM, -78°C → t.a.	5 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (6 éq), DCM, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (6 éq), THF, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (6 éq), P.S. (6 éq), DCM, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
TMSOTf (6 éq), P.S. (6 éq), THF, -78°C → t.a.	4 jours	100 mg	---	PD
Triphosgène, DCM, 0°C → t.a.	7 jours	50 mg	---	PD
ZnCl ₂ , THF, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD

Malgré une grande variété d'essais de cyclisation réalisés, aucun produit de cyclisation n'a été observé. Nous avons donc décidé d'investiguer le thioamide comme remplaçant de l'amide. Les conditions d'activation sont connues pour être beaucoup plus douces pour le thioamide que pour l'amide correspondant, dû au caractère plus nucléophile du soufre par rapport à l'oxygène.

2.4. Cétone-thioamide

L'idée pour générer le premier modèle de cétone-thioamide était de remplacer l'amide par un thioamide à la toute fin de la séquence. Par le couplage de la diéthylamine avec l'acide lévulinique, nous avons obtenu l'amide **28** à 88% de rendement (schéma 2.4). Le remplacement de l'amide par le thioamide n'a pas fonctionné comme prévu. Plusieurs conditions de formation de thioamide ont été essayées, soit en utilisant le réactif de Lawesson,¹⁴ le pentasulfure de phosphore,¹⁵ soit en condition d'activation suivi d'un traitement à l'hexaméthylsilathiane.¹⁶ Nous croyions que la présence de la cétone sur le substrat était la cause de nos échecs.

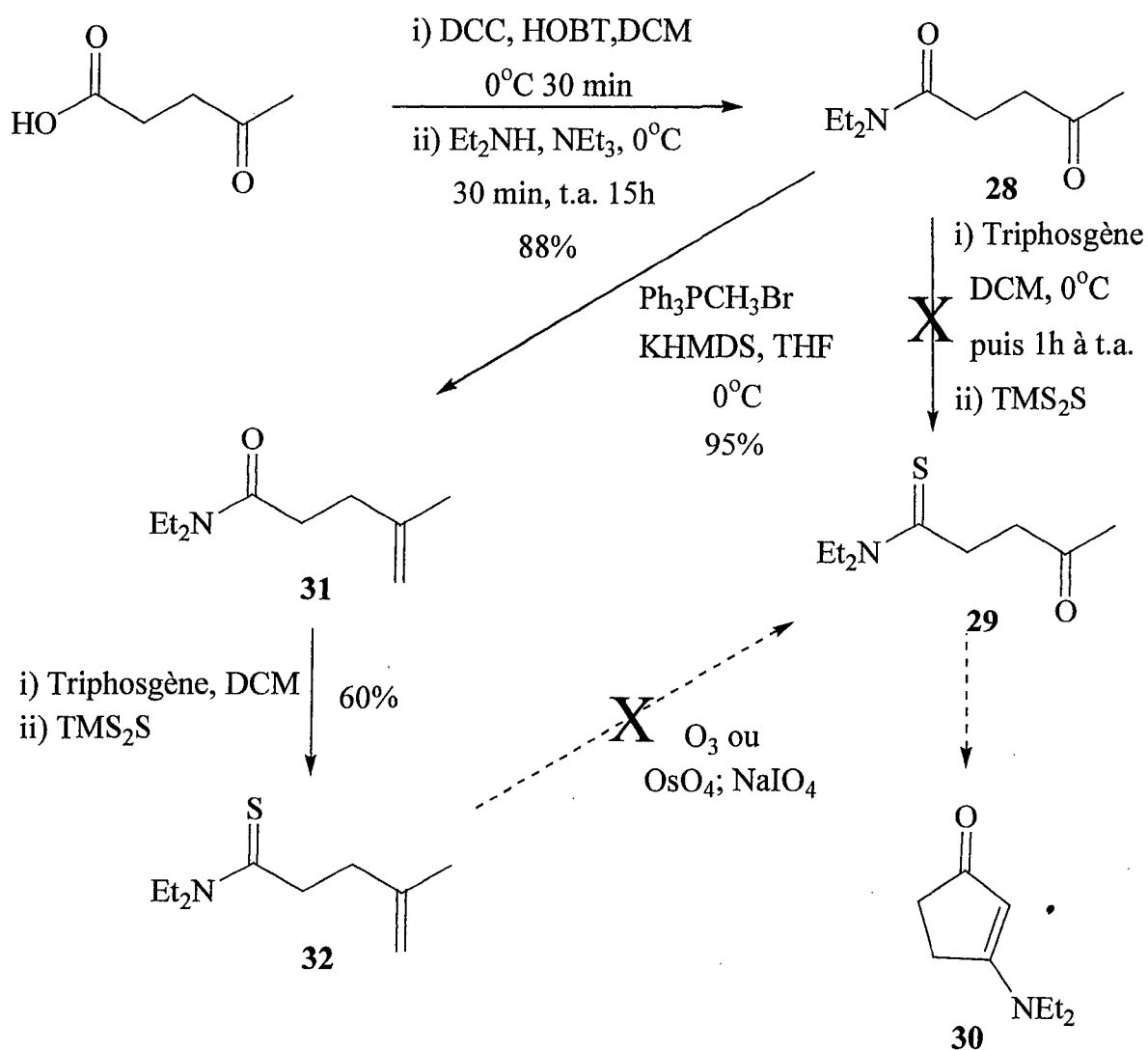


Schéma 2.4.

Il est connu que les cétones peuvent aussi subir une sulfurisation en thiocétone dans des conditions similaires.¹⁷ Nous avons donc protégé la cétone sous forme d'alcène à l'aide de la réaction de Wittig pour obtenir l'alcène-amide **31** à 95% de rendement. La formation du thioamide **32** s'est effectuée à 60% de rendement à l'aide du triphosgène suivi d'un traitement à l'hexaméthylidisilathiane. Cependant, la déprotection de la cétone a été problématique. On pense que le soufre a été oxydé dans les conditions d'ozonolyse et que dans les conditions de dihydroxylation au tétraoxyde d'osmium suivie d'un clivage oxydatif au periodate de sodium,⁹ nous avons obtenu uniquement le clivage du thioamide en alcène-amide **31**.

Parralèlement aux essais effectués pour l'obtention du composé **29** (schéma 2.4), une nouvelle voie de synthèse plus courte et moins coûteuse du composé **29** a été tentée. La séquence a débuté par la formation du *N,N*-diéthylthioacétamide **33** (schéma 2.5).¹⁸

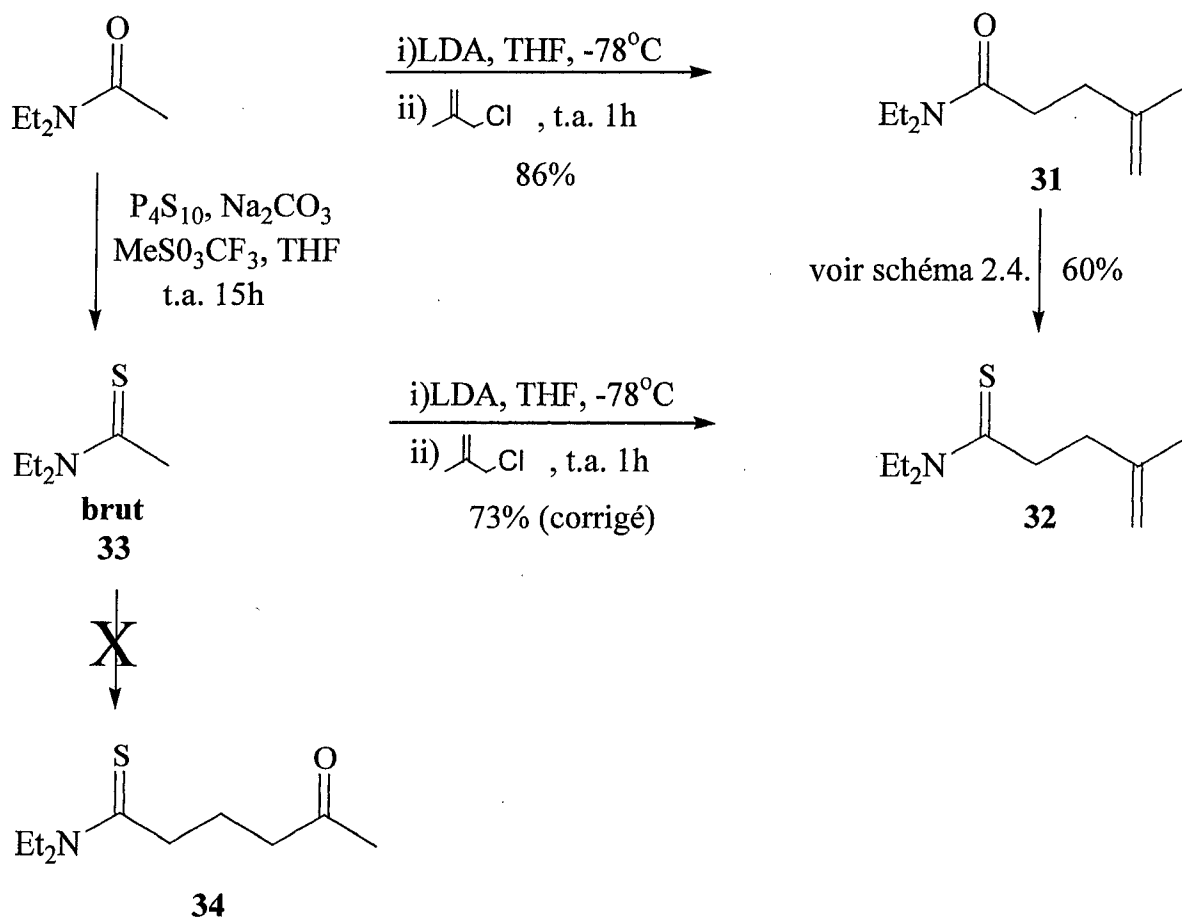


Schéma 2.5.

Nous avons par la suite essayé d'alkyler le thioamide **33** à l'aide de la 4-chlorobutan-2-one pour obtenir le précurseur de cyclisation **34**, mais sans succès. Cependant, il nous a été possible d'alkyler le thioamide **33** avec le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène pour obtenir le thioamide-alcène **32** à 73% en seulement deux étapes. Il a également été possible d'obtenir le composé **31** à 86% de rendement via l'alkylation du *N,N*-diéthylacétamide avec le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène.

Parallèlement à la synthèse du précurseur précédent, nous avons tenté d'effectuer la synthèse du précurseur de cyclisation thioamide **38** qui, par la présence du benzyle sur l'azote, a permis de réduire la volatilité du substrat et de faciliter le suivi des réactions par ccm. En partant de l'amine commerciale qu'on a couplé à l'acide lévulinique, nous avons obtenu l'amide **35** dans un rendement de 87% (schéma 2.6).

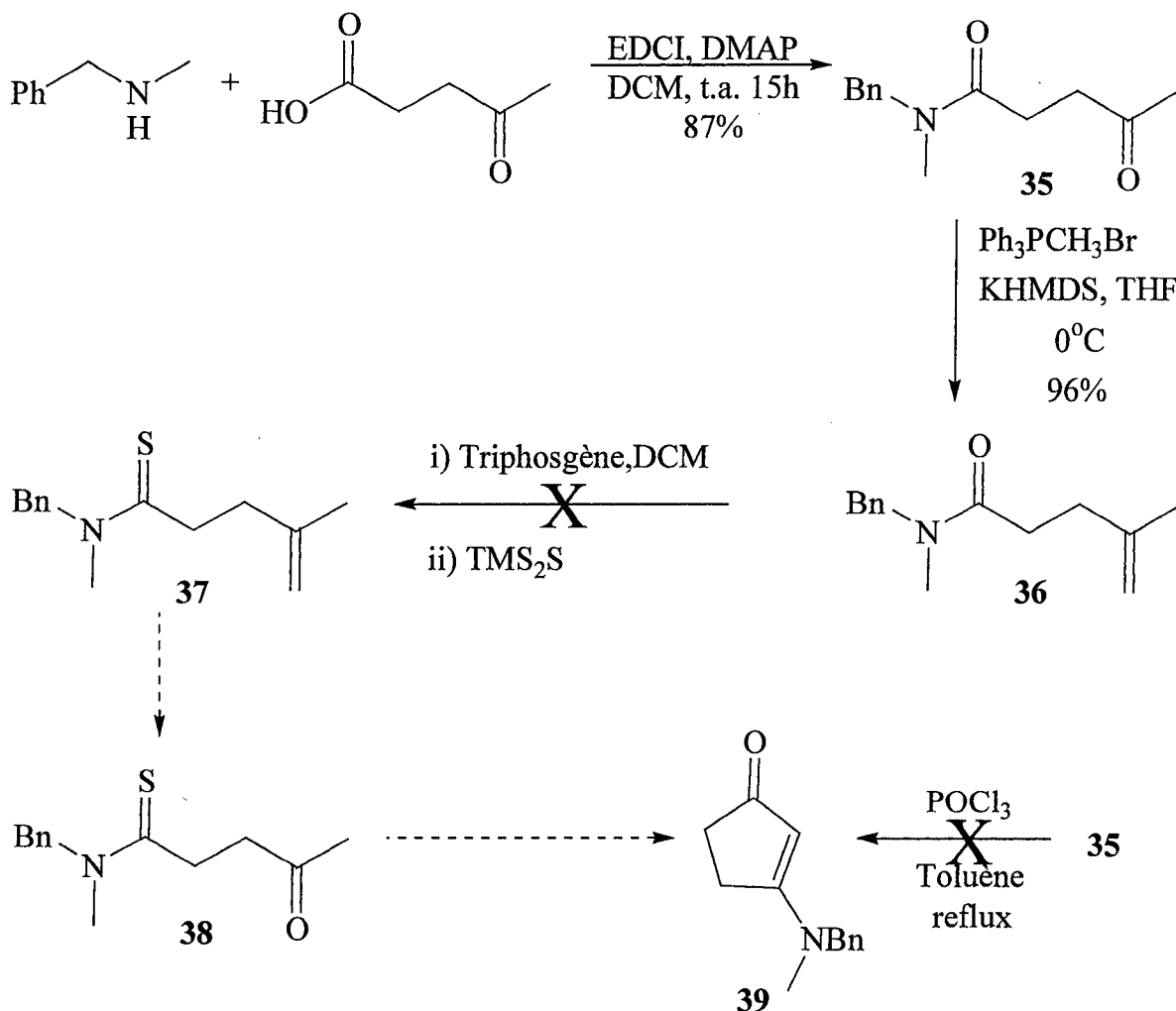


Schéma 2.6.

Ce précurseur de monocyclisation a été soumis à un essai de cyclisation à l'aide de l'oxychlorure de phosphore dans le toluène à reflux pour obtenir directement le composé cyclique **39**, mais nous avons récupéré que le produit de départ. Nous avons donc poursuivi notre objectif en protégeant la cétone sous forme d'alcène par réaction de Wittig à 96% de rendement. La formation subséquente du thioamide à partir de **36** n'a pas fonctionné. Cependant, un seul essai a été tenté pour le traitement à l'hexaméthylidisilathiane précédé d'une activation.

La génération de cétone-thioamide s'est avérée beaucoup plus difficile que nous le croyions. Cependant, l'utilisation du triphosgène suivie d'un traitement à l'hexaméthylidisilathiane pour la formation d'un thioamide, nous a permis de prouver l'activation de l'amide en iminium. L'hexaméthylidisilathiane s'est révélé être un réactif de choix en transformant l'amide en thioamide.¹⁶ Dans tous les essais infructueux d'activation d'amide en présence d'un nucléophile intramoléculaire, la difficulté majeure était de savoir quelle étape ne fonctionnait pas. Était-ce l'activation de l'amide, ou le piégeage de l'iminium résultant par le nucléophile interne? La prochaine section traitera de l'essai de différentes conditions d'activation et de l'optimisation de ces dernières.

2.5. Développement de conditions d'activation d'amide

Tel qu'il sera discuté dans la section 2.5, un des objectifs de ce projet était de pouvoir développer et optimiser des conditions d'activation d'amide. Cette étape d'activation est primordiale pour que puisse débiter la réaction en cascade. Nous avons décidé de nous attarder à cette étape après une multitude d'échecs lors d'essais de cyclisation de divers substrats. Dans les chapitres suivants, un grand nombre de conditions d'activation essayées s'ajouteront à celles présentées dans cette section. Pour débiter notre étude, nous avons testé différentes conditions d'activation d'amides sur un amide commercial n'ayant aucun autre groupement fonctionnel (schéma 2.7).

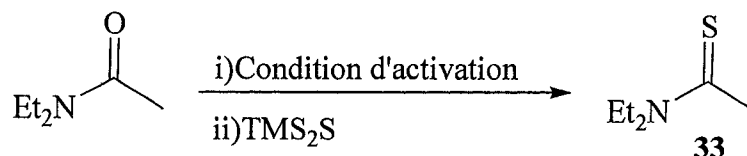


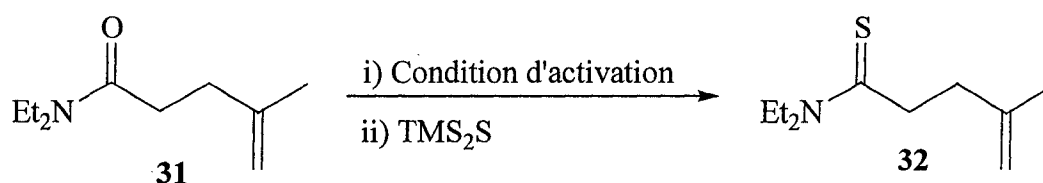
Schéma 2.7.

Tableau 2.4 : Conditions d'activation du *N,N*-diéthylacétamide

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produit
POCl ₃ (4 éq), Toluène, t.a. → reflux (120°C) ²	1 h	50 mg	---	PD
Tf ₂ O (4 éq), DMAP(2 éq), DCM, 0°C → reflux (40°C) ³	2 h	50 mg	30 ^a	33
Tf ₂ O (2.5 éq), DMAP(1.3 éq), DCM, 0°C → reflux (40°C)	2 h	50 mg	incomplet	33
Triphosgène (1.05 éq), DCM, 0°C → t.a. ¹⁶	1 h	50 mg	100%	33
Triphosgène (0.5 éq), DCM, 0°C → t.a.	1 h	50 mg	100%	33

a) La réaction était très propre et la conversion semblait quantitative, mais perte de produit sur la silice

Le triphosgène ainsi que l'anhydride triflique se sont révélés être de bons agents d'activation d'un amide n'ayant aucun autre groupement fonctionnel en place (tableau 2.4). Nous avons aussi testé l'activation d'amide sur un substrat un peu plus élaboré (**31**, schéma 2.8).

**Schéma 2.8.****Tableau 2.5** : Conditions d'activation du *N,N*-diéthyl-4-méthylpent-4-énamide (**31**).

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
POCl ₃ (3 éq), Toluène, t.a. → reflux (120°C)	15 h	20 mg	---	PD
Tf ₂ O (4 éq), DMAP(2 éq), DCM, 0°C → reflux (40°C)	18 h	20 mg	---	PD
Tf ₂ O (3 éq), DMAP(2 éq), DCE, 0°C → reflux (40°C)	15 h	20 mg	---	PD
Triphosgène (1.05 éq), DCM, 0°C → t.a.	1.5 h	100 mg	60%	32

Contrairement à nos attentes, le substrat *N,N*-diéthyl-4-méthylpent-4-énamide **31** s'est révélé être beaucoup plus difficile à activer. La présence de la double liaison semble interférer lors de l'activation de l'amide. Nous avons également utilisé le borohydure de sodium² à la place de l'hexaméthylsilathiane comme nucléophile, pour générer l'énamine (ou l'aldéhyde après hydrolyse), mais sans succès. En faisant le bilan de nos essais d'activation, le triphosgène s'est avéré être le meilleur agent activant, suivi de l'anhydride triflique en présence de DMAP (tableau 2.5).³ Pour ce qui est du oxychlorure de phosphore, contrairement aux résultats de la littérature,³ aucune activation de l'amide n'a été observée.

Même si nous avons développé différentes conditions d'activation, nous avons décidé d'abandonner la synthèse des précurseurs de cyclisation thioamide et de retourner aux substrats amide car beaucoup de nucléophiles, possiblement meilleurs et plus prometteurs que les cétones et β -cétosters énolisables jusqu'ici testés, n'ont pas été essayés. Le prochain chapitre portera sur la synthèse de précurseurs ayant un éther d'énol comme nucléophile.

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRÉCURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN ÉTHER D'ÉNOL COMME NUCLÉOPHILE

3.1. Introduction

Tel que discuté dans le chapitre précédent, la prochaine section traitera de la synthèse de plusieurs substrats de cyclisation utilisant un éther d'énol comme nucléophile intramoléculaire, mais ne pouvant effectuer qu'une seule réaction de Mannich. Les éthers d'énol sont connus pour être de bons nucléophiles pour le piégeage d'un iminium.¹ Nous avons donc voulu les utiliser comme nucléophiles.

3.2. Éther d'énol

La synthèse du premier précurseur éther d'énol **40** a été tentée à l'aide de l'intermédiaire cétone-amide **28** (schéma 3.1). En utilisant le KHMDS comme base, nous n'avons récupéré que du produit de départ. Nous avons donc essayé d'utiliser le LDA comme base dans des conditions de contrôle cinétique, mais la formation de l'éther d'énol silylé désiré **40** n'a pas été observée. Nous avons obtenu à 65% de rendement l'éther d'énol thermodynamique **41**.

Parallèlement, ayant en main le cétone-amide **35** (voir schéma 3.2), nous avons tenté d'obtenir le substrat de cyclisation **42** mais encore une fois sans succès. Étant donnée la difficulté à générer l'éther d'énol cinétique à partir de nos substrats, une des solutions à ce manque de régiosélectivité est l'utilisation d'un β -cétoester, dont l'énolisation est facile et sélective au méthylène entre les carbonyles. L'autre option est l'utilisation d'un aldéhyde. Nous avons d'abord commencé par les β -cétoesters.

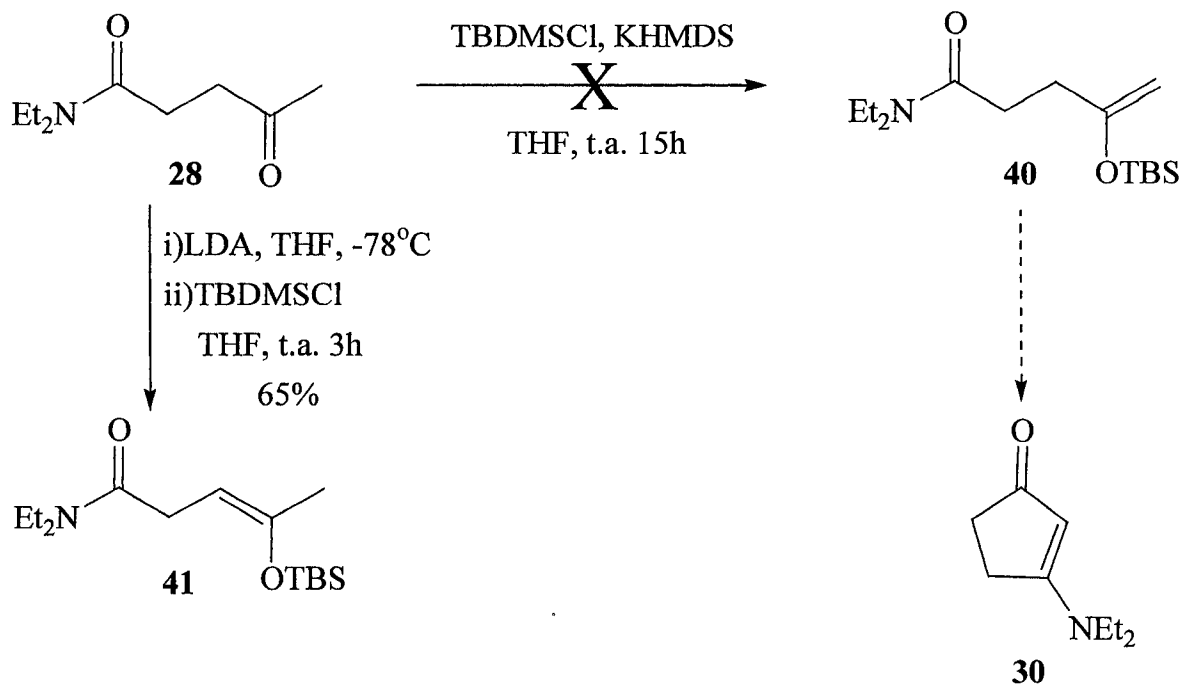


Schéma 3.1.

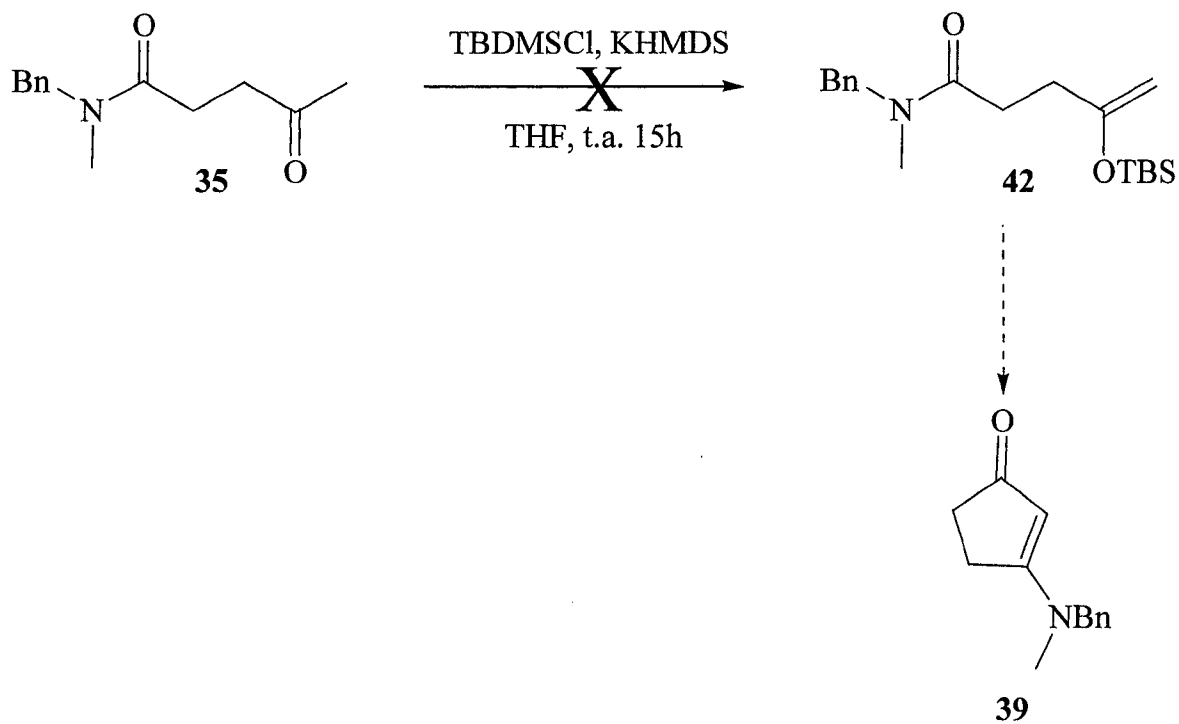


Schéma 3.2.

Ayant auparavant étudié la cyclisation d'un β -cétoester, il ne restait seulement qu'à fabriquer l'éther d'énol silylé ou l'acétate d'énol du précurseur β -cétoester **26** (Schéma 3.3). La formation de l'éther d'énol silylé a fonctionné à 85% de rendement et celle de l'acétate d'énol à 49%. Le rendement de la transformation du β -cétoester en acétate d'énol n'a pas été optimisé. Nous avons également tenté de former l'éther d'énol méthylique, mais sans succès. L'essai de cyclisation de l'éther d'énol silylé, en présence d'anhydride triflique et de pyridine, nous a donné de la déprotection de l'éther d'énol et un autre produit qu'il nous a été impossible d'identifier. Pour ce qui est de la cyclisation de l'acétate énon, dans les mêmes conditions de cyclisation, nous avons seulement obtenu du produit de départ et de la dégradation. La cyclisation n'a été tentée qu'en présence d'anhydride triflique et de pyridine, car l'activation de notre amide devait s'effectuer en milieu basique en raison de la stabilité des composés **43** et **44** en milieu acide.

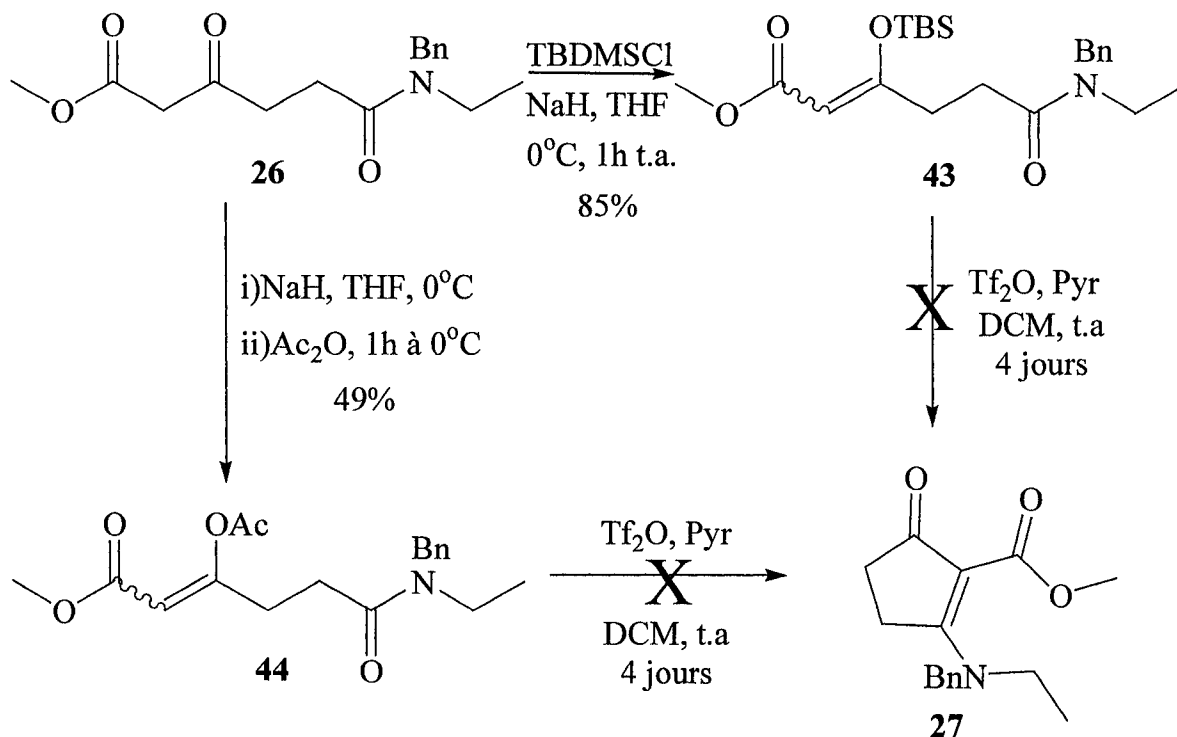


Schéma 3.3.

Étant dans l'impossibilité d'obtenir des résultats intéressants avec les précurseurs d'éther d'énol de β -cétoester, nous avons investigué une nouvelle voie de synthèse pour la fabrication d'un précurseur éther d'énol méthylique (schéma 3.4). L'oxydation de l'hydroxyhexanoate d'éthyle a donné l'aldéhyde **45** qui a été directement utilisé pour fournir l'éther d'énol par réaction de Wittig à 68% de rendement sur deux

étapes. Ensuite, la saponification de l'ester en acide a été très difficile et non reproductible en raison du manque de stabilité de l'éther d'énol aux conditions de réaction. En fait, la réaction semblait fonctionner assez bien mais l'extraction du carboxylate lors du traitement de la réaction devait se faire à l'aide d'une solution tampon et il était difficile d'inhiber totalement l'hydrolyse de l'éther d'énol. Nous avons cependant été en mesure de faire le couplage de l'acide **47** avec la diéthylamine pour obtenir le précurseur de cyclisation éther d'énol méthylique **48** à 81% de rendement.

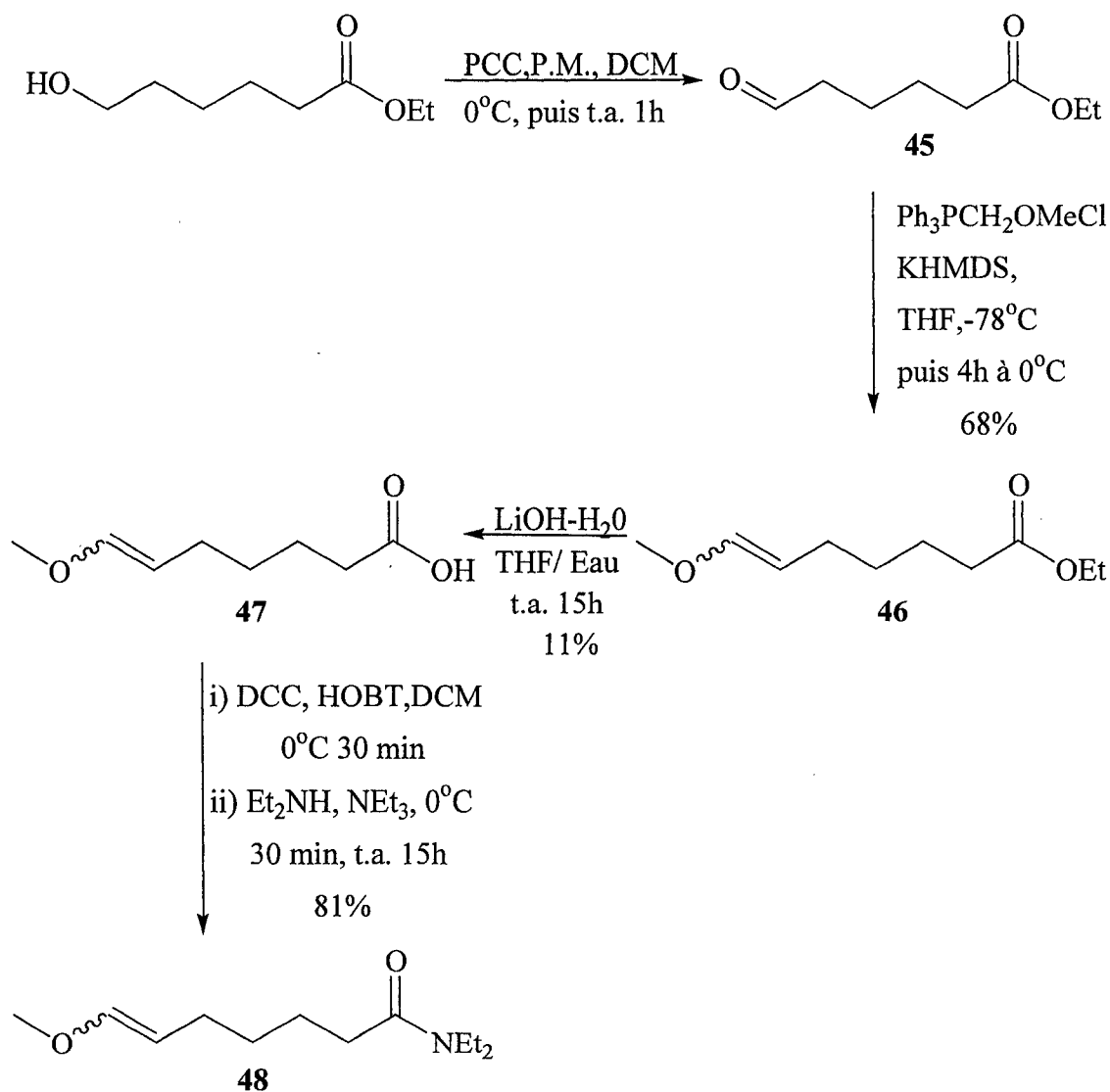


Schéma 3.4.

Étant dans l'impossibilité d'obtenir une quantité respectable du précurseur éther d'énol méthylique **48**, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse où la formation de l'éther d'énol s'effectuera

seulement à la fin de la séquence. En protégeant l'alcool du même produit de départ à l'aide d'un benzyle, nous avons obtenu l'éther **49** quantitativement (schéma 3.5). La saponification de l'ester en acide s'est effectuée sans problème. Le couplage de l'acide **50** et de la diéthylamine a fonctionné dans un bon rendement de 90% pour donner l'amide **51**. La déprotection de l'alcool par hydrogénation a été quantitative.

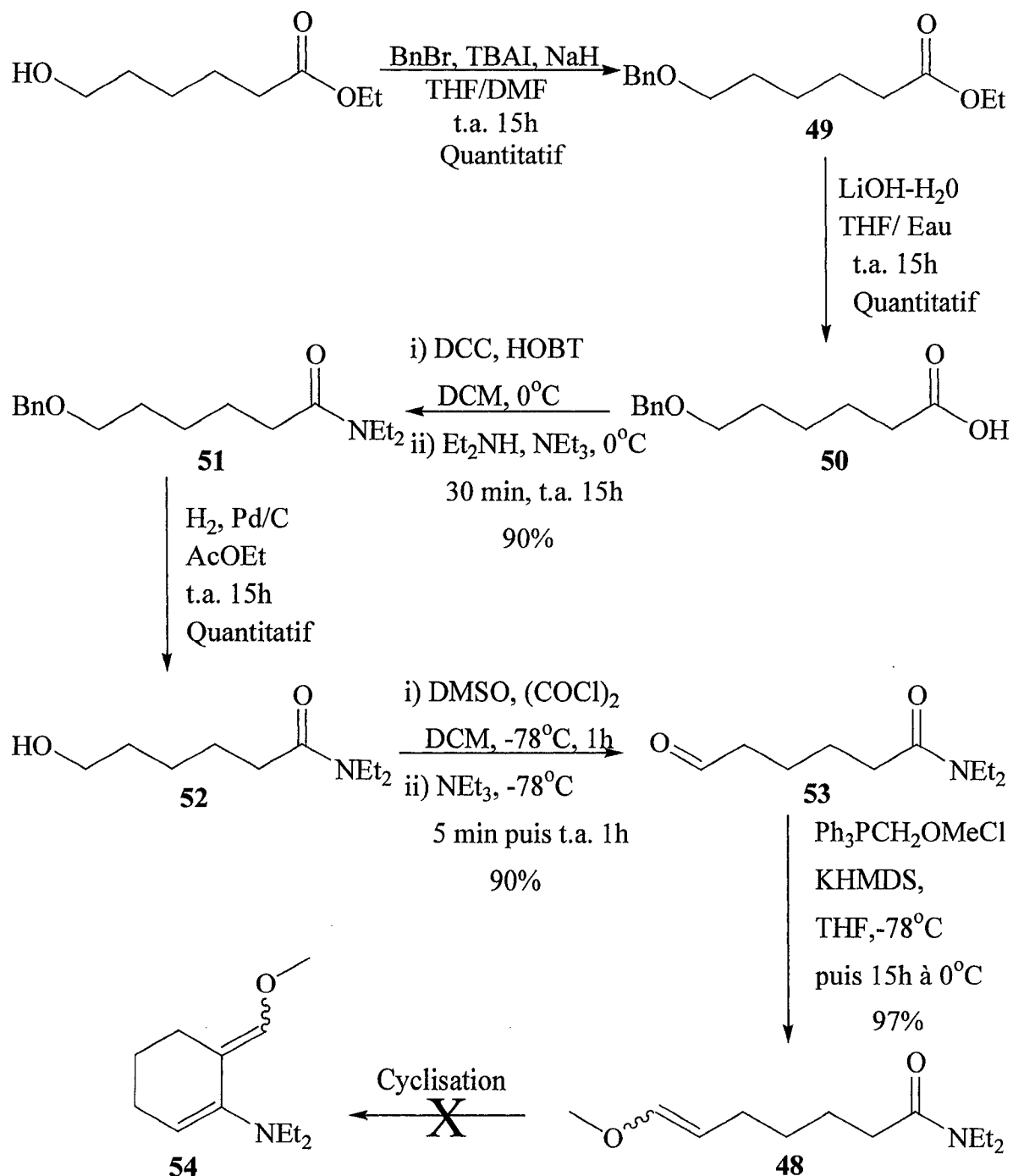


Schéma 3.5.

L'alcool **52** a été oxydé dans les conditions de Swern¹⁹ pour fournir l'aldéhyde **53** dans un rendement de 90%. Finalement, l'oléfination de Wittig a été effectuée sur l'aldéhyde **53** pour donner le précurseur de cyclisation **48** à 97% de rendement. La nouvelle voie de synthèse s'est avérée très efficace malgré une augmentation de deux étapes comparativement à la précédente.

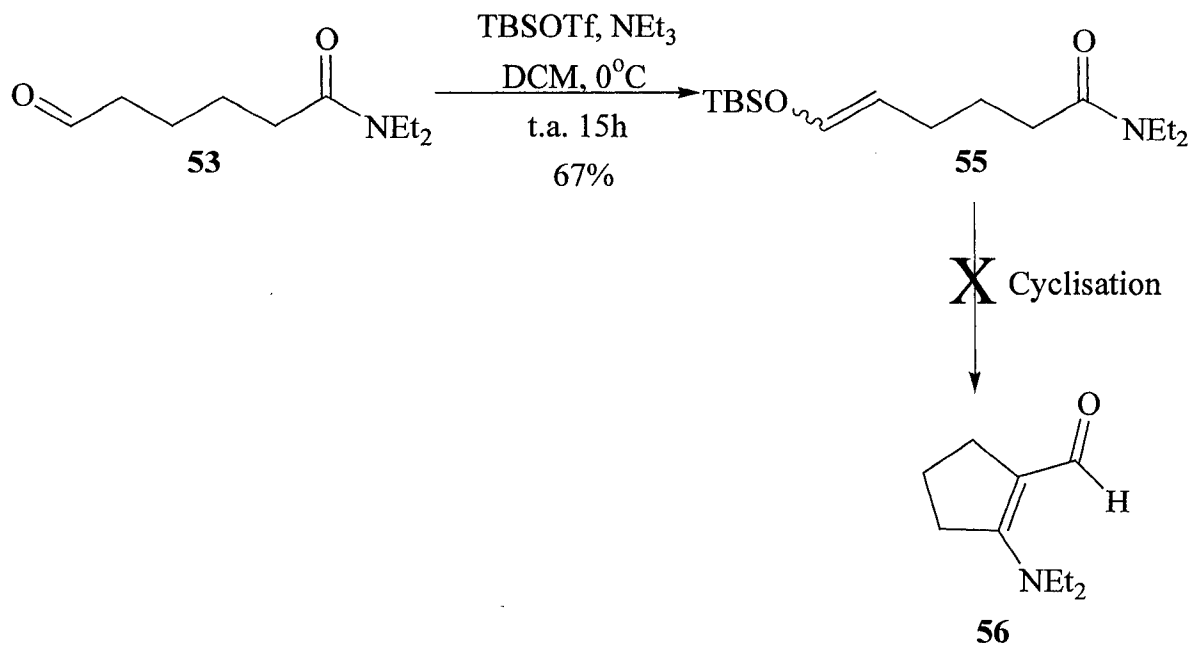
La batterie usuelle de conditions de cyclisation a été essayée sur le précurseur éther d'énol méthylique **48** et, encore une fois, aucun produit de cyclisation **54** n'a été obtenu (tableau 3.1). Les cyclisations ont été tentés en milieu basique pour éviter l'hydrolyse de notre éther d'énol, à l'exception de l'anhydride triflique en présence d'une quantité catalytique d'eau. Nous avons cependant observé un résultat lors d'un essai de cyclisation avec le triphosgène. Nous avons obtenu un composé dont la structure, malgré toute la caractérisation effectuée, reste encore à déterminer. La masse obtenue par spectrométrie de masse ($m/z = 241$) se rapproche de celle du produit de cyclisation, et elle indique la présence d'un chlorure sur la molécule.

Tableau 3.1 : Conditions de cyclisation de l'éther d'énol méthylique-amide **48**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
AcCl (10 éq), Pyr (5 éq), DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
AlCl ₃ , DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	nd
(CF ₃ CO) ₂ O (1.3 éq), Pyr (3 éq), DCM, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	nd
Me ₂ AlCl, DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	nd
Tf ₂ O (5 éq), DMAP (3 éq), DCM, 0°C → t.a.	2 jours	100 mg	---	nd
Tf ₂ O (1.3 éq), Pyr (3 éq), DCM, -78°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
Tf ₂ O (5 éq), H ₂ O (cat), DCM, -78°C → t.a.	2 jours	100 mg	---	PD
Triphosgène, DCM, 0°C → t.a.	15 h	300 mg	---	nd ^a
Triphosgène, DCE, 0°C → t.a.	15 h	50 mg	---	Dégradation

(a) Produit à déterminer. Semble être un produit de cyclisation d'après le spectre de S.M.

Comme nous avons obtenu un résultat intéressant lors de la cyclisation de l'éther d'énol méthylique **48** en présence de triphosgène, nous voulions étudier la cyclisation dans les mêmes conditions pour l'éther d'énol silylé correspondant. Ayant l'aldéhyde **53** en main, en une étape nous étions en mesure d'obtenir le précurseur de cyclisation. Cependant la grandeur du cycle sera diminuée d'un carbone (schéma 3.6).



Lors des essais de cyclisation de l'éther d'énol silylé **55** (tableau 3.2) en présence d'anhydride triflique, nous avons encore obtenu un produit qui n'a pu être identifié, et qui présente une fois de plus un chlorure par spectrométrie de masse ($m/z = 201$). L'éther d'énol silylé **55** a aussi été mis en présence de triphosgène, mais seulement de la dégradation a été observée.

Tableau 3.2 : Conditions de cyclisation de l'éther d'énol silylé-amide **55**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
Tf ₂ O (5 éq), DMAP (3 éq), DCM, 0°C → t.a.	6 h	176 mg	---	nd ^a
Triphosgène, DCE, 0°C → reflux (80°C)	15 h	50 mg	---	Dégradation

(a) Produit à déterminer. Semble être un produit de cyclisation d'après le spectre de S.M.

Ayant obtenu des résultats intéressants pour la cyclisation du précurseur éther d'énol méthylique en présence de triphosgène, et comme l'éther d'énol silylé **55** n'a pas donné le résultat souhaité, nous avons synthétisé un nouveau modèle d'éther d'énol silylé ayant un carbone de plus, représentant plus fidèlement le précurseur éther d'énol méthylique **48**. En deux étapes, à partir de l'éther d'énol méthylique **48**, nous avons été en mesure de fabriquer le précurseur homologué d'un carbone de l'éther

d'énol silylé **55** (schéma 3.7). Cependant, l'essai de cyclisation en présence de triphosgène dans le dichlorométhane n'a pas fonctionné.

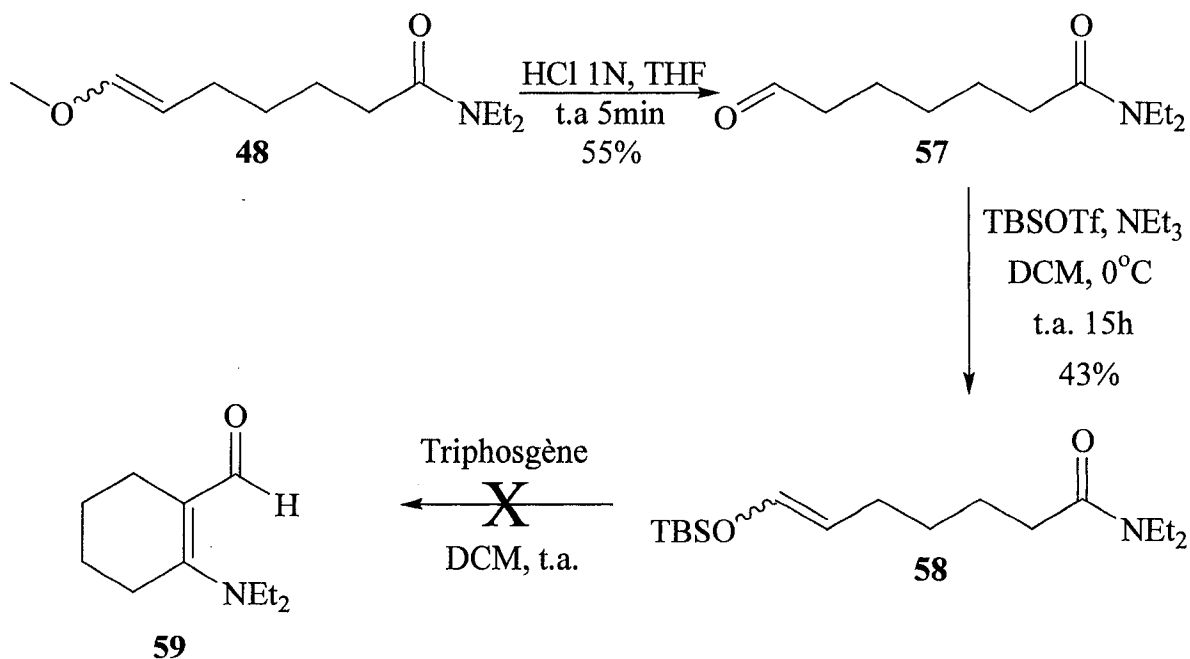


Schéma 3.7.

Les résultats obtenus à l'aide des précurseurs éther d'énol nous ont permis de croire à la faisabilité de notre méthode de cyclisation. Cependant, les résultats ne sont pas concluants. Il nous faudra donc les étudier plus en profondeur. Parallèlement à la synthèse de ces précurseurs, nous avons effectué la synthèse de précurseurs de cyclisation ayant comme nucléophile une énamine. Le prochain chapitre traitera de leur synthèse et des résultats de cyclisation obtenus.

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRÉCURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UNE ÉNAMINE COMME NUCLÉOPHILE

4.1. Introduction

Tel que discuté dans le chapitre précédent, n'ayant pas obtenu de résultats concluants avec les éthers d'énol, nous avons donc voulu utiliser les énamines comme nucléophiles intramoléculaires. Le prochain chapitre traitera de la synthèse de plusieurs substrats de cyclisation utilisant une énamine comme nucléophile, mais ne pouvant effectuer qu'une seule réaction de Mannich.

4.2. Énamine

Les polycyclisations de Mannich en cascade connues de la littérature utilisent toutes comme nucléophile le noyau indolique.^{3,4} Le noyau indolique n'est en fait qu'une énamine aromatique. Ayant l'aldéhyde **53** en main, il ne nous restait qu'à fabriquer l'énamine désirée. Plusieurs conditions de formation d'énamine ont été tentées, mais en vain (schéma 4.1). La stabilité des énamines d'aldéhyde ainsi que l'échelle sur laquelle nous avons effectué les réactions n'ont pas joué en notre faveur.

Nous avons tenté de fabriquer une énamine en mettant l'aldéhyde **53** en présence d'une amine secondaire avec différentes base²⁰ à reflux mais sans succès (tableau 4.1). Nous avons également tenté d'activer l'aldéhyde à l'aide d'un acide de Lewis²² pour augmenter nos chances de réussite, mais en vain. Nous avons été en mesure de fabriquer l'énamine **60** via un dérivé benzotriazole²³ de l'aldéhyde **53**, cependant les rendements sont très faibles. La présence de tamis moléculaire lors de la formation de l'énamine nous a permis de doubler le rendement, mais il reste très faible (10%).

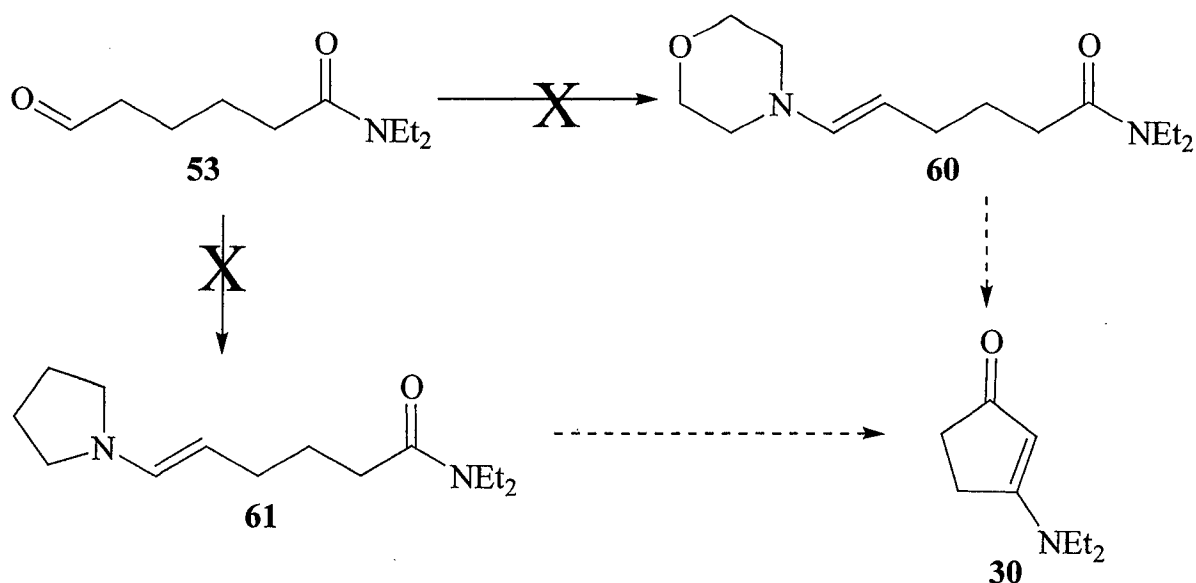


Schéma 4.1.

Tableau 4.1 : Conditions de formation d'énamine de l'aldéhyde 53.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
Morpholine, K ₂ CO ₃ , Cyclohexane, reflux. ²⁰	24 h	50 mg	---	PD
Morpholine, T.M., Benzène, reflux. ²¹	15 h	50 mg	---	PD
Morpholine, TiCl ₄ , Toluène, 0°C à t.a. ²²	2 jours	50 mg	---	PD
Morpholine, Benzotriazole, Éther, t.a.; NaH, THF, reflux. ²³	15 h 3 h	200 mg	5	60
Morpholine, Benzotriazole, T.M., Éther, t.a.; NaH, THF, reflux. ²³	15 h 3 h	200 mg	10	60
Pyrrolidine, T.M., Benzène, reflux. ²⁰	15 h	50 mg	---	PD

Étant dans l'impossibilité d'obtenir un précurseur énamine en quantité suffisante, nous avons décidé de mettre toutes les chances de notre côté en utilisant un noyau indolique, connu comme nucléophile pour ce genre de cyclisation.^{3,4} En couplant l'éthylamine avec l'acide 2-indolecarboxylique, nous avons obtenu l'amide 62 à 56% de rendement (schéma 4.2). Nous avons ensuite protégé l'azote du noyau aromatique à l'aide d'iodométhane et de carbonate de potassium. Nous avons réduit l'amide 63 avec de

l'aluminohydrure de lithium dans un excellent rendement de 97%. Finalement, nous avons acétylé l'amine secondaire **64** pour donner le précurseur de cyclisation indolique **65**. Pour les conditions de cyclisation, nous nous sommes basées sur ceux que rapporte la littérature pour les noyaux indoliques comme nucléophiles. L'oxychlorure de phosphore² nous a donné ce qui semble être un dimère par spectrométrie de masse, mais dans un rendement insuffisant pour pouvoir pleinement caractériser le produit (tableau 4.2, entrée 1). Pour ce qui est de l'anhydride triflique (entrée 3 et 4)³, aucun produit de cyclisation n'a été observé.

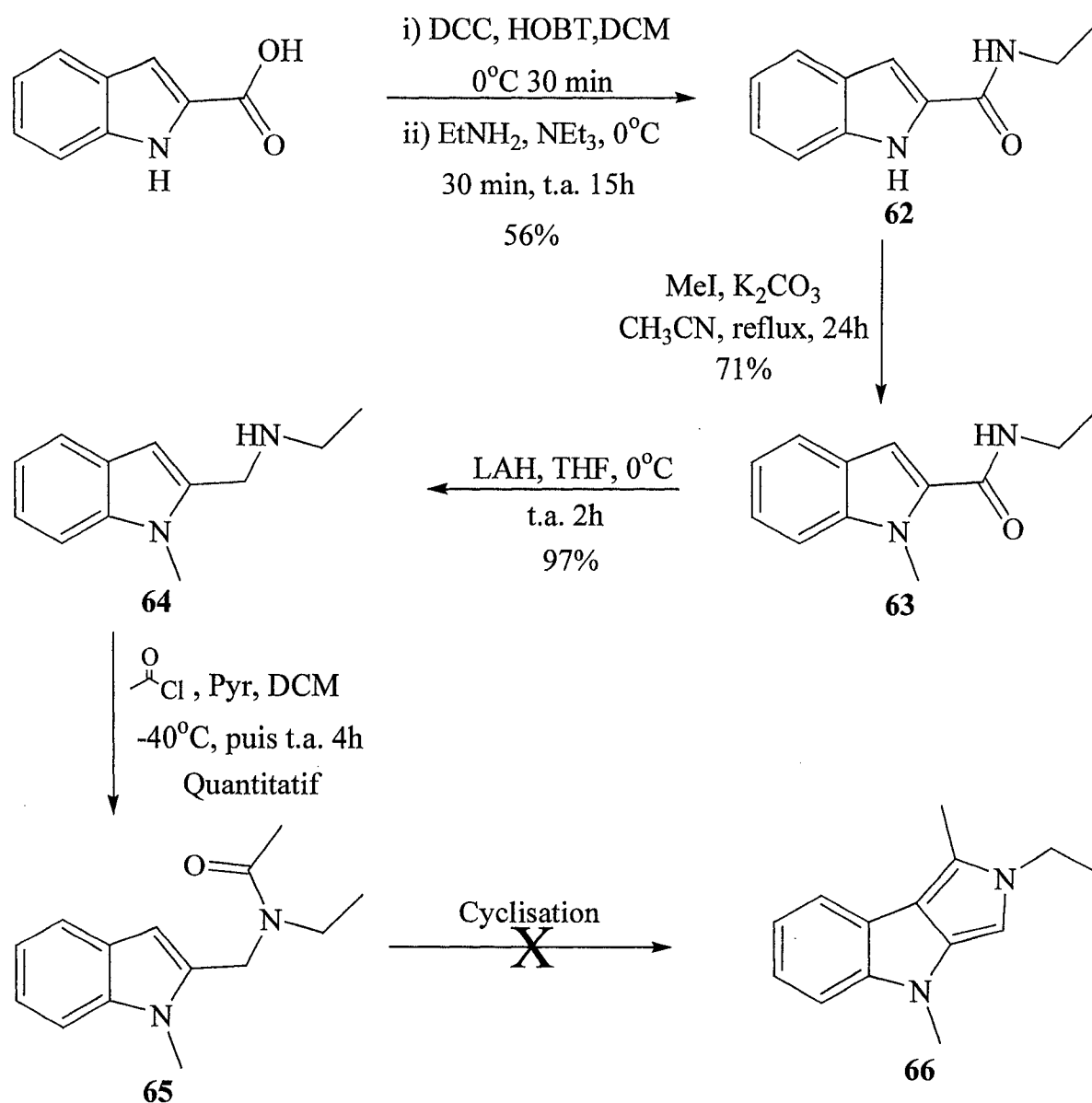


Schéma 4.2.

Tableau 4.2 : Conditions de cyclisation de l'indole-amide **65**.

Entrée	Conditions	Durée	Qté	Rdt(%)	Produits
1	POCl ₃ (8 éq), Toluène, reflux (120°C)	3 h	50 mg	4	Dimère ^a
2	POCl ₃ (8 éq), Toluène (dilué), reflux (120°C)	3 h	50 mg	---	PD
3	Tf ₂ O (5 éq), DMAP (3 éq), DCM, 0°C → t.a.	15 h	40 mg	---	PD
4	Tf ₂ O (5 éq), DMAP (3 éq), DCE, 0°C → t.a.	15 h	50 mg	---	PD
5	Triphosgène, DCM, 0°C → t.a.	15 h	40 mg	---	PD
6	Triphosgène, DCE, 0°C → reflux (80°C)	4 h	50 mg	20	nd ^b

(a) Déterminé par S.M. (b) Produit à déterminer. Semble être un produit de cyclisation d'après le spectre de S.M.

Enfin, avec le triphosgène,²⁴ le produit indéterminé de l'entrée 6 du tableau 4.2 nous a donné une masse de 214 par spectrométrie de masse, et le produit de cyclisation devrait avoir 212. Selon les règles de Baldwin,²⁵ notre précurseur indolique pourrait effectuer une cyclisation *5-endo-trig*, qui serait très défavorisée. En plus, lorsque l'amide est sous forme d'iminium après activation, nous avons deux doubles liaisons dans un cycle à cinq, ce qui rend difficile un bon alignement des orbitales moléculaires. Nous avons donc décidé de synthétiser un nouveau modèle indole-amide, mais cette fois-ci, nous effectuerons une cyclisation *5-exo-trig* qui est favorisée par les règles de Baldwin.

En débutant la synthèse par une estérification de l'acide 2-indolecarboxylique et, du même coup, une méthylation de l'azote du noyau indolique, nous avons obtenu l'ester **67** dans un excellent rendement de 94% (schéma 4.3). La réduction de l'ester s'est effectuée à l'aide de l'hydruire de di-*i*-butylaluminium pour générer l'alcool **68** quantitativement. Auparavant, la réduction de l'ester a été tenté à l'aide de l'aluminohydruire de lithium, mais sans succès. Ensuite nous voulions transformer l'alcool en groupe partant. Plusieurs conditions ont été tentées, mais seulement de la dégradation a été observée. Il est probable que l'azote du noyau indolique participe à l'éjection du nucléofuge (Cl, Br, ou OMs), conduisant à de la dégradation.

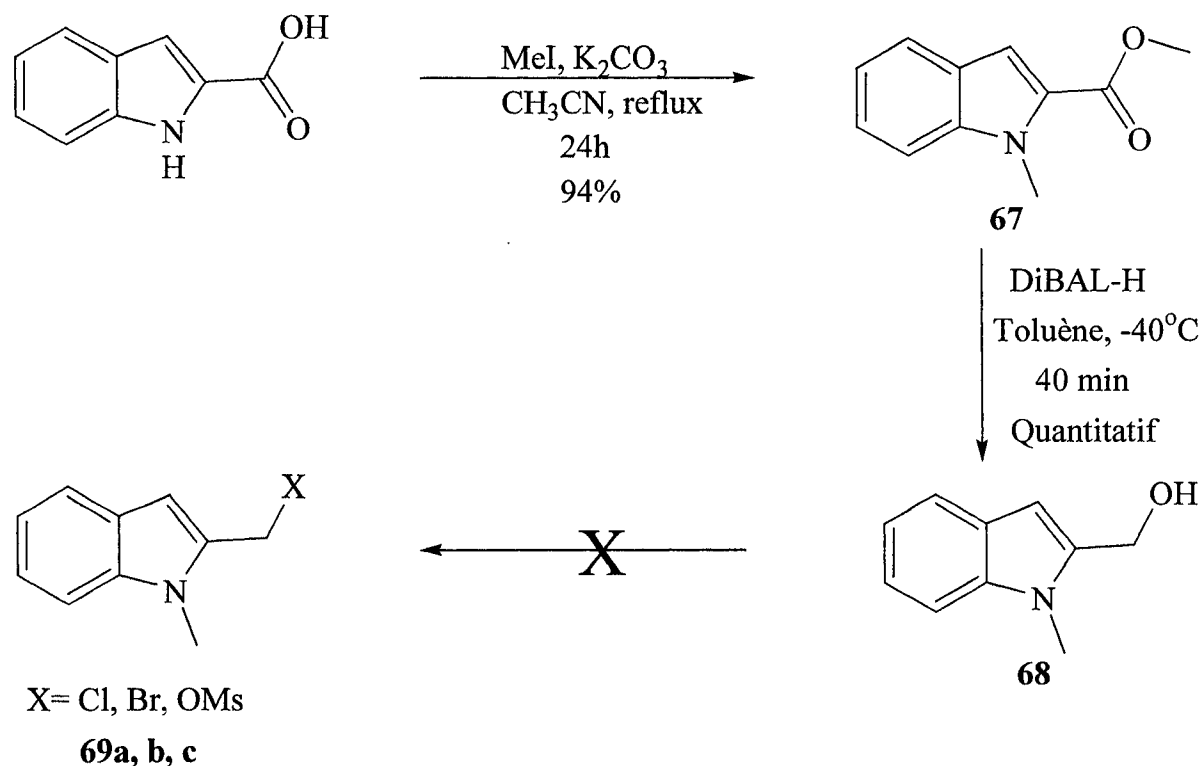


Schéma 4.3.

Pour contourner le problème, nous avons décidé de désactiver le noyau indolique en remplaçant le méthyle de l'azote par un groupement BOC. Pour ce faire nous avons effectué la réduction de l'acide 2-indolecarboxylique à l'aide de l'aluminohydruure de lithium pour obtenir l'alcool **70** quantitativement (schéma 4.4). La réduction à l'aide d'un complexe diborane-diméthylsulfure a également été essayée mais le produit a été perdu lors de la purification sur gel de silice, probablement sous forme de complexe indole-borane. Ensuite, une protection sélective de l'azote à l'aide du dicarbonate de *t*-butyle a été tentée, mais nous avons obtenu un mélange de produit mono- et di-protégé.

Dans l'impossibilité d'obtenir la protection sélective de l'azote du noyau aromatique, une nouvelle stratégie de synthèse a été développée. L'acide 2-indolecarboxylique a d'abord été estérifié quantitativement à l'aide du diazométhane (schéma 4.5). Ensuite, la protection de l'azote du noyau aromatique s'est effectuée sans problème pour obtenir l'ester **73**. L'ester a été réduit à l'hydruure de di-*i*-butylaluminium pour obtenir l'alcool **71** dans un excellent rendement de 96%.

Ayant besoin de plusieurs grammes de l'alcool **71**, nous avons été dans l'obligation de développer une nouvelle voie de synthèse, car l'acide commercial est dispendieux et la fabrication de diazométhane sur grande échelle comporte de grands risques de sécurité. Pour ce faire, nous avons fait la protection de l'indole à l'aide d'un BOC pour obtenir quantitativement l'indole protégé **74** (schéma 4.6). Ensuite, nous avons effectué une ortho-lithiation suivie d'un piégeage de l'anion avec le chloroformate d'éthyle pour obtenir l'ester **75** dans un rendement acceptable de 71%.²⁶ La réduction à l'hydruure de di-*i*-butylaluminium pour donner l'alcool **71** a été effectuée à 83%. Cette nouvelle voie de synthèse s'est avérée très efficace, en plus d'utiliser des produits peu dispendieux.

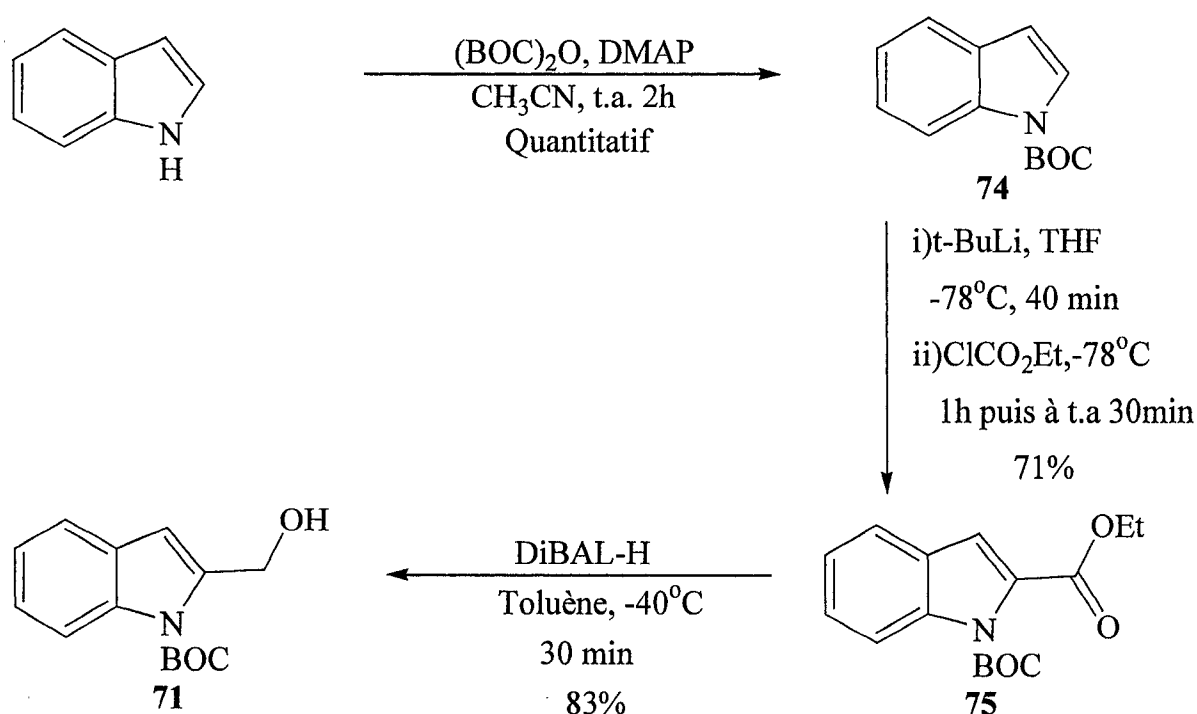


Schéma 4.6.

L'alcool **71** a été transformé sans problème en bromure **76** via un intermédiaire mésylate (schéma 4.7).²⁷ La réaction doit s'effectuer en deux étapes, car après les premières 24 heures, nous avons un mélange de chlorure et de bromure. Le déplacement du bromure **76** par le diéthylacétamide nous a causé beaucoup de problèmes. Plusieurs essais ont été effectués avec différents énolates du diéthylacétamide, mais les rendements variaient entre 0% et 30% et la réaction n'était pas reproductible. L'ajout du chlorocuprate de lithium nous a permis d'obtenir le précurseur de cyclisation **77** dans un excellent rendement de 96%, présumément via l'énolate de cuivre préalablement formé.²⁶

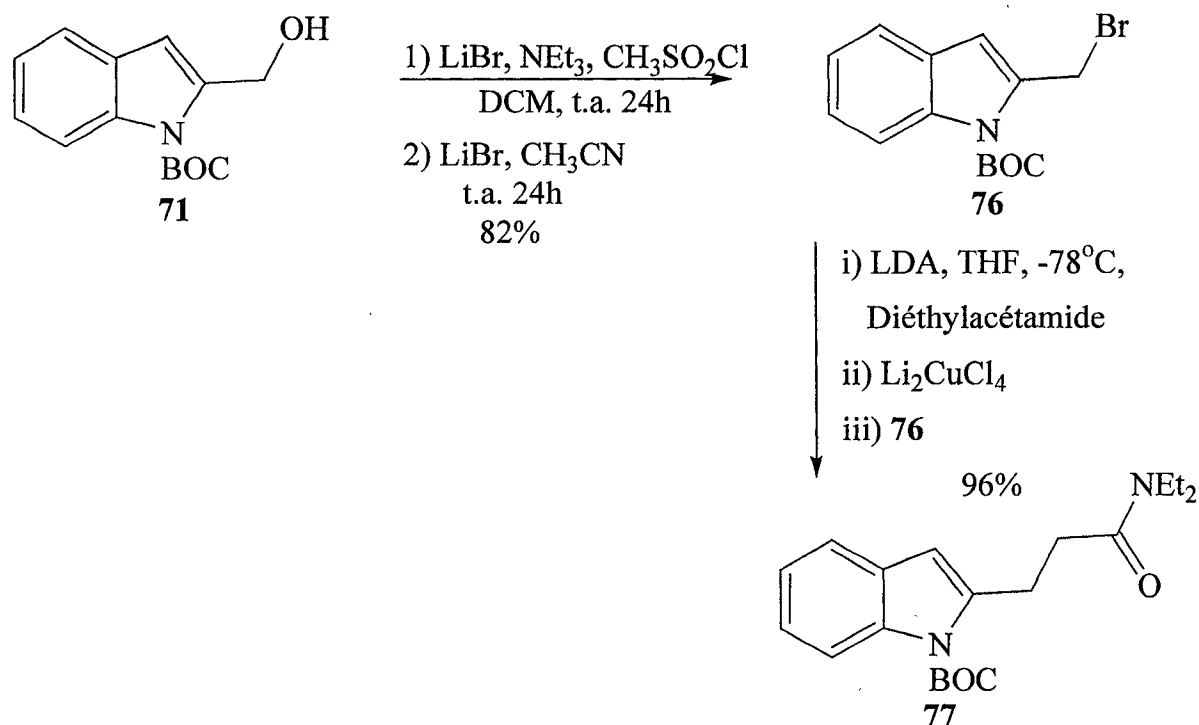


Schéma 4.7.

Le précurseur de cyclisation **77** a été soumis à deux essais de cyclisation (voir tableau 4.3), mais sans succès. L'activation avec l'oxychlorure de phosphore nous a donné un composé qu'il nous a été impossible de caractériser en raison de la très faible quantité de produit obtenue. Pour ce qui est de l'activation au triphosgène, nous avons récupéré le produit de départ. Ayant un groupement carbamate présent, peut-être avons-nous activé préférentiellement ce dernier, et de ce fait, la cyclisation n'a pu avoir lieu? Peut-être que nous avons bel et bien activé notre amide, mais que le noyau indolique, désactivé par la présence du BOC, n'est pas un assez bon nucléophile pour piéger un iminium? Nous avons donc décidé de déprotéger l'azote du noyau indolique pour le rendre plus nucléophile. Pour ce faire, nous avons pyrolysé l'indole-BOC à 200°C pour obtenir quantitativement l'indole-NH **78** (schéma 4.8). Le précurseur de cyclisation **78** a été soumis à plusieurs conditions de cyclisation (voir tableau 4.4), mais aucun produit de cyclisation n'a été obtenu. L'activation de l'indole **78** avec l'anhydride trifluoroacétique à température ambiante nous a donné un produit qu'il nous a été impossible de caractériser en raison de la très faible quantité de produit obtenue. Cependant, lorsque nous avons chauffé à 100°C dans un tube scellé, nous avons acétylé l'indole en position 3. L'activation avec l'oxychlorure de phosphore ne nous a donné que de la dégradation, probablement en raison de la

présence du NH de l'indole. Pour ce qui est du traitement au triphosgène, il nous a été impossible de caractériser les produits en raison de la faible quantité de produit obtenue.

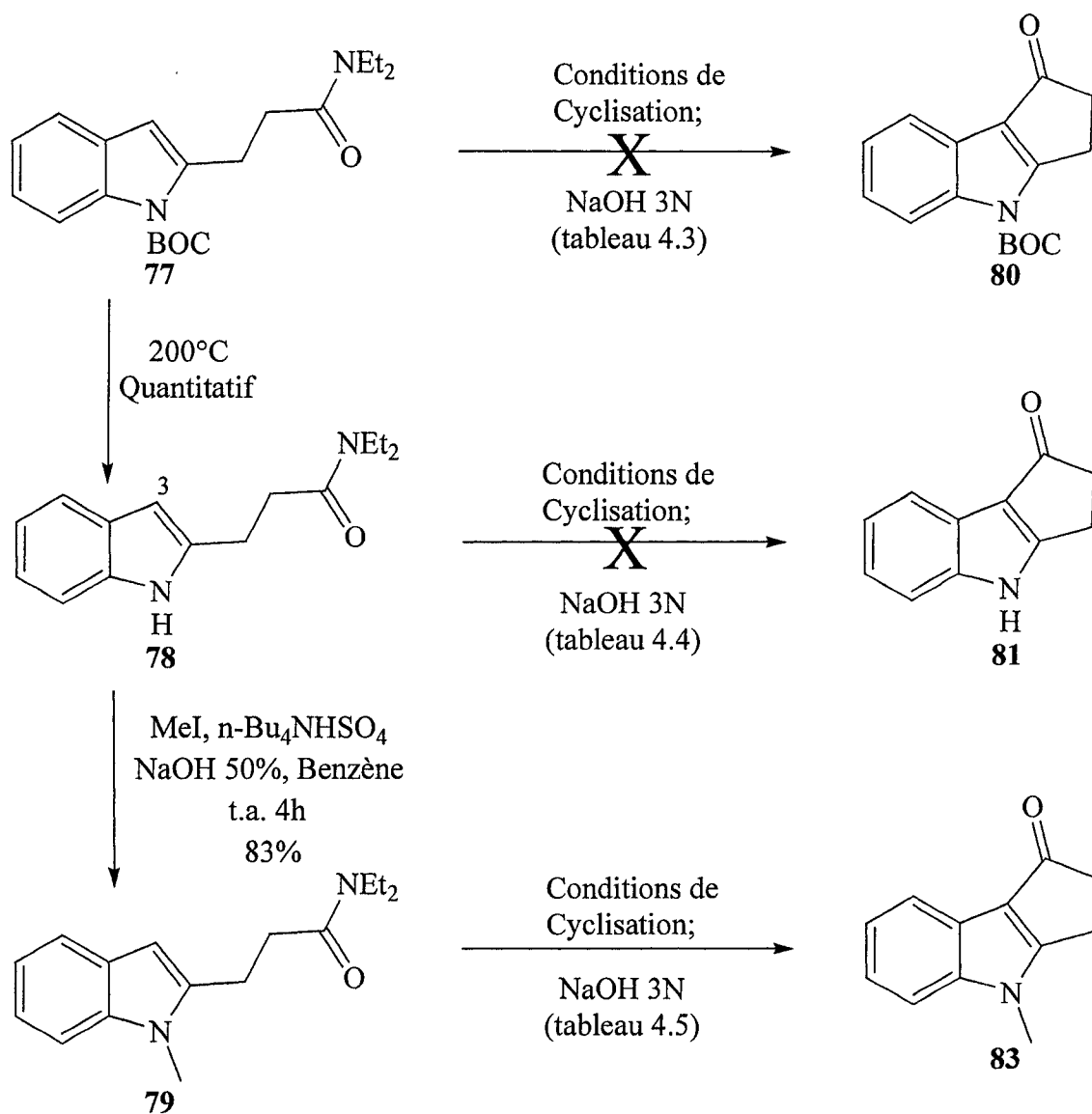
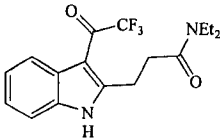


Schéma 4.8.

Tableau 4.3 : Conditions de cyclisation de l'indole-(BOC)-amide 77.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
POCl ₃ (1.2 éq), DCE, reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	nd
Triphosgène, DCM, 0°C → t.a.	15 h	27 mg	---	PD

Tableau 4.4 : Conditions de cyclisation de l'indole-NH-amide **78**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
(CF ₃ CO) ₂ O, t.a.	15 h	100 mg	---	nd
(CF ₃ CO) ₂ O, chauffer (100°C) (tube scellé)	2 jours	100 mg	---	
POCl ₃ (5 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	---	Dégradation
Triphosgène, DCM, 0°C → t.a.	15 h	26 mg	---	Iminium?
Triphosgène, DCE, t.a. → reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	---

Ayant obtenu des résultats négatifs malgré la présence d'un indole plus réactif, nous avons pensé que la présence d'un NH libre pouvait interférer dans la cyclisation. Dans les conditions essayées, le NH libre peut attaquer l'électrophile et devenir ainsi un nucléophile moins réactif. Nous avons décidé de le protéger avec un méthyle, car ce dernier ne désactive pas le noyau indolique et empêche l'amine d'interférer. La méthylation s'est effectuée dans un mélange biphasique eau-benzène en présence d'iodométhane pour obtenir le précurseur de cyclisation **79** à 83% de rendement (schéma 4.8).²⁸ Le précurseur de cyclisation a été soumis à plusieurs conditions de cyclisation (voir tableau 4.5), et nous avons obtenu pour la première fois le produit de cyclisation désiré. Ayant obtenu notre premier produit de cyclisation, nous avons décidé d'optimiser la cyclisation en faisant varier les agents activants, la température, le solvant ainsi que le nombre d'équivalents des réactifs utilisés. Un agent d'alkylation (entrée 1) ou un acide de Lewis (entrée 20) n'ont pas donné d'activation. Pour ce qui est de l'oxychlorure de phosphore (entrées 3 à 13), il faut chauffer la réaction au moins à 80°C dans un solvant polaire (entrées 3 et 7). La cyclisation ne fonctionne pas dans les hexanes (entrée 6) et il faut chauffer à reflux dans le toluène (entrées 8 à 13). L'ajout d'une base n'a pas d'influence dans le toluène (entrées 12 et 13), mais empêche la réaction dans le dichloroéthane (entrée 3 et 4). Le chlorure de sulfonyle (entrées 14 et 15) et le triphosgène (entrée 21) n'ont pas fonctionné. Les meilleures conditions sont l'oxychlorure de phosphore 1.2 éq. dans le dichloroéthane à reflux (78%, entrée 3) ou l'anhydride triflique (2 éq.) en présence de DMAP (1 éq.) dans le dichlorométhane à reflux (89%, entrée 18).

Tableau 4.5 : Conditions de cyclisation de l'indole-*N*-méthylamide **79**.

Entrée	Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
1	Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻ , Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	---	PD
2	Réactif de Lawesson, Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	48	Thioamide 84
3	POCl ₃ (1.2 éq), DCE, reflux (80°C)	15 h	100 mg	78	83
4	POCl ₃ (1.2 éq), DCE, <i>N,N</i> -diméthyl- <i>p</i> -toluidine, reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	PD
5	POCl ₃ (1.2 éq), DCM, reflux (40°C)	15 h	100 mg	incomplet	PD + 83
6	POCl ₃ (1.2 éq), Hexanes, reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	PD
7	POCl ₃ (1.2 éq), THF, reflux (75°C)	15 h	100 mg	---	PD
8	POCl ₃ (5 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	40	83
9	POCl ₃ (4 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	46	83
10	POCl ₃ (3 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	45	83
11	POCl ₃ (2 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	47	83
12	POCl ₃ (1.2 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	55	83
13	POCl ₃ (1.2 éq), Toluène, <i>N,N</i> -diméthyl- <i>p</i> -toluidine reflux (120°C)	15 h	100 mg	53	83
14	SOCl ₂ (2.0 éq), DCE, t.a.	15 h	100 mg	---	Dégradation
15	SOCl ₂ (2.0 éq), DMAP (1.0 éq), DCE, t.a.	15 h	100 mg	---	Dégradation
16	Tf ₂ O (3 éq), DMAP (2 éq), DCE, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	83
17	Tf ₂ O (3 éq), DMAP (2 éq), DCM, reflux (40°C)	15 h	100 mg	68	83
18	Tf ₂ O (2 éq), DMAP (1 éq), DCM, reflux (40°C)	15 h	100 mg	89	83
19	Tf ₂ O (3 éq), DMAP (2 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	100 mg	---	83
20	TiCl ₄ (1.5 éq), DCM, 0°C → t.a.	15 h	100 mg	---	PD
21	Triphosgène (1.05 éq), DCE, 0°C → reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	Dégradation

Nous avons été également en mesure d'isoler et de caractériser l'intermédiaire iminium **82** par RMN¹H après que la cyclisation ait eu lieu (schéma 4.9). Nous avons jusqu'à présent effectué 75% de la transformation proposée comme nouvelle méthodologie développée dans le laboratoire du professeur Bélanger.

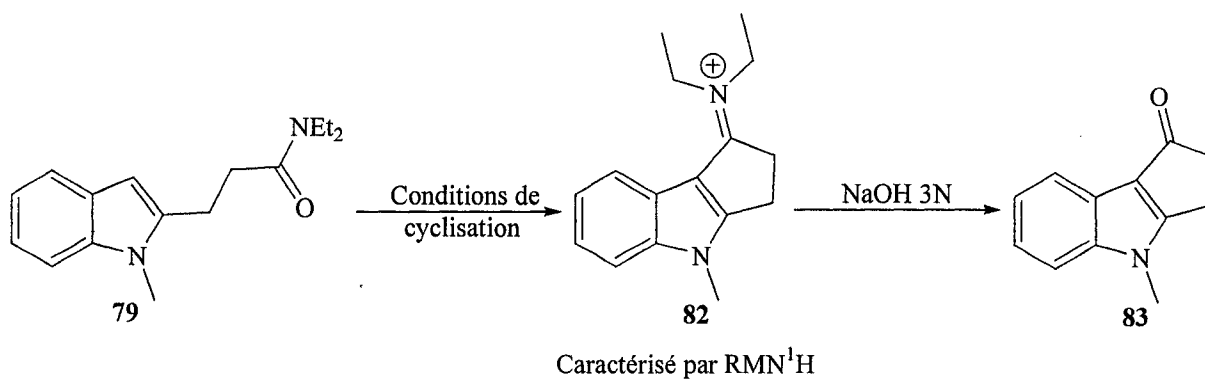


Schéma 4.9.

Nous avons tenté d'effectuer la cyclisation à l'aide du réactif de Lawesson (tableau 4.5, entrée 2), en espérant que la cyclisation ait lieu avant la formation du thioamide, mais sans succès. Cependant, nous avons réussi à obtenir un précurseur de cyclisation *N*-méthylindole-thioamide **84** à 48% sur lequel nous avons tenté d'effectuer la cyclisation. La cyclisation en présence de tétrafluoroborate de triéthylxonium semble nous avoir donné le bon produit, mais la purification sur colonne de gel de silice semble avoir dégradé le composé (schéma 4.10). Cependant, un seul essai de cyclisation a pu être tenté, en raison de la faible quantité du précurseur disponible. Cette cyclisation devra être étudiée plus en profondeur.

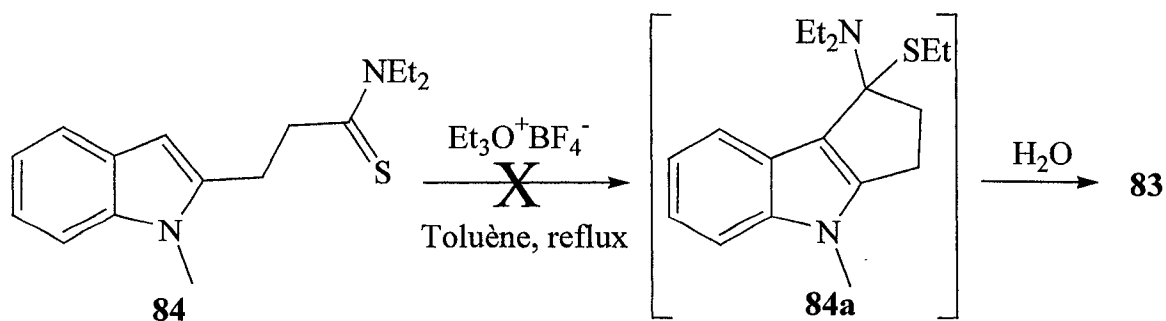


Schéma 4.10.

Ayant isolé l'intermédiaire iminium, nous croyions que la complétion de la réaction en cascade devrait s'accomplir sans trop de problème. Cependant, pour tester notre hypothèse, nous devions synthétiser un précurseur ayant deux nucléophiles intramoléculaires. Sachant que nous sommes en mesure d'effectuer une première cyclisation et que plusieurs conditions de cyclisation ont été développées et optimisées, nous avons décidé d'étudier d'autres nucléophiles pouvant effectuer la cyclisation. Le prochain chapitre traitera de la synthèse et des résultats de cyclisation des précurseurs vinylsilane-amide.

CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE ET ESSAIS DE CYCLISATION DE PRÉCURSEURS DE MONOCYCLISATION UTILISANT UN VINYLSILANE COMME NUCLÉOPHILE

5.1. Introduction

Tel que discuté dans le chapitre précédent, le prochain chapitre traitera de la synthèse de plusieurs substrats de cyclisation utilisant un vinylsilane comme nucléophile, mais ne pouvant effectuer qu'une seule réaction de Mannich. Les vinylsilanes sont connus pour être de bons nucléophiles pour piéger les iminiums,²⁹ cependant aucun exemple de la littérature ne les emploie pour piéger un iminium généré à partir d'un amide *in situ*. Nous voulions donc tester d'abord leur compatibilité avec les conditions de cyclisation afin de les employer ensuite dans notre réaction en cascade.

5.2. Vinylsilane

La synthèse du premier précurseur de cyclisation a débuté par la bisprotection du pentynol à l'aide du chlorure de triméthylsilane, suivie de la déprotection sélective de l'alcool par un traitement avec une solution légèrement acide (schéma 5.1).³⁰ L'alcool **85** a été oxydé à l'acide **86** dans des conditions douces utilisant le Tempo³¹ comme réactif pour prévenir la déprotection de la triple liaison. Le couplage de l'acide **86** avec la diéthylamine a fourni l'amide **87** dans un excellent rendement de 89%. Cependant, la réduction partielle de l'alcyne en alcène s'est avérée très ardue. Nous avons quand même réussi à obtenir le précurseur de cyclisation **88** dans un faible rendement de 21% par hydroboration suivie d'une protolyse du lien C-B.

Ne pouvant obtenir le précurseur **88** dans de bons rendements, nous avons décidé de modifier notre séquence de synthèse. En débutant par l'hydroalumination de l'alcool **85** à l'aide d'hydrure de di-*i*-butylaluminium, nous avons obtenu l'alcool vinylsilane **89** dans un rendement de 99%. L'oxydation à l'aide du réactif de Jones nous a fourni l'acide **90** qui a été finalement couplé à la diéthylamine pour donner le précurseur de cyclisation vinylsilane **88**.

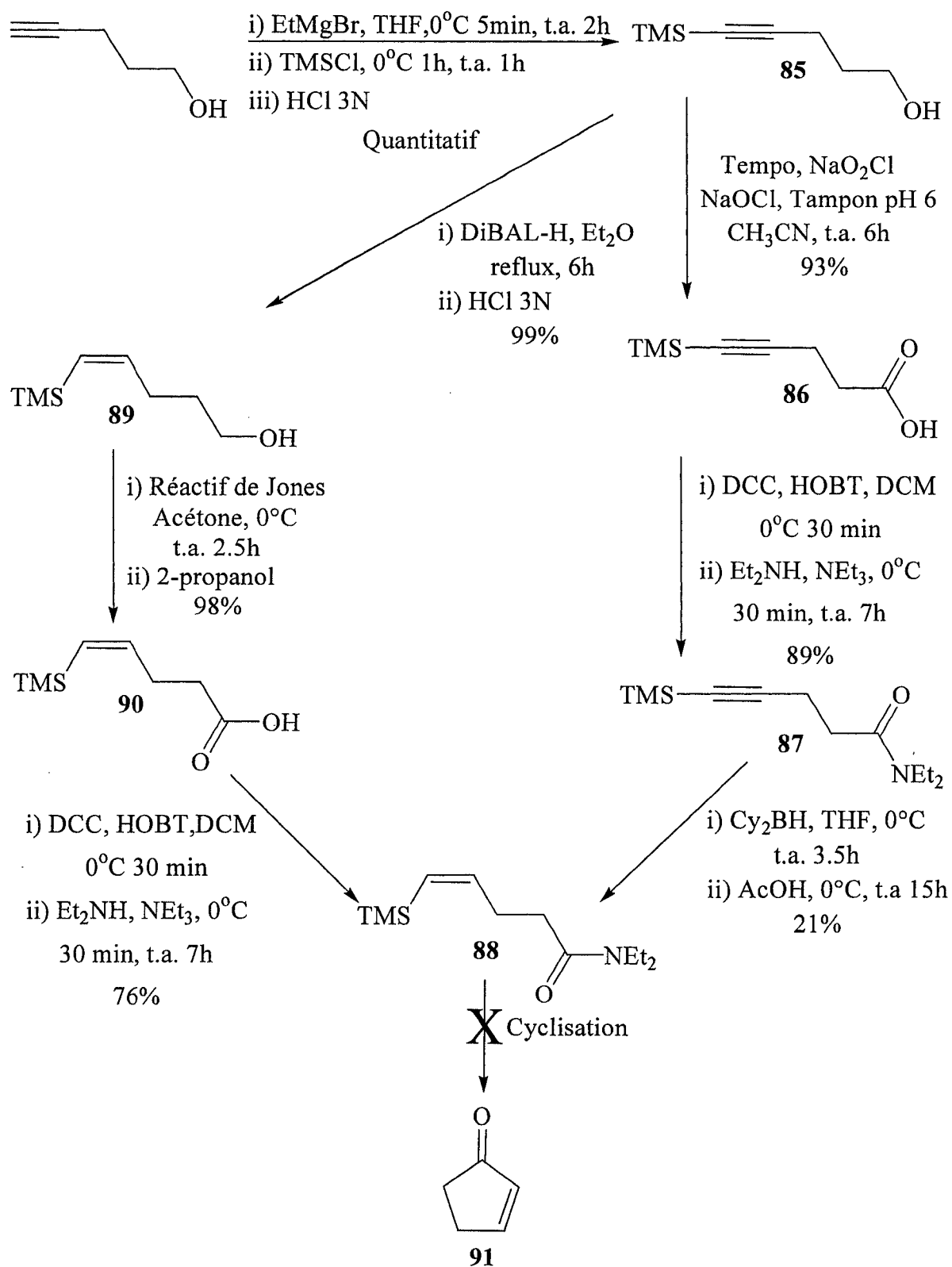


Schéma 5.1.

Les conditions gagnantes (utilisées avec le substrat indolique) ont été essayées sur le précurseur vinylsilane **88**, mais aucun produit de cyclisation **91** n'a été observé. Seulement du produit de départ ou de clivage du triméthylsilyle, pour libérer la double terminale, ont été isolés (tableau 5.1).

Tableau 5.1 : Conditions de cyclisation du précurseur vinylsilane **88**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
POCl ₃ (5 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	21 mg	---	Alcène terminal
Tf ₂ O (5 éq), DMAP (3 éq), DCE, 0°C → reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	Alcène terminal
Triphosgène (1.05 éq), DCE, 0°C → reflux (80°C)	15 h	125 mg	---	PD + Alcène terminal

Il se pourrait que nous ayons formé le produit désiré, mais la volatilité du produit de cyclisation **91** a peut-être rendu son isolation difficile. Cependant, la synthèse d'un nouveau précurseur de cyclisation ayant une masse plus élevée était effectuée en parallèle. Nous avons opté pour la *N*-benzylpyrrolidinone comme fonction amide. Pour ce faire, nous avons dû effectuer la synthèse de l'iodure **94** (schéma 5.2) qui devra par la suite être couplé à la *N*-benzylpyrrolidinone. De la même manière que dans le cas du pentynol, nous avons effectué la protection du butynol à l'aide du chlorure de triméthylsilane pour obtenir l'alcool **92** quantitativement. Cependant, les composés étant extrêmement volatils, il nous a été impossible de les obtenir purs. Ensuite, nous avons effectué l'hydroalumination de la triple liaison pour obtenir l'alcool **93**.³² Le remplacement de l'alcool par un iodure s'est effectué en présence de triphénylphosphine, d'imidazole et d'iode moléculaire pour donner l'iodure **94**.

Ayant l'iodure **94** en main, nous l'avons alkylé à l'aide de l'énolate de cuivre de la *N*-benzylpyrrolidinone pour obtenir, dans un faible rendement de 48%, le nouveau précurseur de cyclisation vinylsilane (schéma 5.3). Plusieurs conditions de cyclisation ont été essayées (tableau 5.2), mais sans succès. Nous avons seulement récupéré du produit de départ ou de clivage du triméthylsilyle pour libérer la double terminale, et ce, même à température ambiante pour l'essai de cyclisation à l'aide d'anhydride triflique. L'ajout d'une base connue pour être compatible avec l'oxychlorure de phosphore, soit la *N,N*-diméthyl-*p*-toluidine, n'a pas donné de meilleurs résultats. Nous avons également tenté de

transformer l'amide du précurseur **95** en thioamide à l'aide du réactif de Lawesson pour ensuite essayer des conditions de cyclisation plus douces, mais sans succès.

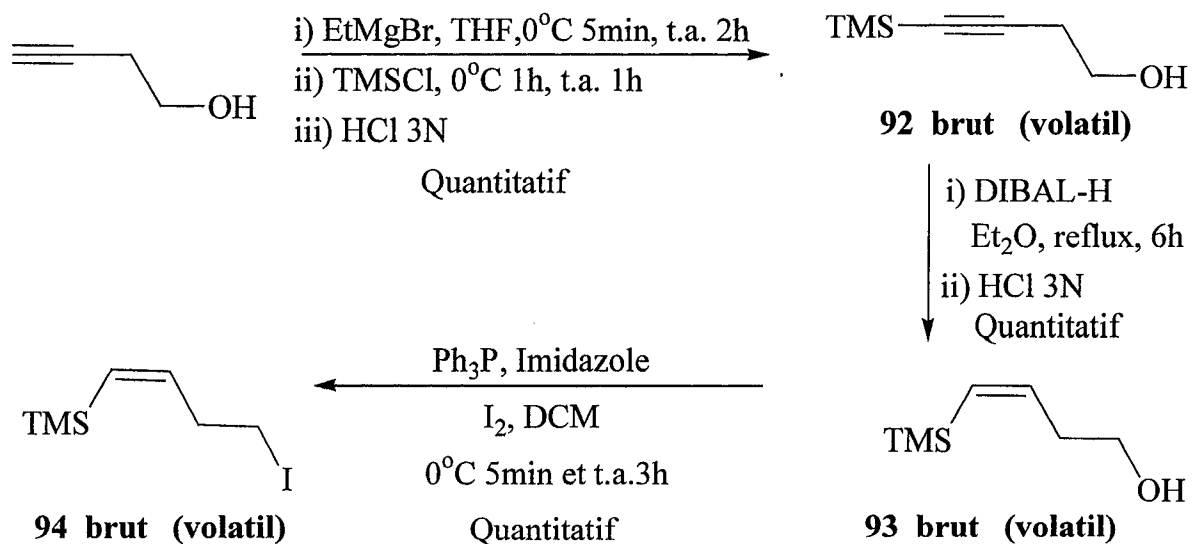


Schéma 5.2.

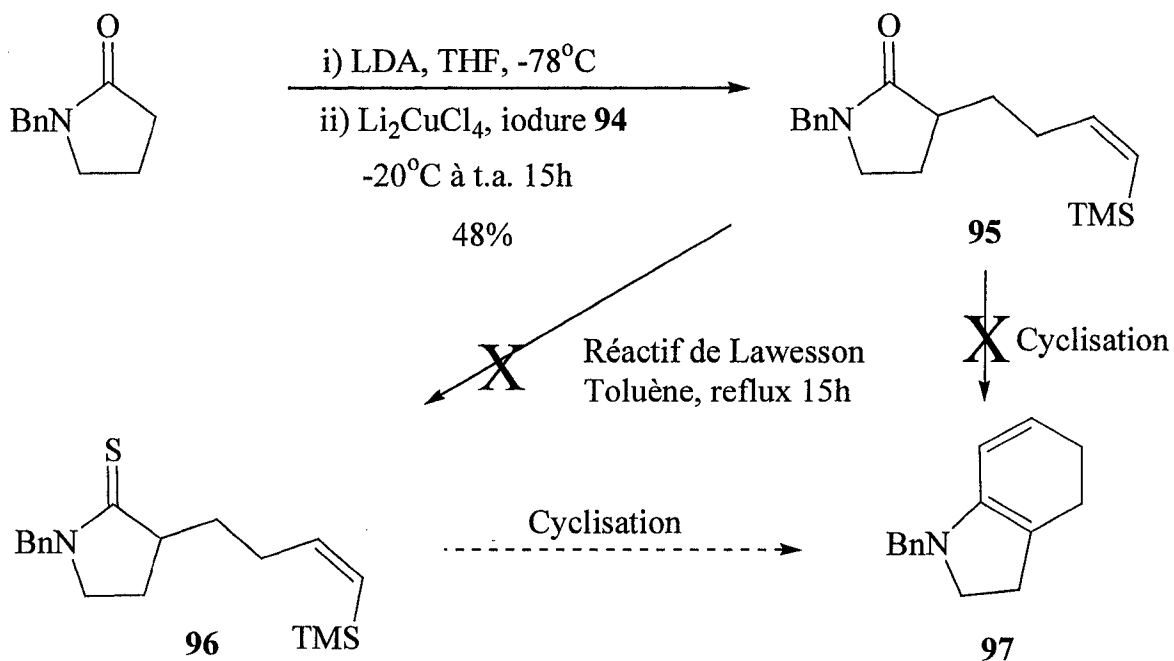


Schéma 5.3.

Tableau 5.2 : Conditions de cyclisation du précurseur vinylsilane **95**.

Conditions	Durée	Qté	Rdt (%)	Produits
POCl ₃ (1.2 éq), DCE, reflux (80°C)	15 h	46 mg	---	Alcène terminal
POCl ₃ (1.2 éq), Toluène, reflux (120°C)	15 h	43 mg	---	PD + Alcène terminal
POCl ₃ (1.2 éq), DCE, <i>N,N</i> -diméthyl- <i>p</i> -toluidine (1.2 éq), reflux (80°C)	15 h	100 mg	---	PD + Alcène terminal
Tf ₂ O (3 éq), DMAP (2 éq), DCM, reflux (40°C)	15 h	100 mg	---	Alcène terminal

Les essais de cyclisation à l'aide des substrats vinylsilanes ne se sont pas révélés concluants. Il semble que les conditions de cyclisation ne soient pas compatibles avec ces nucléophiles. Cependant, il se pourrait que le premier iminium généré soit un peu moins réactif que le deuxième (**I2** et **I4**, schéma I.1). Alors, peut-être que le vinylsilane aurait plus de chance de cycliser dans un deuxième Mannich, si la première cyclisation était effectuée par un autre nucléophile. Pour ce faire, nous avons décidé de tenter une biscyclisation utilisant un nouveau précurseur dérivé de l'indole **79**. Nous avons donc déplacé l'iodure **94** à l'aide de l'énolate du substrat indole **79** pour obtenir le précurseur de biscyclisation **98** dans un très faible rendement de 7% (schéma 5.4). Cependant, la réaction n'a pas été optimisée et aucun essai n'a été effectué à l'aide du chlorocuprate de lithium qui nous avait donné d'excellents résultats pour ce genre d'alkylation. Un seul essai de biscyclisation a pu être tenté à l'aide du oxychlorure de phosphore, et seulement le produit **100** résultant de la perte du silyle a été observé. La première cyclisation n'a même pas été observée, ce qui nous laisse croire que l'essai n'est pas probant.

Comme l'essai de cyclisation n'a été effectué qu'une seule fois, il devra être de nouveau investigué. Cependant, tous nos résultats de tentatives de cyclisations avec les vinylsilanes nous suggèrent qu'ils ne sont pas parmi les nucléophiles les plus prometteurs.

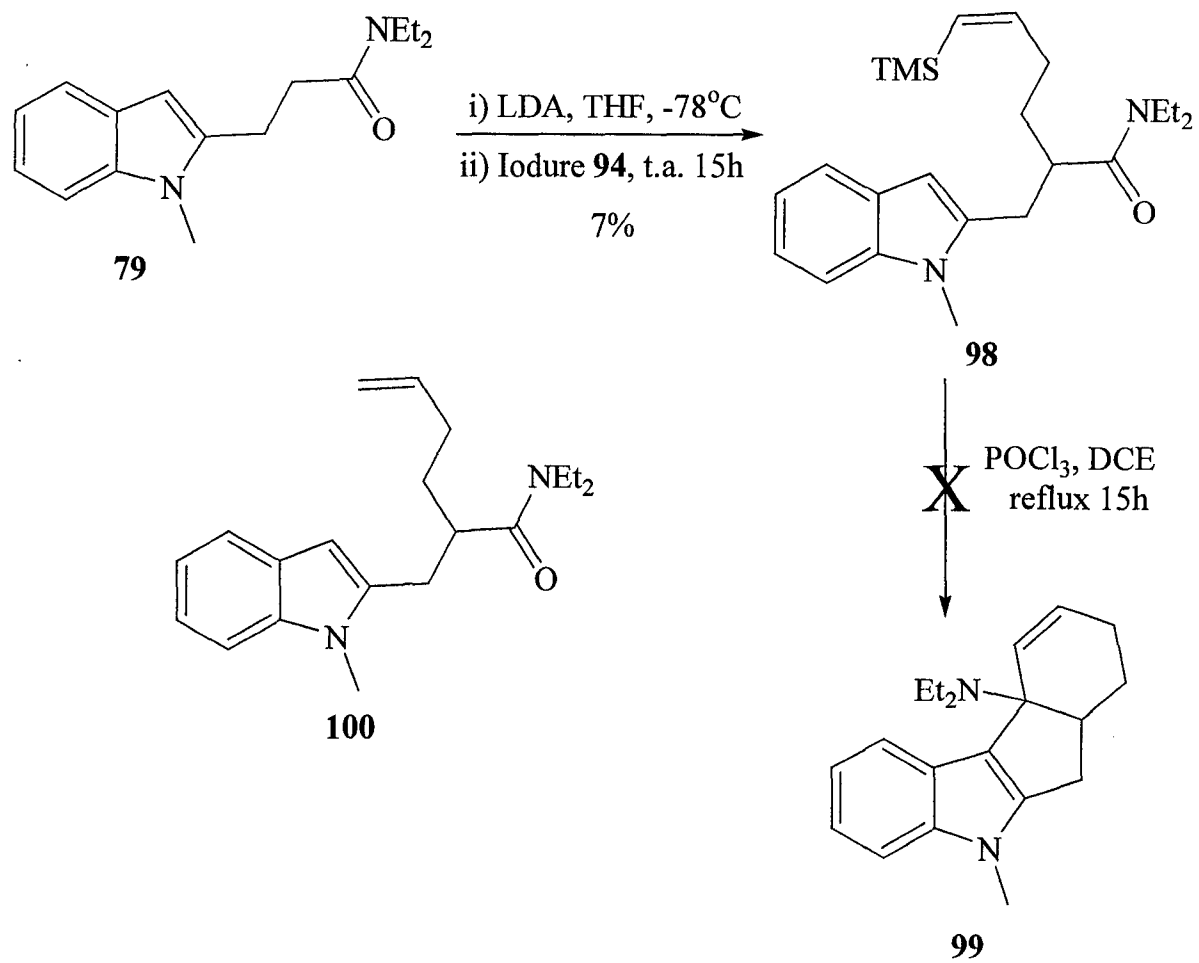


Schéma 5.4.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Tout d'abord nous avons développé des méthodes d'activation d'amide efficaces. Plusieurs conditions ont été essayées, mais l'anhydride triflique en présence de DMAP, le triphosgène et l'oxychlorure de phosphore ont révélé être des réactifs de choix pour l'activation chimiosélective de nos amides. Une fois les méthodes d'activation mises au point, l'étude de différents nucléophiles intramoléculaires a été entreprise. La synthèse de plusieurs modèles acycliques ayant différents nucléophiles tels que les énols de cétones et de β -cétoesters, les éthers d'énol, les énamines, ainsi que les vinylsilanes a été effectuée. Ils ont tous été soumis aux différentes conditions d'activation, cependant, seul le noyau indolique s'est avéré efficace pour piéger l'iminium généré. En effet, l'indole-amide **79**, en présence d'anhydride triflique et de DMAP dans le dichlorométhane à reflux, nous a fourni le produit de cyclisation **83** à 89% de rendement. Pour ce qui est des vinylsilanes, des énols de cétones et des énols de β -cétoester, il semble qu'ils ne soient pas des nucléophiles prometteurs : les résultats portent à croire qu'ils interfèrent dans l'étape d'activation d'amide. Quant aux éther d'énols, les résultats préliminaires semblent indiquer des produits de cyclisation, mais il faudrait confirmer et caractériser les produits pour s'en assurer. Pour leur part, les énamines (autres qu'indoliques) sont aussi des nucléophiles très prometteurs, si un moyen fiable de les générer régiosélectivement à partir d'une cétone est mis au point. Les énamines d'aldéhydes nous ont causé plusieurs problèmes; en fait, elles sont connues pour être moins stables et plus difficile à isoler que les énamines de cétones. Un bref survol de la possibilité d'utiliser un thioamide en remplacement de l'amide a aussi été effectué, mais nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le précurseur modèle.

Finalement, les principaux objectifs fixés au départ ont été rencontrés. Les trois quarts de l'étape clé de polycyclisation de Mannich proposé au schéma I.1. ont été accomplis avec succès, soit la génération du premier iminium, une première cyclisation de Mannich, puis la génération du second iminium. Nous avons donc de bonnes raisons de croire qu'en investiguant les précurseurs de biscyclisation et en trouvant d'autres nucléophiles compatibles avec l'activation d'amide, la séquence en tandem pourra être effectuée dans un avenir rapproché.

PROJETS FUTURS

La cyclisation des précurseurs éther d'énol mériterait certainement d'être revue et investiguée, surtout à la lumière des résultats préliminaires que nous avons obtenus. En effet, comme nous l'avons rapporté dans le chapitre 3, nous avons observé deux composés dont la structure reste encore à déterminer, et les masses obtenues par spectrométrie de masse se rapprochent de ceux des produits de cyclisation. Les éthers d'énols comme nucléophiles seraient d'une très grande utilité pour l'avenir du projet, car les éthers d'énols peuvent être générés aisément à partir d'un aldéhyde, donc ils peuvent être introduits juste avant la cyclisation.

Ayant obtenu des résultats intéressants avec le noyau indolique comme nucléophile, il serait primordial d'investiguer d'autres énamines. Christine Chabot, étudiante en projet de terme, a développé un précurseur de cyclisation acyclique comportant une énamine comme nucléophile, cependant elle n'a pas obtenu de résultats concluants.

Le précurseur de biscyclisation **98** mériterait également une attention particulière. Comme la première cyclisation n'a même pas été observée, nous croyons que l'essai effectué n'est pas probant. De nouveaux essais devront être réalisés, et peut être serons nous en mesure de prouver la faisabilité du tandem.

Finalement, et c'est le but ultime de ce projet, il faudra utiliser la méthodologie développée au laboratoire du professeur Bélanger pour la synthèse totale d'alcaloïdes. Ceci aura pour but de démontrer l'applicabilité de cette stratégie en synthèse totale de produits naturels de squelettes variés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétate d'éthyle	(aucun)
Acétone	(aucun)
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Anhydride trifluorométhanesulfonique	P ₂ O ₅
Benzène	Hydruure de calcium
Chloroformate d'éthyle	(aucun)
Dichloroéthane	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
Éther diéthylique	Hydruure de calcium
Hexanes	(aucun)
Méthanol	Mg ⁰ et I ₂
Pyridine	Hydruure de calcium
Oxychlorure de phosphore	(aucun)
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydruure de calcium
Toluène	Hydruure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 (Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

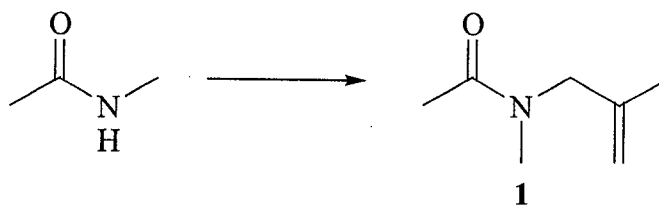
Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F. Les abréviations utilisées pour la description des spectres sont données dans le tableau G.2 suivant.

Tableau G.2 : Abréviations utilisées pour les descriptions de spectre.

Abréviation	Signification
δ	Déplacement chimique (en ppm)
d	Doublet
Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
q	Quadruplet
qn	Quintuplet
RMN ^{13}C	Résonance magnétique nucléaire des carbones-13
RMN ^1H	Résonance magnétique nucléaire des protons
s	Singulet
SM	Spectre de masse
t	Triplet

Modes opératoires

Alcène-amide 1



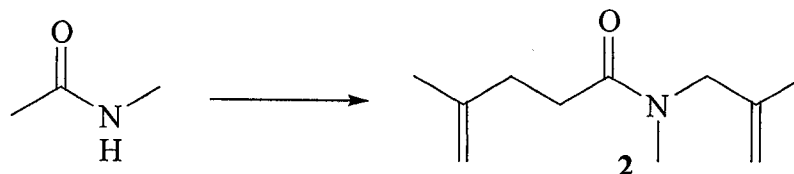
A une solution de l'amide de départ (1.00 g, 13.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (125 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M/ tétrahydrofurane, 12.4 mL, 12.4 mmol). La solution a été agitée 1 h à la température ambiante puis a été ajouté le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (1.84 mL, 18.6 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 15 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'amide 1 sous forme d'une huile (323 mg, 20%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 4.92 (1H, m, rotamère A, CH₂=C), 4.87 (1H, m, rotamère A, CH₂=C), 4.77 (1H, m, rotamère B, CH₂=C), 4.75 (1H, m, rotamère B, CH₂=C), 3.94 (2H, m, rotamère A, NCH₂), 3.77 (2H, s, rotamère B, NCH₂), 2.91 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.90 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.12 (3H, s, rotamère A, CH₃CO), 2.06 (3H, s, rotamère B, CH₃CO), 1.70 (3H, s, rotamère A, CH₃C=), 1.66 (3H, s, rotamère B, CH₃C=).

SM (m/z) : 127 (M⁺)

Masse exacte pour C₇H₁₃NO (M⁺) théorique : 127.0997; observée : 127.0992 ± 0.0004

Dialcène-amide 2



A une solution de l'amide de départ (5.00 g, 68.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (683 mL) à -78°C a été ajoutée le *n*-butyllithium (1.92 M/ Hexanes, 39.2 mL, 75.2 mmol). La solution a été réchauffée à 0°C puis a été ajoutée une autre portion de *n*-butyllithium (1.92 M/ Hexanes, 39.2 mL, 75.2 mmol). La solution a été agitée 1 h à la température ambiante puis a été refroidie à 0°C. Le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (20.2 mL, 205 mmol) a été ajouté puis la solution a été agitée 1 h à 0°C. Au mélange réactionnel,

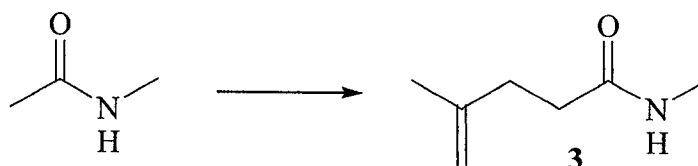
du *N,N*-diméthylformamide (15 mL) et de l'iodure de tétrabutylammonium (5.00 g, 13.7 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité 15 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange de pentane et d'éther diéthylique (6 :4) pour donner l'amide **2** sous forme d'une huile volatile (11.97 g, 97%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 4.91-4.66 (4H, m, 2x CH₂=C), 3.96 (2H, s, rotamère A, NCH₂), 3.80 (2H, s, rotamère B, NCH₂), 2.93 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.92 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.53-2.32 (4H, m, CH₂CH₂CO), 1.76-1.66 (6H, m, 2x CH₃C=).

SM (m/z) : 181 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₁H₁₉NO (M⁺) théorique : 181.1467; observée : 181.1463 ± 0.0005

Alcène-amide **3**



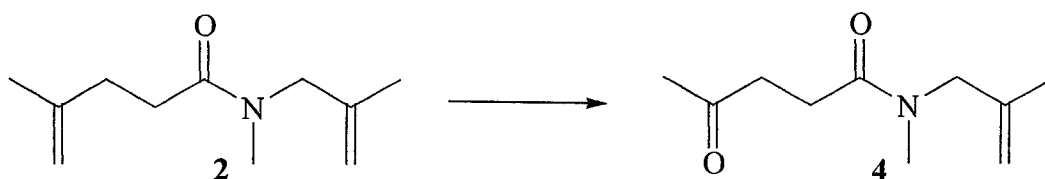
A une solution de l'amide de départ (200 mg, 2.70 mmol) dans le tétrahydrofurane (27 mL) à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.73 M/ Hexanes, 1.8 mL, 3.0 mmol). La solution a été réchauffée à 0°C puis a été ajoutée une autre portion de *n*-butyllithium (1.73 M/ Hexanes, 1.8 mL, 3.0 mmol). La solution a été agitée 30 min à la température ambiante puis a été refroidie à 0°C. Le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (400 µL, 4.10 mmol) a été ajouté puis la solution a été agitée 5 min à 0°C. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'amide **3** sous forme d'une huile (288 mg, 83%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 5.59 (1H, s large, NH), 4.75 (1H, m, HCH=C), 4.69 (1H, s, HCH=C), 2.80 (3H, d, J = 3.0 Hz, CH₃NH), 2.33 (4H, s large, CH₂CH₂CO), 1.73 (3H, s, CH₃C=).

SM (m/z) : 127 (M⁺)

Masse exacte pour C₇H₁₃NO (M⁺) théorique : 127.0997; observée : 127.0993 ± 0.0004

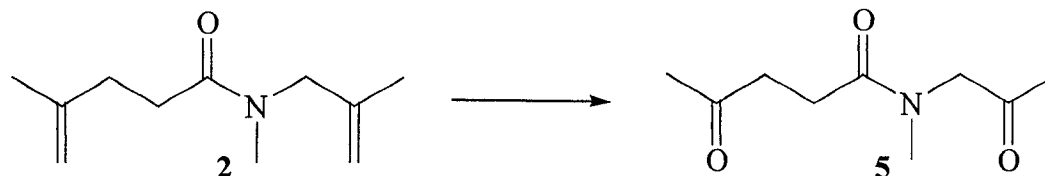
Alcène-amide 4



A une solution de l'amide **2** (200 mg, 1.10 mmol) dans l'éthanol absolu (5 mL) à -78°C ont été ajoutés 500 μL d'une solution de Sudan 7B (0.05% dans l'éthanol absolu). Un mélange O_3/O_2 a été bullé dans la solution jusqu'à la disparition de la couleur rose de l'indicateur (2 min). Le diméthylsulfure (87 μL , 1.2 mmol) a été ajouté, et la solution a été agitée à la température ambiante 15 h. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir la monocétone **4** sous forme d'huile (228 mg, 45%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 4.92 (1H, s, rotamère A, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.86 (1H, s, rotamère A, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.77 (1H, s, rotamère B, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.74 (1H, s, rotamère B, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.92 (2H, s, rotamère A, CH_3N), 3.82 (2H, s, rotamère B, CH_3N), 2.79-2.74 (2H, m, CH_3COCH_2), 2.63-2.54 (2H, m, CH_2CON), 2.21 (3H, s, CH_3CO), 1.71 (3H, s, rotamère A, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 1.64 (3H, s, rotamère B, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$).

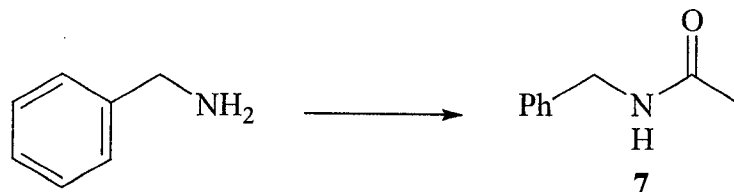
Dicétone-amide 5



A une solution de l'amide **2** (200 mg, 1.10 mmol) et de N-oxyde de 4-méthylmorpholine (388 mg, 3.30 mmol) dans 11 mL d'acétone et 1.1 mL d'eau, a été ajouté le tétraoxyde d'osmium (2.5% massique dans le tert-butanol, 276 μL , 20.0 μmol). Le mélange a été agité pour la nuit, puis ont été ajoutés le Florisil (276 mg) et le bisulfite de sodium (276 mg, 2.70 mmol). La solution a été agitée 1 h, puis filtrée sur célite. Le filtrat a été concentré puis a été dissous dans du tétrahydrofurane (15.7 mL) et de l'eau (3.9 mL). Le periodate de sodium (565 mg, 2.60 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 4 h. Une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (8 mL) et de l'eau (8 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été extrait à l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner la dicétone **5**, une huile incolore (61 mg, 30%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 4.14 (2H, s, NCH₂CO), 3.06 (3H, s, CH₃N), 2.78 (2H, t, J = 6.5 Hz, COCH₂CH₂), 2.66 (2H, t, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CON), 2.20 (3H, s, NCH₂COCH₃), 2.13 (3H, s, CH₃CO).

Amide secondaire **7**



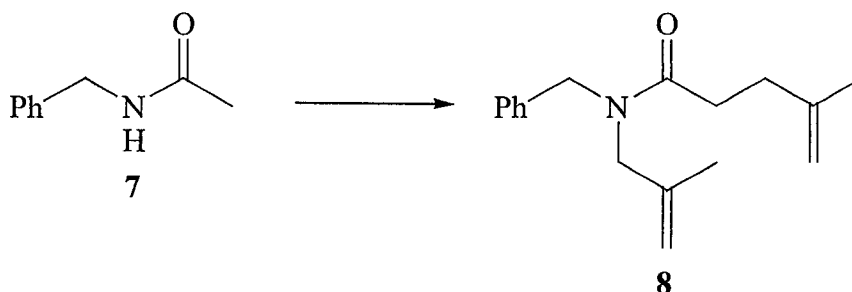
A une solution de benzylamine (1.00 g, 9.30 mmol) et de pyridine (1.5 mL, 19 mmol) dans le dichlorométhane (93 mL) à -20°C, a été ajouté le chlorure d'acétyle (1.0 mL, 14 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pour la nuit à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et la solution a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide **7** sous forme d'un solide blanc (1.30 g, 91%).

P.F. : 59-60°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.34-7.26 (5H, m, PhCH₂), 5.74 (1H, s large, NH), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz, PhCH₂NH), 2.03 (3H, s, CH₃CO).

SM (m/z) : 149 (M⁺)

Dialcène-amide **8**



A une solution de l'amide **7** (1.00 g, 6.70 mmol) dans le tétrahydrofurane (683 mL) à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (2.06 M/ Hexanes, 3.6 mL, 7.4 mmol). La solution a été réchauffée à 0°C puis a été ajoutée une autre portion de *n*-butyllithium (2.06 M/ hexanes, 3.6 mL, 7.4 mmol). La solution a été agitée 1 h à la température ambiante puis a été refroidie à 0°C. Le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (2.3 mL, 24 mmol) a été ajouté puis la solution a été agitée 1 h à 0°C. Au mélange réactionnel, du *N,N*-

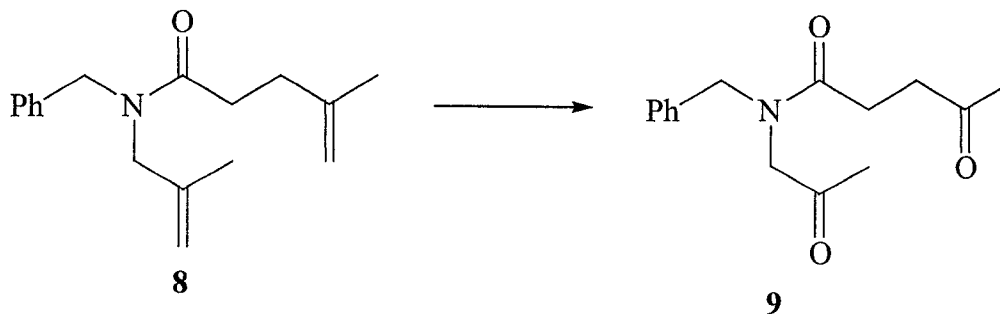
diméthylformamide (2 mL), de l'iodure de tétrabutylammonium (495 mg, 1.30 mmol), et de l'hydrure de sodium (60% en dispersion dans l'huile, 134 mg, 3.40 mmol) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité 15 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 :2) pour donner le dialcène **8** sous forme d'une huile incolore (1.20 g, 67%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.36-7.15 (5H, m, PhCH₂N), 4.95-4.64 (4H, m, 2x CH₂=C), 4.59 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 4.51 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 4.00 (2H, s, rotamère A, NCH₂C), 3.72 (2H, s, rotamère B, NCH₂C), 2.56-2.38 (4H, m, NCOCH₂CH₂C=), 1.76-1.70 (6H, m, 2x CH₃C=).

SM (m/z) : 257 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₇H₂₃NO (M⁺) théorique : 257.1780; observée : 257.1772 ± 0.0008

Dicétone-amide **9**

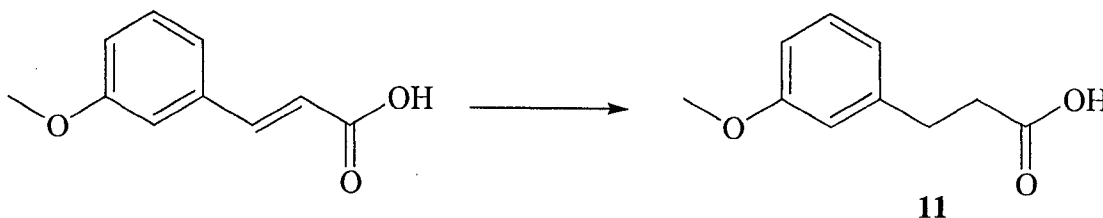


A une solution du dialcène **8** (200 mg, 780 µmol) et de N-oxyde de 4-méthylmorpholine (273 mg, 2.30 mmol) dans 7.8 mL d'acétone et 780 µL d'eau a été ajouté le tétraoxyde d'osmium (2.5% massique dans le tert-butanol, 97µL, 8.0 µmol). Le mélange a été agité pour la nuit, puis ont été ajoutés le Florisil (194 mg) et le bisulfite de sodium (194 mg, 1.90 mmol). La solution a été agitée 1 h, puis filtrée sur célite. Le filtrat a été concentré puis a été dissous dans du tétrahydrofurane (11.1 mL) et de l'eau (2.8 mL). Le periodate de sodium (399 mg, 1.90 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été agité 4 h. Une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (6 mL) et de l'eau (6 mL) ont été ajoutés. Le mélange a été extrait à l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par

chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (8 : 2) pour donner la dicétone **9** sous forme d'huile incolore (153 mg, 76%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.38-7.23 (5H, m, PhCH₂N), 4.62 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 4.59 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 4.08 (2H, s, rotamère B, NCH₂CO), 4.06 (2H, s, rotamère A, NCH₂CO), 2.85-2.75 (4H, m, COCH₂CH₂CO), 2.22 (3H, s, rotamère B, NCH₂COCH₃), 2.21 (3H, s, rotamère A, NCH₂COCH₃), 2.10 (3H, s, rotamère B, CH₃CO), 2.09 (3H, s, rotamère A, CH₃CO).

Acide **11**



A une solution de l'acide 3-méthoxycinnamique (1.00 g, 5.70 mmol) dans l'acétate d'éthyle à température ambiante a été ajouté le palladium sur charbon (10% massique, 100 mg). Le ballon réactionnel a été purgé (3x) sous vide (trompe à eau), rempli d'hydrogène et a été agité pour la nuit. La solution a été filtrée sur célite et évaporée pour donner l'acide **11** sous forme de solide blanc (1.00 g, 99%).

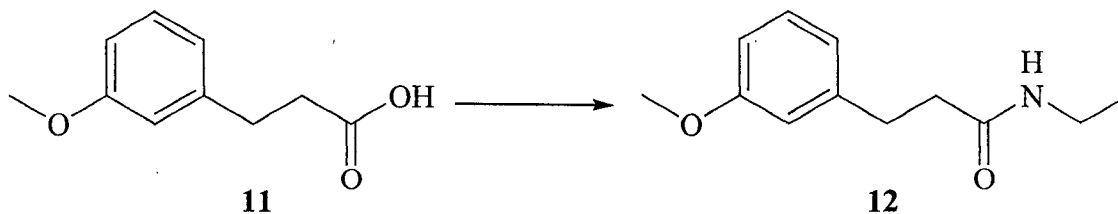
P.F. : 43-45°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.26-7.19 (1H, m, H en méta du MeO sur Ar), 6.82-6.76 (3H, m, Ar), 3.80 (3H, s, CH₃O), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz, ArCH₂), 2.69 (2H, t, J = 8.0 Hz, CH₂CO).

SM (m/z) : 180 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₀H₁₂O₃ (M⁺) théorique : 180.0786; observée : 180.0790 ± 0.0005

Amide secondaire **12**



A une solution de l'acide **11** (1.00 g, 5.6 mmol) dans le dichlorométhane (56 mL) à température ambiante ont été ajoutés l'éthylamine (2 M/tétrahydrofurane, 4.2 mL, 8.3 mmol) et le sel d'hydrochlorure du 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (1.30 g, 6.70 mmol), et le *N,N*-diméthylaminopyridine (143 mg, 1.20 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pour la nuit. Une

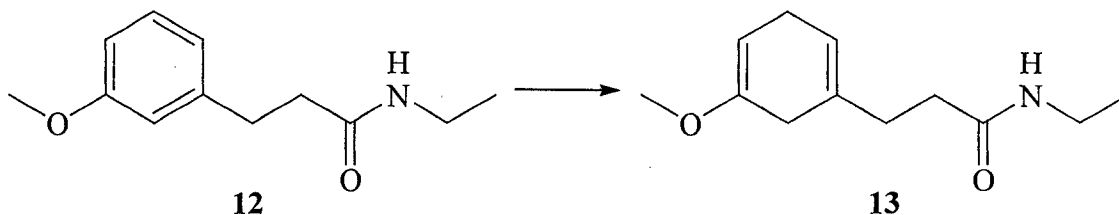
solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le dichlorométhane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide **12** sous forme d'huile (1.10 g, 93%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.23-7.17 (1H, m, H en méta du MeO sur Ar), 6.80-6.74 (3H, m, Ar), 5.29 (1H, m, NH), 3.79 (3H, s, CH₃O), 3.30-3.21 (2H, m, NCH₂), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz, ArCH₂), 2.44 (2H, t, J = 8.0 Hz, CH₂CO), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 207 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₂H₁₇NO₂ (M⁺) théorique : 207.1259; observée : 207.1262 ± 0.0006

Amide secondaire **13**



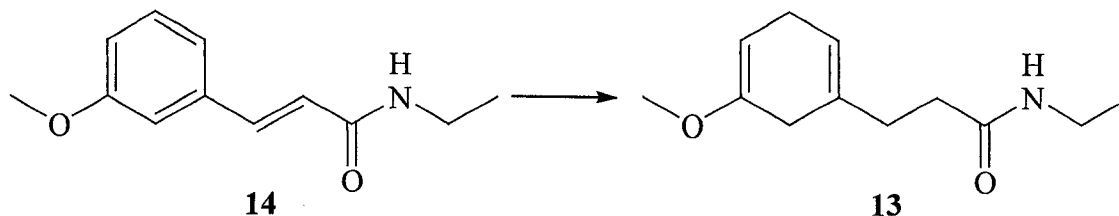
Dans un ballon bicol contenant une solution de l'amide **12** (200 mg, 960 μmol) dans l'éthanol absolu (0.8 mL) à -78°C et muni d'un réfrigérant à -80°C (isopropanol/glace sèche) a été condensé de l'ammoniac gazeux (3 mL). La solution a été réchauffée à -40°C (acétonitrile/glace sèche) avant l'addition du sodium sur 20 min (111 mg, 4.80 mmol, pesé dans l'hexanes en petits morceaux, grandes surfaces, lavé à l'éthanol immédiatement avant l'addition). Le mélange réactionnel a été agité 2 min jusqu'à la disparition de la couleur bleue. L'ammoniac a été évaporé à la température ambiante avant l'ajout d'eau. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'éther d'énol **13** sous forme d'huile (200 mg, quantitatif). **Attention** : le composé se dégrade dans le CDCl₃.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7.77 (1H, m, NH), 5.36 (1H, m, CH=C), 4.62 (1H, m, CH=C(OMe)), 3.46 (3H, s, CH₃O), 3.02 (2H, qn, J = 6.5 Hz, NHCH₂), 2.69 (2H, m, CH₂C(OMe)), 2.55 (2H, m, CH₂(CH=C)₂), 2.14 (4H, m, CH₂CH₂CO), 0.97 (3H, t, J = 6.5 Hz, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 209 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₂H₁₉NO₂ (M⁺) théorique : 209.1416; observée : 209.1411 ± 0.0006

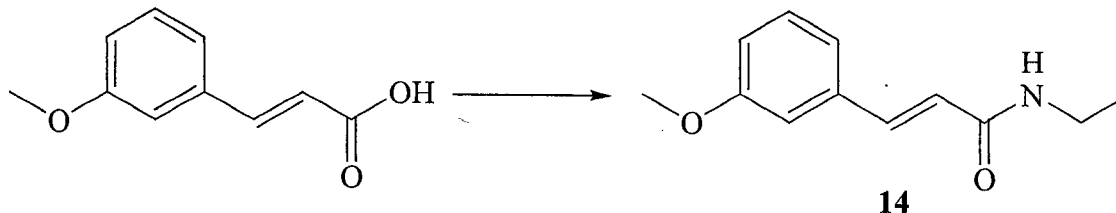
Amide secondaire 13



Dans un ballon bicol contenant une solution de l'amide **14** (6.20 g, 30.2 mmol) dans l'éthanol absolu (50.3 mL) à -78°C et muni d'un réfrigérant à -80°C (isopropanol/glace sèche) a été condensé de l'ammoniac gazeux (189 mL). La solution a été réchauffée à -40°C (acétonitrile/glace sèche) avant l'addition du sodium sur 20 min (6.90 g, 302 mmol, pesé dans l'hexanes en petits morceaux, grandes surfaces, lavé à l'éthanol immédiatement avant l'addition). Le mélange réactionnel a été agité 1 h jusqu'à la disparition de la couleur bleue. L'ammoniac a été évaporé à la température ambiante avant l'ajout d'eau. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'éther d'énol **13** (6.30 g, 99%). **Attention** : le composé se dégrade dans le CDCl_3 .

Caractérisation : référer à la p.64 (**12**→**13**)

Amide secondaire 14



A une solution de l'acide 3-méthoxycinnamique (1.00 g, 5.60 mmol) dans le dichlorométhane (56 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (834 mg, 6.20 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.16 g, 5.60 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de l'éthylamine (2 M/tétrahydrofurane, 3.4 mL, 6.7 mmol) et de la triéthylamine (1.6 mL, 11 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide **14** sous forme d'huile incolore (1.00 g, 90%).

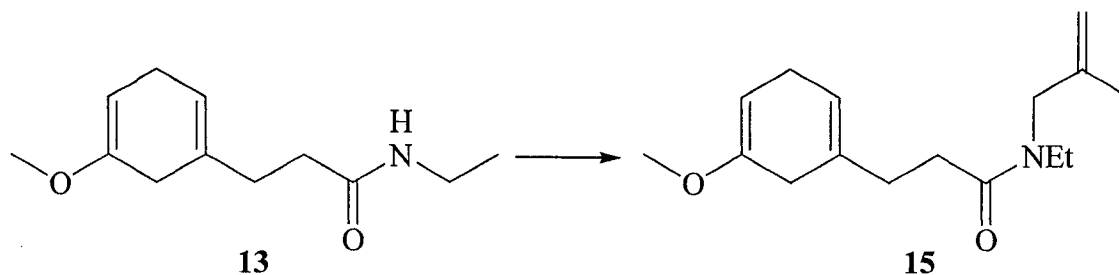
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.59 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, CHCO), 7.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H en méta du MeO sur Ar), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H en ortho du OMe sur Ar), 7.02 (1H, m, H en para du

OMe sur Ar), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz et 3.0 Hz, H en ortho du OMe sur Ar et en ortho de la chaîne alkyle), 6.36 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, ArCH=CH), 5.59 (1H, m, NH), 3.83 (3H, s, CH₃O), 3.44 (2H, m, NCH₂), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 205 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₂H₁₅NO₂ (M⁺) théorique : 205.1103; observée : 205.1098 ± 0.0006

Alcène-amide 15



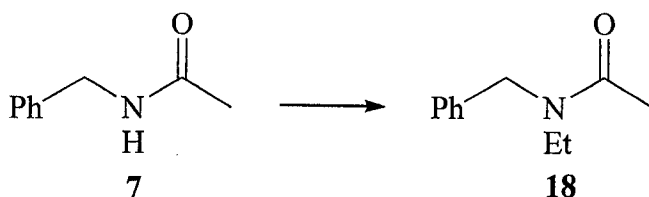
A une solution de l'éther d'énol **13** (500 mg, 2.39 mmol) dans le tétrahydrofurane (24 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M/ tétrahydrofurane, 2.9 mL, 2.9 mmol). La solution a été agitée 1 h à la température ambiante puis refroidie à 0°C. Au mélange réactionnel a été ajouté le *N,N*-diméthylformamide (2 mL) et le 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (520 µL, 5.26 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3) pour donner l'amide tertiaire **15** sous forme d'huile (418 mg, 66%, 75% corrigé après récupération du produit de départ restant).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange de rotamères, δ ppm) : 5.39 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, CH₂CH=C), 4.84-4.62 (3H, m, CH₂CH=C(OMe) et CH₂=C), 3.83 (1H, s, rotamère A, NCH₂C=), 3.82 (1H, s, rotamère B, NCH₂C=), 3.46 (3H, s, rotamère A, CH₃O), 3.45 (3H, s, rotamère B, CH₃O), 3.27-3.18 (2H, m, rotamères A et B, NCH₂CH₃), 2.75-2.12 (8H, m, CH₂C(OMe), CH₂(CH=C)₂, CH₂CH₂CO), 1.67 (3H, s, rotamère A, CH₃C=), 1.58 (3H, s, rotamère B, CH₃C=), 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère B, CH₃CH₂), 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère A, CH₃CH₂).

SM (ionisation chimique : ammoniac) : 264 (MH⁺)

Masse exacte pour C₁₆H₂₆NO₂ (MH⁺) théorique : 264.1963; observée : 264.1970 ± 0.0008

Amide tertiaire 18

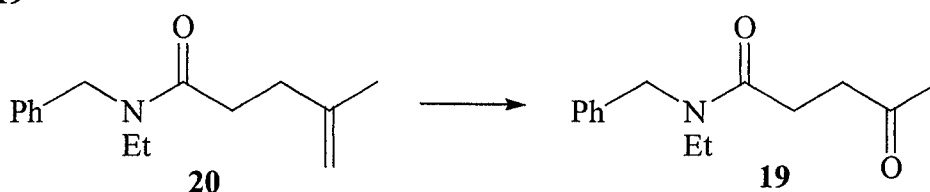


A une solution de l'amide **7** (6.10 g, 40.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (400 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M/ tétrahydrofurane, 61.3 mL, 61.3 mmol). La solution orange a été agitée 30 min à 0°C. Au mélange réactionnel a été ajouté l'iodoéthane (32.7 mL, 409 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide tertiaire **18** sous forme d'huile (6.40 g, 88%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.36-7.17 (5H, m, PhCH₂N), 4.59 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 4.52 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 3.42 (2H, q, rotamère B, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 3.26 (2H, q, rotamère A, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 2.18 (3H, s, rotamère A, CH₃CO), 2.11 (3H, s, rotamère B, CH₃CO), 1.16-1.08 (3H, m, rotamères A et B, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 177 (M⁺)

Cétone-amide 19



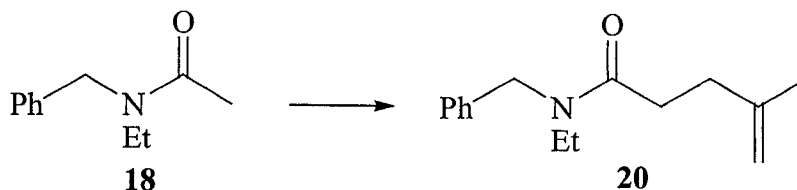
A une solution du monoalcène **20** (5.50 g, 23.8 mmol) dans l'éthanol absolu (240 mL) à -78°C ont été ajoutés 5.5 mL d'une solution de Sudan III (0.05% dans l'éthanol absolu). Un mélange O₃/O₂ a été bullé dans la solution jusqu'à la disparition de la couleur rose de l'indicateur (15 min). Le diméthylsulfure (2.1 mL, 29 mmol) a été ajouté, et la solution a été agitée à la température ambiante 15 h. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir la monocétone **19** sous forme d'huile (3.80 g, 68%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.39-7.19 (5H, m, PhCH₂N), 4.58 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 4.56 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 3.40 (2H, q, rotamère B, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 3.32 (2H, q, rotamère A, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 2.85 (2H, t déformé, J = 6.0 Hz, rotamère A, CH₂COCH₃), 2.77 (2H, t déformé, J = 6.0 Hz, rotamère B, CH₂COCH₃), 2.67 (2H, t, J = 6.0 Hz, rotamère A, NCOCH₂), 2.60 (2H, t déformé, J = 6.0 Hz, rotamère B, NCOCH₂), 2.23 (3H, s, rotamère A, CH₃CO), 2.21 (3H, s, rotamère B, CH₃CO), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, CH₃CH₂), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 233 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₄H₁₉NO₂ (M⁺) théorique : 233.1416; observée : 233.1426 ± 0.0007

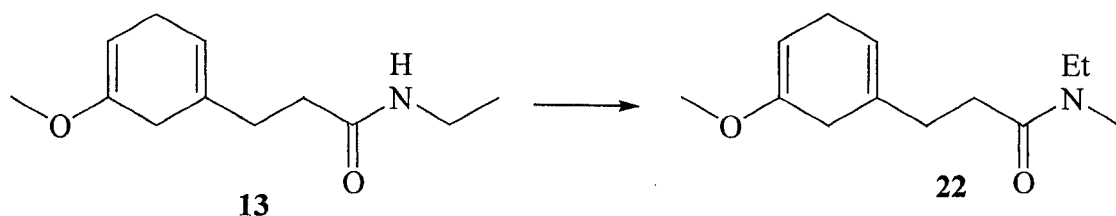
Alcène-amide **20**



A une solution de diisopropylamine (3.7 mL, 27 mmol) dans 79 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.82 M/hexanes, 13.3 mL, 24.3 mmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition via canule de l'amide **18** (4.30 g, 24.3 mmol) dans 48 mL de tétrahydrofurane et 2x2 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange a été agité 1 h à température ambiante avant l'addition d'une solution du 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (35.9 mL, 364 mmol) dans 108 mL de tétrahydrofurane et 2x2 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante 30 min. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 : 3) pour donner le pour donner le monoalcène **20** sous forme d'huile (4.60 g, 82%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.39-7.17 (5H, m, PhCH₂N), 4.76-4.60 (2H, m, CH₂=C), 4.60 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 4.54 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 3.44 (2H, q, rotamère B, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 3.29 (2H, q, rotamère A, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 2.54-2.38 (4H, m, COCH₂CH₂), 1.78 (3H, s, rotamère A, CH₃C=), 1.70 (3H, s, rotamère B, CH₃C=), 1.17-1.09 (3H, m, rotamères A et B, CH₃CH₂).

Amide tertiaire 22



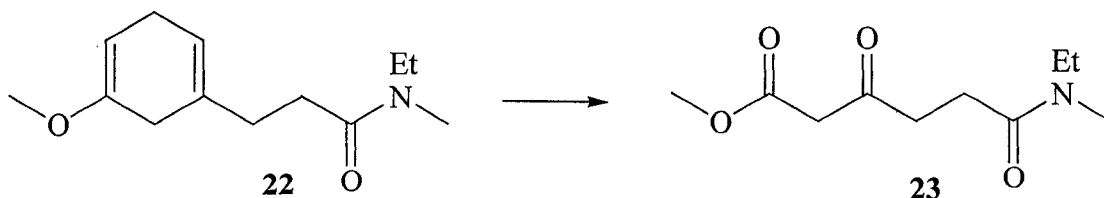
A une solution de l'éther d'énol **13** (2.20 g, 10.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (105 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M/ tétrahydrofurane, 15.8 mL, 15.8 mmol). La solution rouge a été agitée 30 min à 0°C. Au mélange réactionnel a été ajouté l'iodométhane (6.5 mL, 105 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (9 :1) pour donner l'amide tertiaire **22** sous forme d'huile (2.10 g, 91%).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange de rotamères, δ ppm) : 5.40 (1H, m, CH=C), 4.64-4.62 (1H, m, CH=C(OMe)), 3.46 (3H, s, rotamère A, CH₃O), 3.40 (3H, s, rotamère B, CH₃O), 3.34-3.23 (2H, m, rotamères A et B, NCH₂), 2.91 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.76 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.76-2.68 (2H, m, CH₂C(OMe)), 2.59-2.24 (4H, m, CH₂CH₂CO), 2.17-2.12 (2H, m, CH₂(CH=C)₂), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, CH₃CH₂), 0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 223 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₃H₂₀NO₂ (M-H) théorique : 222.1494; observée : 222.1489 ± 0.0007

β-cétoester 23



A une solution de l'éther d'énol **22** (2.13 g, 9.50 mmol) dans un mélange méthanol (48 mL) et dichlorométhane (48 mL) à -78°C ont été ajoutés 2 mL d'une solution de Sudan III (0.05% dans l'éthanol absolu) et de la pyridine (770 µL, 9.50 mmol). Un mélange O₃/O₂ a été bullé dans la solution jusqu'à la disparition de la couleur rose de l'indicateur (10 min). Le diméthylsulfure (1.7 mL, 23 mmol) a été ajouté, et la solution a été agitée à la température ambiante 15 h. Le mélange réactionnel a été

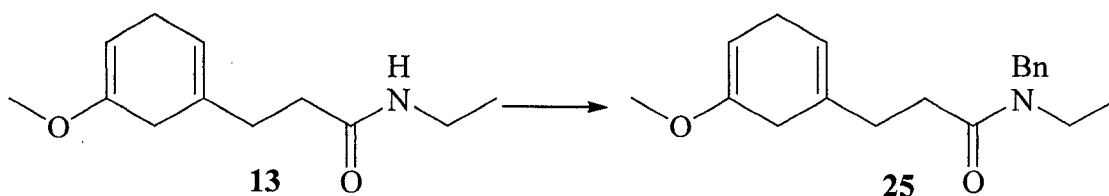
éaporé à sec et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le β -cétioester **23** sous forme d'huile (1.50 g, 73%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 3.72 (3H, s, CH₃O), 3.57 (2H, s, COCH₂CO), 3.41-3.33 (2H, m, rotamères A et B, CH₂N), 2.98 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.89 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.87-2.83 (2H, m, rotamères A et B, COCH₂CH₂), 2.67-2.59 (2H, m, rotamères A et B, CH₂CON), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, CH₃CH₂), 1.07 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 215 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₀H₁₇NO₄ (M⁺) théorique : 215.1157; observée : 215.1152 \pm 0.0006

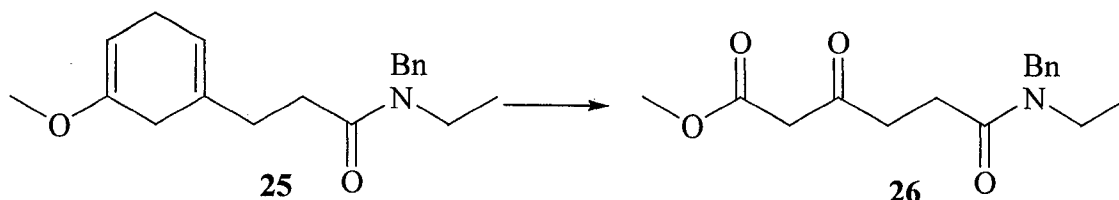
Amide tertiaire **25**



A une solution de l'éther d'énol **13** (1.16 g, 5.50 mmol) dans le tétrahydrofurane (55 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1.0 M/ tétrahydrofurane, 8.3 mL, 8.3 mmol). La solution rouge-orangé a été agitée 30 min à 0°C. Au mélange réactionnel a été ajouté du bromure de benzyl (4.1 mL, 28 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 : 3) pour donner l'amide tertiaire **25** sous forme d'huile (1.40 g, 80%).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.35-7.18 (5H, m, PhCH₂N), 5.43-5.30 (1H, m, CH=C), 4.64-4.60 (1H, m, CH=C(OMe)), 4.56 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 4.49 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 3.47 (3H, s, rotamère A, CH₃O), 3.44 (3H, s, rotamère B, CH₃O), 3.31-3.23 (2H, m, rotamères A et B, NCH₂), 2.72-2.16 (6H, m, CH₂C(OMe), CH₂CH₂CO et CH₂(CH=C)₂), 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, CH₃CH₂), 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, CH₃CH₂).

β -cétoster 26



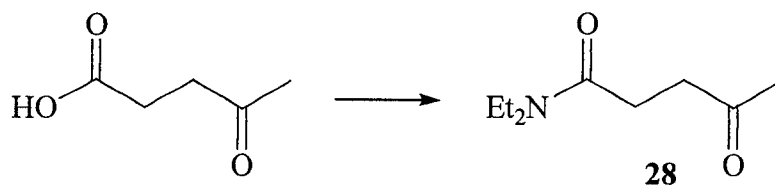
A une solution de l'éther d'énol **25** (4.10 g, 140 mmol) dans un mélange méthanol (68 mL) et dichlorométhane (68 mL) à -78°C ont été ajoutés 3 mL d'une solution de Sudan III (0.05% dans l'éthanol absolu) et de la pyridine (1.1 mL, 14 mmol). Un mélange O_3/O_2 a été bullé dans la solution jusqu'à la disparition de la couleur rose de l'indicateur (15 min). Le diméthylsulfure (2.4 mL, 33 mmol) a été ajouté, et la solution a été agitée à la température ambiante 15 h. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (7 :3) pour donner obtenir le β -cétoster **26** sous forme d'huile (3.10 g, 78%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 7.37-7.19 (5H, m, PhCH_2N), 4.57 (2H, s, rotamère A, PhCH_2N), 4.55 (2H, s, rotamère B, PhCH_2N), 3.74 (3H, s, rotamère A, CH_3O), 3.73 (3H, s, rotamère B, CH_3O), 3.59 (2H, s, rotamère A, COCH_2CO), 3.57 (2H, s, rotamère B, COCH_2CO), 3.40 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, rotamère B, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, rotamère A, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, rotamère A, COCH_2CH_2), 2.87 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, rotamère B, COCH_2CH_2), 2.73 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, rotamère A, CH_2CON), 2.65 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, rotamère B, CH_2CON), 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère A, CH_3CH_2), 1.08 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère B, CH_3CH_2).

SM (m/z) : 291 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (M^+) théorique : 291.1470; observée : 291.1467 ± 0.0008

Cétone-amide **28**

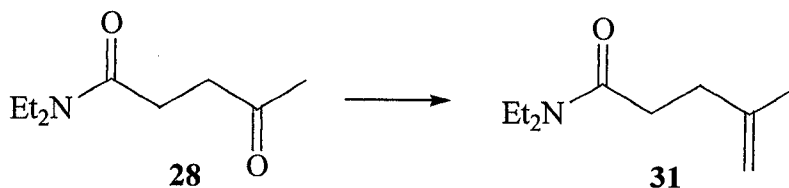


A une solution de l'acide lévulinique (3.00 g, 25.8 mmol) dans le dichlorométhane (260 mL) à 0°C a été ajouté le 1-hydroxybenzotriazole (3.84 g, 28.4 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (5.33 g, 25.8 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de la diéthylamine (3.2 mL, 31 mmol) et de la triéthylamine (7.2 mL, 52 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et la phase aqueuse

résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide **28** sous forme d'huile incolore (3.90 g, 88%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.38-3.30 (4H, m, 2x NCH₂CH₃), 2.78 (2H, t, J = 6.5 Hz, CH₂COCH₃), 2.58 (2H, t, J = 6.5 Hz, NCOCH₂), 2.21 (3H, s, CH₃CO), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

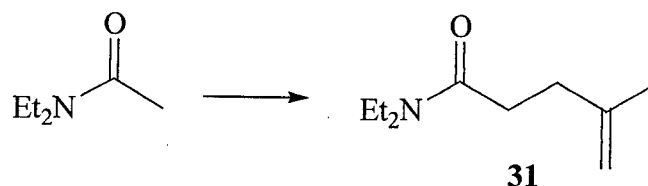
Alcène-amide **31**



A une solution de bromure de méthyltriphenylphosphore (6.90 g, 19.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.5 M/toluène, 35.0 mL, 17.5 mmol). Le mélange jaune vif a été agité 30 min à la température ambiante, puis refroidi à 0°C avant l'addition via canule d'une solution de l'amide **28** (1.50 g, 8.80 mmol) dans le tétrahydrofurane (44 mL). Un 4 mL supplémentaire de solvant a été employé pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C 10 min puis 30 min à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner le monoalcène **31** sous forme d'huile incolore (1.40 g, 95%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 4.73-4.68 (2H, m, CH₂=C), 3.37 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂N), 3.31 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂N), 2.46-2.33 (4H, m, COCH₂CH₂C=), 1.75 (3H, s, CH₃C=), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

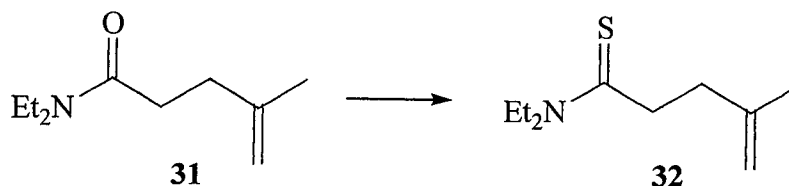
Alcène-amide **31**



A une solution de diisopropylamine (146 μL , 1.04 mmol) dans 4 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (2.38 M/hexanes, 401 μL , 960 μmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition via canule du *N,N*-diméthylacétamide (108 μL , 870 μmol) dans 4 mL de tétrahydrofurane et 1 mL de solvant supplémentaire a été employé pour le rinçage. Le mélange a été agité 1 h à température ambiante avant l'addition du 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (257 μL , 2.60 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 1 h. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le monoalcène **31** sous forme d'huile incolore (120 mg, 86%).

Caractérisation : référer à la p.72 (**28**→**31**)

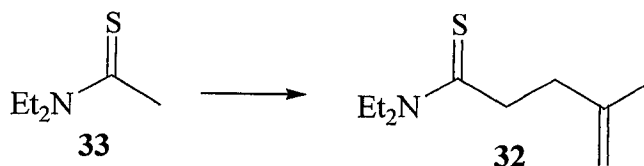
Alcène-thioamide **32**



A une solution de l'amide **31** (100 mg, 580 μmol) dans le dichlorométhane (2.9 mL) à 0°C , a été ajouté le triphosgène (182 mg, 0.61 mmol) puis le mélange a été agité à température ambiante pour 1 heure. L'hexaméthylidisilathiane (376 μL , 1.78 mmol) a été ajouté à la solution sur 5 minutes. La solution a été agitée pour la nuit à température ambiante avant l'ajout d'eau. La solution hétérogène a été extraite au dichlorométhane (3x), séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner un mélange de thioamide **32** et de produit de départ dans un ratio 3 :2 (381 mg, >100%).

Caractérisation : référer à la p.73 pour **31** et p.74 (**33**→**32**)

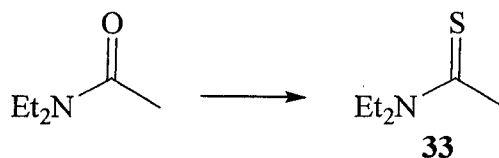
Alcène-thioamide **32**



A une solution de diisopropylamine (235 μL , 1.67 mmol) dans 5 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.66 M/hexanes, 916 μL , 1.52 mmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition via canule du thioamide **33** (200 mg, 1.52 mmol) dans 3 mL de tétrahydrofurane. 2x1 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange a été agité 1 h à température ambiante avant l'addition d'une solution du 3-chloro-2-méthylprop-1-ène (1.5 mL, 15 mmol) dans 5 mL de tétrahydrofurane. 2x1 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pour la nuit. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 : 2) pour donner le monoalcène **32** sous forme d'huile (151 mg, 53%, 73% corrigé après récupération du produit de départ non réagi).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 4.75 (1H, s, $\text{HCH}=\text{C}$), 4.71 (1H, s, $\text{HCH}=\text{C}$), 4.00 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2N), 3.57 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2N), 2.91-2.85 (2H, m, CSCH_2CH_2), 2.49-2.44 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$), 1.77 (3H, m, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.31-1.24 (6H, m, 2x CH_3CH_2).

Thioamide **33**

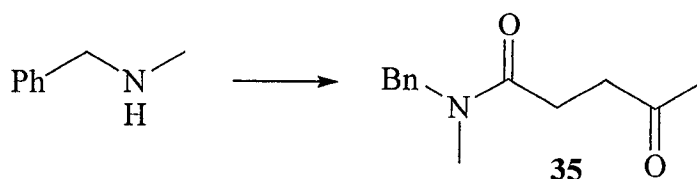


Dans un bicol monté d'un fritté contenant une solution de pentasulfure de phosphore (618 mg, 1.39 mmol) et de carbonate de sodium (147 mg, 1.39 mmol) dans la tétrahydrofurane (9.3 mL) à température ambiante, la solution a été agitée 20 min (dégagement gazeux). Au mélange réactionnel a été ajouté rapidement le trifluorométhanesulfonate de méthyle (186 μL , 1.64 mmol). La solution a été agitée 3 min avant l'ajout de la *N,N*-diméthylacétamide (108 μL , 870 μmol) et la solution a été filtrée sur un verre fritté. Le mélange réactionnel a été agité pour nuit. Une solution de phosphate de sodium (10% / eau, 6

mL), de l'acétate d'éthyle (4 mL) ainsi que de l'hexanes (4 mL) ont été ajoutés au mélange réactionnel. Les phases ont été séparées, et la phase aqueuse résultante a été extraite avec 7 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le thioamide **33** sous forme d'huile incolore (360 mg, brut).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂N), 3.56 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂N), 2.65 (3H, s, CH₃C=), 1.25(6H, t, J = 7.0 Hz, 2x CH₃CH₂).

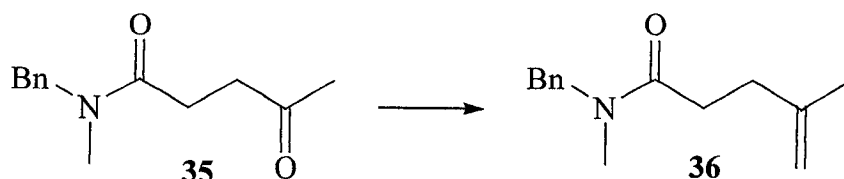
Cétone-amide **35**



A une solution de l'acide lévulinique (2.00 g, 17.2 mmol) dans le dichlorométhane (172 mL) à température ambiante ont été ajoutés la *N*-benzylméthylamine (2.7 mL, 21 mmol), le sel d'hydrochlorure du 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (4.00 g, 20.7 mmol), et la *N,N*-diméthylaminopyridine (421 mg, 3.40 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pour la nuit à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le dichlorométhane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (8 :2) pour donner la monocétone **35** sous forme d'huile (3.30 g, 87%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.39-7.19 (5H, m, PhCH₂N), 4.58 (2H, s, PhCH₂N), 2.95 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.93 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.86-2.78 (2H, m, rotamères A et B, NCH₂CH₂CO), 2.65 (2H, m, rotamères A et B, NCH₂CH₂CO), 2.24 (3H, s, rotamère A, CH₃CO), 2.23 (3H, s, rotamère B, CH₃CO).

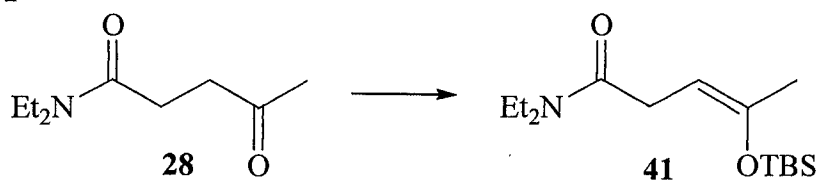
Alcène-amide 36



A une solution de bromure de méthyltriphenylphosphonium (1.79 g, 5.00 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à 0°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.5 M/toluène, 9.1 mL, 4.6 mmol). Le mélange jaune vif a été agité 30 min à la température ambiante, puis refroidi à 0°C avant l'addition via canule d'une solution de la monocétone **35** (500 mg, 2.30 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL). Un 3 mL supplémentaire de tétrahydrofurane a été employé pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à 0°C 10 min, puis 30 min à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (6 :4) pour donner le monoalcène **36** sous forme d'huile (477 mg, 96%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.37-7.16 (5H, m, PhCH₂N), 4.76-4.55 (4H, m, CH₂=C et PhCH₂N), 2.96 (3H, s, rotamère B, CH₃N), 2.93 (3H, s, rotamère A, CH₃N), 2.55-2.37 (4H, m, CH₂CH₂CO), 1.78 (3H, s, rotamère A, CH₃C=), 1.72 (3H, s, rotamère B, CH₃C=).

Éther d'énol silylé 41

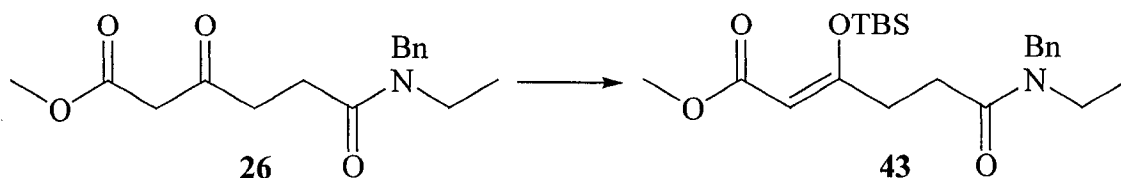


A une solution de diisopropylamine (180 µL, 1.30 mmol) dans 4 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.66 M/hexanes, 705 µL, 1.20 mmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition via canule de la monocétone **28** (200 mg, 1.20 mmol) dans 2 mL de tétrahydrofurane et 2x1 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange a été agité 20 min à -78°C avant l'addition d'une solution du chlorure de tert-butyltriméthylsilyle (176 mg, 1.20 mmol) dans 2 mL de tétrahydrofurane et 2x1 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité 3 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a

été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner un mélange d'éther d'énol silylé thermodynamique **41** et de produit de départ **28** (218 mg, 65%).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange de produits, δ ppm) : 4.56 (1H, t, J = 6.0 Hz, **41**, CH₂CH=C), 3.31-3.18 (8H, m, **28** et **41**, 4x CH₃CH₂), 2.95 (2H, d, J = 8.0 Hz, COCH₂CH (**41**)), 2.61 (2H, t déformé, J = 6.0 Hz, CH₂CH₂COCH₃ (**28**)), 2.47 (2H, t, J = 6.0 Hz, NCOCH₂CH₂ (**28**)), 2.09 (3H, s, CH₃COCH₂ (**28**)), 1.75 (3H, m, CH₃C=CH (**41**)), 1.13-0.92 (12H, m, **28** et **41**, 4x CH₃CH₂), 0.91 (9H, s, (CH₃)₃C (**41**)), 0.12 (6H, s, (CH₃)₂Si (**41**)).

Éther d'énol silylé **43**

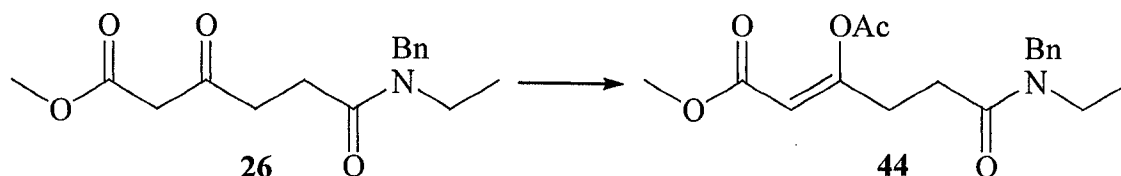


A une solution du β -cétoester **26** (200 mg, 690 μ mol) dans le tétrahydrofurane (7 mL) à 0°C, ont été ajoutés le chlorure de tert-butyldiméthylsilyle (124 mg, 820 μ mmol) suivi de l'hydrure de sodium (60% dans huile, 33 mg, 0.82 mmol) en petites portions. La solution a été agitée 30 min à 0°C puis 1 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'éther d'énol silylé **43** sous forme d'huile (238 mg, 85%).

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange de rotamère et d'isomères, δ ppm) : 7.34-7.16 (5H, m, PhCH₂N), 5.07 (1H, s, CH=C(OSi) (trans)), 5.01 (1H, s, CH=C(OSi) (cis)), 4.54 (2H, s, rotamère B, PhCH₂N), 4.48 (2H, s, rotamère A, PhCH₂N), 3.56 (3H, s, rotamère A, CH₃O), 3.54 (3H, s, rotamère B, CH₃O), 3.30-3.22 (2H, m, CH₃CH₂N), 2.99-2.86 (2H, m, NCOCH₂CH₂), 2.80-2.42 (2H, m, CH₂C(OSi)=), 1.16 (3H, m, CH₃CH₂), 0.90 (9H, s, (CH₃)₃CSi (trans)), 0.79 (9H, s, (CH₃)₃CSi (cis)), 0.22 (6H, s, (CH₃)₂Si (trans)), 0.14 (6H, s, (CH₃)₂Si (cis)).

SM (m/z) : 348 (M-C₄H₉)⁺

Éther d'énol acétylé **44**



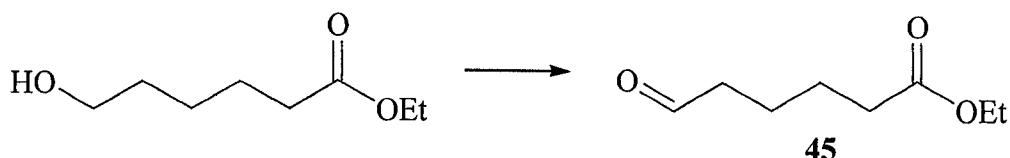
A une solution du β -cétoester **26** (200 mg, 690 μ mol) dans le tétrahydrofurane (7 mL) à 0°C, a été ajouté l'hydrure de sodium (60% dans huile, 33 mg, 0.82 mmol) en petites portions. La solution a été agitée 30 min à 0°C avant l'addition d'anhydride acétique (194 μ L, 2.06 mmol) goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité 1 h à 0°C. Une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'éther d'énol acétylé **44** sous forme d'huile (112 mg, 49%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2983.16, 2952.53, 1763.32, 1715.12, 1649.35.

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères et d'isomères, δ ppm) : 7.40-7.18 (5H, m, PhCH_2N), 5.74-5.70 (1H, 2x s, $\text{CH}=\text{C}(\text{OSi})$), 4.59-4.55 (2H, m, PhCH_2N), 3.81-3.68 (3H, m, CH_3O), 3.43-3.29 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.18-3.10 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2$), 2.77-2.55 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{OAc})=$), 2.35-2.13 (3H, m, CH_3CO), 1.20-1.07 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$).

SM (m/z) : 333 (M^+)

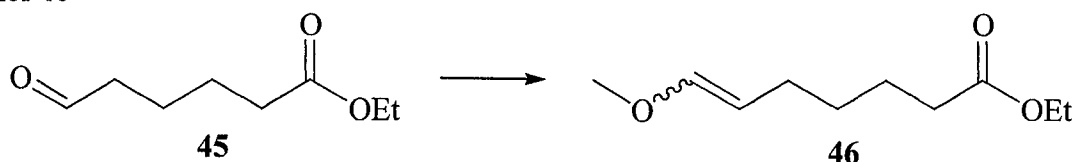
Aldéhyde **45**



A une solution du 1-hydroxyhexanoate d'éthyle (1.00 g, 6.20 mmol) dans le dichlorométhane (13 mL) à 0°C, ont été ajoutés du tamis moléculaire (1.50 g) et du chlorochromate de pyridinium (1.90 g, 8.70 mmol) en petite portion. La solution a été agitée 1 h à température ambiante, filtrée sur célite et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1 :1) pour donner obtenir l'aldéhyde **45** sous forme d'huile incolore (685 mg, 69%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.77 (1H, t, J = 1.5 Hz, CH₂C(O)H), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 2.49-2.45 (2H, m, CH₂CH₂C(O)H), 2.35-2.28 (2H, m, CH₂CH₂CO₂), 1.69-1.62 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O).

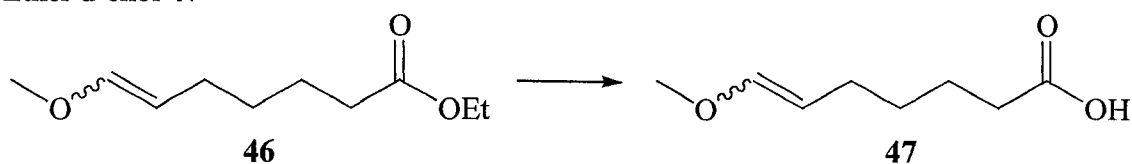
Éther d'énol **46**



A une solution du chlorure de méthoxyméthyltriphénylphosphonium (8.10 g, 23.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (118 mL) à -78°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.5 M/toluène, 43 mL, 22 mmol). Le mélange orangé a été agité 30 min à 0°C, puis refroidi à -78°C avant l'addition via canule d'une solution d'aldéhyde **45** (2.00 g, 13.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (126 mL). Un 2 mL supplémentaire de solvant a été employé pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C 5 min puis 4 h à 0°C. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 : 0 à 9 : 1) pour donner l'éther d'énol **46** sous forme d'huile (1.60 g, 68%)(impossible de le séparer du sel de phosphonium en excès).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères, δ ppm) : 7.38-7.25(sel de phosphore), 6.28 (1H, d, J = 13.0 Hz, (OMe)CH=CH (trans)), 5.86 (1H, d, J = 6.0 Hz, (OMe)CH=CH (cis)), 4.69 (1H, dt, J = 13.0 Hz et 7.0 Hz, (OMe)CH=CHCH₂ (trans)), 4.30 (1H, q, J = 6.5 Hz, (OMe)CH=CHCH₂ (cis)), 4.11 (2H, q, J = 6.5 Hz, OCH₂CH₃), 3.56 (3H, s, CH₃OCH= (cis)), 3.49 (3H, s, CH₃OCH= (trans)), 2.28 (2H, t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CO₂), 2.06 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH= (cis)), 1.93 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH= (trans)), 1.63 (2H, qn, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CO₂), 1.36 (2H, qn, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CO₂), 1.24 (3H, t, J = 6.5 Hz, CH₃CH₂).

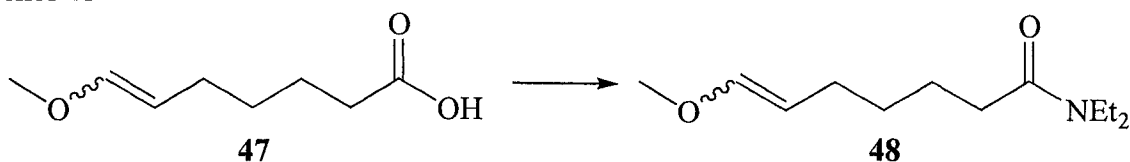
Éther d'énol **47**.



A une solution de l'ester **46** (1.80 g, 9.70 mmol) dans un mélange de tétrahydrofurane (138 mL) et d'eau (48 mL) à température ambiante, a été ajouté de l'hydroxyde de lithium monohydraté (1.60 g, 39.0 mmol). La solution a été agitée pour la nuit. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite en continu à l'aide d'un soxhlet durant 15 h à l'éther diéthylique. La phase organique a été séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :0 à 0 :1) pour donner l'acide **47** sous forme de solide blanc (170 mg, 11%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères, δ ppm) : 6.29 (1H, d, J = 12.5 Hz, (OMe)CH=CH (trans)), 5.88 (1H, d, J = 6.0 Hz, (OMe)CH=CH (cis)), 4.70 (1H, dt, J = 12.5 Hz et 7.0 Hz, (OMe)CH=CHCH₂ (trans)), 4.31 (1H, q, J = 6.5 Hz, (OMe)CH=CHCH₂ (cis)), 3.57 (3H, s, CH₃OCH= (cis)), 3.50 (3H, s, CH₃OCH= (trans)), 2.35 (2H, m, CH₂CH₂CO₂H), 2.09 (2H, m, CH₂CH₂CH= (cis)), 1.95 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH= (trans)), 1.71-1.59 (2H, m, CH₂CH₂CO₂H), 1.39 (2H, qn, J = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CO₂H).

Éther d'énol **48**



A une solution de l'acide **47** (143 mg, 900 μ mol) dans le dichlorométhane (9 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (134 mg, 990 μ mol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (186 mg, 900 μ mol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de la diéthylamine (112 μ L, 1.08 mmol) et de la triéthylamine (251 μ L, 1.80 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'amide **48** sous forme d'huile (155 mg, 81%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2975.3, 2934.2, 2869.3, 1639.1.

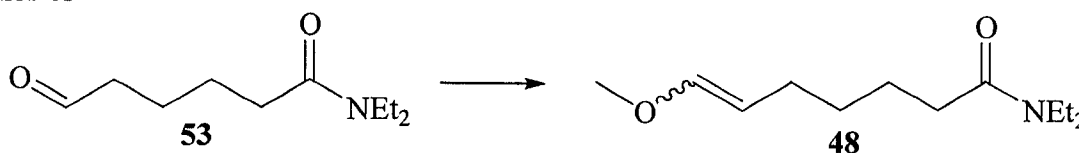
RMN^1H (300 MHz, CDCl_3 , mélange d'isomères et de rotamères, δ ppm) : 6.29 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, $(\text{OMe})\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ (trans)), 5.87 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $(\text{OMe})\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ (cis)), 4.71 (1H, dt, $J = 12.5$ Hz et 7.5 Hz, $(\text{OMe})\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ (trans)), 4.33 (1H, q, $J = 6.5$ Hz, $(\text{OMe})\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ (cis)), 3.57 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OCH}=\text{(cis)}$), 3.49 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{OCH}=\text{(trans)}$), 3.36 (4H, q, $J = 7.0$ Hz, rotamère B, 2x NCH_2CH_3), 3.29 (4H, q, $J = 7.0$ Hz, rotamère A, 2x NCH_2CH_3), 2.28 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 2.12-2.04 (2H, m, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{(cis)}$), 1.95 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{(trans)}$), 1.71-1.60 (2H, m, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 1.44-1.33 (2H, m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.16 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère A, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.10 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, rotamère B, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{N}$).

RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 171.97, 171.85, 146.88, 145.97, 106.18, 102.35, 59.14, 55.51, 41.67, 39.73, 32.67, 30.35, 29.25, 27.31, 24.72, 24.59, 23.24, 14.12, 12.87.

SM (m/z) : 213 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+) théorique : 213.1729; observée : 213.1730 ± 0.0006

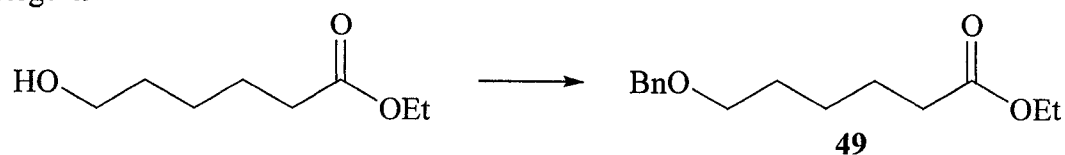
Éther d'énol **48**



A une solution du chlorure de méthoxyméthyltriphenylphosphonium (5.90 g, 17.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (86 mL) à -78°C a été ajouté le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (0.5 M/toluène, 32.4 mL, 16.2 mmol). Le mélange orangé a été agité 1h30 à 0°C puis refroidi à -78°C avant l'addition via canule d'une solution d'aldéhyde **53** (1.00 g, 5.40 mmol) dans le tétrahydrofurane (133 mL). Un 2 mL supplémentaire de solvant a été employé pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité à -78°C pendant 5 min puis pour la nuit à température ambiante. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (8 :2) pour donner l'éther d'énol **48** sous forme d'huile (1.10 g, 97%).

Caractérisation : référer à la p.80 (**47** \rightarrow **48**)

Alcool protégé 49



A une solution d'hydroxyhexanoate d'éthyle (3.00 g, 18.7 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à température ambiante ont été ajoutés le bromure de benzyle (11.1 mL, 93.6 mmol), l'iodure de tétrabutylammonium (1.38g, 3.70 mmol) et l'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 1.12 g, 28.1 mmol) sur 2 h. Le mélange réactionnel a été agité pour la nuit. De l'eau a été ajoutée avec précaution et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9 : 1 à 8 : 2) pour donner l'alcool protégé 49 sous forme d'huile incolore (3.23 g, 69%).

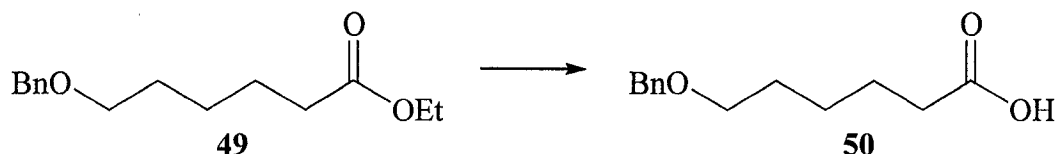
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.35-7.25 (5H, m, PhCH₂O), 4.50 (2H, s, PhCH₂O), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃), 3.47 (2H, t, J = 6.5 Hz, OCH₂CH₂), 2.30 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂CO₂), 1.70-1.59 (4H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.46-1.38 (2H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 173.67, 138.54, 128.30, 127.57, 127.47, 72.85, 70.09, 60.17, 34.29, 29.39, 25.76, 24.78, 14.24.

SM (m/z) : 250 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₅H₂₂O₃ (M⁺) théorique : 250.1569; observée : 250.1573 ± 0.0007

Acide 50



A une solution de l'ester 49 (1.00 g, 4.00 mmol) dans le tétrahydrofurane (57 mL) et eau (20 mL) à température ambiante, a été ajouté de l'hydroxyde de lithium monohydraté (670 mg, 16.0 mmol). La solution a été agitée pour la nuit. La solution a été acidifiée avec une solution aqueuse de chlorure d'hydrogène 3N jusqu'à l'obtention d'un pH=2, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (1x), séchées avec du

sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide **50** sous forme de solide blanc (1.19 g, >100%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 3600-2300, 3037.15, 2939.07, 2862.90, 1707.74.

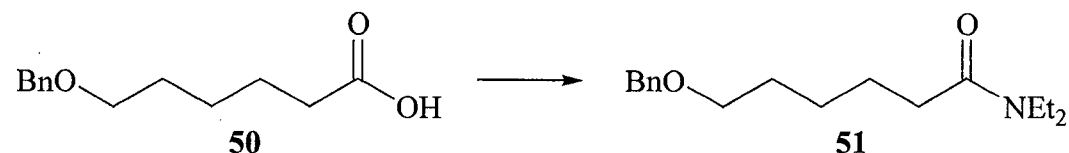
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.35-7.27 (5H, m, PhCH_2O), 4.51 (2H, s, PhCH_2O), 3.48 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, OCH_2CH_2), 2.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CO_2), 1.71-1.60 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.48-1.40 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 179.94, 138.34, 128.31, 127.59, 127.48, 126.95, 72.80, 69.95, 33.92, 29.25, 25.62, 24.40.

SM (m/z) : 222 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (M^+) théorique : 222.1256; observée : 222.1259 ± 0.0007

Amide **51**



A une solution de l'acide **50** (888 mg, 4.00 mmol) dans le dichlorométhane (53 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (789 mg, 5.80 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.10 g, 5.30 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de la diéthylamine (659 μL , 6.40 mmol) et de la triéthylamine (1.5 mL, 11 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (6 :4) pour donner l'amide **51** sous forme d'huile (1.00 g, 90%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2969.81, 2941.66, 2856.93, 1639.78

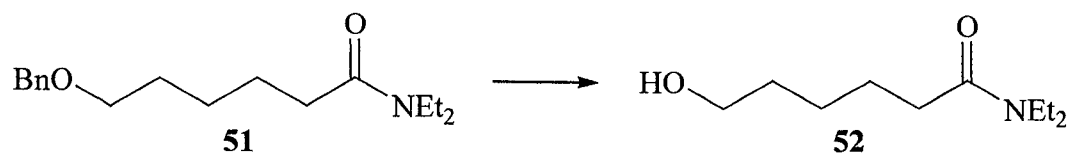
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.34-7.26 (5H, m, PhCH_2O), 4.49 (2H, s, PhCH_2O), 3.48 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, OCH_2CH_2), 3.36 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 3.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 2.29 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CO), 1.71-1.61 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.48-1.38 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3), 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 171.77, 138.28, 127.99, 127.27, 127.15, 72.54, 69.95, 41.61, 39.73, 32.68, 29.32, 25.76, 25.49, 24.98, 14.05, 12.81.

SM (ionisation chimique : ammoniac) : 278 (MH^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (M^+) théorique : 277.2042; observée : 277.2036 ± 0.0008

Alcool **52**



A une solution de l'amide **51** (1.00 g, 3.60 mmol) dans l'acétate d'éthyle (36 mL) à température ambiante a été ajouté le palladium sur charbon (10% massique, 100 mg). Le ballon réactionnel a été purgé (3x) sous vide (trompe à eau), rempli d'hydrogène et a été agité pour la nuit. La solution a été filtrée sur célite et évaporée pour donner l'alcool **52** sous forme d'huile (812 mg, >100%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 3600-3000, 2930.22, 2866.33, 1622.13.

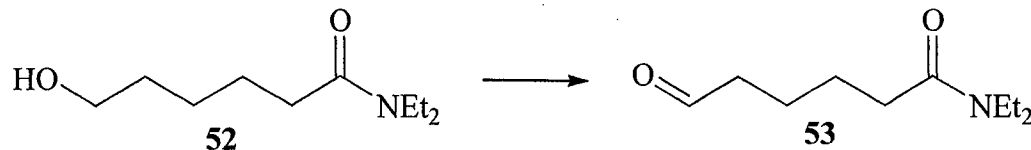
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 3.67 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, HOCH_2CH_2), 3.41-3.26 (4H, m, 2x NCH_2CH_3), 2.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CO), 1.73-1.55 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.47-1.38 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.19-1.08 (6H, m, 2x OCH_2CH_3).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 172.23, 62.06, 41.87, 39.99, 32.81, 32.22, 25.42, 24.79, 14.18, 12.94.

SM (m/z) : 187 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+) théorique : 187.1572; observée : 187.1576 ± 0.0005

Aldéhyde **53**



A une solution de chlorure d'oxalyle (2.9 mL, 34 mmol) dans le dichlorométhane (84 mL) à -78°C a été ajoutée une solution du diméthylsulfoxyde (4.8 mL, 67 mmol) dans le dichlorométhane (17 mL) goutte à goutte. Au mélange réactionnel, a été ajoutée une solution de l'alcool **52** (5.7 g, 30 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL). Après 1 h d'agitation à -78°C , la triéthylamine (21.2 mL, 152.2 mmol) a été ajoutée au mélange réactionnel. L'agitation a été poursuivie 5 min à -78°C puis 1 h à température ambiante. Du dichlorométhane a été ajouté et la phase organique a été lavée avec de l'eau (1x), avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (1x) et avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1x). La phase organique a été séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'aldéhyde **53** sous forme d'huile incolore (5.10 g, 90%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2975.33, 2940.00, 1723.68, 1635.26.

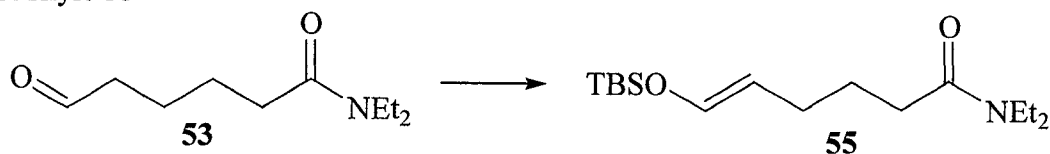
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.77 (1H, t, J = 1.5 Hz, CH₂C(O)H), 3.39-3.25 (4H, m, 2x NCH₂CH₃), 2.49-2.45 (2H, m, CH₂C(O)H), 2.34-2.29 (2H, m, CH₂CON), 1.70-1.65 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CON), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 201.95, 171.01, 43.29, 41.48, 39.61, 32.18, 24.34, 21.41, 13.91, 12.63.

SM (m/z) : 185 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₀H₁₉NO₂ (M⁺) théorique : 185.1416; observée : 185.1398 ± 0.0005

Éther d'énol silylé **55**



A une solution de l'aldéhyde **53** (1.00 g, 5.40 mmol) dans le dichlorométhane (11 mL) à 0°C ont été ajoutés la triéthylamine (2.0 mL, 15 mmol) puis le trifluorométhanesulfonate de tert-butyldiméthylsilyle (1.7 mL, 8.1 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pour la nuit. Une solution saturée de chlorure de sodium a été ajoutée. Le mélange biphasique a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice prétraitée à la triéthylamine avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3) pour donner l'éther d'énol silylé **55** sous forme d'huile incolore (1.10 g, 67%).

IR (film, ν cm⁻¹) : 3600-3100, 2952, 2935, 2896, 2856, 1646.

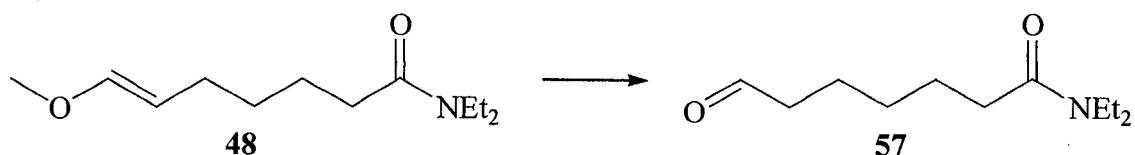
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères, δ ppm) : 6.25-6.15 (1H, m, (OSi)CH=CH (cis et trans)), 5.10-4.92 (1H, m, (OSi)CH=CHCH₂ (trans)), 4.42-4.32 (1H, m, (OSi)CH=CHCH₂ (cis)), 3.54-3.13 (4H, m, 2x NCH₂CH₃), 2.27-2.20 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.09 (2H, q, J = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH= (cis)), 1.90 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH= (trans)), 1.70-1.60 (2H, m, CH₂CH₂CO), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂N), 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂N), 0.87 (9H, s, (CH₃)₃CSi (cis)), 0.80 (9H, s, (CH₃)₃CSi (trans)), 0.07 (6H, s, (CH₃)₂Si (cis)), 0.04 (6H, s, (CH₃)₂Si (trans)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, mélange d'isomères, δ ppm) : 172.37, 140.60, 138.98, 110.58, 109.61, 41.87, 39.93, 32.62, 32.16, 26.92, 26.60, 25.37, 23.23, 14.31, 13.01, -3.62, -5.30, -5.43.

SM (m/z) : 242 (M-C₄H₉)⁺

Masse exacte pour C₁₂H₂₄NO₂Si (M-C₄H₉) théorique : 242.1576; observée : 242.1579 ± 0.0007

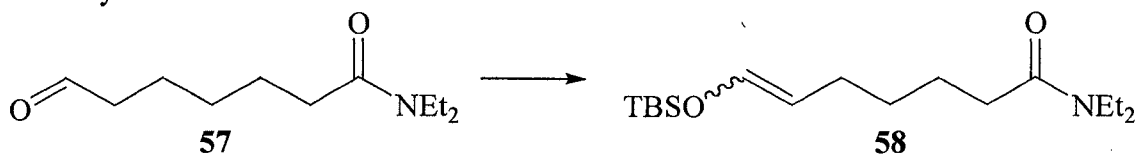
Aldéhyde 57



A une solution de l'éther d'énol **48** (300 mg, 1.40 mmol) dans le tétrahydrofurane (14 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N (14 mL). La solution a été agitée 5 min. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite et la phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'aldéhyde **57** sous forme d'huile (155 mg, 55%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.75 (1H, t, J = 1.5 Hz, CH₂C(O)H), 3.39-3.25 (4H, m, 2x NCH₂CH₃), 2.44 (2H, td, J = 7.5 Hz et 1.5 Hz, CH₂C(O)H), 2.29 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂CON), 1.68-1.60 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CON), 1.42-1.34 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CON), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz, NCH₂CH₃).

Éther d'énol silylé **58**



A une solution de l'aldéhyde **57** (100 mg, 500 μmol) dans le dichlorométhane (1.7 mL) à 0°C ont été ajoutés la triéthylamine (189 μL, 1.35 mmol) puis le trifluorométhanesulfonate de tert-butylidiméthylsilyle (173 μL, 750 μmol). La solution a été agitée à température ambiante pour la nuit. Une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium a été ajoutée. Le mélange biphasique a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice prétraitée à la triéthylamine avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 : 3) pour donner l'éther d'énol silylé **58** sous forme d'huile incolore (68 mg, 43%).

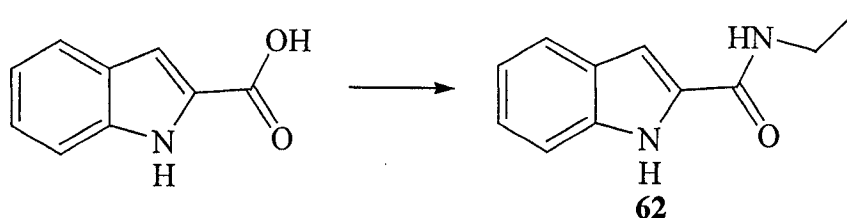
RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, mélange d'isomères, δ ppm) : 6.25 (1H, d, J = 12 Hz, (OSi)CH=CH (trans)), 6.21 (1H, d, J = 6.0 Hz, (OSi)CH=CH (cis)), 4.90-4.81 (1H, m, (OSi)CH=CHCH₂ (trans)), 4.40 (1H, q, J = 5.5 Hz, (OSi)CH=CHCH₂ (cis)), 3.29-3.19 (4H, m, 2x NCH₂CH₃), 2.21 (2H, t, J = 8.5 Hz, CH₂CH₂CO), 2.00 (2H, q, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH= (cis)), 1.84 (2H, q, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH= (trans)), 1.53-1.40 (2H, m, CH₂CH₂CO), 1.34-1.20 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CO), 1.06 (3H, t, J = 6.0 Hz,

$\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}}$, 0.97 (3H, t, $J = 6.0$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}}$), 0.88 (9H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{CSi}$ (cis)), 0.86 (9H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{CSi}$ (trans)), 0.08 (6H, s, $(\underline{\text{CH}_3})_2\text{Si}$).

SM (m/z) : 256 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$)⁺

Masse exacte pour $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+) théorique : 313.2437; observée : 313.2432 ± 0.0009

Amide **62**



A une solution de l'acide indole-2-carboxylique (2.00 g, 12.4 mmol) dans le dichlorométhane (125 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (1.84 g, 13.7 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.82 g, 13.7 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de l'éthylamine (2 M/tétrahydrofurane, 7.5 mL, 15 mmol) et de la triéthylamine (3.5 mL, 25 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 24 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée, et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 : 1) pour donner l'amide **62** sous forme d'un solide jaune pâle (1.30 g, 56%).

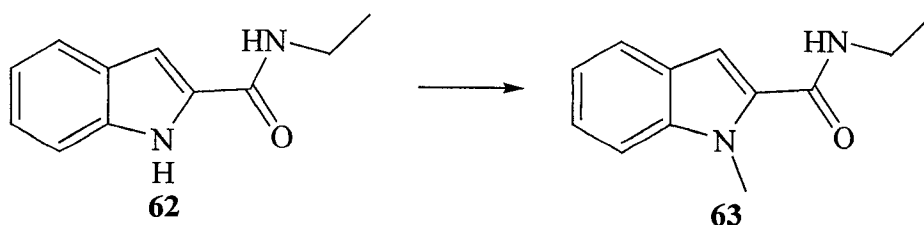
P.F. : 183-185°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 8.50 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, $\underline{\text{PhNH}}$), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}$ en 4 sur indole), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}$ en 7 sur indole), 7.17 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}$ en 6 sur indole), 7.12 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $\underline{\text{H}}$ en 3 sur indole), 7.02 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}$ en 5 sur indole), 3.33 (2H, qn, $J = 6.5$ Hz, $\underline{\text{NHCH}_2\text{CH}_3}$), 1.15 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 160.95, 136.42, 132.02, 127.17, 123.16, 121.47, 119.67, 112.30, 102.20, 33.68, 14.96.

SM (m/z) : 188 (M^+)

Indole méthylé **63**



A une solution de l'amide **62** (1.30 g, 6.90 mmol) dans l'acétonitrile (70 mL) ont été ajoutés le carbonate de potassium (3.80 g, 28.0 mmol) et l'iodométhane (1.0 mL, 17 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pour 24 h, puis refroidi. La solution a été filtrée et le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (6 :4) pour donner l'indole méthylé **63** sous forme d'un solide jaune pâle (1.00 g, 71%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 3285.80, 2977.59, 2934.54, 1634.89.

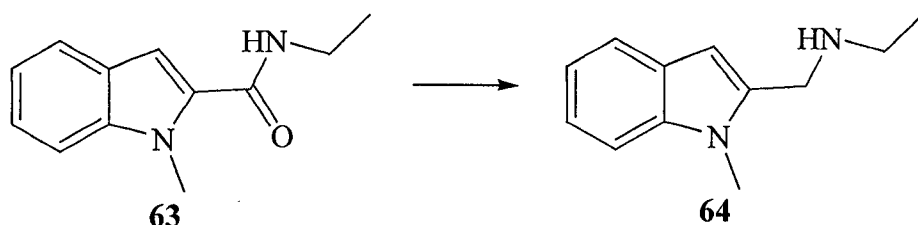
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H en 4 sur indole), 7.38-7.29 (2H, m, H en 6 et en 7 sur indole), 7.15 (1H, m, H en 5 sur indole), 6.81 (1H, s, H en 3 sur indole), 6.42 (1H, s large, CONH), 4.03 (3H, s, CH₃N), 3.52-3.43 (2H, m, NHCH₂CH₃), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₃CH₂).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 162.48, 138.78, 132.19, 125.91, 123.74, 121.58, 120.22, 109.97, 103.40, 34.36, 31.32, 14.77.

SM (m/z) : 202 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) théorique : 202.1106; observée : 202.1112 \pm 0.0006

Amine **64**



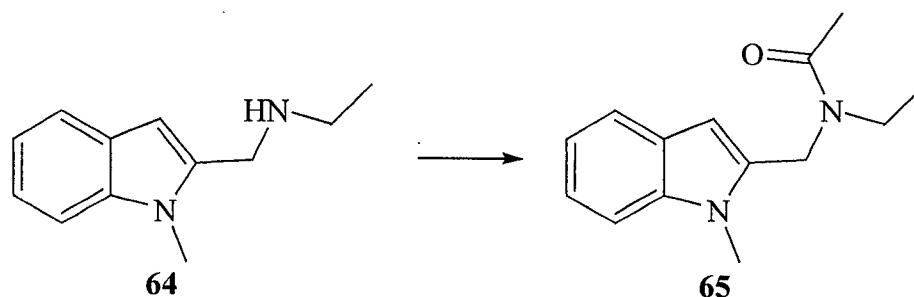
A une suspension d'aluminohydrure de lithium (38 mg, 0.99 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à 0°C, a été ajoutée à l'aide d'une canule, une solution de l'amide **63** (100 mg, 490 μmol) dans le tétrahydrofurane (1 mL). La solution a été agitée 2 h à température ambiante suivi de 4 h de reflux. Une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N a été ajoutée (formation d'un précipité). La solution a été filtrée, et le précipité a été rincé avec du tétrahydrofurane. Le filtrat a été évaporé sous pression réduite, et la phase aqueuse résultante a été extraite à l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques combinées

ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'amine **64** sous forme d'un solide blanc (90 mg, 97%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 4 sur indole), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 7 sur indole), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 6 sur indole), 7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 5 sur indole), 6.38 (1H, s, H en 3 sur indole), 3.94 (2H, s, ArCH₂NH), 3.77 (3H, s, CH₃N), 2.75 (2H, q, J = 7.0 Hz, NHCH₂CH₃), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 188 (M⁺)

Amide **65**



A une solution de l'amine **64** (818 mg, 4.40 mmol) dans le dichlorométhane (44 mL) à -40°C (acétonitrile/glace sèche) ont été ajoutés la pyridine (707 µL, 8.70 mmol) puis le chlorure d'acétyle (466 µL, 6.60 mmol). La solution a été agitée 4 h à température ambiante. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été ajoutée, et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec de l'acétate d'éthyle pour donner l'amide **65** sous forme d'un solide blanc (1.50 g, 100%).

P.F. : 95-96°C

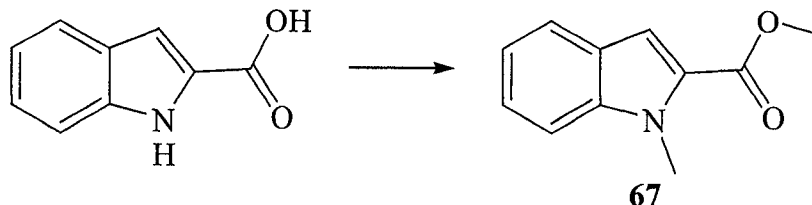
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 7 sur indole), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 6 sur indole), 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 6.45 (1H, s, rotamère A, H en 3 sur indole), 6.36 (1H, s, rotamère B, H en 3 sur indole), 4.82 (2H, s, rotamère A, ArCH₂N), 4.63 (2H, s, rotamère B, ArCH₂N), 3.68 (3H, s, CH₃N), 3.49 (2H, q, J = 7.0 Hz, rotamère B, NCH₂CH₃), 3.26 (2H, q, J = 7.0 Hz, rotamère A, NCH₂CH₃), 2.18 (3H, s, rotamère A, CH₃CO), 2.05 (3H, s, rotamère B, CH₃CO), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, CH₃CH₂), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, CH₃CH₂).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 168.91, 137.17, 134.65, 126.56, 120.74, 119.45, 118.67, 108.46, 108.12, 101.98, 40.25, 39.67, 38.40, 28.90, 28.62, 20.82, 20.58, 12.39, 12.10.

SM (m/z) : 230 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₄H₁₈N₂O (M⁺) théorique : 230.1419; observée : 230.1414 ± 0.0007

Ester **67**

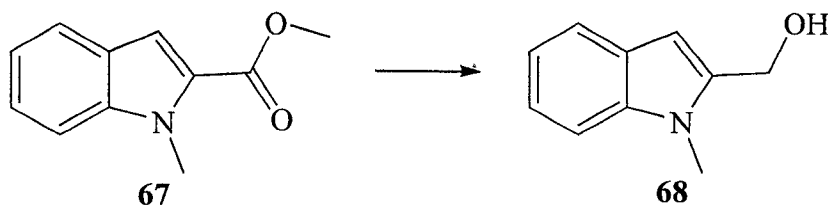


A une solution de l'acide indole-2-carboxylique (3.00 g, 19.0 mmol) dans l'acétonitrile (186 mL) ont été ajoutés le carbonate de potassium (15.40 g, 112.0 mmol), et l'iodométhane (5.8 mL, 93 mmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pour 24 h, puis refroidi. La solution a été filtrée et le filtrat a été évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9 :1) pour donner l'ester **67** sous forme d'un solide blanc (3.30 g, 94%).

P.F. : 95-96°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.43-7.32 (2H, m, H en 6 et en 7 sur indole), 7.26 (1H, s, H en 3 sur indole), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 4.10 (3H, s, CH₃N), 3.91 (3H, s, CH₃O).

Alcool **68**



A une solution de l'ester **67** (2.70 g, 14.0 mmol) dans le toluène (29 mL) à -40°C (acétonitrile/glacé sèche) a été ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans dichlorométhane, 34.2 mL, 34.3 mmol) sur 20 min. La solution a été agitée 20 min avant l'addition lente de méthanol (11 mL) suivie de 11 mL d'eau. Le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante (formation d'un précipité). La solution hétérogène a été filtrée, et le précipité a été rincé plusieurs fois au dichlorométhane. Dans une ampoule à décantation, le filtrat a été lavé avec de l'eau. La phase aqueuse a été extraite au dichlorométhane (1x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie

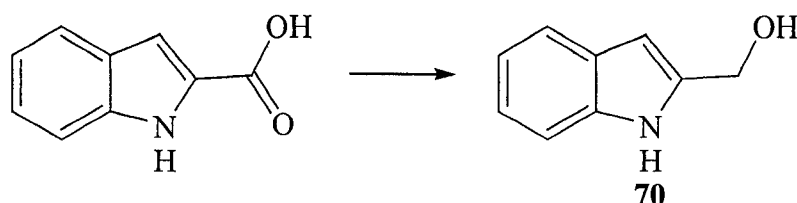
éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'alcool **68** sous forme de solide blanc (2.30 g, 100%).

P.F. : 101-102°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 4 sur indole), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 7 sur indole), 7.24 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 6 sur indole), 7.10 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 5 sur indole), 6.46 (1H, s, H en 3 sur indole), 4.82 (2H, s, CH₂OH), 3.82 (3H, s, CH₃N).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 145.65, 142.67, 132.12, 126.11, 125.27, 124.10, 114.53, 105.14, 60.83, 34.75.

Alcool **70**



A une solution de l'acide indole-2-carboxylique (1.00 g, 6.20 mmol) dans le tétrahydrofurane (16 mL) à 0°C, a été ajouté par portions l'aluminohydrure de lithium (446 mg, 12.4 mmol). La solution a été agitée 1 h à température ambiante avant l'addition de méthanol pour détruire l'excès d'hydrure. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (8 mL) a été ajoutée (formation d'un précipité blanc) et le mélange a été agité pour la nuit. La solution a été concentrée, la phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'alcool **70** sous forme de solide blanc (945 mg, 100%).

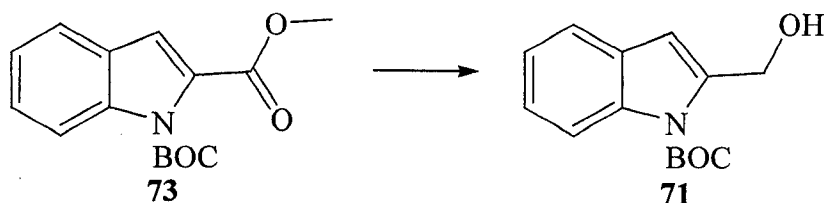
P.F. : 74-77°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.35 (1H, m, NH), 7.58 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.36 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 7 sur indole), 7.19 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 6 sur indole), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 6.41 (1H, s, H en 3 sur indole), 4.84 (2H, s, CH₂OH), 2.4-1.6 (1H, s large, OH).

SM (m/z) : 147 (M⁺)

Masse exacte pour C₉H₉NO (M⁺) théorique : 147.0684; observée : 147.0691 ± 0.0004

Alcool 71

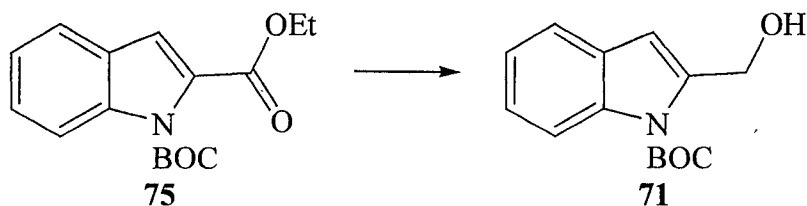


A une solution de l'ester **73** (13.90 g, 50.50 mmol) dans le toluène (100 mL) à -40°C (acétonitrile/glace sèche) a été ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans dichlorométhane, 121.2 mL, 121.2 mmol) sur 10 min.. La solution a été agitée 20 min avant l'addition lente de méthanol (50 mL) suivi de 40 mL d'eau. Le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante (formation d'un précipité). Le mélange hétérogène a été filtré et le précipité a été rincé plusieurs fois au dichlorométhane. Dans une ampoule à décantation, le filtrat a été lavé avec de l'eau. La phase aqueuse a été extraite au dichlorométhane (1x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3 à 1 :1) pour donner l'alcool **71** sous forme d'huile (12.00 g, 96%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H en 4 sur indole), 7.52 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H en 7 sur indole), 7.32-7.20 (2H, m, H en 5 et en 6 sur indole), 6.59 (1H, s, H en 3 sur indole), 4.81 (2H, s, CH₂OH), 1.73 (9H, s, (CH₃)₃C).

SM (m/z) : 247 (M^+)

Alcool 71

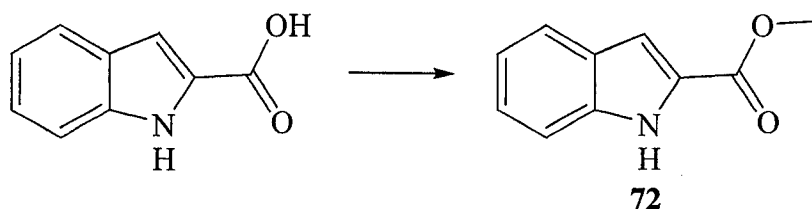


A une solution de l'ester **75** (500 mg, 1.70 mmol) dans le toluène (3.5 mL) à -40°C (acétonitrile/glace sèche) a été ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans dichlorométhane, 4.1 mL, 4.1 mmol) sur 10 min. La solution a été agitée 20 min avant l'addition lente de méthanol (2 mL) suivi de 1 mL d'eau. Le mélange réactionnel a été agité 15 min à température ambiante (formation d'un précipité). La solution hétérogène a été filtrée, et le précipité a été rincé plusieurs fois au dichlorométhane. Dans une ampoule à décantation, le filtrat a été lavé avec de l'eau. La phase aqueuse a été extraite au dichlorométhane (1x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie

éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 :2 à 1 :1) pour donner l'alcool **71** sous forme d'huile (354 mg, 83%).

Caractérisation : référer à la p.92 (**73**→**71**)

Ester **72**



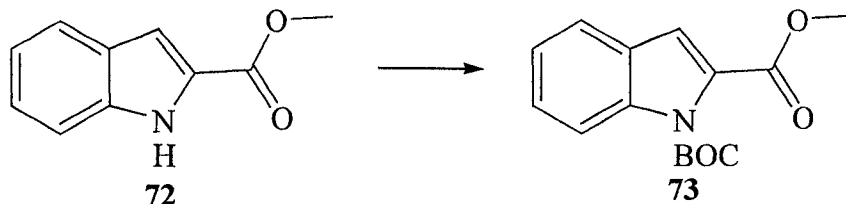
A une solution de l'acide indole-2-carboxylique (2.00 g, 12.0 mmol) dans l'éther diéthylique (125 mL) à température ambiante, a été ajoutée une solution de diazométhane, en solution dans l'éther diéthylique, jusqu'à la persistance de la couleur jaune. De l'azote gazeux a été bullé dans la solution pour chasser l'excès de diazométhane jusqu'à incolore. La solution a été séchée avec du sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée pour donner l'ester **72** sous forme d'un solide blanc (2.30 g, 100%).

P.F. : 148-149°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.31 (1H, s large, NH), 7.71 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.45 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 7 sur indole), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 6 sur indole), 7.26 (1H, s, H en 3 sur indole), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 3.98 (3H, s, CH₃O).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 162.66, 136.98, 127.47, 127.08, 125.40, 122.61, 120.80, 111.94, 108.83, 52.09.

Indole protégé **73**



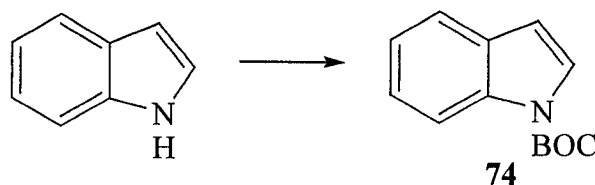
A une solution de l'amine **72** (10.90 g, 62.00 mmol) dans l'acétonitrile (207 mL) à température ambiante ont été ajoutés la *N,N*-diméthylaminopyridine (757 mg, 6.20 mmol) et le dicarbonate de di-tert-butyle (17.1 mL, 74.4 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pour la nuit avant l'ajout d'eau. L'acétonitrile a été évaporé, la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut

a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9 :1 à 8 :2) pour donner le carbamate **73** sous forme d'un solide blanc (17.00 g, 100%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 4 sur indole), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz, H en 7 sur indole), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 6 sur indole), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz, H en 5 sur indole), 7.11 (1H, s, H en 3 sur indole), 3.92 (3H, s, CH₃O), 1.62 (9H, s, (CH₃)₃C).

SM (m/z) : 275 (M⁺)

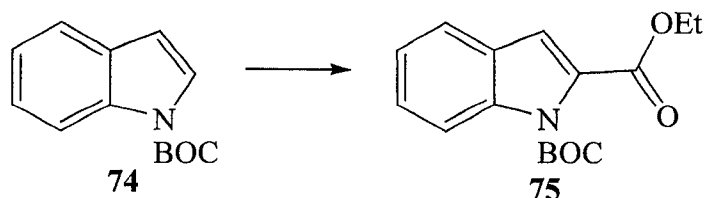
Indole protégé **74**



A une solution de l'indole (2.00 g, 17.0 mmol) dans l'acétonitrile (57 mL) à température ambiante ont été ajoutés la *N,N*-diméthylaminopyridine (208 mg, 1.70 mmol) et le dicarbonate de di-tert-butyle (4.7 mL, 21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 2 h. avant l'ajout d'eau. L'acétonitrile a été évaporé, la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner le carbamate **74** sous forme d'un solide blanc (4.10 g, 100%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.61-7.56 (2H, m, H en 2 et en 7 sur indole), 7.32 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 6 sur indole), 7.23 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 6.57 (1H, d, J = 3.5 Hz, H en 3 sur indole), 1.68 (9H, s, (CH₃)₃C).

Ester **75**



A une solution du tert-butyllithium (1.41 M dans le pentane, 1.8 mL, 2.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à -78°C, a été ajouté l'indole protégé **74** (500 mg, 2.30 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (1 mL). Un 1 mL supplémentaire de solvant a été employé pour le rincage. La

solution a été agitée 40 min avant de l'ajouter à une solution de chloroformate d'éthyle (1.8 mL, 18 mmol) dans le tétrahydrofurane (7 mL) à -78°C , à l'aide d'une canule enrobée de papier d'aluminium contenant de la glace sèche (pour ne pas détruire l'anion). Le mélange réactionnel a été agité 1 h 30 min à -78°C , puis 30 min à température ambiante. De l'eau a été ajoutée, et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :0 à 7 :3) pour donner l'ester **75** sous form d'un solide blanc (500 mg, 75%).

IR (film, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 2987.59, 2935.36, 1745.34, 1741.12

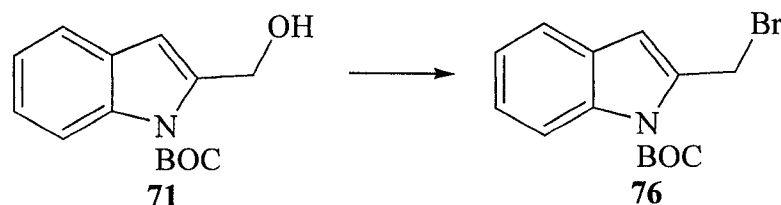
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 4 sur indole), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 7 sur indole), 7.41 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H en 6 sur indole), 7.26 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H en 5 sur indole), 7.10 (1H, s, H en 3 sur indole), 4.38 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, CH_2CH_3), 1.62 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 161.89, 149.35, 138.00, 130.89, 127.53, 126.69, 123.26, 122.10, 114.72, 84.51, 66.01, 61.34, 27.83, 14.24.

SM (m/z) : 289 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^+) théorique : 289.1314; observée : 289.1298 ± 0.0008

Bromure **76**

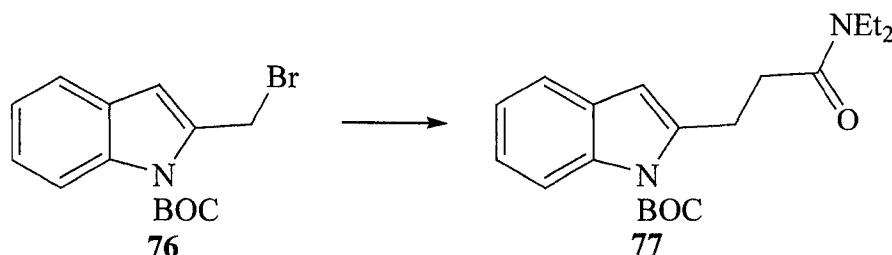


A une solution de l'alcool **71** (5.00 g, 20.2 mmol) dans le dichlorométhane (250 mL) à température ambiante, ont été ajoutés le bromure de lithium anhydre (17.60 g, 202.0 mmol) suivi de la triéthylamine (4.5 mL, 32 mmol) et du chlorure de méthanesulfonyle (2.5 mL, 32 mmol). La solution a été agitée 24 h avant d'ajouter du dichlorométhane. Dans une ampoule à décantation, la solution a été lavée successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses ont été extraites au dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite avant d'être redissous dans l'acétonitrile (200 mL). Du bromure de lithium anhydre (17.60 g, 202.0 mmol) a été ajouté et la solution a été agitée 24 h à température ambiante. Le mélange réactionnel a été concentré, suspendu dans un

mélange dichlorométhane/eau (1 :1) et a été transféré dans une ampoule à décantation. Les phases ont été séparées et la phase organique a été lavée à l'eau. Les phases aqueuses ont été réextraites au dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (9 :1 à 8 :2) pour donner le bromure **76** sous forme d'huile (5.00 g, 82%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.17 (1H, d, J = 8.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.51 (1H, d, J = 7.0 Hz, H en 7 sur indole), 7.33 (1H, t, J = 7.0 Hz, H en 6 sur indole), 7.26-7.20 (1H, m, H en 5 sur indole), 6.71 (1H, s, H en 3 sur indole), 4.94 (2H, s, ArCH₂Br), 1.73 (9H, s, (CH₃)₃C).

Amide **77**



A une solution de diisopropylamine (11.7 mL, 83.4 mmol) dans 200 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (2.38 M/hexanes, 33.4 mL, 79.5 mmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition de diéthylacétamide (9.9 mL, 80 mmol). Le mélange a été agité 1 h à température ambiante et refroidie à -78°C avant l'addition de tétrachlorocuprate(II) de lithium (0.1 M dans le tétrahydrofurane, 79 mL, 7.9 mmol) suivie d'une solution du bromure **76** (12.30 g, 39.70 mmol) dans 191 mL de tétrahydrofurane. 2x3 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage. Le mélange réactionnel a été agité 4 h à 0°C , puis à température ambiante pour La nuit. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3 à 1 :1) pour donner l'amide **77** sous forme d'un solide jaune (13.10 g, 96%).

IR (film, $\nu\text{ cm}^{-1}$) : 2980.59, 2935.36, 1726.34, 1650.12

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.43 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 7 sur indole), 7.24-7.14 (2H, m, H en 5 et en 6 sur indole), 6.38 (1H, s, H

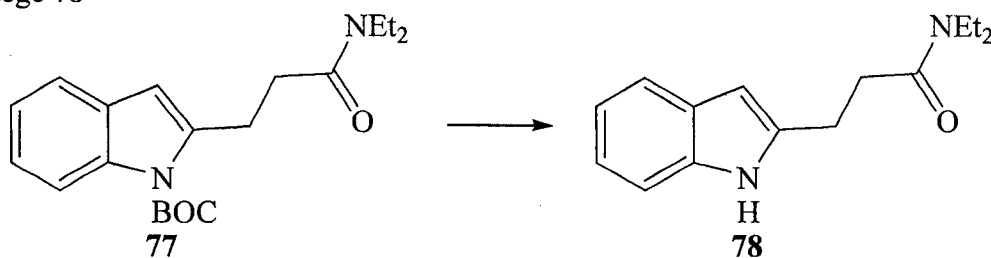
en 3 sur indole), 3.42-3.26 (6H, m, 2x NCH_2CH_3 et ArCH_2CH_2), 2.73-2.68 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.68 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.17-1.08 (6H, m, 2x CH_3CH_2).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 170.88, 150.43, 141.05, 136.59, 129.21, 123.39, 122.61, 119.77, 115.56, 107.73, 83.86, 41.80, 40.12, 32.94, 28.38, 26.08, 14.24, 13.08.

SM (m/z) : 344 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) théorique : 344.2100; observée : 344.2092 \pm 0.0010

Indole protégé **77**



L'indole protégé **77** (2.79 g, 8.10 mmol) a été chauffée à 200°C pendant 15 min (dégagement gazeux). Le produit a été refroidi à la température ambiante avant d'être purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'indole **78** sous forme d'un solide jaune (2.24 g, >100%).

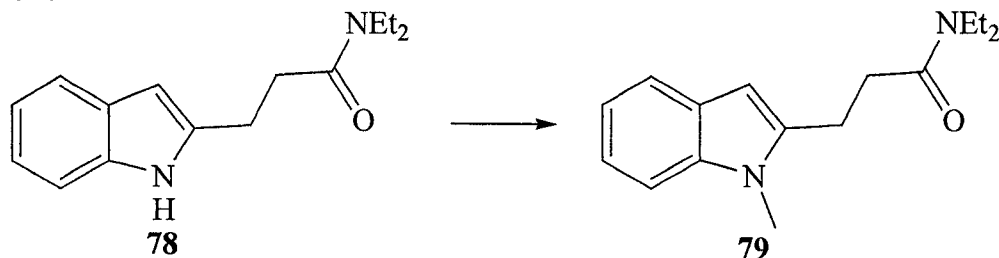
IR (film, ν cm^{-1}) : 3500-3100, 2972.99, 2932.36, 1628.46.

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 9.33 (1H, m, NH), 7.51 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 4 sur indole), 7.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 7 sur indole), 7.11-7.01 (2H, m, H en 5 et en 6 sur indole), 6.20 (1H, s, H en 3 sur indole), 3.42 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 3.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_3), 3.11 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.70 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.19-1.10 (6H, m, 2x CH_3CH_2).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 171.98, 139.76, 136.07, 128.50, 120.80, 119.64, 119.18, 110.77, 99.13, 42.51, 42.00, 40.57, 40.12, 33.33, 28.02, 23.36, 14.05, 13.14, 12.82.

SM (m/z) : 244 (M^+)

Indole méthylé **79**



A une solution d'hydroxyde de sodium 50% dans l'eau (15 mL) ont été ajoutés le sulfate de tétrabutylammonium (3.10 g, 9.00 mmol), l'iodométhane (840 μ l, 13.5 mmol) ainsi que 30 mL de benzène. L'indole **78** (2.2 g, 9.0 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel. La solution a été agitée à 40°C pendant 24 h. De l'eau a été ajouté et le mélange biphasique a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 : 1) pour donner l'indole N-méthylé **79** sous forme d'huile (1.90 g, 83%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2971.46, 2932.10, 1641.44.

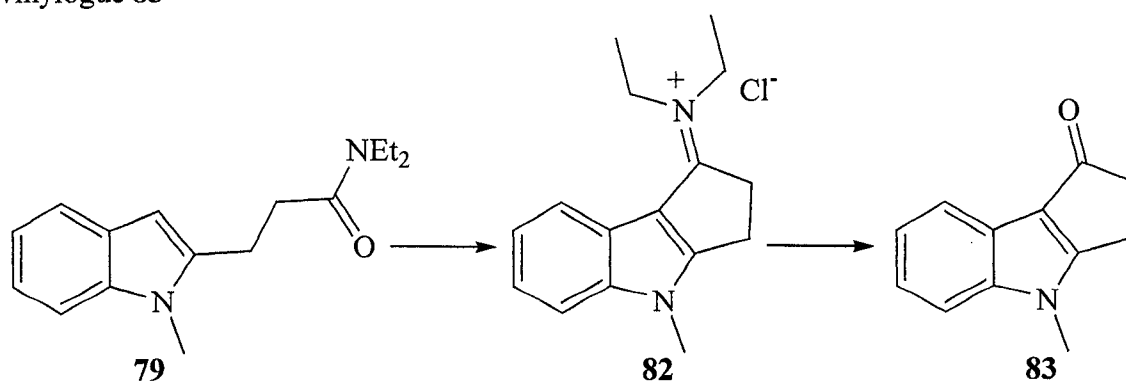
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 7.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H en 4 sur indole), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H en 7 sur indole), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H en 6 sur indole), 7.07 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H en 5 sur indole), 6.25 (1H, s, H en 3 sur indole), 3.71 (3H, s, CH₃N), 3.42 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH₂CH₃, rotamère A), 3.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH₂CH₃, rotamère B), 3.16-3.10 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.78-2.72 (2H, m, CH₂CH₂CO), 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂, rotamère A), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂, rotamère B).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 170.69, 140.41, 137.50, 127.85, 120.74, 119.77, 119.31, 108.90, 98.42, 41.93, 40.38, 33.39, 32.03, 29.45, 23.30, 22.46, 14.37, 13.21.

SM (m/z) : 258 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) théorique : 258.1732; observée : 258.1725 ± 0.0008

Amide vinylogue **83**



Isolement et caractérisation de l'intermédiaire iminium **82** A une solution de l'amide **79** (100 mg, 390 μ mol) dans le toluène (3.9 mL) à température ambiante, a été ajouté l'oxychlorure de phosphore (43

μl, 0.46 mmol) avant d'être portée à reflux pour la nuit. La solution a été refroidie à température ambiante et a été évaporée à sec pour donner le chlorure d'iminium **82** sous forme solide.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.63 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 4 sur indole), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz, H en 7 sur indole), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 6 sur indole), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz, H en 5 sur indole), 4.14 (2H, q, J = 7.5 Hz, NCH₂CH₃, rotamère A), 3.89-3.82 (5H, m, CH₃N et NCH₂CH₃, rotamère B), 3.73-3.72 (2H, m, CH₂CH₂C=N+), 3.43-3.40 (2H, m, CH₂CH₂C=N+), 1.58 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₃CH₂, rotamère A), 1.49 (3H, t, J = 7.5 Hz, CH₃CH₂, rotamère B).

SM (m/z) : 240 (M⁺)

Procédure avec l'oxychlorure de phosphore : A une solution de l'amide **79** (100 mg, 390 μmol) dans le dichloroéthane (3.9 mL) à température ambiante, a été ajouté l'oxychlorure de phosphore (43 μl, 0.46 mmol) avant d'être portée à reflux pour la nuit. La solution a été refroidie à température ambiante et a été évaporée à sec. L'iminium **82** a été redissous dans un mélange de tétrahydrofurane (2 mL) et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 3N (2 mL). La solution a été agitée pour la nuit. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (9.8 :0.2) pour donner le produit de cyclisation **83** sous forme d'un solide (60 mg, 78%).

Procédure avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique : A une solution de l'amide **79** (100 mg, 390 μmol) dans le dichlorométhane (3.9 mL) à température ambiante, ont été ajoutés la *N,N*-diméthylaminopyridine (47 mg, 0.39 mmol) puis l'anhydride trifluorométhanesulfonique (130 μL, 770 μmol). La solution a été agitée 2 h à température ambiante avant d'être portée à reflux pour la nuit. La solution a été refroidie à température ambiante et a été évaporée à sec. L'iminium **82** a été redissous dans un mélange de tétrahydrofurane (2 mL) et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 3N (2 mL). La solution a été agitée pour la nuit. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (9.8 :0.2) pour donner le produit de cyclisation **83** sous forme d'un solide (64 mg, 89%).

P.F. : 209-210°C

IR (film, ν cm^{-1}) : 3001.67, 2935.27, 1669.76, 1666.18

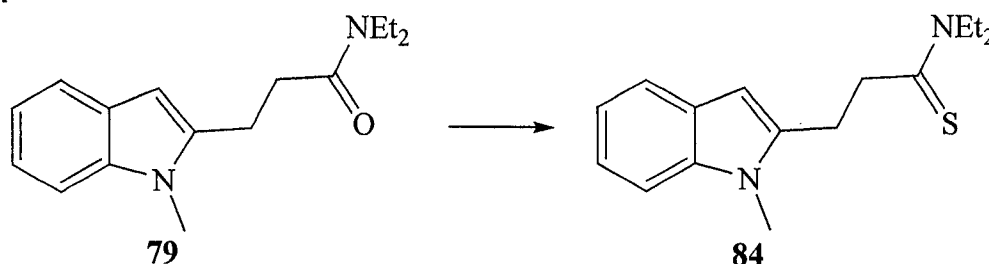
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.94 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H en 4 sur indole), 7.33-7.24 (3H, m, H en 5,6 et 7 sur indole), 3.76 (3H, s, CH₃N), 3.08-2.99 (4H, m, CH₂CH₂CO).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 195.14, 168.10, 142.99, 123.26, 122.23, 121.38, 120.87, 119.25, 109.93, 40.77, 30.48, 20.45.

SM (m/z) : 185 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (M^+) théorique : 185.0841; observée : 185.0844 ± 0.0005

Thioamide **84**

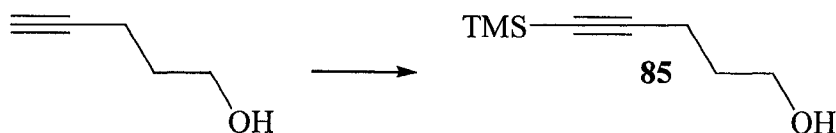


A une solution de l'amide **79** (100 mg, 390 μmol) dans le toluène (3.9 mL) à température ambiante, a été ajouté le réactif de Lawesson (156 mg, 390 μmol). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pour la nuit avant d'être évaporé à sec. Le résidu a été redissous dans 4 mL de tétrahydrofurane et 4 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 3N, et la solution a été agitée pour la nuit. Le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner le thioamide **84** sous forme solide (51 mg, 48%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 7.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 4 sur indole), 7.28 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H en 7 sur indole), 7.17 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H en 6 sur indole), 7.07 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H en 5 sur indole), 4.02 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH₂CH₃, rotamère A), 3.71 (3H, s, CH₃N), 3.52 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, NCH₂CH₃, rotamère B), 3.33-3.28 (2H, m, CH₂CH₂CS), 3.13-3.08 (2H, m, CH₂CH₂CS), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂).

SM (m/z) : 274 (M^+)

Alcyne protégé **85**



A une solution de 4-pentyn-1-ol (1.00 g, 11.9 mmol) dans le tétrahydrofurane (24 mL) à 0°C, a été ajouté le bromure d'éthylmagnésium (1 M dans le tétrahydrofurane, 29.7 mL, 29.7 mmol) sur 5 min. La solution a été agitée 1 h à 0°C puis 2 h à température ambiante avant d'être refroidie à 0°C. Au mélange réactionnel, a été ajouté le chlorure de triméthylsilyle (4.5 mL, 36 mmol) et la solution a été agitée 1 h à 0°C puis 1 h à température ambiante. La solution a été ajoutée à un mélange d'éther diéthylique (25 mL) et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (25 mL), et a été agitée 1 h. La solution a été extraite à éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 :2 à 0 :1) pour donner l'alcool **85** sous forme d'huile incolore (1.86 g, 100%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 3700-3100, 2958.32, 2899.14, 1249.25.

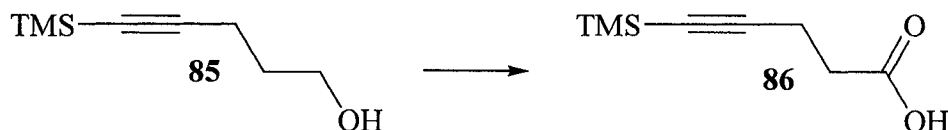
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.76 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂OH), 2.35 (2H, t, J = 6.0 Hz, C≡CCH₂), 1.77 (2H, qn, J = 6.0 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.64 (1H, s large, CH₂OH), 0.14 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 106.63, 85.09, 61.54, 31.13, 16.44, 0.01.

SM (m/z) : 141 (M-CH₃)⁺

Masse exacte pour C₇H₁₃OSi (M-CH₃)⁺ théorique : 141.0736; observée : 141.0721 ± 0.0004

Acide **86**



A une solution de l'alcool **85** (1.76 g, 11.3 mmol) dans l'acétonitrile (56 mL) à température ambiante, ont été ajoutés un tampon phosphate pH=6 (38 mL), le Tempo (123 mg, 790 μmol) et une solution de chlorite de sodium (2.60 g, 28.2 mmol) dans 11 mL d'eau. Au mélange réactionnel, a été ajoutée une solution d'eau de javel (5.2%, 484 μL , 340 μmol) dans 6 mL d'eau. La solution mauve a été agitée durant 6 h avant d'être extraite à l'acétate d'éthyle (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie

éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes, d'acétate d'éthyle et d'acide acétique (6 :4 : 0.1) pour donner l'acide **86** sous forme d'huile (1.80 g, 93%).

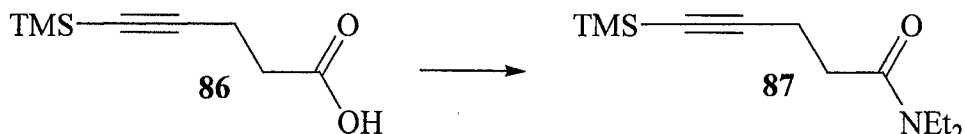
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 2.64-2.51 (4H, m, CH₂CH₂), 0.14 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 178.38, 104.50, 85.54, 33.33, 15.34, -0.06.

SM (m/z) : 155 (M-CH₃)⁺

Masse exacte pour C₇H₁₁O₂Si (M-CH₃)⁺ théorique : 155.0528 ; observée : 155.0525 ± 0.0005

Amide **87**



A une solution de l'acide **86** (1.80 g, 10.5 mmol) dans le dichlorométhane (105 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (1.56 g, 11.6 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (2.17 g, 10.5 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de la diéthylamine (1.3 mL, 13 mmol) et de la triéthylamine (2.9 mL, 21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 7 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et la phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (1 :1) pour donner l'amide **87** sous forme d'huile (2.10 g, 89%).

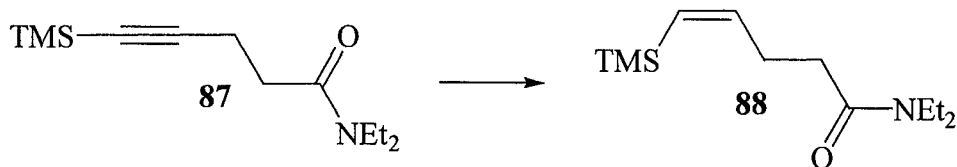
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, mélange de rotamères, δ ppm) : 3.33-3.22 (4H, m, rotamères A et B, 2x NCH₂CH₃), 2.52-2.41 (4H, m, rotamères A et B, CH₂CH₂), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, NCH₂CH₃), 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, NCH₂CH₃), 0.06 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 170.10, 106.18, 84.70, 41.87, 40.22, 32.03, 16.09, 14.27, 13.01, -0.03.

SM (m/z) : 225 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₂H₂₃NOSi (M⁺) théorique : 225.1549; observée : 225.1544 ± 0.0007

Vinylsilane **88**



A une solution d'un complexe borane-diméthylsulfure (2 M dans le tétrahydrofurane, 333 μ L, 670 μ mol) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à 0°C, a été ajouté le cyclohexène (135 μ L, 1.33 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pour 2 h 30 min avant d'être refroidie à 0°C. Une solution de l'amide **87** (100 mg, 440 μ mol) dans le tétrahydrofurane (0.5 mL) a été ajoutée au mélange réactionnel (0.5 mL de solvant supplémentaire a été employé pour le rinçage). La solution a été agitée à température ambiante pour 3 h 30 min avant d'être refroidie à 0 °C. De l'acide acétique glaciale (64 μ L, 1.1 mmol) a été ajouté à la solution avant d'être agitée pour la nuit. La solution a été ajoutée à une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (10 mL) et a été diluée avec 20 mL d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 :2) pour donner le vinylsilane **88** sous forme d'huile incolore (21 mg, 21%).

IR (film, ν cm^{-1}) : 2962.14, 2896.87, 1651.21.

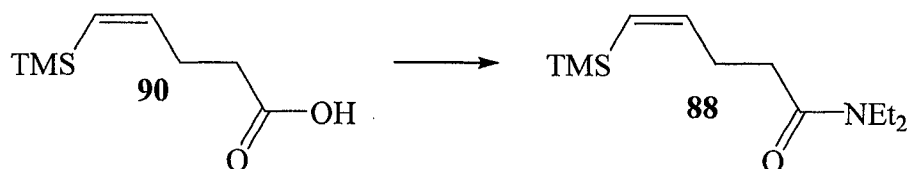
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.31 (1H, dt, J = 14.5 Hz et 7.0 Hz, HC=CHCH₂), 5.53 (1H, d, J = 14.5 Hz, HC=CHCH₂), 3.37 (2H, q, J = 7.0 Hz, rotamère A, NCH₂CH₃), 3.29 (2H, q, J = 7.0 Hz, rotamère B, NCH₂CH₃), 2.49-2.32 (4H, m, rotamère A et B, CH₂CH₂CO), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère A, NCH₂CH₃), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz, rotamère B, NCH₂CH₃), 0.12 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 171.07, 147.39, 130.05, 41.80, 39.99, 32.87, 29.12, 14.24, 13.01, 0.07.

SM (m/z) : 227 (M⁺)

Masse exacte pour C₁₂H₂₅NOSi (M⁺) théorique : 227.1705; observée : 227.1709 \pm 0.0007

Vinylsilane **88**



A une solution de l'acide **90** (1.80 g, 10.4 mmol) dans le dichlorométhane (105 mL) à 0°C ont été ajoutés le 1-hydroxybenzotriazole (1.55 g, 11.5 mmol) puis le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (2.16 g, 10.4 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C avant l'addition de la diéthylamine (1.3 mL, 13 mmol) et de la triéthylamine (2.9 mL, 21 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 7 h à la température ambiante. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et la phase aqueuse

résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (8 :2) pour donner l'amide **88** (1.80 g, 76%).

Caractérisation : référer à la p.102 (**87**→**88**)

Vinylsilane **89**



A une solution de l'alkyne **85** (2.00 g, 12.8 mmol) dans l'éther diéthylique (64 mL) à température ambiante, a été ajouté l'hydrure de diisobutylaluminium (1 M dans dichlorométhane, 30.7 mL, 30.7 mmol) sur 10 min. La solution a été agitée 15 min à température ambiante avant d'être chauffée à 40°C pendant 6 h. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (64 mL) a été ajoutée avec précaution. Le mélange réactionnel a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (2x), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1x) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x). Les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le vinylsilane **89** sous forme d'huile (2.00 g, 99%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.31 (1H, dt, J = 14.0 Hz et 7.0 Hz, HC=CHCH₂), 5.51 (1H, d, J = 14.0 Hz, HC=CHCH₂), 3.67 (2H, t, J = 6.5 Hz, CH₂OH), 2.21 (2H, q, J = 7.0 Hz, =CHCH₂CH₂), 1.67 (2H, qn, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.34 (1H, s large, CH₂OH), 0.14 (9H, s, (CH₃)₃Si).

SM (m/z) : 143 (M-CH₃)⁺

Masse exacte pour C₇H₁₅OSi (M-CH₃)⁺ théorique : 143.0892; observée : 143.0895 ± 0.0004

Acide **90**

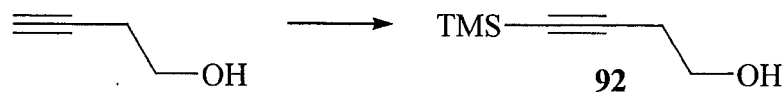


A une solution de l'alcool **89** (100 mg, 630 μmol) dans l'acétone à 0°C, a été ajouté le réactif de Jones jusqu'à ce que la couleur orange persiste. La solution a été agitée 2 h 30 min à température ambiante avant l'ajout d'isopropanol pour réduire l'excès d'oxydant au chrome restant. La solution est redevenue verte et a été évaporée à sec. Le mélange réactionnel a été extrait au dichlorométhane (3x). Les phases

organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner l'acide **90** sous forme d'huile (107 mg, 98%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.30-6.20 (1H, dt, J = 14 Hz et 6.5 Hz, HC=CHCH₂), 5.58 (1H, d, J = 14.0 Hz, HC=CHCH₂), 2.49-2.40 (4H, m, CH₂CH₂CO₂H), 0.12 (9H, s, (CH₃)₃Si).

Alcool **92**



A une solution de 3-butyn-1-ol (3.00 g, 42.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (86 mL) à 0°C, a été ajouté le bromure d'éthylmagnésium (1 M dans le tétrahydrofurane, 100 mL, 100 mmol) sur 5 min. La solution a été agitée 1 h à 0°C puis 2 h à température ambiante avant d'être refroidie à 0°C. Au mélange réactionnel, a été ajouté le chlorure de triméthylsilyle (16.3 mL, 128 mmol) et la solution a été agitée 1 h à 0°C puis 1 h à température ambiante. La solution a été ajoutée à un mélange d'éther diéthylique (85 mL) et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (85 mL), et a été agitée 1 h. La solution a été extraite à éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x), séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange de pentane et d'éther diéthylique (7 :3) pour donner l'alcool volatil **92** (7.50 g, >100%, présence de solvant sur le spectre car on ne peut pas évaporer à sec sans perdre beaucoup de produit).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.71 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂OH), 2.50 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂CH₂OH), 0.15 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 103.46, 86.64, 65.80, 60.76, 24.08, 15.15, 0.01.

SM (m/z) : 127 (M-CH₃)⁺

Masse exacte pour C₆H₁₁OSi (M-CH₃)⁺ théorique : 127.0579; observée : 127.0571 ± 0.0004

Vinylsilane **93**

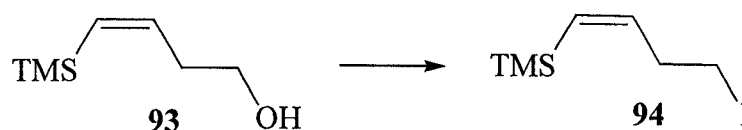


A une solution de l'alcyne **92** (1.00 g, 7.00 mmol) dans l'éther diéthylique (35 mL) à température ambiante, a été ajouté l'hydruure de diisobutylaluminium (1 M dans dichlorométhane, 16.9 mL, 16.9 mmol) sur 10 min. La solution a été agitée 15 min à température ambiante avant d'être chauffée à 40°C

pendant 6 h. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (35 mL) a été ajoutée avec précaution. Le mélange réactionnel a été extrait à l'éther diéthylique (3x). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N (2x), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1x) et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (1x). Les phases organiques ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange de pentane et d'éther diéthylique (7 :3) pour donner le vinylsilane volatil **93** (1.50 g, >100%, présence de solvant sur le spectre car on ne peut pas évaporer à sec sans perdre beaucoup de produit).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.29 (1H, dt, J = 14.5 Hz et 7.0 Hz, HC=CHCH₂), 5.69 (1H, d, J = 14.0 Hz, HC=CHCH₂), 3.68 (2H, t, J = 6.0 Hz, CH₂OH), 2.41 (2H, m, CH₂CH₂OH), 0.13 (9H, s, (CH₃)₃Si).

Iodure **94**

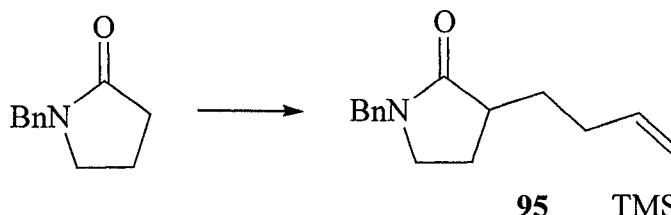


A une solution de l'alcool **93** (3.56 g, 24.7 mmol) dans le dichlorométhane (35 mL) à 0°C, ont été ajoutés la triphénylphosphine (6.40 g, 24.4 mmol), l'imidazole (2.01 g, 29.6 mmol) et l'iode (6.26 g, 24.7 mmol). La solution a été agitée 3 h à la température ambiante avant l'ajout de silice. Le mélange réactionnel a été évaporé à sec. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec du pentane pour donner l'iodure volatil **94** (6.80 g, >100%, présence de solvant sur le spectre car on ne peut pas évaporer à sec sans perdre beaucoup de produit).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 6.20 (1H, dt, J = 13.5 Hz et 7.0 Hz, HC=CHCH₂), 5.68 (1H, d, J = 13.5 Hz, HC=CHCH₂), 3.15 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂I), 2.73-2.66 (2H, q, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂I), 0.13 (9H, s, (CH₃)₃Si).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 146.10, 132.32, 36.95, 4.60, 0.07.

Vinylsilane **95**



A une solution de diisopropylamine (717 μL , 5.10 mmol) dans 26 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (2.08 M/hexanes, 2.3 mL, 4.7 mmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition de la *N*-benzylpyrrolidinone (755 μL , 4.70 mmol). Le mélange a été agité 1 h à température ambiante et refroidi à -20°C avant l'addition de tétrachlorocuprate(II) de lithium (0.1 M dans le tétrahydrofurane, 3.9 mL, 0.4 mmol). Le mélange réactionnel a été agité 30 min à -20°C avant l'addition d'une solution d'iodure **94** (1.00 g, 3.90 mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane (2x1 mL de solvant supplémentaire ont été employés pour le rinçage). Le mélange réactionnel a été agité 2 h à 0°C , puis à température ambiante pour la nuit. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3) pour donner le précurseur de cyclisation **95** sous forme d'huile (569 mg, 48%).

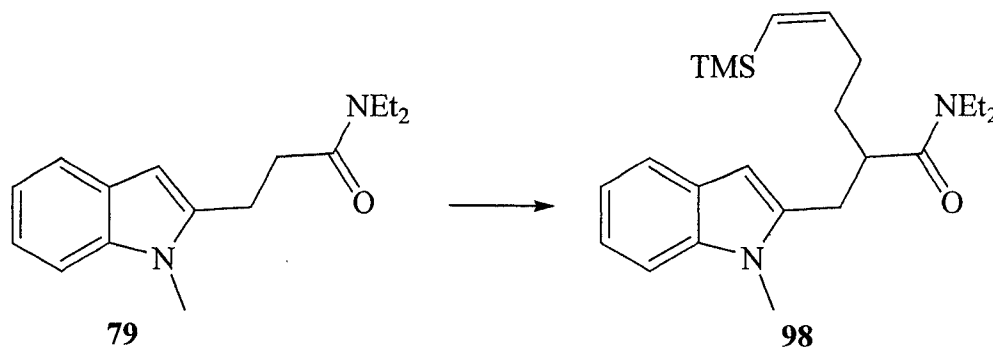
RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.32-7.20 (5H, m, ArCH_2N), 6.30 (1H, dt, $J = 14.0$ Hz et 7.0 Hz, $\text{HC}=\text{CHCH}_2$), 5.51 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, $\text{HC}=\text{CHCH}_2$), 4.45 (2H, m, ArCH_2N), 3.19-3.15 (2H, m, NCH_2CH_2), 2.47-2.44 (1H, m, NCOCH), 2.35-2.13 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ et NCH_2HCH), 2.05-1.90 (1H, m, $\text{HCHCH}_2\text{CH}=\text{}$), 1.72-1.57 (1H, m, (1H, m, NCH_2HCH), 1.53-1.34 (1H, m, $\text{HCHCH}_2\text{CH}=\text{}$), 0.11 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 176.38, 147.91, 136.59, 129.73, 128.63, 128.05, 127.47, 46.66, 44.78, 41.54, 31.39, 31.06, 24.92, 0.20.

SM (m/z) : 301 (M^+)

Masse exacte pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ (M^+) théorique : 301.1862; observée : 301.1859 ± 0.0009

Vinylsilane **98**



A une solution de diisopropylamine (53 μL , 0.38 mmol) dans 2 mL de tétrahydrofurane à -78°C a été ajouté le *n*-butyllithium (2.27 M/hexanes, 151 μL , 340 μmol). La solution a été agitée à 0°C pour 30 min puis a été refroidie à -78°C avant l'addition d'une solution de l'amide **79** (89 mg, 0.34 mmol) dans 0.5 mL de tétrahydrofurane. Un 0.5 mL supplémentaire a été employé pour le rinçage. Le mélange a été agité 1 h à température ambiante avant l'addition d'une solution d'iodure **94** (87 mg, 0.34 mmol) dans 2 mL de tétrahydrofurane (0.5 mL de solvant supplémentaire a été employé pour le rinçage). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pour la nuit. Une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium a été ajoutée et le tétrahydrofurane a été évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résultante a été extraite au dichlorométhane (3x). Les phases organiques combinées ont été séchées avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice avec un mélange d'hexanes et d'acétate d'éthyle (7 :3) pour donner le précurseur de biscyclisation **98** sous forme d'huile (9 mg, 7%).

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3 , mélange de rotamères, δ ppm) : 7.50 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H en 4 sur indole), 7.25 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H en 7 sur indole), 7.15 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H en 6 sur indole), 7.05 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H en 5 sur indole), 6.31-6.22 (2H, m, H en 3 sur indole et $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5.51 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, CH= CHCH_2), 3.66 (3H, s, CH₃N), 3.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, NCH₂CH₃), 3.17-3.04 (2H, m, NCH₂CH₃), 3.00-2.86 (2H, m, ArCH₂), 2.26-2.10 (2H, m, CH₂CH=CH), 1.93-1.86 (1H, m, CHCON), 1.69-1.62 (2H, m, CH₂CH₂CH=CH), 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂), 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃CH₂), 0.11 (9H, s, (CH₃)₃Si).

SM (m/z) : 384 (M^+)

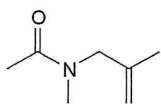
Masse exacte pour $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OSi}$ (M^+) théorique : 384.2597; observée : 384.2589 ± 0.0011

RÉFÉRENCES ET NOTES

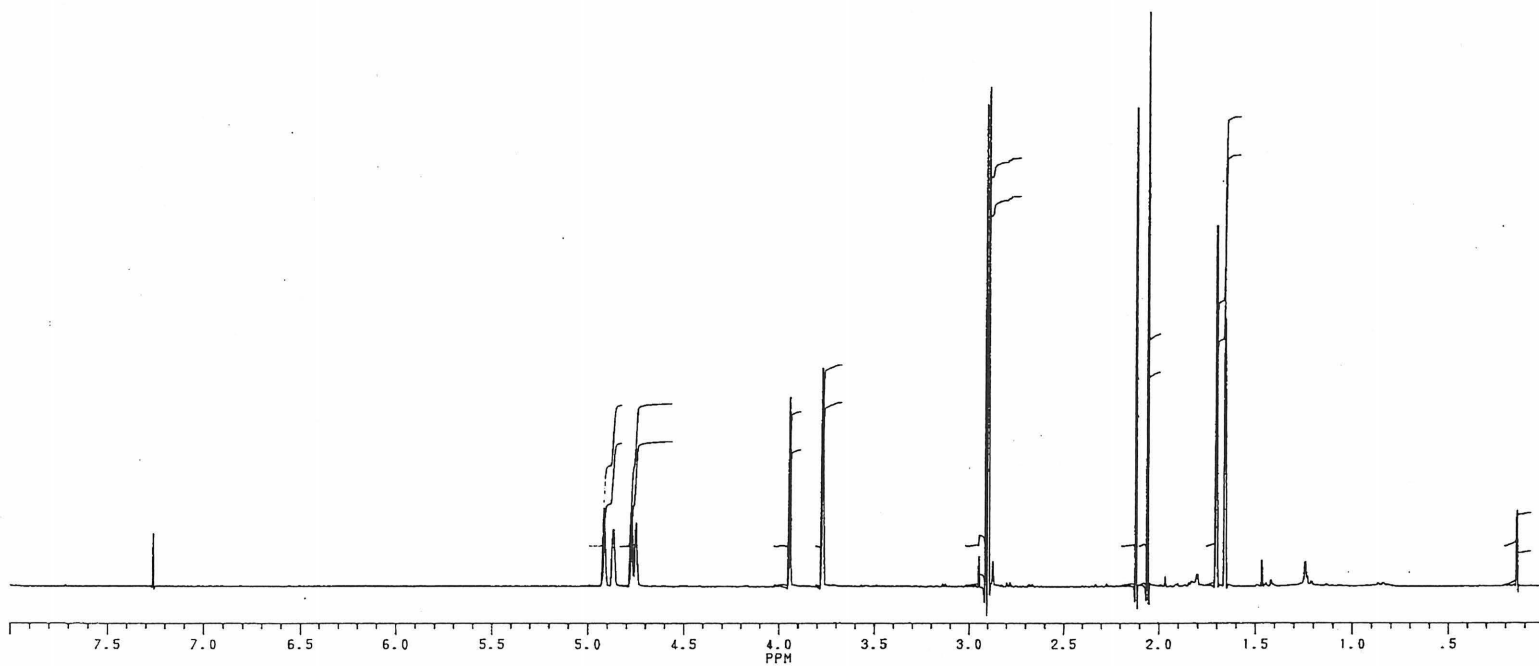
- ¹ March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; Smith, M.B.; March, J.; Wiley-Interscience, 5^{ième} édition, New York, 2001, pp.1189-1191.
- ² Deiters, A.; Martin, S.F. *Org. Lett.* **2002**, *19*, 3243-3245.
- ³ Magnus, P.; Gazzard, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3423-3443.
- ⁴ Jackson, A.H.; Shannon, P.V.R.; Wilkins, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4901-4904.
- ⁵ Charette, A.B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677-1680.
- ⁶ Charette, A.B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909.
- ⁷ Desmaële, D.; Mekouar, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890-3901.
- ⁸ Wang, Y.-C.; Georghiou, P.E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2675-2678.
- ⁹ Pappo, R.; Allen, D.S.; Lemieux, R.U. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701-1710.
- ¹⁰ Veysoglu, T.; Mitscher, L.A.; Swayze, J.K. *Synthesis* **1980**, 807-810.
- ¹¹ Siegel, S.; Smith, G.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6082-6087.
- ¹² Lidwine, C.-L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4491-4499.
- ¹³ Rama Rao, A.V.; Gurjar, M.K.; Islam, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *31*, 4993-4996.
- ¹⁴ Nishio, N.O.; Kashima, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1960**, *82*, 6082-6087.
- ¹⁵ Ireland, R.E.; Brown, R.Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1868-1880.
- ¹⁶ Fuchs, P.L.; Lee, S.W.; Smith, D.C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348-354.
- ¹⁷ a) Heathcock, C.H.; Davidsen, S.K.; Mills, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2531-2544. b) Mook, R.A.; Lackey, B.C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 23, 3969-3972.
- ¹⁸ Leete, E.; Bjorklund, J.A.; Couladis, M.M.; Kim, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9286-9292.
- ¹⁹ Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- ²⁰ Costello, G.; Saxton, J.E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 21, 6047-6069.
- ²¹ Singaram, B.; Goralski, C.T.; Fisher, G.B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 19, 5691-5695.
- ²² Tussa, L.; Lebreton, C. *Chem. Europ. J.* **1997**, *3*, 7, 1064-1070.
- ²³ Katritzky, A.R.; Long, Q.-H.; Lue, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 24, 8153-8160.
- ²⁴ Ghosez, L.; George-Koch, I.; Patiny, L.; Houtekie, M.; Bovy, P.; Nshimyumukiza, P.; Phan, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9207-9222.
- ²⁵ Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

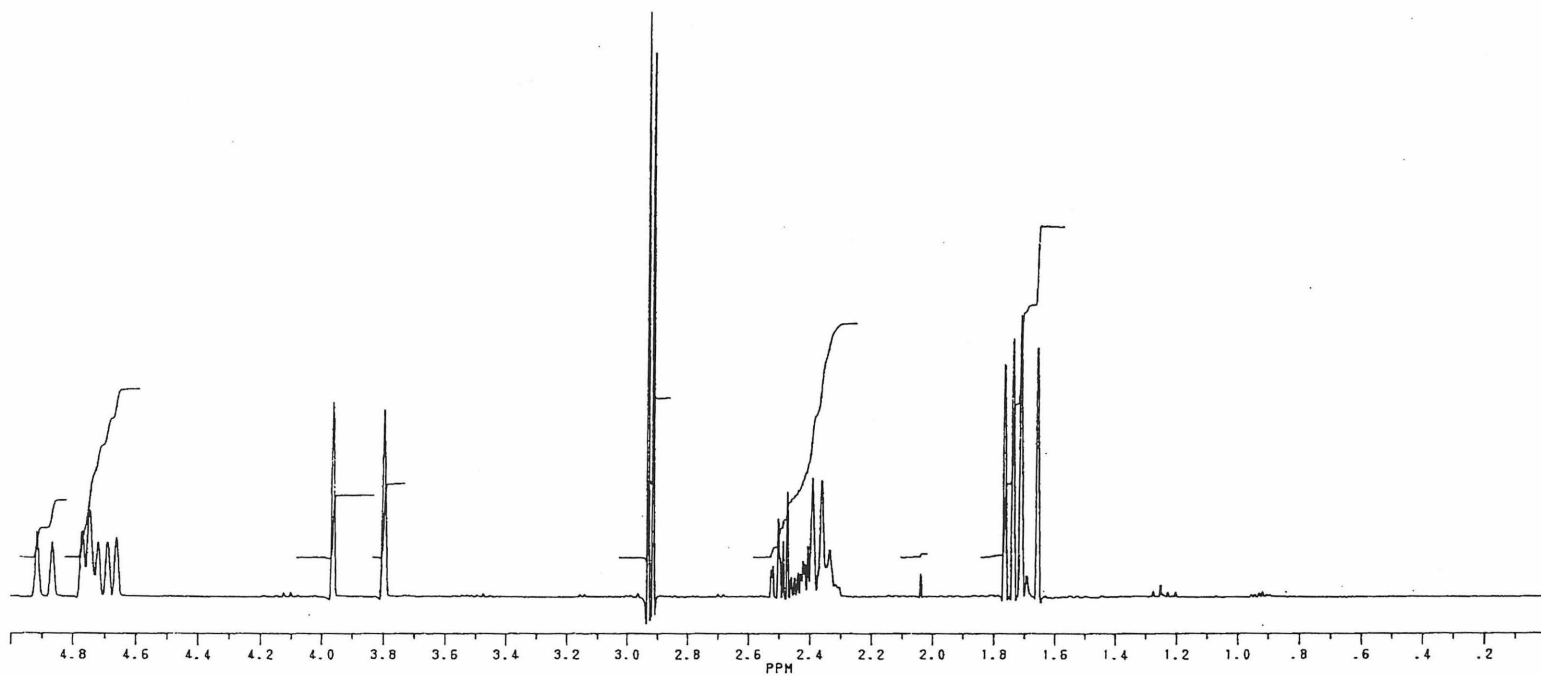
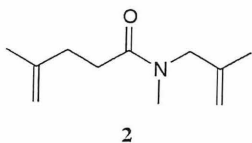
- ²⁶ Hasan, I.; Levy, A.B.; Fowler, F.W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157-164.
- ²⁷ Freed, J.D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 839-852.
- ²⁸ Padwa, A.; Hertzog, D.L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 23, 7072-7084.
- ²⁹ a) Minami, Toru; Yahiro, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4947-4950. b) Overman, L.E.; Malone, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993-6994.
- ³⁰ McGarvey, G.; Miller, R.B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 23, 4424-4431.
- ³¹ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.
- ³² Norin, T.; Björkling, F.; Unelius, C.R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 292-294.

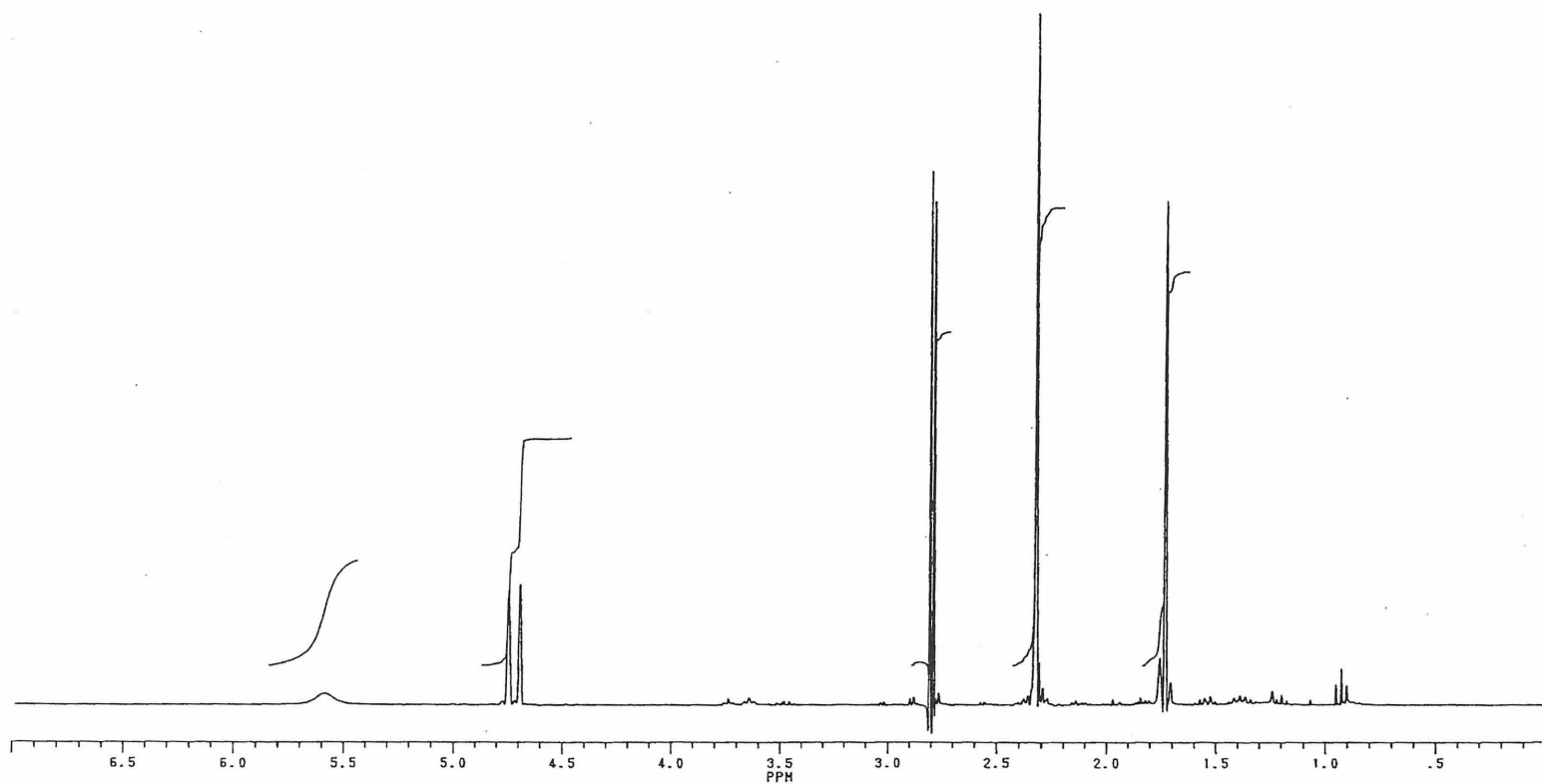
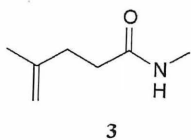
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

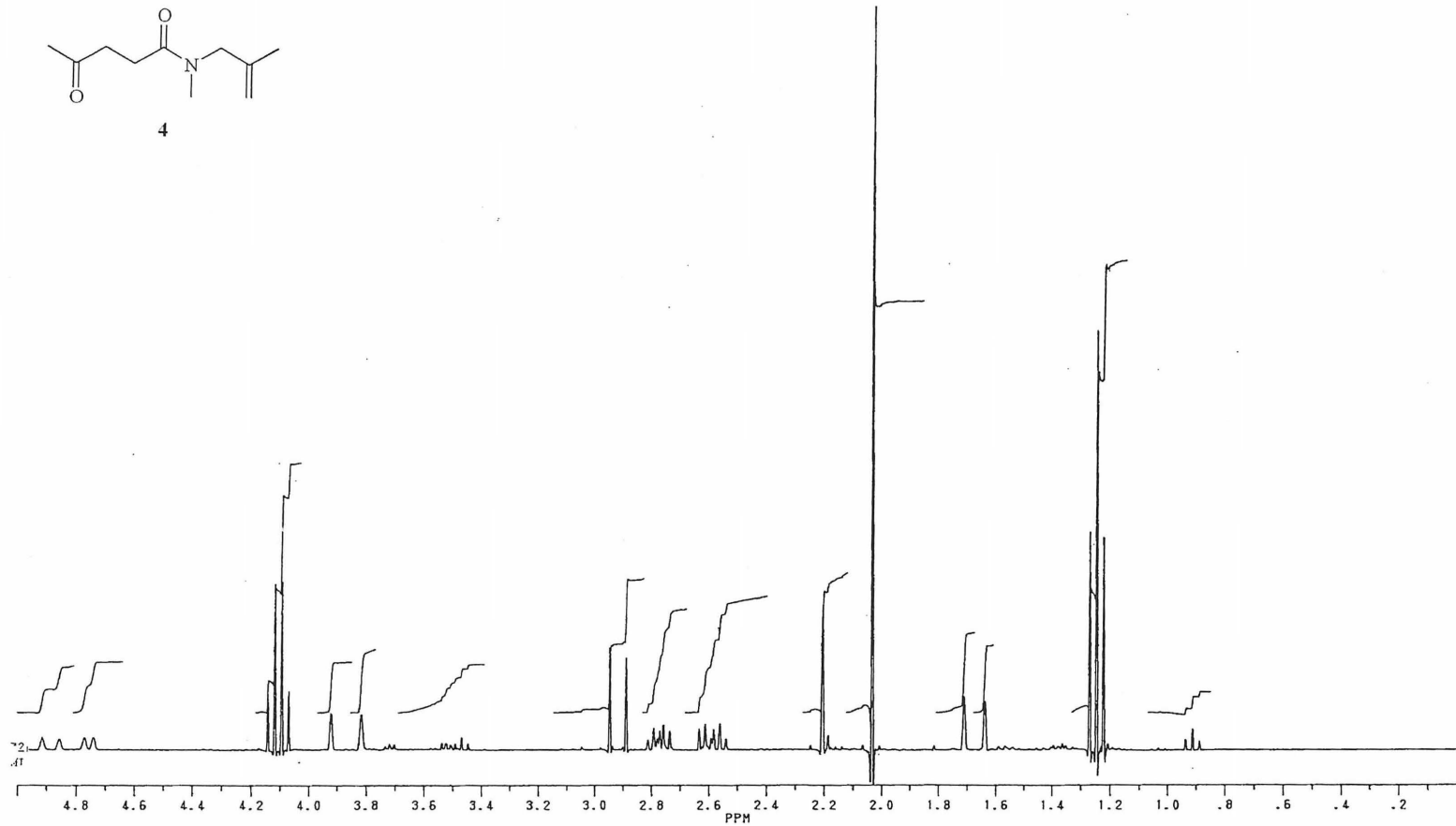
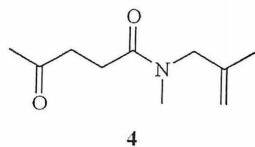


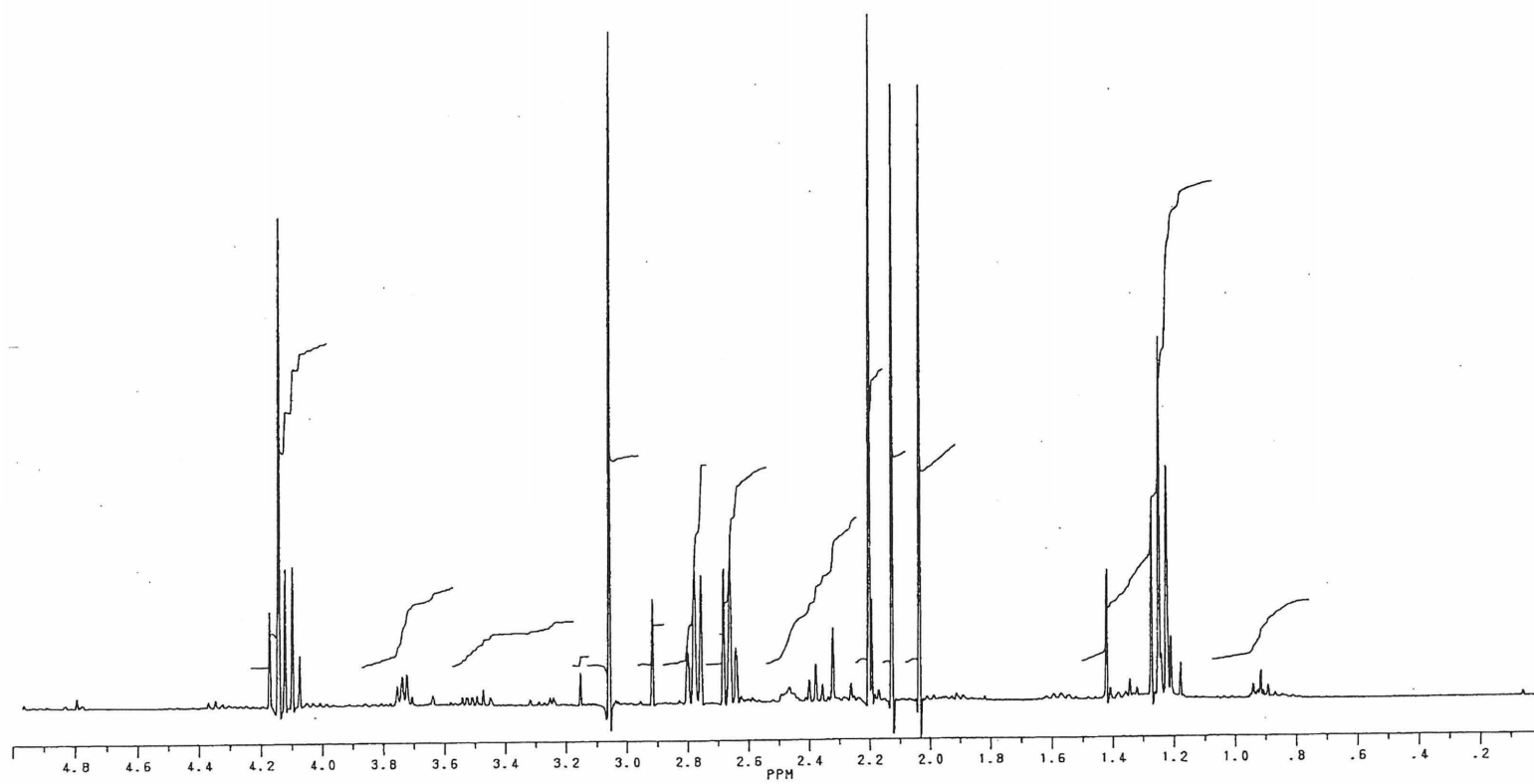
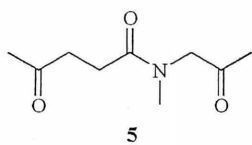
1

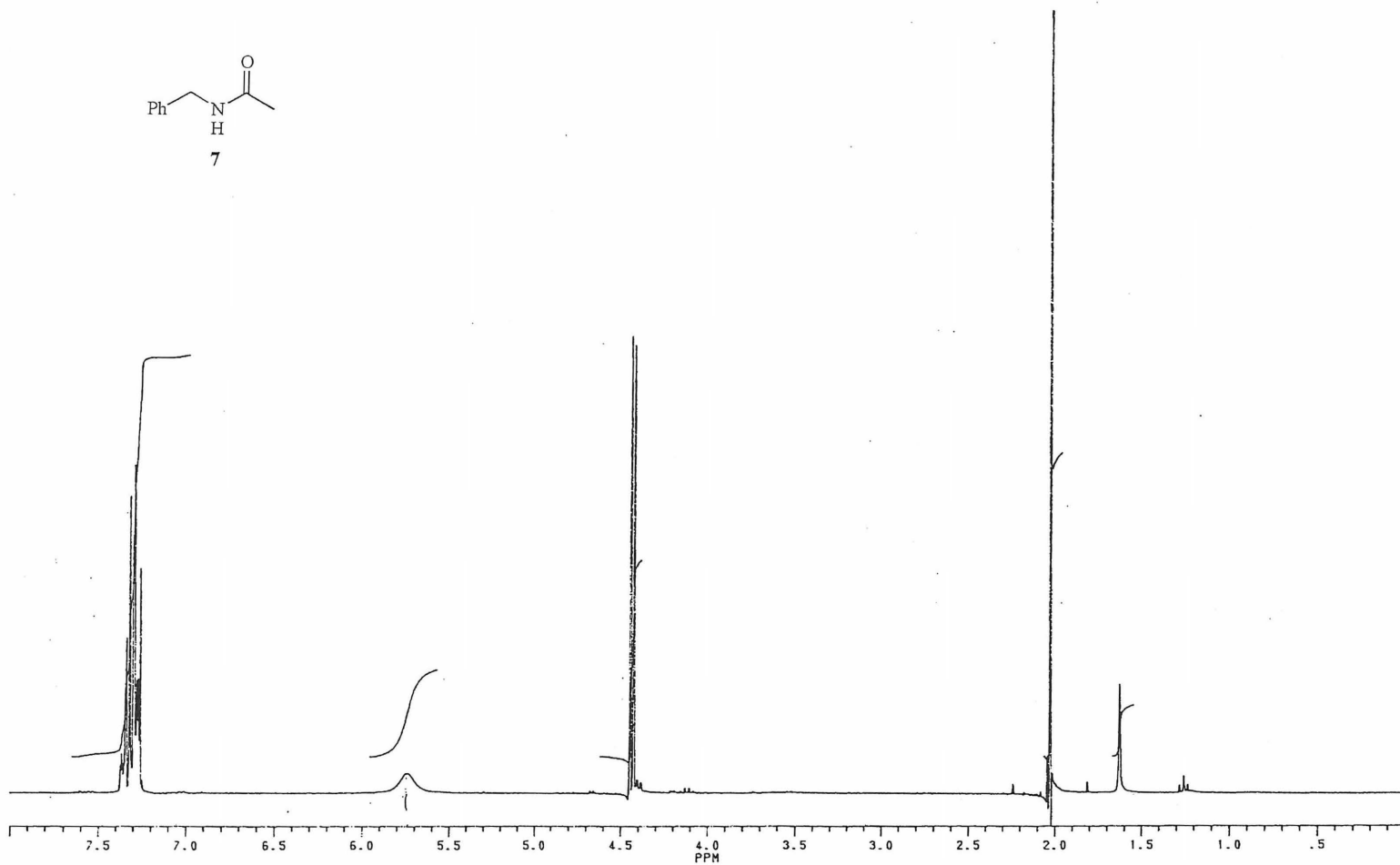
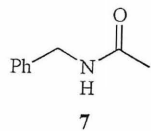


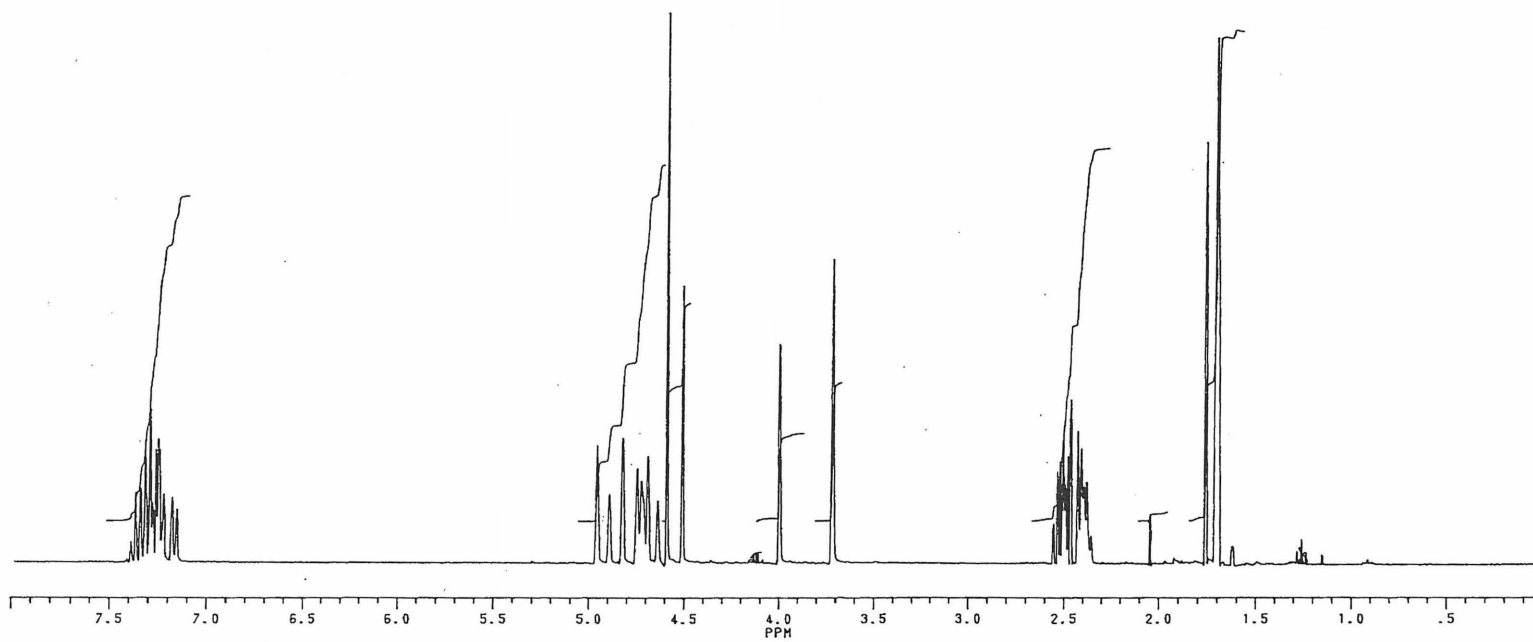
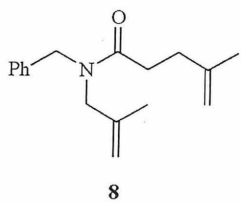


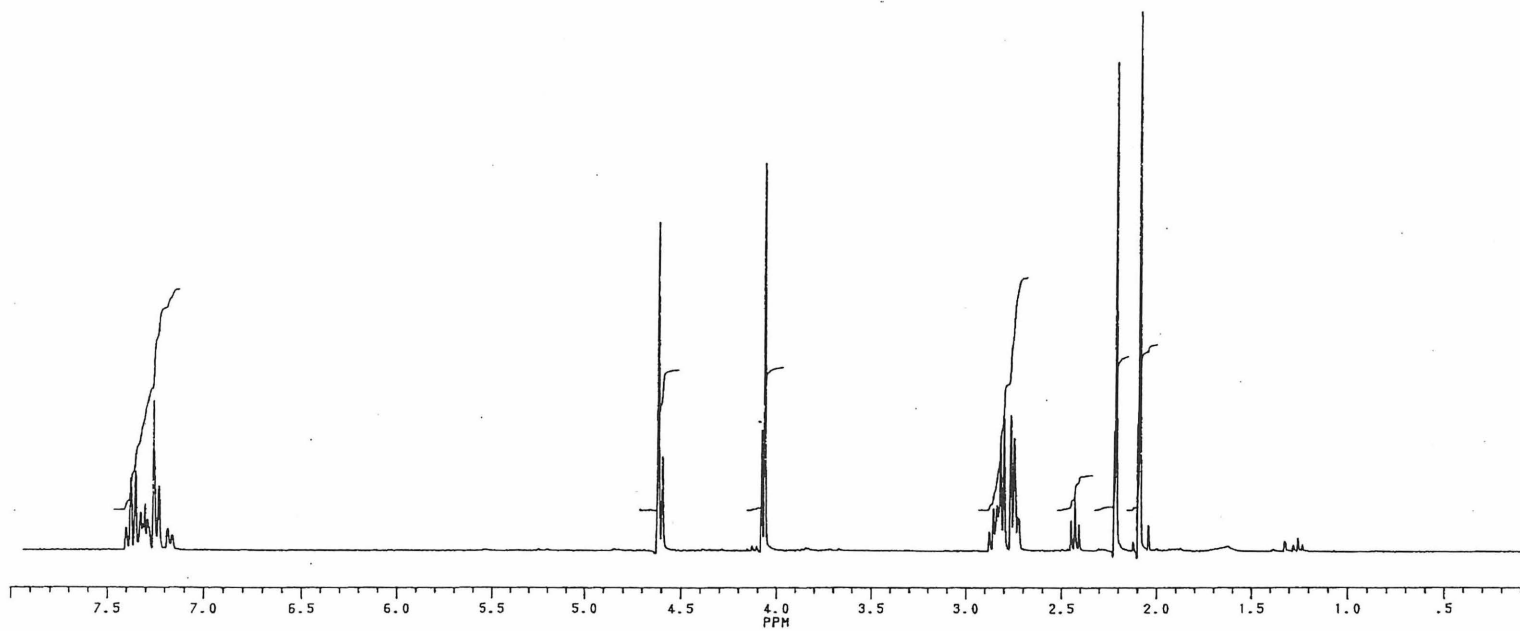
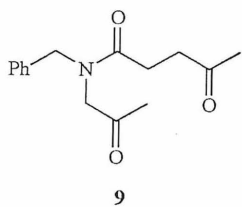


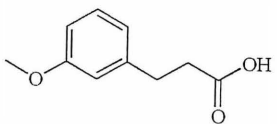




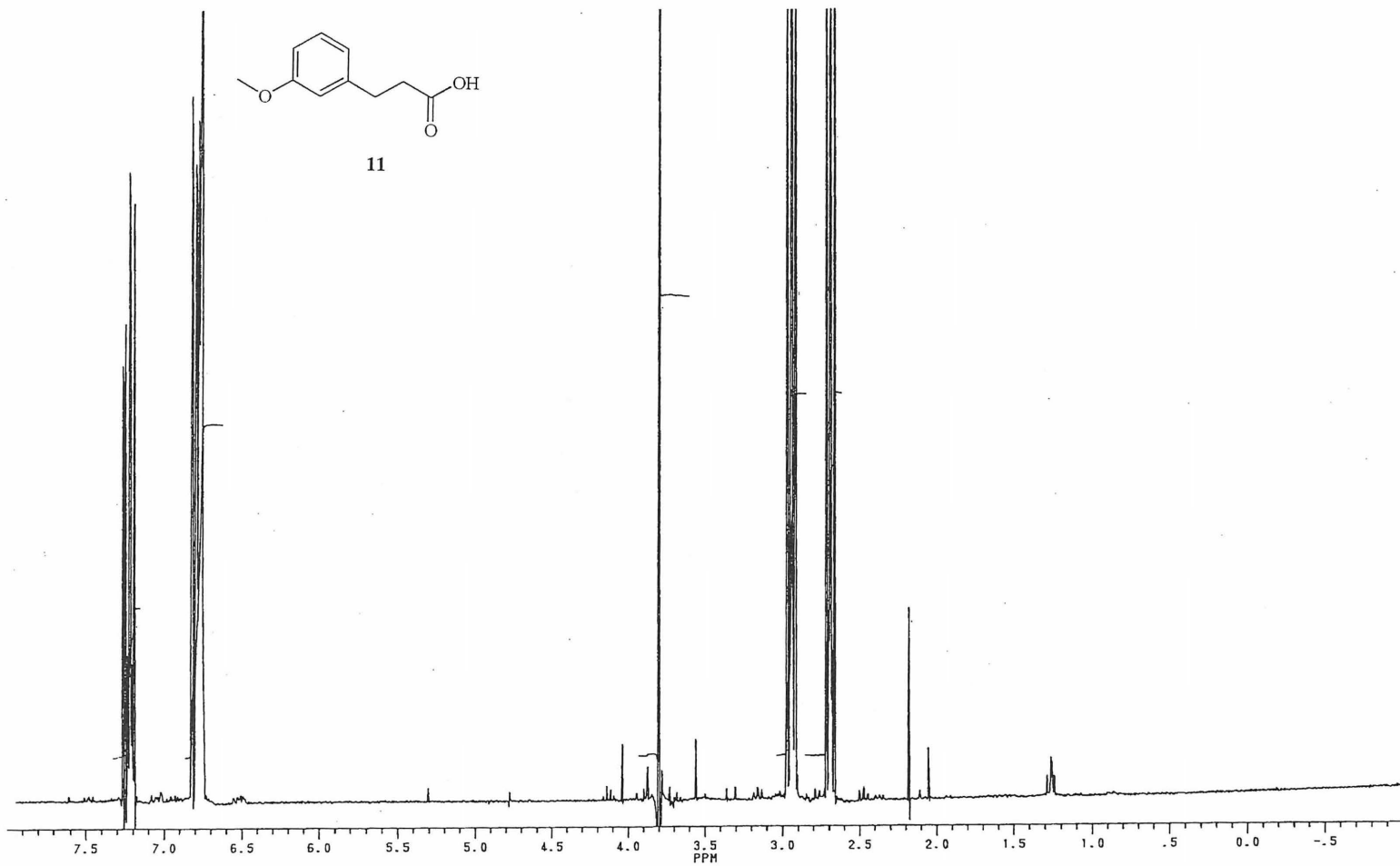


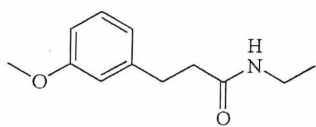




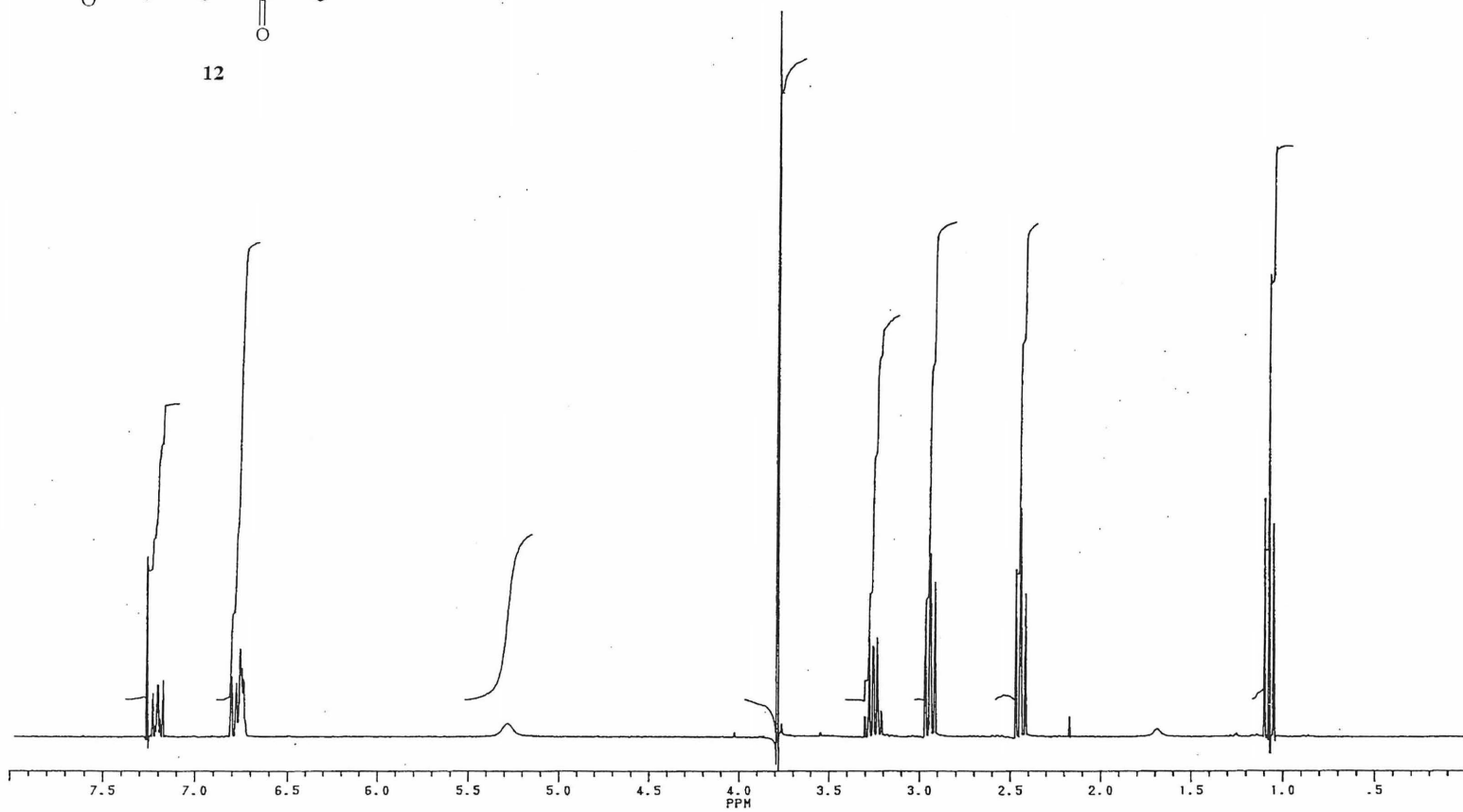


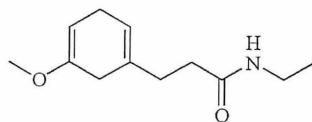
11



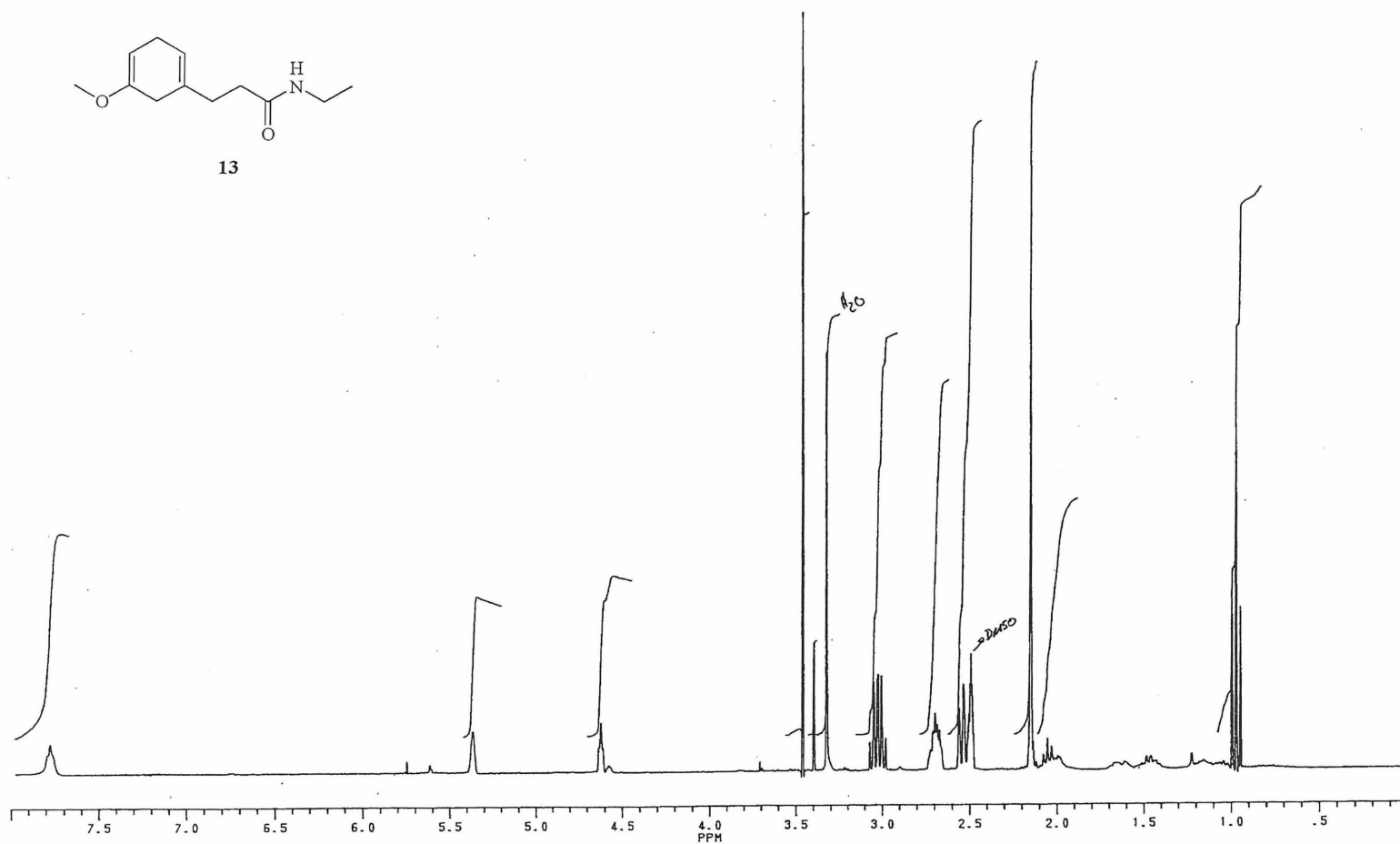


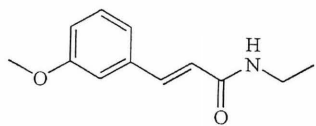
12



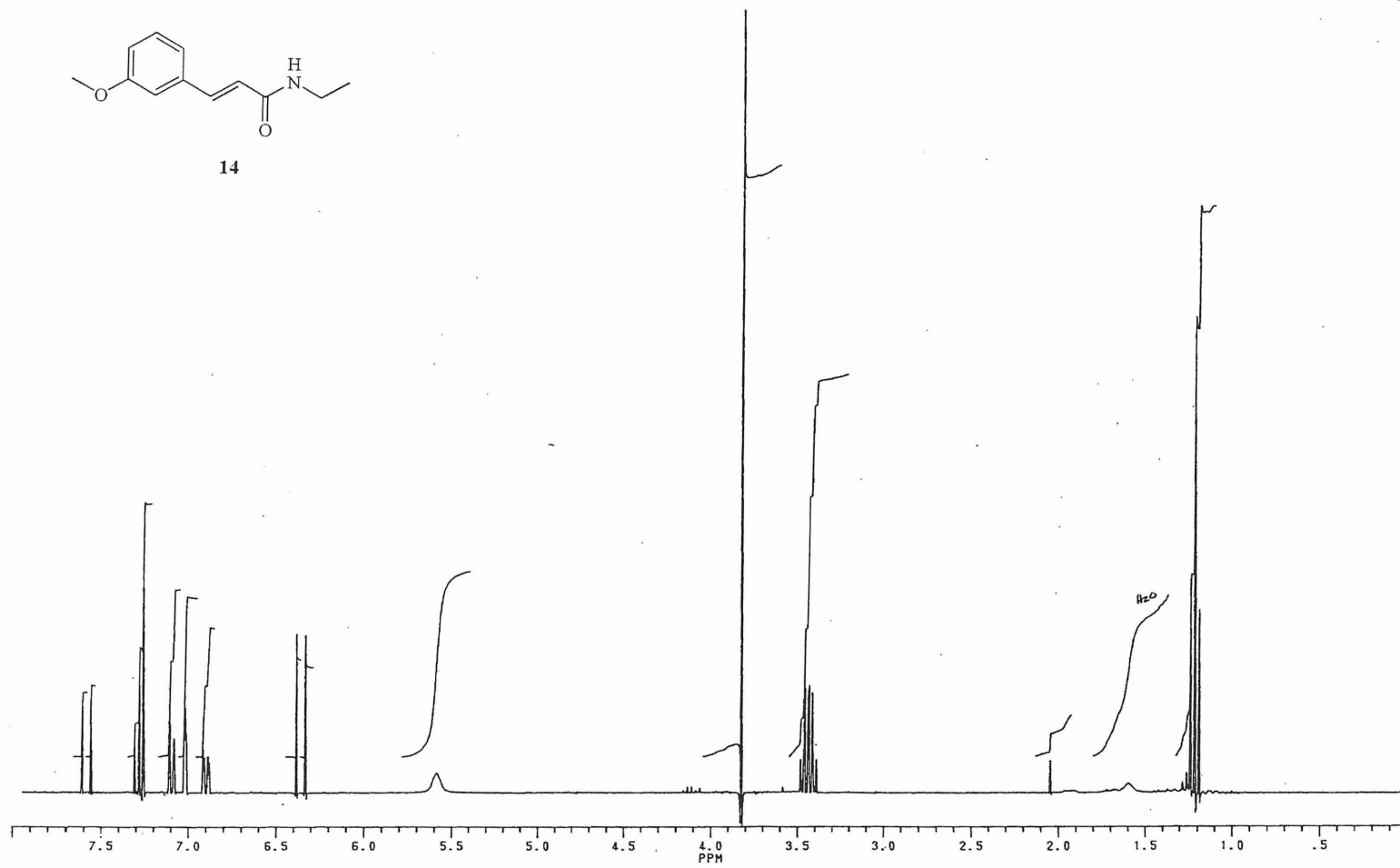


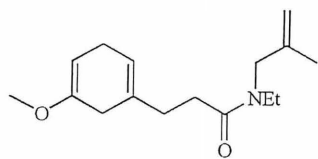
13



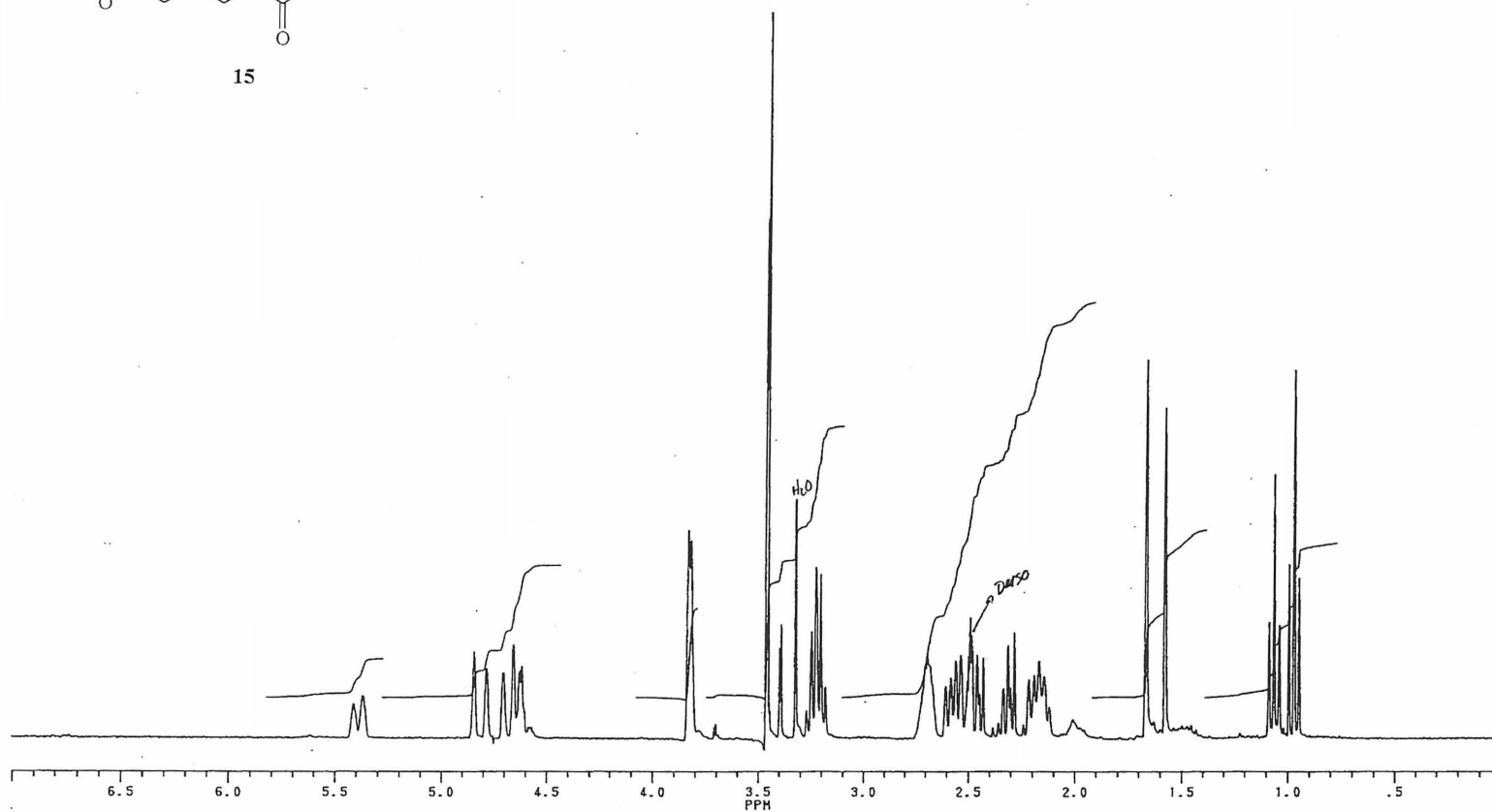


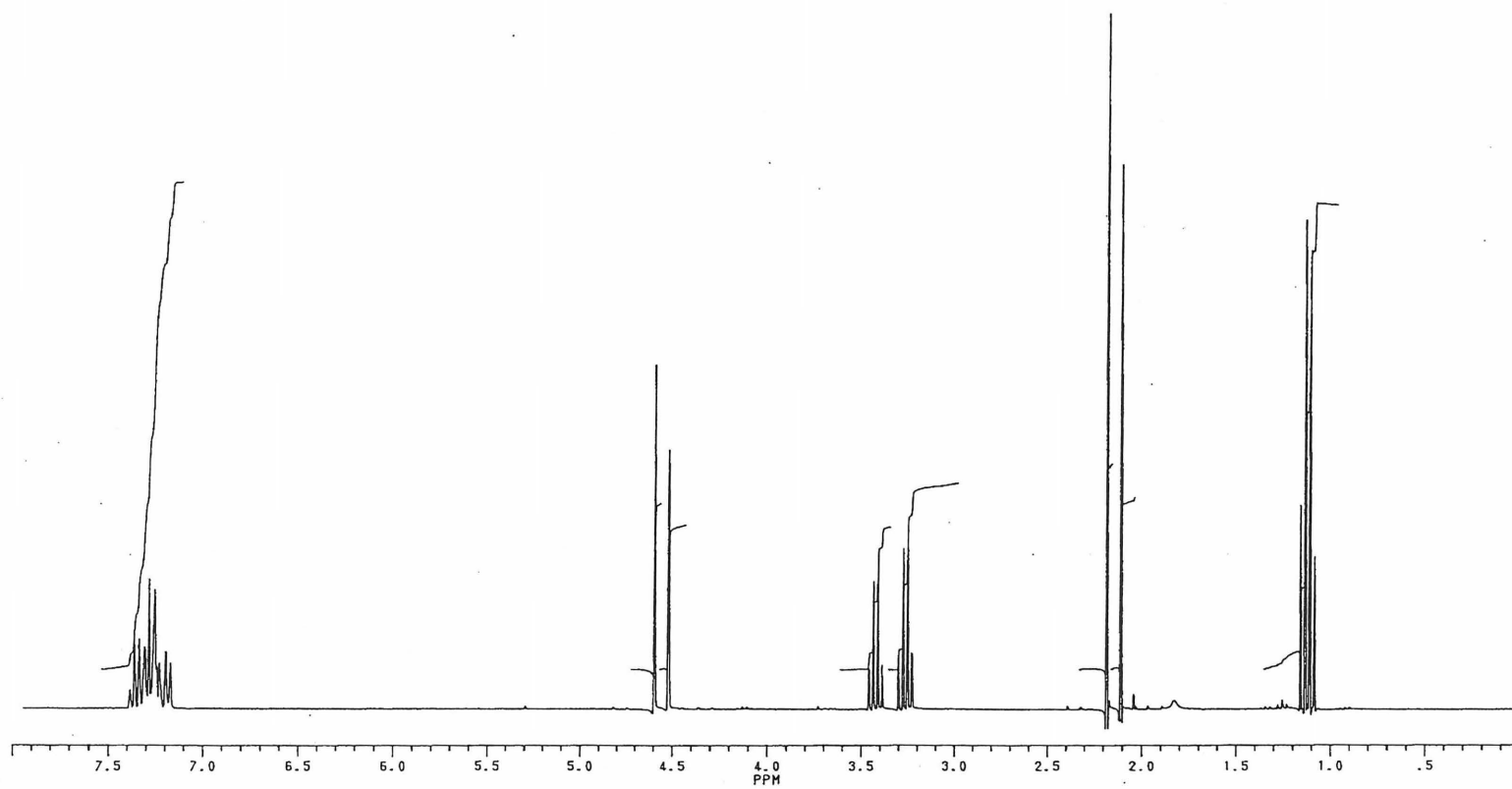
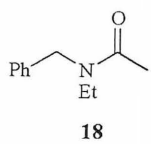
14

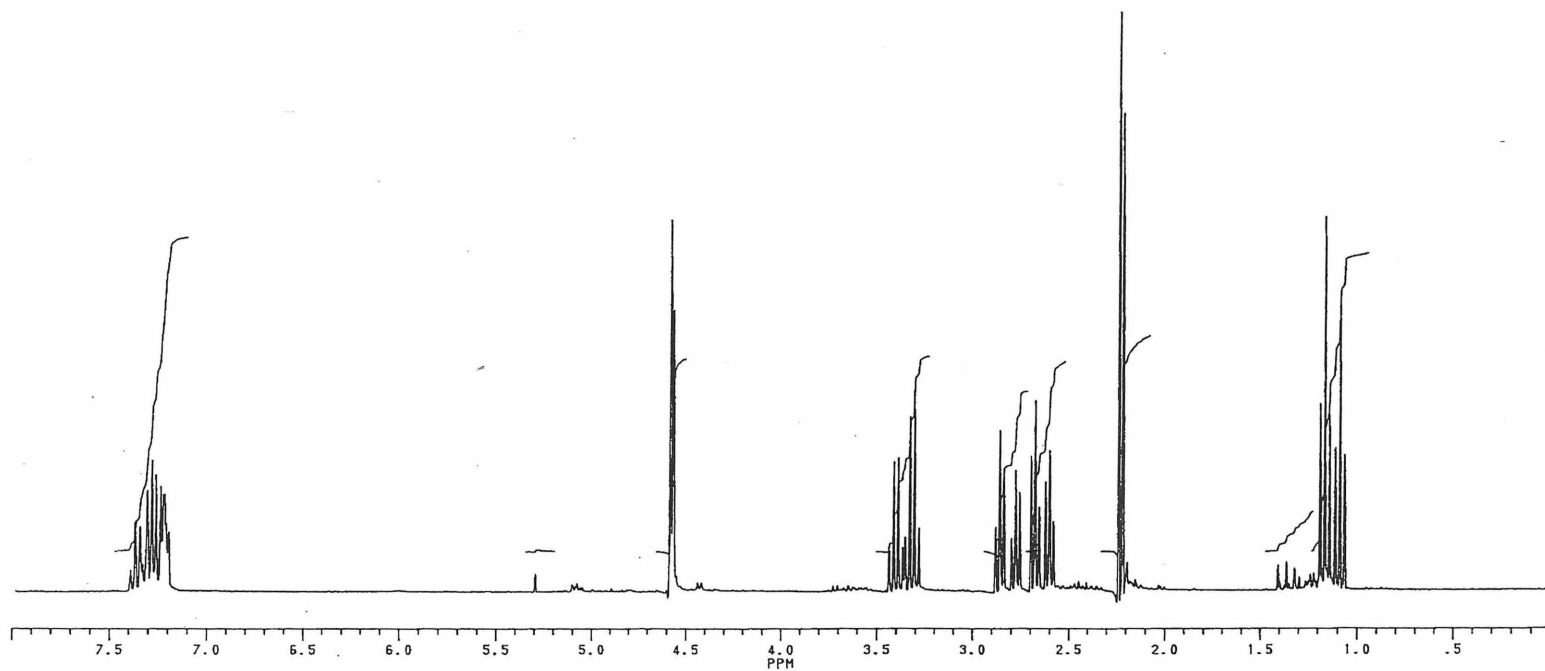
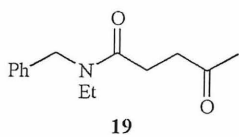


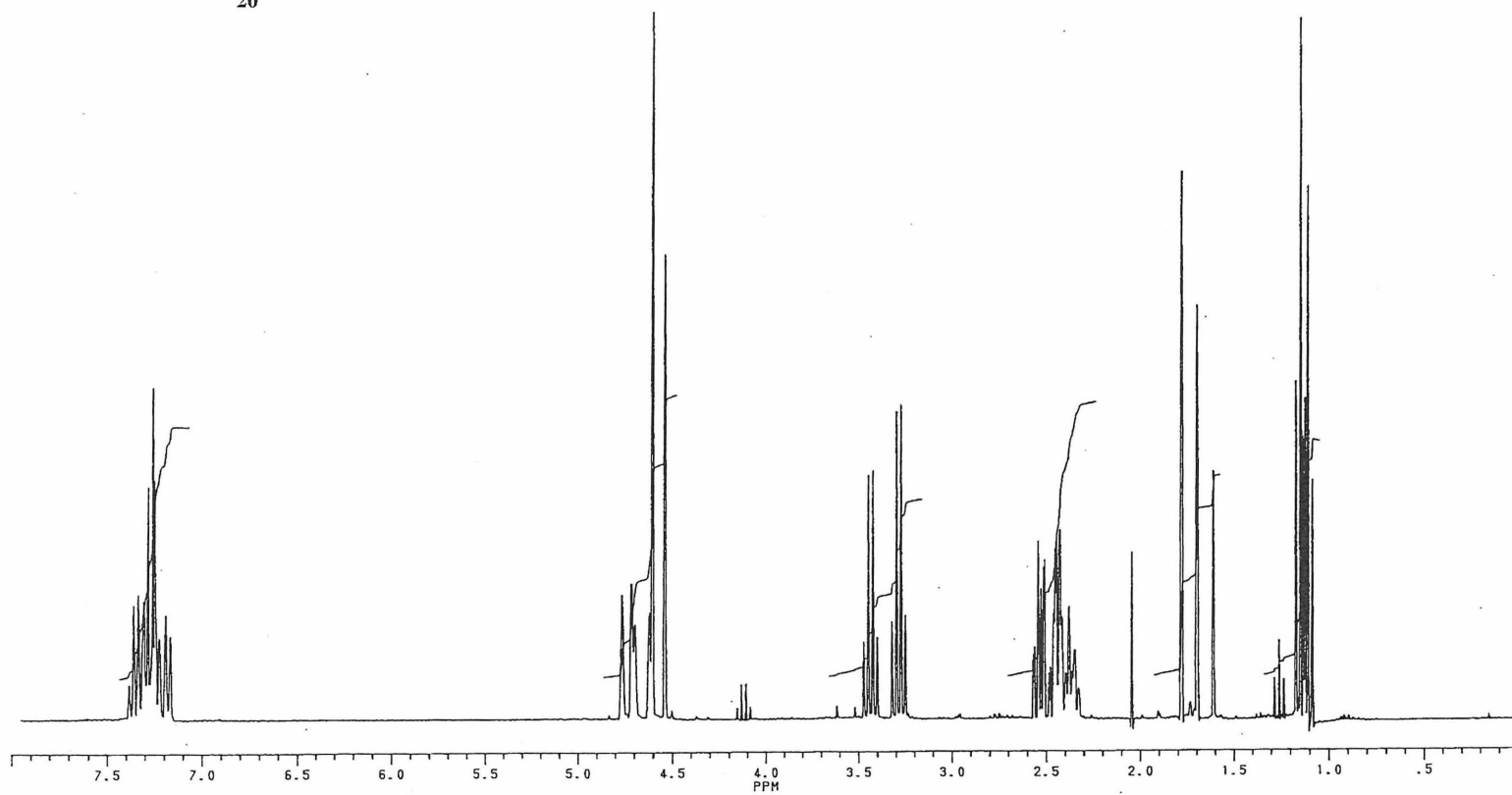
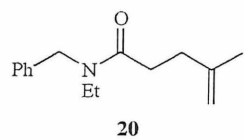


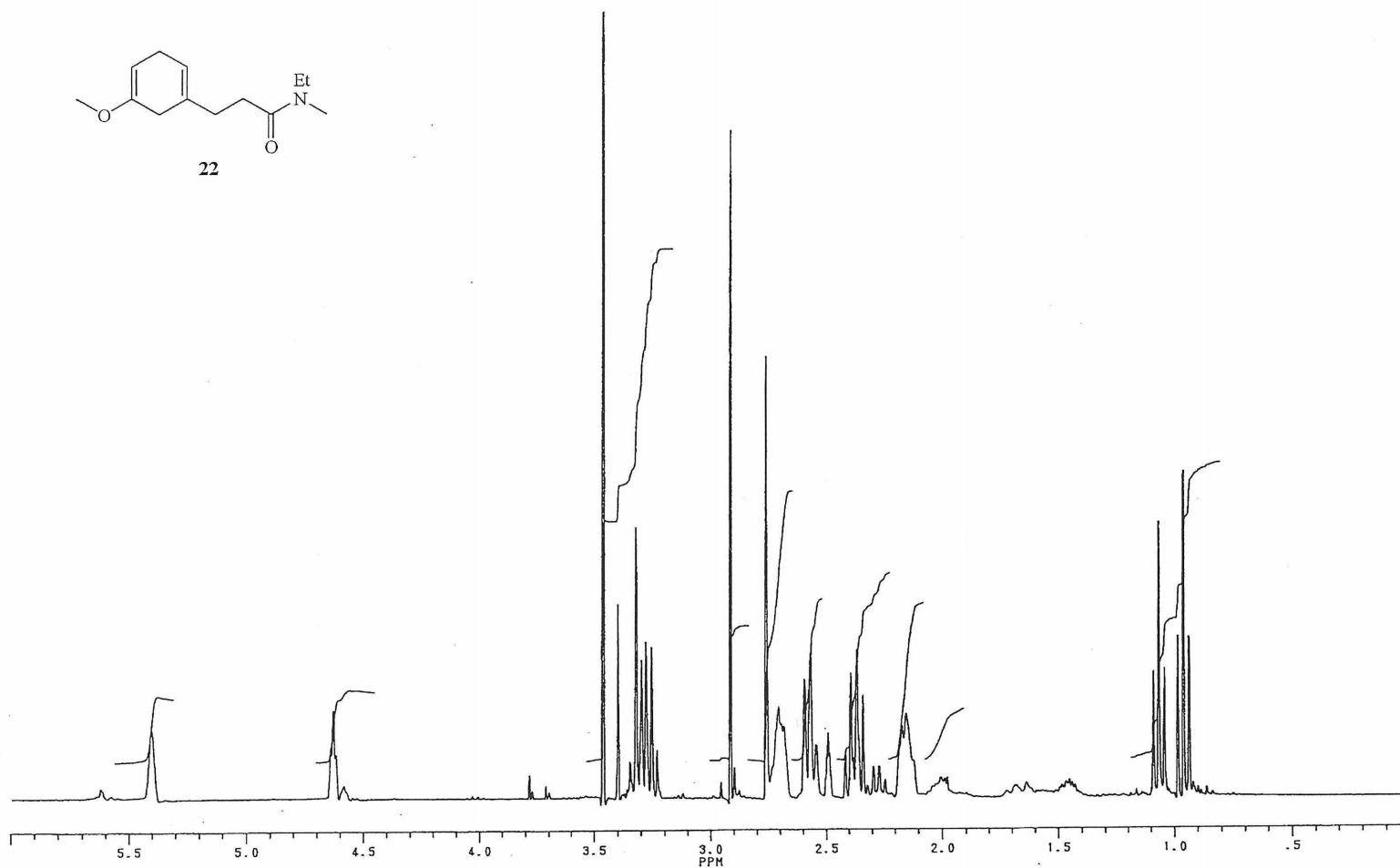
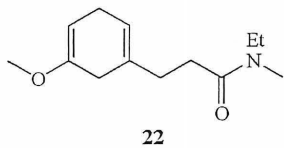
15

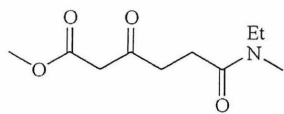




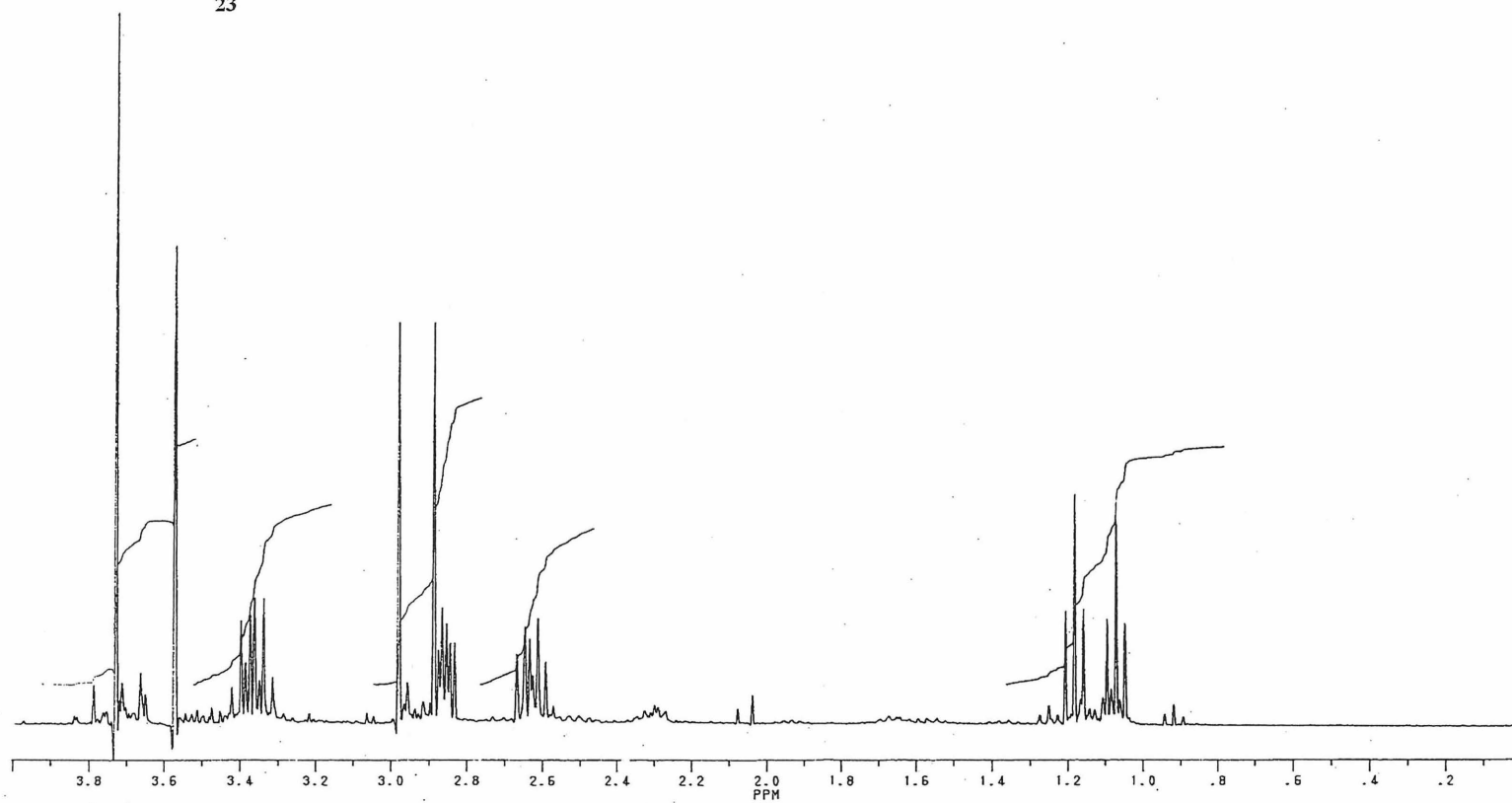


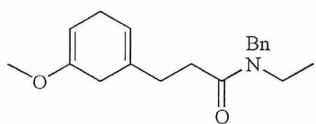




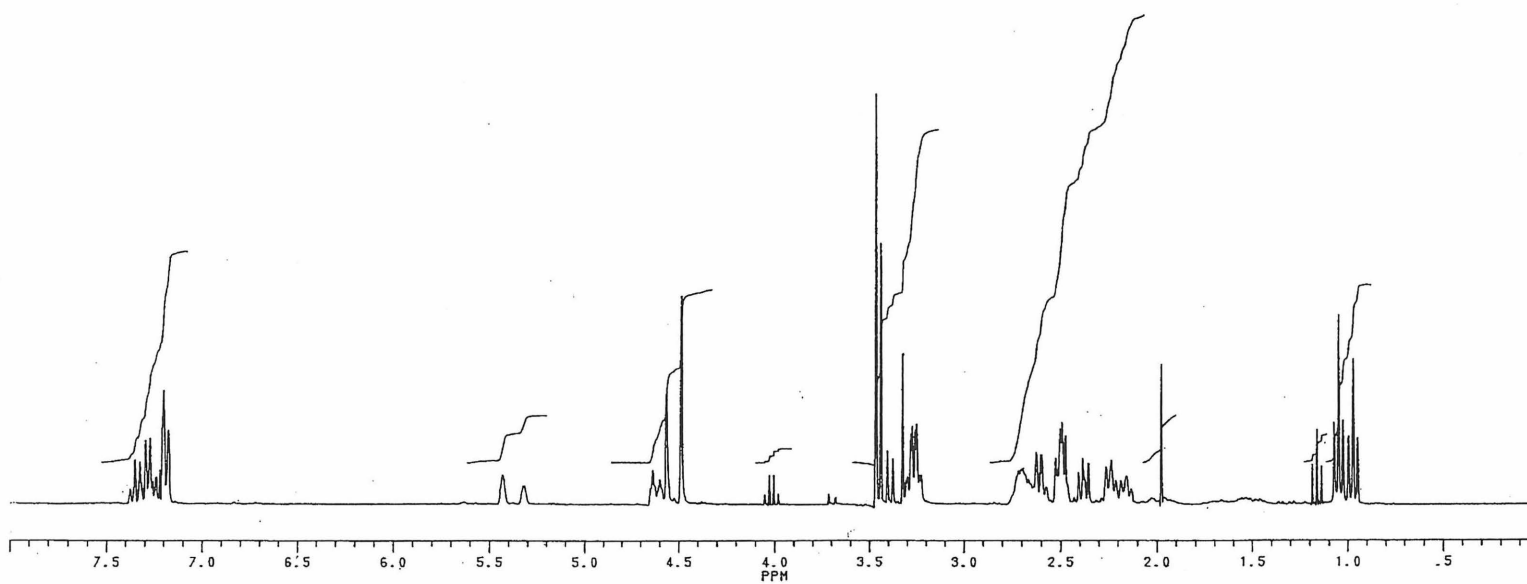


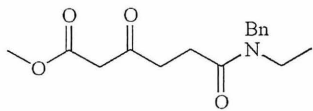
23



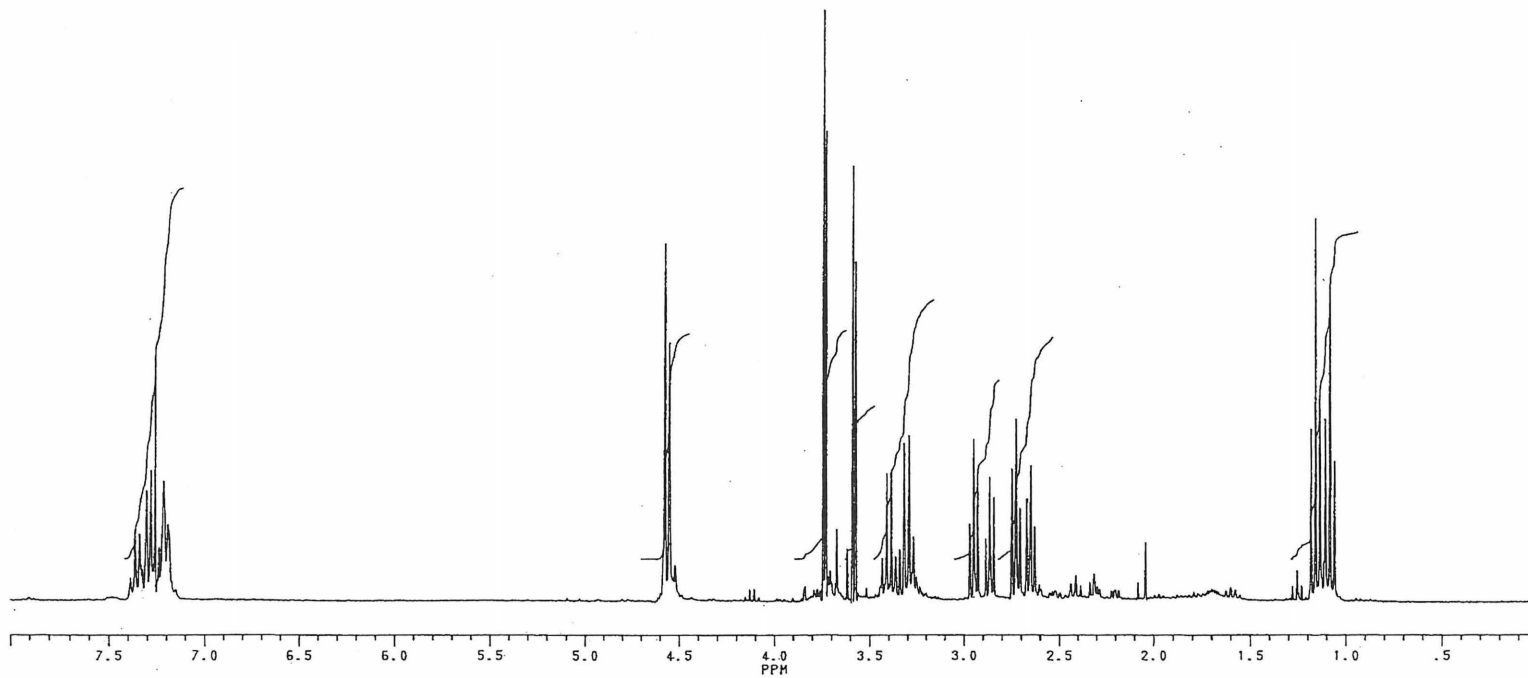


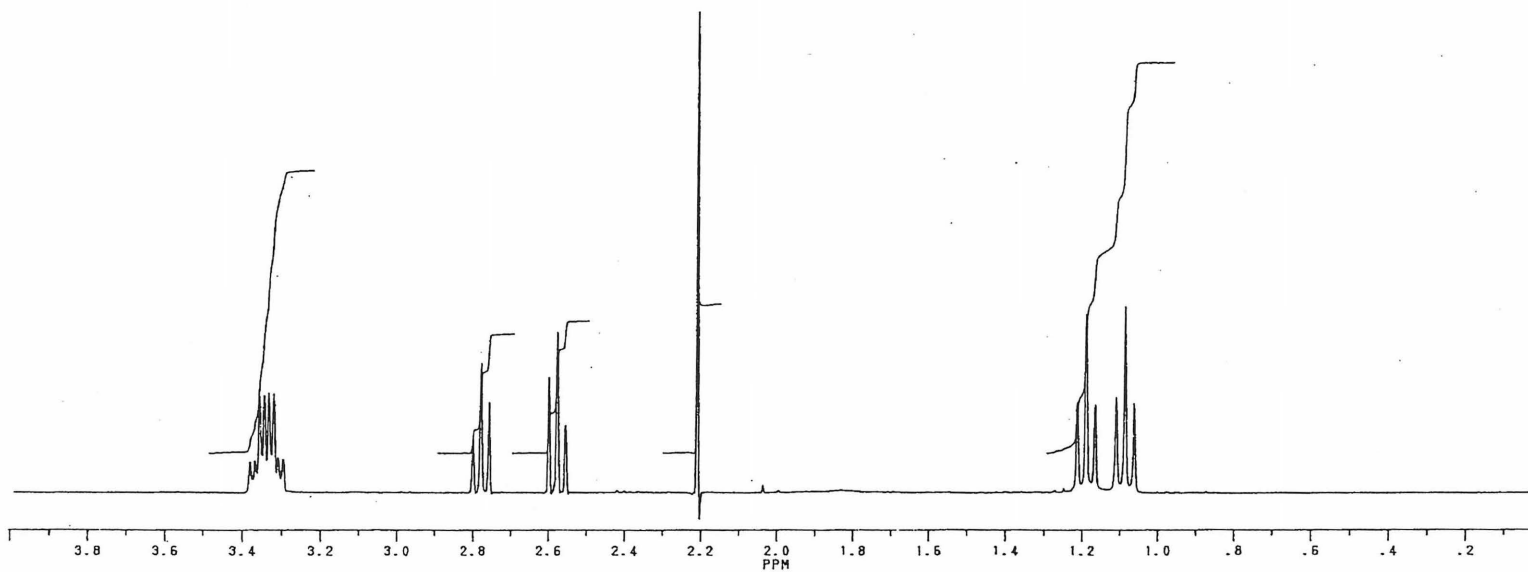
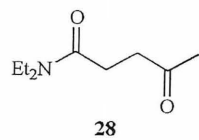
25

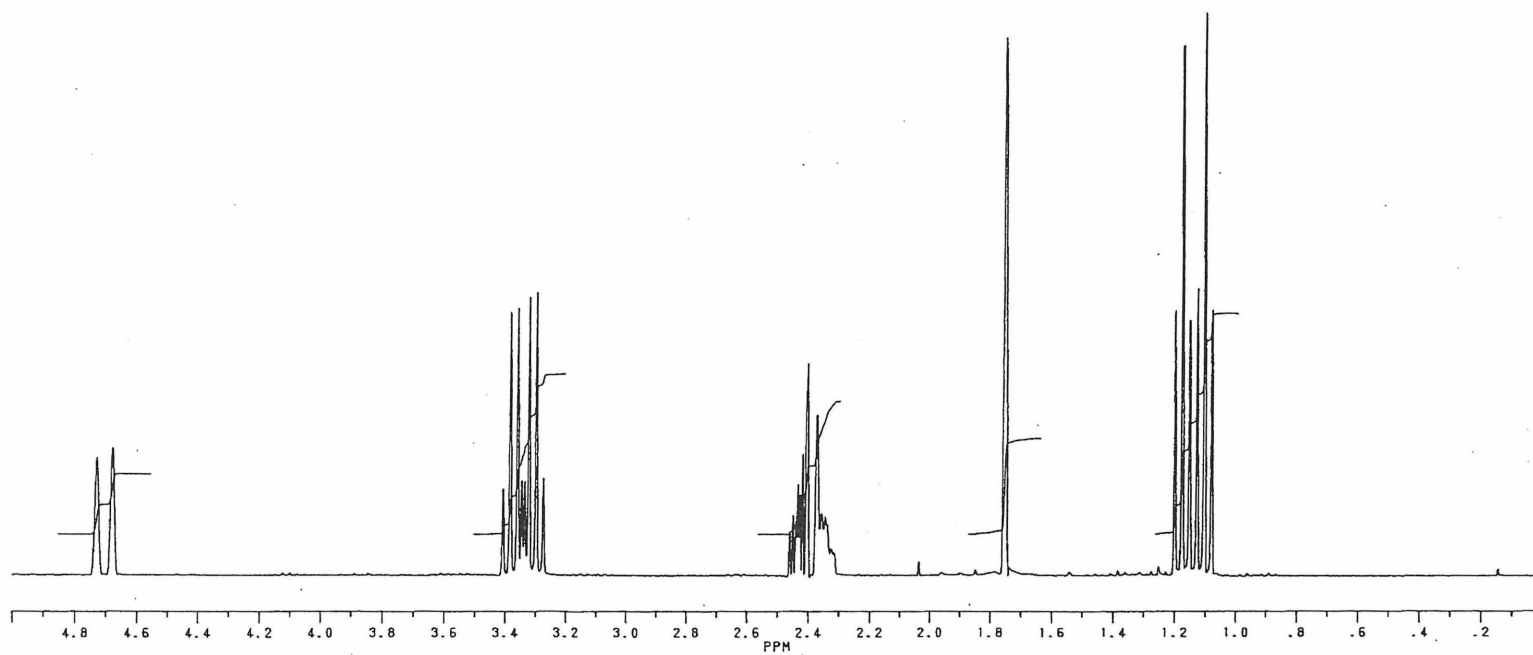
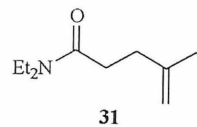


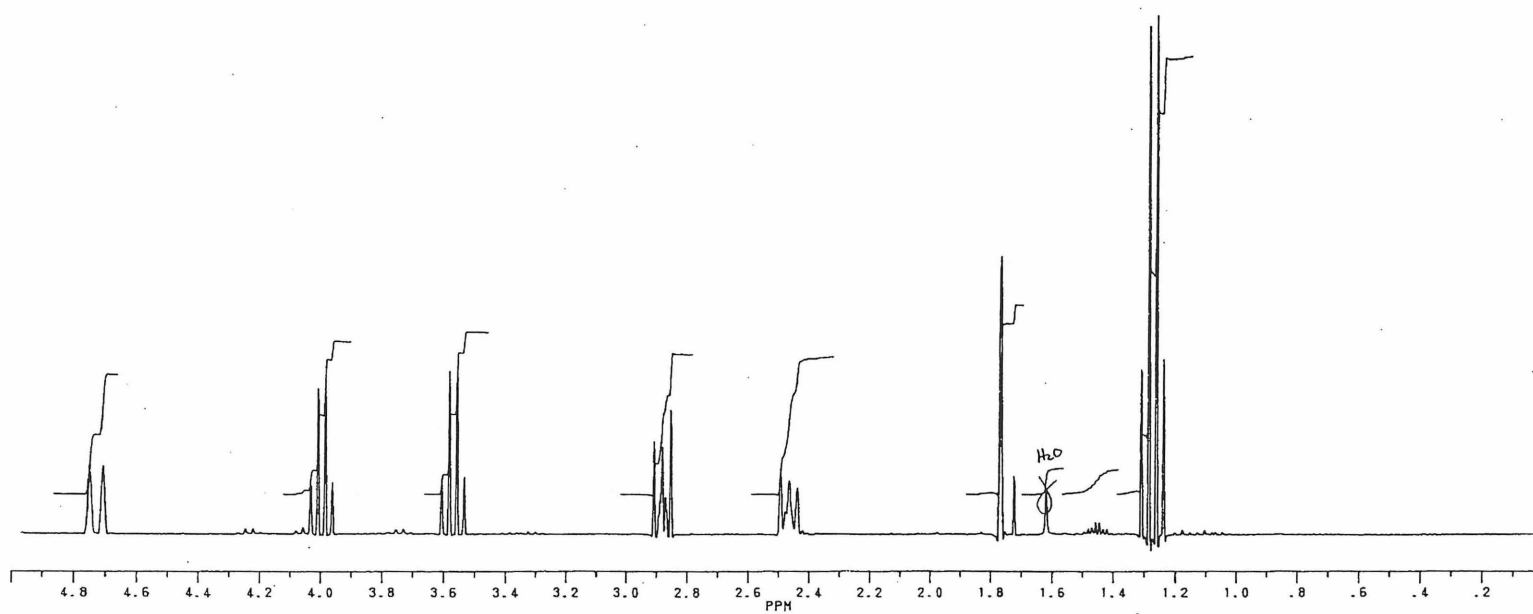
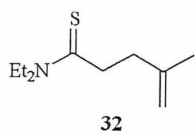


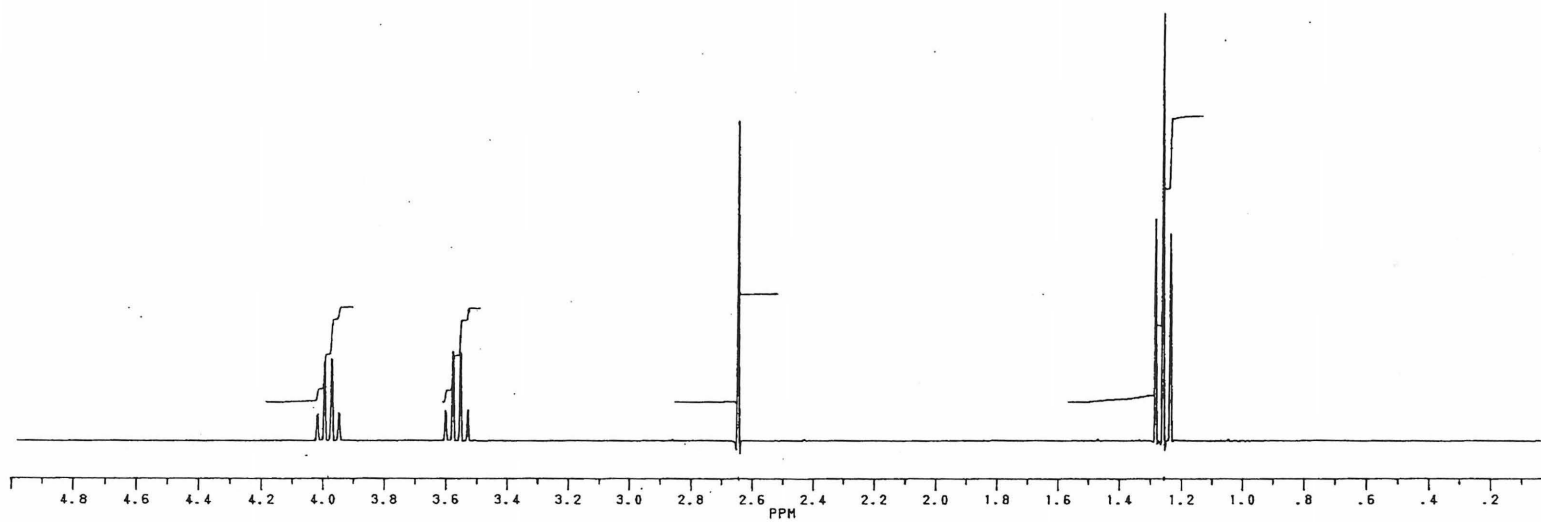
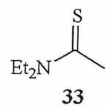
26

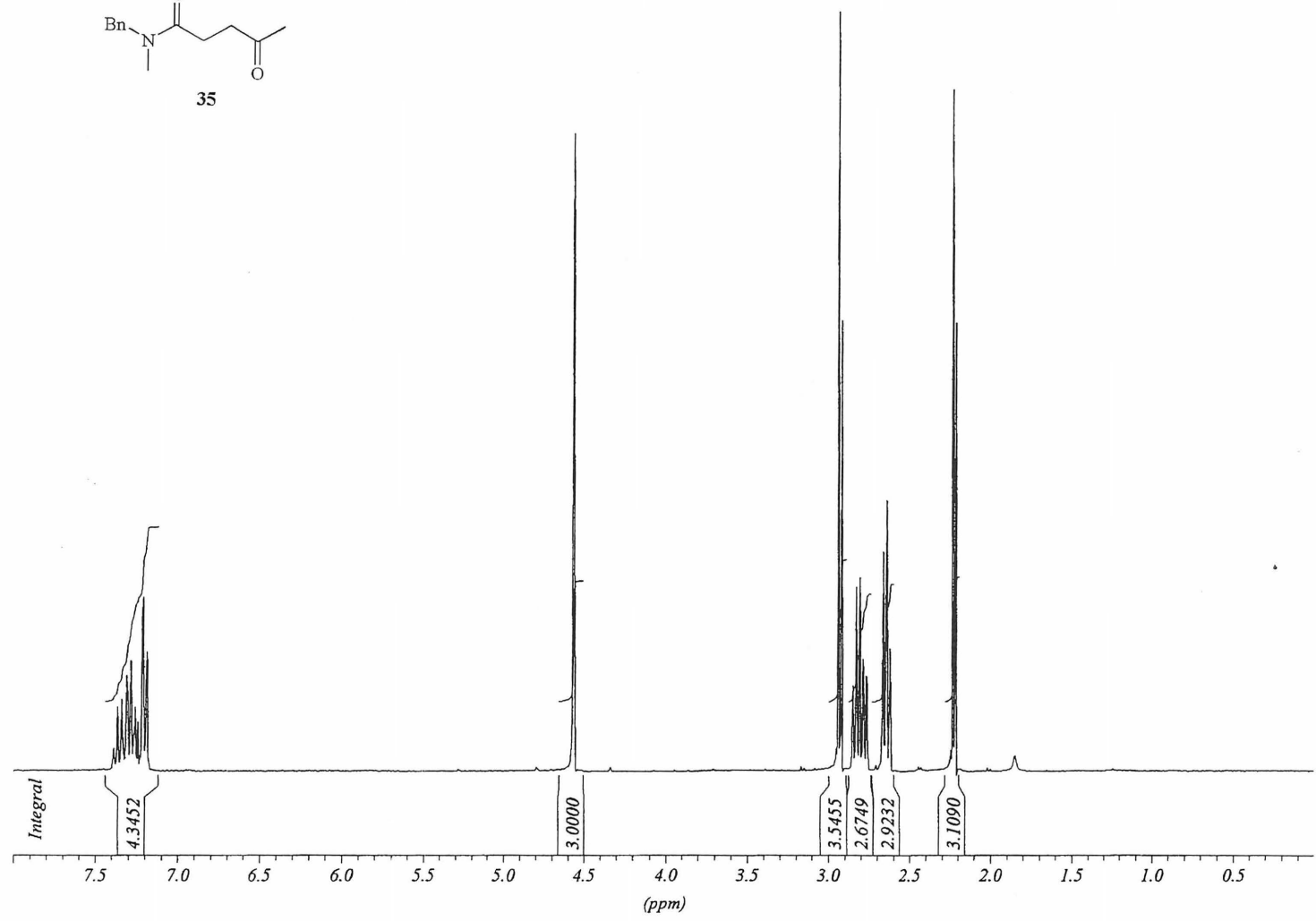
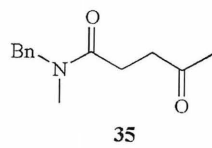


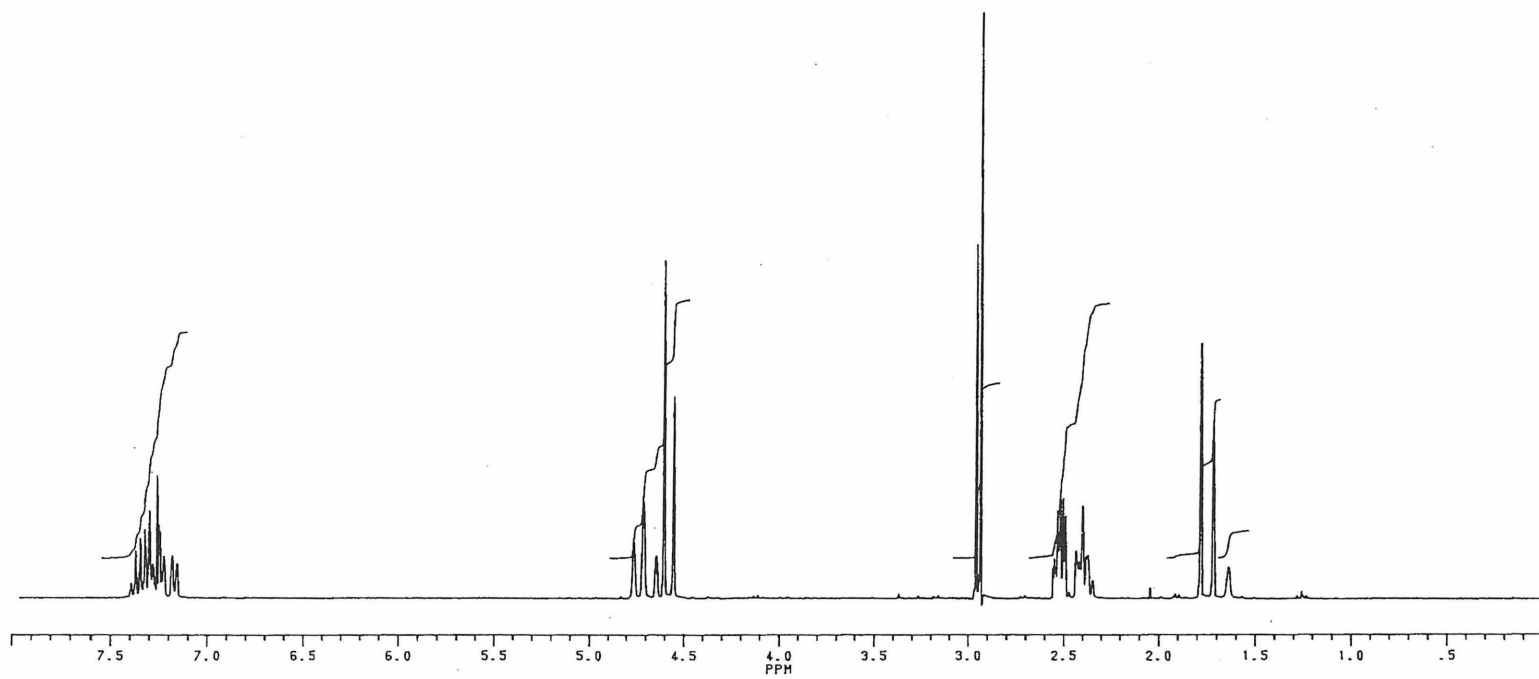
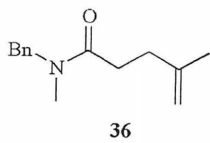


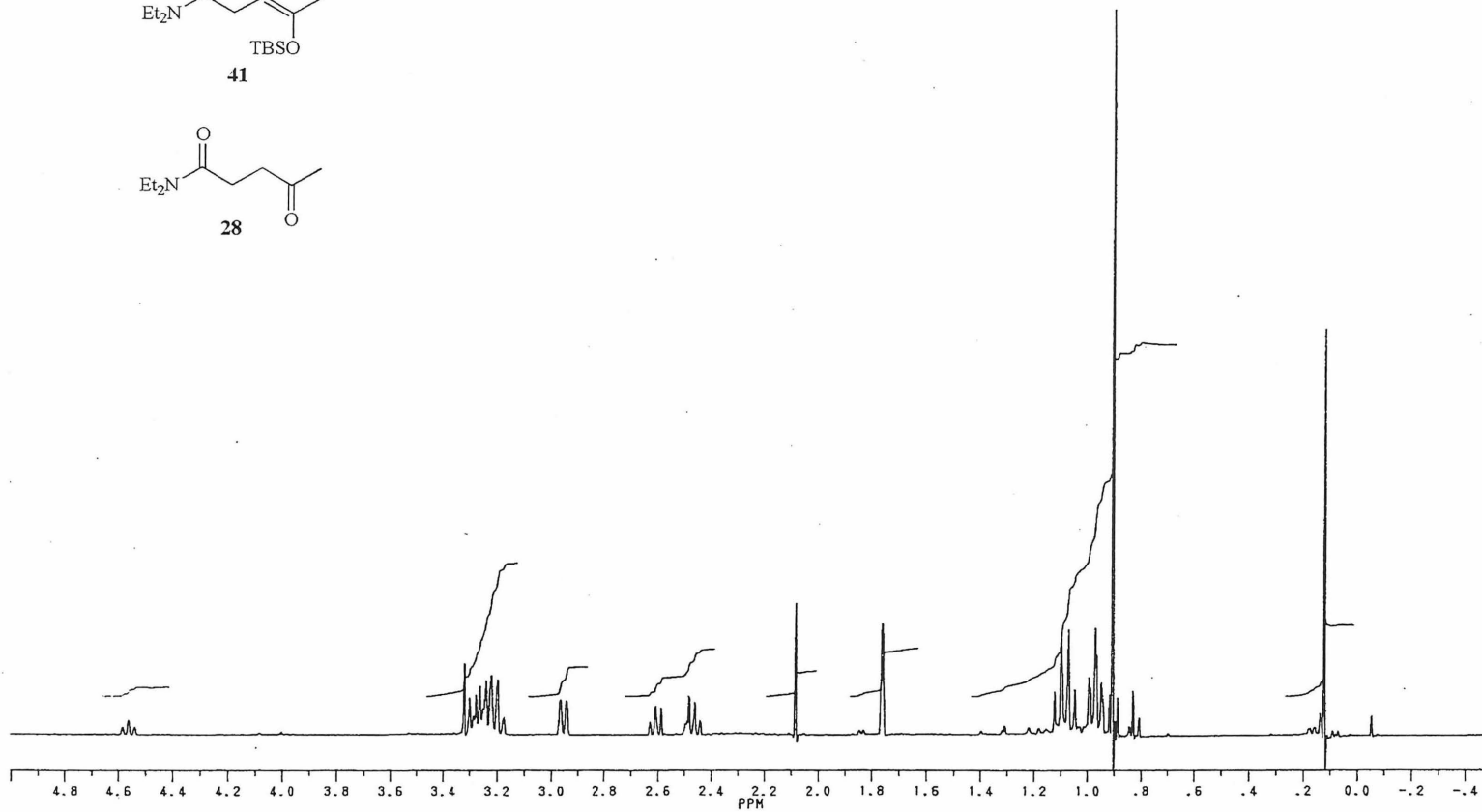
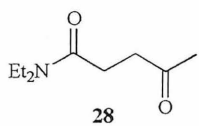
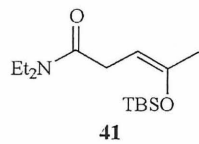


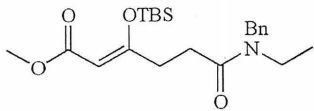




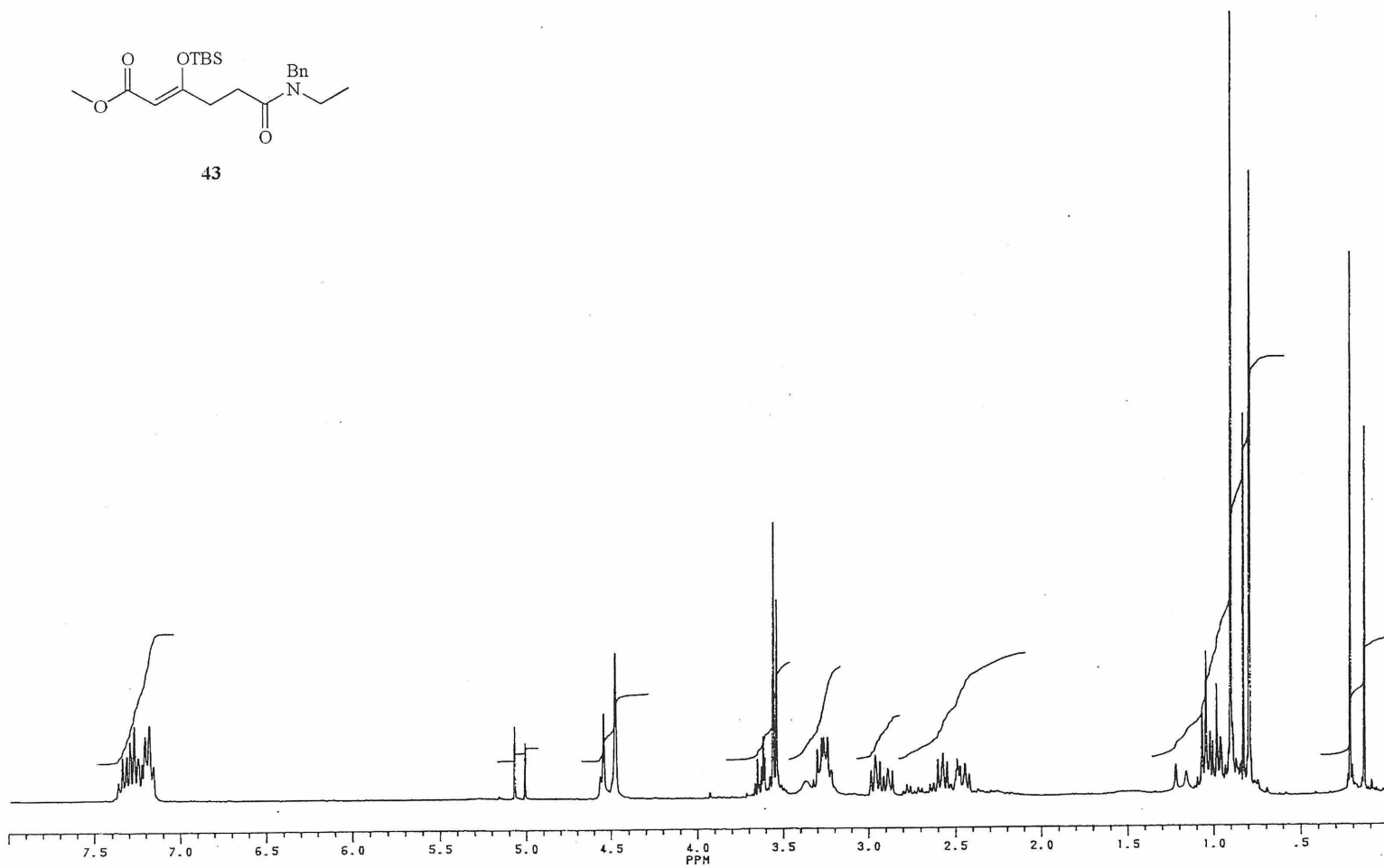


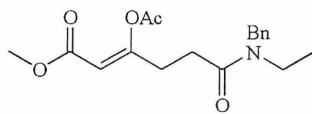




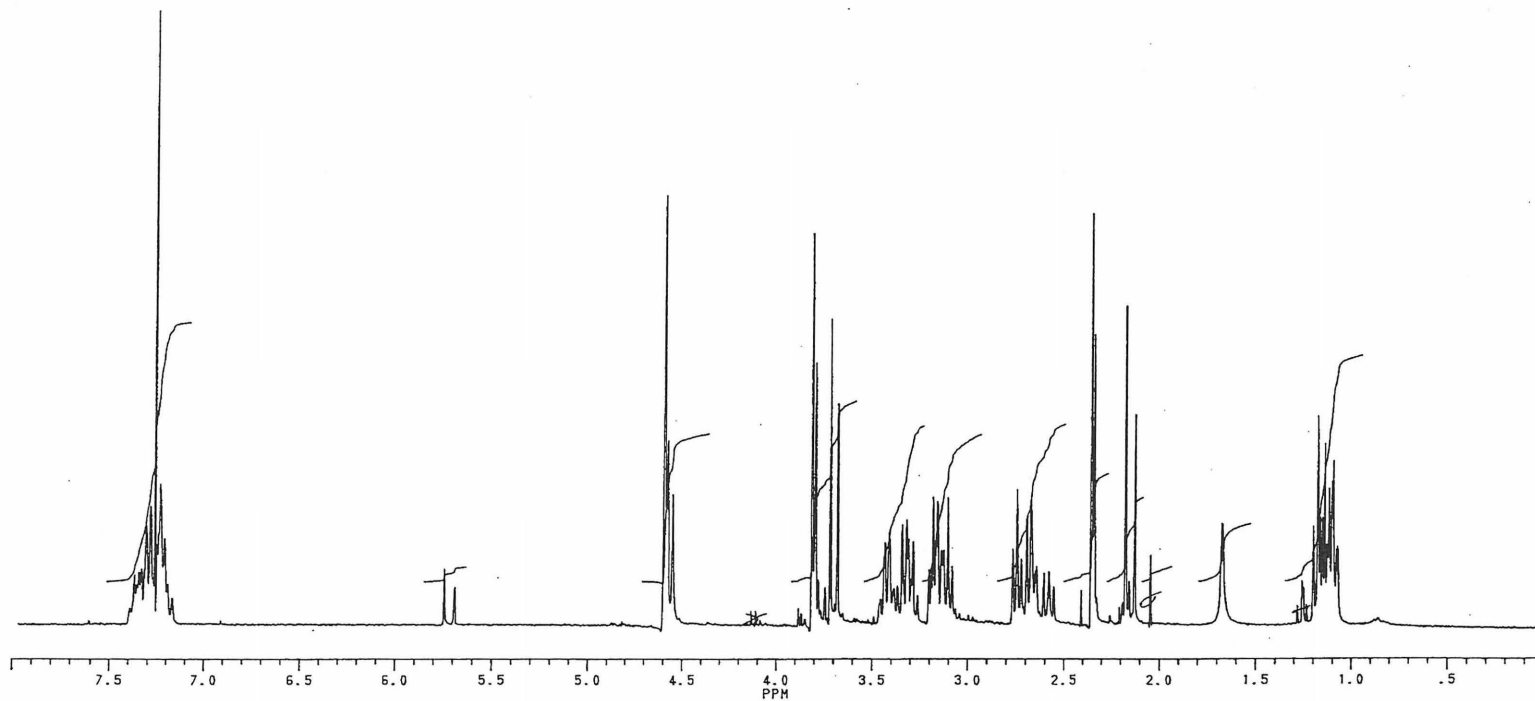


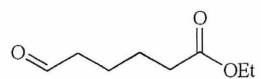
43



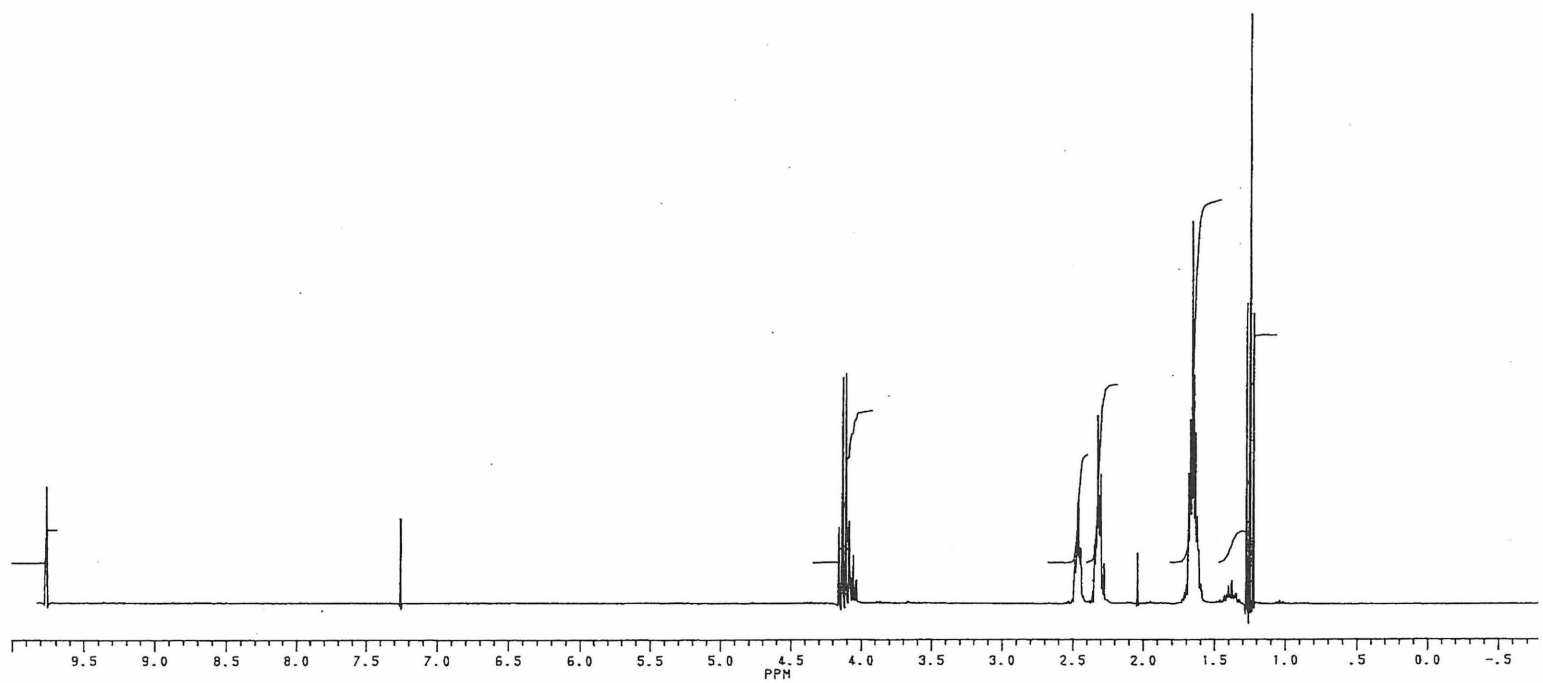


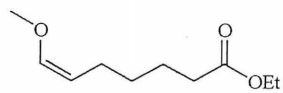
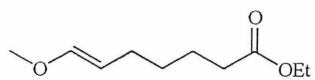
44



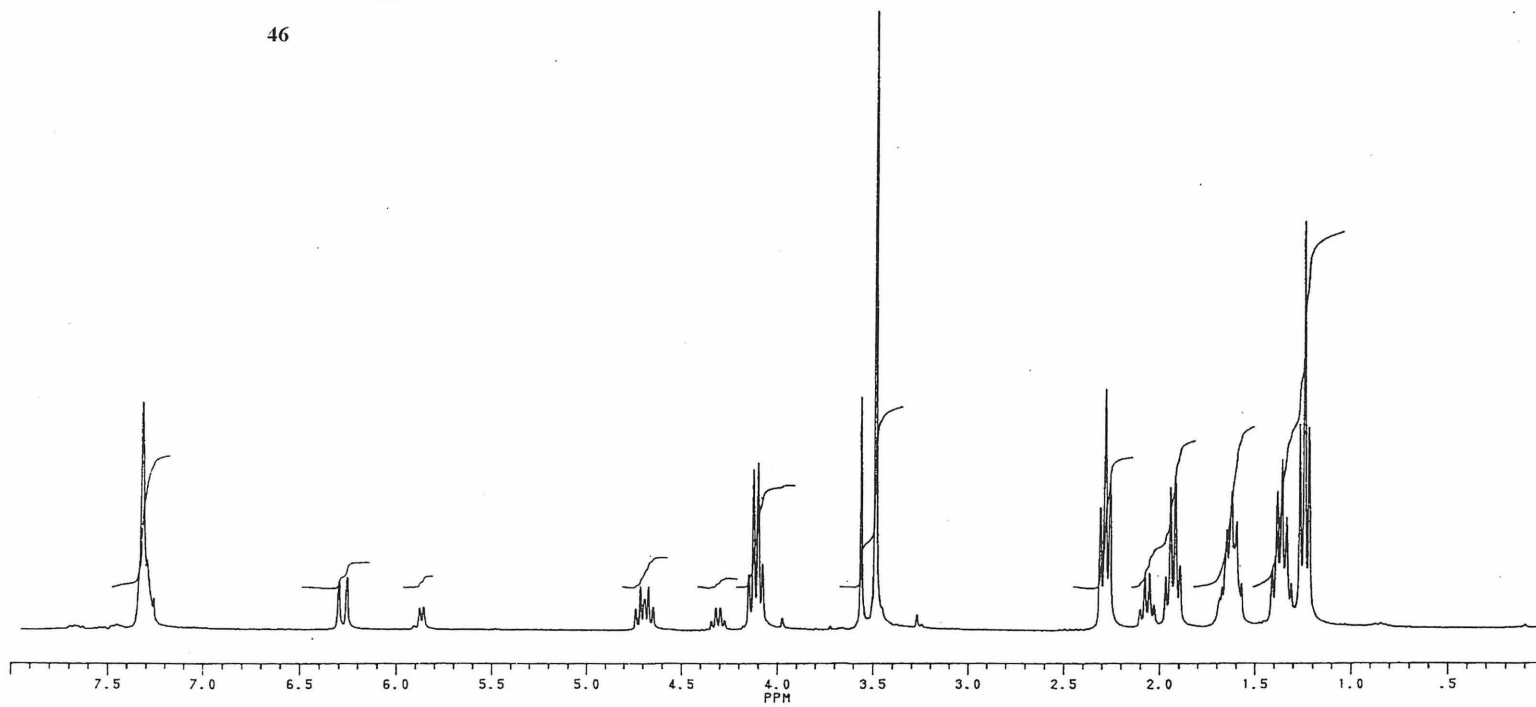


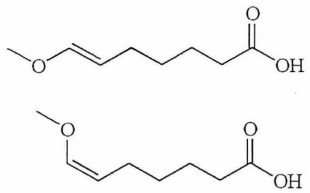
45



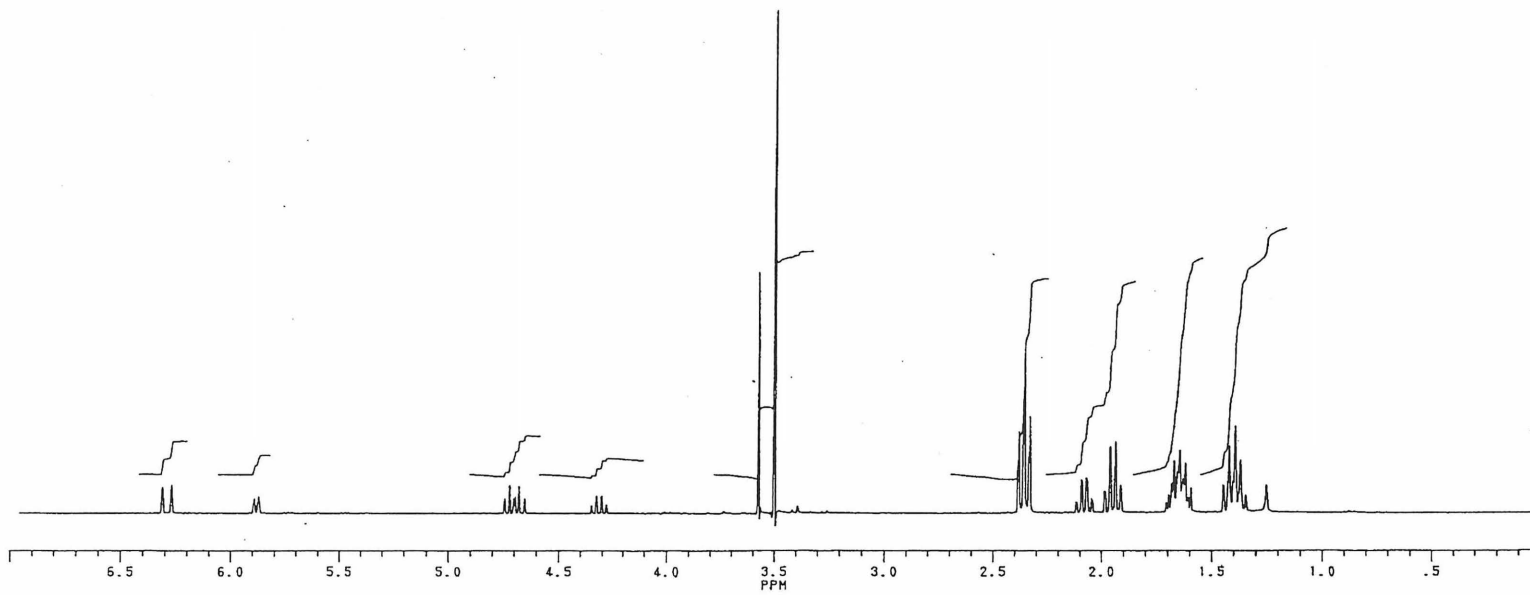


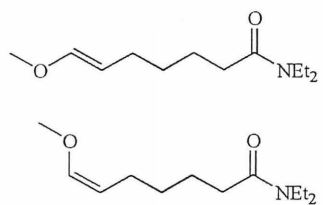
46



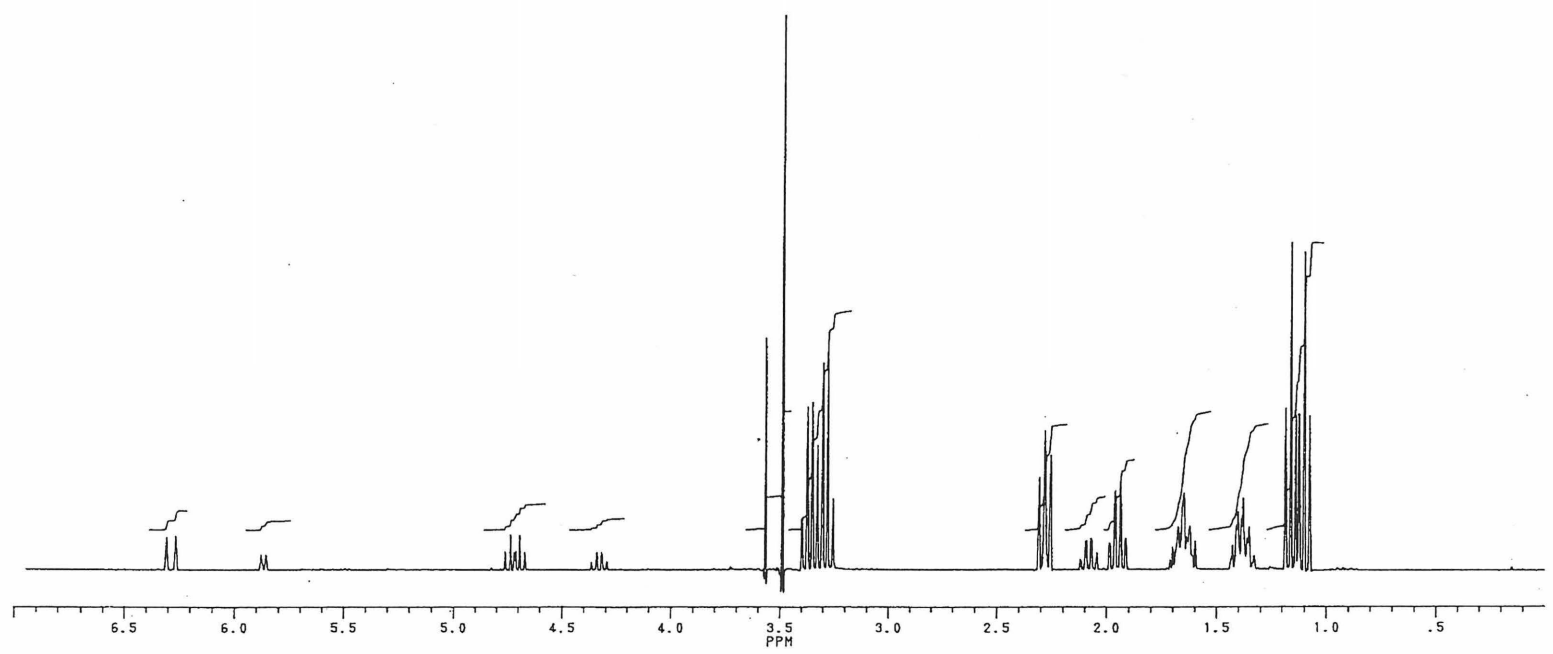


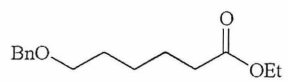
47



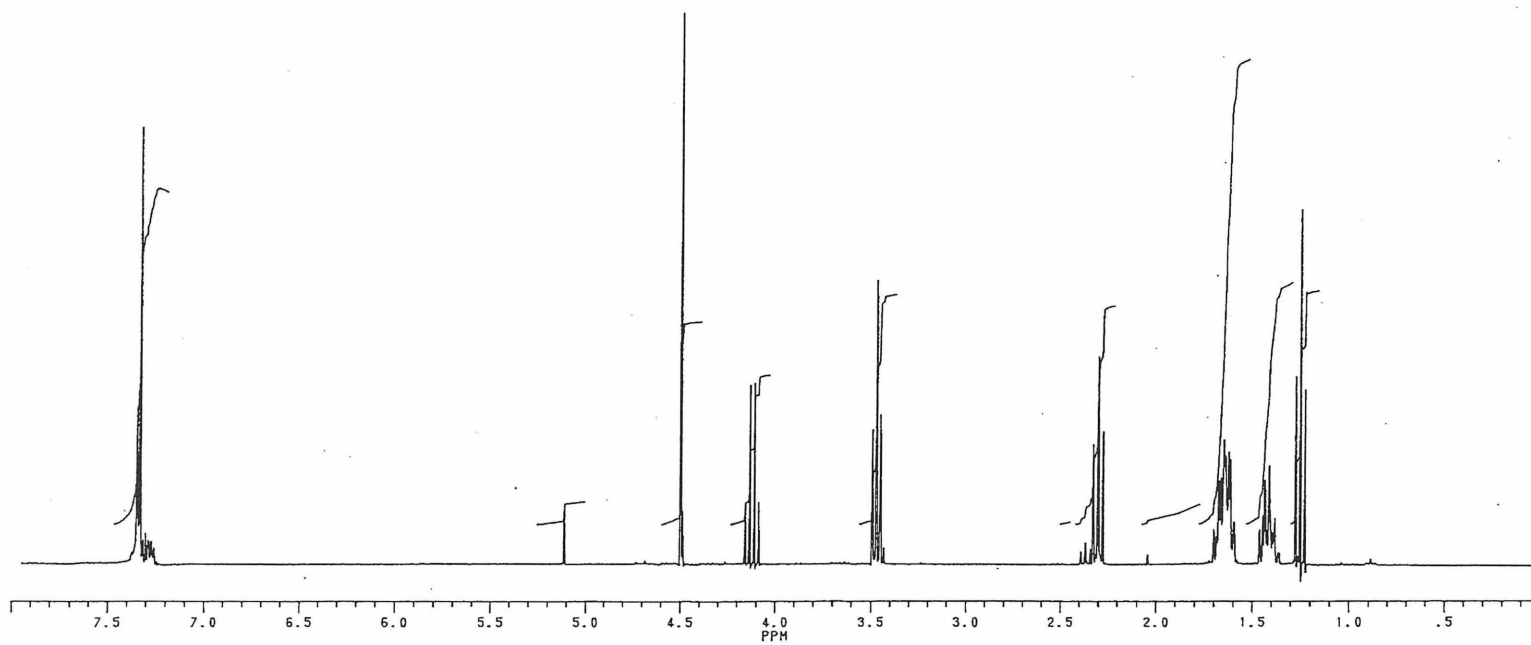


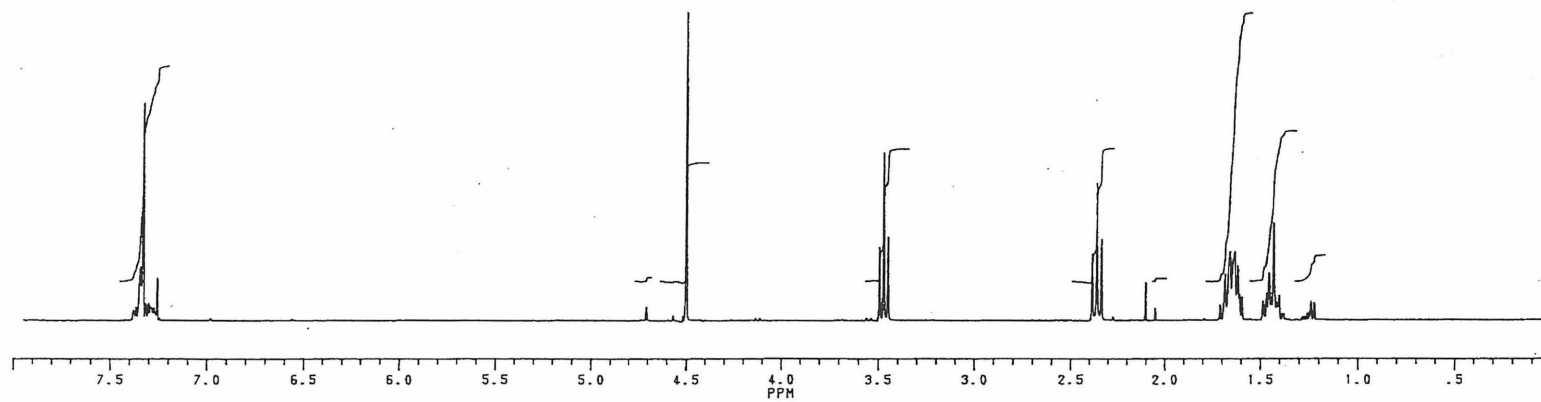
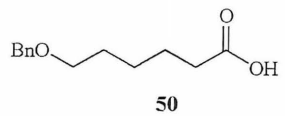
48

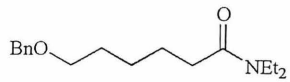




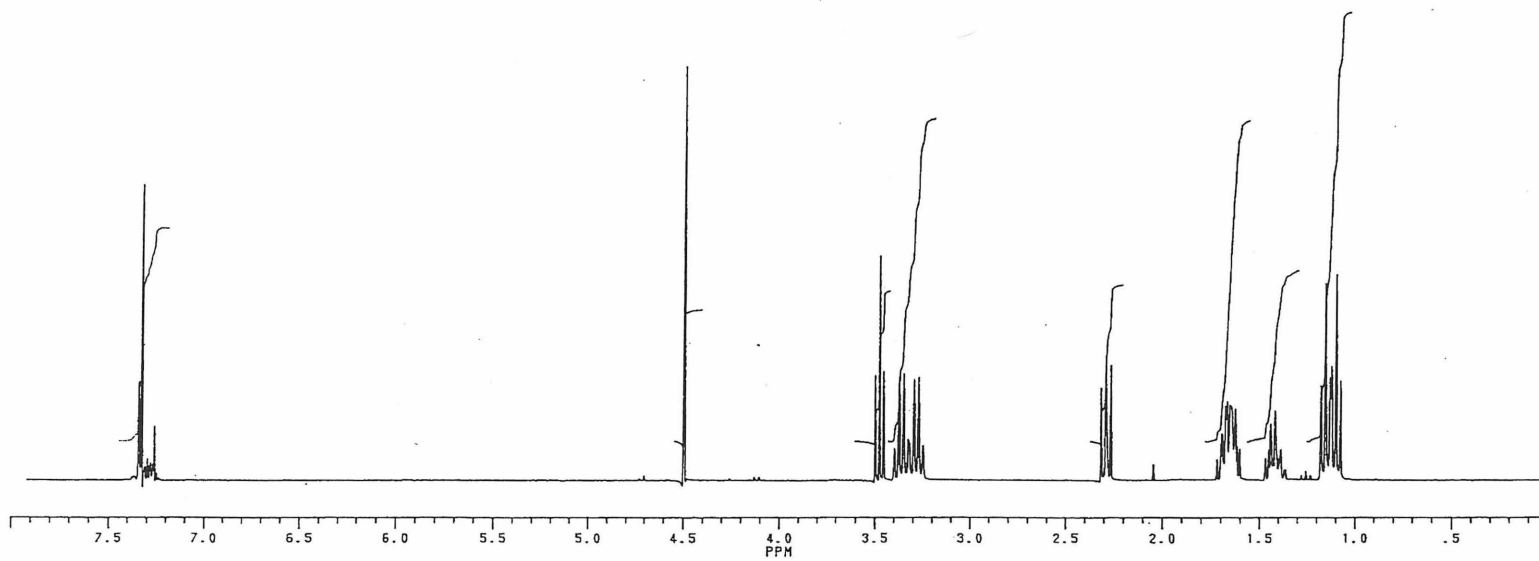
49

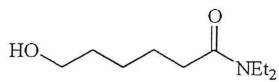




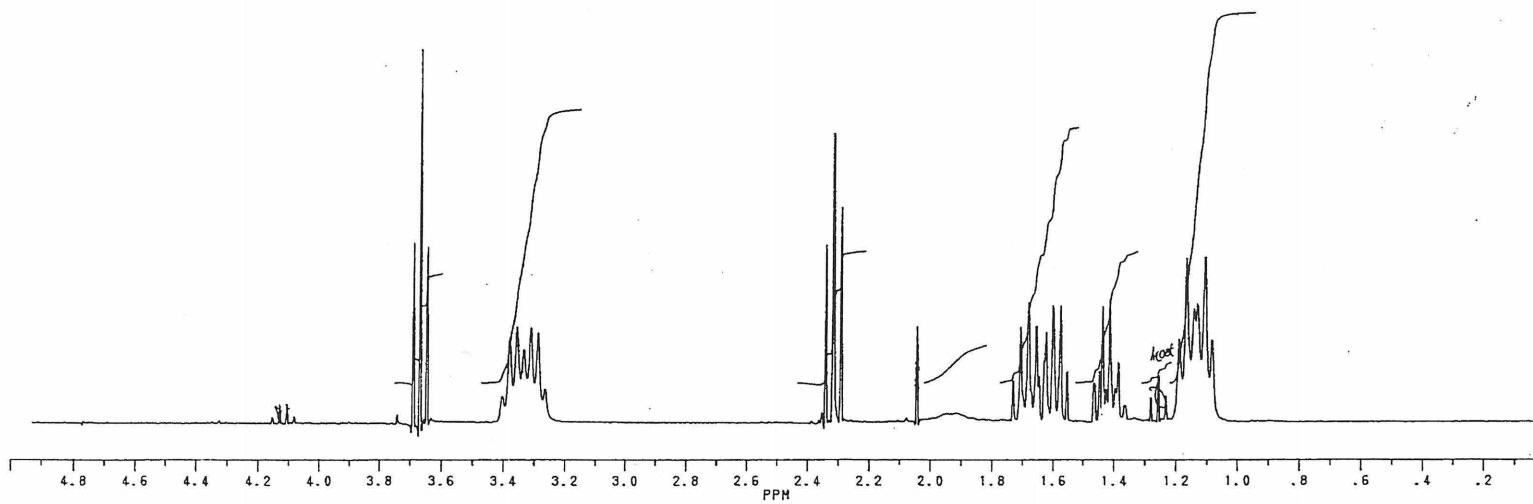


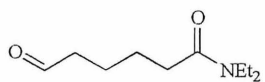
51



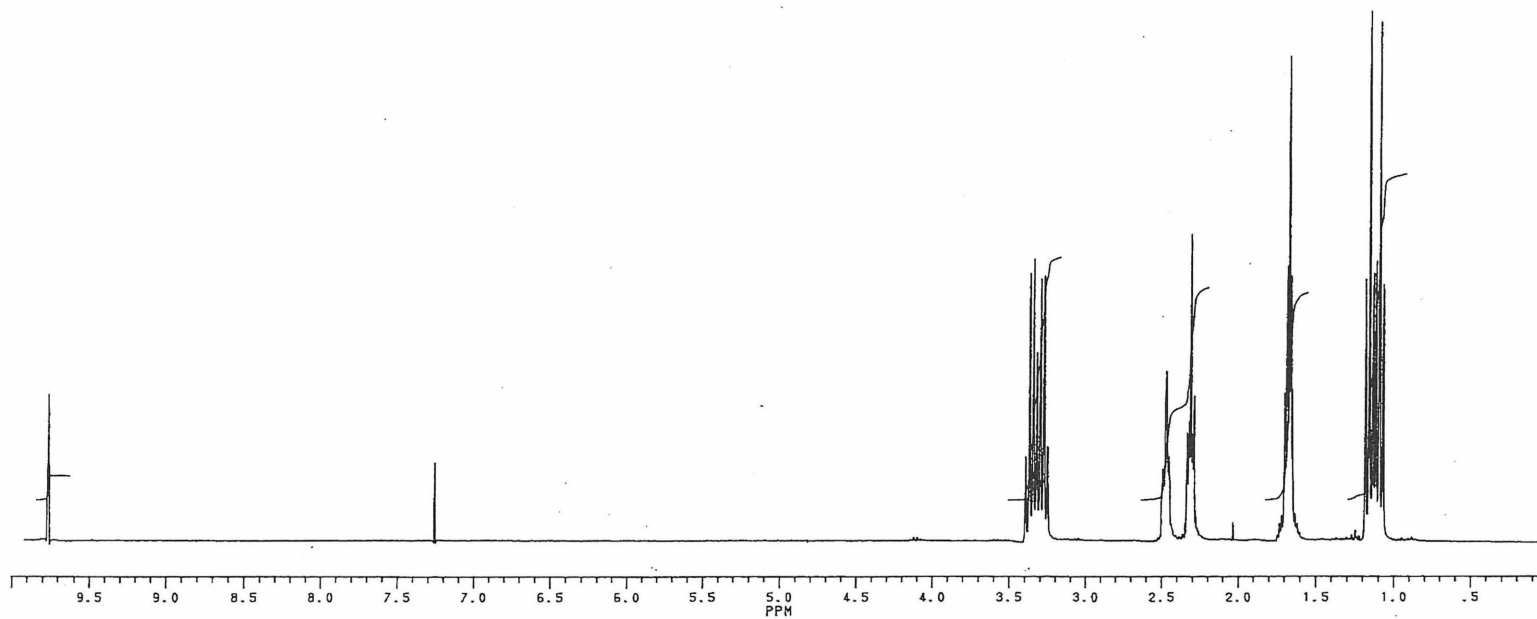


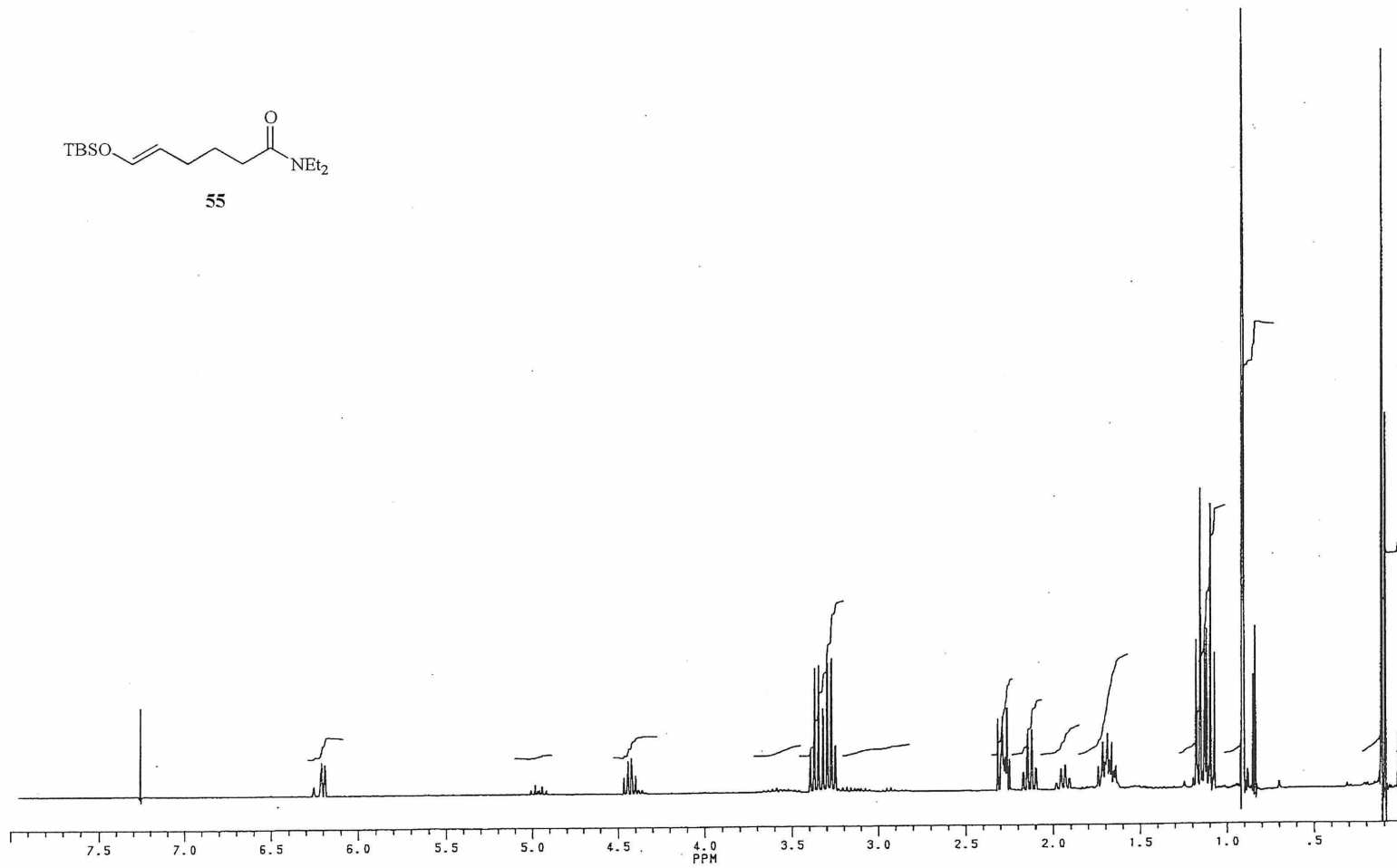
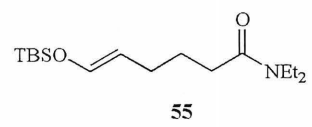
52

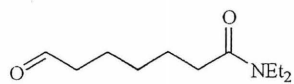




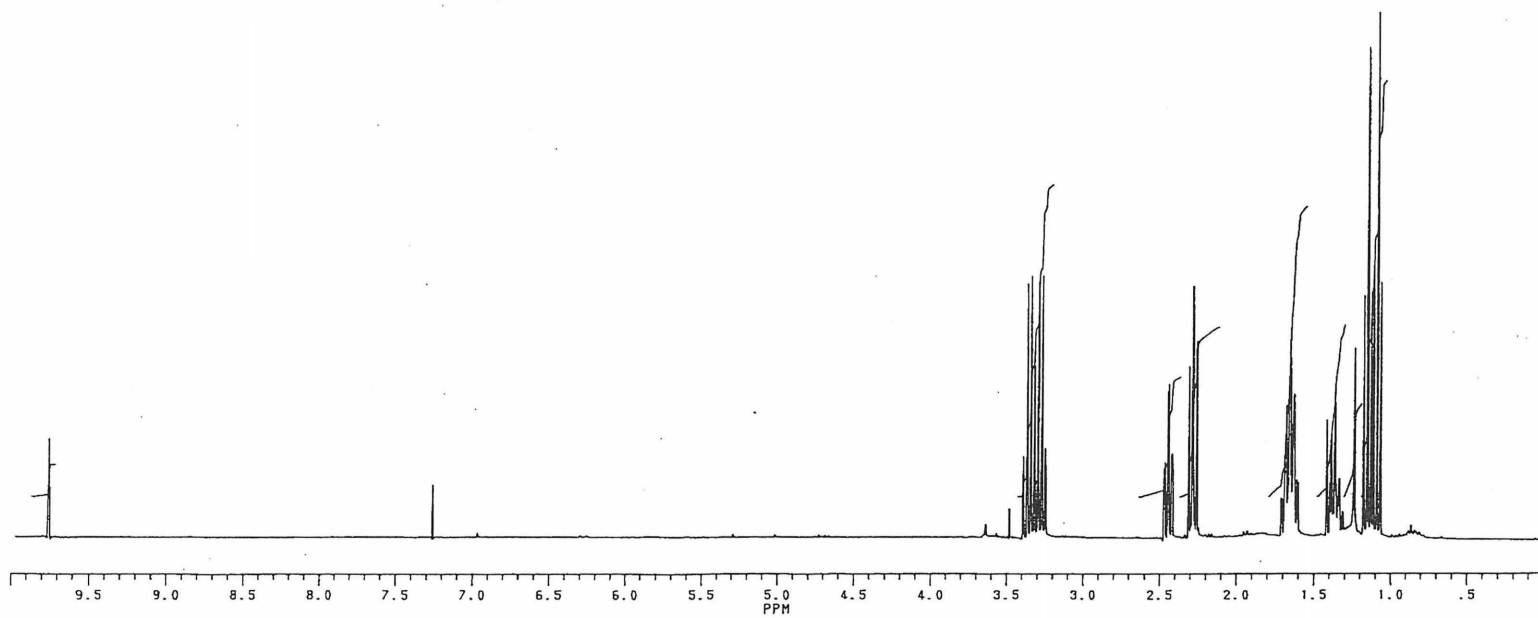
53

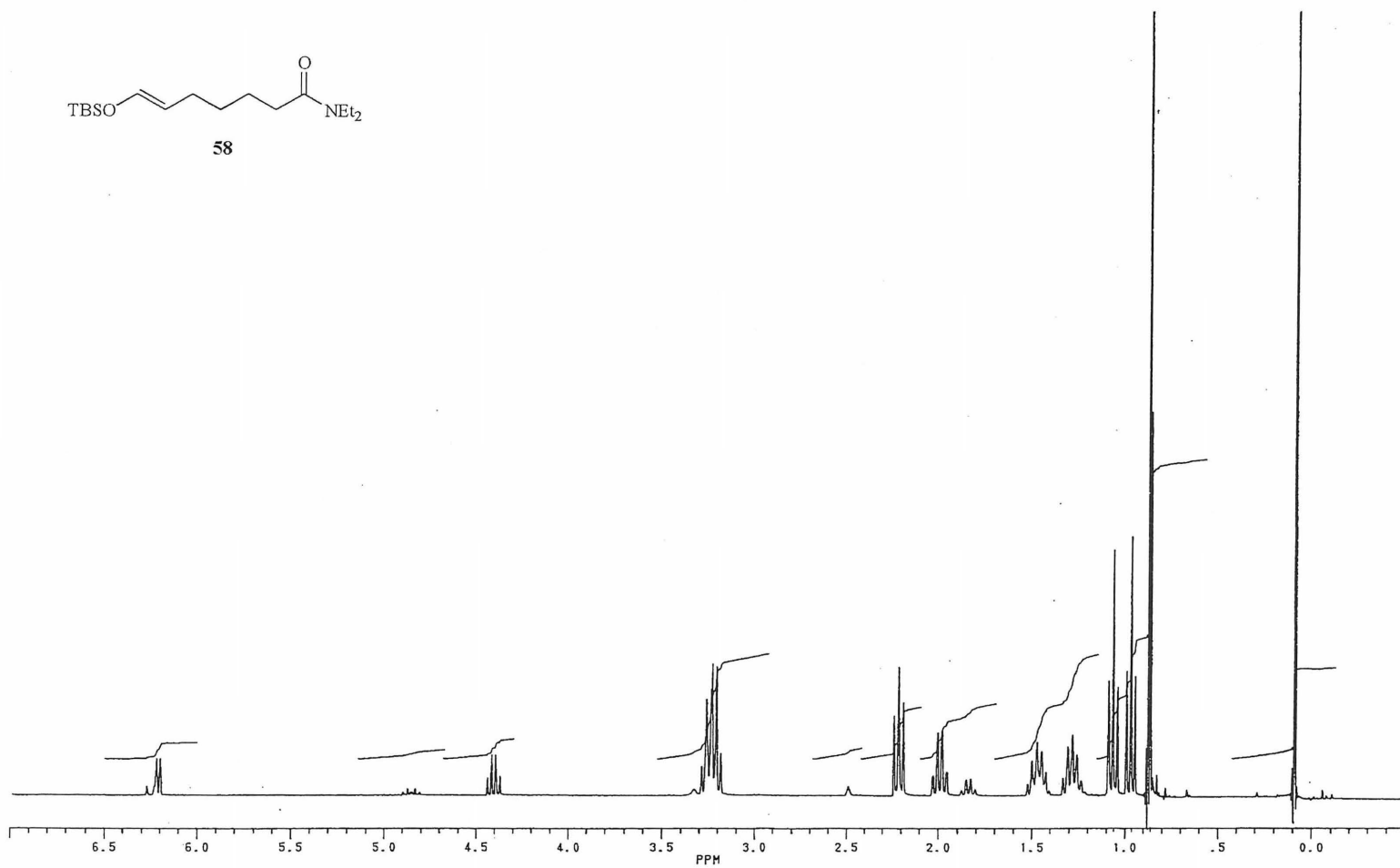
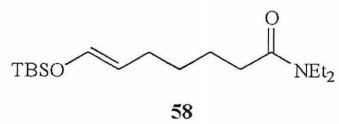


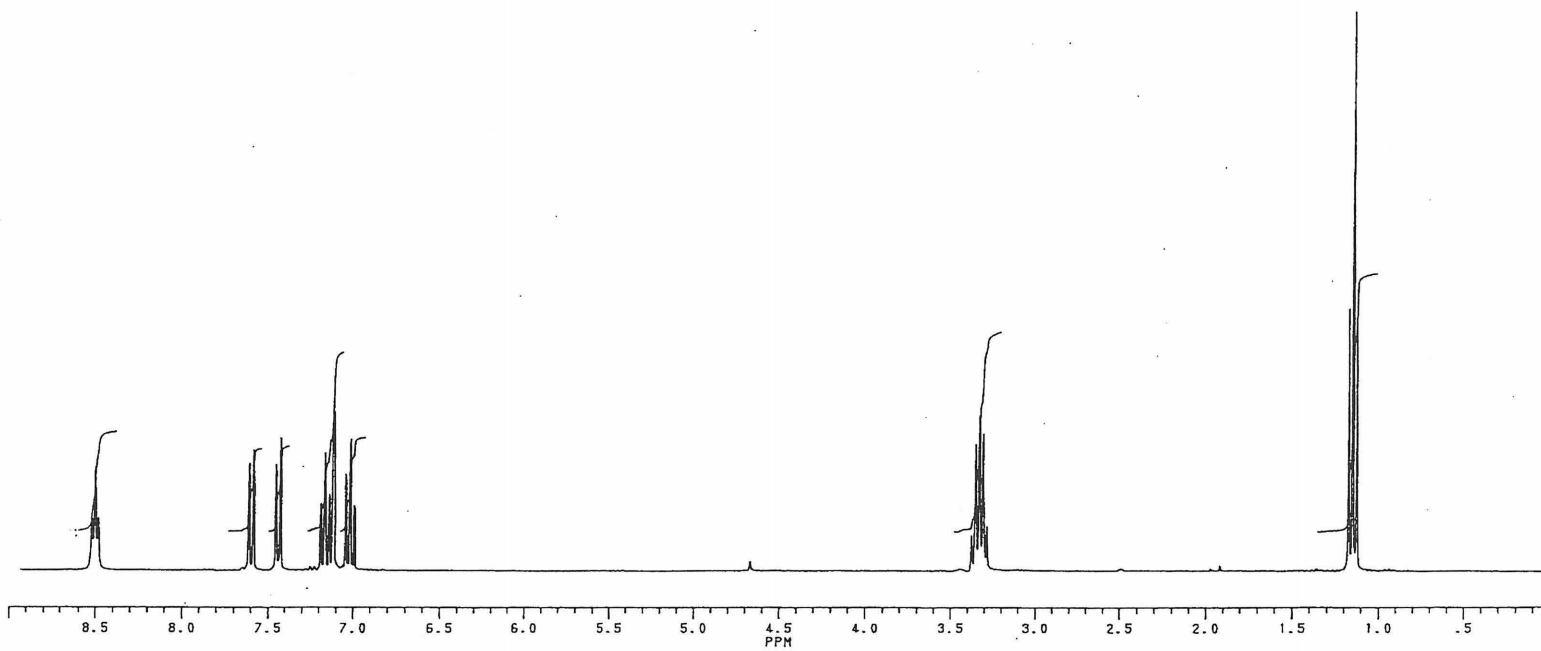
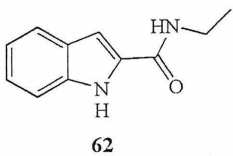


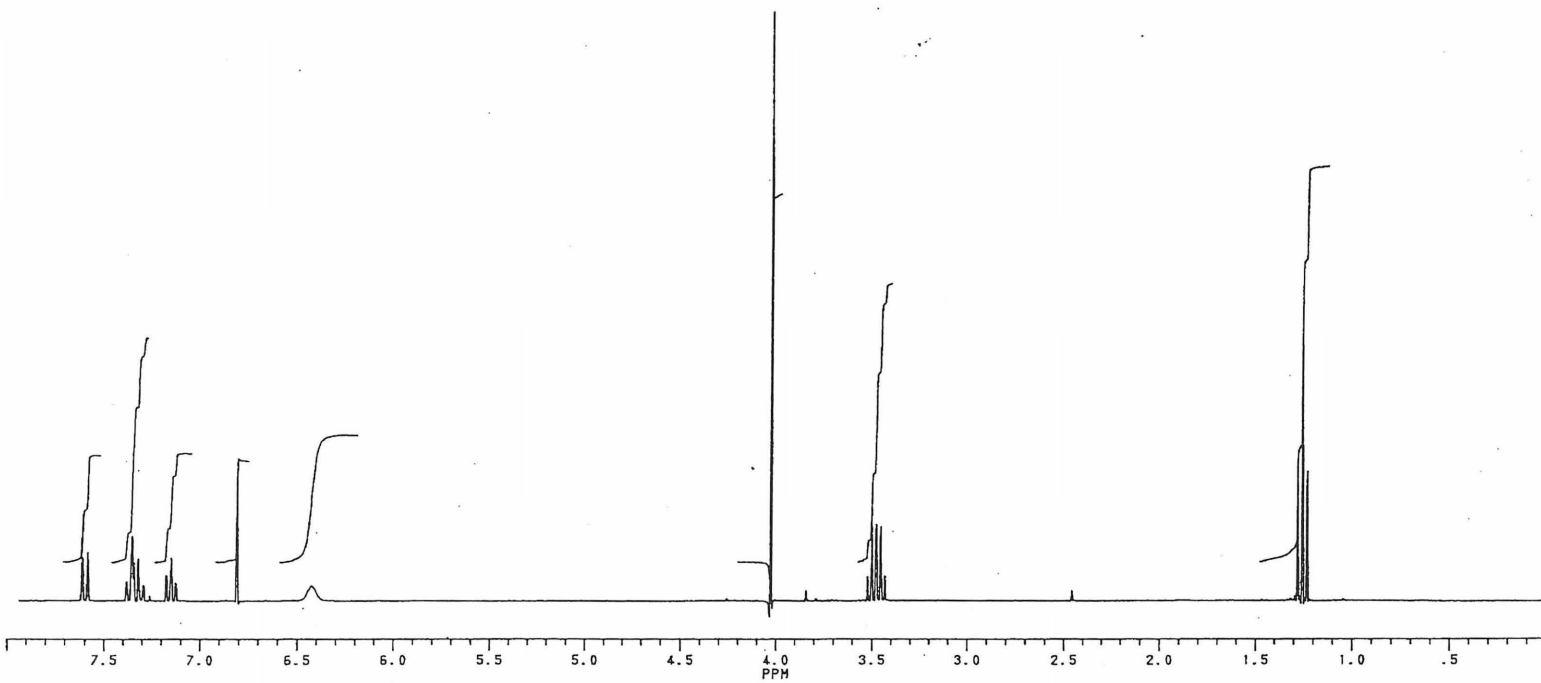
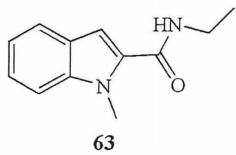


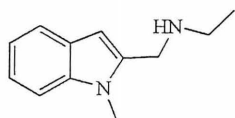
57



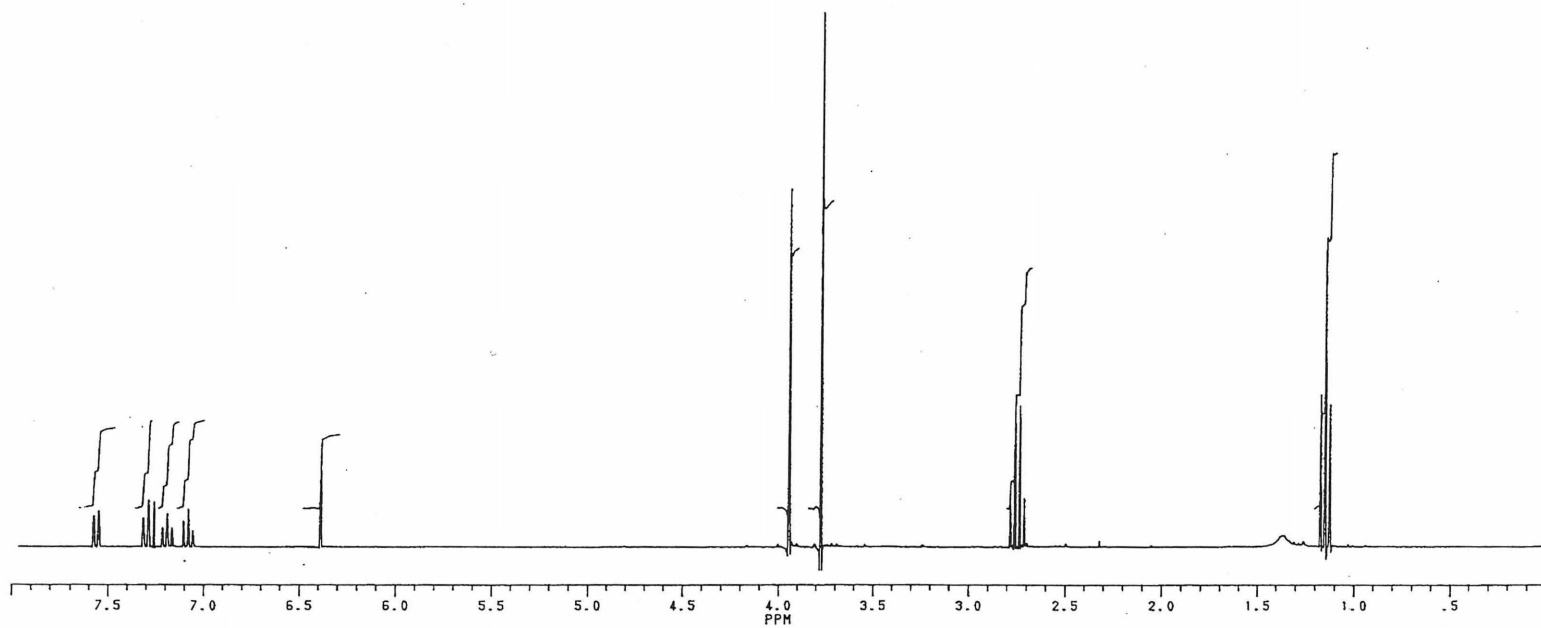


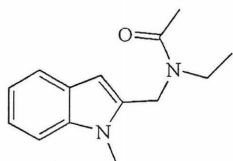




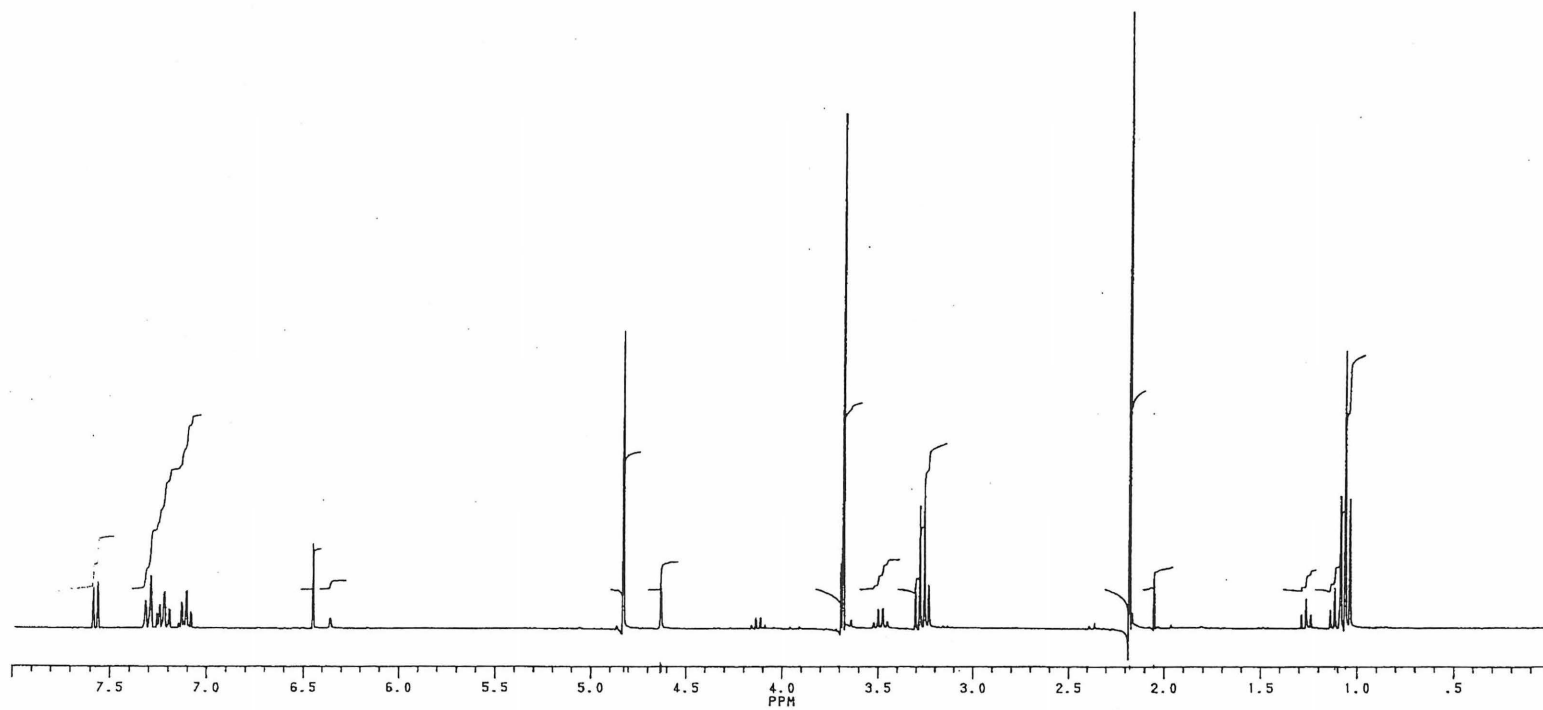


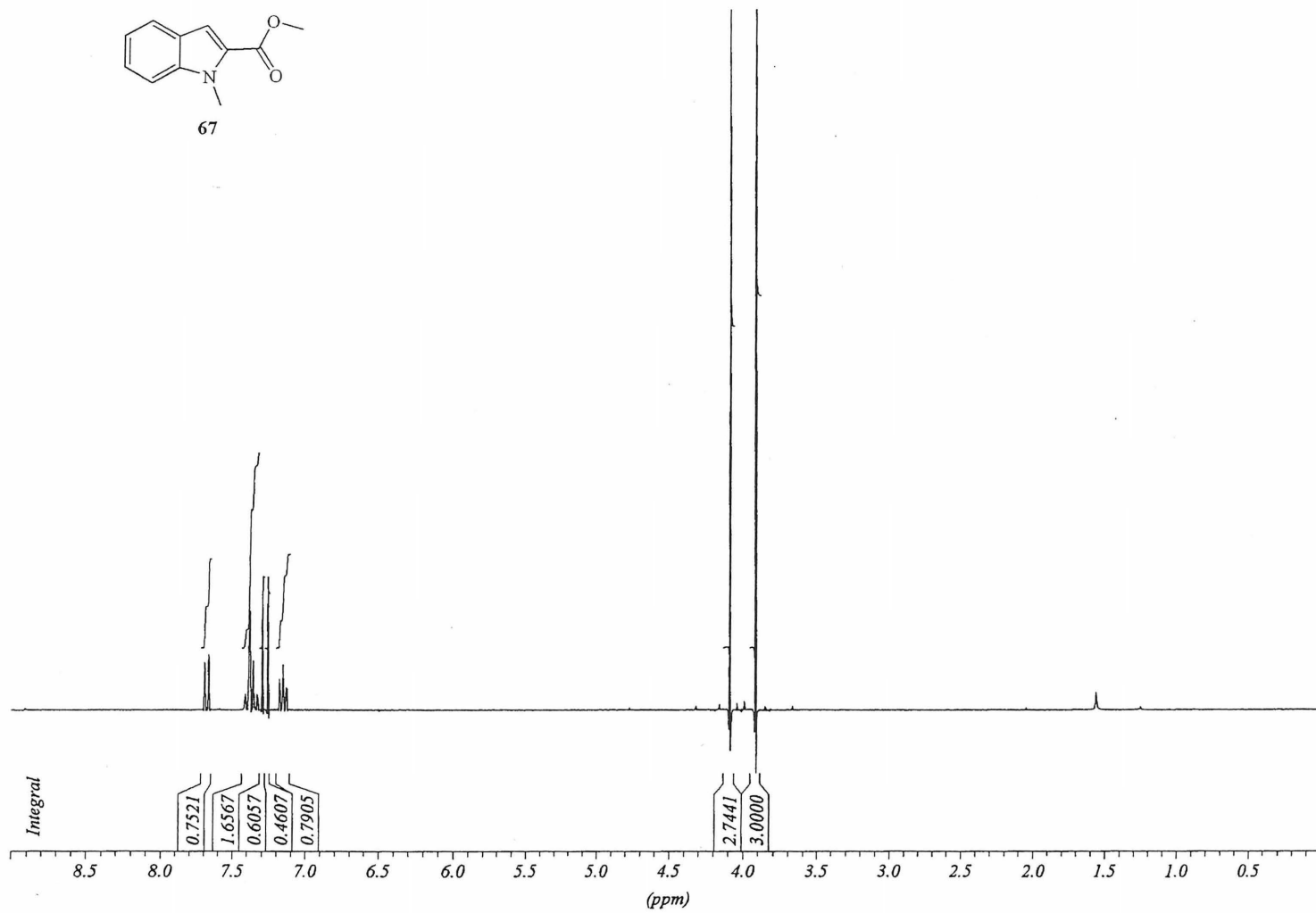
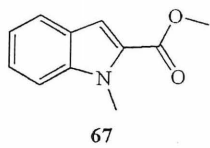
64

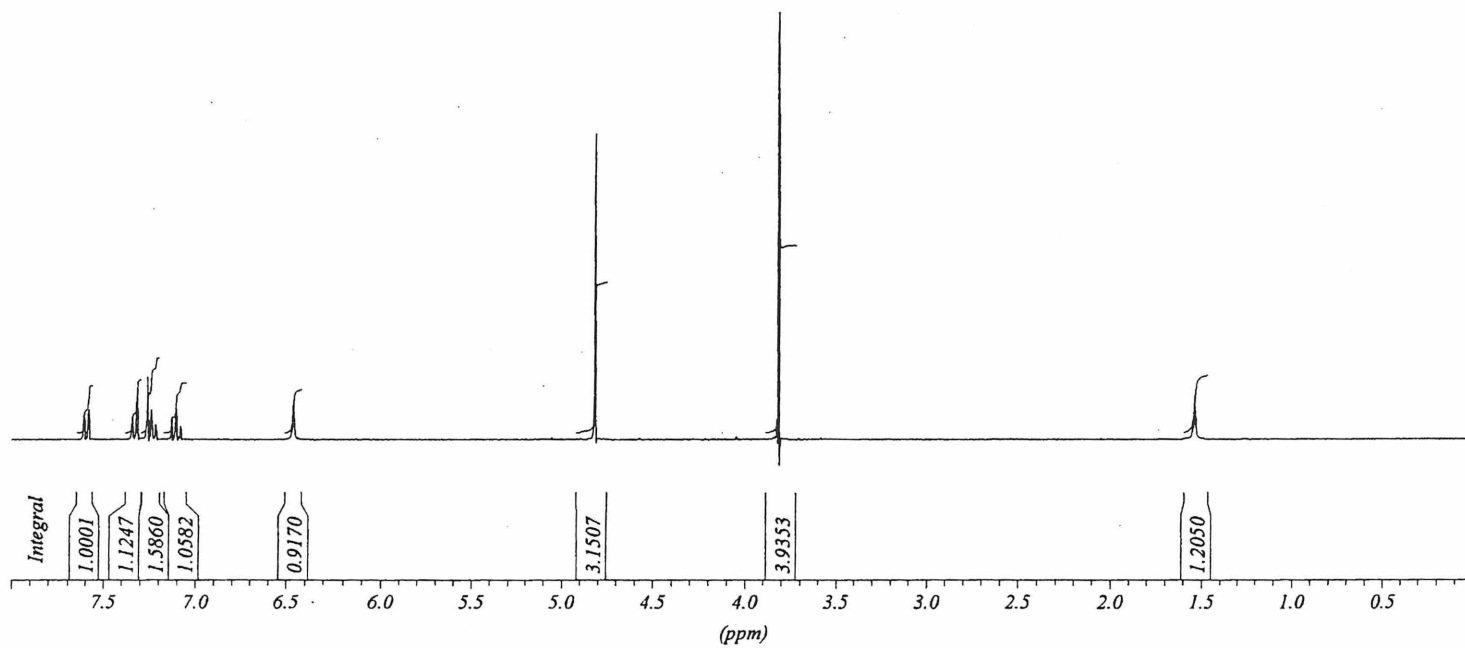
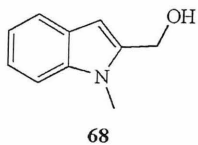


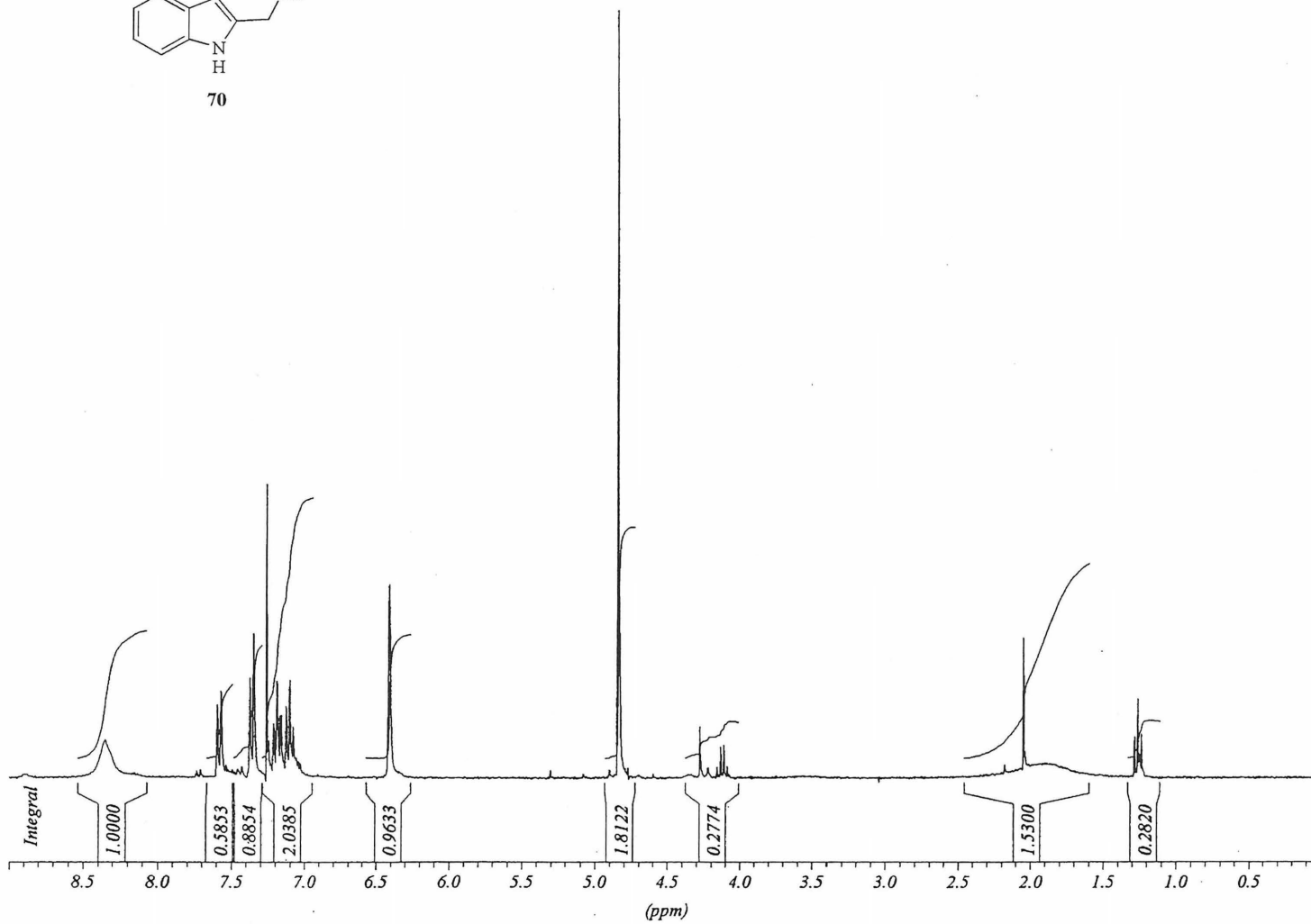
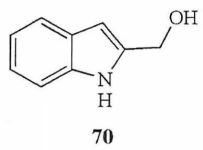


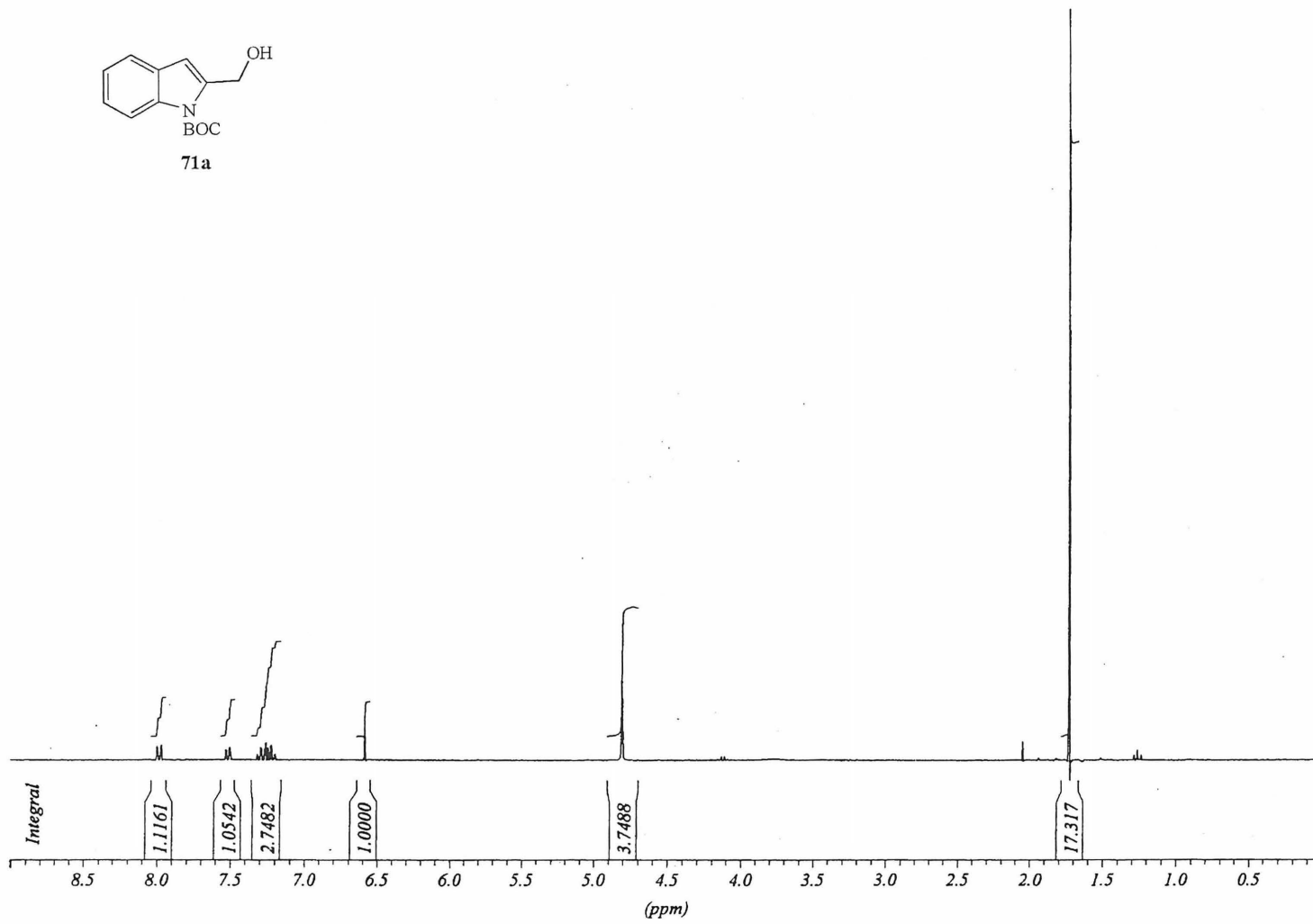
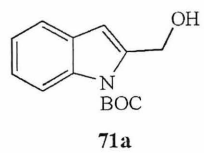
65

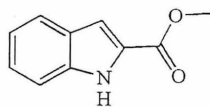




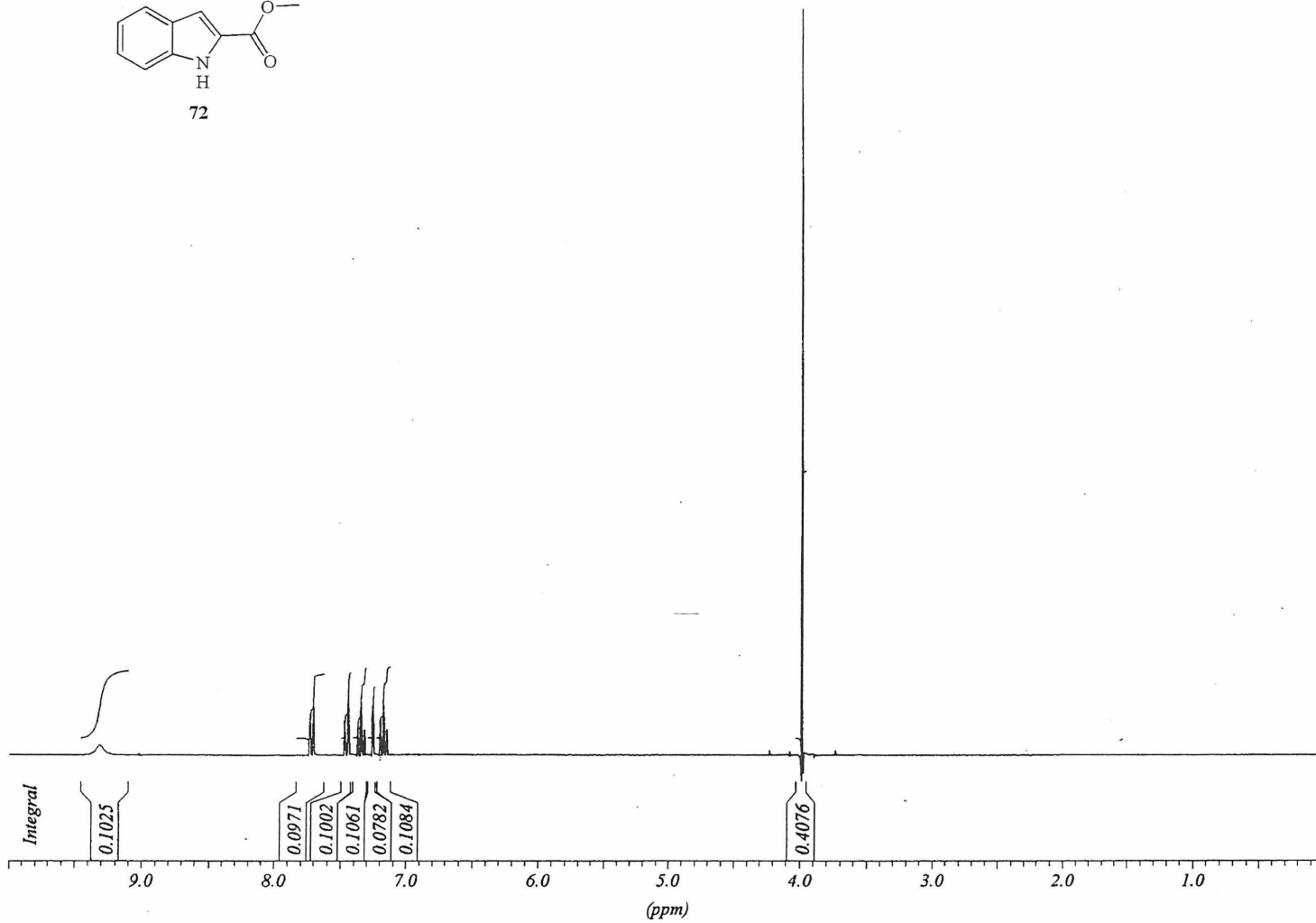


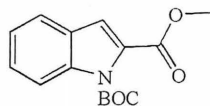




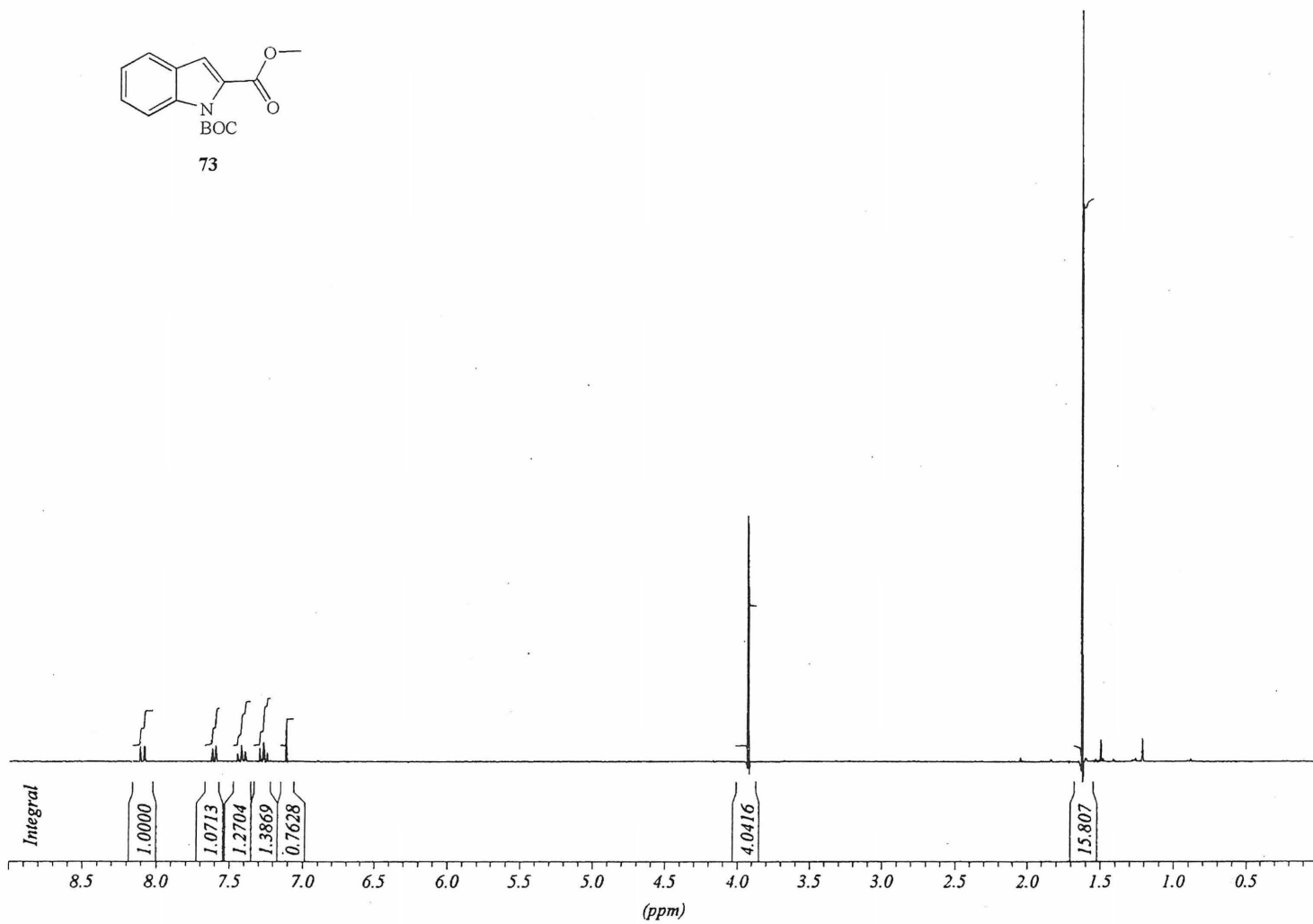


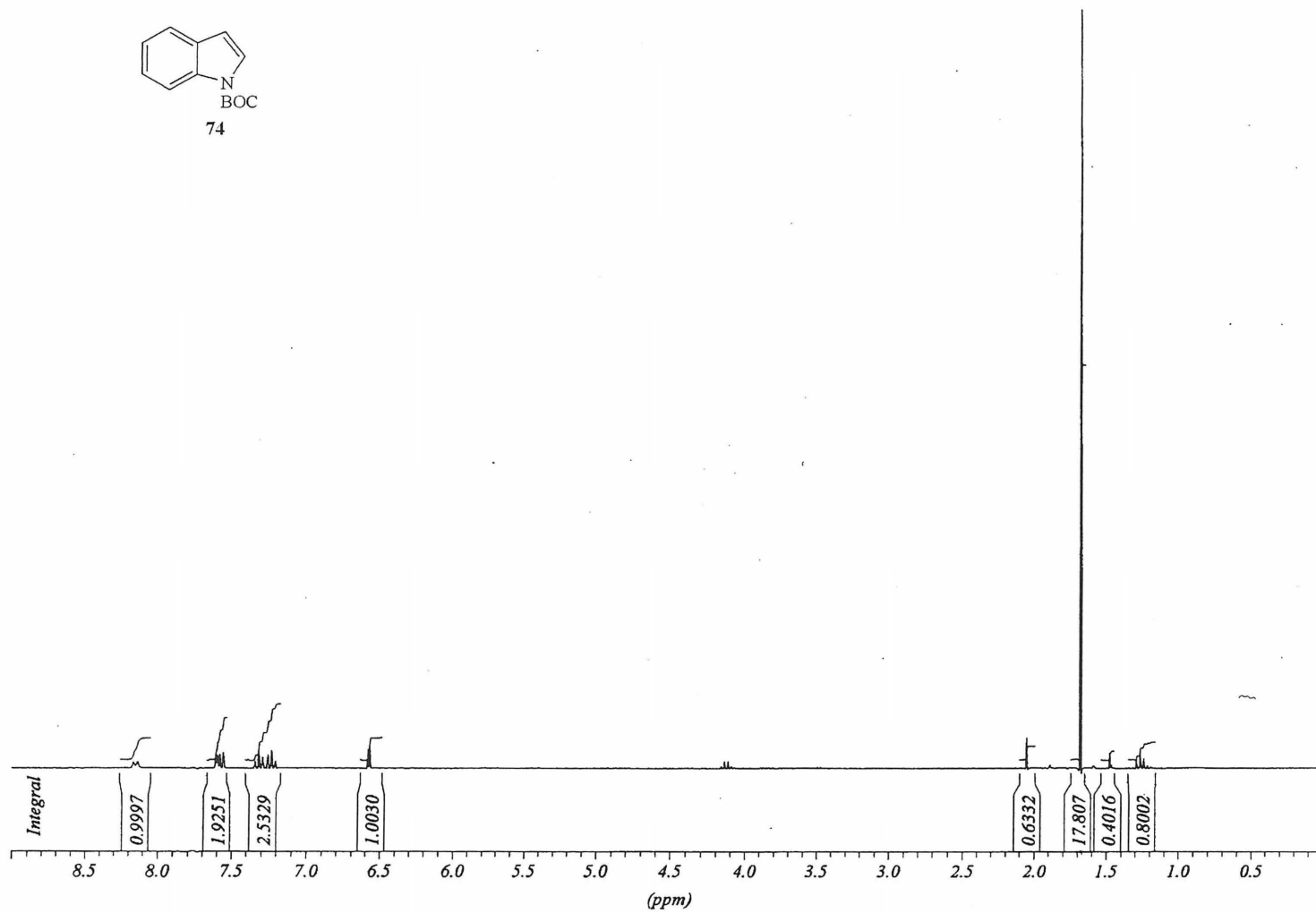
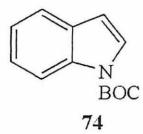
72

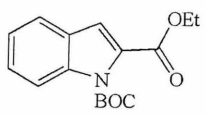




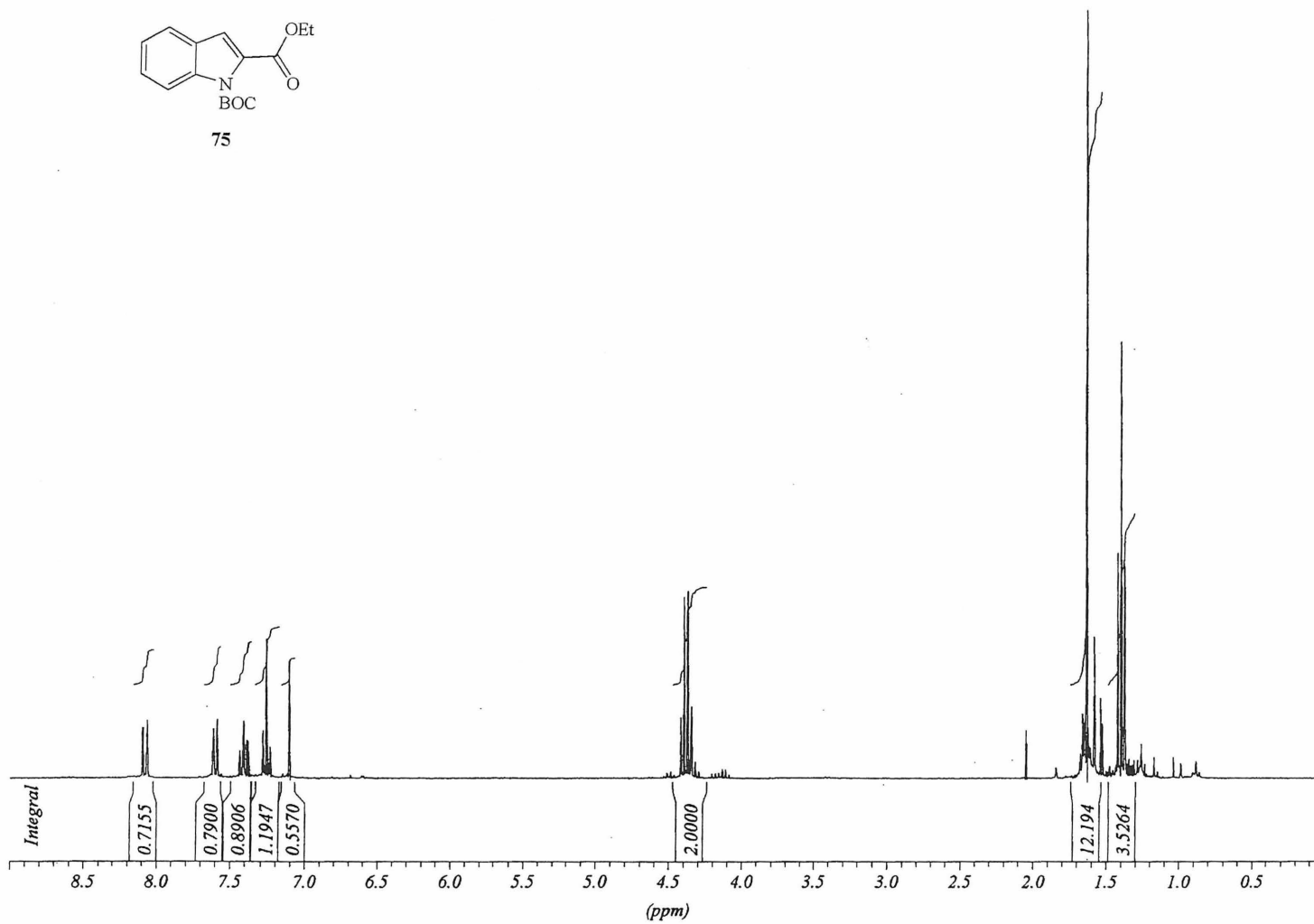
73

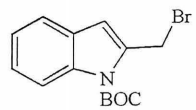




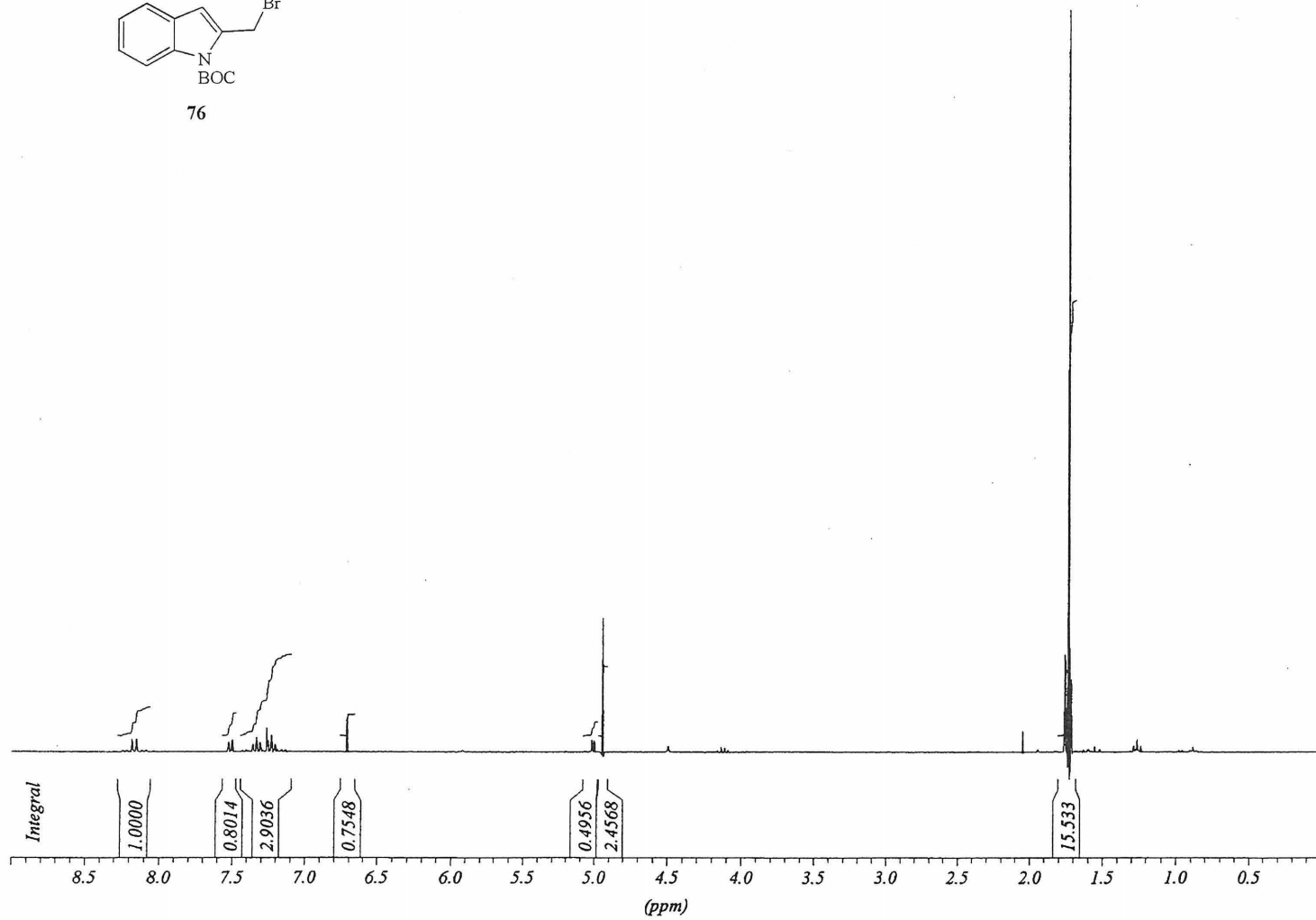


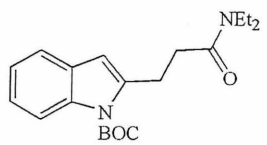
75



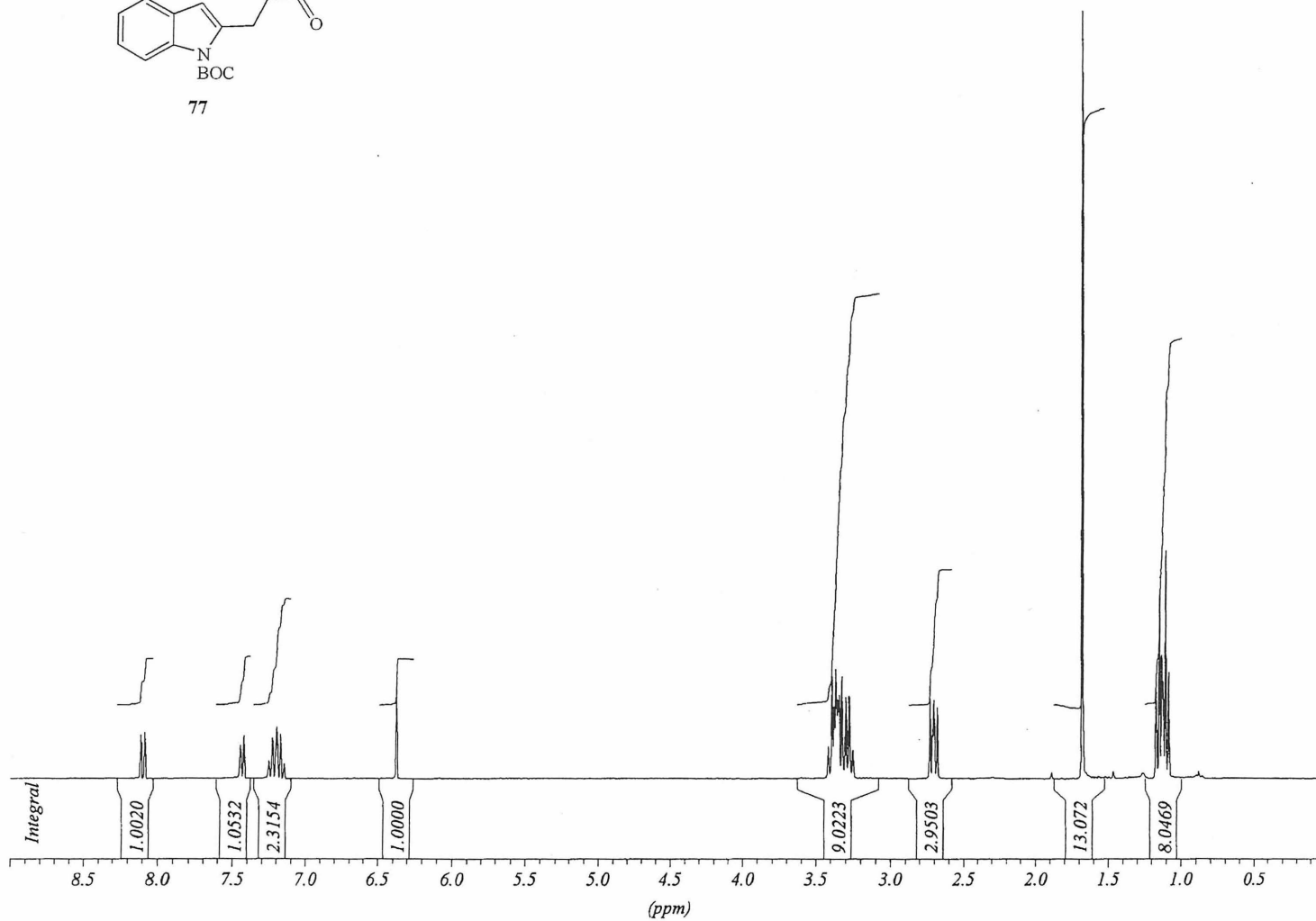


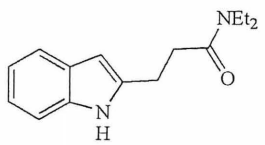
76



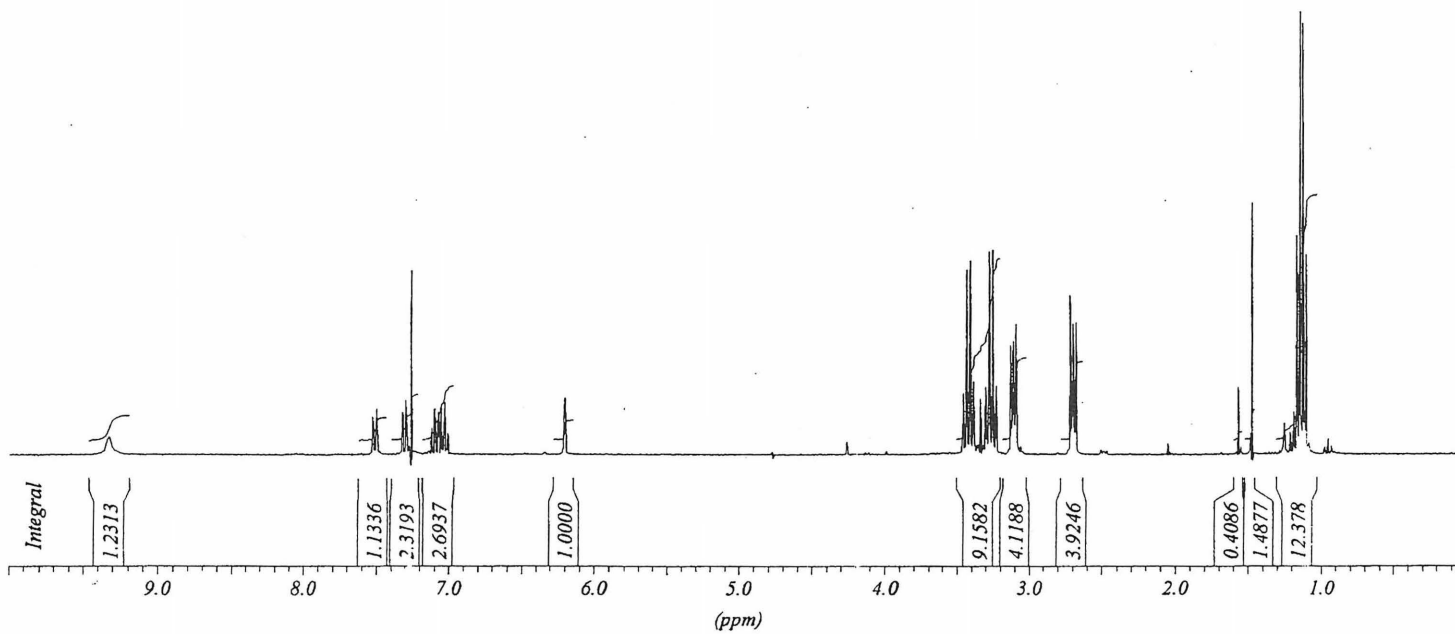


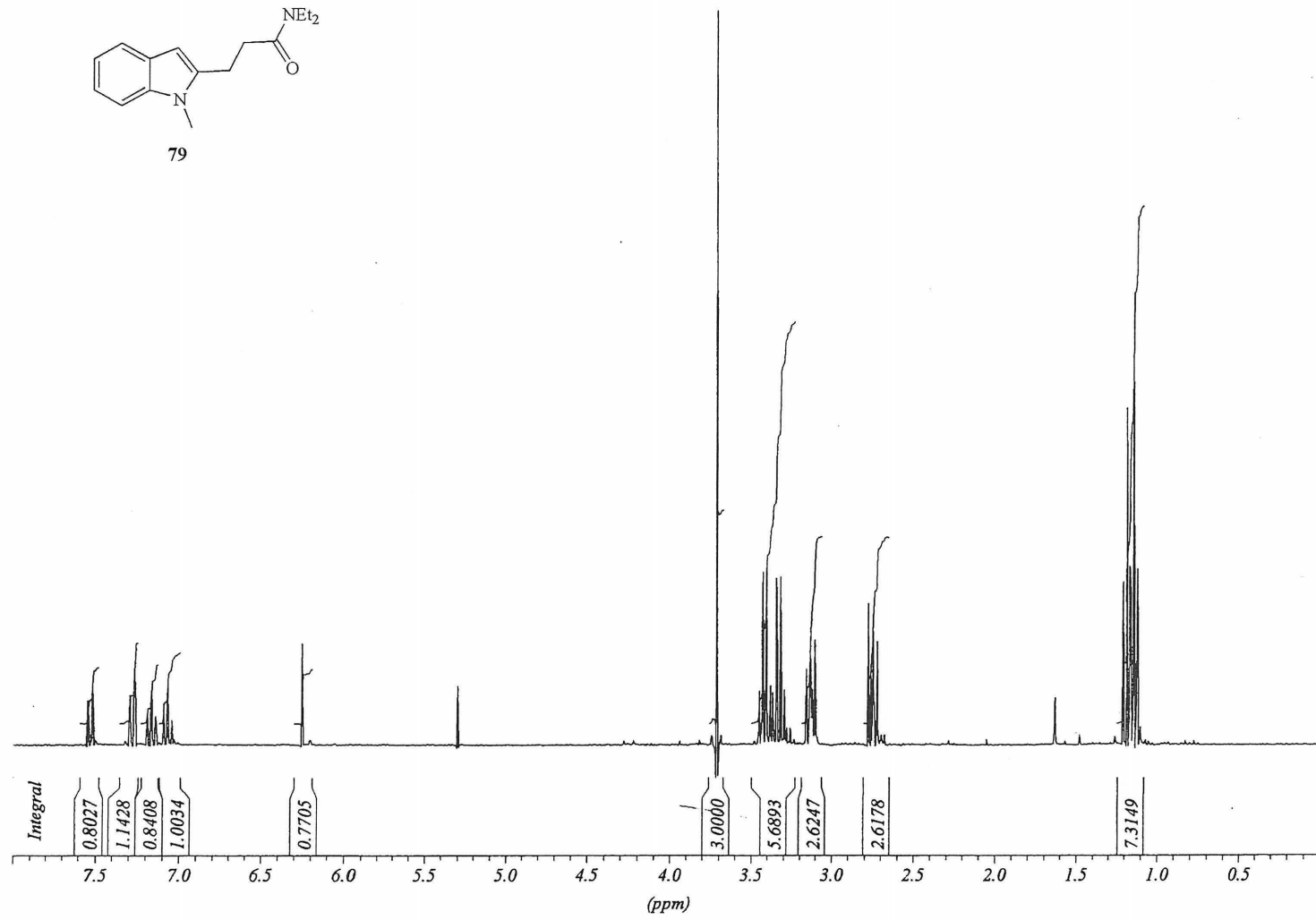
77

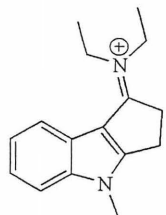




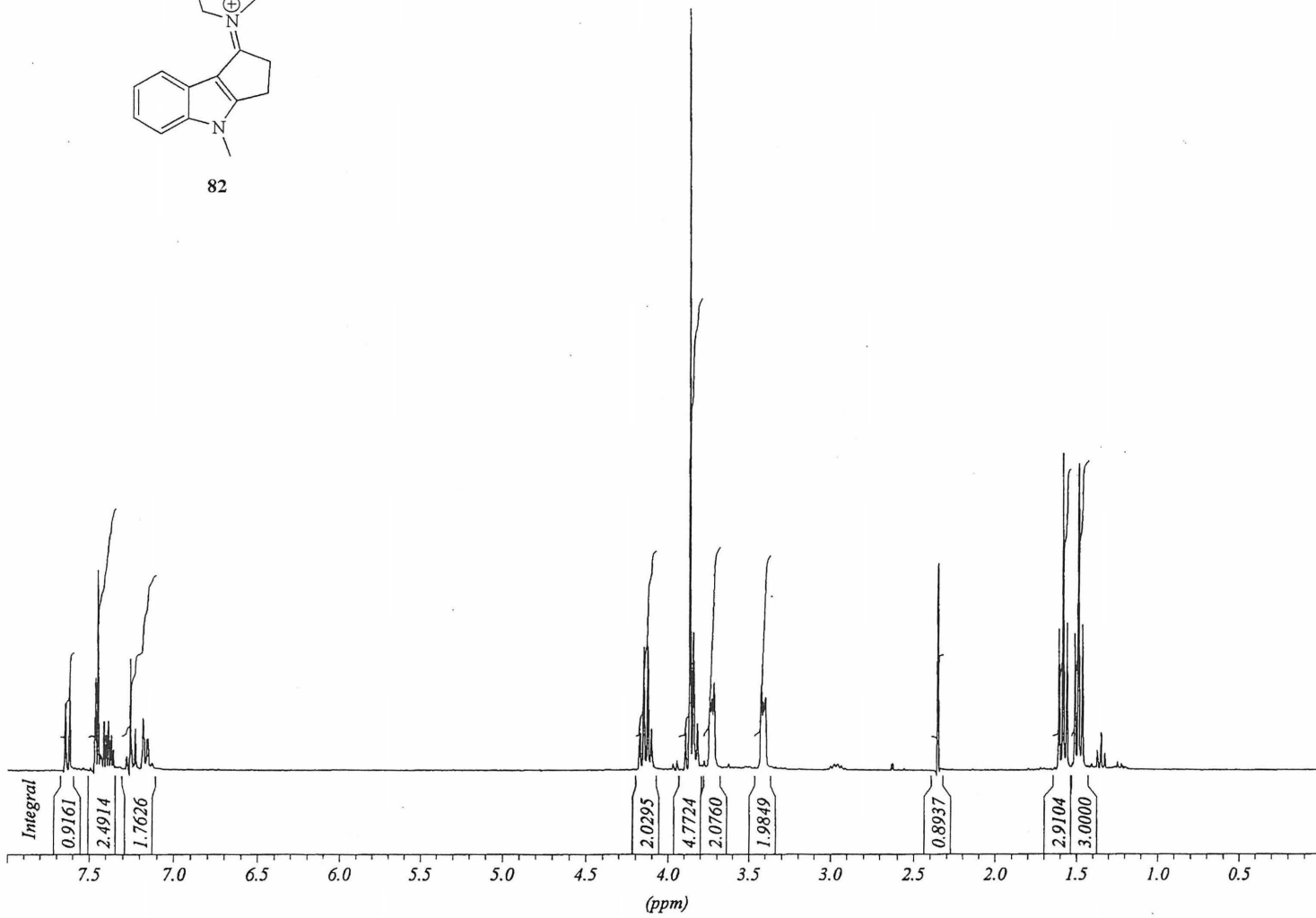
78

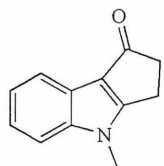






82





83

