

Etude de nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse de composés polycycliques.

Soizic Guindeuil

▶ **To cite this version:**

Soizic Guindeuil. Etude de nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse de composés polycycliques.. Chimie organique. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT : . pastel-00002173

HAL Id: pastel-00002173
https://pastel.hal.science/pastel-00002173

Submitted on 29 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE POLYTECHNIQUE

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

par

SOIZIC GUINDEUIL

Etude de nouvelles réactions radicalaires. Application à la synthèse de composés polycycliques.

Soutenue le 20 / 12 / 2006 devant la commission d'examen

SERGE PIETTRE	Président
PIERRE MANGENEY	Rapporteur
ARNAUD HAUDRECHY	Rapporteur
JEROME CASSAYRE	Examinateur
SAMIR ZARD	Examinateur

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Syngenta et en particulier le Docteur Jérôme Cassayre pour m'avoir accueillie en stage au cours de ma thèse, ce qui fut une expérience très enrichissante pour moi.

Mes remerciements s'adressent ensuite à tous les membres du jury, le Professeur Serge Piettre, le Professeur Pierre Mangeney ainsi que le Professeur Arnaud Haudrechy, pour avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Bien sûr, je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Samir Z. Zard (ce qui sera plus facile par écrit !) pour m'avoir accueillie dans son laboratoire de recherche. Merci pour la confiance, le soutien et l'autonomie que tu as su m'accorder au cours de ces 4 années de thèse et de DEA.

Je n'oublie pas le Dr Béatrice Quiclet-Sire à la gentillesse légendaire, au sourire inaltérable et aux précieux conseils pratiques. Le laboratoire serait bien perdu sans toi et on ne te remerciera jamais assez pour tout ce que tu fais pour nous avec une pensée spéciale pour tout le temps que tu as passé à l'organisation de la nouvelle cave.

Merci également au Dr Issam Hanna pour sa grande disponibilité pour répondre à toutes nos questions de chimie.

Je souhaite également remercier le Dr Louis Ricard pour avoir effectué les analyses structurales par diffraction des rayons X et avoir si gentiment pris le temps de m'expliquer le principe de fonctionnement de ces expériences.

Je pense également à Brigitte, notre secrétaire, qui sait nous sortir de tous les problèmes administratifs. Bonne chance pour ton salon de thé, je conseille d'ailleurs fortement le chocolat chaud fait maison !!

Mes remerciements ne seraient pas complets si je ne citais pas les nombreux étudiants qui ont permis de mettre une ambiance formidable au laboratoire et que je n'oublierai pas de sitôt.

Je pense en premier à mon laboratoire d'adoption, le labo 1, le meilleur, comme son nom l'indique !!

Merci tout d'abord à Michiel qui m'a accompagnée durant ces 4 années. Je n'oublierai pas toutes nos longues discussions, ton français irréprochable et tes goûts musicaux plus que douteux !!

Merci Inés pour avoir apporté un peu de féminité et un rayon de soleil au laboratoire. Gourmande comme je suis, je n'oublie pas ta fameuse tortilla (enfin celle de Béa !).

Merci à Nicolas, toujours prêt à rendre service. Grâce à toi, j'ai pu me tenir au courant de tous les petits ragots du labo et je croise les doigts pour la Carte au trésor.

Merci enfin à Camilla pour ses tenues exceptionnelles, à Twana pour son humour incomparable, à Ali pour ses fameux déhanchés, à Olga, la plus anglaise des françaises, à Matthieu qui me donne un torticolis à chaque fois que je lui parle et à Can et son origami.

Je pense également au labo 2 où la verrerie et les produits foisonnent pour le plus grand plaisir du labo 1 !!

Tout d'abord, merci à Cathy, notre docteur ès rimes, pour ta grande gentillesse, nos nombreuses soirées DVD et tes coups de gueules inattendus !!

Merci à Célia pour ta joie de vivre et tes tenues vestimentaires toujours impeccables.

Merci à Thomas pour tes blagues si drôles et si fines !

N'oublions pas non plus notre JPP national, perdu au milieu de son HPLC, qui a su apporter beaucoup au labo. Je n'oublierai jamais les costumes extravagants que tu as osé arborer lors de nos nombreux spectacles (bonjour à Ursula !).

Je pense également à la communauté mexicaine qui est passée par ce labo, Alejandro, Graciela et Juan-Carlos, qui ont su nous faire profiter des délices culinaires de leur pays avec notamment le guacamole et le poulet au chocolat.

Merci enfin à Igor, têtu comme une mule, mais toujours plein d'enthousiasme et de motivation pour nos spectacles de labo.

Viens ensuite le labo 3 qui brille d'un nouvel éclat depuis l'arrivée d'un maniaque de la propreté pire que moi (et oui, c'est possible).

Une petite pensée d'abord pour les anciens : Grégori, notre râleur en chef, Myriem, notre fan de Dalida à la voix presque aussi mélodieuse, Julien et ses chemises hawaïennes improbables, Gillian et son accent si charmant, Jon à la voix toute fluette, Markus toujours serviable, Emilie aux tenues très oranges et bien sûr Dominique, Edzer, David, Frédéric, Dave, Myriam et Lisa.

Et bonne chance aux nouveaux arrivants : Yann, notre fée du logis, Nahid, Diego et Dan.

Comment ne pas oublier le labo 4 qui sait se faire entendre jusqu'à l'autre bout du couloir.

Merci à Aurélie, mon amie de toujours, pour nos nombreuses soirées, passées et à venir. Ton dynamisme, tes blagounettes et ta blonde-attitude resteront dans les annales. C'est une des rares personnes que je connaisse capable de parler plus vite que son ombre ! Rien ne peut l'arrêter mais à quand l'invention du bouton off pour nos moments de fatigue ?

On ne saurait parler d'Aurélie sans penser à Lucie, sa complice de labo et de vestiaires. Merci pour tes fous rires, ta joie de vivre et ta voix si douce !

Merci bien sûr à Xavi, notre Monsieur Propre personnifié, toujours très élégant dans sa chemise violette et qui a dû supporter ses deux comparses pendant 2 ans.

Merci à Cong, la plus sexy des Marilyn et à son acolyte Raphaël inoubliable dans son striptease.

Une petite pensée également pour Gilles, notre chorégraphe préféré, Cécile aux chaussettes multicolores, la petite Delphine, la seule capable de parler plus vite qu'Aurélie et sans respirer, Trevor, Mike, Shuji et Aude et bien sûr n'oublions pas la relève, Mehdi et Rémi, qui ont déjà su se faire remarquer chacun à leur manière, je n'en dirai pas plus…

Venant d'un pays fort, fort lointain, n'oublions pas le labo 5 situé à l'autre extrémité du couloir.

Un grand merci tout d'abord à Dédé, ma complice de cours de rock et danses en tous genres. Tes photos d'Australie m'ont fait rêver et j'ai hâte de te revoir pour de nouvelles soirées.

Merci à Julie pour ton dynamisme et ton caractère affirmé.

Merci à Andrea qui nous a prouvé à toutes qu'il était possible de rester féminine dans le monde de la chimie et à Florin, toujours flegmatique et imperturbable.

Sans oublier Patrick et son swing, Sharan, Stéphanie, Jacques-Alexis et François.

Je tiens à remercier également tous mes amis pour tous nos bons moments passés ensemble. Merci notamment à la bande des 4 incontournables (Aurélie, Emilie, Agnès et moi) pour nos soirées entre filles passées à glousser et rire bêtement aux dires de Patrick et aux rockeurs de mon cœur (je sais, c'est nase comme rime).

Enfin, merci à mes parents et à ma sœur pour m'avoir toujours soutenue et à Aurélien pour être arrivé au bon moment dans ma vie.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS 11

INTRODUCTION GENERALE 15

PARTIE I 19

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALAIRE PAR PROPAGATION DE CHAINE 21

I. INTRODUCTION 25
II. PRINCIPES DE LA CHIMIE RADICALAIRE PAR PROPAGATION DE CHAINE 25
III. METHODES DE CHIMIE RADICALAIRE PAR PROPAGATION DE CHAINE 27
III.1 METHODE DES HYDRURES D'ETAIN 27
III.2 METHODE DES ESTERS THIOHYDROXAMIQUES OU ESTERS DE BARTON 28
III.3 METHODE PAR TRANSFERT D'ATOME OU DE GROUPE 29
IV. CONCLUSION 30

CHAPITRE 2 : INTRODUCTION A LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES 33

I. INTRODUCTION 37
II. LA REACTION DE BARTON-MCCOMBIE 37
III. LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES PAR TRANSFERT DE GROUPE 39
IV. LES DIFFERENTES VOIES D'ACCES AUX XANTHATES 42
V. POTENTIEL SYNTHETIQUE DE LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES 43
V.1 ADDITIONS RADICALAIRES 44
V.2 CYCLISATIONS RADICALAIRES 45
V.3 APPLICATIONS EN SYNTHESE TOTALE 47
V.4 AUTRES TRANSFORMATIONS RADICALAIRES 48
VI. CONCLUSION 49

PARTIE II 51

CHAPITRE 3 : METHODES DE SYNTHESE DES γ-SPIROLACTONES 53

I. INTRODUCTION 57
II. SYNTHESE DE γ-SPIROLACTONES PAR VOIE IONIQUE 58
II.1 A PARTIR D'UN DIOL 1,4 58
II.2 A PARTIR D'UN TETRAHYDROFURANE SPIRANIQUE 58
II.3 A PARTIR D'UNE CETONE CYCLIQUE 59
II.4 A PARTIR D'UN COMPOSE 1,2-DICARBONYLE CYCLIQUE 66

II.5 A PARTIR D'UNE CYCLOBUTANONE SPIRANIQUE 67
II.6 A PARTIR D'UN EPOXYDE SPIRANIQUE 68
II.7 A PARTIR D'UN ANHYDRIDE CYCLIQUE 69
II.8 A PARTIR D'UNE α-METHYLENE-γ-LACTONE 70
II.9 A PARTIR D'UN FURANE 71
III. SYNTHESE DE γ-SPIROLACTONES PAR VOIE RADICALAIRE 72
III.1 PAR ADDITION SUR UN ACRYLATE 72
III.2 PAR ADDITION SUR UNE α-METHYLENE-γ-LACTONE 74
III.3 PAR ADDITION INTRAMOLECULAIRE SUR UN ESTER D'ENOL 74
III.4 PAR ADDITION INTRAMOLECULAIRE SUR UN ALCYNE 75
IV. CONCLUSION 76

CHAPITRE 4 : SYNTHESE DE γ–SPIROLACTONES PAR CYCLISATION SUR UN FURANE 77

I. ORIGINE DE NOS TRAVAUX 81
II. PRECEDENTS DE LA LITTERATURE 81
III. SYNTHESE DE SPIROLACTONE-SPIROLACTAMES 82
III. 1 PREMIER ESSAI ET MECANISME DE LA REACTION 82
III. 2 INFLUENCE DES SUBSTITUANTS 85
III. 3 SYNTHESE DU SYSTEME TRICYCLIQUE ABD DE LA SECURININE ET D'ANALOGUES 88
IV. SYNTHESE DE SPIROLACTONE-SPIROIMIDES 90
V. APPLICATION A D'AUTRES HETEROAROMATIQUES 91
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 93

PARTIE III 95

CHAPITRE 5 : LA COLCHICINE 97

I. INTRODUCTION 101
II. ACTVITE BIOLOGIQUE 102
III. BIOSYNTHESE 103
IV. SYNTHESES TOTALES DE LA COLCHICINE 104
IV.1 SYNTHESE D'ECHENMOSER 108
IV.2 SYNTHESE DE VAN TAMELEN 109
IV.3 SYNTHESE DE NAKAMURA 110
IV.4 SYNTHESE DE WOODWARD 112
IV.5 SYNTHESE DE SCOTT 113
IV.6 SYNTHESE DE MARTEL 114
IV.7 SYNTHESE DE MATSUI 115
IV.8 SYNTHESE DE KATO 116
IV.9 SYNTHESE DE TOBINAGA 117
IV.10 SYNTHESE D'EVANS 118
IV.11 SYNTHESE DE BOGER 119
IV.12 SYNTHESE DE WENKERT 120
IV.13 SYNTHESE DE BANWELL 121
IV.14 SYNTHESE DE CHA 123
IV.15 SYNTHESE DE SCHMALZ 126

IV.16 BILAN DES SYNTHESES 128
V. ANALOGUES DE LA COLCHICINE ET RELATION STRUCTURE-ACTIVITE 130

CHAPITRE 6 : VERS LA SYNTHESE D'ANALOGUES DE LA COLCHICINE PAR VOIE RADICALAIRE 133

I. STRATEGIE DE SYNTHESE 137
II. APPROCHE INTER-INTERMOLECULAIRE 138
III. APPROCHE INTER-INTRAMOLECULAIRE 143
III.1 ETUDE MODELE AVEC UN CYCLE A 6 CHAINONS 143
III.2 ETUDE MODELE AVEC UN CYCLE A 7 CHAINONS 149
III.3 APPLICATION A DES OLEFINES FONCTIONNALISEES 151
IV. CONCLUSION 157

CONCLUSION GENERALE 159

PARTIE EXPERIMENTALE 163

REFERENCES BIBLIOGRPHIQUES 281

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

Groupements et molécules chimiques

Ac	Acétyle
ACCN	Azo-bis-cyclohexanecarbonitrile
ACS	Acide camphresulfonique
AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitrile
*i*Am	*iso*Amyle (*iso*pentyle)
*t*Am	*tert*-Amyle (*tert*-pentyle)
APTS	Acide *p*-toluènesulfonique
Ar	Aromatique
Boc	*tert*-Butoxycarbonyle
t-Bu	*tert*-Butyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
*m*CPBA	Acide *m*-chloroperbenzoique
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DCP	Peroxyde de dicumyle
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DLP	Peroxyde de lauroyle
DMAP	4-*N,N*-Diméthylaminopyridine
DMF	*N*,*N*-Diméthylformamide
DPPA	Azoture de diphenylphosphoryle
Et	Ethyle
LDA	Diisopropylamide de lithium
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NHPI	*N*-Hydrophtalimide
Ph	Phényle
PINO	Phtalimide-*N*-oxyle
*i*Pr	Isopropyle
Py	Pyridine
Pyr	Pyrrole
Rac	Racémique
TEA	Triéthylamine
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilyle
Ts	Tosyle
Xa	Groupement xanthate (-SCSOEt)

Autres abréviations

°C	Degré Celsius
cat.	En quantité catalytique
Δ	Par chauffage
éq.	Nombre d'équivalents
h	Heure
hυ	Par initiation photochimique
min	Minutes
S_N2	Substitution nucléophile bimoléculaire
substœch.	Substoechiométrique
stœch.	Stoechiométrique
t.a.	A température ambiante

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Bien que découverte au début du XX^{ème} siècle, la chimie radicalaire n'est utilisée en synthèse organique de façon routinière que depuis une trentaine d'années. En effet, cette chimie se révèle être un outil précieux pour la formation de liaisons carbone-carbone et notamment pour la synthèse de systèmes polycycliques.

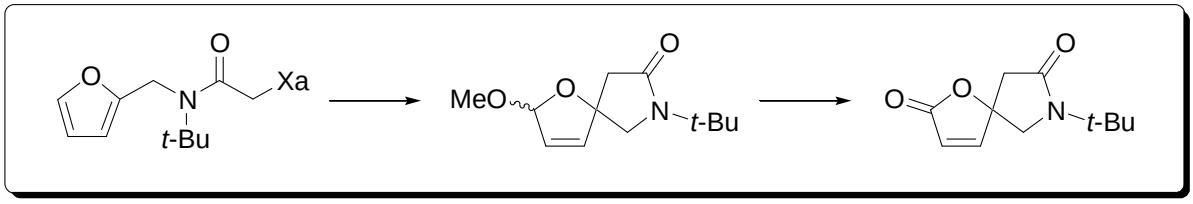
Parmi les nombreuses méthodes utilisées en chimie radicalaire, la chimie des xanthates développée au laboratoire se distingue par sa facilité de mise en œuvre et par la grande diversité des réactions pouvant être effectuées, notamment des réactions réputées difficiles dans d'autres conditions radicalaires.

L'objectif de cette thèse a donc été de mettre en évidence le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates pour la synthèse de composés polycycliques par des réactions radicalaires difficilement réalisables par d'autres méthodes.

Le manuscrit sera donc articulé de la manière suivante :

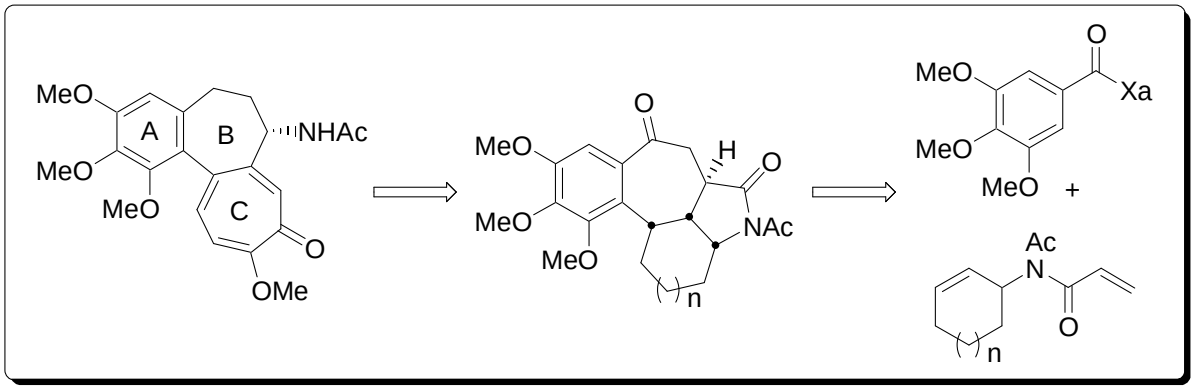
Dans une première partie, nous présenterons succinctement la chimie radicalaire par propagation de chaîne (chapitre 1) puis plus particulièrement la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire (chapitre 2).

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons à la synthèse de γ-spirolactones. Après une présentation des différentes méthodes de synthèse développées jusqu'à présent (chapitre 3), nous présenterons une nouvelle méthodologie de synthèse s'appuyant sur une spirocyclisation déaromatisante sur un noyau furanique.



Synthèse d'une γ-spirolactone par voie radicalaire (chapitre 4).

Finalement, dans une troisième partie, après une présentation de la colchicine et de ses différentes synthèses (chapitre 5), nous présenterons une nouvelle voie d'accès à des analogues de la colchicine par formation du cycle B à 7 chaînons par voie radicalaire, notamment par une dernière étape de cyclisation radicalaire sur l'aromatique.



Formation du cycle B de la colchicine par voie radicalaire (chapitre 6).

Ce travail a fait l'objet d'une publication et une publication est en cours d'écriture :

An unusual approach to spirolactones and related structures
Soizic Guindeuil and Samir Z. Zard
Chem. Commun. **2006**, 665-667.

N. B. : Afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, les composés faisant partie des mécanismes ou de la partie bibliographique sont notés en chiffres romains et en gras (ex : **XVII**) par chapitre. Les composés préparés par nos soins et figurant dans la partie expérimentale sont numérotés en fonction de leur ordre d'apparition en chiffres arabes et en gras (ex : **28**).

PARTIE I

Chapitre 1

Introduction à la chimie radicalaire par propagation de chaîne

Introduction à la chimie radicalaire par propagation de chaîne

I. INTRODUCTION 25

II. PRINCIPES DE LA CHIMIE RADICALAIRE PAR PROPAGATION DE CHAINE 25

III. METHODES DE CHIMIE RADICALAIRE PAR PROPAGATION DE CHAINE 27

III.1 METHODE DES HYDRURES D'ETAIN 27
III.2 METHODE DES ESTERS THIOHYDROXAMIQUES OU ESTERS DE BARTON 28
III.3 METHODE PAR TRANSFERT D'ATOME OU DE GROUPE 29

IV. CONCLUSION 30

I. Introduction

Les radicaux ont été décrits pour la première fois en 1900 par Gomberg avec la formation de radicaux triphénylméthyles lors d'une réaction visant à former de l'hexaphényléthane.[1] Mais ce n'est que bien des années plus tard que les mécanismes des réactions les faisant intervenir ont été proposés.
Depuis une trentaine d'années, la compréhension et la maîtrise de la réactivité des radicaux ont permis de développer de nouveaux outils de synthèse en complément de la chimie ionique ou organométallique. La chimie radicalaire fait désormais partie de l'arsenal du chimiste organicien pour la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.

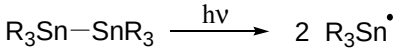
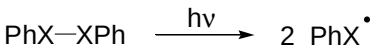
Dans ce chapitre d'introduction, nous ne présenterons pas l'ensemble (trop vaste) de la chimie radicalaire[2] mais uniquement la chimie radicalaire par propagation de chaîne afin de mieux comprendre la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire et qui sera présentée dans le chapitre suivant.

II. Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne procèdent selon trois étapes: l'amorçage, la propagation et la terminaison.

L'**amorçage** est la première étape de la réaction. Elle consiste à former l'espèce radicalaire réactive et nécessite le plus souvent l'utilisation d'une amorce. Cette dernière permet de générer facilement des radicaux par rupture homolytique d'une liaison faible, par photolyse ou thermolyse. De nombreuses amorces sont disponibles pour répondre aux différentes conditions de réactions (Schéma 1.1). Le choix de l'amorce se fera en fonction de son temps de demi-vie à la température de la réaction et de la nature du radical libéré.
La **propagation** comprend une ou plusieurs étapes élémentaires à la suite desquelles le produit final est formé et l'espèce radicalaire réactive est régénérée, pouvant ainsi initier une nouvelle chaîne radicalaire.

[1] (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757. (b) Pour l'histoire de l'hexaphényléthane, voir: McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009.
[2] (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. ; Sibi, M. P. Eds ; Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (b) *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard, S. Z. ; Oxford University Press, **2003**. (c) *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey, J. ; Lefort, D. ; Sorba, J. ; Masson : Paris, **1993**. (d) *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese, B. ; Pergamon Press : Oxford, **1986**.

Amorces photosensibles		
Hexabutyle diétain (HBDE) Hexaphényle diétain (HPDE)	R = *n*-Bu R = Ph	
Disulfure de diphényle Diséléniure de phényle	X = S X = Se	

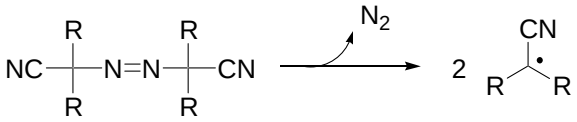
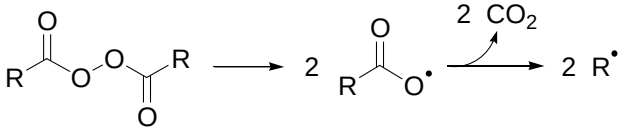
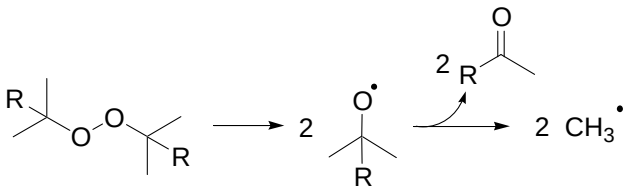
Amorces thermosensibles		$t_{1/2}$ (T, ° C)
Azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) R = Me Azo-bis-cyclohexanecarbonitrile (ACCN) R = Cyclohexyl		1h (85 °C) 1h (110 °C)
Peroxyde de benzoyle (DBP) R = Ph Peroxyde de lauroyle (DLP) R = *n*-$C_{11}H_{23}$		1h (95 °C) 1h (85 °C)
Peroxyde de di-*tert*-butyle (DTBP) R = Me Peroxyde de di-cumyle (DCP) R = Ph		1h (150 °C) 1h (130 °C)

Schéma 1. 1 : Amorces les plus couramment utilisées.

Enfin, la **terminaison** conduit à des espèces non radicalaires par recombinaison ou dismutation de radicaux (Schéma 1.2). Cette étape rompt la chaîne de propagation et doit être limitée au maximum. Pour cela, la concentration en radicaux présents dans le milieu réactionnel doit être maintenue la plus faible possible.

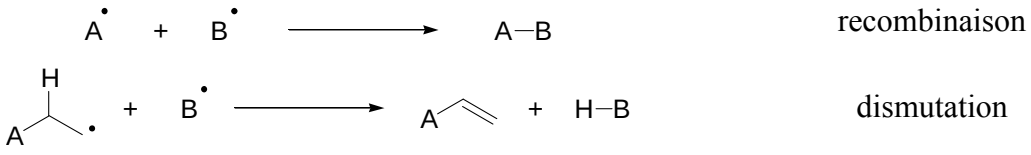


Schéma 1. 2 : Etapes de terminaison.

III. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

III.1 Méthode des hydrures d'étain

L'hydrure de tributylétain est le réactif le plus largement utilisé en chimie radicalaire par propagation de chaîne car il présente l'avantage de réagir avec une grande variété de groupements (halogénés, soufrés, séléniés, nitrés…). Le principe général de la réaction radicalaire en chaîne utilisant l'hydrure de tributylétain est présenté sur le schéma suivant.

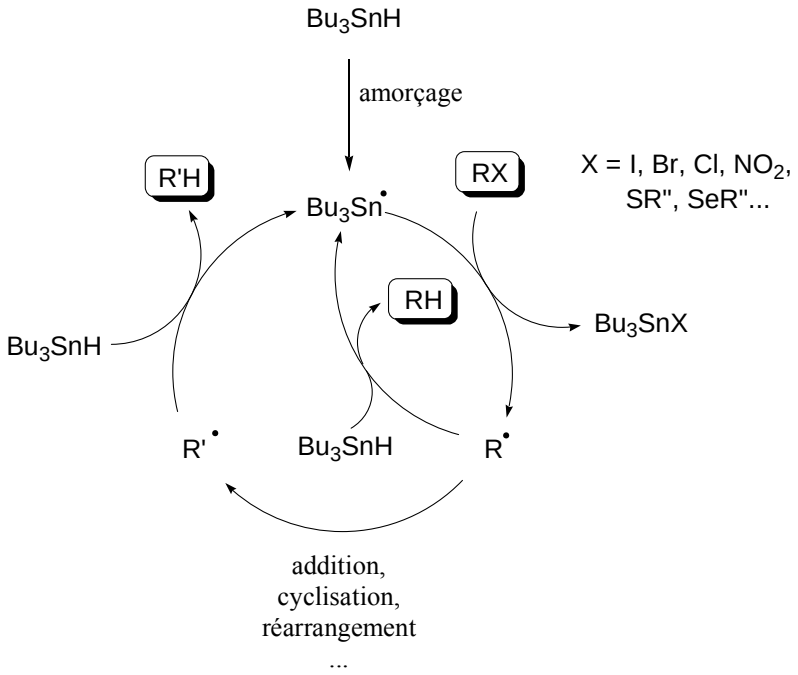


Schéma 1. 3 : Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydrure de tributylétain.

Lors de l'étape d'amorçage, un radical stannylé est formé suite à l'arrachement de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce (le plus souvent AIBN). Ce radical stannylé réagit alors sur le composé **RX** pour générer un nouveau radical **R•** qui a deux possibilités d'évolution :

♦ Il peut réagir avec une molécule d'hydrure de tributylétain pour donner le produit réduit **RH** et un radical stannylé qui va propager la chaîne. Cette voie est souvent utilisée pour la réduction de composés halogénés.

♦ Il peut subir une ou plusieurs transformations (addition ou cyclisation sur une oléfine, migration 1,5…) conduisant à un nouveau radical **R'•**. Celui-ci est alors réduit par l'hydrure de tributylétain pour donner le produit **R'H** ainsi qu'un radical stannylé qui propagera la chaîne. Cette voie rentre alors en compétition avec la voie précédente. Cette dernière pourra

être limitée par addition lente de l'hydrure de tributylétain afin de minimiser la formation du produit de réduction prématurée **RH** non désiré.

En plus de la grande variété de substrats pouvant être utilisés, cette méthode présente l'avantage d'être compatible avec un grand nombre de fonctionnalités. C'est pourquoi elle est fréquemment utilisée en synthèse totale sur des substrats parfois complexes. Elle possède cependant un certain nombre d'inconvénients :

♦ L'addition intermoléculaire d'un radical sur une oléfine n'est possible qu'en présence d'une oléfine activée en large excès car l'addition doit être suffisamment rapide pour éviter la formation du produit prématurément réduit.

♦ L'emploi de dérivés stannylés pose des problèmes de purification et leur toxicité interdit leur utilisation dans le domaine pharmaceutique. Une solution à ces problèmes de toxicité et de purification est l'emploi d'hydrure de tris-(triméthylsilyl)-silane (TTMSH) mais le coût élevé de ce produit en limite l'utilisation.

III.2 Méthode des esters thiohydroxamiques ou esters de Barton

Cette méthode a été mise au point par Barton en 1983. Les esters thiohydroxamiques sont facilement obtenus par réaction d'un sel sodé de *N*-hydroxypyridine-2-thione commercial avec un chlorure d'acyle formé à partir de l'acide carboxylique correspondant.

Une chaîne radicalaire peut être amorcée à partir de ces esters thiohydroxamiques par voie photochimique. La force motrice de ce processus réside dans le gain en énergie résultant de l'aromatisation du noyau pyridine après rupture homolytique de la liaison faible N-O. Au cours de cette étape, un radical carboxyle, haut en énergie, est libéré. Après une réaction irréversible de décarboxylation, il génère un radical carboné $\mathbf{R^{\bullet}}$ qui a deux possibilités d'évolution (Schéma 1.4) :

♦ Il peut réagir sur une autre molécule d'ester thiohydroxamique pour donner le sulfure **I** et un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne. Cette réaction est connue sous le nom de décarboxylation de Barton.

♦ Il peut subir une ou plusieurs transformations conduisant à un nouveau radical $\mathbf{R'^{\bullet}}$. Celui-ci pourra à son tour réagir sur une molécule d'ester thiohydroxamique pour donner le sulfure **II** et un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne. Dans ce cas, la réaction précédente est une réaction compétitive dont il faudra limiter l'importance notamment en travaillant en milieu dilué et à basse température.

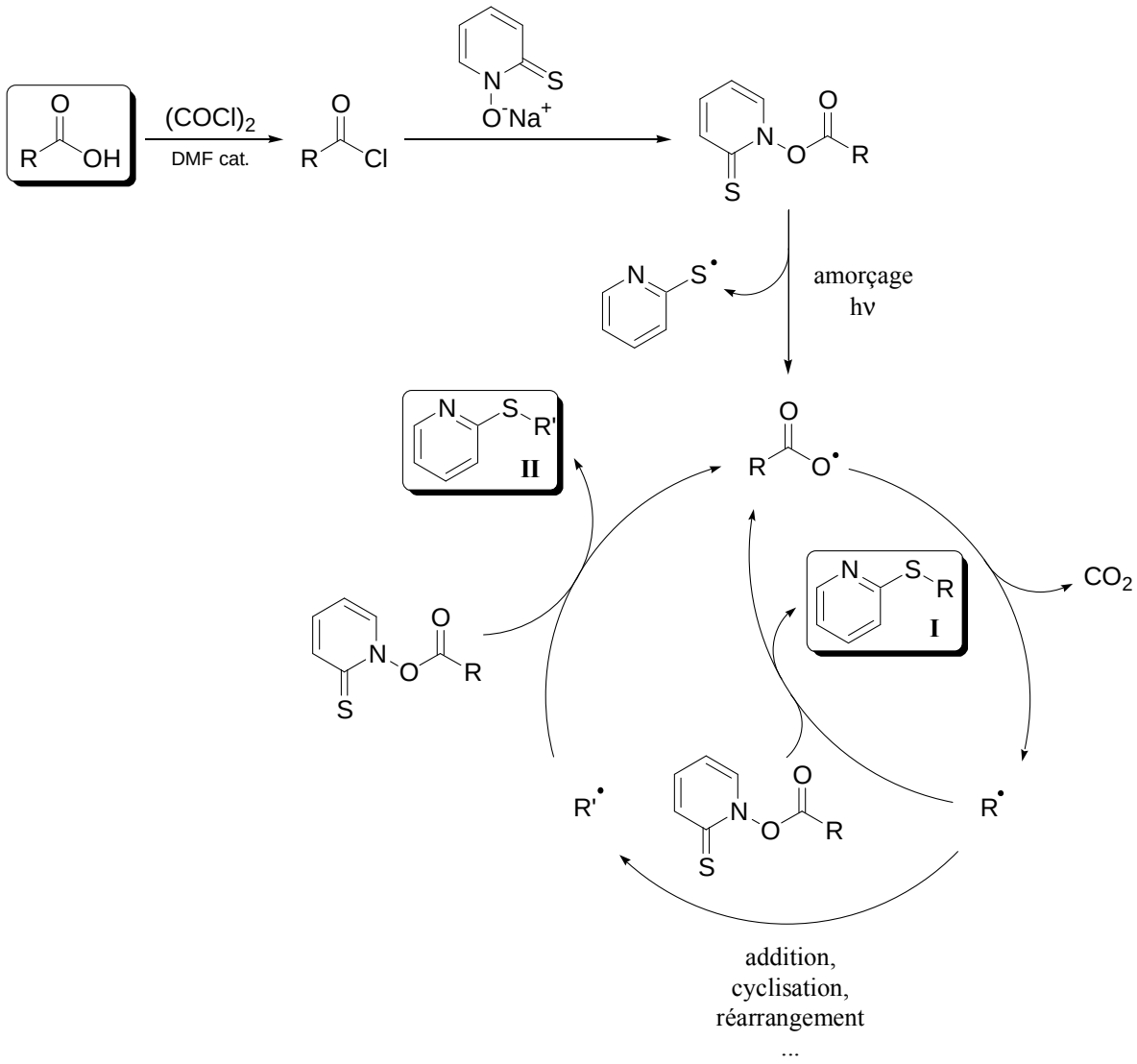


Schéma 1. 4 : Mécanisme de la méthode des esters thiohydroxamiques.

III.3 Méthode par transfert d'atome ou de groupe

Dans le cas d'un transfert d'atome, cette réaction est plus connue sous le nom d'addition de Kharasch. Elle se caractérise par le transfert d'un hétéroatome ou d'un groupe du réactif de départ au produit final permettant ainsi d'engager le produit formé dans une nouvelle séquence radicalaire ou bien d'utiliser ce groupement pour fonctionnaliser la molécule en utilisant la chimie ionique par exemple. Les composés les plus souvent employés par cette méthode sont les dérivés halogénés et plus particulièrement les iodés et les bromés plus réactifs que les chlorés. Cependant, des dérivés soufrés, séléniés ou même téllurés peuvent également être utilisés.

Le principe de cette méthode est exposé sur le schéma 1.5. Après une étape d'amorçage, le radical $\mathbf{R}^{\bullet}$ peut suivre deux voies :

♦ Il peut tout d'abord réagir avec une molécule de départ régénérant ainsi un radical **R$^\bullet$** et une molécule de départ. Les produits étant identiques aux réactifs, cette réaction n'est pas visible à l'échelle macroscopique et est dite dégénérée. Elle présente l'avantage d'allonger la durée de vie du radical **R$^\bullet$**.

♦ Il peut subir une ou plusieurs transformations conduisant à un nouveau radical **R'$^\bullet$** qui pourra à son tour réagir sur une molécule de départ pour donner le produit final **R'X** et un nouveau radical **R$^\bullet$** qui propagera la chaîne. Contrairement aux méthodes évoquées précédemment, cette étape n'entre pas en compétition avec l'étape précédente dégénérée qui n'intervient pas dans le bilan global de la réaction.

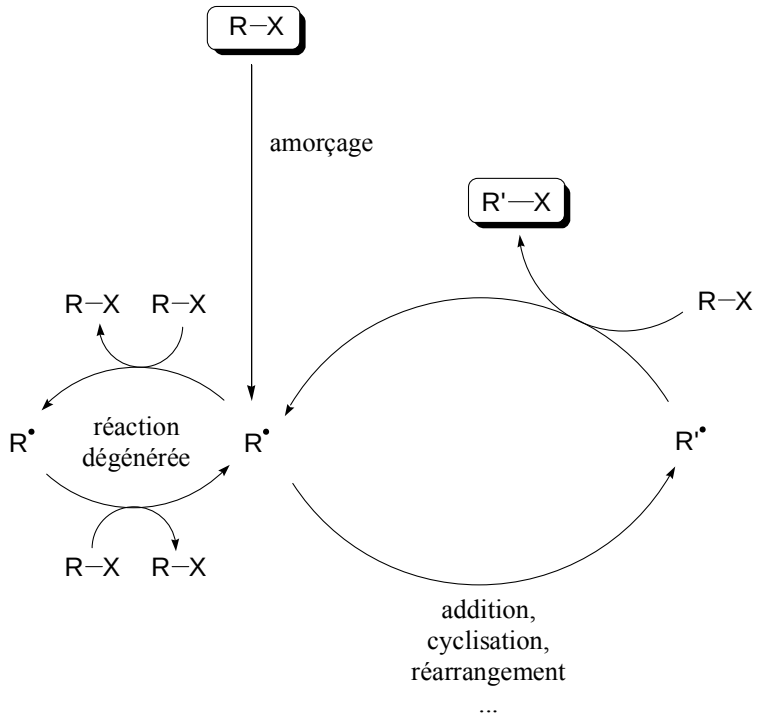


Schéma 1. 5 : Mécanisme radicalaire par transfert d'atome ou de groupe.

IV. Conclusion

La présentation des principales méthodes radicalaires par propagation de chaîne montre l'importance de ces processus en synthèse organique pour la création de nouvelles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Elles présentent surtout l'avantage d'autoriser une grande variété dans le choix du groupement à l'origine du radical et d'être compatibles avec de nombreuses fonctionnalités permettant l'utilisation de substrats complexes.

Cependant, des limitations importantes ont pu être mises en évidence. Tout d'abord, les processus utilisant des hydrures d'étain ou des esters thiohydroxamiques présentent une réaction compétitive à la transformation du radical (réduction prématurée du radical dans le premier cas ou recombinaison de ce radical avec le groupement thiopyridyle dans le second cas). Ainsi, seules les réactions cinétiquement favorisées (ce qui est généralement le cas des cyclisations) peuvent être envisagées limitant fortement l'emploi de ces processus dans le cadre de réactions intermoléculaires.
La méthode par transfert d'atome ou de groupe ne présente pas ce désavantage puisque cette réaction compétitive est dégénérée dans ce cas. Toutefois, la présence nécessaire d'une liaison faible sur la molécule pour générer les radicaux peut limiter son champ d'application.

La méthode par transfert de xanthate peut apporter une solution aux problèmes rencontrés par ces différents processus comme le montrera le chapitre suivant. Elle permet notamment d'effectuer des transformations qui seraient difficiles voire impossibles avec d'autres méthodes radicalaires.

Chapitre 2

Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

I. INTRODUCTION 37

II. LA REACTION DE BARTON-McCOMBIE 37

III. LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES PAR TRANSFERT DE GROUPE 39

IV. LES DIFFERENTES VOIES D'ACCES AUX XANTHATES 42

V. POTENTIEL SYNTHETIQUE DE LA CHIMIE RADICALAIRE DES XANTHATES 43

V.1 ADDITIONS RADICALAIRES 44
V.2 CYCLISATIONS RADICALAIRES 45
V.3 APPLICATIONS EN SYNTHESE TOTALE 47
V.4 AUTRES TRANSFORMATIONS RADICALAIRES 48

VI. CONCLUSION 49

I. Introduction

Les dithiocarbonates, plus communément appelés xanthates (du grec *xanthos* signifiant jaune à cause de la couleur de leurs sels métalliques), ont été décrits pour la première fois par Zeise[5] en 1822. Cependant, leur potentiel chimique a été, longtemps, très peu exploité.

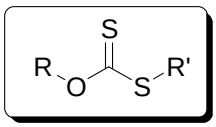


Schéma 2. 1 : Fonction xanthate.

L'élimination de Chugaev[6] est l'une des réactions impliquant des xanthates les plus connues, quoique peu utilisée. C'est aussi une des rares réactions exploitant l'aspect ionique des xanthates qui sont plus connus pour leur utilisation en chimie radicalaire.

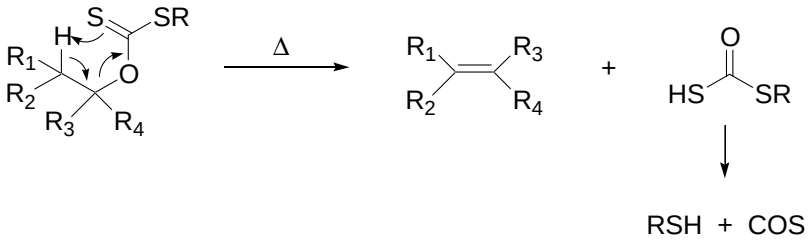


Schéma 2. 2 : Elimination de Chugaev.

II. La réaction de Barton-McCombie

La réaction de Barton McCombie[7] permet la réduction d'alcools secondaires (voire tertiaires) en alcanes dans des conditions particulièrement douces. Elle offre une bonne alternative aux méthodes ioniques correspondantes souvent moins sélectives et moins efficaces.

Son principe repose sur la transformation de l'alcool en *S*-méthylxanthate qui pourra être réduit par l'hydrure de tributylétain. Le xanthate est facilement préparé par addition de l'alcoolate sur du disulfure de carbone puis par substitution nucléophile sur l'iodure de méthyle (Schéma 2.3).

[5] (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.
[6] Nace, H. *Org. React.* **1962**, *12*, 57.
[7] (a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) *Half a century of free radical chemistry*, Barton, D. H. R. ; Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. (c) Barton, D. H. R. ; Parrekh, S. I. ; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

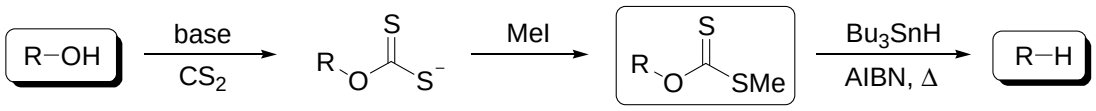


Schéma 2. 3 : Synthèse d'un *S*-méthylxanthate et réaction de Barton-McCombie.

Le mécanisme radicalaire en chaîne de cette réaction (Schéma 2.4) repose sur la forte affinité de l'étain pour le soufre.

Le radical stannylé, obtenu par arrachement d'un proton de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce (AIBN le plus souvent), s'additionne de façon réversible sur le thiocarbonyle de la fonction xanthate pour donner un radical tertiaire intermédiaire. Deux possibilités s'offrent alors à lui :

♦ Il peut fragmenter au niveau de la liaison S-Me pour donner un radical méthyle haut en énergie.

♦ Il peut fragmenter au niveau de la liaison O-R pour donner un radical secondaire (ou tertiaire) moins haut en énergie que le radical méthyle précédent.

La fragmentation de la liaison O-R est donc la plus favorable. Elle permet de générer un radical **R•** qui pourra être réduit par l'hydrure de tributylétain pour donner le produit désoxygéné souhaité ainsi qu'un nouveau radical stannylé qui propagera la chaîne.

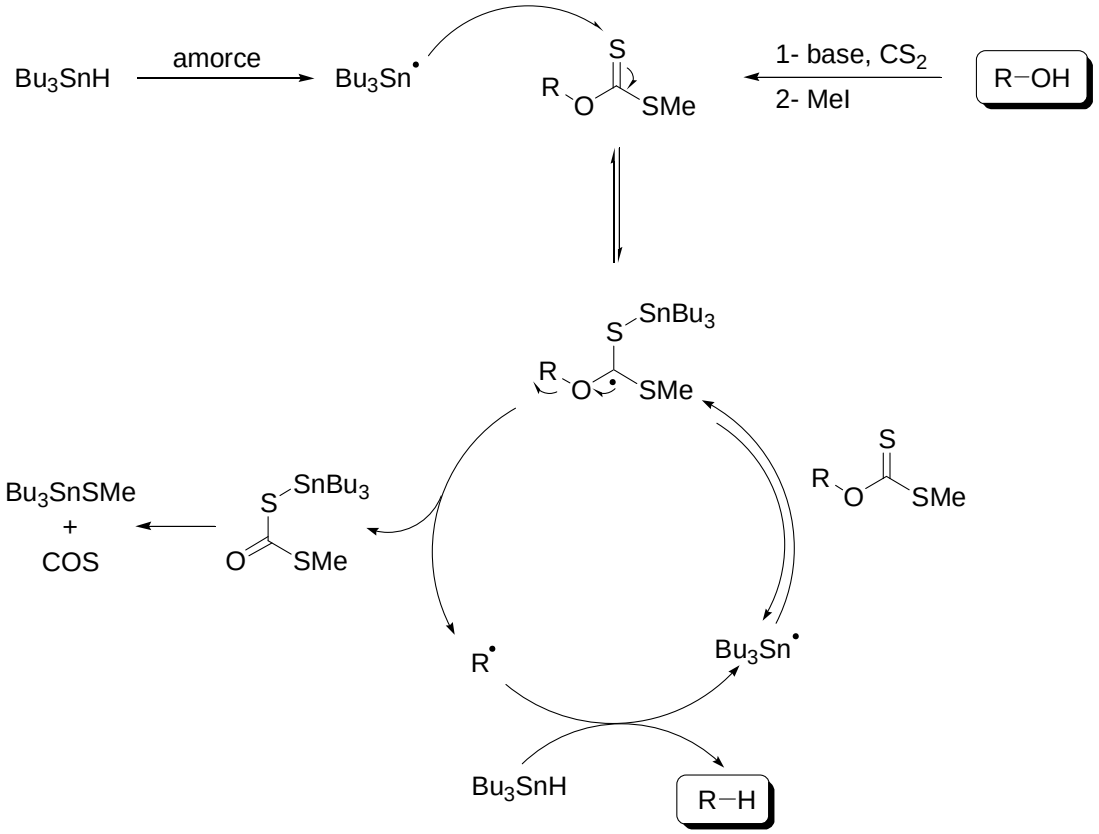
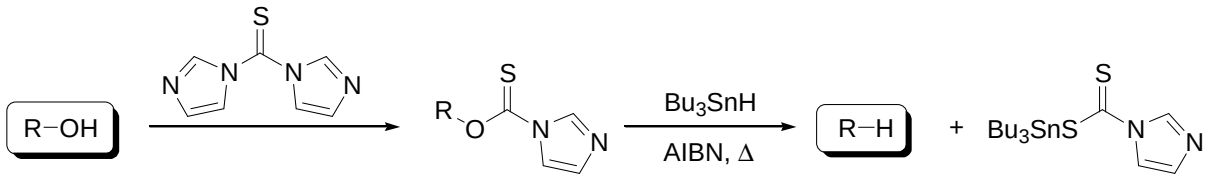


Schéma 2. 4 : Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie.

Cette méthode reste cependant essentiellement réservée aux alcools secondaires. En effet, les xanthates dérivés d'alcools tertiaires sont souvent soumis à l'élimination de Chugaev dans les conditions réactionnelles utilisées. Dans le cas de xanthates dérivés d'alcools primaires, la fragmentation de la liaison O-R est lente car elle conduit à la formation de radicaux primaires hauts en énergie. Cette étape rentre alors en compétition avec d'autres réactions comme la fragmentation du côté du soufre ou la réduction du radical tertiaire intermédiaire par l'hydrure de tributylétain.

Pour pallier ces problèmes, des variantes de la réaction ont été développées. Dans ce cas, les précurseurs radicalaires utilisés ne sont plus des xanthates mais des thiocarbonylimidazolides dans le cas d'alcools primaires[8] et des oxalyles mixtes d'esters thiohydroxamiques dans le cas d'alcools tertiaires[9] (Schéma 2.5).

Alcools primaires



Alcools tertiaires

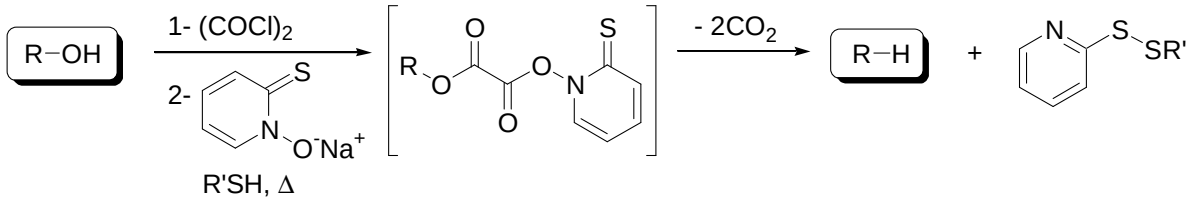


Schéma 2. 5 : Variantes de la désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires et tertiaires.

III. La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie, la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire est basée sur la rupture sélective de la liaison C-S de la fonction xanthate et non de la liaison C-O. Cette différence de réactivité repose sur la nature des groupements portés par les atomes d'oxygène et de soufre de la fonction dithiocarbonate permettant d'orienter la fragmentation dans la direction voulue.

[8] Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.
[9] (a) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

En effet, après attaque du radical $\mathbf{R_0^\bullet}$ issu de l'amorce sur le thiocarbonyle de la fonction xanthate, le radical tertiaire **I** formé peut suivre plusieurs voies de fragmentation pour donner le radical $\mathbf{R_2^\bullet}$ (fragmentation de la liaison C-O) ou le radical $\mathbf{R_0^\bullet}$ ou $\mathbf{R_1^\bullet}$ (fragmentation d'une liaison C-S) (Schéma 2.6). Cependant il est possible d'orienter la fragmentation vers la formation du seul radical $\mathbf{R_1^\bullet}$ sous certaines conditions :

♦ Le système évoluant vers la formation du radical le plus stable, le radical $\mathbf{R_0^\bullet}$ issu de l'amorce doit être plus haut en énergie que le radical $\mathbf{R_1^\bullet}$ ce qui est généralement le cas avec un radical $\mathbf{R_0^\bullet}$ primaire ou arylique. Dans ces conditions, l'addition du radical $\mathbf{R_0^\bullet}$ devient quasiment irréversible.

♦ Afin d'éviter la formation irréversible du radical $\mathbf{R_2^\bullet}$, celui-ci doit également être plus haut en énergie que le radical $\mathbf{R_1^\bullet}$. C'est pourquoi le groupement $\mathbf{R_2}$ est souvent de type primaire (ou éventuellement aryle).

♦ Les deux premières conditions impliquent l'utilisation de xanthates portant un groupement $\mathbf{R_1}$ de nature à produire des radicaux plus stables que les radicaux $\mathbf{R_0^\bullet}$ et $\mathbf{R_2^\bullet}$. La fragmentation sélective de la liaison C-S pourra ainsi être effectuée dans le cas d'un radical alkyle $\mathbf{R_1^\bullet}$ secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé.

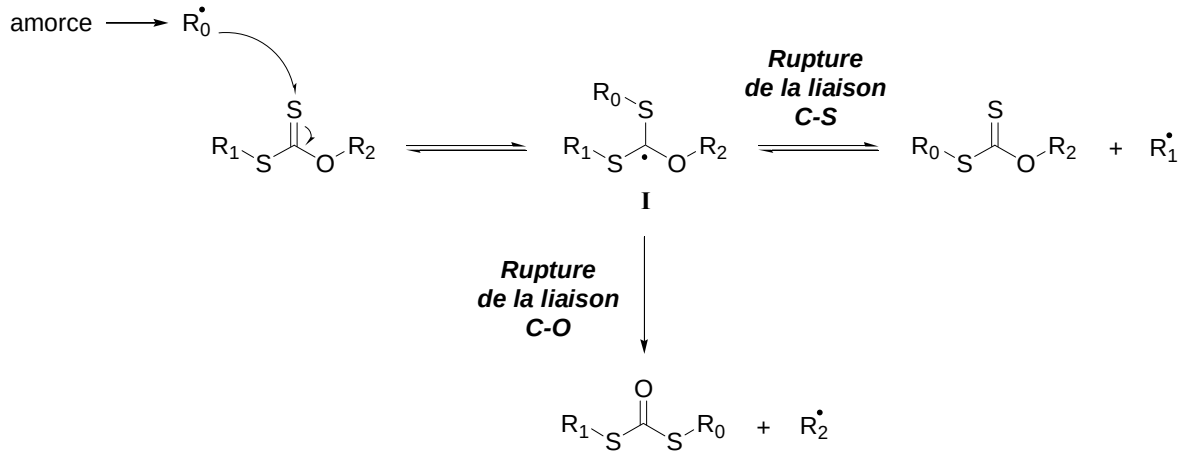


Schéma 2. 6 : Différentes possibilités de fragmentation du radical intermédiaire tertiaire.

Une fois la rupture sélective de la liaison C-S effectuée, le radical $\mathbf{R_1^\bullet}$ a deux possibilités d'évolution (Schéma 2.7) :

♦ Il peut tout d'abord s'additionner sur le thiocarbonyle d'un xanthate de départ générant le radical tertiaire **II** qui fragmente alors pour régénérer le radical $\mathbf{R_1^\bullet}$ et le xanthate de départ. Les produits obtenus étant identiques aux réactifs de départ, cette réaction est dégénérée et n'a aucun effet d'un point de vue macroscopique, si ce n'est de rallonger le temps de vie du radical $\mathbf{R_1^\bullet}$.

♦ Il peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires générant un nouveau radical $\mathbf{R_1'^{\bullet}}$. Ce dernier peut alors s'additionner sur le thiocarbonyle d'un xanthate de départ pour former le radical tertiaire **III** qui peut alors fragmenter pour donner le radical $\mathbf{R_1^{\bullet}}$ ou le radical $\mathbf{R_1'^{\bullet}}$. Afin que le chaîne radicalaire soit efficace, il est nécessaire que le radical $\mathbf{R_1^{\bullet}}$ soit plus stable que le radical $\mathbf{R_1'^{\bullet}}$. Si cette condition est remplie, la fragmentation de la liaison R_1-S du radical **III** conduit à la formation d'un nouveau xanthate, produit de la réaction, et d'un radical $\mathbf{R_1^{\bullet}}$ qui propage la chaîne.

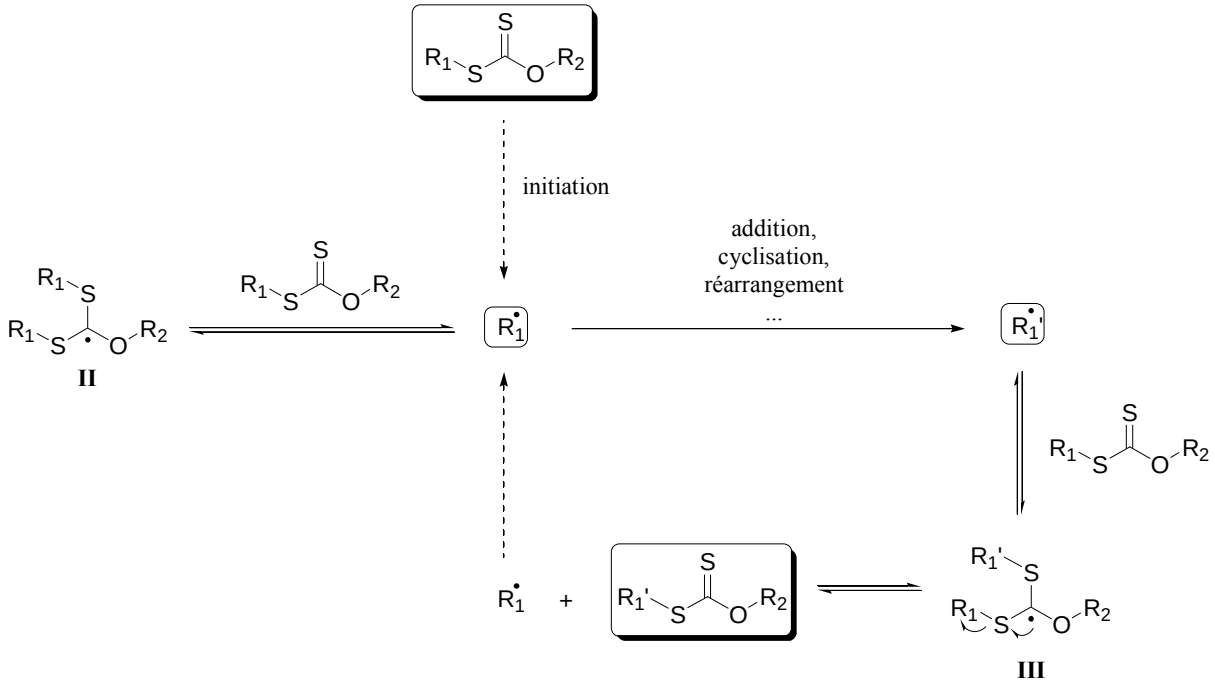


Schéma 2. 7 : Mécanisme des réactions radicalaires des xanthates par transfert de groupe.

Cette méthode s'inscrit donc dans le cadre des réactions de type Kharasch par transfert de groupe. Elle présente de nombreux avantages d'un point de vue synthétique :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds et toxiques.
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles (comme il sera montré dans le paragraphe suivant) et thermiquement stables.
- La réaction radicalaire est très facile à mettre en œuvre puisqu'il suffit de porter au reflux d'un solvant le mélange des réactifs et d'additionner l'amorce radicalaire adéquate par petites fractions à intervalles de temps réguliers.
- L'absence de réactions de compétition et la dégénérescence du système permet de réaliser des réactions radicalaires réputées difficiles voire impossibles par d'autres méthodes. En effet, il est alors possible de travailler à des concentrations élevées ou d'utiliser des accepteurs radicalaires non activés.

- Les intermédiaires II et III servent en fait à stocker les radicaux sous une forme peu réactive et ne libèrent que les radicaux les plus stables, ce qui permet de réguler la concentration des différentes espèces radicalaires dans le milieu et d'avoir des réactions mieux contrôlées.
- L'obtention d'une nouvelle fonction xanthate sur le produit d'arrivée permet d'envisager d'engager ce produit dans une nouvelle séquence radicalaire. Il est également possible d'hydrolyser cette fonction xanthate donnant ainsi accès à la vaste chimie du soufre.

IV. Les différentes voies d'accès aux xanthates

Afin d'éviter la rupture de la liaison C-O (comme il a été vu au paragraphe précédent), un groupement éthyle est généralement introduit sur l'oxygène de la fonction xanthate. Ce groupement a été choisi pour des raisons purement pratiques mais il peut être remplacé par n'importe quel autre groupement primaire à condition qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

Il existe cinq principales méthodes de synthèse des xanthates selon la nature du radical désiré :

♦ La méthode la plus utilisée consiste à substituer un groupe partant (le plus souvent un halogène) par un xanthogénate. Le *O*-éthyl xanthate de potassium est le plus fréquemment employé pour cette réaction car il est commercial et bon marché. Cette méthode est très efficace pour former des xanthates primaires ou secondaires mais n'est pas adaptée à la synthèse de xanthates tertiaires.

♦ Les xanthates tertiaires peuvent cependant être obtenus par réaction radicalaire à partir d'un composé diazo et du *bis*-xanthate[10] (forme dimérique du groupement xanthate obtenu par oxydation du *O*-éthyl xanthate de potassium par un oxydant doux comme l'iode). Cependant, cette méthode reste limitée par la variété de composés diazo disponibles commercialement. L'AIBN et l'ACCN sont les réactifs les plus utilisés pour cette voie.

♦ Les xanthates peuvent également être préparés par addition nucléophile d'un carbanion sur le *bis*-xanthate.[11] Cette réaction peut être utilisée pour la synthèse de xanthates primaires, secondaires ou tertiaires. Toutefois, cette voie est limitée, d'une part, par la génération régiosélective du carbanion et d'autre part, par l'addition compétitive d'une seconde fonction xanthate dans le cas de carbanions primaires ou secondaires.

[10] (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277. (b) Thang, S. ; Chong, Y. ; Mayadunne, R. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2435.
[11] (a) Maslak, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N. *Synlett* **1998**, 1435. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.

♦ La réaction du *O*-éthyl xanthate de potassium avec un accepteur de Michaël représente une autre voie d'accès aux xanthates particulièrement intéressante pour la synthèse de xanthates tertiaires. Cependant, l'utilisation de milieux acides pour éviter la réaction de rétro-Michaël limite la variété des substrats pouvant être employés sans dommage dans cette réaction.

♦ Enfin, la méthode la plus générale pour former des xanthates de diverses natures reste l'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine selon le principe de transfert de groupe évoqué précédemment.

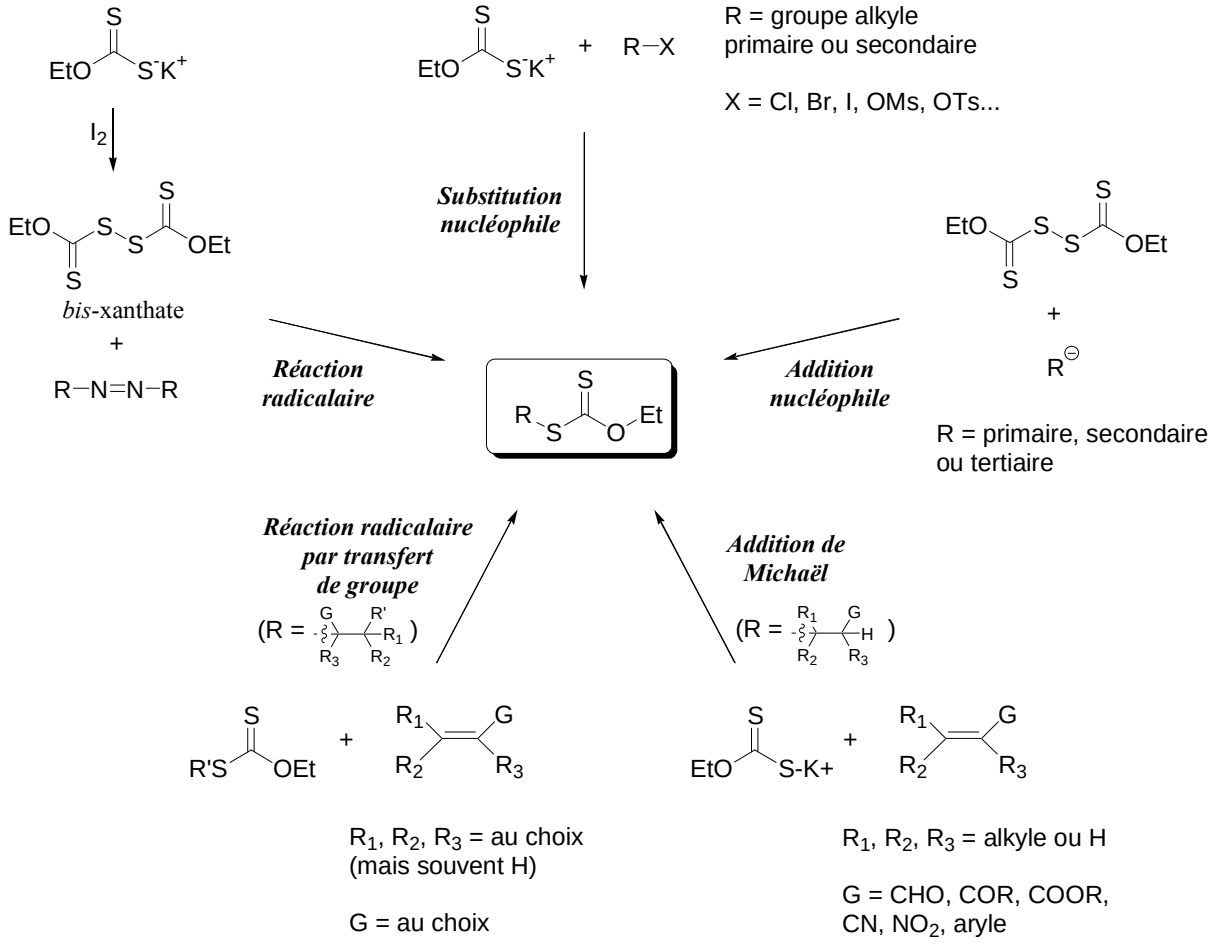


Schéma 2. 8 : Différentes voies d'accès aux xanthates.

V. Potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates

La richesse de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la grande variété de radicaux auxquels elle donne accès ainsi que dans le large choix d'accepteurs de radicaux qui peuvent

être utilisés.[12] Quelques exemples les plus significatifs vont être présentés dans ce paragraphe afin d'illustrer les différentes possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates sans toutefois pouvoir être exhaustif.

V.1 Additions radicalaires

Un des atouts majeurs de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la grande diversité des xanthates pouvant être impliqués dans des réactions radicalaires intermoléculaires et en particulier la possibilité d'utiliser des xanthates générant des radicaux difficiles d'accès ou peu réactifs. C'est notamment le cas des radicaux trifluorométhyles,[13] propargyles[14] ou d'équivalents synthétiques de radicaux méthyles ou formyles.[15]

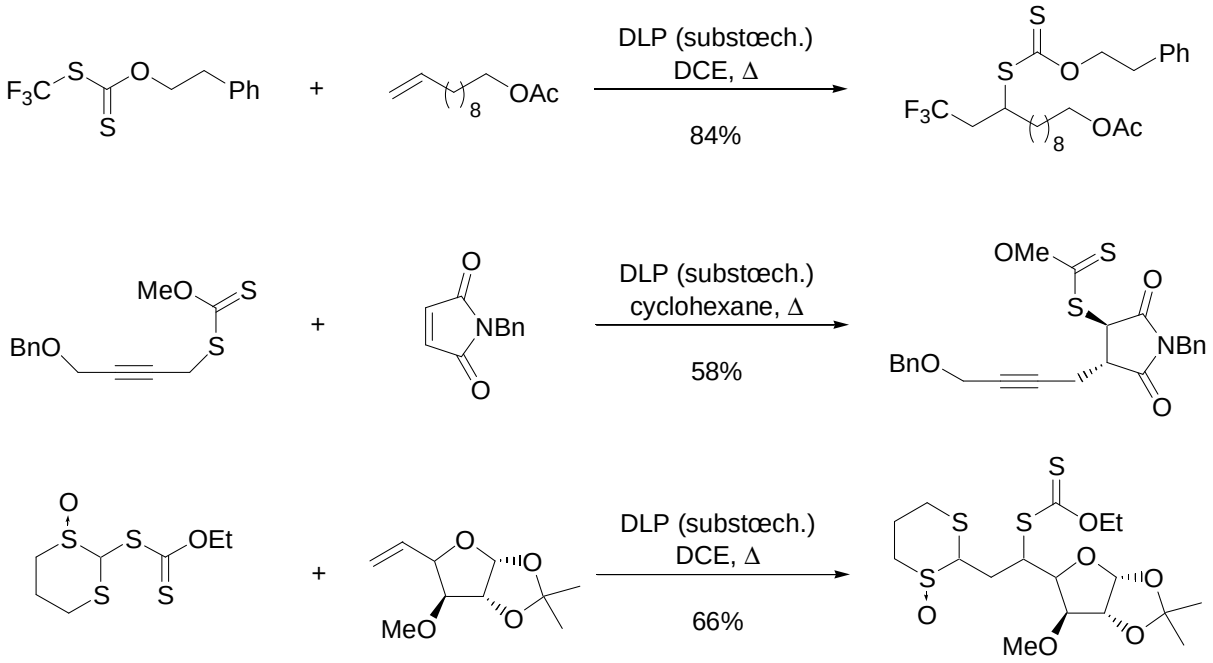


Schéma 2. 9 : Exemples d'additions de radicaux difficiles à réaliser par d'autres méthodes.

Une grande variété d'oléfines peut également être exploitée puisque l'addition radicalaire ne nécessite pas l'emploi d'oléfines activées et de très nombreuses fonctionnalités sont tolérées. Il est alors possible de réaliser des additions sur des oléfines tendues,[16] comportant un groupe

[12] Revues : (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (c) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201. (d) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002.
[13] Bertrand, F. ; Pévere, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.
[14] (a) Denieul, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *113*, 5874.
[15] De greef, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7781.
[16] Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.

boronate,[17] triazole[18] ou encore bien d'autres fonctionnalités, les oléfines utilisées pouvant être très complexes.

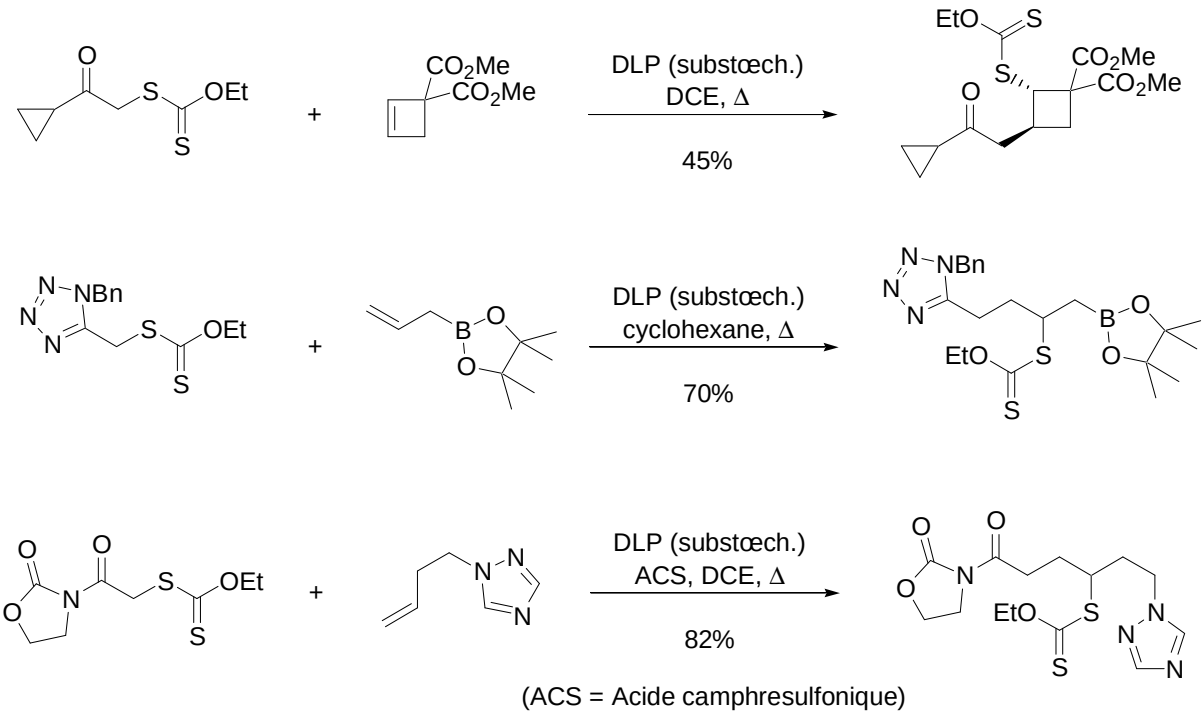


Schéma 2. 10 : Exemples d'additions de xanthates sur des oléfines originales.

V.2 Cyclisations radicalaires

Des additions radicalaires intramoléculaires peuvent aussi être réalisées de manière très efficace. En dehors de la formation classique de cycles à cinq ou six [19] chaînons, il est possible également de former des cycles à quatre,[20] sept, voire huit[21] chaînons, difficiles à obtenir dans d'autres conditions (Schéma 2.11).

Une des caractéristiques importante de la chimie radicalaire des xanthates est la possibilité d'effectuer des réactions de cyclisation sur des systèmes aromatiques. La réaction s'effectue alors sans transfert de groupe et nécessite l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de l'amorce pour pouvoir réaromatiser le système après addition du radical sur le noyau aromatique. Il est possible de construire ainsi des structures variées comme des indolines,[22] des tétralones[23] ou des benzazépinones[24] (Schéma 2.12).

[17] Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, *24*, 2618.
[18] Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345.
[19] Axon, J. ; Boiteau, L. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.
[20] Saunier, J. B. *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.
[21] Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671.
[22] Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.
[23] Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

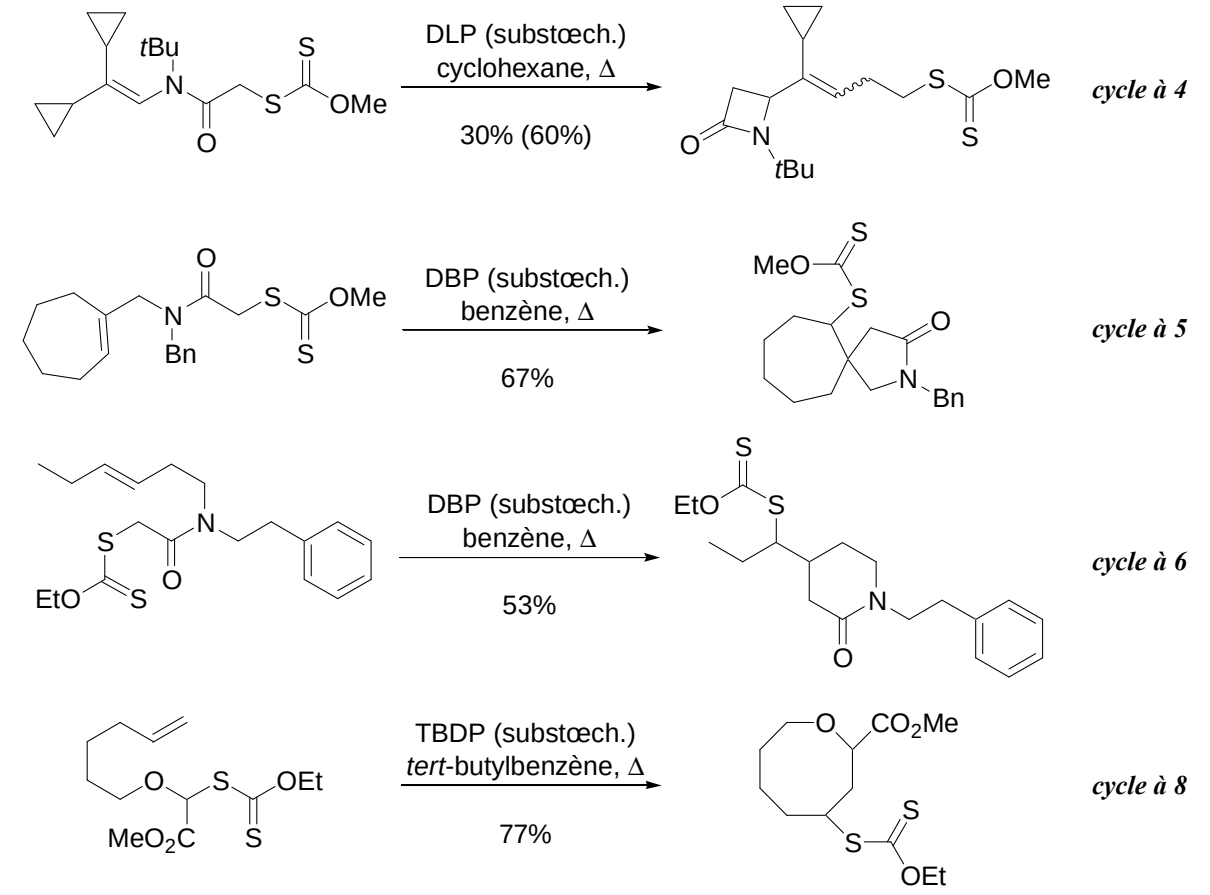


Schéma 2. 11 : Exemples de formation de cycles à quatre, cinq, six et huit chaînons.

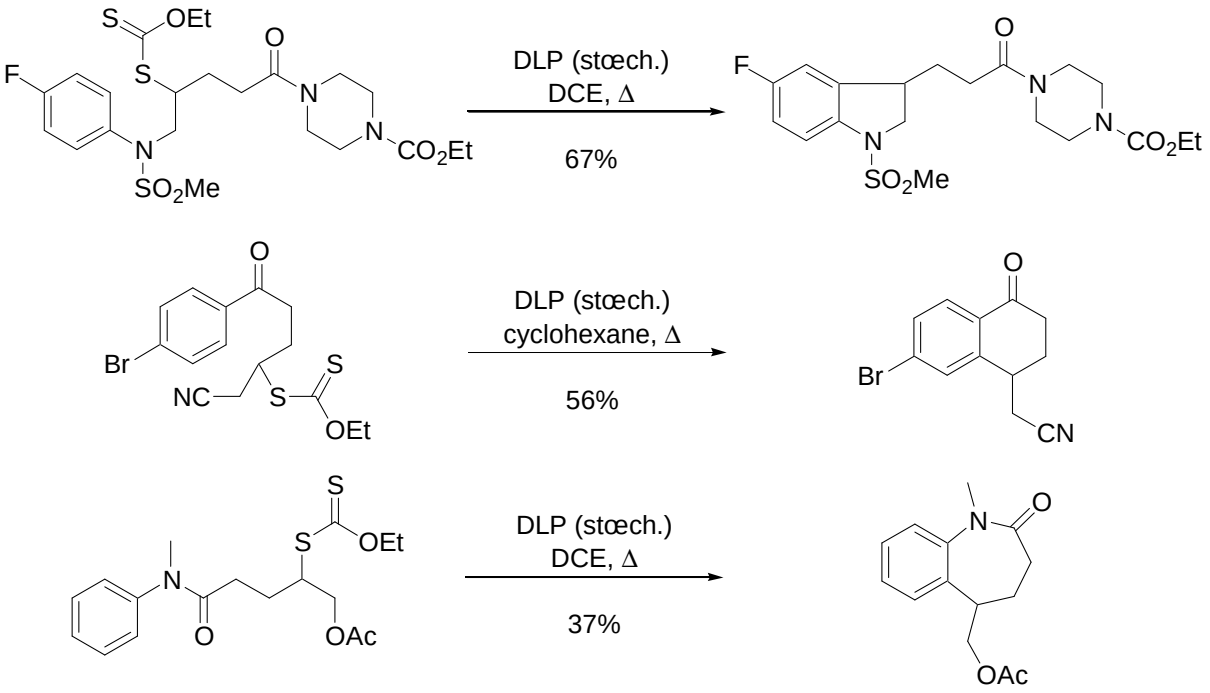


Schéma 2. 12 : Exemples de cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques.

[24] Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731.

V.3 Applications en synthèse totale

Diverses synthèses totales peuvent témoigner de la puissance de la chimie radicalaire des xanthates.

L'application à la synthèse de la Matrine est certainement la plus remarquable.[25] Deux étapes successives d'addition inter- puis intramoléculaire permettent la formation stéréocontrôlée du squelette tétracyclique de l'alcaloïde (Schéma 2.13).

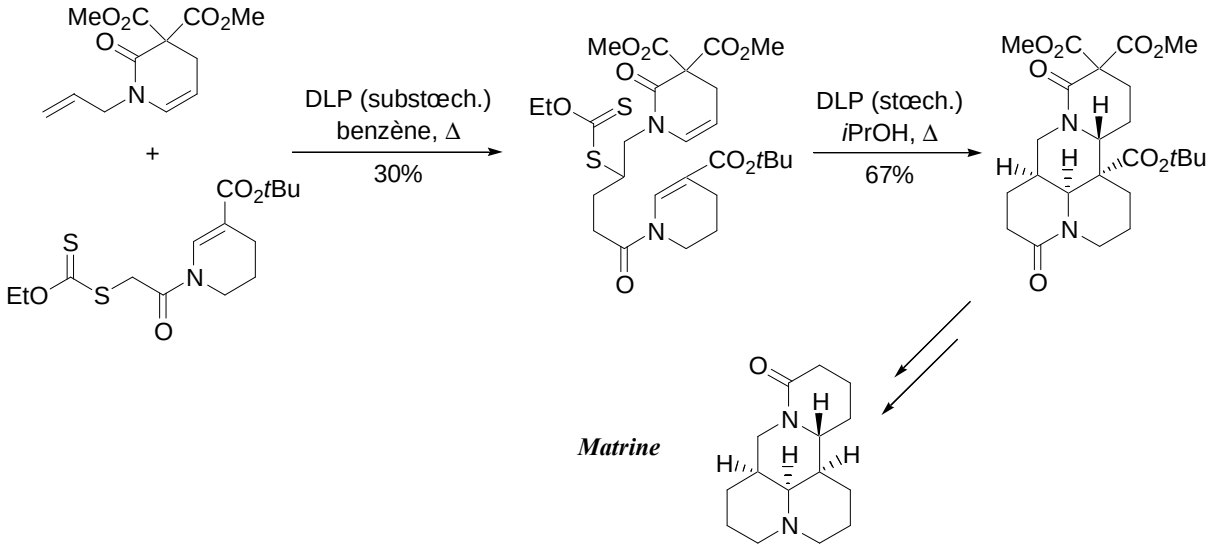


Schéma 2. 13 : Etape clé de la synthèse totale de la Matrine.

Une autre application a été réalisée plus récemment au laboratoire dans le cadre de la synthèse totale de la Pleuromutiline[26] dont le cycle à huit chaînons est formé par cyclisation intramoléculaire d'un xanthate permettant ainsi d'obtenir le squelette tricyclique avec un bon rendement.

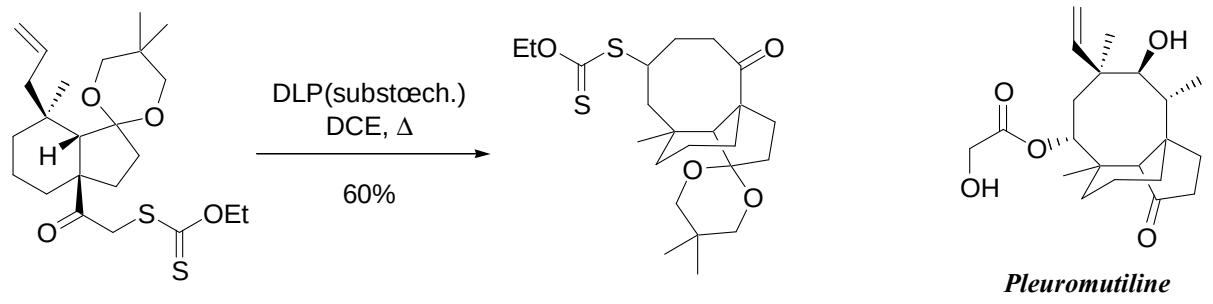


Schéma 2. 14 : Formation du squelette de la Pleuromutiline.

[25] Boiteau, L. ; Boivin, L. ; Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1128.
[26] Bacque, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325.

V.4 Autres transformations radicalaires

Les transformations permettant d'éliminer la fonction xanthate d'une molécule sont très utiles car cette fonction n'est pas toujours désirée sur le produit final. En plus des larges possibilités offertes par la chimie ionique du soufre, il existe un certains nombres de transformations radicalaires permettant d'éliminer cette fonction.

Il est tout d'abord possible d'effectuer des réactions d'allylation et de vinylation. Ces réactions sont basées sur une séquence radicalaire d'addition–fragmentation qui permet l'échange de la fonction xanthate d'une molécule avec un groupement allyle[27] ou vinyle[28] d'une allyl- ou vinyl-sulfone (Schéma 2.15). Dans ce cas, la propagation de la chaîne radicalaire s'effectue de manière indirecte par les radicaux sulfonyles issus de la β-fragmentation, ces derniers expulsant le dioxyde de soufre pour donner des radicaux éthyles qui sont les propagateurs effectifs de la chaîne.

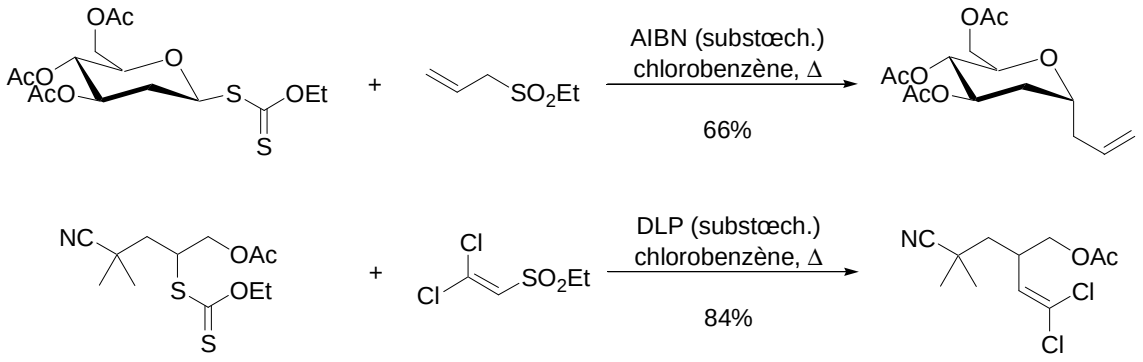


Schéma 2. 15 : Exemples de vinylation et d'allylation.

Trois procédures importantes ont également été développées afin de transformer la fonction xanthate sans former de liaison carbone-carbone.

La réduction de la fonction xanthate est réalisable sans utilisation d'hydrures métalliques en présence d'un solvant donneur d'atomes d'hydrogène comme l'isopropanol. Pour cela, il est nécessaire d'additionner une quantité stœchiométrique d'amorce (Schéma 2.16).[29]

[27] Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2864.
[28] Bertrand, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943.
[29] Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.

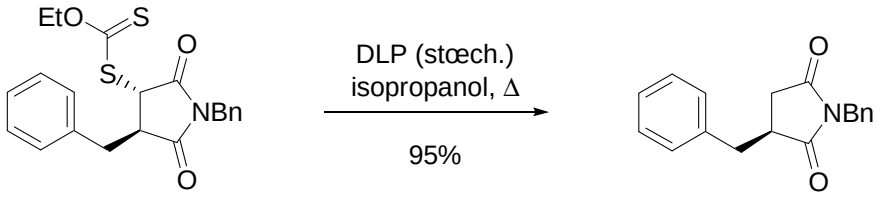


Schéma 2. 16 : Exemple de la réduction d'un xanthate sans utilisation d'hydrures métalliques.

La fonction xanthate peut aussi être remplacée par un atome de brome par traitement d'un xanthate avec du 2-bromobutyrate d'éthyle (Schéma 2.17),[30] ou par un groupement azoture à l'aide de l'azoture d'éthylsulfone (Schéma 2.18).[31]

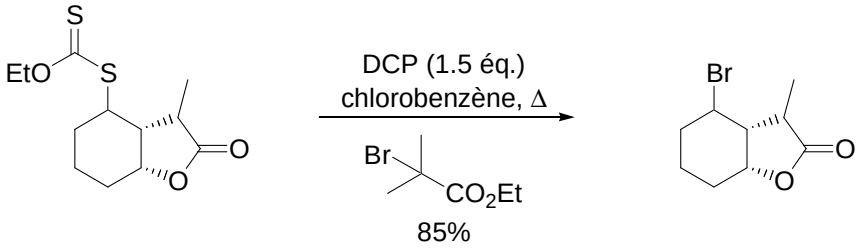


Schéma 2. 17 : Exemple d'échange de la fonction xanthate par un atome de brome.

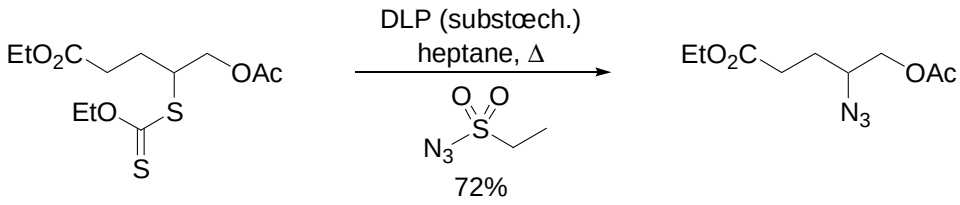


Schéma 2. 18 : Exemple d'échange de la fonction xanthate par un groupement azoture.

VI. Conclusion

La chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe s'avère être une méthode très efficace pour former des liaisons carbone-carbone de manière intra- ou intermoléculaire. Les quelques exemples présentés précédemment témoignent de son grand potentiel synthétique.

Dans les chapitres suivants, les résultats de deux nouvelles études permettront d'apprécier la réactivité singulière des xanthates en chimie radicalaire et plus particulièrement dans le cadre de la synthèse de composés polycycliques à travers des réactions difficiles d'accès dans d'autres conditions.

[30] Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, *5*, 811.
[31] Olivier, C. ; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

Dans un premier temps, cette méthodologie sera appliquée à la synthèse de composés spirocycliques par une réaction non triviale de cyclisation radicalaire déaromatisante sur un noyau furanique selon un mode *ipso*.

Dans un second temps, une étude sera menée sur la synthèse d'analogues de la colchicine par voie radicalaire. La chimie des xanthates se révélera très efficace pour former le cycle B à 7 chaînons de la colchicine notamment par une dernière étape de cyclisation radicalaire sur un aromatique peu répandue pour des cycles de cette taille.

N. B. : Dans la suite du manuscrit, la fonction xanthate –SCSOEt sera notée –Xa pour des facilités d'écriture.

PARTIE II

Chapitre 3

Méthodes de synthèse des γ-spirolactones

Méthodes de synthèse des γ-spirolactones

I. INTRODUCTION 57

II. SYNTHESES DE γ-SPIROLACTONES PAR VOIE IONIQUE 58

II.1 A PARTIR D'UN DIOL 1,4 58
II.2 A PARTIR D'UN TETRAHYDROFURANE SPIRANIQUE 58
II.3 A PARTIR D'UNE CETONE CYCLIQUE 59
II.4 A PARTIR D'UN COMPOSE 1,2-DICARBONYLE CYCLIQUE 66
II.5 A PARTIR D'UNE CYCLOBUTANONE SPIRANIQUE 67
II.6 A PARTIR D'UN EPOXYDE SPIRANIQUE 68
II.7 A PARTIR D'UN ANHYDRIDE CYCLIQUE 69
II.8 A PARTIR D'UNE α-METHYLENE-γ-LACTONE 70
II.9 A PARTIR D'UN FURANE 71

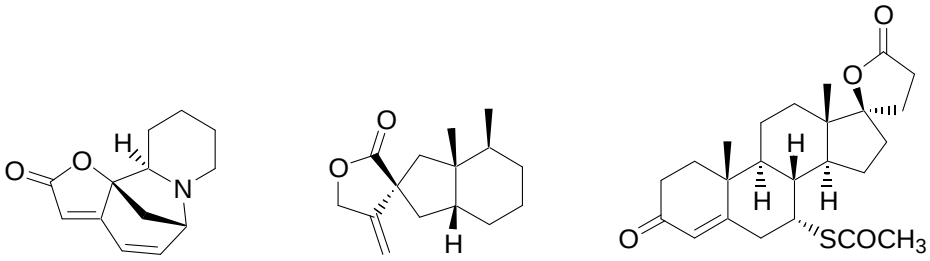
III. SYNTHESES DE γ-SPIROLACTONES PAR VOIE RADICALAIRE 72

III.1 PAR ADDITION SUR UN ACRYLATE 72
III.2 PAR ADDITION SUR UNE α-METHYLENE-γ-LACTONE 74
III.3 PAR ADDITION INTRAMOLECULAIRE SUR UN ESTER D'ENOL 74
III.4 PAR ADDITION INTRAMOLECULAIRE SUR UN ALCYNE 75

IV. CONCLUSION 76

I. Introduction

Les γ-spirolactones sont des motifs très importants en chimie organique. D'une part, c'est une structure présente dans de nombreux composés naturels aux propriétés biologiques variées comme la sécurinine, un stimulant du système nerveux central, la bakkenolide A, aux activités anticancéreuse et insecticide potentielles ou encore de nombreux stéroïdes comme la spironolactone, un antagoniste du récepteur de l'aldostérone utilisé dans le traitement de l'œdème ou de l'hypertension artérielle. De nombreuses molécules aux propriétés olfactives et aromatiques intéressantes possèdent également cette structure spiranique, en particulier des spiro[5.4]decanes. D'autre part, ce motif est aussi intéressant comme intermédiaire de synthèse puisqu'il donne accès notamment aux cyclopentenones[59] ou aux spiroacétals.



Sécurinine ***Bakkenolide A*** ***Spironolactone***

Schéma 3. 1 : Structures de la sécurinine, la bakkenolide A et de la spironolactone.

De nombreuses méthodologies de synthèse ont été développées depuis plus d'une trentaine d'années devant l'intérêt croissant pour ce type de motifs. La plupart de ces méthodes utilisent la chimie ionique, même si certaines s'appuient sur la chimie radicalaire.

Ce chapitre présentera les différentes méthodes développées pour la synthèse des γ-spirolactones en fonction des substrats utilisés sans chercher pour autant l'exhaustivité.

[59] (a) Popp, F. D. ; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321. (b) Eaton, P. E. ; Carlson, G. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071.

II. Synthèses de γ-spirolactones par voie ionique

II.1 A partir d'un diol 1,4

Une des méthodes les plus simples pour former des γ-spirolactones consiste en l'oxydation d'un diol 1,4 comportant un cycle. Le problème revient alors à la synthèse de ces diols et de nombreuses possibilités peuvent être envisagées. Une méthodologie a notamment été développée pour accéder rapidement à ces diols par addition d'un dimagnésien sur une γ-lactone permettant ensuite la formation des γ-spirolactones par oxydation avec le réactif de Jones.[60]

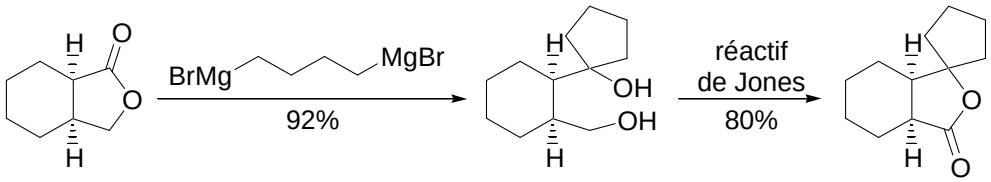


Schéma 3. 2 : Synthèse d'une γ-spirolactone par oxydation d'un diol 1,4.

II.2 A partir d'un tétrahydrofurane spiranique

Une méthode très classique également repose sur l'oxydation d'un tétrahydrofurane spiranique. Une telle réaction a notamment été mise en œuvre pour la synthèse de lactones dérivées de 1,7-dioxaspiro[4.4]nonanes.[61] Au cours de cette réaction, un 3-méthylène-1,6-diol est formé par addition successive d'un lithien sur une cétone puis sur un époxyde. Une iodoétherification intramoléculaire permet de former des composés spirocycliques oxygénés. Une étape d'oxydation supplémentaire par l'oxyde de ruthénium (IV) en présence de periodate de sodium conduit finalement aux γ-spirolactones.

[60] Canonne, P. ; Foscolos, G. ; Bélanger, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1828.
[61] (a) Alonso, F. ; Meléndez, J. ; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1717. (b) Alonso, F. ; Dacunha, B. ; Meléndez, J. ; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3437.

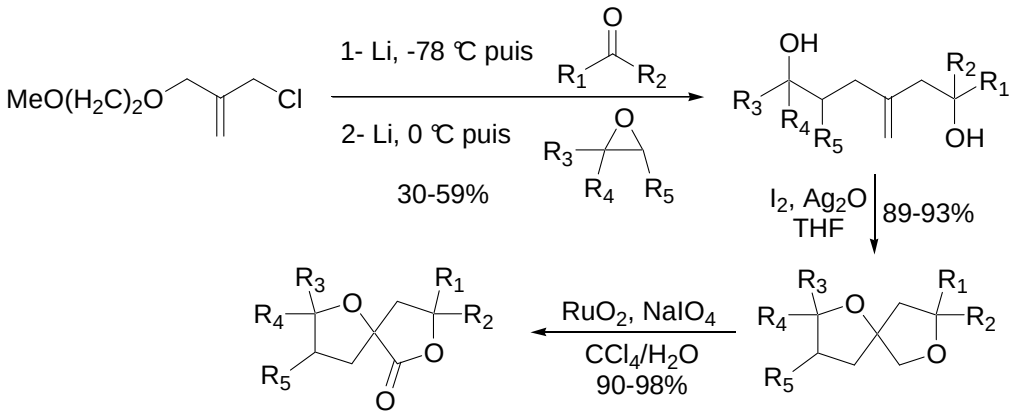


Schéma 3. 3 : Synthèse de γ-spirolactones par oxydation de 1,7-dioxaspiro[4.4]nonanes.

II.3 A partir d'une cétone cyclique

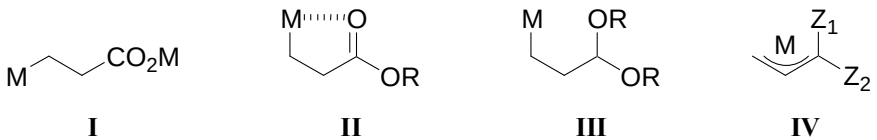
De nombreuses méthodes utilisent les cétones cycliques comme substrats de départ pour former des γ-spirolactones du fait de la grande réactivité du carbonyle.

II.3.1 Par une réaction d'annélation à trois carbones

Tout d'abord, une cyclisation à trois carbones sur le carbonyle peut donner accès à ces γ-spirolactones et différentes méthodes ont été développées.

II.3.1.1 Réaction d'homo-Reformatsky

Cette annélation peut s'effectuer grâce à des équivalents synthétiques d'homoénolates (Schéma 3.4). Différentes méthodologies de synthèse ont été développées utilisant des métaux variés. Ces méthodes sont cependant sensibles à l'encombrement stérique et peuvent s'accompagner de la formation du produit secondaire de couplage pinacolique.



I **II** **III** **IV**

Schéma 3. 4 : Différents types d'homoénolates.

♦ La première méthode développée implique l'addition d'un β-lithiopropionate de lithium (homoénolate de type I où M= Li obtenu par addition de *n*-butyllithium sur de l'acide

β-bromopropionique) sur une cétone suivie d'une lactonisation en milieu acide mais les rendements obtenus par cette méthode n'étaient pas très élevés (28-58%).[62]

Une amélioration a pu être apportée en utilisant le samarium à la place du lithium. Dans ce cas, l'homoénolate est obtenu par ouverture de la β-propiolactone en présence de 2 équivalents de diiodure de samarium et d'une quantité catalytique de diiodure de nickel.[63]

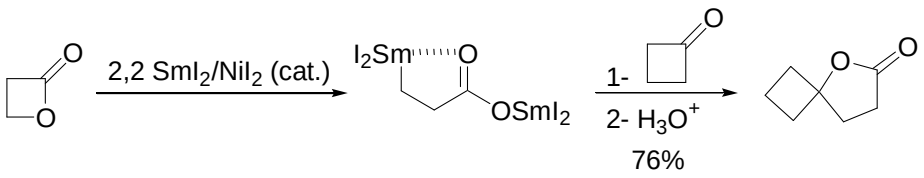


Schéma 3. 5 : Synthèse d'une γ-spirolactone par réaction d'un homoénolate I de samarium sur une cétone.

♦ Les homoénolates de type II sont certainement les plus utilisés et plusieurs méthodes de synthèse peuvent être mises en œuvre. Dans ce cas, la lactonisation se fait spontanément au cours de la réaction.

- La méthode la plus simple est de déplacer l'halogène (Br ou I) d'un ester de β-halogénopropionate par un métal. Cette méthode a été employée notamment dans le cas de lanthanides et plus particulièrement celui du cérium.[64]

- Une seconde méthode très utilisée consiste à préparer ces homoénolates à partir de 1-alkoxy-1-siloxycyclopropanes. Ce procédé a notamment été utilisé pour la préparation d'homoénolates de trichloroalkoxytitane[65] par addition de tétrachlorure de titane sur un 1-isoproxy-1-siloxycyclopropane suivie du déplacement d'un chlore par un groupement *tert*-butoxyde pour en augmenter la nucléophilicité.

[62] Caine, D. ; Frobese, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 883.
[63] Machrouhi, F. ; Namy, J.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11111.
[64] (a) Fukuzawa, S.-I. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 475. (b) Fukuzawa, S.-I. ; Sumimoto, N. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1628.
[65] Nakamura, E. ; Oshino, H. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3745.

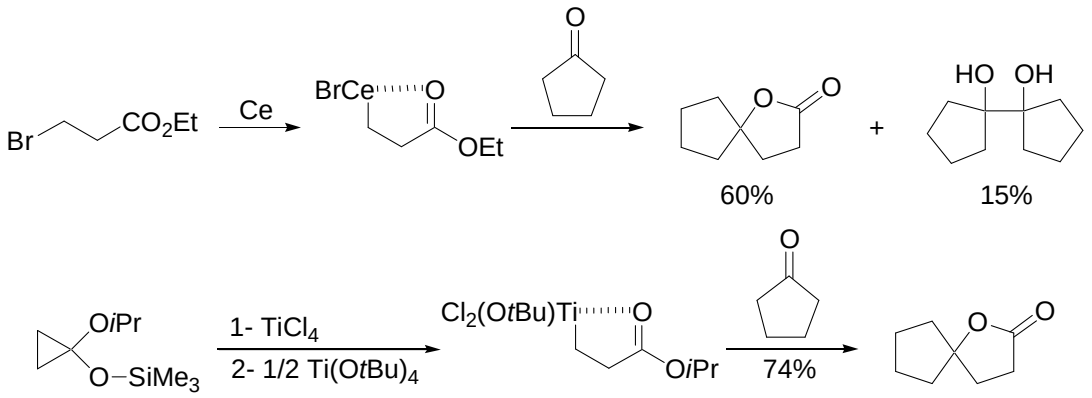


Schéma 3. 6 : Synthèse d'une γ-spirolactone par réaction d'un homoénolate II sur une cétone.

♦ Le lithium ne pouvant être utilisé pour la formation d'homoénolates de type II (car il cyclise spontanément sur le carbonyle pour donner un cyclopropane), il est possible de remplacer la fonction ester par un acétal (homoénolate de type III).[66] Une étape supplémentaire d'oxydation est alors nécessaire pour obtenir la lactone finale.

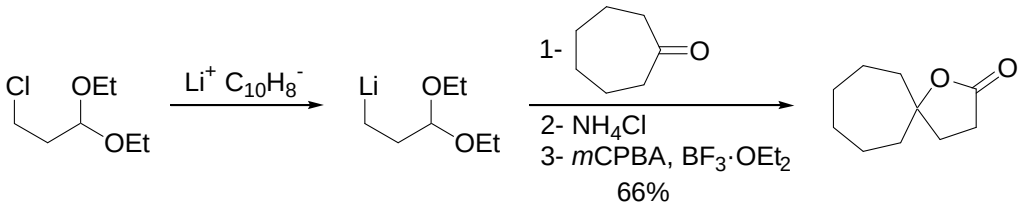


Schéma 3. 7 : Synthèse d'une γ-spirolactone par réaction d'un homoénolate III de lithium sur une cétone.

♦ Finalement, l'utilisation d'anions allyliques est également possible (homoénolate de type IV) et une grande variété de groupements fonctionnels Z_1 et Z_2 peuvent être utilisés. Cependant, un problème de régiochimie de l'addition sur la cétone se pose dans ce cas puisque trois produits peuvent être obtenus et seuls les produits d'additions **IX** et/ou **X** sont souhaités. De plus, selon la nature des groupements Z_1 et Z_2, plusieurs étapes supplémentaires peuvent être nécessaires pour obtenir la lactone.

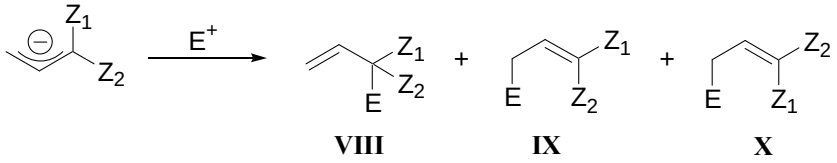


Schéma 3. 8 : Produits pouvant être obtenus par addition d'un électrophile sur un anion allylique.

[66] (a) Barluenga, J. ; Fernández, J. R. ; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1* **1987**, 1534. (b) Barluenga, J. ; Fernández, J. R. ; Rubiera, C. ; Yus, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3113.

Ainsi cette méthodologie a été utilisée avec de l'allyltriméthylsilane en présence de *sec*-butyllithium.[67] L'addition se fait avec une bonne sélectivité et de bons rendements mais trois étapes supplémentaires (époxydation de la double liaison, cyclisation, oxydation de l'acétal formé en lactone) sont nécessaires pour obtenir la lactone.

En utilisant plutôt un 1-aminobut-3-en-nitrile en présence de LDA, une simple hydrolyse acide du produit obtenu par addition sur une cétone permet d'obtenir la lactone désirée.[68]

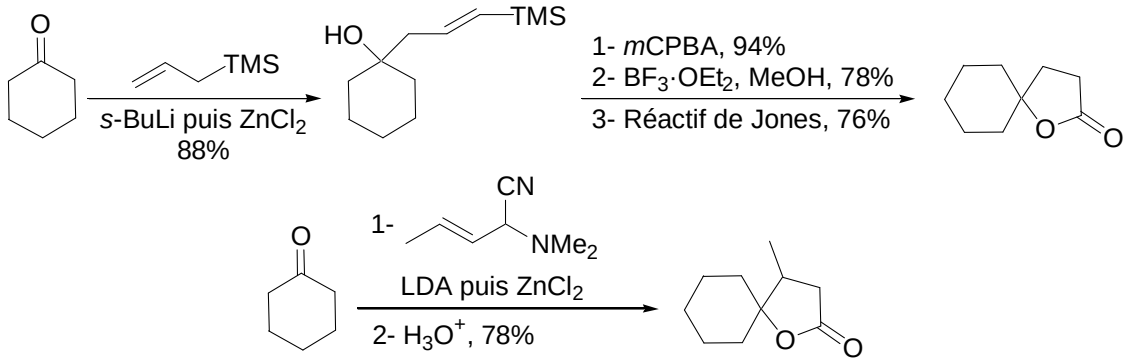


Schéma 3. 9 : Synthèse de γ-spirolactones par addition d'un homoénolate IV sur une cétone.

II.3.1.2 Réaction de Dreiding-Schmidt

Cette réaction, plus souvent appelée réaction de type Reformatsky, permet la synthèse d'α-méthylène-γ-butyrolactones par l'addition, sur une cétone, d'une espèce organométallique obtenue à partir d'un acide α-(halogénométhyl)acrylique ou de l'ester correspondant. La structure particulière des γ-spirolactones ainsi formées est aussi très intéressante car elle est présente dans de nombreux produits naturels. Comme dans le cas précédent, cette réaction est sensible aux effets stériques et dans le cas des acides, une seconde étape de cyclisation en milieu acide est nécessaire pour former la lactone.

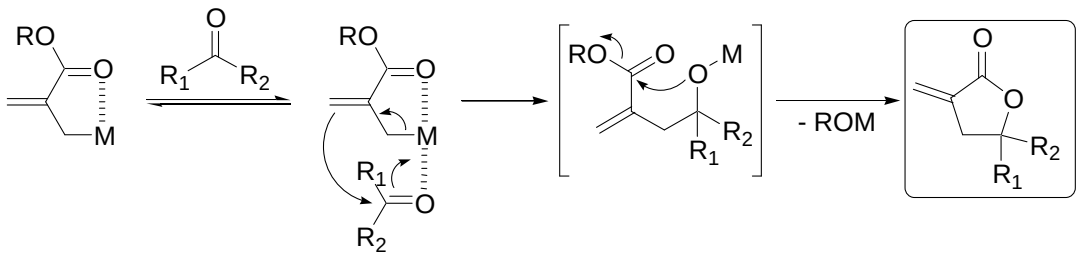


Schéma 3. 10 : Mécanisme de la réaction de Dreiding-Schmidt.

[67] (a) Ayalon-Chass, D. ; Ehlinger, E. ; Magnus, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 772. (b) Ehlinger, E. ; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5004.
[68] Jacobson, R. M. ; Clader, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1205.

Différents métaux peuvent être utilisés pour cette réaction mais le zinc[69] reste le plus employé comme dans la réaction de Reformatsky originelle. Cependant d'autres méthodes ont été développées avec de l'étain[70] ou encore de l'indium.[71]

II.3.2 Via un hydroxyalcène

Les hydroxyalcènes sont facilement accessibles à partir d'une cétone notamment par l'addition d'un réactif de Grignard sur le carbonyle.

II.3.2.1 Cas d'un γ-hydroxyalcène

L'oxydation de ces dérivés par un réactif de chrome permet de former la lactone souhaitée avec perte d'un carbone au cours de la réaction. Plusieurs oxydants peuvent être utilisés pour cette réaction comme le pyridinium chlorochromate (PCC), le $(BipyH_2)CrOCl_5$[72] ou encore l'oxyde de chrome (VI).[73] Cependant, l'emploi de cétones α,β-insaturées est impossible car l'oxydant attaque également la double liaison interne. L'utilisation de permanganate de potassium comme oxydant permet alors de résoudre ce problème.[74]

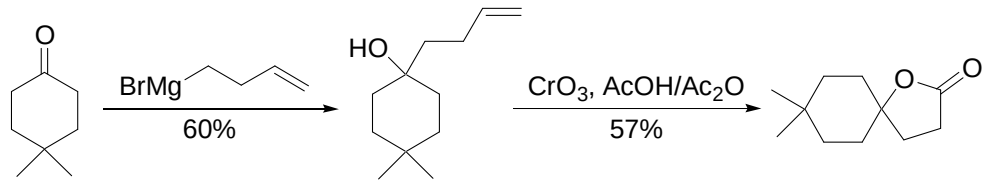


Schéma 3. 11 : Synthèse d'une γ-spirolactone par oxydation d'un γ-hydroxyalcène.

II.3.2.2 Cas d'un alcool homoallylique

L'oxydation d'alcools homoallyliques donne également accès aux γ-spirolactones mais cette fois-ci sans perte d'un atome de carbone au cours de la réaction.[75] La réaction se fait alors en

[69] (a) Öhler, E. ; Reininger, K. ; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *82*, 457. (b) Schlewer, G. ; Stampf, J.-L. ; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1031. (c) Mattes, H. ; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697. (d) Rücker, G. ; Hostettmann, K. ; Gajewski, W. ; Löbbert, M. ; Böken, P. *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 941.
[70] (a) Talaga, P. ; Schaeffer, M. ; Benezra, C. ; Stampf, J.-L. *Synthesis* **1990**, 530. (b) Fouquet, E. ; Gabriel, A. ; Maillard, B. ; Pereyre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7749. (c) Fouquet, E. ; Gabriel, A. ; Maillard, B. ; Pereyre, M. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1995**, *132*, 590.
[71] Choudhury, P. K. ; Foubelo, F. ; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10779.
[72] Chakraborty, T. K. ; Chandrasekaran, S. *Chem. Lett.* **1985**, 551.
[73] Schlecht, M. F. ; Kim, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 127.
[74] Das, J. ; Choudhury, P. K. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3389.
[75] Mandal, A. K. ; Mahajan, S. W. *Synthesis* **1991**, 311.

deux étapes par hydroboration de la double liaison suivie d'une oxydation par l'acide chromique.

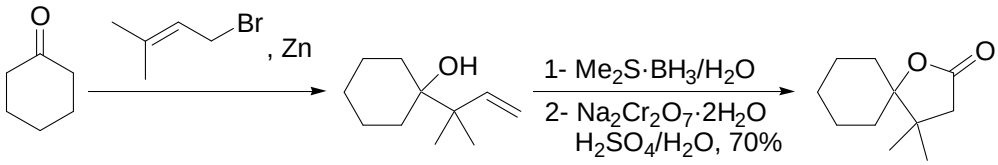


Schéma 3. 12 : Synthèse d'une γ-spirolactone par oxydation d'un alcool homoallylique.

II.3.2.3 Cas d'un alcool allylique

Il est également possible de synthétiser des γ-spirolactones à partir d'un alcool allylique non pas par oxydation mais par une réaction de métathèse après acylation de l'alcool par le chlorure d'acryloyle.[76] Dans ces conditions, une γ-spirolactone insaturée est obtenue.

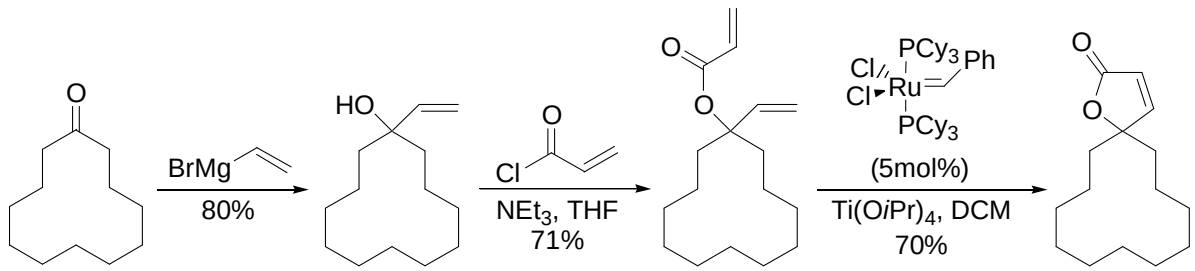


Schéma 3. 13 : Synthèse d'une γ-spirolactone insaturée par métathèse.

II.3.3 Via un hydroxyalcyne

De même que pour les hydroxyalcènes, ces composés sont facilement synthétisés à partir de cétones, notamment par l'addition d'un réactif de Grignard ou d'un lithien.

II.3.3.1 Cas d'un alcool homopropargylique

Des γ-spirolactones ont ainsi été préparées à partir d'alcools homopropargyliques par une cyclisation catalysée par le ruthénium.[77] A partir de la fonction acétylénique, le ruthénium forme un complexe vinylidène. L'alcool cyclise sur celui-ci générant un carbène. En présence de *N*-hydroxysuccinimide dans le milieu réactionnel, la lactone est formée et le complexe de ruthénium libéré peut être engagé dans un nouveau cycle réactionnel.

[76] Langer, P. ; Albrecht, U. *Synlett* **2002**, *11*, 1841.
[77] Trost, B. M. ; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680.

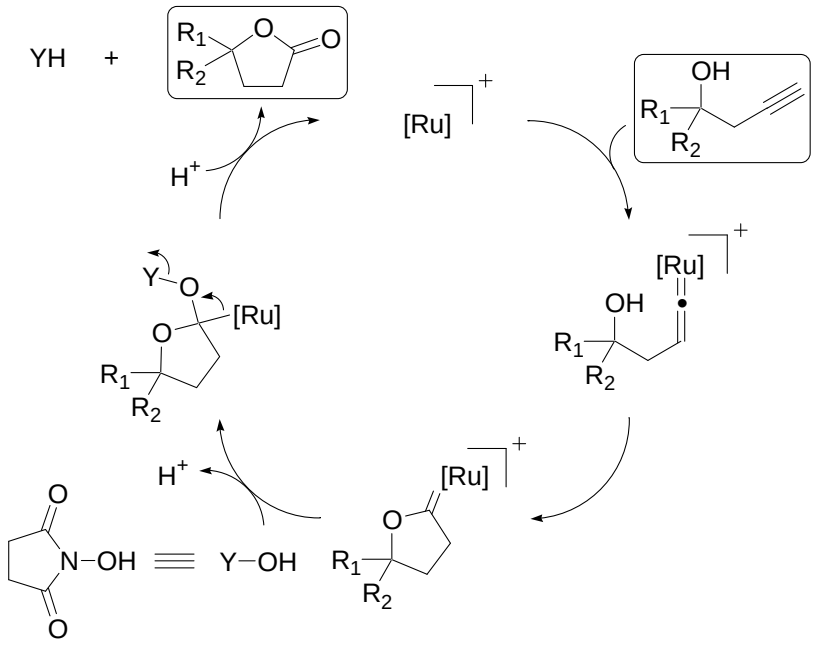


Schéma 3. 14 : Mécanisme de la réaction de cyclisation d'un alcool propargylique catalysée par le ruthénium.

Dans le cas d'un triméthylsilylacétylène, une autre cyclisation peut être catalysée par du palladium (II) en présence d'oxygène.[78] Cette réaction pourrait procéder dans un premier temps par une hydroxypalladation *5-endo-dig*. L'addition d'eau sur le complexe de palladium formé avec la double liaison suivie de l'élimination de PdXTMS conduirait alors à la butyrolactone. L'oxygène permet finalement la réoxydation du complexe de palladium (0) éliminé en palladium (II) pour poursuivre le cycle catalytique.

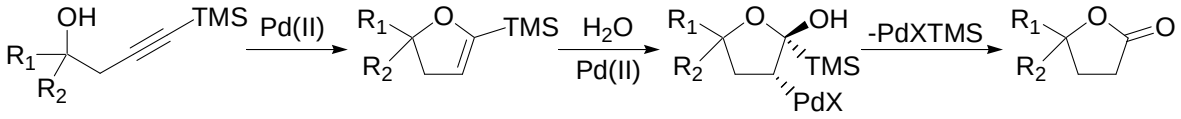


Schéma 3. 15 : Mécanisme probable de la réaction de cyclisation catalysée par le palladium.

II.3.3.2 Cas d'un alcool propargylique

Des γ-spirolactones insaturées peuvent également être synthétisées à partir d'alcools propargyliques protégés par une réaction d'hydrozirconation suivie d'une acylation par le monoxyde de carbone et d'une cyclisation en présence d'un excès d'iode.[79]

[78] Compain, P. ; Vatèle, J.-M. ; Goré, J. *Synlett* **1994**, 943.
[79] Buchwald, S. L. ; Fang, Q. ; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3445.

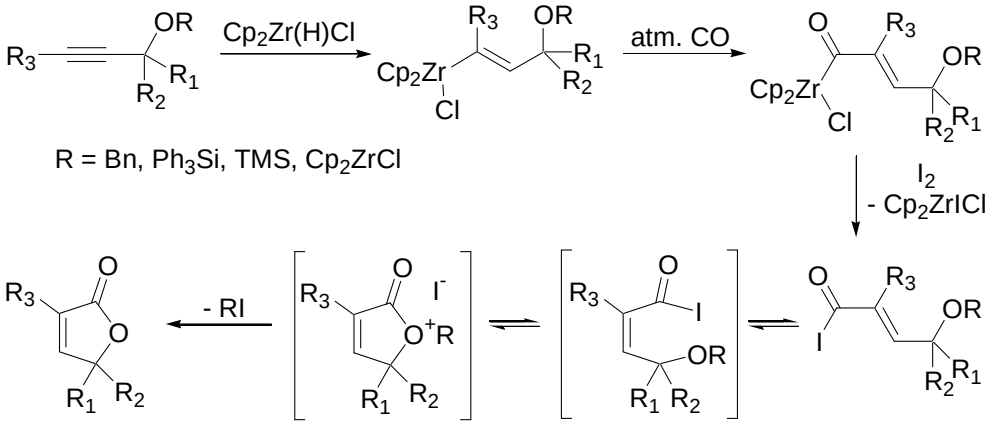


Schéma 3. 16 : Mécanisme de la réaction de synthèse de γ-spirolactones à partir d'alcools propargyliques.

II.4 A partir d'un composé 1,2-dicarbonylé cyclique

D'autres réactions de cyclisation peuvent nécessiter l'utilisation de carbonyles activés d'où l'emploi de composés 1,2-dicarbonylés.

Ainsi, une réaction d'annellation catalysée par un carbène nucléophile hétérocyclique à partir de composés 1,2-dicarbonylés permet de synthétiser des γ-spirolactones substituées en position 3.[80] La réaction se fait via la transformation d'un énal en homoénolate.

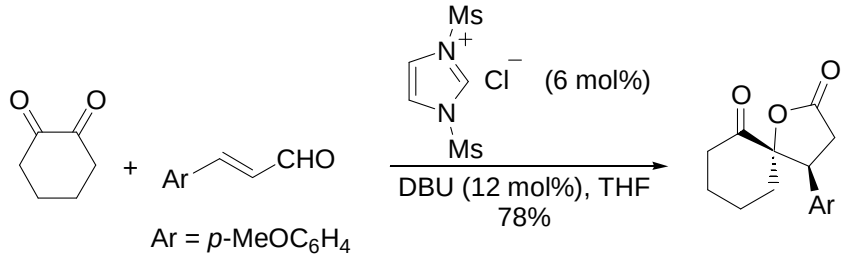


Schéma 3. 17 : Synthèse d'une γ-spirolactone par une annellation catalysée par un carbène.

L'addition d'un acétylènedicarboxylate sur un composé 1,2-dicarbonylé cyclique en présence de triphénylphosphine conduit à la formation d'une γ-spirolactone insaturée substituée en position 2 et 3.[81] Après addition de la triphénylphosphine sur l'acétylènique, le composé zwitterionique obtenu s'additionne sur le carbonyle activé pour donner une lactone intermédiaire après cyclisation et perte de méthanol. Le méthanol réagit alors avec cet

[80] Nair, V. ; Vellalath, S. ; Poonoth, M. ; Mohan, R. ; Suresh, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 507.
[81] (a) Nair, V. ; Nair, J. S. ; Vinod, A. U. ; Rath, N. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3129. (b) Nair, V. ; Nair, S. J. ; Vinod, A. U. *Synthesis* **2000**, 1713. (c) Esmaili, A. A. ; Bodaghi, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1169.

intermédiaire pour former la lactone finale après élimination de triphénylphosphine. Cependant, cette réaction n'a été effectuée que sur des *o*-quinones et sur des isatines.

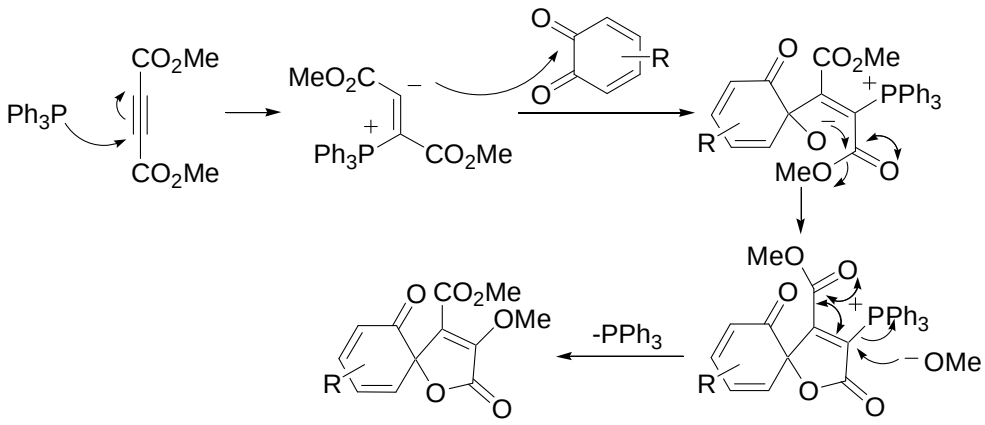


Schéma 3. 18 : Mécanisme de la réaction d'addition d'acétylènedicarboxylate sur un composé 1,2-dicarbonylé.

Des γ-spirolactones peuvent aussi être formées par une réaction de cycloaddition [2+2+1] catalysée par un complexe de ruthénium faisant intervenir le carbonyle d'un composé 1,2-dicarbonylé, un alcène (ou un alcyne permettant l'obtention de lactones insaturées) et le monoxyde de carbone.[82] Cette réaction n'a été réalisée que sur des benzofuran-2,3-diones et la régiochimie de la réaction dépend essentiellement de l'encombrement stérique.

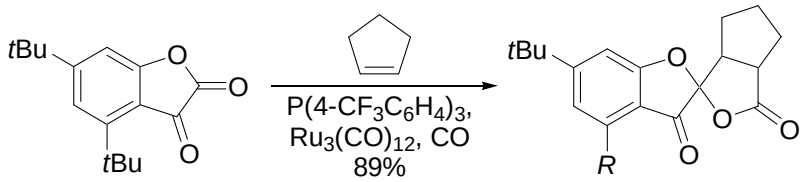


Schéma 3. 19: Synthèse d'une γ-spirolactone par une cycloaddition [2+2+1].

II.5 A partir d'une cyclobutanone spiranique

Il est facile d'obtenir une γ-spirolactone à partir d'une cyclobutanone spiranique par une réaction de Baeyer-Villiger.[83] Des peroxydes plus doux que les peracides utilisés habituellement pour cette réaction peuvent être employés comme l'hydroperoxyde de sodium, l'hypobromite de sodium ou l'acide hypochloreux permettant notamment la présence de doubles liaisons dans la molécule.

[82] Chatani, N. ; Amako, K. ; Tobisu, M. ; Asaumi, T. ; Fukumoto, Y. ; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1591.
[83] (a) Bogdanowicz, M. J. ; Ambelang, T. ; Trost, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 923. (b) Trost, B. M. ; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321.

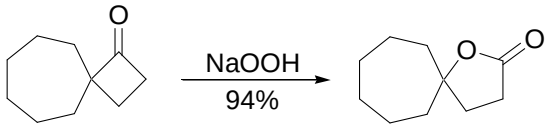


Schéma 3. 20 : Synthèse d'une γ-spirolactone par une réaction de Baeyer-Villiger.

Plusieurs méthodes sont alors possibles pour synthétiser ces cyclobutanones, comme par exemple la réaction d'un cyclopropylure de soufre avec une cétone cyclique ou encore la cycloaddition [2+2] d'un cétène sur une double liaison exocyclique. Dans ces cas, la cyclobutanone formée n'est pas substituée sur la même position, donnant accès à des γ-spirolactones différentes.

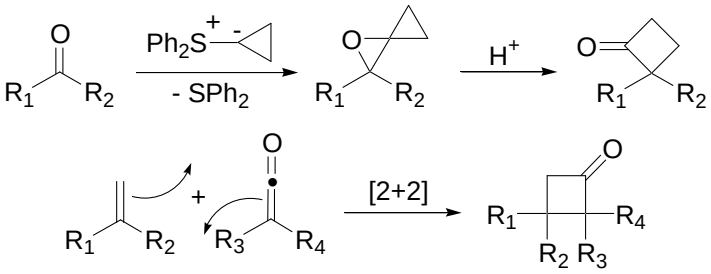


Schéma 3. 21 : Exemples de méthodes de synthèse de cyclobutanones.

II.6 A partir d'un époxyde spiranique

L'addition d'un énolate sur un spiroépoxyde suivie d'une lactonisation conduit également à une spirolactone. De même que précédemment, les substrats de départ sont obtenus facilement, soit à partir d'une cétone cyclique par action d'un ylure de soufre, soit à partir d'une oléfine exocyclique par action d'un peracide.

Ainsi, l'addition d'un énolate d'aluminium sur un spiroépoxyde conduit à un γ-hydroxyester qui cyclise en milieu acide pour donner une γ-spirolactone. [84]

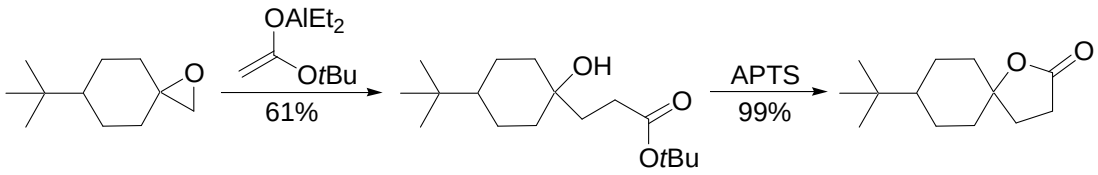


Schéma 3. 22 : Synthèse d'une γ-spirolactone par addition d'un énolate d'aluminium sur un spiroépoxyde.

[84] Taylor, S. K. ; Chmiel, N. H. ; Mann, E. E. ; Silver, M. E. ; Vyvyan, J. R. *Synthesis* **1998**, 1009.

L'action d'un anion issu d'un malonate sur un spiroépoxyde permet également de former des γ-spirolactones.[85] Dans ce cas, la lactone est obtenue avec un ester en position 5 qui peut être facilement éliminé ou donner accès à des α-méthylène-γ-spirolactones.

II.7 A partir d'un anhydride cyclique

Dans ce cas-ci et dans les suivants, la stratégie est différente puisque ce n'est pas la lactone qui est formée mais le cycle avec lequel elle possède une jonction spiro.

Une première méthode consiste en l'addition d'un dimagnésien principalement sur le carbonyle le moins encombré de la fonction anhydride suivie d'une lactonisation en milieu acide.[86] Cette méthode est identique à celle présentée dans la partie II.1 en remplaçant la lactone par l'anhydride ce qui évite l'étape d'oxydation.

Une cyclisation peut également être effectuée à partir d'un anhydride cyclique gem-dialkylé par un allyle ou un buténylе.
La cyclisation peut être effectuée par une réaction de métathèse intramoléculaire utilisant le catalyseur de Grubbs, ce qui conduit à des cycles insaturés fonctionnalisables par la suite.[87]

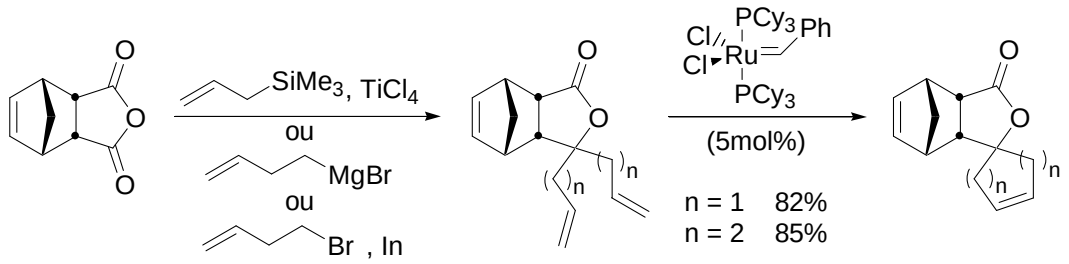


Schéma 3. 23 : Synthèse de γ-spirolactones par une réaction de métathèse.

Il est possible également de réaliser une cycloisomérisation catalysée par un complexe de ruthénium ($[RuCl_2(COD)]_n$) conduisant à d'autres γ-spirolactones.[88] Dans ce cas, la réaction

[85] Satyamurthy, N. ; Berlin, K. D. *Phosphorus and Sulfur* **1984**, *19*, 137.
[86] (a) Canonne, P. ; Bélanger, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 125. (b) Canonne, P. ; Lemay, G. ; Bélanger, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4167. (c) Canonne, P. ; Akssira, M. ; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2611. (d) Canonne, P. ; Bélanger, D. ; Lemay, G. ; Foscolos, G. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3091. (e) Canonne, P. ; Bélanger, D. ; Lemay, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3953. (f) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Bernatchez, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4997. (g) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Bernatchez, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2525. (h) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Angers, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5861.
[87] (a) Michaut, M. ; Santelli, M. ; Parrain, J.-L. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 93. (b) Sabitha, G. ; Reddy, C. S. ; Babu, R. S. ; Yadav, J. S. *Synlett* **2001**, *11*, 1787.

se fait en 3 étapes élémentaires (cyclisation oxydante, élimination réductrice puis β-élimination) et sans perte de carbones mais conduit à un mélange de deux diastéréoisomères.

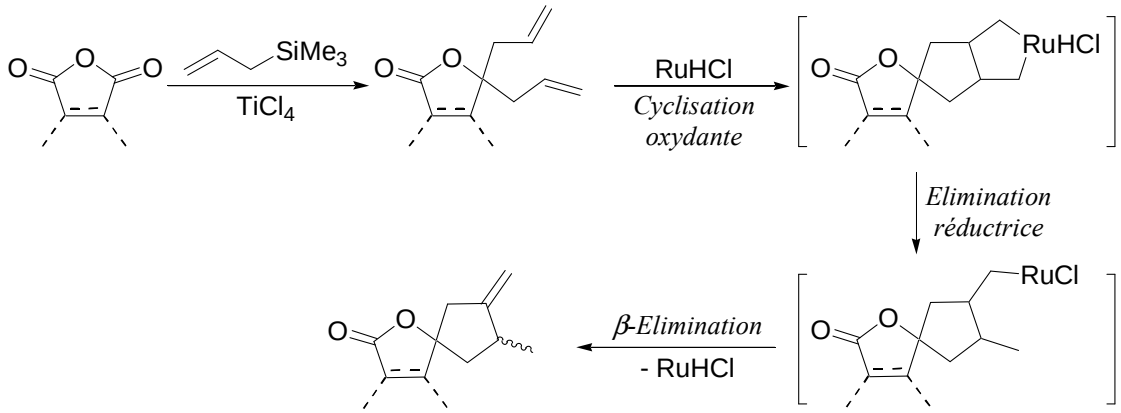


Schéma 3. 24 : Synthèse de γ-spirolactones par une cycloisomérisation catalysée par un complexe de ruthénium.

II.8 A partir d'une α-méthylène-γ-lactone

Une méthode importante de synthèse de γ-spirolactones consiste en une cycloaddition sur la double liaison exocyclique d'une γ-lactone.

La réaction la plus utilisée est bien évidemement la réaction de Diels-Alder permettant de former un motif spiro[4.5]decane.[89] La lactone la plus étudiée est la protoanemonine possédant également une double liaison endocyclique. Malgré la possibilité d'une réaction de cycloaddition sur cette double liaison, la réaction de Diels-Alder est très sélective et ne s'effectue que sur la double liaison exocyclique. Le mécanisme est supposé non concerté à caractère biradicalaire pour répondre à la sélectivité observée.[90] Cette réaction a de plus été effectuée de manière intramoléculaire permettant d'obtenir des composés polycyliques complexes.[91]

[88] Michaut, M. ; Santelli, M. ; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2157.
[89] (a) Alonso, D. ; Ortí, J. ; Branchadell, V. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Bertrán, J. ; Font, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3060. (b) Alonso, D. ; Ortí, J. ; Branchadell, V. ; Font, J. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4371. (c) Alonso, D. ; Font, J. ; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5567. (d) Alonso, D. ; Font, J. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5895. (e) Branchadell, V. ; Font, J. ; Oliva, A. ; Ortí, J. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8775. (f) Rafel, S. ; Cabarrocas, G. ; Ventura, M. ; Parella, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3837.
[90] (a) Branchadell, V. ; Ortí, J. ; Ortuño, R. M. ; Oliva, A. ; Font, J. ; Bertrán, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2190. (b) Ochoa de Echagüen, C. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 749. (c) Branchadell, V. ; Font, J. ; Moglioni, A. G. ; Ochoa de Echagüen, C. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Veciana, J. ; Vidal-Gancedo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9992.
[91] (a) Maier, M. E. ; Perez, C. *Synlett* **1998**, 159. (b) Richter, F. R. ; Bauer, M. ; Perez, C. ; Maichle-Mössmer, C. ; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474. (c) Snider, B. B. ; Zou, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939.

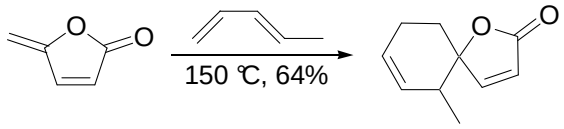


Schéma 3. 25 : Synthèse d'une γ-spirolactone par une réaction de Diels-Alder.

Il est également possible d'effectuer une cycloaddition 1,3-dipolaire avec ce type de substrat. De nombreux exemples ont ainsi été réalisés en utilisant des oxydes de nitrile,[92] du diazométhane,[63g] des nitrilimines,[93] des nitrones,[94] des ylures de nitrile[95] ou encore des ylures d'azométhine.[96] Dans ces cas, les spirolactones sont souvent utilisées comme intermédiaire de synthèse et permettent d'accéder à des hétérocycles variés par des réarrangements.

II.9 A partir d'un furane

Des γ-spirolactones peuvent également être construites à partir de 2-silyloxyfuranes par une réaction d'aldol vinylogue[97] ou de Mannich vinylogue intramoléculaire.[98] Cela permet de former des hétérocycles azotés ou oxygénés.

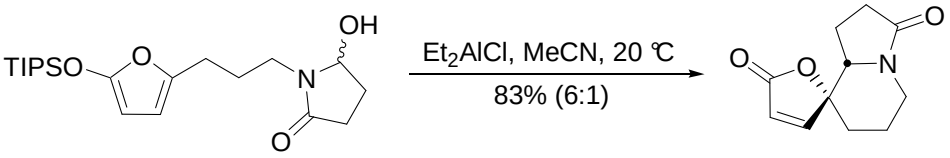


Schéma 3. 26 : Synthèse d'une γ-spirolactone par une réaction de Mannich vinylogue intramoléculaire**.**

Il est également possible d'utiliser des furanes ne possédant pas de groupement siloxy pour former des spirolactones. Pour cela, une séquence oxydation, cyclisation, oxydation est utilisée.[99] Cependant, peu d'exemples ont été effectués dans ces deux cas.

---

[92] (a) Liu, K.-C. ; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4590. (b) Howe, R. K. ; Shelton, B. R. ; Liu, K.-C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 903. (c) Pereira, S. M. ; Savage, G. P. ; Simpson, G. W. ; Greenwood, R. J. ; Mackay, M. F. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1401. (d) Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Rodier, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, *104*, 55. (e) Roussel, C. ; Ciamala, K. ; Audebert, P. ; Vebrel, J. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 989. (f) Roussel, C. ; Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Audebert, P. ; Vebrel, J. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 471. (g) Pirc, S. ; Rečnik, S. ; Škof, M. ; Svete, J. ; Golič, L. ; Meden, A. ; Stanovnik, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 411.

[93] Msaddek, M. ; Rammah, M. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Laude, B. *Synthesis* **1997**, 1495.

[94] (a) Alonso-Perarnau, D. ; de March, P. ; el Arrad, M. ; Figueredo, M. ; Font, J. ; Parella, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14763. (b) Roussel, C. ; Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Zair, T. ; Riche, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2689.

[95] De March, P. ; el Arrad, M. ; Figueredo, M. ; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11613.

[96] (a) Amal Raj, A. ; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2907. (b) Amal Raj, A. ; Raghunathan, R. ; Sridevi Kumari, M. R. ; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 407.

[97] (a) Naito, S. N. ; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7592. (b) Naito, S. N. ; Escobar, M. ; Kym, P. R. ; Liras, S. ; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4200.

[98] Martin, S. F. ; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7641.

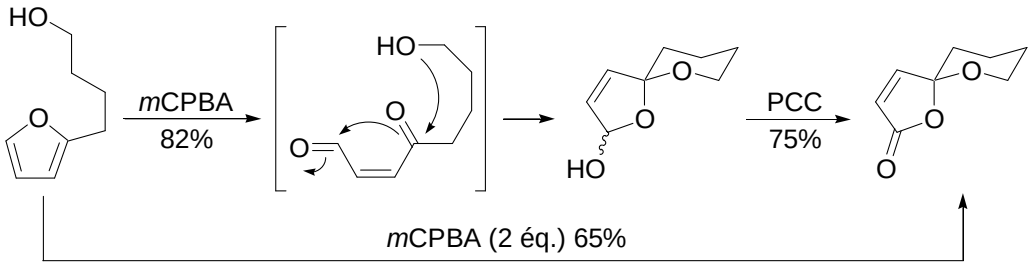


Schéma 3. 27 : Synthèse d'une γ-spirolactone par une réaction de cyclisation oxydante sur un furane.

III. Synthèses de γ-spirolactones par voie radicalaire

La synthèse de γ-spirolactones par voie radicalaire est beaucoup moins développée que par voie ionique. Cependant, des méthodologies de synthèse très variées ont été mises au point.

III.1 Par addition sur un acrylate

Plusieurs méthodes ont été développées pour la synthèse de γ-spirolactones par addition radicalaire sur un acrylate et cyclisation ce qui s'apparente à la réaction ionique d'homo-Reformatsky. Des substrats et des initiateurs de radicaux variés ont été utilisés lors de ces réactions.

Des γ-spirolactones ont ainsi pu être synthétisées par réaction d'un acrylate et d'une cétone cyclique en présence de 2 équivalents de diiodure de samarium et d'un alcool.[100] Le mécanisme de la réaction est supposé radicalaire même si toutes les preuves n'ont pu être apportées pour le moment. Ainsi, le diiodure de samarium s'additionnerait sur le carbonyle de la fonction cétone pour générer un radical qui s'additionnerait sur l'acrylate présent dans le milieu réactionnel. Le radical obtenu serait alors réduit par le second équivalent de diiodure de samarium et l'alcool, qui joue ici un rôle de donneur de proton. Une cyclisation spontanée permettrait finalement de former la γ-spirolactone. Cette réaction est applicable aussi bien à

[99] (a) Fukuda, H. ; Takeda, M. ; Sato, Y. ; Mitsunobu, O. *Synthesis* **1979**, 368. (b) Robertson, J. ; Meo, P. ; Dallimore, J. W. P. ; Doyle, B. M. ; Hoarau, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3861.
[100] (a) Fukuzawa, S.-I. ; Nakanishi, A. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624. (b) Otsubo, K. ; Inanaga, J. ; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763. (c) Fukuzawa, S.-I. ; Nakanishi, A. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669. (d) Csuk, R. ; Hu, Z. ; Abdou, M. ; Kratky, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7037.

des composés aliphatiques qu'à des composés aromatiques alors que la version électrochimique[101] de cette réaction est limitée aux substrats aliphatiques.

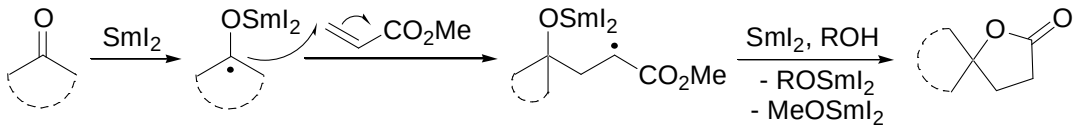


Schéma 3. 28 : Mécanisme supposé de la réaction radicalaire à partir d'une cétone cyclique.

Des alcools cycliques peuvent également être utilisés.[102] Un radical en α du groupement hydroxy est créé en présence de *N*-hydroxyphtalimide (NHPI) sous atmosphère de dioxygène, la présence d'un sel de cobalt (II) permet alors de rendre ce cycle catalytique. Le radical formé s'additionne sur l'acrylate puis une réaction avec le dioxygène donne un alcool. Enfin, une lactonisation entre l'alcool initial et l'ester de l'acrylate conduit à des α-hydroxy-γ-lactones.

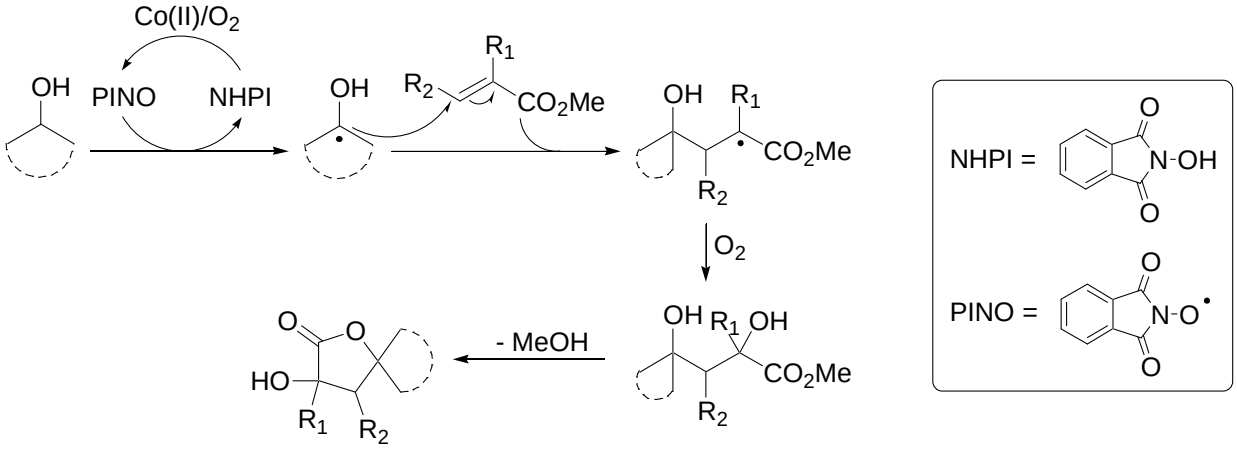


Schéma 3. 29 : Mécanisme de la réaction radicalaire à partir d'un alcool cyclique.

Une autre méthode assez originale utilise des acylsilanes qui peuvent jouer à la fois le rôle d'accepteur et de donneur de radicaux.[103] Dans cette réaction, des ω-halogénoacylsilanes sont utilisés. En présence d'hydrure d'étain, un radical est formé par arrachement de l'halogène. Celui-ci cyclise sur l'acylsilane pour donner un radical centré sur l'oxygène. Un

[101] (a) Dans le cas d'un acrylate : Shono, T. ; Ohmizu, H. ; Kawakami, S. ; Sugiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5029. (b) Dans le cas d'un 3-chloroester : Hebri, H. ; Duñach, E. ; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 499.
[102] Iwahama, T. ; Sakaguchi, S. ; Ishii, Y. *Chem. Comm.* **2000**, 613.
[103] Curran, D. P. ; Jiaang, W.-T. ; Palovich, M. ; Tsai, Y.-M. *Synlett* **1993**, 403.

réarrangement de Brook formel radicalaire permet de transférer le radical en α de l'oxygène. Celui-ci s'additionne alors sur l'acrylate présent dans le milieu réactionnel puis le radical formé est réduit par l'hydrure de tributylétain. L'addition d'ions fluorures permet une désilylation directe suivie d'une lactonisation spontanée pour conduire aux γ-spirolactones.

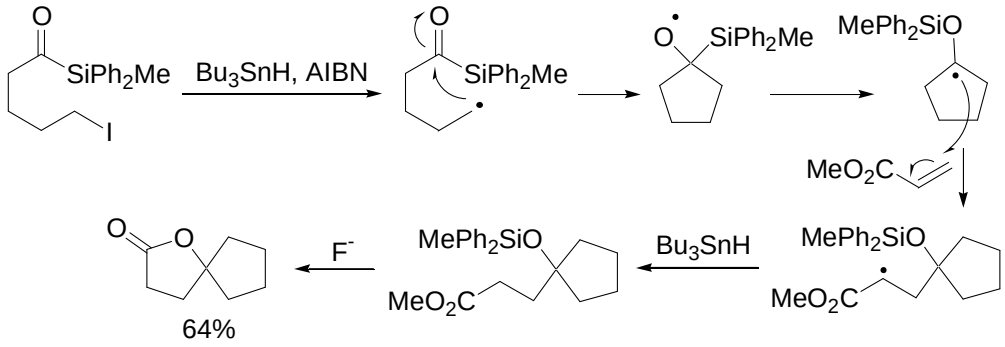


Schéma 3. 30 : Mécanisme de la réaction radicalaire à partir d'un ω-halogénoacylsilane.

III.2 Par addition sur une α-méthylène-γ-lactone

Des γ-spirolactones peuvent être synthétisées à partir d'α-méthylène-γ-lactones par une cycloaddition (cf. II.8) mais également par addition/cyclisation radicalaire. Ainsi des radicaux produits à partir de 1,3-diones en présence d'acétate de manganèse (III) ont été additionnés sur cette double liaison exocyclique pour fournir des oxa-spirolactones.[104]

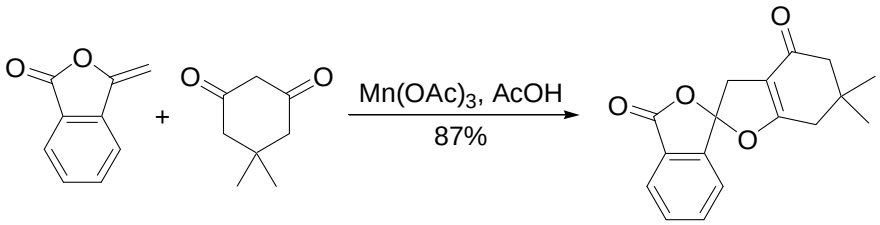


Schéma 3. 31 : Synthèse d'une γ-spirolactone par addition radicalaire sur une α-méthylène-γ-lactone.

III.3 Par addition intramoléculaire sur un ester d'énol

Pour cette réaction les esters d'énol sont obtenus par un couplage entre un acide β-bromocarboxylique et une 1,3-dione cyclique.[105] Une cyclisation radicalaire *5-exo-trig* permet de former les γ-spirolactones. Cette réaction a été étendue à des composés

[104] (a) Mellor, J. M. ; Mohammed, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7107. (b) Mellor, J. M. ; Mohammed, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7547.
[105] (a) Zhang, W. ; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7595. (b) Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2523. (c) Zhang, W. ; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5617.

1,3-dicarbonylés cycliques comportant un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre permettant d'avoir des hétérocycles liés à la spirolactone.

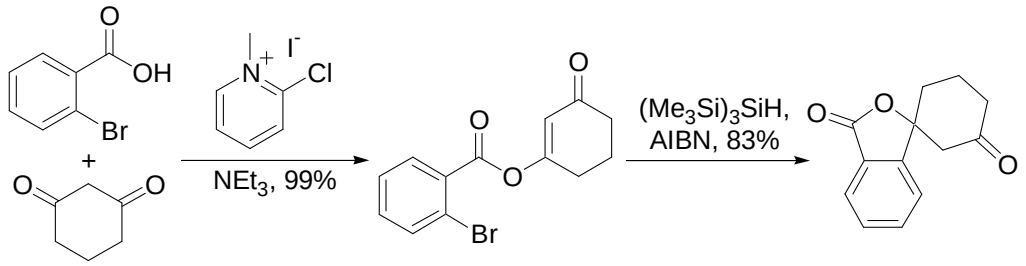


Schéma 3. 32 : Synthèse d'une γ-spirolactone par addition intramoléculaire sur un ester d'énol.

III.4 Par addition intramoléculaire sur un alcyne

La méthode la plus simple consiste à additionner un acétylènique sur une cétone cyclique et d'acyler l'alcool obtenu par le bromure de bromoacétyle pour former le précurseur radicalaire.[106] Une cyclisation radicalaire 5-*exo-dig* suivie de la réduction du radical formé conduit à une β-méthylène-γ-spirolactone. La double liaison est alors isomérisée dans les conditions de la réaction pour donner majoritairement une γ-spirolactone insaturée. Cette méthode souffre cependant de la formation de sous-produits : la β-méthylène-γ-spirolactone déjà mentionnée et le produit de réduction du radical initial.

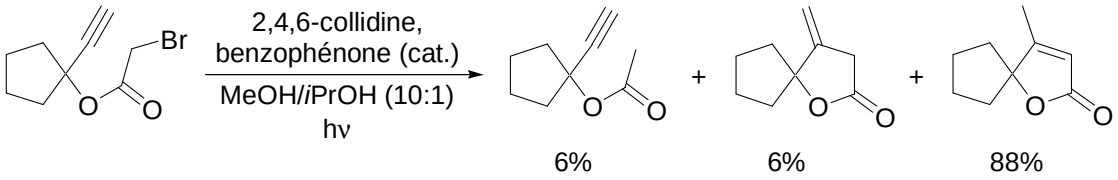


Schéma 3. 33 : Synthèse d'une γ-spirolactone insaturée par addition radicalaire sur un alcyne.

Une réaction similaire peut donner accès à des β-méthylène-γ-spirolactones mais substituées cette fois-ci en α du carbonyle de la lactone.[107] A partir d'une cétone cyclique, une réaction de Wittig suivie d'une bromation de l'éther d'énol en présence d'alcool propargylique permet de former le précurseur radicalaire. Une réaction radicalaire 5-*exo-dig* suivie d'une oxydation de l'acétal par le réactif de Jones conduit à la β-méthylène-γ-spirolactone. Cette méthode est l'une des rares permettant d'avoir le cycle en α du carbonyle de la lactone.

[106] Kolt, R. J. ; Griller, D. ; Wayner, D. D. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7539.
[107] (a) Srikrishna, A. ; Nagaraju, S. ; Raghava Sharma, G. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 285. (b) Srikrishna, A. ; Nagaraju, S. ; Jgadeeshwar Reddy, T. ; Venkateswarlu, S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 699.

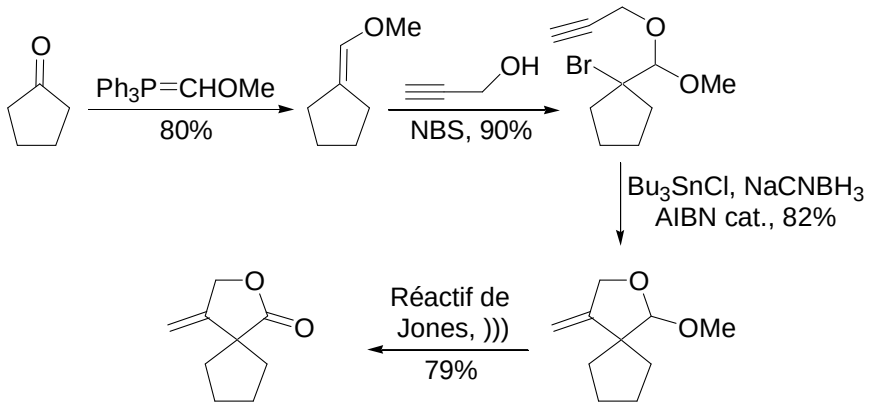


Schéma 3. 34 : Synthèse d'une β-méthylène-γ-spirolactone par addition sur un acétylènique.

IV. Conclusion

De nombreuses méthodologies de synthèse à partir de substrats variés ont ainsi été développées pour la synthèse de γ-spirolactones montrant l'intérêt porté par les chimistes pour ce type de motif. Chacune de ces méthodes répond en général à un type de structure donnée car les γ-spirolactones peuvent être diversement substituées et liées à différentes sortes de cycles.

Cependant, la majorité de ces cycles sont carbonés et peu de méthodes ont été appliquées à des hétérocycles alors que les γ-spirolactones liées à des hétérocycles sont des motifs importants présents dans de nombreux produits naturels. C'est pourquoi l'élaboration de nouvelles méthodes de synthèse de ces motifs reste toujours d'un grand intérêt pour la synthèse organique.

Chapitre 4

Synthèse de γ-spirolactones par cyclisation radicalaire sur un furane

Synthèse de γ-spirolactones par cyclisation radicalaire sur un furane

I. ORIGINE DE NOS TRAVAUX 81

II. PRECEDENTS DE LA LITTERATURE 81

III. SYNTHESE DE SPIROLACTONE-SPIROLACTAMES 82

III.1 PREMIER ESSAI ET MECANISME DE LA REACTION 82
III.2 INFLUENCE DES SUBSTITUANTS 85
III.3 SYNTHESE DU SYSTEME TRICYCLIQUE ABD DE LA SECURININE ET D'ANALOGUES 88

IV. SYNTHESE DE SPIROLACTONE-SPIROIMIDES 90

V. APPLICATION A D'AUTRES HETEROAROMATIQUES 91

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 93

I. Origine de nos travaux

Au cours de sa thèse au laboratoire, le docteur Fabien Gagosz a observé la différence de réactivité d'un noyau benzénique et d'un noyau furanique lors d'une réaction de cyclisation radicalaire sur le cycle aromatique.[157] En effet, si dans le premier cas, le produit de cyclisation classique selon un mode *ortho* est obtenu, un composé spirocyclique est formé à partir du dérivé furanique, dans les mêmes conditions radicalaires, résultant d'une cyclisation selon un mode *ipso*. Cette différence de réactivité peut s'expliquer notamment par le caractère aromatique peu marqué du furane qui permet d'effectuer cette réaction de déaromatisation. Ainsi, en modifiant légèrement les conditions réactionnelles de cette étape radicalaire, il a été possible de former un acétal cyclique à partir du noyau furanique donnant accès, par la suite, à une spirolactone après une réaction d'oxydation.

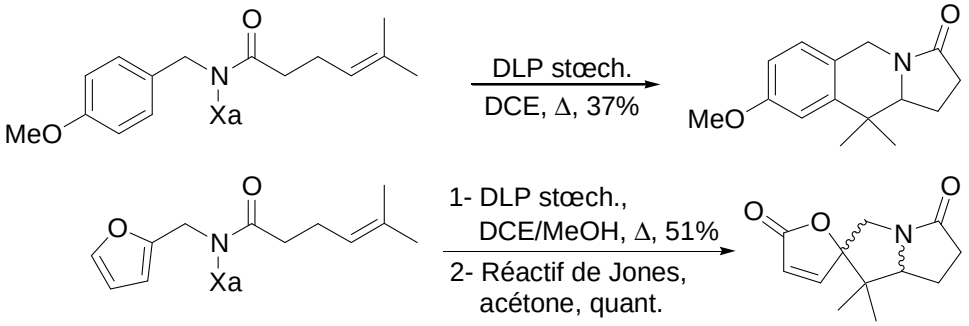


Schéma 4. 1 : Différence de réactivité entre un noyau benzénique et un noyau furanique lors d'une cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique.

II. Précédents de la littérature

Si les réactions de cyclisation radicalaire intramoléculaire sur un noyau aromatique (selon un mode *ortho*) suivie d'une réaromatisation sont bien connues pour la synthèse de systèmes polycycliques, les réactions de cyclisation radicalaire selon un mode *ipso* avec déaromatisation sont nettement moins décrites. De telles réactions de spirocyclisation ont toutefois été observées pour des cycles aromatiques variés tels que des benzènes,[158] des

[157] Gagosz, F. ; Moutrille, C. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.

[158] (a) Green, S. P. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem.Commun.* **1994**, 2441. (b) Topiwala, U. P. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem.Commun.* **1994**, 2443. (c) Boivin, J. ; Yousfi, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985. (d) Topiwala, U. P. ; Luszniak, M. C. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1185. (e) Ohno, H. ; Maeda, S.-I. ; Okumura, M. ; Wakayama, R. ; Tanaka, T. *Chem. Commun.* **2002**, 316. (f) Ohno, H. ; Okumura, M. ; Maeda, S.-I. ; Iwasaki, H. ; Wakayama, R. ; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7732. (g) Ohno, H. ; Iwasaki, H. ; Eguchi, E. ; Tanaka, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2228. (h) González-López de Turiso, F. ; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151. (i) Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817.

pyrroles,[159] des indoles[160,83] ou encore des benzofuranes.[161] Cependant, la réaction donne souvent un mélange des produits issus de la cyclisation avec réaromatisation et de la spirocyclisation avec en général des rendements assez modestes.

Des exemples ont également été rapportés avec des dérivés furaniques[162] mais uniquement dans le cas de radicaux vinyliques. Dans ces conditions, le produit de fragmentation est souvent obtenu une fois la réaction de spirocyclisation radicalaire effectuée.

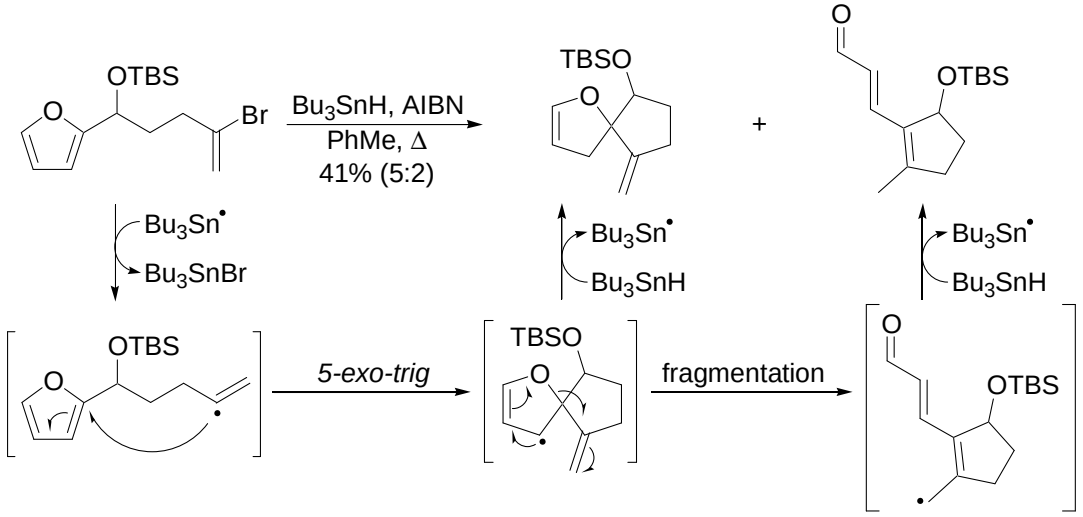


Schéma 4. 2 : Exemple de cyclisation radicalaire sur un furane selon un mode *ipso* dans le cas d'un radical vinylique suivie partiellement d'une fragmentation.

III. Synthèse de spirolactone-spirolactames

III.1 Premier essai et mécanisme de la réaction

Vu le peu d'études existant sur les réactions de cyclisation radicalaire sur un furane selon un mode *ipso* donnant accès à un composé spirocyclique, il était important de savoir si la réaction observée au laboratoire par le docteur Gagosz était généralisable et pouvait facilement donner accès à des spirolactones.

[159] (a) Jones, K. ; Ho, T. C. T. ; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743. (b) Escolano, C. ; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8951. (c) Escolano, C. ; Jones, K. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 1453.

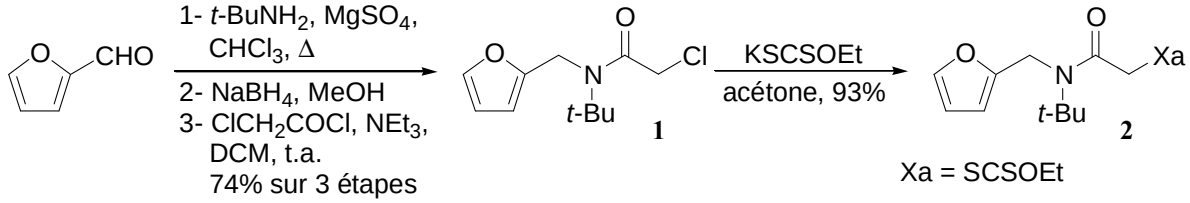
[160] (a) Hilton, S. T. ; Ho, T. C. T. ; Pljevaljcic, G. ; Jones, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2639. (b) Hilton, S. T. ; Ho, T. C. T. ; Pljevaljcic, G. ; Schulte, M. ; Jones K. *Chem. Comm.* **2001**, 209. (c) Stevens, C. V. ; Meenen, E. V. ; Eeckhout, Y. ; Vanderhoydonck, B. ; Hooghe, W. *Chem. Comm.* **2005**, 4827. (d) Bremner, J. B. ; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5489.

[161] Kyei, A. S. ; Tchabanenko, K. ; Baldwin, J. E. ; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8931.

[162] (a) Parsons, P. J. ; Penverne, M. ; Pinto, I. L. *Synlett* **1994**, 721. (b) Jones, P. ; Li, W.-S. ; Pattenden, G. ; Thomson, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9069. (c) Demircan, A. ; Parsons, P. J. *Synlett* **1998**, 1215. (d) Demircan, A. ; Parsons, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1729.

Un premier exemple simple a donc été effectué en vue de tester et de mettre au point cette réaction.

Le xanthate **2** a été synthétisé comme précurseur de cette première réaction radicalaire. La condensation de la *tert*-butylamine sur le furfural suivie de la réduction de l'imine formée et de l'acylation de l'amine avec le chlorure de chloroacétyle conduit dans un premier temps au produit chloré **1**. La substitution nucléophile du chlore par le *O*-éthyl xanthate de potassium donne alors le xanthate **2** souhaité.

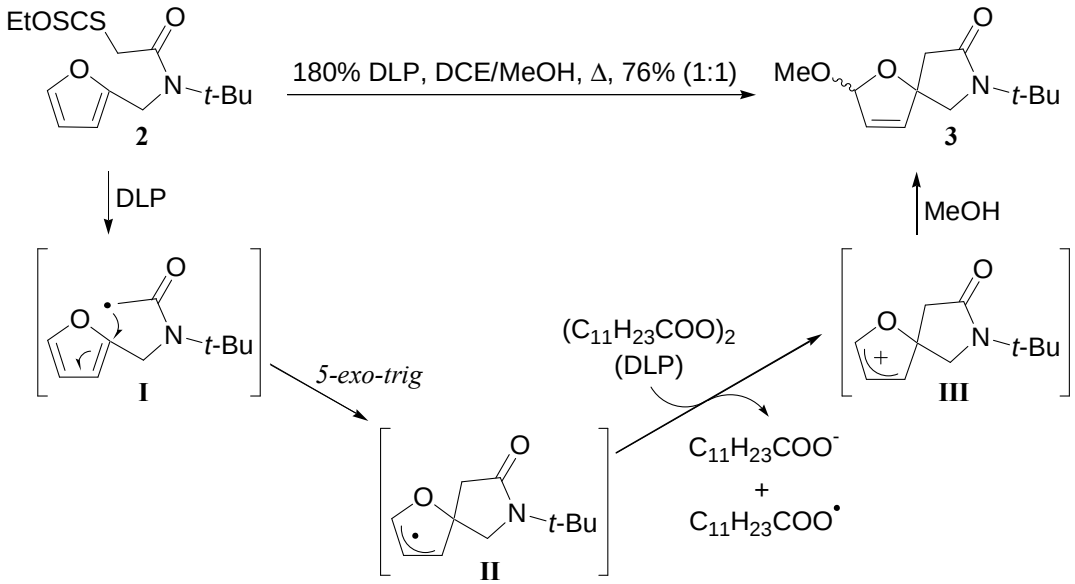


1 **2**

Schéma 4. 3 : Synthèse du xanthate **2**.

La réaction radicalaire a alors été effectuée en utilisant un mélange 1,2-dichloroéthane/méthanol (DCE/MeOH) dans un rapport 3:1 comme solvant et le peroxyde de lauroyle (DLP) comme initiateur radicalaire. Celui-ci est ajouté par fractions de 10% toutes les heures jusqu'à disparition complète du produit de départ. Le méthanol ne peut être utilisé seul comme solvant car à la température d'ébullition de celui-ci, le temps de demi-vie du DLP serait trop grand pour pouvoir réaliser la réaction.

Dans ces conditions le produit de spirocyclisation **3** est obtenu avec un bon rendement de 76% sous forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères.



2 **3** **I** **II** **III**

Schéma 4. 4 : Mécanisme de la réaction de spirocyclisation.

Lors de cette réaction radicalaire, des quantités stœchiométriques de peroxyde sont nécessaires. En effet, une fois le radical **I** formé à partir de la fonction xanthate, celui-ci cyclise selon un mécanisme *5-exo-trig* sur le noyau furanique pour donner un radical allylique **II**. Celui-ci est oxydé par le peroxyde de lauroyle pour un donner un cation allylique **III** qui peut alors réagir avec un nucléophile présent dans le milieu réactionnel, à savoir le méthanol dans ce cas.
Le peroxyde joue donc un double rôle d'initiateur radicalaire et d'oxydant dans cette réaction qui présente l'originalité d'allier à la fois la chimie radicalaire et la chimie ionique dans une même séquence.

Le produit obtenu est alors hautement fonctionnalisable du fait de la présence de la double liaison C=C et de la fonction acétal. Celle-ci a d'ailleurs été allylée (**4**) avec l'allyltriméthylsilane lors d'une réaction de Sakurai ou encore oxydée en lactone (**5**) par le *m*CPBA[163] (Schéma 4.5).

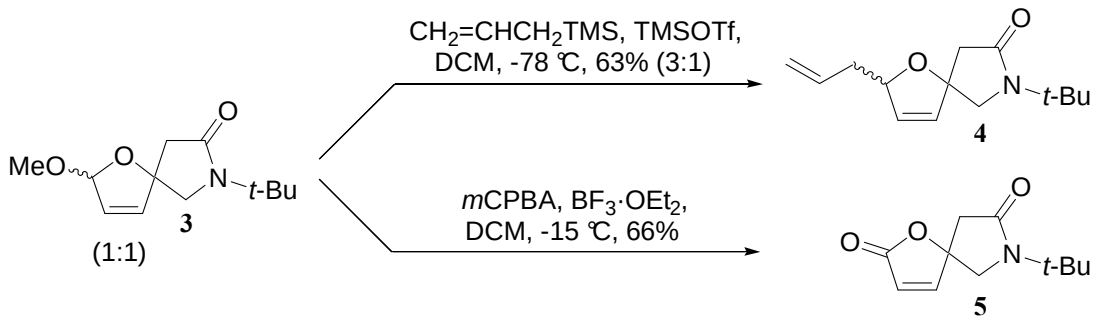


Schéma 4. 5 : Différentes fonctionnalisations possibles de l'acétal du composés spirocyclique **3**.

Par la suite, l'acétal a été systématiquement oxydé en lactone du fait de l'intérêt des structures obtenues mais également pour faciliter l'interprétation des spectres RMN par élimination d'un centre asymétrique.

[163] (a) Jarglis, P. ; Lichtenthaler, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3781. (b) Morimoto, Y. ; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2013.

III.2 Influence des substituants

♦ Dans un premier temps, nous avons voulu évaluer l'influence du substituant porté par l'azote sur la spirocyclisation radicalaire en remplaçant le groupement *tert*-butyle par un groupement Boc moins encombrant.

Le xanthate nécessaire a été synthétisé à partir de la furfurylamine. L'acylation de l'amine par le chlorure de chloroacétyle suivie de l'introduction du groupement Boc sur l'amide génère dans un premier temps le dérivé chloré **7**. Le xanthate **8** souhaité est alors obtenu par substitution nucléophile du chlore par le *O*-éthyl xanthate de potassium.

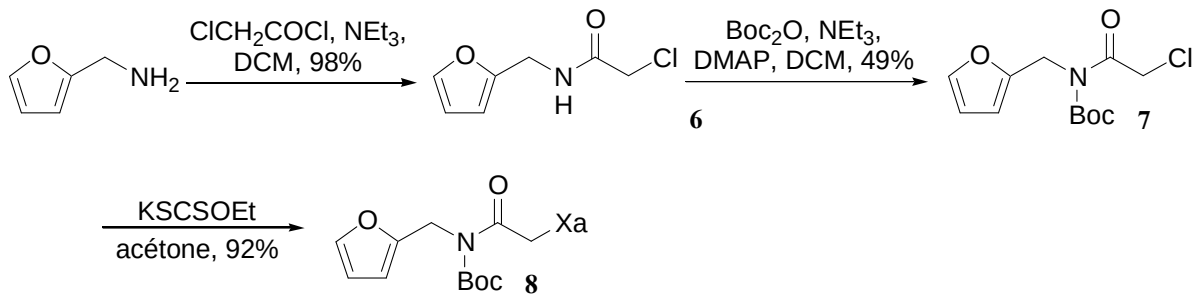


Schéma 4. 6 : Synthèse du xanthate **8**.

Lorsque ce xanthate est soumis aux conditions radicalaires définies précédemment, le produit de spirocyclisation **9** est obtenu avec un rendement de 59% sous forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères. La réaction de spirocyclisation est donc un peu moins efficace dans le cas d'un groupement Boc que dans le cas d'un groupement *tert*-butyle plus encombrant (rendement de 76%). Ainsi, un groupement plus volumineux favoriserait la cyclisation radicalaire en rapprochant davantage les deux substituants de l'azote impliqués dans cette réaction.

C'est pourquoi un groupement *tert*-butyle a été conservé sur l'azote dans les exemples suivants.

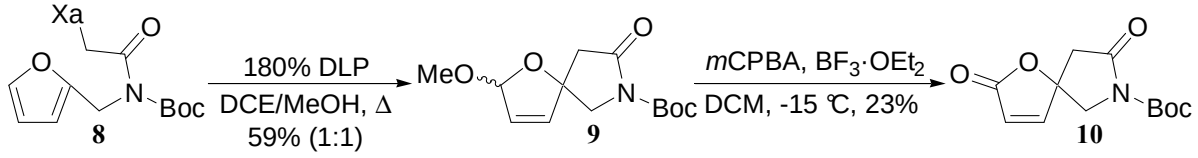
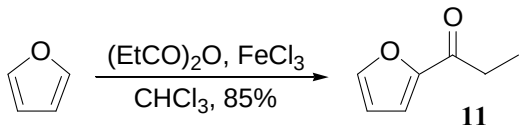


Schéma 4. 7 : Composés spirocycliques obtenus à partir du xanthate **8**.

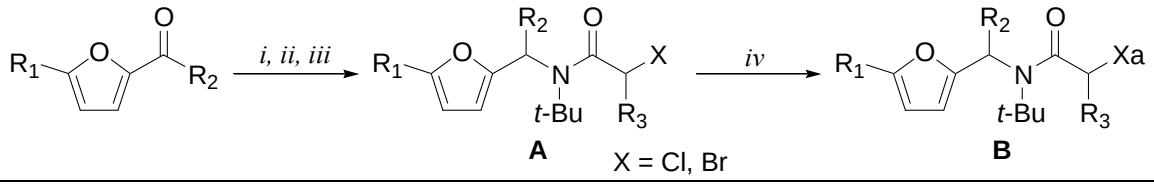
♦ Des substituants (groupements alkyles) ont alors été introduits sur différentes positions de la molécule de xanthate de départ afin d'en étudier l'influence. Les xanthates ont alors été synthétisés selon le même protocole que celui utilisé pour former le xanthate **2**, à savoir par condensation de la *tert*-butylamine sur un aldéhyde ou une cétone, réduction de l'imine, acylation de l'amine et déplacement de l'halogène par le *O*-éthyl xanthate de potassium (Tableau 4.1). Les aldéhydes et cétones utilisés sont tous commerciaux, exceptée la cétone **11** obtenue par une réaction de Friedel-Crafts sur le furane.[164]



11

Schéma 4. 8 : Synthèse de la cétone **11**.

Tableau 4. 1 : Synthèse des xanthates.



A X = Cl, Br **B**

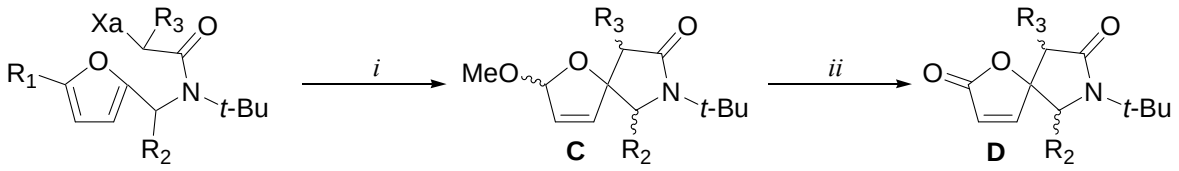
(*i*) *t*-$BuNH_2$, $MgSO_4$, $CHCl_3$, Δ ou *t*-$BuNH_2$, $TiCl_4$, Et_2O/pentane, 0 °C (*ii*) $NaBH_4$, MeOH (*iii*) $R_3CHXCOX$, NEt_3, DCM (*iv*) KSCSOEt, acétone

Entrée	R_1	R_2	R_3	Rendement de A	Rendement de B
1	H	H	Me	70% **12**	86% **13**
2	H	Me	H	46% **14**	84% **15**
3	H	Et	H	54% **16**	78% **17**
4	Me	H	H	93% **18**	90% **19**

Les réactions radicalaires ont alors été effectuées avec les xanthates précédents dans les conditions radicalaires décrites auparavant puis ont été suivies, s'il y a lieu, de la réaction d'oxydation de l'acétal en lactone. Les résultats obtenus sont présentés sur le tableau 4.2.

[164] Kuo, Y.-H. ; Shih, K.-S. *Chem.Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 181.

Tableau 4. 2 : Composés spirocycliques obtenus à partir des xanthates précédents.



(*i*) DLP stœch., DCE/MeOH, Δ (*ii*) *m*CPBA, $BF_3{\cdot}OEt_2$, DCM, -15 °C

Entrée	R_1	R_2	R_3	Rendement de C		Rendement de D	
1	H	H	Me	73% (3:3:1:1)	**20**	84% (3:1)	**21**
2	H	Me	H	68% (10:10:1:1)[a]	**22a** et **22b**	67%[b]	**23**
3	H	Et	H	52% (6:6:1:1)[a]	**24a** et **24b**	76%[b]	**25**
4	Me	H	H	—		—	

[a] Les deux diastéréoisomères majoritaires sont séparables des deux diastéréoisomères minoritaires par chromatographie. [b] La réaction a été effectuée uniquement avec le mélange des deux diastéréoisomères majoritaires (**22a** et **24a**).

Tout d'abord, lorsque le furane est substitué en position 5 par un groupement méthyle, un mélange complexe de produits est obtenu et aucun produit issu de la spirocyclisation radicalaire n'a pu être isolé (entrée 4 du tableau 4.2). Cela peut s'expliquer par la différence de nature de l'acétal formé qui est moins stable dans ce cas et certainement dégradé dans les conditions légèrement acides de la réaction (en effet, de l'acide laurique est formé au cours de la réaction). Il serait alors intéressant de connaître l'influence de substituants en position 3 et 4 sur le furane. Cependant, du fait de la difficulté d'accès de tels composés, ils n'ont pas été testés pour le moment.

Dans les autres cas, lorsque la chaîne portant la fonction amide est substituée, le produit de spirocyclisation est obtenu avec de bons rendements. Il est important de remarquer la diastéréosélectivité obtenue même si aucune explication n'a pu être apportée pour le moment. Cette sélectivité est d'autant plus importante que le substituant est introduit en α de l'azote de la fonction amide. De plus, dans ce cas, les quatre diastéréoisomères obtenus sont partiellement séparables (les deux diastéréoisomères majoritaires étant séparés des deux diastéréoisomères minoritaires). Ainsi, lorsque la réaction d'oxydation de **C** en lactone **D** est effectuée sur le mélange des deux diastéréosomères majoritaires, un seul diastéréoisomère est obtenu, la chaîne alkyle R_2 étant positionnée en anti par rapport à l'oxygène du furane. La configuration relative de ces isomères a été déterminée par une expérience 2D NOESY.

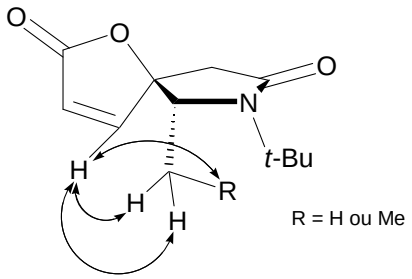


Schéma 4. 9 : Mesures nOe effectuées pour les lactones **23** et **25**.

III.3 Synthèse du système tricyclique ABD de la sécurinine et d'analogues

Cette méthodologie a alors été appliquée à la synthèse du système tricyclique ABD de la sécurinine et d'analogues où la taille du cycle A varie de 5 à 7 chaînons.[165]

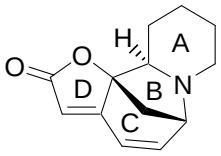


Schéma 4. 10 : Structure de la sécurinine.

La synthèse des xanthates nécessaires pour la réaction radicalaire débute avec les lactames à 5, 6 et 7 chaînons qui correspondront par la suite au cycle A du système tricyclique. Après protection de l'azote par le chloroformiate de méthyle, le carbonyle de la fonction amide est réduit puis méthylé. Les α-méthoxyuréthanes (**29**, **30**, **31**) obtenus sont engagés dans une réaction de Mannich vinylogue avec le furane.[166] La déprotection de l'azote suivie de son acylation par le chlorure de chloroacétyle et la substitution du chlore par le *O*-éthyl xanthate de potassium conduisent alors aux xanthates **38**, **39** et **40** désirés.

Cette méthode de synthèse utilisant une réaction de Mannich vinylogue intermoléculaire avec le furane pourrait d'ailleurs donner accès à de nombreux autres substrats de départ pour cette réaction radicalaire de spirocyclisation.

[165] Précédente synthèse de ce système tricyclique ABD de la sécurinine par voie ionique: Kammler, R. ; Polborn, K. ; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359.
[166] (a) Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Takata, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1121. (b) Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Inoue, K. ; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1983**, 21.

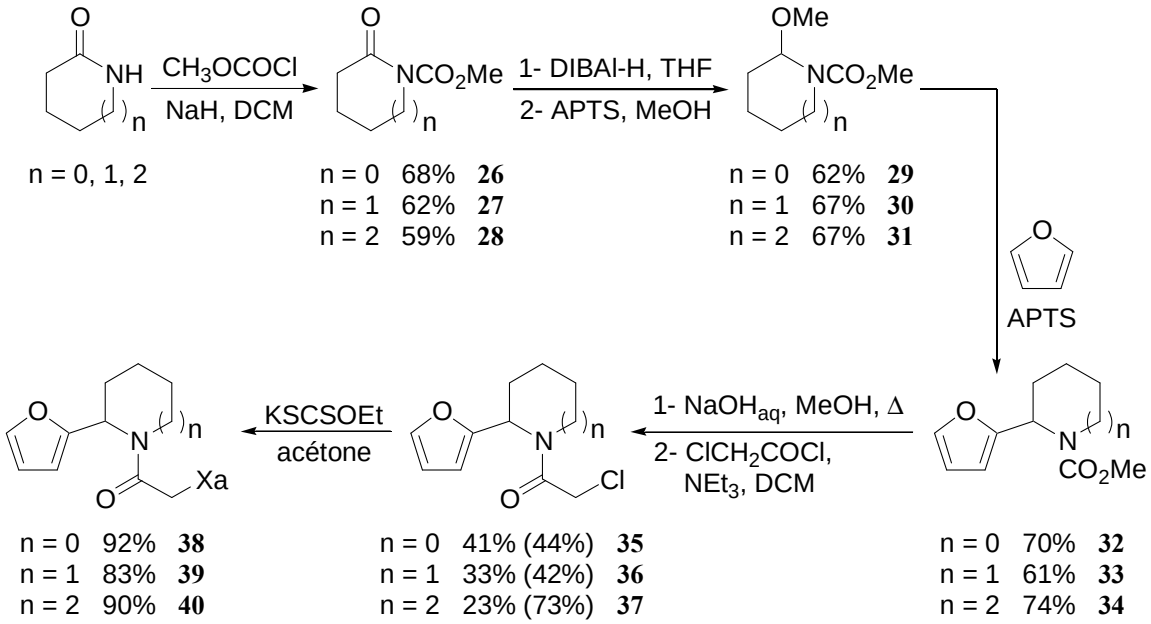
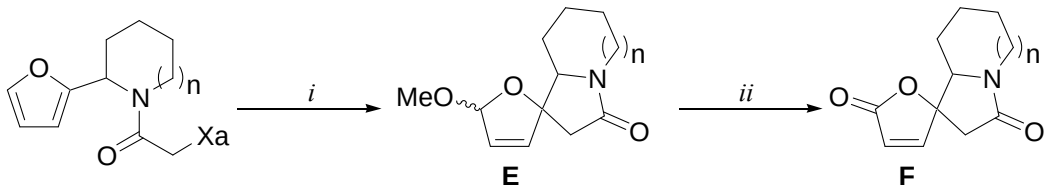


Schéma 4. 11 : Synthèse des xanthates **38**, **39** et **40**.

Les xanthates ainsi synthétisés ont été engagés dans l'étape de spirocyclisation radicalaire avec succès. Cependant, contrairement aux cas précédents, aucune ou peu de sélectivité a été observée dans ces cas-ci.

Tableau 4. 3 : Composés spirocycliques obtenus à partir des xanthates précédents.



(*i*) DLP stœch., DCE/MeOH, Δ (*ii*) *m*CPBA, $BF_3{\cdot}OEt_2$, DCM, -15 °C

Entrée	n	Rendement de E		Rendement de F	
1	0	65% (3:3:1:1)	**41**	68% (3:1)	**42**
2	1	48% (1:1:1:1)	**43**	65% (1:1)[b]	**44a** et **44b**
3	2	50% (1:1:1:1)[a]	**45a** et **45b**	74% ou 46%[c]	**46a** et **46b**

[a] Deux diastéréoisomères sont séparables des deux autres diastéréoisomères. [b] Les deux diastéréoisomères sont séparables. [c] Rendements obtenus avec chaque mélange de deux diastéréoisomères donnant dans chaque cas un seul diastéréoisomère.

Les spirolactones correspondantes ont été formées par oxydation de l'acétal pour finalement donner accès au système tricyclique ABD de la sécurinine ainsi que des analogues où la taille du cycle A varie.

IV. Synthèse de spirolactone-spiroimides

Les composés possédant une fonction imide spiranique sont également fréquents dans la nature (ex : asperparaline A) et il était intéressant de savoir si cette méthodologie pouvait être appliquée à la synthèse de spirolactone-spiroimides en remplaçant la fonction amide initiale par une fonction imide.

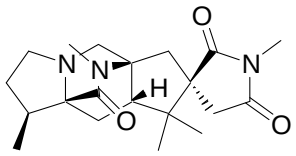


Schéma 4. 12 : Asperparaline A.

Deux xanthates portant chacun une fonction imide différemment substituée ont alors été synthétisés par réaction du chlorure de furoyle avec une amine en milieu basique suivie de l'acylation de l'azote avec le chlorure de chloroacétyle puis de la substitution nucléophile du chlore par le *O*-éthyl xanthate de potassium.

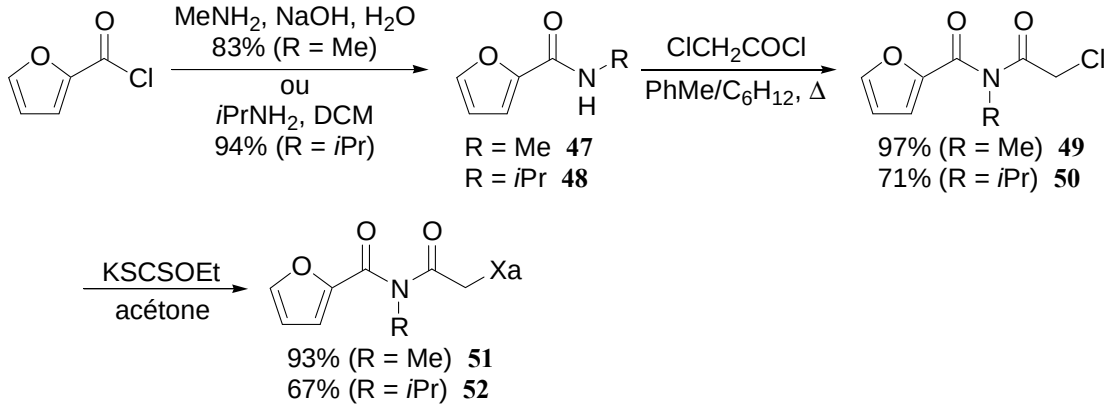


Schéma 4. 13 : Synthèse des xanthates **51** et **52**.

Lorsque le xanthate **51** est soumis aux conditions radicalaires de spirocyclisation, le produit de cyclisation souhaité est bien obtenu avec un rendement de 44% mais le produit d'hydrolyse de l'imide (composé **47**) est formé également en quantité non négligeable. Pour pallier ce

problème, la réaction a été renouvelée en remplaçant le substituant méthyle de l'azote par un groupement isopropyle plus encombrant. Si dans ce cas, aucun produit d'hydrolyse n'est observé, certainement pour des questions d'encombrement stérique, le rendement global de la réaction de spirocyclisation radicalaire suivie de l'oxydation de l'acétal n'est pas amélioré pour autant (21% pour R = *i*Pr contre 26% pour R = Me).

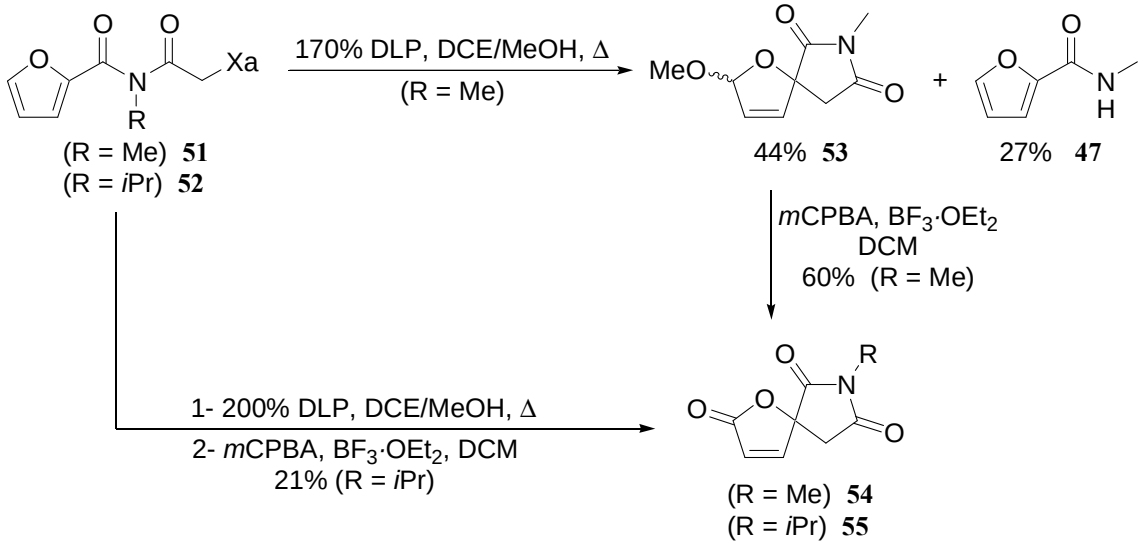


Schéma 4. 14 : Formation de composés spirocycliques à partir des xanthates **51** et **52**.

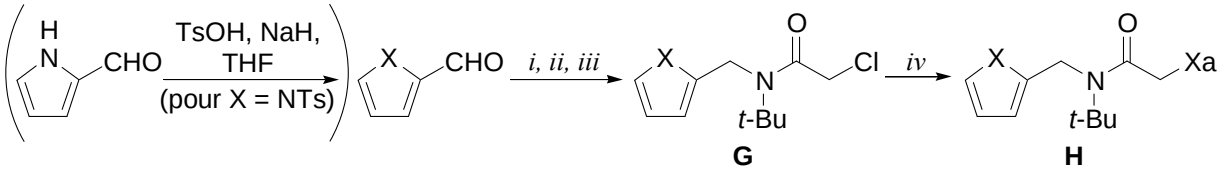
Ainsi, des produits de spirocyclisation peuvent également être formés dans le cas de fonctions imides même si cette réaction se révèle moins efficace que dans le cas de fonctions amides.

V. Application à d'autres hétéroaromatiques

Devant l'efficacité de cette méthodologie pour la synthèse de spirolactone-spirolactames, nous avons voulu savoir si cette réaction pouvait s'effectuer également avec d'autres hétéroaromatiques, comme un thiophène ou un pyrrole, permettant d'accéder à d'autres motifs structuraux.

Pour cela, les xanthates ont été synthétisés de la même manière que dans le cas de furanes, à savoir par condensation de la *tert*-butylamine sur l'aldéhyde utilisé, réduction de l'imine, acylation de l'amine avec le chlorure de chloroacétyle et déplacement du chlore par le sel d'éthylxanthogénate de potassium (Tableau 4.4).

Tableau 4. 4 : Synthèse des xanthates.

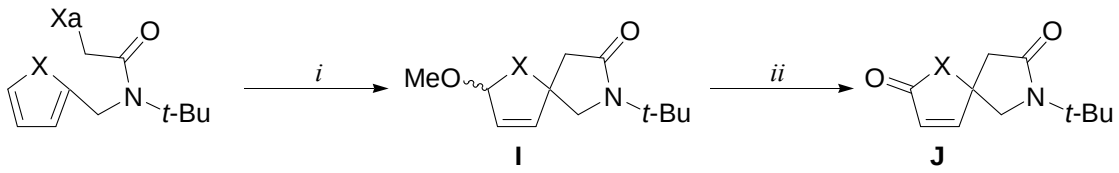


(*i*) *t*-$BuNH_2$, $MgSO_4$, $CHCl_3$, Δ ou *t*-$BuNH_2$, $TiCl_4$, Et_2O/pentane, 0 °C (*ii*) $NaBH_4$, MeOH (*iii*) $R_3CHXCOCl$, NEt_3, DCM (*iv*) KSCSOEt, acétone

Entrée	X	Rendement de G	Rendement de H
1	S	64% **56**	87% **57**
2	NMe	64% **58**	82% **59**
3	NTs	57% **60**	82% **61**

Ces différents xanthates ont alors été soumis aux conditions radicalaires de spirocyclisation. Si dans le cas du thiophène, aucune réaction n'a pu être observée, dans le cas du pyrrole, le choix du substituant porté par l'azote est crucial. En effet, lorsque celui-ci est substitué par un méthyle, le xanthate se dégrade alors qu'en présence d'un groupement tosyle, le produit de spirocyclisation est obtenu, avec un rendement modeste néanmoins.

Tableau 4. 5 : Composés spirocycliques obtenus à partir des xanthates précédents.



(*i*) DLP stœch., DCE/MeOH, Δ (*ii*) *m*CPBA, $BF_3{\cdot}OEt_2$, DCM, -15 °C

Entrée	X	Rendement de I	Rendement de J
1	S	pas de réaction	—
2	NMe	dégradation	—
3	NTs	34% (1:1) **62**	79% **63**

Ainsi, le produit de spirocyclisation est obtenu dans le cas d'hétéroaromatiques ayant un caractère aromatique peu prononcé ce qui est en adéquation avec le fait que la réaction s'accompagne d'une déaromatisation du système. Cette méthodologie a ainsi pu être étendue à la synthèse de spirolactames par l'utilisation d'un pyrrole adéquatement substitué sur l'azote. Une étude plus poussée permettrait alors de trouver un meilleur substituant pour cette cyclisation radicalaire afin d'améliorer le rendement de la réaction. Un substituant pouvant

être facilement déprotégé par la suite serait également intéressant pour accéder à des lactames diversement substitués.

VI. Conclusion et perspectives

La méthodologie développée permet donc un accès rapide à des γ-spirolactones α,β-insaturées couplées à un lactame par une réaction peu classique de spirocyclisation radicalaire sur un furane associée à une étape ionique d'addition nucléophile. Cette méthodologie a également pu être étendue à la synthèse de spirolactames en remplaçant le noyau furanique par un pyrrole. Une étude plus approfondie permettrait cependant d'optimiser les résultats obtenus en modifiant le substituant porté par l'azote du pyrrole.

Si cette méthode de synthèse s'est révélée moins efficace pour la synthèse de spirolactones couplées à un spiroimide, il serait tout de même intéressant de vérifier l'applicabilité d'une telle stratégie à la synthèse d'autres motifs structuraux spiraniques. Ainsi, de nombreuses possibilités pourraient être envisagées comme remplacer la fonction amide par un autre groupement fonctionnel permettant d'accéder à d'autres systèmes hétérocycliques ou au contraire à des cycles carbonés. De plus, il serait intéressant de savoir si des cycles à 6 chaînons peuvent être formés également par une telle méthodologie afin d'étendre son champ d'application.

PARTIE III

Chapitre 5

La Colchicine

La Colchicine

I. INTRODUCTION 101

II. ACTIVITE BIOLOGIQUE 102

III. BIOSYNTHESE 103

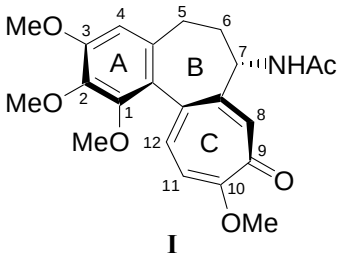
IV. SYNTHESES TOTALES DE LA COLCHICINE 104

IV.1 SYNTHESE D'ESCHENMOSER 108
IV.2 SYNTHESE DE VAN TAMELEN 109
IV.3 SYNTHESE DE NAKAMURA 110
IV.4 SYNTHESE DE WOODWARD 112
IV.5 SYNTHESE DE SCOTT 113
IV.6 SYNTHESE DE MARTEL 114
IV.7 SYNTHESE DE MATSUI 115
IV.8 SYNTHESE DE KATO 116
IV.9 SYNTHESE DE TOBINAGA 117
IV.10 SYNTHESE D'EVANS 118
IV.11 SYNTHESE DE BOGER 119
IV.12 SYNTHESE DE WENKERT 120
IV.13 SYNTHESE DE BANWELL 121
IV.14 SYNTHESE DE CHA 123
IV.15 SYNTHESE DE SCHMALZ 126
IV.16 BILAN DES SYNTHESES 128

V. ANALOGUES DE LA COLCHICINE ET RELATION STRUCTURE-ACTIVITE 130

I. Introduction

La Colchicine[177] est l'un des principaux alcaloïdes du colchique *Colchicum autumnale* (appelé aussi safran des prés), plante originaire d'Europe et d'Afrique du Nord. Cette plante, connue des Grecs pour sa toxicité, a été utilisée dès le V^{ème} siècle, dans l'empire byzantin, pour le traitement de la goutte. Son nom provient de la Colchide, une région à l'est de la mer Noire, bien connue en mythologie grecque pour être la patrie de Médée, qui aurait pu utiliser cette plante pour sa magie noire.

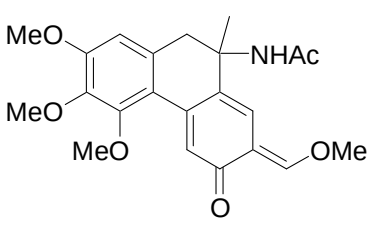


I

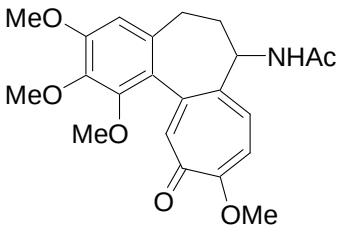
Schéma 5. 1 : Structure de la colchicine.

La colchicine a été isolée pour la première fois en 1820 par les chimistes français Pelletier et Caventou.[178] Cependant, l'élucidation de sa structure a posé de nombreuses difficultés aux chimistes du début du XX^{ème} siècle. En effet, la première structure proposée par Windaus en 1924 s'est révélée erronée puisqu'elle était basée sur un système phénanthrénique.[179] Ce n'est qu'en 1944 que Cook découvre que le cycle B est un cycle à 7 chaînons[180] et presque à la même époque, Dewar suppose que le cycle C est une cycloheptatrienolone (qu'il appellera tropolone).[181] Finalement, la structure correcte de la Colchicine a été confirmée par rayons X en 1952[182] et la configuration absolue a été déterminée en 1955.[183]

[177] Revues générales sur la Colchicine : (a) Cook, J. W. ; Loudon, J. D. *The Alkaloids* **1952**, *2*, 261. (b) Wildman, W. C. *The Alkaloids* **1960**, *6*, 247. (c) Wildman, W. C. ; Pursey, B. A. *The Alkaloids* **1968**, *11*, 407. (d) Brossi, A. *The Alkaloids* **1984**, *23*, 1. (e) Boyé, O. ; Brossi, A. *The Alkaloids* **1992**, *41*, 125. (f) Le Hello, C. *The Alkaloids* **2000**, *53*, 287.
[178] Pelletier, P. J. ; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69.
[179] Windaus, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *439*, 59.
[180] Buchanan, G. L. ; Cook, J. W. ; Loudon, J. D. *J. Chem. Soc.* **1944**, 325.
[181] Dewar, M. J. S. *Nature* **1945**, *155*, 141.
[182] King, M. V. ; De Vries, J. L. ; Pepinsky, R. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1952**, *5*, 437.
[183] CorrodiH. H. ; Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 2030.



Windaus (1924)



Dewar (1945)

Schéma 5. 2 : Structures de la Colchicine proposées par Windaus en 1924 et par Dewar en 1945.

II. Activité biologique

La colchicine est un composé naturel présentant une activité biologique importante. Elle est d'ailleurs utilisée pour le traitement de la goutte et de la fièvre méditerranéenne familiale.

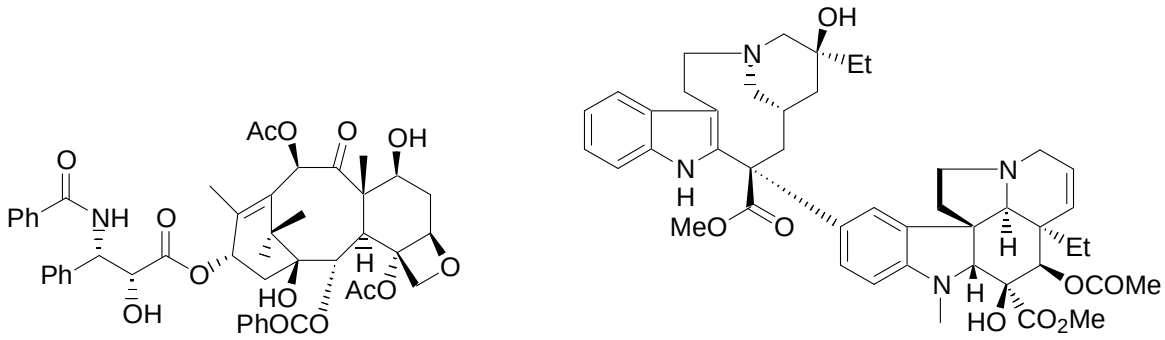
Cependant, la colchicine est surtout connue pour son activité antitumorale. En effet, elle inhibe la division cellulaire (mitose) en se liant à la tubuline.

La tubuline est une protéine existant sous deux formes α et β. La polymérisation (de manière hélicoïdale) de dimères αβ de tubuline permet la formation de longs filaments tubulaires appelés microtubules. Ceux-ci peuvent alors former les fuseaux mitotiques responsables du transport intracellulaire du matériel génétique lors de la division cellulaire.

Les microtubules sont en équilibre dynamique avec les dimères de tubuline (phénomène connu sous le nom d'instabilité dynamique). Selon le stade de la division cellulaire, l'élongation des microtubules sera plus rapide que la dépolymérisation ou inversement, afin de former ou de désassembler ces microtubules. En se liant à la tubuline, des molécules peuvent perturber cet équilibre et ainsi bloquer la division cellulaire. Les cellules cancéreuses se divisant beaucoup plus rapidement que les cellules normales, ces molécules représentent alors des anticancéreux potentiels.

Il existe trois modes d'action principaux pour rompre cet équilibre, reposant sur trois sites de liaison différents sur la tubuline. Tout d'abord, les microtubules peuvent être stabilisés en empêchant leur dépolymérisation (cas du taxol). Des changements conformationnels de la tubuline peuvent provoquer la formation d'agrégats et non de microtubules (cas de la vinblastine). Finalement, la polymérisation de la tubuline peut être inhibée, empêchant ainsi l'élongation des microtubules. C'est à cette dernière catégorie qu'appartient la colchicine. La division cellulaire ne peut donc avoir lieu et reste bloquée au stade de la métaphase. Cette propriété de la colchicine est d'ailleurs utilisée pour l'étude du caryotype et des chromosomes

de cellules de culture. Malheureusement, la colchicine ne peut être employée comme anticancéreux du fait de sa grande toxicité aux doses thérapeutiques utilisées pour de tels traitements.



Taxol Vinblastine

Schéma 5. 3 : Structure du Taxol et de la Vinblastine.

III. Biosynthèse

De par son système tricyclique inhabituel, la colchicine ne présente aucune ressemblance évidente avec d'autres alcaloïdes connus, rendant la détermination de sa biosynthèse difficile. L'isolement de précurseurs biologiques de la colchicine et de nombreuses séries d'expériences d'incorporation de molécules marquées ont permis de proposer la biosynthèse présentée sur le schéma 5.4.[184]

La colchicine est ainsi synthétisée biologiquement à partir de la phénylalanine (à l'origine du cycle A) et de la tyrosine (à l'origine du cycle C). Un premier intermédiaire important est une phénétyltétrahydroisoquinoline (***autumnaline***) à partir de laquelle le cycle B est formé par un couplage phénolique *para-para* faisant intervenir un cytochrome P-450. La diénone (***O-méthylandrocymbine***) ainsi obtenue est à l'origine du noyau tropolone C par une réaction d'expansion de cycle impliquant certainement un autre cytochrome P-450. Cependant, le mécanisme de cette étape n'a pas encore pu être prouvé. Finalement, une série de modifications des substituants de l'azote en position 7 permet d'arriver à la colchicine.

[184] (a) Battersby, A. R. ; McDonald, E. ; Stachulski, A. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1983**, 3053. (b) McDonald, E. ; Ramage, R. ; Woodhouse, R. N. ; Underhill, E. W. ; Wetter, L. R. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2979. (c) Barker, A. C. ; Julian, D. R. ; Ramage, R. ; Woodhouse, R. N. ; Hardy, G. ; McDonald, E. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2989. (d) Woodhouse, R. N. ; McDonald, E. ; Ramage, R. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2995. (e) Sheldrake, P. W. ; Suckling, K. E. ; Woodhouse, R. N. ; Murtagh, A. J. ; Herbert, R. B. ; Barker, A. C. ; Staunton, J. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 3003 et références citées.

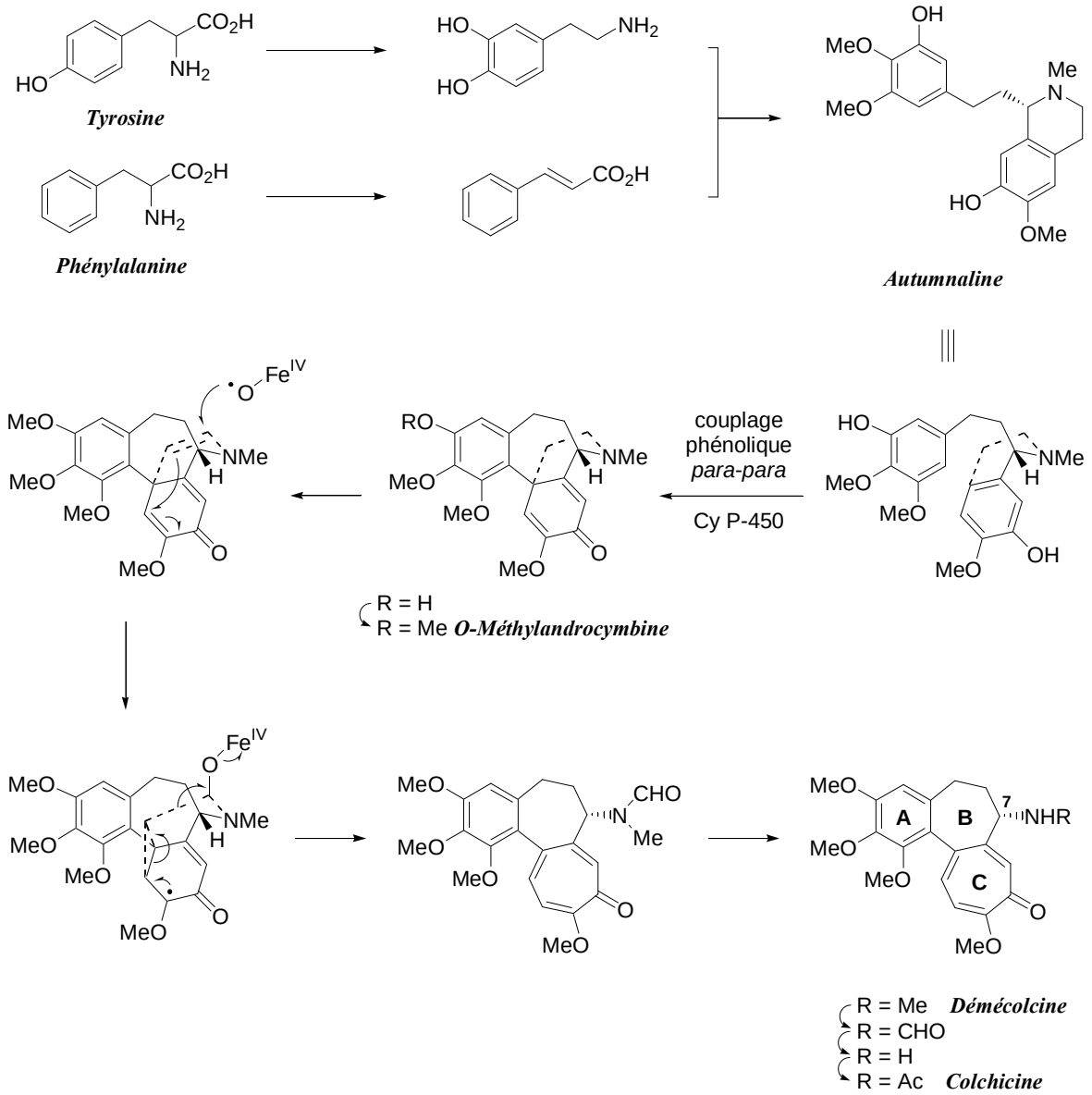


Schéma 5. 4 : Biosynthèse de la colchicine.

IV. Synthèses totales de la colchicine

Malgré sa structure relativement simple (un seul centre asymétrique), la colchicine représente toujours un challenge synthétique pour les chimistes organiciens, la principale difficulté résidant dans la construction du cycle tropolone C de la molécule. La plupart de ces synthèses ont en effet pour intermédiaire la colchicéine, la désacétylcolchicéine et la désacétamidocolchicéine. La synthèse du cycle tropolone de la colchicine se fait alors par méthylation de l'hydroxy libre, ce qui pose un problème de régiosélectivité, rendant les synthèses peu efficaces.

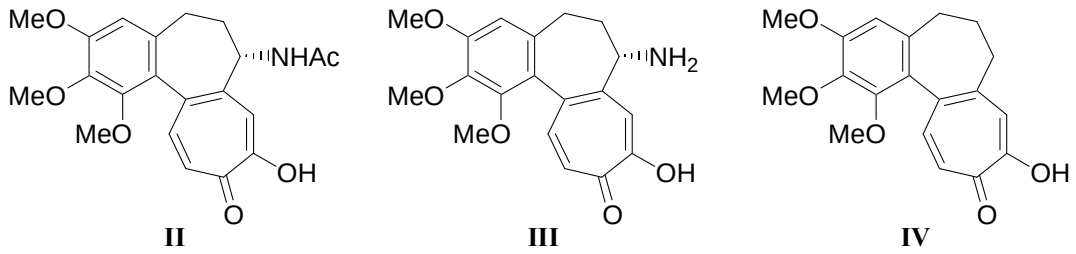


Schéma 5. 5 : Principaux intermédiaires de synthèses.

♦ La colchicéine peut facilement donner accès à la colchicine par traitement avec du diazométhane.[185] Un mélange 1:1 de colchicine et d'isocolchicine est ainsi obtenu. Les deux produits peuvent être séparés par chromatographie et l'isomère non souhaité est recyclé par clivage du groupement méthoxy en milieu acide.

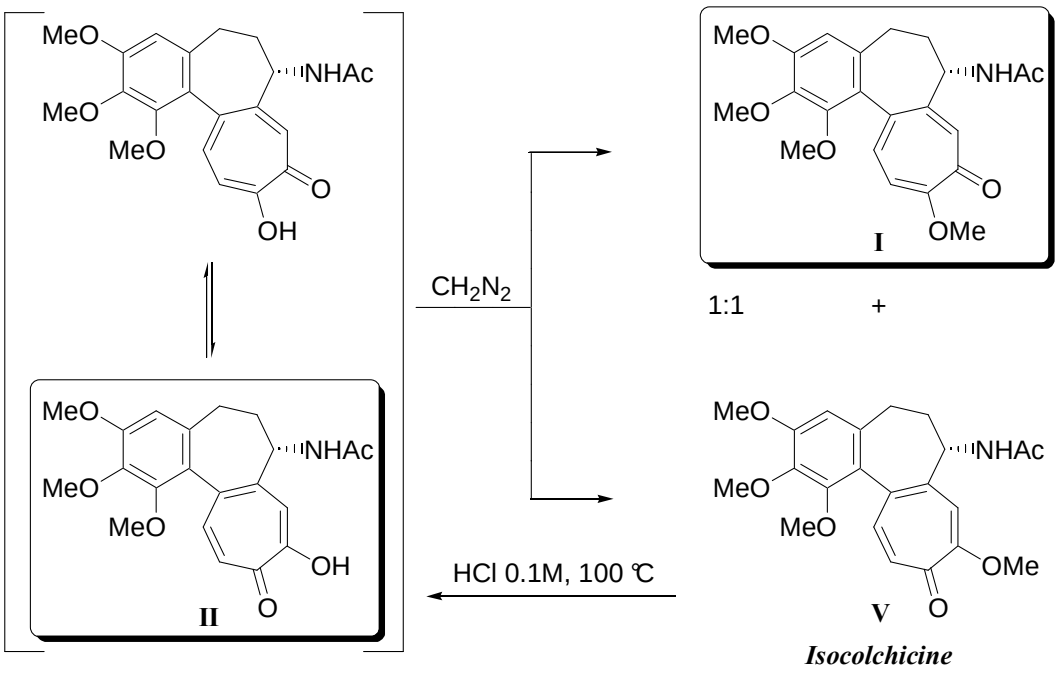


Schéma 5. 6: Synthèse de la colchicine à partir de la colchicéine.

♦ De même, la colchicine peut être synthétisée à partir de la désacétylcolchicéine après acétylation, méthylation par le diazométhane et séparation des régioisomères. De plus, si l'on traite la (±)-désacétylcolchicéine avec l'acide D-camphorsulfonique dans le méthanol, à chaud, le D-camphorsulfonate de la (-)-désacétylcolchicéine précipite après refroidissement permettant ainsi d'obtenir la (-)-désacétylcolchicéine pure après libération de l'amine en milieu basique.[186] Cela permet d'effectuer une synthèse asymétrique de la colchicine.

[185] Sorkin, M. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 247.
[186] Corrodi, H. ; Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 193.

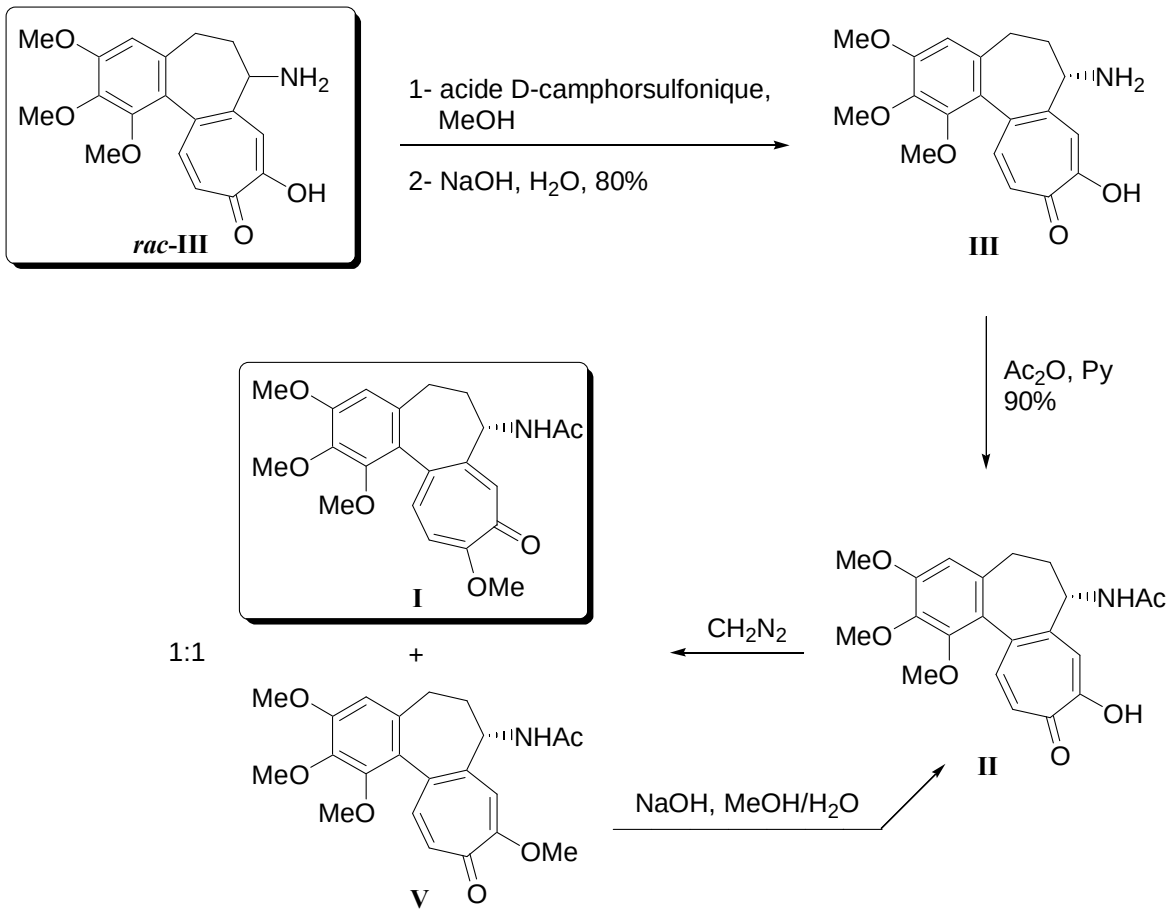


Schéma 5. 7 : Synthèse de la (-)-colchicine à partir de la (±)-désacétylcolchicéine.

♦ La synthèse de la colchicine à partir de la désacétamidocolchicéine a été développée à la fois par Eschenmoser[187] et par van Tamelen[188] en 1959, en ayant pour intermédiaire la désacétylcolchicéine. Les deux synthèses commencent par une étape de méthylation donnant un mélange de deux régioisomères séparés par chromatographie. La réaction de l'isomère **VI** avec la *N*-bromosuccinimide permet d'obtenir le produit **VII**, bromé en position 7, ainsi que le produit bromé en α de la cétone, ces produits étant séparables par chromatographie. Cette même réaction effectuée avec l'autre isomère est moins efficace pour bromer la position 7 car le radical intermédiaire est moins bien stabilisé du fait de l'absence de conjugaison avec le cycle benzénique. Eschenmoser a alors choisi de faire l'ammonolyse du composé bromé **VII** pour former le composé diaminé **VIII** avec un faible rendement. L'hydrolyse de ce dernier permet d'obtenir la désacétylcolchicéine. La voie développée par van Tamelen est plus efficace. La fonction amine est introduite, avec un bon rendement, par substitution du brome

[187] (a) Schreiber, J. ; Leimgruber, W. ; Pesaro, M. ; Schudel, P. ; Eschenmoser, A. *Angew. Chem.* **1959**, *20*, 637. (b) Schreiber, J. ; Leimgruber, W. ; Pesaro, M. ; Schudel, P. ; Threlfall, T. ; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *65*, 540.
[188] (a) van Tamelen, E. E. ; Spencer, T. A. ; Allen, D. S. ; Orvis, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6341. (b) van Tamelen, E. E. ; Spencer, T. A. ; Allen, D. S. ; Orvis, R. L. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 8.

par un azoture suivie de la réduction de ce dernier par hydrogénation. Le clivage de l'éther méthylique de la tropolone en milieu acide permet d'obtenir la désacétylcolchicéine.

De nombreuses étapes sont ainsi nécessaires pour introduire le groupement acétamido et le rendement global pour ces 4 étapes reste très faible.

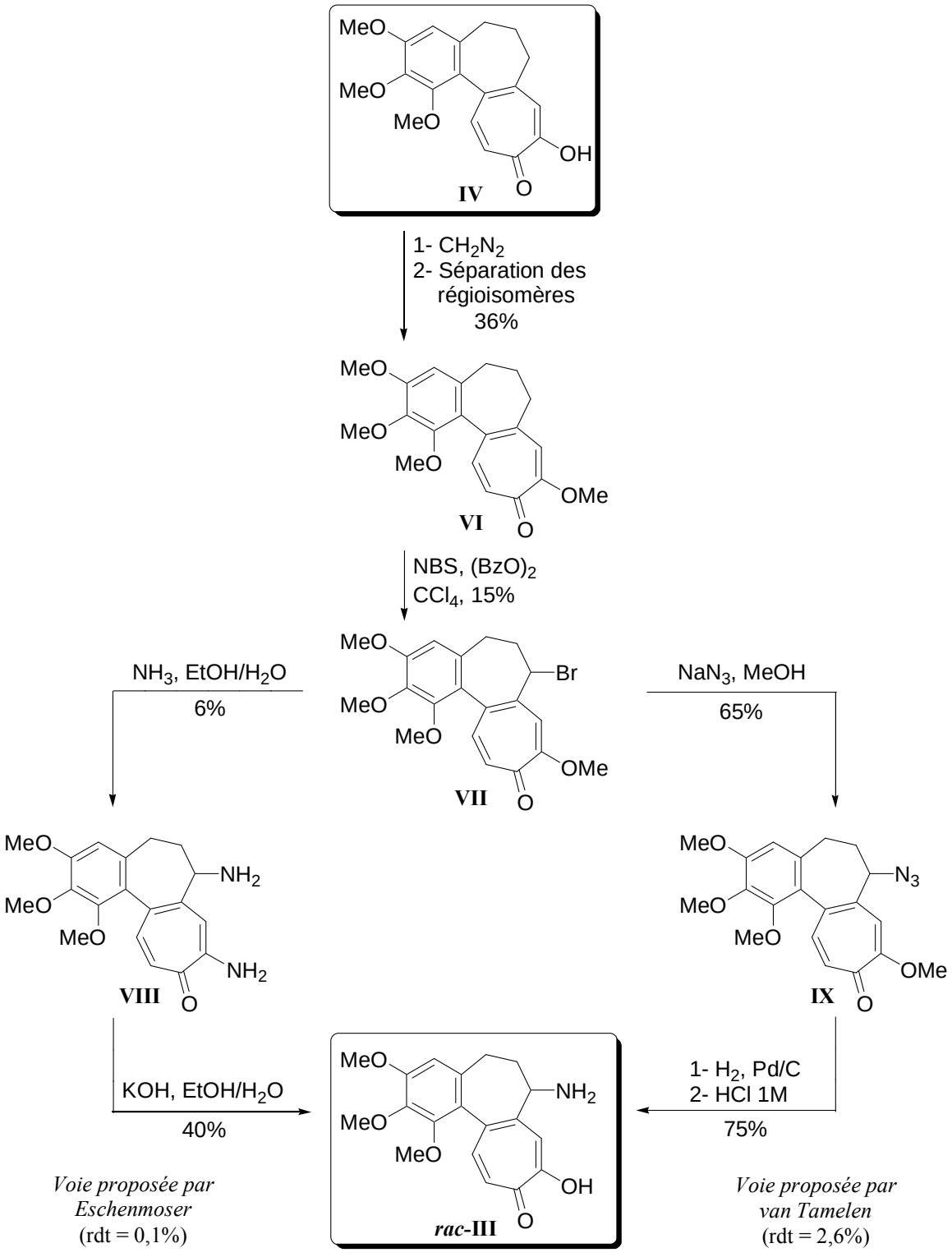


Schéma 5. 8 : Synthèse de la (±)-désacétylcolchicéine à partir de la désacétamidocolchicéine.

IV.1 Synthèse d'Eschenmoser

L'équipe d'Eschenmoser est la première à avoir effectué la synthèse totale de la colchicine. La purpurogalline est utilisée comme produit de départ permettant ainsi d'avoir les cycles A et B déjà formés. Le produit **XI** est alors obtenu en 4 étapes. Sa fonction phénol libre permet une addition de Michael sur le propiolate de méthyle suivie d'une seconde addition de Michael intramoléculaire. La β-scission du groupement phénol suivie d'une cyclisation conduit à la pyrone **XII** après méthylation du phénol libre (Schéma 5.10). Une réaction de Diels-Alder entre **XII** et l'anhydride chlorométhylmaléique suivie d'une réaction de rétro-Diels-Alder permet d'obtenir le composé **XIII**. Après hydrolyse et méthylation des acides, le composé **XIV** va permettre de former le cycle C par une réaction d'expansion de cycle. Il faut encore 6 étapes supplémentaires pour fonctionnaliser correctement le cycle C afin d'avoir la désacétamidocolchicéine. Cependant le rendement est assez faible sur ces dernières étapes puisque deux d'entre-elles ne dépassent pas les 20%.

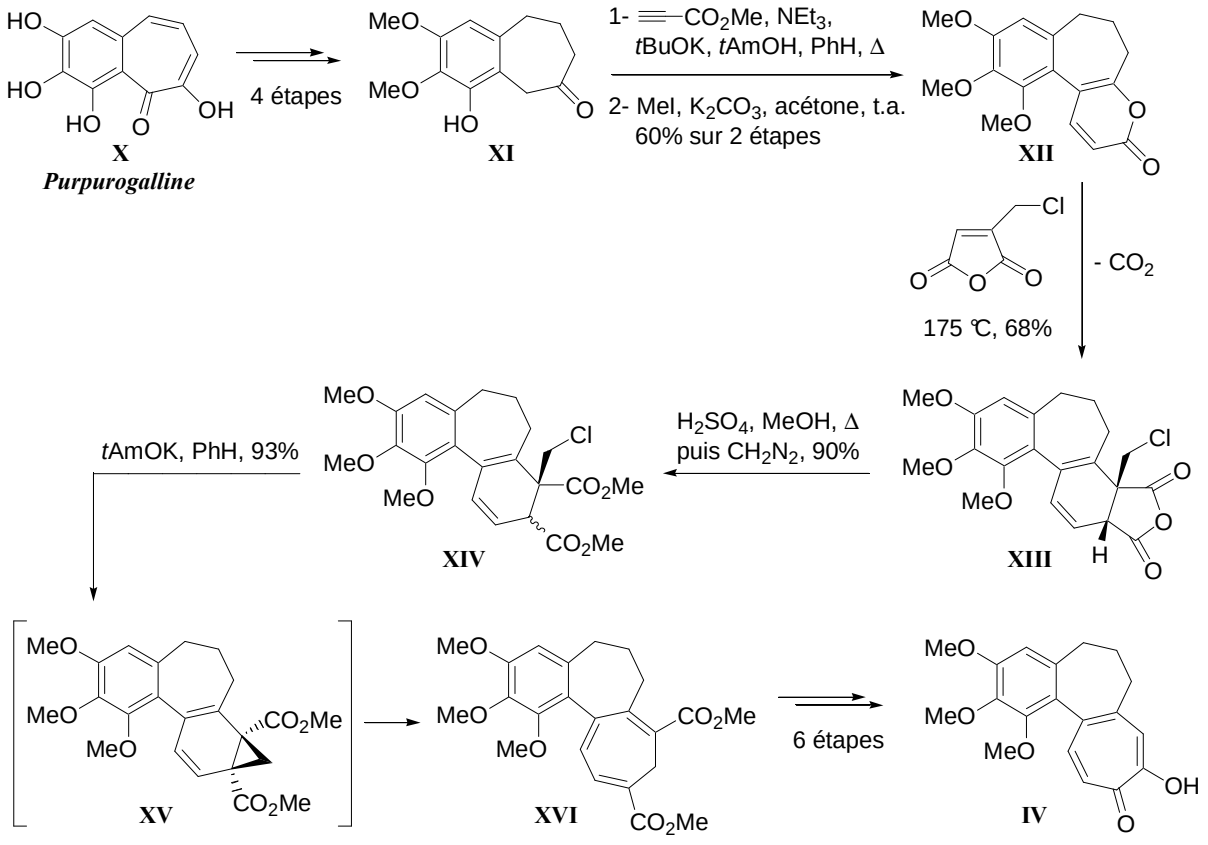


Schéma 5. 9 : Synthèse de la colchicine par Eschenmoser.

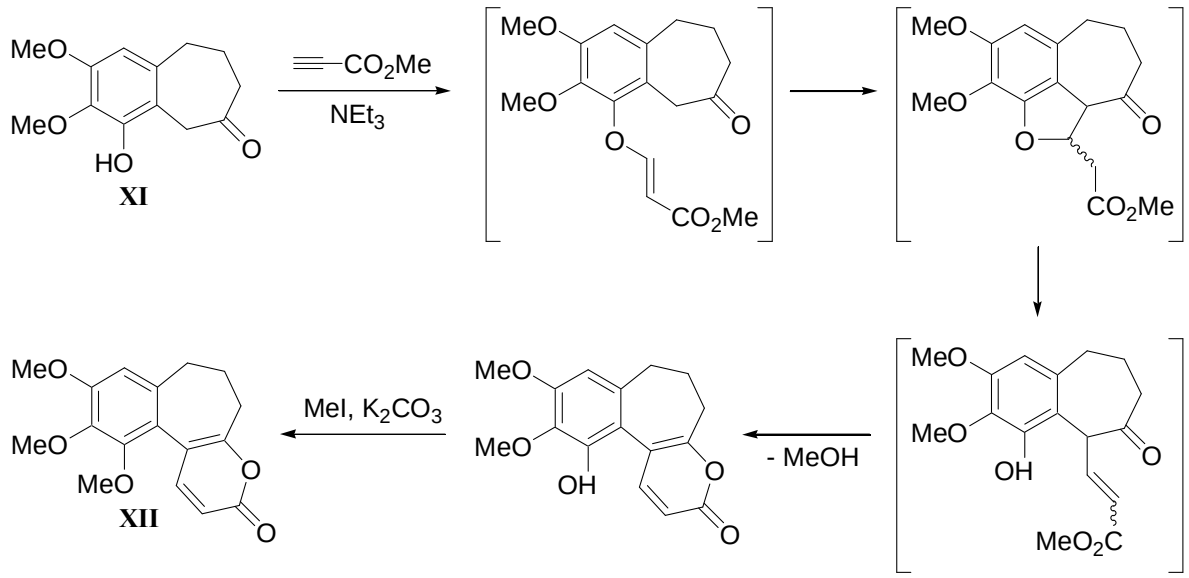


Schéma 5. 10 : Intermédiaires de la synthèse de la pyrone **XII** à partir de **XI**.

IV.2 Synthèse de van Tamelen

L'équipe de van Tamelen a proposé une synthèse de la colchicine la même année qu'Eschenmoser. Elle part également d'un dérivé de la purpurogalline pour arriver en 3 étapes à l'intermédiaire **XVIII** similaire à celui d'Eschenmoser. Cependant, la stratégie de synthèse du cycle tropolone est différente. Dans un premier temps, le composé **XVIII** est alkylé en utilisant l'acrylamide comme accepteur de Michael, puis il est engagé dans une réaction de Reformatsky donnant un mélange de deux diastéréoisomères séparables. Les deux diastéréoisomères sont alors traités séparément mais seul l'isomère minoritaire **XX** présente la bonne configuration pour l'étape clé de cyclisation. Ainsi **XX** permet de donner accès à la lactone **XXI** en 3 étapes. Ce composé est ensuite engagé dans une réaction de condensation pour former le cycle C à 7 chaînons. Malheureusement, cette étape clé se fait avec un rendement de 9% seulement. Finalement, après une étape d'oxydation, le cycle C est aromatisé pour donner la désacétamidocolchicéine mais cette réaction est également peu efficace puisque le rendement n'est que de 6%.

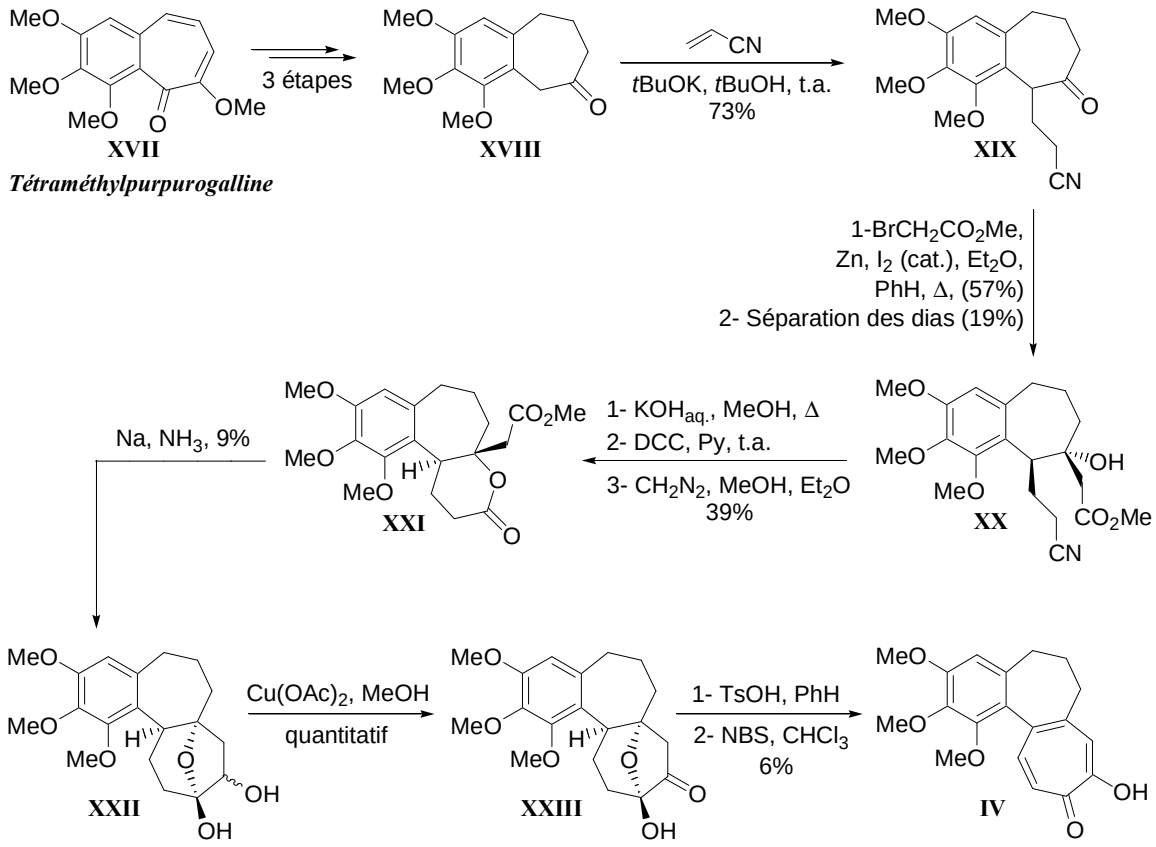


Schéma 5. 11 : Synthèse de la colchicine par van Tamelen.

IV.3 Synthèse de Nakamura[189]

La stratégie de Nakamura (1962) est différente des deux cas précédents puisque c'est le cycle B qu'il choisit de construire. Ainsi, la synthèse commence par une condensation de Pechmann entre le phénol **XXIV** et le cétoester **XXV** pour donner la coumarine **XXVI** qui possède déjà les cycles A et C. Une réaction d'allylation sur le phénol libre suivie d'un réarrangement de Claisen permet de former le composé **XXVII** dont la chaîne latérale (groupement allyle) va servir à la construction du cycle B. Six étapes sont ensuite nécessaires pour fonctionnaliser cette chaîne ainsi que le cycle à 7 chaînons. Le diacide **XXIX** formé est alors engagé dans l'étape clé de cyclisation (condensation de Dieckmann décarboxylante). Cependant, le diester obtenu par méthylation des deux fonctions acides par le diazométhane se révèle être un meilleur substrat pour cette réaction (30% de rendement contre 10% avec le diacide **XXIX**) mais cette étape reste peu efficace. Le composé **XXX** possède alors une fonction cétone en position 7 qui va permettre d'introduire beaucoup plus facilement la fonction acétamido de la

[189] (a) Nakamura, T. ; Murase, Y. ; Hayashi, R. ; Endo, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 281. (b) Sunugawa, G. ; Nakamura, T. ; Nakazawa, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 291. (c) Nakamura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 299.

colchicine (3 étapes avec un rendement global de 41%) que dans les deux synthèses précédentes. Cependant, la fonctionnalisation du cycle C pour obtenir le cycle tropolone de la colchicéine n'est pas très efficace (2 étapes ont un rendement de 7%).

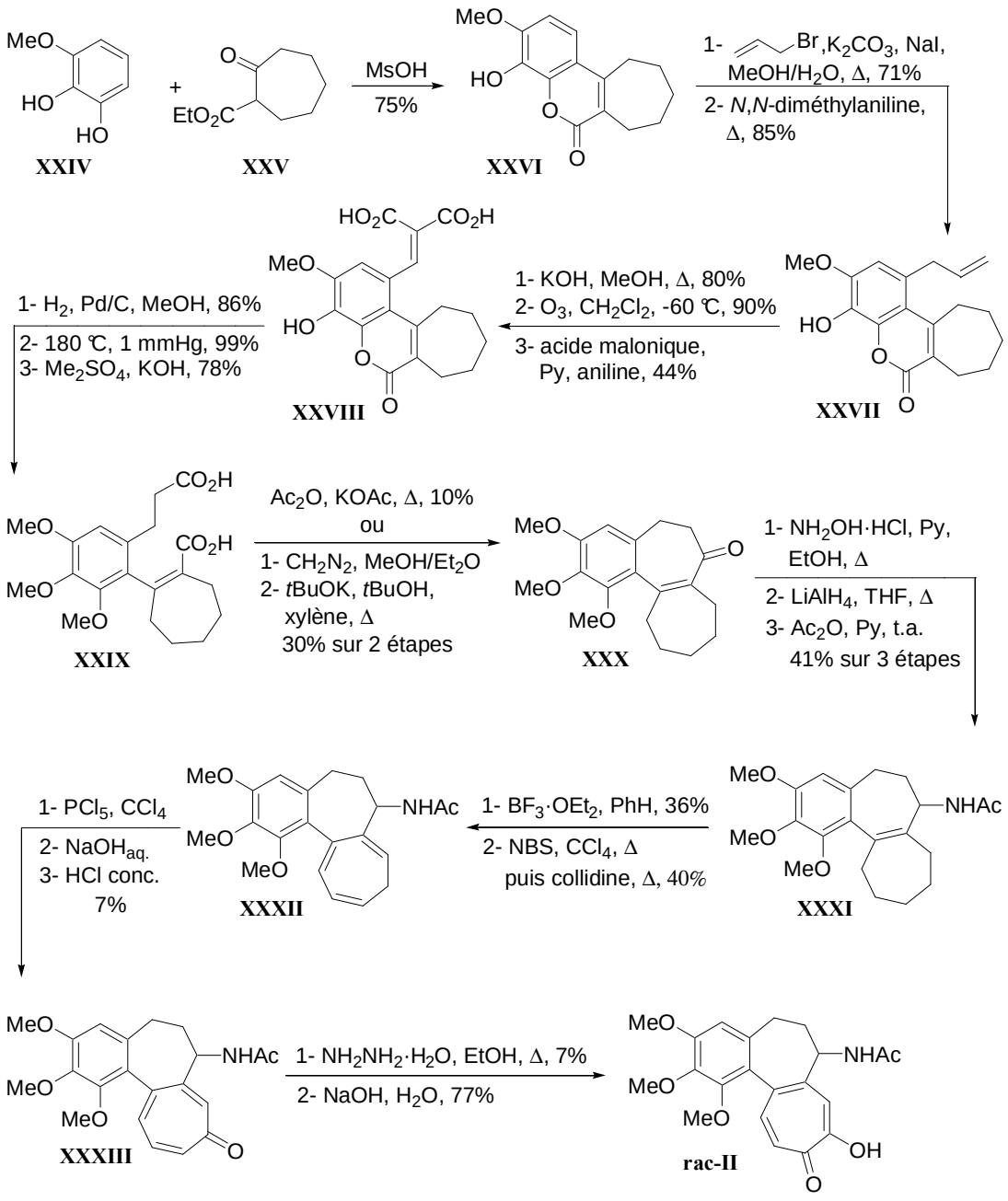


Schéma 5. 12 : Synthèse formelle de la colchicine par Nakamura.

IV.4 Synthèse de Woodward[190]

La synthèse de Woodward en 1963 intègre également un azote en position 7 dès le début afin de faciliter l'introduction du groupement acétamido. Cependant, les rendements obtenus dans cette synthèse ne sont pas connus et il est donc difficile de pouvoir juger de l'efficacité de cette stratégie.

La synthèse débute par la réaction du β-aminocrotonate **XXXIV** avec du thiophosgène pour former un isothiazole. Une bromation suivie d'une réaction avec la triphénylphosphine permet d'obtenir le sel de phosphonium **XXXV**. Ce dernier est engagé dans une réaction de Wittig avec le benzaldéhyde **XXXVI** pour donner l'oléfine **XXXVII**. Celle-ci est réduite par le diimide, et la réduction de l'ester en alcool suivie d'une oxydation donne l'aldéhyde **XXXVIII**. Une seconde réaction de Wittig sur cet aldéhyde suivie de la saponification de l'ester introduit puis de l'isomérisation de la double liaison (obtenue sous forme d'un mélange Z/E) donne le composé **XXXIX**. Les cycles B et C sont alors formés à partir de la chaîne latérale. En effet, une réaction de Friedel-Crafts permet de cycliser sur l'aromatique pour former le cycle B et la réduction de la double liaison donne le produit **XL**. Une fonction acide est alors introduite sur la position non substituée de l'isothiazole par lithiation et réaction avec le dioxyde de carbone, puis une réaction d'estérification conduit au diester **XLI**. Ce dernier sert de précurseur pour la condensation de Dieckmann qui donne accès au cycle C. Une décarboxylation donne ensuite le produit **XLII** et cinq étapes sont alors nécessaires pour obtenir le cycle tropolone. La désulfuration de l'isothiazole par le nickel de Raney libère la fonction amine qui est finalement acétylée pour donner la colchicéine.

[190] Woodward, R. B. *The Harvey Lecture Series* **1963**, *59*, 31.

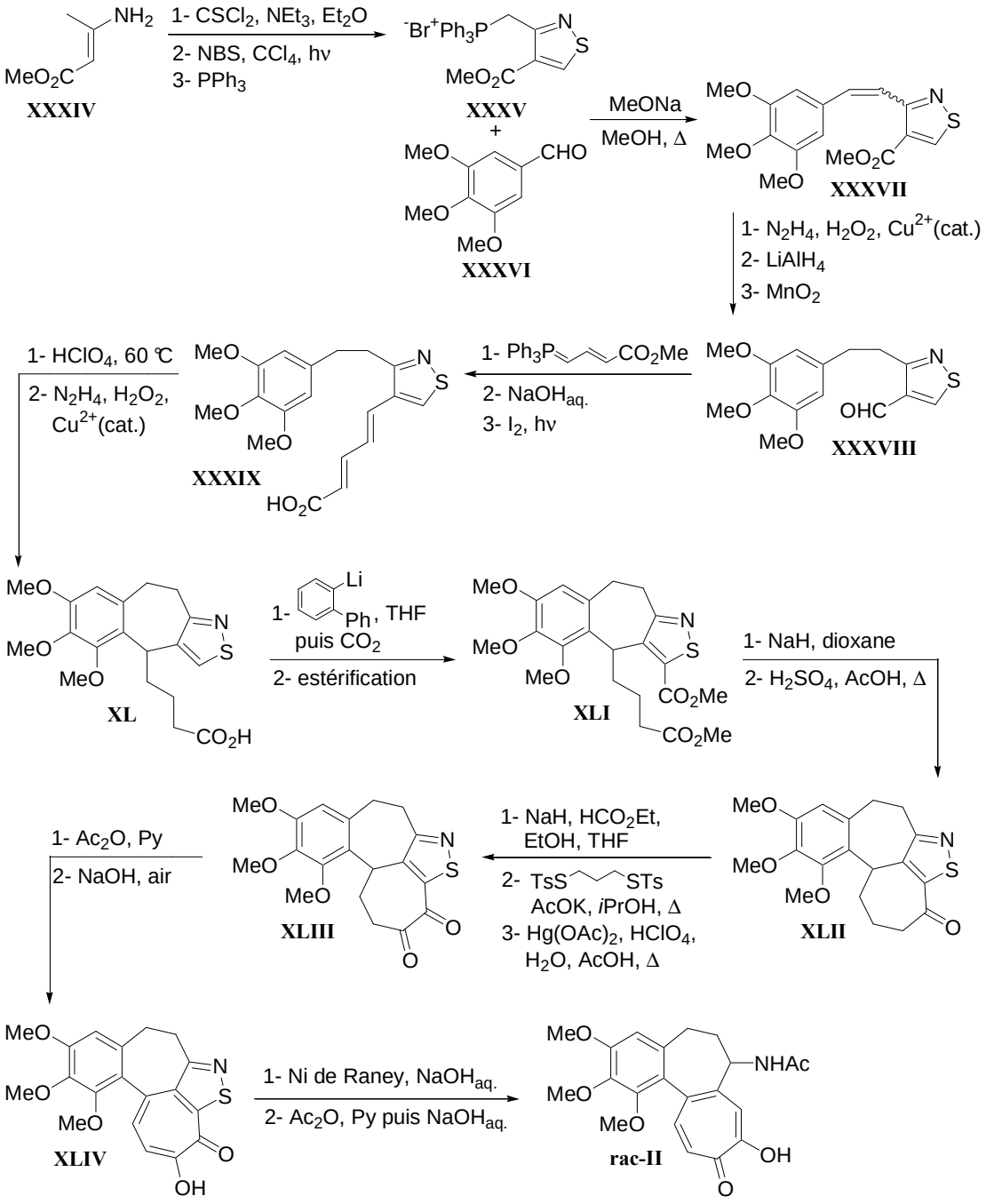


Schéma 5. 13 : Synthèse de la colchicine par Woodward.

IV.5 Synthèse de Scott[191]

La synthèse de Scott en 1965 est basée sur l'hypothèse (fausse) que la biosynthèse du cycle B se fait par un couplage oxydant entre le phénol et la tropolone. Il part ainsi également de la purpurogalline **X** pour former l'anhydride **XLV** qui sera à l'origine cette fois de la tropolone C et non des cycles A et B. Dans ce cas, le cycle C est déjà introduit sous la forme d'une

[191] Scott, A. I. ; McCapra, F. ; Buchanan, R. L. ; Day, A. C. ; Young, D. W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3605.

tropolone ce qui évitera de nombreuses étapes pour le fonctionnaliser correctement. La condensation de l'anhydride **XLV** avec l'aldéhyde **XLVII**, synthétisé à partir de l'acide **XLVI**, donne la lactone **XLVIII** après élimination de CO_2. Le produit **XLIX** est alors formé par élimination, décarboxylation et réduction de la liaison C=C. La déméthylation des groupements méthoxy- par HBr permet d'obtenir le substrat nécessaire à la réaction de couplage oxydant qui formera le cycle B. Malheureusement, cette réaction a un rendement de 2% uniquement. La méthylation des quatre groupements hydroxy et la déprotection de l'ester méthylique de la tropolone conduisent enfin à la colchicéine et achèvent la synthèse formelle.

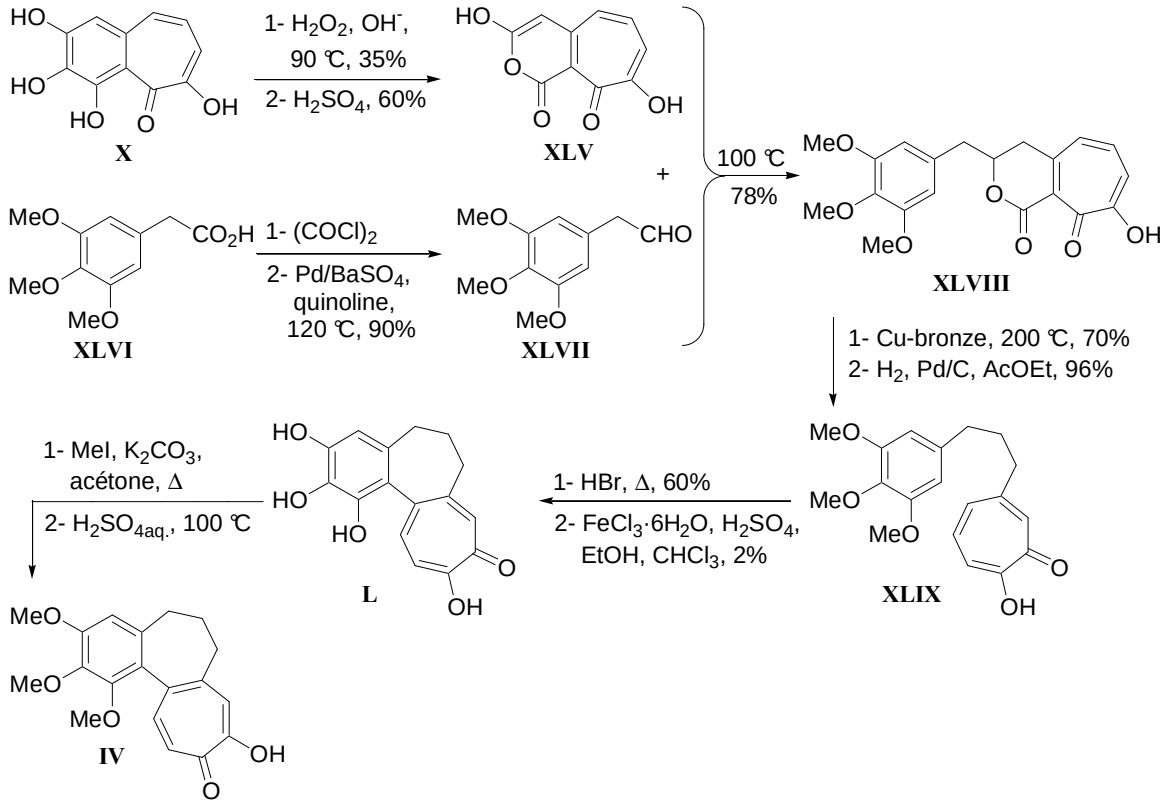


Schéma 5. 14 : Synthèse formelle de la colchicine par Scott.

IV.6 Synthèse de Martel[192]

La stratégie utilisée par l'équipe de Martel en 1965 est assez semblable à celle de van Tamelen mais elle est toutefois plus efficace. La synthèse commence par la préparation du composé **LIII** à partir duquel le cycle B peut être formé par une réaction de Friedel-Crafts pour obtenir **LIV**. Ce dernier est transformé en cyanoester **LVII** en six étapes. Ce composé est alors engagé dans une condensation de Dieckmann pour former le cycle C et donner le

[192] Martel, J. ; Toromanoff, E. ; Huynh, C. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1752.

composé **LVIII**. Cependant, le rendement de cette étape n'est que de 17%. Finalement, quatre étapes supplémentaires permettent de synthétiser la désacétamidocolchicéine.

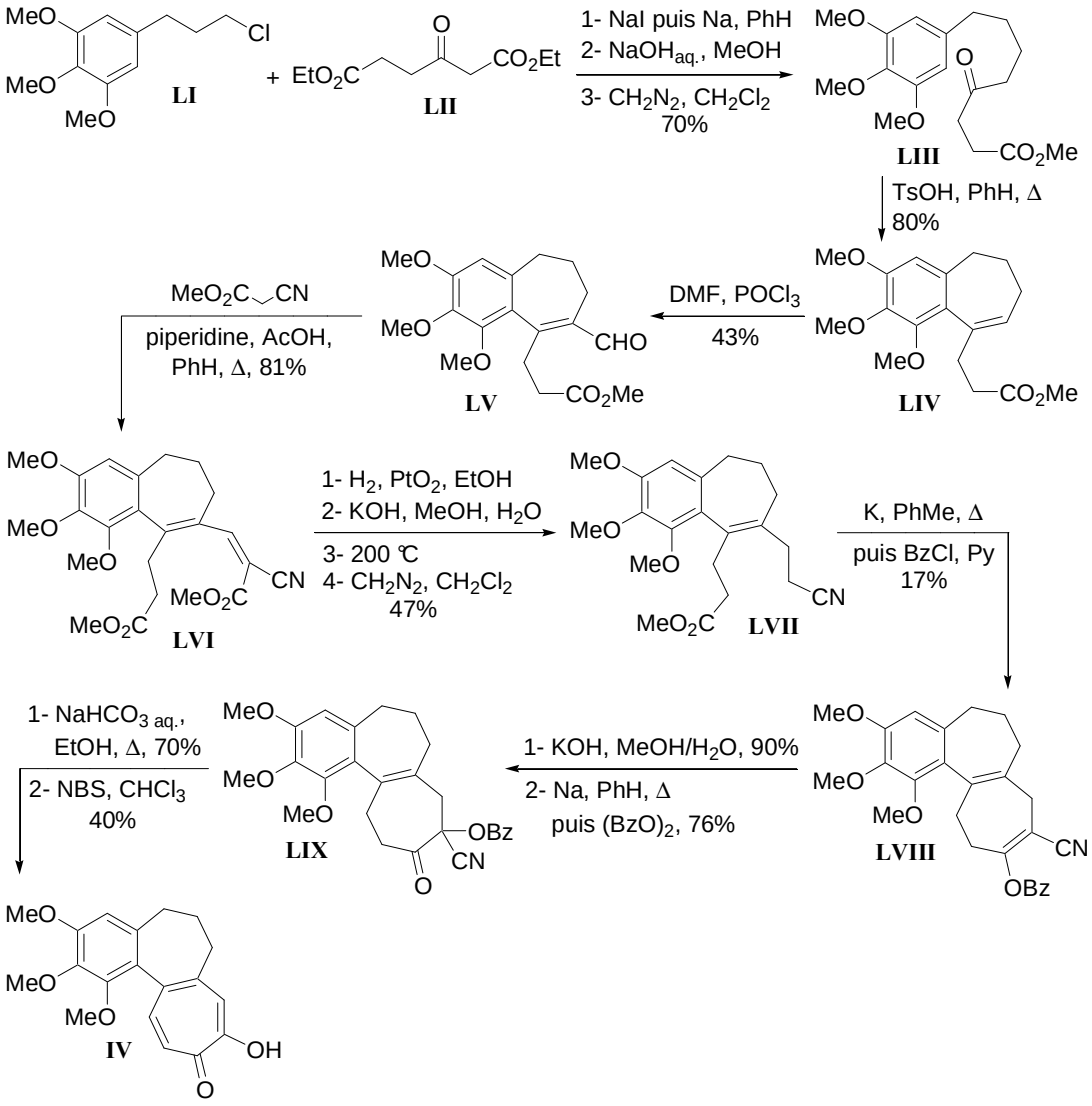


Schéma 5. 15 : Synthèse formelle de la colchicine par Martel.

IV.7 Synthèse de Matsui[193]

La synthèse de Matsui (1968) est en fait une amélioration de l'étape clé de la synthèse de Scott, à savoir la réaction de cyclisation pour former le cycle B. Elle commence donc avec le composé **XLIX**, un intermédiaire de Scott. Au lieu d'hydrolyser les groupements méthoxy pour effectuer ensuite un couplage phénolique, Matsui choisit d'effectuer une réaction de Pschorr à partir de l'amine **LXI**, obtenue par un couplage azo, suivie d'une hydrogénolyse du

[193] (a) Matsui, M. ; Yamashita, K. ; Mori, K. ; Kaneko, S. I. *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 675. (b) Kaneko, S. I. ; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 995.

composé diazo **LX**. Le cycle B à 7 chaînons de la colchicine est ainsi formé par une réaction de cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique. Cependant, le rendement de cette étape n'est que de 5% ce qui améliore la synthèse de Scott mais ne la rend pas pour autant efficace.

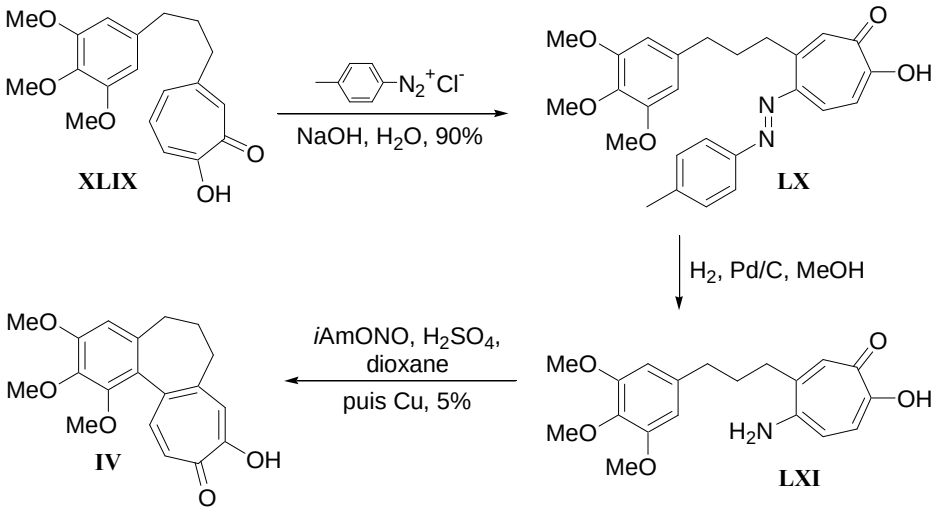


Schéma 5. 16 : Variante de la synthèse de Scott par Matsui.

IV.8 Synthèse de Kato[194]

La synthèse de Kato (1974) représente une autre variante de la synthèse de Scott. Une seconde voie d'accès au composé **XLIX** a ainsi été développée. La synthèse débute avec l'ester **LXII**. Après hydrogénation de la double liaison C=C, réduction de l'ester et tosylation de l'alcool, le tosylate **LXIII** obtenu est déplacé par l'anion cyclopentadiényle pour former le cyclopentadiène **LXIV**. Une cycloaddition [2+2] entre la double liaison libre de ce cyclopentadiène et le dichlorocétène, formé *in situ*, donne l'adduit **LXV**. La solvolyse de ce produit permet enfin la formation du cycle tropolone et conduit au composé **XLIX** désiré.

[194] Kato, M. ; Kido, F. ; Wu, M.-D. ; Yoshikoshi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 1516.

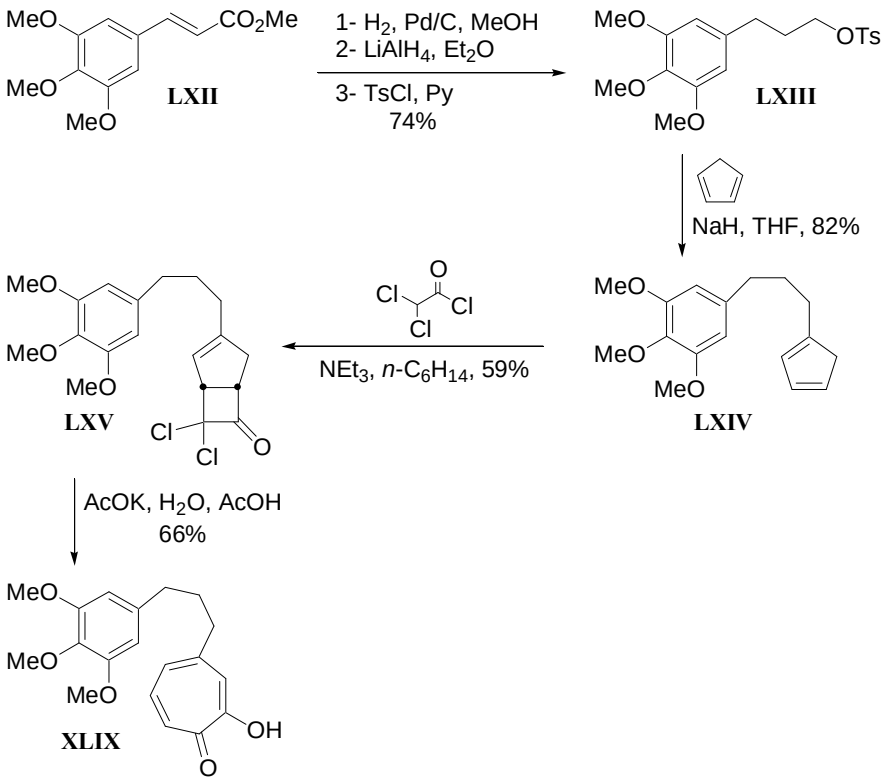


Schéma 5. 17 : Variante de la synthèse de Scott par Kato.

IV.9 Synthèse de Tobinaga[195]

La stratégie de Tobinaga (1974) est très originale et diffère nettement des précédentes. A partir des composés **LXVIIIa** ou **LXVIIIb** (facilement obtenus à partir de **LXVI** ou **XXXVI** et **LXVII** par une condensation de Claisen-Schmidt suivie d'une hydrogénation) il forme la spirodiénone **LXIX**, soit par une réaction d'oxydation utilisant un complexe de fer, soit par une réaction d'oxydation électrochimique. Tous les essais pour obtenir le cyclopropane **LXX** directement à partir de la diénone **LXIX** se sont révélés infructueux. La cétone **LXIX** a donc été réduite en alcool par $NaBH_4$ pour permettre l'introduction du cyclopropane par une réaction de Simmons-Smith. L'alcool est alors oxydé en cétone pour donner le composé **LXX**. Ce dernier est traité par un mélange anhydride acétique/acide sulfurique permettant d'obtenir la désacétamidoisocolchicine **VI** par ouverture du cyclopropane, migration du groupement aryle et enfin, déshydrogénation.

Cette synthèse présente l'avantage d'obtenir **VI** sélectivement et avec un bon rendement par rapport à son régioisomère. Cependant, elle repose toujours sur l'introduction du groupement acétamido par les méthodes peu efficaces d'Eschenmoser et de van Tamelen.

[195] (a) Kotani, E. ; Miyazaki, F. ; Tobinaga, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 300. (b) Tobinaga, S. *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 110.

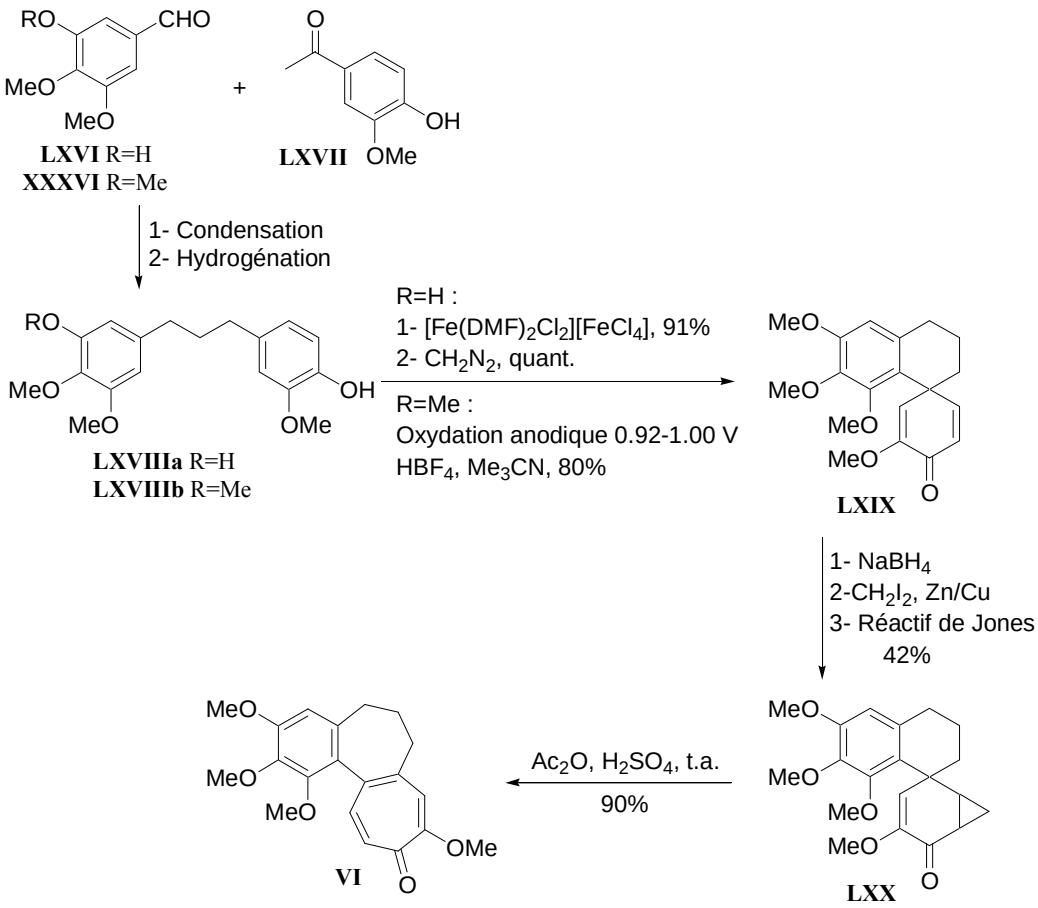


Schéma 5. 18 : Synthèse formelle de la colchicine par Tobinaga.

IV.10 Synthèse d'Evans[196]

La synthèse d'Evans (1981) s'inspire des travaux de Tobinaga en apportant une solution à l'introduction du groupement acétamido en position 7 de la colchicine. A partir du phénol **LXXI** méthylé puis oxydé électrochimiquement, il obtient un diacétal. L'hydrolyse sélective d'un des acétals suivie de la formation du cyclopropane par $Me_2S(O)=CH_2$ permet d'obtenir **LXXII**. Parallèlement, il prépare l'ester **LXXIII** par élongation de la chaîne du cinnamate **LXII**, par formation d'un cyclopropane sur la double liaison C=C et hydrogénation de celui-ci. Le couplage de ces deux produits (**LXXII** et **LXXIII**) conduit au composé **LXXIV** qui, traité par de l'acide trifluoroacétique au reflux, cyclise sur l'aromatique et se réarrange selon le même processus que celui décrit par Tobinaga pour donner **LXXVI** sous forme d'un mélange de 2 isomères. Ce mélange est oxydé par du DDQ, puis l'ester est hydrolysé en acide pour être transformé en groupement NHBoc par un réarrangement de Curtius. Finalement, la

[196] (a) Evans, D. A. ; Hart, D. J. ; Koelsch, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4593. (b) Evans, D. A. ; Tanis, P. S. ; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813.

déprotection de l'amine et la déméthylation de l'ester méthylique de la tropolone en milieu acide donnent la désacétylcolchicéine.

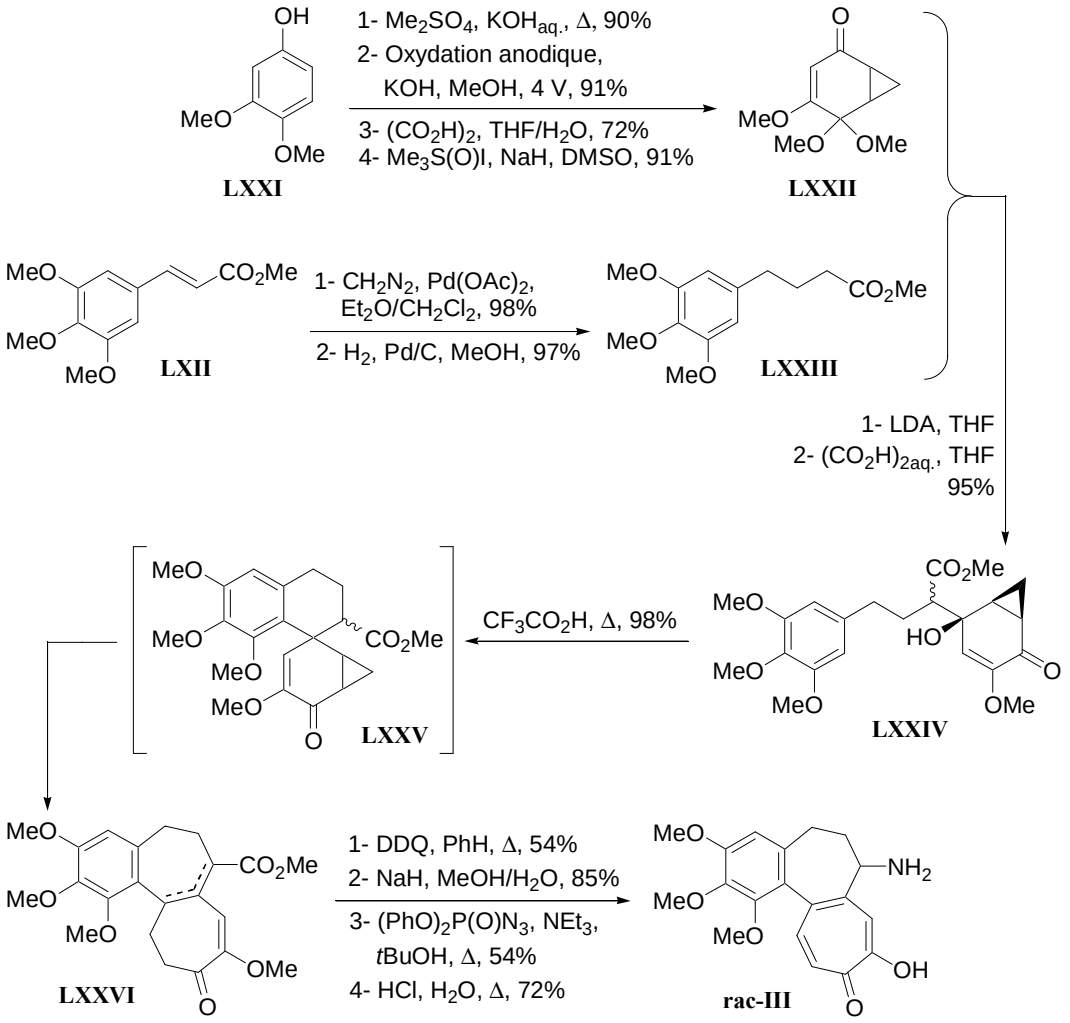


Schéma 5. 19 : Synthèse formelle de la colchicine par Evans.

IV.11 Synthèse de Boger[197]

En 1985, Boger améliore la synthèse d'Eschenmoser avec une méthode plus directe de formation du cycle tropolone C. Il fait réagir la pyrone **XII** (intermédiaire d'Eschenmoser) avec la cyclopropénone protégée **LXXVII**, au reflux du benzène, pour obtenir majoritairement le produit de cycloaddition [4+3] **LXXVIII** ainsi que des traces du produit de la réaction de Diels-Alder. En changeant les conditions réactionnelles (5 jours à température ambiante sous une pression de 6,2 kbar), il est d'ailleurs possible d'obtenir exclusivement le

[197] (a) Boger, D. L. ; Brotherton, C. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3425. (b) Boger, D. L. ; Brotherton, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6713.

produit de la réaction de Diels-Alder. A partir de ce composé **LXXVIII**, la tropolone **LXXIX** est obtenue en une étape par une réaction de rétro-Diels-Alder entraînant la décarboxylation du produit et qui s'accompagne de la déprotection de la cétone. La réaction d'amination de cette tropolone donne un mélange des deux régioisomères **LXXX** et **LXXXI** qui conduisent séparément à la désacétamidocolchicéine.

Cette méthode permet donc de raccourcir la séquence réactionnelle pour aller du composé **XII** au composé **IV** de la synthèse d'Eschenmoser mais cette synthèse reste peu efficace comparée à celle proposée par Evans.

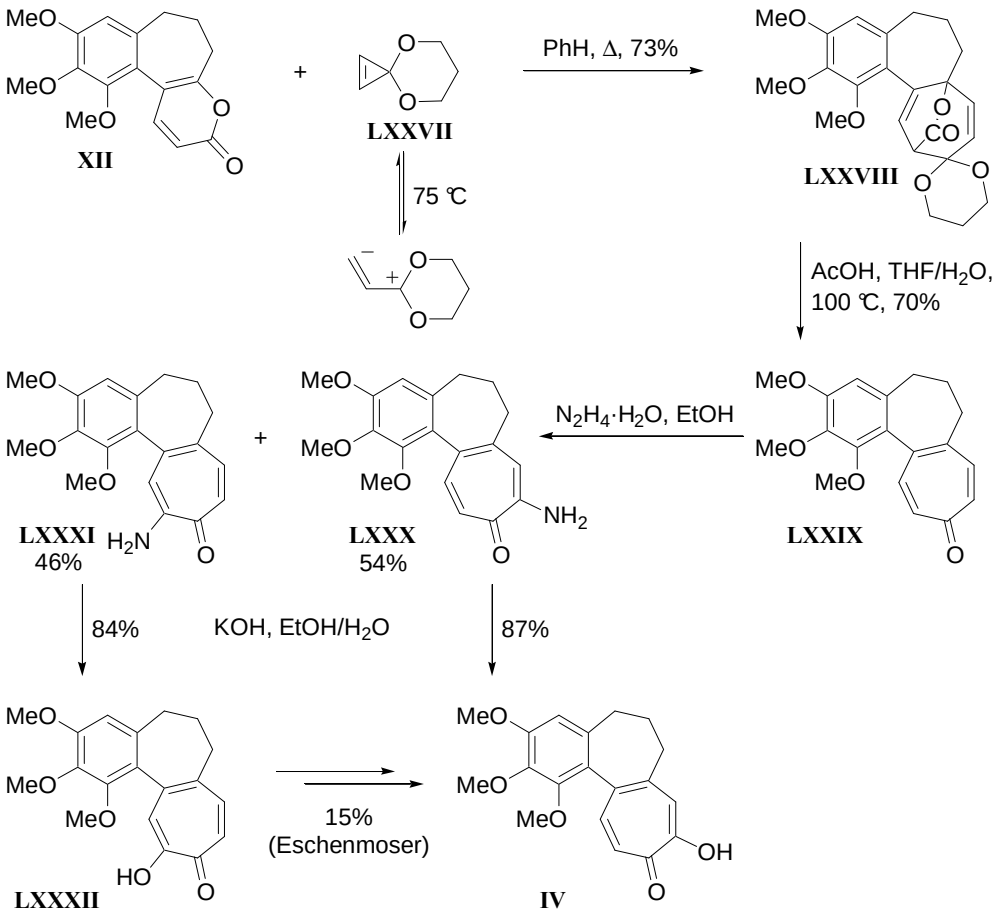


Schéma 5. 20 : Synthèse formelle de la colchicine par Boger.

IV.12 Synthèse de Wenkert[198]

La synthèse de Wenkert (1989) représente une variante de la synthèse de Nakamura. A partir de l'acide hydrocinnamique **LXXXIII**, il synthétise l'ylure de phosphore **LXXXIV** en trois

[198] *Studies in Natural Products Chemistry (partB), Vol.* 3, Wenkert, E. ; Kim, H.-S. ; Elsevier : Amsterdam, **1987**.

étapes. Celui-ci est alors engagé dans une réaction de Wittig avec **LXXXV** pour donner **rac-LXXXVI**. Un réarrangement sigmatropique [3,3] forme ensuite le cycle C du produit **LXXXVII**. L'isomérisation de la double liaison C=C suivie d'une condensation de Dieckmann pour obtenir le cycle B conduit au composé **LXXXVIII**. Finalement, la décarboxylation et l'hydrogénation de la double liaison achèvent cette synthèse formelle en formant **XXX**, intermédiaire avancé de la synthèse de Nakamura.

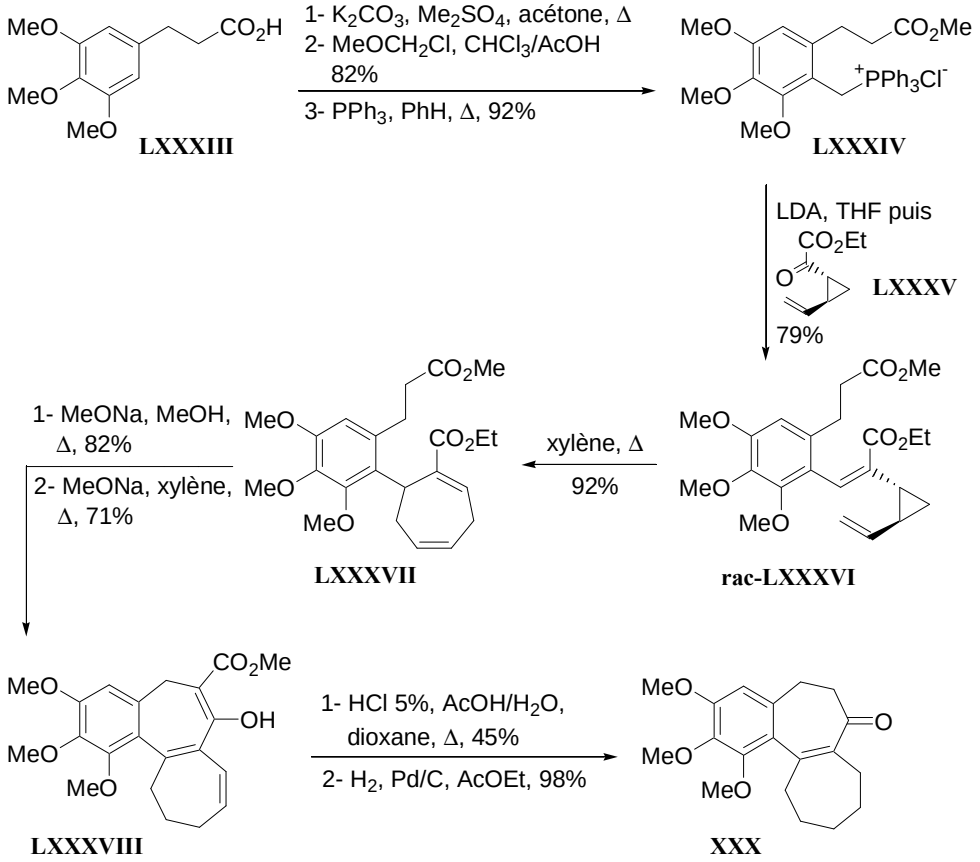


Schéma 5. 21 : Synthèse formelle de la colchicine par Wenkert.

IV.13 Synthèse de Banwell[199]

La stratégie de Banwell (1996) repose sur une réaction d'expansion de cycle biomimétique pour former le cycle C. A partir du benzaldéhyde **XXXVI** et de l'acétophénone **LXXXIX**, il obtient **XC** par condensation de Claisen-Schmidt, hydrogénation de la double liaison et enfin réduction de la cétone. Une oxydation de Wessely donne la cyclohexadiénone **XCI** qui conduit au composé **XCII** par cyclisation cationique, benzylation et oxydation de l'alcool. La

[199] (a) Banwell, M. G. ; Lambert, J. N. ; Mackay, M. ; Greenwood, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 974. (b) Banwell, M. G. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 539.

cétone formée est ensuite réduite énantiosélectivement par le réactif CBS de Corey (94% ee). La déprotection du benzyle et l'oxydation du phénol par $Tl(NO_3)_3$ permet d'obtenir la cyclohexadiénone **XCIV** qui est mise en réaction avec $Me_2S(O)=CH_2$ pour former le cyclopropane **XCV**. En présence d'acide trifluoroacétique, celui-ci peut se réarranger pour donner la tropolone **XCVII**. Un groupement azoture est alors substitué à la fonction alcool par une réaction de Mitsunobu. Cependant, cette réaction pose quelques difficultés puisque le rendement n'est que de 30%. De plus, la réduction de Staudinger de l'azoture en amine se fait malheureusement avec une racémisation partielle (81% ee). L'acétylation de cette amine achève la synthèse de la colchicine.

Cette synthèse permet d'apporter une solution à de nombreuses difficultés. D'une part, Banwell a mis au point une méthode (qui s'inspire des travaux de Tobinaga et d'Evans) permettant de former le cycle C avec la bonne régiochimie en évitant les problèmes liés à la méthylation du cycle tropolone. D'autre part, Banwell est le premier à proposer une synthèse asymétrique qui ne repose pas sur une résolution. Même si l'excès énantiomérique obtenu n'est pas encore excellent et malgré quelques étapes avec de faibles rendements, cette synthèse relativement courte reste la plus efficace jusqu'à présent.

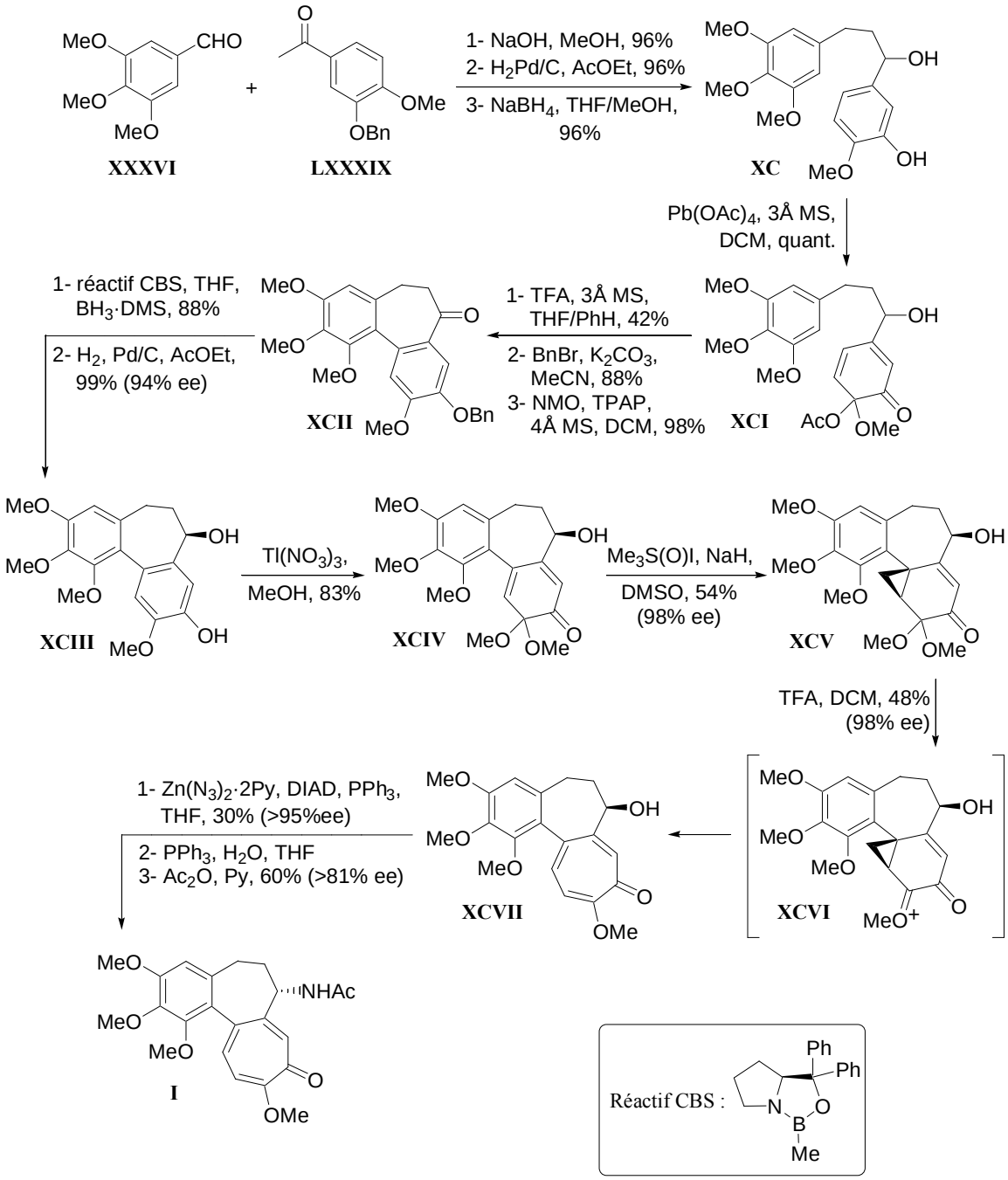


Schéma 5. 22 : Synthèse asymétrique de la colchicine par Banwell.

IV.14 Synthèse de Cha[200]

Une synthèse asymétrique de la colchicine par réduction asymétrique d'une cétone et non par résolution a également été publiée par Cha en 1998. Il propose de plus une nouvelle solution pour introduire régiosélectivement le groupement méthoxy de la tropolone.

[200] (a) Lee, J. C. ; Jin, S.-J. ; Cha, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804. (b) Lee, J. C. ; Jin, S.-J. ; Cha, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10175.

A partir de l'alcool **XCVIII** protégé puis iodé sur l'aromatique, il effectue un couplage de Sonogashira suivi d'une déprotection pour donner l'alcool **C**. L'oxydation de Swern de ce dernier en aldéhyde suivie de l'addition du lithien **CI** conduit à l'oxazole **CII** sous forme racémique. L'oxydation de Swern de l'alcool suivie de la réduction asymétrique de Itsuno permet d'obtenir l'alcool **CII** sous sa forme *R*. Le groupement acétamido en position 7 est alors introduit de la même manière que pour Banwell, par introduction d'un azoture, via la réaction de Mitsunobu, réduction de celui-ci dans les conditions de Staudinger et enfin acétylation de l'amine. Une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre l'oxazole et l'acétylénique du composé **CIII** suivie d'une réaction de rétro-Diels-Alder avec élimination de HCN donne le furane **CIV**. Le groupement acétyle de l'amine est ensuite remplacé par un groupement Boc avant d'effectuer l'étape clé de la synthèse : une réaction de cycloaddition [4+3] entre le furane **CV** et le composé **CVI**. En effet, cette réaction s'effectue avec la mauvaise régiochimie en présence du groupement acétyle, c'est pourquoi il a été remplacé par un groupement Boc. Cependant, ce groupement ne peut être introduit plus tôt dans la synthèse car c'est la séquence Diels-Alder/rétro-Diels-Alder qui pose alors problème. Finalement, le composé **CVII** obtenu est traité par $TMSOTf/NEt_3$ pour ouvrir le pont oxygéné, l'amine est déprotégée puis acétylée pour donner la colchicine (avec environ 90% ee).

Cette synthèse propose ainsi une méthode originale pour former le cycle tropolone de la colchicine avec la bonne régiochimie. Malgré le rendement faible (23% ou 45% en tenant compte du produit de départ récupéré) de l'étape clé de cycloaddition [4+3], cette synthèse fait partie des plus efficaces et des plus élégantes.

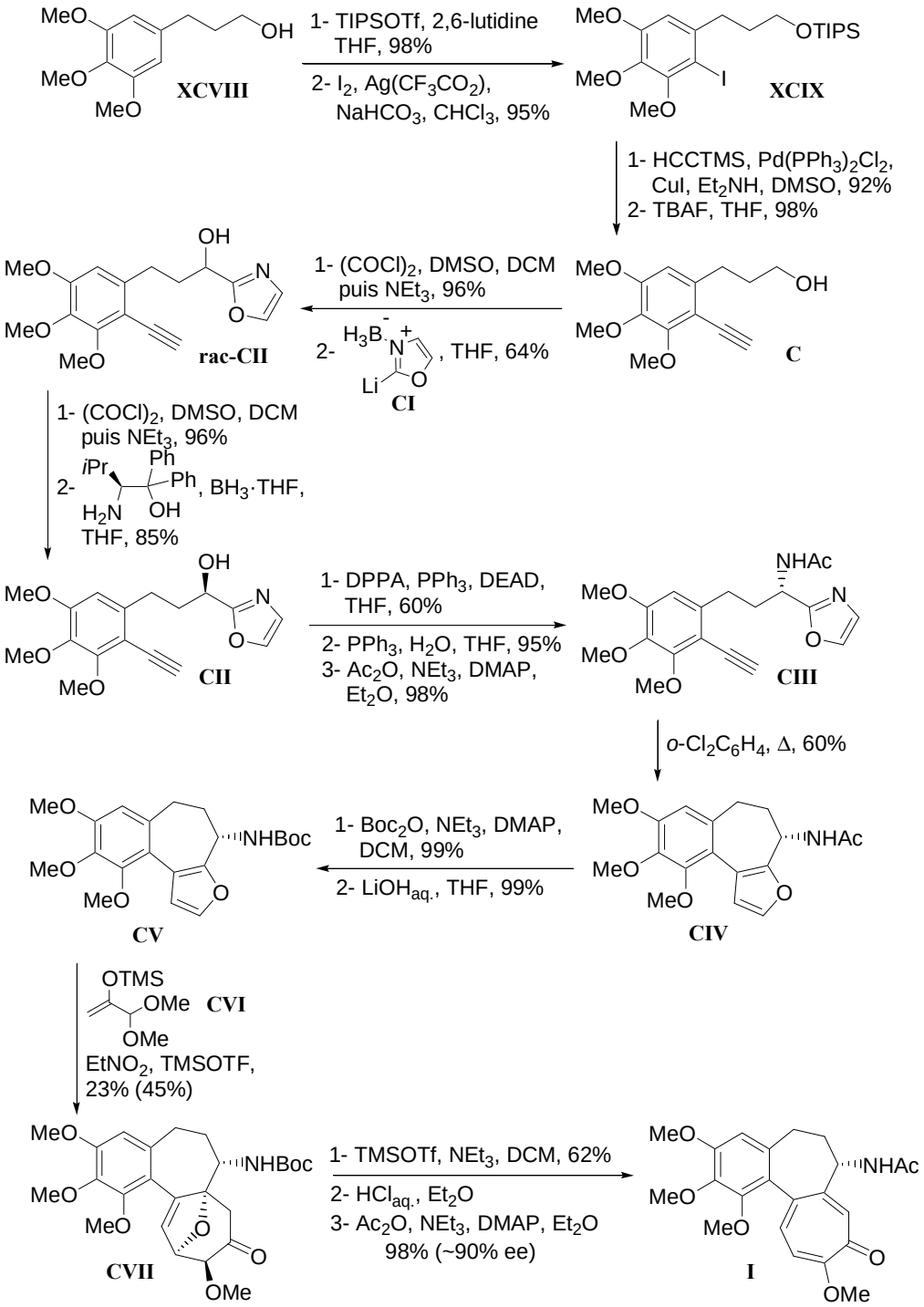


Schéma 5. 23 : Synthèse asymétrique de la colchicine par Cha.

IV.15 Synthèse de Schmalz[201]

Actuellement, l'équipe de Schmalz est la dernière à avoir effectué la synthèse totale de la colchicine. La stratégie employée est très novatrice puisque les cycles B et C sont formés en une seule étape.

A partir de l'acide **LXXXIII**, l'amide de Weinreb est formé en deux étapes puis le produit est iodé pour donner **CVIII**. Le triméthylsilylacétylure de lithium est additionné sur l'amide pour obtenir une cétone qui est hydrogénée énantiosélectivement par le catalyseur au ruthénium de Noyori avec un excellent excès énantiomérique. Le composé **CIX** est alors obtenu après protection de l'alcool par un groupement TBS. La chaîne latérale sur l'aromatique est introduite par échange iode/magnésium dans les conditions de Knochel et addition sur l'anhydride succinique. L'acétylénique est ensuite déprotégé par K_2CO_3/MeOH pour donner **CX**. Après activation de sa fonction acide, il est mis en réaction avec le diazométhane pour former la α-diazocétone **CXI**. Ce produit est alors engagé dans l'étape clé de cycloaddition catalysée par le rhodium ($Rh_2(OAc)_4$) pour former le squelette tricyclique **CXIII**. Cinq étapes sont nécessaires pour fonctionnaliser correctement le cycle C par réduction de la cétone, ouverture du pont oxygéné, oxydation des alcools en cétone et méthylation. Cependant, un mélange des deux régioisomères est obtenu lors de cette dernière étape de méthylation diminuant de moitié le rendement. Finalement, les deux régioisomères sont séparés par chromatographie et cinq nouvelles étapes permettent de transformer l'alcool en position 7, protégé par un groupement silylé, en acétamide. Pour cela, l'alcool est déprotégé, mésylé, substitué par un azoture (selon un mécanisme de type S_N2) qui est réduit par hydrogénation avant d'être acétylé.

Malgré ce problème de régiosélectivité toujours présent lors de la méthylation du cycle tropolone, cette synthèse reste assez efficace et plutôt originale.

[201] (a) Graening, T. ; Friedrichsen, W. ; Lex, J. ; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1524. (b) Graening, T. ; Bette, V. ; Neudörfl, J. ; Lex, J. ; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4317.

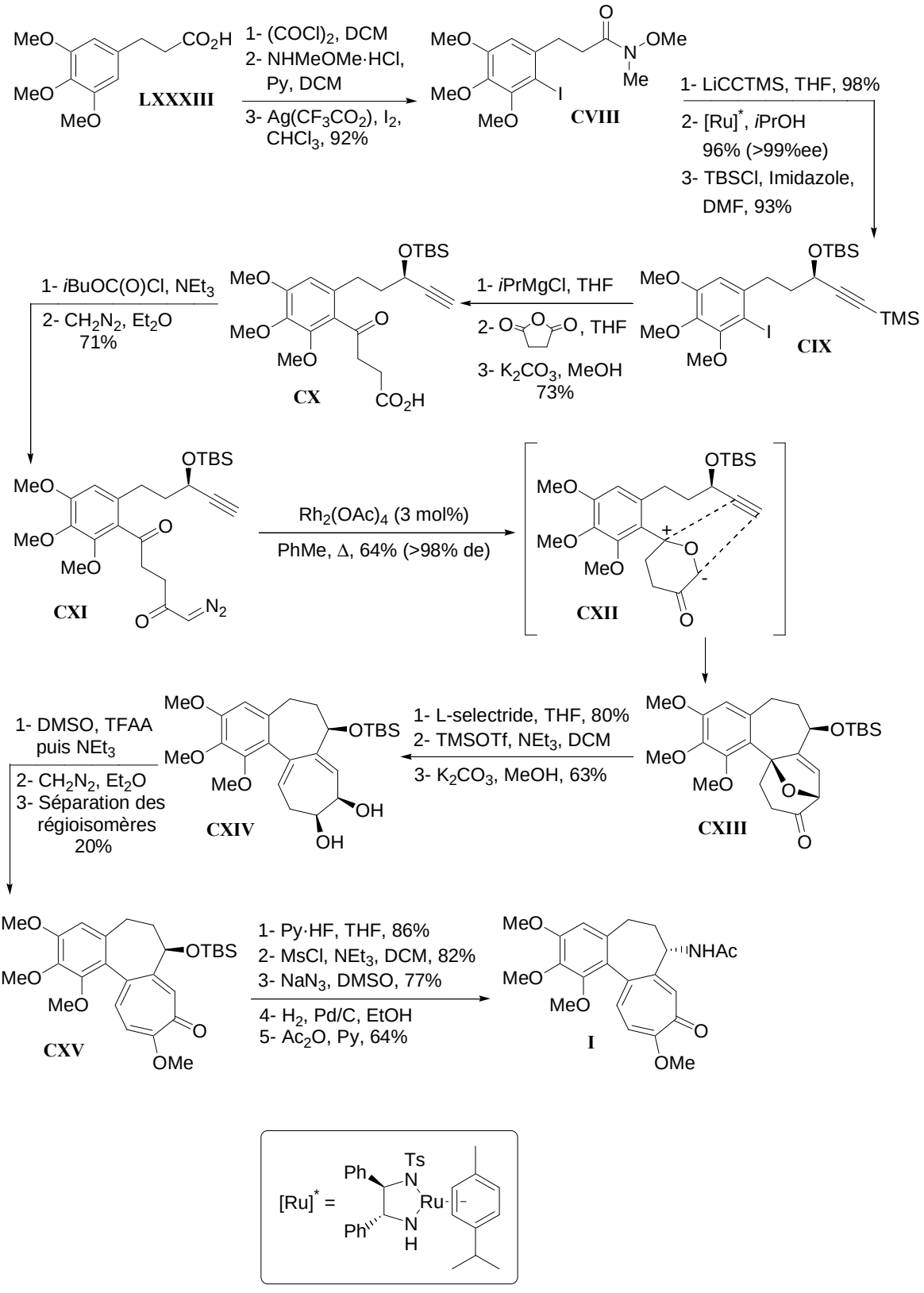


Schéma 5. 24 : Synthèse asymétrique de la colchicine par Schmalz.

IV.16 Bilan des synthèses

Ainsi, depuis plus de cinquante ans, de nombreuses approches synthétiques de la colchicine ont été élaborées[202] révélant une grande diversité de stratégies développées, résumées sur le schéma 5.25.

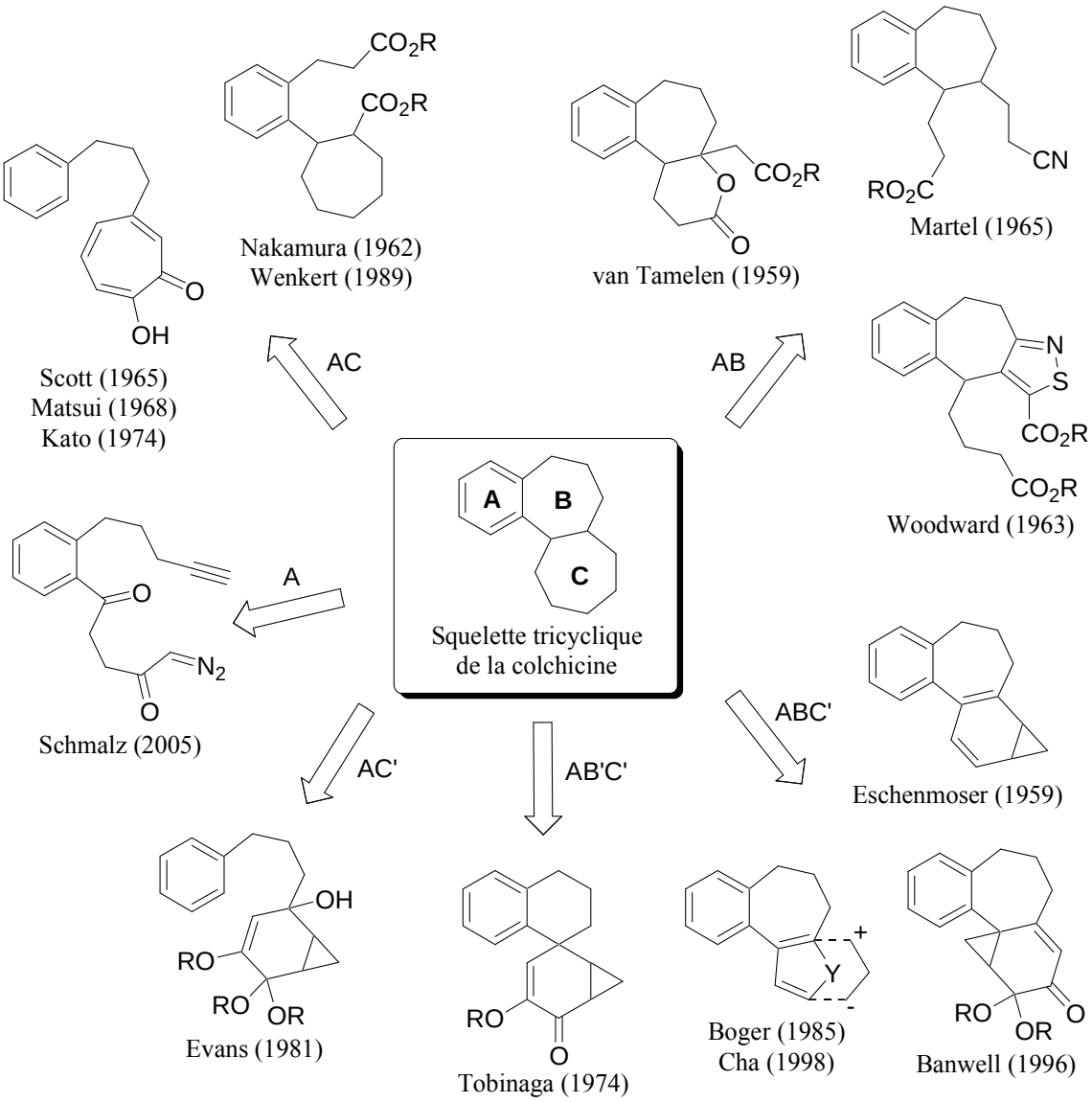


Schéma 5. 25 : Stratégies développées pour la synthèse de la colchicine.

Les premières synthèses ont surtout utilisé des stratégies visant à former le cycle B ou C de la colchicine par une réaction de cyclisation (AC → ABC ou AB → ABC). De nombreuses stratégies ont également exploité un cycle à 5 ou 6 chaînons pour construire le cycle C (ABC' → ABC ou AB'C' → ABC ou AC' → ABC), la plupart utilisant une réaction

[202] Pour une compilation des synthèses de la colchicines: (a) *Selected Organic Syntheses. A Guidebook for Organic Chemists*, Fleming, I. ; Wiley : London, **1973**. (b) Schmalz. ; H.-G. ; Graening, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.

d'expansion de cycle d'un norcarane pour former ce cycle à 7 chaînons. Enfin, la dernière synthèse de la colchicine construit les cycles B et C simultanément.

Ces cinquante années de recherche sur la synthèse de la colchicine ont d'ailleurs permis de développer de nouvelles méthodologies de synthèse du cycle tropolone.

Cependant, malgré cette grande diversité, peu de synthèses se révèlent vraiment efficaces (voir Tableau 5.1). De nombreuses étapes sont souvent nécessaires pour fonctionnaliser le cycle C avec la bonne régiochimie ou pour introduire le groupement acétamido en position 7. Seules les synthèses les plus récentes proposent de bonnes solutions à ces problèmes mais dans tous les cas, il subsiste toujours une étape critique présentant un faible rendement d'où un intérêt encore important pour cette molécule.

Année	**Auteur**	**Nombre d'étapes**	**Rendement global**
1959	Echenmoser	22	0.00007%
1959	van Tamelen	19	0.00009%
1962	Nakamura	21	0.0002%
1963	Woodward	24	— [(a)]
1965	Scott	16	0.0007%
1965	Martel	21	0.002%
1968	Matsui	16	0.003%
1974	Kato	15	0.006%
1974	Tobinaga	12	0.4%
1978	Evans	14	1.8%
1985	Boger	16	0.0008%
1989	Wenkert	17	0.0009%
1996	Banwell	15	0.9% (81% ee) [(b)]
1998	Cha	18	1.9% (90% ee) [(b)]
2005	Schmalz	16	0.9% [(b)]

(a) Rendements non connus. (b) Synthèses asymétriques de la colchicine.

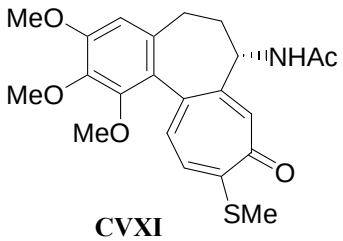
Tableau 5. 1 : Bilan des synthèses de la colchicine.

V. Analogues de la colchicine et relation structure-activité

Les poisons du fuseau mitotique, comme la colchicine, sont des composés très prometteurs pour la recherche de nouveaux agents antitumoraux, surtout depuis le succès du taxol. Cependant, la toxicité de la colchicine empêche son utilisation dans le traitement de néoplasmes humains et la synthèse d'analogues est par conséquent importante pour la découverte de composés ayant une meilleure activité anticancéreuse avec une toxicité moindre.

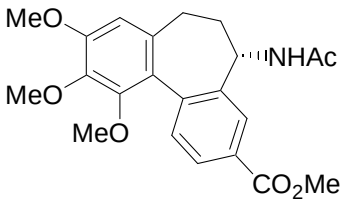
Malheureusement, le mode d'action de la colchicine est encore mal connu ce qui rend plus difficile le design des analogues. La structure aux rayons X d'un complexe tubuline-colchicine:RB3-SLD[203] récemment publiée pourrait aider à mieux comprendre le mécanisme d'action de la colchicine dans le phénomène de dépolymérisation des microtubules et rendre plus facile la recherche de dérivés actifs.

De nombreux analogues ont toutefois été synthétisés depuis plus de trente ans et deux grandes classes de composés ont été plus particulièrement étudiées : les dérivés de la thiocolchicine, qui a quasiment la même activité que la colchicine mais qui présente l'avantage d'être plus stable en milieu acide, et les dérivés de l'allocolchicine, appelés allocolchicinoides, où le cycle tropolone C a été remplacé par un phényle et qui sont les composés les plus prometteurs jusqu'à présent, en particulier l'éther *N*-acétylcolchinyl-*O*-méthylique (NCME).



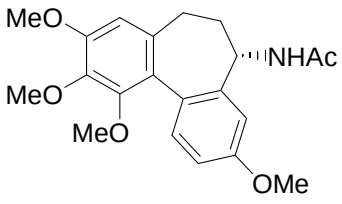
CVXI

Thiocolchicine



CXVII

Allocolchicine



CXVIII

***Ether* N-*acetylcolchinyl*-O-*méthylique* (NCME)**

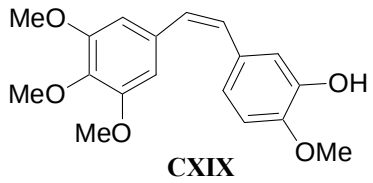
Schéma 5. 26 : Structure de la thiocolchicine, de l'allocolchicine et de NCME.

[203] Ravelli, R. B. G. ; Gigant, B. ; Curmi, P. A. ; Jourdain, I. ; Lachkar, S. ; Sobel, A. ; Knossow, M. *Nature* **2004**, *428*, 198.

Une relation structure-activité de la colchicine peut ainsi être ébauchée :

♦ La configuration axiale *aR*[204] du système biarylique A,C noncoplanaire est essentielle.[205] La configuration *S* du carbone en position 7, quant à elle, n'est pas nécessaire pour la liaison avec la tubuline. Cependant, comme le groupement acétamido préfère occuper une position équatoriale, la configuration *7S* implique généralement la configuration axiale *aR* de la molécule d'où son importance. De plus, des modifications apportées au cycle B de la colchicine (par expansion en cycle à 8 chaînons[206] ou contraction en cycle à 6 chaînons[207]) ont permis de faire varier l'angle dièdre entre les deux cycles aromatiques montrant que l'angle de 53 ° de la colchicine n'est pas obligatoire et qu'il peut varier entre 30 ° et 75 °, les valeurs plus élevées étant préférables.

♦ Le cycle B ne semble pas essentiel à l'activité de la colchicine et de nombreuses modifications peuvent y être apportées, notamment concernant le groupement en position 7 qui représente tout de même un autre site de liaison à la tubuline.[208] Ce cycle permet de faire le lien entre les deux aromatiques et de les placer dans la bonne configuration en laissant toutefois une certaine flexibilité. Il est d'ailleurs possible, dans certains cas, d'ouvrir ce cycle tout en conservant une bonne activité, comme c'est le cas pour la combretastatine A4 qui est passée en phase clinique I.



CXIX

Combretastatine A4

Schéma 5. 27 : Structure de la combretastatine A4.

[204] La configuration erronée *aS* était attribuée à la colchicine jusqu'à la correction de 1999. (a) Berg, U. ; Bladh, H. *Helc. Chim. Acta* **1999**, *82*, 323. (b) Berg, U. ; Bladh, H. *Helc. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1223.

[205] (a) Yeh, H. J. C. ; Chrzanowska, M. ; Brossi, A. *FEBS Lett.* **1988**, *229*, 82. (b) Brossi, A. ; Boyé, O. ; Muzaffar, A. ; Yeh, H. J. C. ; Toome, V. ; Wegrzynski, B. ; George, C. *FEBS Lett.* **1990**, *262*, 5.

[206] (a) Berg, U. ; Bladh, H. ; Svensson, C. ; Wallin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2771. (b) Brecht, R. ; Seitz, G. ; Guénard, D. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 557. (c) Bergemann, S. ; Brecht, R. ; Büttner, F. ; Guénard, D. ; Gust, R. ; Seitz, G. ; Stubbs, M. T. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1269.

[207] (a) Lincoln, P. ; Nordh, J. ; Deinum, J. ; Ångström, J. ; Nordén, B. *Biochemistry*, **1991**, *30*, 1179. (b) Sun, L. ; McPhail, A. T. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Hastie, S. B. ; Chang, J.-J. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 544.

[208] (a) Rösner, M. ; Capraro, H.-G. ; Jacobson, A. E. ; Atwell, L. ; Brossi, A. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 257. (b) Brossi, A. ; Sharma, P. N. ; Atwell, L. ; Jacobson, A. E. ; Iorio, M. A. ; Molinari, M. ; Chignell, C. F. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1365. (c) Boyé, O. ; Itoh, Y. ; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1690. (d) Muzaffar, A. ; Brossi, A. ; Lin, C. M. ; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 567. (e) Sun, L. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Hastie, S. B. ; Pyluck, A. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1474. (f) Shi, Q. ; Verdier-Pinard, P. ; Brossi, A. ; Hamel, E. ; McPhail, A. T. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 961. (g) Berg, U. ; Bladh, H. ; Hoff, M. ; Svensson, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1697. (h) Büttner, F. ; Bergemann, S. ; Guénard, D. ; Gust, R. ; Seitz, G. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497.

♦ Seul le groupement méthoxy en position 3 du cycle A a peu d'influence. Le remplacement en position 2 et surtout 1 du groupement méthoxy par un groupement hydroxy ou par un hydrogène entraîne une forte perte d'activité.[120a-b, 209] Le substituant en position 1 est particulièrement critique puisqu'il peut affecter l'équilibre *aR*-*aS* de la molécule du fait d'une gêne stérique avec l'hydrogène en position 11.

♦ Le groupement méthoxy du cycle C (en position 10 dans le cas de cycles tropolones ou en position 9 pour les allocolchicinoides) ne peut être remplacé par un groupement hydroxy ou hydrogène. Sa position sur le cycle est également importante puisque l'isocolchicine, régioisomère de la colchicine, ne présente aucune activité. Cependant, il peut être remplacé par un groupement thiométhyle, une amine, un carbamate ou encore un ester.[121b]

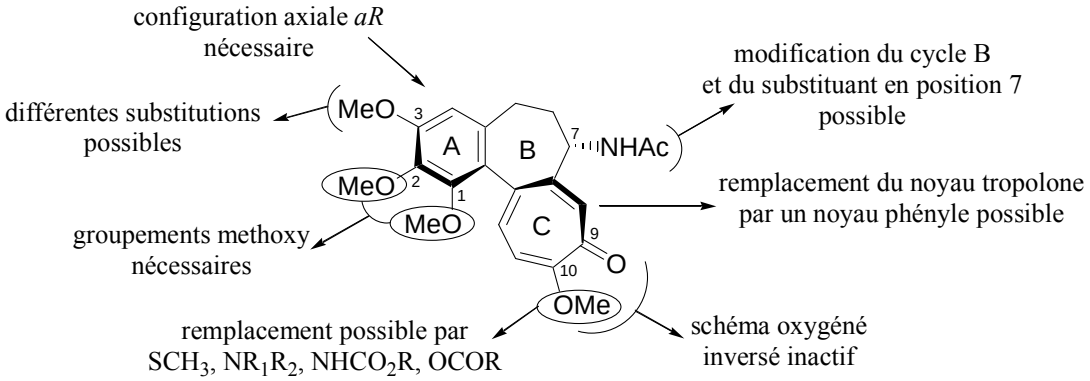


Schéma 5. 28 : Résumé de la relation structure-activité.

Malgré ces nombreuses études pour trouver des analogues de la colchicine plus efficaces et moins toxiques, aucun candidat sérieux n'a été découvert pour le moment. Le problème vient notamment de la difficulté d'accès à ces analogues, synthétisés dans la majorité des cas à partir de la colchicine elle-même. Les allocolchicinoides sont cependant plus accessibles et différentes voies de synthèse ont été développées récemment.[210]

Il est ainsi important de mettre au point de nouvelles méthodes de synthèse, de la colchicine et de ses analogues, plus efficaces et plus flexibles. Cela permettrait d'obtenir une plus grande diversité d'analogues formés et une meilleure compréhension du mécanisme d'action de la colchicine afin de découvrir de nouveaux anticancéreux.

[209] (a) Kerekes, P. ; Sharma, P. N. ; Brossi, A. ; Chignell, C. F. ; Quinne, F. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1204. (b) Brossi, A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2311.

[210] (a) Vorogushin, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2641. (b) Vorogushin, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6512. (c) Vorogushin, A. V. ; Predeus, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826. (d) Leblanc, M. ; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849. (e) Seganish, W. M. ; DeShong, P. *Org. Lett.*, à paraître.

Chapitre 6

Vers la synthèse d'analogues de la Colchicine par voie radicalaire

Vers la synthèse d'analogues de la Colchicine par voie radicalaire

I. STRATEGIE DE SYNTHESE 137

II. APPROCHE INTER-INTERMOLECULAIRE 138

III. APPROCHE INTER-INTRAMOLECULAIRE 143

III.1 ETUDE MODELE AVEC UN CYCLE A 6 CHAINONS 143
III.2 ETUDE MODELE AVEC UN CYCLE A 7 CHAINONS 149
III.3 APPLICATION A DES OLEFINES FONCTIONNALISEES 151

IV. CONCLUSION 157

I. Stratégie de synthèse

La chimie radicalaire des xanthates procède par transfert de groupe ce qui permet d'effectuer plusieurs additions radicalaires successives. La stratégie envisagée pour échafauder le squelette carboné de la colchicine utilise cette propriété pour former le cycle B à 7 chaînons. Ainsi, l'addition radicalaire d'un xanthate de benzyle sur une première oléfine, suivie d'une addition radicalaire sur une seconde oléfine endocyclique (qui servirait de précurseur au cycle C) donnerait accès au xanthate **I**. Une cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique permettrait alors de former le cycle à 7 chaînons souhaité (Schéma 6.1).

Deux approches différentes sont alors possibles concernant les deux additions radicalaires : soit une approche inter-intermoléculaire, soit une approche inter-intramoléculaire si les deux oléfines sont portées par la même molécule.

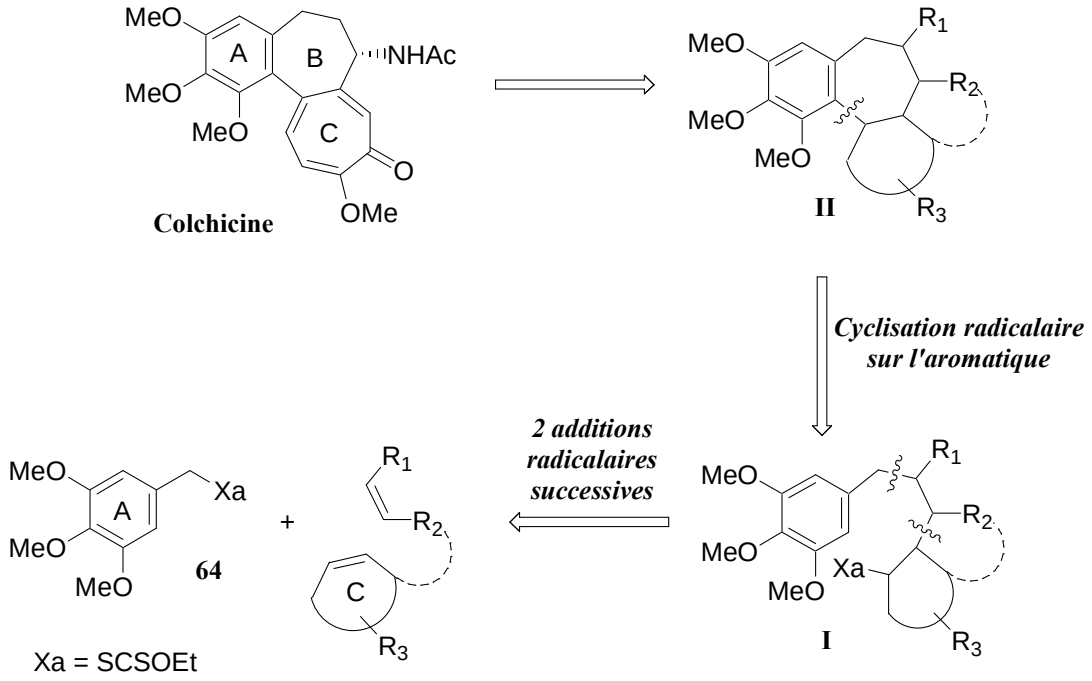


Schéma 6. 1 : Stratégie envisagée pour la synthèse du cycle B de la colchicine.

Une telle stratégie s'est révélée très efficace pour la synthèse d'α-tétralones par addition d'un xanthate d'acétophénone sur une oléfine suivie d'une cyclisation radicalaire sur l'aromatique.[245] Cette étape de cyclisation est difficile à réaliser avec les autres méthodes radicalaires, notamment avec les hydrures de tributylétain en raison d'une vitesse d'addition sur l'aromatique trop faible par rapport à la vitesse de réduction du radical. Cependant, cette réaction a rarement été utilisée pour former des cycles à 7 chaînons.

[245] Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

Cette méthode permettrait alors de pouvoir former très rapidement le cycle B de la colchicine. Elle présente également une grande flexibilité puisque les précurseurs des cycles A et C sont formés séparément ce qui devrait donner accès à des analogues variés.

II. Approche inter-intermoléculaire

Dans un premier temps, nous avons voulu tester la validité de la séquence réactionnelle envisagée pour la formation du cycle B. Ainsi, un premier essai a été effectué en utilisant des oléfines acycliques simples et commerciales.

Le xanthate de départ **64** a tout d'abord été synthétisé à partir du chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle par substitution nucléophile du chlore par le *O*-ethyl xanthate de potassium.

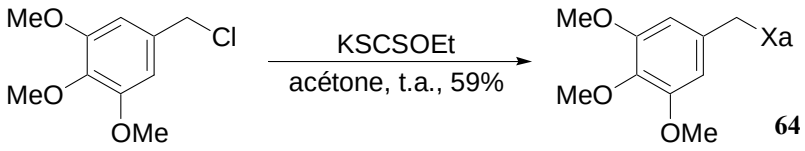


Schéma 6. 2 : Synthèse du xanthate de départ **64**.

La *N*-phénylmaléimide a alors été choisie pour la première addition radicalaire pour son caractère pauvre en électrons car le radical issu du xanthate de benzyle **64** a plutôt un caractère nucléophile. De plus, c'est une oléfine cyclique, ce qui devrait faciliter par la suite la cyclisation radicalaire en rigidifiant le système dans une position adéquate. L'oléfine utilisée pour la seconde addition radicalaire doit être, au contraire, plus riche en électrons car le xanthate formé est précurseur d'un radical à caractère électrophile, c'est pourquoi le pivalate de vinyle a été choisi.

La première addition s'est effectuée avec un très bon rendement de 80%. Deux équivalents de xanthate **64** ont dû être mis en réaction car dans les conditions stœchiométriques, un phénomène d'oligomérisation est observé. Cependant, l'excès de xanthate peut être récupéré lors de la purification et ainsi être recyclé. Pour la seconde addition radicalaire, l'oléfine, commerciale et peu onéreuse, est au contraire mise en excès pour faciliter l'addition radicalaire conduisant ainsi à l'adduit **65**, sous forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères, avec un bon rendement de 63%.

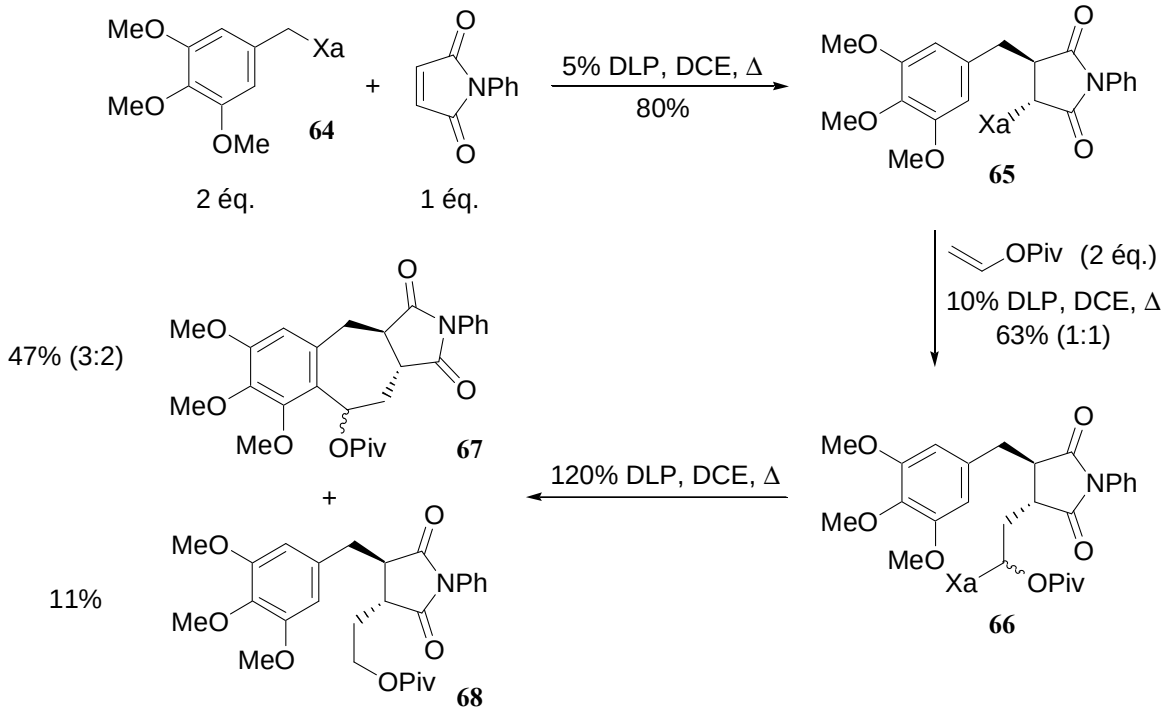


Schéma 6. 3 : Formation du cycle B à 7 chaînons par voie radicalaire.

Finalement, l'étape clé de cette stratégie, c'est-à-dire la cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique, a permis d'obtenir le produit cyclisé **67** souhaité sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement satisfaisant du fait de la difficulté de la réaction. Cependant, il s'accompagne de la formation du produit de réduction **68** du xanthate avec un rendement de 11%. Lors de cette étape radicalaire, l'utilisation de quantités stœchiométriques de peroxyde de lauroyle est nécessaire pour réaromatiser le système après l'addition du radical intermédiaire sur le noyau phényle (Schéma 6.4).

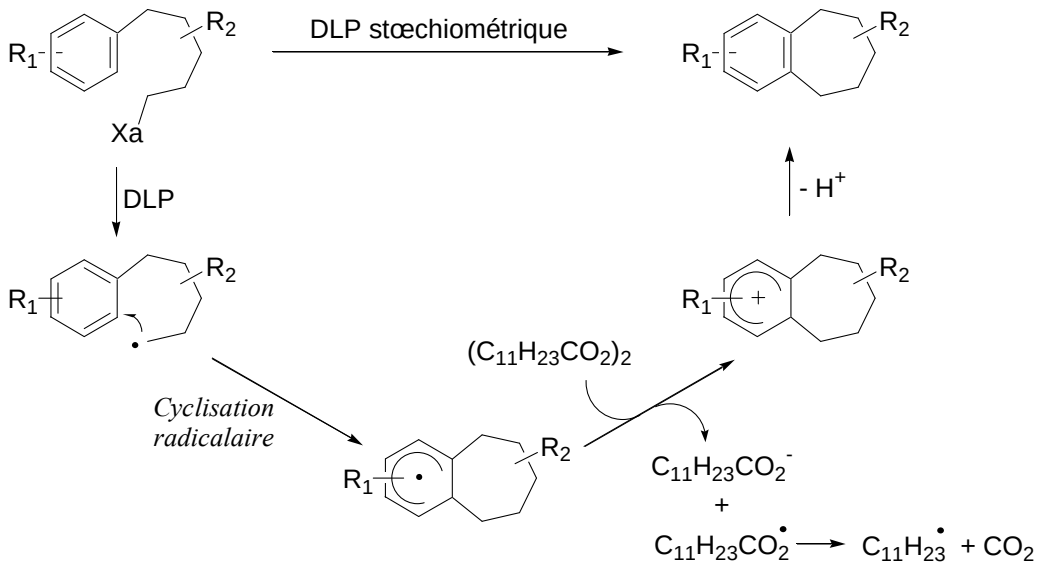


Schéma 6. 4 : Mécanisme de la cyclisation radicalaire sur l'aromatique.

Devant ces résultats très prometteurs, cette séquence réactionnelle a été renouvelée en employant cette fois-ci une oléfine cyclique pour la seconde étape radicalaire afin d'introduire un précurseur éventuel du cycle C. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Matthieu Papouin, un étudiant ayant effectué un stage au laboratoire.

L'oléfine cyclique **71** utilisée a été synthétisée par une cycloaddition [4+3] entre la 1,1,3,3-tétrabromoacétone (obtenue par bromation de l'acétone[246]) et le furane en présence d'un couple Zn(Ag), suivie de la réduction des atomes de brome par le chlorure d'ammonium en présence d'un couple Zn(Cu).[247]

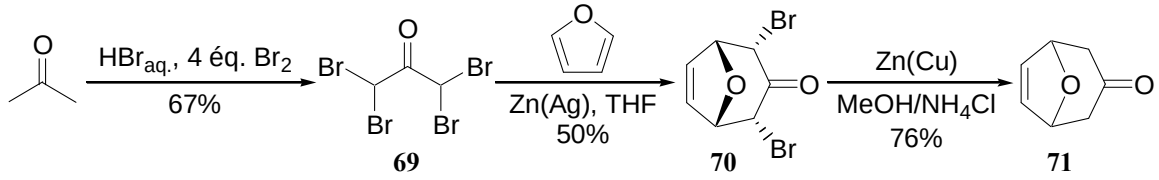


Schéma 6. 5 : Synthèse de l'oléfine cyclique **71**.

La réaction d'addition radicalaire entre cette oléfine **71** et le xanthate **65** permet d'obtenir le produit adduit sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères non séparables. Dans un premier temps, l'oléfine a été mise en excès mais en mettant au contraire le xanthate en excès, le rendement se trouve nettement amélioré (de 45% à 82%) et le xanthate peut être facilement récupéré lors de la purification par chromatographie. La dernière étape radicalaire permet alors d'obtenir le produit cyclisé **72** avec un rendement de 42% sous forme d'un seul diastéréoisomère avec, comme précédemment, la formation de 9% du produit de réduction **73** du xanthate (sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères).

Ainsi, en seulement trois étapes, il est possible d'accéder facilement au squelette tricyclique ABC de la colchicine. De plus, l'étape de cyclisation s'est révélée très sélective dans ce cas puisqu'un seul diastéréoisomère a été obtenu lors de cette réaction. La configuration relative du produit cyclisé a d'ailleurs été confirmée grâce à une analyse par diffraction des rayons X.

[246] (a) Rappe, C. *Acta. Chem. Scand.* **1962**, *16*, 2467. (b) Kim, H. ; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2195.
[247] Noyori, R. ; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163.

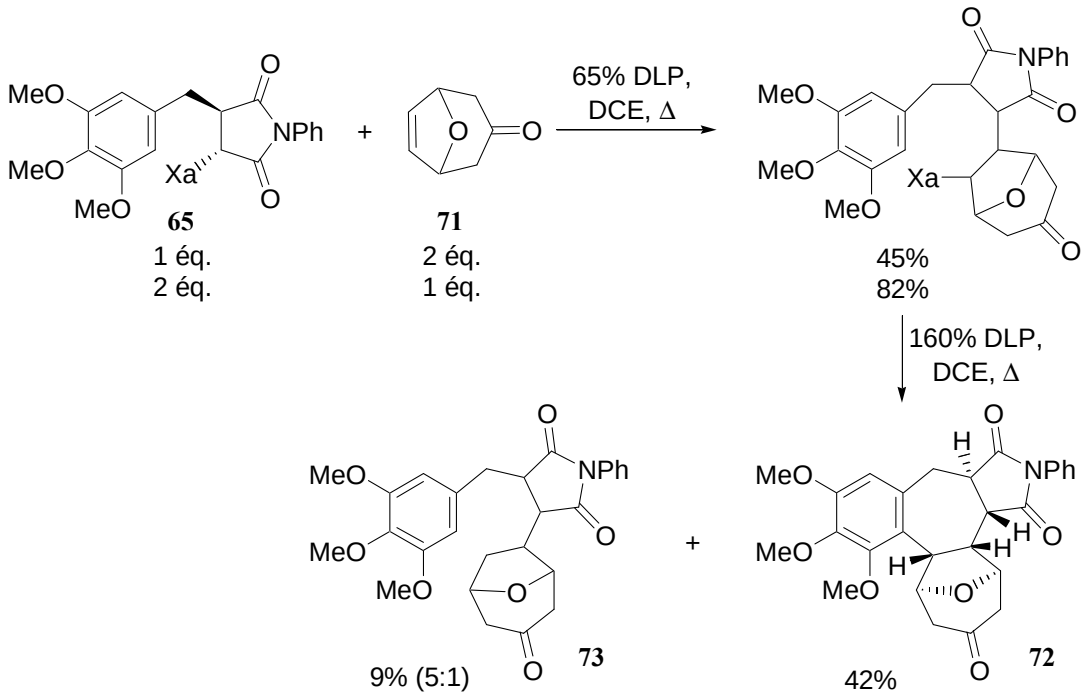


Schéma 6. 6 : Synthèse du système tricyclique ABC de la colchicine par l'approche inter-intermoléculaire.

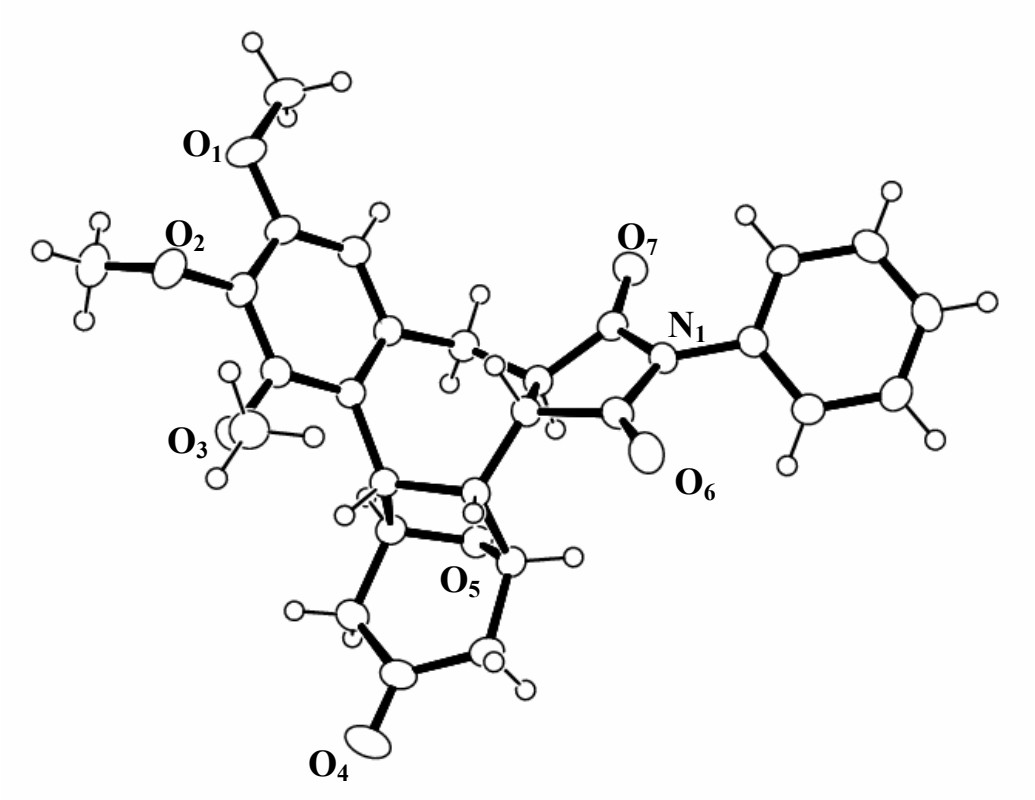


Schéma 6. 7 : Structure du produit cyclisé **72** obtenue par analyse par diffraction des rayons X.

Pour se rapprocher davantage de la structure de la colchicine, nous avons essayé de remplacer la *N*-phénylmaléimide par une oléfine terminale permettant ainsi de pouvoir introduire un substituant sur le cycle B uniquement en position 7. Cependant, tous nos essais utilisant des oléfines pauvres en électrons (méthylvinylcétone, acrylonitrile ou 3-acryloyl-oxaolidin-2-one) se sont révélés infructueux du fait de problèmes de polymérisation aisée avec ce type de molécules. Pour essayer de pallier ce problème, une oléfine riche en électrons a été ajoutée au milieu réactionnel dans l'espoir de capturer le radical intermédiaire et d'empêcher la polymérisation mais ce fut malheureusement sans succès.

Un essai a alors été effectué avec une oléfine riche en électrons : le pivalate de vinyle. Contre toute attente, le produit d'addition **74** a pu être obtenu avec un rendement de 48% et également une petite quantité de produit **75** issu de la dimérisation du radical benzylique engendré à partir du xanthate, montrant bien que cette réaction d'addition radicalaire n'est pas favorisée. Cependant, aucune addition radicalaire du xanthate **74** obtenu sur une seconde oléfine n'a pu être réalisée.

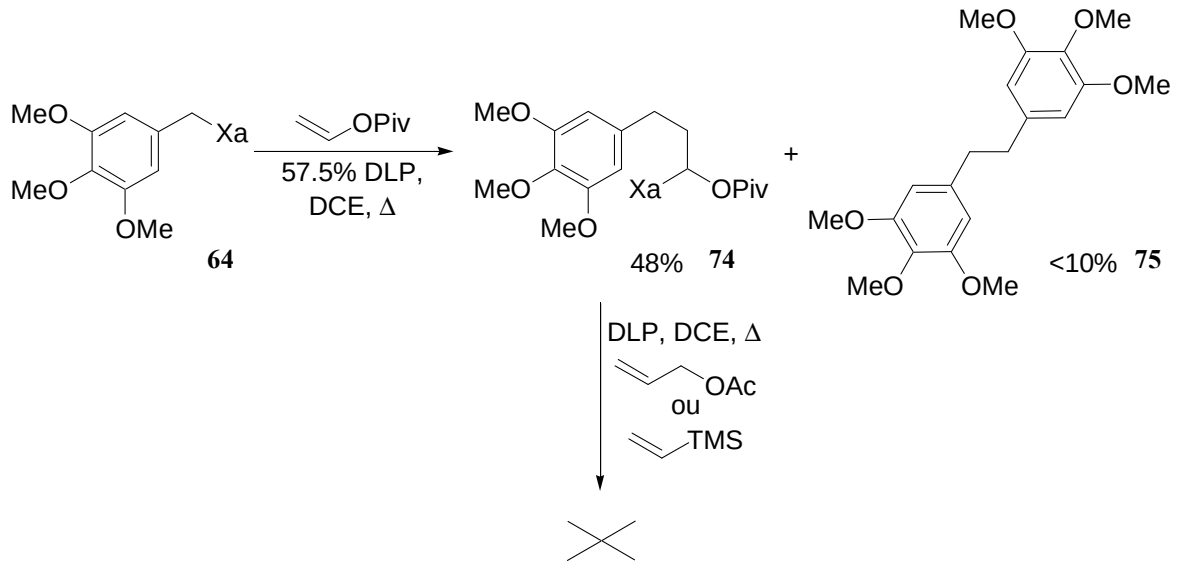


Schéma 6. 8 : Addition du xanthate **64** sur une oléfine riche en électrons.

Cette étude préliminaire montre donc que la stratégie envisagée permet effectivement de former le cycle B à 7 chaînons de la colchicine par voie radicalaire. Comparée à la réaction de Pschorr utilisée par Matsui lors de la synthèse de la colchicine, la dernière étape de formation du cycle B par une cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique est plus efficace dans notre cas puisque des rendements supérieurs à 40% sont obtenus contre 5% avec la méthode de

Matsui. Cela peut s'expliquer notamment par la moins grande flexibilité de notre système qui se trouve dans une configuration adéquate pour réaliser cette dernière étape de cyclisation radicalaire.

Ainsi, notre méthodologie donne accès très facilement à des analogues de la colchicine mais l'obtention de produits substitués uniquement sur la position 7 du cycle B et non sur la position 6 semble difficile. Une autre stratégie a donc été envisagée, reposant sur une approche inter-intramoléculaire concernant les deux additions radicalaires. En effet, si la seconde addition se fait de manière intramoléculaire, il ne devrait plus y avoir de problème de polymérisation et des oléfines terminales pourraient alors être utilisées pour la première addition.

III. Approche inter-intramoléculaire

Notre étude a donc été poursuivie dans le cas d'une approche inter-intramoléculaire, les deux oléfines étant portées par la même molécule. Afin d'introduire le cycle C, la seconde oléfine doit être endocyclique. La première oléfine, quant à elle, doit être terminale et appauvrie en électrons. Nous avons donc envisagé de synthétiser des oléfines liées par une fonction amide (cf. Schéma 6.9). Les acrylates étant connus pour polymériser facilement, la fonction ester a été écartée provisoirement.

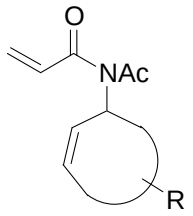


Schéma 6. 9 : Type d'oléfine envisagée pour l'approche inter-intramoléculaire.

III.1 Etude modèle avec un cycle à 6 chaînons

Dans un premier temps, nous avons choisi d'utiliser une oléfine portant un cycle à 6 chaînons, plus facile d'accès que les cycles à 7 chaînons.

L'oléfine de départ **77** a été synthétisée à partir de la cyclohex-2-ènylamine par acylation de l'amine avec le chlorure d'acryloyle suivie d'une acétylation. Pour cette dernière étape, les méthodes classiques se sont révélées peu efficaces puisqu'il s'agit ici d'acétyler un amide. Nous avons alors effectué la réaction au reflux de l'acétate d'isopropényle en présence

d'acide *para*-toluènesulfonique, méthode qui a fait ses preuves pour la synthèse d'amines diacétylées.[248]

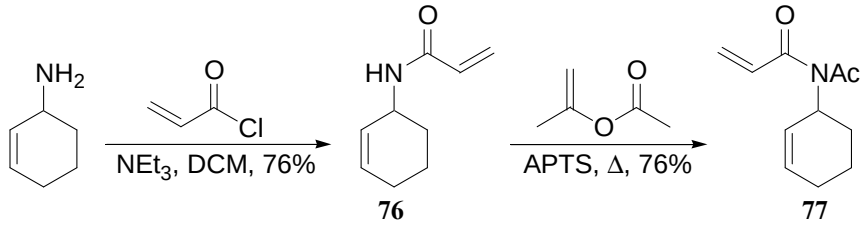


Schéma 6. 10 : Synthèse de l'oléfine **77**.

Dans les conditions radicalaires usuelles, cette oléfine réagit avec le xanthate **64** pour donner le produit d'addition-cyclisation **78** avec un bon rendement de 67%. Ce produit est obtenu sous la forme d'un mélange de trois diastéréoisomères dont un est majoritaire et séparable par chromatographie.

Cependant, lors de l'étape de cyclisation sur le noyau aromatique, le produit de cyclisation **79** n'est obtenu qu'avec un rendement de 33% avec formation de 14% de produit réduit **80**.

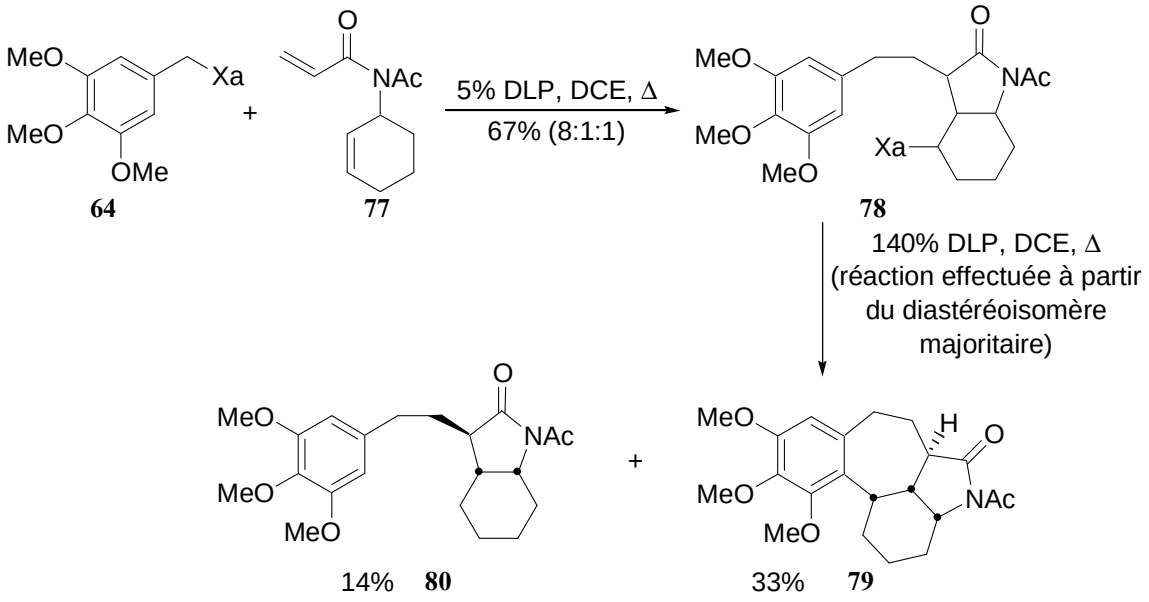


Schéma 6. 11 : Réaction radicalaire du xanthate **64** avec l'oléfine **77**.

Ce premier essai montre la viabilité de cette stratégie. Cependant, le rendement du produit cyclisé reste faible. Cela pourrait s'expliquer par la présence d'hydrogènes idéalement placés pour effectuer une abstraction d'hydrogène [1,5] intramoléculaire. Ainsi, le radical formé

[248] Inch, T. D. ; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1815.

initialement pourrait migrer en position benzylique. Dans ce cas, le radical est davantage stabilisé, ce qui pourrait favoriser cette réaction parasite qui conduit à la formation de produits secondaires et diminue le rendement du produit souhaité.

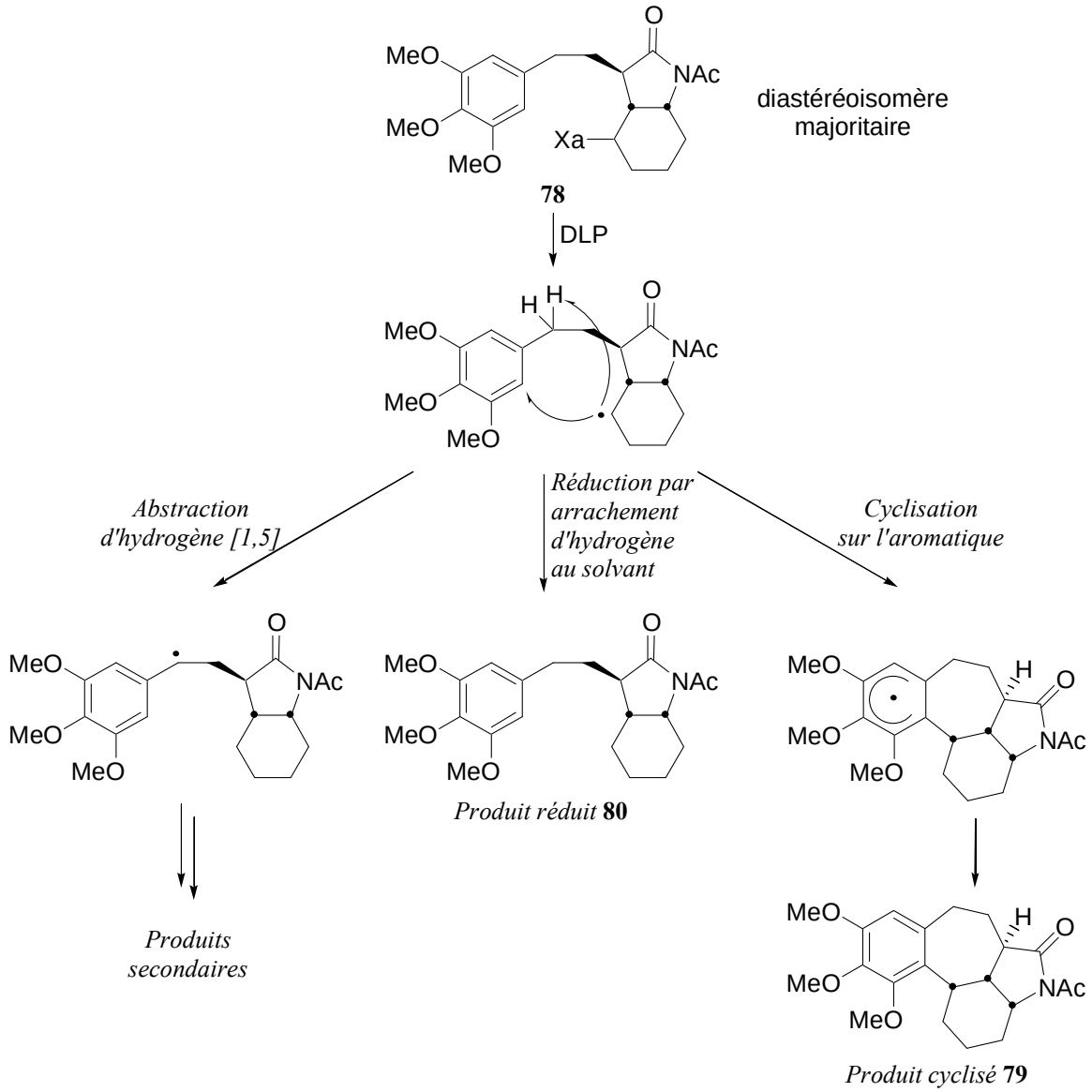


Schéma 6. 12 : Voies de réaction possibles pour la dernière étape radicalaire.

Pour pallier ce problème, la solution envisagée est de substituer la position benzylique par un groupement carbonyle, empêchant ainsi une réaction d'abstraction d'hydrogène [1,5] d'avoir lieu. Cela présente aussi l'avantage de rigidifier le système ce qui pourrait également favoriser la cyclisation radicalaire sur l'aromatique.

Cependant, la synthèse du xanthate d'acyle nécessaire est plus délicate car ces composés sont sensibles aux attaques nucléophiles. Ainsi, lors de la réaction de formation de ce xanthate, s'il

se trouve en présence d'un excès de sel de xanthogénate, ce dernier s'additionne sur le thiocarbonyle du xanthate pour générer le composé **III** et un thiocarboxylate. Celui-ci peut alors s'additionner sur le carbonyle du xanthate d'acyle pour donner le produit **IV** et un autre xanthogénate qui s'additionne de nouveau sur le xanthate d'acyle. Dans ces conditions, le xanthate est rapidement dégradé et seuls les produits **III** et **IV** sont obtenus.

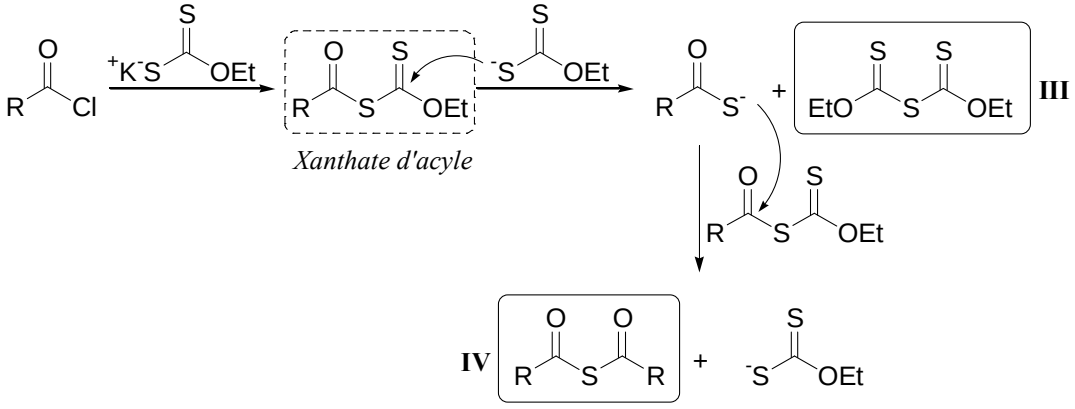


Schéma 6. 13 : Mécanisme de dégradation d'un xanthate d'acyle au cours de la réaction.

Dans les conditions réactionnelles habituelles de synthèse des xanthates par substitution nucléophile d'un halogène (cf. synthèse du xanthate de benzyle **64**), le xanthate dérivé d'un chlorure d'acyle se dégrade très rapidement. Cependant, en réalisant la réaction à 0 °C avec un léger défaut de sel de xanthate et en remplaçant l'acétone par de l'acétate d'éthyle, le xanthate d'acyle **81** souhaité est obtenu avec un très bon rendement et aucune réaction secondaire n'est observée.

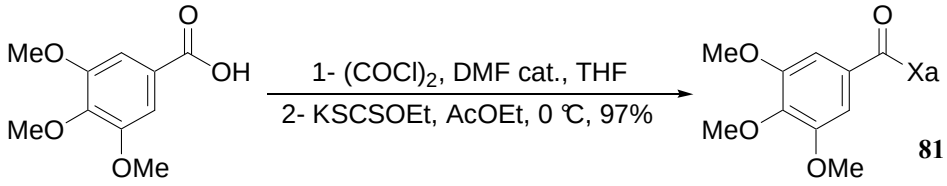


Schéma 6. 14 : Synthèse du xanthate d'acyle **81**.

Le xanthate d'acyle **81** obtenu est un peu moins réactif vis-à-vis de l'oléfine **77** que le xanthate de benzyle **64** initial puisque 35% de peroxyde de lauroyle doivent être ajoutés et le rendement est légèrement plus faible. Cependant, un seul diastéréoisomère est obtenu dans ce cas. Lors de la cyclisation, le produit cyclisé **83** est obtenu avec un bon rendement sous forme d'un seul diastéréoisomère et aucun produit de réduction n'est obtenu ce qui conforte les

suppositions précédentes et montre bien l'importance de l'absence d'hydrogènes en position benzylique pour cette dernière étape.

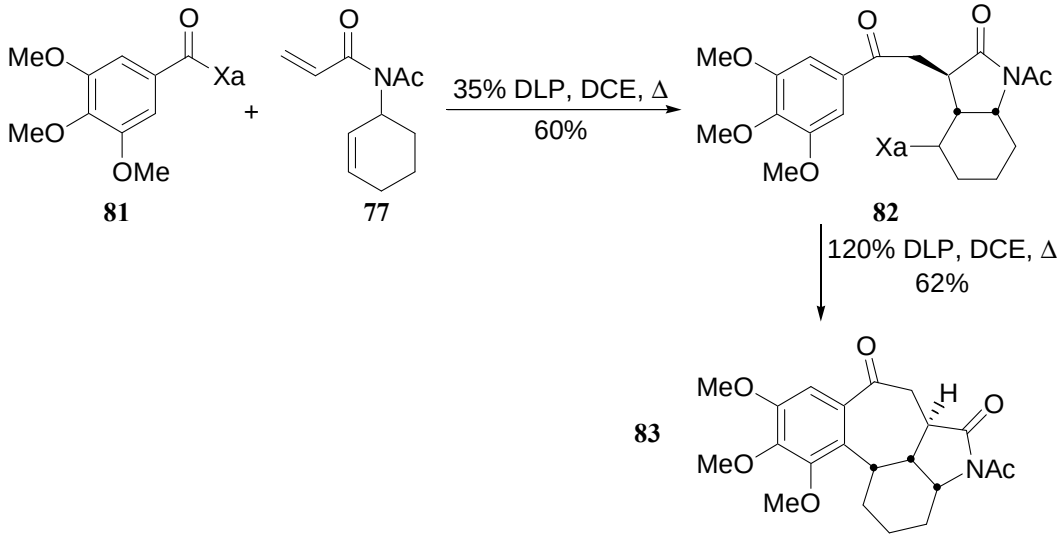


Schéma 6. 15 : Réaction radicalaire entre le xanthate **81** et l'oléfine **77**.

La configuration relative du produit **83** a été déterminée par une analyse par diffraction des rayons X ce qui nous a permis de confirmer également la stéréochimie relative du composé **79** par comparaison des spectres RMN.

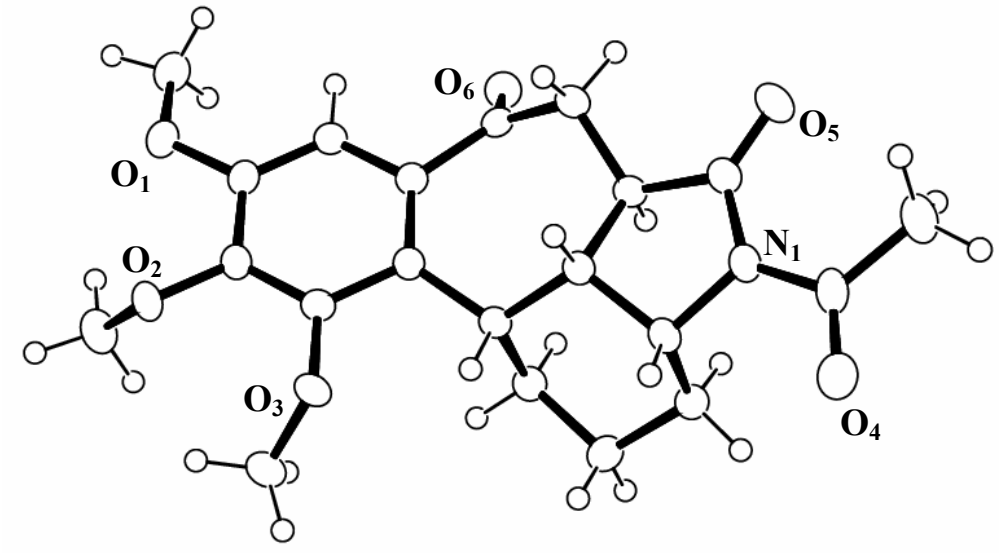
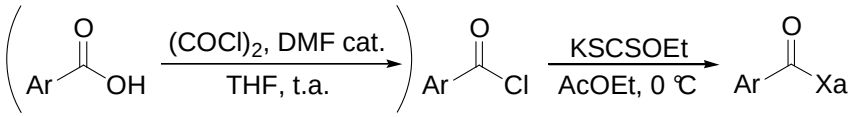


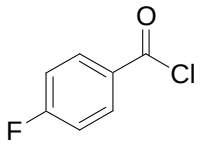
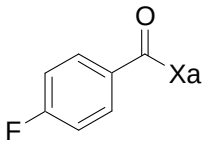
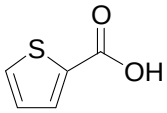
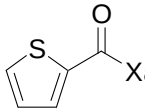
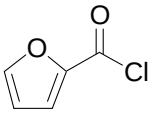
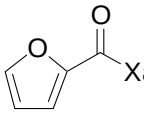
Schéma 6. 16 : Structure du produit cyclisé **83** obtenue par analyse par diffraction des rayons X.

Devant ces résultats encourageants, nous avons remplacé le noyau phényle par d'autres cycles aromatiques dont des hétéroaromatiques afin d'évaluer les limitations de cette séquence réactionnelle.

La méthode de synthèse des xanthates d'acyle, développée précédemment, s'est révélée tout aussi efficace pour ces composés (cf. Tableau 6.1).

Tableau 6. 1 : Synthèse des xanthates d'acyle.

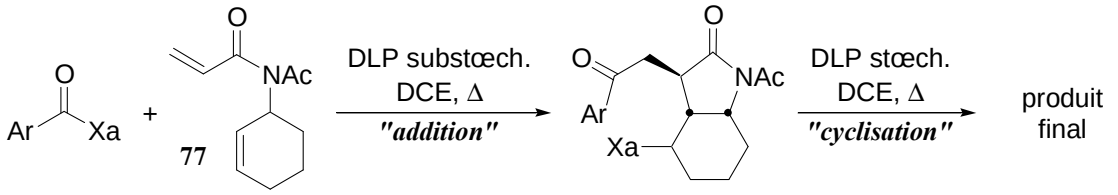


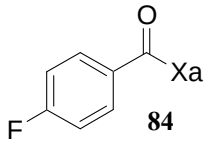
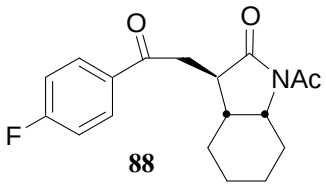
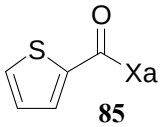
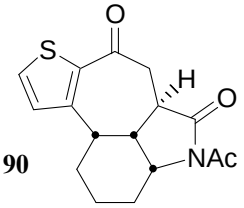
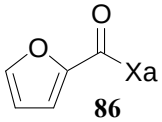
Entrée	Réactif de départ	Xanthate obtenu		Rendement
1			**84**	91%
2			**85**	95%
3			**86**	94%

Lorsque ces xanthates d'acyle sont mis en réaction avec l'oléfine **77** dans les conditions radicalaires habituelles, la première étape d'addition-cyclisation conduit, dans tous les cas, au produit souhaité et toujours sous forme d'un seul diastéréoisomère. Cependant seul le dérivé du thiophène permet d'accéder au produit de cyclisation. Lorsque le noyau aromatique est substitué par un fluor, seul le produit de réduction a pu être isolé alors que dans le cas du dérivé du furane, le produit se dégrade (cf. Tableau 6.2).

Ces premiers résultats montrent que seule la dernière étape de cyclisation radicalaire est limitante dans la séquence réactionnelle. Ainsi, pour obtenir le produit cyclisé, les aromatiques peuvent être substitués par des groupements électrodonneurs (méthoxy) mais pas par des groupements électroattracteurs (fluor). Des hétéroaromatiques avec un caractère aromatique marqué (cas du thiophène) peuvent également être utilisés.

Tableau 6. 2 : Réactions radicalaires des xanthates d'acyle avec l'oléfine **77**.



Entrée	Xanthate	Rendement "addition"	Produit final obtenu	Rendement "cyclisation"
1	 **84**	45% (35% de DLP ajouté) **87**	 **88**	21% (140% de DLP ajouté)
2	 **85**	33% (35% de DLP ajouté) **89**	 **90**	42% (100% de DLP ajouté)
3	 **86**	28% (25% de DLP ajouté) **91**	dégradation	—

III.2 Etude modèle avec un cycle à 7 chaînons

Le cycle C de la colchicine étant un cycle à 7 chaînons, il est important de savoir si cette séquence réactionnelle radicalaire reste aussi efficace en remplaçant le cyclohexène de l'oléfine de départ par un cycloheptène.

L'oléfine nécessaire a donc été synthétisée à partir du cycloheptène. La bromation[249] en position allylique suivie de l'hydrolyse[250] du composé bromé conduisent au cyclohepten-3-ol **92**. L'addition de cet alcool sur le trichloroacétonitrile suivie d'un réarrangement d'Overman[251] permet d'obtenir le produit **93**. La déprotection de l'amine suivie d'une acylation par le chlorure d'acryloyle et d'une acétylation conduit finalement à l'oléfine **95** désirée.

[249] Cope, A. C. ; Liss, T. A. ; Wood, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6287.
[250] Heap, N. ; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 164.
[251] (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218. (c) Donohoe, T. J. ; Blades, K. ; Moore, P. R. ; Waring, M. J. ; Winter, J. J. ; Helliwell, M. ; Newcombe, N. J. ; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946.

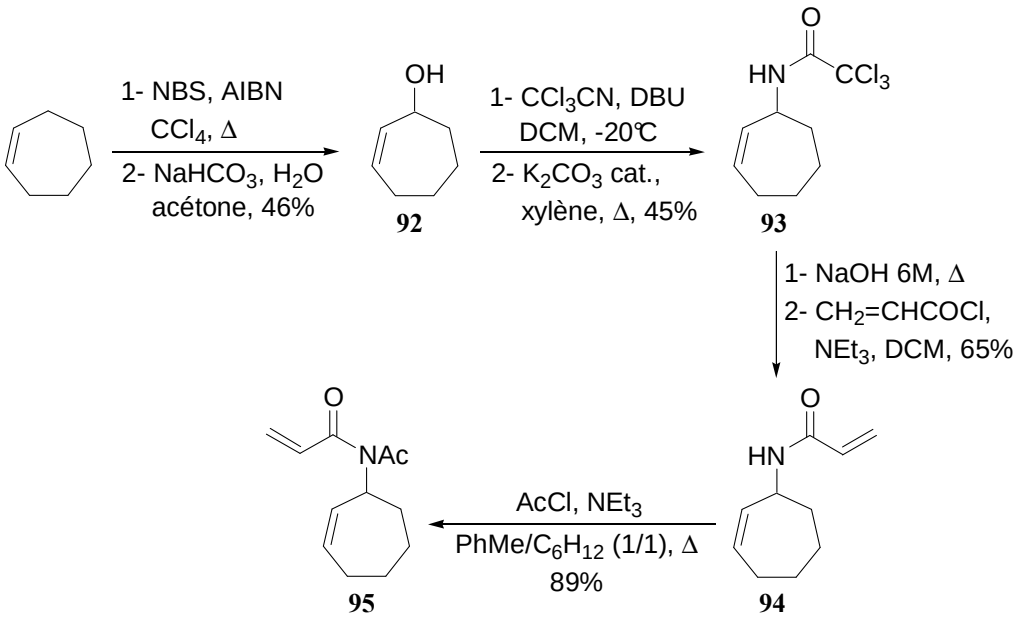
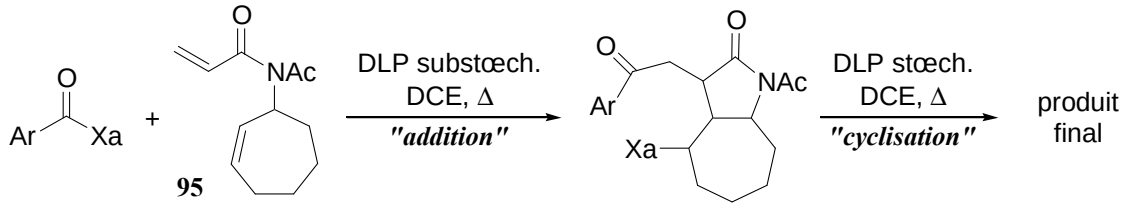


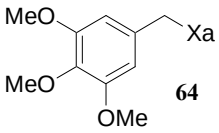
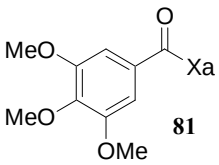
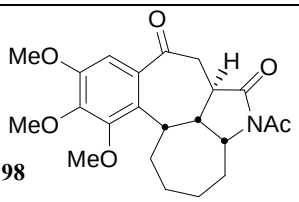
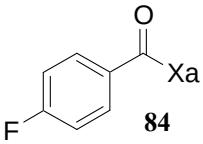
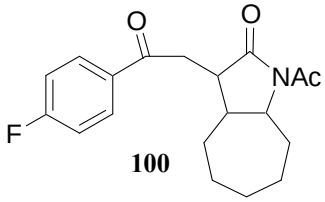
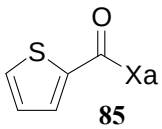
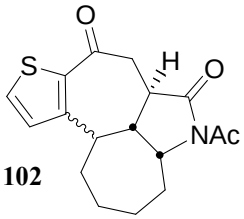
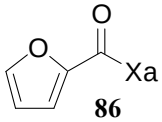
Schéma 6. 17 : Synthèse de l'oléfine **95**.

Cette oléfine **95** a ensuite été mise en réaction avec les xanthates utilisés précédemment dans les conditions radicalaires habituelles. Dans tous les cas, le produit d'addition-cyclisation est obtenu facilement sous forme d'un seul diastéréoisomère, sauf dans le cas du xanthate de benzyle **64** (entrée 1 du tableau 6.3) où un mélange de trois diastéréoisomères **96** est obtenu, dont un est majoritaire et séparable par chromatographie.

Contrairement aux cas précédents, il est impossible d'obtenir le produit de cyclisation avec l'adduit **96** et aucun autre produit n'a pu être isolé (entrée 1 du tableau 6.3). De même, dans le cas d'un cycle furanique, le xanthate se dégrade (entrée 5 du tableau 6.3) et lorsque l'aromatique est substitué par un fluor, seul le produit de réduction **100** est obtenu (entrée 3 du tableau 6.3). Ainsi, seuls les adduits dérivés du 3,4,5-trimethoxybenzoyle et du thiophène donnent accès aux produits de cyclisation (entrées 2 et 4 du tableau 6.3). Etrangement, si dans le premier cas un seul diastéréoisomère est obtenu, un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères (séparables par recristallisation dans le méthanol mais pas par chromatographie) est obtenu dans le second cas.

Tableau 6. 3 : Résultats obtenus avec l'oléfine **95**.



Entrée	Xanthate	Rendement "addition"	Produit final obtenu	Rendement "cyclisation"
1	 **64**	74% (86:7:7) (7,5% de DLP ajouté) **96**	dégradation	—
2	 **81**	51% (50% de DLP ajouté) **97**	 **98**	89% (120% de DLP ajouté)
3	 **84**	63% (30% de DLP ajouté) **99**	 **100**	51% (120% de DLP ajouté)
4	 **85**	61% (40% de DLP ajouté) **101**	 **102**	88% (1:1) (180% de DLP ajouté)
5	 **86**	53% (35% de DLP ajouté) **103**	dégradation	—

III.3 Application à des oléfines fonctionnalisées

Nous avons alors voulu appliquer cette séquence réactionnelle radicalaire à des oléfines diversement fonctionnalisées.

III.3.1 Cas de l'oléfine 109

Une oléfine possédant un pont oxygéné a d'abord été utilisée car ce dernier pourrait être ouvert par la suite pour donner accès à un cycle aromatique, d'où l'intérêt d'un tel substrat dans le cadre de la synthèse d'analogues de la colchicine.

Ainsi, à partir de l'alcool furfurylique, une réaction d'Achmatowicz conduit à la pyranone **104**[252] puis une cycloaddition [3+2] avec le vinyléthyléther[253] donne accès à la cycloheptenone pontée **105**. La réduction dans les conditions de Luche conduit alors à l'alcool allylique **106**. Celui-ci est transformé en amine allylique par une réaction de Mitsunobu conduisant à l'azoture **107** suivie d'une réduction de Staudinger. L'acylation de l'amine par le chlorure d'acryloyle puis son acétylation conduisent à l'oléfine **109** souhaitée.

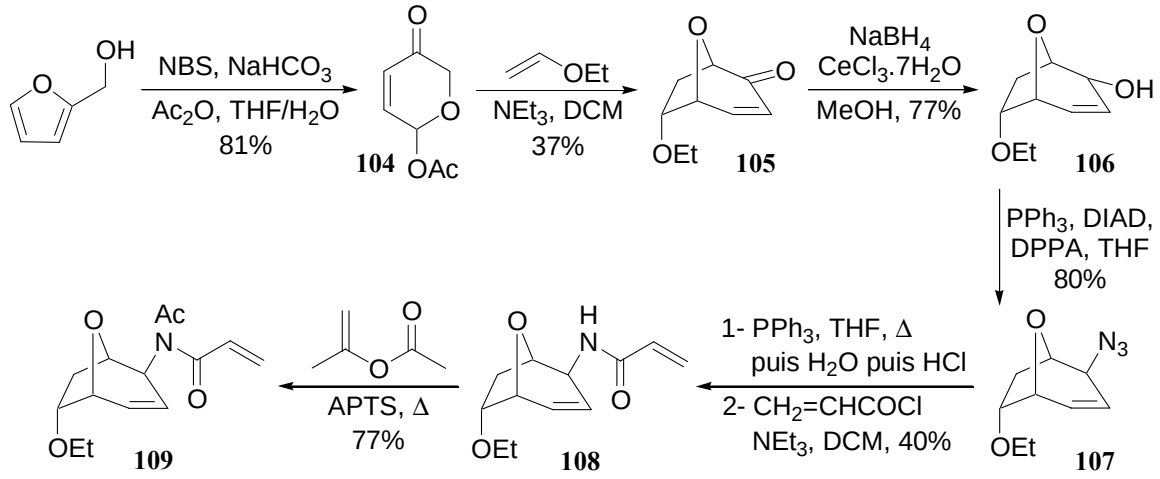


Schéma 6. 18 : Synthèse de l'oléfine pontée **109**.

Cependant, cette oléfine s'est révélée instable thermiquement et n'a pu être utilisée dans les conditions radicalaires habituelles puisque la réaction se fait au reflux du 1,2-dichloroéthane. Pour pouvoir effectuer la réaction radicalaire à température ambiante, un mélange triéthylborane/oxygène a donc été utilisé comme amorce radicalaire car il permet de travailler à basse température et a déjà démontré son efficacité lors de réactions radicalaires utilisant des xanthates.[254]

Si aucune réaction n'a eu lieu avec le xanthate de benzoyle **81**, le produit d'addition-cyclisation a pu être obtenu avec un rendement de 35% dans le cas du xanthate de

[252] (a) Achmatowicz, O. ; Bukowski, P. ; Szechner, B. ; Zwierzchowska, Z. ; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973. (b) Caddick, S. ; Khan, S. ; Frost, L. M. ; Smith, N. J. ; Cheung, S. ; Pairaudeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953.

[253] Sammes, P. G. ; Street, L. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 1261.

[254] (a) Legrand, N. *Thèse de doctorat* **2001**, Ecole Polytechnique. (b) Charrier, N. ; Gravestock, D. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, à paraître.

benzyle **64** avec formation également de 21% du dimère **75**. En effet, le xanthate de benzyle **64** a déjà montré sa plus grande réactivité dans cette première étape radicalaire. Malheureusement, le produit de cyclisation sur le noyau aromatique n'a pu être obtenu par la suite ce qui reste cependant en accord avec les résultats obtenus précédemment.

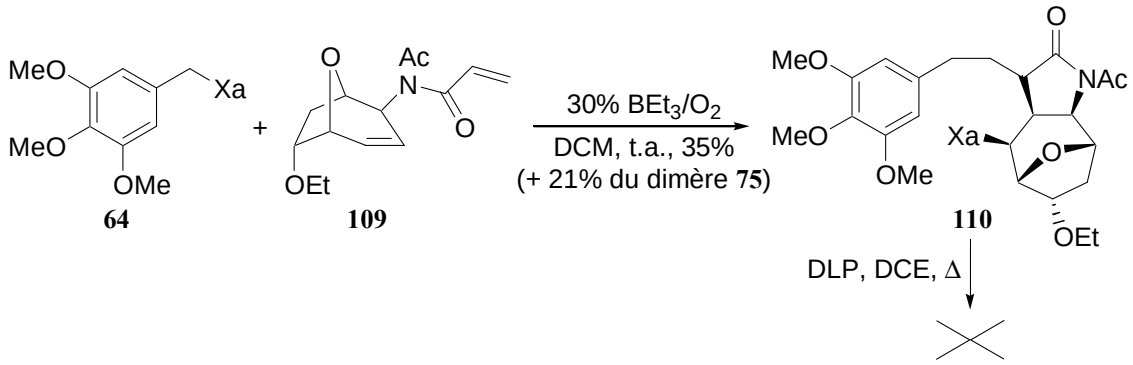


Schéma 6. 19 : Réaction radicalaire entre le xanthate **64** et l'oléfine **109**.

Possédant l'alcool allylique **106**, nous avons voulu effectuer également un essai de réaction radicalaire en utilisant un acrylate à la place de l'acrylamide. L'oléfine correspondante **111** a été obtenue facilement par acylation de l'alcool avec le chlorure d'acryloyle.

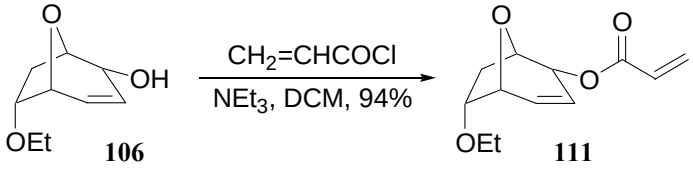


Schéma 6. 20 : Synthèse de l'oléfine **111**.

Cette oléfine a été mise en réaction avec le xanthate de benzoyle **81** dans les conditions radicalaires habituelles donnant un mélange complexe de produits. Cependant, dans le cas du xanthate de benzyle **64**, le produit d'addition sur l'acrylate a pu être isolé ainsi que le produit de diaddition. Ainsi, malgré l'encombrement de l'oléfine, un phénomène d'oligomérisation est observé et aucun produit d'addition suivie de la cyclisation sur l'oléfine endocyclique n'est obtenu. Après isolement du produit de monoaddition, celui-ci a été remis en réaction dans les conditions radicalaires, pour forcer la cyclisation mais sans succès montrant bien la difficulté d'utilisation des acrylates (à la place des acrylamides) pour cette réaction de formation du cycle B de la colchicine par voie radicalaire.

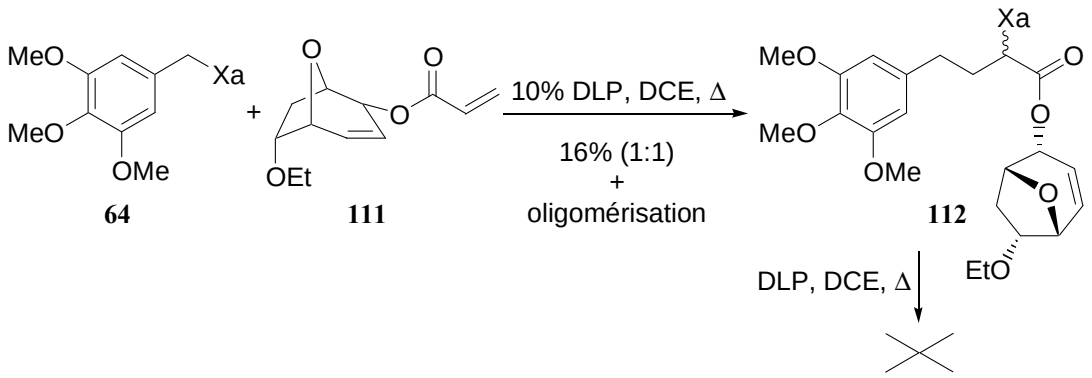


Schéma 6. 21 : Essai de réaction radicalaire entre le xanthate **64** et l'oléfine **111**.

III.3.2 Cas de l'oléfine 117

Une autre oléfine comportant des groupements acétates a aussi été testée. Cette oléfine a été synthétisée à partir du cycloheptatriène. Une époxydation suivie d'une réduction permet d'obtenir dans un premier temps le cycloheptadienol **113**.[255] Une réaction d'hétéro Diels-Alder avec un composé nitroso[133] préparé *in situ* conduit à l'adduit **114**, qui donne accès au composé **115** après réduction de la liaison N-O par l'hexacarbonyle de molybdène en présence d'eau.[256] Ce produit est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 9:2. Une recristallisation dans le méthanol permet alors d'obtenir l'isomère majoritaire **115** pur. Le carbamate est ensuite déprotégé en milieu basique puis l'amine libérée est acylée par le chlorure d'acryloyle et les alcools sont acétylés pour donner le composé **116**. L'oléfine finale **117** est enfin obtenue par acétylation de l'amide.

[255] Justice, D. E. ; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11977.
[256] Cicchi, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. ; Guarna, A. ; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351.

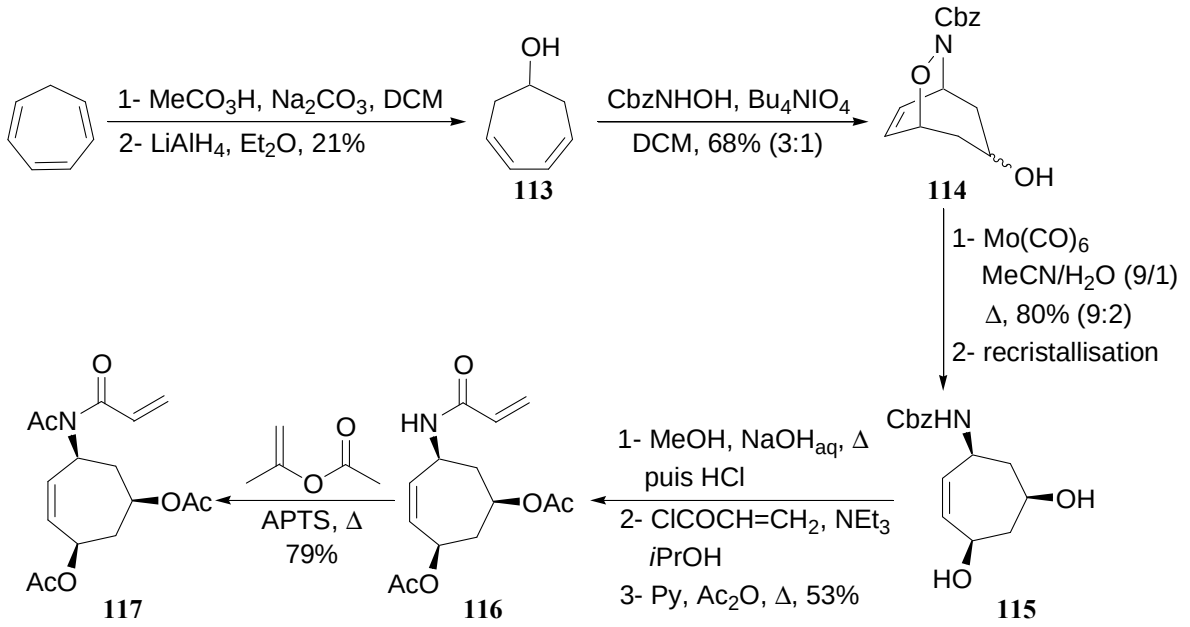


Schéma 6. 22 : Synthèse de l'oléfine **117**.

Cette oléfine a été mise en réaction avec le xanthate de benzoyle **81** dans les conditions radicalaires habituelles. L'adduit d'addition-cyclisation **118** a été obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère mais avec un rendement de seulement 26% du fait de la dégradation partielle de l'oléfine dans les conditions de la réaction. Des tentatives d'amélioration du rendement de la réaction ont été réalisés en effectuant la réaction radicalaire à température ambiante en utilisant un mélange triéthylborane/oxygène comme amorce radicalaire ou en ajoutant 2 équivalents d'anhydride acétique au milieu réactionnel pour éviter la perte éventuelle des groupement acétates mais ce fut malheureusement sans succès. Faute de temps, nous n'avons pas été plus avant dans cette optimisation.

Cependant, lors de l'étape de cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique, le produit cyclisé **119** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un très bon rendement de 72% montrant toute l'efficacité de cette stratégie. La configuration relative de ce produit a alors été confirmée par une analyse par diffractions des rayons X.

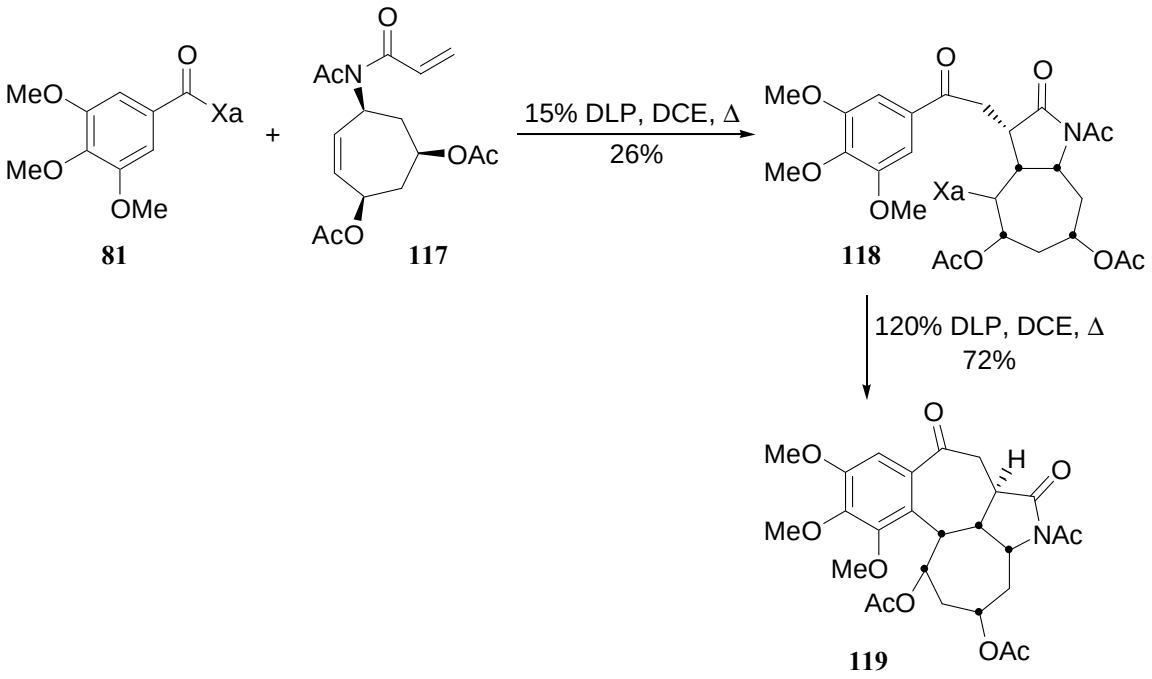


Schéma 6. 23 : Réaction radicalaire entre le xanthate **81** et l'oléfine **117**.

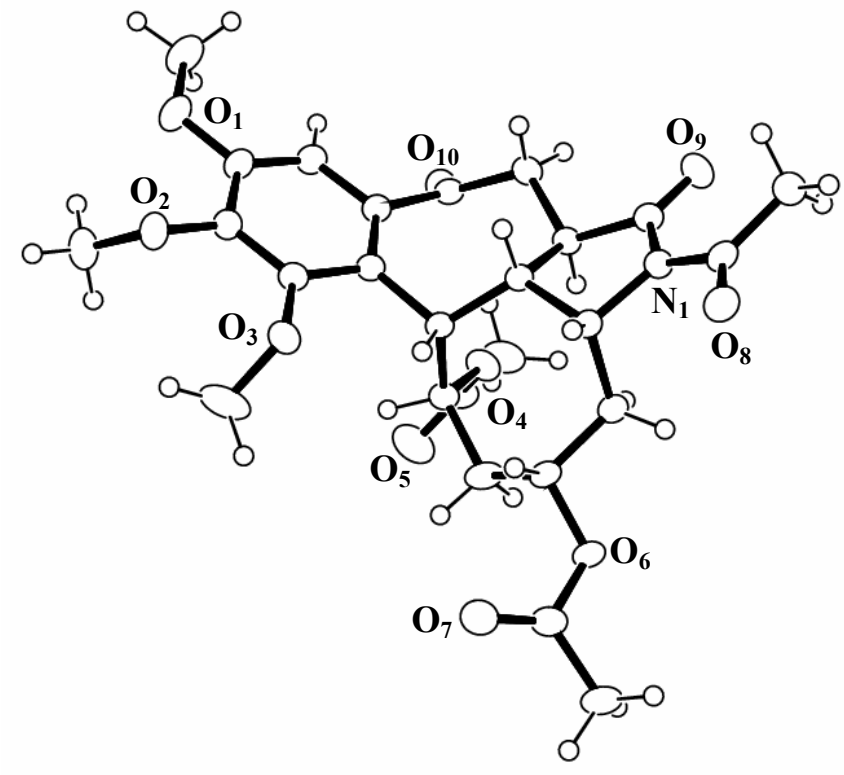


Schéma 6. 24 : Structure du produit cyclisé **119** obtenue par analyse par diffractions des rayons X.

IV. Conclusion

La stratégie développée permet de former simplement en deux ou trois étapes (selon l'approche utilisée) le cycle B de la colchicine avec une excellente stéréosélectivité. Grâce à cette méthode, il est possible de modifier facilement le cycle aromatique A en le remplaçant par des phényles substitués par des groupements électrodonneurs ou encore des hétéroaromatiques comme le thiophène. Cependant, d'autres aromatiques pourraient être envisagés.

De plus, la séquence réactionnelle fonctionne aussi bien avec des oléfines cycliques (précurseurs du cycle C) à 6 chaînons qu'à 7 chaînons avec cependant des résultats légèrement meilleurs dans le dernier cas du fait de la plus grande flexibilité de ce cycle.

Cette grande souplesse de synthèse pourrait permettre par la suite l'accès à des analogues variés de la colchicine après aménagement fonctionnel, ce qui reste d'une grande importance pour la recherche de nouveaux anticancéreux.

De plus, bien que la dernière étape de cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique ait montré son efficacité pour la formation du cycle B de la colchicine, une variante ionique, basée sur une réaction de Pummerer intramoléculaire,[257] pourrait être envisagée. Dans ce cas, même les produits dérivés d'un xanthate de benzyle pourraient être utilisés car la présence d'hydrogènes benzyliques ne serait plus un problème. Cela donnerait accès à d'autres types d'analogues possédant un groupement thioalkoxy en position 12a qui faciliterait la fonctionnalisation de la molécule par la suite.

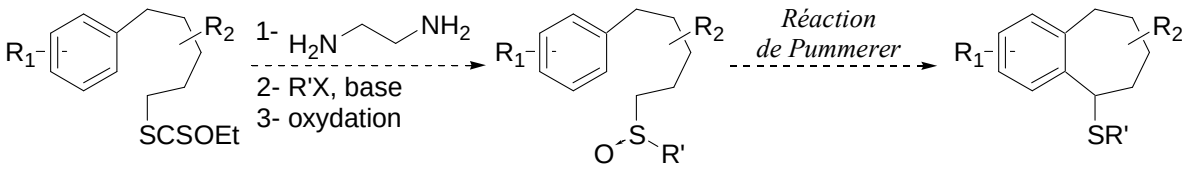


Schéma 6. 25 : Variante ionique pour l'étape de cyclisation sur le noyau aromatique.

[257] Padwa, A. ; Gunn, D. E. Jr ; Osterhout, M. H. *Synthesis* **1997**, 1353.

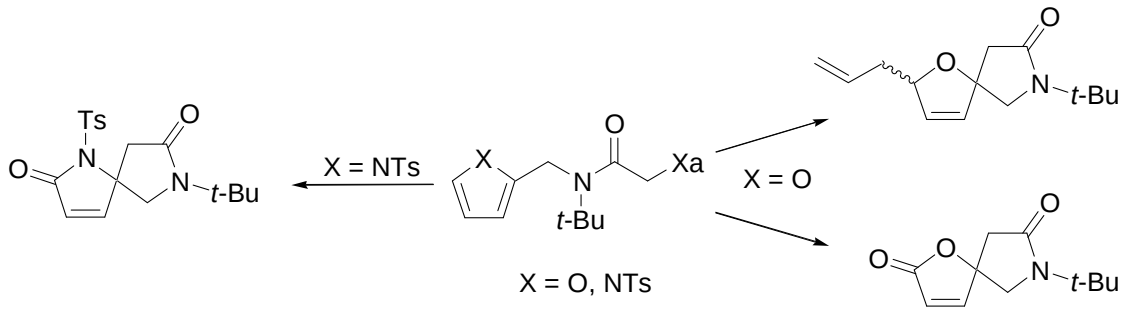
CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les études menées au cours de cette thèse nous ont permis de mettre en évidence la puissance de la chimie radicalaire des xanthates notamment pour effectuer des réactions réputées difficiles dans d'autres conditions.

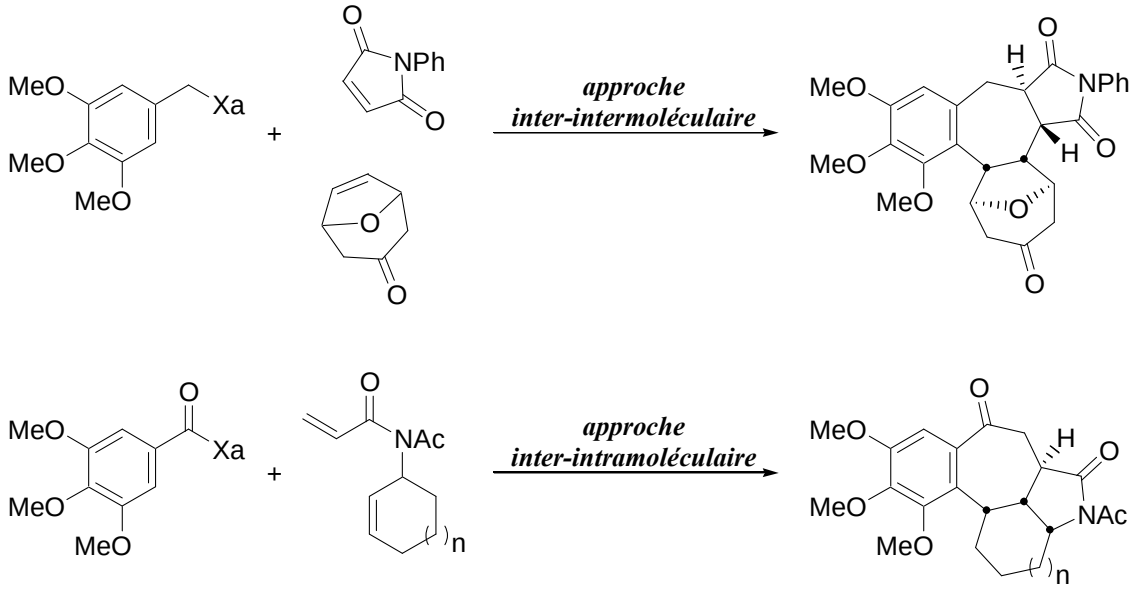
Ainsi, nous avons développé une nouvelle méthodologie de synthèse de γ-spirolactone-spirolactames par une cyclisation radicalaire selon un mode *ipso* sur le furane, réaction encore peu étudiée jusqu'à présent, suivie d'une oxydation de l'acétal cyclique formé. Cette réaction de cyclisation présente l'originalité d'allier à la fois la chimie radicalaire et la chimie ionique et révèle le double rôle que peut jouer le peroxyde de lauroyle en tant qu'amorce radicalaire ou oxydant. De plus, le produit obtenu est hautement fonctionnalisable et peut donner accès à d'autres structures que les lactones comme il a déjà été démontré.
Cette méthodologie a également prouvé son efficacité pour la synthèse d'un γ- spirolactame par l'utilisation d'un pyrrole idéalement substitué sur l'azote à la place du furane.



Synthèse de composés spirocycliques par spirocyclisation radicalaire sur un hétéroaromatique.

Cette nouvelle réaction offre encore de nombreuses perspectives et pourrait être étendue à la synthèse d'autres motifs structuraux spiraniques en modifiant la chaîne latérale portant la fonction xanthate, notamment en remplaçant la fonction amide par un autre groupement fonctionnel ou en allongeant la chaîne carbonée. Cela pourrait alors donner accès à des γ-spirolactones liées à d'autres cycles (comportant un hétéroatome ou non) de taille variée.

De plus, la chimie radicalaire des xanthates a pu être appliquée avec succès à la formation du cycle B à 7 chaînons de la colchicine en vue de synthétiser des analogues. Pour cela, une séquence réactionnelle impliquant deux additions radicalaires successives d'un xanthate sur une oléfine suivie d'une cyclisation radicalaire sur le noyau aromatique a été utilisée. Deux approches différentes concernant les deux additions radicalaires (inter-intermoléculaire ou inter-intramoléculaire si les deux oléfines sont portées par la même molécule) ont permis d'accéder à des analogues différemment substitués.



Exemples d'analogues de la Colchicine obtenus.

Cette étude a notamment permis de montrer l'importance de l'absence d'hydrogènes en position benzylique lors de la cyclisation radicalaire car dans ce cas, une réaction d'abstraction d'hydrogène [1,5] peut avoir lieu et rentrer en concurrence avec la réaction de cyclisation souhaitée. Cela explique notamment la difficulté de formation de cycles à 7 chaînons par une telle réaction comparée à la synthèse des cycles à 6 chaînons.

Cette stratégie présente de plus l'avantage d'une grande flexibilité puisque les précurseurs des cycles A et C peuvent être formés séparément, ce qui est d'un grand intérêt pour la synthèse d'analogues variés.

PARTIE

EXPERIMENTALE

SOMMAIRE

I. GENERALITES 167

I.1 ABREVIATIONS 167
I.1.1 UNITES 167
I.1.2 GROUPEMENTS ET MOLECULES CHIMIQUES 167
I.1.3 AUTRES ABREVIATIONS 168
I.2 PURIFICATION DES SOLVANTS ET DES REACTIFS 168
I.3 CHROMATOGRAPHIE 169
I.4 APPAREILLAGE D'ANALYSE UTILISE 169

II. RECAPITULATIF DES MOLECULES 171

III. SYNTHESE DES COMPOSES SPIROCYCLIQUES 178

III.1 SYNTHESE DES PRECURSEURS 178
III.2 SYNTHESE DES HALOGENOACETAMIDES 186
III.3 SYNTHESE DES XANTHATES 198
III.4 SPIROCYCLISATION 208
III.5 OXYDATION DE L'ACETAL 218
III.6 AUTRE REACTION SUR L'ACETAL 228

IV. SYNTHESE DES ANALOGUES DE LA COLCHICINE 230

IV.1 SYNTHESE DES XANTHATES 230
IV.2 SYNTHESE DES OLEFINES 233
IV.2.1 SYNTHESE DE L'OLEFINE 71 233
IV.2.2 SYNTHESE DE L'OLEFINE 77 235
IV.2.3 SYNTHESE DE L'OLEFINE 95 237
IV.2.4 SYNTHESE DES OLEFINES 109 **ET** 111 240
IV.2.5 SYNTHESE DE L'OLEFINE 117 245
IV.3 REACTIONS D'ADDITION RADICALAIRE 250
IV.4 REACTIONS DE "CYCLISATION RADICALAIRE SUR L'AROMATIQUE" 265

V. ANALYSES STRUCTURALES PAR DIFFRACTION DES RAYONS X 278

V.1 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DU COMPOSE 72 278
V.2 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DU COMPOSE 83 279
V.3 DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES DU COMPOSE 119 280

I. Généralités

I.1 Abréviations

I.1.1 Unités

°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
g, mg	Gramme, milligramme
h	Heure
Hz, MHz	Hertz, mégaHertz
mL, µL	Millilitre, microlitre
m/z	Unité de charge de masse par charge élémentaire
min	Minute
mol, mmol	Mole, millimole
ppm	Partie par million

I.1.2 Groupements et molécules chimiques

Ac	Acétyle
ACCN	Azo-bis-cyclohexanecarbonitrile
ACS	Acide camphresulfonique
AIBN	2,2'-Azo-bis-isobutyronitrile
*i*Am	*iso*Amyle (*iso*pentyle)
*t*Am	*tert*-Amyle (*tert*-pentyle)
APTS	Acide *p*-toluènesulfonique
Ar	Aromatique
Boc	*tert*-Butoxycarbonyle
t-Bu	*tert*-Butyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
*m*CPBA	Acide *m*-chloroperbenzoique
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DCP	Peroxyde de dicumyle
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIBAL-H	Hydrure de diisobutylaluminium
DLP	Peroxyde de lauroyle
DMAP	4-*N,N*-Diméthylaminopyridine
DMF	*N*,*N*-Diméthylformamide
DPPA	Azoture de diphenylphosphoryle
Et	Ethyle
LDA	Diisopropylamide de lithium
Me	Méthyle
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Mésyle

NBS	*N*-Bromosuccinimide
NHPI	*N*-Hydroxyphtalimide
Ph	Phényle
PINO	Phtalimide-*N*-oxyle
*i*Pr	Isopropyle
Py	Pyridine
Pyr	Pyrrole
Rac	Racémique
TEA	Triéthylamine
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilyle
Ts	Tosyle
Xa	Groupement xanthate (-SCSOEt)

I.1.3 Autres abréviations

ax.	Axial
bd	Doublet large
bs	Singulet large
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	Séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation proton / proton
d	Doublet
δ	Déplacement chimique
éq.	Equatorial
HSQC	Séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation carbone / proton
IC	Ionisation chimique
J	Constante de couplage
m	Multiplet
M	Masse molaire ($g.mol^{-1}$)
NOESY	Séquence RMN ^1H 2D avec effet nucléaire Overhauser
PF	Point de fusion
q	Quadruplet
qu	Quintuplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
sept	Septuplet
t	Triplet
ν	Nombre d'onde

I.2 Purification des solvants et des réactifs

L'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le 1,2-dichloroéthane, l'éther de pétrole et le méthanol de marque SDS sont utilisés directement.

Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium. L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur.
Les réactifs sont généralement utilisés sans purification supplémentaire, leur pureté étant vérifié par RMN du proton.

I.3 Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F_{254} (Merck ou SDS).
Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline (solution de 1.9 g de vanilline dans 120 mL d'éthanol à 95%, 1.5 mL d'acide sulfurique concentré et 0.5 mL d'acide acétique) puis chauffées au pistolet à décapage.
Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63 μm).

I.4 Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400MHz).
En RMN du proton (RMN ^{1}H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme (δ = 7.27 ppm). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz)
En RMN du carbone (RMN ^{13}C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutérié (δ = 77.0 ppm) comme référence interne. Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit des protons) et un autre en séquence Jmod ou DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par les carbones.
Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT600 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone dans une cuve de chlorure

de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde ν des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1}.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989B en introduction directe selon la méthode d'ionisation chimique positive à l'ammoniaque (IC $+NH_3$). Les masses sont exprimées en unité de masse par charge élémentaire (*m/z*).
Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMS-GCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'une platine chauffante Reichert, sous microscope et n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le service de microanalyse du CNRS de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

Les analyses cristallographiques par diffractions des rayons X ont été effectuées par le docteur Louis Ricard au laboratoire du phosphore et métaux de transitions (DCPH) de l'Ecole Polytechnique.

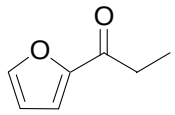
Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom 1.1 (Beilstein Institut).

II. Récapitulatif des molécules

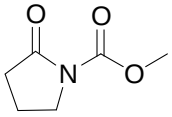
Les numéros de page renvoient à la description du mode opératoire.

Chapitre 4

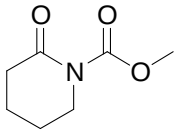
Précurseurs



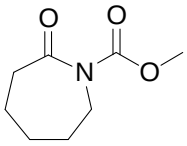
11 p 174



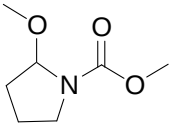
26 p 175



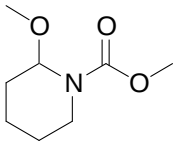
27 p 175



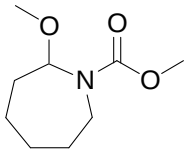
28 p 176



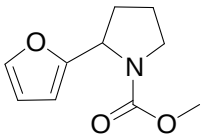
29 p 177



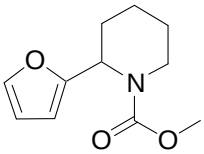
30 p 177



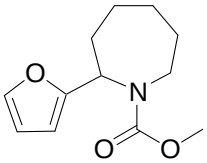
31 p 178



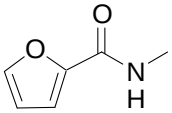
32 p 179



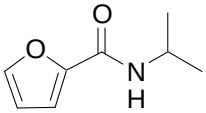
33 p 180



34 p 180

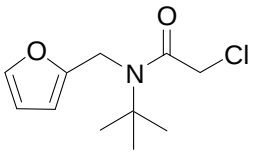


47 p 181

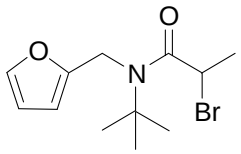


48 p 182

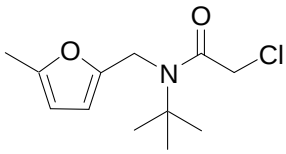
Halogénoacétamides



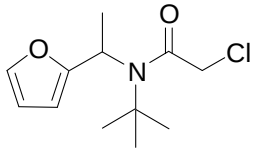
1 p 183



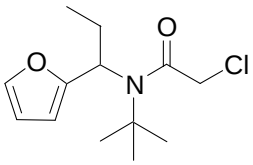
12 p 184



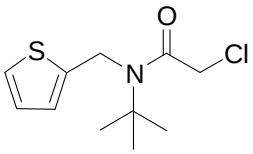
18 p 185



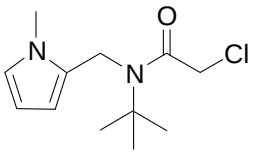
14 p 185



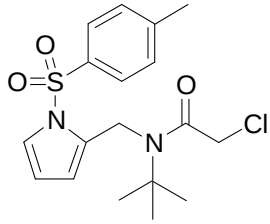
16 p 186



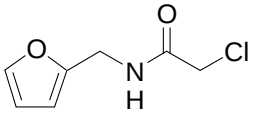
56 p 187



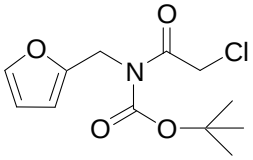
58 p 187



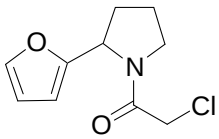
60 p 188



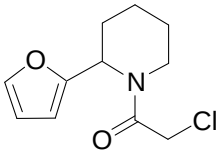
6 p 189



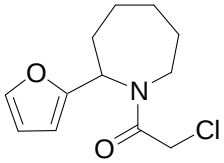
7 p 190



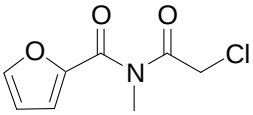
35 p 191



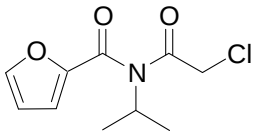
36 p 191



37 p 192

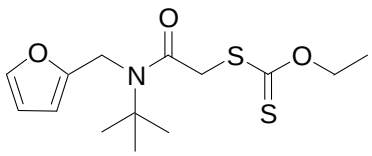


49 p 193

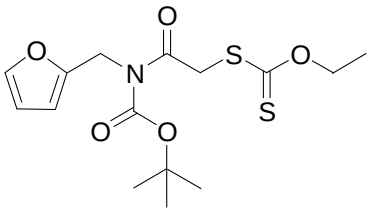


50 p 194

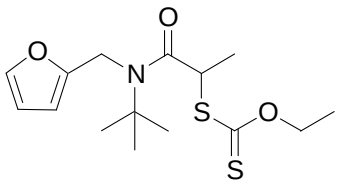
Xanthates



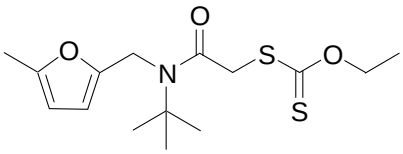
2 p 195



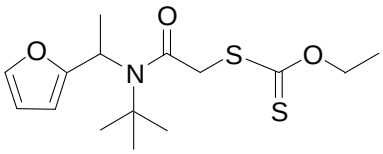
8 p 195



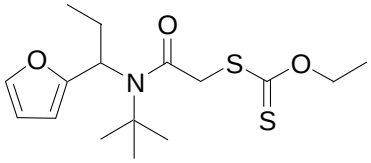
13 p 196



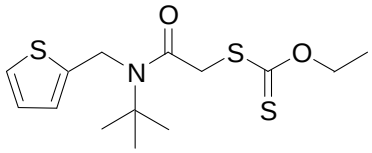
19 p 197



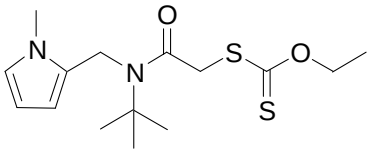
15 p 197



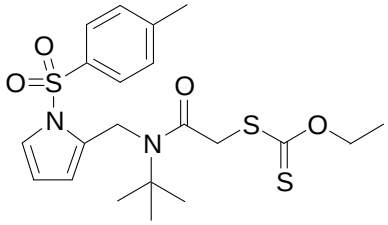
17 p 198



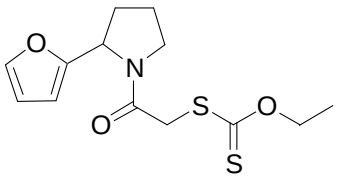
57 p 199



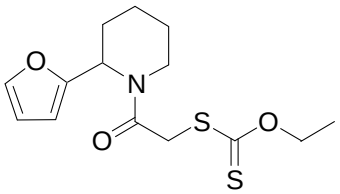
59 p 199



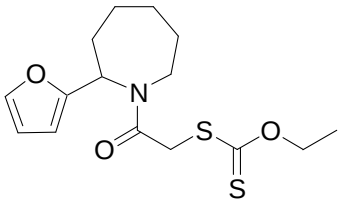
61 p 200



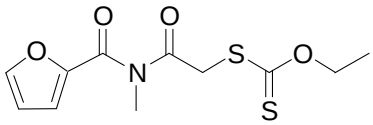
38 p 201



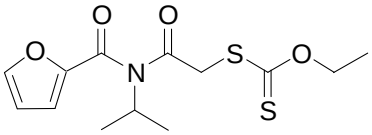
39 p 201



40 p 202

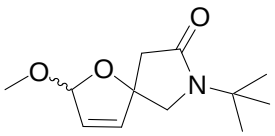


51 p 203

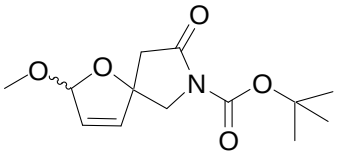


52 p 204

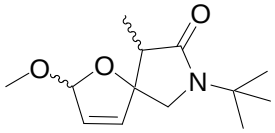
Composés spirocycliques (acétals)



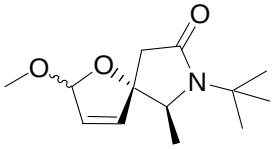
3 p 204



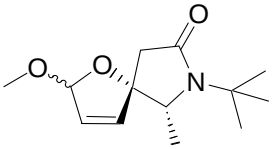
9 p 205



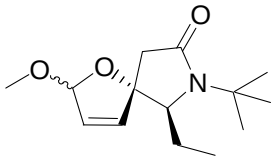
20 p 206



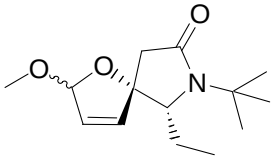
22a p 207



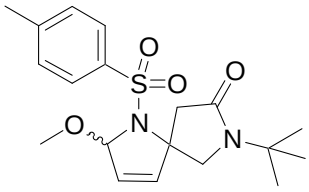
22b p 207



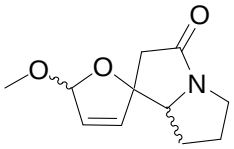
24a p 208



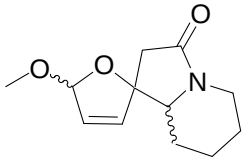
24b p 209



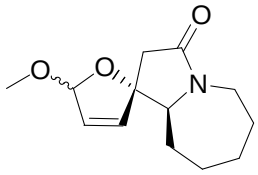
62 p 210



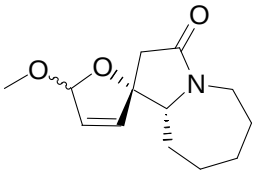
41 p 211



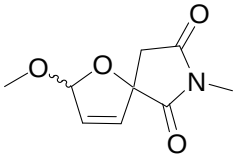
43 p 211



45a p 212

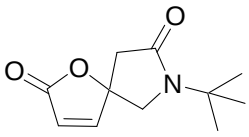


45b p 213

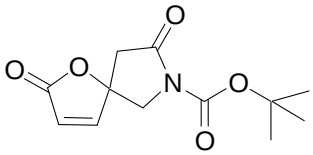


53 p 214

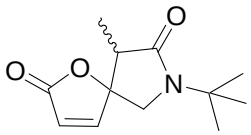
Composés spirocycliques (lactones)



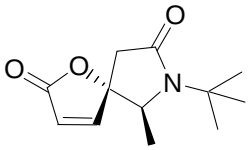
5 p 215



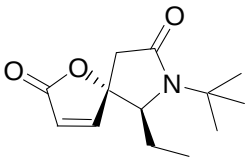
10 p 215



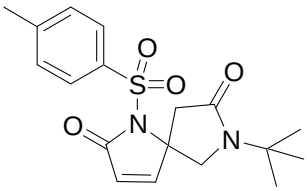
21 p 216



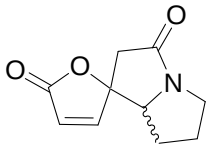
23 p 217



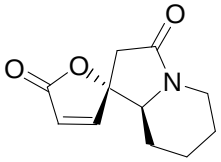
25 p 218



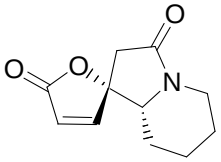
63 p 218



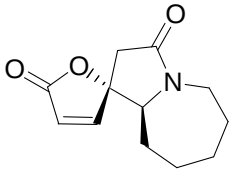
42 p 219



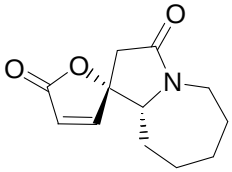
44a p 220



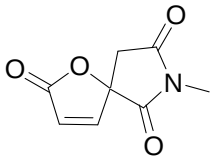
44b p 221



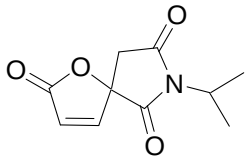
46a p 221



46b p 222

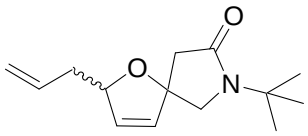


54 p 223



55 p 223

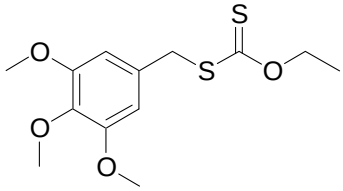
Autre composé spirocyclique



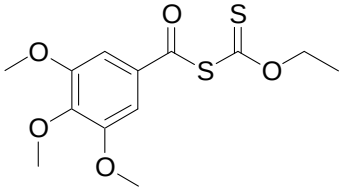
4 p 224

Chapitre 6

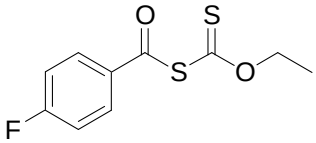
Xanthates



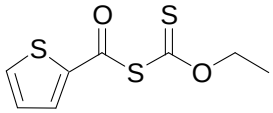
64 p 226



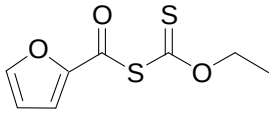
81 p 227



84 p 227

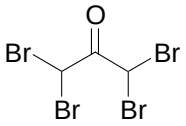


85 p 228

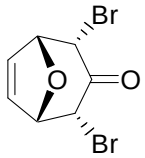


86 p 229

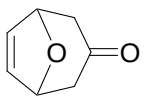
Oléfines et précurseurs



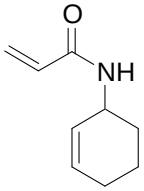
69 p 229



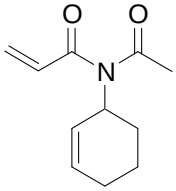
70 p 230



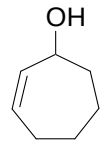
71 p 231



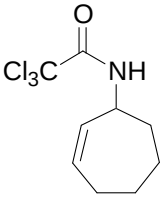
76 p 231



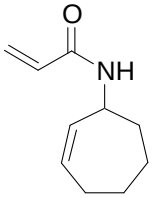
77 p 232



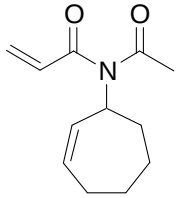
92 p 233



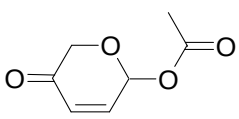
93 p 233



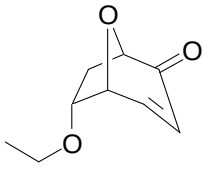
94 p 234



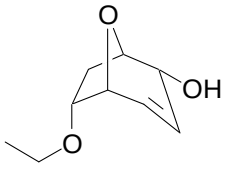
95 p 235



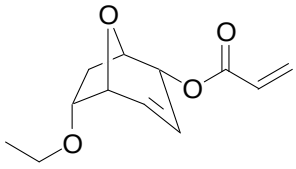
104 p 236



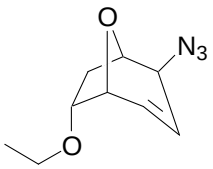
105 p 236



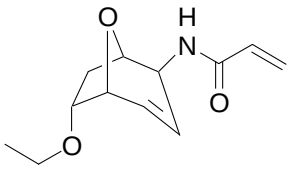
106 p 237



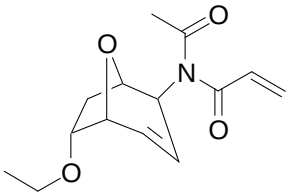
111 p 238



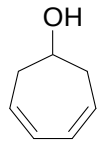
107 p 238



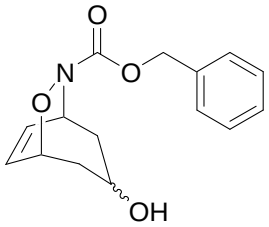
108 p 240



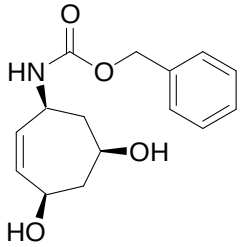
109 p 241



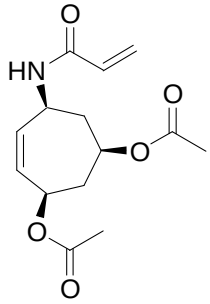
113 p 241



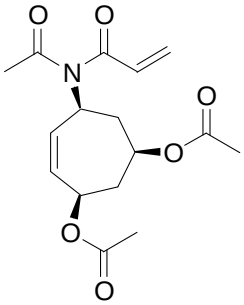
114 p 242



115 p 243

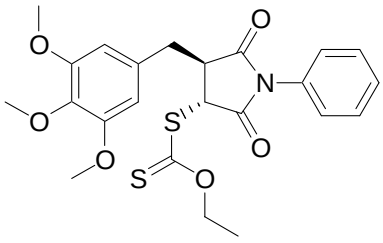


116 p 244

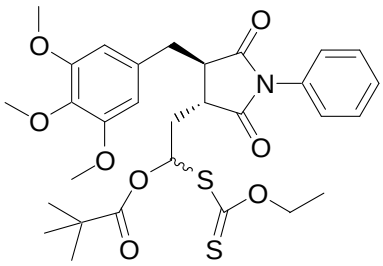


117 p 245

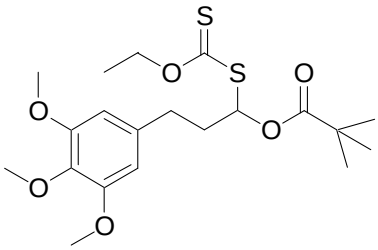
Produits d'addition radicalaire



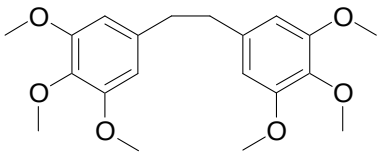
65 p 246



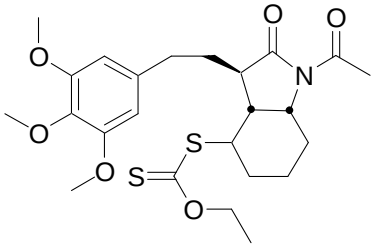
66 p 247



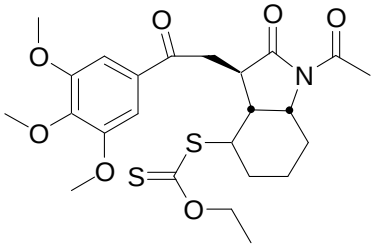
74 p 248



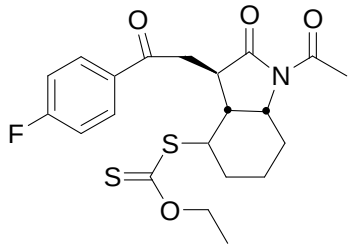
75 p 248



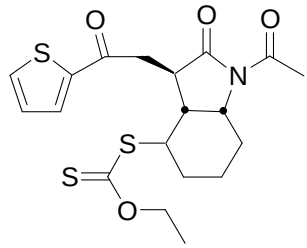
78 p 249



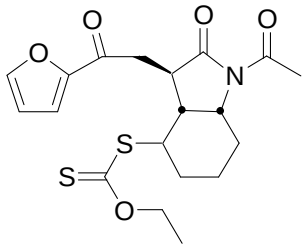
82 p 250



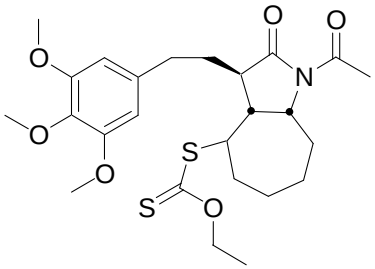
87 p 251



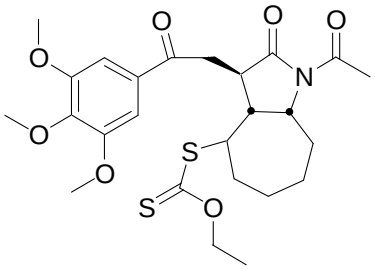
89 p 252



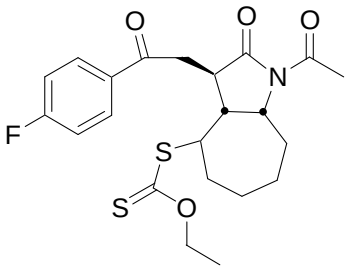
91 p 253



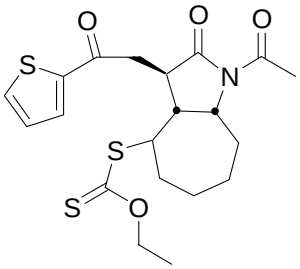
96 p 254



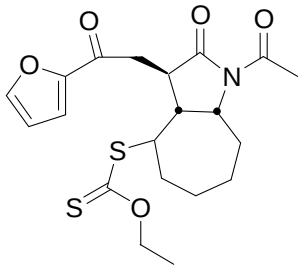
97 p 254



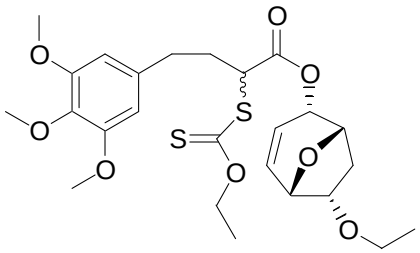
99 p 255



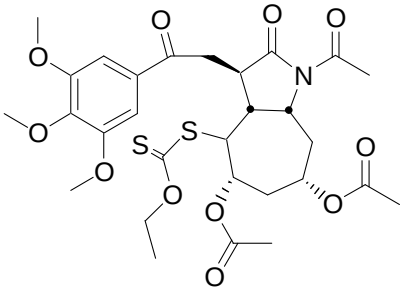
101 p 256



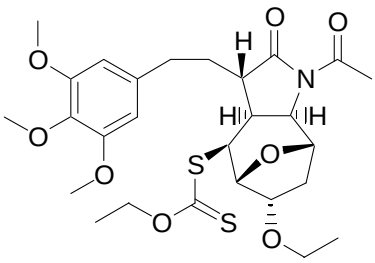
103 p 257



111 p 258

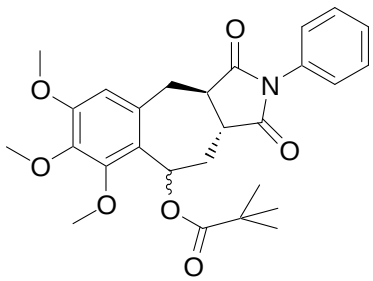


118 p 259

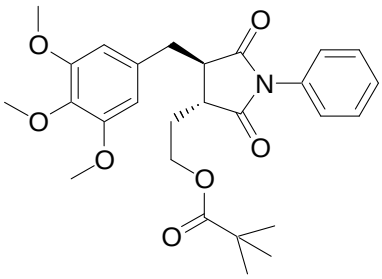


110 p 260

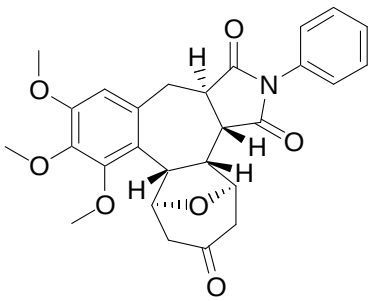
Produits de "cyclisation radicalaire sur l'aromatique"



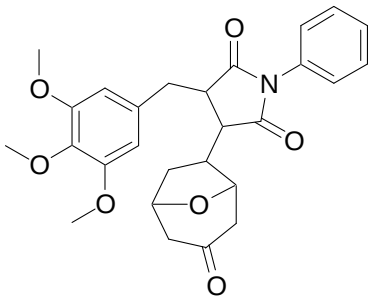
67 p 261



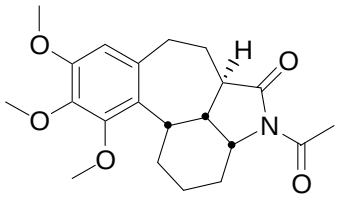
68 p 262



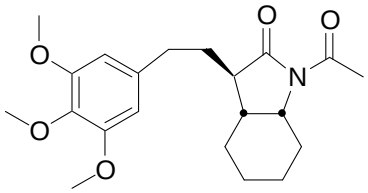
72 p 263



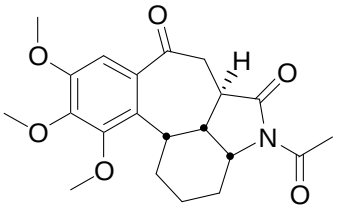
73 p 264



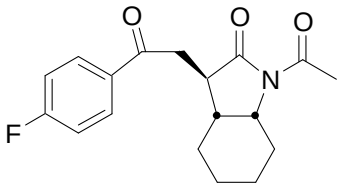
79 p 265



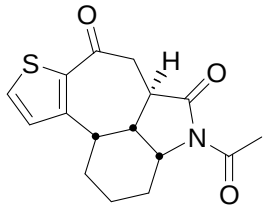
80 p 266



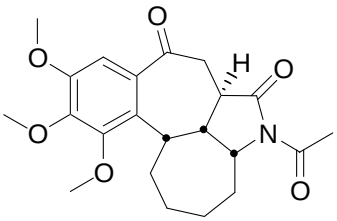
83 p 266



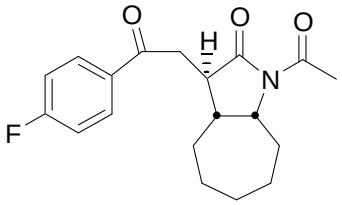
88 p 267



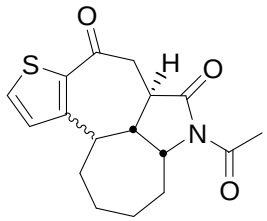
90 p 268



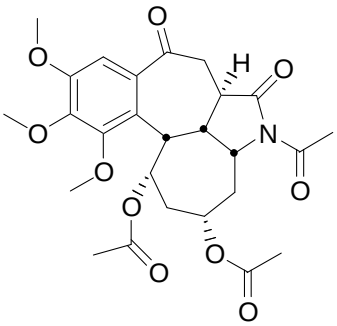
98 p 269



100 p 270



102 p 270

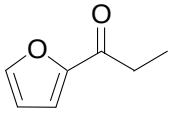


119 p 272

III. Synthèse des composés spirocycliques

III.1 Synthèse des précurseurs

1-Furan-2-yl-propan-1-one **11**



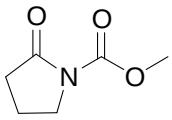
$C_7H_8O_2$ M= 124.14 g.mol^{-1}

Référence :	Kuo, Y.-H. ; Shih, K.-S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1, 181.
Réaction :	A une solution de chlorure de fer (III) (340 mg, 2.10 mmol) dans 10 mL de chloroforme est ajouté, goutte à goutte et sous azote, l'anhydride propionique (1.5 mL, 11.70 mmol) suivi du furane (730 µL, 10.04 mmol). Après 40 min de réaction, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	85%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.56 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.17 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.52 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 2.85 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, C***H***$_2$CH$_3$), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	190.0 (***C***=O), 152.4 (***C***$_{Ar}$), 146.0 (***C***H$_{Ar}$), 116.6 (***C***H$_{Ar}$), 111.9 (***C***H$_{Ar}$), 31.4 (***C***H$_2$CH$_3$), 7.8 (CH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1686 (C=O), 1570, 1472, 1246, 1157, 1011
Masse (IC, NH_3)	142 (MNH_4^+), 125 (MH^+)

Mode opératoire général A :

Une dispersion d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile minérale (1.1n mmol) est lavée au pentane puis est mise en suspension dans n mL de dichlorométhane anhydre. n mmol de lactame sont alors ajoutées lentement à 0 °C, sous azote. Après 30 min d'agitation à température ambiante ou 1 h de reflux (pour le cycle à 7 chaînons), 2n mmol de chloroformate de méthyle sont ajoutées goutte à goutte à 0 °C et l'agitation est poursuivie à température ambiante (réaction suivie par CCM). Après ajout d'eau, le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

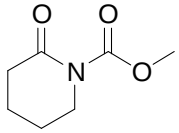
2-Oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester 26



$C_6H_9NO_3$ M= 143.14 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général A avec 1.72 g (20.2 mmol) de 2-pyrrolidinone, 904 mg (22.6 mmol) d'hydrure de sodium à 60%, 3.0 mL (38.8 mmol) de chloroformate de méthyle et 20 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 à 3/1)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	68%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.79 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.75 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.48 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, C***H***$_2$CO), 1.99 (qu, 2H, *J* = 7.6 Hz, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	174.0 (***C***=O), 152.2 (***C***O_2CH_3), 53.4 (O***C***H_3), 46.5 (***C***H_2N), 32.8 (***C***H_2CO), 17.5 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 1758 (C=O), 1727 (C=O), 1439, 1368, 1323, 1249, 1187, 1038
Masse (IC, NH_3)	161 (MNH_4^+), 144 (MH^+)

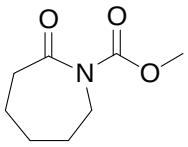
2-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester 27



$C_7H_{11}NO_3$ M= 157.17 g.mol^{-1}

Référence :	Casamitjana, N. ; Lopez, V. ; Jorge, A. ; Bosch, J. ; Molins, E. ; Roig, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 24, 4027.
Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général A avec 2.00 g (20.2 mmol) de δ-valérolactame, 970 mg (24.2 mmol) d'hydrure de sodium à 60%, 3.1 mL (40.1 mmol) de chloroformate de méthyle et 20 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 7/3 à 1/1)
Produit :	Huile incolore
Rendement :	62%
	Produit décrit dans la littérature.

2-Oxo-azepane-1-carboxylic acid methyl ester **28**



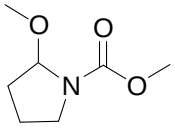
$C_8H_{13}NO_3$ M= 171.19 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général A avec 1.12 g (9.9 mmol) de ε-caprolactame, 437 mg (10.9 mmol) d'hydrure de sodium à 60%, 1.5 mL (19.4 mmol) de chloroformate de méthyle et 10 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/1)
Produit :	Liquide incolore
Rendement :	59%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.85-3.82 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.70-2.64 (m, 2H, C***H***$_2$CO), 1.80-1.70 (m, 6H, 3C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	175.7 (***C***=O), 155.2 (***C***O_2CH_3), 54.1 (O***C***H_3), 46.5 (***C***H_2N), 39.6 (***C***H_2CO), 29.3 (***C***H_2), 28.7 (***C***H_2), 23.6 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2935, 1780 (C=O), 1720 (C=O), 1436, 1334, 1297, 1269, 1215, 1180
Masse (IC, NH_3)	189 (MNH_4^+), 172 (MH^+)

Mode opératoire général B :

A une solution de n mmol du lactame protégé dans 5n mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutées, goutte à goutte, à -78 °C et sous azote, 1.2n mmol d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane (réaction suivie par CCM). Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et dilué avec du dichlorométhane. Après agitation, une émulsion se forme et le mélange est filtré sur célite puis extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Le produit brut obtenu est repris dans 2n mL de méthanol et 0.1n mmol d'acide *p*-toluènesulfonique sont ajoutés (réaction suivie par CCM). Après ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

2-Methoxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester **29**



$C_7H_{13}NO_3$ M= 159.18 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général B avec 975 mg (6.81 mmol) du lactame protégé **26**, 8.2 mL (8.20 mmol) d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane et 35 mL de tétrahydrofurane puis avec 102 mg (0.54 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 11 mL de méthanol.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 3/7)

Produit : Liquide incolore

Rendement : 62%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

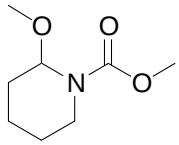
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.22 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, C***H***OCH_3), 5.10 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, C***H***OCH_3), 3.74 (s, 3H, CO_2C***H***$_3$), 3.72 (s, 3H, CO_2C***H***$_3$), 3.51-3.28 (m, 4H, 2C***H***$_2$N), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 2.14-1.67 (m, 8H, 4C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 156.1 (2***C***O_2CH_3), 88.8 (***C***$HOCH_3$), 88.2 (***C***$HOCH_3$), 55.5 (O***C***H_3), 54.8 (O***C***H_3), 52.1 (2O***C***H_3), 45.6 (***C***H_2N), 45.3 (***C***H_2N), 32.1 (***C***H_2), 31.6 (***C***H_2), 22.4 (***C***H_2), 21.4 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2953, 1711 (C=O), 1446, 1378, 1192, 1085

Masse (IC, NH_3) 128 (M-MeOH+H$^+$)

2-Methoxy-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester **30**



$C_8H_{15}NO_3$ M= 173.21 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général B avec 1.96 g (12.5 mmol) du lactame protégé **27**, 15.0 mL (30.0 mmol) d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane et 60 mL de tétrahydrofurane puis avec 234 mg (1.2 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 25 mL de méthanol.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

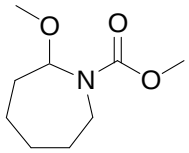
Produit : Liquide incolore

Rendement : 67%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.39 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.25 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.96 (bd, 1H, *J* = 11.7 Hz, C***H***$_2$N), 3.83 (bd, 1H, *J* = 11.7 Hz, C***H***$_2$N), 3.69 (s, 6H, $2CO_2C$***H***$_3$), 3.22 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.19 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.97 (bd, 1H, *J* = 13.5 Hz, C***H***$_2$N), 2.90 (bd, 1H, *J* = 13.5 Hz, C***H***$_2$N), 1.90-1.30 (m, 12H, 6C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	156.1 (2***C***O_2CH_3), 81.7 (***C***$HOCH_3$), 81.6 (***C***$HOCH_3$), 54.3 (O***C***H_3), 54.0 (O***C***H_3), 52.3 ($2O$***C***H_3), 38.6 (***C***H_2N), 38.3 (***C***H_2N), 30.0 (***C***H_2), 29.8 (***C***H_2), 24.8 (***C***H_2), 24.7 (***C***H_2), 18.2 (2***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2946, 1704 (C=O), 1446, 1409, 1372, 1341, 1268, 1199, 1171, 1083
Masse (IC, NH_3)	142 (M-MeOH+H^+)

2-Methoxy-azepane-1-carboxylic acid methyl ester — 31



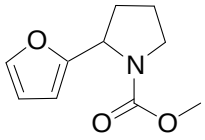
$C_9H_{17}NO_3$ M= 187.24 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général B avec 2.43 g (14.2 mmol) du lactame protégé **28**, 17.0 mL (34.0 mmol) d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane et 70 mL de tétrahydrofurane puis avec 272 mg (1.4 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 30 mL de méthanol.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)
Produit :	Huile incolore
Rendement :	67%
	Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.39 (m, 1H, C***H***OCH_3), 5.22 (m, 1H, C***H***OCH_3), 3.75 (s, 3H, CO_2C***H***$_3$), 3.74 (s, 3H, CO_2C***H***$_3$), 3.64-3.54 (m, 2H, C***H***$_2$N), 3.27 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.23 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.00-2.91 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.32-2.18 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.86-1.74 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.70-1.10 (m, 12H, 6C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	157.7 (***C***O_2CH_3), 156.4 (***C***O_2CH_3), 85.9 (2***C***$HOCH_3$), 54.9 (O***C***H_3), 54.6 (O***C***H_3), 52.5 ($2O$***C***H_3), 40.7 (***C***H_2N), 40.5 (***C***H_2N), 34.6 (***C***H_2), 34.3 (***C***H_2), 29.8 (2***C***H_2), 28.1 (***C***H_2), 27.3 (***C***H_2), 22.4 (***C***H_2), 22.3 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2932, 1704 (C=O), 1473, 1438, 1412, 1377, 1340, 1198, 1172, 1090, 1073
Masse (IC, NH_3)	156 (M-MeOH+H^+)

Mode opératoire général C :

A une solution de n mmol du produit précédent dans n mL de furane est ajoutée 0.1 n mmol d'acide *p*-toluènesulfonique puis le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 24 h. Après ajout d'un excès de bicarbonate de sodium, le furane est évaporé sous pression réduite. De l'eau est alors ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

2-Furan-2-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester **32**



$C_{10}H_{13}NO_3$ M= 195.22 g.mol^{-1}

Références : Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Takata, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1121.
Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Inoue, K. ; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1983**, 21.

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général C avec 660 mg (4.15 mmol) de **29**, 79 mg (0.42 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 4 mL de furane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Huile incolore

Rendement : 70%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

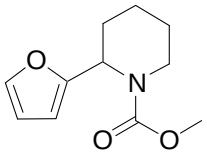
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.31-7.29 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.29-6.26 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.16 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.05 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.00 (m, 1H, C***H***N), 4.92 (m, 1H, C***H***N), 3.68 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.64 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.59-3.39 (m, 4H, 2C***H***$_2$N), 2.16-1.83 (m, 8H, 4C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 155.5 (2***C***O_2CH_3 ou 2***C***$_{Ar}$), 155.4 (2***C***O_2CH_3 ou 2***C***$_{Ar}$), 141.3 (2***C***H$_{Ar}$), 110.1 (2***C***H$_{Ar}$), 105.9 (***C***H$_{Ar}$), 105.4 (***C***H$_{Ar}$), 54.8 (***C***HN ou O***C***H_3), 54.6 (***C***HN ou O***C***H_3), 52.3 (2***C***HN ou 2O***C***H_3), 46.4 (***C***H_2N), 46.1 (***C***H_2N), 31.8 (***C***H_2), 30.8 (***C***H_2), 24.1 (***C***H_2), 23.0 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2953, 1704 (C=O), 1448, 1380, 1194, 1116, 1009

Masse (IC, NH_3) 213 (MNH_4^+), 196 (MH^+), 128 (M-furane+H^+)

2-Furan-2-yl-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester 33



$C_{11}H_{15}NO_3$ M= 209.24 g.mol^{-1}

Références : Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Takata, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1121.
Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Inoue, K. ; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1983**, 21.

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général C avec 1.43 g (8.24 mmol) de **30**, 159 mg (0.84 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 8 mL de furane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Huile incolore

Rendement : 61%

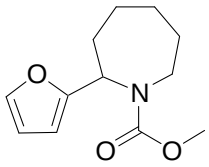
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.32 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.12 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.44 (bs, 1H, C***H***N), 4.05 (bd, 1H, *J* = 10.0 Hz, C***H***$_2$N), 3.74 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.84 (td, 1H, *J* = 2.4, 13.1 Hz, C***H***$_2$N), 2.18 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz, C***H***$_2$), 1.86-1.40 (m, 5H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 156.1 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 153.4 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 141.4 (***C***H$_{Ar}$), 109.9 (***C***H$_{Ar}$), 106.5 (***C***H$_{Ar}$), 52.4 (***C***HN ou O***C***H$_3$), 49.0 (***C***HN ou O***C***H$_3$), 40.3 (***C***H$_2$N), 27.0 (***C***H$_2$), 25.0 (***C***H$_2$), 19.6 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 2943, 1703 (C=O), 1446, 1263, 1168

Masse (IC, NH$_3$) : 227 (MNH$_4^+$), 210 (MH$^+$), 143 (M-furane+H$^+$)

2-Furan-2-yl-azepane-1-carboxylic acid methyl ester 34



$C_{12}H_{17}NO_3$ M= 223.27 g.mol^{-1}

Référence : Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Inoue, K. ; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1983**, 21.

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général C avec 1.74 mg (9.30 mmol) de **31**, 177 mg (0.93 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique et 10 mL de furane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Huile incolore

Rendement : 74%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

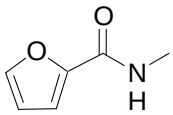
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.34-7.32 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.30-6.27 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.16 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.08 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.28 (dd, 1H, *J* = 6.5, 11.7 Hz, C***H***N), 5.08 (dd, 1H, *J* = 7.0, 11.7 Hz, C***H***N), 3.90 (td, 1H, *J* = 3.7, 14.7 Hz, C***H***$_2$N), 3.67 (m, 1H, C***H***$_2$N), 3.74 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.72 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.97-2.85 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.35-2.25 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.93-1.21 (m, 14H, 7C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 157.2 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 156.7 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 155.9 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 155.7 (***C***O$_2$CH$_3$ ou ***C***$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 141.6 (***C***H$_{Ar}$), 109.9 (2***C***H$_{Ar}$), 105.6 (***C***H$_{Ar}$), 105.1 (***C***H$_{Ar}$), 53.1 (***C***HN ou O***C***H$_3$), 52.8 (***C***HN ou O***C***H$_3$), 52.6 (2***C***HN ou 2O***C***H$_3$), 42.8 (***C***H$_2$N), 42.5 (***C***H$_2$N), 32.7 (***C***H$_2$), 32.1 (***C***H$_2$), 29.7 (2***C***H$_2$), 29.2 (***C***H$_2$), 28.7 (***C***H$_2$), 24.9 (***C***H$_2$), 24.7 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2931, 1703 (C=O), 1475, 1438, 1404, 1271, 1212, 1198, 1009

Masse (IC, NH$_3$) 241 (MNH$_4^+$), 224 (MH$^+$), 156 (M-furane+H$^+$)

Furan-2-carboxylic acid methylamide 47



$C_6H_7NO_2$ M= 125.13 g.mol^{-1}

Références : Barcock, R. A. ; Chadwick, D. J. ; Storr, R. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 14, 4149.

Réaction : A une solution de 1.05 g (11.15 mmol) de méthylamine aqueuse à 33% dans 5 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% est ajouté 890 µL (9.03 mmol) de chlorure de furoyle. Le mélange est laissé à température ambiante toute la nuit avant d'être extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution 1M d'acide chlorhydrique puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)

Produit : Huile incolore qui cristallise lentement

Rendement : 83%

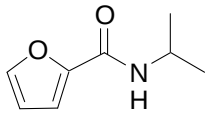
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.42 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.10 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.49 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.40 (bs, 1H, N***H***), 2.99 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz, NC***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 159.0 (***C***=O), 148.1 (***C***$_{Ar}$), 143.7 (***C***H$_{Ar}$), 113.8 (***C***H$_{Ar}$), 112.0 (***C***H$_{Ar}$), 25.8 (N***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3461 (N-H), 1684 (C=O), 1597, 1526, 1479, 1282, 1179, 1005, 913

Masse (IC, NH_3) 143 (MNH_4^+), 126 (MH^+)

Furan-2-carboxylic acid isopropylamide **48**



$C_8H_{11}NO_2$ M= 153.18 $g.mol^{-1}$

Réaction : A une solution de 990 µL (10.04 mmol) de chlorure de furoyle dans 10 mL de dichlorométhane anhydre est ajoutée, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, une solution de 1.7 mL (19.80 mmol) d'isopropylamine dans 10 mL de dichlorométhane. Le mélange est laissé à température ambiante toute la nuit et après ajout d'eau, il est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Solide blanc

Rendement : 94%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.42 (dd, 1H, *J* = 0.7, 1.7 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.09 (dd, 1H, *J* = 0.7, 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.48 (dd, 1H, *J* = 1.7, 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.18 (bs, 1H, N***H***), 4.15 (m, 1H, C***H***$(CH_3)_2$), 1.25 (d, 6H, *J* = 6.6 Hz, CH(C***H***$_3)_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 157.5 (***C***=O), 148.2 (***C***$_{Ar}$), 143.5 (***C***H$_{Ar}$), 113.8 (***C***H$_{Ar}$), 112.1 (***C***H$_{Ar}$), 41.1 (***C***H$(CH_3)_2$), 22.8 (CH(***C***$H_3)_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3437 (N-H), 2971, 1672 (C=O), 1595, 1515, 1478, 1454, 1268, 1180, 1008

Masse (IC, NH_3) 171 (MNH_4^+), 154 (MH^+)

PF (°C) 127-128 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

III.2 Synthèse des halogénoacétamides

Mode opératoire général D :

- Synthèse des imines :

Méthode 1 :
A un mélange de l'aldéhyde (n mmol) et de sulfate de magnésium (1.5n mmol) dans 2n mL de chloroforme est ajoutée la *tert*-butylamine (1.1n mmol) sous azote et à température ambiante. Le mélange est porté au reflux toute la nuit. Après refroidissement, le sulfate de magnésium est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'imine ainsi obtenue est utilisée brute dans l'étape suivante.

Méthode 2 :
A une solution de l'aldéhyde ou de la cétone (n mmol) et de la *tert*-butylamine (4n mmol) dans 5n mL d'éther anhydre est ajoutée, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, une solution 2M de tétrachlorure de titane dans le pentane (0.55n mmol) (réaction suivie par RMN). Le mélange réactionnel est alors versé dans une solution 0.5M d'hydroxyde de sodium et extrait 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur carbonate de potassium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'imine ainsi obtenue est utilisée brute dans l'étape suivante.

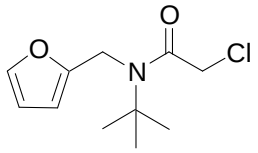
- Synthèse des amines :

L'imine précédente est reprise dans 2n mL de méthanol. Le borohydrure de sodium (n mmol) est ajouté par fractions, à 0 °C et sous azote puis la solution est laissée à température ambiante pendant 30 min. Après ajout d'eau, le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. L'amine ainsi obtenue est utilisée brute dans l'étape suivante.

- Synthèse des acétamides :

L'amine précédente est reprise dans n mmol de dichlorométhane. La triéthylamine (n ou 1.5n mmol) est ajoutée, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, suivi de l'halogénure d'acyle (1.2n mmol) puis la solution est laissée à température ambiante (réaction suivie par CCM). Après ajout d'eau, le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

_N_-*tert*-Butyl-2-chloro-_N_-furan-2-ylmethyl-acetamide **1**

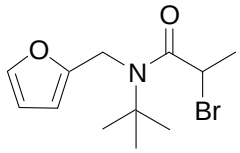


$C_{11}H_{16}ClNO_2$ M= 229.71 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon la méthode 1 du mode opératoire général D avec 489 mg (5.09 mmol) de furfural, 590 µL (5.61 mmol) de *tert*-butylamine, 903 mg (7.50 mmol) de sulfate de magnésium et 10 mL de chloroforme puis avec 205 mg (5.42 mmol) de borohydrure de sodium et 10 mL de méthanol puis avec 490 µL (6.15 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 720 µL (5.13 mmol) de triéthylamine et 5 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)
Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	74%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.18 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.57 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.20 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	167.5 (***C***=O), 151.7 (***C***$_{Ar}$), 142.3 (***C***H$_{Ar}$), 110.5 (***C***H$_{Ar}$), 107.2 (***C***H$_{Ar}$), 58.5 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.2 (***C***H$_2$), 42.2 (***C***H$_2$), 28.3 (C(***C***H$_3$)$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	2977, 1666 (C=O), 1399, 1378, 1364, 1194, 1150, 1133, 1013
Masse (IC, NH$_3$)	249 (MNH$_4^+$, ^{37}Cl), 247 (MNH$_4^+$, ^{35}Cl), 232 (MH$^+$, ^{37}Cl), 230 (MH$^+$, ^{35}Cl)

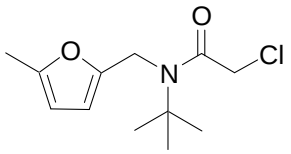
2-Bromo-*N*-*tert*-butyl-*N*-furan-2-ylmethyl-propionamide 12



C$_{12}$H$_{18}$BrNO$_2$ M= 288.18 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon la méthode 1 du mode opératoire général D avec 728 mg (7.58 mmol) de furfural, 880 µL (8.37 mmol) de *tert*-butylamine, 1.40 g (11.63 mmol) de sulfate de magnésium et 15 mL de chloroforme puis avec 291 mg (7.69 mmol) de borohydrure de sodium et 15 mL de méthanol puis avec 950 µL (9.07 mmol) de bromure de 2-bromopropanoyle, 1.1 mL (7.85 mmol) de triéthylamine et 8 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)
Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	70%
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz)	7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.34 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.12 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.69 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, C***H***$_2$N), 4.65 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, C***H***Br), 4.53 (d, 1H, *J* = 18.7 Hz, C***H***$_2$N), 1.79 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CHBrC***H***$_3$), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	170.5 (***C***=O), 152.5 (***C***$_{Ar}$), 142.4 (***C***H$_{Ar}$), 110.6 (***C***H$_{Ar}$), 106.8 (***C***H$_{Ar}$), 58.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 42.4 (***C***H$_2$N), 41.8 (***C***HBr), 28.5 (C(***C***H$_3$)$_3$), 22.1 (CHBr***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	2976, 2927, 1668 (C=O), 1446, 1397, 1376, 1193, 1169, 1150, 1013
Masse (IC, NH$_3$)	291 (MH$^+$, ^{81}Br), 289 (MH$^+$, ^{79}Br), 234 (M-*t*BuH+H$^+$, ^{81}Br), 232 (M-*t*BuH+H$^+$, ^{79}Br)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-acetamide **18**



$C_{12}H_{18}ClNO_2$ M= 243.73 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon la méthode 1 du mode opératoire général D avec 852 mg (7.74 mmol) de 5-méthylfuran-2-carbaldéhyde, 900 µL (8.56 mmol) de *tert*-butylamine, 1.39 g (11.55 mmol) de sulfate de magnésium et 15 mL de chloroforme puis avec 294 mg (7.77 mmol) de borohydrure de sodium et 15 mL de méthanol puis avec 900 µL (11.30 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 1.2 mL (8.56 mmol) de triéthylamine et 8 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 93%

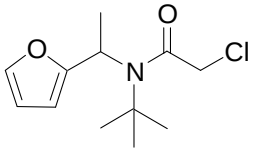
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 6.04 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.90 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.50 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.21 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 2.25 (s, 3H, C***H***$_3$), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 167.6 (***C***=O), 149.9 (2***C***$_{Ar}$), 108.1 (***C***H$_{Ar}$), 106.4 (***C***H$_{Ar}$), 58.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.4 (***C***H$_2$), 42.4 (***C***H$_2$), 28.5 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.4 (***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 2975, 2924, 1665 (C=O), 1438, 1399, 1364, 1218, 1190, 1132, 1022

Masse (IC, NH$_3$) : 246 (MH$^+$, ^{37}Cl), 244 (MH$^+$, ^{35}Cl)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-(1-furan-2-yl-ethyl)-acetamide **14**



$C_{12}H_{18}ClNO_2$ M= 243.73 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon la méthode 2 du mode opératoire général D avec 460 mg (4.18 mmol) d'acétylfurane, 1.8 mL (17.10 mmol) de *tert*-butylamine, 1.2 mL (2.40 mmol) d'une solution 2M de tétrachlorure de titane dans le pentane et 21 mL d'éther puis avec 156 mg (4.12 mmol) de borohydrure de sodium et 8 mL de méthanol puis avec 380 µL (4.77 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 880 µL (6.28 mmol) de triéthylamine et 4 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95 à 1/9)

Produit : Huile jaune

Rendement : 46%

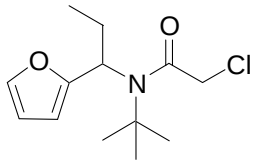
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.16 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.01 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, C***H***N), 3.94 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$CO), 3.63 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 1.71 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHNC***H***$_3$), 1.51 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 168.6 (***C***=O), 155.1 (***C***$_{Ar}$), 142.1 (***C***H$_{Ar}$), 110.9 (***C***H$_{Ar}$), 106.3 (***C***H$_{Ar}$), 59.8 (***C***(CH$_3$)$_3$), 48.7 (***C***HN), 44.2 (***C***H$_2$CO), 29.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 20.0 (CHN***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 2978, 1660 (C=O), 1406, 1364, 1305, 1240, 1196, 1151

Masse (IC, NH$_3$) : 246 (MH$^+$, ^{37}Cl), 244 (MH$^+$, ^{35}Cl)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-(1-furan-2-yl-propyl)-acetamide **16**



$C_{13}H_{20}ClNO_2$ M= 257.76 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon la méthode 2 du mode opératoire général D avec 1.05 mg (8.51 mmol) de cétone **11**, 3.6 mL (34.30 mmol) de *tert*-butylamine, 2.4 mL (4.80 mmol) d'une solution 2M de tétrachlorure de titane dans le pentane et 43 mL d'éther puis avec 329 mg (8.70 mmol) de borohydrure de sodium et 17 mL de méthanol puis avec 750 µL (9.42 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 1.8 mL (12.84 mmol) de triéthylamine et 9 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)

Produit : Huile jaune

Rendement : 54%

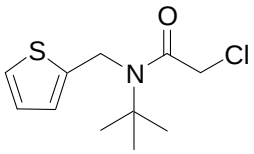
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 7.34 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.32 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.15 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.73 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, C***H***N), 4.95 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 3.60 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 2.16 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_3$), 1.92 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_3$),1.47 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.09 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 168.3 (***C***=O), 154.4 (***C***$_{Ar}$), 141.8 (***C***H$_{Ar}$), 110.5 (***C***H$_{Ar}$), 106.4 (***C***H$_{Ar}$), 59.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 54.6 (***C***HN), 43.9 (***C***H$_2$CO), 28.9 (C(***C***H$_3$)$_3$), 26.8 (***C***H$_2$CH$_3$), 11.8 (CH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 2974, 1659 (C=O), 1464, 1414, 1364, 1320, 1193, 1151, 1013

Masse (IC, NH$_3$) : 260 (MH$^+$, ^{37}Cl), 258 (MH$^+$, ^{35}Cl)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-thiophen-2-ylmethyl-acetamide **56**



$C_{11}H_{16}ClNOS$ M= 245.77 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon la méthode 1 du mode opératoire général D avec 706 mg (6.30 mmol) de thiophene-2-carbaldéhyde, 730 µL (6.95 mmol) de *tert*-butylamine, 1.16 g (9.64 mmol) de sulfate de magnésium et 15 mL de chloroforme puis avec 238 mg (6.29 mmol) de borohydrure de sodium et 15 mL de méthanol puis avec 600 µL (7.53 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 880 µL (6.28 mmol) de triéthylamine et 7 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 64%

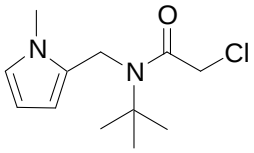
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.22 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.97 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.89 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.78 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.08 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.49 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 167.5 (***C***=O), 143.0 (***C***$_{Ar}$), 127.4 (***C***H$_{Ar}$), 124.7 (***C***H$_{Ar}$), 124.2 (***C***H$_{Ar}$), 59.0 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.7 (***C***H$_2$), 44.1 (***C***H$_2$), 28.5 (C(***C***H$_3$)$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2963, 2929, 2872, 1741, 1666 (C=O), 1439, 1397, 1365, 1240, 1228, 1196, 1132

Masse (IC, NH_3) 248 (MH$^+$, ^{37}Cl), 246 (MH$^+$, ^{35}Cl)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-acetamide **58**



$C_{12}H_{19}ClN_2O$ M= 242.75 g.mol^{-1}

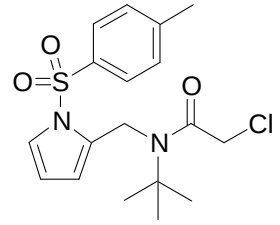
Réaction : Effectuée selon la méthode 2 du mode opératoire général D avec 606 mg (5.64 mmol) de 1-méthyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldéhyde, 2.3 mL (21.90 mmol) de *tert*-butylamine, 1.5 mL (3.00 mmol) d'une solution 2M de tétrachlorure de titane dans le pentane et 25 mL d'éther puis avec 210 mg (5.55 mmol) de borohydrure de sodium et 10 mL de méthanol puis avec 450 µL (5.65 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 1.1 mL (7.85 mmol) de triéthylamine et 5 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Huile jaune

Rendement :	64%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.56 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.04 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.92 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.51 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.00 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 3.54 (s, 3H, NC***H***$_3$), 1.46 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.5 (***C***=O), 129.5 (***C***$_{Ar}$), 122.6 (***C***H$_{Ar}$), 107.3 (***C***H$_{Ar}$), 106.8 (***C***H$_{Ar}$), 58.5 (***C***(CH$_3$)$_3$), 43.9 (***C***H$_2$), 42.2 (***C***H$_2$), 33.7 (N***C***H$_3$), 28.3 (C(***C***H$_3$)$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2973, 1665 (C=O), 1400, 1364, 1302, 1240, 1197
Masse (IC, NH_3)	245 (MH^+, ^{37}Cl), 243 (MH^+, ^{35}Cl)

N-tert-Butyl-2-chloro-*N*-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl]-acetamide **60**



$C_{18}H_{23}ClN_2O_3S$ M= 382.91 g.mol^{-1}

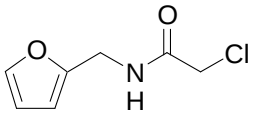
Réaction : Une dispersion d'hydrure de sodium à 80% dans l'huile minérale (365 mg, 12.70 mmol) est lavée au pentane puis mise en suspension dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre. Une solution de 1*H*-pyrrole-2-carbaldéhyde (952 mg, 10.01 mmol) dans 10 mL de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte à 0 °C et sous azote. L'agitation est maintenue pendant 15 min à température ambiante puis une solution de chlorure de *p*-toluènesulfonate dans 10 mL de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte, à 0 °C. L'agitation est maintenue pendant 3 jours à température ambiante. Après ajout d'eau, le mélange est extrait 4 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8) mais comporte encore une impureté. Le produit est utilisé sans purification supplémentaire dans les étapes suivantes
Il est mis en réaction en utilisant la méthode 2 du mode opératoire général D effectuée avec 3.8 mL (36.20 mmol) de *tert*-butylamine, 2.5 mL (5.00 mmol) d'une solution 2M de tétrachlorure de titane dans le pentane et 45 mL d'éther puis avec 339 mg (8.96 mmol) borohydrure de sodium et 18 mL de méthanol puis avec 790 µL (9.92 mmol) de chlorure de chloroacétyle, 1.9 mL (13.55 mmol) de triéthylamine et 9 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Solide blanc

Rendement :	57%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.68 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.36-7.32 (m, 3H, 2C***H***$_{Ar}$ + C***H***$_{Pyr}$), 6.25 (m, 1H, C***H***$_{Pyr}$), 6.10 (m, 1H, C***H***$_{Pyr}$), 4.59 (s, 2H, C***H***$_2$N), 3.63 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 2.42 (s, 3H, ArC***H***$_3$), 1.35 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.2 (***C***=O), 145.7 (***C***$_{Ar}$), 135.4 (***C***$_{Ar}$), 131.9 (***C***$_{Pyr}$), 130.3 (2***C***H$_{Ar}$), 126.7 (2***C***H$_{Ar}$), 123.5 (***C***H$_{Pyr}$), 113.0 (***C***H$_{Pyr}$), 111.7 (***C***H$_{Pyr}$), 58.5 (***C***(CH$_3$)$_3$), 43.4 (***C***H$_2$), 43.1 (***C***H$_2$), 27.9 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.6 (Ar***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2960, 2927, 1666 (C=O), 1379, 1264, 1190, 1181, 1154
Masse (IC, NH_3)	385 (MH^+, ^{37}Cl), 383 (MH^+, ^{35}Cl), 327 (M-*t*BuH+H^+, ^{37}Cl), 325 (M-*t*BuH+H^+, ^{35}Cl)
PF (°C)	165-167 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

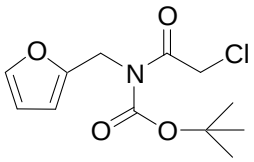
2-Chloro-*N*-furan-2-ylmethyl-acetamide 6



$C_7H_8ClNO_2$ M= 173.60 g.mol^{-1}

Réaction :	A une solution de furfurylamine (972 mg, 10.01 mmol) et de triéthylamine (1.4 mL, 9.99 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane est ajouté, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, le chlorure de chloroacétyle (950 µL, 11.93 mmol). La solution est laissée à température ambiante pendant 30 min. Après ajout d'eau, le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	98%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.91 (bs, 1H, N***H***), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.25 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.48 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, C***H***$_2$NH), 4.07 (s, 2H, C***H***$_2$CO)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	165.7 (***C***=O), 150.3 (***C***$_{Ar}$), 142.4 (***C***H$_{Ar}$), 110.4 (***C***H$_{Ar}$), 107.8 (***C***H$_{Ar}$), 42.4 (***C***H$_2$), 36.6 (***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3434 (N-H), 2959, 2928, 1687 (C=O), 1522, 1410, 1258, 1148
Masse (IC, NH_3)	193 (MNH_4^+, ^{37}Cl), 191 (MNH_4^+, ^{35}Cl), 176 (MH^+, ^{37}Cl), 174 (MH^+, ^{35}Cl)

(2-Chloro-acetyl)-furan-2-ylmethyl-carbamic acid *tert*-butyl ester **7**



$C_{12}H_{16}ClNO_4$ M= 273.71 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'amide **6** (821 mg, 4.73 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement, à température ambiante et sous azote, la triéthylamine (660 µL, 4.71 mmol), l'anhydride *tert*-butyl-oxycarbonique (2.03 g, 9.30 mmol) et la 4-*N*,*N*-diméthylaminopyridine (581 mg, 4.76 mmol). Après une heure de réaction, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95 à 2/8)

Produit : Huile incolore

Rendement : 49%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.31 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.30 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.25 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.91 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.71 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.52 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 168.6 (***C***=O), 152.2 (***C***=O ou ***C***$_{Ar}$), 150.5 (***C***=O ou ***C***$_{Ar}$), 141.8 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 108.3 (***C***H$_{Ar}$), 84.4 (***C***(CH$_3$)$_3$), 46.4 (***C***H$_2$), 41.0 (***C***H$_2$), 27.7 (C(***C***H$_3$)$_3$)

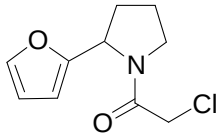
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2982, 1734 (C=O), 1703 (C=O), 1426, 1394, 1370, 1348, 1270, 1254, 1198, 1151, 1017

Masse (IC, NH$_3$) 293 (MNH$_4^+$, ^{37}Cl), 291 (MNH$_4^+$, ^{35}Cl), 276 (MH$^+$, ^{37}Cl), 274 (MH$^+$, ^{35}Cl), 193 (M-Boc+NH$_4^+$, ^{37}Cl), 191 (M-Boc+NH$_4^+$, ^{35}Cl), 176 (M-Boc+H$^+$, ^{37}Cl), 174 (M-Boc+H$^+$, ^{35}Cl)

Mode opératoire général E :

Une solution de n mmol de carbamate dans 5n mL d'éthanol et 5n mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20% est portée au reflux pendant plusieurs jours. Le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Le produit brut est repris dans n mL de dichlorométhane anhydre. 1.5n mmol de triéthylamine puis 1.2n mmol de chlorure de chloroacétyle sont ajoutés goutte à goutte, à 0°C et sous azote. L'agitation est poursuivie à 0°C (réaction suivie par CCM). Une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée au milieu réactionnel et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

2-Chloro-1-(2-furan-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethanone **35**



$C_{10}H_{12}ClNO_2$ M= 213.66 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général E avec 772 mg (3.95 mmol) du carbamate **32**, 20 mL d'éthanol et 20 mL d'hydroxyde de sodium aqueux puis avec 830 µL (5.92 mmol) de triéthylamine, 380 µL (4.77 mmol) de chlorure de chloroacétyle et 4 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 3/7)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 41% (44%)

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

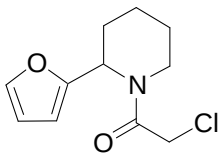
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.31 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.29 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.20 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.16 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.28 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.3 Hz, C***H***N), 5.09 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.6 Hz, C***H***N), 4.13-4.04 (m, 3H, C***H***$_2$CO), 3.89 (d, 1H, *J* = 12.9 Hz, C***H***$_2$CO), 3.74 (m, 2H, C***H***$_2$N), 3.62 (m, 2H, C***H***$_2$N), 2.33-1.92 (m, 8H, 4C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 165.6 (***C***=O), 164.9 (***C***=O), 153.7 (***C***$_{Ar}$), 153.6 (***C***$_{Ar}$), 149.5 (***C***H$_{Ar}$), 141.4 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 110.2 (***C***H$_{Ar}$), 106.5 (***C***H$_{Ar}$), 106.4 (***C***H$_{Ar}$), 55.3 (***C***HN), 54.7 (***C***HN), 46.8 (***C***H$_2$N), 46.7 (***C***H$_2$N), 42.1 (***C***H$_2$CO), 41.7 (***C***H$_2$CO), 32.7 (***C***H$_2$), 30.1 (***C***H$_2$), 24.5 (***C***H$_2$), 22.1 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1665 (C=O), 1438, 1418

Masse (IC, NH_3) 233 (MNH_4^+, ^{37}Cl), 231 (MNH_4^+, ^{35}Cl), 216 (MH^+, ^{37}Cl), 214 (MH^+, ^{35}Cl)

2-Chloro-1-(2-furan-2-yl-piperidin-1-yl)-ethanone **36**



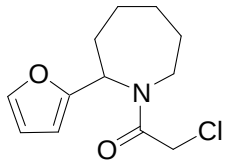
$C_{11}H_{14}ClNO_2$ M= 227.69 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général E avec 1026 mg (4.90 mmol) du carbamate **33**, 25 mL d'éthanol et 25 mL d'hydroxyde de sodium aqueux puis avec 1.0 mL (7.13 mmol) de triéthylamine, 470 µL (5.90 mmol) de chlorure de chloroacétyle et 5 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	33% (42%)
	Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.39-7.31 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.37-6.29 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.23-6.12 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 5.87 (bs, 1H, C***H***N), 5.12 (bs, 1H, C***H***N), 4.45 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$CO), 4.28 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 4.18-4.02 (m, 3H, C***H***$_2$N + C***H***$_2$CO), 3.67 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 3.17 (t, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.60 (t, 1H, *J* = 12.2 Hz, C***H***$_2$N), 2.24 (t, 2H, *J* = 15.7 Hz, C***H***$_2$), 1.97-1.39 (m, 10H, 5C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	166.1 (***C***=O), 165.5 (***C***=O), 152.6 (***C***$_{Ar}$), 151.9 (***C***$_{Ar}$), 142.1 (***C***H$_{Ar}$), 141.8 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 110.2 (***C***H$_{Ar}$), 107.5 (***C***H$_{Ar}$), 107.2 (***C***H$_{Ar}$), 51.6 (***C***HN), 47.1 (***C***HN), 43.3 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 41.3 (2***C***H$_2$N ou 2***C***H$_2$CO), 38.6 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 27.4 (***C***H$_2$), 26.8 (***C***H$_2$), 25.7 (***C***H$_2$), 24.8 (***C***H$_2$), 19.8 (2***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2944, 1659 (C=O), 1445, 1429, 1279, 1136, 1013
Masse (IC, NH_3)	230 (MH^+, ^{37}Cl), 228 (MH^+, ^{35}Cl)

2-Chloro-1-(2-furan-2-yl-azepan-1-yl)-ethanone — 37

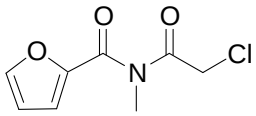


$C_{12}H_{16}ClNO_2$ M= 241.72 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général E avec 1530 mg (6.85 mmol) du carbamate **34**, 35 mL d'éthanol et 35 mL d'hydroxyde de sodium aqueux puis avec 1.5 mL (10.70 mmol) de triéthylamine, 660 µL (8.30 mmol) de chlorure de chloroacétyle et 7 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)
Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	23% (73%)
	Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.31(m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.32 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.28 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.19-6.16 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 5.62 (dd, 1H, *J* = 6.8, 11.6 Hz, C***H***N), 4.93 (dd, 1H, *J* = 6.6, 11.1 Hz, C***H***N), 4.41 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, C***H***$_2$CO), 4.19 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 4.14 (m, 1H, C***H***$_2$N), 4.12 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 4.06 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, C***H***$_2$CO), 3.63 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, C***H***$_2$N), 3.28 (dd, 1H, *J* = 12.9, 15.3 Hz, C***H***$_2$N), 2.74 (ddd, 1H, *J* = 1.3, 12.0, 13.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.46 (td, 1H, *J* = 7.3,

	14.6 Hz, C***H***$_2$), 2.24 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.97-1.39 (m, 14H, 7C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	166.5 (***C***=O), 166.4 (***C***=O), 154.3 (***C***$_{Ar}$), 154.0 (***C***$_{Ar}$), 142.3 (***C***H$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 110.1 (***C***H$_{Ar}$), 110.0 (***C***H$_{Ar}$), 106.1 (2***C***H$_{Ar}$), 54.4 (***C***HN), 51.5 (***C***HN), 43.5 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 41.7 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 41.5 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 41.4 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 32.4 (***C***H$_2$), 31.3 (***C***H$_2$), 30.3 (***C***H$_2$), 29.6 (***C***H$_2$), 29.2 (***C***H$_2$), 27.6 (***C***H$_2$), 24.3 (***C***H$_2$), 24.2 (***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	2932, 1658 (C=O), 1422
Masse (IC, NH$_3$)	244 (MH$^+$, ^{37}Cl), 242 (MH$^+$, ^{35}Cl)

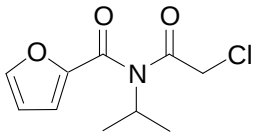
Furan-2-carboxylic acid (2-chloro-acetyl)-methyl-amide 49



$C_8H_8ClNO_3$ M= 201.61 g.mol^{-1}

Réaction :	A une solution de 766 mg (6.12 mmol) de l'amide **47** dans 15 mL de toluène et 15 mL de cyclohexène est ajouté, goutte à goutte et sous azote, 980 µL (12.30 mmol) de chlorure de chloroacétyle. Le mélange est porté au reflux pendant 4 h avant de rajouter 490 µL (6.15 mmol) de chlorure de chloroacétyle puis est remis au reflux pour la nuit. Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	97%
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz)	7.63 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.28 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.69 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.57 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 3.40 (s, 3H, NC***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	169.6 (***C***=O), 161.7 (***C***=O), 146.7 (***C***H$_{Ar}$), 146.2 (***C***$_{Ar}$), 120.9 (***C***H$_{Ar}$), 112.5 (***C***H$_{Ar}$), 45.2 (***C***H$_2$CO), 33.7 (N***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	1725 (C=O), 1679 (C=O), 1570, 1472, 1333, 1212, 1154, 1083, 1067
Masse (IC, NH$_3$)	221 (MNH$_4^+$, ^{37}Cl), 219 (MNH$_4^+$, ^{35}Cl), 204 (MH$^+$, ^{37}Cl), 202 (MH$^+$, ^{35}Cl)
PF (°C)	41-45°C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Furan-2-carboxylic acid (2-chloro-acetyl)-isopropyl-amide **50**



$C_{10}H_{12}ClNO_3$ M= 229.66 g.mol^{-1}

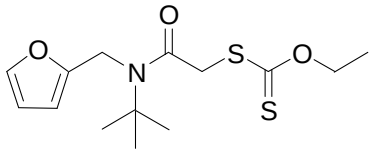
Réaction :	A une solution de 924 mg (6.03 mmol) de l'amide **48** dans 15 mL de toluène et 15 mL de cyclohexène est ajouté, goutte à goutte et sous azote, 960 µL (12.10 mmol) de chlorure de chloroacétyle. Le mélange est porté au reflux et, toutes les 6 h, 480 µL (6.00 mmol) de chlorure de chloroacétyle sont ajoutés. En tout, 960 µL de chlorure de chloroacétyle ont été rajoutés et le mélange est resté au reflux pendant 17 h. Après refroidissement du mélange réactionnel, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)
Produit :	Huile jaune
Rendement :	71% (92%)
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.64 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.29 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.62 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.49 (sept, 1H, *J* = 6.8 Hz, C***H***$(CH_3)_2$), 4.11 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.44 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, CH(C***H***$_3)_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.9 (***C***=O), 163.7 (***C***=O), 148.0 (***C***$_{Ar}$), 147.3 (***C***H$_{Ar}$), 120.7 (***C***H$_{Ar}$), 113.1 (***C***H$_{Ar}$), 51.8 (***C***H$(CH_3)_2$), 44.4 (***C***H_2CO), 20.4 (CH(***C***$H_3)_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1700 (C=O), 1669 (C=O), 1470, 1306, 1090
Masse (IC, NH_3)	249 (MNH_4^+, ^{37}Cl), 247 (MNH_4^+, ^{35}Cl), 232 (MH^+, ^{37}Cl), 230 (MH^+, ^{35}Cl)

III.3 Synthèse des xanthates

Mode opératoire général F :

Le sel d'éthylxanthogénate de potassium (1.1n mmol) est ajouté par fractions à une solution du dérivé halogéné (n mmol) dans 2n mL d'acétone, à 0 °C et sous azote. Le mélange est laissé à température ambiante (réaction suivie par CCM). Après évaporation de l'acétone et ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, le mélange est extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée à l'eau avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

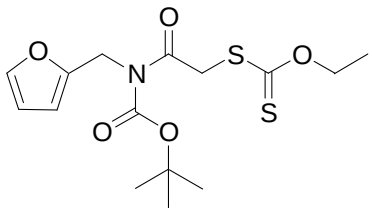
Dithiocarbonic acid [(*tert*-butyl-furan-2-ylmethyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester **2**



$C_{14}H_{21}NO_3S_2$ M= 315.45 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 871 mg (3.79 mmol) de chlorure **1**, 670 mg (4.18 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 8 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)
Produit :	Huile jaune pâle qui cristallise lentement
Rendement :	93%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.26 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.63 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.62 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.26 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	214.0 (***C***=S), 167.2 (***C***=O), 151.6 (***C***$_{Ar}$), 142.1 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 107.3 (***C***H$_{Ar}$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 58.4 (***C***(CH$_3$)$_3$), 42.5 (***C***H$_2$), 42.4 (***C***H$_2$), 28.4 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 1659 (C=O), 1395, 1377, 1364, 1221 (O-CS), 1182, 1149, 1114, 1055 (C=S), 1013
Masse (IC, NH_3)	316 (MH^+)

Dithiocarbonic acid [2-(*tert*-butoxycarbonyl-furan-2-ylmethyl-amino)-2-oxo-ethyl] ester ethyl ester **8**

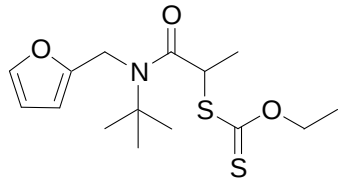


$C_{15}H_{21}NO_5S_2$ M= 359.47 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 621 mg (2.27 mmol) de chlorure **7**, 403 mg (2.51 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 5 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)
Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	92%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.31 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.30 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.23 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.89 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.62 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.55 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.54 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	213.4 (***C***=S), 169.3 (***C***=O), 152.4 (***C***=O ou ***C***$_{Ar}$), 150.8 (***C***=O ou ***C***$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 108.2 (***C***H$_{Ar}$), 84.3 (***C***(CH$_3$)$_3$), 70.3 (O***C***H$_2$CH$_3$), 43.0 (***C***H$_2$), 41.0 (***C***H$_2$), 27.3 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 1736 (C=O), 1703 (C=O), 1426, 1392, 1369, 1346, 1294, 1251, 1223 (O-CS), 1149, 1113, 1054 (C=S), 1016
Masse (IC, NH_3)	277 (MNH_4^+), 260 (MH^+)

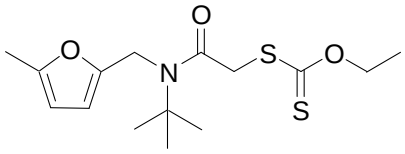
Dithiocarbonic acid [1-(*tert*-butyl-furan-2-ylmethyl-carbamoyl)-ethyl] ester ethyl ester — 13



$C_{15}H_{23}NO_3S_2$ M= 329.48 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 1.50 g (5.21 mmol) de bromure **12**, 922 mg (5.75 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 10 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)
Produit :	Huile jaune pâle
Rendement :	86%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.36 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.21 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.82 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, C***H***S), 4.69 (d, 1H, *J* = 18.2 Hz, C***H***$_2$N), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.1Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.50 (d, 1H, *J* = 18.2 Hz, C***H***$_2$N), 1.52 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHSC***H***$_3$), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	213.7 (***C***=S), 171.7 (***C***=O), 152.3 (***C***$_{Ar}$), 142.1 (***C***H$_{Ar}$), 110.4 (***C***H$_{Ar}$), 107.0 (***C***H$_{Ar}$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 58.3 (***C***(CH$_3$)$_3$), 48.7 (***C***HS), 42.4 (***C***H$_2$N), 28.5 (C(***C***H$_3$)$_3$), 18.8 (CHS***C***H$_3$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2928, 1660 (C=O), 1450, 1395, 1364, 1339, 1223 (O-CS), 1148, 1112, 1052 (C=S), 1013
Masse (IC, NH_3)	330 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester **19**



$C_{15}H_{23}NO_3S_2$ M= 329.48 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 1749 mg (7.18 mmol) de chlorure **18**, 1.30 g (8.11 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 15 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune pâle qui cristallise lentement

Rendement : 90%

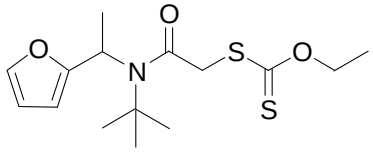
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 6.11 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.91 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.62 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.56 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.27 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 2.27 (s, 3H, C***H***$_3$), 1.44 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 214.3 (***C***=S), 167.3 (***C***=O), 152.0 (***C***$_{Ar}$), 149.8 (***C***$_{Ar}$), 108.2 (***C***H$_{Ar}$), 106.2 (***C***H$_{Ar}$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 58.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 42.7 (***C***H$_2$), 42.6 (***C***H$_2$), 28.6 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.7 (***C***H$_3$), 13.5 (***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2978, 1658 (C=O), 1395, 1364, 1219 (O-CS), 1114, 1055 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$) 330 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(1-furan-2-yl-ethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester **15**



$C_{15}H_{23}NO_3S_2$ M= 329.48 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 453 mg (1.86 mmol) de chlorure **14**, 328 mg (2.05 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 4 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95 à 1/9)

Produit : Huile jaune orangé

Rendement : 84%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.20 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.05 (q, 1H, *J* = 7.3 Hz, C***H***N), 4.57 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.10 (d,

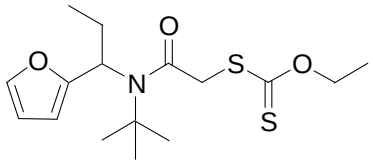
1H, *J* = 15.2 Hz, C***H***$_2$CO), 3.46 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 1.76 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CHNC***H***$_3$), 1.51 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 214.6 (***C***=S), 168.3 (***C***=O), 155.1 (***C***$_{Ar}$), 142.0 (***C***H$_{Ar}$), 110.8 (***C***H$_{Ar}$), 106.7 (***C***H$_{Ar}$), 70.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.0 (***C***(CH$_3$)$_3$), 48.6 (***C***HN), 43.2 (***C***H$_2$CO), 29.4 (C(***C***H$_3$)$_3$), 19.8 (CHN***C***H$_3$), 13.9 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2979, 1650 (C=O), 1417, 1304, 1219 (O-CS), 1150, 1114, 1056 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$): 330 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(1-furan-2-yl-propyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester — 17



$C_{16}H_{25}NO_3S_2$ M= 343.50 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 1183 mg (4.59 mmol) de chlorure **16**, 810 mg (5.05 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 10 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)

Produit : Huile jaune

Rendement : 78%

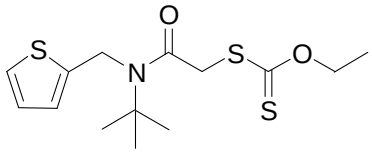
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz): 7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.35 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.23 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.80 (m, 1H, C***H***N), 4.57 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.08 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 3.61 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 2.25 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_3$), 2.07 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_3$), 1.52 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 214.1 (***C***=S), 167.9 (***C***=O), 154.0 (***C***$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 110.4 (***C***H$_{Ar}$), 106.7 (***C***H$_{Ar}$), 69.8 (O***C***H$_2$CH$_3$), 59.8 (***C***(CH$_3$)$_3$), 54.2 (***C***HN), 43.0 (***C***H$_2$CO), 29.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 26.4 (***C***H$_2$CH$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$), 11.7 (CH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2975, 1648 (C=O), 1418, 1315, 1219 (O-CS), 1148, 1114, 1055 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$): 344 (MH$^+$)

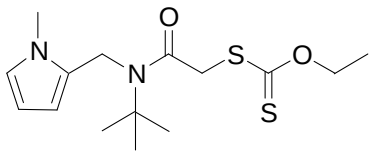
Dithiocarbonic acid [(*tert*-butyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-methyl] ester ethyl ester **57**



$C_{14}H_{21}NO_2S_3$ M= 331.52 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 979 mg (3.98 mmol) de chlorure **56**, 718 mg (4.48 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 8 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)
Produit :	Huile jaune pâle qui cristallise lentement
Rendement :	87%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.22 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.00-6.94 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.85 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.16 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.48 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	214.3 (***C***=S), 167.5 (***C***=O), 143.0 (***C***$_{Ar}$), 127.3 (***C***H$_{Ar}$), 124.6 (***C***H$_{Ar}$), 124.5 (***C***H$_{Ar}$), 70.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 59.1 (***C***(CH$_3$)$_3$), 45.2 (***C***H$_2$), 42.4 (***C***H$_2$), 28.8 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.9 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 2928, 1659 (C=O), 1395, 1364, 1226 (O-CS), 1192, 1113, 1055 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	332 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {[*tert*-butyl-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl} ester ethyl ester **59**

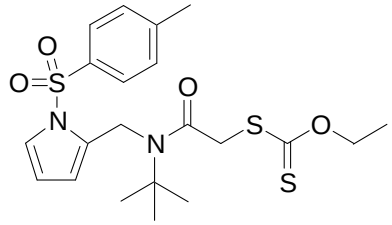


$C_{15}H_{24}N_2O_2S_2$ M= 328.49 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 855 mg (3.52 mmol) de chlorure **58**, 622 mg (3.88 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 7 mL d'acétone.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)
Produit :	Solide beige
Rendement :	82%
RMN ^{1}H (δ, ppm)	6.57 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.05 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.02 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.63-4.55

($CDCl_3$, 400 MHz)	(m, 4H, C***H***$_2$N + OC***H***$_2$CH$_3$), 4.10 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 3.56 (s, 3H, NC***H***$_3$), 1.46 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	214.2 (***C***=S), 167.4 (***C***=O), 129.4 (***C***$_{Ar}$), 122.4 (***C***H$_{Ar}$), 107.2 (***C***H$_{Ar}$), 107.1 (***C***H$_{Ar}$), 70.3 (O***C***H$_2$CH$_3$), 58.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 42.7 (***C***H$_2$), 41.9 (***C***H$_2$), 33.7 (N***C***H$_3$), 28.5 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2973, 1656 (C=O), 1393, 1363, 1221 (O-CS), 1114, 1054 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	329 (MH^+)
PF (°C)	90 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

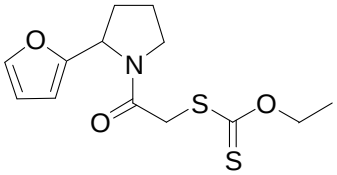
Dithiocarbonic acid ({*tert*-butyl-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl]-carbamoyl}-methyl) ester ethyl ester — 61



$C_{21}H_{28}N_2O_4S_3$ M= 468.65 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général F avec 2.12 mg (5.54 mmol) de chlorure **60**, 983 mg (6.13 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 16 mL de diméthylformamide qui remplace l'acétone pour des problèmes de solubilité.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	82%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.66 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.33 (m, 1H, C***H***$_{Pyr}$), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 6.26 (t, 1H, *J* = 3.5 Hz, C***H***$_{Pyr}$), 6.18 (m, 1H, C***H***$_{Pyr}$), 4.65 (s, 2H, C***H***$_2$N), 4.56 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.63 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 2.38 (s, 3H, ArC***H***$_3$), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.32 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	213.7 (***C***=S), 167.1 (***C***=O), 145.5 (***C***$_{Ar}$), 135.4 (***C***$_{Ar}$), 131.7 (***C***$_{Pyr}$), 130.3 (2***C***H$_{Ar}$), 126.7 (2***C***H$_{Ar}$), 123.3 (***C***H$_{Pyr}$), 113.4 (***C***H$_{Pyr}$), 111.6 (***C***H$_{Pyr}$), 70.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 58.6 (***C***(CH$_3$)$_3$), 43.5 (***C***H$_2$), 41.0 (***C***H$_2$), 28.1 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.5 (Ar***C***H$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1658 (C=O), 1377, 1222 (O-CS), 1190, 1181, 1154, 1118, 1092, 1054 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	469 (MH^+)
PF (°C)	100-102 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(2-furan-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl] ester 38



$C_{13}H_{17}NO_3S_2$ M= 299.41 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 361 mg (1.69 mmol) de chlorure **35**, 303 mg (1.89 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 3.5 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 92%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

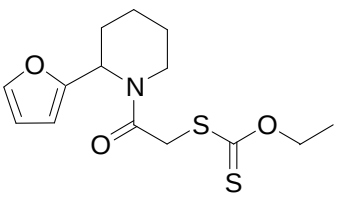
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.29 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.27 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.20-6.16 (m, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 5.27 (dd, 1H, *J* = 2.3, 7.0 Hz, C***H***N), 5.20 (dd, 1H, *J* = 2.3, 7.6 Hz, C***H***N), 4.63 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.14 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, C***H***$_2$CO), 4.04 (s, 1H, C***H***$_2$CO), 4.03 (s, 1H, C***H***$_2$CO), 3.84-3.56 (m, 4H, 2C***H***$_2$N), 3.74 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, C***H***$_2$CO), 2.33-1.89 (m, 8H, 4C***H***$_2$), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 213.9 (2***C***=S), 165.6 (***C***=O), 164.9 (***C***=O), 154.1 (***C***$_{Ar}$), 154.0 (***C***$_{Ar}$), 142.3 (***C***H$_{Ar}$), 141.2 (***C***H$_{Ar}$), 110.3 (***C***H$_{Ar}$), 110.2 (***C***H$_{Ar}$), 106.5 (2***C***H$_{Ar}$), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 70.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 55.7 (***C***HN), 54.6 (***C***HN), 47.0 (***C***H$_2$N), 46.7 (***C***H$_2$N), 40.0 (***C***H$_2$CO), 39.6 (***C***H$_2$CO), 32.8 (***C***H$_2$), 30.2 (***C***H$_2$), 24.5 (***C***H$_2$), 22.3 (***C***H$_2$), 13.7 (2OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 1660 (C=O), 1411, 1221 (O-CS), 1114, 1055 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$) 300 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(2-furan-2-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl] ester 39



$C_{14}H_{19}NO_3S_2$ M= 313.44 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 323 mg (1.42 mmol) de chlorure **36**, 276 mg (1.72 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 3 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 83%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

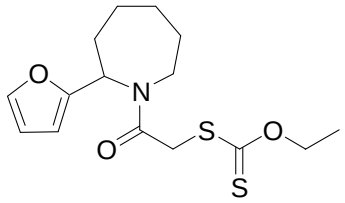
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.38 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.33 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.36 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.22 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.15 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.92 (bs 1H, C***H***N), 5.22 (bs, 1H, C***H***N),), 4.69-4.60 (m, 4H, 2OC***H***$_2$CH$_3$), 4.50 (bd, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$CO), 4.35 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, C***H***$_2$CO), 4.24-4.10 (m, 3H, C***H***$_2$N + C***H***$_2$CO), 3.76 (bd, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$CO), 3.19 (t, 1H, *J* = 12.5 Hz, C***H***$_2$N), 2.62 (t, 1H, *J* = 13.0 Hz, C***H***$_2$N), 2.30 (bd, 1H, *J* = 13.6 Hz, C***H***$_2$), 2.21 (bd, 1H, *J* = 12.1 Hz, C***H***$_2$), 1.97-1.47 (m, 10H, 5C***H***$_2$), 1.42 (t, 6H, *J* = 6.8 Hz, 2OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 213.8 (2***C***=S), 166.0 (***C***=O), 165.3 (***C***=O), 152.9 (***C***$_{Ar}$), 152.1 (***C***$_{Ar}$), 142.2 (***C***H$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 110.4 (***C***H$_{Ar}$), 110.2 (***C***H$_{Ar}$), 107.6 (***C***H$_{Ar}$), 107.2 (***C***H$_{Ar}$), 70.4 (2O***C***H$_2$CH$_3$), 51.8 (***C***HN), 47.2 (***C***HN), 43.1 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 39.9 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 39.7 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 38.7 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 27.8 (***C***H$_2$), 26.9 (***C***H$_2$), 26.0 (***C***H$_2$), 24.9 (***C***H$_2$), 20.0 (***C***H$_2$), 19.8 (***C***H$_2$), 13.7 (2OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2943, 1653 (C=O), 1429, 1220 (O-CS), 1113, 1055 (C=S), 1014

Masse (IC, NH_3) 314 (MH^+)

Dithiocarbonic acid ethyl ester [2-(2-furan-2-yl-azepan-1-yl)-2-oxo-ethyl] ester 40



$C_{15}H_{21}NO_3S_2$ M= 327.47 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 361 mg (1.49 mmol) de chlorure **37**, 239 mg (1.49 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 3 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 90%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 2 rotamères.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.37 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.31(m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.33 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.28 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.21 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.17 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.65 (dd, 1H, *J* = 6.6, 11.6 Hz, C***H***N), 5.02 (dd, 1H, *J* = 6.4, 11.0 Hz, C***H***N), 4.64 (q,

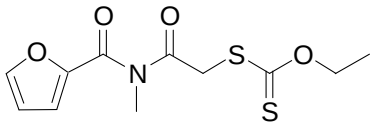
2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.63 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.42 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, C***H***$_2$CO), 4.21 (m, 1H, C***H***$_2$N), 4.19 (s, 1H, C***H***$_2$CO), 4.18 (s, 1H, C***H***$_2$CO), 4.12 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz, C***H***$_2$CO), 3.74 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, C***H***$_2$N), 3.30 (dd, 1H, *J* = 12.9, 14.9 Hz, C***H***$_2$N), 2.79 (t, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.46 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.34 (td, 1H, *J* = 7.6, 15.0 Hz, C***H***$_2$), 1.99-1.28 (m, 14H, 7C***H***$_2$), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 214.2 (***C***=S), 214.1 (***C***=S), 166.6 (***C***=O), 166.5 (***C***=O), 154.6 (***C***$_{Ar}$), 154.2 (***C***$_{Ar}$), 142.3 (***C***H$_{Ar}$), 141.7 (***C***H$_{Ar}$), 110.1 (***C***H$_{Ar}$), 110.0 (***C***H$_{Ar}$), 106.3 (***C***H$_{Ar}$), 106.1 (***C***H$_{Ar}$), 70.4 (2O***C***H$_2$CH$_3$), 55.0 (***C***HN), 51.4 (***C***HN), 43.8 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 42.0 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 40.0 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 39.9 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 32.7 (***C***H$_2$), 31.5 (***C***H$_2$), 29.9 (***C***H$_2$), 29.7 (***C***H$_2$), 29.4 (***C***H$_2$), 28.0 (***C***H$_2$), 24.7 (***C***H$_2$), 24.5 (***C***H$_2$), 13.8 (2OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2932, 1651 (C=O), 1418, 1220 (O-CS), 1113, 1055 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$): 328 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid ethyl ester {2-[(furan-2-carbonyl)-methyl-amino]-2-oxo-ethyl} ester — 51



$C_{11}H_{13}NO_4S_2$ M= 287.36 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 807 mg (4.00 mmol) de chlorure **49**, 708 mg (4.42 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 8 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)

Produit : Huile jaune pâle qui cristallise lentement

Rendement : 93%

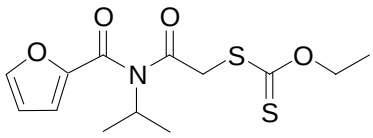
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz): 7.66 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.32 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.62 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.37 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 3.40 (s, 3H, NC***H***$_3$), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 213.2 (***C***=S), 170.3 (***C***=O), 162.1 (***C***=O), 146.8 (***C***H$_{Ar}$), 146.6 (***C***$_{Ar}$), 120.6 (***C***H$_{Ar}$), 112.5 (***C***H$_{Ar}$), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 41.7 (***C***H$_2$CO), 33.6 (N***C***H$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 1702 (C=O), 1680 (C=O), 1472, 1331, 1226 (O-CS), 1049 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$): 305 (MNH$_4^+$), 288 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid ethyl ester {2-[(furan-2-carbonyl)-isoporpyl-amino]-2-oxo-ethyl} ester **52**



$C_{13}H_{17}NO_4S_2$ M= 315.41 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général F avec 802 mg (3.49 mmol) de chlorure **50**, 620 mg (3.87 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 7 mL d'acétone.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 67%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.65 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.30 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 6.62 (m, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.60 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.57 (sept, 1H, *J* = 6.8 Hz, C***H***(CH$_3$)$_2$), 3.95 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 1.41 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, CH(C***H***$_3$)$_2$), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 213.O (***C***=S), 169.1 (***C***=O), 163.1 (***C***=O), 148.6 (***C***$_{Ar}$), 147.2 (***C***H$_{Ar}$), 120.4 (***C***H$_{Ar}$), 113.2 (***C***H$_{Ar}$), 70.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 51.4 (***C***H(CH$_3$)$_2$), 41.9 (***C***H$_2$CO), 20.6 (CH(***C***H$_3$)$_2$), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1705 (C=O), 1665 (C=O), 1470, 1306, 1286, 1230 (O-CS), 1113, 1088, 1051 (C=S)

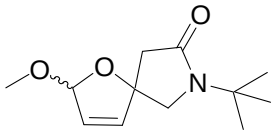
Masse (IC, NH_3) 333 (MNH_4^+), 316 (MH^+)

III.4 Spirocyclisation

Mode opératoire général G :

Une solution de xanthate (n mmol) dans 5n mL d'un mélange 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1) est portée au reflux sous azote pendant 15 min pour dégazer le milieu réactionnel. Le peroxyde de lauroyle est alors ajouté par fractions de 10% toutes les heures jusqu'à disparition totale du xanthate de départ. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite.

7-*tert*-Butyl-2-methoxy-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **3**



$C_{12}H_{19}NO_3$ M= 225.29 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 629 mg (1.99 mmol) de xanthate **2**, 190% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de

80 mg) et 10 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

Rendement : 76%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

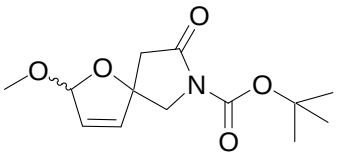
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.12-6.06 (m, 2H, 2C***H***=), 5.90-5.83 (m, 2H, 2C***H***=), 5.72 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.65 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.57 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, C***H***$_2$N), 3.55 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, C***H***$_2$N), 3.51 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, C***H***$_2$N), 3.49 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, C***H***$_2$N), 3.42 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.36 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.67-2.49 (m, 4H, 2C***H***$_2$CO), 1.41 (s, 9H, C(C***H***$_3)_3$), 1.39 (s, 9H, C(C***H***$_3)_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 172.3 (***C***=O), 172.1 (***C***=O), 135.6 (2***C***H=), 128.0 (***C***H=), 127.9 (***C***H=), 108.8 (***C***$HOCH_3$), 108.7 (***C***$HOCH_3$), 87.6 (***C***$_{spiro}$), 87.5 (***C***$_{spiro}$), 57.5 (***C***H_2N), 56.5 (***C***H_2N), 55.2 (2O***C***H_3), 54.4 (***C***$(CH_3)_3$), 54.3 (***C***$(CH_3)_3$), 45.8 (***C***H_2CO), 44.4 (***C***H_2CO), 27.90 (C(***C***$H_3)_3$), 27.87 (C(***C***$H_3)_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2976, 2929, 1697 (C=O), 1399, 1366, 1286, 1225, 1094, 1056

Masse (IC, NH_3) 226 (MH^+)

2-Methoxy-8-oxo-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-7-carboxylic acid *tert*-butyl ester — 9



$C_{13}H_{19}NO_5$ M= 269.30 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 490 mg (1.36 mmol) de xanthate **8**, 180% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 54 mg) et 7 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune orangé

Rendement : 59%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.11-6.07 (m, 2H, 2C***H***=), 5.97-5.94 (m, 2H, 2C***H***=), 5.72 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.69 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.83 (s, 2H, C***H***$_2$N), 3.82 (s, 2H, C***H***$_2$N), 3.43 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.39 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.81 (d, 1H, *J* = 17.7

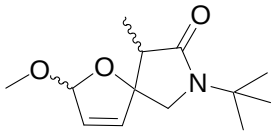
Hz, C***H***$_2$CO), 2.77 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, C***H***$_2$CO), 2.70 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, C***H***$_2$CO), 2.65 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, C***H***$_2$CO), 1.53 (s, 18H, 2C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 171.21 (***C***=O), 171.15 (***C***=O), 149.72 (***C***=O), 149.69 (***C***=O), 134.2 (***C***H=), 134.0 (***C***H=), 129.4 (***C***H=), 129.2 (***C***H=), 109.07 (***C***HOCH$_3$), 109.04 (***C***HOCH$_3$), 86.7 (***C***$_{spiro}$), 86.4 (***C***$_{spiro}$), 83.3 (2***C***(CH$_3$)$_3$), 57.7 (***C***H$_2$N), 56.7 (***C***H$_2$N), 55.4 (O***C***H$_3$), 55.0 (O***C***H$_3$), 45.7 (***C***H$_2$CO), 44.4 (***C***H$_2$CO), 28.1 (2C(***C***H$_3$)$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2982, 2931, 1796, 1759 (C=O), 1719 (C=O), 1368, 1334, 1315, 1250, 1217, 1149, 1095, 1058

Masse (IC, NH$_3$): 287 (MNH$_4^+$), 270 (MH$^+$)

7-*tert*-Butyl-2-methoxy-9-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one — 20



$C_{13}H_{21}NO_3$ M= 239.31 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 532 mg (1.61 mmol) de xanthate **13**, 180% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 64 mg) et 8 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 73%

Produit obtenu sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères inséparables.

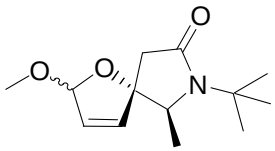
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz): 6.12-5.84 (m, 2H, 2C***H***=), 5.65 (s, 1H, C***H***OCH$_3$), 3.57-3.33 (m, 5H, C***H***$_2$N + OC***H***$_3$), 2.64-2.37 (m, 1H, C***H***CO), 1.38 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.07-0.95 (m, 3H, CHC***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 175.1 (2***C***=O), 174.6 (2***C***=O), 134.6 (***C***H=), 134.5 (***C***H=), 133.8 (***C***H=), 133.7 (***C***H=), 129.1 (***C***H=), 128.6 (***C***H=), 128.3 (2***C***H=), 109.1 (***C***HOCH$_3$), 109.0 (***C***HOCH$_3$), 108.6 (***C***HOCH$_3$), 108.5 (***C***HOCH$_3$), 91.8 (2***C***$_{spiro}$), 91.3 (***C***$_{spiro}$), 90.7 (***C***$_{spiro}$), 55.6 (***C***H$_2$N), 55.1 (***C***H$_2$N), 55.0 (2O***C***H$_3$), 54.9 (2O***C***H$_3$), 54.8 (***C***H$_2$N), 54.2 (2***C***(CH$_3$)$_3$), 54.1 (2***C***(CH$_3$)$_3$), 53.8 (***C***H$_2$N), 48.6 (***C***HCO), 47.4 (***C***HCO), 46.1 (2***C***HCO), 27.9 (2C(***C***H$_3$)$_3$), 27.8 (2C(***C***H$_3$)$_3$), 10.9 (CH***C***H$_3$), 10.7 (CH***C***H$_3$), 8.2 (CH***C***H$_3$), 7.4 (CH***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2976, 2931, 2874, 1695 (C=O), 1467, 1397, 1365, 1345, 1282, 1236, 1192, 1088, 1055, 1023

Masse (IC, NH$_3$): 240 (MH$^+$)

7-*tert*-Butyl-2-methoxy-6-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **22a**



$C_{13}H_{21}NO_3$ M= 239.31 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 421 mg (1.28 mmol) de xanthate **15**, 180% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 51 mg) et 6.5 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 à 1/1 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

Rendement : 62%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

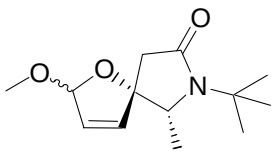
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 6.10 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, 2C***H***=), 5.95 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.91 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.70 (s, 1H, C***H***OCH$_3$), 5.60 (s, 1H, C***H***OCH$_3$), 3.76 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, C***H***N), 3.72 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, C***H***N), 3.43 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.36 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.78 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C***H***$_2$CO), 2.77 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.39 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.26 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C***H***$_2$CO), 1.46 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.45 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.23-1.19 (m, 6H, 2CHNC***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 171.8 (2***C***=O), 133.5 (***C***H=), 133.2 (***C***H=), 129.4 (***C***H=), 129.3 (***C***H=), 108.2 (***C***HOCH$_3$), 108.0 (***C***HOCH$_3$), 92.8 (***C***$_{spiro}$), 92.3 (***C***$_{spiro}$), 65.7 (***C***HN), 64.5 (***C***HN), 55.2 (2O***C***H$_3$), 54.4 (***C***(CH$_3$)$_3$), 54.3 (***C***(CH$_3$)$_3$), 44.0 (***C***H$_2$CO), 42.5 (***C***H$_2$CO), 28.4 (C(***C***H$_3$)$_3$), 28.3 (C(***C***H$_3$)$_3$), 20.0 (CHN***C***H$_3$), 19.2 (CHN***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2977, 2928, 1692 (C=O), 1393, 1365, 1222, 1043

Masse (IC, NH$_3$) 240 (MH$^+$)

7-*tert*-Butyl-2-methoxy-6-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **22b**



$C_{13}H_{21}NO_3$ M= 239.31 g.mol^{-1}

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 à 1/1 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune orangé

Rendement : 6%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

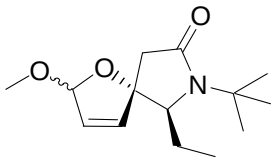
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.33-6.27 (m, 2H, 2C***H***=), 5.83-5.74 (m, 2H, 2C***H***=), 5.77 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.64 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.61 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, C***H***N), 3.53 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz, C***H***N), 3.44 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.32 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.89 (d, 2H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.33 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.24 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 1.42 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.41 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.33 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CHNC***H***$_3$), 1.31 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CHNC***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.13 (***C***=O), 170.98 (***C***=O), 137.5 (***C***H=), 137.4 (***C***H=), 125.9 (***C***H=), 125.8 (***C***H=), 109.3 (***C***$HOCH_3$), 108.9 (***C***$HOCH_3$), 89.6 (***C***$_{spiro}$), 89.3 (***C***$_{spiro}$), 61.7 (***C***HN), 61.0 (***C***HN), 55.4 (O***C***H_3), 54.5 (***C***$(CH_3)_3$), 54.4 (***C***$(CH_3)_3$), 53.5 (O***C***H_3), 42.2 (***C***H_2CO), 41.1 (***C***H_2CO), 28.5 (2C(***C***H_3)$_3$), 17.1 (2CHN***C***H_3)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2929, 1694 (C=O), 1390, 1077, 1062

Masse (IC, NH_3) 240 (MH^+)

7-*tert*-Butyl-6-ethyl-2-methoxy-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one 24a



$C_{14}H_{23}NO_3$ M= 253.34 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 509 mg (1.48 mmol) de xanthate **17**, 210% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 59 mg) et 8 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

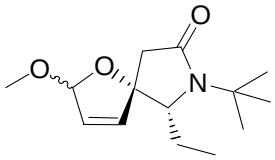
Rendement : 45%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.13 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, 2C***H***=), 5.97 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=), 5.94 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=), 5.70 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.63 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.67 (dd, 1H, *J* = 3.5, 6.5 Hz, C***H***N), 3.58 (dd, 1H, *J* = 2.3, 7.0 Hz, C***H***N), 3.43 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.37 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.75 (d, 2H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 2.38 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 2.26 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 1.69-1.61 (m, 4H, 2C***H***$_2$$CH_3$), 1.48 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.46 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH_2C***H***$_3$), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH_2C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.0 (***C***=O), 171.9 (***C***=O), 133.2 (***C***H=), 133.0 (***C***H=), 129.2 (***C***H=), 128.9 (***C***H=), 107.7 (2***C***$HOCH_3$), 92.2 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 91.7 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 70.7 (***C***HN), 69.8 (***C***HN), 54.8 (O***C***H_3), 54.2 (O***C***H_3 + 2***C***$(CH_3)_3$), 45.0 (***C***H_2CO), 43.7 (***C***H_2CO), 28.0 (2C(***C***$H_3)_3$), 25.7 (***C***H_2CH_3), 25.4 (***C***H_2CH_3), 9.6 (CH_2***C***H_3), 9.4 (CH_2***C***H_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1691 (C=O), 1397, 1042
Masse (IC, NH_3)	254 (MH^+)

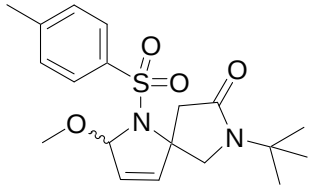
7-*tert*-Butyl-6-ethyl-2-methoxy-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **24b**



$C_{14}H_{23}NO_3$ M= 253.34 g.mol^{-1}

Réaction :	Second produit de la réaction précédente.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7 + 1% de triéthylamine)
Produit :	Huile jaune
Rendement :	7%
	Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.28-6.23 (m, 2H, 2C***H***=), 5.81-5.75 (m, 3H, 2C***H***= + C***H***OCH_3), 5.66 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.52 (dd, 1H, *J* = 1.2, 6.5 Hz, C***H***N), 3.46 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.35 (m, 1H, C***H***N), 3.31 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.92 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.91 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.35 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.24 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 1.98-1.83 (m, 2H, C***H***$_2CH_3$), 1.83-1.66 (m, 2H, C***H***$_2CH_3$), 1.43 (s, 18H, 2C(C***H***$_3)_3$), 1.04 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH_2C***H***$_3$), 1.01 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH_2C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.1 (2***C***=O), 138.0 (***C***H=), 137.9 (***C***H=), 125.24 (***C***H=), 125.18 (***C***H=), 109.6 (***C***$HOCH_3$), 108.8 (***C***$HOCH_3$), 89.7 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 89.4 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 66.0 (***C***HN), 65.9 (***C***HN), 55.8 (O***C***H_3), 54.4 (***C***$(CH_3)_3$), 54.3 (***C***$(CH_3)_3$), 53.1 (O***C***H_3), 43.1 (***C***H_2CO), 42.6 (***C***H_2CO), 28.3 (2C(***C***$H_3)_3$), 24.5 (2***C***H_2CH_3), 10.5 (CH_2***C***H_3), 9.5 (CH_2***C***H_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2929, 1692 (C=O), 1397, 1057
Masse (IC, NH_3)	254 (MH^+)

7-*tert*-Butyl-2-methoxy-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,7-diaza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **62**



$C_{19}H_{26}N_2O_4S$ M= 378.49 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 704 mg (1.50 mmol) de xanthate **61**, 300% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 60 mg) et 8 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 4/6 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune orangé

Rendement : 34%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

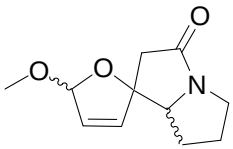
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 6.11 (m, 1H, C***H***OCH$_3$), 6.09 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=), 6.05 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=), 5.88 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, C***H***OCH$_3$), 5.75 (dd, 1H, *J* = 1.8, 5.9 Hz, C***H***=), 5.71 (dd, 1H, *J* = 1.8, 5.9 Hz, C***H***=), 4.45 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, C***H***$_2$N), 4.01 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, C***H***$_2$N), 3.51 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 3.44 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, C***H***$_2$N), 3.37 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, C***H***$_2$N), 3.19 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.96 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 2.75 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.43 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 2.42 (s, 3H, ArC***H***$_3$), 2.41 (s, 3H, ArC***H***$_3$), 2.09 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 1.43 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.38 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.2 (***C***=O), 170.7 (***C***=O), 143.8 (***C***$_{Ar}$), 143.7 (***C***$_{Ar}$), 138.4 (***C***$_{Ar}$), 138.2 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 138.0 (***C***$_{Ar}$), 137.7 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 129.7 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 129.4 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 127.7 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 127.2 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 124.6 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 124.2 (2***C***H$_{Ar}$ ou ***C***H=), 94.9 (***C***HOCH$_3$), 94.5 (***C***HOCH$_3$), 69.5 (***C***$_{spiro}$), 69.4 (***C***$_{spiro}$), 55.7 (***C***H$_2$N), 55.2 (***C***H$_2$N), 54.5 (2***C***(CH$_3$)$_3$), 51.9 (O***C***H$_3$), 50.4 (O***C***H$_3$), 42.3 (***C***H$_2$CO), 41.0 (***C***H$_2$CO), 27.7 (C(***C***H$_3$)$_3$), 27.6 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.5 (2Ar***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1696 (C=O), 1364, 1289, 1166, 1116, 1036

Masse (IC, NH_3) 379 (MH^+)

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 38 **41**



$C_{11}H_{15}NO_3$ M= 209.24 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 446 mg (1.49 mmol) de xanthate **38**, 190% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 59 mg) et 7.5 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 1/0 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile orange

Rendement : 65%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:3:1:1 de 4 diastéréoisomères inséparables.

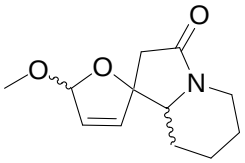
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.15-6.06 (m, 2H, 2C***H***=), 5.95-5.82 (m, 2H, 2C***H***=), 5.71 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.64 (s, 1H, C***H***OCH_3), 4.03-3.93 (m, 2H, C***H***$_2$N), 3.77-3.59 (m, 2H, 2C***H***N), 3.43-3.35 (m, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.09-2.90 (m, 4H, C***H***$_2$N + C***H***$_2$CO), 2.53-2.35 (m, 2H, C***H***$_2$CO), 2.07-1.74 (m, 6H, 3C***H***$_2$), 1.72-1.56 (m, 2H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 172.8 (***C***=O), 172.6 (***C***=O), 171.9 (2***C***=O), 134.1 (***C***H=), 134.0 (***C***H=), 133.6 (2***C***H=), 128.7 (***C***H=), 128.3 (***C***H=), 127.9 (2***C***H=), 108.9 (***C***$HOCH_3$), 108.8 (***C***$HOCH_3$), 108.5 (***C***$HOCH_3$), 108.4 (***C***$HOCH_3$), 93.8 (***C***$_{spiro}$), 92.9 (***C***$_{spiro}$), 92.2 (***C***$_{spiro}$), 91.4(***C***$_{spiro}$), 70.5 (***C***HN), 69.3 (***C***HN), 68.1 (***C***HN), 67.7 (***C***HN), 56.0 (O***C***H_3), 54.9 (O***C***H_3), 54.3 (O***C***H_3), 54.2 (O***C***H_3), 47.9 (***C***H_2N), 47.2 (***C***H_2N), 46.8 (***C***H_2N), 45.6 (***C***H_2N), 42.8 (***C***H_2CO), 42.5 (***C***H_2CO), 41.9 (2***C***H_2CO), 26.7 (2***C***H_2), 26.3 (***C***H_2), 26.2 (***C***H_2), 26.1 (***C***H_2), 25.8 (***C***H_2), 23.6 (***C***H_2), 23.2 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1706 (C=O), 1042

Masse (IC, NH_3) 227 (MNH_4^+), 210 (MH^+)

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 39 **43**



$C_{12}H_{17}NO_3$ M= 223.27 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 360 mg (1.15 mmol) de xanthate **39**, 220% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 46 mg) et 6 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 1/0 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

Rendement : 48%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1:1:1 de 4 diastéréoisomères inséparables.

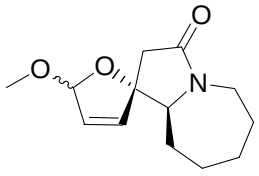
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.11 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 6.08 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 6.05-6.00 (m, 2H, 2C***H***=), 5.93-5.89 (m, 2H, 2C***H***=), 5.88 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.85 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.73 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.71 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.66 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.64 (s, 1H, C***H***OCH_3), 4.22-4.10 (m, 4H, 2C***H***$_2$N), 3.49-3.30 (m, 4H, 4C***H***N), 3.45 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.43 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.37 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.36 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.77-2.48 (m, 12H, 2C***H***$_2$N + 4C***H***$_2$CO), 2.04-1.02 (m, 24H, 12C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.4 (***C***=O), 171.0 (***C***=O), 170.5 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 135.2 (***C***H=), 134.8 (***C***H=), 133.9 (***C***H=), 133.8 (***C***H=), 128.4 (***C***H=), 128.3 (***C***H=), 128.2 (***C***H=), 127.6 (***C***H=), 109.3 (***C***$HOCH_3$), 109.0 (***C***$HOCH_3$), 108.7 (***C***$HOCH_3$), 108.4 (***C***$HOCH_3$), 91.0 (***C***$_{spiro}$), 90.3 (***C***$_{spiro}$), 90.1 (***C***$_{spiro}$), 89.8 (***C***$_{spiro}$), 67.4 (***C***HN), 66.4 (***C***HN), 63.7 (***C***HN), 63.6 (***C***HN), 56.0 (O***C***H_3), 55.5 (O***C***H_3), 54.6 (O***C***H_3), 54.2 (O***C***H_3), 43.9 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 43.5 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 43.1 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 42.2 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 40.5 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 40.4 (2***C***H_2N ou 2***C***H_2CO), 40.3 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 28.0 (***C***H_2), 27.8 (***C***H_2), 24.9 (***C***H_2), 24.4 (***C***H_2), 24.3 (***C***H_2), 23.9 (***C***H_2), 23.8 (***C***H_2), 23.7 (***C***H_2), 23.6 (***C***H_2), 23.5 (***C***H_2), 23.4 (***C***H_2), 23.1 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1684 (C=O), 1260, 1253

Masse (IC, NH_3) 224 (MH^+)

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 40 — 45a



$C_{13}H_{19}NO_3$ M= 237.14 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général G avec 426 mg (1.30 mmol) de xanthate **40**, 180% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 52 mg) et 6.5 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 9/1 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

Rendement : 27%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

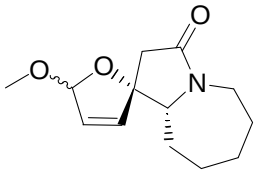
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.11 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, C***H***=), 6.07 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, C***H***=), 5.88-5.84 (m, 2H, 2C***H***=), 5.67 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.58 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.69-3.60 (m, 2H, 2C***H***N), 3.57-3.30 (m, 4H, 2C$\boldsymbol{H}_2$N), 3.38 (s, 3H, OC$\boldsymbol{H}_3$), 3.33 (s, 3H, OC$\boldsymbol{H}_3$), 2.64 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.59 (s, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.55 (s, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.51 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 1.86-1.17 (m, 16H, 8C$\boldsymbol{H}_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.01 (***C***=O), 170.98 (***C***=O), 133.7 (***C***H=), 133.6 (***C***H=), 127.89 (***C***H=), 127.86 (***C***H=), 108.4 (***C***$HOCH_3$), 108.2 (***C***$HOCH_3$), 92.3 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 91.8 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 69.4 (***C***HN), 68.4 (***C***HN), 55.5 (O***C***H_3), 54.3 (O***C***H_3), 43.2 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N), 42.5 (2***C***H_2CO ou 2***C***H_2N), 42.1 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N), 30.7 (***C***H_2), 30.4 (***C***H_2), 28.8 (***C***H_2), 28.7 (***C***H_2), 27.6 (***C***H_2), 27.5 (***C***H_2), 26.8 (***C***H_2), 26.7 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2934, 1682 (C=O), 1041

Masse (IC, NH_3) 238 (MH^+)

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 40 — 45b



$C_{13}H_{19}NO_3$ M= 237.14 g.mol^{-1}

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 9/1 + 1% de triéthylamine)

Produit : Huile jaune

Rendement : 23%

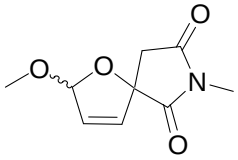
Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 5.98 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.95 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.88 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.84 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=), 5.67 (s, 1H, C***H***OCH_3), 5.63 (s, 1H, C***H***OCH_3), 3.67-3.61 (m, 2H, 2C***H***N), 3.61-3.41 (m, 4H, 2C$\boldsymbol{H}_2$N), 3.40 (s, 3H, OC$\boldsymbol{H}_3$), 3.31 (s, 3H, OC$\boldsymbol{H}_3$), 2.68 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.62 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.52 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.45 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 1.90-1.14 (m, 16H, 8C$\boldsymbol{H}_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.5 (***C***=O), 171.4 (***C***=O), 134.6 (***C***H=), 134.5 (***C***H=), 128.9 (***C***H=), 128.2 (***C***H=), 109.3 (***C***$HOCH_3$), 108.9 (***C***$HOCH_3$), 91.8 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 91.6 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 66.4 (***C***HN), 65.9 (***C***HN), 56.0 (O***C***H_3), 54.0 (O***C***H_3), 43.9 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N), 43.4 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N), 42.8 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N),

	42.7 (***C***H_2CO ou ***C***H_2N), 30.4 (***C***H_2), 30.2 (***C***H_2), 27.6 (***C***H_2), 27.3 (2***C***H_2), 27.2 (***C***H_2), 26.9 (***C***H_2), 26.8 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2931, 1681 (C=O), 1052
Masse (IC, NH_3)	238 (MH^+)

2-Methoxy-7-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-6,8-dione **53**



$C_9H_{11}NO_4$ M= 197.19 $g.mol^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général G avec 486 mg (1.69 mmol) de xanthate **51**, 170% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 67 mg) et 8.5 mL de 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1).
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 4/6 + 1% de triéthylamine)
Produit :	Solide marron
Rendement :	44% + (27% de l'amide **47**)
	Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:2 de 2 diastéréoisomères inséparables.
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.09 (s, 0.4H, C***H***=), 6.08 (s, 1H, C***H***=), 6.02 (m, 1H, C***H***=), 5.96 (s, 0.6H, C***H***OCH_3), 5.88 (s, 0.4H, C***H***OCH_3), 3.44 (s, 1.2H, OC***H***$_3$), 3.37 (s, 1.8H, OC***H***$_3$), 3.01 (s, 3H, NC***H***$_3$), 2.95 (s, 0.6H, C***H***$_2$CO), 2.94 (s, 0.6H, C***H***$_2$CO), 2.88 (s, 0.4H, C***H***$_2$CO), 2.87 (s, 0.4H, C***H***$_2$CO)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	175.4 (***C***=O), 174.8 (***C***=O), 173.43 (***C***=O), 173.38 (***C***=O), 131.5 (***C***H=), 131.1 (***C***H=), 130.7 (***C***H=), 130.4 (***C***H=), 110.4 (***C***$HOCH_3$), 110.0 (***C***$HOCH_3$), 88.5 (***C***$_{spiro}$), 88.0 (***C***$_{spiro}$), 54.9 (O***C***H_3), 54.5 (O***C***H_3), 40.8 (***C***H_2CO), 40.3 (***C***H_2CO), 25.11 (N***C***H_3), 25.06 (N***C***H_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1721 (2C=O), 1434, 1380, 1285, 1150, 1105, 1069, 1015
Masse (IC, NH_3)	215 (MNH_4^+), 198 (MH^+), 183 (M-Me+H^+), 166 (M-MeOH+H^+)

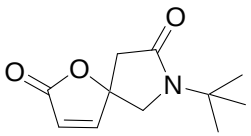
III.5 Oxydation de l'acétal

Mode opératoire général H :

A une solution de l'acétal (n mmol) dans 4n mL de dichlorométhane est ajoutée, goutte à goutte, à -20/-15 °C (bain glace/chlorure de sodium) et sous azote, une solution d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 70% (1.1n mmol) dans 2n mL de dichlorométhane suivi de trifluorure de bore éthérate (1.1n mmol). Une fois la réaction terminée (suivi par CCM), une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du

dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

7-*tert*-Butyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,8-dione **5**

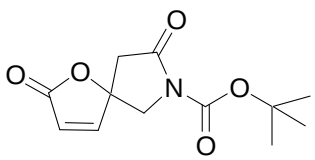


$C_{11}H_{15}NO_3$ M= 209.24 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 150 mg (0.67 mmol) de l'acétal **3**, 185 mg (0.75 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 95 µL (0.75 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 3+1.5 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 9/1)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	66%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.39 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, C***H***=CHCO), 6.15 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, CH=C***H***CO), 3.74 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, C***H***$_2$N), 3.59 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, C***H***$_2$N), 2.80 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 2.62 (d, 1H, *J* = 17.0 Hz, C***H***$_2$CO), 1.41 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9 (***C***=O), 170.1 (***C***=O), 154.9 (***C***H=CHCO), 122.6 (CH=***C***HCO), 86.1 (***C***$_{spiro}$), 54.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 53.6 (***C***H$_2$N), 42.0 (***C***H$_2$CO), 27.6 (C(***C***H$_3$)$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2960, 1782 (C=O), 1704 (C=O), 1458, 1400, 1366, 1307, 1271, 1242, 1224, 1160, 1088
Masse (IC, NH_3)	227 (MNH_4^+), 210 (MH^+)
PF (°C)	123 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Analyse élémentaire	Calculé	%C 63.14	%H 7.23
	Trouvé	%C 62.85	%H 7.18

2,8-Dioxo-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-7-carboxylic acid *tert*-butyl ester **10**



$C_{12}H_{15}NO_5$ M= 253.25 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 98 mg (0.36 mmol) de l'acétal **9**, 99 mg (0.40 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 50 µL (0.39 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 2+1 mL de

dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 8/2)

Produit : Solide blanc

Rendement : 23%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.42 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, C***H***=CHCO), 6.22 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH=C***H***CO), 3.98 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$N), 3.93 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.98 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, C***H***$_2$CO), 2.76 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, C***H***$_2$CO), 1.52 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

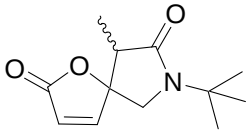
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 170.3 (***C***=O), 168.8 (***C***=O), 153.8 (***C***H=CHCO), 149.1 (***C***=O), 123.7 (CH=***C***HCO), 84.9 (***C***), 84.3 (***C***), 54.1 (***C***H$_2$N), 42.2 (***C***H$_2$CO), 28.1 (C(***C***H$_3$)$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2977, 2927, 2955, 1793 (C=O), 1765 (C=O), 1725 (C=O), 1316, 1157

Masse (IC, NH_3) 271 (MNH_4^+), 254 (MH^+), 171 (M-Boc+NH_4^+), 154 (M-Boc+H^+)

HRMS (IE) $C_{12}H_{15}NO_5$ Calculé 253.0950 Trouvé 253.0946

7-*tert*-Butyl-9-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,8-dione 21



$C_{12}H_{17}NO_3$ M= 223.27 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général H avec 114 mg (0.48 mmol) de l'acétal **20**, 130 mg (0.53 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 70 µL (0.55 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 2+1 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 8/2)

Produit : Solide incolore

Rendement : 84%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

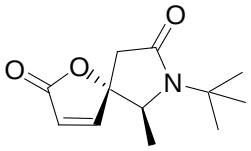
<u>Description du diastéréoisomère majoritaire</u> :

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.33 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, C***H***=CHCO), 6.17 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, CH=C***H***CO), 3.72 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, C***H***$_2$N), 3.49 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, C***H***$_2$N), 2.70 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, C***H***CO), 1.38 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 0.97 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CHC***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.8 (***C***=O), 171.3 (***C***=O), 154.4 (***C***H=CHCO), 123.5 (CH=***C***HCO), 89.1 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 54.6 (***C***$(CH_3)_3$), 52.2 (***C***H_2N), 45.1 (***C***HCO), 27.7 (C(***C***$H_3)_3$), 6.8 (CH***C***H_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2976, 1782 (C=O), 1706 (C=O), 1399, 1366, 1307, 1240, 1185, 1113, 1076
Masse (IC, NH_3)	241 (MNH_4^+), 224 (MH^+)

HRMS (IE)	$C_{12}H_{17}NO_3$	Calculé	223.1208
		Trouvé	223.1210

7-*tert*-Butyl-6-methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,8-dione **23**

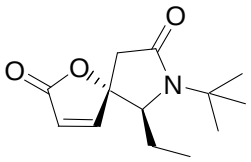


$C_{12}H_{17}NO_3$ M= 223.27 $g.mol^{-1}$

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 164 mg (0.68 mmol) de l'acétal **22a**, 190 mg (0.77 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 100 µL (0.79 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 3+1.5 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 9/1)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	67%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=CHCO), 6.15 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, CH=C***H***CO), 3.81 (q, 1H, *J* = 6.6 Hz, C***H***N), 2.92 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.35 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 1.41 (s, 9H, C(C$\boldsymbol{H}_3)_3$), 1.30 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CHC$\boldsymbol{H}_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.8 (***C***=O), 169.6 (***C***=O), 153.4 (***C***H=CHCO), 123.7 (CH=***C***HCO), 91.0 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 62.6 (***C***HN), 54.9 (***C***$(CH_3)_3$), 40.7 (***C***H_2CO), 28.1 (C(***C***$H_3)_3$), 20.0 (CH***C***H_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 1781 (C=O), 1701 (C=O), 1390, 1082
Masse (IC, NH_3)	224 (MH^+)
PF (°C)	120-123 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

HRMS (IE)	$C_{12}H_{17}NO_3$	Calculé	223.1208
		Trouvé	223.1208

7-*tert*-Butyl-6-ethyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,8-dione **25**



$C_{13}H_{19}NO_3$ M= 237.30 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général H avec 165 mg (0.65 mmol) de l'acétal **24a**, 179 mg (0.73 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 100 µL (0.72 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 2.6+1.3 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 7/3)

Produit : Solide incolore

Rendement : 76%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.41 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=CHCO), 6.21 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, CH=C***H***CO), 3.69 (dd, 1H, *J* = 3.5, 7.0 Hz, C***H***N), 2.92 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 2.34 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 1.78-1.69 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_3$), 1.46 (s, 9H, C(C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$), 0.93 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH$_2$C$\boldsymbol{H}_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 170.6 (***C***=O), 169.7 (***C***=O), 153.4 (***C***H=CHCO), 123.2 (CH=***C***HCO), 90.5 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 67.9 (***C***HN), 54.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 41.4 (***C***H$_2$CO), 27.8 (C(***C***H$_3$)$_3$), 25.6 (***C***H$_2$CH$_3$), 9.6 (CH$_2$***C***H$_3$)

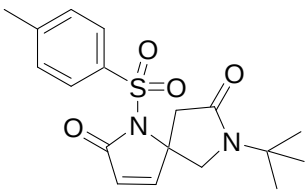
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2976, 1778 (C=O), 1699 (C=O), 1396, 1119

Masse (IC, NH_3) 255 (MNH_4^+), 238 (MH^+)

PF (°C) 139-142 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Analyse élémentaire			
	Calculé	%C 65.80	%H 8.07
	Trouvé	%C 65.72	%H 8.01

7-*tert*-Butyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,7-diaza-spiro[4.4]non-3-ene-2,8-dione **63**



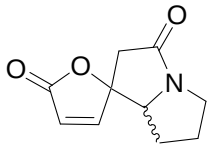
$C_{18}H_{22}N_2O_4S$ M= 378.49 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général H avec 181 mg (0.48 mmol) de l'acétal **62**, 131 mg (0.53 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 70 µL (0.55 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 2+1 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7 à 1/1)

Produit :	Solide blanc
Rendement :	79%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.91 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.21 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***=CHCO), 5.95 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, CH=C***H***CO), 4.28 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, C***H***$_2$N), 3.57 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, C***H***$_2$N), 3.38 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.51 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.39 (s, 3H, ArC***H***$_3$), 1.42 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.8 (***C***=O), 167.6 (***C***=O), 154.0 (***C***H=CHCO), 145.4 (***C***$_{Ar}$), 135.6 (***C***$_{Ar}$), 129.5 (2***C***H$_{Ar}$), 128.2 (2***C***H$_{Ar}$), 122.9 (CH=***C***HCO), 67.2 (***C***$_{spiro}$), 54.7 (***C***(CH$_3$)$_3$), 51.7 (***C***H$_2$N), 39.2 (***C***H$_2$CO), 27.4 (C(***C***H$_3$)$_3$), 21.5 (Ar***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1740 (C=O), 1701 (C=O), 1367, 1289, 1174
Masse (IC, NH_3)	380 (MNH_4^+), 363 (MH^+)
PF (°C)	190-192 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)
Analyse élémentaire	Calculé %C 59.65 %H 6.12 Trouvé %C 59.29 %H 6.12

Produit d'oxydation de l'acétal 41 — 42

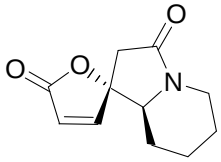


$C_{10}H_{11}NO_3$ M= 193.20 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 201 mg (0.96 mmol) de l'acétal **41**, 261 mg (1.06 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 135 µL (1.07 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 4+2 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Méthanol/Acétate d'éthyle 0/1 à 1/9)
Produit :	Huile beige
Rendement :	68%
	Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.
	<u>Description du diastéréoisomère majoritaire</u> :
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.50 (m, 1H, C***H***=CHCO), 6.15 (m, 1H, CH=C***H***CO), 4.22 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, C***H***$_2$N), 3.69 (m, 1H, C***H***N), 3.20 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz, C***H***$_2$CO), 3.00 (m, 1H, C***H***$_2$N), 2.47 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.08-1.91 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.78-1.63 (m, 2H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.6 (***C***=O), 170.5 (***C***=O), 154.1 (***C***H=CHCO), 122.6 (CH=***C***HCO), 90.8 (***C***$_{spiro}$), 66.1 (***C***HN), 44.6 (***C***H_2N), 42.7 (***C***H_2CO), 26.4 (***C***H_2), 22.6 (***C***H_2)		
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1780 (C=O), 1717 (C=O)		
Masse (IC, NH_3)	211 (MNH_4^+), 194 (MH^+)		
HRMS	$C_{10}H_{11}NO_3$	Calculé	193.0739
		Trouvé	193.0732

Produit d'oxydation de l'acétal 43 — 44a

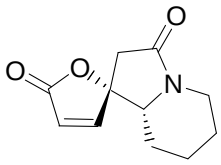


$C_{11}H_{13}NO_3$ M= 207.23 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 123 mg (0.55 mmol) de l'acétal **43**, 153 mg (0.62 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 78 µL (0.62 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 2.2+1.1 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Méthanol/Acétate d'éthyle 1/9)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	32%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.42 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, C***H***=CHCO), 6.17 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, CH=C***H***CO), 4.18 (dd, 1H, *J* = 4.7, 13.3 Hz, C***H***$_2$N), 3.64 (dd, 1H, *J* = 3.3, 12.4 Hz, C***H***N), 2.79-2.70 (m, 3H, C***H***$_2$N + C***H***$_2$CO), 1.93 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.72-1.64 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.44 (tq, 1H, *J* = 2.9, 12.7 Hz, C***H***$_2$), 1.32 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.21 (dq, 1H, *J* = 3.5, 12.5 Hz, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.8 (***C***=O), 168.3 (***C***=O), 154.1 (***C***H=CHCO), 122.4 (CH=***C***HCO), 88.6 (***C***$_{spiro}$), 64.4 (***C***HN), 40.4 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 39.5 (***C***H_2N ou ***C***H_2CO), 28.3 (***C***H_2), 24.0 (***C***H_2), 23.3 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1772 (C=O), 1695 (C=O)
Masse (IC, NH_3)	225 (MNH_4^+), 208 (MH^+)

HRMS	$C_{11}H_{13}NO_3$	Calculé	207.0895
		Trouvé	207.0887

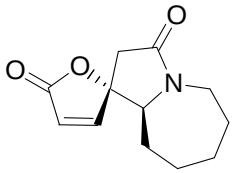
Produit d'oxydation de l'acétal 43 **44b**



$C_{11}H_{13}NO_3$ M= 207.23 g.mol^{-1}

Réaction :	Second produit de la réaction précédente.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Méthanol/Acétate d'éthyle 1/9)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	33%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.38 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, C***H***=CHCO), 6.14 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH=C***H***CO), 4.13 (bd, 1H, *J* = 13.5 Hz, C***H***$_2$N), 3.58 (m, 1H, C***H***N), 2.84-2.55 (m, 3H, C***H***$_2$N + C***H***$_2$CO), 1.93 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.70 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.52-1.44 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.39-1.28 (m, 2H, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.2 (***C***=O), 169.5 (***C***=O), 154.9 (***C***H=CHCO), 122.6 (CH=***C***HCO), 88.1 (***C***$_{spiro}$), 61.8 (***C***HN), 40.7 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 40.6 (***C***H$_2$N ou ***C***H$_2$CO), 23.6 (***C***H$_2$), 23.4 (***C***H$_2$), 23.0 (***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1767 (C=O), 1696 (C=O)
Masse (IC, NH_3)	225 (MNH_4^+), 208 (MH^+)
HRMS	$C_{11}H_{13}NO_3$ Calculé 207.0895 Trouvé 207.0891

Produit d'oxydation de l'acétal 45a **46a**



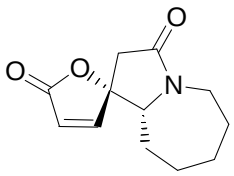
$C_{12}H_{15}NO_3$ M= 221.26 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 81 mg (0.34 mmol) de l'acétal **45a**, 95 mg (0.39 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 48 µL (0.38 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 1.4+0.7 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Méthanol/Acétate d'éthyle 1/9)
Produit :	Solide incolore
Rendement :	74%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.45 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=CHCO), 6.15 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, CH=C***H***CO), 3.83 (m, 1H, C***H***N), 3.58 (m, 1H, C***H***$_2$N), 3.37 (m, 1H, C***H***$_2$N), 2.75 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz, C***H***$_2$CO), 2.69 (d, 1H, *J* = 16.9 Hz,

	C***H***$_2$CO), 1.91-1.74 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.70 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.53 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.37 (m, 3H, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	170.7 (***C***=O), 169.1 (***C***=O), 154.0 (***C***H=CHCO), 122.4 (CH=***C***HCO), 89.8 (***C***$_{spiro}$), 66.5 (***C***HN), 42.6 (***C***H$_2$N), 39.5 (***C***H$_2$CO), 31.4 (***C***H$_2$), 28.1 (***C***H$_2$), 27.3 (***C***H$_2$), 26.5 (***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	1769 (C=O), 1693 (C=O)
Masse (IC, NH$_3$)	239 (MNH$_4^+$), 222 (MH$^+$)
PF (°C)	130-132 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Analyse élémentaire	Calculé	%C 65.14	%H 6.83
	Trouvé	%C 65.04	%H 6.72

Produit d'oxydation de l'acétal 45b — 46b

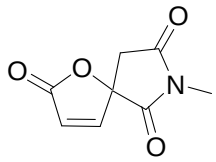


$C_{12}H_{15}NO_3$ M= 221.26 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général H avec 70 mg (0.30 mmol) de l'acétal **45b**, 84 mg (0.34 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 40 µL (0.32 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 1.2+0.6 mL de dichlorométhane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Méthanol/Acétate d'éthyle 6/95 à 1/9)
Produit :	Solide incolore
Rendement :	46%
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz)	7.36 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, C***H***=CHCO), 6.21 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH=C***H***CO), 3.93 (dd, 1H, *J* = 4.5, 6.1 Hz, C***H***N), 3.55 (dd, 1H, *J* = 5.8, 13.9 Hz, C***H***$_2$N), 3.42 (dd, 1H, *J* = 8.8, 13.9 Hz, C***H***$_2$N), 2.83 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.60 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 1.89-1.35 (m, 8H, 4C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	170.9 (***C***=O), 169.6 (***C***=O), 154.4 (***C***H=CHCO), 123.5 (CH=***C***HCO), 89.3 (***C***$_{spiro}$), 64.5 (***C***HN), 42.9 (***C***H$_2$N), 40.7 (***C***H$_2$CO), 30.1 (***C***H$_2$), 27.4 (***C***H$_2$), 26.5 (***C***H$_2$), 26.4 (***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$)	1787 (C=O), 1706 (C=O)
Masse (IC, NH$_3$)	239 (MNH$_4^+$), 222 (MH$^+$)

HRMS	$C_{12}H_{15}NO_3$	Calculé	221.1052
		Trouvé	221.1053

7-Methyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,6,8-trione **54**



$C_8H_7NO_4$ M= 181.15 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général H avec 86 mg (0.44 mmol) de l'acétal **53**, 119 mg (0.48 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque, 62 µL (0.49 mmol) de trifluorure de bore éthérate et 1.6+1.0 mL de dichlorométhane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 4/6 à 6/4)

Produit : Solide blanc

Rendement : 60%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.89 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, C***H***=CHCO), 6.49 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, CH=C***H***CO), 3.43 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 3.23 (d, 1H, *J* = 18.4 Hz, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 3.07 (s, 3H, NC$\boldsymbol{H}_3$)

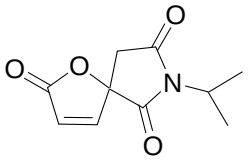
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 174.2 (***C***=O), 173.3 (***C***=O), 173.1 (***C***=O), 155.6 (***C***H=CHCO), 124.2 (CH=***C***HCO), 87.8 ($\boldsymbol{C}_{spiro}$), 38.7 (***C***H_2CO), 26.8 (N***C***H_3)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1783 (C=O), 1716 (C=O), 1438, 1381, 1284, 1151, 1087, 1013

Masse (IC, NH_3) 199 (MNH_4^+), 182 (MH^+)

PF (°C) 150-153 °C (Méthanol)

7-Isopropyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-ene-2,6,8-trione **55**



$C_{10}H_{11}NO_4$ M= 209.20 g.mol^{-1}

Réaction : Une solution du xanthate **52** (486 mg, 1.54 mmol) dans 8 mL d'un mélange 1,2-dichloroéthane/méthanol (3/1) est portée au reflux sous azote pendant 15 min pour dégazer le milieu réactionnel. 200% de peroxyde de lauroyle sont alors ajoutés par fractions de 61 mg toutes les heures. Le mélange est évaporé sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7) permet d'éliminer les produits dérivant du peroxyde de lauroyle.
Le résidu obtenu est alors repris dans 6 mL de dichlorométhane. Une solution d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 70% (418 mg, 1.70 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte, à -20/-15 °C (bain glace/chlorure de sodium) et sous azote, suivi du trifluorure de bore éthérate (220 µL, 1.74 mmol). Après 3 h de réaction, une solution

saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 4/6)

Produit : Solide blanc

Rendement : 21%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.93 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, C***H***=CHCO), 6.52 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, CH=C***H***CO), 4.49 (sept, 1H, *J* = 6.8 Hz, C***H***$(CH_3)_3$), 3.42 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz, C***H***$_2$CO), 3.22 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz, C***H***$_2$CO), 1.48 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, CH(C***H***$_3)_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 174.0 (***C***=O), 173.1 (2***C***=O), 155.6 (***C***H=CHCO), 124.3 (CH=***C***HCO), 87.4 (***C***$_{spiro}$), 46.3 (***C***H$(CH_3)_3$), 38.6 (***C***H$_2$CO), 20.3 (***C***H$_3$), 20.1 (***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1790 (C=O), 1764 (C=O), 1723 (C=O), 1631, 1229

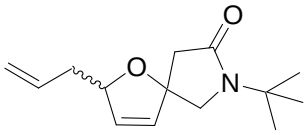
Masse (IC, NH_3) 227 (MNH_4^+)

PF (°C) 174-176 °C (Méthanol)

HRMS $C_{10}H_{11}NO_4$ Calculé 209.0688 Trouvé 209.0690

III.6 Autre réaction sur l'acétal

2-Allyl-7-*tert*-butyl-1-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-3-en-8-one **4**



$C_{14}H_{21}NO_2$ M= 235.33 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'acétal **3** (98 mg, 0.43 mmol) dans 1 mL de dichlorométhane sont ajoutés, goutte à goutte, à -78 °C et sous azote, l'allyltriméthylsilane (140 µL, 0.88 mmol) puis le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (80 µL, 0.44 mmol). Après 30 min de réaction, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée à température ambiante puis le mélange est extrait avec de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7 à 4/6)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 63%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

Description du diastéréoisomère majoritaire :

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) : 5.84 (m, 1H, C***H***=), 5.80-5.68 (m, 2H, CH_2=C***H*** + C***H***=), 5.12-5.03 (m, 2H, C***H***$_2$=CH), 4.89 (m, 1H, C***H***O), 3.53 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, C***H***$_2$N), 3.46 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, C***H***$_2$N), 2.56 (s, 2H, C***H***$_2$CO), 2.41-2.23 (m, 2H, C***H***$_2$CHO), 1.39 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) : 172.6 (***C***=O), 133.7 (***C***H=), 131.2 (***C***H=), 130.3 (***C***H=), 117.8 (***C***H_2=), 87.8 (***C***$_{spiro}$), 85.1 (***C***HO), 57.1 (***C***H_2CHO), 54.1 (***C***$(CH_3)_3$), 46.4 (***C***H_2), 40.8 (***C***H_2), 27.8 (C(***C***$H_3)_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) : 2976, 1694 (C=O), 1398, 1364, 1286, 1266, 1250, 1225, 1070

Masse (IC, NH_3) : 236 (MH^+)

HRMS (IE) : $C_{14}H_{21}NO_2$ — Calculé 235.1572 — Trouvé 235.1568

Description du diastéréoisomère minoritaire :

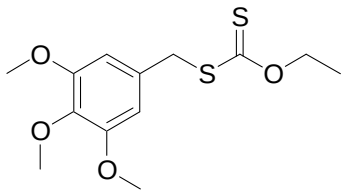
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) : 5.86 (m, 1H, C***H***=), 5.81-5.68 (m, 2H, CH_2=C***H*** + C***H***=), 5.08-5.04 (m, 2H, C***H***$_2$=CH), 4.88 (m, 1H, C***H***O), 3.50 (s, 2H, C***H***$_2$N), 2.58 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.48 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.33-2.24 (m, 2H, C***H***$_2$CHO), 1.39 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) : 172.5 (***C***=O), 133.9 (***C***H=), 131.1 (***C***H=), 130.6 (***C***H=), 117.8 (***C***H_2=), 87.9 (***C***$_{spiro}$), 85.1 (***C***HO), 58.1 (***C***H_2CHO), 54.2 (***C***$(CH_3)_3$), 45.4 (***C***H_2), 41.1 (***C***H_2), 27.9 (C(***C***$H_3)_3$)

IV. Synthèse des analogues de la colchicine

IV.1 Synthèse des xanthates

Dithiocarbonic acid ethyl ester (3,4,5-trimethoxy-benzyl) ester **64**



$C_{13}H_{18}O_4S_2$ M= 302.40 g.mol^{-1}

Réaction :	Le sel d'éthylxanthogénate de potassium (8.82 g, 55.0 mmol) est ajouté par fractions à une solution du chlorure de 3,4,5-trimethoxybenzyle (10.83 g, 50.0 mmol) dans 100 mL d'acétone, à 0 °C et sous azote. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. Après évaporation de l'acétone et ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, le mélange est extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	59%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.57 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.67 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.33 (s, 2H, C***H***$_2$S), 3.85 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.83 (s, 3H, OC***H***$_3$), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	214.0 (***C***=S), 153.2 (2***C***$_{Ar}$), 137.3 (***C***$_{Ar}$), 131.0 (***C***$_{Ar}$), 105.9 (2***C***H$_{Ar}$), 70.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.8 (O***C***H$_3$), 56.0 (2O***C***H$_3$), 40.9 (***C***H$_2$S), 13.8 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2938, 1592, 1508, 1421, 1334, 1240, 1217 (O-CS), 1133, 1112, 1053 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	320 (MNH_4^+), 303 (MH^+), 181 (M-EtOCS$_2$H+H$^+$)
PF (°C)	55-57 °C (Méthanol)

Mode opératoire général I :

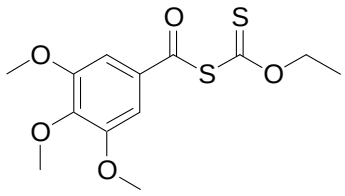
- Synthèse du chlorure d'acyle si le produit de départ est un acide :

A une solution de l'acide (n mmol) dans 2n mL de tétrahydrofurane est ajouté, à température ambiante et sous azote, le chlorure d'oxalyle (2n mmol) suivi d'une goutte de *N*,*N*-diméthylformamide. Après 30 min d'agitation, le mélange est évaporé sous pression réduite avant d'être utilisé tel quel dans la seconde étape.

- Synthèse du xanthate à partir du chlorure d'acyle :

Le sel d'éthylxanthogénate de potassium (n mmol) est ajouté par fractions à une solution du chlorure d'acyle (1.1n mmol) dans 5n mL d'acétate d'éthyle, à 0 °C et sous azote. L'agitation est poursuivie pendant 5 min. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

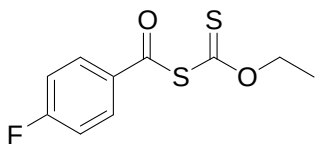
Xanthate à partir de l'acide 3,4,5-trimethoxy-benzoique — 81



$C_{13}H_{16}O_5S_2$ M= 316.40 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général I avec 3.82 g (18.0 mmol) d'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoique, de 3.0 mL (34.4 mmol) de chlorure d'oxalyle et 40 mL de tétrahydrofurane puis avec 2.61 g (16.3 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 80 mL d'acétate d'éthyle.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)
Produit :	Solide jaune
Rendement :	97%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.16 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.73 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.92 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.90 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 1.50 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	203.6 (***C***=S), 183.8 (***C***=O), 153.2 (2***C***$_{Ar}$), 143.5 (***C***$_{Ar}$), 130.4 (***C***$_{Ar}$), 105.2 (2***C***H$_{Ar}$), 71.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.9 (O***C***H$_3$), 56.2 (2O***C***H$_3$), 13.4 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1696 (C=O), 1584, 1501, 1463, 1415, 1325, 1264, 1237 (O-CS), 1132, 1040 (C=S), 993
Masse (IC, NH_3)	195 (M-EtOCS$_2$H+H$^+$)
PF (°C)	84-86 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Xanthate à partir du chlorure de 4-fluoro-benzoyle — 84

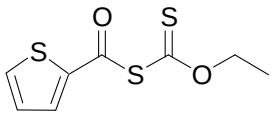


$C_{13}H_{16}O_5S_2$ M= 316.40 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général avec 1.3 mL (11.0 mmol)

	de chlorure de 4-fluoro-benzoyle, 1.60 g (10.0 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 50 mL d'acétate d'éthyle.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 0/1 à 5/95)
Produit :	Huile jaune qui cristallise à froid
Rendement :	91%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.93 (dd, 2H, *J* = 5.2, 8.9 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.15 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 4.72 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 1.48 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	202.9 (***C***=S), 183.6 (***C***=O), 166.4 (***C***$_{Ar}$F, d, J_{CF} = 257.3 Hz), 132.0 (***C***$_{Ar}$, d, J_{CF} = 2.8 Hz), 130.6 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 9.7 Hz), 116.2 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 22.3 Hz), 71.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 13.4 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1708, 1687, 1599, 1504, 1262, 1241 (O-CS), 1198, 1156, 1039 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	262 (MNH_4^+), 245 (MH^+)

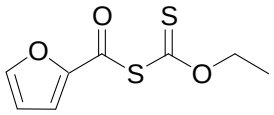
Xanthate à partir de l'acide thiophène-2-carboxylique 85



$C_8H_8O_2S_3$ M= 232.35g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général I avec 1.28 g (10.0 mmol) d'acide thiophène-2-carboxylique, de 1.7 mL (19.5 mmol) de chlorure d'oxalyle et 20 mL de tétrahydrofurane puis avec 1.44 g (9.0 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 45 mL d'acétate d'éthyle.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 0/1 à 2/98)
Produit :	Huile jaune qui cristallise à froid
Rendement :	95%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.83 (dd, 1H, *J* = 1.1, 3.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.77 (dd, 1H, *J* = 1.1, 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.17 (dd, 1H, *J* = 4.0, 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.74 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 1.50 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	203.4 (***C***=S), 176.1 (***C***=O), 140.4 (***C***$_{Ar}$), 135.4 (***C***H$_{Ar}$), 133.2 (***C***H$_{Ar}$), 128.3 (***C***H$_{Ar}$), 71.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 13.5 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	1692 (C=O), 1410, 1264, 1237 (O-CS), 1195, 1111, 1033 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	250 (MNH_4^+), 233 (MH^+)

Xanthate à partir du chlorure de 2-furoyle **86**



$C_8H_8O_3S_2$ M= 216.28 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général I avec 1.6 mL (16.23 mmol) de chlorure de 2-furoyle, 2.41 g (15.01 mmol) de sel d'éthylxanthogénate de potassium et 75 mL d'acétate d'éthyle.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95)

Produit : Liquide jaune

Rendement : 94%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.67 (dd, 1H, *J* = 0.7, 1.7 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.31 (dd, 1H, *J* = 0.6, 3.6 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.60 (dd, 1H, *J* = 1.7, 3.7 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.73 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 1.49 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 203.1 (***C***=S), 172.6 (***C***=O), 149.0 (***C***$_{Ar}$), 147.9 (***C***H$_{Ar}$), 119.1 (***C***H$_{Ar}$), 112.9 (***C***H$_{Ar}$), 71.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 13.5 (OCH$_2$***C***H$_3$)

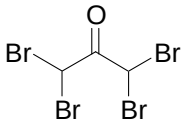
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1696 (C=O), 1464, 1261 (O-CS), 1042 (C=S), 1022, 1012

Masse (IC, NH_3) 234 (MNH_4^+), 217 (MH^+)

IV.2 Synthèse des oléfines

IV.2.1 Synthèse de l'oléfine **71**

1,1,3,3-Tetrabromo-propan-2-one **69**



$C_3H_2OBr_4$ M= 373.66 g.mol^{-1}

Références : Rappe, C. *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 2467.
Kim, H. ; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *12*, 2195.

Réaction : Une solution d'acide bromhydrique à 48% (5.1 mL, 48 mmol) est ajoutée à l'acétone (11 mL, 150 mmol) à 0 °C. Le dibrome (31 mL, 605 mmol) est alors ajouté goutte à goutte. Le mélange est maintenu à 0 °C jusqu'à la fin de l'évolution de HBr puis il est laissé à température ambiante pendant 10 jours à l'abri de la lumière. 150 mL d'eau sont alors ajoutés et le mélange est extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de métabisulfite de sodium, séchée sur chlorure de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

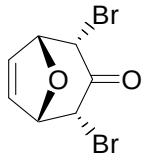
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 5/95 à 1/9)

Produit : Huile incolore qui cristallise à froid

Rendement : 67%

Produit décrit dans la littérature.

2,4-Dibromo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one 70



$C_7H_6O_2Br_2$ M= 281.93 g.mol^{-1}

Référence : Préparation du couple Zn(Ag) :
Clark, R. D. ; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3658.

Réaction :

- Préparation du couple Zn(Ag) :

Le zinc (10.5 g) est activé pendant 5 min dans 50 mL d'acide chlorhydrique à 10%. Après décantation, le surnageant est enlevé et le zinc est lavé 2 fois avec 50 mL d'acétone et une fois avec 50 mL d'éther avant d'être séché. Il est alors ajouté à une suspension d'acétate d'argent (340 mg) dans 50 mL d'acide acétique porté préalablement à ébullition. Après 1 min d'agitation, le surnageant est enlevé et le couple Zn(Ag) est lavé avec 25 mL d'acide acétique, 4 fois 50 mL d'éther et 50 mL de méthanol avant d'être séché.

- A une suspension du couple Zn(Ag) (5.4 g) dans 40 mL de tétrahydrofurane est ajoutée, goutte à goutte, à -10 °C et sous azote, une solution de tétrabromoacétone **69** (15.42 g, 41.3 mmol) et de furane (30 mL, 408 mmol) dans 60 mL de tétrahydrofurane (addition sur 1 h) puis le mélange est laissé à température ambiante toute la nuit. Il est alors filtré sur célite puis évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Solide blanc

Rendement : 54%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 6.56 (s, 2H, 2C***H***=), 5.15 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, 2C***H***O), 4.86 (d, 2H, *J* = 4.5 Hz, 2C***H***Br)

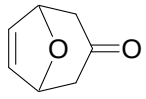
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 189.6 (***C***=O), 134.1 (2***C***H=), 82.8 (2***C***HO), 55.9 (2***C***HBr)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 1758 (C=O), 1337, 1216, 1073, 982

Masse (IC, NH$_3$) : 302 (MNH_4^+, 2^{81}Br), 300 (MNH_4^+, ^{81}Br+^{79}Br), 298 (MNH_4^+, 2^{79}Br), 203 (M-HBr+H$^+$, ^{81}Br), 201 (M-HBr+H$^+$, ^{79}Br)

PF (°C) : 118-122 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

8-Oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one **71**



$C_7H_8O_2$ M= 124.14 g.mol^{-1}

Références : Noyori, R. ; Hayakawa, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 24, 5879.
Kim, H. ; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *12*, 2195.
Préparation du couple Zn(Cu) :
Le Goff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048.

Réaction :

- Préparation du couple Zn(Cu) :

Une solution d'acétate de cuivre II (2 g) dans 50 mL d'acétique acide est chauffée à environ 90 °C. Le zinc (35 g) est alors ajouté sous une forte agitation qui est maintenue pendant 1 min. Après décantation, le surnageant est enlevé et le couple Zn(Cu) est lavé avec 50 mL d'acide acétique puis avec 3 fois 100 mL d'éther avant d'être séché.

- A une solution du composé bromé **70** (6.32 g, 22.4 mmol) dans 110 mL de méthanol saturé en chlorure d'ammonium est ajouté le coulpe Zn(Cu) (4.42 g) à 0 °C. Après 30 min de réaction, le mélange est filtré sur célite puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et lavé avec une solution saturée de sel disodique d'acide éthylènediaminetétraacetique puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont extraites 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 15/85)

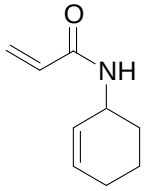
Produit : Solide blanc

Rendement : 67%

Produit décrit dans la littérature.

IV.2.2 Synthèse de l'oléfine **77**

***N*-Cyclohex-2-enyl-acrylamide** **76**



$C_9H_{13}NO$ M= 151.21 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de cyclohex-2-énylamine (4.86 g, 50.0 mmol) et de triéthylamine (7.7 mL, 54.9 mmol) dans 50 mL de dichlorométhane est ajouté, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, le chlorure d'acryloyle (4.5 mL, 55.4 mmol). L'agitation est poursuivie pendant 45 min. Le

mélange est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite une nouvelle fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)

Produit : Solide beige

Rendement : 76%

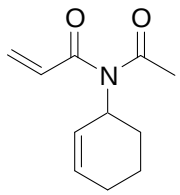
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.34 (bd, 1H, *J* = 6.3 Hz, N***H***), 6.22 (dd, 1H, *J* = 2.0, 16.9 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.13 (dd, 1H, *J* = 9.9, 16.9 Hz, C***H***=CH_2), 5.80 (m, 1H, C***H***=CH), 5.56 (dd, 1H, *J* = 2.0, 9.9 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.54 (m, 1H, C***H***=CH), 4.49 (m, 1H, C***H***N), 2.00-1.82 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.67-1.45 (m, 3H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 164.8 (***C***=O), 131.0 (***C***H=), 130.7 (***C***H=), 127.4 (***C***H=), 125.9 (***C***H_2=), 44.6 (***C***HN), 29.1 (***C***H_2), 24.6 (***C***H_2), 19.6 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3440, 3308 (N-H), 2927, 1681 (C=O), 1630, 1493, 1202, 974

Masse (IC, NH_3) 169 (MNH_4^+), 152 (MH^+)

N-Acryloyl-*N*-cyclohex-2-enyl-acetamide 77



$C_{11}H_{15}NO_2$ M= 193.24 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'amide **76** (458 mg, 3.03 mmol) dans 15 mL d'acétate d'isopropényle est ajouté sous azote de l'acide *p*-toluènesulfonique (58 mg, 0.30 mmol) puis le mélange est porté au reflux pendant 1 h. 1 mL de triéthylamine est alors ajouté à température ambiante pour neutraliser le milieu avant de l'évaporer sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 3/7)

Produit : Huile incolore

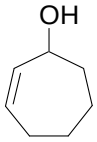
Rendement : 76%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.66 (dd, 1H, *J* = 10.2, 16.7 Hz, C***H***=CH_2), 6.41 (dd, 1H, *J* = 1.6, 16.7 Hz, C***H***$_2$=CH), 5.83 (m, 1H, C***H***=CH), 5.77 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.2 Hz, C***H***$_2$=CH), 5.54 (m, 1H, C***H***=CH), 5.17 (m, 1H, C***H***N), 2.40 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.13-2.01 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.98-1.84 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.71 (m, 1H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.6 (***C***=O), 169.7 (***C***=O), 131.4 (***C***H=), 129.4 (***C***H_2=), 129.1 (***C***H=), 128.6 (***C***H=), 52.4 (***C***HN), 28.0 (***C***H_2), 26.6 (C(O)***C***H_3), 24.1 (***C***H_2), 22.3 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2938, 1693 (C=O), 1406, 1368, 1234, 1207, 1194
Masse (IC, NH_3)	211 (MNH_4^+), 194 (MH^+)

IV.2.3 Synthèse de l'oléfine **95**

Cyclohept-2-enol **92**



$C_7H_{12}O$ M= 112.17 $g.mol^{-1}$

Références : Cope, A. C. ; Liss, T. A. ; Wood, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6287.
Heap, N. ; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 164.

Réaction : Une solution de cycloheptène (11.7 mL, 100 mmol), de *N*-bromosuccinimide (17.8 g, 100 mmol) et de 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (164 mg, 1 mmol) dans 100 mL de tétrachlorométhane est chauffée à 70 °C pendant 3 h. Le solide formé est filtré sur fritté et le solvant évaporé sous pression réduite.
Le résidu obtenu est repris dans 200 mL d'acétone et 125 mL d'eau. Du bicarbonate de sodium (20 g, 238 mmol) est ajouté à la solution et l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 2 h. L'excès de bicarbonate de sodium est filtré puis le mélange est extrait 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

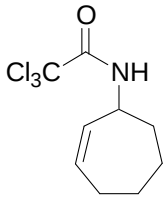
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 2/8)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 46%

Produit décrit dans la littérature.

2,2,2-Trichloro-*N*-cyclohept-2-enyl-acetamide **93**



$C_9H_{12}Cl_3NO$ M= 256.56 $g.mol^{-1}$

Références : Donohoe, T. J. ; Blades, K. ; Moore, P. R. ; Waring, M. J. ; Winter, J. J. G. ; Helliwell, M. ; Newcombe, N. J. ; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 23, 7946.

Réaction : A une solution de l'alcool **92** (5.11 g, 45.6 mmol) dans 150 mL de dichlorométhane sont ajoutés, goutte à goutte, à -20 °C et sous azote, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (7.5 mL, 50.2 mmol) puis le trichloroacétonitrile (4.6 mL, 45.7 mmol). Le mélange est laissé à -20 °C pendant 1 h. Après ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le mélange est extrait 2 fois avec de l'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu sous forme d'une huile noire est purifié rapidement par chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 3/7).
Le résidu obtenu est repris dans 100 mL de xylène. Du carbonate de potassium (320 mg, 2.3 mmol) est ajouté avant de porter le mélange au reflux pendant 17 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

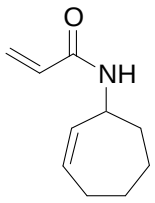
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Solide blanc

Rendement : 45%

Produit décrit dans la littérature.

N-Cyclohept-2-enyl-acrylamide **94**



$C_{10}H_{15}NO$ M= 165.23 g.mol^{-1}

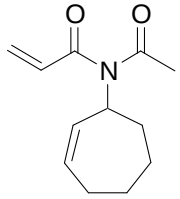
Réaction : Une solution de l'amide **93** (5.26 g, 20.5 mmol) dans 40 mL d'une solution 6 M d'hydroxyde de sodium est chauffée à 80-90 °C pendant 2 h 30. Le mélange est extrait 2 fois avec 40 mL de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium et filtrées.
A la solution ainsi obtenue sont ajoutés, goutte à goutte et sous azote, la triéthylamine (3.5 mL, 25.0 mmol) et le chlorure d'acryloyle (1.7 mL, 20.9 mmol). Après 2 h d'agitation à température ambiante, une solution saturée de bicarbonate de sodium est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)

Produit : Solide jaune pâle

Rendement :	65%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.63 (bd, 1H, *J* = 6.6 Hz, N***H***), 6.23 (dd, 1H, *J* = 2.3, 17.0 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.16 (dd, 1H, *J* = 9.6, 17.0 Hz, C***H***=CH_2), 5.75 (m, 1H, C***H***=CH), 5.56 (dd, 1H, *J* = 2.3, 9.6 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.52 (m, 1H, C***H***=CH), 4.63 (m, 1H, C***H***N), 2.20-2.01 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.90-1.76 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.72-1.59 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.53 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.31 (m, 1H, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	164.5 (***C***=O), 134.6 (***C***H=), 131.9 (***C***H=), 131.1 (***C***H=), 125.9 (***C***H_2=), 50.5 (***C***HN), 33.8 (***C***H_2), 28.4 (***C***H_2), 27.8 (***C***H_2), 26.5 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3306 (N-H), 2925, 1682 (C=O), 1489
Masse (IC, NH_3)	183 (MNH_4^+), 166 (MH^+)

N-Acryloyl-*N*-cyclohept-2-enyl-acetamide **95**



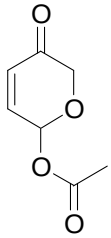
$C_{12}H_{17}NO_2$ M= 207.27 g.mol^{-1}

Réaction :	L'amide **94** (2.15 g, 13.0 mmol) est mis en solution dans 65 mL d'un mélange (1/1) toluène/cyclohexane. Toutes les 2 h, de la triéthylamine (2.2 mL, 15.7 mmol) puis du chlorure d'acétyle (1.1 mL, 15.5 mmol) sont ajoutés à température ambiante et sous azote avant de porter le mélange au reflux (4 ajouts en tout). Le mélange est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Ether/Ether de pétrole 1/9)
Produit :	Huile incolore
Rendement :	89%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.64 (dd, 1H, *J* = 10.2, 16.8 Hz, C***H***=CH_2), 6.42 (dd, 1H, *J* = 1.6, 16.8 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.80 (m, 1H, C***H***=CH), 5.79 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.2 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.65 (m, 1H, C***H***=CH), 5.04 (m, 1H, C***H***N), 2.40 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.30 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.19-1.95 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.83-1.71 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.54 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.36 (m, 1H, C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.2 (***C***=O), 169.5 (***C***=O), 134.2 (***C***H=), 131.5 (***C***H=), 130.3 (***C***H=), 129.7 (***C***H_2=), 57.2 (***C***HN), 34.2 (***C***H_2), 29.0 (C(O)***C***H_3), 28.8 (***C***H_2), 26.6 (***C***H_2), 26.5 (***C***H_2)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2926, 1695 (C=O), 1406, 1368, 1241, 1222, 1194

Masse (IC, NH_3) 225 (MNH_4^+), 208 (MH^+)

IV.2.4 Synthèse des oléfines **109** et **111**

Acetic acid 5-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl ester **104**



$C_7H_8O_4$ M= 156.14 g.mol^{-1}

Référence : Caddick, S. ; Khan, S. ; Frost, L. M. ; Smith, N. J. ; Cheung, S. ; Pairaudeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 23, 8953.

Réaction : A une solution d'alcool furfurylique (26 g, 0.27 mol) dans 104 mL de tétrahydrofurane et 26 mL d'eau est ajouté par portions un mélange de *N*-bromosuccinimide (52 g, 0.29 mol) et de bicarbonate de sodium (44 g, 0.53 mol) à 0 °C. L'anhydride acétique (50 mL, 0.53 mol) est alors ajouté et l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 17 h. Le milieu est neutralisé par ajout de bicarbonate de sodium solide et de solution saturée de bicarbonate de sodium. Après filtration, le mélange est extrait 5 fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

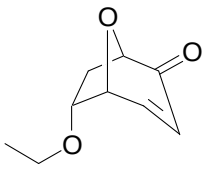
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 3/7)

Produit : Huile jaune qui cristallise à froid

Rendement : 81%

Produit décrit dans la littérature.

6-Ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one **105**



$C_9H_{12}O_3$ M= 168.19 g.mol^{-1}

Références : Sammes, P. G. ; Street, L. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1261. Sammes, P. G. ; Street, L. J. ; Kirby, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2729.

Réaction : A une solution de l'acétoxypyranone **104** (24.4 g, 217 mmol) dans 108 mL de dichlorométhane sont ajoutés, sous azote et à température

ambiante, la triéthylamine (37 mL, 264 mmol) et l'éthyl vinyl éther (125 mL, 1305 mmol). L'agitation est poursuivie pendant 19 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éther, filtré sur célite et évaporé de nouveau sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)

Produit : Huile orange pâle

Rendement : 37%

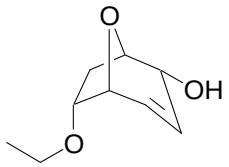
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.22 (dd, 1H, *J* = 4.6, 10.0 Hz, C***H***=CHCO), 6.19 (dd, 1H, *J* = 1.1, 10.0 Hz, CH=C***H***CO), 4.82 (dd, 1H, *J* = 4.6, 5.9 Hz, C***H***OCHOEt), 4.45 (td, 1H, *J* = 1.7, 8.8 Hz, C***H***OCO), 4.40 (ddd, 1H, *J* = 4.3, 6.0, 8.9 Hz, C***H***OEt), 3.58-3.44 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 2.69 (td, 1H, *J* = 8.8, 13.5 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.60 (ddd, 1H, *J* = 1.7, 4.2, 13.5 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 196.6 (***C***=O), 150.6 (***C***H=CHCO), 127.6 (CH=***C***HCO), 81.0 (***C***HO), 80.7 (***C***HO), 73.6 (***C***HOCHOEt), 66.4 (O***C***H$_2$CH$_3$), 31.9 (***C***H$_2$), 15.2 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2979, 2882, 1710 (C=O), 1379, 1246, 1125, 1108, 1057

Masse (IC, NH_3) 186 (MNH_4^+), 169 (MH^+)

6-Ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ol 106



$C_9H_{14}O_3$ M= 170.21 g.mol^{-1}

Référence : Sammes, P. G. ; Street, L. J. ; Kirby, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2729.

Réaction : A une solution de la cétone **105** (1.92 g, 11.4 mmol) et de chlorure de cérium heptahydrate (4.24 g, 11.4 mmol) dans 23 mL de méthanol est ajouté par fractions le borohydrure de sodium (434 mg, 11.5 mmol), à 0 °C et sous azote. L'agitation est poursuivie pendant 30 min. Après ajout de 25 mL d'acide chlorhydrique 2M, le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7)

Produit : Huile incolore

Rendement : 77%

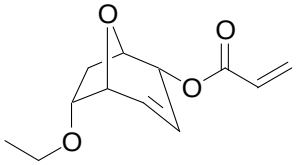
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 5.97 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 3.8, 10.0 Hz, C***H***=CHCHOH), 5.69 (td, 1H, *J* = 1.7, 10.0 Hz, CH=C***H***CHOH), 4.76 (bd, 1H, *J* = 3.7 Hz, C***H***OH), 4.39-4.34 (m, 2H, C***H***OCHOH + C***H***OCHOEt), 4.17 (td, 1H, *J* = 5.7, 9.1 Hz, C***H***OEt), 3.58-3.42 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 2.33 (td, 1H, *J* = 8.6, 13.2 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 2.06 (ddd, 1H, *J* = 2.2, 5.9, 13.2 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.83 (bs, 1H, OH), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 130.7 (***C***H=), 128.5 (***C***H=), 82.6 (***C***HOEt), 76.8 (***C***HO), 72.6 (***C***HO), 68.5 (***C***HOH), 66.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 29.1 (***C***H$_2$), 15.4 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 3627, 3473 (O-H), 2978, 2877, 1741, 1126, 1055

Masse (IC, NH$_3$) : 188 (MNH$_4^+$)

Acrylic acid 6-ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-yl ester 111



C$_{12}$H$_{16}$O$_4$ M= 224.25 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'alcool **106** (514 mg, 3.02 mmol), dans 3 mL de dichlorométhane sont ajoutés, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, la triéthylamine (640 µL, 4.56 mmol) puis le chlorure d'acryloyle (370 µL, 4.55 mmol). L'agitation est poursuivie pendant 1 h à 0 °C. Après ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9)

Produit : Huile incolore

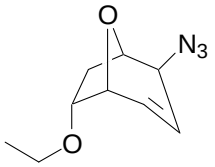
Rendement : 49%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 6.42 (dd, 1H, *J* = 1.4, 17.3 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.11 (dd, 1H, *J* = 10.4, 17.3 Hz, C***H***=CH$_2$), 6.10 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 4.0, 9.9 Hz, CHOEtCHOC***H***=), 5.86 (dd, 1H, *J* = 1.4, 10.4 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.79 (bd, 1H, *J* = 5.2 Hz, C***H***OCO), 5.72 (td, 1H, *J* = 1.9, 10.1 Hz, =C***H***CHOCO), 4.55 (tdd, 1H, *J* = 2.0, 5.2, 7.4 Hz, C***H***OCHOCO), 4.42 (t, 1H, *J* = 4.7 Hz, C***H***OCHOEt), 4.21 (td, 1H, *J* = 5.7, 9.2 Hz, C***H***OEt), 3.59-3.45 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 2.36 (td, 1H, *J* = 8.6, 13.1 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 2.11 (ddd, 1H, *J* = 2.2, 5.9, 13.2 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 165.6 (***C***=O), 132.5 (CHOEtCHO***C***H=), 131.3 (CH=***C***H$_2$), 128.1 (***C***H=CH$_2$), 124.7 (=***C***HCHOCO), 82.9 (***C***HOEt), 74.0 (***C***HOCHOCO), 72.8 (***C***HOCHOEt), 71.1 (***C***HOCO), 66.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 30.0 (***C***H$_2$),

	15.4 ($OCH_2\boldsymbol{C}H_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 2877, 1729 (C=O), 1404, 1262, 1188, 1127, 1053
Masse (IC, NH_3)	242 (MNH_4^+), 225 (MH^+), 169 (M-CH_2=CHCOH+H^+)

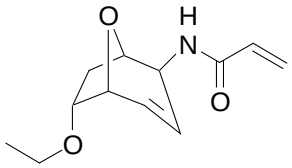
4-Azido-7-ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene **107**



$C_9H_{13}N_3O_2$ M= 195.22 $g.mol^{-1}$

Réaction :	A une solution de triphénylphosphine (1.97 g, 7.52 mmol), dans 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0 °C et sous azote, est ajouté goutte à goutte l'azodicarboxylate de diisopropyle (1.5 mL, 7.62 mmol). Après 15 min d'agitation, une solution de l'alcool **106** (853 mg, 5.01 mmol) dans 5 mL de tétrahydrofurane est ajouée goutte à goutte. Après 30 min à 0 °C, l'azoture de diphenylphosphoryle (1.6 mL, 7.42 mmol) est ajouté goutte à goutte avant de laisser la solution sous agitation à température ambiante pendant 2 h. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 5/95 à 1/9)
Produit :	Huile incolore
Rendement :	80% (contaminé par un peu d'azoture de diphenylphosphoryle)
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.34 (ddd, 1H, *J* = 0.9, 4.4, 9.8 Hz, CH=C***H***CHN_3), 5.86 (ddd, 1H, *J* = 1.8, 4.4, 9.8 Hz, C***H***=$CHCHN_3$), 4.52-4.46 (m, 2H, C***H***OCHOEt + C***H***$OCHN_3$), 4.22 (td, 1H, *J* = 5.6, 9.2 Hz, C***H***OEt), 3.56-3.47 (m, 2H, $OC\boldsymbol{H}_2CH_3$), 3.12 (bd, 1H, *J* = 4.3 Hz, C***H***N_3), 2.54 (td, 1H, *J* = 8.8, 13.0 Hz, $C\boldsymbol{H}_2$CHOEt), 1.42 (ddd, 1H, *J* = 2.3, 5.7, 13.0 Hz, $C\boldsymbol{H}_2$CHOEt), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, $OCH_2C\boldsymbol{H}_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	134.4 (***C***H=$CHCHN_3$), 121.0 (CH=***C***$HCHN_3$), 83.0 (***C***HO), 78.0 (***C***HOEt), 72.4 (***C***HO), 66.2 ($\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 59.0 (***C***HN_3), 33.1 ($\boldsymbol{C}H_2$), 15.4 ($CH_2\boldsymbol{C}H_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2878, 2169, 2092, 1490, 1333, 1300, 1269, 1215, 1186, 1125, 1052, 965
Masse (IC, NH_3)	213 (MNH_4^+)

N-(6-Ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-yl)-acrylamide **108**



$C_{12}H_{17}NO_3$ M= 223.27 g.mol^{-1}

Réaction : Une solution de l'azoture **107** (984 mg, 5.04 mmol) et de triphénylphosphine (1336 mg, 5.09 mmol) dans 25 mL de tétrahydrofurane est portée au reflux pendant 2 h. Après refroidissement et ajout de 5 mL d'eau, le reflux est repris pendant 3 h. Après ajout de 40 mL d'une solution 1M d'acide chlorhydrique et séparation des phases, la phase aqueuse est lavée avec du dichlorométhane avant d'être évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est repris dans 25 mL de dichlorométhane auquel est ajouté la triéthylamine (2.2 mL, 15.69 mmol) puis le chlorure d'acryloyle (490 µL, 6.03 mmol), à 0 °C et sous azote. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. Après ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le mélange est extrait 3 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8)

Produit : Solide jaune pâle

Rendement : 40%

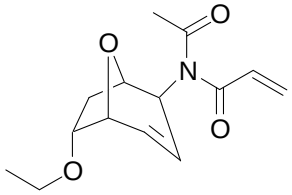
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.28 (m, 1H, N***H***), 6.27 (dd, 1H, *J* = 1.0, 16.9 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.11 (dd, 1H, *J* = 4.5, 9.3 Hz, C***H***=CHCHN), 6.06 (dd, 1H, *J* = 10.4, 17.2 Hz, C***H***=CH$_2$), 5.72 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 4.5, 9.7 Hz, CH=C***H***CHN), 5.62 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, CH=C***H***$_2$), 4.38 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, C***H***OCHOEt), 4.26 (bd, 1H, *J* = 8.3 Hz, C***H***OCHN), 4.19-4.12 (m, 2H, C***H***N + C***H***OEt), 3.54-3.40 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 2.48 (td, 1H, *J* = 8.8, 13.0 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.49 (ddd, 1H, *J* = 2.2, 5.8, 13.0 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 164.3 (***C***=O), 132.4 (***C***H=CHCHN), 130.5 (***C***H=CH$_2$), 126.8 (CH=***C***H$_2$), 123.7 (CH=***C***HCHN), 83.2 (***C***HOEt), 77.7 (***C***HOCHN), 72.2 (***C***HOCHOEt), 66.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 49.1 (***C***HN), 32.6 (***C***H$_2$), 15.3 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3439 (N-H), 2975, 2877, 1680 (C=O), 1493, 1199, 1126, 1043

Masse (IC, NH_3) 224 (MH^+)

_N_-Acetyl-_N_-(6-ethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-yl)-acrylamide **109**



$C_{14}H_{19}NO_4$ M= 265.31 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'amide **108** (451 mg, 2.02 mmol) dans 10 mL d'acétate d'isopropényle est ajouté sous azote de l'acide *p*-toluènesulfonique (38 mg, 0.20 mmol) puis le mélange est porté au reflux pendant 3 h. 1 mL de triéthylamine est alors ajouté à température ambiante pour neutraliser le milieu avant de l'évaporer sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 3/7)

Produit : Huile incolore (à conserver au froid)

Rendement : 77%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 6.90 (dd, 1H, *J* = 10.2, 16.9 Hz, C***H***=CH$_2$), 6.38 (dd, 1H, *J* = 1.6, 16.9 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.21 (ddd, 1H, *J* = 2.4, 4.5, 9.9 Hz, C***H***=CHCHN), 5.77 (ddd, 1H, *J* = 1.6, 4.2, 9.9 Hz, CH=C***H***CHN), 5.74 (dd, 1H, *J* = 1.6, 10.2 Hz, CH=C***H***$_2$), 4.74 (dd, 1H, *J* = 2.4, 4.1 Hz, C***H***N), 4.54 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz, C***H***OCHOEt), 4.31 (td, 1H, *J* = 1.7, 8.4 Hz, C***H***OEt), 4.21 (td, 1H, *J* = 5.4, 9.3 Hz, C***H***OCHN), 3.57-3.43 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 2.59 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 9.2, 13.2 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 2.37 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 1.49 (ddd, 1H, *J* = 2.1, 5.2, 13.2 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 173.5 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 132.8 (***C***H=), 132.7 (***C***H=), 129.8 (***C***H$_2$=), 123.5 (***C***H=), 83.9 (***C***HOEt), 78.5 (***C***HOCHN), 72.5 (***C***HOCHOEt), 66.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 54.7 (***C***HN), 35.2 (***C***H$_2$), 26.1 (C(O)***C***H$_3$), 15.4 (OCH$_2$***C***H$_3$)

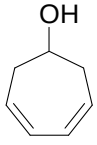
IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2976, 2878, 1693 (C=O), 1407, 1370, 1255, 1197, 1126, 1050

Masse (IC, NH$_3$) 266 (MH$^+$)

HRMS $C_{14}H_{19}NO_4$ Calculé 265.1314 Trouvé 265.1314

IV.2.5 Synthèse de l'oléfine **117**

Cyclohepta-3,5-dienol **113**



$C_7H_{10}O$ M= 110.15 g.mol^{-1}

Référence : Justice, D. E. ; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 36, 11977.

Réaction : A une solution du cycloheptatriène (16 mL, 154 mmol) et de carbonate de sodium anhydre (36.6 g, 345 mmol) dans 300 mL de dichlorométhane est ajouté, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, l'acide peracétique à 32% dans l'acide acétique (45 mL, 214 mmol) sur une période d'une heure puis l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 21 h. Le mélange est filtré sur célite, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.
Le résidu obtenu est repris dans 80 mL d'éther et est ajouté, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, à une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (2.96 g, 78 mmol) dans 150 mL d'éther (addition sur 1 h 30). L'agitation est poursuivie pendant 1 h à 0 °c. L'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium est neutralisé par ajout d'une solution 1 M d'hydroxyde de sodium, goutte à goutte et à 0 °C. Après séparation des phases, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

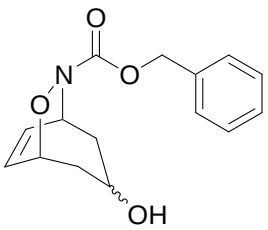
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 15/85)

Produit : Liquide jaune pâle

Rendement : 21%

Produit décrit dans la littérature.

3-Hydroxy-6-oxa-7-aza-bicyclo[3.2.2]non-8-ene-7-carboxylic acid benzyl ester 114



$C_{15}H_{17}NO_4$ M= 275.30 g.mol^{-1}

Références : Justice, D. E. ; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 36, 11977.
Synthèse de la *N*-benzyloxycarbonylhydroxylamine :
Delfoin, A. ; Pires, J. ; Streith, J. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1653.

Réaction : A une solution du cyclohepta-3,5-diénol **113** (2.65 g, 24.0 mmol) et du periodate de tétrabutylammonium (11.96 g, 27.6 mmol) dans 48 mL de dichlorométhane est ajouté, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote, une solution de la *N*-benzyloxycarbonylhydroxylamine (4.41 g, 26.4 mmol) dans 12 mL de dichlorométhane. Le mélange est laissé 1 h à 0 °C puis 2 h à température ambiante. Après dilution avec de l'éther, le mélange est lavé avec une solution 1M de carbonate de sodium puis avec une solution 0.5M de sulfite de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

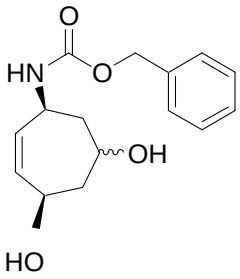
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 7/3)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 68%

Produit décrit dans la littérature, obtenu sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères (3:1).

(4,6-Dihydroxy-cyclohept-2-enyl)-carbamic acid benzyl ester **115**



$C_{15}H_{19}NO_4$ M= 277.32 g.mol^{-1}

Réaction : Un mélange de **114** (2.77 g, 10.06 mmol) et du molybdène hexacarbonyle (2.69 g, 10.19 mmol) dans 90 mL d'acétonitrile et 10 mL d'eau est porté au reflux sous azote pendant 8 h. Après ajout de silice et évaporation du solvant, le mélange est purifié par chromatographie.

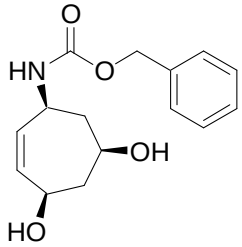
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 6/4 à 1/0)

Produit : Solide blanc

Rendement : 80%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 9:2 de 2 diastéréoisomères.

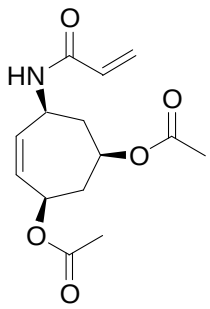
<u>Description du diastéréoisomère majoritaire obtenu par recristallisation dans le méthanol (67%)</u> :



RMN ^{1}H (δ, ppm) (CD_3OD, 400 MHz) 7.40-7.25 (m, 5H, 5C***H***$_{Ar}$), 5.70 (bd, 1H, *J* = 11.9 Hz, C***H***=CHCHN), 5.52 (td, 1H, *J* = 2.8, 11.6 Hz, CH=C***H***CHN), 5.07 (s, 2H, C***H***$_2$Ar), 4.26 (bd, 1H, *J* = 9.8 Hz, C***H***OHCH=), 4.07 (dd, 1H, *J* = 1.9, 11.3 Hz, C***H***N), 3.84 (tt, 1H, *J* = 3.8, 11.5 Hz, CH_2C***H***OHCH_2), 2.11 (bd, 1H, *J* = 11.7 Hz, C***H***$_2$), 2.01 (bd, 1H, *J* = 11.3 Hz, C***H***$_2$), 1.52-1.39 (m, 2H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CD_3OD, 100 MHz)	158.1 (***C***=O), 138.4 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 138.2 (***C***H=CHCHN), 133.3 (CH=***C***HCHN), 129.5 ($2\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 129.0 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 128.8 ($2\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 70.0 ($CH_2\boldsymbol{C}HOHCH_2$), 67.4 ($\boldsymbol{C}H_2Ar$ + ***C***HOHCH=), 48.7 (***C***HN), 46.0 ($\boldsymbol{C}H_2$), 44.0 ($\boldsymbol{C}H_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314 (O-H, N-H), 1684 (C=O), 1543, 1314, 1255, 1010
Masse (IC, NH_3)	295 (MNH_4^+), 278 (MH^+), 260 ($M\text{-}H_2O\text{+}H^+$)
PF (°C)	175-178 °C (Méthanol)

Acetic acid 3-acetoxy-6-acryloylamino-cyclohept-4-enyl ester 116



$C_{14}H_{19}NO_5$ M= 281.31 $g.mol^{-1}$

Réaction :

♦ Une solution du carbamate **115** (1005 mg, 3.62 mmol) dans 18 mL de méthanol et 18 mL d'une solution 1M d'hydroxyde de sodium est portée au reflux pendant 24 h. Le mélange est alors évaporé pour enlever le méthanol et repris dans 18 mL d'eau avant de reporter au reflux pendant 4 h. Après refroidissement, 18 mL d'une solution 2M d'acide chlorhydrique sont ajoutés. La solution est lavée à l'éther. La phase aqueuse est alors évaporée sous pression réduite.

♦ Le chlrohydrate brut est repris dans 10 mL d'isopropanol. La triéthylamine (1.5 mL, 10.8 mmol) et le chlorure d'acryloyle (300 µL, 3.69 mmol) sont ajoutés successivement, goutte à goutte, à 0 °C et sous azote. Après 2 h d'agitation, la réaction n'est pas terminée et du chlorure d'acryloyle est de nouveau ajouté (150 µL, 1.85 mmol). La solution est agitée pendant 1 h supplémentaire avant d'être évaporée. Le résidu est alors repris dans l'eau et lavé à l'éther. La phase aqueuse est alors évaporée. Le résidu obtenu est repris dans l'éthanol puis filtré pour éliminer les sels.

♦ Le résidu obtenu est repris dans 8 mL de pyridine. De l'anhydride acétique (1.4 mL, 14.8 mmol) est ajouté à température ambiante et sous azote. Le mélange est porté au reflux pendant 1 h. Après refroidissement, une solution 1M d'acide chlorhydrique est ajoutée et la solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7 à 6/4)

Produit : Solide beige

Rendement : 53%

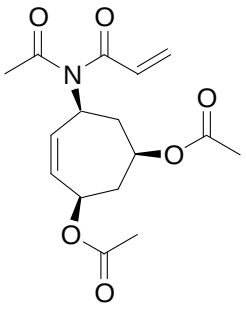
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 6.29 (dd, 1H, *J* = 1.3, 17.0 Hz, CH=C***H***$_2$), 6.08 (dd, 1H, *J* = 10.3, 17.0 Hz, C***H***=CH$_2$), 6.01 (bd, 1H, *J* = 7.3 Hz, N***H***), 5.73-5.62 (m, 3H, 2C***H***= + CH=C***H***$_2$), 5.39 (dm, 1H, *J* = 11.0 Hz, C***H***O), 5.15 (m, 1H, C***H***O), 4.63 (m, 1H, C***H***N), 2.22 (dm, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$), 2.16 (dm, 1H, *J* = 12.6 Hz, C***H***$_2$), 2.06 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.01 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 1.90-1.80 (m, 2H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 169.8 (***C***=O), 169.5 (***C***=O), 164.4 (***C***=O), 133.04 (***C***H=), 133.00 (***C***H=), 130.5 (***C***H=CH$_2$), 127.0 (CH=***C***H$_2$), 69.9 (***C***HO), 68.5 (***C***HO), 45.9 (***C***HN), 38.5 (***C***H$_2$), 38.0 (***C***H$_2$), 21.11 (C(O)***C***H$_3$), 21.07 (C(O)***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) : 1744 (2C=O), 1686 (C=O), 1500, 1369, 1235, 1023

Masse (IC, NH$_3$) : 299 (MNH$_4^+$), 282 (MH$^+$), 222 (M-AcOH+H$^+$)

Acetic acid 3-acetoxy-6-(acetyl-acryloyl-amino)-cyclohept-4-enyl ester — 117



$C_{16}H_{21}NO_6$ M= 323.34 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution de l'amide **116** (511 mg, 1.82 mmol) dans 10 mL d'acétate d'isopropényle est ajouté sous azote de l'acide *p*-toluènesulfonique (35 mg, 0.18 mmol) puis le mélange est porté au reflux pendant 1 h. 1 mL de triéthylamine est alors ajouté à température ambiante pour neutraliser le milieu avant de l'évaporer sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 3/7 à 4/6)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 79%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) : 6.56 (dd, 1H, *J* = 10.2, 16.8 Hz, C***H***=CH$_2$), 6.42 (dd, 1H, *J* = 1.5, 16.8 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.87 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.2 Hz, CH=C***H***$_2$), 5.76 (dm, 1H, *J* = 12.0 Hz, C***H***=), 5.65 (dm, 1H, *J* = 12.0 Hz, C***H***=), 5.38 (dm, 1H, *J* = 11.0 Hz, C***H***O), 5.01 (tt, 1H, *J* = 3.5, 11.0 Hz, C***H***O), 4.70 (bd, 1H, *J* = 10.6 Hz, C***H***N), 2.48 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.39 (s, 3H, NC(O)C***H***$_3$), 2.15 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.08 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$), 2.02 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$), 2.00 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.88 (m, 1H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) : 172.6 (***C***=O), 170.0 (***C***=O), 169.8 (***C***=O), 169.3 (***C***=O), 132.4 (***C***H=), 131.1 (***C***H=), 131.0 (***C***H=), 130.9 (***C***H$_2$=), 70.6 (***C***HO), 68.7 (***C***HO),

52.6 (***C***HN), 38.8 (***C***H_2), 37.8 (***C***H_2), 26.5 (C(O)***C***H_3), 21.1 (2C(O)***C***H_3)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2935, 1743 (C=O), 1700 (C=O), 1406, 1370, 1237, 1026

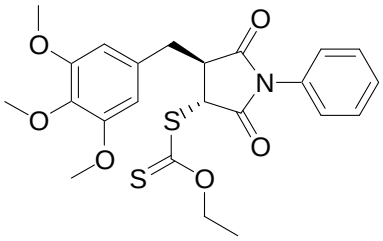
Masse (IC, NH_3) 341 (MNH_4^+), 324 (MH^+), 264 (M-AcOH+H^+)

IV.3 Réactions d'addition radicalaire

Mode opératoire général J :

Une solution de xanthate (2n mmol) et d'oléfine (n mmol) dans n mL de 1,2-dichloroéthane est portée au reflux sous azote pendant 15 min pour dégazer le milieu réactionnel. Le peroxyde de lauroyle est ajouté par fractions de 5% toutes les 1 h 30 jusqu'à disparition totale de l'oléfine de départ. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite.

Dithiocarbonic acid [2,5-dioxo-1-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl] ester ethyl ester **65**



$C_{23}H_{25}NO_6S_2$ M= 475.58 $g.mol^{-1}$

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **64** (4.24 g, 14.01 mmol), le *N*-phénylmaléimide (1.21 g, 7.00 mmol), 5% (80 mg) de peroxyde de lauroyle et 7 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 7/3)

Produit : Mousse jaune pâle

Rendement : 80%

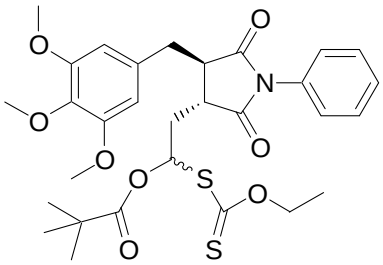
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.43 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, C***H***$_{Ph}$), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 6.43 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.67-4.54 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.27 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, C***H***S), 3.82 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.76 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.59 (q, 1H, *J* = 5.9 Hz, C***H***CO), 3.32 (dd, 1H, *J* = 5.9, 14.1 Hz, C***H***$_2$Ar), 3.13 (dd, 1H, *J* = 5.3, 14.1 Hz, C***H***$_2$Ar), 1.36 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 210.0 (***C***=S), 175.5 (***C***=O), 171.8 (***C***=O), 153.3 (2***C***$_{Ar}$), 137.0 (***C***$_{Ar}$), 131.5 (***C***$_{Ar}$), 131.1 (***C***$_{Ar}$), 128.9 (2***C***H$_{Ph}$), 128.6 (***C***H$_{Ph}$), 125.9 (2***C***H$_{Ph}$), 106.2 (2***C***H$_{Ar}$), 70.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.6 (O***C***H$_3$), 55.9 (2O***C***H$_3$), 48.7 (***C***HCO), 47.7 (***C***HCO), 34.6 (***C***H$_2$Ar), 13.5 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1724 (C=O), 1589, 1500, 1463, 1421, 1375, 1241 (O-CS), 1183, 1112, 1051 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 493 (MNH_4^+), 476 (MH^+), 352 (M-$EtOCS_2H$+H^+)

2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[2,5-dioxo-1-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-ethyl ester **66**



$C_{30}H_{37}NO_8S_2$ M= 603.75 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **65** (687 mg, 1.44 mmol), le pivalate de vinyle (430 µL, 2.88 mmol), 10% (58 mg) de peroxyde de lauroyle et 3 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

Produit : Huile incolore

Rendement : 63%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.44 (bt, 4H, *J* = 7.4 Hz, 4C***H***$_{Ph}$), 7.38 (bt, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 7.15 (bd, 4H, *J* = 7.2 Hz, 4C***H***$_{Ph}$), 6.85 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, C***H***SO), 6.64 (dd, 1H, *J* = 5.4, 8.7 Hz, C***H***SO), 6.47 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.42 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.70-4.59 (m, 4H, 2OC***H***$_2$CH$_3$), 3.84 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.83 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.82 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.78 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.36-3.29 (m, 2H, C***H***$_2$Ar + C***H***CH$_2$Ar), 3.24 (dd, 1H, *J* = 5.6, 12.8 Hz, C***H***$_2$Ar), 3.19 (dd, 1H, *J* = 4.8, 9.7 Hz, C***H***CH$_2$Ar), 3.12 (dd, 1H, *J* = 4.3, 12.9 Hz, C***H***$_2$Ar), 3.02-2.89 (m, 3H, C***H***$_2$Ar + C***H***CH$_2$CHSO), 2.56-2.48 (m, 2H, C***H***$_2$CHSO), 2.30-2.16 (m, 2H, C***H***$_2$CHSO), 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.21 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.18 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

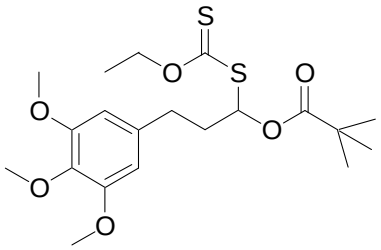
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 209.4 (***C***=S), 209.2 (***C***=S), 177.2 (***C***=O), 177.1 (***C***=O), 177.0 (***C***=O), 176.6 (***C***=O), 176.5 (***C***=O), 176.4 (***C***=O), 153.41 (2***C***$_{Ar}$), 153.36 (2***C***$_{Ar}$), 137.2 (***C***$_{Ar}$), 137.1 (***C***$_{Ar}$), 131.71 (***C***$_{Ar}$), 131.67 (***C***$_{Ar}$), 131.6 (2***C***$_{Ar}$), 129.1 (4***C***H$_{Ph}$), 128.7 (2***C***H$_{Ph}$), 126.28 (2***C***H$_{Ph}$), 126.26 (2***C***H$_{Ph}$), 106.44 (2***C***H$_{Ar}$), 106.43 (2***C***H$_{Ar}$), 79.6 (***C***HSO), 79.2 (***C***HSO), 70.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 70.5 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.78 (O***C***H$_3$), 60.76 (O***C***H$_3$), 56.1 (2O***C***H$_3$), 56.0 (2O***C***H$_3$), 47.1 (***C***HCH$_2$Ar), 46.9 (***C***HCH$_2$Ar), 41.3 (***C***HCH$_2$CHSO), 41.0 (***C***HCH$_2$CHSO), 38.83 (***C***(CH$_3$)$_3$), 38.81 (***C***(CH$_3$)$_3$), 36.02 (***C***H$_2$), 35.99 (***C***H$_2$), 35.7 (***C***H$_2$), 34.9 (***C***H$_2$), 26.9 (C(***C***H$_3$)$_3$), 26.8 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.63 (OCH$_2$***C***H$_3$), 13.59 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2979, 2935, 1742 (C=O), 1717 (C=O), 1585, 1501, 1462, 1240 (O-CS),

1185, 1133, 1048 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 621 (MNH_4^+)

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propyl ester **74**



$C_{20}H_{30}O_6S_2$ M= 430.58 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **64** (603 mg, 1.99 mmol), le pivalate de vinyle (0.6 mL, 4.05 mmol), 57.5% (460 mg) de peroxyde de lauroyle et 7 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 48%

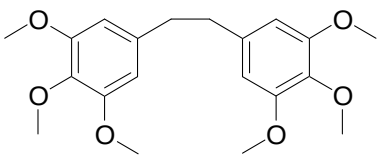
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.66 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, C***H***SO), 6.39 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.68-4.58 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.86 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.83 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.70 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.33-2.17 (m, 2H, C***H***$_2$CHSO), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.22 (s, 9H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 210.3 (***C***=S), 176.8 (***C***=O), 153.2 (2***C***$_{Ar}$), 136.5 (***C***$_{Ar}$), 136.0 (***C***$_{Ar}$), 105.3 (2***C***H$_{Ar}$), 80.3 (***C***HSO), 70.1 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.8 (O***C***H$_3$), 56.1 (2O***C***H$_3$), 38.9 (***C***(CH$_3$)$_3$), 36.0 (***C***H$_2$), 32.1 (***C***H$_2$), 27.0 (C(***C***H$_3$)$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2957, 1738 (C=O), 1589, 1508, 1462, 1420, 1334, 1237 (O-CS), 1110, 1052 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 448 (MNH_4^+), 431 (MH^+), 207 (M-EtOCS$_2$H-PivOH+H$^+$)

Dimère du xanthate 64 **75**

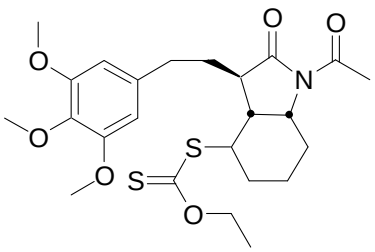


$C_{20}H_{26}O_6$ M= 362.42 g.mol^{-1}

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	<10%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.37 (s, 4H, 4C***H***$_{Ar}$), 3.83 (s, 18H, 6OC***H***$_3$), 2.85 (s, 4H, 2C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	153.1 (4***C***$_{Ar}$), 137.4 (2***C***$_{Ar}$), 136.3 (2***C***$_{Ar}$), 105.6 (4***C***H$_{Ar}$), 60.9 (2O***C***H$_3$), 56.1 (4O***C***H$_3$), 38.5 (2***C***H$_2$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2939, 1723, 1590, 1506, 1464, 1334, 1260, 1240, 1129
Masse (IC, NH_3)	380 (MNH_4^+), 363 (MH^+), 182 ($(M/2)H^+$)
PF (°C)	138-141 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)
HRMS (IE)	$C_{20}H_{26}O_6$ Calculé 362.1729 / Trouvé 362.1740

Dithiocarbonic acid {1-acetyl-2-oxo-3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-octahydro-indol-4-yl} ester ethyl ester — 78

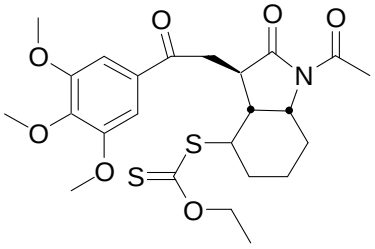


$C_{24}H_{33}NO_6S_2$ M= 495.65 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **64** (1.20 g, 3.98 mmol), l'oléfine **77** (386 mg, 2.00 mmol), 5% (40 mg) de peroxyde de lauroyle et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 7/3)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	52% (+ 15% d'un mélange de deux diastéréoisomères)
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.50 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.64 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, C***H***$_2$CH$_3$), 4.37 (td, 1H, *J* = 6.5, 11.7 Hz, C***H***S), 4.23 (bs, 1H, C***H***N), 3.86 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.82 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.92 (m, 1H, C***H***$_2$Ar), 2.73 (td, 1H, *J* = 8.2, 13.6 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.61 (td, 1H, *J* = 5.1, 12.8 Hz, C***H***CO), 2.48 (s, 3H, COC***H***$_3$), 2.43 (dd, 1H, *J* = 6.8, 12.8 Hz, C***H***CHN), 2.32 (m, 1H, C***H***$_2$CHS), 2.17-2.09 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$Ar), 1.89 (bd, 1H, *J* = 13.9 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.77-1.61 (m, 2H, C***H***$_2$CHN + CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH$_2$C***H***$_3$), 1.40 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.10 (dq, 1H, *J* = 3.8, 13.7 Hz, C***H***$_2$CHS)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	213.9 (***C***=S), 175.8 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 153.1 (2C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 105.2 (2CH_{Ar}), 70.2 (OCH_2CH_3), 60.8 (OCH_3), 56.0 (2OCH_3), 52.2 (***C***HS), 47.6 (***C***HN), 43.9 (***C***HCO), 42.7 (***C***HCHN), 33.2 (***C***H_2Ar), 29.6 (***C***H_2CHCO), 27.1 (***C***H_2CHS), 25.6 (***C***H_2CHN), 25.3 (C(O)***C***H_3), 20.1 ($CH_2CH_2CH_2$), 13.7 (OCH_2CH_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2937, 1737 (C=O), 1702 (C=O), 1589, 1508, 1463, 1372, 1330, 1272, 1237, 1216 (O-CS), 1133, 1112, 1051 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	512 (MNH_4^+), 496 (MH^+)
PF (°C)	143-144 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Dithiocarbonic acid {1-acetyl-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-octahydro-indol-4-yl} ester ethyl ester — 82



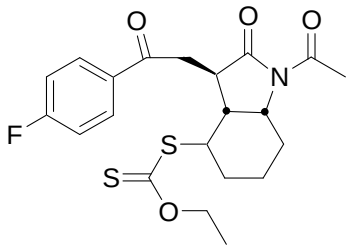
$C_{24}H_{31}NO_7S_2$ M= 509.64 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **81** (1.26 g, 3.99 mmol), l'oléfine **77** (386 mg, 2.00 mmol), 35% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 40 mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 7/3)
Produit :	Solide jaune
Rendement :	60%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.26 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.51 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.46 (td, 1H, *J* = 5.8, 11.1 Hz, C***H***S), 4.04 (bs, 1H, C***H***N), 3.95-3.86 (s, 9H, 3OC***H***$_3$), 3.66 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, C***H***$_2$CO), 3.52-3.37 (m, 2H, C***H***$_2$CO + C***H***CO), 2.49 (m, 1H, C***H***CHN), 2.48 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.40 (m, 1H, C***H***$_2$CHS), 2.18 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 1.96 (bd, 1H, *J* = 14.6 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.76 (bd, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH_2C***H***$_2CH_2$), 1.41 (m, 1H, CH_2C***H***$_2CH_2$), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH_2C***H***$_3$), 1.24 (m, 1H, C***H***$_2$CHS)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	215.2 (***C***=S), 196.4 (***C***=O), 175.6 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 153.0 (2C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 105.5 (2CH_{Ar}), 69.9 (OCH_2CH_3), 61.0 (OCH_3), 56.2 (2OCH_3), 52.4 (***C***HS), 47.4 (***C***HN), 43.8 (***C***HCHN), 40.8 (***C***HCO), 37.8 (***C***H_2CO), 27.1 (***C***H_2CHS), 25.5 (***C***H_2CHN), 25.3 (C(O)***C***H_3), 20.5 ($CH_2CH_2CH_2$), 13.7 (OCH_2CH_3)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2939, 1739 (C=O), 1702 (C=O), 1682 (C=O), 1585, 1504, 1463, 1415,

1372, 1344, 1331, 1272, 1231, 1219 (O-CS), 1132, 1051 (C=S), 1007

Masse (IC, NH_3) 510 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {1-acetyl-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-oxo-octahydro-indol-4-yl} ester ethyl ester **87**



$C_{21}H_{24}FNO_4S_2$ M= 437.56 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **84** (381 mg, 1.56 mmol), l'oléfine **77** (151 mg, 0.78 mmol), 35% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 16 mg) et 0.8 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 8/2)

Produit : Mousse jaune pâle

Rendement : 45%

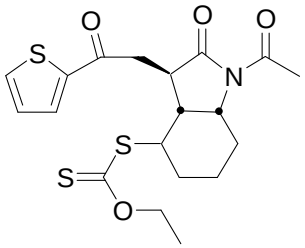
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.05 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.14 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 4.51 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.46 (dd, 1H, *J* = 5.9, 11.7 Hz, C***H***S), 4.04 (bs, 1H, C***H***N), 3.67 (dd, 1H, *J* = 2.3, 17.7 Hz, C***H***$_2$CO), 3.49 (m, 1H, C***H***CO), 3.43 (dd, 1H, *J* = 7.1, 17.9 Hz, C***H***$_2$CO), 2.51 (m, 1H, C***H***CHN), 2.48 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.40 (m, 1H, C***H***$_2$CHS), 2.18 (tt, 1H, *J* = 3.8, 14.3 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.96 (bd, 1H, *J* = 14.8 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.77 (dm, 1H, *J* = 14.0 Hz, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.42 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.29 (m, 1H, C***H***$_2$CHS)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 214.4 (***C***=S), 196.0 (***C***=O), 175.4 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 165.8 (***C***$_{Ar}$F, d, J_{CF} = 255.2 Hz), 132.8 (***C***$_{Ar}$, d, J_{CF} = 3.0 Hz), 130.7 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 9.4 Hz), 115.8 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 21.9 Hz), 69.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 52.4 (***C***HS), 47.3 (***C***HN), 43.6 (***C***HCHN), 40.7 (***C***HCO), 37.8 (***C***H$_2$CO), 27.1 (***C***H$_2$CHS), 25.5 (***C***H$_2$CHN), 25.2 (C(O)***C***H$_3$), 20.5 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2938, 1739 (C=O), 1700 (C=O), 1597, 1372, 1338, 1262, 1220 (O-CS), 1154, 1112, 1053 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 438 (MH^+)

Dithiocarbonic acid [1-acetyl-2-oxo-3-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-ethyl)-octahydro-indol-4-yl] ester ethyl ester **89**



$C_{19}H_{23}NO_4S_3$ M= 425.59 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **85** (466 mg, 2.01 mmol), l'oléfine **77** (194 mg, 1.00 mmol), 35% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 20 mg) et 1.0 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 3/7)

Produit : Huile orangée

Rendement : 33%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.82 (dd, 1H, *J* = 1.1, 3.8 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.68 (dd, 1H, *J* = 1.1, 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.17 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.53 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.47 (td, 1H, *J* = 6.3, 11.4 Hz, C***H***S), 4.09 (bs, 1H, C***H***N), 3.66 (dd, 1H, *J* = 2.7, 17.6 Hz, C***H***$_2$CO), 3.48 (ddd, 1H, *J* = 2.6, 7.3, 12.5 Hz, C***H***CO), 3.41 (dd, 1H, *J* = 7.2, 17.6 Hz, C***H***$_2$CO), 2.53 (m, 1H, C***H***CHN), 2.49 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.39 (m, 1H, C***H***$_2$CHS), 2.16 (tt, 1H, *J* = 3.8, 13.9 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.96 (bd, 1H, *J* = 14.7 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.76 (dm, 1H, *J* = 14.1 Hz, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.40 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.27 (m, 1H, C***H***$_2$CHS)

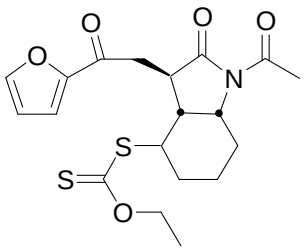
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 214.0 (***C***=S), 190.3 (***C***=O), 175.2 (***C***=O), 170.3 (***C***=O), 143.3 (***C***$_{Ar}$), 133.9 (***C***H$_{Ar}$), 132.1 (***C***H$_{Ar}$), 128.2 (***C***H$_{Ar}$), 69.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 52.4 (***C***HS), 47.2 (***C***HN), 43.6 (***C***HCHN), 40.6 (***C***HCO), 38.3 (***C***H$_2$CO), 27.0 (***C***H$_2$CHS), 25.4 (***C***H$_2$CHN), 25.2 (C(O)***C***H$_3$), 20.4 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2940, 1739 (C=O), 1703 (C=O), 1672 (C=O), 1414, 1372, 1338, 1263, 1219 (O-CS), 1112, 1053 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 443 (MNH_4^+), 426 (MH^+)

HRMS $C_{19}H_{23}NO_4S_3$ Calculé 425.0789
Trouvé 425.0785

Dithiocarbonic acid [1-acetyl-3-(2-furan-2-yl-2-oxo-ethyl)-2-oxo-octahydro-indol-4-yl] ester ethyl ester **91**



$C_{19}H_{23}NO_5S_2$ M= 409.52 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **86** (1034 mg, 4.78 mmol), l'oléfine **77** (452 mg, 2.34 mmol), 25% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 47 mg) et 2.5 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

Produit : Mousse orangée

Rendement : 28%

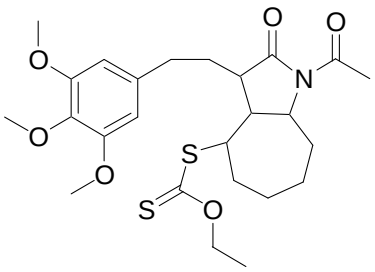
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.58 (bs, 1H, C***H***$_{Ar}$), 7.22 (bd, 1H, *J* = 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.52 (dd, 1H, *J* = 1.6, 3.5 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.48 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.39 (td, 1H, *J* = 6.3, 11.4 Hz, C***H***S), 3.99 (bs, 1H, C***H***N), 3.50 (dd, 1H, *J* = 3.4, 18.2 Hz, C***H***$_2$CO), 3.40 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 7.0, 13.0 Hz, C***H***CO), 3.26 (dd, 1H, *J* = 7.0, 18.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.46 (m, 1H, C***H***CHN), 2.41 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.31 (m, 1H, C***H***$_2$CHS), 2.09 (tt, 1H, *J* = 3.7, 14.6 Hz, C***H***$_2$CHN), 1.88 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 1.69 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.35 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$), 1.21 (m, 1H, C***H***$_2$CHS)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 213.7 (***C***=S), 186.3 (***C***=O), 175.0 (***C***=O), 170.1 (***C***=O), 152.0 (***C***$_{Ar}$), 146.4 (***C***H$_{Ar}$), 117.3 (***C***H$_{Ar}$), 112.2 (***C***H$_{Ar}$), 69.7 (O***C***H$_2$CH$_3$), 52.2 (***C***HS), 47.0 (***C***HN), 43.3 (***C***HCHN), 40.61 (***C***HCO), 37.1 (***C***H$_2$CO), 26.9 (***C***H$_2$CHS), 25.2 (***C***H$_2$CHN), 25.0 (C(O)***C***H$_3$), 20.2 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$), 13.5 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2939, 1740 (C=O), 1701 (2C=O), 1468, 1372, 1338, 1266, 1220 (O-CS), 1112, 1052 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 410 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {1-acetyl-2-oxo-3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl} ester ethyl ester **96**



$C_{25}H_{35}NO_6S_2$ M= 509.69 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **64** (1.22 g, 4.02 mmol), l'oléfine **95** (416 mg, 2.01 mmol), 7.5% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 40mg à 20mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 4/6)

Produit : Huile incolore

Rendement : 64% (+ 10% d'un mélange de deux diastéréoisomères)

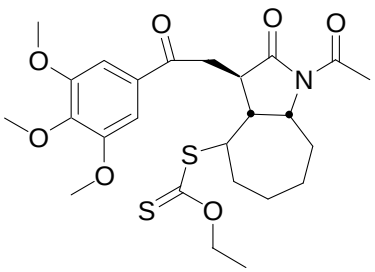
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.47 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.65 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.39 (ddd, 1H, *J* = 1.8, 7.9, 9.7 Hz, C***H***S), 3.93 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, C***H***N), 3.85 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.81 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.79-2.69 (m, 2H, C***H***$_2$Ar + C***H***CO), 2.63-2.47 (m, 2H, C***H***$_2$Ar + C***H***CHN), 2.50 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.24-2.01 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.93-1.73 (m, 4H, 2C***H***$_2$), 1.72-1.46 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.42 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 213.1 (***C***=S), 175.5 (***C***=O), 170.2 (***C***=O), 153.1 (2***C***$_{Ar}$), 137.2 (***C***$_{Ar}$), 136.1 (***C***$_{Ar}$), 105.4 (2***C***H$_{Ar}$), 70.2 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.7 (O***C***H$_3$), 58.9 (***C***HS), 56.0 (2O***C***H$_3$), 52.4 (***C***HN), 47.0 (***C***HCO), 42.7 (***C***HCHN), 33.9 (***C***H$_2$), 32.2 (***C***H$_2$Ar), 30.4 (***C***H$_2$), 29.3 (***C***H$_2$), 29.0 (***C***H$_2$), 25.9 (***C***H$_2$), 25.6 (C(O)***C***H$_3$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2935, 1737 (C=O), 1701 (C=O), 1589, 1508, 1463, 1420, 1372, 1349, 1338, 1278, 1238 (O-CS), 1132, 1112, 1051 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 527 (MNH_4^+), 510 (MH^+)

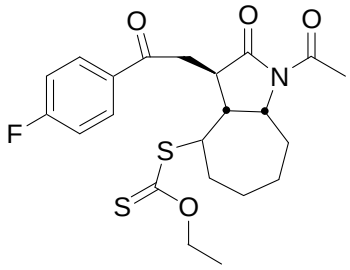
Dithiocarbonic acid {1-acetyl-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl} ester ethyl ester **97**



$C_{25}H_{33}NO_7S_2$ M= 523.67 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **81** (1.27 g, 4.00 mmol), l'oléfine **95** (415 mg, 2.00 mmol), 50% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 40 mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/98 à 3/7 puis Ether/Dichlorométhane 2/98 à 1/9)
Produit :	Solide jaune
Rendement :	51%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.20 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.59-4.50 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.45 (bt, 1H, *J* = 8.9 Hz, C***H***S), 3.92 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.91 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.80 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, C***H***N), 3.69 (dd, 1H, *J* = 3.5, 18.2 Hz, C***H***$_2$CO), 3.45 (dd, 1H, *J* = 5.7, 18.2 Hz, C***H***$_2$CO), 3.35 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 5.6, 11.8 Hz, C***H***CO), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 9.9, 11.6 Hz, C***H***CHN), 2.52 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.16 (bdd, 1H, *J* = 6.9, 14.9 Hz, C***H***$_2$), 1.97-1.70 (m, 5H, C***H***$_2$), 1.68-1.49 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.8 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	212.5 (***C***=S), 195.9 (***C***=O), 175.4 (***C***=O), 170.3 (***C***=O), 153.0 (2***C***$_{Ar}$), 142.8 (***C***$_{Ar}$), 131.8 (***C***$_{Ar}$), 105.6 (2***C***H$_{Ar}$), 70.0 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.9 (O***C***H$_3$), 59.5 (***C***HS), 56.3 (2O***C***H$_3$), 52.4 (***C***HN), 44.0 (***C***HCO), 43.8 (***C***HCHN), 37.7 (***C***H$_2$CO), 34.9 (***C***H$_2$), 29.8 (***C***H$_2$), 28.8 (***C***H$_2$), 26.6 (***C***H$_2$), 25.6 (C(O)***C***H$_3$), 13.7 (OCH$_2$***C***H$_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2937, 1740 (C=O), 1701 (C=O), 1681 (C=O), 1584, 1505, 1463, 1415, 1372, 1350, 1325, 1273, 1227 (O-CS), 1159, 1132, 1112, 1050 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	524 (MH^+)

Dithiocarbonic acid {1-acetyl-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-oxo-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl} ester ethyl ester — **99**



$C_{22}H_{26}FNO_4S_2$ M= 451.58 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **84** (952 mg, 3.90 mmol), l'oléfine **95** (405 mg, 1.95 mmol), 30% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 39 mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 3/7)
Produit :	Solide blanc

Rendement : 63%

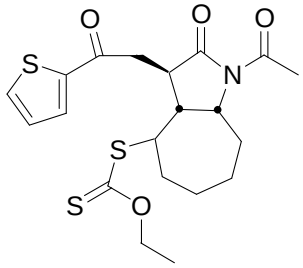
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.97 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.14 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 4.58-4.49 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.45 (m, 1H, C***H***S), 3.80 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, C***H***N), 3.66 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 3.49-3.37 (m, 2H, C***H***$_2$CO + C***H***CO), 2.61 (m, 1H, C***H***CHN), 2.52 (s, 3H, C(O(C***H***$_3$), 2.16 (bdd, 1H, *J* = 6.5, 14.0 Hz, C***H***$_2$), 1.98-1.48 (m, 7H, C***H***$_2$), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 212.3 (***C***=S), 195.2 (***C***=O), 175.2 (***C***=O), 170.2 (***C***=O), 165.7 (***C***$_{Ar}$F, d, J_{CF} = 255.0 Hz), 132.9 (***C***$_{Ar}$, d, J_{CF} = 2.8 Hz), 130.6 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 9.3 Hz), 115.6 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 21.9 Hz), 69.9 (O***C***H$_2$CH$_3$), 59.4 (***C***HS), 52.4 (***C***HN), 43.8 (***C***HCO ou ***C***HCHN), 43.7 (***C***HCO ou ***C***HCHN), 37.8 (***C***H$_2$CO), 35.0 (***C***H$_2$), 29.8 (***C***H$_2$), 28.7 (***C***H$_2$), 26.6 (***C***H$_2$), 25.5 (C(O)***C***H$_3$), 13.6 (OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2930, 1740 (C=O), 1702 (C=O), 1690 (C=O), 1600, 1372, 1350, 1271, 1226 (O-CS), 1156, 1112, 1050 (C=S)

Masse (IC, NH$_3$) 452 (MH$^+$)

Dithiocarbonic acid [1-acetyl-2-oxo-3-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-ethyl)-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl] ester ethyl ester — 101



C$_{20}$H$_{25}$NO$_4$S$_3$ M= 439.62 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **85** (777 mg, 3.34 mmol), l'oléfine **95** (345 mg, 1.66 mmol), 40% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 33 mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

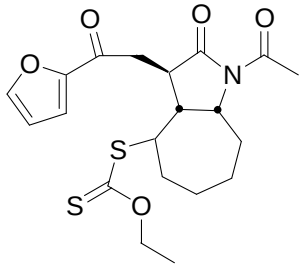
Produit : Solide blanc

Rendement : 61%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.73 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.64 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.14 (dd, 1H, *J* = 3.8, 4.9 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.55 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, OC***H***$_2$CH$_3$), 4.43 (dd, 1H, *J* = 8.0, 9.8 Hz, C***H***S), 3.80 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, C***H***N), 3.64 (dd, 1H, *J* = 3.6, 18.0 Hz, C***H***$_2$CO), 3.44 (dd, 1H, *J* = 5.8, 18.0 Hz, C***H***$_2$CO), 3.34 (ddd, 1H, *J* = 3.8, 5.6, 11.7 Hz, C***H***CO), 2.63 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 9.9, 11.6 Hz, C***H***CHN), 2.50 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.15 (bdd, 1H, *J* = 5.8, 15.1 Hz, C***H***$_2$), 1.95-1.47 (m, 7H, C***H***$_2$), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	212.4 (***C***=S), 189.7 (***C***=O), 175.1 (***C***=O), 170.3 (***C***=O), 143.5 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 133.7 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 132.0 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 128.1 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 70.0 (O$\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 59.4 (***C***HS), 52.4 (***C***HN), 43.8 (***C***HCO + ***C***HCHN), 38.6 ($\boldsymbol{C}H_2$CO), 35.0 ($\boldsymbol{C}H_2$), 29.8 ($\boldsymbol{C}H_2$), 28.8 ($\boldsymbol{C}H_2$), 26.6 ($\boldsymbol{C}H_2$), 25.6 (C(O)$\boldsymbol{C}H_3$), 13.7 (OCH$_2\boldsymbol{C}H_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2930, 1740 (C=O), 1702 (C=O), 1671 (C=O), 1416, 1372, 1350, 1270, 1224 (O-CS), 1112, 1050 (C=S)
Masse (IC, NH_3)	457 (MNH_4^+), 440 (MH^+)
PF (°C)	158-160 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

Dithiocarbonic acid [1-acetyl-3-(2-furan-2-yl-2-oxo-ethyl)-2-oxo-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl] ester ethyl ester **103**

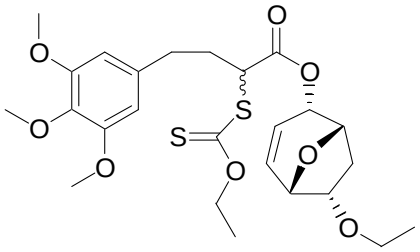


$C_{20}H_{25}NO_5S_2$ M= 423.55 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **86** (676 mg, 3.13 mmol), l'oléfine **95** (323 mg, 1.56 mmol), 35% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 31 mg) et 1.6 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)
Produit :	Huile orangée
Rendement :	53%
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.60 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, C$\boldsymbol{H}_{Ar}$), 7.21 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, C$\boldsymbol{H}_{Ar}$), 6.55 (dd, 1H, *J* = 1.4, 3.7 Hz, C$\boldsymbol{H}_{Ar}$), 4.58 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, OC$\boldsymbol{H}_2$CH$_3$), 4.44 (bt, 1H, *J* = 8.8 Hz, C***H***S), 3.81 (t, 1H, *J* = 9.7 Hz, C***H***N), 3.55 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CO), 3.41-3.31 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$CO + C***H***CO), 2.62 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 9.8, 11.8 Hz, C***H***CHN), 2.51 (s, 3H, C(O)C$\boldsymbol{H}_3$), 2.16 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.95-1.48 (m, 7H, C$\boldsymbol{H}_2$), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH$_2$C$\boldsymbol{H}_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	212.4 (***C***=S), 186.0 (***C***=O), 175.1 (***C***=O), 170.3 (***C***=O), 152.3 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 146.4 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 117.2 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 112.2 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 70.0 (O$\boldsymbol{C}H_2CH_3$), 59.4 (***C***HS), 52.2 (***C***HN), 43.8 (***C***HCHN), 43.4 (***C***HCO), 37.6 ($\boldsymbol{C}H_2$CO), 34.8 ($\boldsymbol{C}H_2$), 29.6 ($\boldsymbol{C}H_2$), 28.8 ($\boldsymbol{C}H_2$), 26.5 ($\boldsymbol{C}H_2$), 25.5 (C(O)$\boldsymbol{C}H_3$), 13.7 (OCH$_2\boldsymbol{C}H_3$)
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2930, 1742 (C=O), 1702 (C=O), 1682 (C=O), 1571, 1470, 1373, 1350, 1271, 1224 (O-CS), 1112, 1050 (C=S)

Masse (IC, NH_3) 441 (MNH_4^+), 424 (MH^+)

Dithiocarbonic acid [1-acetyl-3-(2-furan-2-yl-2-oxo-ethyl)-2-oxo-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-4-yl] ester ethyl ester **112**



$C_{25}H_{34}O_8S_2$ M= 526.67 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **64** (642 mg, 2.12 mmol), l'oléfine **111** (238 mg, 1.06 mmol), 10% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 21 mg) et 1 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 1/1)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 16% (+ produits d'oligomérisation)

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères.

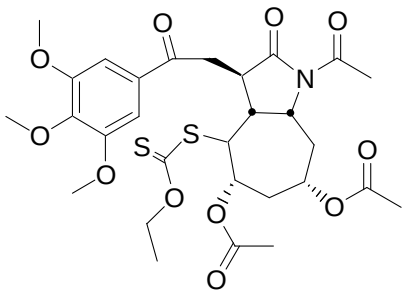
RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.39 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.38 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 6.11-6.05 (m, 2H, 2C***H***=), 5.75-5.71 (m, 2H, 2C***H***OCO), 5.66-5.61 (m, 2H, 2C***H***=), 4.61 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, SC(S)OC***H***$_2$CH$_3$), 4.60 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, SC(S)OC***H***$_2$CH$_3$), 4.52-4.45 (m, 2H, 2C***H***OCHOCO), 4.41-4.37 (m, 2H, 2C***H***OCHOEt), 4.37-4.30 (m, 2H, 2C***H***S), 4.17 (td, 2H, *J* = 5.7, 9.2 Hz, 2C***H***OEt), 3.84 (s, 12H, 4OC***H***$_3$), 3.84 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.55-3.43 (m, 4H, 2CHOC***H***$_2$CH$_3$), 2.72-2.62 (m, 4H, 2C***H***$_2$Ar), 2.36-2.19 (m, 4H, 2C***H***$_2$), 2.17-2.00 (m, 4H, 2C***H***$_2$), 1.39 (t, 6H, *J* = 7.1 Hz, 2SC(S)OCH$_2$C***H***$_3$), 1.18 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, 2CHOCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 211.5 (***C***=S), 211.4 (***C***=S), 170.4 (***C***=O), 170.2 (***C***=O), 153.1 (4***C***$_{Ar}$), 136.3 (***C***$_{Ar}$), 136.2 (***C***$_{Ar}$), 135.7 (***C***$_{Ar}$), 135.6 (***C***$_{Ar}$), 133.0 (***C***H=), 132.8 (***C***H=), 124.0 (***C***H=), 123.9 (***C***H=), 105.2 (4***C***H$_{Ar}$), 82.7 (2***C***HOEt), 73.6 (2***C***HOCHOCO), 72.7 (***C***HOCHOEt), 72.6 (***C***HOCHOEt), 72.2 (2***C***HOCO), 70.4 (SC(S)O***C***H$_2$CH$_3$), 70.3 (SC(S)O***C***H$_2$CH$_3$), 66.1 (2CH***C***H$_2$CH$_3$), 60.7 (2O***C***H$_3$), 56.0 (4O***C***H$_3$), 51.6 (***C***HS), 51.5 (***C***HS), 33.5 (2***C***H$_2$Ar), 32.7 (***C***H$_2$), 32.6 (***C***H$_2$), 30.0 (***C***H$_2$), 29.9 (***C***H$_2$), 15.3 (2SC(S)OCH$_2$***C***H$_3$), 13.6 (2CHOCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2959, 2936, 1738 (C=O), 1588, 1508, 1459, 1421, 1335, 1234 (O-CS), 1130, 1053 (C=S), 1010, 875

Masse (IC, NH_3) 541 (MNH_4^+), 527 (MH^+)

Acetic acid 5-acetoxy-1-acetyl-4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-decahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-7-yl ester **118**



$C_{29}H_{37}NO_{11}S_2$ M= 639.74 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général J avec le xanthate **81** (313 mg, 0.99 mmol), l'oléfine **117** (159 mg, 0.49 mmol), 15% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 10 mg) et 0.5 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 1/1)

Produit : Mousse jaune pâle

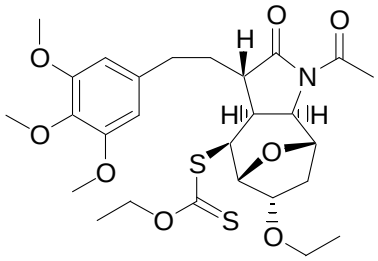
Rendement : 26%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.16 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 5.10 (m, 1H, CH_2C***H***OCH_2), 5.03 (dt, 1H, *J* = 2.5, 9.0 Hz, C***H***OCHS), 4.64-4.51 (m, 3H, OC***H***$_2CH_3$ + C***H***N), 4.24 (m, 1H, C***H***S), 3.91 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.90 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.70 (dd, 1H, *J* = 3.6, 18.0 Hz, C***H***$_2$CO), 3.52-3.39 (m, 2H, C***H***$_2$CO + C***H***CO), 2.76 (td, 1H, *J* = 9.5, 10.3 Hz, C***H***CHN), 2.50 (s, 3H, NC(O)C***H***$_3$), 2.44 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.23 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 2.13 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 2.03 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$), 1.97 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$), 1.96 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.38 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, OCH_2C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 211.3 (***C***=S), 195.7 (***C***=O), 174.6 (***C***=O), 170.0 (***C***=O), 169.6 (***C***=O), 169.4 (***C***=O), 153.0 (2***C***$_{Ar}$), 142.9 (***C***$_{Ar}$), 131.5 (***C***$_{Ar}$), 105.6 (2***C***H$_{Ar}$), 70.6 (O***C***H_2CH_3), 68.7 (CH_2***C***$HOCH_2$), 68.3 (***C***HOCHS), 60.9 (O***C***H_3), 56.3 (2O***C***H_3), 55.1 (***C***HS), 53.8 (***C***HN), 44.1 (***C***HCO), 41.2 (***C***HCHN), 39.9 (***C***H_2), 37.9 (***C***H_2CO), 33.4 (***C***H_2CHN), 25.3 (NC(O)***C***H_3), 21.0 (OC(O)***C***H_3), 20.6 (OC(O)***C***H_3), 13.6 (OCH_2***C***H_3)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2934, 1744 (C=O), 1704 (C=O), 1583, 1504, 1459, 1413, 1367, 1330, 1233 (O-CS), 1132, 1043 (C=S)

Dithiocarbonic acid {3-acetyl-9-ethoxy-4-oxo-5-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-11-oxa-3-aza-tricyclo[6.2.1.0^{2,6}]undec-7-yl} ester ethyl ester **110**



$C_{27}H_{37}NO_8S_2$ M= 567.72 g.mol^{-1}

Réaction : A une solution du xanthate **64** (587 mg, 1.94 mmol) et de l'oléfine **109** (255 mg, 096 mmol) dans 2 mL de dichlorométhane, à température ambiante et sous azote sont ajoutés toutes les 30 minutes 96 µL (10%) de triéthylborane suivi de 25 µL d'air à l'aide d'une seringue en plongeant l'aiguille directement dans la solution (3 ajouts en tout). La solution est agitée toute la nuit à température ambiante avant d'être évaporée sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 1/1)

Produit : Huile incolore

Rendement : 36% + 21% du dimère **75**

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.40 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.93 (bd, 1H, *J* = 8.2 Hz, C***H***OCHN), 4.63-4.53 (m, 2H, SC(S)OC***H***$_2$CH$_3$), 4.41 (dd, 1H, *J* = 2.0, 6.8 Hz, C***H***S), 4.34 (dd, 1H, *J* = 2.0, 6.2 Hz, C***H***OCHS), 4.14 (ddd, 1H, *J* = 4.3, 6.1, 10.3 Hz, C***H***OEt), 3.87 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, C***H***N), 3.83 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.79 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.60-3.52 (m, 2H, OC***H***$_2$CH$_3$), 3.04 (dt, 1H, *J* = 2.8, 6.7 Hz, C***H***CHCO), 2.71-2.61 (m, 3H, C***H***$_2$Ar + C***H***CO), 2.54 (m, 1H, C***H***$_2$CHOEt), 2.52 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 1.94-1.80 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$Ar), 1.58 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 4.1, 13.9 Hz, C***H***$_2$CHOEt), 1.37 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, SC(S)OCH$_2$C***H***$_3$), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$C***H***$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 214.4 (***C***=S), 177.8 (***C***=O), 172.8 (***C***=O), 153.1 (2***C***$_{Ar}$), 136.4 (***C***$_{Ar}$), 136.2 (***C***$_{Ar}$), 105.3 (2***C***H$_{Ar}$), 78.5 (***C***HOCHS), 78.3 (***C***HOEt), 72.9 (***C***HOCHN), 70.6 (SC(S)O***C***H$_2$CH$_3$), 66.6 (O***C***H$_2$CH$_3$), 60.7 (O***C***H$_3$), 58.6 (***C***HN), 56.0 (2O***C***H$_3$), 49.1 (***C***HS), 47.5 (***C***HCO), 34.6 (***C***H$_2$CHOEt), 33.2 (***C***H$_2$Ar), 32.7 (***C***HCHCO), 32.2 (***C***H$_2$CH$_2$Ar), 26.0 (C(O)***C***H$_3$), 15.4 (OCH$_2$***C***H$_3$), 13.6 (SC(S)OCH$_2$***C***H$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2936, 1740 (C=O), 1588, 1508, 1459, 1420, 1369, 1329, 1259, 1230 (O-CS), 1129, 1050 (C=S)

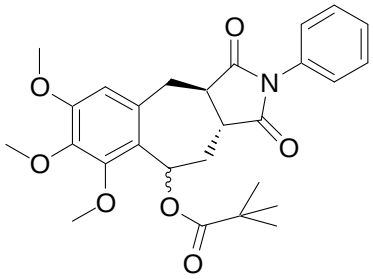
Masse (IC, NH_3) 585 (MNH_4^+), 568 (MH^+)

IV.4 Réactions de "cyclisation radicalaire sur l'aromatique"

Mode opératoire général K :

Une solution de xanthate (n mmol) dans 5n mL de 1,2-dichloroéthane est portée au reflux sous azote pendant 15 min pour dégazer le milieu réactionnel. Le peroxyde de lauroyle est alors ajouté par fractions de 20% toutes les heures jusqu'à disparition totale du xanthate de départ. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite.

2,2-Dimethyl-propionic acid 6,7,8-trimethoxy-1,3-dioxo-2-phenyl-1,2,3,3a,4,9,10,10a-octahydro-2-aza-benzo[*f*]azulen-9-yl ester **67**



$C_{27}H_{31}NO_7$ M= 481.54 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **66** (567 mg, 0.94 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 110 mg) et 10 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

Produit : Mousse jaune pâle

Rendement : 47%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 3:2 de 2 diastéréoisomères inséparables.

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.49-7.40 (m, 4H, 4C***H***$_{Ph}$), 7.40-7.33 (m, 2H, 2C***H***$_{Ph}$), 7.32-7.27 (m, 4H, 4C***H***$_{Ph}$), 6.90 (d, 0.6H, *J* = 5.6 Hz, C***H***OPiv), 6.73 (d, 0.4H, *J* = 4.8 Hz, C***H***OPiv), 6.62 (s, 0.6H, C***H***$_{Ar}$), 6.54 (s, 0.4H, C***H***$_{Ar}$), 3.96 (s, 1.2H, OC***H***$_3$), 3.91 (s, 1.8H, OC***H***$_3$), 3.86 (s, 1.8H, OC***H***$_3$), 3.85 (s, 1.2H, OC***H***$_3$), 3.84 (s, 1.8H, OC***H***$_3$), 3.83 (s, 1.2H, OC***H***$_3$), 3.73-3.60 (m, 1H, C***H***$_2$Ar + C***H***CH$_2$Ar), 3.48-3.37 (m, 1.2H, C***H***$_2$Ar + C***H***CH$_2$CHO), 3.28-3.20 (m, 1H, C***H***$_2$Ar), 2.93 (ddd, 0.6H, *J* = 3.1, 6.2, 14.1 Hz, C***H***$_2$CHO), 2.84 (m, 0.4H, C***H***CH$_2$CHO), 2.73 (t, 0.6H, *J* = 10.3 Hz, C***H***CH$_2$Ar), 2.59 (td, 0.4H, *J* = 5.8, 15.0 Hz, C***H***$_2$CHO), 2.20 (dd, 0.4H, *J* = 12.4, 14.6 Hz, C***H***$_2$CHO), 1.79 (t, 0.6H, *J* = 13.3 Hz, C***H***$_2$CHO), 1.21 (s, 3.6H, C(C***H***$_3$)$_3$), 1.18 (s, 5.4H, C(C***H***$_3$)$_3$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 177.7 (***C***=O), 176.7 (***C***=O), 176.4 (***C***=O), 176.3 (***C***=O), 175.9 (***C***=O), 175.4 (***C***=O), 153.1 (***C***$_{Ar}$), 152.8 (***C***$_{Ar}$), 152.7 (***C***$_{Ar}$), 151.7 (***C***$_{Ar}$), 140.6 (***C***$_{Ar}$), 140.5 (***C***$_{Ar}$), 135.6 (***C***$_{Ar}$), 132.5 (***C***$_{Ar}$), 131.82 (***C***$_{Ar}$), 131.79 (***C***$_{Ar}$), 128.99 (2***C***H$_{Ph}$), 128.97 (2***C***H$_{Ph}$), 128.3 (2***C***H$_{Ph}$), 126.0 (4***C***H$_{Ph}$), 123.9

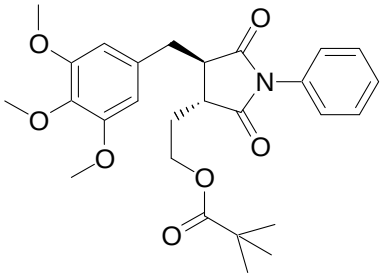
($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 121.6 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 110.5 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 109.9 ($\boldsymbol{C}H_{Ar}$), 66.5 ($\boldsymbol{C}$HOPiv), 65.7 ($\boldsymbol{C}$HOPiv), 61.6 (O$\boldsymbol{C}H_3$), 61.4 (O$\boldsymbol{C}H_3$), 60.6 (O$\boldsymbol{C}H_3$), 60.5 (O$\boldsymbol{C}H_3$), 55.8 (2O$\boldsymbol{C}H_3$), 48.0 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$Ar), 45.3 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$CHO), 42.2 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$CHO), 41.7 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$Ar), 38.9 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 38.7 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 34.1 ($\boldsymbol{C}$H$_2$Ar), 31.5 ($\boldsymbol{C}$H$_2$), 31.3 ($\boldsymbol{C}$H$_2$), 30.2 ($\boldsymbol{C}$H$_2$CHO), 27.2 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$), 27.1 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (nujol) 2921, 1714 (C=O), 1496, 1455, 1374, 1331, 1277, 1241, 1143, 1114

Masse (IC, NH$_3$) 499 (MNH$_4^+$), 482 (MH$^+$), 379 (M-PivOH+H$^+$)

HRMS (IE) $C_{27}H_{31}NO_7$ Calculé 481.2101 Trouvé 481.2124

2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[2,5-dioxo-1-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl ester — 68



$C_{27}H_{33}NO_7$ M= 483.55 g.mol^{-1}

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 2/8)

Produit : Huile jaune pâle

Rendement : 11%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 7.46 (bt, 2H, *J* = 7.4 Hz, 2C$\boldsymbol{H}_{Ph}$), 7.39 (bt, 1H, *J* = 7.3 Hz, C$\boldsymbol{H}_{Ph}$), 7.16 (bd, 2H, *J* = 7.3 Hz, 2C$\boldsymbol{H}_{Ph}$), 6.42 (s, 2H, 2C$\boldsymbol{H}_{Ar}$), 4.20-4.09 (m, 2H, C$\boldsymbol{H}_2$OPiv), 3.84 (s, 3H, OC$\boldsymbol{H}_3$), 3.81 (s, 6H, 2OC$\boldsymbol{H}_3$), 3.17-3.06 (m, 3H, C$\boldsymbol{H}_2$Ar + C$\boldsymbol{H}$CH$_2$Ar), 2.83 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 5.5, 7.5 Hz, C$\boldsymbol{H}$CH$_2$CH$_2$), 2.12 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$OPiv), 1.97 (m, 1H, C$\boldsymbol{H}_2$CH$_2$OPiv), 1.19 (s, 9H, C(C$\boldsymbol{H}_3$)$_3$)

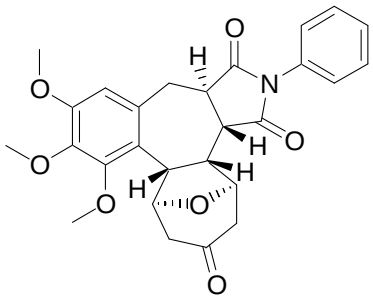
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 178.2 ($\boldsymbol{C}$=O), 177.3 ($\boldsymbol{C}$=O), 177.2 ($\boldsymbol{C}$=O), 153.5 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 137.3 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 132.1 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 131.7 ($\boldsymbol{C}_{Ar}$), 129.1 (2$\boldsymbol{C}$H$_{Ph}$), 128.7 ($\boldsymbol{C}$H$_{Ph}$), 126.3 (2$\boldsymbol{C}$H$_{Ph}$), 106.3 (2$\boldsymbol{C}$H$_{Ar}$), 61.5 ($\boldsymbol{C}$H$_2$OPiv), 60.9 (O$\boldsymbol{C}$H$_3$), 56.1 (2O$\boldsymbol{C}$H$_3$), 47.3 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$Ar), 41.9 ($\boldsymbol{C}$HCH$_2$CH$_2$), 38.7 ($\boldsymbol{C}$(CH$_3$)$_3$), 36.5 ($\boldsymbol{C}$H$_2$Ar), 30.0 ($\boldsymbol{C}$H$_2$CH$_2$OPiv), 27.1 (C($\boldsymbol{C}$H$_3$)$_3$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$) 2930, 1720 (C=O), 1588, 1504, 1460, 1378, 1243, 1138

Masse (IC, NH$_3$) 501 (MNH$_4^+$), 484 (MH$^+$)

HRMS (IE)	$C_{27}H_{33}NO_7$	Calculé	483.2257
		Trouvé	483.2263

Produit de cyclisation radicalaire **72**



$C_{27}H_{27}NO_7$ M= 477.51 g.mol^{-1}

Réaction : Une solution de xanthate **65** (1.90 g, 4.00 mmol) et d'oléfine **71** (248 mg, 2.00 mmol) dans 2 mL de 1,2-dichloroéthane est portée au reflux sous azote pendant 15 min pour dégazer le milieu réactionnel. 60% de peroxyde de lauroyle est alors ajouté par fractions de 5% (40 mg) toutes les 1 h 30. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite. Le mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole 0/1 à 1/1). (82% de rendement pour cette étape)
Le produit obtenu est repris dans 6 mL de 1,2-dichloroéthane. Le mélange est porté au reflux pendant 15 min avant d'ajouter 120% de peroxyde de lauroyle par fractions de 20% (90 mg) toutes les heures. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 7/3)

Produit : Solide blanc

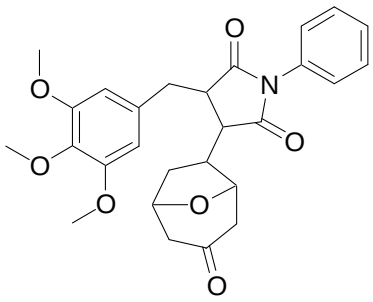
Rendement : 34% (sur les 2 étapes)

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.45 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, C***H***$_{Ph}$), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 6.59 (s, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.76 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, C***H***O), 4.65 (m, 1H, ArCHC***H***O), 4.29 (bd, 1H, *J* = 9.4 Hz, C***H***Ar), 3.86 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.81 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.66 (ddd, 1H, *J* = 4.1, 10.4, 11.4 Hz, CH_2C***H***CO), 3.50-3.36 (m, 2H, C***H***$_2$Ar), 3.18 (dd, 1H, *J* = 2.8, 9.7 Hz, C***H***CHCO), 2.84 (dd, 1H, *J* = 6.2, 16.7 Hz, C***H***$_2$CO), 2.79 (dd, 1H, *J* = 4.5, 16.2 Hz, C***H***$_2$CO), 2.72 (dd, 1H, *J* = 2.8, 11.5 Hz, CHC***H***CO), 2.60 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, C***H***$_2$CO), 2.59 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz, C***H***$_2$CO)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 205.7 (***C***=O), 177.1 (***C***=O), 175.7 (***C***=O), 152.8 (***C***$_{Ar}$), 152.3 (***C***$_{Ar}$), 141.2 (***C***$_{Ar}$), 131.8 (***C***$_{Ar}$), 131.4 (***C***$_{Ar}$), 129.1 (2***C***H$_{Ph}$), 128.3 (***C***H$_{Ph}$), 126.0 (2***C***H$_{Ph}$), 123.3 (***C***$_{Ar}$), 111.1 (***C***H$_{Ar}$), 80.6 (ArCH***C***HO), 77.6 (***C***HO), 61.7 (O***C***H$_3$), 60.8 (O***C***H$_3$), 55.9 (O***C***H$_3$), 50.8 (***C***H$_2$CO), 47.4 (***C***H$_2$CO), 47.1 (CH***C***HCO), 42.6 (***C***HCHCO), 41.5 (***C***HAr), 40.1 (CH_2***C***HCO), 29.5 (***C***H$_2$Ar)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2936, 1723 (C=O), 1597, 1500, 1456, 1370, 1340, 1242, 1193, 1071, 1124		
Masse (IC, NH_3)	495 (MNH_4^+), 478 (MH^+)		
PF (°C)	237-244 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)		
HRMS (IE)	$C_{27}H_{27}NO_7$	Calculé	477.1788
		Trouvé	477.1779

3-(3-Oxo-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-1-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrrolidine-2,5-dione **73**



$C_{27}H_{29}NO_7$ M= 479.53 $g.mol^{-1}$

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 7/3)

Produit : Solide blanc

Rendement : 7% (sur les 2 étapes)

Produit obtenu sous forme d'un mélange 5:1 de 2 diastéréoisomères inséparables.

Description du diastéréoisomère majoritaire :

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.51-7.36 (m, 3H, 3C***H***$_{Ph}$), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, 2C***H***$_{Ph}$), 6.43 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.67 (m, 1H, C***H***O), 4.46 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, CHC***H***O), 3.86-3.80 (m, 9H, 3OC***H***$_3$), 3.17 (dd, 1H, *J* = 3.4, 12.6 Hz, C***H***$_2$Ar), 3.09-2.96 (m, 2H, C***H***$_2$Ar + CH_2C***H***CO), 2.85 (dd, 1H, *J* = 2.9, 7.2 Hz, CHC***H***CO), 2.65 (m, 2H, C***H***$_2$CO), 2.54 (m, 1H, C***H***CHCO), 2.27 (m, 2H, C***H***$_2$CO), 1.90 (dd, 1H, *J* = 9.0, 13.3 Hz, C***H***$_2$), 1.59 (m, 1H, C***H***$_2$)

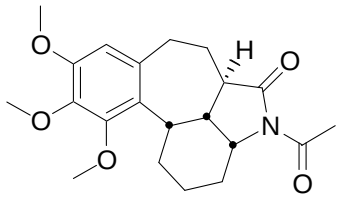
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 206.1 (***C***=O), 177.5 (***C***=O), 176.9 (***C***=O), 153.5 (***C***$_{Ar}$), 137.2 (***C***$_{Ar}$), 132.0 (***C***$_{Ar}$), 131.4 (***C***$_{Ar}$), 129.2 (2***C***H$_{Ph}$), 128.8 (***C***H$_{Ph}$), 126.2 (2***C***H$_{Ph}$), 106.3 (2***C***H$_{Ar}$), 77.8 (CH***C***HO), 75.0 (***C***HO), 60.9 (O***C***H$_3$), 56.2 (2O***C***H$_3$), 49.1 (***C***H_2CO), 49.0 (***C***H_2CO), 47.6 (CH***C***HCO), 45.2 (CH_2***C***HCO), 44.7 (***C***HCHCO), 38.0 (***C***H_2Ar), 33.4 (***C***H_2)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 1716 (C=O), 1589, 1501, 1463, 1421, 1381, 1242, 1186, 1132

Masse (IC, NH_3) 497 (MNH_4^+), 480 (MH^+)

HRMS (IE)	$C_{27}H_{29}NO_7$	Calculé	479.1944
		Trouvé	479.1962

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 78 — 79



$C_{21}H_{27}NO_5$ M= 373.45 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **78** (396 mg, 0.80 mmol), 140% de peroxyde de Lauroyle (ajouté par fractions de 64 mg) et 4 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 4/6)

Produit : Solide blanc

Rendement : 33%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.45 (s, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.34 (td, 1H, *J* = 6.1, 10.6 Hz, C***H***N), 3.86 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.84 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.68 (td, 1H, *J* = 3.6, 12.2 Hz, C***H***Ar), 2.96 (ddd, 1H, *J* = 2.5, 11.8, 14.0 Hz, C***H***CO), 2.89 (ddd, 1H, *J* = 1.4, 6.3, 14.7 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.78 (t, 1H, *J* = 13.0 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.50 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.43 (m, 1H, C***H***$_2$CH$_2$Ar), 2.35 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 2.08 (ddd, 1H, *J* = 4.0, 6.1, 14.0 Hz, C***H***CHN), 1.87 (m, 1H, C***H***$_2$CHAr ou CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.71-1.52 (m, 3H, C***H***$_2$CHAr + CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.42-1.25 (m, 2H, C***H***$_2$CH$_2$Ar + C***H***$_2$CHN)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 176.1 (***C***=O), 170.6 (***C***=O), 152.2 (***C***$_{Ar}$), 151.1 (***C***$_{Ar}$), 140.8 (***C***$_{Ar}$), 136.6 (***C***$_{Ar}$), 129.2 (***C***$_{Ar}$), 110.7 (***C***H$_{Ar}$), 61.4 (O***C***H$_3$), 60.6 (O***C***H$_3$), 55.8 (O***C***H$_3$ ou ***C***HN), 55.4 (O***C***H$_3$ ou ***C***HN), 46.4 (***C***HCO), 43.4 (***C***HCHN), 36.9 (***C***H$_2$Ar), 36.7 (***C***HAr), 26.7 (***C***H$_2$CH$_2$Ar), 26.1 (***C***H$_2$), 26.0 (***C***H$_2$), 25.3 (C(O)***C***H$_3$), 24.5 (***C***H$_2$)

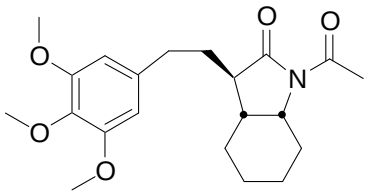
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2934, 1741 (C=O), 1698 (C=O), 1372, 1338, 1317, 1278, 1122

Masse (IC, NH_3) 391 (MNH_4^+), 374 (MH^+)

PF (°C) 169-173 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

HRMS (IE)	$C_{21}H_{27}NO_5$	Calculé	373.1889
		Trouvé	373.1895

1-Acetyl-3-[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl]-octahydro-indol-2-one **80**



$C_{21}H_{29}NO_5$ M= 375.46 g.mol^{-1}

Réaction : Second produit de la réaction précédente.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 4/6)

Produit : Solide incolore

Rendement : 14%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 6.47 (s, 2H, 2C***H***$_{Ar}$), 4.23 (td, 1H, *J* = 6.3, 11.0 Hz, C***H***N), 3.89 (s, 6H, 2OC***H***$_3$), 3.86 (s, 3H, OC***H***$_3$), 2.92 (ddd, 1H, *J* = 3.8, 8.9, 12.2 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.71 (ddd, 1H, *J* = 6.6, 10.1, 13.7 Hz, C***H***$_2$Ar), 2.62 (ddd, 1H, *J* = 4.3, 6.8, 12.9 Hz, C***H***CO), 2.53 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.32 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 2.16 (m, 1H, C***H***CHN), 2.01 (m, 1H, C***H***$_2$CHCO), 1.94-1.84 (m, 2H, C***H***$_2$CHCO + C***H***$_2$), 1.76-1.54 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.33-1.20 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.08 (m, 1H, C***H***$_2$CHN)

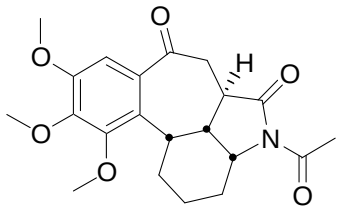
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz) 177.3 (***C***=O), 170.6 (***C***=O), 153.1 (***C***$_{Ar}$), 137.3 (***C***$_{Ar}$), 136.1 (***C***$_{Ar}$), 105.2 (2***C***H$_{Ar}$), 60.8 (O***C***H$_3$), 56.0 (2O***C***H$_3$), 54.4 (***C***HN), 43.0 (***C***HCO), 37.0 (***C***HCHN), 33.3 (***C***H$_2$Ar), 30.0 (***C***H$_2$CHCO), 27.6 (***C***H$_2$CHN), 25.4 (C(O)***C***H$_3$), 24.7 (***C***H$_2$), 23.0 (***C***H$_2$), 20.3 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2933, 1736 (C=O), 1698 (C=O), 1589, 1508, 1463, 1419, 1372, 1346, 1332, 1278, 1239, 1212, 1133, 1012

Masse (IC, NH_3) 393 (MNH_4^+), 376 (MH^+)

HRMS (IE) $C_{21}H_{29}NO_5$ Calculé 375.2046 Trouvé 375.2056

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 82 **83**



$C_{21}H_{25}NO_6$ M= 387.43 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **82** (572 mg, 1.12 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 89 mg) et 5.6 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole

0/1 à 6/4)

Produit : Solide blanc

Rendement : 62%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.82 (s, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.42 (td, 1H, *J* = 6.1, 11.3 Hz, C***H***N), 3.90 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.89 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.86 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.74 (td, 1H, *J* = 3.5, 12.4 Hz, C***H***Ar), 3.28 (dd, 1H, *J* = 2.0, 11.7 Hz, C***H***$_2$CO), 3.05 (dt, 1H, *J* = 2.0, 13.3 Hz, C***H***CO), 2.67 (t, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.51 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 4.5, 5.8, 13.4 Hz, C***H***CHN), 2.38 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 1.81 (bd, 1H, *J* = 13.9 Hz, CH_2C***H***$_2$$CH_2$), 1.62-1.43 (m, 2H, C***H***$_2$CHAr + CH_2C***H***$_2$$CH_2$), 1.32-1.18 (m, 2H, C***H***$_2$CHAr + C***H***$_2$CHN)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 202.5 (***C***=O), 174.0 (***C***=O), 170.5 (***C***=O), 151.9 (***C***$_{Ar}$), 151.4 (***C***$_{Ar}$), 145.1 (***C***$_{Ar}$), 135.8 (***C***$_{Ar}$), 128.1 (***C***$_{Ar}$), 108.5 (***C***H$_{Ar}$), 61.4 (O***C***H_3), 60.6 (O***C***H_3), 55.9 (O***C***H_3), 55.2 (***C***HN), 44.2 (***C***H_2CO), 42.9 (***C***HCHN), 38.6 (***C***HCO), 36.5 (***C***HAr), 29.6 (***C***H_2CHAr), 26.4 (***C***H_2CHN), 25.2 (C(O)***C***H_3), 24.0 (CH_2***C***$H_2$$CH_2$)

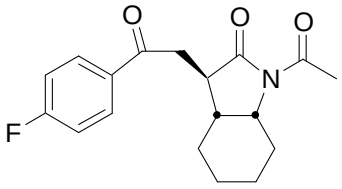
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2938, 1746 (C=O), 1701 (C=O), 1686 (C=O), 1588, 1464, 1416, 1371, 1323, 1277, 1222, 1132, 1109

Masse (IC, NH_3) 405 (MNH_4^+), 388 (MH^+)

PF (°C) 202-205 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

HRMS (IE) $C_{21}H_{25}NO_6$ Calculé 387.1682
Trouvé 387.1668

1-Acetyl-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-octahydro-indol-2-one 88



$C_{18}H_{20}FNO_3$ M= 375.46 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **87** (67 mg, 0.15 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 12 mg) et 0.8 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 0/1 à 3/7)

Produit : Huile incolore

Rendement : 21%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.03 (dd, 2H, *J* = 5.4, 8.9 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.16 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 4.27 (td, 1H, *J* = 6.5, 10.3 Hz, C***H***N), 3.52 (dd, 1H, *J* = 4.5, 17.8 Hz, C***H***$_2$CO), 3.44 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 5.8, 13.1 Hz, C***H***CO), 3.05 (dd, 1H, *J*

= 5.8, 17.8 Hz, C***H***$_2$CO), 2.50 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.34 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.22 (m, 1H, C***H***CHCO), 1.80-1.68 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.65-1.56 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.45 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.28-1.18 (m, 2H, C***H***$_2$)

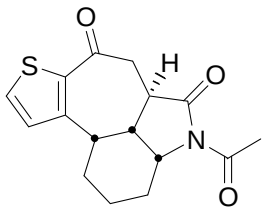
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 195.8 (***C***=O), 176.6 (***C***=O), 170.6 (***C***=O), 165.9 (***C***$_{Ar}$F, d, J_{CF} = 255.3 Hz), 133.0 (***C***$_{Ar}$, d, J_{CF} = 3.0 Hz), 130.8 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 9.3 Hz), 115.8 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 21.9 Hz), 54.9 (***C***HN), 40.2 (***C***HCO), 38.0 (***C***HCHN), 37.4 (***C***H$_2$CO), 27.7 (***C***H$_2$), 25.3 (C(O)***C***H$_3$), 24.8 (***C***H$_2$), 23.1 (***C***H$_2$), 20.2 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2933, 1738 (C=O), 1697 (C=O), 1597, 1372, 1342, 1272, 1242

Masse (IC, NH$_3$): 318 (MH$^+$)

HRMS (IE): C$_{18}$H$_{20}$FNO$_3$ — Calculé 317.1427 — Trouvé 317.1430

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 89 — 90



C$_{16}$H$_{17}$NO$_3$S M= 303.38 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **89** (70 mg, 0.164 mmol), 100% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 13 mg) et 0.8 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7)

Produit : Solide blanc

Rendement : 42%

RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz): 7.56 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.97 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.40 (td, 1H, *J* = 6.3, 11.5 Hz, C***H***N), 3.45 (dd, 1H, *J* = 2.7, 16.9 Hz, C***H***$_2$CO), 3.38 (td, 1H, *J* = 4.2, 11.8 Hz, C***H***Ar), 3.16 (dt, 1H, *J* = 2.8, 12.7 Hz, C***H***CO), 2.70 (m, 1H, C***H***CHN), 2.67 (dd, 1H, *J* = 12.7, 16.9 Hz, C***H***$_2$CO), 2.53 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.44 (m, 1H, C***H***$_2$CHN), 1.93 (m, 1H, C***H***$_2$CHAr), 1.86 (m, 1H, CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.55-1.37 (m, 2H, C***H***$_2$CHAr + CH$_2$C***H***$_2$CH$_2$), 1.13 (m, 1H, C***H***$_2$CHN)

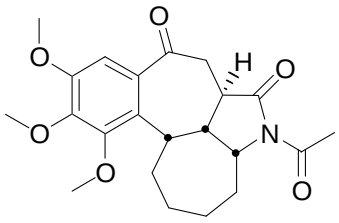
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz): 191.1 (***C***=O), 174.3 (***C***=O), 170.4 (***C***=O), 147.8 (***C***$_{Ar}$), 140.6 (***C***$_{Ar}$), 134.0 (***C***H$_{Ar}$), 131.9 (***C***H$_{Ar}$), 54.7 (***C***HN), 43.7 (***C***H$_2$CO), 41.8 (***C***HCHN), 41.1 (***C***HAr), 37.8 (***C***HCO), 31.5 (***C***H$_2$CHAr), 27.7 (***C***H$_2$CHN), 25.3 (C(O)***C***H$_3$), 23.1 (CH$_2$***C***H$_2$CH$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl$_4$): 2929, 1739 (C=O), 1702 (C=O), 1648 (C=O), 1415, 1371, 1330, 1267

Masse (IC, NH$_3$): 321 (MNH$_4^+$), 304 (MH$^+$)

PF (°C)	244-246 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)		
HRMS (IE)	$C_{16}H_{17}NO_3S$	Calculé	303.0929
		Trouvé	303.0935

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 97 **98**



$C_{22}H_{27}NO_6$ M= 401.46 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **97** (393 mg, 0.75 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 60 mg) et 4 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7)

Produit : Solide blanc

Rendement : 89%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 6.73 (s, 1H, C***H***$_{Ar}$), 4.58 (td, 1H, *J* = 5.0, 8.6 Hz, C***H***N), 3.91 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.90 (m, 1H, C***H***Ar), 3.86 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.38 (dt, 1H, *J* = 3.3, 13.1 Hz, C***H***CO), 3.28 (dd, 1H, *J* = 3.4, 12.1 Hz, C***H***$_2$CO), 2.75 (ddd, 1H, *J* = 1.1, 8.3, 13.3 Hz, C***H***CHN), 2.60 (t, 1H, *J* = 12.4 Hz, C***H***$_2$CO), 2.54 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.08 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.97 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.84 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.77-1.44 (m, 5H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 204.0 (***C***=O), 174.8 (***C***=O), 170.7 (***C***=O), 151.7 (***C***$_{Ar}$), 149.4 (***C***$_{Ar}$), 144.8 (***C***$_{Ar}$), 136.0 (***C***$_{Ar}$), 131.1 (***C***$_{Ar}$), 108.3 (***C***H$_{Ar}$), 61.3 (O***C***H$_3$), 60.8 (O***C***H$_3$), 58.5 (***C***HN), 55.9 (O***C***H$_3$), 45.6 (***C***HCHN), 45.4 (***C***H$_2$CO), 40.0 (***C***HCO), 33.3 (***C***HAr), 32.3 (***C***H$_2$), 29.9 (***C***H$_2$), 29.0 (***C***H$_2$), 25.8 (C(O)***C***H$_3$), 22.1 (***C***H$_2$)

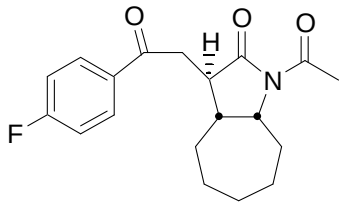
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2937, 1741 (C=O), 1702 (C=O), 1685 (C=O), 1589, 1488, 1463, 1403, 1372, 1338, 1267, 1218, 1102

Masse (IC, NH_3) 402 (MH^+)

PF (°C) 201-206 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

HRMS (IE)	$C_{22}H_{27}NO_6$	Calculé	401.1838
		Trouvé	401.1849

1-Acetyl-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-octahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol-2-one **100**



$C_{19}H_{22}FNO_3$ M= 331.39 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **99** (363 mg, 0.80 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 64 mg) et 4 mL de 1,2-dichloroéthane.

Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7)

Produit : Huile incolore

Rendement : 51%

RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.91 (dd, 2H, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 7.14 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2C***H***$_{Ar}$), 4.33 (m, 1H, C***H***N), 3.45 (m, 1H, C***H***$_2$CO), 3.16-3.04 (m, 2H, C***H***$_2$CO + C***H***CO), 2.50 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.38 (m, 1H, C***H***CHN), 2.03-1.13 (m, 10H, 5C***H***$_2$)

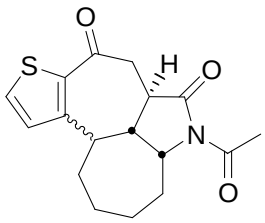
RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 195.7 (***C***=O), 176.4 (***C***=O), 170.8 (***C***=O), 165.9 (***C***$_{Ar}$F, d, J_{CF} = 255.1 Hz), 133.0 (***C***$_{Ar}$, d, J_{CF} = 2.4 Hz), 130.7 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 9.4 Hz), 115.8 (2***C***H$_{Ar}$, d, J_{CF} = 21.9 Hz), 60.6 (***C***HN), 45.1 (***C***HCO), 41.2 (***C***HCHN), 37.2 (***C***H$_2$CO), 31.1 (***C***H$_2$), 30.4 (***C***H$_2$), 27.90 (***C***H$_2$), 27.87 (***C***H$_2$), 25.6 (C(O)***C***H$_3$), 25.3 (***C***H$_2$)

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2929, 1737 (C=O), 1694 (C=O), 1600, 1372, 1350, 1272, 1239, 1156

Masse (IC, NH_3) 332 (MH^+)

HRMS (IE) $C_{19}H_{22}FNO_3$ Calculé 331.1584 Trouvé 331.1574

Produit de cyclisation radicalaire du xanthate 101 **102**



$C_{17}H_{19}NO_3S$ M= 317.41 g.mol^{-1}

Réaction : Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **101** (152 mg, 0.35 mmol), 180% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 28 mg) et 2 mL de 1,2-dichloroéthane.

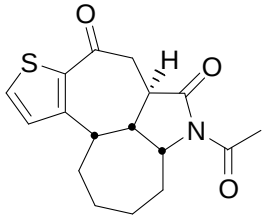
Purification : Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 1/9 à 3/7)

Produit : Solide blanc

Rendement : 88%

Produit obtenu sous forme d'un mélange 1:1 de 2 diastéréoisomères inséparables par chromatographie.

Diastéréoisomère obtenu par recristallisation dans le méthanol :



RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.54 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, C***H***$_{Ar}$), 6.92 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.57 (ddd, 1H, *J* = 4.6, 6.1, 9.1 Hz, C***H***N), 3.50 (td, 1H, *J* = 2.1, 10.6 Hz, C***H***Ar), 3.47-3.38 (m, 2H, C***H***CO + C***H***$_2$CO), 3.01 (ddd, 1H, *J* = 2.4, 9.0, 11.6 Hz, C***H***CHN), 2.64 (dd, 1H, *J* = 13.1, 17.5 Hz, C***H***$_2$CO), 2.55 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.05 (ddd, 1H, *J* = 6.3, 9.0, 15.1 Hz, C***H***$_2$), 1.95-1.73 (m, 4H, 2C***H***$_2$), 1.71-1.53 (m, 2H, C***H***$_2$), 1.46 (m, 1H, C***H***$_2$)

RMN ^{13}C (δ, ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 191.6 (***C***=O), 175.2 (***C***=O), 170.8 (***C***=O), 150.9 (***C***$_{Ar}$), 140.3 (***C***$_{Ar}$), 134.0 (***C***H$_{Ar}$), 130.8 (***C***H$_{Ar}$), 58.7 (***C***HN), 44.8 (***C***H$_2$CO), 44.0 (***C***HCHN), 40.4 (***C***HAr), 38.5 (***C***HCO), 33.3 (***C***H$_2$), 29.2 (***C***H$_2$), 28.6 (***C***H$_2$), 25.9 (C(O)***C***H$_3$), 21.4 (***C***H$_2$)

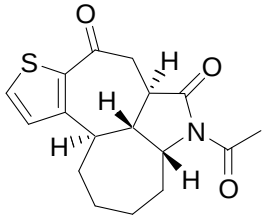
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) Analyse effectuée sur le mélange des 2 diastéréoisomères:
2929, 1740 (C=O), 1704 (C=O), 1650 (C=O), 1372, 1264

Masse (IC, NH_3) 335 (MNH_4^+), 318 (MH^+)

PF (°C) 213-217 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)

HRMS (IE) $C_{17}H_{19}NO_3S$ Calculé 317.1086
Trouvé 317.1088

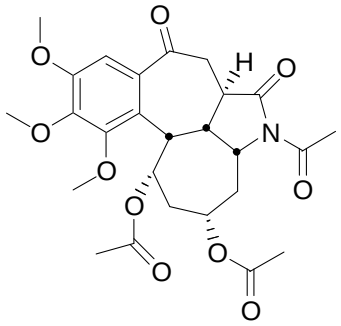
Diastéréoisomère obtenu par une seconde recristallisation dans le méthanol :



RMN ^{1}H (δ, ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.59 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, C***H***$_{Ar}$), 7.11 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, C***H***$_{Ar}$), 4.52 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz, C***H***N), 3.36 (dd, 1H, *J* = 4.3, 18.5 Hz, C***H***$_2$CO),3.12 (dd, 1H, *J* = 7.7, 11.0 Hz, C***H***Ar), 2.98 (ddd, 1H, *J* = 4.3, 10.4, 12.3 Hz, C***H***CO), 2.77 (dd, 1H, *J* = 12.3, 18.5 Hz, C***H***$_2$CO), 2.64 (ddd, 1H, *J* = 9.4, 10.4, 11.2 Hz, C***H***CHN), 2.53 (s, 3H, C(O)C***H***$_3$), 2.35 (dd, 1H, *J* = 4.8, 13.2 Hz, C***H***$_2$), 2.08-1.98 (m, 3H, C***H***$_2$), 1.74-1.54 (m, 4H,

	2C***H***$_2$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	192.2 (***C***=O), 174.7 (***C***=O), 170.8 (***C***=O), 149.0 (***C***$_{Ar}$), 140.7 (***C***$_{Ar}$), 133.6 (***C***H$_{Ar}$), 130.7 (***C***H$_{Ar}$), 59.8 (***C***HN), 46.0 (***C***HCHN), 45.6 (***C***HAr), 44.3 (***C***H$_2$CO), 43.3 (***C***HCO), 35.8 (***C***H$_2$), 29.8 (***C***H$_2$), 28.7 (***C***H$_2$), 27.7 (***C***H$_2$), 25.8 (C(O)***C***H$_3$)
Masse (IC, NH$_3$)	335 (MNH$_4^+$), 318 (MH$^+$)
PF (°C)	171-174 °C (Ether de pétrole / Acétate d'éthyle)
HRMS (IE)	C$_{17}$H$_{19}$NO$_3$S Calculé 317.1086 Trouvé 317.1094

Acetic acid 1-acetoxy-5-acetyl-10,11,12-trimethoxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,12b,12c-dodecahydro-5-aza-benzo[*a*]cyclopenta[*ef*]heptalen-3-yl ester — 119



C$_{26}$H$_{31}$NO$_{10}$ M= 517.53 g.mol^{-1}

Réaction :	Effectuée selon le mode opératoire général K avec le xanthate **118** (77 mg, 0.12 mmol), 120% de peroxyde de lauroyle (ajouté par fractions de 10 mg) et 0.6 mL de 1,2-dichloroéthane.
Purification :	Chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle/Ether de pétrole 2/8 à 1/1)
Produit :	Solide blanc
Rendement :	72%
RMN ^{1}H (δ, ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz)	6.74 (s, 1H, C***H***$_{Ar}$), 5.13 (dt, 1H, *J* = 4.6, 9.3 Hz, CH$_2$C***H***OCH$_2$), 4.98 (dm, 1H, J = 7.6 Hz, CHC***H***O), 4.70 (bdt, 1H, *J* = 5.2, 8.6 Hz, C***H***N), 4.16 (m, 1H, C***H***Ar), 3.91 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.89 (m, 1H, C***H***CO), 3.88 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.85 (s, 3H, OC***H***$_3$), 3.31 (dd, 1H, *J* = 3.4, 12.3 Hz, C***H***$_2$CO), 2.75 (ddd, 1H, *J* = 2.2, 7.3, 13.5 Hz, C***H***CHN), 2.61 (t, 1H, *J* = 12.5 Hz, C***H***$_2$CO), 2.54 (m, 1H, C***H***$_2$), 2.50 (s, 3H, NC(O)C***H***$_3$), 2.44 (dd, 1H, J = 4.7, 14.1 Hz, C***H***$_2$CHN), 2.24 (td, 1H, J = 9.6, 14.1 Hz, C***H***$_2$CHN), 2.02 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$), 1.94 (m, 1H, C***H***$_2$), 1.93 (s, 3H, OC(O)C***H***$_3$)
RMN ^{13}C (δ, ppm) (CDCl$_3$, 100 MHz)	202.6 (***C***=O), 174.3 (***C***=O), 170.1 (***C***=O), 169.6 (***C***=O), 169.5 (***C***=O), 152.5 (***C***$_{Ar}$), 149.8 (***C***$_{Ar}$), 144.5 (***C***$_{Ar}$), 137.1 (***C***$_{Ar}$), 125.7 (***C***$_{Ar}$), 108.3 (***C***H$_{Ar}$), 73.9 (CH***C***HO), 67.7 (CH$_2$***C***HOCH$_2$), 61.4 (O***C***H$_3$), 60.7

	(O***C***H_3), 55.9 (O***C***H_3 ou ***C***HN), 55.7 (O***C***H_3 ou ***C***HN), 45.0 (***C***H_2CO), 44.8 (***C***HCHN), 41.3 (***C***HCO), 39.6 (***C***H_2), 36.0 (***C***HAr), 35.0 (***C***H_2CHN), 25.5 (NC(O)***C***H_3), 21.2 (OC(O)***C***H_3), 21.1 (OC(O)***C***H_3)		
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2934, 1745 (C=O), 1703, 1370, 1342, 1267, 1231, 1108		
Masse (IC, NH_3)	535 (MNH_4^+), 518 (MH^+)		
PF (°C)	233-235 °C (Méthanol)		
HRMS (IE)	$C_{22}H_{27}NO_6$	Calculé Trouvé	517.1948 517.1952

V. Analyses structurales par diffraction des rayons X

V.1 Données cristallographiques du composé 72

Molecular formula	$C_{27}H_{27}NO_7$
Molecular weight	477.50
Crystal habit	colorless plate
Crystal dimensions(mm)	0.20x0.18x0.10
Crystal system	triclinic
Space group	Pbar1
a(Å)	8.1210(10)
b(Å)	9.4680(10)
c(Å)	15.5620(10)
α(°)	97.2000(10)
β(°)	91.1000(10)
γ(°)	109.5200(10)
V(Å^3)	1116.50(19)
Z	2
d(g-cm^{-3})	1.420
F(000)	504
μ(cm^{-1})	0.103
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9797 min, 0.9898 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.03
HKL ranges	-11 11 ; -13 13 ; -20 21
Reflections measured	9087
Unique data	6501
Rint	0.0167
Reflections used	4689
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	319
Reflections / parameter	14
wR2	0.1281
R1	0.0456
Weights a, b	0.0619 ; 0.0132
GoF	1.092
difference peak / hole (e Å^{-3})	0.280(0.047) / -0.293(0.047)

V.2 Données cristallographiques du composé 83

Molecular formula	$C_{21}H_{25}NO_6$
Molecular weight	387.42
Crystal habit	colorless block
Crystal dimensions(mm)	0.18x0.18x0.16
Crystal system	monoclinic
Space group	Pn
a(Å)	9.9050(10)
b(Å)	20.7710(10)
c(Å)	10.3010(10)
α(°)	90.00
β(°)	117.6900(10)
γ(°)	90.00
V(Å^3)	1876.6(3)
Z	4
d(g-cm^{-3})	1.371
F(000)	824
μ(cm^{-1})	0.101
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9821 min, 0.9841 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.02
HKL ranges	-13 13 ; -25 29 ; -14 14
Reflections measured	8555
Unique data	8555
Rint	0.0000
Reflections used	6745
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	513
Reflections / parameter	13
wR2	0.1009
R1	0.0436
Flack's parameter	0.2(6)
Weights a, b	0.0501 ; 0.0000
GoF	0.964
difference peak / hole (e Å^{-3})	0.212(0.046) / -0.212(0.046)

V.3 Données cristallographiques du composé 119

Molecular formula	$C_{26}H_{31}NO_{10}$
Molecular weight	517.52
Crystal habit	colorless block
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.20x0.20
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a(Å)	8.132(5)
b(Å)	19.883(5)
c(Å)	15.611(5)
α(°)	90.000(5)
β(°)	101.544(5)
γ(°)	90.000(5)
V(Å^3)	2473.1(18)
Z	4
d(g-cm^{-3})	1.390
F(000)	1096
μ(cm^{-1})	0.107
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9768 min, 0.9789 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.03
HKL ranges	-9 11 ; -28 25 ; -21 20
Reflections measured	19139
Unique data	7113
Rint	0.0191
Reflections used	5631
Criterion	I > 2σI)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	340
Reflections / parameter	16
wR2	0.1212
R1	0.0407
Weights a, b	0.0635 ; 0.3645
GoF	1.078
difference peak / hole (e Å^{-3})	0.322(0.045) / -0.299(0.045)

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757. (b) Pour l'histoire de l'hexaphénylléthane, voir: McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009.

2 (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P. ; Sibi, M. P. Eds ; Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (b) *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Zard, S. Z. ; Oxford University Press, **2003**. (c) *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey, J. ; Lefort, D. ; Sorba, J. ; Masson : Paris, **1993**. (d) *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese, B. ; Pergamon Press : Oxford, **1986.**

3 (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *36*, 1.

4 Nace, H. *Org. React.* **1962**, *12*, 57.

5 (a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) *Half a century of free radical chemistry*, Barton, D. H. R. ; Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. (c) Barton, D. H. R. ; Parrekh, S. I. ; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.

6 Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.

7 (a) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R. ; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

8 (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277. (b) Thang, S. ; Chong, Y. ; Mayadunne, R. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2435.

9 (a) Maslak, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N. *Synlett* **1998**, 1435. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.

10 (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (b) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (c) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 201. (d) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6002.

11 Bertrand, F. ; Pévere, V. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.

12 (a) Denieul, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5495. (b) Boivin, J. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *113*, 5874.

13 De greef, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7781.

14 Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815.

15 Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, *24*, 2618.

16 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345.

17 Axon, J. ; Boiteau, L. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.

18 Saunier, J. B. *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.

19 Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671.

20 Ly, T. M. ; Quiclet-Sire, B. ; sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533.

21 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

22 Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731.

23 Boiteau, L. ; Boivin, L. ; Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1128.

24 Bacque, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325.

25 Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2864.

26 Bertrand, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1943.
27 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5877.
28 Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, *5*, 811.
29 Olivier, C. ; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.
30 (a) Popp, F. D. ; McEwen, W. E. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 321. (b) Eaton, P. E. ; Carlson, G. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071.
31 Canonne, P. ; Foscolos, G. ; Bélanger, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1828.
32 (a) Alonso, F. ; Meléndez, J. ; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1717. (b) Alonso, F. ; Dacunha, B. ; Meléndez, J. ; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3437.
33 Caine, D. ; Frobese, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 883.
34 Machrouhi, F. ; Namy, J.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11111.
35 (a) Fukuzawa, S.-I. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 475. (b) Fukuzawa, S.-I. ; Sumimoto, N. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1628.
36 Nakamura, E. ; Oshino, H. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3745.
37 (a) Barluenga, J. ; Fernández, J. R. ; Yus, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1* **1987**, 1534. (b) Barluenga, J. ; Fernández, J. R. ; Rubiera, C. ; Yus, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3113.
38 (a) Ayalon-Chass, D. ; Ehlinger, E. ; Magnus, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 772. (b) Ehlinger, E. ; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5004.
39 Jacobson, R. M. ; Clader, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1205.
40 (a) Öhler, E. ; Reininger, K. ; Schmidt, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *82*, 457. (b) Schlewer, G. ; Stampf, J.-L. ; Benezra, C. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1031. (c) Mattes, H. ; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5697. (d) Rücker, G. ; Hostettmann, K. ; Gajewski, W. ; Löbbert, M. ; Böken, P. *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 941.
41 (a) Talaga, P. ; Schaeffer, M. ; Benezra, C. ; Stampf, J.-L. *Synthesis* **1990**, 530. (b) Fouquet, E. ; Gabriel, A. ; Maillard, B. ; Pereyre, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7749. (c) Fouquet, E. ; Gabriel, A. ; Maillard, B. ; Pereyre, M. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1995**, *132*, 590.
42 Choudhury, P. K. ; Foubelo, F. ; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10779.
43 Chakraborty, T. K. ; Chandrasekaran, S. *Chem. Lett.* **1985**, 551.
44 Schlecht, M. F. ; Kim, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 127.
45 Das, J. ; Choudhury, P. K. ; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3389.
46 Mandal, A. K. ; Mahajan, S. W. *Synthesis* **1991**, 311.
47 Langer, P. ; Albrecht, U. *Synlett* **2002**, *11*, 1841.
48 Trost, B. M. ; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680.
49 Compain, P. ; Vatèle, J.-M. ; Goré, J. *Synlett* **1994**, 943.
50 Buchwald, S. L. ; Fang, Q. ; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3445.
51 Nair, V. ; Vellalath, S. ; Poonoth, M. ; Mohan, R. ; Suresh, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 507.
52 (a) Nair, V. ; Nair, J. S. ; Vinod, A. U. ; Rath, N. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3129. (b) Nair, V. ; Nair, S. J. ; Vinod, A. U. *Synthesis* **2000**, 1713. (c) Esmaili, A. A. ; Bodaghi, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1169.
53 Chatani, N. ; Amako, K. ; Tobisu, M. ; Asaumi, T. ; Fukumoto, Y. ; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1591.
54 (a) Bogdanowicz, M. J. ; Ambelang, T. ; Trost, B. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 923. (b) Trost, B. M. ; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321.
55 Taylor, S. K. ; Chmiel, N. H. ; Mann, E. E. ; Silver, M. E. ; Vyvyan, J. R. *Synthesis* **1998**, 1009.
56 Satyamurthy, N. ; Berlin, K. D. *Phosphorus and Sulfur* **1984**, *19*, 137.

57 (a) Canonne, P. ; Bélanger, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 125. (b) Canonne, P. ; Lemay, G. ; Bélanger, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4167. (c) Canonne, P. ; Akssira, M. ; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2611. (d) Canonne, P. ; Bélanger, D. ; Lemay, G. ; Foscolos, G. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3091. (e) Canonne, P. ; Bélanger, D. ; Lemay, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3953. (f) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Bernatchez, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4997. (g) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Bernatchez, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2525. (h) Canonne, P. ; Boulanger, R. ; Angers, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5861.

58 (a) Michaut, M. ; Santelli, M. ; Parrain, J.-L. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 93. (b) Sabitha, G. ; Reddy, C. S. ; Babu, R. S. ; Yadav, J. S. *Synlett* **2001**, *11*, 1787.

59 Michaut, M. ; Santelli, M. ; Parrain, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2157.

60 (a) Alonso, D. ; Ortí, J. ; Branchadell, V. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Bertrán, J. ; Font, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3060. (b) Alonso, D. ; Ortí, J. ; Branchadell, V. ; Font, J. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4371. (c) Alonso, D. ; Font, J. ; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5567. (d) Alonso, D. ; Font, J. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5895. (e) Branchadell, V. ; Font, J. ; Oliva, A. ; Ortí, J. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8775. (f) Rafel, S. ; Cabarrocas, G. ; Ventura, M. ; Parella, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3837.

61 (a) Branchadell, V. ; Ortí, J. ; Ortuño, R. M. ; Oliva, A. ; Font, J. ; Bertrán, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2190. (b) Ochoa de Echagüen, C. ; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 749. (c) Branchadell, V. ; Font, J. ; Moglioni, A. G. ; Ochoa de Echagüen, C. ; Oliva, A. ; Ortuño, R. M. ; Veciana, J. ; Vidal-Gancedo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9992.

62 (a) Maier, M. E. ; Perez, C. *Synlett* **1998**, 159. (b) Richter, F. R. ; Bauer, M. ; Perez, C. ; Maichle-Mössmer, C. ; Maier, M. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474. (c) Snider, B. B. ; Zou, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4939.

63 (a) Liu, K.-C. ; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4590. (b) Howe, R. K. ; Shelton, B. R. ; Liu, K.-C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 903. (c) Pereira, S. M. ; Savage, G. P. ; Simpson, G. W. ; Greenwood, R. J. ; Mackay, M. F. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1401. (d) Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Rodier, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, *104*, 55. (e) Roussel, C. ; Ciamala, K. ; Audebert, P. ; Vebrel, J. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 989. (f) Roussel, C. ; Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Audebert, P. ; Vebrel, J. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 471. (g) Pirc, S. ; Rečnik, S. ; Škof, M. ; Svete, J. ; Golič, L. ; Meden, A. ; Stanovnik, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 411.

64 Msaddek, M. ; Rammah, M. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Laude, B. *Synthesis* **1997**, 1495.

65 (a) Alonso-Perarnau, D. ; de March, P. ; el Arrad, M. ; Figueredo, M. ; Font, J. ; Parella, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14763. (b) Roussel, C. ; Fihi, R. ; Ciamala, K. ; Vebrel, J. ; Zair, T. ; Riche, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2689.

66 De March, P. ; el Arrad, M. ; Figueredo, M. ; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11613.

67 (a) Amal Raj, A. ; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2907. (b) Amal Raj, A. ; Raghunathan, R. ; Sridevi Kumari, M. R. ; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 407.

68 (a) Naito, S. N. ; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7592. (b) Naito, S. N. ; Escobar, M. ; Kym, P. R. ; Liras, S. ; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4200.

69 Martin, S. F. ; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7641.

70 (a) Fukuda, H. ; Takeda, M. ; Sato, Y. ; Mitsunobu, O. *Synthesis* **1979**, 368. (b) Robertson, J. ; Meo, P. ; Dallimore, J. W. P. ; Doyle, B. M. ; Hoarau, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3861.

71 (a) Fukuzawa, S.-I. ; Nakanishi, A. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624. (b) Otsubo, K. ; Inanaga, J. ; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763. (c) Fukuzawa, S.-I. ; Nakanishi, A. ; Fujinami, T. ; Sakai, S. *J. Chem.*

Soc., Perkin Trans. 1 **1988**, 1669. (d) Csuk, R. ; Hu, Z. ; Abdou, M. ; Kratky, C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7037.

72 (a) Dans le cas d'un acrylate : Shono, T. ; Ohmizu, H. ; Kawakami, S. ; Sugiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5029. (b) Dans le cas d'un 3-chloroester : Hebri, H. ; Duñach, E. ; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 499.

73 Iwahama, T. ; Sakaguchi, S. ; Ishii, Y. *Chem. Comm.* **2000**, 613.

74 Curran, D. P. ; Jiaang, W.-T. ; Palovich, M. ; Tsai, Y.-M. *Synlett* **1993**, 403.

75 (a) Mellor, J. M. ; Mohammed, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7107. (b) Mellor, J. M. ; Mohammed, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7547.

76 (a) Zhang, W. ; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7595. (b) Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2523. (c) Zhang, W. ; Pugh, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5617.

77 Kolt, R. J. ; Griller, D. ; Wayner, D. D. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7539.

78 (a) Srikrishna, A. ; Nagaraju, S. ; Raghava Sharma, G. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 285. (b) Srikrishna, A. ; Nagaraju, S. ; Jgadeeshwar Reddy, T. ; Venkateswarlu, S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 699.

79 Gagosz, F. ; Moutrille, C. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.

80 (a) Green, S. P. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem.Commun.* **1994**, 2441. (b) Topiwala, U. P. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem.Commun.* **1994**, 2443. (c) Boivin, J. ; Yousfi, M. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5985. (d) Topiwala, U. P. ; Luszniak, M. C. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1185. (e) Ohno, H. ; Maeda, S.-I. ; Okumura, M. ; Wakayama, R. ; Tanaka, T. *Chem. Commun.* **2002**, 316. (f) Ohno, H. ; Okumura, M. ; Maeda, S.-I. ; Iwasaki, H. ; Wakayama, R. ; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7732. (g) Ohno, H. ; Iwasaki, H. ; Eguchi, E. ; Tanaka, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2228. (h) González-López de Turiso, F. ; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151. (i) Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817.

81 (a) Jones, K. ; Ho, T. C. T. ; Wilkinson, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6743. (b) Escolano, C. ; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8951. (c) Escolano, C. ; Jones, K. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 1453.

82 (a) Hilton, S. T. ; Ho, T. C. T. ; Pljevaljcic, G. ; Jones, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2639. (b) Hilton, S. T. ; Ho, T. C. T. ; Pljevaljcic, G. ; Schulte, M. ; Jones K. *Chem. Comm.* **2001**, 209. (c) Stevens, C. V. ; Meenen, E. V. ; Eeckhout, Y. ; Vanderhoydonck, B. ; Hooghe, W. *Chem. Comm.* **2005**, 4827. (d) Bremner, J. B. ; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5489.

83 Kyei, A. S. ; Tchabanenko, K. ; Baldwin, J. E. ; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8931.

84 (a) Parsons, P. J. ; Penverne, M. ; Pinto, I. L. *Synlett* **1994**, 721. (b) Jones, P. ; Li, W.-S. ; Pattenden, G. ; Thomson, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9069. (c) Demircan, A. ; Parsons, P. J. *Synlett* **1998**, 1215. (d) Demircan, A. ; Parsons, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1729.

85 (a) Jarglis, P. ; Lichtenthaler, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3781. (b) Morimoto, Y. ; Shirahama, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2013.

86 Kuo, Y.-H. ; Shih, K.-S. *Chem.Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 181.

87 Précédente synthèse de ce système tricyclique ABD de la sécurinine par voie ionique: Kammler, R. ; Polborn, K. ; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3359.

88 (a) Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Takata, J. *Chem. Lett.* **1981**, 1121. (b) Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Tsubata, K. ; Inoue, K. ; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1983**, 21.

89 Revues générales sur la Colchicine : (a) Cook, J. W. ; Loudon, J. D. *The Alkaloids* **1952**, *2*, 261. (b) Wildman, W. C. *The Alkaloids* **1960**, *6*, 247. (c) Wildman, W. C. ; Pursey, B. A. *The Alkaloids* **1968**, *11*, 407. (d) Brossi, A. *The Alkaloids* **1984**, *23*, 1. (e) Boyé, O. ; Brossi, A. *The Alkaloids* **1992**, *41*, 125. (f) Le Hello, C. *The Alkaloids* **2000**, *53*, 287.

90 Pelletier, P. J. ; Caventou, J. B. *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69.
91 Windaus, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *439*, 59.
92 Buchanan, G. L. ; Cook, J. W. ; Loudon, J. D. *J. Chem. Soc.* **1944**, 325.
93 Dewar, M. J. S. *Nature* **1945**, *155*, 141.
94 King, M. V. ; De Vries, J. L. ; Pepinsky, R. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1952**, *5*, 437.
95 CorrodiH. H. ; Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 2030.
96 (a) Battersby, A. R. ; McDonald, E. ; Stachulski, A. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1983**, 3053. (b) McDonald, E. ; Ramage, R. ; Woodhouse, R. N. ; Underhill, E. W. ; Wetter, L. R. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2979. (c) Barker, A. C. ; Julian, D. R. ; Ramage, R. ; Woodhouse, R. N. ; Hardy, G. ; McDonald, E. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2989. (d) Woodhouse, R. N. ; McDonald, E. ; Ramage, R. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2995. (e) Sheldrake, P. W. ; Suckling, K. E. ; Woodhouse, R. N. ; Murtagh, A. J. ; Herbert, R. B. ; Barker, A. C. ; Staunton, J. ; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 3003 et références citées.
97 Sorkin, M. *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 247.
98 Corrodi, H. ; Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 193.
99 (a) Schreiber, J. ; Leimgruber, W. ; Pesaro, M. ; Schudel, P. ; Eschenmoser, A. *Angew. Chem.* **1959**, *20*, 637. (b) Schreiber, J. ; Leimgruber, W. ; Pesaro, M. ; Schudel, P. ; Threlfall, T. ; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1961**, *65*, 540.
100 (a) van Tamelen, E. E. ; Spencer, T. A. ; Allen, D. S. ; Orvis, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6341. (b) van Tamelen, E. E. ; Spencer, T. A. ; Allen, D. S. ; Orvis, R. L. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 8.
101 (a) Nakamura, T. ; Murase, Y. ; Hayashi, R. ; Endo, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 281. (b) Sunugawa, G. ; Nakamura, T. ; Nakazawa, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 291. (c) Nakamura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 299.
102 Woodward, R. B. *The Harvey Lecture Series* **1963**, *59*, 31.
103 Scott, A. I. ; McCapra, F. ; Buchanan, R. L. ; Day, A. C. ; Young, D. W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3605.
104 Martel, J. ; Toromanoff, E. ; Huynh, C. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1752.
105 (a) Matsui, M. ; Yamashita, K. ; Mori, K. ; Kaneko, S. I. *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 675. (b) Kaneko, S. I. ; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.* **1968**, *32*, 995.
106 Kato, M. ; Kido, F. ; Wu, M.-D. ; Yoshikoshi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 1516.
107 (a) Kotani, E. ; Miyazaki, F. ; Tobinaga, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 300. (b) Tobinaga, S. *Bioorg. Chem.* **1975**, *4*, 110.
108 (a) Evans, D. A. ; Hart, D. J. ; Koelsch, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4593. (b) Evans, D. A. ; Tanis, P. S. ; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813.
109 (a) Boger, D. L. ; Brotherton, C. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3425. (b) Boger, D. L. ; Brotherton, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6713.
110 *Studies in Natural Products Chemistry (partB), Vol.* 3, Wenkert, E. ; Kim, H.-S. ; Elsevier : Amsterdam, **1987**.
111 (a) Banwell, M. G. ; Lambert, J. N. ; Mackay, M. ; Greenwood, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 974. (b) Banwell, M. G. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 539.
112 (a) Lee, J. C. ; Jin, S.-J. ; Cha, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2804. (b) Lee, J. C. ; Jin, S.-J. ; Cha, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10175.
113 (a) Graening, T. ; Friedrichsen, W. ; Lex, J. ; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1524. (b) Graening, T. ; Bette, V. ; Neudörfl, J. ; Lex, J. ; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4317.

114 Pour une compilation des synthèses de la colchicines: (a) *Selected Organic Syntheses. A Guidebook for Organic Chemists*, Fleming, I. ; Wiley : London, **1973**. (b) Schmalz. ; H.-G. ; Graening, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.

115 Ravelli, R. B. G. ; Gigant, B. ; Curmi, P. A. ; Jourdain, I. ; Lachkar, S. ; Sobel, A. ; Knossow, M. *Nature* **2004**, *428*, 198.

116 La configuration erronée *aS* était attribuée à la colchicine jusqu'à la correction de 1999. (a) Berg, U. ; Bladh, H. *Helc. Chim. Acta* **1999**, *82*, 323. (b) Berg, U. ; Bladh, H. *Helc. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1223.

117 (a) Yeh, H. J. C. ; Chrzanowska, M. ; Brossi, A. *FEBS Lett.* **1988**, *229*, 82. (b) Brossi, A. ; Boyé, O. ; Muzaffar, A. ; Yeh, H. J. C. ; Toome, V. ; Wegrzynski, B. ; George, C. *FEBS Lett.* **1990**, *262*, 5.

118 (a) Berg, U. ; Bladh, H. ; Svensson, C. ; Wallin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2771. (b) Brecht, R. ; Seitz, G. ; Guénard, D. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 557. (c) Bergemann, S. ; Brecht, R. ; Büttner, F. ; Guénard, D. ; Gust, R. ; Seitz, G. ; Stubbs, M. T. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1269.

119 (a) Lincoln, P. ; Nordh, J. ; Deinum, J. ; Ångström, J. ; Nordén, B. *Biochemistry*, **1991**, *30*, 1179. (b) Sun, L. ; McPhail, A. T. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Hastie, S. B. ; Chang, J.-J. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 544.

120 (a) Rösner, M. ; Capraro, H.-G. ; Jacobson, A. E. ; Atwell, L. ; Brossi, A. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 257. (b) Brossi, A. ; Sharma, P. N. ; Atwell, L. ; Jacobson, A. E. ; Iorio, M. A. ; Molinari, M. ; Chignell, C. F. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1365. (c) Boyé, O. ; Itoh, Y. ; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1690. (d) Muzaffar, A. ; Brossi, A. ; Lin, C. M. ; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 567. (e) Sun, L. ; Hamel, E. ; Lin, C. M. ; Hastie, S. B. ; Pyluck, A. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1474. (f) Shi, Q. ; Verdier-Pinard, P. ; Brossi, A. ; Hamel, E. ; McPhail, A. T. ; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 961. (g) Berg, U. ; Bladh, H. ; Hoff, M. ; Svensson, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1697. (h) Büttner, F. ; Bergemann, S. ; Guénard, D. ; Gust, R. ; Seitz, G. ; Thoret, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3497.

121 (a) Kerekes, P. ; Sharma, P. N. ; Brossi, A. ; Chignell, C. F. ; Quinne, F. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1204. (b) Brossi, A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2311.

122 (a) Vorogushin, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2641. (b) Vorogushin, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6512. (c) Vorogushin, A. V. ; Predeus, A. V. ; Wulff, W. D. ; Hansen, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5826. (d) Leblanc, M. ; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2849. (e) Seganish, W. M. ; DeShong, P. *Org. Lett.*, à paraître.

123 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

124 (a) Rappe, C. *Acta. Chem. Scand.* **1962**, *16*, 2467. (b) Kim, H. ; Hoffmann, H. M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2195.

125 Noyori, R. ; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163.

126 Inch, T. D. ; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1815.

127 Cope, A. C. ; Liss, T. A. ; Wood, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6287.

128 Heap, N. ; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B* **1966**, 164.

129 (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218. (c) Donohoe, T. J. ; Blades, K. ; Moore, P. R. ; Waring, M. J. ; Winter, J. J. ; Helliwell, M. ; Newcombe, N. J. ; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946.

130 (a) Achmatowicz, O. ; Bukowski, P. ; Szechner, B. ; Zwierzchowska, Z. ; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973. (b) Caddick, S. ; Khan, S. ; Frost, L. M. ; Smith, N. J. ; Cheung, S. ; Pairaudeau, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953.

131 Sammes, P. G. ; Street, L. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1983**, 1261.

132 (a) Legrand, N. *Thèse de doctorat* **2001**, Ecole Polytechnique. (b) Charrier, N. ; Gravestock, D. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, à paraître.
133 Justice, D. E. ; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11977.
134 Cicchi, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. ; Guarna, A. ; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351.
135 Padwa, A. ; Gunn, D. E. Jr ; Osterhout, M. H. *Synthesis* **1997**, 1353.