



HAL
open science

Utilisation des systèmes 1,3-dicarbonyles (et de leurs équivalents) dans les réactions de couplage catalysées par la palladium : Application à la synthèse de systèmes polycycliques

Stéphanie Hesse

► To cite this version:

Stéphanie Hesse. Utilisation des systèmes 1,3-dicarbonyles (et de leurs équivalents) dans les réactions de couplage catalysées par la palladium : Application à la synthèse de systèmes polycycliques. Chimie. Université Paul Verlaine - Metz, 2002. Français. <NNT : 2002METZ009S>. <tel-01749687>

HAL Id: tel-01749687

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749687v1>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



HAL Authorization



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

74 576 135



Ecole doctorale S.E.S.A.M.E.S.
Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire
et Biochimie Pharmacologique
Faculté des Sciences - UFR. Sci.Fa.
Ile du Saulcy - 57000 METZ

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ
Mention : Chimie Moléculaire

Par

Stéphanie HESSE

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	20020295
Cote	S/MZ 02/09
Loc.	

UTILISATION DES SYSTEMES 1,3-
DICARBONYLES (ET DE LEURS EQUIVALENTS)
DANS LES REACTIONS DE COUPLAGE
CATALYSEES PAR LE PALLADIUM
- Application à la synthèse de systèmes polycycliques -

Soutenue le 14 novembre 2002 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

G. BALME
G. QUEGUINER

Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne
Professeur à l'Université de Rouen

Membres du jury :

P. COUTROT
G. MIGNANI

Professeur à l'Université de Nancy
Expert Scientifique et Technique - Rhodia Recherche
Saint-Fons

J. SUFFERT
G. KIRSCH

Directeur de thèse (Université de Strasbourg)
Professeur (Université de Metz)

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE DE METZ



031 465986 0



Ecole doctorale S.E.S.A.M.E.S.
Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire
et Biochimie Pharmacologique
Faculté des Sciences - UFR. Sci.Fa.
Ile du Saulcy - 57000 METZ

THESE

Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE METZ
Mention : Chimie Moléculaire

Par

Stéphanie HESSE

UTILISATION DES SYSTEMES 1,3-
DICARBONYLES (ET DE LEURS EQUIVALENTS)
DANS LES REACTIONS DE COUPLAGE
CATALYSEES PAR LE PALLADIUM
- Application à la synthèse de systèmes polycycliques -

Soutenue le 14 novembre 2002 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

G. BALME Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne
G. QUEGUINER Professeur à l'Université de Rouen

Membres du jury :

P. COUTROT Professeur à l'Université de Nancy
G. MIGNANI Expert Scientifique et Technique - Rhodia Recherche
 Saint-Fons
J. SUFFERT Directeur de Recherche au CNRS à Strasbourg
G. KIRSCH Professeur à l'Université de Metz (directeur de thèse)

REMERCIEMENTS

Le présent travail a été effectué au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique de l'Université de Metz sous la direction du Professeur G. Kirsch.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur G. Kirsch pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et m'avoir permis de mener à bien ce travail.

Je remercie le Professeur G. Quéguiner, de l'Université de Rouen ainsi que Madame G. Balme, Directeur de Recherche au CNRS à Villeurbanne, pour avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence le jury de cette thèse.

Je remercie également Monsieur P. Coutrot, Professeur à l'Université de Nancy, Monsieur G. Mignani, Expert Scientifique et Technique Rhodia Recherche de Saint-Fons et Monsieur J. Suffert, Directeur de Recherche au CNRS à Strasbourg pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Je remercie enfin les techniciennes d'analyse (sans lesquelles ces travaux n'auraient pu voir le jour) et mes camarades chercheurs qui ont partagé durant ces trois années mes joies et mes peines.

A Alan

A mes parents

ABREVIATIONS

A		K	
Ac	acétyle	KHMDS	hexaméthylidisilazane de potassium
AcOEt	acétate d'éthyle		
aq.	Aqueux		
B		L	
9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonane	LDA	diisoprylamidure de lithium
bmim	1- <i>n</i> -butyl-3-méthylimidazolium		
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	M	
<i>n</i> -BuLi	butyllithium	Me	méthyle
Bu	butyle	MOM	méthoxyméthyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle		
C		N	
°C	degré Celsius	NBS	N-bromosuccinimide
CCM	chromatographie sur couche mince		
cf.	confère	P	
Cy	cyclohexyle	Ph	phényle
		PPA	acide polyphosphorique
		ppm	parties par million
		PPMA	P ₂ O ₅ :CH ₃ SO ₃ H
D		R	
dec	se décompose	Rdt	rendement
DEG	diéthylène glycol	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
DMA	diméthylacétamide		
DME	diméthoxyéthane	T	
DMF	diméthylformamide	T.A.	température ambiante
DMSO	diméthylsulfoxyde	TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
		TBS	=TBDMS
E		Tf	trifluorométhanesulfonyl
éq.	équivalent	THF	tétrahydrofurane
Et	éthyle	TMEDA	N,N,N,N-tétraméthyl-1,2-éthylènediamine
G		TMS	triméthylsilyl
GC	chromatographie gazeuse	TPPS	triphénylphosphine sulfonée
H		V	
HMPA	hexaméthylphosphotriamide	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
Hz	Hertz		
I			
IR	infrarouge		

Dans les catalyseurs au palladium

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

dba : dibenzylidenacétone

SOMMAIRE

Remerciements

Abréviations utilisées

Schéma récapitulatif de l'ensemble des réactions

Chapitre 1 : Introduction et stratégies de synthèse

1- Potentiel synthétique des β -halogénoacroléines	2
2- Travaux menés au laboratoire.....	3
3- Première série de molécules cibles	
3-1) Les coumarines dans les composés naturels	5
3-2) Stratégie de synthèse des molécules de la première série.....	8
4- Seconde série de molécules cibles	
4-1) Les motifs pyridine et isoquinoléine dans les composés naturels.....	9
4-2) Stratégie de synthèse des molécules de la seconde série.....	11

Chapitre 2 : Synthèse des cétones bicycliques

1- Les cétones incluses dans un cycle à 5 chaînons : la 2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>]thiophèn-3-one	
1-1) Etude bibliographique.....	14
1-2) Préparation de la 2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>]thiophèn-3-one à partir du thiophénol	14
2- Les cétones incluses dans un cycle à 6 chaînons	
2-1) Les " benzo[<i>b</i>]thiophénones "	
2-1-1) Etude bibliographique de la synthèse de la 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>] thiophen-4-one	15
2-1-2) Synthèse de la 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-4-one <u>6</u>	16
2-1-3) Etude bibliographique de la synthèse de la 4,5-dihydro-6 <i>H</i> -benzo [<i>b</i>]thiophèn-7-one	17

2-1-4) Synthèse de la 4,5-dihydro-6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-7-one 10	18
2-2) Les " 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]furan-4-ones "	
2-2-1) Etude bibliographique	19
2-2-2) Synthèse à partir des cyclohexan-1,3-diones	20
3- Les cétones incluses dans un cycle à 7 chaînons	
3-1) La 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]oxépin-5-one (ou homochroman-5-one)	
3-1-1) Etude bibliographique	20
3-1-2) Synthèse de la 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]oxépin-5-one 14	21
3-2) La 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiépin-5-one (homothiochroman-5-one)	
3-2-1) Etude bibliographique	21
3-2-2) Synthèse de la 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiépin-5-one 17	22

Chapitre 3 : Synthèse des cétones bicycliques : partie expérimentale 1

Généralités	25
Synthèse de la 2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>]thiophèn-3-one 3	26
Synthèse de la 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-4-one 6	28
Synthèse de la 4,5-dihydro-6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-7-one 10	31
Synthèse des 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]furan-4-ones 11	34
Synthèse de l'homochroman-5-one 14	35
Synthèse de l'homothiochroman-5-one 17	38

Chapitre 4 : Fonctionnalisation des cétones bicycliques en vue des couplages

1- Les β -chloroacroléines

1-1) Réactif de Vilsmeier-Haack et addition sur des cétones énolisables	41
1-2) Application aux cétones bicycliques	43
1-2-1) Cas de la 6-méthoxy-1-tétralone	44
1-2-2) Cas des 6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-4-one 6 et 4,5-dihydro-6 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]thiophèn-7-one 10	45
1-2-3) Cas de la 6,6-diméthyl-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]furan-4-one 11a	47
1-2-4) Cas de la 1,5,6,7-tétrahydro-4 <i>H</i> -indol-4-one	47

1-2-5) Cas des chroman-4-one, thiochroman-4-one, homothio- et homochroman-5-ones.....	48
1-3) Généralisation à d'autres cétones.....	49
1-4) Synthèse d'acides, d'esters et d'imines à partir des β -chloroacroléines.....	51
2- Les triflates	
2-1) Généralités sur la synthèse des triflates	
2-1-1) Cas des triflates vinyliques.....	53
2-1-2) Cas des triflates vinyliques synthétisés à partir de β -cétoesters.....	54
2-2) Préparation des triflates	
2-2-1) Synthèse des β -cétoesters à partir des cétones bicycliques.....	55
2-2-2) Synthèse des triflates à partir des β -cétoesters.....	56
3- Les phosphates vinyliques	
3-1) Généralités sur les phosphates vinyliques.....	57
3-2) Synthèse des phosphates vinyliques.....	57

Chapitre 5 : Fonctionnalisation des cétones bicycliques en vue des couplages : Partie expérimentale 2

Mode opératoire général pour la synthèse des β -chloroacroléines.....	60
Synthèses d'acide et d'ester obtenus à partir de la β -chloroacroléine 18	71
Mode opératoire général pour la synthèse des imines.....	73
Mode opératoire général pour la synthèse des β -cétoesters.....	75
Mode opératoire général pour la synthèse des triflates.....	77
Mode opératoire général pour la synthèse des phosphates vinyliques.....	79

Chapitre 6 : Etude bibliographique des réactions de couplages par catalyse au palladium

1- Historique des réactions de couplage.....	82
2- Réactions de couplage de Suzuki.....	84
2-1) Préparation des organoboroniques	
2-1-1) A partir de lithiens ou de magnésiens.....	85

2-1-2) Hydroboration d'alcènes ou d'alcynes.....	86
2-2) Mécanisme.....	87
2-3) Nature des bases.....	89
2-4) Nature de l'électrophile	
2-4-1) Les dérivés halogénés.....	89
2-4-2) Les triflates.....	91
2-4-3) Les nonaflates.....	92
2-4-4) Les phosphates.....	92
2-4-5) Les sels d'arènediazonium.....	92
2-5) Les solvants	
2-5-1) Couplage en milieu aqueux.....	93
2-5-2) Les liquides ioniques.....	95
2-5-3) Réaction en phase solide.....	96
2-6) Les catalyseurs.....	97
2-7) Les couplages de Suzuki dans la synthèse de molécules complexes.....	98
3- Réactions de couplage de Sonogashira	
3-1) Mécanisme.....	100
3-2) Nature de l'électrophile.....	101
3-3) Les solvants.....	102
3-3-1) Les couplages de Sonogashira en milieu aqueux.....	103
3-3-2) Les liquides ioniques.....	104
3-3-3) Synthèse en phase solide.....	104
3-3-4) Réaction sans solvant.....	105
3-4) Application à la synthèse de molécules complexes.....	106

Chapitre 7 : Réactions de couplages par catalyse au palladium

1- Réactions de couplage de Suzuki

1-1) Préparation des acides boroniques

 1-1-1) Synthèse des acides phénylboroniques ortho-substitués..... 109

 1-1-2) Synthèse de l'acide 2-thiényl boronique..... 109

1-2) Couplage de Suzuki à partir des β -chloroacroléines

 1-2-1) Conditions utilisées pour le couplage..... 110

1-2-2) Première étude de réactivité	110
1-2-3) Résultats	112
1-3) Couplage de Suzuki à partir des triflates	115
1-4) Couplage de Suzuki à partir des phosphates vinyliques	116
2- Réactions de couplage de Sonogashira	
2-1) Couplage de Sonogashira à partir des β -chloroacroléines	
2-1-1) Détermination des conditions optimales de réaction	117
2-1-2) Résultats	119
2-2) Couplage de Sonogashira à partir des triflates	120

Chapitre 8 : Réactions de couplages par catalyse au palladium : partie expérimentale 3

Synthèse des acides boroniques	123
Réactions de couplage de type Suzuki	
Mode opératoire général du couplage dans l'eau à partir des β -chloroacroléines	126
Couplage de Suzuki à partir de triflates d'esters	140
Réactions de couplage de type Sonogashira	
Mode opératoire général du couplage à partir des β -chloroacroléines	142
Couplage de Sonogashira à partir du triflate <u>43</u>	146

Chapitre 9 : Accès aux systèmes polycycliques

1- Accès aux systèmes tétracycliques à noyau coumarinique	
1-1) Oxydation du groupement formyle présent dans les composés résultant d'un couplage avec l'acide <i>o</i> -anisylboronique	148
1-2) Accès aux tétracycles à noyau coumarinique	151
1-3) Cas particulier des composés <u>70</u> et <u>76</u>	
1-3-1) Importance des furocoumarines et de leurs analogues	152
1-3-2) Cyclisation du composé <u>70</u>	154
1-3-3) Accès à un noyau coumarinique à partir du composé <u>76</u>	155

2- Accès aux systèmes tétracycliques de type benzofluorènone	
2-1) Oxydation du groupement aldéhydique présent dans les composés résultant d'un couplage avec l'acide phénylboronique	158
2-2) Cyclisation des dérivés <u>90</u> à <u>92</u>	158
3- Accès aux systèmes tétracycliques avec comme cycle C un lactame	
3-1) Synthèse des azidures d'acyle	159
3-2) Tentative d'accès aux systèmes tétracycliques à noyau pyridonique	160
4- Accès aux systèmes polycycliques à noyau pyridine et isoquinoléine	
4-1) Séquence multi-étapes avec passage par une imine	
4-1-1) Synthèse des imines	162
4-1-2) Cyclisation des imines	163
4-2) Séquence multi-étapes avec passage par les oximes	
4-2-1) Synthèse des oximes	165
4-2-2) Cyclisation des oximes	165
4-3) Réaction d'iminoannélation	
4-3-1) Travaux de Larock	166
4-3-2) Réaction d'iminoannélation à partir des imines	167

Chapitre 10 : Accès aux systèmes polycycliques : partie expérimentale 4

Oxydation des aldéhydes en acides	170
Accès aux systèmes tétracycliques à noyau coumarinique	
Mode opératoire général de cyclisation intramoléculaire à partir des acides	176
Mode opératoire de cyclisation intramoléculaire par BBR_3 :	
synthèse des composés <u>87</u>	179
Synthèse du composé <u>89</u>	181
Accès aux systèmes tétracycliques type "benzofluorènone"	
Mode opératoire général de cyclisation intramoléculaire à partir des acides	183
Accès aux systèmes tétracycliques type "pyridone"	
Synthèse de l'azoture d'acyle <u>96</u>	185
Accès aux systèmes polycycliques à noyau pyridine et isoquinoléine	
Mode opératoire général pour la formation des imines	186
Mode opératoire général de cyclisation des imines	188

Mode opératoire général pour la formation des oximes	191
Mode opératoire général de cyclisation des oximes	192
Mode opératoire général de l'iminoannélation	193

Conclusions et perspectives

Conclusions	197
Perspectives	199

Liste des références	203
----------------------------	-----

Annexes : publications

Chapitre 1

INTRODUCTION ET STRATEGIES DE SYNTHESE

- Partie théorique 1 -

1- Potentiel synthétique des β -halogénoacroléines

Les aldéhydes β -halogéno- α,β -insaturés **B1** sont des composés facilement accessibles par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold¹ sur des cétones énolisables.

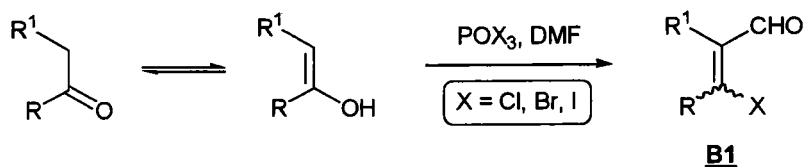


Schéma 1

Ce sont des dérivés très réactifs qui peuvent donner lieu à de nombreuses transformations, tant sur la fonction aldéhyde que sur la position halogénée. Par exemple, en milieu oxydant, ils conduisent aux acides carboxyliques correspondants alors qu'un milieu réducteur permet d'obtenir les alcools. Ils peuvent également réagir avec des nucléophiles et permettre ainsi la synthèse de différents hétérocycles (schéma 2).

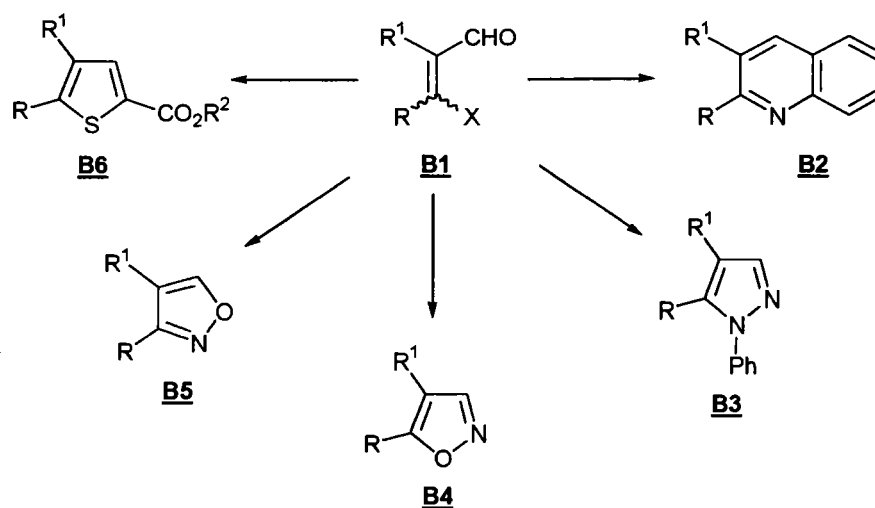


Schéma 2

Des quinoléines substituées **B2** peuvent être obtenues par réaction entre les β -haloacroléines et l'aniline alors que l'addition de phénylhydrazine conduit à des pyrazoles **B3**. Des isoxazoles **B4** et **B5** peuvent être synthétisés respectivement par action d'hydroxylamine ou

1) Z. Arnold, J. Zemlicka *Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385

par action d'azoture de sodium et cyclisation via une azidolyse. L'addition de mercaptoacétate d'alkyle en présence de triéthylamine conduit aux thiophènes **B6**.

Plusieurs articles²⁻⁴ ainsi qu'un ouvrage⁵ ont été consacrés à ces composés à fort potentiel synthétique. Ce type de dérivés a également été très étudié au sein de notre laboratoire.

2- Travaux menés au laboratoire

Nous présentons ici quelques exemples représentatifs de l'important potentiel synthétique des β -halogénoacroléines.

✓ Ainsi, la méthode de Hauptmann⁶ (décrite au départ de substrats de type "chloroformyles" aliphatiques) a été étendue aux 2-bromo-3-formylbenzo[b]thiophène et sélénophène⁷ : la condensation de sarcosinate d'éthyle sur ces composés a permis la synthèse de systèmes tricycliques **B7**.

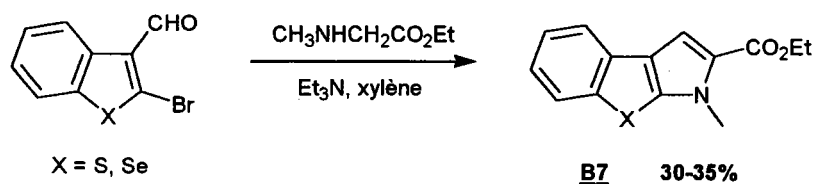


Schéma 3

✓ Une série de dérivés thiophéniques **B8** pouvant présenter des propriétés pour l'optique non-linéaire a été synthétisée à partir de β -chloroacroléines⁸. Dans un premier temps, le sulfure de sodium réagit avec la β -chloroacroléine, puis l'intermédiaire formé est condensé avec un bromure benzylique. Lorsque le bromure benzylique est substitué par un groupement électroattracteur en position para, la cyclisation se fait facilement en présence d'une base, telle que le méthanolate de sodium.

2) S. Seshadri *J. Scient. Ind. Res.* **1973**, *32*, 128

3) M. Pulst, M. Weisflog *Z. Chem.* **1976**, *16*, 337

4) B.C. Sekhar, S.R. Ramadas, D.V. Ramana *Heterocycles* **2000**, *53(4)*, 941

5) C.M. Marson, P.R. Giles *Synthesis using Vilsmeier Reagents* CRC Press Boca Raton, Ann Arbor London, Tokyo **1994**

6) S. Hauptmann, J. Weisflog *J. Prakt. Chem.* **1972**, *314*, 353

7) J.M. Weber, D. Cagniant, P. Cagniant, G. Kirsch, J.V. Weber *J. Het. Chem.* **1983**, *20*, 49

8) G. Kirsch, D. Prim, F. Leising, G. Mignani *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 1005

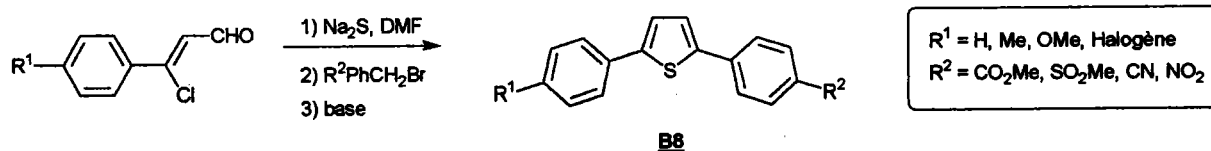


Schéma 4

✓ Différents phénylthiénylacétylènes **B10** ont été synthétisés par couplage entre des phénylacétylènes substitués et des halogénures thiophéniques⁹. Les phénylacétylènes substitués **B9** sont obtenus à partir des β-chloroacroléines par la méthode de Bodendorf¹⁰.

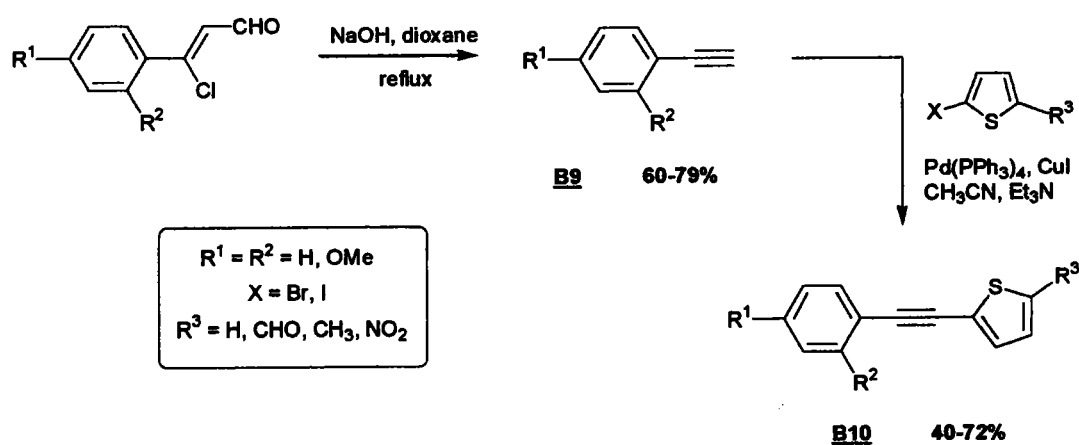


Schéma 5

✓ Plus récemment, des 3-bromo-2-formylbenzo[b]thiophène et sélénophène ont été engagés dans des réactions de couplage au palladium et ont permis la synthèse d'analogues hétérocycliques de l'isocoumestane¹¹.

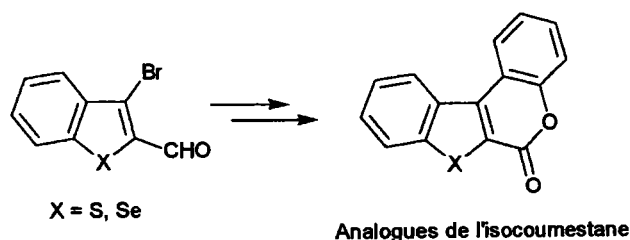


Schéma 6

9) D. Latassa, D. Prim, G. Kirsch *Het. Commun.* **1998**, *4(1)*, 81

10) K. Bodendorf, R. Mayer *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3554

11) S. Deprets, G. Kirsch *Het. Commun.* **1999**, *5(3)*, 275

✓ Pour notre part, et afin de compléter les travaux précédemment menés, nous avons choisi d'étudier la réactivité des β -chloroacroléines dans les réactions de couplage. Nous avons envisagé deux types de molécules cibles. L'une, inspirée des travaux de S. Deprets, correspond à un système tétracyclique contenant un noyau coumarinique ; la seconde série se caractérise quant à elle par la présence d'un noyau de type isoquinoléine ou pyridine, motifs tous deux présents également dans de nombreuses molécules à activité biologique.

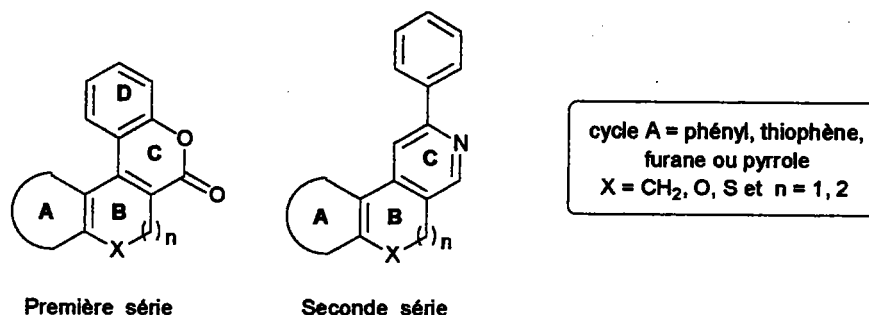


Schéma 7

3- Première série de molécules cibles

3-1) Les coumarines dans les composés naturels

De nombreux systèmes polycycliques (naturels ou de synthèse) possédant un noyau coumarinique présentent des propriétés biologiques. Nous présentons ici quelques exemples pour illustrer ce fait.

➤ Récemment, une famille de douze pyranocoumarines a été isolée par des chercheurs du National Cancer Institute¹² lors d'une étude sur différents extraits d'un arbre tropical, le *Calophyllum lanigerum*. Les structures de ces composés, déterminées par des analyses spectroscopiques poussées, correspondent à des systèmes tri- ou tétracycliques incluant un noyau coumarinique (cf. schéma 8). Ces calanolides possèdent diverses propriétés biologiques et certains dérivés présentent notamment une activité anti-VIH. Le calanolide A est

12a) Y. Kashman, K.R. Gustafson, R.W. Fuller, J.H. Cardellina, J.B. McMahon *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2735

12b) T.C. McKee, R.W. Fuller, C.D. Covington, J.H. Cardellina, R.J. Gulakowski, B.L. Krepps, J.B. McMahon, M.R. Boyd *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 754

actuellement un candidat possible pour des essais cliniques aux Etats-Unis. (Il faut cependant noter que la stéréochimie au niveau du squelette 2,3-diméthyl-4-chromanol semble également très importante pour cette activité anti-VIH.)

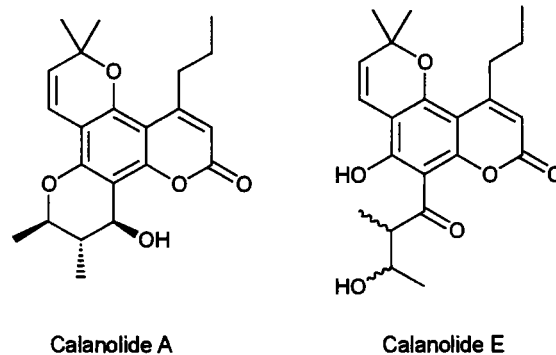


Schéma 8

Ce dérivé a par la suite été synthétisé par l'équipe du Pr. Ishikawa¹³ par une voie de synthèse énantiosélective ; l'une des étapes-clés est une addition de Michaël intramoléculaire assistée par la (-)-quinine.

Une étude des constituants chimiques des feuilles de *Clausena excavata* a conduit à l'isolement et à l'identification de dix nouveaux dérivés contenant un noyau coumarinique¹⁴. Ces composés, les clauslactones, correspondent à des coumarines portant une chaîne latérale de type terpène incluant un noyau furanone (cf. schéma 9). Lors d'un premier screening, il a été montré que ces différents produits étaient des "promoteurs anti-tumoraux".

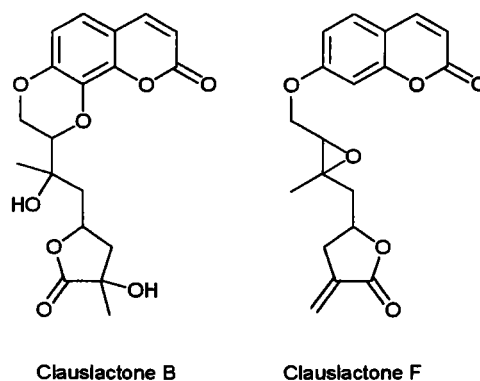


Schéma 9

13a) T. Ishikawa, Y. Oku, T. Tanaka, T. Kumamoto *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3777

13b) T. Tanaka, T. Kumamoto, T. Ishikawa *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10229

14) C. Ito, M. Itoigawa, S. Katsuno, M. Omura, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1218

Il existe ainsi un certain nombre de produits naturels ou de synthèse possédant un noyau coumarinique qui présentent des activités biologiques : anti-VIH, anti-tumorale, antibactérienne comme les analogues de la novobiocine¹⁵ ou encore antibiotique comme des furocoumarines¹⁶ (cf. schéma 10).

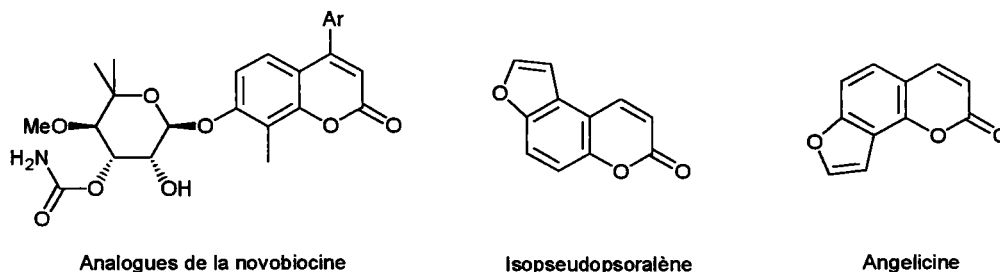


Schéma 10

De ce fait, un important travail de synthèse a été réalisé dans le domaine¹⁷ des coumarines condensées à des carbocycles ou hétérocycles en position 3,4. Si des réactions classiques telles que condensation de Pechmann, addition de Michaël ou réaction de Knoevenagel sont encore d'actualité, le développement des réactions de couplage catalysées par le palladium offre de nouvelles possibilités. Ainsi, la synthèse de dérivés de la défucogilvocarcine a été décrite la même année selon deux approches très différentes : l'équipe de Hua¹⁸ utilise une réaction de Pechmann alors que celle de Deshpande¹⁹ fait intervenir un couplage de Heck.

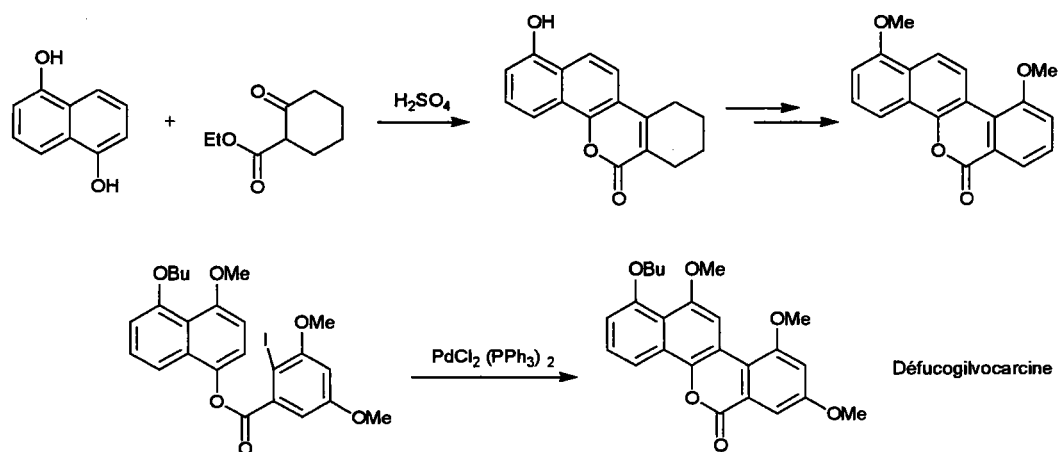


Schéma 11

15) L. Schio, F. Chatreaux, M. Klich *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1543

16) S. Sardari, Y. Mori, K. Horita, R.G. Micetich, S. Nishibe, M. Daneshtalab *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1933

17) M. Darbarwar, V. Sundaramurthy *Synthesis* **1982**, *5*, 337

18) D.H. Hua, S. Saha, J.C. Maeng, D. Bensoussan *Synlett* **1990**, 233

19) P.P. Deshpande, O.R. Martin *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313

La réaction de couplage peut être utilisée comme précédemment lors de l'étape de fermeture d'un cycle mais elle peut aussi intervenir lors de la formation d'un système de type biaryls²⁰ différemment substitués qui conduiront à une lactone par cyclisation (cf. schéma 12).

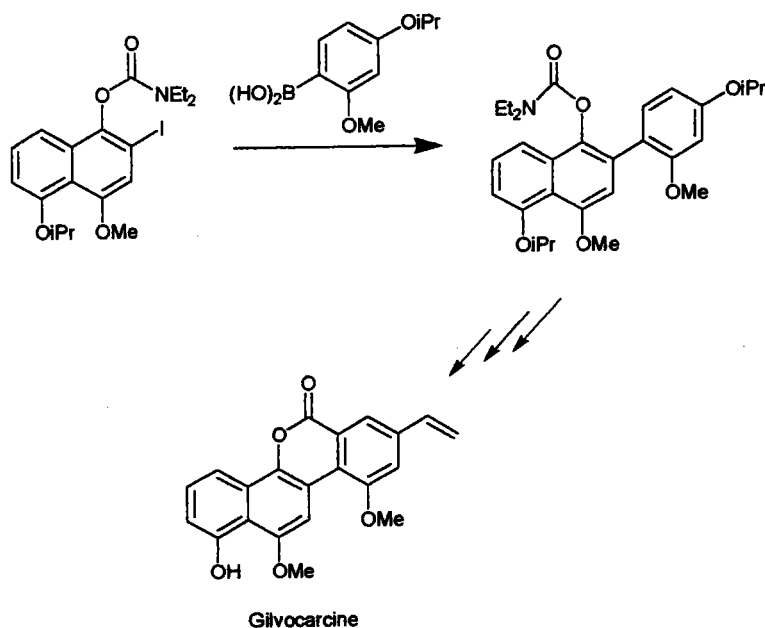


Schéma 12

C'est ce type de séquence réactionnelle que nous utiliserons pour synthétiser nos systèmes tétracycliques à noyaux coumariniques.

3-2) Stratégie de synthèse des molécules de la première série

Comme nous l'avons préalablement énoncé, notre travail vise la synthèse de différents systèmes polycycliques contenant divers noyaux hétérocycliques (cf. schéma 7). Pour accéder à ces structures, nous avons envisagé d'utiliser une stratégie précédemment développée avec succès au laboratoire¹¹ et qui inclut notamment une étape de couplage par catalyse au palladium (cf. schéma 13).

20) C.A. James, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8149

11) S. Deprets, G. Kirsch *Het. Commun.* 1999, 5(3), 275

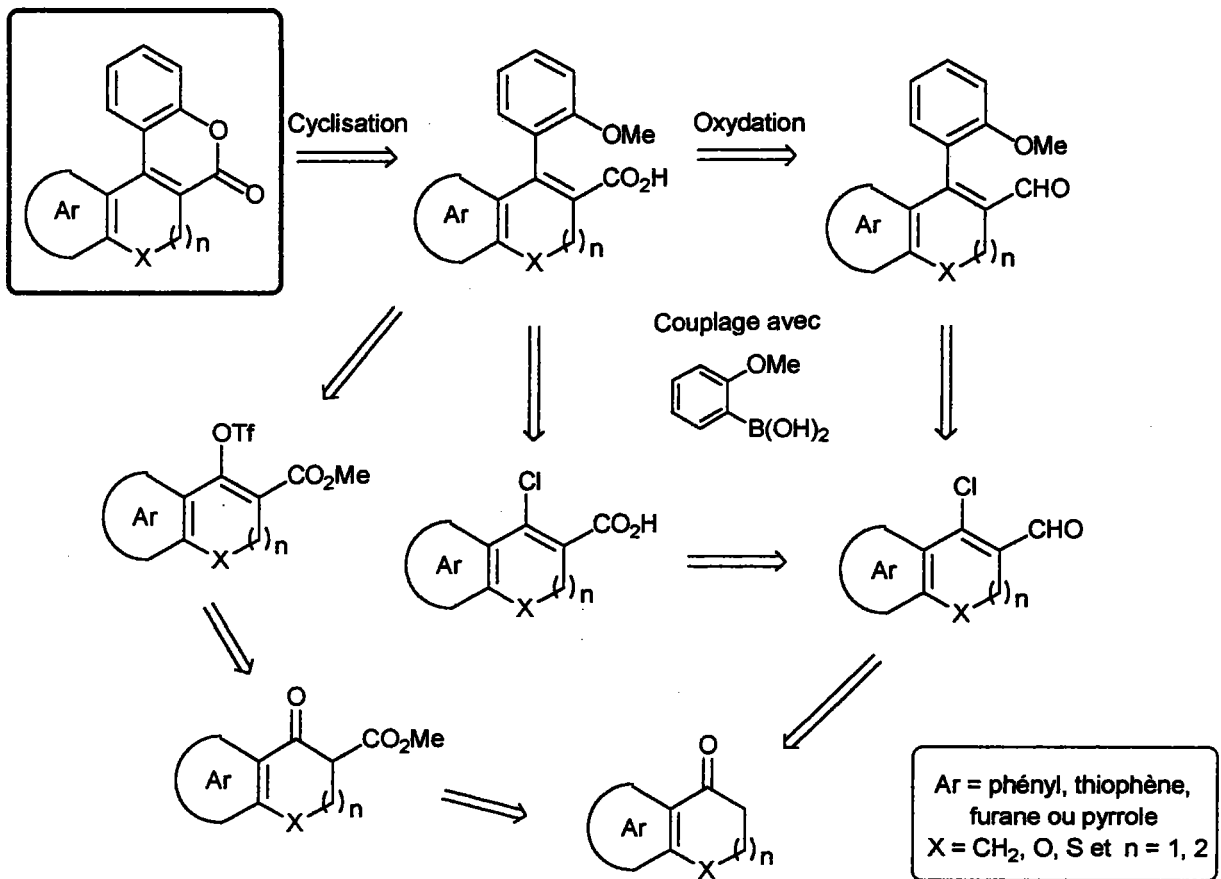


Schéma 13

4- Seconde série de molécules cibles

4-1) Les motifs pyridine et isoquinoléine dans les composés naturels

Les motifs pyridine et isoquinoléine sont présents dans de nombreux produits naturels. On peut distinguer plusieurs grandes familles d'alcaloïdes dont quelques exemples sont présentés ci-après.

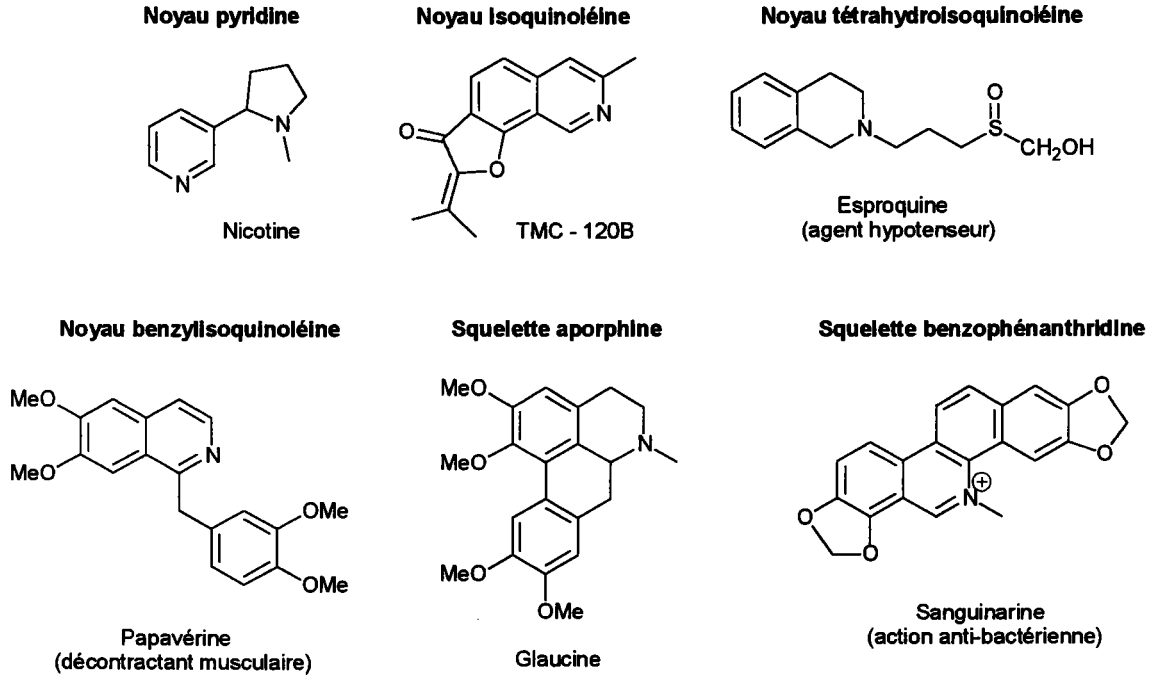


Schéma 14

Du fait de son importance biologique, le motif isoquinoléine a longtemps attiré l'attention des chimistes et des biochimistes. Parmi les voies de synthèse les plus connues, celle de Bischler-Napieralski²¹ consiste en la fermeture d'une N-(phényléthyl)-amide **B11** par un dérivé du phosphore tel que P_2O_5 , $POCl_3$ ou PCl_5 . Les composés **B12** alors obtenus peuvent être oxydés et conduire au noyau isoquinoléine par déshydrogénation avec du palladium sur charbon.

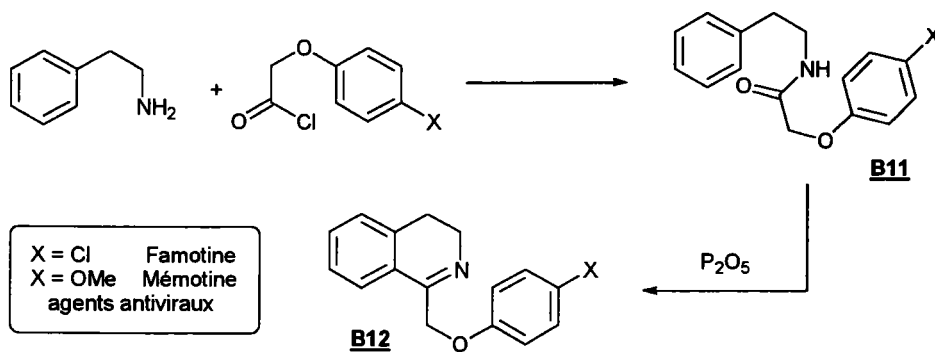


Schéma 15

21) A. Bischler, B. Napieralski *Chem. Ber* **1893**, 26, 1903

La seconde voie d'accès très usitée est celle de Pomeranz-Fritsch²² dans laquelle un aldéhyde réagit avec le cétal d'un aminoacétaldéhyde pour former un iminocétal **B13** qui est ensuite cyclisé en milieu acide pour conduire au noyau isoquinoléine **B14**.

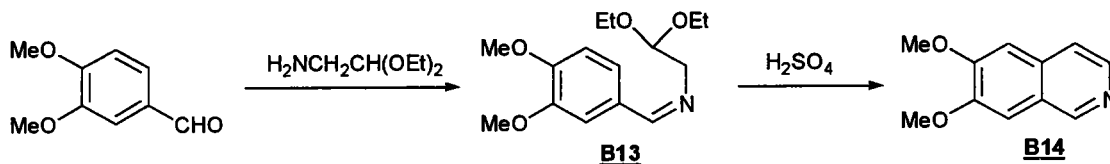


Schéma 16

De nombreuses autres méthodes ont par la suite été décrites dans la littérature mais ce sont souvent des variations des deux synthèses précédemment évoquées. Il faut cependant noter, que, là encore, la chimie du palladium a ouvert de nouveaux horizons. Ainsi, les réactions d'hétéroannulation constituent une voie originale pour accéder à divers hétérocycles parmi lesquels, les motifs pyridine et isoquinoléine. Nous avons donc envisagé d'étendre notre étude sur la réactivité des β -chloroacroléines aux réactions d'hétéroannélation.

4-2) Stratégie de synthèse des molécules de la seconde série

Nous avons envisagé deux voies de synthèse pour accéder aux molécules de notre seconde série :

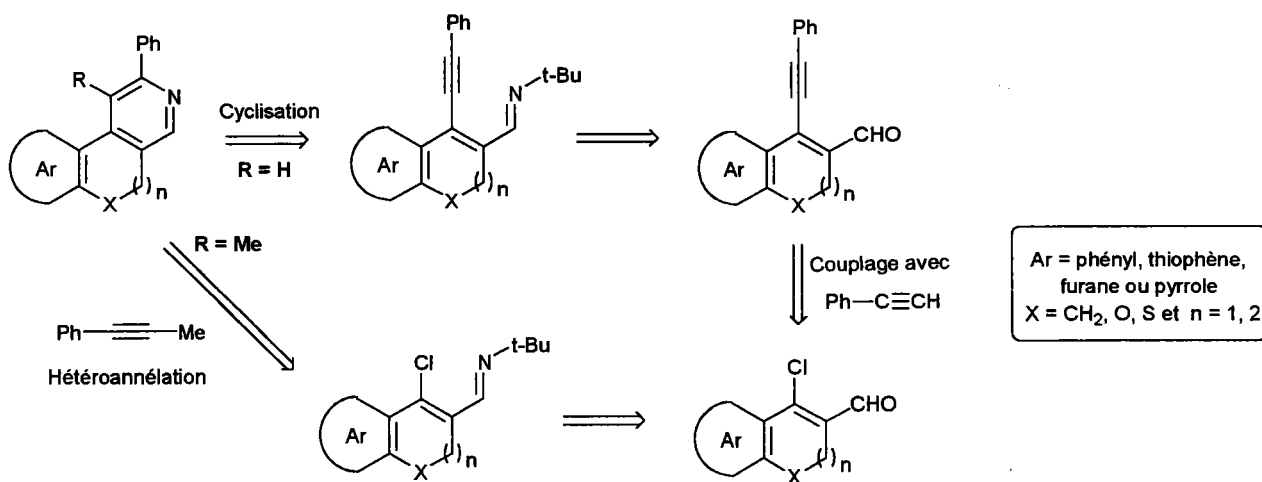


Schéma 17

22) C. Pomeranz *Monatsch.* 1893, 14, 116

La première méthode consiste en une séquence de trois étapes : couplage de Sonogashira, transformation du groupement aldéhyde en imine puis cyclisation alors que la seconde est une réaction d'iminoannélation à partir d'imines et d'un alcyne interne.

Conclusion

Nous nous attacherons au cours de ce travail à montrer les possibilités synthétiques de systèmes 1,3-dicarbonyles (et de leurs équivalents) dans des réactions de couplage catalysées par le palladium en vue d'accéder à des systèmes polycycliques contenant divers noyaux hétérocycliques.

Nous étudierons successivement au cours de ce mémoire :

- ✓ *la synthèse des cétones bicycliques*
- ✓ *leur fonctionnalisation en vue des couplages => β -chloroacroléines, triflates, phosphates vinyliques...*
- ✓ *les réactions de couplage par catalyse au palladium*
- ✓ *l'accès aux systèmes polycycliques*

Chapitre 2

SYNTHESE DES CETONES BICYCLIQUES

- Partie théorique 2 -

1 - Les cétones incluses dans un cycle à 5 chaînons :**la 2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophèn-3-one**

1-1) Etude bibliographique

De nombreuses méthodes décrites dans la littérature permettent d'accéder à la 2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophèn-3-one. Cette molécule ayant déjà été étudiée au sein de notre laboratoire, nous avons choisi d'utiliser une voie de synthèse précédemment développée et dérivant de la méthode présentée ci-dessous²³.

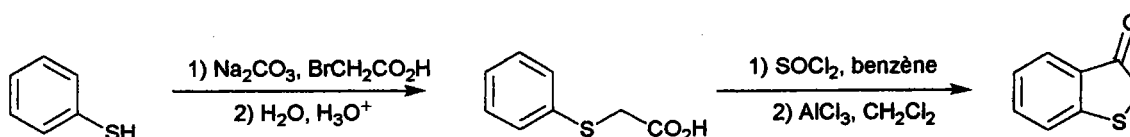


Schéma 18

1-2) Préparation de la 2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophèn-3-one à partir du thiophénol

La condensation entre le thiophénol et le bromoacétate d'éthyle est effectuée dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium. L'ester **1** obtenu est saponifié en milieu basique puis transformé en chlorure d'acyle grâce au chlorure de thionyle. Ce chlorure d'acyle est cyclisé en présence de chlorure d'aluminium pour conduire à la 2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophèn-3-one **3** avec un rendement global de 51%.

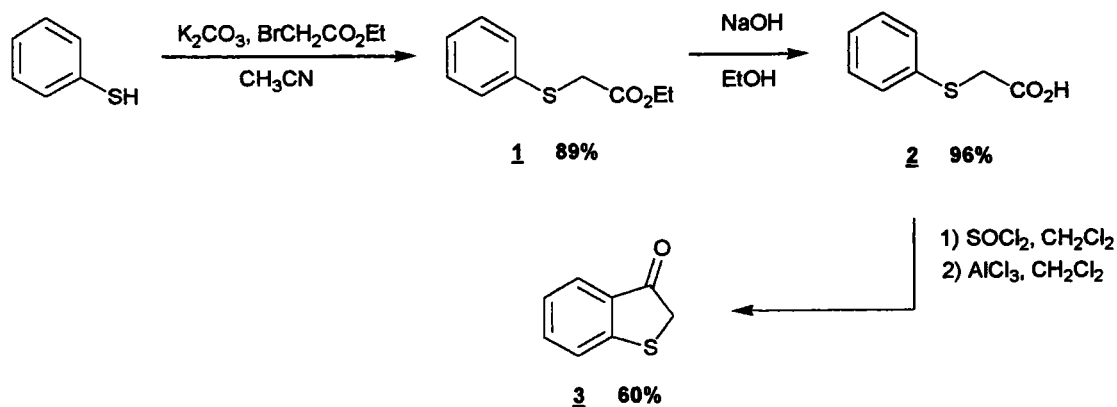


Schéma 19

23) B. Strindberg, S. Allenmark *Chem. Scripta* 1974, 6, 184

2 - Les cétones incluses dans un cycle à 6 chaînons

2-1) Les " benzo[*b*]thiophénones "

2-1-1) Etude bibliographique de la synthèse de la 6,7-dihydro-5*H*-benzo[*b*]thiophèn-4-one

Pour cette cétone, nous pouvons envisager deux catégories de synthèse :

- ✓ la première consiste à former le cycle à six chaînons sur l'hétérocycle
- ✓ la seconde consiste quant à elle à synthétiser le thiophène sur un cycle à six carbones.

La 6,7-dihydro-5*H*-benzo[*b*]thiophèn-4-one a été synthétisée pour la première fois en 1935 par Fieser et Kennely²⁴ par construction du cycle à 6 chaînons sur le thiophène.

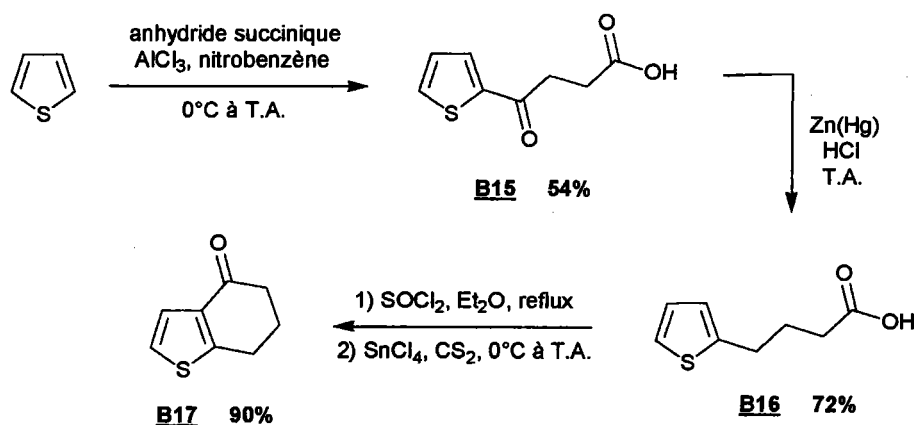


Schéma 20

L'une des modifications apportées par la suite à cette méthode est l'utilisation de la technique de réduction de Wolff-Kischner-Minlon²⁵ pour le céto-acide B15 ; d'autres chercheurs²⁶ ont également cherché à améliorer l'étape de cyclisation (utilisation de PPA, PPMA^{26b}).

C'est en 1970 que Napier²⁷ et ses collaborateurs ont mis au point un autre chemin réactionnel avec cette fois-ci, construction du thiophène sur le cycle à 6 chaînons. L'addition de Michael

24) L.Fieser, R.G. Kennely *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1611

25) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68(12)*, 2487

26a) C.M. Asprou, J.S.A. Brunskill, H. Jeffrey, A. De *J. Het. Chem.* **1980**, *17*, 87

26b) H. Cho, S. Matsuki *Heterocycles* **1996**, *43(1)*, 127

27) R. P. Napier, H.A. Kaufman, P.R. Driscoll, L.A. Glick, C. Chu, H.M. Foster *J. Het. Chem.* **1970**, *7*, 393

du diéthylacétal du mercaptoacétaldéhyde sur la cyclohex-2-ènone, l'hydrolyse de l'acétal **B18**, la cyclisation de l'aldéhyde puis l'oxydation par le chloranile conduit à la 6,7-dihydro-5*H*-benzo[*b*]thiophèn-4-one avec un rendement global de 38%.

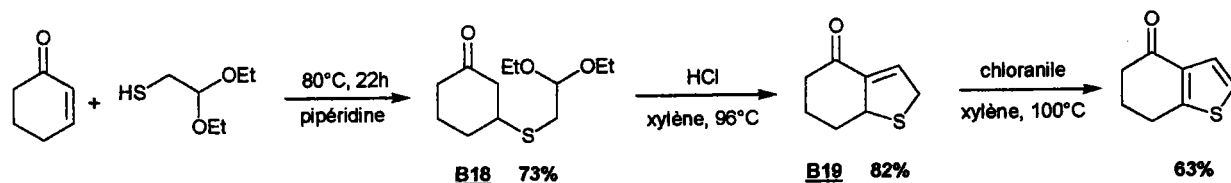


Schéma 21

2-1-2) Synthèse de la 6,7-dihydro-5*H*-benzo[*b*]thiophèn-4-one **6**

Compte-tenu du coût des produits engagés dans la méthode de Napier, nous avons utilisé une méthode dérivée de celle de Fieser et Kennely. Cependant, nous avons modifié les conditions de réaction de la première étape en remplaçant le nitrobenzène par du dichlorométhane. L'acide 4-oxo-4-(2'-thiényl)-1-butanoïque **4** est réduit selon la technique de Minlon²⁵ pour donner l'acide **5**. Celui-ci est transformé en chlorure d'acyle par l'action du chlorure de thionyle et cyclisé par traitement avec du tétrachlorure d'étain. Le rendement global de cette suite de réactions est de 28%.

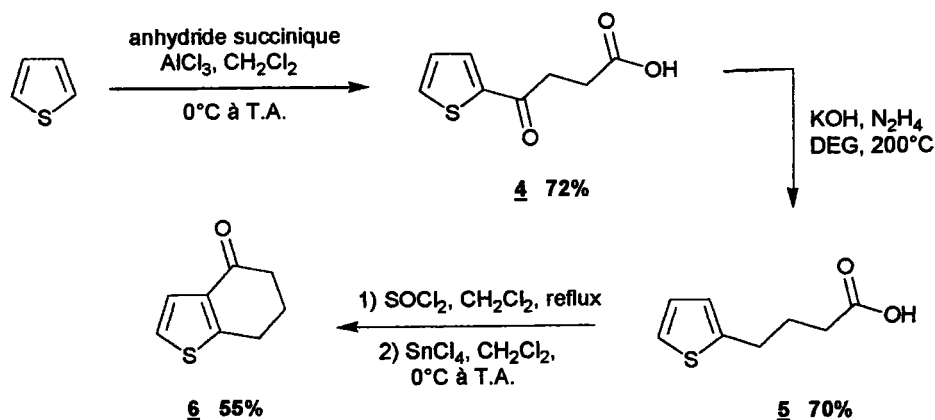


Schéma 22

25) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68(12), 2487

2-1-3) Etude bibliographique de la synthèse de la 4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophèn-7-one

En comparaison avec la cétone précédente, celle-ci a été beaucoup moins utilisée en synthèse, ceci étant certainement dû à une voie de synthèse plus longue. MacDowell et Greenwood²⁸ ont été les premiers à décrire la synthèse de cette cétone à partir du 3-bromothiophène par application de techniques classiques d'allongement des chaînes carbonées et cyclisation des acides butanoïques correspondants.

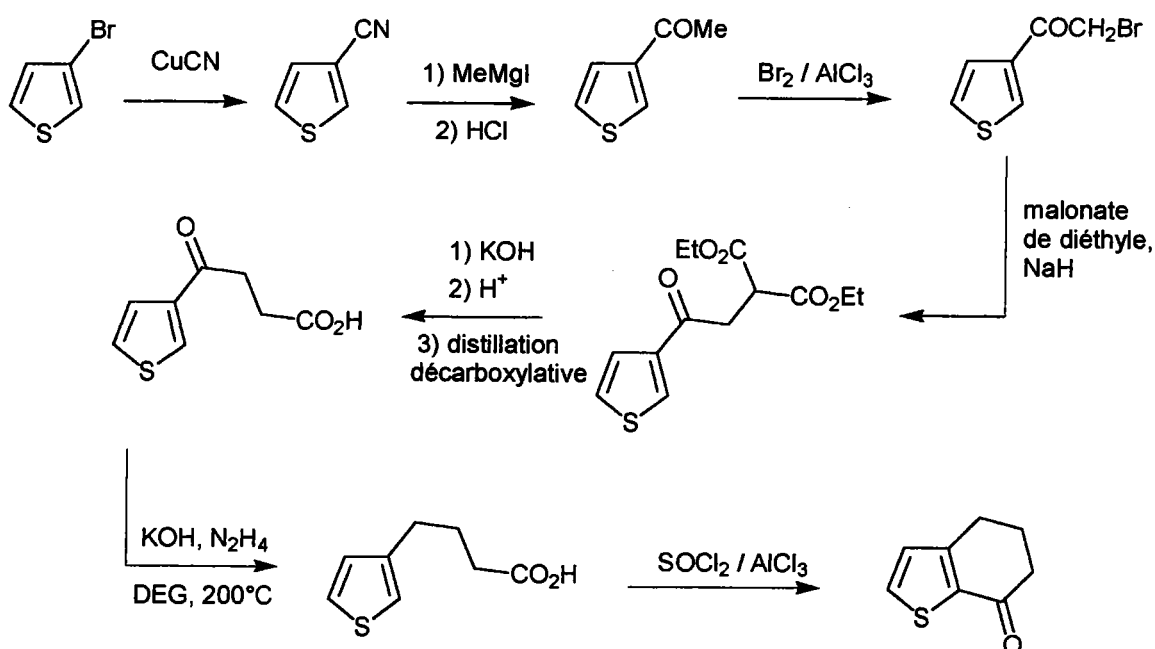


Schéma 23

Une seconde voie de synthèse a été mise au point au sein de notre laboratoire par Cagniant²⁹ ; cette fois-ci la 4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophèn-7-one est synthétisée à partir du 3-bromométhylthiophène obtenu par une bromation radicalaire³⁰ (cf. schéma 24).

28) D.W.H. Mac Dowell, J.D. Greenwood *J. Het. Chem.* **1965**, *2*, 44

29a) P. Cagniant, G. Merle, D. Cagniant *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 308

29b) P. Cagniant, G. Merle, D. Cagniant *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 322

30) E. Campagne, W.M. Le Suer *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1555

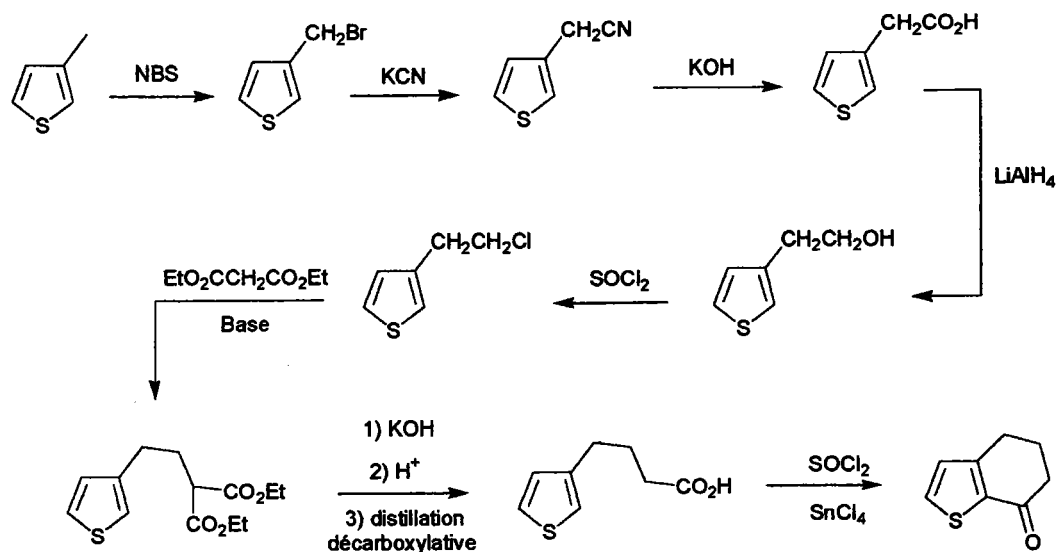


Schéma 24

2-1-4) Synthèse de la 4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophén-7-one **10**

Pour notre part, nous sommes partis du 2-(3'-thiényl)-éthanol pour accéder à la cétone voulue en limitant le nombre d'étapes (une voie similaire à la nôtre a été décrite par De³¹ en 1996). L'alcool est traité par le chlorure de thionyle pour conduire au dérivé chloré **7** ; celui-ci est alors condensé avec le sel de sodium du malonate de diméthyle pour former le composé **8**. La saponification du diester, suivie d'une distillation décarboxylative du diacide formé conduit à l'acide 4-(3'-thiényl)-butanoïque **9**. Ce dernier est transformé en chlorure d'acyle au moyen du chlorure de thionyle puis cyclisé pour donner la cétone **10** attendue avec un rendement global de 24%.

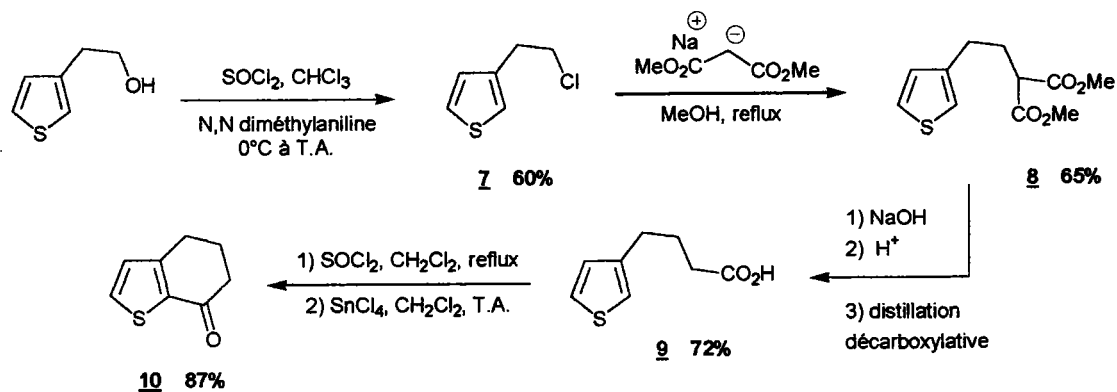


Schéma 25

31) S.S. Samanta, S. Mukherjee, A. De *J. Chem. Res.* 1996 (S), 128, (M), 0785

2-2) Les " 6,7-dihydro-5H-benzo[b]furan-4-ones "

2-2-1) Etude bibliographique

Là encore, deux types de synthèse peuvent être envisagés : construction du furane ou au contraire construction du cycle à six chaînons. Ces voies de synthèse ont été toutes deux décrites dans la littérature. La première a été largement développée et modifiée, depuis les années 60 jusqu'à nos jours³² (cf. schéma 26). La seconde voie a quant à elle été décrite pour la première fois en 1986 par Walsch³³ (cf. schéma 27).

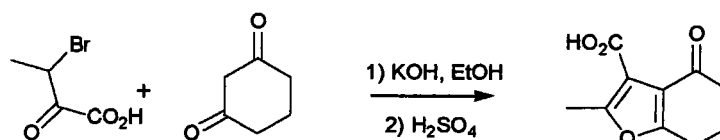
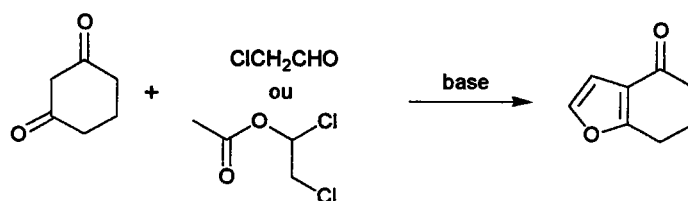
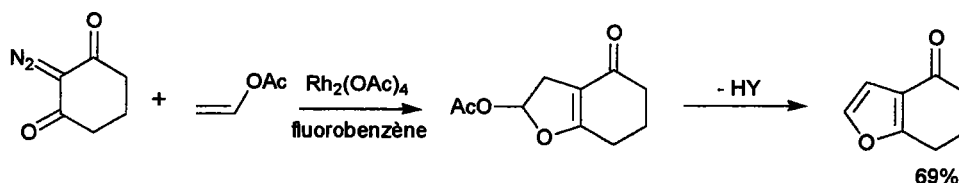
Méthode de Stetter et Lauterbach^{32a}Méthode de Feist-Benary appliquée aux dicétones^{32b}Méthode de Pirrung^{32c}

Schéma 26

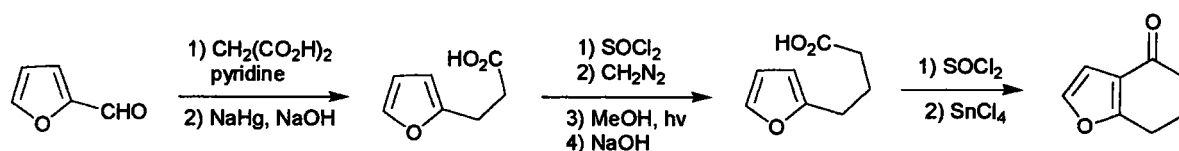


Schéma 27

32a) H. Stetter, R. Lauterbach *Chem. Ber.* **1960**, *3*, 60332b) E. Bisagni, J.P. Marquet, J. André-Louisfert, A. Cheutin, F. Feinte *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, *8*, 279632c) M.C. Pirrung, Y. R. Lee *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(34)*, 623133) E. J. Walsch, G. B. Stone *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27(10)*, 1127

2-2-2) Synthèse à partir des cyclohexan-1,3-diones

Parmi les différentes méthodes de synthèse qui s'offraient à nous, nous avons choisi de mettre en œuvre la méthode dite de Feist-Benary. Celle-ci nous a permis d'obtenir les cétones voulues **11a** et **11b** en une seule étape avec des rendements satisfaisants et en quantités suffisantes pour nos futurs essais.

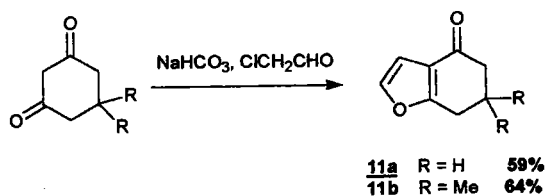


Schéma 28

3 - Les cétones incluses dans un cycle à 7 chaînons3-1) La 3,4-dihydro-2H-benzo[*b*]oxépin-5-one (ou homochroman-5-one)

3-1-1) Etude bibliographique

Dann et Dietrich³⁴ ont préparé diverses homochroman-5-ones par cyclisation d'acides γ -aryloxybutyriques. Les rendements, corrects lorsque ces acides portent un substituant en para de l'oxygène, deviennent très faibles lorsque cette position est libre. Fontaine³⁵ s'est quant à lui essentiellement intéressé à l'homochroman-5-one. Après avoir étudié plusieurs voies de synthèse et travaillé sur les conditions de cyclisation de l'acide phénoxybutyrique, il a finalement mis au point le protocole suivant :

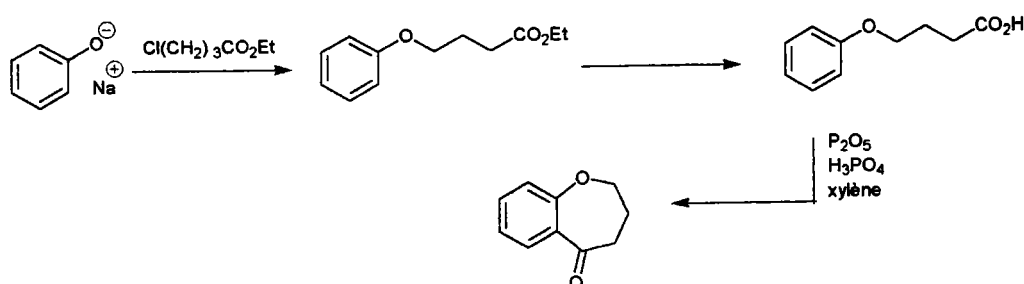


Schéma 29

34) O. Dann, W. Dietrich *Ann. Chem.* 1954, 3835) G. Fontaine *Ann. Chim.* 1968, 3(3), 179

3-1-2) Synthèse de la 3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxépin-5-one **14**

Nous avons fait réagir le phénol sur le 4-bromobutyrate d'éthyle en présence de carbonate de potassium. Après saponification du composé **12**, l'acide phénoxybutyrique **13** est cyclisé via un chlorure d'acyle. L'homochroman-5-one **14** a ainsi été synthétisée en trois étapes à partir du phénol avec un rendement global de 52%.

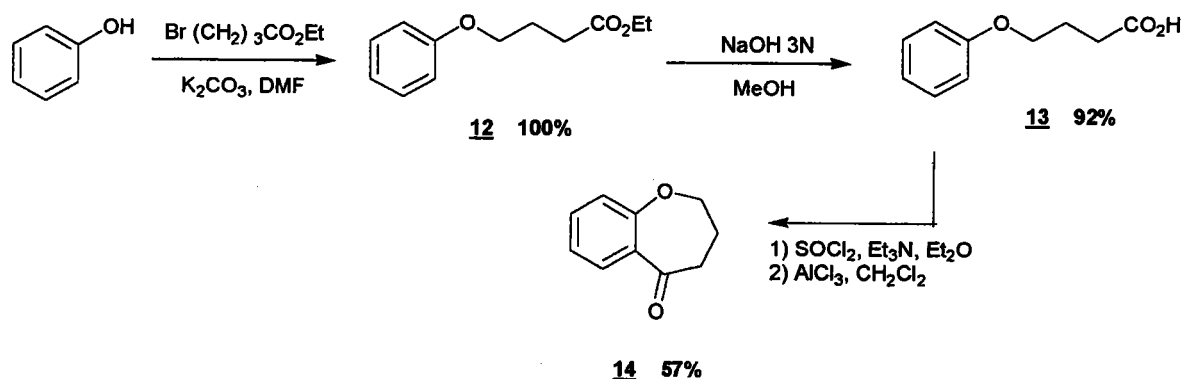


Schéma 30

3-2) La 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiépin-5-one (homothiochroman-5-one)

3-2-1) Etude bibliographique

Cette cétone a été synthétisée pour la première fois au laboratoire par Cagniant³⁶ en 1946 selon le schéma réactionnel suivant :

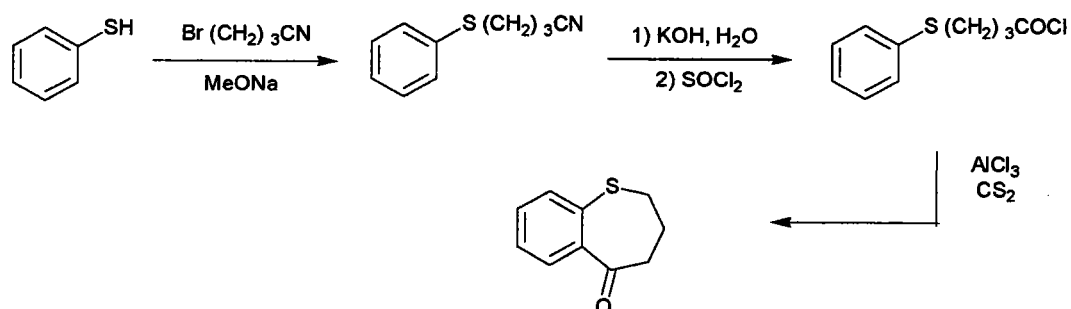
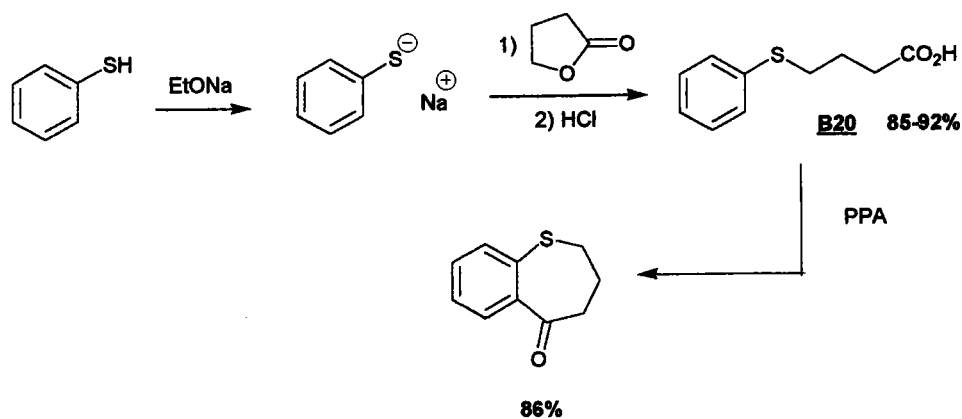


Schéma 31

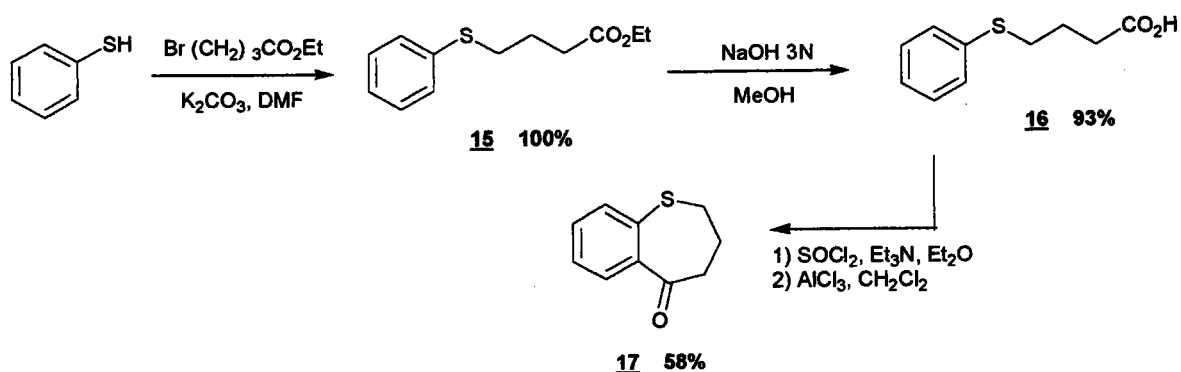
36) P. Cagniant, A. Deluzarche *Compt. Rend.* **1946**, 223, 677

Cette voie de synthèse a été modifiée en 1961 par Traynelis et Love³⁷; l'acide γ -phénylmercaptobutyrique **B20** est alors obtenu par une méthode dérivée de Reppe³⁸ par action du thiophénolate de sodium sur la γ -butyrolactone. Cet acide est ensuite cyclisé grâce au PPA.



3-2-2) Synthèse de la 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiépine-5-one **17**

Pour notre part, nous avons utilisé une méthode dérivée de celle mise au point par Cagniant. Par analogie avec l'homochroman-5-one précédemment synthétisée, nous avons fait réagir le thiophénol sur le 4-bromobutyrate d'éthyle; l'ester est ensuite saponifié et l'acide obtenu est cyclisé. La 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiépine-5-one **17** est obtenue avec un rendement global de 54% à l'issue de ces trois étapes.



37) V.J. Traynelis, R.F. Love *J. Org. Chem.* **1961**, *26*(8), 2728

38) W. Reppe *Ann.* **1955**, *596*, 194

Conclusion

Nous avons synthétisé divers "produits de départ" avec des rendements globaux compris entre 24 et 64%. Nous disposons à présent de plusieurs cétones à fonctionnaliser en vue des couplages ; nous utiliserons également plusieurs autres dérivés commerciaux.

Chapitre 3 :

SYNTHESE DES CETONES BICYCLIQUES

- Partie expérimentale 1 -

Généralités

✓ Températures de fusion et d'ébullition

Les points de fusion (Pf) exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$) sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

Les températures d'ébullition ($E_{b_{\text{pression}}}$) sont données en degré celsius sous une pression exprimée en millimètres de mercure.

✓ Spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.)

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H), du carbone (RMN ^{13}C) et du phosphore (RMN ^{31}P) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 250.

Les solvants utilisés (CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$) sont indiqués entre parenthèses.

Les déplacements chimiques (δ_{H} , δ_{C} , δ_{P}) sont exprimés en parties par million (ppm).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s : singulet

sl : singulet large

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet

✓ Spectres de masse

Les spectres de masse sont réalisés sur un appareil Hewlett-Packard 5971 A en impact électronique 70 eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire.

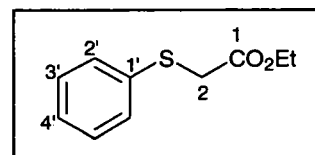
Synthèse de la 2,6-dihydro-benzo[b]thiophèn-3-one 3

Phénylthioacétate d'éthyle 1

A une solution de 7,71 g (70 mmol - 1 éq.) de thiophénol dans 80 mL d'acétonitrile sont additionnés 7,65 mL (69 mmol - 1 éq.) de bromoacétate d'éthyle puis 10,6 g (77 mmol - 1,1 éq.) de carbonate de potassium; le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 48 heures à température ambiante. Verser sur un mélange eau/glace puis extraire avec 3 x 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer le solvant ; l'huile obtenue est utilisée sans purification supplémentaire.

Rdt = 89 %

Aspect : huile brun clair



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,23 (t, CH₃, J=7,3Hz) ; 3,64 (s, CH₂S) ; 4,17 (q, CH₂O, J=7,2Hz) ; 7,23 à 7,34 (m, 3H) ; 7,40 à 7,44 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 14,04 (CH₃) ; 36,76 (CH₂S) ; 61,47 (CH₂O) ; 126,94 (CH, C_{4'}) ; 128,98 (CH, C_{2'}) ; 130,05 (CH, C_{3'}) ; 135,03 (C_{1'}) ; 169,62 (CO₂)

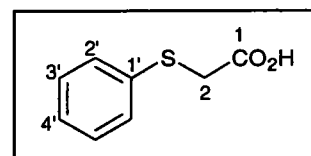
Acide phénylthioacétique 2

Le phénylthioacétate d'éthyle 1 (12,25 g - 61 mmoles) est saponifié par 2 équivalents de soude dans 90 mL d'éthanol et 30 mL d'eau. Laisser deux heures à reflux. Décomposer sur un mélange eau/glace puis acidifier avec HCl concentré. Extraire au dichlorométhane puis sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer.

Rdt = 96 %

Aspect : solide incolore

Pf : 64°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,68 (s, CH₂S) ; 7,25 à 7,35 (m, 3H) ; 7,41 à 7,45 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 36,60 (CH₂S) ; 127,26 (CH, C_{4'}) ; 129,16 (CH, C_{2'}) ; 130,13 (CH, C_{3'}) ; 134,54 (C_{1'}) ; 175,07 (CO₂H)

2,3-dihydro-benzo[b]thiophèn-3-one **3**

Formation du chlorure d'acyle :

Dissoudre 9,5 g (56 mmol - 1 éq.) d'acide phénylacétique **2** dans 100 mL de dichlorométhane puis additionner 6 mL (84 mmol - 1,5 éq.) de chlorure de thionyle. Chauffer au reflux pendant deux heures puis évaporer le solvant et l'excès de chlorure de thionyle.

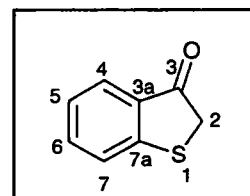
Cyclisation :

A une suspension de 22,5 g (169 mmol - 3 éq.) de chlorure d'aluminium dans 50 mL de dichlorométhane maintenue à 0°C, additionner goutte à goutte le chlorure d'acyle précédent dilué dans 50 mL de dichlorométhane. Laisser sous agitation une nuit à température ambiante. Verser sur un mélange eau/glace puis extraire au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de NaHCO₃ 10% puis avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer.

Rendement : 60 %

Aspect : solide rose

Pf : 70°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,80 (s, CH₂S) ; 7,22 (dd, H₅, J=6,8 et 7,5Hz) ; 7,43 (d, H₇, J=8,0Hz) ; 7,56 (ddd, H₆, J=8,0 et 7,2 et 1,1Hz) ; 7,78 (d, H₄, J=8,0Hz)

Synthèse de la 6,7-dihydro-5H-benzo[b]thiophèn-4-one 6

Acide 4-oxo-4-(2'-thiényl)-butanoïque 4

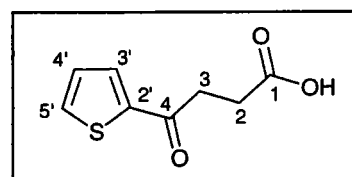
Réaliser une suspension de 40 g (0,4 mole - 1 éq.) d'anhydride succinique dans 600 mL de dichlorométhane. Refroidir cette solution à -5°C puis additionner par portions 107 g (0,8 mole - 2 éq.) de chlorure d'aluminium de telle manière que la température reste inférieure à 0°C . Une fois l'addition terminée, laisser sous agitation pendant 30 minutes puis additionner 33 mL (0,398 mole - 1 éq.) de thiophène dilué dans 300 mL de dichlorométhane. Laisser sous agitation 30 minutes à 0°C puis 30 minutes à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé doucement sur un mélange de 600 g de glace et 260 mL d'acide chlorhydrique concentré. Ajouter alors 200 mL de dichlorométhane et extraire. La phase organique est lavée deux fois avec 100 mL d'eau afin d'éliminer les sels d'aluminium puis avec 400 mL d'une solution de soude 3N. La phase organique est à nouveau lavée deux fois avec 50 mL d'eau et les phases aqueuses sont réunies et acidifiées à froid jusqu'à apparition d'un précipité. Ce dernier est filtré sous vide et lavé plusieurs fois à l'eau. L'acide 4-oxo-4-(2'-thiényl)-butanoïque est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 72%

Aspect : cristaux blancs

Pf : 120°C

Pf (lit²⁴) : $118-120^{\circ}\text{C}$



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,81 (t, 2H_2 , $J=6,6$ Hz) ; 3,27 (t, 2H_3 , $J=6,6$ Hz) ; 4,63 (sl, OH) ; 7,14 (dd, $\text{H}_{4'}$, $J=3,9$ et 4,8 Hz) ; 7,65 (dd, $\text{H}_{5'}$, $J=0,9$ et 4,8 Hz) ; 7,77 (dd, $\text{H}_{3'}$, $J=0,9$ et 3,9 Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 27,88 (CH_2 , C_2) ; 33,71 (CH_2 , C_3) ; 128,11 (CH, $\text{C}_{4'}$) ; 132,02 (CH, $\text{C}_{3'}$) ; 133,10 (CH, $\text{C}_{5'}$) ; 138,25 ($\text{C}_{2'}$) ; 174,06 (CO_2H) ; 190,84 (CO)

IR : 1660 cm^{-1} (TF, C=O cétone) ; 1700 cm^{-1} (TF, C=O acide) ; 2800 à 3300 cm^{-1} (m, large, OH acide)

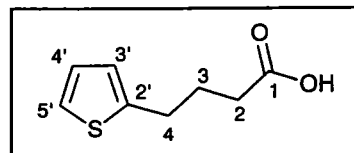
Acide 4-(2'-thiényl)-butanoïque 5

Dissoudre à chaud 49 g (0,87 mole) de potasse dans 460 mL de diéthylène glycol. Une fois que tout est solubilisé, laisser revenir le milieu réactionnel à température ambiante puis additionner par portions 51 g (0,277 mole) du dérivé 4. Laisser agiter pendant 15 minutes puis additionner en une seule fois 19 mL (0,597 mole) d'hydrate d'hydrazine. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 185°C pendant trois heures, l'eau formée étant éliminée au fur et à mesure à l'aide d'un dean-stark. Une fois revenu à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur un mélange de 270 g de glace et 180 mL d'acide chlorhydrique concentré. Après extraction à l'éther (3 x 110 mL), les phases organiques ainsi recueillies sont lavées avec une solution saline (2 x 95 mL) puis avec de l'eau (2 x 50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée pour donner une huile orangée. Sa distillation conduit à un liquide jaune pâle avec un rendement de 70%.

Aspect : huile jaune pâle

Eb_{0,3} : 123 °C

Eb_{1,5} (lit²⁴) : 130-135°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,01 (m, 2H₃) ; 2,44 (t, 2H₂, J= 7,4 Hz) ; 2,92 (t, 2H₄, J= 7,4 Hz) ; 6,82 (dd, H_{3'}, J= 3,7 et 0,9 Hz) ; 6,94 (dd, H_{4'}, J=3,6 et 3,5 Hz) ; 7,15 (dd, H_{5'}, J=4,5 et 1,1 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 26,45 (CH₂) ; 28,93 (CH₂) ; 33,03 (CH₂, C₂) ; 123,26 (CH, C_{5'}) ; 124,57 (CH, C_{3'}) ; 126,75 (CH, C_{4'}) ; 143,78 (C_{2'}) ; 179,74 (CO₂H)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 170 (30) ; 110 (94) ; 97 (100) ; 45 (20)

IR : 1710 cm⁻¹ (TF, C=O acide) ; 2600 à 3200 cm⁻¹ (m, OH acide)

6,7-dihydro-5H-benzo[b]thiophèn-4-one **6**

Formation du chlorure d'acyle :

Additionner le chlorure de thionyle (15,7 mL - 0,22 mol) à une solution contenant l'acide 4'-(2-thiényl)-butanoïque (34 g - 0,2 mol) dans 900 mL de chloroforme. Porter deux heures à reflux puis évaporer le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite.

Cyclisation :

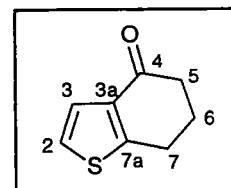
L'huile résultante est coulée goutte à goutte sur une solution de tétrachlorure d'étain (80 g - 0,3 mol) dans 500 mL de dichlorométhane à température ambiante. Agiter quatre heures et verser le mélange réactionnel sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N à 0°C. Extraire au dichlorométhane (3 x 500 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution de soude 1N (500 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (500 mL), séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous vide.

Rendement : 55 %

Aspect : solide incolore

Pf : 36°C

Pf (lit²⁴) : 35,5-37°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,22 (m, 2H₆) ; 2,57 (t, 2H, J=6,5 Hz) ; 3,04 (t, 2H, J=6,1 Hz) ; 7,06 (d, 1H, J=5,2Hz) ; 7,40 (d, 1H, J=5,2Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,53 (CH₂) ; 25,45 (CH₂) ; 37,84 (CH₂) ; 124,81 (CH, C₂) ; 126,75 (CH, C₃) ; 137,17 (C_{3a}) ; 155,77 (C_{7a}) ; 193,16 (CO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 152 (69) ; 124 (100) ; 96 (70)

IR : 1675 cm⁻¹ (TF, C=O)

Synthèse de la 4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophèn-7-one 10

1-Chloro-2-(3'-thiényl) éthane 7

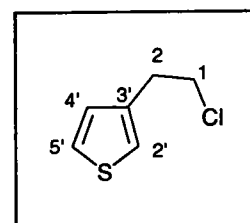
A une solution de 10 g (75 mmoles) de 2-(3'-thiényl)-éthanol et 13,6 g (113 mmoles) de N,N-diméthylaniline dans 150 mL de chloroforme à 0°C, additionner goutte à goutte 6,45 mL (90 mmoles) de chlorure de thionyle. L'addition terminée, porter une heure au reflux. Revenir à température ambiante puis hydrolyser. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N puis avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer. Le résidu est purifié par distillation.

Rendement : 60%

Aspect : huile incolore

Eb₃ : 65-67°C

Eb₁₇ : 95°C (lit)



RMN ¹H (CDCl₃) : (60 MHz)

δ_H 3,1 (m, 2H₂) ; 3,6 (m, 2H₁) ; 7,0 (m, 2H) ; 7,3 (m, 1H)

2-carboxylate de méthyle-4-(3'-thiényl)-butanoate de méthyle 8

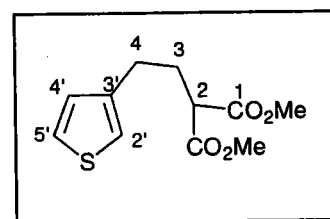
Additionner goutte à goutte 6,6 g (50 mmoles) de malonate de méthyle à une solution de méthanoate de sodium fraîchement préparée à partir de 1,15 g (0,05 at.-g) de sodium dans 100 mL de méthanol. Porter une heure à reflux puis revenir à température ambiante. Additionner goutte à goutte 6,8 g (46,5 mmoles) de 1-chloro-2-(3'-thiényl) éthane 7. Laisser 12 heures au reflux puis concentrer le milieu réactionnel sous vide. Le sel résultant est versé sur 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. Extraire la phase aqueuse à l'éther (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. L'huile obtenue est distillée.

Rdt = 65 %

Aspect : huile incolore

Eb₃ : 120-125°C

Eb₁₆ : 186°C (lit)



RMN ¹H (CDCl₃) : (60 MHz)

δ_H 2,2 (m, 2H₃) ; 2,7 (m, 2H₄) ; 3,5 (t, H₂, J=6,5Hz) ; 3,9 (s, 6H, 2 OCH₃) ; 7,0 (m, 2H) ; 7,3 (m, 1H)

Acide 4-(3'-thiényl)-butanoïque **9**

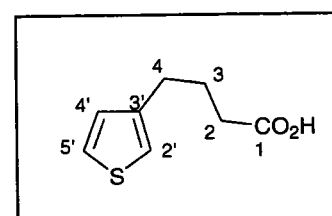
Une solution de 2 g (50 mmoles) d'hydroxyde de sodium et 5 g (20 mmoles) du dérivé **8** dans 7 mL d'eau et 30 mL d'éthanol est maintenue au reflux pendant 4 heures. Revenir à température ambiante et concentrer sous vide le milieu réactionnel. Verser sur 75 mL d'eau et acidifier jusque pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Extraire à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur sulfate de sodium. Filtrer et évaporer. Le résidu est chauffé sous vide pour conduire au composé **9** attendu par distillation décarboxylative de l'intermédiaire diacide.

Rdt = 72 %

Aspect : huile incolore

Eb₁₈ : 171°C

Eb₁₈ (lit^{29a}) : 175°C



RMN ¹H (CDCl₃) : (60 MHz)

δ_H 2,4 (m, 6H, 3CH₂) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,3 (m, 1H)

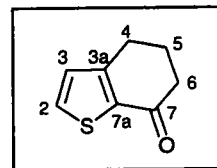
4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophèn-7-one 10

Additionner le chlorure de thionyle (1,6 mL - 22 mmoles) à une solution contenant l'acide 4-(3'-thiényl)-butanoïque 9 (3,4 g - 20 mmoles) dans 90 mL de chloroforme. Porter deux heures à reflux puis évaporer le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. L'huile résultante est coulée goutte à goutte sur une solution de tétrachlorure d'étain (8 g - 30 mmoles) dans 50 mL de dichlorométhane à température ambiante. Agiter quatre heures et verser le mélange réactionnel sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N à 0°C. Extraire au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution aqueuse de soude 1N (50 mL) et une solution de chlorure de sodium (50 mL), séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous vide.

Rendement : 87%

Aspect : solide incolore

Pf : 39°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,18 (m, 2H₅) ; 2,62 (t, 2H₄, J=6,1 Hz) ; 2,88 (t, 2H₆, J=6,1 Hz) ; 6,97 (d, H₃, J=4,9Hz) ; 7,61 (d, H₂, J=4,9Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,33 (CH₂) ; 25,94 (CH₂) ; 38,17 (CH₂) ; 124,13 (CH) ; 133,63 (CH) ; 145,17 (C) ; 152,54 (C) ; 192,13 (CO)

Synthèse des 6,7-dihydro-5H-benzofuran-4-ones 11a et 11b

Réaliser une solution de 10 g (0,12 mol) d'hydrogénocarbonate de sodium dans 80 mL d'eau et la refroidir à 0°C. Additionner alors 20 mL de chloroacétaldéhyde à 40 % dans l'eau puis additionner par petites portions 0,1 mole de dicétone en solution dans 90 mL d'eau de telle sorte que la température reste inférieure à 5°C. Laisser sous agitation à température ambiante toute la nuit puis additionner 100 mL d'acétate d'éthyle et acidifier jusque pH=1 avec H₂SO₄ concentré. Laisser sous agitation une heure puis séparer la phase organique. La laver avec une solution saturée en K₂CO₃ puis la sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer.

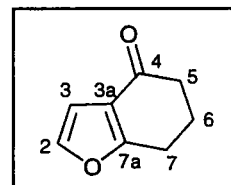
6,7-dihydro-5H-benzo[*b*]furan-4-one 11a

Ce composé est obtenu avec un rendement de 59% à partir de la 1,3-cyclohexanedione.

Aspect : huile incolore

Eb_{0,2} : 60°C

Eb₁₆ (lit^{32b}) : 115-118°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,21 (m, 2H₆) ; 2,51 (t, 2H, J=6,5 Hz) ; 2,88 (t, 2H, J=6,3 Hz) ; 6,67 (d, H₃, J=1,9 Hz) ; 7,32 (d, H₂, J=1,9 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 22,63 (CH₂, C₆) ; 23,34 (CH₂, C₇) ; 37,68 (CH₂, C₅) ; 106,47 (CH, C₃) ; 121,14 (C_{3a}) ; 142,55 (CH, C₂) ; 167,07 (C_{7a}) ; 194,45 (CO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 136 (12) ; 108 (100) ; 80 (82) ; 52 (28)

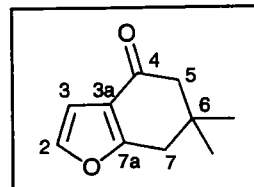
IR : 1685 cm⁻¹ (TF, C=O)

6,6-diméthyl-6,7-dihydro-5H-benzo[b]furan-4-one 11b

Ce composé est obtenu avec un rendement de 64% à partir de la dimédone.

Aspect : huile jaune pâle

E_b0,3 : 52°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,13 (s, 6H, 2CH₃) ; 2,37 (s, 2H) ; 2,74 (s, 2H) ; 6,66 (d, H₃, J=1,6Hz) ; 7,32 (d, H₂, J=1,6Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 28,53 (CH₃) ; 35,26 (C₆) ; 37,36 (CH₂, C₇) ; 52,07 (CH₂, C₅) ; 106,29 (CH, C₃) ; 119,88 (C_{3a}) ; 142,87 (CH, C₂) ; 166,26 (C_{7a}) ; 193,87 (CO)

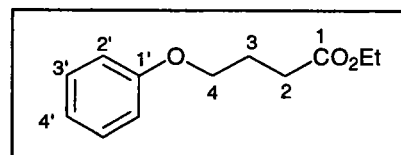
GC-MS : m/z (intensité relative) : 164 (23) ; 149 (4) ; 108 (100) ; 80 (39)

Synthèse de l'homochroman-5-one 14

4-Phénoxybutyrate d'éthyle 12

Un mélange de 19,7 g (0,209 mole - 1 éq.) de phénol, 44,93 g (0,230 mole - 1,1 éq.) de 4-bromobutyrate d'éthyle et 57,86 g (0,418 mole - 2 éq.) de K₂CO₃ dans 85 mL de DMF est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Verser sur un grand volume d'eau puis extraire à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de NaHCO₃ 5% puis à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer. Ce traitement conduit à un liquide jaune avec un rendement quantitatif ; ce composé sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Aspect : liquide jaune



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,26 (t, 3H, $J=6,8\text{Hz}$) ; 2,12 (m, 2H₃) ; 2,53 (t, 2H₂, $J=7,1\text{ Hz}$) ; 4,01 (t, 2H₄, $J=6,1\text{ Hz}$) ; 4,15 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, $J=6,8\text{ Hz}$) ; 6,83 à 6,97 (m, 3H=2H₂+H₄) ; 7,25 à 7,31 (m, 2H₃)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 14,19 (CH₃) ; 24,69 (CH₂, C₃) ; 30,85 (CH₂, C₂) ; 60,41 (CH₂OCO) ; 66,63 (CH₂, C₄) ; 114,51 (CH, C_{2'}) ; 120,71 (CH, C_{4'}) ; 129,42 (CH, C_{3'}) ; 158,83 (C_{1'}) ; 173,27 (CO₂)

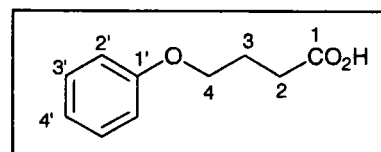
GC-MS : m/z (intensité relative) : 208 (8) ; 163 (26) ; 115 (78) ; 87 (100)

Acide 4-phénoxybutyrique **13**

Additionner 210 mL d'une solution de soude 3N à une solution de 43,5 g (0,209 mole) de 4-phénoxybutyrate d'éthyle **12** dans 125 mL de méthanol. Porter au reflux pendant une heure puis laisser revenir à température ambiante. Laver le milieu réactionnel avec Et₂O puis acidifier avec HCl concentré. Extraire avec AcOEt puis réaliser un lavage à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Sécher les phases organiques réunies sur Na₂SO₄ puis filtrer et évaporer. 34,5 g d'un solide blanc sont obtenus (rendement = 92%). Ce composé sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Aspect : solide blanc

Pf : 56-57°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,08 à 2,18 (m, 2H₃) ; 2,61 (t, 2H₂, J=7,3Hz) ; 4,03 (t, 2H₄, J=6,1Hz) ; 6,82 à 6,98 (m, 3H=2H_{2'}+H_{4'}) ; 7,26 à 7,32 (m, 2H_{3'})

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,40 (CH₂, C₃) ; 30,51 (CH₂, C₂) ; 66,42 (CH₂, C₄) ; 114,50 (CH, C_{2'}) ; 120,82 (CH, C_{4'}) ; 129,45 (CH, C_{3'}) ; 158,74 (C_{1'}) ; 179,03 (CO₂)

3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxépin-5-one 14

Formation du chlorure d'acyle :

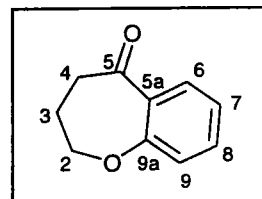
14,5 g (80 mmoles - 1 éq.) d'acide 4-phénoxybutyrique 13 sont dissous dans 150 mL d'éther distillé. Sont alors additionnés 8,14 g (80 mmoles - 1 éq.) de triéthylamine et 6,47 mL (96 mmoles - 1,2 éq.) de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est alors laissé au reflux pendant deux heures. Filtrer le chlorhydrate de triéthylamine puis évaporer le solvant et l'excès de chlorure de thionyle.

Cyclisation :

Additionner le chlorure d'acyle précédent dilué dans 100 mL de dichlorométhane à une suspension de 21,45 g (0,16 mole - 2 éq.) de chlorure d'aluminium dans 100 mL de dichlorométhane maintenue à 0°C. Laisser sous agitation une nuit à température ambiante puis verser sur un mélange d'eau et de glace. Extraire la phase aqueuse 3 fois à l'acétate d'éthyle puis laver les phases organiques réunies avec une solution de soude à 10%. Laver avec une solution de NaCl saturée. Sécher sur MgSO₄, filtrer et évaporer. 7,4 g de cétone sont obtenus.

Rendement : 57%

Aspect : huile jaune pâle



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,23 (m, 2H₃) ; 2,91 (t, 2H₄, J=6,8 Hz) ; 4,25 (t, 2H₂, J=6,6 Hz) ; 7,06 à 7,13 (m, 2H=H₇+H₉) ; 7,43 (ddd, 1H₈, J=7,6 7,6 et 1,8Hz) ; 7,78 (dd, 1H₆, J=7,8 et 1,8Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 26,37 (CH₂, C₃) ; 40,66 (CH₂, C₄) ; 72,85 (CH₂, C₂) ; 120,81 (CH, C₉) ; 122,78 (CH, C₇) ; 129,13 (C_{5a}) ; 129,54 (CH, C₆) ; 133,74 (CH, C₈) ; 162,06 (C_{9a}) ; 200,67 (CO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 162 (100) ; 131 (32) ; 92 (54)

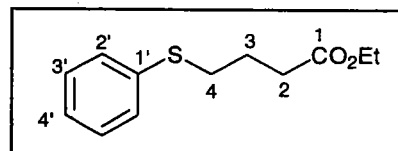
Synthèse de l'homothiochroman-5-one 17

*Les modes opératoires sont identiques à ceux décrits
pour la synthèse de l'homochroman-5-one*

4-Phénylmercaptobutyrate d'éthyle 15

Rendement : 100%

Aspect : liquide jaune

**RMN ¹H (CDCl₃) :**

δ_H 1,24 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,89 à 2,04 (m, 2H₃) ; 2,45 (t, 2H₂, J=7,3 Hz) ; 2,96 (t, 2H₄, J=7,0 Hz) ; 4,13 (q, 2H, CH₃CH₂OCO, J=7,3 Hz) ; 7,18 (dd, H_{4'}, J=6,7 et 1,6Hz) ; 7,24 à 7,36 (m, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 13,99 (CH₃) ; 24,23 (CH₂, C₃) ; 32,69 (CH₂) ; 32,76 (CH₂) ; 60,11 (CH₂OCO) ; 125,78 (CH) ; 128,68 (CH) ; 129,10 (CH) ; 136,00 (C_{1'}) ; 172,59 (CO₂)

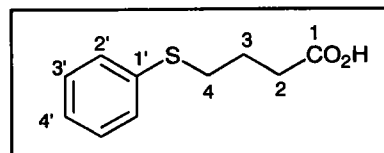
GC-MS : m/z (intensité relative) : 224 (35) ; 179 (30) ; 115 (68) ; 87 (100)

Acide 4-phénylmercaptobutyrique 16

Rendement : 93%

Aspect : solide blanc

Pf : 61°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,93 à 1,99 (m, 2H₃) ; 2,53 (t, 2H₂, J=7,2Hz) ; 2,98 (t, 2H₄, J=6,9Hz) ; 7,20 (dd, H_{4'}, J=6,3 et 1,9Hz) ; 7,26 à 7,37 (m, 4H)

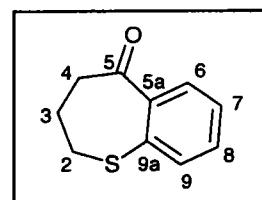
RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,00 (CH₂, C₃) ; 32,51 (CH₂) ; 32,91 (CH₂) ; 126,13 (CH) ; 128,89 (CH) ; 129,48 (CH) ; 135,83 (C_{1'}) ; 178,95 (CO₂)

3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiépín-5-one 17

Rendement : 58%

Aspect : huile jaune pâle



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,28 (m, 2H₃) ; 2,97 (t, 2H₄, J=6,8 Hz) ; 3,04 (t, 2H₂, J=6,7 Hz) ; 7,20 à 7,35 (m, 2H) ; 7,45 (dd, 1H, J=7,6 et 1,3Hz) ; 7,83 (dd, 1H₆, J=7,6 et 1,7Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 29,83 (CH₂, C₃) ; 34,85 (CH₂, C₄) ; 40,11 (CH₂, C₂) ; 125,90 (CH) ; 130,15 (CH) ; 130,24 (CH) ; 130,86 (CH) ; 138,26 (C) ; 142,05 (C) ; 202,79 (CO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 178 (100) ; 150 (24) ; 131 (100)

Chapitre 4 :

FONCTIONNALISATION DES CETONES BICYCLIQUES EN VUE DES COUPLAGES

- Partie théorique 3 -

L'accès aux systèmes tétracycliques envisagés par une synthèse incluant une étape de couplage nécessite la fonctionnalisation du noyau B et notamment, l'introduction d'un groupe partant. Nous avons choisi d'étudier dans un premier temps la synthèse et la réactivité des β -chloroacroléines. En effet, ces dérivés permettent non seulement le couplage sur la position chlorée mais la présence du groupement formyle en position β permet également de nombreuses transformations, avec notamment la possibilité de l'oxyder en vue de cycliser. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à d'autres "substrats" possibles pour les réactions de couplage : les triflates et les phosphates vinyliques.

1- Les β -chloroacroléines

1-1) Réactif de Vilsmeier-Haack³⁹ et addition sur des cétones énolisables

En 1927, Vilsmeier et Haack⁴⁰ ont découvert que le réactif obtenu à partir de N-méthylformanilide et d'oxychlorure de phosphore, correspondant au sel **B21**, pouvait réagir avec la N,N-diméthylaniline pour donner le 4-N,N-diméthylaminobenzaldéhyde **B22**.

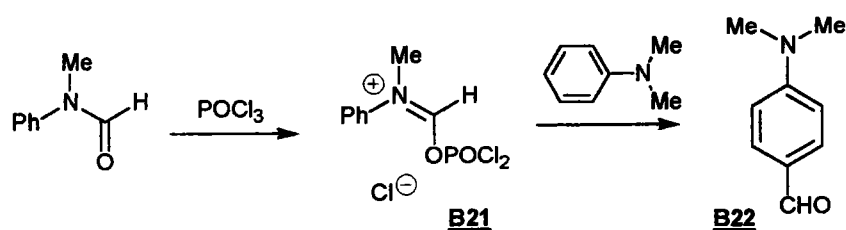


Schéma 34

L'utilisation croissante du réactif de Vilsmeier-Haack en synthèse s'est accompagnée d'un intérêt grandissant quant à la nature même du réactif. D'autres dérivés comme le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle ou des amides substitués ont été étudiés. Cependant, le réactif le plus utilisé est celui formé à partir de N,N-diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore. Il existe sous forme d'équilibre entre les sels d'iminium **B23** et **B24** (cf. schéma 35).

39) G. Jones, S.P. Stanforth *Organic Reactions* 1997, vol 49 John Wiley & Sons Inc

40) A. Vilsmeier, A. Haack *Chem. Ber.* 1927, 60, 119

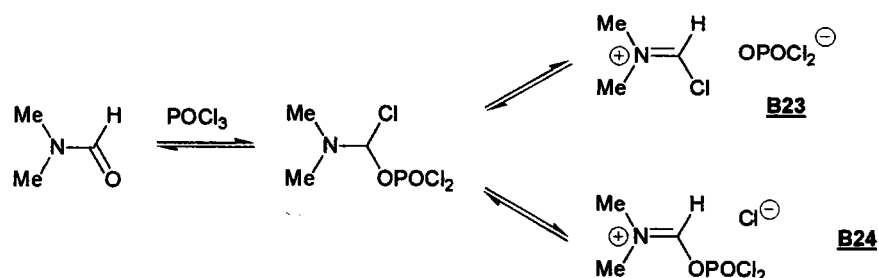


Schéma 35

Le sel d'iminium peut alors réagir sur un substrat pour donner le sel d'iminium **B25** qui est généralement hydrolysé pour conduire à l'aldéhyde **B26**.

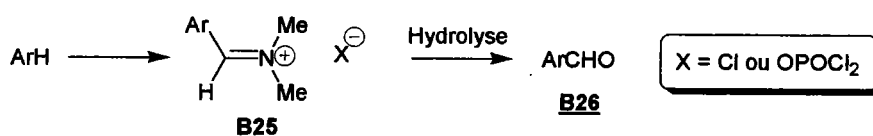


Schéma 36

Le réactif de Vilsmeier-Haack est relativement peu électrophile et requiert généralement des noyaux aromatiques activés. C'est pour cette raison qu'il a été particulièrement utilisé sur des hétérocycles π -excédentaires tels que furane, thiophène ou pyrrole. On peut cependant noter un autre grand champ d'application qui va nous intéresser plus particulièrement : l'utilisation du réactif de Vilsmeier-Haack sur des cétones énolisables. C'est en 1959 qu'Arnold et Zemlicka¹ ont décrit la synthèse de β -chloroacroléines à partir de cétones et du réactif de Vilsmeier-Haack. La réaction se déroule selon le mécanisme suivant (cf. schéma 37) :

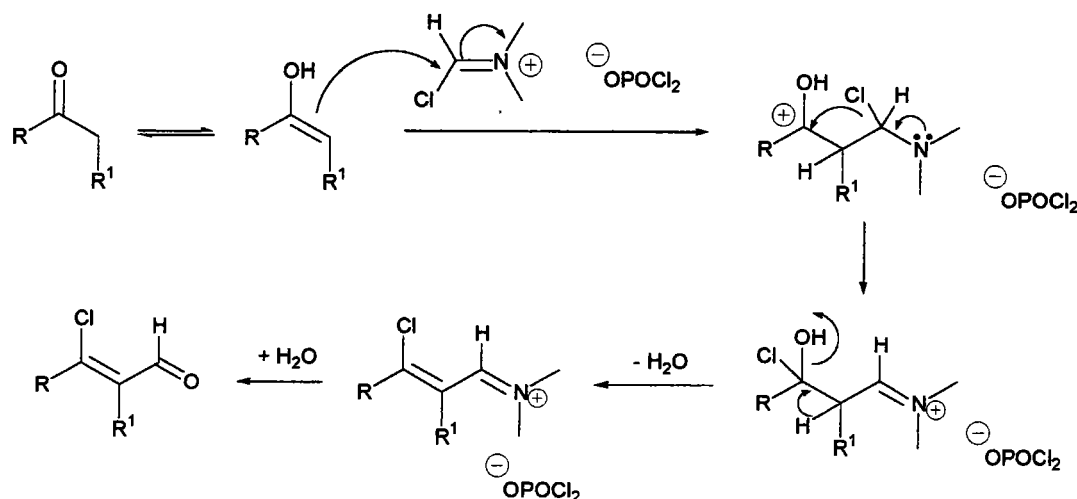


Schéma 37

1) Z. Arnold, J. Zemlicka *Czech. Chem. Commun.* 1959, 24, 2385

1-2) Application aux cétones bicycliques

Les cétones bicycliques précédemment synthétisées sont soumises à l'action du réactif de Vilsmeier-Haack (obtenu à partir de *N,N*-diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore) ; le milieu réactionnel est alors soit laissé une nuit à température ambiante, soit chauffé pendant quelques heures à 60-70°C.

Nous avons étudié différents types de cétones bicycliques avec notamment plusieurs dérivés de l' α -tétralone (composés **18-21**). Nous avons également fait varier le cycle aromatique (cycle A) ou introduit des hétéroatomes (S ou O) dans le cycle B.

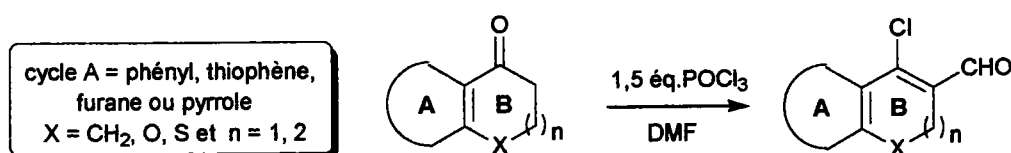
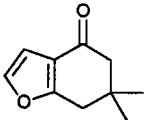
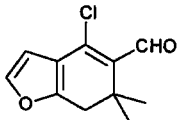
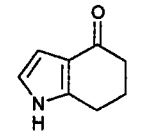
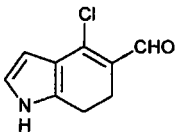
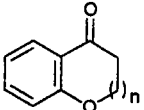
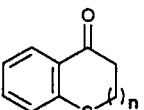


Schéma 38

Si la seconde modification change peu les rendements, la réactivité des cétones est par contre fortement modifiée selon le cycle aromatique voisin. Le tableau suivant regroupe les différents produits obtenus.

Cétone	β -chloroacroléine attendue	Numéro produit	Conditions de réaction	Rendement (%)
Com		R = H 18	4h à 60°C	95
		R = Me 19	1 nuit à T.A.	98
Com		R = 5,7-diMe 20	1 nuit à T.A.	96
		R = 6-OMe 21		45*
6		22	3h à 70°C	50*
10		23	3h à 70°C	62*

Cétone	β -chloroacroléine attendue	Numéro produit	Conditions de réaction	Rendement (%)
11b			*	Dégradation*
Com			24	0*
Com		n = 1 25	1 nuit à T.A.	96
14		n = 2 26		85
3		n = 0 27	4h à 70°C	56
Com		n = 1 28	1 nuit à T.A.	93
17		n = 2 29	1 nuit à T.A.	58

Com : cétone commerciale
* résultats expliqués dans la suite de ce chapitre

Tableau 1

1-2-1) Cas de la 6-méthoxy-1-tétralone

L'action du réactif de Vilsmeier-Haack sur la 6-méthoxy-1-tétralone durant une nuit à température ambiante conduit à un mélange de deux produits ; le dérivé β -chloroacroléinique attendu précipite dans le milieu lors de l'hydrolyse mais le rendement est modéré (seulement 45%). Une extraction du milieu réactionnel a permis de mettre en évidence la formation d'un second composé qui a été identifié comme étant le 1-chloro-6-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène **21b**.

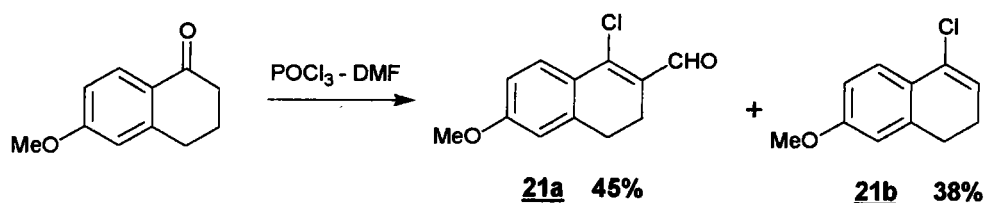


Schéma 39

Nous avons essayé d'expliquer la formation de ce composé secondaire (cf. schéma 40). Nous avons par la suite observé que ce type de produit secondaire est relativement fréquent dans les réactions de Vilsmeier-Haack-Arnold.

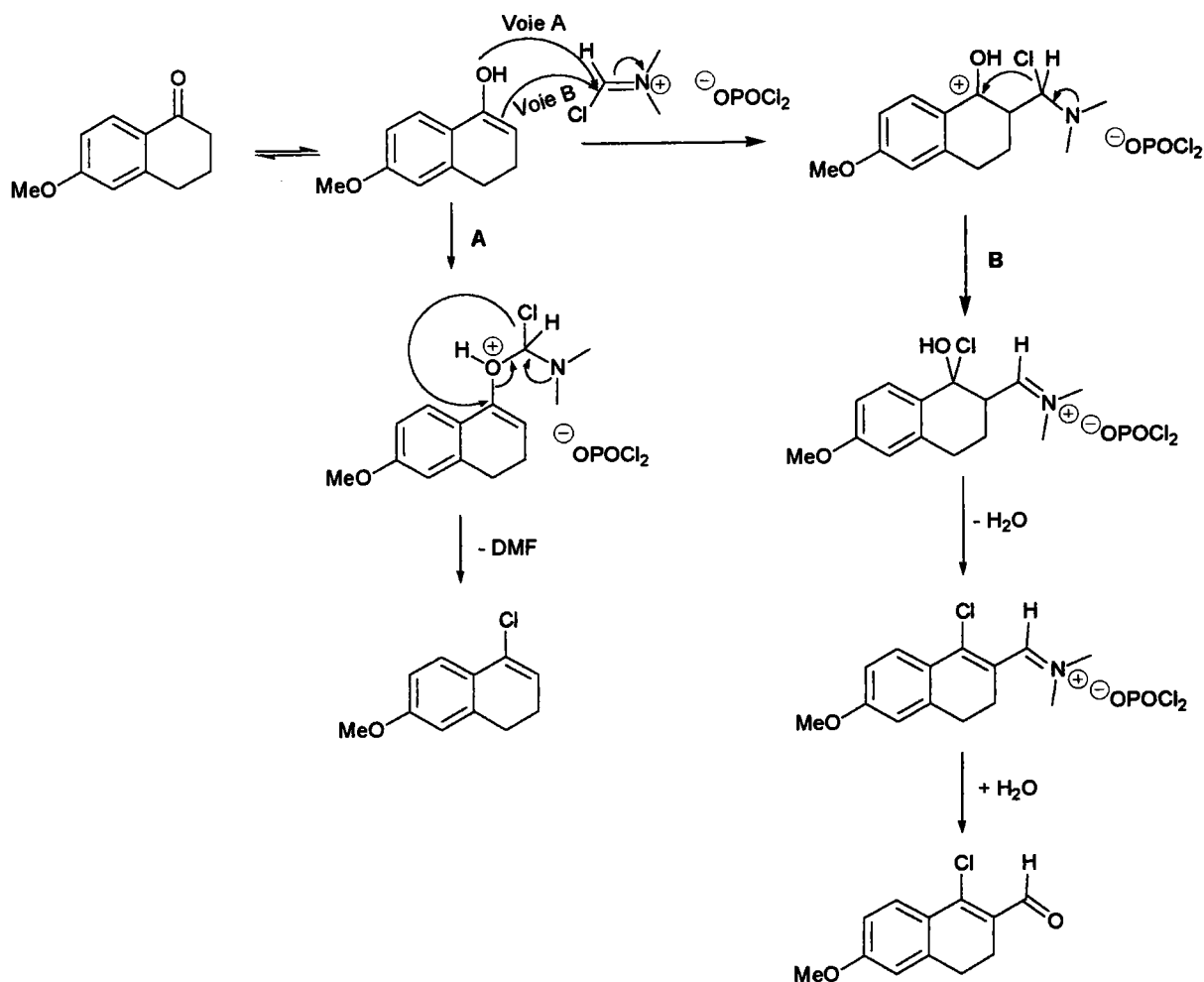


Schéma 40

1-2-2) Cas des 6,7-dihydro-5H-benzo[b]thiophène-4-one 6 et 4,5-dihydro-6H-benzo[b]thiophène-7-one 10

La réaction de Vilsmeier-Haack sur la 6,7-dihydro-5H-benzo[b]thiophène-4-one a été décrite en 1969 par Drewry et Scrowston⁴¹. Leur premier essai avec utilisation de N-méthylformanilide et oxychlorure de phosphore conduisait à un mélange de cinq produits avec seulement 5% du dérivé attendu.

1-2-3) Cas de la 6,6-diméthyl-6,7-dihydro-5H-benzo[b]furan-4-one **11a**

Le noyau furane a un caractère moins aromatique que le thiophène et risque donc d'être touché lors de la réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold. En effet, Jakobs⁴² a montré que deux produits se forment lors de l'addition du réactif de Vilsmeier-Haack sur la 6,7-dihydrobenzo[b]furan-4(5H)-one ; la proportion entre les composés **B27** et **B28** varie selon la température :

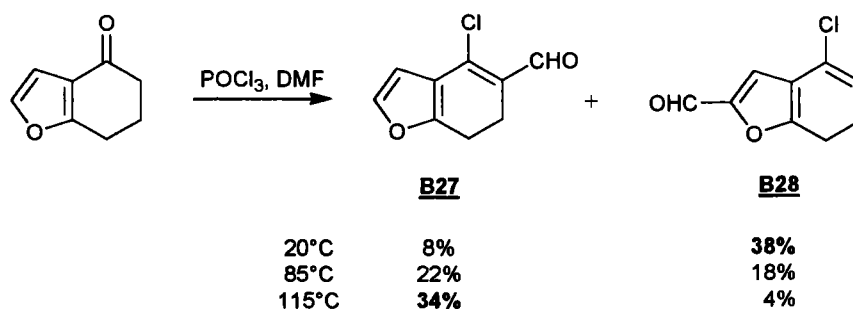


Schéma 43

L'utilisation de conditions identiques ne nous a cependant pas permis d'isoler la β -chloroacroléine voulue ; nous avons observé une dégradation importante lors de la purification par chromatographie sur silice. Les deux dérivés précédemment évoqués sont en effet instables à température ambiante mais peuvent être conservés en solution dans du benzène à -78°C .

Compte-tenu de ce manque de stabilité et de la difficulté à isoler la β -chloroacroléine, nous n'avons pas poursuivi nos efforts dans cette voie (cf. la synthèse des triflates au §2).

1-2-4) Cas de la 1,5,6,7-tétrahydro-4H-indol-4-one

Le pyrrole est le noyau le plus réactif des trois hétérocycles étudiés. De fait, l'action du réactif de Vilsmeier-Haack sur la 1,5,6,7-tétrahydro-4H-indol-4-one à 75°C conduit dans ce cas au seul produit résultant de la formylation du pyrrole (cf. schéma 44).

42) A. E. Jakobs, L. Christiaens *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4842

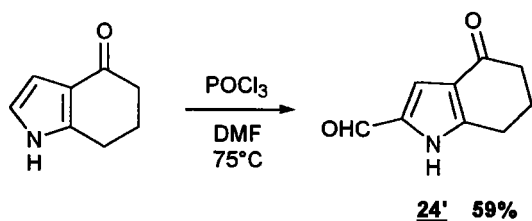


Schéma 44

1-2-5) Cas des chroman-4-one, thiochroman-4-one, homothio- et homochroman-5-ones

Les β -chloroacroléines correspondantes (composés **25**, **26**, **28** et **29**) sont obtenues avec des rendements satisfaisants (cf. tableau 1). Il est important de noter que les réactions ont été réalisées à température ambiante. En effet, à une température de 100°C, l'addition du réactif de Vilsmeier-Haack sur la chroman-4-one et la thiochroman-4-one conduit à des composés très différents (cf. schéma 45)⁴³.

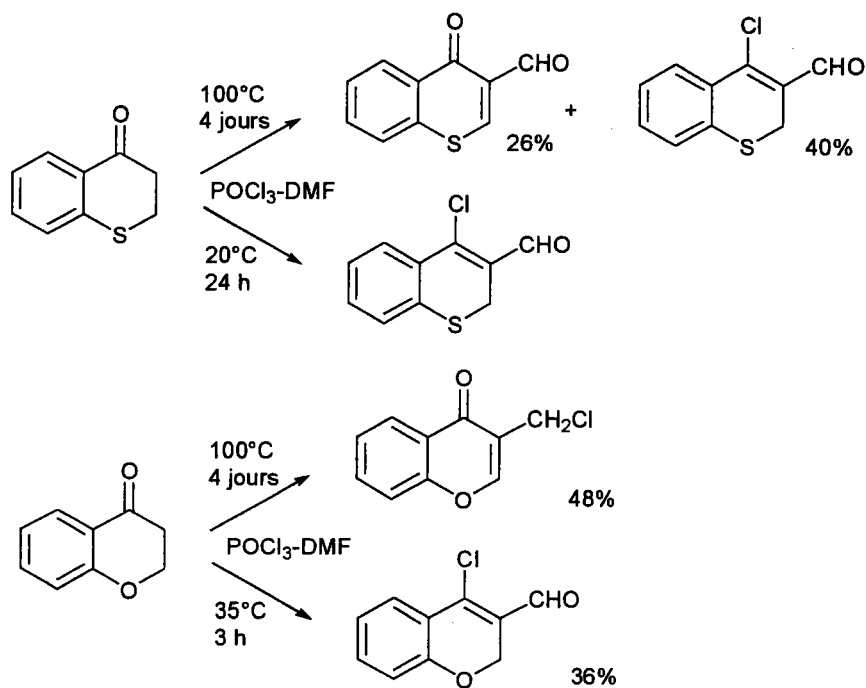


Schéma 45

43a) M. Weissenfels, H. Schurig, G. Huesham *Z. Chem.* **1966**, *6*, 471

43b) P.R. Giles, C.M. Marson *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1303

1-3) Généralisation à d'autres cétones

Afin de généraliser notre méthode de couplage, nous avons également synthétisé les β -chloroacroléines suivantes ayant des structures non cycliques (**30**, **31** et **33**) ou sans cycle aromatique voisin (**32** et **33**) :

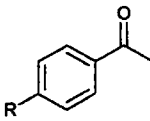
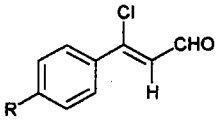
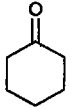
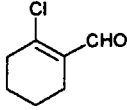
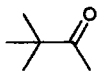
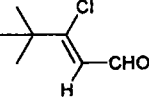
Cétone	β -chloroacroléine	Numéro produit	Conditions de réaction	Rendement (%)
		R = H R = OMe	1 nuit à T.A.	85 72
		30 31		
		32	3h à 70°C	15
		33	3h à 70°C	61

Tableau 2

Le faible rendement observé dans le cas de la cyclohexanone provient certainement du fait que la β -chloroacroléine formée est très instable à température ambiante⁴⁴ (perte de produit lors de l'étape de purification). Les autres composés sont obtenus avec des résultats satisfaisants.

Dans le cas des cétones bicycliques étudiées au paragraphe précédent, la géométrie de la double liaison est fixée par la présence du cycle. Nous avons constaté que les produits **30**, **31** et **33** existent seulement sous forme Z. Ceci peut s'expliquer par une possible stabilisation du sel d'iminium intermédiaire par le groupement hydroxy et le chlore (cf. schéma 46).

44) L.A. Paquette, B.A. Jonhson, F.M. Hinga *Org. Synth.* 1966, 46, 18

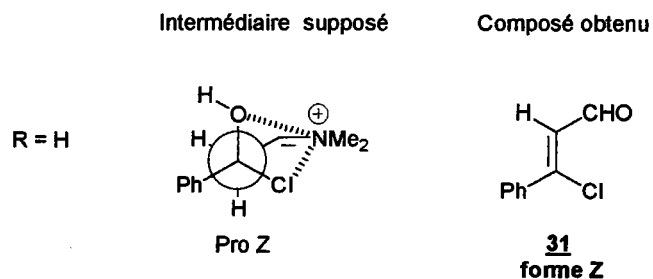
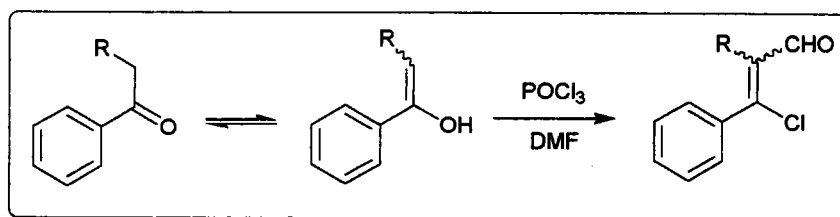


Schéma 46

Une étude⁴⁵ précédemment menée au laboratoire sur différentes β -aryl- β -haloacroléines a en effet montré que la présence d'un substituant encombrant en position α (par exemple un groupement méthyle) favorisait quant à elle l'isomère E.

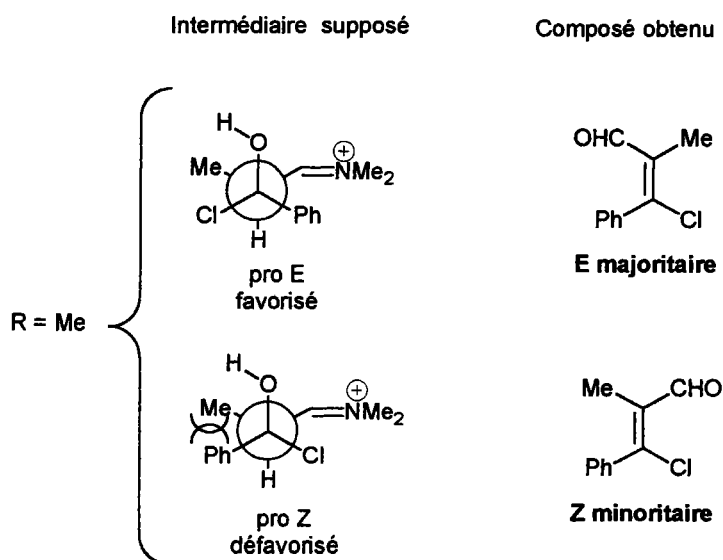


Schéma 47

45) D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A.M.S. Silva *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1999, 1175

1-4) Synthèse d'acides, d'esters et d'imines à partir des β -chloroacroléines

➤ Nous avons également synthétisé différents dérivés à partir des β -chloroacroléines afin d'étudier par la suite leur réactivité lors des réactions de couplage. L'acide et l'ester correspondants ont été synthétisés selon des réactions classiques à partir du 1-chloro-3,4-dihydro-naphtalèncarboxaldéhyde **18**.

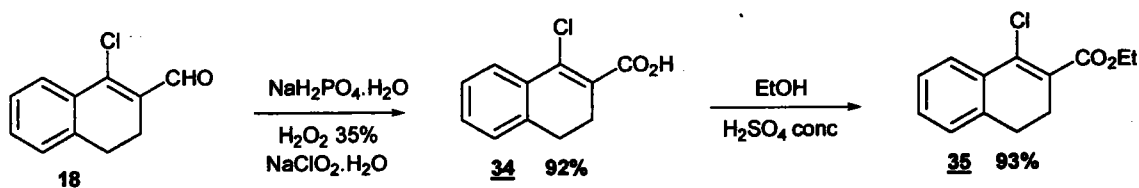


Schéma 48

➤ Nous avons également synthétisé des imines à partir de ces β -chloroacroléines en vue de les utiliser dans des réactions d'iminoannélation avec des alcynes internes et ainsi accéder directement à des systèmes polycycliques.

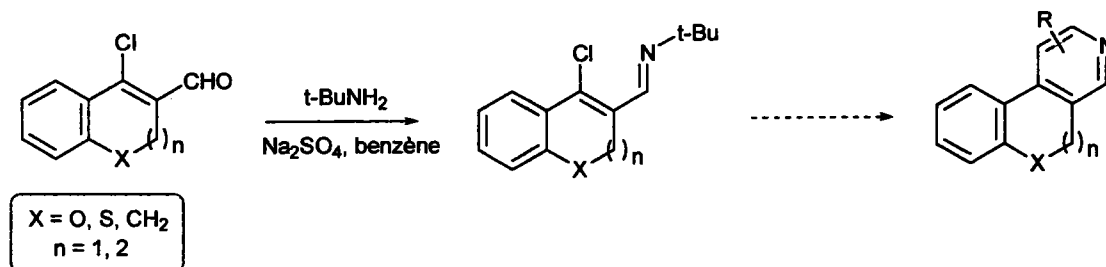


Schéma 49

Nous nous sommes basés sur les travaux de Larock⁴⁶ qui a montré que seuls les dérivés de type *tert*-butylimine permettaient d'accéder aux isoquinoléines voulues, les imines méthyliques, isopropyliques, allyliques et benzyliques n'ayant donné aucun résultat satisfaisant.

46) K.R. Roesch, R.C. Larock *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5306

Les imines peuvent être synthétisées de différentes manières ; l'une des méthodes classiques consiste à additionner une amine primaire sur des aldéhydes ou des cétones. Les hémiaminals N-substitués intermédiaires perdent alors une molécule d'eau pour conduire aux bases de Schiff. La réaction de formation des imines par cette voie donne généralement de bons rendements ; les dérivés ainsi obtenus sont d'autant plus stables qu'un groupement aromatique est présent sur l'azote ou le carbone.

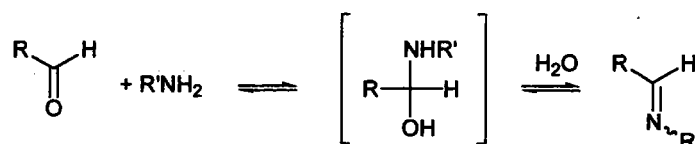


Schéma 50

Les différentes imines regroupées dans le tableau ci-après sont obtenues par action de la *tert*-butylamine sur les β -chloroacroléines précédemment synthétisées ; nous travaillons en présence de sulfate de sodium afin de piéger l'eau formée *in situ* et ainsi déplacer l'équilibre vers la formation de l'imine. Ces composés sont tous obtenus avec de bons rendements.

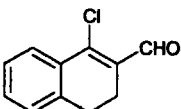
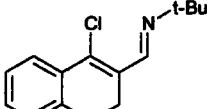
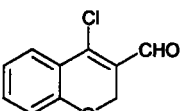
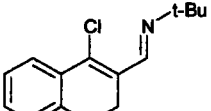
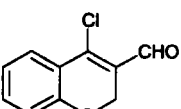
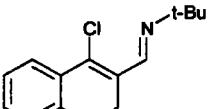
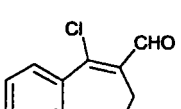
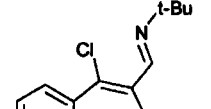
	β -chloroacroléine	Imine	Numéro produit	Rendement (%)
<u>18</u>			<u>36</u>	95
<u>25</u>			<u>37</u>	98
<u>28</u>			<u>38</u>	96
<u>29</u>			<u>39</u>	94

Tableau 3

2- Les triflates

Dans le but d'accéder à des systèmes tétracycliques contenant un noyau A de type furane, et compte-tenu de l'impossibilité de passer par la voie des β -chloroacroléines (celles-ci n'ayant pu être synthétisées), nous avons envisagé d'utiliser d'autres dérivés lors de l'étape de couplage. Afin de conserver les possibilités de cyclisation, nous avons choisi de synthétiser des triflates sur des β -cétoesters.

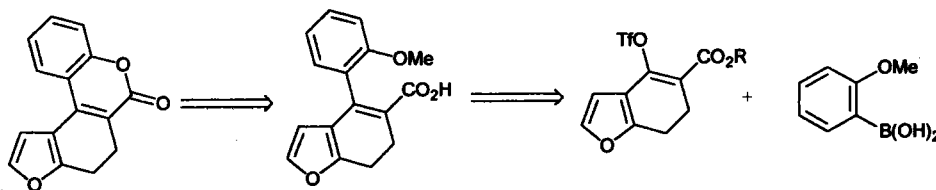


Schéma 51

2-1) Généralités sur la synthèse des triflates ⁴⁷

2-1-1) Cas des triflates vinyliques

Les triflates vinyliques sont souvent synthétisés à partir des cétones correspondantes soit en piégeant l'énolate par un agent triflant soit en traitant directement la cétone par l'anhydride triflique en présence d'une base non nucléophile.

✓ Réaction de l'énolate avec des agents triflants :

Outre l'anhydride triflique⁴⁸ **B29**, la N,N-bis(trifluorométhanesulfonyl)-aniline⁴⁹ **B30** a été très utilisée pour transférer le groupement triflate sur un énolate⁵⁰. Plus récemment, des triflates vinyliques ont été préparés à basse température en utilisant des composés plus réactifs : les N-pyridyltriflimides⁵¹ **B31**.

47) K. Ritter *Synthesis* **1993**, 735

48) P.J. Stang, M. Hanack, L.R. Subramanian *Synthesis* **1982**, 85

49) J.B. Hendrickson, R. Bergeron *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4607

50) J.E. Mac Murry, W.J. Scott *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979

51) D.L. Comins, A. Dehghani *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299

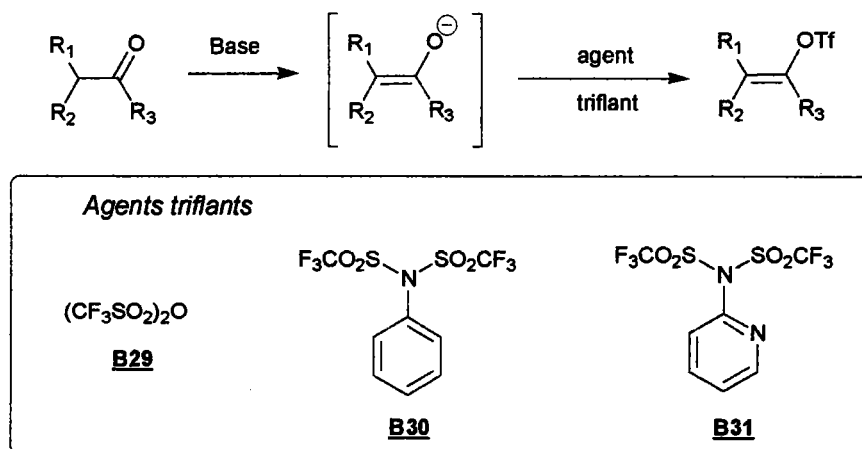


Schéma 52

✓ Traitement des cétones par l'anhydride triflique en présence d'une base:

Lors de l'utilisation de bases telles que la triéthylamine ou la pyridine, la réaction a lieu en milieu hétérogène ; l'agent triflant est alors le sel de la base **B32** plutôt que l'anhydride triflique lui-même. L'utilisation de bases plus encombrées et non nucléophiles telles que la 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine **B33** permet d'obtenir de meilleurs rendements⁵². Dans ce cas, la réaction a lieu en milieu homogène avec l'anhydride triflique comme agent triflant.

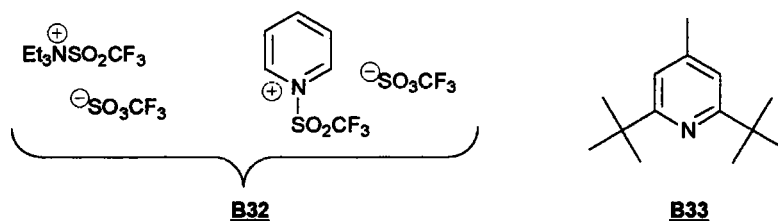


Schéma 53

2-1-2) Cas des triflates vinyliques synthétisés à partir de β -cétoesters

Des triflates vinyliques peuvent être préparés à partir de 1,3-diones ou de β -cétoesters là encore soit en piégeant l'énolate par un agent triflant⁵³, soit par action directe de l'anhydride triflique sur le β -cétoester.

52) P.J. Stang, W. Treptow *Synthesis* **1980**, 283

53) I.N. Houpis *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6675

54) V. Farina, S.R. Baker, S.I. Hauk *J. Org. Chem.* **1989**, 54(20),4962

La synthèse de triflate à partir d'un β -cétoester constitue par exemple une étape clé dans la synthèse d'analogues de la céphalosporine⁵⁴, agent antibiotique.

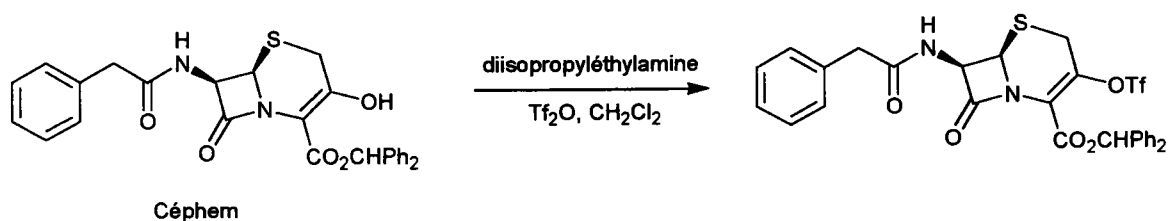
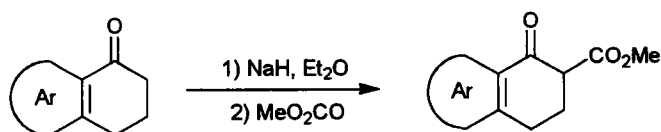


Schéma 54

2-2) Préparation des triflates

2-2-1) Synthèse des β -cétoesters à partir des cétones bicycliques

Les β -cétoesters sont synthétisés selon une méthode classique⁵⁵ faisant intervenir l'hydrure de sodium pour former l'énolate puis le diméthylcarbonate pour introduire la fonction ester en position β . Les dérivés préparés sont tous obtenus avec d'excellents rendements.



Cétone	β -cétoester	Numéro produit	Rendement (%)
		R = H	40a 97
		R = Me	40b 94
		41	97

Tableau 4

55) P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, R. Bingham *Org. Syntheses* vol 47, 20

Les composés **40** existent sous la forme β -cétoster alors que le dérivé **41** existe sous les deux formes dues à l'équilibre ceto-énolique. Cet équilibre évolue au cours du temps et, après un mois, seule la forme β -cétoster subsiste.

2-2-2) Synthèse des triflates à partir des β -cétosters

Les β -cétosters étant synthétisés, nous avons envisagé la synthèse des triflates correspondants. Dans un premier temps, nous avons utilisé l'hydrure de sodium pour former l'énolate puis l'anhydride triflique comme agent triflant. Après plusieurs heures de réaction, le milieu réactionnel n'évolue plus ; une analyse RMN ^1H du résidu brut obtenu après traitement indique la formation du triflate voulu à environ 50%. Une chromatographie sur silice a permis d'isoler le triflate **42** avec un rendement de 27% (cf. schéma 55).

Dans un deuxième temps, nous avons traité le β -cétoster **40b** par l'anhydride triflique en présence de 2,4,6-collidine. Le triflate **43** a été isolé avec un rendement de 55%.

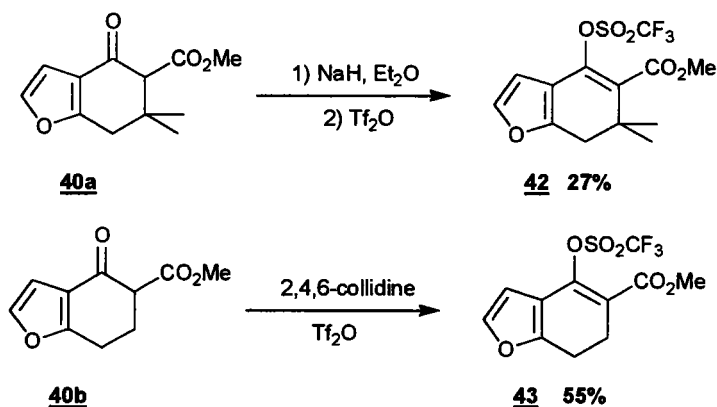


Schéma 55

3- Les phosphates vinyliques

La synthèse des triflates se fait avec des rendements modérés et les produits que nous obtenons sont relativement instables (nous observons une dégradation des composés lors de la purification par chromatographie sur silice). Ce manque de stabilité a été auparavant décrit par Nicolaou⁵⁶ qui a trouvé une alternative attrayante : les phosphates vinyliques.

56) K.C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J.L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467

3-1) Généralités sur les phosphates vinyliques

Nicolaou⁵⁶ a montré que les phosphates vinyliques obtenus facilement à partir de lactones étaient de bons "substrats" pour les réactions de formation de liaisons C-C par catalyse au palladium. Les phosphates vinyliques sont donc particulièrement attractifs du fait de leur plus faible coût et de leur plus grande stabilité.

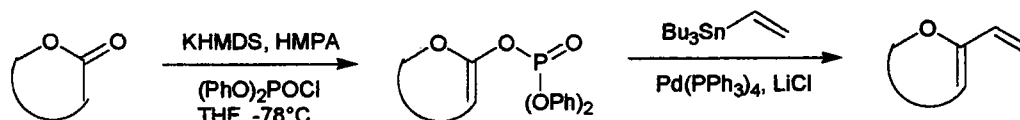


Schéma 56

Ce type de composé a été utilisé dans des couplages de Stille⁵⁷⁻⁵⁸ et de Suzuki⁵⁹ mais à notre connaissance, ils ont toujours été synthétisés sur des lactones ou des lactames (cf. schéma 57) mais jamais sur des β -cétoesters. Nous avons voulu voir si cette stratégie était applicable à nos dérivés.

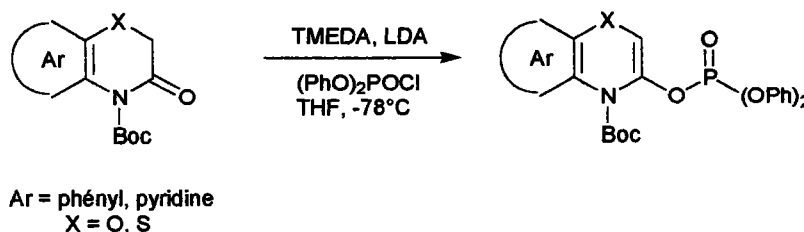


Schéma 57

3-2) Synthèse des phosphates vinyliques

A partir des β -cétoesters précédents, nous avons synthétisé des phosphates vinyliques ; pour ce faire, nous avons fait réagir de l'hydruure de sodium pour former l'énolate puis nous avons additionné le chlorure de phosphoryle.

57) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 70158) F. Lepifre, C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Heterocyclic Com.* **2000**, *6(5)*, 39759) F. Lepifre, C. Buon, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6373

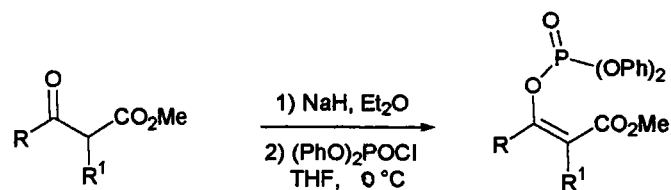


Schéma 58

Nous obtenons les phosphates vinyliques attendus avec de très bons rendements. Ils sont par ailleurs suffisamment purs pour être utilisés par la suite sans purification supplémentaire. La RMN du phosphore permet de voir facilement si la réaction s'est bien déroulée et si le produit obtenu est pur. En effet, les produits phosphorés de départ et d'arrivée sont caractérisés par des déplacements chimiques très différents (respectivement $-5,59$ et environ -19 ppm)

β -cétoester	Phosphate vinylique	Numéro produit	Rendement (%)
		R = H	44a 90
		R = Me	44b 91
		45	95

Tableau 5

Conclusion

Nous disposons à présent de trois types de "produits de départ" (β -chloroacroléines, triflates et phosphates vinyliques) dont nous allons étudier la réactivité dans des réactions de couplage par catalyse au palladium. Après couplage, nous transformerons les produits alors obtenus afin d'obtenir des systèmes polycycliques contenant divers noyaux hétérocycliques.

Mode opératoire général pour la synthèse des β -chloroacroléines

A une solution d'oxychlorure de phosphore (11,45 g - 75 mmoles - 1,5 éq.) maintenue à 0°C, est additionné goutte à goutte du diméthylformamide (5,5 mL - 74mmoles - 1,5 éq.). Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C.

Après retour à température ambiante, une solution de cétone (50 mmoles - 1 éq.) dans du diméthylformamide (50 mL) est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors soit laissé une nuit à température ambiante soit chauffé pendant quelques heures. Après retour à température ambiante le cas échéant, le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau et glace puis ramené à pH 4-5 par addition d'acétate de sodium. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau.

Dans certains cas, le dérivé β -chloroacroléinique ne précipite pas lors de l'hydrolyse ; le mélange réactionnel est alors extrait. Les phases organiques, d'abord lavées avec une solution HCl 5% puis à l'eau, sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées.

1-chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 18

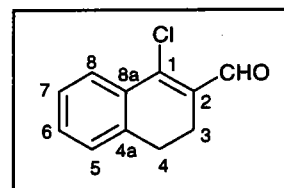
Conditions opératoires : 4 heures à 60°C

Purification : recristallisation dans EtOH/H₂O

Rendement : 95%

Aspect : cristaux beiges

Pf : 36-37°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,65 (m, 2H₃) ; 2,86 (m, 2H₄) ; 7,23 (dd, H₅, J=6,2 et 1,9 Hz) ; 7,34 à 7,42 (m, 2H) ; 7,87 (dd, H₈, J=6,7 et 2,1 Hz) ; 10,40 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 21,58 (CH₂, C₃) ; 27,02 (CH₂, C₄) ; 126,31 (CH) ; 127,08 (CH) ; 127,70 (CH) ; 131,37 (CH) ; 131,98 (C) ; 132,07 (C) ; 138,97 (C₂) ; 145,85 (C₁) ; 190,66 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 194;192 (16;52) – 165;163 (9;23) – 128 (100)

IR : 1670 cm⁻¹ (TF, C=O)

1-chloro-3-méthyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 19

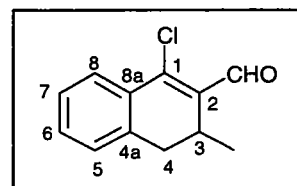
Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂ : C₆H₁₂ (7:3) comme éluant

Rendement : 98%

Aspect : liquide orange



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 0,89 (d, 3H, CH₃, J=6,9Hz) ; 2,66 (d, 1H₄, J=15,8Hz) ; 3,08 (dd, 1H₄, J=15,8 et 6,7Hz) ; 3,17 à 3,26 (m, 1H₃) ; 7,21 (d, 1H, J=7,0 Hz) ; 7,30 à 7,41 (m, 2H) ; 7,87 (dd, 1H₈, J=7,4 et 1,8 Hz) ; 10,37 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 17,14 (CH₃) ; 26,81 (CH, C₃) ; 34,27 (CH₂, C₄) ; 126,12 (CH) ; 126,95 (CH) ; 128,77 (CH) ; 131,21 (C) ; 131,45 (CH) ; 136,53 (C) ; 137,19 (C) ; 145,32 (C₁) ; 190,40 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 208;206 (22;65) – 193;191 (16;49) – 179;177 (26;78) – 165;163 (12;35) - 142 (69) – 128 (100)

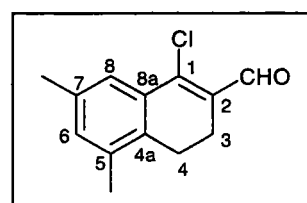
1-chloro-5,7-diméthyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 20

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 96%

Aspect : cristaux beiges

Pf : 53°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,29 (s, 3H, CH₃) ; 2,36 (s, 3H, CH₃) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,71 (m, 2H) ; 7,09 (s, 1H₆) ; 7,58 (s, 1H₈) ; 10,38 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

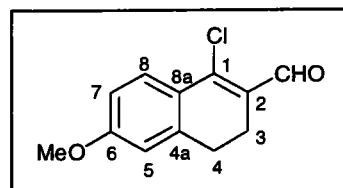
δ_C 19,32 (CH₃) ; 20,94 (CH₃) ; 21,32 (CH₂) ; 22,68 (CH₂) ; 124,88 (CH, C₈) ; 131,42 (C) ; 131,72 (C) ; 134,22 (CH, C₆) ; 134,39 (C) ; 135,09 (C) ; 135,80 (C) ; 146,38 (C₁) ; 190,69 (CHO)

1-chloro-6-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 21a

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 45%

Aspect : solide brun



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,58 à 2,65 (m, 2H₃) ; 2,78 à 2,84 (m, 2H₄) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,74 (d, 1H₅, J=2,4 Hz) ; 6,83 (dd, 1H₇, J=8,7 et 2,5Hz) ; 7,80 (d, 1H₈, J=8,7 Hz) ; 10,32 (s, CHO)

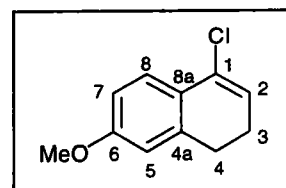
GC-MS : m/z (intensité relative) : 224;222 (33;100) – 195;193 (10; 40) – 158 (65) – 144 (38) – 115 (78)

1-chloro-6-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène 21b (sous-produit)

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 38%

Aspect : huile brune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,33 à 2,45 (m, 2H₃) ; 2,80 à 2,84 (m, 2H₄) ; 3,80 (s, 3H) ; 6,04 (t, 1H₂, J=4,6Hz) ; 6,69 (m, 1H) ; 6,74 (m, 1H) ; 7,47 (d, 1H₈, J=8,5Hz)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 196;194 (17;58) – 159 (100) – 128 (12)

4-chloro-6,7-dihydrobenzo[b]thiophène-5-carboxaldéhyde 22a

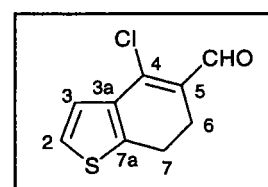
Conditions opératoires : 3 heures à 70°C puis extraction

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 50 %

Aspect : cristaux jaunes

Pf : 64°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,80 (m, 2H) ; 2,96 (m, 2H) ; 7,15 (d, H₃, J=5,3 Hz) ; 7,30 (d, H₂, J=5,3 Hz) ; 10,25 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 22,61 (CH₂) ; 22,91 (CH₂) ; 123,14 (C) ; 125,09 (CH) ; 127,56 (CH) ; 134,56 (C) ; 142,28 (C₅) ; 144,36 (C₄) ; 189,90 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

200;198 (22;56) - 171;169 (11;30) – 163 (34) – 134 (100)

IR : 1660 cm⁻¹ (TF, C=O)

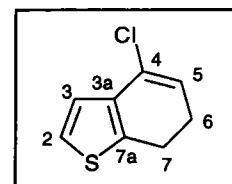
4-chloro-6,7-dihydrobenzo[*b*]thiophène 22b (sous-produit)

Conditions opératoires : 3 heures à 70°C puis extraction

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 10 %

Aspect : huile jaune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,47 à 2,56 (m, 2H₆) ; 2,89 (m, 2H₇) ; 5,84 (t, 1H₅, J=4,6Hz) ; 7,04 (d, 1H₃, J=5,2 Hz) ;
7,10 (d, 1H₂, J=5,2 Hz)

7-chloro-4,5-dihydrobenzo[*b*]thiophène-6-carboxaldéhyde 23a

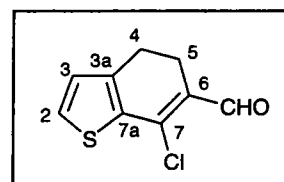
Conditions opératoires : 3 heures à 70°C puis extraction

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂ : C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement : 62 %

Aspect : cristaux rouges

Pf : 59°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,74 à 2,88 (m, 4H) ; 6,98 (d, H₃, J=4,9 Hz) ; 7,49 (d, H₂, J=4,9 Hz) ; 10,21 (s, CHO)

7-chloro-4,5-dihydrobenzo[*b*]thiophène 23b (sous-produit)

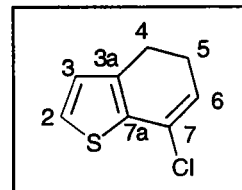
Conditions opératoires : 3 heures à 70°C puis extraction

Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement : 5 %

Aspect : huile rouge



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,48 à 2,53 (m, 2H₅) ; 2,74 à 2,81 (m, 2H₄) ; 5,84 (t, 1H₆, J=4,7Hz) ; 6,87 (d, H₃, J=4,9 Hz) ; 7,16 (d, H₂, J=4,9 Hz)

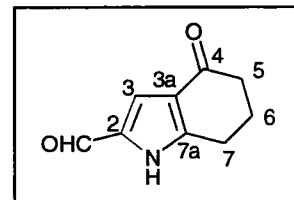
4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indole-2-carboxaldéhyde 24'

Conditions opératoires : 5 heures à 75°C

Rendement : 59 %

Aspect : solide brun

Pf > 260°C



RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO_{d6}) :

δ_H 1,99 (m, 2H₆) ; 2,34 (t, 2H, J=6,3Hz) ; 2,73 (t, 2H, J=6,1Hz) ; 7,08 (s, 1H₃) ; 9,37 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃ + DMSO_{d6}) :

δ_C 22,38 (CH₂) ; 22,87 (CH₂) ; 37,72 (CH₂, C₅) ; 117,41 (CH, C₃) ; 121,49 (C_{3a}) ; 132,77 (C₂) ; 149,44 (C_{7a}) ; 179,47 (CHO) ; 193,78 (CO)

4-chloro-2H-chromène-3-carboxaldéhyde 25

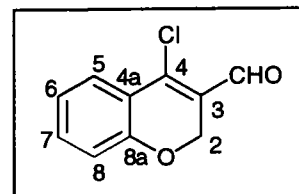
Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 96 %

Aspect : solide jaune

Pf : 68-69°C

Produit irritant



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 5,01 (s, 2H₂) ; 6,92 (dd, 1H₈, J=8,0 et 1,0 Hz) ; 7,07 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,3 et 1,1Hz) ; 7,38 (ddd, 1H, J=8,0 et 7,5 et 1,6Hz) ; 7,70 (dd, 1H₅, J=7,8 et 1,4 Hz) ; 10,17 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 64,36 (CH₂, C₂) ; 116,65 (CH, C₈) ; 120,16 (C) ; 122,16 (CH, C₆) ; 124,84 (C) ; 126,55 (CH) ; 134,06 (CH) ; 143,19 (C₄) ; 156,66 (C_{8a}) ; 187,69 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

196;194 (25;75) - 167;165 (33;100) - 131 (22) - 102 (30)

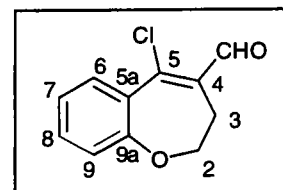
5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]oxépine-4-carboxaldéhyde 26

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 85 %

Aspect : cristaux oranges

Pf : 62-63°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,63 (t, 2H₃, J=6,2Hz) ; 4,52 (t, 2H₂, J=6,1Hz) ; 7,12 (d, 1H₉, J=8,1 Hz) ; 7,22 à 7,28 (m, 1H) ; 7,43 (ddd, 1H, J=1,7 et 8,2 et 7,1Hz) ; 7,74 (dd, 1H₆, J=1,7 et 7,9 Hz) ; 10,36 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 25,33 (CH_2 , C_3) ; 79,35 (CH_2 , C_2) ; 122,79 (CH) ; 124,08 (CH) ; 129,74 (CH) ; 130,98 ($\text{C}_{5\text{a}}$) ; 132,49 (CH) ; 135,21 (C) ; 146,67 (C) ; 155,98 (C) ; 190,02 (CHO)

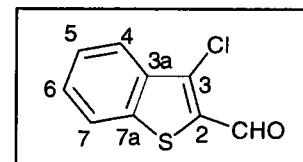
3-chloro-benzo[*b*]thiophène-2-carboxaldéhyde 27

Conditions opératoires : 4 heures à 70 °C

Rendement : 56 %

Aspect : solide orange

Pf : 102°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 7,56 (m, 2H= H_5 et H_6) ; 7,87 (dd, 1H $_4$, J=2,0 et 8,7Hz) ; 8,03 (dd, 1H $_7$, J=2,1 et 8,7Hz) ; 10,36 (s, CHO)

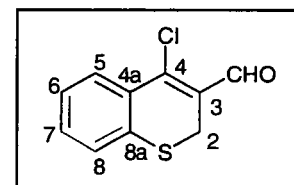
4-chloro-2*H*-thiochromène-3-carboxaldéhyde 28

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 93 %

Aspect : cristaux jaunes

Pf : 35°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 3,71 (s, CH_2S) ; 7,24 à 7,39 (m, 3H) ; 7,92 (dd, 1H $_5$, J=1,8 et 8,1Hz) ; 10,32 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 23,42 (CH_2S) ; 126,01 (CH) ; 126,69 (C) ; 127,61 (CH) ; 128,77 (CH) ; 131,47 (CH) ; 131,66 (C) ; 137,53 (C) ; 146,51 (C_4) ; 188,90 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

212;210 (17;70) - 183;181 (36;100) - 174 (43) - 147 (68)

5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]thiépín-4-carboxaldéhyde 29

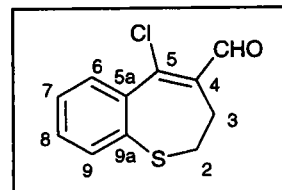
Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Purification : chromatographie sur silice avec

CH_2Cl_2 : C_6H_{12} (1:1) comme éluant

Rendement : 58 %

Aspect : huile orange



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,53 (t, 2 H_3 , $J=6,6\text{Hz}$) ; 3,37 (t, 2 H_2 , $J=6,7\text{Hz}$) ; 7,37 (ddd, 1 H , $J=7,6$ et 7,5 et 1,5 Hz) ; 7,49 (ddd, 1 H , $J=7,7$ et 7,6 et 1,5 Hz) ; 7,65 (dd, 1 H_9 , $J=7,2$ et 1,6 Hz) ; 7,71 (dd, 1 H_6 , $J=7,8$ et 1,5 Hz) ; 10,39 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 24,75 (CH_2 , C_3) ; 41,75 (CH_2 , C_2) ; 128,74 (CH) ; 129,93 (CH) ; 130,69 (CH) ; 133,62 (C) ; 135,18 (CH) ; 137,13 (C) ; 142,49 (C_4) ; 147,25 (C_5) ; 189,63 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

226;224 (14;34) - 198;196 (38;100) - 189 (14)

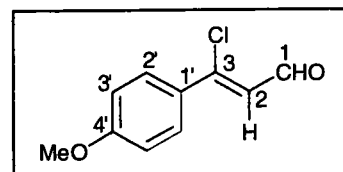
3-chloro-3-(o-anisyl)-propéнал 30

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 72 %

Aspect : solide orange

Pf : 50-52°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 3,88 (s, 3H) ; 6,62 (d, 1 H_2 , $J=7\text{Hz}$) ; 6,96 (dd, 2 H_3 , $J=6,9$ et 1,8 Hz) ; 7,74 (dd, 2 H_2 , $J=6,9$ et 2,0 Hz) ; 10,19 (d, CHO, $J=6,9\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 55,53 (CH_3) ; 114,07 (CH , $\text{C}_{3'}$) ; 122,49 (CH , C_2) ; 127,64 ($\text{C}_{1'}$) ; 129,08 (CH , $\text{C}_{2'}$) ; 152,10 (C_3) ; 162,67 ($\text{C}_{4'}$) ; 191,48 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative)

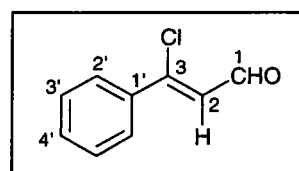
198;196 (21;60) – 183;181 (5;12) – 167;165 (31;84) – 161 (55) – 133 (100)

3-chloro-3-phényl-propénal 31

Conditions opératoires : une nuit à température ambiante

Rendement : 85%

Aspect : huile rouge



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 6,69 (d, 1H_2 , $J = 6,8\text{Hz}$) ; 7,44 à 7,52 (m, 3H) ; 7,76 (d, 2H_2 , $J=7,8\text{Hz}$) ; 10,24 (d, CHO, $J = 6,8\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 128,63 (CH) ; 130,06 (CH) ; 133,23 (CH) ; 134,03 (CH) ; 136,47 ($\text{C}_{1'}$) ; 138,23 (C_3) ; 194,89 (CHO)

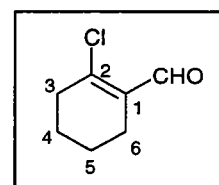
2-chloro-cyclohex-1-énal 32

Conditions opératoires : 3 heures à 70 °C

Rendement : 15 %

Aspect : huile incolore

Eb_{12} : 85°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,73 (m, 2H) ; 1,76 (m, 2H) ; 2,29 (m, 2H) ; 2,58 (m, 2H) ; 10,20 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

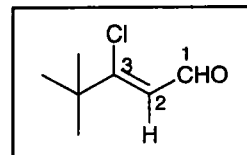
δ_C 21,02 (CH₂) ; 23,19 (CH₂) ; 23,69 (CH₂) ; 35,85 (CH₂, C₃) ; 133,50 (C₁) ; 144,30 (C₂) ;
191,10 (CHO)

3-chloro-4,4-diméthyl-pent-2-éanal 33

Conditions opératoires : 3 heures à 70°C puis extraction

Rendement : 61 %

Aspect : huile orange



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,27 (s, 9H, 3 Me) ; 6,15 (d, 1H₂, J=6,7Hz) ; 10,07 (d, CHO, J=6,7Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 27,6 (CH₃) ; 39,5 (C) ; 116,7 (CH) ; 164,5 (C₃) ; 191 (CHO)

Synthèses d'acide et d'ester obtenus à partir de la β -chloroacroléine 18

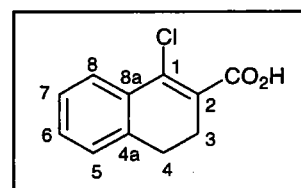
Acide 1-chloro-3,4-dihydronaphtalèn-2-oïque 34

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, sont introduits 10 mmoles (1 éq.) d'aldéhyde 18, 40 mL d'acétonitrile, 468 mg (3mmoles - 0,3 éq.) de monophosphate de sodium dans 4 mL d'eau et 5 mL (5 éq.) d'eau oxygénée à 30%. La solution est refroidie à 0°C puis on additionne goutte à goutte une solution de 1,66 g (15,3 mmoles - 1,4 éq.) de chlorite de sodium monohydraté dans 15 mL d'eau. La réaction démarre au bout d'un certain temps avec un dégagement d'oxygène. Après l'addition, l'agitation à température ambiante est maintenue jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et du sulfite de sodium est additionné pour détruire l'hypochlorite et l'eau oxygénée restant. La solution est acidifiée avec HCl 10% pour faire précipiter l'acide. Le solide est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché sous vide.

Rendement : 92%

Aspect : cristaux beiges

Pf : 134-135°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,79 (m, 2H₃) ; 2,87 (m, 2H₄) ; 7,21 (m, 1H) ; 7,33 à 7,34 (m, 2H) ; 7,84 à 7,87 (m, H₈)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 26,21 (CH₂) ; 27,40(CH₂) ; 125,37 (C₂) ; 126,75 (CH) ; 126,96 (CH) ; 127,23 (CH) ; 130,25 (CH) ; 132,40 (C) ; 137,62 (C) ; 137,98 (C) ; 171,05 (CO₂H)

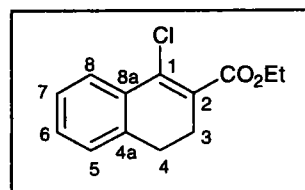
IR : 1690 cm^{-1} (TF, C=O); 2500 à 3000 cm^{-1} (m, OH)

1-Chloro-3,4-dihydronaphtalèn-2-carboxylate d'éthyle 35

Charger dans un monocol l'acide carboxylique 34 (1 g - 4,8 mmoles), de l'éthanol (1,65 mL) et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Chauffer au reflux pendant 2 heures puis revenir à température ambiante et verser sur un mélange eau/glace. Extraire trois fois à l'éther ; les phases organiques recueillies sont lavées avec une solution basique puis avec une solution saturée en NaCl. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer.

Rendement : 93%

Aspect : huile orange



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,37 (t, 3H, J=7,1Hz) ; 2,70 (m, 2H₃) ; 2,86 (m, 2H₄) ; 4,32 (q, 2H, J=7,1Hz) ; 7,16 (m, 1H) ; 7,27 à 7,34 (m, 2H) ; 7,78 à 7,83 (m, 1H₈)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 14,21 (CH₃) ; 26,43 (CH₂) ; 27,45 (CH₂) ; 61,05 (CH₂O) ; 126,21 (CH) ; 126,87 (CH) ; 127,11 (C₂) ; 127,16 (CH) ; 129,66 (CH) ; 132,40 (C) ; 134,44 (C) ; 137,07 (C) ; 165,05 (CO₂)

IR : 1715 cm⁻¹ (TF, C=O)

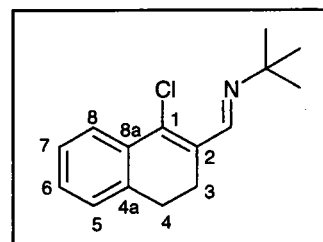
Mode opératoire général pour la synthèse des imines

A une solution de β -chloroacroléine (2,5 mmol - 1 éq.) dans 2 mL de benzène sont additionnés 715 mg (5 mmol - 2 éq.) de sulfate de sodium anhydre. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C puis la *tert*-butylamine (2,8 mmol - 1,1 éq.) en solution dans 1 mL de benzène est additionnée goutte à goutte. Après une nuit à température ambiante, le sulfate de sodium est filtré puis lavé plusieurs fois au dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour conduire à l'imine attendue. Les composés obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés dans la suite des réactions sans purification supplémentaire.

tert-Butyl-(1-chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-ylméthylène)-amine 36

Rendement : 95%

Liquide brun



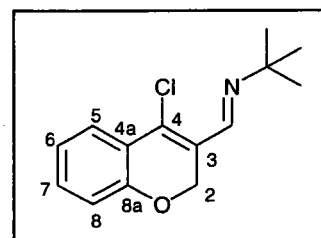
RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,29 (s, 9H, 3Me) ; 2,82 (sl, 4H, 2CH₂) ; 7,25 à 7,29 (m, 3H) ; 7,73 à 7,77 (m, 1H) ; 8,67 (s, 1H, CH=N)

tert-Butyl-(4-chloro-2H-chromèn-3-ylméthylène)-amine 37

Rendement : 98%

Liquide jaune



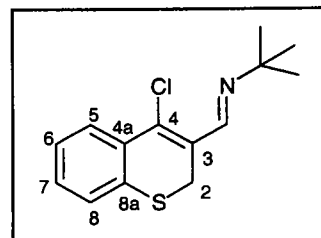
RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,25 (s, 9H, 3Me) ; 5,13 (s, 2H₂) ; 6,88 (d, 1H, J=8,1Hz) ; 6,94 à 7,03 (m, 1H) ; 7,22 à 7,28 (m, 1H) ; 7,58 (dd, 1H₅, J=7,8 et 1,3Hz) ; 8,44 (s, 1H, CH=N)

***tert*-Butyl-(4-chloro-2*H*-thiochromèn-3-ylméthylène)-amine 38**

Rendement : 96%

Liquide brun



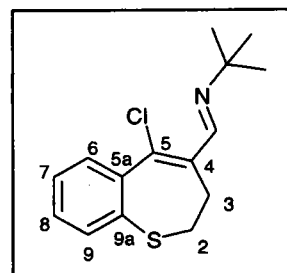
RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,29 (s, 9H, 3Me) ; 3,94 (s, 2H₂) ; 7,19 à 7,23 (m, 2H) ; 7,32 à 7,37 (m, 1H) ; 7,79 à 7,82 (m, 1H) ; 8,60 (s, 1H, CH=N)

***tert*-Butyl-(5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]thiépín-4-ylméthylène)-amine 39**

Rendement : 96%

Liquide brun



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,28 (s, 9H, 3Me) ; 2,74 (t, 2H, J=6,5Hz) ; 3,42 (t, 2H, J=6,4Hz) ; 7,28 à 7,32 (m, 1H) ; 7,40 à 7,46 (m, 1H) ; 7,60 à 7,67 (m, 2H) ; 8,63 (s, 1H, CH=N)

Mode opératoire général pour la synthèse des β -cétoesters

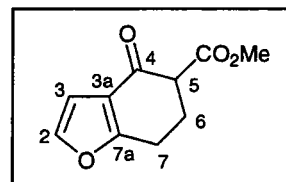
Laver plusieurs fois au cyclohexane 4,80 g (0,1 mole - 2,5 éq.) de NaH à 50% dispersé dans l'huile. Réaliser un dernier lavage avec du diméthoxyéthane. Additionner 9 g (0,1 mole - 2,5 éq.) de diméthylcarbonate à la suspension de NaH dans 40 mL de DME. Porter au reflux puis additionner goutte à goutte la cétone (0,04 mole - 1 éq.) dissoute dans 30 mL de DME. Laisser sous agitation à 80°C pendant 16 heures. Laisser alors revenir à température ambiante puis additionner à froid une solution d'HCl 1N jusqu'à pH=1. Extraire avec AcOEt. Laver les phases organiques réunies à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer.

4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]furane-5-carboxylate de méthyle 40a

Rendement : 97 %

Solide beige

Pf : 77°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,28 à 2,44 (m, 1H) ; 2,51 à 2,80 (m, 1H) ; 2,82 à 2,97 (m, 1H) ; 3,02 à 3,16 (m, 1H) ; 3,52 (dd, H₅, J=4,5 et 8,1Hz) ; 3,76 (s, CH₃O) ; 6,69 (d, H₃, J=1,8Hz) ; 7,34 (d, H₂, J=1,8Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 21,76 (CH₂) ; 25,75 (CH₂) ; 52,39 (CH₃O) ; 53,09 (CH, C₅) ; 106,79 (CH, C₃) ; 120,42 (C_{3a}) ; 143,03 (CH, C₂) ; 166,58 (C_{7a}) ; 170,22 (CO₂) ; 188,57 (CO)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

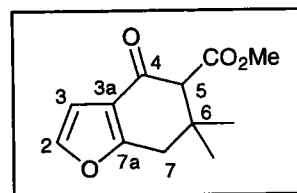
194 (64) ; 163 (18) ; 135 (53) ; 134 (100) ; 108(98) ; 80 (93)

6,6-diméthyl-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]furane-5-carboxylate de méthyle 40b

Rendement : 94%

Solide brun

Pf : 48°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,15 (s, 3H, CH_3) ; 1,23 (s, 3H, CH_3) ; 2,66 (d, 1H $_7$, $J=17,2\text{Hz}$) ; 3,14 (d, 1H $_7$, $J=17,2\text{Hz}$) ; 3,29 (s, 1H $_5$) ; 3,71 (s, 3H, CH_3O) ; 6,68 (d, H $_3$, $J=2,0\text{Hz}$) ; 7,35 (d, H $_2$, $J=2,1\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

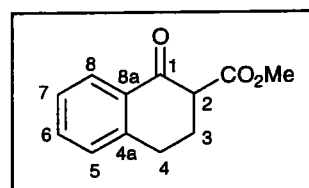
δ_{C} 26,11 (CH_3) ; 28,48 (CH_3) ; 35,89 (CH_2 , C $_7$) ; 37,76 (C $_6$) ; 52,03 (CH_3O) ; 65,05 (CH, C $_5$) ; 106,67 (CH, C $_3$) ; 118,88 (C $_{3a}$) ; 143,14 (CH, C $_2$) ; 166,67 (C $_{7a}$) ; 169,07 (CO_2) ; 188,90 (CO)

1-oxo-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène-2-carboxylate de méthyle 41

Rendement : 97%

Solide beige

Pf : 64°C (dec)



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,28 à 2,47 (m, 1H) ; 2,47 à 2,59 (m, 1H) ; 2,99 à 3,07 (m, 2H) ; 3,63 (dd, 1H $_2$, $J=10,0$ et $4,9\text{Hz}$) ; 3,78 (s, 3H, CH_3O) ; 7,24 à 7,35 (m, 2H) ; 7,50 (ddd, 1H, $J=1,2$ et $7,4$ et $7,5\text{Hz}$) ; 8,05 (dd, 1H, $J=7,9\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 26,37 (CH_2) ; 27,59 (CH_2) ; 52,29 (CH_3O) ; 54,42 (CH, C $_2$) ; 126,90 (CH) ; 127,77 (CH) ; 127,78 (CH) ; 131,74 (C $_{8a}$) ; 133,88 (CH, C $_6$) ; 143,64 (C $_{4a}$) ; 170,60 (CO_2) ; 193,06 (CO)

Synthèse des triflates

Méthode A

Charger dans un tricol 275 mg (5,5 mmoles - 1,1 éq) d'hydru de sodium et 10 mL d'éther. Refroidir le milieu réactionnel à 0°C puis additionner 1,11 g (5 mmoles - 1 éq.) de 6,6-diméthyl-4-oxo-4,5,6,7-tétrahydrobenzo[b]furane-5-carboxylate de méthyle **40b** en solution dans 4 mL d'éther. Additionner alors goutte à goutte 0,9 mL d'anhydride triflique. Laisser sous agitation 30 minutes à 0°C puis une nuit à température ambiante. Verser sur un mélange eau/glacé et extraire rapidement au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et évaporer.

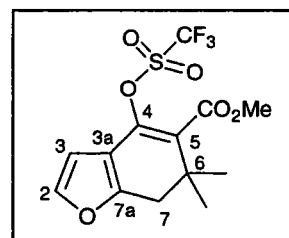
Méthode B

A une solution de 5 mmoles de β -cétoester dissout dans 10 mL de dichlorométhane est additionné goutte à goutte une solution de 5,5 mmoles (1,1 éq.) de 2,4,6-collidine diluée dans 5 mL de dichlorométhane. Refroidir à 0°C puis couler goutte à goutte l'anhydride triflique (1,3 mL - 7,5 mmoles - 1,5 éq.) à un rythme tel que la température ne dépasse pas 0°C. Laisser sous agitation 30 min à froid puis une nuit à température ambiante. Au matin, additionner à froid 20 mL d'une solution d'HCl 10% puis extraire rapidement au dichlorométhane. Sécher sur MgSO₄, filtrer et évaporer. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur silice avec CH₂Cl₂ comme éluant.

6,6-Diméthyl-4-trifluorométhoxysulfinyloxy-6,7-dihydrobenzo[b]furan-5-carboxylate de méthyle **42** (méthode A)

Rendement : 27 %

Huile rouge



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,33 (s, 6H, 2Me) ; 2,79 (s, 2H₇) ; 3,83 (s, 3H, CH₃O) ; 6,46 (d, H₃, J=1,7Hz) ; 7,32 (d, H₂, J=1,8Hz)

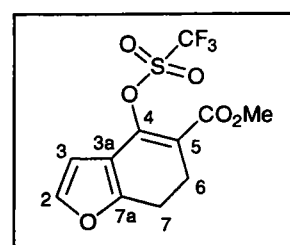
RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 26,42 (CH_3) ; 37,49 (CH_2) ; 37,53 (C) ; 51,92 (CH_3O) ; 106,27 (CH, C_3) ; 112,60 (C) ; 118,41 (CF_3 , q, $J=320,2\text{Hz}$) ; 124,59 (C) ; 141,89 (C) ; 142,56 (CH, C_2) ; 155,10 (C) ; 165,09 (CO_2)

4-trifluorométhoxysulfinyloxy-6,7-dihydrobenzo[b]furane-5-carboxylate de méthyle 43
(méthode B)

Rendement : 55 %

Huile jaune



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,84 à 2,89 (m, 2H) ; 2,99 à 3,07 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H, CH_3O) ; 6,43 (d, H_3 , $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,32 (d, H_2 , $J=1,8\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 20,96 (CH_2) ; 25,71 (CH_2) ; 51,97 (CH_3O) ; 106,33 (CH, C_3) ; 112,53 (C) ; 112,98 (C) ; 118,44 (CF_3 , q, $J=320,4\text{Hz}$) ; 142,89 (CH, C_2) ; 147,29 (C) ; 157,73 (C) ; 164,82 (CO_2)

GC-MS : m/z (intensité relative) :

326 (77) ; 295 (25) ; 257 (4) ; 191 (100) ; 161 (95) ; 133 (52)

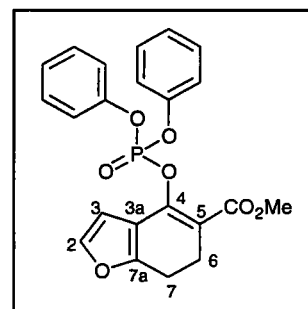
Mode opératoire général pour la synthèse des phosphates

Réaliser une suspension de 288 mg (6 mmoles - 1,2éq.) d'hydruure de sodium dans 10 mL de THF fraîchement distillé. Refroidir le milieu réactionnel à 0°C puis couler progressivement le β -cétoester (5 mmoles - 1éq.) en solution dans du THF. Laisser sous agitation ¼ d'heure à 0°C puis additionner le diphénylchlorophosphate. Laisser agiter une heure à froid puis revenir à température ambiante et additionner 40 mL d'une solution NH_4OH à 2,5%. Extraire à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée.

4-(diphénoxy-phosphoryloxy)-6,7-dihydrobenzo[b]furan-5-carboxylate de méthyle **44a**

Rendement : 90%

Huile brune



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,86 à 2,93 (m, 2H) ; 2,94 à 3,00 (m, 2H) ; 3,58 (s, 3H, CH_3O) ; 6,52 (d, 1H₃, $J=1,9\text{Hz}$) ; 7,16 à 7,26 (m, 7H) ; 7,30 à 7,36 (m, 4H)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

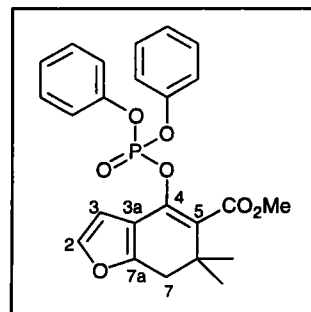
δ_{C} 21,35 (CH_2) ; 30,86 (CH_2) ; 51,54 (CH_3O) ; 107,25 (CH , C_3) ; 109,04 (C_5) ; 115,90 (d, C_{3a} , $J=3,0\text{Hz}$) ; 120,02 (d, 4CH, C_2 , $J=5,8\text{Hz}$) ; 125,48 (2CH, C_4) ; 129,77 (4CH, C_3) ; 142,31 (CH , C_2) ; 147,28 (d, C-O, $J=9,5\text{Hz}$) ; 150,56 (d, 2C-O, $J=6,4\text{Hz}$) ; 157,51 (C_{7a}) ; 166,17 (CO_2)

RMN ^{31}P (CDCl_3) : δ_{p} -19,777

4-(diphénoxy-phosphoryloxy)-6,6-diméthyl-6,7-dihydrobenzo[b]furan-5-carboxylate de méthyle 44b

Rendement : 91%

Huile brune



RMN ¹H (CDCl₃) :

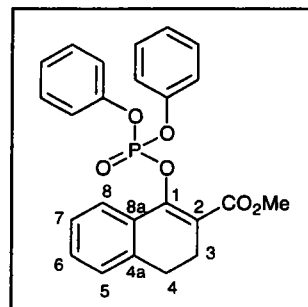
δ_H 1,30 (s, 6H, 2CH₃) ; 2,74 (s, 2H₇) ; 3,58 (s, 3H, CH₃O) ; 6,46 (d, 1H₃, J=1,9Hz) ; 7,17 à 7,24 (m, 6H) ; 7,28 à 7,37 (m, 5H)

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ_p -18,720

1-(diphénoxy-phosphoryloxy)-3,4-dihydronaphtalèn-2-carboxylate de méthyle 50

Rendement : 95%

Huile orange



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,74 à 2,79 (m, 2H) ; 2,84 à 2,90 (m, 2H) ; 3,67 (s, 3H, CH₃O) ; 7,17 à 7,20 (m, 8H) ; 7,28 à 7,34 (m, 5H) ; 7,68 (d, 1H₈, J=7,9Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,25 (CH₂) ; 27,22 (CH₂) ; 51,82 (CH₃O) ; 116,70 (d, C₂, J=5,6Hz) ; 120,04 (d, 4CH, C_{2'}, J=4,7Hz) ; 124,56 (2CH, C_{4'}) ; 125,36 (CH) ; 126,67 (CH) ; 127,35 (CH) ; 129,70 (4CH, C_{3'}) ; 130,16 (C) ; 138,16 (C₄) ; 148,66 (d, C-O, J=9,6Hz) ; 150,65 (d, 2C-O, J=7,6Hz) ; 166,47 (C) ; 166,51 (CO₂)

RMN ³¹P (CDCl₃) : δ_p -19,372

Chapitre 6

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES REACTIONS DE COUPLAGE PAR CATALYSE AU PALLADIUM

- Partie théorique 4 -

Pendant de nombreuses années, le palladium a été essentiellement utilisé dans les synthèses en laboratoire ou dans les processus industriels comme catalyseur supporté lors de l'hydrogénation de composés insaturés. La "renaissance" de la chimie du palladium commence en 1958 avec la mise au point du procédé Wacker⁶⁰, procédé qui permet la production d'acétaldéhyde par oxydation d'éthylène en présence de chlorure de palladium (II) et de chlorure de cuivre (II) comme catalyseurs. Depuis lors, de grandes avancées ont été réalisées dans le domaine de la catalyse homogène⁶¹. Parmi les nombreux métaux de transition fréquemment utilisés, le palladium joue un rôle prédominant⁶². De fait, les complexes organopalladiés sont le plus souvent stables et non toxiques ce qui explique le développement récent de procédés industriels incluant des étapes catalysées par le palladium⁶³. L'une des contributions majeures des catalyseurs au palladium en chimie organique est la formation de liaisons C-C par des réactions de couplage.

1- Historique des réactions de couplage

En 1972, Kumada⁶⁴ d'une part et Corriu⁶⁵ d'autre part ont rapporté que la réaction entre des magnésiens et des dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques pouvait être catalysée par des complexes de nickel (II). La première réaction catalysée par le palladium impliquant des réactifs de Grignard a quant à elle été décrite en 1975 par Murahashi⁶⁶. L'utilité d'une catalyse au palladium a ensuite été amplement démontrée par Negishi lors de réactions sur des organoaluminiums^{67a}, des zinciques^{67b} ou des dérivés du zirconium^{67c}. Par la suite, de nombreux autres réactifs organométalliques ont été utilisés comme les lithiens par Murahashi⁶⁸, les organostannanes par Stille⁶⁹, les organoboroniques par Suzuki⁷⁰ ou encore

60) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*(2), 80

61) G. Wilkinson *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford **1982**

62a) J. Tsuji *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester/New York **1995**

62b) J.L. Malleron, J.C. Fiaud, J.Y. Legros *Handbook of Palladium-Catalysed Organic Reactions*, Academic Press, London **1997**

63) J. Tsuji *Synthesis* **1990**, 739

64) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374

65) R.J.P. Corriu, J.P. Masse *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144

66) M. Yamamura, I. Moritani, S. Murahashi *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39

67a) E. Negishi, S. Baba *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596

67b) E. Negishi, A.O. King, N. Okukado *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821

67c) E. Negishi, D.E. Van Horn *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168

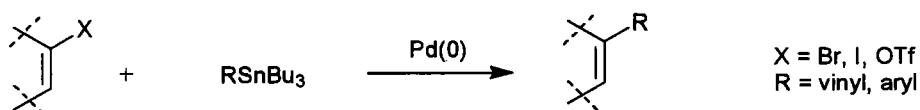
68) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408

69) D. Milstein, J.K. Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992

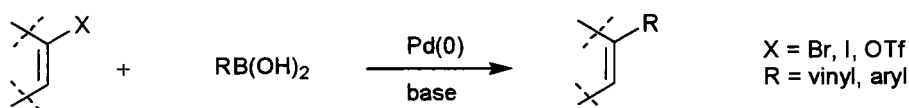
70) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513

des dérivés des silicones par Hiyama⁷¹ ; sans oublier également, les réactions de couplages entre les dérivés halogénés et les alcènes (type Heck⁷²) ou avec des alcynes (type Sonogashira⁷³).

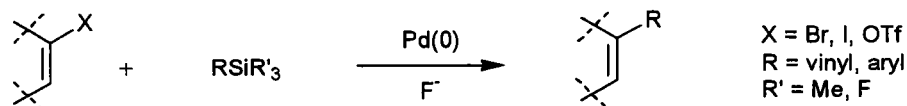
Couplage de Stille



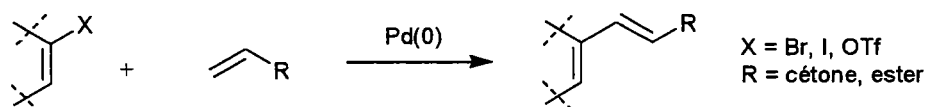
Couplage de Suzuki



Couplage de Hiyama



Couplage de Heck



Couplage de Sonogashira

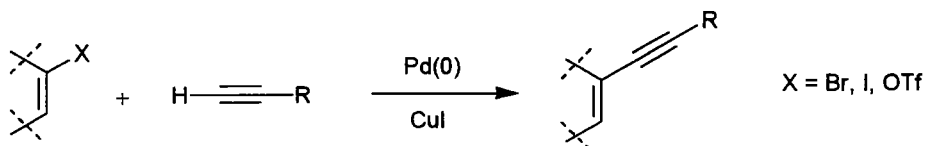


Schéma 59

La réaction de Stille⁶⁹ correspond au couplage d'organostannanes avec des halogénures d'aryles ou des pseudohalogénures (comme les triflates). Généralement, seul un des quatre

71) Y. Hatanaka, T. Hiyama *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918

72) R.F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518

73) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467

groupements de l'organostannane est transféré durant la réaction de couplage. Les groupes alkyles ayant la plus faible vitesse de transfert, on utilise souvent des réactifs dissymétriques comportant trois groupements alkyles (le plus souvent des butyles) et un quatrième groupe destiné à être transféré (généralement, un groupement aromatique, benzylique ou allylique). Un des désavantages des réactions de couplage de Stille est l'utilisation en quantité stœchiométrique d'étain ; ceci conduit souvent à des problèmes de purification et à une relative toxicité pour l'environnement.

La réaction de Suzuki⁷⁰ implique un dérivé du bore et des halogénures aromatiques ou vinyliques. Cette méthode est très utilisée en synthèse notamment parce qu'elle tolère un grand nombre de groupes fonctionnels et génère des sous-produits non toxiques. D'autre part, les acides boroniques sont le plus souvent stables thermiquement et inertes à l'air et à l'eau ce qui rend leur stockage très pratique puisque sans précautions particulières. Cette réaction sera développée plus longuement dans la suite de ce chapitre.

Le couplage de Hiyama⁷¹ fait quant à lui intervenir des organosilanes et des halogénures aromatiques ; du fait de la faible polarité de la liaison C-Si (et donc une faible nucléophilie) un agent activant tel que les ions fluorures est souvent nécessaire.

La réaction de Heck⁷² met en jeu un dérivé halogéné et un alcène alors que la réaction de Sonogashira⁷³ correspond à la réaction entre des alcynes et des halogénures d'aryle en présence d'une amine comme base, d'un catalyseur au palladium et de CuI comme cocatalyseur. Après ce bref aperçu (non exhaustif) des principaux types de couplage existants, nous allons nous intéresser plus particulièrement au couplage de Suzuki.

2- Réactions de couplage de Suzuki⁷⁴

La réaction de couplage de Suzuki fait intervenir un dérivé de type organoboré et un électrophile (dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques, triflates...). Elle a été décrite pour la première fois en 1981 par Suzuki et Miyaura⁷⁰.

70) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513

74a) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457

74b) A. Suzuki *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147

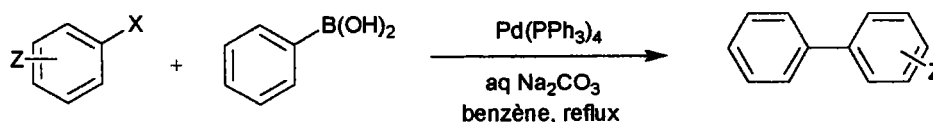


Schéma 60

Son champ d'application est très vaste car elle tolère de nombreux groupes fonctionnels et permet de coupler des substrats très encombrés. Elle a donc été très étudiée et de nombreuses modifications ont été apportées au protocole initial :

- ✓ autres bases (Et_3N , NaHCO_3 , Cs_2CO_3 , Tl_2CO_3 , K_3PO_4 ...),
- ✓ autres solvants (DME, CH_3CN , DMF, mélange solvant organique / H_2O , eau seule...),
- ✓ autres ligands (phosphines hydrosolubles, carbènes...),
- ✓ nouveaux partenaires électrophiles (phosphates, sels d'arène diazonium...)

Après avoir évoqué la synthèse des dérivés organoborés nécessaires à cette réaction, nous aborderons dans la suite de ce chapitre l'évolution de ces différents "paramètres" au fil des années.

2-1) Préparation des organoboroniques

2-1-1) A partir de lithiens ou de magnésiens

↳ L'une des méthodes les plus couramment utilisées pour la préparation d'esters ou d'acides arylboroniques consiste en l'addition de trialkylborate sur un lithien ou un magnésien. Une étude a montré que le triisopropylborate était l'alkylborate qui donnait les meilleurs rendements en évitant le phénomène d'alkylation multiple^{74a}.

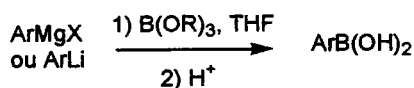


Schéma 61

↳ L'accès à des acides arylboroniques ortho-substitués peut se faire par une séquence d'orthoméallation dirigée par un groupement directeur de métallation (GDM) suivie par l'addition d'un trialkylborate puis d'une hydrolyse acide. Snieckus⁷⁵ a démontré que cette

74a) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457

75) M.J. Sharp, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26(49)*, 5997

séquence avait un intérêt considérable dans la synthèse de biaryls dissymétriques et d'hétérobiaryls.

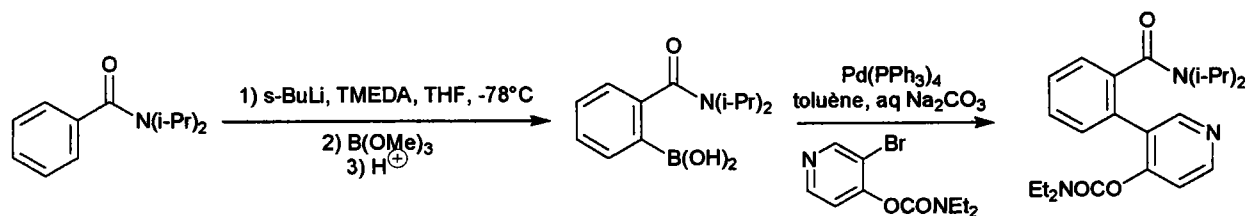


Schéma 62

→ Ces méthodes faisant intervenir des lithiens peuvent cependant poser des problèmes si l'aromatique de départ est porteur de groupements pouvant être touchés par l'action d'un nucléophile (aldéhyde, ester, nitro...) Une autre voie d'accès a ainsi été développée⁷⁶ : des esters boroniques sont synthétisés directement à partir des halogénures d'aryles par réaction de couplage avec un alkoxydiborane. Cette stratégie demeure cependant fort onéreuse du fait du coût important du tétraalkoxydiborane.

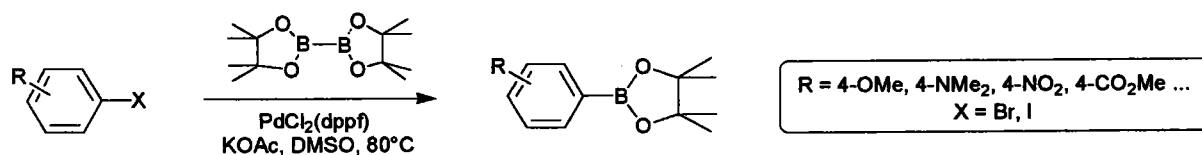


Schéma 63

2-1-2) Hydroboration d'alcènes ou d'alcynes

L'addition de dialkylboranes tels que le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane ou le dicyclohexylborane sur des alcènes donne des alkylboranes⁷⁷. Les dérivés du 9-alkyl-9-BBN ainsi obtenus sont particulièrement utiles pour transférer des groupements alkyles primaires lors des couplages.

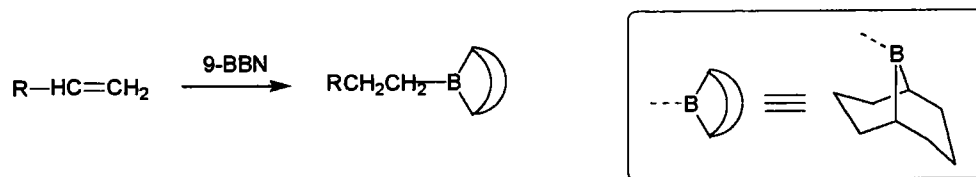


Schéma 64

76) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508

77) H.C. Brown *Organic Synthesis via Boranes* Wiley, New York **1975**

2-2) Mécanisme^{74a}

Le cycle catalytique généralement admis pour la majorité des réactions de couplage catalysées par du nickel (0) ou du palladium (0) est celui représenté dans le schéma ci-dessous. Les intermédiaires A et B ont pu être isolés et caractérisés par des analyses spectroscopiques⁷⁸.

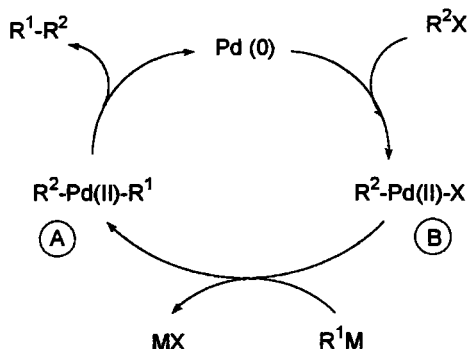


Schéma 65

La première étape de ce cycle catalytique correspond à l'addition oxydante du catalyseur au palladium dans la liaison C-halogène. Elle constitue souvent l'étape limitante du cycle ; la réactivité des halogénures (et pseudo-halogénures) décroît dans l'ordre suivant : -I > -OTf > -Br >> -Cl. L'addition oxydante du catalyseur dans la liaison C-Cl des chlorures aromatiques nécessite en effet plus d'énergie⁷⁹ ce qui rend leur utilisation dans les réactions de couplage plus difficile. Cependant, la présence d'un groupement attracteur⁸⁰ sur le dérivé chloré facilite le couplage et permet l'utilisation de composés tels que les 3-chloroénones⁸¹.

La seconde étape du cycle catalytique correspond à la transmétallation alors que la dernière étape est une élimination réductrice qui permet de régénérer le catalyseur ; le mécanisme de cette dernière étape (comme celui de l'addition oxydante) est raisonnablement connu et commun à toutes les réactions de couplage. Au contraire, le mécanisme de la transmétallation est moins bien connu car il dépend à la fois des organométalliques utilisés et des conditions de réaction mises en œuvre lors du couplage. Dans le cas des dérivés borés, il apparaît que la présence d'une base est essentielle. Deux mécanismes ont à ce jour été envisagés pour expliquer l'influence de la base.

74a) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457

78) A.O. Aliprantis, J.W. Canary *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985

79) P. Fitton, E.A. Rick *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287

80) W. Shen *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(32), 5575

81) N. Satoh, T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1987**, *60*, 3471

Dans le premier mécanisme, l'espèce organoborée est transformée en complexe "ate" par quaternisation du bore. En effet, la faible différence d'électronégativité entre le bore et le carbone rend le groupement organique présent sur le bore trop peu réactif pour subir l'étape de transmétallation. L'ajout d'une base permet d'augmenter la nucléophilie du groupe organique. Le cycle catalytique généralement admis pour les réactions de couplage de type Suzuki est celui proposé par Martin et Zhang⁸².

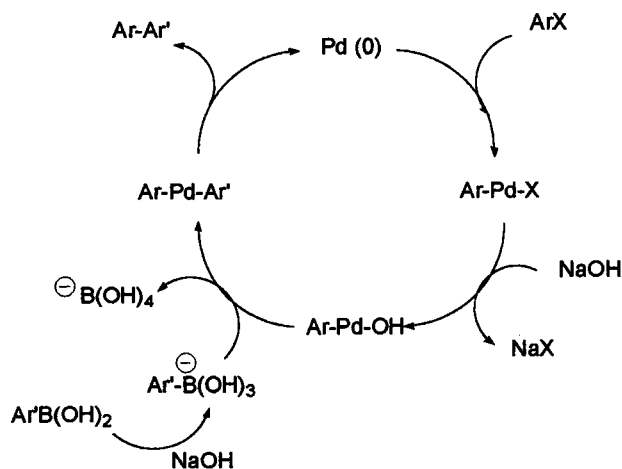


Schéma 66

Le second mécanisme implique le passage par une espèce alcoxy-palladiée ; il a notamment été postulé dans le cas de l'utilisation de bases faibles ne pouvant générer des organoborates. Il est en réalité difficile de savoir quel mécanisme est impliqué dans chaque réaction effectuée.

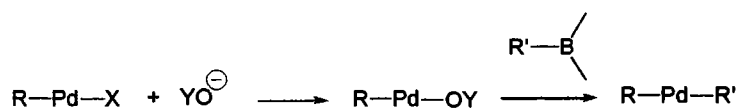


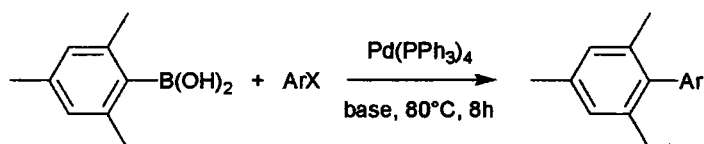
Schéma 67

82) A.R. Martin, Y. Yang *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221

2-3) Nature des bases

↳ Un très grand nombre de bases a été utilisé dans les réactions de couplage de Suzuki : des bases minérales comme NaHCO_3 ⁸³, Cs_2CO_3 ⁸⁴, Ti_2CO_3 ⁸⁵, K_3PO_4 ⁸⁶ ou des bases organiques comme Et_3N ⁸⁷, $i\text{Pr}_2\text{NH}$... Si le choix de la base s'avère très important pour le succès du couplage, aucune règle n'a cependant pu être établie.

↳ Par exemple, il a été constaté que les réactions de couplage impliquant des acides arylboroniques très encombrés donnaient généralement de très faibles rendements. L'augmentation de la force de la base a permis cependant d'augmenter les rendements tout en diminuant les temps de réaction⁸⁸.



Base	Solvant	Rendement
Na_2CO_3	Benzene / eau	25%
Na_2CO_3	DME / eau	50%
NaOH	DME / eau	95%
$\text{Ba}(\text{OH})_2$	DME / eau	99%

Schéma 68

2-4) Nature de l'électrophile

2-4-1) Les dérivés halogénés

↳ Nous avons vu précédemment que l'encombrement stérique sur les organoborés affectait les rendements lors du couplage ; dans le cas des dérivés halogénés, ce n'est pas un facteur

83) S. Gronowitz, V. Borosik, K. Lawitz *Chem. Scr.* **1984**, 23, 120

84) H.E. Katz *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3932

85) Y. Hoshino, N. Miyaura, A. Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3008

86) R.S. Coleman, E.B. Grant *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2225

87) W. Müller, D.A. Lowe, H. Neijt, S. Urwyler, P. Herrling, D. Blaser, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 855

88) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki *Synlett* **1992**, 3, 207

majeur. Cependant, si la présence de substituants donneurs ou électroattracteurs situés en méta ou para de l'halogène ne modifie pas les rendements, il en est autrement lorsque ces substituants sont en position ortho. En réalité, il semble qu'il existe une subtile balance entre effet électronique et effet stérique⁸⁹.

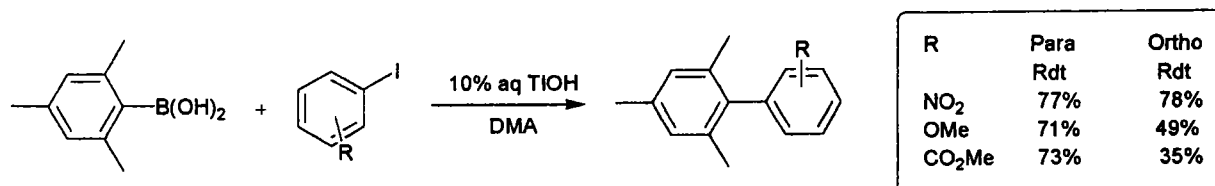


Schéma 69

↳ Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, il est bien connu que les dérivés iodés et bromés sont très réactifs dans les réactions de couplage de Suzuki ; cependant, il existe une différence de réactivité entre ces deux types de dérivés qui peut être mise à profit en synthèse⁹⁰.

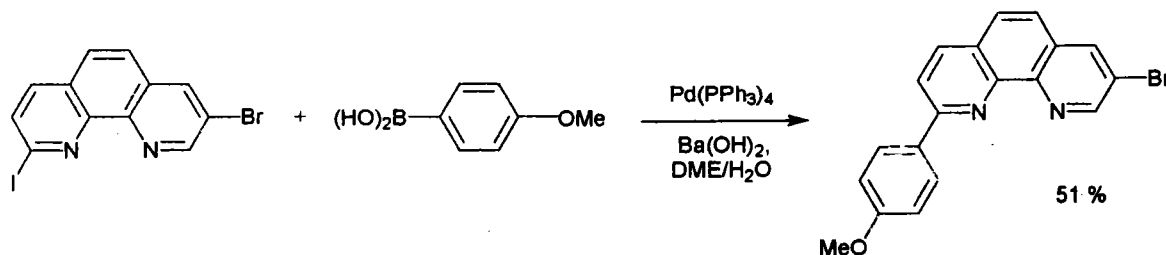


Schéma 70

↳ Les dérivés chlorés donnent quant à eux des rendements très faibles car ils sont relativement inertes lors de l'étape d'addition oxydante⁷⁹. De ce fait, leurs homologues iodés, bromés ou les triflates leur ont souvent été préférés bien que les composés chlorés soient souvent moins onéreux et plus facilement accessibles. La faible réactivité des chlorures aromatiques et vinyliques est attribuée à la difficulté d'insertion du catalyseur au palladium dans la liaison C-Cl. Cependant, les études de Milstein⁹¹ au début des années 90 ont montré que l'addition oxydante de chlorures aromatiques non activés pouvait avoir lieu à basse

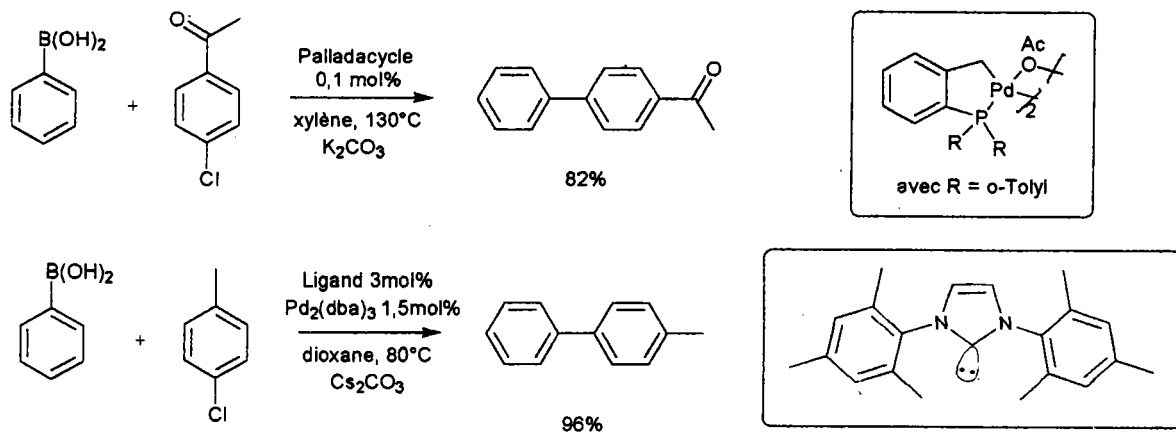
89) J.C. Anderson, H. Namli, C.A. Roberts *Tetrahedron* **1997**, *53*(44), 15123

90) S. Toyota, C.R. Woods, M. Benaglia, J.S. Siegel *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2697

79) P. Fitton, E.A. Rick *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287

91) M. Portnoy, D. Milstein *Organometallics* **1993**, *12*, 1665

température à condition que des phosphines riches en électrons soient coordonnées au palladium. Ainsi, la tricyclohexylphosphine⁹² est un des ligands les plus efficaces pour l'activation des dérivés chlorés. D'autres catalyseurs ont par la suite été mis au point comme les palladacycles⁹³ ou les ligands de type carbène⁹⁴.



2-4-2) Les triflates⁴⁷

Les triflates sont sensibles à la présence de bases fortes et sont thermiquement labiles ; des conditions plus douces telles que K_3PO_4 en suspension dans le THF ou le dioxane ont été développées. Cependant, les couplages impliquant des triflates échouent souvent à cause de la décomposition des catalyseurs qui précipitent très rapidement sous forme de palladium noir. Il est en effet présumé que la triphénylphosphine réagit avec le triflate pour donner un sel de phosphonium. L'addition d'un équivalent de LiBr ou de KBr empêche la décomposition du catalyseur⁹⁵.

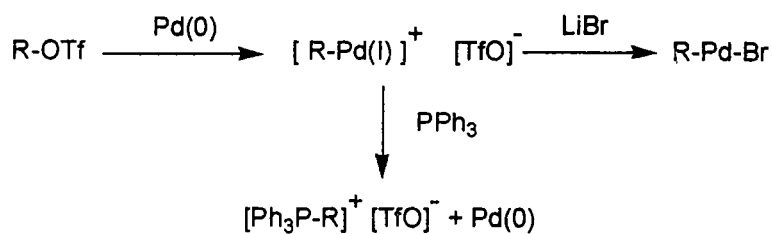


Schéma 72

92) V.V. Grushin, H. Alper *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047

93) M. Beller, H. Fischer, W.A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848

94) C. Zhang, J. Huang, M.L. Trudell, S.P. Nolan *J. Org. Chem.* **1999**, *64(11)*, 3804

47) K. Ritter *Synthesis* **1993**, 735

95) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201

2-4-3) Les nonaflates⁹⁶

Du fait de la réactivité modérée des triflates aromatiques et de leur coût important, des fluoroalcanesulfonates aromatiques ont été proposés comme alternative. Les aryl nonaflates $\text{Ar-O-SO}_2\text{-(CF}_2\text{)}_3\text{-CF}_3$ sont préparés à partir de dérivés halogénés ou d'anhydrides. Ils donnent de bons rendements lors des couplages et sont relativement stables puisqu'ils peuvent être purifiés sans problème par chromatographie flash.

2-4-4) Les phosphates⁵⁸

Récemment, une autre alternative aux triflates a été développée : il s'agit de l'utilisation de phosphates vinyliques. Synthétisés facilement à partir de lactones ou de lactames, ils présentent l'avantage d'être moins onéreux et plus stables que les triflates. Enfin, ils donnent de bons résultats dans les couplages de Suzuki.

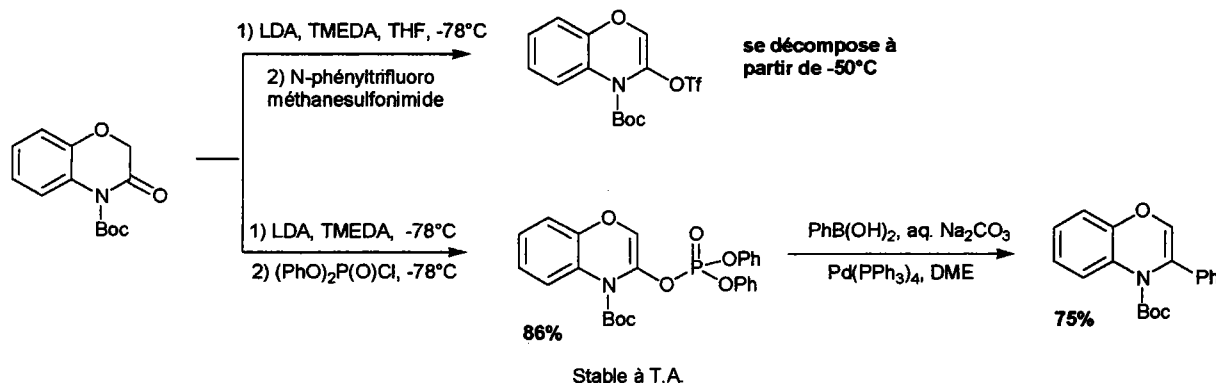


Schéma 73

2-4-5) Les sels d'arènediazonium⁹⁵

Comme nous venons de le voir, différents types d'électrophiles peuvent être utilisés dans les couplages de Suzuki. Afin d'étendre encore les possibilités de cette réaction et dans le cadre de ses recherches sur les couplages à partir de sels d'arènediazonium, Sengupta⁹⁷ a mis au point des conditions permettant d'obtenir de bons rendements (cf. schéma 74).

96) M. Rottländer, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203

58) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 701

97) S. Sengupta, S. Bhattacharyya *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3405

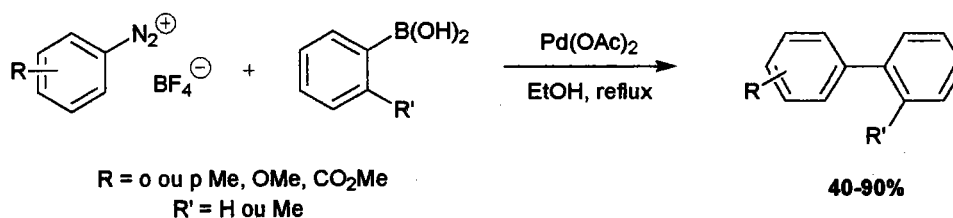


Schéma 74

2-5) Les solvants

Les conditions initiales de Suzuki⁷⁰ utilisent le benzène (ou le toluène) comme solvant. Quelques années plus tard, Gronowitz⁸³ met au point des conditions de réaction permettant d'éviter la déboronation des acides arylboroniques hétérocycliques (utilisation de DME). Par la suite, de nombreux autres solvants ont été utilisés. Nous aborderons ici le développement des couplages en milieu aqueux et dans les liquides ioniques ainsi que les réactions en phase solide. Le paragraphe concernant les couplages en milieu aqueux sera particulièrement développé puisque nous utiliserons ces conditions lors de nos réactions.

2-5-1) Couplage en milieu aqueux

Les deux problèmes majeurs de la catalyse homogène (à savoir, séparation et recyclage du catalyseur) peuvent être résolus par l'utilisation d'un système biphasique : le catalyseur reste alors dans la phase hydrophile dans laquelle les produits de réaction sont insolubles. L'acétate de palladium, catalyseur relativement peu onéreux, peut ainsi être utilisé sans ligand pour catalyser des réactions en présence d'eau ou en milieu aqueux. Cependant, de nouveaux ligands hydrosolubles ont également été utilisés : les phosphines sont transformées en composés hydrosolubles par introduction de groupements polaires tels que carboxylate, ammonium ou sulfonate⁹⁸.

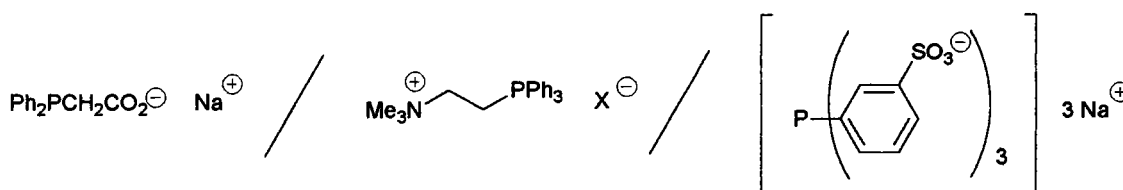


Schéma 75

70) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513

83) S. Gronowitz, V. Borosik, K. Lawitz *Chem. Scr.* **1984**, 23, 120

98a) A.L. Casalnuovo, J.C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324

98b) J.P. Genêt, M. Savignac *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 305

Les ligands hydrosolubles les plus utilisés sont les triphénylphosphines sulfonées (TPPS) qui ont été employées dans les réactions de Heck, Sonogashira et Suzuki en phase aqueuse⁹⁹. Cependant, l'activité de ces systèmes est encore trop faible pour être industriellement viable¹⁰⁰. Comme il a été montré que des alkylphosphines telles que la tri-*tert*-butylphosphine constituaient des ligands très actifs dans de nombreuses réactions de couplage en solvant organique, des dérivés hydrosolubles du même type (L1 et L2) ont été synthétisés. Ils ont permis de coupler des bromures et des chlorures d'aryle à température ambiante.

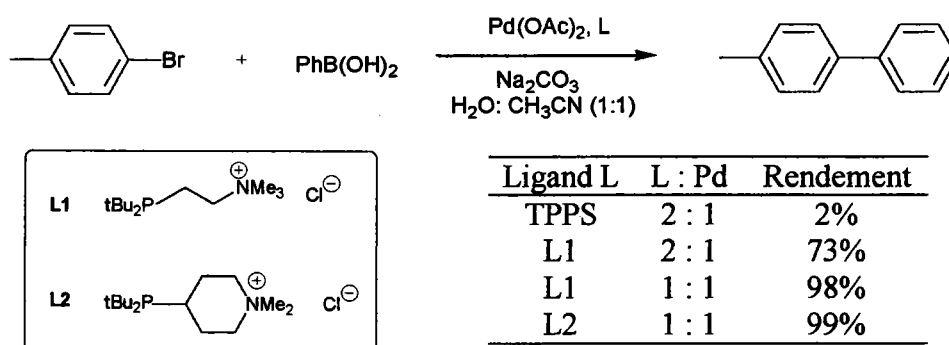


Schéma 76

L'eau constituant un solvant sûr et peu onéreux, de nombreux chercheurs ont cherché à transposer les réactions menées habituellement en solvant organique au milieu aqueux. Durant les dix dernières années, les réactions de couplage catalysées par le palladium ont été importées en milieu aqueux mais le plus souvent, l'eau est seulement utilisée comme co-solvant comme dans les exemples qui précèdent. C'est en 1989 que Beletskaya¹⁰¹ a montré que l'acétate de palladium pouvait être utilisé sans phosphine pour des couplages de Heck en milieu aqueux. En 1994, Jeffery¹⁰² montre que les réactions de couplage de Heck peuvent être réalisées en milieu aqueux, sans aucun autre solvant organique, dans des conditions très douces en présence d'un sel de tétraalkylammonium. En 1997, Badone¹⁰³ applique cette méthodologie aux couplages de Suzuki et montre que la présence de bromure de tétrabutylammonium augmente considérablement la vitesse du couplage entre les dérivés halogénés aromatiques et les acides boroniques.

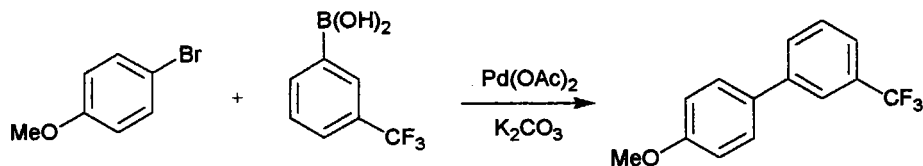
99) J.P. Genêt, E. Blart, M. Savignac *Synlett* **1992**, , 715

100) K.H. Shaughnessy, R.S. Booth *Org. Lett.* **2001**, *3*(17), 2757

101) N.A. Bumagin, P.G. More, I.P. Beletskaya *J. Organometal. Chem.* **1989**, *371*, 397

102) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(19), 3051

103) D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170



Solvant	Dérivé bromé	Produit de couplage
DMF	20 %	80 %
CH ₃ CN	> 95 %	Non détecté
DMSO	95 %	5 %
DMSO + 4 éq. H ₂ O	60 %	40 %
H ₂ O	65 %	35 %
H ₂ O + 1 éq. nBu ₄ NBr	Non détecté	> 95 %

Schéma 77

2-5-2) Les liquides ioniques

Comme nous l'avons déjà évoqué, depuis quelques années, les chimistes cherchent à limiter l'utilisation des solvants organiques et les risques inhérents. Ainsi, de nouveaux solvants tels que les liquides ioniques ont été développés. Leur tension de vapeur négligeable, leur facilité d'utilisation et la possibilité de les recycler permettent d'éviter bon nombre de problèmes associés aux solvants organiques volatiles. D'autre part, ils sont peu miscibles aux solvants habituels ce qui facilite la séparation des produits de réaction et le recyclage du catalyseur. Après les couplages de Heck¹⁰⁴ et de Tsuji-Trost¹⁰⁵, des couplages de Suzuki¹⁰⁶ ont été réalisés dans les liquides ioniques. Cette méthode permet notamment d'utiliser une plus faible concentration de catalyseur et de le recycler très facilement.

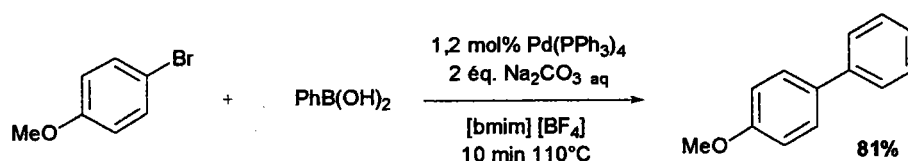


Schéma 78

104) W.A. Hermann, V.P.W. Böhm *J. Organometal. Chem.* **1999**, 572, 141

105) W. Chen, L. Xu, C. Chatterton, J. Xia *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 1247

106 a) C.J. Mathews, P.J. Smith, T. Welton *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 1249

b) R. Rajagopal, D.V. Jarikote, K.V. Srinivasan *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2002**, 616

2-5-3) Réaction sur phase solide

D'abord utilisée essentiellement en synthèse peptidique, la synthèse sur phase solide s'est étendue à d'autres réactions depuis le développement de la chimie combinatoire¹⁰⁷. La facilité du traitement (le produit est récupéré par filtration et lavage de la résine) est l'un des principaux avantages de cette méthode. Récemment, des réactions de couplage de Suzuki ont été réalisées sur phase solide. On peut distinguer plusieurs cas :

→ le dérivé halogéné est supporté¹⁰⁸ :

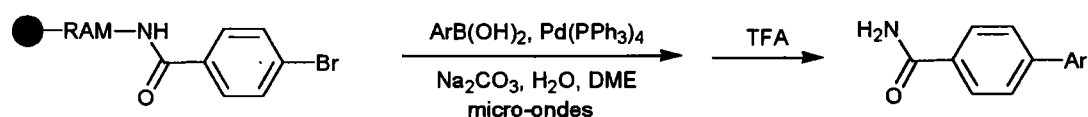


Schéma 79

→ l'acide boronique est supporté¹⁰⁹ :

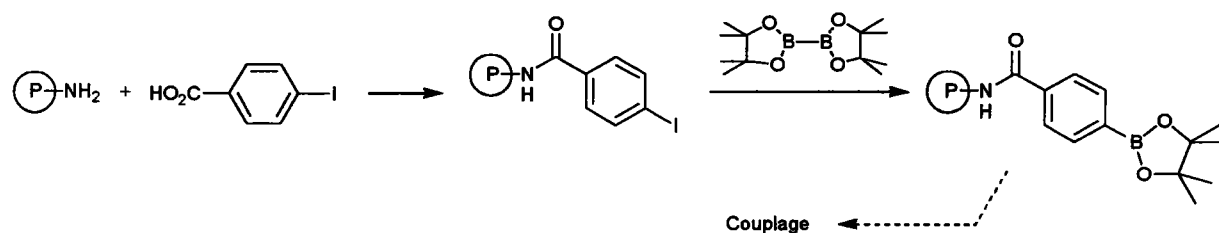


Schéma 80

→ le ligand est supporté¹¹⁰ :

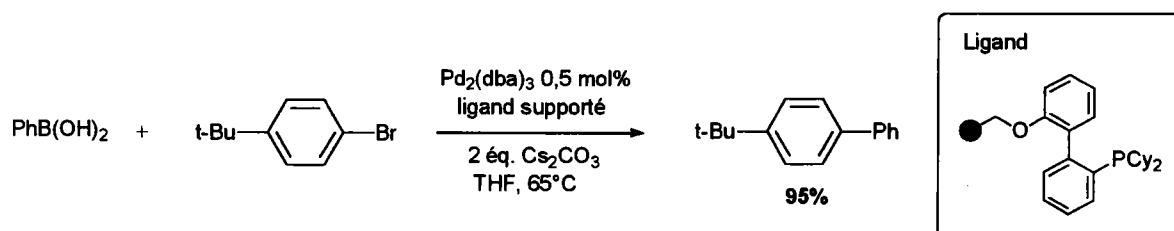


Schéma 81

107) R.E. Sammalson, M.J. Kurth *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 137

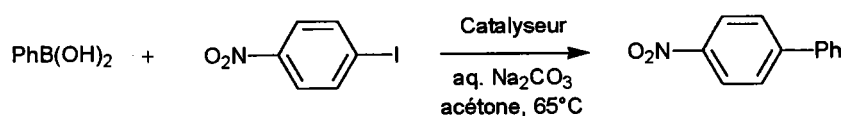
108) S.R. Pietre, S. Baltzer *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1197

109) M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219

110) C.A. Parrish, S.L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820

2-6) Les catalyseurs

Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ est le catalyseur le plus fréquemment utilisé ; cependant, le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou le mélange $[\text{Pd}(\text{OAc})_2, 2\text{PPh}_3]$ sont également efficaces puisqu'ils sont stables à l'air et rapidement réduits en $\text{Pd}(0)$ pour former des complexes actifs avec les phosphines ou les organométalliques. Ces complexes impliquant des phosphines présentent notamment l'intérêt d'être stables lors de chauffage prolongé. Cependant, les couplages peuvent parfois être réalisés plus vite et avec de meilleurs rendements en utilisant des catalyseurs au palladium sans phosphine tels que l'acétate de palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



Catalyseur	Temps de réaction	Rendement
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	8 heures	23%
$\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$	20 minutes	53%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	45 minutes	98%

Schéma 82

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, un travail important a été réalisé dans la recherche de nouveaux ligands destinés à améliorer les rendements (phosphines hydrosolubles, catalyseurs pour coupler les dérivés chlorés...). A côté de ces ligands complexes, il faut tout de même noter l'apparition de réactions catalysées par du palladium sur charbon¹¹¹ ou sur alumine¹¹² :

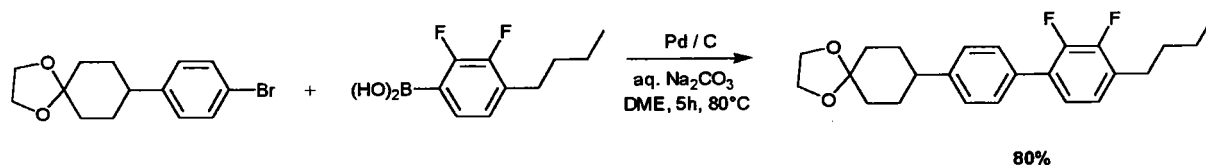


Schéma 83

111a) G. Mark, A. Villiger, R. Buchecker *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(20), 3277

b) C.R. LeBlond, A.T. Andrews, Y. Sun, J.R. Sowa *Org. Lett.* **2001**, 3(10), 1555

112) G.W. Kabalka, R.M. Pagni, C.M. Hair *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423

2-7) Les couplages de Suzuki dans la synthèse de molécules complexes

Le couplage de Suzuki constitue une méthode très performante pour la formation de liaisons C-C et il a été par conséquent très utilisé dans les synthèses de produits naturels ou de molécules de synthèse à potentialité pharmacologique ; nous présentons ici quelques exemples afin d'illustrer le degré de complexité compatible avec cette méthodologie.

↳ Les gilvocarcines constituent une famille de composés possédant un squelette de type naphtho[*b,d*]benzopyran-6-one ; isolés de différentes souches de *streptomyces*, ils possèdent des activités antibiotiques et anti-tumorales. De nombreuses voies d'accès ont été étudiées et récemment, Snieckus²⁰ a développé une synthèse faisant intervenir une étape de couplage de Suzuki :

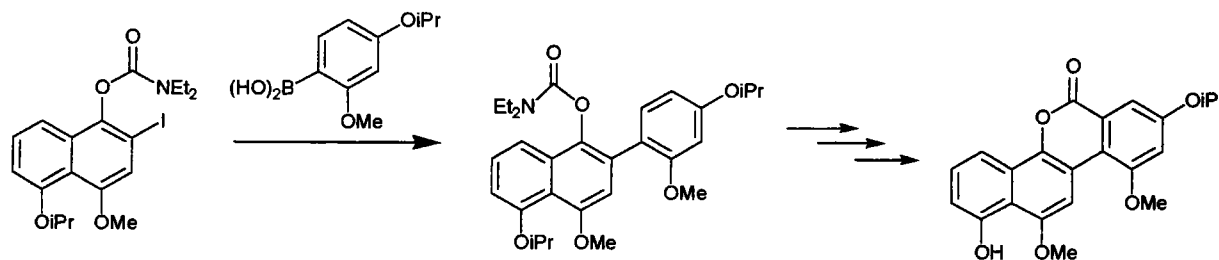


Schéma 84

↳ Des couplages de Suzuki ont également été utilisés dans la préparation d'antibiotiques comme la vancomycine¹¹³ (cf. schéma 85) :

20) C.A. James, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(47), 8149

113) K.C. Nicolaou, J.M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C.N.C. Boddy *Chem. Commun.* **1997**, 1899

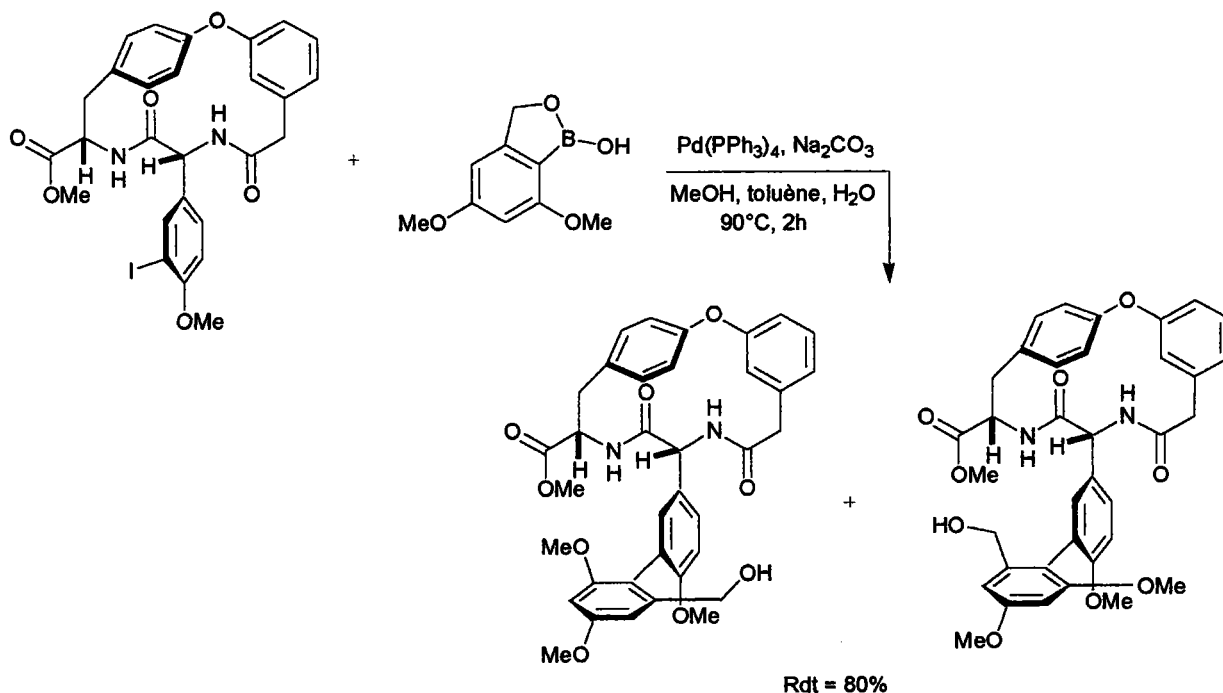


Schéma 85

→ De nouveaux analogues spirocycliques de la cocaïne¹¹⁴ ont été synthétisés en utilisant un couplage de Suzuki entre un triflate et un acide arylboronique orthosubstitué :

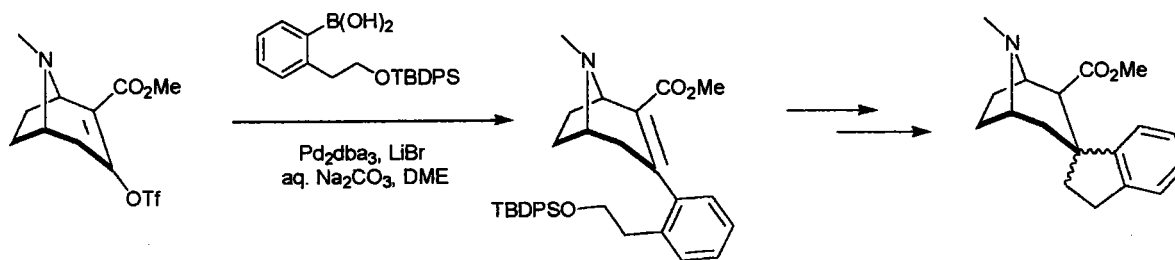


Schéma 86

114) S. Sakamuri, C. George, J. Flippen-Anderson, A.P. Kozikowski *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2055

3- Réactions de couplage de Sonogashira

Le second type de couplage que nous avons utilisé pour synthétiser nos molécules cibles est celui de Sonogashira. Nous allons donc à présent nous intéresser à l'état de la littérature concernant cette réaction.

D'un point de vue historique, elle trouve ses racines dans les travaux de Glaser¹¹⁵ et Chodkiewicz-Cadiot¹¹⁶ sur les réactions d'homocouplages oxydants d'alcynes vrais. Par la suite, Stephens et Castro¹¹⁷⁻¹¹⁸ ont décrit la réaction entre des cuprates d'alcynes et des halogénures vinyliques ou aromatiques permettant ainsi d'accéder à des alcynes disubstitués. Le couplage de Sonogashira est en quelque sorte une version palladocatalysée de la réaction de Stephens-Castro. Elle correspond à un couplage entre des alcynes terminaux et des halogénures aromatiques ou vinyliques. Décrite⁷³ pour la première fois en 1975, elle est généralement menée en présence de quantité catalytique d'un complexe de palladium et de Cu(I) dans des solvants organiques tels que des amines, la DMF ou le THF. Le cuivre est donc passé progressivement du rang de catalyseur unique (réaction de Stephens-Castro 1963) au rang de co-catalyseur (Sonogashira 1975) pour être, de nos jours, omis dans certaines réactions (Casalnuovo^{98a} 1990).

Le domaine d'application du couplage de Sonogashira est très vaste puisqu'il tolère un grand nombre de groupes fonctionnels (alcool, cétone, amine, acétal, amide, ester...) et se fait dans des conditions très douces. Cependant, il est souvent nécessaire d'éliminer totalement l'oxygène afin de réduire le phénomène d'homocouplage (couplage de Glaser : formation d'un diyne symétrique).

3-1) Mécanisme¹¹⁹

En réalité, la réaction de couplage de Sonogashira se fait entre des alcynylcuprates générés in situ et les dérivés halogénés comme présenté dans le cycle catalytique ci-après (cf. schéma 87).

115) C. Glaser *Chem. Ber.* **1869**, 2, 422

116) W. Chodkiewicz *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, 2, 819(13)

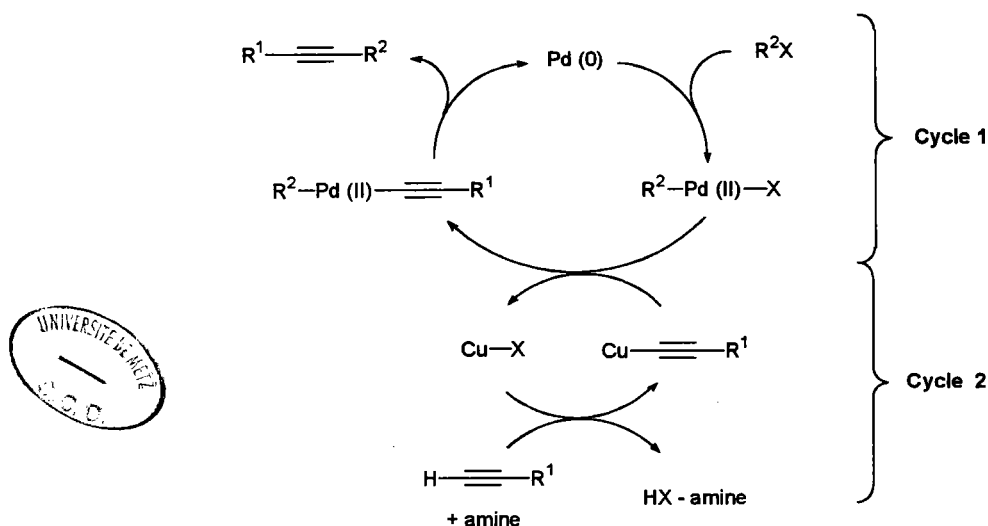
117) R.D. Stephens, C.E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, 28(8), 2163

118) R.D. Stephens, C.E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, 28(12), 3313

73) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467

98a) A.L. Casalnuovo, J.C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324

119) H. Geissler *Transition Metals for Organic Synthesis* (vol. 1) **1998** M. Beller, C. Bolm WILEY-VCH



Si les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice dans la réaction de couplage de Sonogashira sont communes aux autres réactions palladocatalysées, l'étape de transmétallation reste tout à fait particulière car l'espèce organométallique "cuivrée" est formée in situ de façon catalytique. En effet, la première étape permet de former une quantité catalytique de cuprate à partir de l'alkyne, d'une source de cuivre (catalytique) et en présence d'une base (généralement une amine). Ce cuprate réagit ensuite avec l'espèce palladiée issue de l'addition oxydante permettant ainsi la régénération du sel de cuivre.

3-2) Nature de l'électrophile

Dans les conditions usuelles de couplage de Sonogashira, l'ordre de réactivité des différents halogénures est le suivant : iodure vinylique ~ bromure vinylique > iodure aromatique > chlorure vinylique >> bromure aromatique¹¹⁹. Les dérivés bromés aromatiques requièrent en effet des températures plus élevées (environ 80°C). Cependant, des alternatives ont permis de réaliser des couplages de bromures aromatiques à température ambiante.

En effet, si l'utilisation de phosphines telles que la triphénylphosphine ou la tri(o-tolyl)phosphine donne des rendements très faibles lors de couplages de bromures aromatiques, l'utilisation de phosphines très encombrées telles que la tri(*tert*-butyl)phosphine (t-Bu)₃P conduit à des rendements nettement supérieurs¹²⁰.

119) H. Geissler *Transition Metals for Organic Synthesis* (vol. 1) 1998 M. Beller, C. Bolm WILEY-VCH
120) T. Hundertmark, A.F. Littke, S.L. Buchwald, G.C. Fu *Organic Lett.* 2000, 2(12), 1729

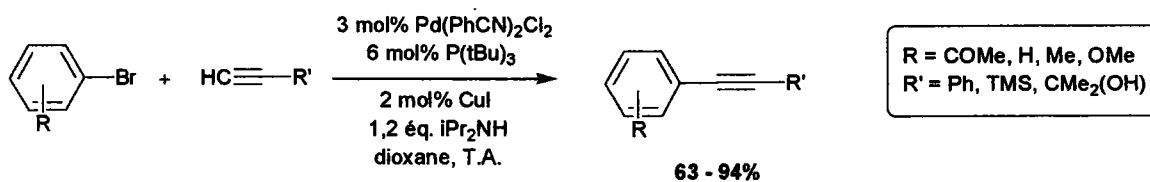


Schéma 88

3-3) Les solvants

Les amines (triéthylamine, diisopropylamine...) constituent des solvants très utilisés dans le couplage de Sonogashira ; cependant, il est très important de travailler en absence d'oxygène pour limiter le phénomène d'homocouplage par dimérisation oxydante. En effet, la formation d'un tel produit secondaire fait non seulement chuter le rendement mais il rend également la purification très difficile : le produit de couplage, le produit d'homocouplage et le dérivé halogéné de départ n'ayant pas réagi ont souvent des polarités similaires et sont donc difficilement séparables par chromatographie sur silice.

Il a été montré¹²¹ que l'utilisation du THF comme solvant permettait le couplage de dérivé bromé à température ambiante sans travailler sous argon et en réduisant la formation de produit d'homocouplage.

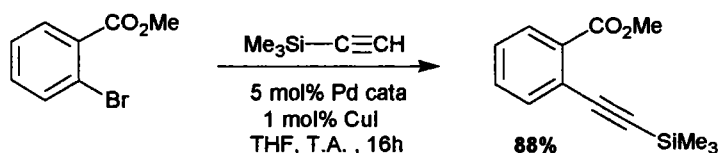


Schéma 89

121) S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551

3-3-1) Les couplages de Sonogashira en milieu aqueux

→ Comme nous l'avons abordé dans la partie traitant des couplages de Suzuki, de nombreuses réactions de synthèse organique ont été importées en milieu aqueux ; dans le cas du couplage de Sonogashira, des réactions ont été menées dans un mélange eau/acétonitrile (7:3) en présence de phosphines hydrosolubles¹²².

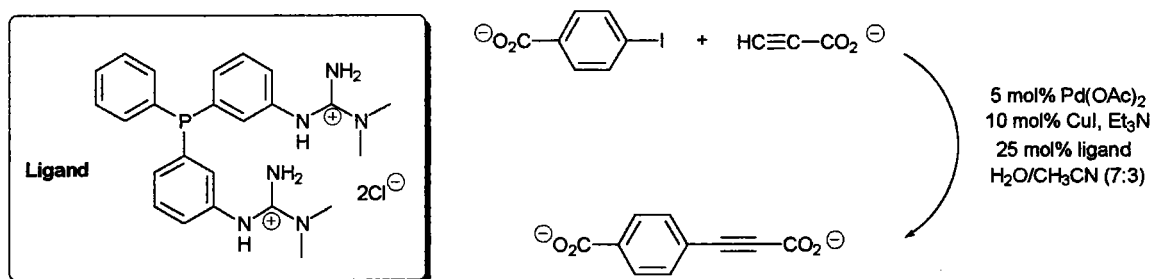


Schéma 90

→ Les conditions de Jeffery¹⁰² que nous avons également évoqué dans les couplages de Suzuki ont été utilisées pour des couplages de type Sonogashira¹²³. Les réactions sont menées en l'absence de CuI dans un mélange eau/acétonitrile (1:10) ; l'addition d'un sel d'ammonium permet d'augmenter la vitesse de réaction.

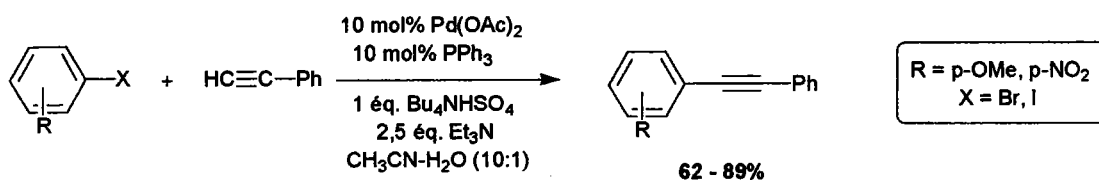


Schéma 91

122) H. Dibowski, F.P. Schmidtchen *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 525

102) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(19), 3051

123) J.F. Nguefack, V. Bolitt, D. Sinou *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(31), 5527

3-3-2) Les liquides ioniques

Récemment, les couplages de Sonogashira ont également été réalisés dans des liquides ioniques¹²⁴. L'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ comme catalyseur et de diisopropylamine ou de pipéridine comme base a permis d'obtenir de bons résultats en l'absence de cuivre ; là encore, le principal intérêt réside dans la séparation facile du produit de couplage et le recyclage du catalyseur. Par ailleurs, Ryu et ses collaborateurs ont utilisé les conditions précédentes avec succès dans un système microflux.

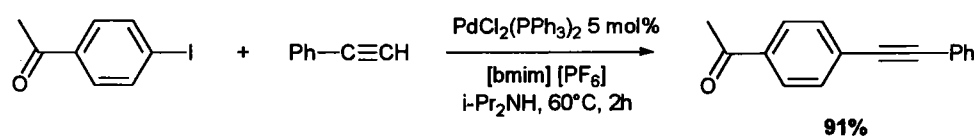


Schéma 92

3-3-3) Synthèse sur phase solide

Comme dans le cas des couplages de Suzuki, les synthèses sur phase solide faisant intervenir des réactions de Sonogashira se sont développées. On retrouve les mêmes cas précédemment évoqués :

↳ le dérivé halogéné est supporté¹²⁵

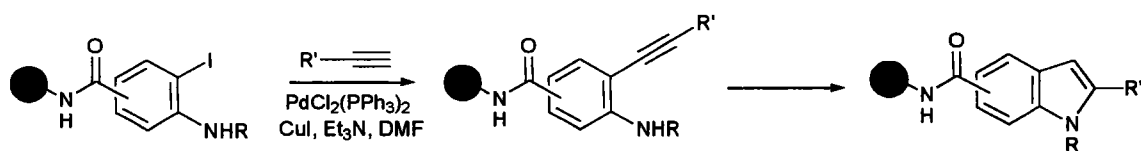


Schéma 93

124) T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu *Org. Lett.* **2002**, 4(10), 1691

125) H.-C. Zhang, K.K. Brumfield, L. Jaroskova, B.E. Maryanoff *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4449

↳ l'alcyne est supporté¹²⁶.

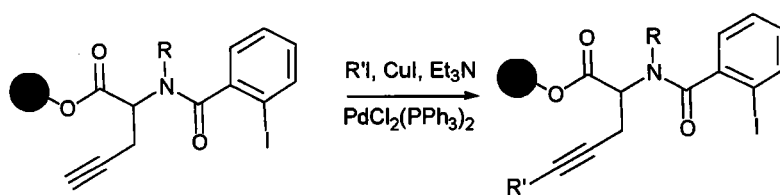


Schéma 94

3-3-4) Réaction sans solvant

Des réactions de Sonogashira ont également été réalisées sans solvant, sous micro-ondes¹²⁷. En utilisant du Pd/C et du fluorure de potassium sur alumine, Kabalka et al. ont obtenu de bons rendements lors de couplages entre des dérivés iodés et des alcynes terminaux (cf. schéma 95) ; cependant, les bromures et chlorures d'aryle sont inertes dans ces conditions. Il est important de noter que l'alumine est un composé essentiel puisqu'elle permet de réguler la température du milieu.

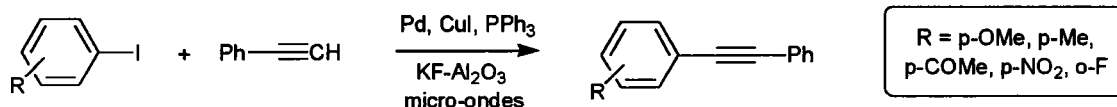


Schéma 95

126) G.L. Bolton, J.C. Hodges *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 130

127) G.W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R.M. Pagni *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151

3-4) Application à la synthèse de molécules complexes

↳ Johnson et al. ont décrit la synthèse de deux produits naturels par des méthodes incluant un couplage de Sonogashira¹²⁸. La (+)-Harveynone a été isolée à partir de *Pestalotiopsis theae* et constitue une phytotoxine alors que la (-)-Tricholomenyne A est issue de *Tricholoma acerbum* et possède une activité antimittotique.

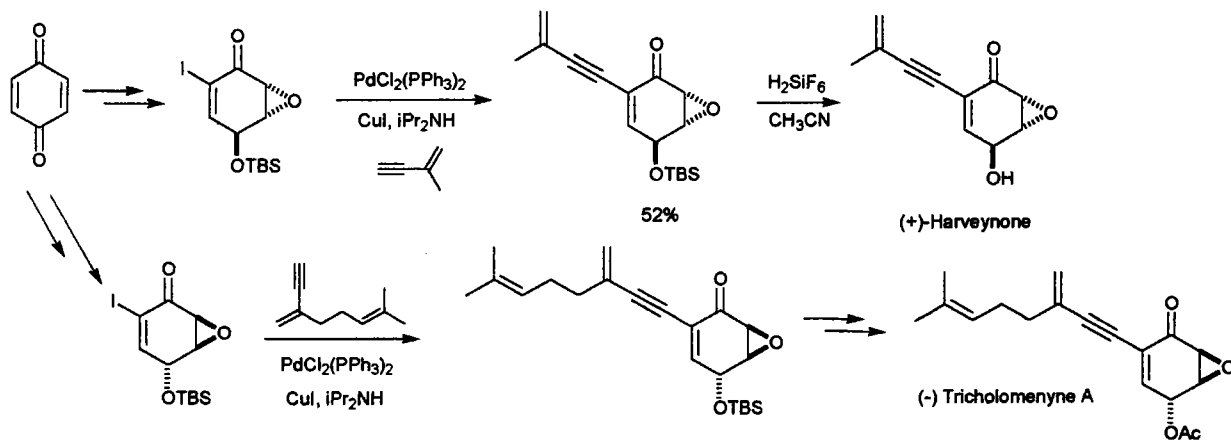


Schéma 96

↳ Un couplage de Sonogashira a été utilisé dans la synthèse d'un composé permettant de séquencer l'ADN¹²⁹.

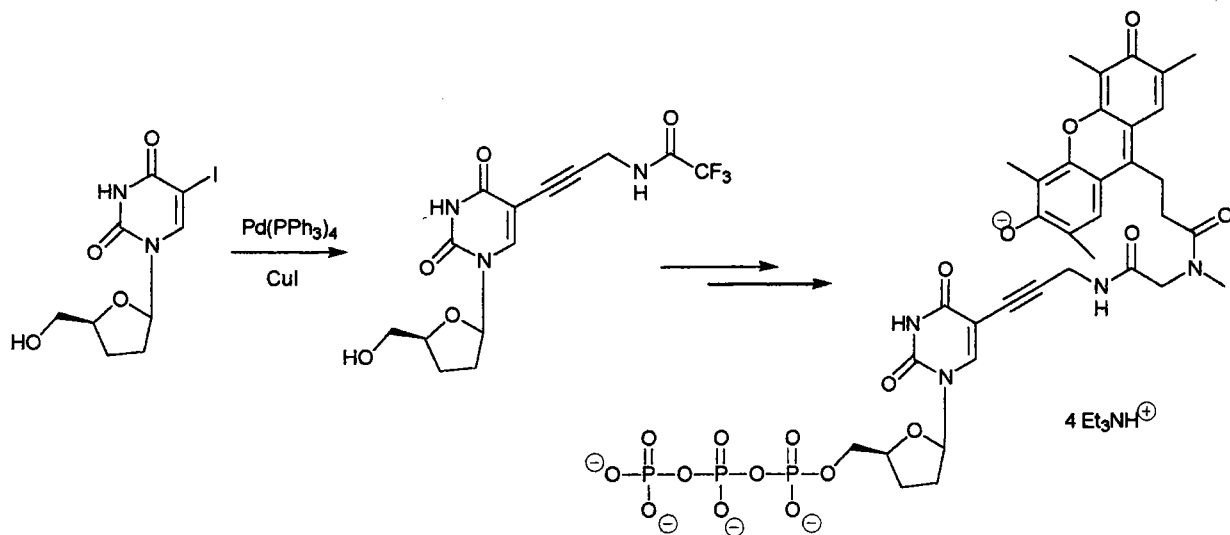


Schéma 97

128) M.W. Miller, C.R. Johnson *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1582 et références citées

129) U. Neutler, J. Mazacek, G. Penn, B. Schenkel, D. Wasmuth *Chimia* 1996, 50, 154

Conclusion

La littérature concernant les réactions de couplage de Suzuki et Sonogashira est très riche d'autant plus que ces réactions continuent d'être très utilisées. Nous avons donc réalisé dans ce chapitre une étude bibliographique non exhaustive en essayant de mettre en valeur les différentes évolutions de ces réactions.

Nous allons à présent aborder dans le prochain chapitre nos résultats expérimentaux concernant les couplages de Suzuki et Sonogashira à partir des β -chloroacroléines ainsi qu'à partir des triflates et phosphates vinyliques

Chapitre 7

REACTIONS DE COUPLAGE PAR CATALYSE AU PALLADIUM

- Partie théorique 5 -

1- Réactions de couplage de Suzuki

Les dérivés synthétisés précédemment à partir des cétones bicycliques (à savoir β -chloroacroléines, triflates et phosphates vinyliques) ont été engagés dans des couplages de Suzuki. Cette réaction constitue en effet une des étapes-clés de la synthèse de nos systèmes polycycliques. Après avoir brièvement évoqué la formation des acides boroniques, nous étudierons la réactivité des différents électrophiles dans les couplages de Suzuki.

1-1) Préparation des acides boroniques

1-1-1) Synthèse des acides phénylboroniques ortho-substitués

L'acide phénylboronique, l'acide 2-méthylphénylboronique et l'acide 2-méthoxyphénylboronique ont été obtenus respectivement à partir du bromobenzène, du 2-méthylbromobenzène et du 2-méthoxybromobenzène. Après avoir formé les magnésiens correspondants, nous les faisons réagir avec du triéthylborate. Après hydrolyse en milieu acide, nous obtenons les produits attendus.

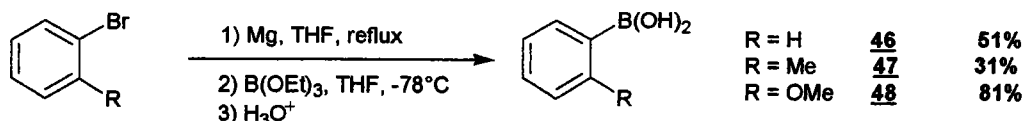


Schéma 98

1-1-2) Synthèse de l'acide 2-thiényl boronique

Le lithien formé à partir du thiophène est piégé par le triéthylborate ; l'ester ainsi obtenu est ensuite hydrolysé en milieu acide pour conduire à l'acide 2-thiényl boronique.

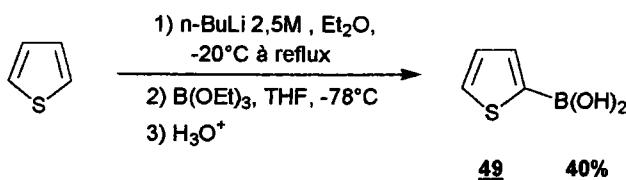


Schéma 99

1-2) Couplage de Suzuki à partir des β -chloroacroléines

1-2-1) Conditions utilisées pour le couplage

Les β -chloroacroléines sont des dérivés chlorés vinyliques activés par la présence d'un groupement électroattracteur. Elles constituent donc des substrats électrophiles suffisamment réactifs pour être engagés dans des réactions de couplage catalysées par le palladium.

Parmi les différentes conditions opératoires (conditions de Suzuki⁷⁰, de Gronowitz⁸³, de Jeffery¹⁰²...), nous avons choisi d'effectuer des couplages en milieu aqueux selon une méthode dérivée de celle de Jeffery¹⁰³. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'eau constitue un solvant sûr et peu onéreux ; d'autre part, ces conditions nous permettent également de travailler en présence d'acétate de palladium sans ligand. L'avancement des réactions est suivi par CCM et nous constatons qu'elles sont toutes terminées après 3 heures à 45°C.

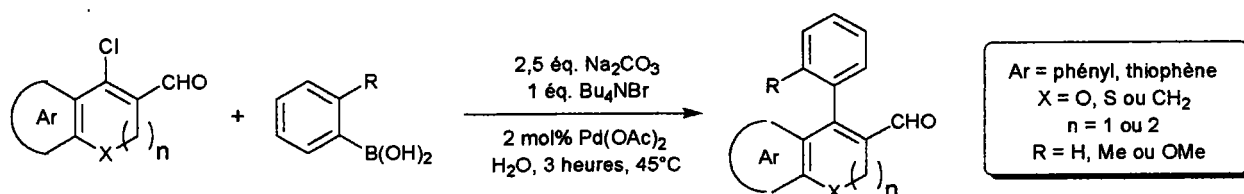


Schéma 100

1-2-2) Première étude de réactivité

Selon le schéma réactionnel précédemment envisagé pour l'accès aux systèmes tétracycliques (et rappelé dans le schéma 101) une étape d'oxydation de la fonction aldéhyde du produit résultant du couplage est nécessaire.

70) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.* **1981**, 11, 51383) S. Gronowitz, V. Borosik, K. Lawitz *Chem. Scr.* **1984**, 23, 120102) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(19), 3051103) D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7170

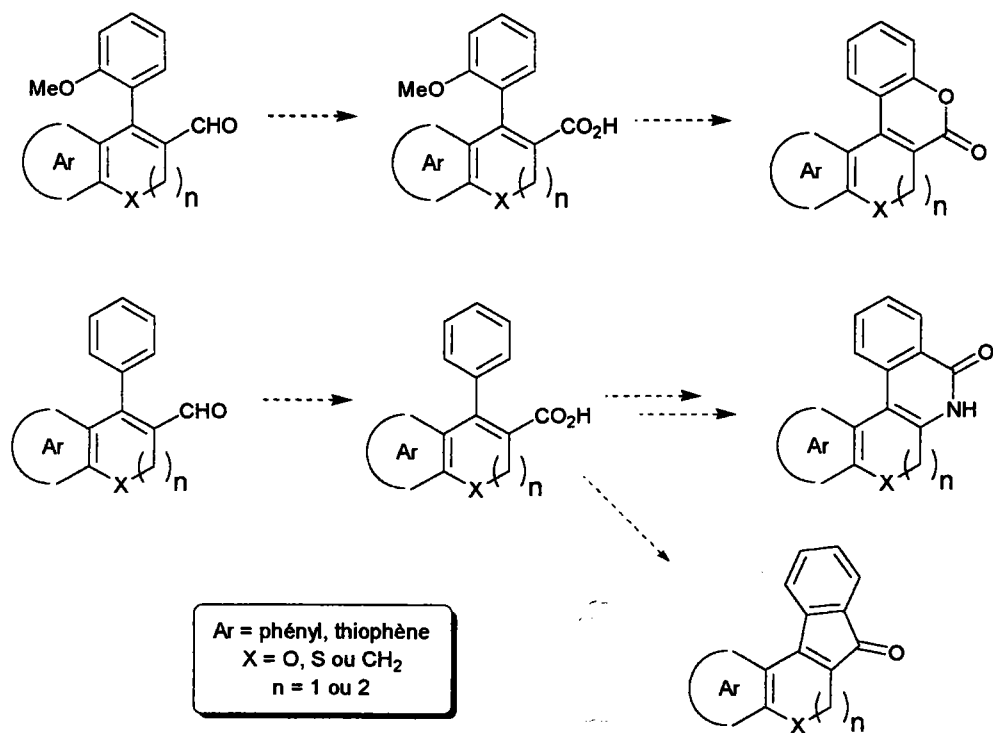


Schéma 101

Nous avons également envisagé une autre voie de synthèse : après oxydation du groupement aldéhyde de la β -chloroacroléine, l'acide β -chloroacrylique correspondant serait couplé avec différents acides boroniques (cf. schéma 102).

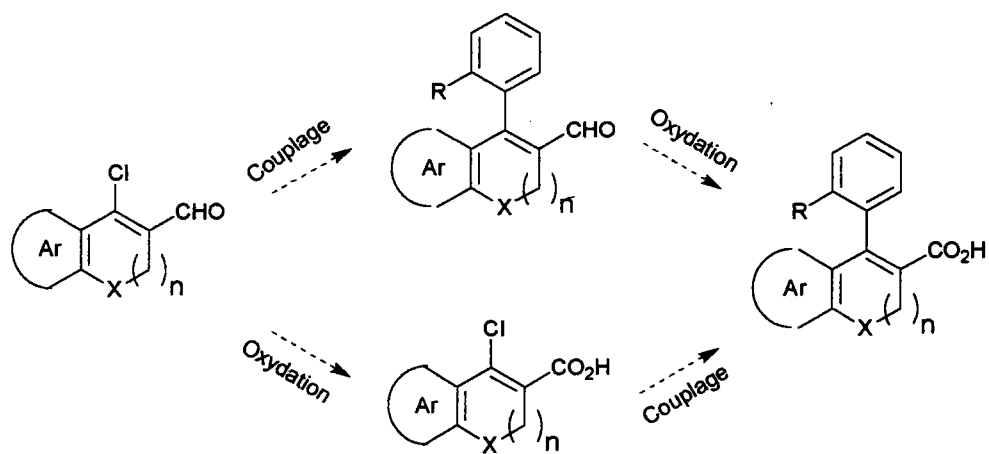


Schéma 102

Nous avons ainsi étudié la réactivité des différents composés synthétisés à partir des β -chloroacroléines (chapitre 4 § 1.4).

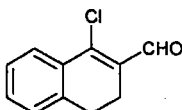
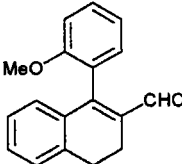
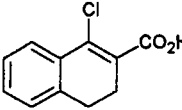
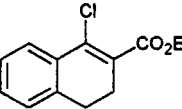
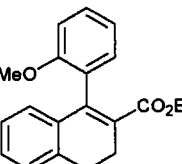
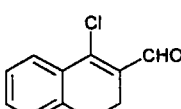
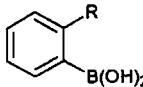
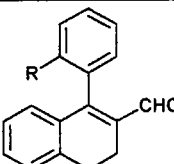
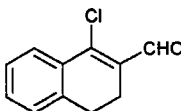
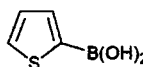
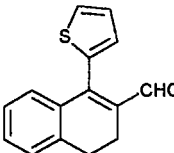
Electrophile	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)
		50	75
	/	/	Récupération du produit de départ
		51	6

Tableau 6

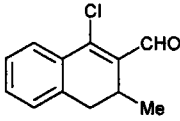
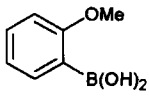
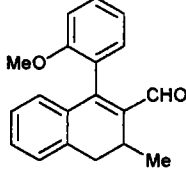
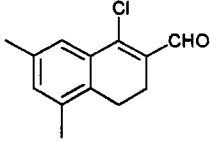
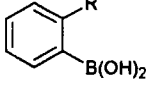
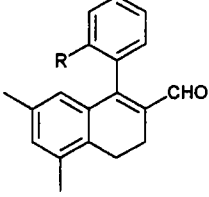
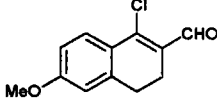
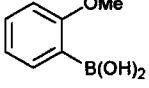
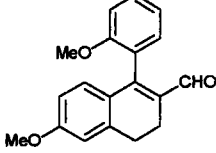
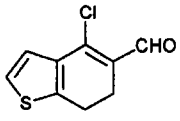
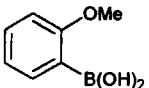
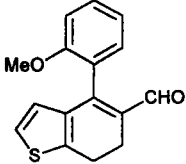
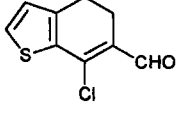
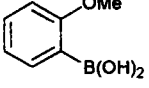
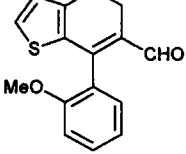
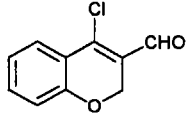
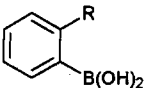
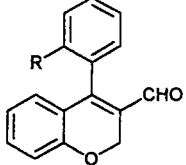
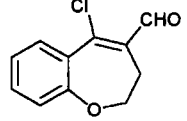
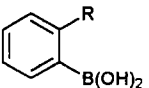
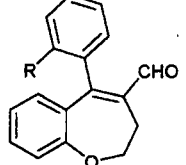
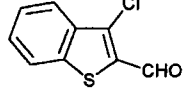
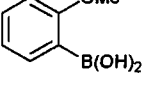
Suite à ces essais préliminaires, nous en avons conclu que l'électrophile le mieux adapté était la β -chloroacroléine et nous avons donc poursuivi nos synthèses à partir de ces dérivés.

1-2-3) Résultats¹³⁰

➤ Nous avons regroupé dans le tableau ci-après les différents essais réalisés ; dans la plupart des cas, nous observons de bons rendements. Les produits de couplage sont isolés du milieu par simple extraction et purifiés par une chromatographie flash sur silice afin d'éliminer les traces de tri-*n*-butylamine.

β -chloroacroléine	Acide boronique	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)
18 			R = H 52	66
			R = OMe 50	75
			R = Me 53	64
18 			54	69

130) S. Hesse, G. Kirsch *Synthesis* 2001, 5, 755

	β -chloroacroléine	Acide boronique	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)
<u>19</u>				<u>55</u>	91
<u>20</u>				R = H <u>56</u> R = OMe <u>57</u>	97 89
<u>21</u>				<u>58</u>	85
<u>22</u>				<u>59</u>	65
<u>23</u>				<u>60</u>	62
<u>26</u>				R = H <u>61</u> R = OMe <u>62</u>	85 98
<u>27</u>				R = H <u>63</u> R = OMe <u>64</u>	56 86
<u>28</u>			/	/	ECHEC

	β -chloroacroléine	Acide boronique	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)
29				65	87
30				66	90

Tableau 7

Le seul cas où le couplage a échoué est celui du 3-chlorobenzo[b]thiophène-2-carboxaldéhyde **28**. En effet, nous avons dans ce cas un dérivé chloré aromatique connu pour être moins réactif. Il faut également noter que ce composé n'était pas couplé non plus dans les conditions de Suzuki ou de Gronowitz¹³¹.

↪ Nous avons également généralisé ces conditions de réaction aux β -chloroacroléines non cycliques et/ou sans cycle aromatique en position β .

	β -chloroacroléine	Acide boronique	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)
31a				R = H 67	50
31b				R = OMe 68	51
32				69	59
33			/	/	ECHEC

Tableau 8

131) S. Deprets Thèse de l'université de Metz 26 novembre 1998

Là encore, les résultats sont satisfaisants sauf dans le cas du 3-chloro-4,4-diméthylpenténal **33** où le couplage échoue. Ceci peut être dû à l'encombrement stérique très important.

Même si la β -chloroacroléine de départ **31b** existait seulement sous la forme Z, nous observons les deux isomères pour le composé **68**. Ces deux formes sont nettement visibles en RMN ^1H mais elles ne peuvent être séparées ni par chromatographie sur silice ni par chromatographie en phase gazeuse. Les proportions de ces deux isomères ont été déterminées par rapport à l'intégration des signaux en RMN ^1H . La forme E (moins encombrée) est majoritaire.

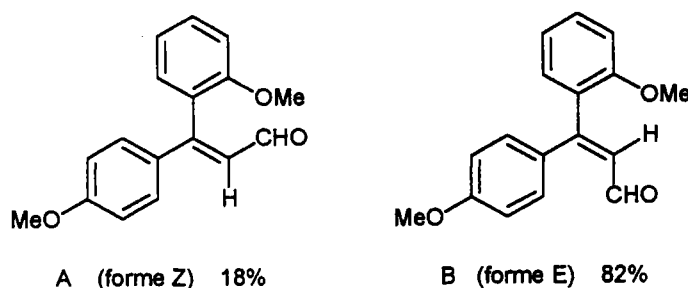


Schéma 103

1-3) Couplage de Suzuki à partir des triflates

Les triflates précédemment synthétisés ont été engagés dans des réactions de couplage avec l'acide o-méthoxyphénylboronique. Dans un premier temps, nous avons testé les conditions⁹⁵ classiquement utilisées pour le couplage de triflates à savoir, une base minérale (K_3PO_4) dans le dioxane en présence de 2,5 mole% de tétrakistriphénylphosphine palladium et de bromure de potassium. Ces conditions n'ont pas permis d'accéder au produit attendu. Nous avons alors testé les conditions modifiées de Réal et al¹³². L'utilisation de trois équivalents d'acide boronique au reflux du toluène en présence de Na_2CO_3 et d'iodure de cuivre n'ont pas permis là encore d'obtenir le produit voulu. Un mélange complexe a été obtenu après traitement ; son analyse par GCMS indique une très forte proportion d'acide boronique déboronné, un peu de produit d'homocouplage, du triflate de départ et du β -cétoester.

95) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201

132) G.M. Boland, D.M.X. Donnelly, J.P. Finet, M.D. Rea *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 2591

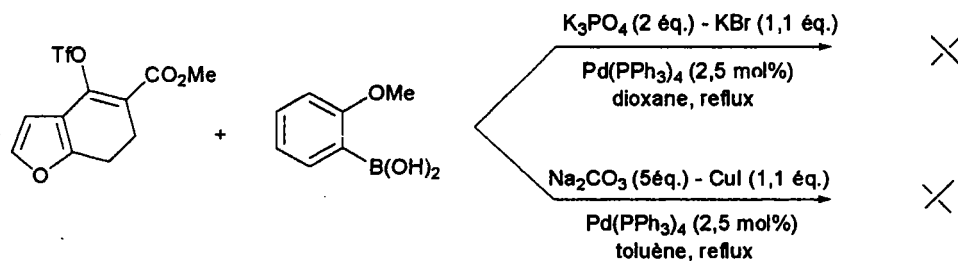


Schéma 104

Nous avons alors envisagé d'utiliser une base organique (la triéthylamine) avec PdCl_2 , PPh_3 comme catalyseur dans le toluène à 80°C . Nous avons ainsi pu isoler le produit attendu avec un rendement de 25%. L'utilisation de la diisopropylamine a permis d'obtenir un rendement nettement plus élevé (85%).

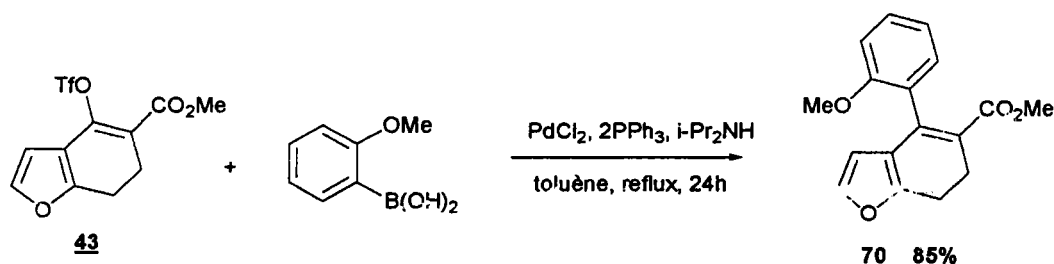


Schéma 105

1-4) Couplage de Suzuki à partir des phosphates vinyliques

Comme nous venons de le voir, les couplages à partir des triflates ont nécessité de nombreux essais avant de parvenir à synthétiser le produit attendu. Parallèlement, nous avons donc étudié la réactivité des phosphates vinyliques dans les réactions de Suzuki en espérant qu'ils nous donneraient de meilleurs résultats.

Malheureusement, les conditions utilisées avec succès par Coudert⁵⁸ (Na_2CO_3 en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le DME) n'ont pas donné le résultat escompté. Nous obtenons en effet de l'acide déboroné, du β -cétoester et du phosphate vinylique n'ayant pas réagi. Nous avons également testé d'autres conditions (K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 dans le toluène ou Et_3N en

58) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 701

présence de PdCl₂, PPh₃ dans le toluène) mais malgré de nombreux essais, le produit voulu n'a pu être synthétisé par cette voie.

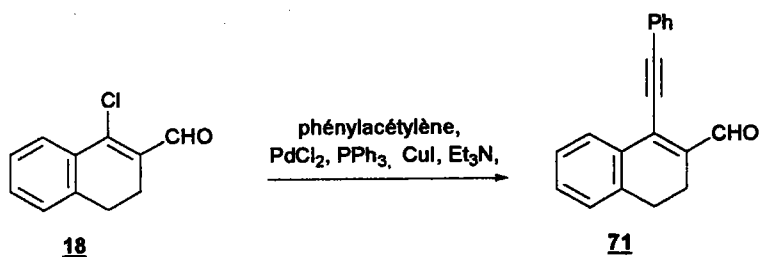
2- Réactions de couplage de Sonogashira

2-1) Couplage de Sonogashira à partir des β-chloroacroléines

Les β-chloroacroléines précédemment utilisées dans les réactions de couplage de Suzuki ont également été engagées dans des couplages de Sonogashira afin de conduire, après transformation du produit de couplage, à des dérivés porteurs de noyau pyridine ou isoquinoléine.

2-1-1) Détermination des conditions optimales de réaction

→ Dans un premier temps, nous avons testé les conditions originelles de Sonogashira⁷³ à savoir utilisation catalytique d'un complexe de palladium (II) et de cuivre (I) dans la triéthylamine sur le 1-chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde **18**. Afin de limiter la formation du diyne résultant de l'homocouplage oxydant de l'alcyne de départ, nous travaillons sous atmosphère d'argon. Les résultats suivants ont été obtenus.



Solvant	Température	Temps de réaction	Rendement (%)
Et ₃ N	ambiante	24h	Produit de départ
Et ₃ N	60°C	6h	60
Et ₃ N	60°C	une nuit	90

Schéma 106

73) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467

↳ Krause¹²¹ et son équipe ont décrit des conditions particulièrement intéressantes : l'utilisation du THF comme solvant à la place d'une amine semble augmenter la réactivité. En effet, leurs rendements sont supérieurs ou égaux à ceux décrits dans la littérature tout en utilisant des températures plus faibles et des temps de réaction plus courts; d'autre part, leur méthode ne nécessite plus de travailler sous atmosphère inerte.

Nous avons donc également mis en œuvre ces conditions sur nos dérivés. Le couplage se fait effectivement à température ambiante mais après 24h il reste encore 1/3 du produit de départ et le milieu ne semble plus évoluer dans ces conditions.

↳ Compte-tenu de nos précédents travaux dans les réactions de Suzuki, nous avons là encore testé les conditions de Jeffery^{102,123}. Un premier essai de couplage a été réalisé en utilisant comme catalyseur l'acétate de palladium en présence de triphénylphosphine ; l'utilisation d'un équivalent de bromure de tétrabutylammonium dans un mélange eau/acétonitrile (1:10) en présence de triéthylamine conduit au produit de couplage après 1h30 à température ambiante avec un rendement de 85%. Par rapport à la première méthode utilisée, nous obtenons donc un rendement du même ordre mais dans un temps beaucoup plus court et qui plus est à température ambiante.

↳ Enfin, nous avons également testé les conditions que nous avons mis en œuvre dans les couplages de Suzuki (Pd(OAc)₂ , Na₂CO₃, 1 éq. de Bu₄NBr dans l'eau) mais une RMN du brut réactionnel après 24 h à température ambiante montre seulement une proportion produit de départ - produit couplé de 2/3-1/3 (déplacement du signal de l'aldéhyde de 10,39 à 10,52 ppm).

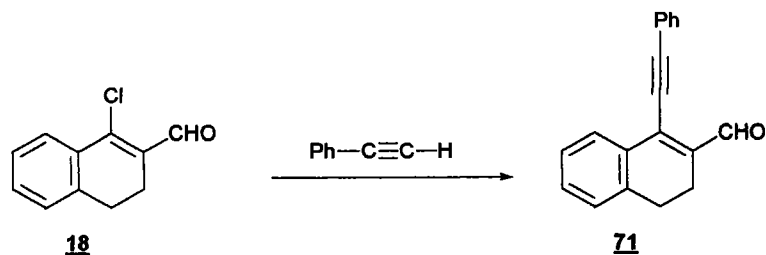
Les différentes conditions évoquées ci-dessus sont résumées dans le tableau 9. Ces premiers essais nous ont amené à utiliser par la suite deux types de conditions (celles de Sonogashira⁷³ et celles dérivées de Jeffery¹²³).

121) S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551

102) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(19)*, 3051

123) J.F. Nguéfack, V. Bolitt, D. Sinou *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37(31)*, 5527

73) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467



Méthode	Conditions de réaction					Proportions <u>18</u> / <u>71</u>
	"Catalyseur"	Base	Solvant	Température	Temps	
Sonogashira ⁷³	PdCl ₂ , PPh ₃ , CuI	Et ₃ N	Et ₃ N	60°C	18h	ε / 90*
Krause ¹²¹	PdCl ₂ , PPh ₃ , CuI	Et ₃ N	THF	T.A.	24h	33 / 66
"Jeffery" ¹²³	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Bu ₄ NBr	Et ₃ N	H ₂ O:CH ₃ CN (1:10)	T.A.	2h	ε / 85*
Milieu aqueux	Pd(OAc) ₂ , Bu ₄ NBr	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	T.A.	24h	66 / 33

* rendement produit isolé

Tableau 9

2-1-2) Résultats

Les conditions utilisées sont présentées dans le schéma 107 et les résultats sont regroupés dans le tableau 10.

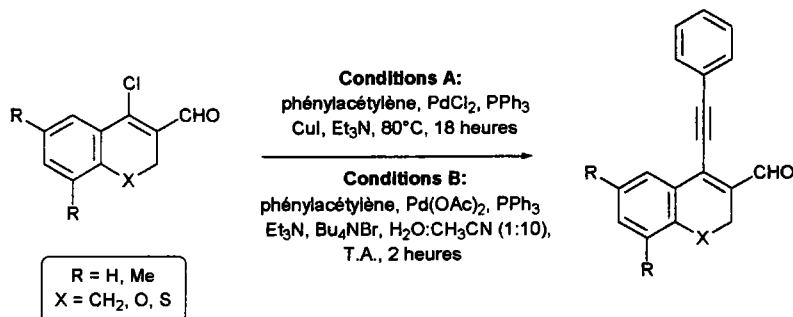


Schéma 107

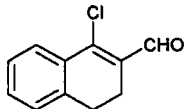
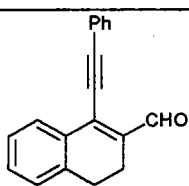
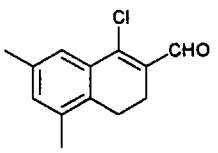
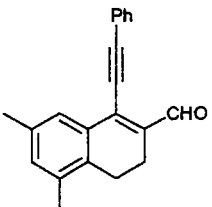
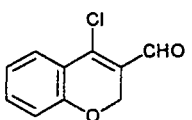
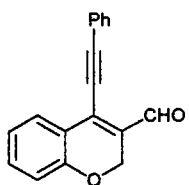
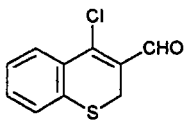
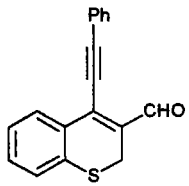
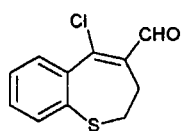
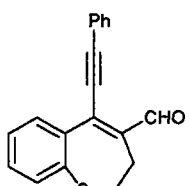
	β -chloroacroléine	Produit de couplage	Numéro produit	Rendement (%)	
				A	B
<u>18</u>			<u>71</u>	90	85
<u>20</u>			<u>72</u>	82	Non testé
<u>26</u>			<u>73</u>	59	85
<u>29</u>			<u>74</u>	82	78
<u>30</u>			<u>75</u>	49	63

Tableau 10

2-2) Couplage de Sonogashira à partir des triflates

Nous avons cette fois-ci réalisé le couplage de Sonogashira dans du THF. Le triflate 43 est couplé avec le phénylacétylène en présence de PdCl_2 , PPh_3 , d'iodure de cuivre (I) et de triéthylamine. Le composé 76 est obtenu avec un rendement de 79% après 3 heures de reflux.

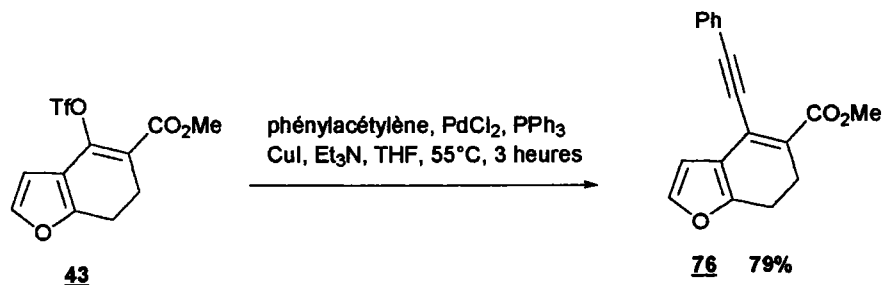


Schéma 108

Conclusion

Nous avons pu voir au cours de ce chapitre que les β -chloroacroléines étaient suffisamment activées pour être couplées avec de bons rendements. Les couplages de Suzuki en milieu aqueux (sans co-solvant organique) donnent en effet de bons résultats à température ambiante grâce à l'addition de bromure de tétrabutylammonium. Par ailleurs, l'utilisation des conditions modifiées de Jeffery dans les couplages de Sonogashira nous a permis d'obtenir des rendements comparables à ceux obtenus selon les conditions originelles de Sonogashira mais dans un temps plus court et à température ambiante.

Les couplages à partir des triflates nous ont quant à eux demandé une phase d'optimisation plus importante ; nous avons ainsi constaté que le remplacement des bases minérales traditionnellement utilisées par une base organique nous permettait d'accéder aux produits attendus avec de bons rendements.

Enfin, les phosphates vinyliques n'ont pas donné les résultats escomptés. Cependant, il faut noter que nous n'avons pas étudié plus avant leur réactivité dans la mesure où nous avons finalement réussi à coupler les triflates.

L'ensemble des produits obtenus après couplage va à présent être transformé afin de conduire à divers systèmes polycycliques.

Chapitre 8

REACTIONS DE COUPLAGE PAR CATALYSE AU PALLADIUM

- Partie expérimentale 3 -

Synthèse des acides boroniques

Mode opératoire général pour la synthèse des acides arylboroniques ortho-substitués

Préparation du magnésien :

Dans un tricol de 50 mL contenant 10 mL de THF fraîchement distillé, introduire 1,24 g (0,05 atome-gramme - 1 éq) de magnésium bien sec. Dans une ampoule à brome, placer 0,05 mole du dérivé aromatique bromé dilué dans 10 mL de THF. Faire couler quelques gouttes du dérivé bromé puis additionner un peu de dibrome si nécessaire pour faire démarrer le magnésien. Additionner ensuite goutte à goutte le dérivé bromé de telle sorte que le reflux se maintienne. Chauffer au reflux jusqu'à ce que le magnésium ait disparu.

Préparation de l'acide boronique correspondant :

Réaliser une solution contenant le triéthylborate (0,11 mole - 2,25 éq) dans 5 mL de THF. La refroidir à -70°C puis additionner goutte à goutte sous vive agitation le magnésien préalablement synthétisé. Laisser revenir à température ambiante et laisser encore agiter 30 minutes. Ajouter alors 25 mL d'éther diéthylique et 25 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'éther ; les phases organiques réunies sont ensuite lavées plusieurs fois avec une solution de soude à 20%. La phase aqueuse ainsi obtenue est alors acidifiée jusque pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique 2N. Dans le cas où l'acide boronique ne précipite pas, extraite à l'éther. La phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Les acides arylboroniques obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'eau.

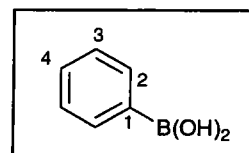
Acide phénylboronique 46

Rendement : 51%

Cristaux incolores

Pf : 218°C

Pf (théo) : 216°C



RMN ^1H (CDCl_3 + DMSO-d_6) :

δ_{H} 7,08 à 7,15 (m, 3H) ; 7,59 (d, 2H, $J=6,3\text{Hz}$)

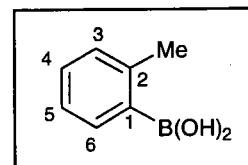
Acide o-méthylphénylboronique 47

Rendement : 31%

Cristaux beiges

Pf = 165°C

Pf (théo) = 162-164°C



RMN ^1H (CDCl_3 + DMSO-d_6) :

δ_{H} 2,14 (s, 3H) ; 6,76 à 6,78 (m, 2H) ; 6,85 à 6,88 (m, 1H) ; 7,22 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$)

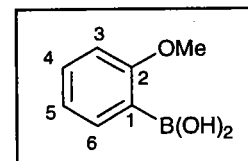
Acide o-anisylboronique 48

Rendement : 81%

Cristaux incolores

Pf : 105°C

Pf (théo) : 105-107°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 3,93 (s, 3H) ; 6,06 (sl, 2OH) ; 6,93 (dd, 1H, $J=8,4\text{Hz}$) ; 7,04 (m, 1H) ; 7,46 (ddd, 1H, $J=7,4$ et 8,4 et 1,8Hz) ; 7,86 (dd, 1H, $J=7,3$ et 1,7Hz)

Synthèse de l'acide 2-thiényl boronique 49

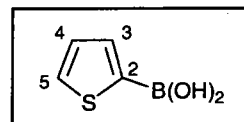
25 mL (62,5 mmoles - 1,05 éq.) de n-BuLi 2,5M dans l'hexane sont additionnés goutte à goutte à une solution de thiophène (4,75 mL - 59,4 mmoles - 1 éq.) dans 20 mL d'éther anhydre maintenue à -20°C . La solution est agitée 15 minutes à -20°C puis deux heures à température ambiante et portée 30 minutes à reflux. Refroidir à -20°C puis additionner le triéthylborate (12,5 mL - 73,9 mmoles - 1,2 éq.) en solution dans 20 mL d'éther. Après addition, chauffer 3 heures au reflux. Revenir à température ambiante et verser sur 100 mL d'eau glacée. Extraire trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées plusieurs fois avec une solution de soude à 20%. Les phases aqueuses alors obtenues sont acidifiées jusque pH 1 par addition d'HCl 2 N puis elles sont extraites à l'éther. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. L'acide 2-thiénylboronique est purifié par recristallisation dans l'eau.

Rendement : 40%

Cristaux incolores

Pf : 133°C

Pf (théo) : $128-131^{\circ}\text{C}$



RMN ^1H (CDCl_3 + DMSO-d_6) :

δ_{H} 6,45 (sl, 2OH) ; 7,05 (dd, 1H_4 , $J=4,7$ et $3,3\text{Hz}$) ; 7,55 (d, 1H_3 , $J=4,7\text{Hz}$) ; 7,63 (d, 1H_5 , $J=3,5\text{Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 126,73 (CH) ; 127,94 (CH) ; 131,17 (C_2) ; 135,88 (CH)

Réactions de couplage de type Suzuki

Mode opératoire général du couplage dans l'eau à partir de β -chloroacroléines :

Charger dans un ballon de 10 mL les différents réactifs : 2,585 mmoles (1 éq.) d'halogénure d'aryle, 2,830 mmoles (1,1 éq.) d'acide boronique, 2,585 mmoles (1 éq.) de catalyseur de transfert de phase Bu_4NBr , 6,454 mmoles (2,5 éq.) de K_2CO_3 et 2,5 mole% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Additionner alors 5 mL d'eau distillée et mettre sous agitation vigoureuse pendant 2 heures à température ambiante. Chauffer ensuite à 40°C pendant 2 à 3 heures pour parfaire la réaction si nécessaire ; le milieu réactionnel est alors non homogène et de couleur très foncée. Laisser revenir à température ambiante et ajouter 10 mL d'eau distillée. Extraire alors à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies et mises sous agitation pendant 30 minutes en présence d'environ 2 g de noir animal. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient le plus souvent un solide qui est purifié par chromatographie sur silice.

1-(o-Anisyl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 50

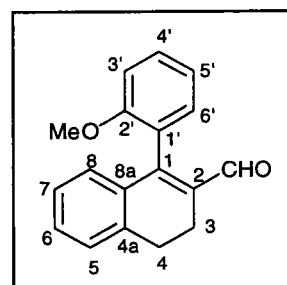
Purification : chromatographie sur silice

avec CH_2Cl_2 comme éluant

Rendement : 75%

Aspect : cristaux jaune pâle

Pf : 82°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,69 (m, 2H) ; 2,93 (m, 2H) ; 3,71 (s, 3H, CH_3O) ; 6,81 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz) ; 7,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz) ; 7,06 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz) ; 7,13 (m, 2H) ; 7,26 (m, 2H) ; 7,44 (ddd, 1H, $J = 8,1$ et 7, 7 et 1,8 Hz) ; 9,53 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,07 (CH₂, C₃) ; 27,56 (CH₂, C₄) ; 55,60 (CH₃O) ; 110,97 (CH, C_{3'}) ; 120,45 (CH, C_{5'}) ; 124,10 (C_{1'}) ; 126,56 (CH) ; 127,38 (CH) ; 127,76 (CH) ; 129,90 (CH) ; 130,04 (CH) ; 131,91 (CH) ; 134,61 (C) ; 134,86 (C) ; 138,42 (C) ; 152,05 (C₁) ; 157,51 (C₂) ; 193,50 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 264 (15) ; 233 (100) ; 202 (21)

IR : 1660 cm⁻¹ (TF, C=O)

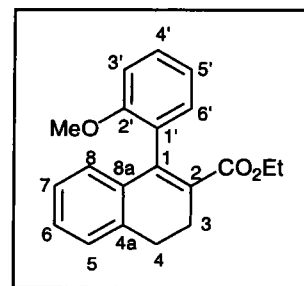
1-(o-Anisyl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxylate d'éthyle 51

Purification : chromatographie sur silice

avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 6%

Aspect : huile jaune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 0,88 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 2,73 à 2,78 (m, 2H) ; 2,91 à 2,95 (m, 2H) ; 3,70 (s, 3H, CH₃O) ; 3,93 (q, 2H, J=7,1Hz) ; 6,73 (d, 1H, J=7,7Hz) ; 6,93 à 6,97 (m, 1H) ; 7,00 à 7,09 (m, 3H) ; 7,19 à 7,21 (m, 2H) ; 7,31 à 7,38 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 14,20 (CH₃) ; 25,17 (CH₂) ; 27,97 (CH₂) ; 55,67 (CH₃O) ; 59,90 (CH₂O) ; 110,77 (CH, C_{3'}) ; 120,41 (CH, C_{5'}) ; 126,34 (CH) ; 127,16 (CH) ; 127,25 (CH) ; 128,34 (C) ; 128,40 (CH) ; 128,63 (CH) ; 129,24 (C) ; 130,10 (CH) ; 135,17 (C) ; 136,95 (C) ; 141,93 (C) ; 156,98 (C_{1'}) ; 168,88 (CO₂)

1-Phényl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 52

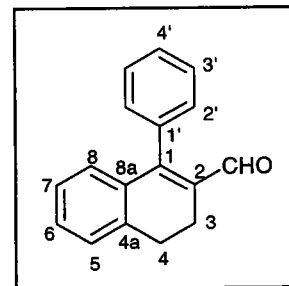
Purification : chromatographie sur silice avec

$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (1:1) comme éluant

Rendement : 66%

Aspect : aiguilles jaunes

Pf : 84-85°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,69 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 6,86 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,13 (m, 1H) ; 7,27 à 7,34 (m, 4H) ; 7,45 à 7,48 (m, 3H) ; 9,57 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 20,29 (CH_2 , C_3) ; 27,62 (CH_2 , C_4) ; 126,60 (CH) ; 127,80 (CH) ; 128,27 (CH) ; 128,43 (CH) ; 130,00 (CH) ; 130,18 (CH) ; 130,46 (CH) ; 134,39 (C) ; 135,10 (C) ; 135,28 (C) ; 138,62 (C) ; 154,38 (C_1) ; 193,34 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 234 (100) ; 205 (54) ; 128 (30)

IR : 1660 cm^{-1} (TF, $\text{C}=\text{O}$)

1-(o-Tolyl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 53

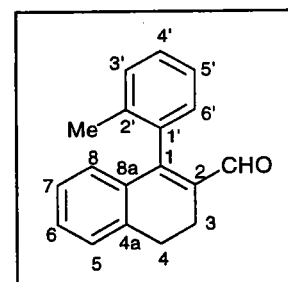
Purification : chromatographie sur silice avec

$\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (3:2) comme éluant

Rendement : 64%

Aspect : cristaux jaune pâle

Pf : 54°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,09 (s, 3H, CH₃) ; 2,62 (m, 1H) ; 2,79 (m, 1H) ; 2,94 (m, 2H) ; 6,74 (d, 1H, J=7,6Hz) ; 7,11 à 7,18 (m, 3H) ; 7,24 à 7,36 (m, 4H) ; 9,48 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 19,62 (CH₃) ; 19,84 (CH₂) ; 27,57 (CH₂) ; 125,72 (CH) ; 126,80 (CH) ; 127,48 (CH) ; 127,89 (CH) ; 128,49 (CH) ; 129,16 (CH) ; 130,24 (CH) ; 130,49 (CH) ; 134,30 (C) ; 134,39 (C) ; 134,80 (C) ; 136,77 (C) ; 138,43 (C) ; 154,25 (C₁) ; 193,12 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 248 (30) ; 233 (100)

IR : 1660 cm⁻¹ (TF, C=O)

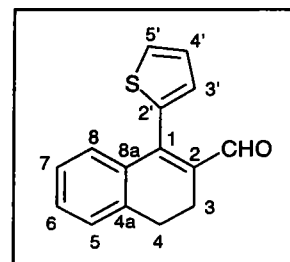
1-(2'-Thiényl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 54

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement : 69%

Aspect : cristaux jaunes

Pf : 82°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,69 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 7,10 à 7,14 (m, 2H) ; 7,16 à 7,35 (m, 4H) ; 7,52 (dd, H_{3'}, J=4,9 et 1,1 Hz) ; 9,79 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,74 (CH₂, C₃) ; 27,39 (CH₂, C₄) ; 126,73 (CH) ; 127,02 (CH) ; 127,75 (CH) ; 128,13 (CH) ; 130,40 (CH) ; 130,60 (CH) ; 130,70 (CH) ; 134,98 (C) ; 136,36 (C) ; 136,91 (C) ; 138,35 (C₂) ; 146,69 (C_{2'}) ; 192,87 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 240 (100) ; 211 (38) ; 178 (60) ; 165 (30) ; 128 (28)

IR : 1655 cm⁻¹ (TF, C=O)

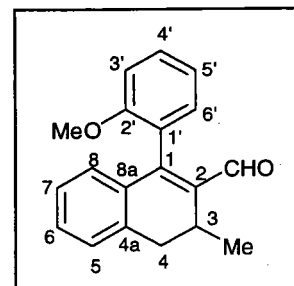
1-(o-Anisyl)-3-méthyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 55

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (1:1) comme éluant

Rendement : 91%

Aspect : solide beige

Pf : 131°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 1,01 (m, 3H, CH_3) ; 2,72 (m, 1H) ; 3,21 (m, 2H) ; 3,65 et 3,75 (s+s, 3H, CH_3O) ; 6,80 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$) ; 6,98 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$) ; 7,03 à 7,09 (m, 3H) ; 7,17 à 7,28 (m, 2H) ; 7,43 (m, 1H) ; 9,46 et 9,53 (s+s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 17,29 et 17,67 (CH_3) ; 24,83 et 24,93 (CH, C_3) ; 34,85 et 34,88 (CH_2 , C_4) ; 55,56 et 55,71 (CH_3O) ; 110,83 et 111,13 (CH, $\text{C}_{3'}$) ; 120,23 et 120,61 (CH, $\text{C}_{5'}$) ; 123,90 et 124,30 ($\text{C}_{1'}$) ; 126,36 et 126,49 (CH) ; 126,87 et 127,54 (CH) ; 128,86 et 128,89 (CH) ; 129,84 et 129,99 (CH) ; 130,02 et 130,07 (CH) ; 131,22 et 132,47 (CH) ; 133,92 et 134,15 (C) ; 136,33 et 136,79 (C) ; 139,03 et 139,48 (C) ; 149,02 et 150,88 (C_1) ; 157,47 et 157,65 ($\text{C}_{2'}$) ; 193,23 et 193,45 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 278 (15) ; 247 (100) ; 219 (20) ; 202 (38)

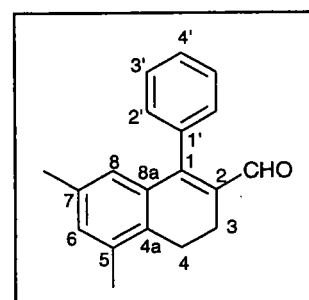
1-Phényl-5,7-diméthyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 56

Purification : chromatographie sur silice
avec CH_2Cl_2 comme éluant

Rendement : 97%

Aspect : solide jaune

Pf : 92°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,17 (s, 3H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,63 à 2,69 (m, 2H) ; 2,79 à 2,85 (m, 2H) ; 6,52 (s, 1H₈) ; 7,02 (s, 1H₆) ; 7,25 à 7,28 (m, 2H) ; 7,45 à 7,47 (m, 3H) ; 9,52 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 19,46 (CH₃) ; 20,08 (CH₂) ; 20,91 (CH₃) ; 23,23 (CH₂) ; 127,17 (CH) ; 128,16 (CH) ; 128,29 (CH) ; 130,49 (CH) ; 133,16 (CH) ; 133,94 (C) ; 133,98 (C) ; 134,95 (C) ; 135,07 (C) ; 135,30 (C) ; 135,77 (C) ; 154,94 (C₁) ; 193,45 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 262 (100) ; 233 (36) ; 218 (42)

1-(o-Anisyl)-5,7-diméthyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 57

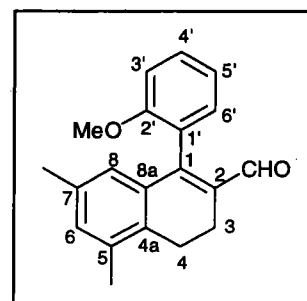
Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement : 89%

Aspect : solide jaune

Pf : 123°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,16 (s, 3H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,66 (m, 2H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,71 (3H) ; 6,49 (s, 1H₈) ; 6,99 à 7,07 (m, 3H) ; 7,12 (dd, 1H, J=7,3 et 1,8Hz) ; 7,43 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,4 et 1,7Hz) ; 9,48 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

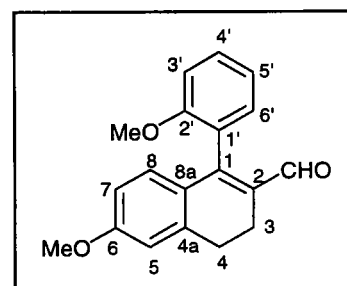
δ_C 19,47 (CH₃) ; 19,84 (CH₂) ; 20,94 (CH₃) ; 23,13 (CH₂) ; 110,93 (CH, C_{3'}) ; 120,38 (CH, C_{5'}) ; 124,58 (C_{1'}) ; 126,02 (CH) ; 129,86 (CH) ; 131,84 (CH) ; 132,95 (CH) ; 133,77 (C) ; 134,10 (C) ; 134,63 (C) ; 134,98 (C) ; 135,21 (C) ; 151,72 (C₁) ; 157,51 (C_{2'}) ; 193,61 (CHO)

1-(o-Anisyl)-6-méthoxy-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 58

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (75:25) comme éluant

Rendement : 85%

Aspect : liquide jaune



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,67 à 2,72 (m, 2H) ; 2,87 à 2,92 (m, 2H) ; 3,71 (s, 3H, CH_3O) ; 3,82 (s, 3H, CH_3O) ; 6,62 (dd, 1H, $J=8,6$ et $5,5\text{Hz}$) ; 6,74 à 6,80 (m, 2H) ; 6,98 à 7,06 (m, 2H) ; 7,13 (dd, 1H, $J=7,4$ et $1,8\text{Hz}$) ; 7,42 (ddd, 1H, $J=8,1$ et $7,7$ et $1,8\text{Hz}$) ; 9,47 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 19,97 (CH_2) ; 28,07 (CH_2) ; 55,30 (CH_3O) ; 55,62 (CH_3O) ; 110,95 (CH) ; 111,65 (CH) ; 113,59 (CH, C_7) ; 120,39 (CH, C_5) ; 124,32 (C_1) ; 127,85 (C) ; 129,92 (CH) ; 131,83 (CH) ; 132,51 (C) ; 140,65 (C) ; 151,47 (C_1) ; 157,45 (C_2) ; 161,03 (C_6) ; 193,19 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 294 (40) ; 263 (100) ; 235 (10)

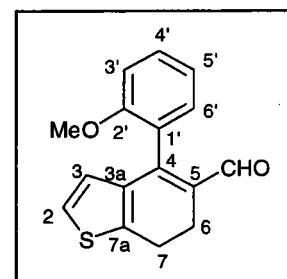
4-(o-Anisyl)-6,7-dihydrobenzo[b]thiophène-5-carboxaldéhyde 59

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (3:2) comme éluant

Rendement : 65%

Aspect : solide jaune

Pf : 81°C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,85 (m, 2H) ; 3,01 (m, 2H) ; 3,74 (s, 3H, CH_3O) ; 6,52 (d, 1H, $J=5,2\text{Hz}$) ; 6,97-7,05 (m, 3H) ; 7,17 (dd, 1H, $J=7,4$ et $1,7\text{Hz}$) ; 7,41 (ddd, 1H, $J=7,9$ et $7,7$ et $1,7\text{Hz}$) ; 9,49 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 21,06 (CH₂) ; 22,82 (CH₂) ; 55,53 (CH₃O) ; 110,98 (CH, C_{3'}) ; 120,35 (CH, C_{5'}) ; 122,06 (CH) ; 124,37 (C_{1'}) ; 126,11 (CH) ; 130,05 (CH) ; 130,34 (C) ; 131,32 (CH) ; 136,65 (C) ; 142,35 (C) ; 147,92 (C) ; 157,09 (C_{2'}) ; 192,84 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 270(20), 239(100)

IR : 1685 cm⁻¹ (TF, C=O)

7-(o-Anisyl)-4,5-dihydrobenzo[b]thiophène-6-carboxaldéhyde 60

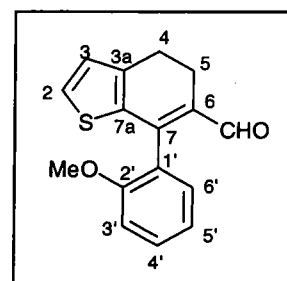
Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (3:2) comme éluant

Rendement : 62%

Aspect : solide jaune pâle

Pf : 126°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,81 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 3,76 (s, 3H, CH₃O) ; 6,97 (d, 1H, J=4,8Hz) ; 6,96-7,06 (m, 2H) ; 7,25 (dd, 1H, J=7,1 et 1,7Hz) ; 7,36 (d, 1H, J=4,9Hz) ; 7,43 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,7 et 1,6Hz) ; 9,47 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,75 (CH₂) ; 23,42 (CH₂) ; 55,61 (CH₃O) ; 111,15 (CH, C_{3'}) ; 120,39 (CH, C_{5'}) ; 124,317 (C_{1'}) ; 127,70 (CH) ; 128,76 (CH) ; 130,07 (C) ; 130,52 (CH) ; 131,25 (CH) ; 138,09 (C) ; 141,32 (C) ; 146,70 (C₇) ; 157,09 (C_{2'}) ; 192,22 (CHO)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 270(22) ; 239(100) ; 208(15)

IR : 1640 cm⁻¹ (TF, C=O)

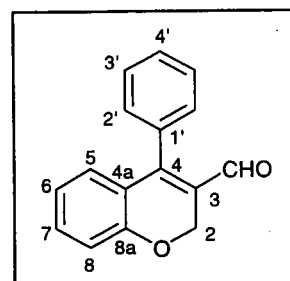
4-(Phényl)-2H-chromène-3-carboxaldéhyde 61

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 85%

Aspect : Solide jaune

Pf : 75°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 5,09 (s, CH₂O) ; 6,89 (m, 2H) ; 6,96 (d, 1H, J= 8,2Hz) ; 7,29 à 7,35 (m, 3H) ; 7,47 à 7,51 (m, 3H) ; 9,47 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 63,25 (CH₂O) ; 116,67 (CH, C₈) ; 121,67 (CH, C₆) ; 123,34 (C) ; 126,39 (C) ; 128,45 (CH) ; 128,60 (CH) ; 129,16 (CH) ; 130,21 (CH) ; 132,80 (C) ; 132,88 (CH) ; 151,44 (C₄) ; 156,33 (C_{8a}) ; 190,33 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 236 (92) ; 207 (54)

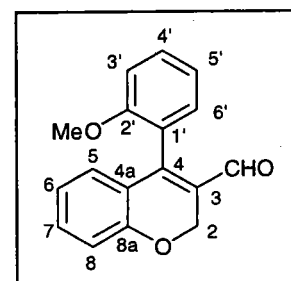
4-(o-Anisyl)-2H-chromène-3-carboxaldéhyde 62

Purification : chromatographie sur silice avec
C₆H₁₂ :CH₂Cl₂ (3:7) comme éluant

Rendement : 98%

Aspect : solide jaune

Pf : 93°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,75 (s, CH₃O) ; 5,10 (s, CH₂O) ; 6,77 à 6,88 (m, 2H) ; 6,94 (d, 1H, J= 8,1Hz) ; 7,01 à 7,09 (m, 2H) ; 7,18 (dd, 1H, J=7,4 et 1,8Hz) ; 7,27 (ddd, 1H, J=8,6 et 7,4 et 2,2Hz) ; 7,47 (ddd, 1H, J=8,2 et 7,5 et 1,8 Hz) ; 9,41 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 55,59 (CH₃O) ; 63,31 (CH₂O) ; 111,13 (CH, C_{3'}) ; 116,58 (CH, C₈) ; 120,55 (CH, C_{5'}) ; 121,53 (CH) ; 121,64 (C) ; 123,12 (C) ; 127,08 (C) ; 127,87 (CH) ; 130,63 (CH) ; 131,56 (CH) ; 132,47 (CH) ; 148,26 (C) ; 156,21 (C) ; 157,41 (C) ; 190,462 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 266 (52) ; 235 (100) ; 207 (19)

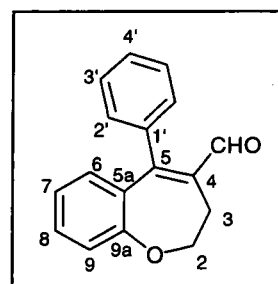
5-(Phényl)-2,3-dihydrobenzo[b]oxepine-4-carboxaldéhyde 63

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 56%

Aspect : solide brun clair

Pf : 99°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,72 (t, 2H₃, J=6,2Hz) ; 4,60 (t, 2H₂, J=6,2Hz) ; 6,85 (dd, 1H, J=7,8 et 1,6Hz) ; 7,07 (m, 1H) ; 7,17 (d, 1H, J=8,0Hz) ; 7,23 à 7,26 (m, 2H) ; 7,34 à 7,44 (m, 4H) ; 9,63 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 25,40 (CH₂, C₃) ; 80,68 (CH₂, C₂) ; 122,70 (CH) ; 123,72 (CH) ; 128,14 (CH) ; 129,27 (CH) ; 131,19 (CH) ; 131,56 (CH) ; 131,84 (CH) ; 134,42 (C) ; 136,97 (C) ; 137,33 (C) ; 157,07 (C) ; 157,98 (C) ; 191,75 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 250 (100) ; 221(32)

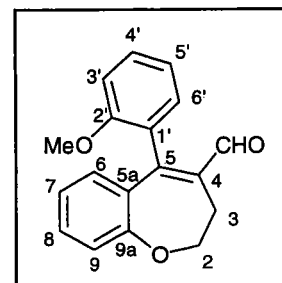
5-(*o*-Anisyl)-2,3-dihydrobenzo[*b*]oxepine-4-carboxaldéhyde 64

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement : 86%

Aspect : solide jaune pâle

Pf : 76-77°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,74 (m, 2H₃) ; 3,67 (s, CH₃O) ; 4,58 (m, 2H₂) ; 6,84 (dd, 1H, J=7,8 et 1,6Hz) ; 6,95 à 7,03 (m, 3H) ; 7,10 à 7,15 (m, 2H) ; 7,31 (ddd, 1H, J=7,7 et 7,6 et 1,6Hz) ; 7,41 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,5 et 1,8Hz) ; 9,55 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 25,20 (CH₂, C₃) ; 55,65 (CH₃O) ; 79,46 (CH₂, C₂) ; 111,28 (CH) ; 120,39 (CH) ; 122,41 (CH) ; 123,34 (CH) ; 126,02 (C) ; 130,40 (CH) ; 130,54 (CH) ; 130,63 (CH) ; 132,78 (CH) ; 133,83 (C) ; 137,42 (C) ; 153,97 (C) ; 157,06 (C) ; 157,61 (C) ; 192,02 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 280 (11) ; 249 (100) ; 221(10)

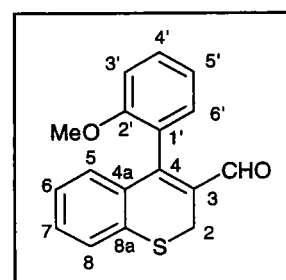
4-(*o*-Anisyl)-2H-thiochromène-3-carboxaldéhyde 65

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 87%

Aspect : solide jaune orange

Pf : 112°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,71 (s, CH₃O) ; 3,76 (s, CH₂S) ; 6,85 (dd, 1H, J=7,9 et 1,2Hz) ; 6,98 à 7,06 (m, 3H) ; 7,11 (dd, 1H, J=7,4 et 1,9Hz) ; 7,21 (ddd, 1H, J=7,6 et 7,4 et 1,6Hz) ; 7,38 à 7,48 (m, 2H) ; 9,43 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 22,07 (CH₂S) ; 55,61 (CH₃O) ; 111,07 (CH, C_{3'}) ; 120,53 (CH, C_{5'}) ; 124,17 (C_{1'}) ; 125,44 (CH) ; 127,70 (CH) ; 128,78 (C₃) ; 129,58 (CH) ; 130,06 (CH) ; 130,49 (CH) ; 132,03 (CH) ; 134,44 (C) ; 136,32 (C) ; 151,42 (C₄) ; 157,50 (C_{2'}) ; 191,48 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 282 (34) ; 251 (100)

5-(o-Anisyl)-2,3-dihydrobenzo[b]thiépine-4-carboxaldéhyde 66

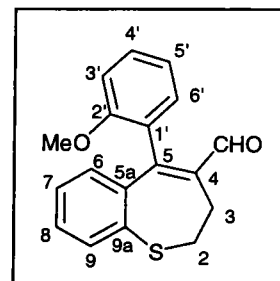
Purification : chromatographie sur silice

avec CHCl₃ comme éluant

Rendement : 90%

Aspect : solide orange

Pf : 94°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,64 (m, 2H₃) ; 3,47 (m, 2H₂) ; 3,65 (s, CH₃O) ; 6,90 à 7,01 (m, 3H) ; 7,09 (dd, 1H, J=7,4 et 1,8Hz) ; 7,23 à 7,27 (m, 2H) ; 7,39 (ddd, 1H, J=8,4 et 7,4 et 1,8Hz) ; 7,67 à 7,70 (m, 1H) ; 9,62 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 23,98 (CH₂, C₃) ; 42,85 (CH₂, C₂) ; 55,70 (CH₃O) ; 111,44 (CH, C_{3'}) ; 120,41 (CH, C_{5'}) ; 126,75 (C_{1'}) ; 128,19 (CH) ; 128,91 (CH) ; 130,09 (CH) ; 130,66 (CH) ; 132,94 (CH) ; 134,33 (C) ; 135,10 (CH) ; 139,44 (C) ; 146,11 (C₅) ; 155,80 (C_{2'}) ; 192,31 (CHO)

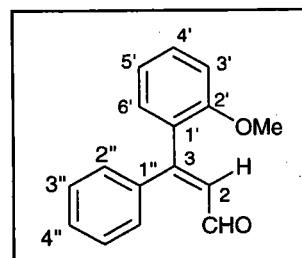
GCMS: m/z (%) : 296 (10) ; 265 (26) ; 237 (100)

3-(o-Anisyl)-3-(phényl)-propènal 67

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 50%

Aspect : liquide orange



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,69 (s, 3H, CH₃O) ; 6,65 (d, 1H₂) ; 7,02 à 7,08 (m, 2H) ; 7,18 (dd, 1H, J=5,7 et 1,7Hz) ;
7,36 (s, 5H) ; 7,45 (m, 1H) ; 9,45 (d, CHO, J=8,1Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 55,63 (CH₃O) ; 111,28 (CH) ; 120,49 (CH) ; 127,50 (CH) ; 128,54 (CH) ; 130,15 (CH) ;
130,63 (CH) ; 131,92 (CH) ; 139,19 (C) ; 157,26 (C) ; 158,71 (C) ; 193,69 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 216(5), 185(100)

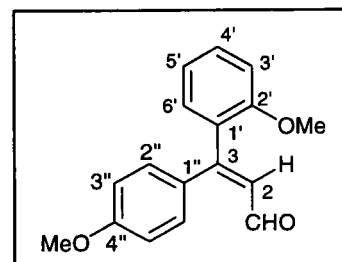
3-(o-Anisyl)-3-(p-anisyl)-propènal 68

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

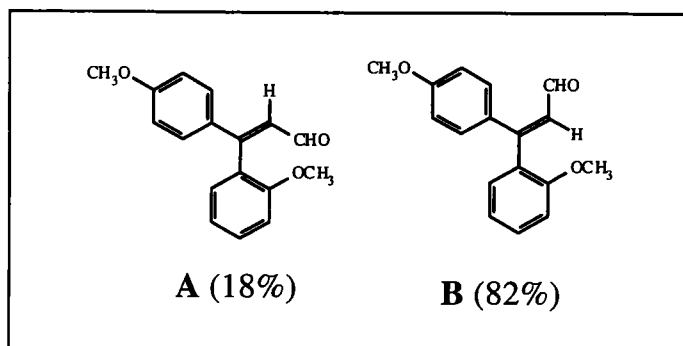
Rendement : 51%

Aspect : solide orange

Pf : 87-88°C



Ce solide orange contient deux isomères (formes Z et E); ils n'ont pu être séparés ni par chromatographie sur silice ni par chromatographie en phase gazeuse mais ils peuvent être vus en RMN ¹H.



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,69 (s, CH₃O, A) ; 3,70 (s, CH₃O, B) ; 3,83 (s, CH₃O, B) ; 3,86 (s, CH₃O, A) ; 6,50 (d, 1H, J=8,0Hz, A) ; 6,62 (d, 1H, J=8,0Hz, B) ; 6,86 (d, 2H, J=9,0Hz, B) ; 6,92-7,22 (m, 3H B + 6H A) ; 7,31-7,35 (m, 2H B + 2H A) ; 7,44 (m, 1H, B) ; 9,38 (d, CHO, J=8,2Hz, B) ; 9,65 (d, CHO, J=8,2Hz, A)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 55,30 (CH₃O, A) ; 55,33 (CH₃O, B) ; 55,61 (CH₃O, A) ; 55,64 (CH₃O, B) ; 111,21 (CH, B) ; 111,71 (CH, A) ; 113,45 (CH, A) ; 114,00 (CH, B) ; 120,44 (CH, B) ; 120,47 (CH, A) ; 125,52 (CH, B) ; 129,11 (CH, B) ; 129,90 (CH, A) ; 130,43 (CH, B) ; 130,55 (C, B) ; 130,93 (CH, A) ; 131,27 (C, B) ; 131,44 (CH, A) ; 131,75 (CH, A) ; 131,78 (CH, B) ; 157,21 (C, B) ; 157,59 (C, A) ; 158,35 (C, B) ; 160,01 (C, A) ; 161,45 (C, B) ; 193,72 (CHO, B) ; 193,88 (CHO, A)

GCMS: m/z (%) :

A (temps de rétention: 64,3 min) : 268 (14) ; 237 (100) ; 225 (16) ; 197 (12) ; 181 (6) ; 165 (14) ; 152 (12) ; 132 (28)

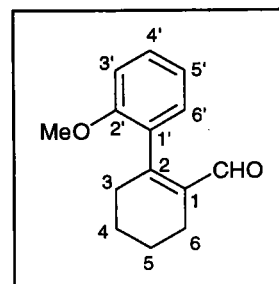
B (temps de rétention: 65,1 min) : 268 (14) ; 237 (100) ; 225 (18) ; 197 (14) ; 181 (8) ; 165 (17) ; 152 (14) ; 132 (30)

2-(o-Anisyl)-cyclohex-1-encarboxaldéhyde 69

Purification : chromatographie sur silice avec
 $C_6H_{12}:AcOEt$ (8:2) comme éluant

Rendement : 59%

Aspect : liquide orange



RMN 1H ($CDCl_3$) :

δ_H 1,77 (m, 5H) ; 2,34 (m, 3H) ; 3,79 (s, 3H, CH_3O) ; 6,90 à 6,98 (m, 2H) ; 7,06 (dd, 1H, $J=7,3$ et $1,8Hz$) ; 7,31 (ddd, 1H, $J=8,2$ et $7,5$ et $1,8Hz$) ; 9,39 (s, CHO)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) :

δ_C 21,47 (CH_2) ; 21,88 (CH_2) ; 22,23 (CH_2) ; 32,89 (CH_2 , C_3) ; 55,33 (CH_3O) ; 110,77 (CH , $C_{3'}$) ; 120,18 (CH , $C_{5'}$) ; 128,28 ($C_{1'}$) ; 129,27 (CH) ; 130,11 (CH) ; 135,54 ($C_{1'}$) ; 156,23 (C) ; 157,18 (C) ; 193,57 (CHO)

GCMS: m/z (%) : 216 (5) ; 185 (100)

Couplage de Suzuki à partir de triflates d'esters

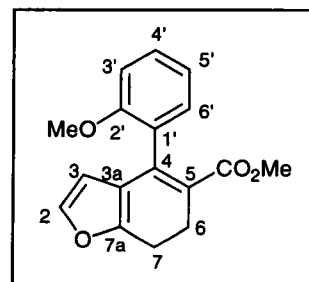
Charger dans un tricol 24 mg (0,1 mmol) de triphénylphosphine et 2 mL de toluène. Sous argon, additionner alors 9 mg (5 mol%) de $PdCl_2$, puis 245 mg (0,75 mmol) du triflate dilué dans 3mL de toluène. Ajouter enfin 130 mg (mmol) d'acide o-anisylboronique et 0,16 mL de diisopropylamine. Chauffer à $70^\circ C$ pendant 24h puis revenir à température ambiante. Après hydrolyse du milieu réactionnel, extraire trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution saturée de NaCl. Après avoir été séchées sur sulfate de magnésium et filtrées, elles sont concentrées sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec CH_2Cl_2 comme éluant. Un solide jaune est ainsi isolé avec un rendement de 85%.

4-(*o*-Anisyl)-6,7-dihydrobenzo[*b*]furan-5-carboxylate de méthyle 70

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 85%

Aspect : huile jaune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_{H} 2,89 à 3,06 (m, 4H) ; 3,48 (s, 3H) ; 3,75 (s, 3H, CH₃O) ; 5,93 (d, 1H, J=1,8Hz) ; 6,92 à 7,00 (m, 2H) ; 7,07 (dd, 1H, J=7,5 et 1,8Hz) ; 7,21 (d, 1H, J=1,7Hz) ; 7,31 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,5 et 1,7Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_{C} 21,57 (CH₂) ; 26,31 (CH₂) ; 51,59 (CH₃OCO) ; 55,39 (CH₃O) ; 110,69 (CH, C₃) ; 120,44 (CH) ; 125,59 (C) ; 126,45 (CH) ; 127,87 (C) ; 128,51 (C) ; 128,98 (CH) ; 130,18 (CH) ; 133,40 (C) ; 141,38 (C) ; 145,73 (CH, C₂) ; 156,36 (C₂) ; 167,33 (CO₂)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 284 (100) ; 253 (70) ; 237 (30) ; 221 (35)

Réactions de couplage de type Sonogashira

Mode opératoire général du couplage à partir des β -chloroacroléines

Conditions A : A une solution de triphénylphosphine (25 mg - 5 mol%) dans 8 mL de triéthylamine, ajouter sous argon le chlorure de palladium (II) (2,5 mol%). Additionner la β -chloroacroléine (4 mmoles - 1 éq.) puis l'iodure de cuivre (I) (3 mol%). Additionner enfin goutte à goutte le phénylacétylène (4,8 mmoles - 1,2 éq.) dilué dans 8 mL de triéthylamine. Chauffer ensuite à 80°C pendant une nuit. Laisser revenir à température ambiante puis filtrer le chlorhydrate de triéthylamine. Rincer plusieurs fois avec du diéthyl éther. Le filtrat résultant est concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur silice.

Conditions B : Dans un ballon de 10 mL, charger la triphénylphosphine (16 mol%) et le solvant (4,5 mL d'acétonitrile et 0,5 mL d'eau). Purger à l'argon le milieu réactionnel puis additionner l'acétate de palladium (8 mol%) et laisser sous agitation pendant qu'on prépare le reste des réactifs. Charger dans un tricol de 25 mL la β -chloroacroléine (2 mmoles - 1 éq.) et le bromure de tétrabutylammonium (2 mmoles - 1 éq.). Additionner le solvant (4,5 mL d'acétonitrile et 0,5 mL d'eau), la triéthylamine (0,7 mL) et le phénylacétylène (2,1 mmoles - 1,05 éq.). Ajouter enfin le catalyseur précédemment préparé. Laisser sous agitation à température ambiante pendant quelques heures (suivi par CCM) puis extraire le milieu réactionnel au diéthyl éther. Laver la phase organique avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice.

1-Phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 71

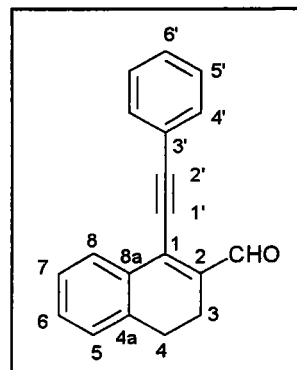
Purification : chromatographie sur silice
avec CH_2Cl_2 comme éluant

Rendement (A) : 90%

Rendement (B) : 85%

Aspect : solide brun

Pf : 83-84°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,63 à 2,69 (m, 2H) ; 2,84 à 2,90 (m, 2H) ; 7,24 à 7,26 (m, 1H) ; 7,35 à 7,43 (m, 5H) ; 7,59 à 7,63 (m, 2H) ; 7,93 à 7,96 (m, 1H) ; 10,53 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 19,94 (CH₂) ; 26,77 (CH₂) ; 82,98 (C_{1'}) ; 101,08 (C_{2'}) ; 122,11 (C_{3'}) ; 126,98 (CH) ; 127,25 (CH) ; 127,84 (CH) ; 128,58 (CH) ; 129,42 (CH) ; 130,72 (CH) ; 131,80 (CH) ; 132,24 (C) ; 135,95 (C) ; 137,67 (C) ; 140,34 (C) ; 192,21 (CHO)

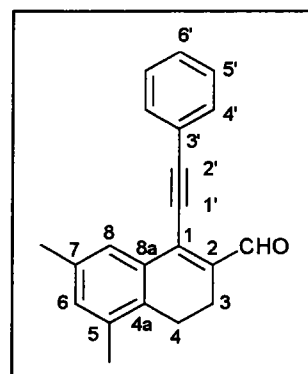
5,7-Diméthyl-1-phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde 72

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) comme éluant

Rendement (A) : 82%

Aspect : solide orange

Pf : 81-82°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,31 (s, 3H) ; 2,39 (s, 3H) ; 2,59 à 2,66 (m, 2H) ; 2,74 à 2,80 (m, 2H) ; 7,09 (s, 1H₆) ; 7,41 à 7,44 (m, 3H) ; 7,60 à 7,64 (m, 3H) ; 10,52 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 19,70 (CH₃) ; 19,82 (CH₂) ; 21,07 (CH₃) ; 22,52 (CH₂) ; 83,42 (C_{1'}) ; 100,82 (C_{2'}) ; 122,28 (C_{3'}) ; 125,93 (CH) ; 128,60 (CH) ; 129,34 (CH) ; 131,77 (CH) ; 132,03 (C) ; 133,06 (C) ; 133,66 (CH) ; 135,21 (C) ; 135,71 (C) ; 136,48 (C) ; 139,86 (C) ; 192,400 (CHO)

4-Phényléthynyl-2*H*-chromène-3-carboxaldéhyde 73

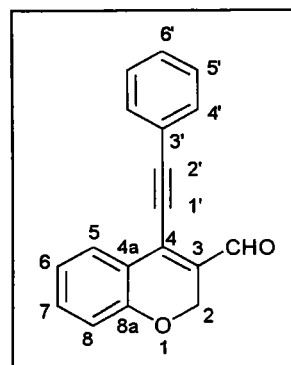
Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement (A) : 59%

Rendement (B) : 82%

Aspect : solide jaune

Pf(dec) : 129°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 5,05 (s, 2H₂) ; 6,93 (d, 1H, J=8,3Hz) ; 7,04 à 7,10 (m, 1H) ; 7,35 (d, 1H, J=7,8Hz) ; 7,40 à 7,45 (m, 3H) ; 7,62 (dd, 2H, J=7,1 et 2,2Hz) ; 7,78 (d, 1H, J=7,8Hz) ; 10,30 (s, CHO)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 62,95 (CH₂, C₂) ; 80,75 (C_{1'}) ; 102,40 (C_{2'}) ; 116,59 (CH, C₈) ; 120,63 (C) ; 121,34 (C) ; 121,88 (CH, C₆) ; 127,51 (CH) ; 128,52 (CH) ; 129,78 (CH) ; 131,62 (C) ; 131,87 (CH) ; 132,89 (C) ; 133,17 (CH) ; 155,63 (C_{8a}) ; 189,05 (CHO)

4-Phényléthynyl-2*H*-thiochromène-3-carboxaldéhyde 74

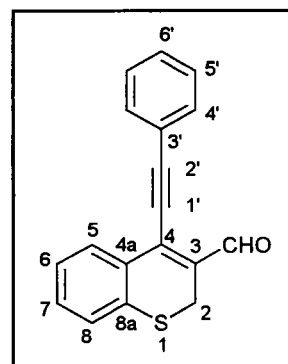
Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:C₆H₁₂ (1:1) à (2:1) comme éluant

Rendement (A) : 82%

Rendement (B) : 78%

Aspect : solide jaune orange

Pf : 84°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,72 (s, 2H₂) ; 7,30 à 7,36 (m, 3H) ; 7,42 à 7,44 (m, 3H) ; 7,58 à 7,61 (m, 2H) ; 7,98 à 8,02 (m, 1H) ; 10,47 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 22,01 (CH_2S) ; 83,16 ($\text{C}_{1'}$) ; 102,17 ($\text{C}_{2'}$) ; 121,70 ($\text{C}_{3'}$) ; 125,98 (CH) ; 127,75 (CH) ; 128,63 (CH) ; 129,55 (CH) ; 129,72 (CH) ; 130,93 (CH) ; 131,81 (CH) ; 132,15 (C) ; 133,80 (C) ; 136,06 (C) ; 136,41 (C) ; 190,59 (CHO)

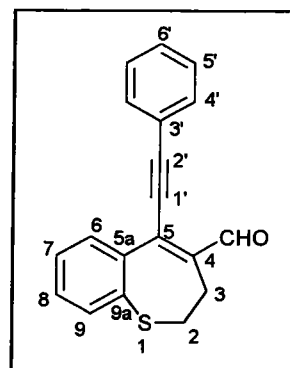
5-Phényléthynyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiépine-4-carboxaldéhyde 75

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (6:4) comme éluant

Rendement (A) : 49%

Rendement (B) : 63%

Aspect : liquide orange



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,59 (t, 2H, $J=6,8\text{Hz}$) ; 3,44 (t, 2H, $J=6,3\text{Hz}$) ; 7,32 à 7,39 (m, 4H) ; 7,45 à 7,55 (m, 3H) ; 7,68 (dd, 1H, $J=7,7$ et $1,2\text{Hz}$) ; 7,77 (dd, 1H, $J=7,7$ et $1,5\text{Hz}$) ; 10,57 (s, CHO)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 23,51 (CH_2) ; 42,00 (CH_2) ; 85,45 ($\text{C}_{1'}$) ; 100,73 ($\text{C}_{2'}$) ; 121,94 (C) ; 128,52 (CH) ; 128,70 (CH) ; 129,51 (CH) ; 129,86 (CH) ; 129,98 (CH) ; 131,82 (CH) ; 133,62 (C) ; 135,39 (CH) ; 140,67 (C) ; 142,97 (C) ; 145,04 (C) ; 191,42 (CHO)

Couplage de Sonogashira à partir du triflate **43**

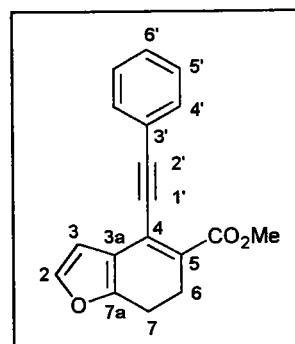
Dans un tricol, réaliser une solution de 20 mg (0,075 mmole - 10 mol%) de triphénylphosphine dans 4 mL de THF fraîchement distillé. Additionner successivement 7 mg (0,038 mmole) de dichloropalladium, 245 mg (0,75 mmol - 1 éq.) du triflate **43** en solution dans 2 mL de THF, 84 mg (0,82 mmole - 1,1 éq.) de phénylacétylène dilué dans 2 mL de THF, 7 mg (0,038 mmole - 5 mol%) de Cu(I) et enfin 0,16 mL de triéthylamine. Laisser au reflux pendant 18 heures puis revenir à température ambiante. Ajouter de l'eau puis extraire à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice avec CH₂Cl₂ comme éluant.

4-phényléthynyl-6,7-dihydrobenzo[b]furane-5-carboxylate de méthyle **76**

Rendement : 83%

Aspect : solide brun

Pf : 69-70°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,80 à 2,87 (m, 2H) ; 2,94 à 2,98 (m, 2H) ; 3,84 (s, 3H, CH₃O) ; 6,62 (d, 1H, J=1,4Hz) ; 7,31 à 7,32 (m, 1H) ; 7,34 à 7,36 (m, 3H) ; 7,55 à 7,59 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,94 (CH₂) ; 25,64 (CH₂) ; 51,43 (CH₃O) ; 86,37 (C_{1'}) ; 98,67 (C_{2'}) ; 108,44 (CH, C₃) ; 118,91 (C) ; 122,93 (C) ; 124,25 (C) ; 125,10 (C) ; 128,25 (CH) ; 128,77 (CH) ; 131,80 (CH) ; 141,87 (CH, C₂) ; 153,97 (C_{7a}) ; 166,77 (CO₂)

Chapitre 9 :

ACCES AUX SYSTEMES POLYCYCLIQUES

- Partie théorique 6 -

Une fois les couplages réalisés, nous allons utiliser et modifier le groupement aldéhydique présent dans la β -chloroacroléine de départ pour accéder aux systèmes polycycliques évoqués en début de manuscrit. Pour synthétiser la première série de molécules cibles, nous passons d'un degré d'oxydation 2 à un degré 3 alors que dans le cas des molécules de la seconde série, nous conservons le même degré d'oxydation tout en changeant la fonctionnalité présente.

1- Accès aux systèmes tétracycliques à noyau coumarinique

Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que le noyau coumarinique était présent dans de nombreuses molécules à activités biologiques ; c'était d'ailleurs une des raisons d'être de notre première série de molécules cibles.

Après oxydation du groupement aldéhydique, nous accédons au noyau coumarinique par une cyclisation de Friedel-Crafts intramoléculaire.

1-1) Oxydation du groupement aldéhydique présent dans les composés résultant d'un couplage avec l'acide *o*-anisylboronique

✓ Il existe un grand nombre de méthodes permettant d'oxyder une fonction aldéhyde en acide carboxylique¹³³ : permanganate en milieu acide, basique ou neutre, acide chromique, oxyde d'argent, chlorite de sodium, hypochlorite de sodium.... Parmi ces différentes possibilités et compte-tenu des fonctionnalités présentes, notre choix s'est porté sur un oxydant doux: le mélange $\text{NaClO}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$. En effet, cette méthode donne de bons rendements dans des conditions douces (à température ambiante) aussi bien sur des aldéhydes saturés, α,β -insaturés qu'aromatiques.

✓ Le chlorite de sodium réagit avec l'aldéhyde pour conduire à l'acide carboxylique selon l'équation 1.



133) Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidizing and reducing Agents – Burke, S.D.; Danheiser, R.L. Ed. John Wiley & Sons. 1999

Cependant, il est important de noter que l'ion hypochlorite ainsi formé peut interférer dans la réaction ; notamment, il peut conduire à la formation de ClO_2 (équation 2).



De ce fait, on utilise généralement un second composé destiné à dégrader l'hypochlorite. Selon le type d'aldéhyde à oxyder et les fonctionnalités présentes, on peut utiliser l'un ou l'autre des composés suivants : acide sulfamique, résorcinol, peroxyde d'hydrogène, diméthylsulfoxyde... Dalcanale¹³⁴ a ainsi montré que le système le plus approprié à l'oxydation d'aldéhydes α,β -insaturés est le mélange $\text{NaClO}_2 / \text{H}_2\text{O}_2$. Dans ce cas, l'hypochlorite formé est réduit selon l'équation 3.



L'un des moyens de suivi de la réaction est d'ailleurs d'observer la fin du dégagement gazeux.

✓ Les réactions d'oxydation sur nos composés ont été réalisées en présence de 1,4 équivalents de chlorite de sodium et 5 équivalents de peroxyde d'hydrogène à 32% dans l'acétonitrile ; le milieu est légèrement acidifié par ajout de NaH_2PO_4 . Les rendements sont bons à excellents et les composés obtenus sont suffisamment purs pour être utilisés tels quels dans la suite des réactions.

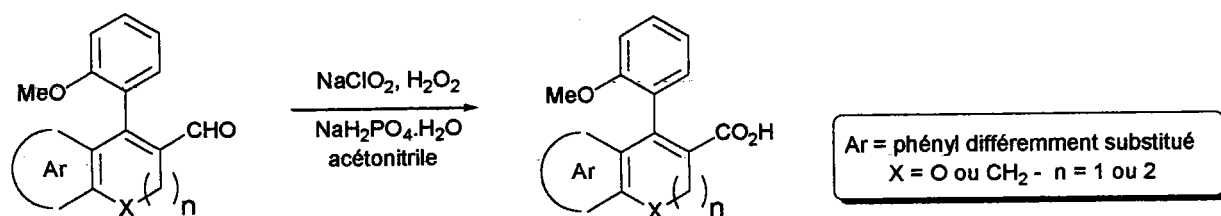


Schéma 109

134) E. Dalcanale, F. Montanari *J. Org. Chem.* 1986, 51, 567

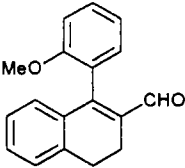
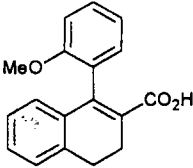
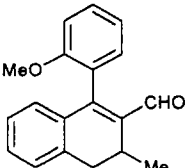
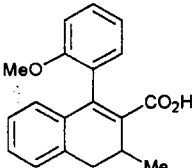
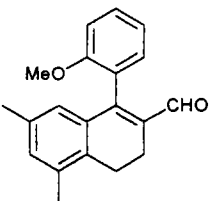
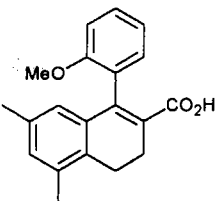
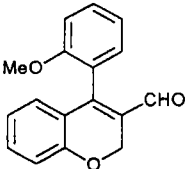
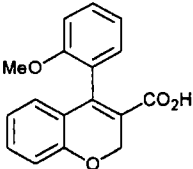
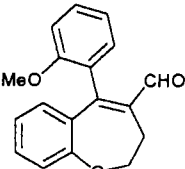
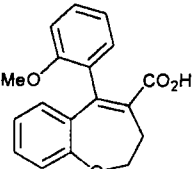
	Aldéhyde	Acide	Numéro produit	Rendement (%)
<u>50</u>			<u>77</u>	86
<u>55</u>			<u>78</u>	53
<u>57</u>			<u>79</u>	96
<u>62</u>			<u>80</u>	69
<u>64</u>			<u>81</u>	90

Tableau 11

Cependant, dans le cas de molécules contenant un atome de soufre, ces conditions ne peuvent être appliquées dans la mesure où celui-ci est susceptible d'être oxydé en sulfoxyde ou en sulfone. Dalcanale¹³⁴ a en effet montré que l'oxydation du p-méthylthiobenzaldéhyde par H₂O₂/NaClO₂ conduisait à un mélange de p-CH₃SOC₆H₄CO₂H / p-CH₃SO₂C₆H₄CO₂H dans une proportion 75/25. Nous avons alors opté pour une autre méthode plus douce et plus spécifique : l'oxyde d'argent¹³⁵. Cependant, nous n'avons pu isoler les produits d'oxydation.

134) E. Dalcanale, F. Montanari *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567135) E. Campagne, W.M. Le Suer *Org. Synth.* **1963**, *coll. vol. 4*, 919

1-2) Accès aux tétracycles à noyau coumarinique

Les acides obtenus sont ensuite cyclisés via un chlorure d'acyle pour conduire aux systèmes tétracycliques contenant un noyau coumarinique.

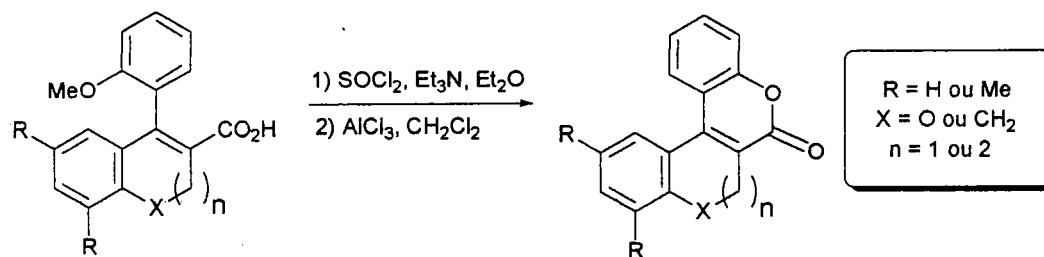


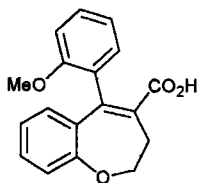
Schéma 110

L'ensemble des résultats concernant cette cyclisation intramoléculaire sont regroupés dans le tableau 11. Les différents composés **82** à **86** ont été synthétisés avec respectivement 25, 29, 27, 62 et 53% de rendement global sur les 4 étapes à partir des cétones de départ¹³⁶.

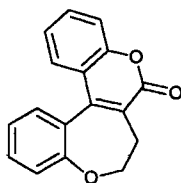
	Acide carboxylique	Produit cyclisé	Numéro produit	Rendement (%)
77			82	38
78			83	35
79			84	57
80			85	96

136) S. Hesse, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1213

81



86



80

Tableau 12

1-3) Cas particulier des composés 70 et 76

1-3-1) Importance des furocoumarines et de leurs analogues

Les furocoumarines linéaires telles que le psoralène **B34** sont très utilisées en PUVA thérapie^{137a}. Cependant, de nombreux effets secondaires indésirables (risques de mutations et de cancers de la peau) ont été rapportés^{137b}; de ce fait, des efforts considérables ont été réalisés pour développer de nouveaux composés qui réduiraient ces effets secondaires. Il a été montré que cette relative toxicité provenait de la formation de « crosslinks » avec l'ADN, ceux-ci étant rendus possibles par la nature bi-fonctionnelle des psoralènes (sites photoactifs de l' α -pyrone et du furane^{137c}).

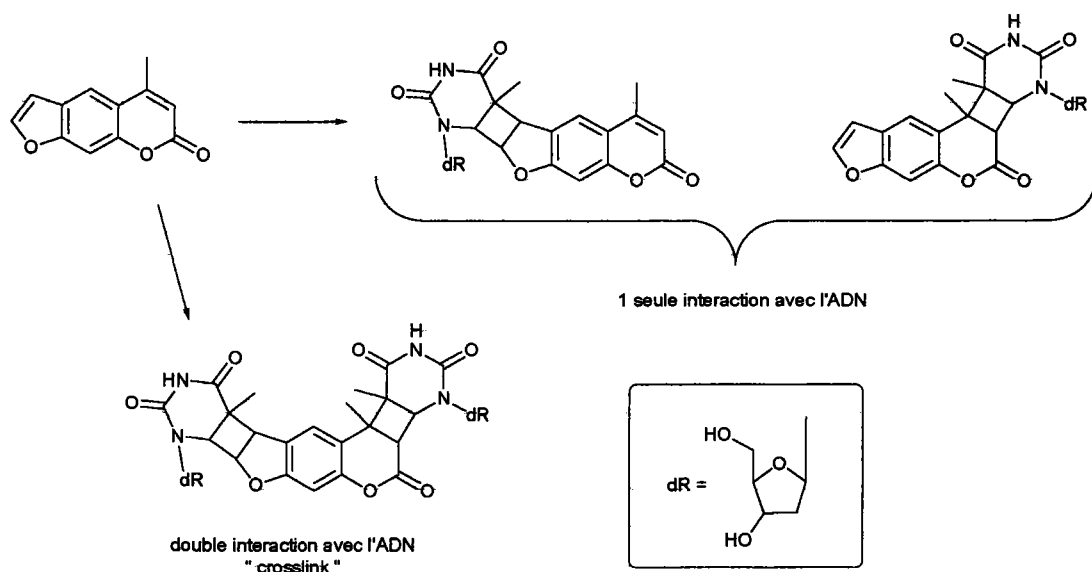


Schéma 111

137a) R.M. Knobler, H. Honigsmann, R.L. Edelson in *Psoralen DNA Photobiology*, Gasparro, F.P. Ed.; CRC Press, Inc.; Boca Raton, FL, 1988, vol II p 117

137b) W.A. Saffran in *Psoralen DNA Photobiology*, Gasparro, F.P. Ed.; CRC Press, Inc.; Boca Raton, FL, 1988, vol II p 73

137c) M. Wainwright *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 128

Différents moyens ont alors été développés pour permettre seulement une interaction avec l'ADN :

- ✓ utilisation de furocoumarines angulaires telles que l'angélicine **B35** (leur structure angulaire empêche une interaction croisée avec l'ADN)¹³⁸
- ✓ bloquer la double liaison photoactive de l' α -pyrone en introduisant des substituants¹³⁹ ou par adjonction d'un cycle aromatique¹⁴⁰ (cf. le pyridopsoralène **B36**)
- ✓ augmenter l'espace entre les deux doubles liaisons photoactives de l' α -pyrone et du furane comme dans le cas de la furonaphtopyrone¹⁴¹ **B37**

Par ailleurs, de nombreux isostères et analogues **B38-B41** ont été synthétisés et testés¹⁴² (cf. schéma 112)

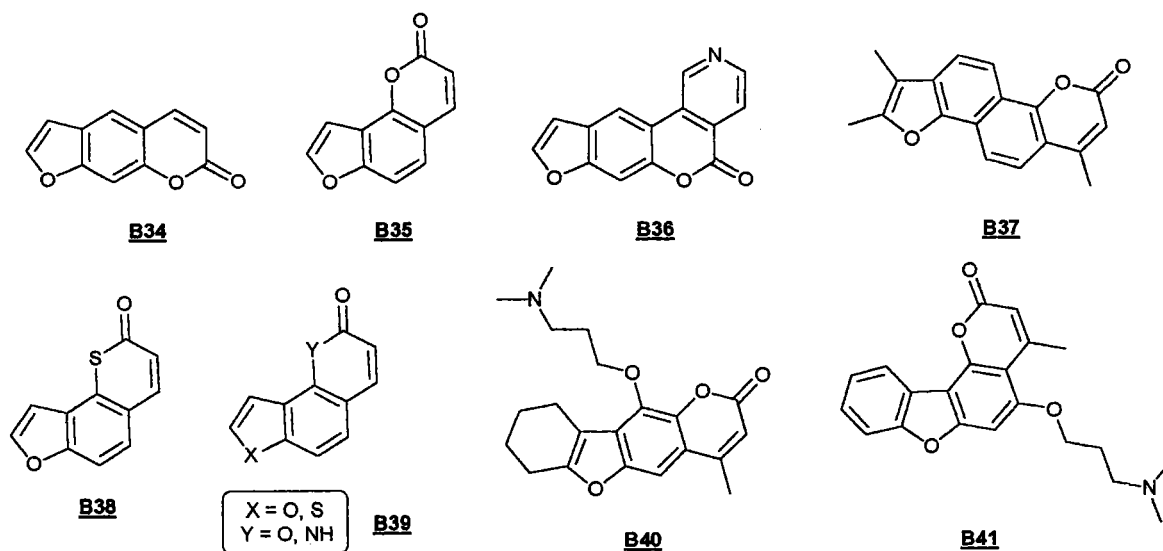


Schéma 112

Pour notre part, nous avons envisagé la synthèse de molécules ayant des structures voisines de l'angélicine **B35**.

138) F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, S. Caffieri, A. Guiotto, F. Bordin, P. Rodighiero *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **1984**, *66*, 55

139) F. Carlassare, F. Baccichetti, A. Guiotto, P. Rodighiero, O. Gia, A. Capozzi, G. Pastorine, F. Bordin *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, *5*, 25

140) J. Blais, D. Averbeck, J. Moron, E. Bisagni, P. Vigny *Photochem. Photobiol.* **1987**, *45*, 463

141) W. Adam, X. Qian, C.R. Saha-Möller *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3769

142 a) Jakobs, A.E.; Christiaens, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4842

b) P. Fossa, L. Mosti, G. Menozzi, C. Marzano, F. Baccichetti, F. Bordin *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 743

c) G. Viola, E. Uriarte, O. Gia, S. Moro *Il Farmaco* **2000**, *55*, 276

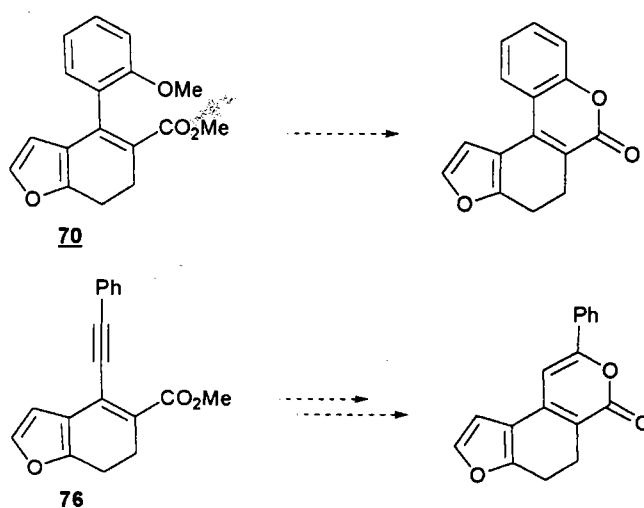


Schéma 113

1-3-2) Cyclisation du composé 70

✓ La cyclisation du composé 70 a été envisagée par action de BBr₃ ; le tribromure de bore est considéré comme un réactif de choix pour cliver des fonctions éthers. En effet, il permet une coupure dans des conditions douces tout en tolérant de nombreuses autres fonctionnalités. Il a ainsi été utilisé dans la synthèse de produits naturels complexes car il permet notamment d'éviter l'utilisation de milieux très acides, très basiques ou fortement réducteurs. En particulier, il n'affecte pas les groupements esters et les doubles liaisons. Son utilité a été reconnue dès 1942 par Benton et Dillon¹⁴³ et son utilisation s'est généralisée suite aux travaux de McOmie¹⁴⁴.

✓ Nous avons additionné BBr₃ à froid puis nous avons laissé le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 3h30. Le suivi par CCM indique une disparition totale du produit de départ et la formation de deux produits (cf. schéma 114). Les composés 87a et 87b ont pu être isolés par chromatographie sur silice avec respectivement 14% et 30% de rendement. Nous avons par la suite constaté que le produit 87a se dégradait rapidement alors que le composé 87b était plus stable.

143) F.L. Benton, T.E. Dillon *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1128

144) J.F.W. McOmie, M.L. Watts, D.E. West *Tetrahedron* **1969**, *24*, 2289

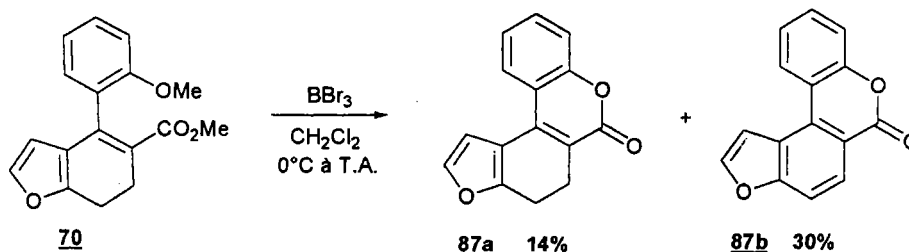


Schéma 114

1-3-3) Accès à un noyau coumarinique à partir du composé **76**

✓ Nous avons envisagé d'accéder au noyau coumarinique à partir du composé **76** en passant par l'acide carboxylique correspondant avant de le cycliser. Pour hydrolyser l'ester méthylique présent, nous avons utilisé une méthode très douce faisant intervenir l'hydroxyde de lithium en milieu méthanol/eau à basse température. Cette hydrolyse alcaline a en effet donné de bons résultats sur des composés proches du nôtre comportant notamment des triples liaisons¹⁴⁵.

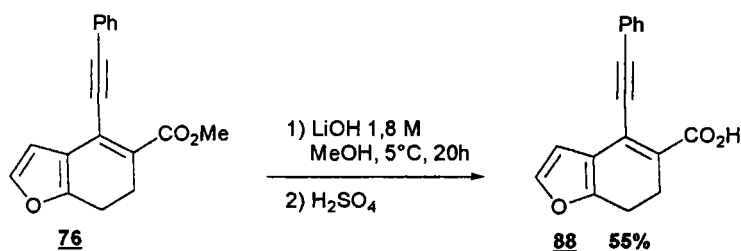


Schéma 115

✓ Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la cyclisation d'acides 2-(1-alkynyl)-benzoïques **B42** pour conduire à des isocoumarines **B43** ou à des 3-ylidènephthalides **B44** (cf. Schéma 116).

145 a) F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2533

b) D. Bouyssi, G. Balme *Synlett* **2001**, *7*, 1191

c) M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1063

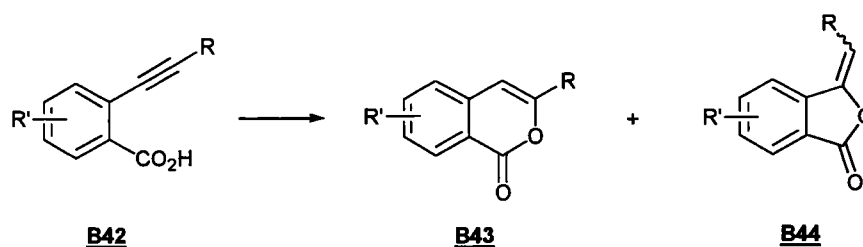
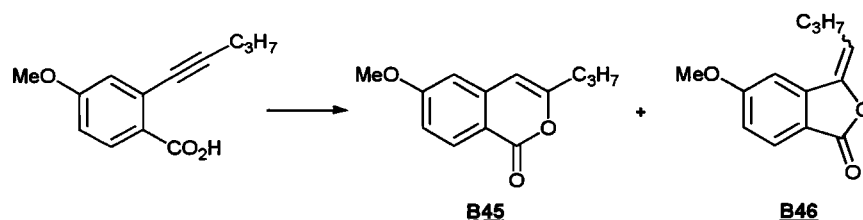


Schéma 116

Parmi les différentes conditions étudiées, on peut noter la cyclisation des acides 2-(1-alkynyl)-benzoïques :

- par réaction¹⁴⁶ avec la triéthylamine en présence d'une quantité catalytique de PdCl₂(CH₃CN)₂
- par catalyse par l'iodure de cuivre (I)¹⁴⁷.

Enfin, Bellina et ses collaborateurs^{145a} ont montré que l'utilisation de nitrate d'argent dans l'acétone à température ambiante permettait de favoriser la cyclisation 6-endo par rapport à la cyclisation 5-exo.



AgNO₃ (20mol%), acétone, 24h à 20°C proportion **B45** / **B46** 97/3
 Ag (10mol%), DMF, 48h à 60°C proportion **B45** / **B46** 14/86

Schéma 117

✓ Le composé **88** obtenu après hydrolyse de l'ester **76** a été cyclisé en présence d'une quantité catalytique de nitrate d'argent dans l'acétone. Le milieu réactionnel préalablement dégazé à l'argon est agité pendant 18 heures à l'abri de la lumière. Le dérivé **89** attendu est ainsi obtenu avec un rendement de 55% (cf. Schéma 118).

146) H. Sashida, A. Kawamukai *Synthesis* **1999**, 7, 1145

147) G. Batu, R. Stevenson *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1532

145 a) F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi *Tetrahedron* **2000**, 56, 2533

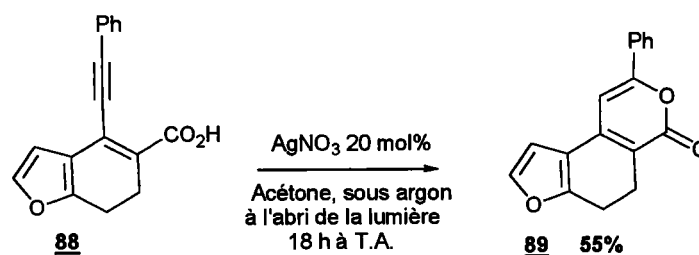


Schéma 118

2- Accès aux systèmes tétracycliques de type benzofluorène

Une étude bibliographique (non exhaustive) de la synthèse des dérivés de type fluorène et benzofluorène laisse apparaître deux grandes voies de préparation : par acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire ou par formation de la liaison C-C entre deux cycles aromatiques. On peut noter également des méthodes plus spécifiques comme par exemple par carbonylation palladocatalysée¹⁴⁸ ou encore par cyclisation thermique de diaryldiynes¹⁴⁹.

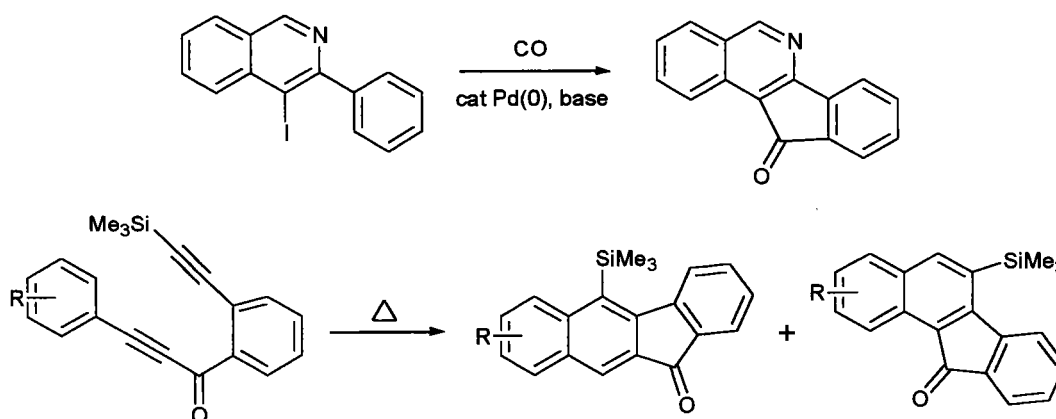


Schéma 119

Pour notre part, nous avons utilisé une voie de synthèse très classique faisant intervenir cette fois encore, une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire.

148) M.A. Campo, R.C. Larock *Org. Lett.* **2000**, 2(23), 3675

149) C. Atienza, C. Mateo, O. de Frutos, A.M. Echavarren *Org. Lett.* **2001**, 3(2), 153

2-1) Oxydation du groupement aldéhydique présent dans les composés résultant d'un couplage avec l'acide phénylboronique

Nous avons utilisé le même mode opératoire que précédemment pour oxyder ces composés. Là encore, nous obtenons des rendements satisfaisants et nous disposons à présent de dérivés comportant une fonction acide carboxylique qui pourront être cyclisés.

	Aldéhyde	Acide	Numéro produit	Rendement (%)
<u>52</u>			<u>90</u>	84
<u>56</u>			<u>91</u>	65
<u>63</u>			<u>92</u>	86

Tableau 13

2-2) Cyclisation des dérivés 90 à 92

Les acides carboxyliques 90 à 92 sont ensuite transformés en chlorures d'acyles par action du chlorure de thionyle dans le dichlorométhane au reflux ; ces intermédiaires sont alors cyclisés grâce à un acide de Lewis (AlCl_3).

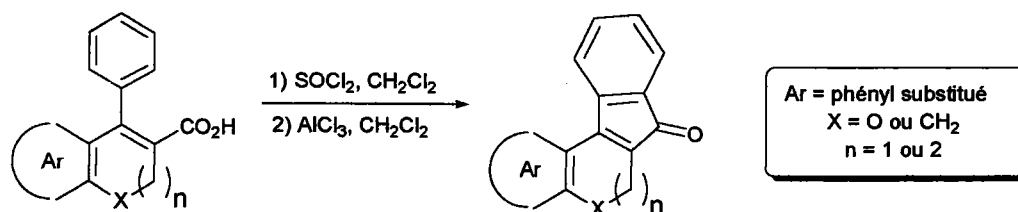


Schéma 120

La cyclisation se fait relativement bien ; cependant, nous constatons un phénomène d'aromatisation au niveau du cycle **B** dans le cas du composé 94.

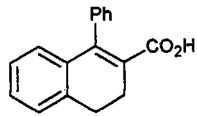
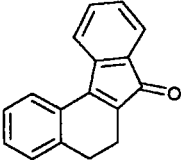
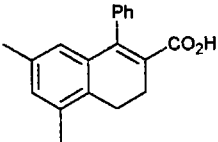
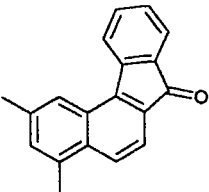
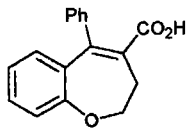
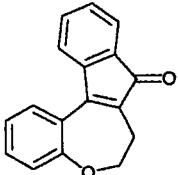
	Acide carboxylique	Produit cyclisé	Numéro produit	Rendement (%)
<u>90</u>			<u>93</u>	65
<u>91</u>			<u>94</u>	87
<u>92</u>			<u>95</u>	83

Tableau 14

3- Accès aux systèmes tétracycliques avec comme cycle C un lactame

Nous avons également envisagé la synthèse des systèmes tétracycliques contenant un cycle C de type pyridonique par un passage par les azidures d'acyle.

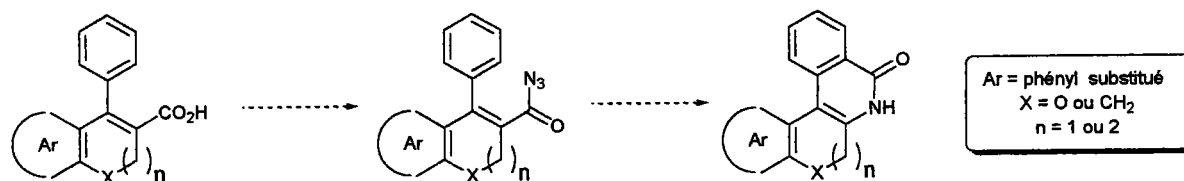


Schéma 121

3-1) Synthèse des azidures d'acyle

Les acides carboxyliques précédemment synthétisés (chap 9 § 2.1) constituent un point de départ de choix pour obtenir les azidures d'acyle correspondants. L'addition d'azote de sodium sur les chlorures d'acyle permet en effet d'obtenir les azidures d'acyle avec de bons rendements.

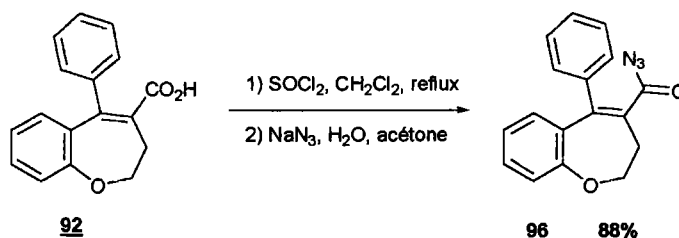


Schéma 122

Il faut noter également que les acides carboxyliques peuvent être activés sous forme d'anhydrides mixtes grâce au chloroformiate d'éthyle pour conduire aux azidures d'acyle avec des rendements comparables. Enfin, les azidures d'acyle ont été synthétisés directement à partir d'aldéhydes¹⁵⁰ en utilisant un triazidochlorosilane en présence d'oxyde de manganèse.

3-2) Tentative d'accès aux systèmes tétracycliques à noyau pyridonique

La construction du cycle de type pyridonique à partir d'azidures d'acyle se fait par un réarrangement de Curtius suivi d'une électrocyclisation in situ de l'isocyanate intermédiaire (cf. schéma 123). Cette séquence réarrangement / cyclisation se fait généralement par chauffage de l'azidure d'acyle à haute température. Les solvants couramment employés sont la diméthylformamide, le toluène et l'éther de diphényle.

150) S.S. Elmorsy *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(8), 1341

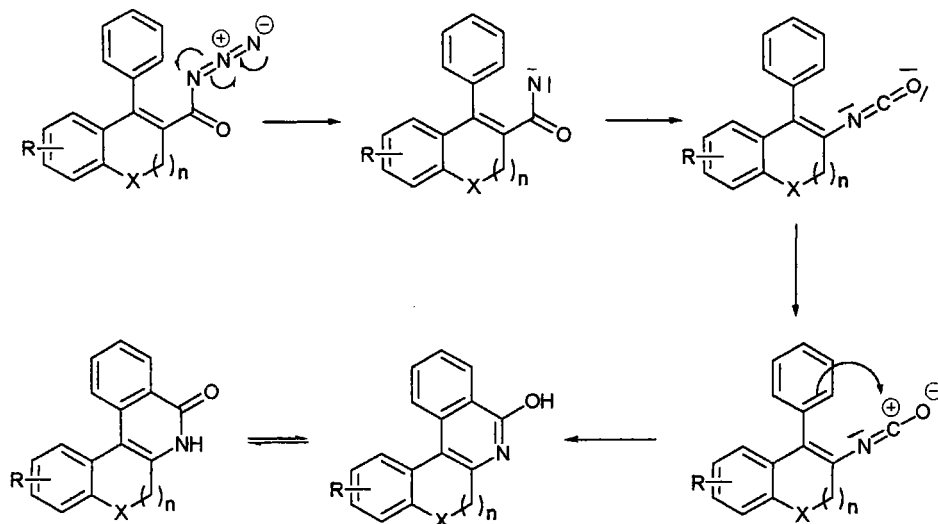


Schéma 123

Bisagni a par exemple synthétisé plusieurs 3-aryl-isoquinoléin-1(2H)-ones en utilisant ce type de réarrangement des azidures d'acyle dans l'éther de diphenyle¹⁵¹.

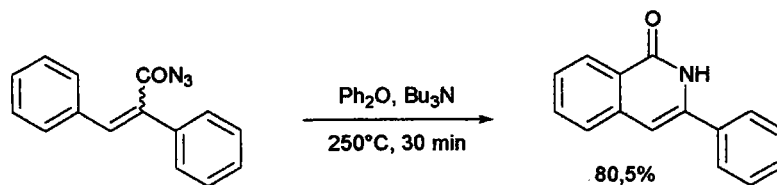


Schéma 124

Pour notre part, nous avons essayé de cycliser l'azidure d'acyle **96** selon les conditions suivantes : 2h à 110°C dans le toluène, 4h à 210°C dans l'éther de diphenyle mais sans parvenir au composé voulu.

4- Accès aux systèmes polycycliques à noyau pyridine et isoquinoléine

Nous allons à présent utiliser les dérivés issus des couplages de Sonogashira pour accéder à des noyaux pyridine et isoquinoléine. Nous nous proposons d'étudier trois voies : la première consiste en une séquence multi-étapes (transformation en imine puis cyclisation), la seconde

151) E. Bisagni, C. Landras, S. Thiro, C. Huel *Tetrahedron* **1996**, *52(31)*, 10427

séquence multi-étapes envisagée fait intervenir une oxime alors que la troisième méthode est une réaction one-pot avec couplage et cyclisation simultanés (cf. schéma 125).

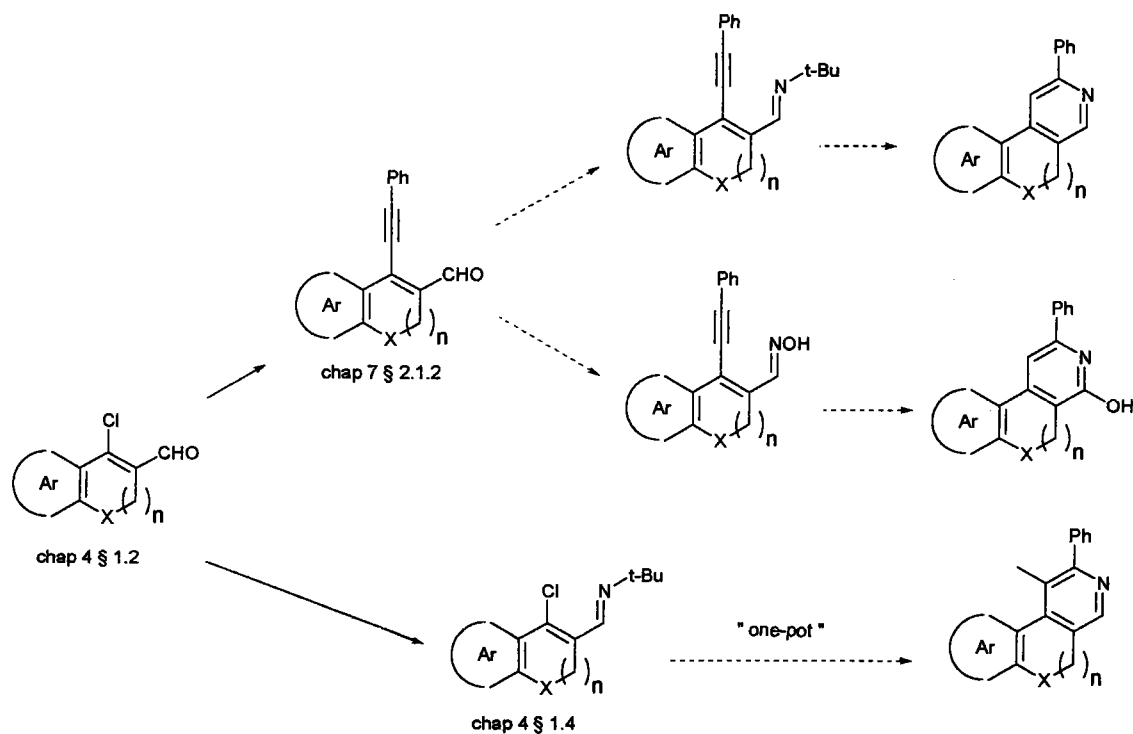


Schéma 125

4-1) Séquence multi-étapes avec passage par une imine

4-1-1) Synthèse des imines

La transformation du groupement aldéhydique en imine se fait avec des rendements quasi-quantitatifs par action de la *tert*-butylamine en présence de sulfate de sodium dans du benzène (même mode opératoire que celui décrit dans le paragraphe 1.4 du chapitre 4). Après une nuit à température ambiante, les imines sont isolées par simple filtration et évaporation du milieu réactionnel.

	Aldéhyde	Imine	Numéro produit	Rendement (%)
<u>71</u>			<u>97</u>	80
<u>72</u>			<u>98</u>	96
<u>73</u>			<u>99</u>	95
<u>74</u>			<u>100</u>	95
<u>75</u>			<u>101</u>	85

Tableau 15

4-1-2) Cyclisation des imines

Larock et ses collaborateurs ont étudiés l'utilisation de différents électrophiles¹⁵² pour cycliser des iminoalcynes : diiode, PhSeCl, PhSCl, iodure de cuivre (I), nitrate d'argent... Ils ont ainsi établi que l'utilisation de nitrate d'argent en quantité catalytique permettait d'accéder aux dérivés cyclisés dans des conditions très douces et avec des rendements satisfaisants. En nous basant sur ces travaux, nous avons opté pour le même type d'agent cyclisant.

152a) Q. Huang, J.A. Hunter, R.C. Larock *Org. Lett.* **2001**, 3(19), 2973b) H. Zhang, R.C. Larock *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1359

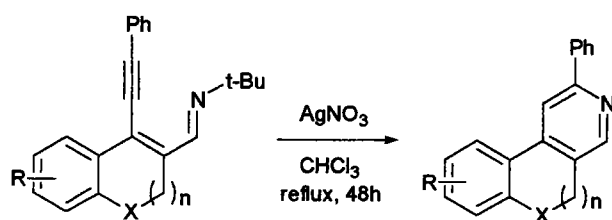


Schéma 126

	Imine	Produit cyclisé	Numéro du produit	Rendement (%)
<u>97</u>			<u>102</u>	47
<u>98</u>			<u>103</u>	55
<u>99</u>			<u>104</u>	62
<u>100</u>			<u>105</u>	36
<u>101</u>			/	/

Tableau 16

Les composés 102 à 105 ont été synthétisés avec des rendements globaux respectifs de 32%, 41,5%, 48% et 26% à partir des cétones bicycliques de départ.

4-2) Séquence multi-étapes avec passage par les oximes

4-2-1) Synthèse des oximes

Le groupement aldéhyde est transformé en oxime avec de bons rendements par action du chlorhydrate d'hydroxylamine.

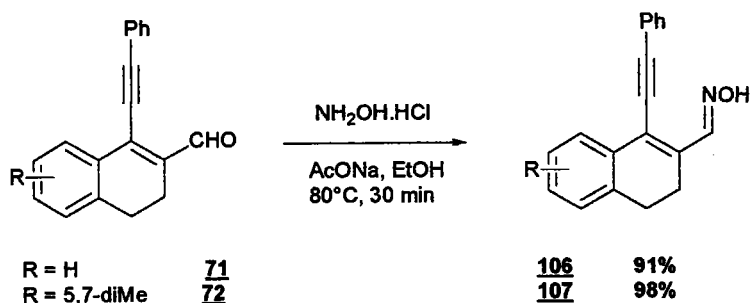


Schéma 127

4-2-2) Cyclisation des oximes

Dans sa synthèse des pyrindolols, Hibino¹⁵³ réalise une cyclisation thermique des indol-3-aldoximes afin d'obtenir les β -carboline-N-oxydes ; ceux-ci sont transformés en 1-hydroxycarbolines par chauffage au reflux dans l'anhydride acétique.

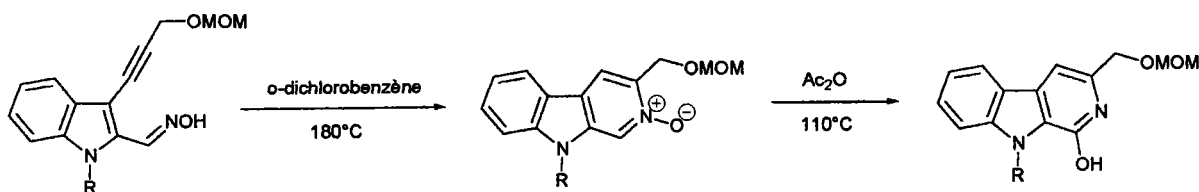


Schéma 128

Nous avons voulu mettre en œuvre la même séquence réactionnelle sur les oximes synthétisées. Cependant, la cyclisation thermique des oximes 106 et 107 n'a pas conduit aux dérivés N-oxydes mais aux dérivés 102 et 103 (cf. schéma 129).

153) N. Kanekiyo, T. Kuwada, T. Choshi, J. Nobuhiro, S. Hibino *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8793

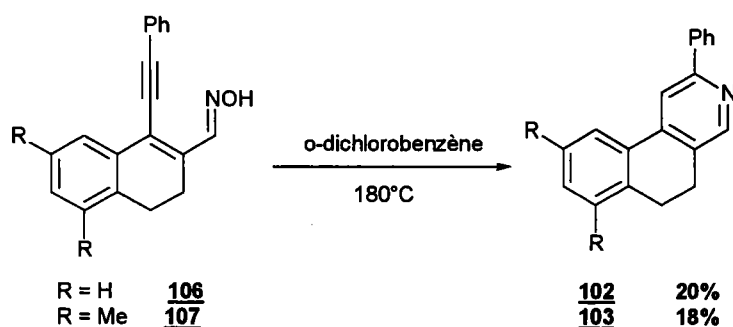


Schéma 129

4-3) Réaction d'iminoannélation

4-3-1) Travaux de Larock

Larock a mené une étude très rigoureuse sur la réaction d'iminoannélation¹⁵⁴ à partir d'imines et d'alcynes. Comme nous l'avons déjà évoqué (chapitre 4, § 1.4), il a, entre autres, montré qu'il était nécessaire d'utiliser des *tert*-butylimines pour que la réaction fonctionne. Des imines aromatiques ou vinyliques peuvent être utilisées sans que cela affecte les rendements alors que la présence de groupements électrodonneur ou électroattracteur les fait très fortement varier. La seconde restriction concerne l'alcyne mis en jeu : les alcynes porteurs de deux groupements alkyles (tels que oct-4-yne, hex-3-yne, 4,4-diméthylpent-2-yne...) ne permettent généralement pas d'accéder aux hétérocycles voulus. En se basant sur les observations de Heck, Larock présume que de multiples insertions ont lieu bien qu'aucun produit n'ait été identifié. D'autre part, les alcynes porteurs de groupements très volumineux ont beaucoup de mal à réagir. Enfin, il nous paraît important de noter que, dans tous les cas, Larock utilise des dérivés iodés ou bromés mais jamais de dérivés chlorés.

154a) H. Zhang, R.C. Larock *Org. Lett.* **2001**, 3(20), 3083

b) K. R. Roesch, H. Zhang, R.C. Larock *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8042

c) K. R. Roesch, R.C. Larock *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86

4-3-2) Réaction d'iminoannélation à partir des imines

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la réaction d'iminoannélation à partir des imines synthétisées à partir des β -chloroacroléines (chapitre 4 § 1.4). L'imine et l'alcyne sont mis en présence d'un équivalent de base et de 5 mol% de catalyseur au palladium dans du DMF. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 48h à 100°C.

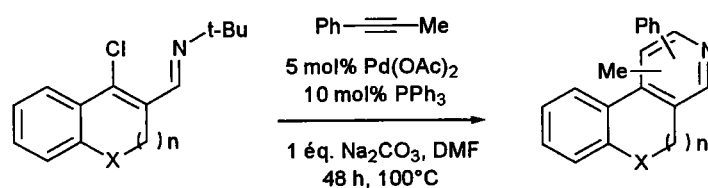


Schéma 130

Les différents résultats sont regroupés dans le tableau 18 :

	Imine	Produit cyclisé	Numéro produit	Rendement (%)
<u>36</u>			<u>107</u>	47
<u>37</u>			<u>108</u>	28/20
<u>38</u>			<u>109</u>	10
<u>39</u>			/	/

Tableau 18

Conclusion

Les composés issus des réactions de couplage de Suzuki nous ont permis d'accéder à différents systèmes tétracycliques. La construction du "dernier" cycle (cycle C de type coumarine ou fluorènone) s'est faite par oxydation du groupement aldéhyde en acide carboxylique puis cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts.

Les dérivés issus des réactions de couplage de Sonogashira nous ont quant à eux permis d'accéder à différents systèmes tricycliques à noyau C de type pyridine. Il est à noter que la cyclisation thermique des oximes a conduit aux mêmes dérivés que la cyclisation des imines en présence de nitrate d'argent mais avec des rendements plus faibles. Enfin, les imines dérivées des β -chloroacroléines ont permis d'obtenir également des systèmes tricycliques par réaction d'iminoannélation.

Chapitre 10 :

ACCES AUX SYSTEMES POLYCYCLIQUES

- Partie expérimentale 4 -

Oxydation des aldéhydes en acides

Utilisation du chlorite de sodium : mode opératoire général

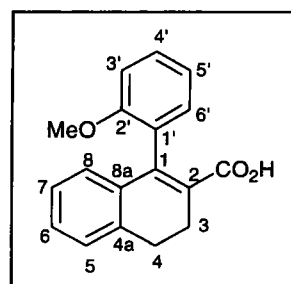
Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, sont introduits 2,5 mmoles (1 éq.) d'aldéhyde, 10 mL d'acétonitrile (on utilisera un mélange d'éthanol et d'acétonitrile dans le cas des aldéhydes non solubles dans l'acétonitrile), 117 mg (0,75 mmole - 0,3 éq.) de monophosphate de sodium dans 1 mL d'eau et 1,25 mL (12,5 mmoles - 5 éq.) d'eau oxygénée à 30%. La solution est refroidie à 0°C puis on additionne goutte à goutte une solution de 385 mg (3,5 mmoles - 1,4 éq.) de chlorite de sodium monohydraté dans 3,5 mL d'eau. La réaction démarre au bout d'un certain temps avec un dégagement d'oxygène. Après l'addition, l'agitation à température ambiante est maintenue jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et du sulfite de sodium est additionné pour détruire l'hypochlorite et l'eau oxygénée restants. La solution est acidifiée avec HCl 10% pour faire précipiter l'acide. Le solide est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau puis séché sous vide.

Acide 1-(o-anisyl)-3,4-dihydronaphtalèn-2-carboxylique 77

Rendement : 86%

Aspect : solide blanc

Pf : 187°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,74 à 2,77 (m, 2H) ; 2,90 à 2,93 (m, 2H) ; 3,69 (s, 3H, CH₃O) ; 6,69 (d, 1H, J=7,6Hz) ; 6,93 à 7,09 (m, 4H) ; 7,21 (m, 2H) ; 7,36 (ddd, 1H, J=7,8 et 6,9 et 2,5Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 25,07 (CH₂) ; 27,92 (CH₂) ; 55,69 (CH₃O) ; 110,10 (CH, C_{3'}) ; 120,64 (CH, C_{5'}) ; 124,10 (C) ; 126,45 (CH) ; 127,08 (C_{1'}) ; 127,32 (CH) ; 127,52 (CH) ; 127,67 (C) ; 128,87 (CH) ; 129,16 (CH) ; 130,11 (CH) ; 135,09 (C) ; 137,32 (C) ; 156,80 (C_{2'}) ; 170,08 (CO₂H)

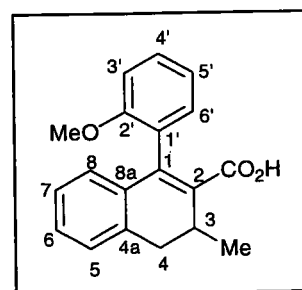
GC-MS : m/z (intensité relative) : 280 (15) ; 264(14) ; 233(100)

Acide 3-méthyl-1-(2'-o-anisyl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxylique 78

Rendement : 53%

Aspect : solide blanc

Pf : 178°C



RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆) :

δ_H 1,11 (d, 3H, CH₃, J=6,7Hz) ; 2,60 à 2,64 et 2,66 à 2,70 (m+m, 1H) ; 2,98 à 3,02 (m, 1H) ; 3,15 à 3,21 (m, 1H) ; 3,60 et 3,70 (s+s, 3H, CH₃O) ; 6,58 à 6,65 (m, 1H) ; 6,86 à 6,91 (m, 1H) ; 6,92 à 7,06 (m, 4H) ; 7,13 à 7,14 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃+ DMSO-d₆) :

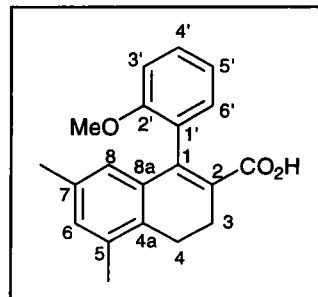
δ_C 17,15 et 17,49 (CH₃) ; 29,51 et 29,54 (CH₂) ; 35,09 et 35,22 (CH, C₃) ; 55,32 et 55,44 (CH₃O) ; 110,49 et 110,72 (CH, C_{3'}) ; 119,86 et 120,00 (CH, C_{5'}) ; 125,66 et 125,75 (CH, C₈) ; 126,54 (CH) ; 127,61 et 127,71 (CH) ; 127,77 et 127,79 (CH) , 128,07 et 128,22 (CH) ; 129,59 (CH) ; 130,30 (CH)

Acide 5,7-diméthyl-1-(*o*-anisyl)-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxylique 79

Rendement : 96%

Aspect : solide blanc

Pf : 194°C



RMN ¹H (DMSO-d₆) :

δ_H 2,04 (s, 3H, CH₃) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 2,50 à 2,57 (m, 2H) ; 2,70 à 2,76 (m, 2H) ; 3,63 (s, 3H, CH₃O) ; 6,20 (s, CH) ; 6,92 à 6,98 (m, 3H) ; 7,03 (d, 1H, J=8,1Hz) ; 7,28 à 7,31 (m, 1H) ; 12 (sl, CO₂H)

RMN ¹³C (DMSO-d₆) :

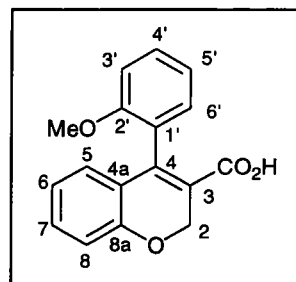
δ_C 19,27 (CH₃) ; 20,94 (CH₃) ; 23,23 (CH₂) ; 25,04 (CH₂) ; 55,65 (CH₃O) ; 111,43 (CH, C_{3'}) ; 120,38 (CH, C_{5'}) ; 125,26 (CH) ; 128,57 (C) ; 128,63 (C) ; 128,78 (CH) ; 130,15 (CH) ; 131,12 (CH) ; 132,04 (C) ; 134,31 (C) ; 134,38 (C) ; 135,03 (C) ; 140,50 (C₁) ; 156,88 (C_{2'}) ; 169,57 (CO₂H)

Acide 4-(*o*-anisyl)-2H-chromène-3-carboxylique 80

Rendement : 69%

Aspect : solide beige

Pf : 183°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,70 (s, CH₃O) ; 5,03 (s, CH₂O) ; 6,68 (dd, 1H, J=7,7 et 1,0Hz) ; 6,80 (dd, 1H, J= 7,7 et 7,4Hz) ; 6,89 à 7,01 (m, 4H) ; 7,22 (ddd, 1H, J=7,5 et 7,8 et 1,5 Hz) ; 7,33 à 7,41 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

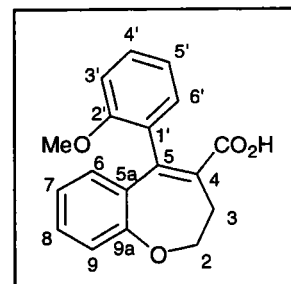
δ_C 55,48 (CH₃O) ; 65,02 (CH₂O) ; 110,89 (CH, C_{3'}) ; 115,98 (CH, C₈) ; 118,83 (C_{4a}) ; 120,33 (CH) ; 121,34 (CH) ; 123,72 (C) ; 125,13 (C) ; 127,98 (CH) ; 129,37 (CH) ; 129,54 (CH) ; 131,37 (CH) ; 143,69 (C₄) ; 155,45 (C_{2'}) ; 156,47 (C_{8a}) ; 168,32 (CO₂H)

Acide 5-(o-anisyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepine-4-carboxylique 81

Rendement : 90%

Aspect : solide blanc

Pf : 182°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,73 (m, 2H₃) ; 3,68 (s, CH₃O) ; 4,62 (m, 2H₂) ; 6,79 (dd, 1H, J=7,7 et 1,5Hz) ; 6,87 à 6,92 (m, 2H) ; 6,95 à 7,02 (m, 2H) ; 7,10 (d, 1H, J=8,1Hz) ; 7,24 à 7,34 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

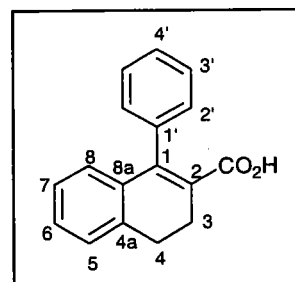
δ_C 29,71 (CH₂, C₃) ; 55,59 (CH₃O) ; 80,55 (CH₂, C₂) ; 111,18 (CH, C_{3'}) ; 120,44 (CH, C_{5'}) ; 122,28 (CH) ; 123,58 (CH) ; 129,11 (C) ; 129,42 (CH) ; 129,96 (CH) ; 130,69 (CH) ; 130,87 (CH) ; 130,91 (C) ; 135,33 (C) ; 147,10 (C₅) ; 156,34 (C) ; 156,77 (C) ; 172,38 (CO₂H)

Acide 1-phényl-3,4-dihydronaphtalèn-2-carboxylique 90

Rendement : 84%

Aspect : solide blanc

Pf : 169°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,70 à 2,76 (m, 2H) ; 2,89 à 2,96 (m, 2H) ; 6,71 (d, 1H, J = 7,7 Hz) ; 7,04 à 7,11 (m, 1H) ; 7,15 à 7,23 (m, 4H) ; 7,37 à 7,42 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

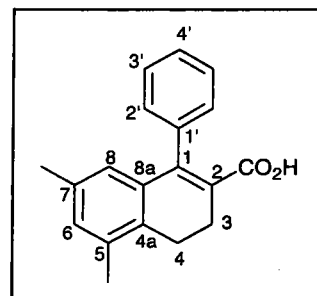
δ_C 25,24 (CH₂) ; 27,99 (CH₂) ; 126,35 (C₂) ; 126,47 (CH) ; 127,36 (CH) ; 127,48 (CH) ; 128,13 (CH) ; 128,43 (CH) ; 128,77 (CH) ; 129,07 (CH) ; 135,42 (C) ; 137,42 (C) ; 138,79 (C₁) ; 147,22 (C₁) ; 173,24 (CO₂H)

Acide 5,7-diméthyl-1-phényl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxylique 91

Rendement : 65%

Aspect : solide blanc

Pf : 228°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,13 (s, 3H, CH₃) ; 2,31 (s, 3H, CH₃) ; 2,66 à 2,70 (m, 2H) ; 2,79 à 2,85 (m, 2H) ; 6,37 (s, 1H₆) ; 6,95 (s, 1H₈) ; 7,15 (dd, 2H, J=7,7 et 5,3Hz) ; 7,37 à 7,40 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

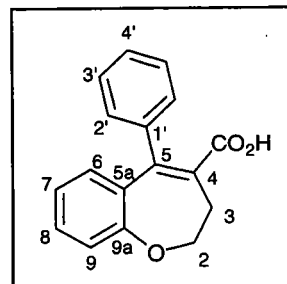
δ_C 19,41 (CH₃) ; 20,96 (CH₃) ; 23,58 (CH₂) ; 25,01 (CH₂) ; 125,79 (C₂) ; 127,16 (CH) ; 127,40 (CH) ; 128,05 (CH) ; 128,81 (CH) ; 132,01 (CH) ; 132,81 (C) ; 134,54 (C) ; 135,08 (C) ; 135,27 (C) ; 139,20 (C) ; 147,66 (C₁) ; 172,79 (CO₂H)

Acide 5-phényl-2,3-dihydro-1-benzoxepine-4-carboxylique 92

Rendement : 86%

Aspect : solide jaune

Pf : 125°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_{H} 2,72 (t, 2H₃, J=6,1Hz) ; 4,64 (t, 2H₂, J=6,2Hz) ; 6,76 (dd, 1H, J=7,8 et 1,6Hz) ; 6,99 à 7,05 (m, 1H) ; 7,14 à 7,20 (m, 3H) ; 7,31 à 7,36 (m, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_{C} 30,19 (CH₂, C₃) ; 80,84 (CH₂, C₂) ; 122,46 (CH) ; 123,73 (CH) ; 127,95 (CH) ; 128,00 (C) ; 128,11 (CH) ; 129,52 (CH) ; 130,42 (CH) ; 131,71 (CH) ; 135,22 (C) ; 140,52 (C) ; 151,29 (C) ; 156,45 (C) ; 171,11 (CO₂H)

Accès aux systèmes tétracycliques à noyau coumarinique

Mode opératoire général de cyclisation intramoléculaire à partir des acides

A une solution d'acide carboxylique (2 mmoles - 1 éq.) dans 20 mL d'éther est additionné de la triéthylamine (2 mmoles - 1 éq.) et du chlorure de thionyle (2,4 mmoles - 1,2 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures; le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est filtré et le filtrat est concentré sous vide.

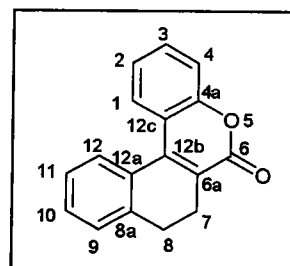
Additionner goutte à goutte à une suspension de chlorure d'aluminium (6 mmoles - 3 éq.) dans 20 mL de dichlorométhane maintenue à 0°C, le chlorure d'acide (2 mmoles - 1 éq.) en solution dans 20 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est alors laissé une nuit sous agitation à température ambiante. Verser sur un mélange eau/glace puis extraire au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution de NaCl saturée puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice.

7,8-Dihydro-5-oxa-benzo[c]phénanthrène-6-one 82

Purification : chromatographie sur silice avec
 $C_6H_{12}:CH_2Cl_2$ (1:1) comme éluant

Rendement : 40%

Aspect : liquide jaune



RMN 1H ($CDCl_3$) :

δ_H . 2,74 à 2,85 (m, 4H) ; 7,29 (ddd, 1H, J=7,6 et 7,5 et 1,2Hz) ; 7,34 à 7,42 (m, 4H) ; 7,51 (ddd, 1H, J=7,8 et 7,5 et 1,1Hz) ; 7,82 (dd, 1H, J=8,0 et 1,3Hz) ; 8,03 (dd, 1H, J = 8,0 et 1,0 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 22,54 (CH₂) ; 28,45 (CH₂) ; 117,89 (CH, C₄) ; 118,03 (C_{12c}) ; 124,19 (CH) ; 124,60 (C) ; 126,71 (CH) ; 126,74 (CH) ; 128,32 (CH) ; 128,87 (CH) ; 130,42 (CH) ; 130,72 (C) ; 130,81 (CH) ; 140,49 (C) ; 144,74 (C_{12b}) ; 153,76 (C_{4a}) ; 162,00 (CO₂)

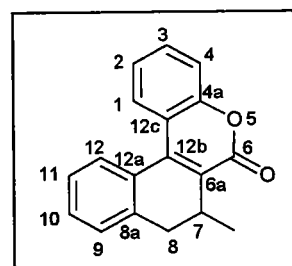
GC-MS : m/z (intensité relative) : 248 (100) ; 203 (27)

7-Méthyl-7,8-dihydro-5-oxa-benzo[c]phénanthrène-6-one 83

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 65%

Aspect : liquide jaune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 0,93 (d, 3H, J=7,2Hz) ; 2,71 (d, 1H₈, J=15,1Hz) ; 3,09 (dd, 1H₈, J=15,1 et 6,0Hz) ; 3,38 (m, 1H₇) ; 7,29 (ddd, 1H, J=8,4 et 7,4 et 1,1Hz) ; 7,38 à 7,43 (m, 4H) ; 7,51 (ddd, 1H, J=7,9 et 6,8 et 1,1Hz) ; 7,84 (d, 1H, J=8,3Hz) ; 8,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 14,83 (CH₃) ; 26,93 (CH, C₇) ; 35,21 (CH₂) ; 117,49 (CH, C₄) ; 117,73 (C_{12c}) ; 123,75 (CH) ; 126,35 (CH) ; 126,50 (CH) ; 127,95 (CH) ; 128,18 (C) ; 129,59 (C) ; 129,90 (CH) ; 130,16 (CH) ; 130,40 (CH) ; 138,12 (C) ; 143,21 (C_{12b}) ; 153,44 (C_{4a}) ; 161,29 (CO₂)

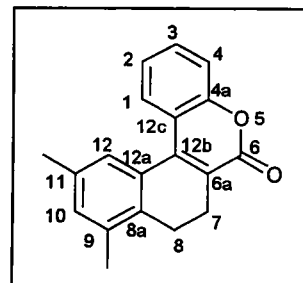
9,11-Diméthyl-7,8-dihydro-5-oxa-benzo[c]phénanthrène-6-one **84**

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 35%

Aspect : solide jaune

Pf : 158°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,38 (s, 6H, 2CH₃) ; 2,72 (sl, 4H, 2CH₂) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,29 (dd, 1H, J=7,4 et 7,7Hz) ; 7,39 (d, 1H, J=8,1Hz) ; 7,47 à 7,52 (m, 2H) ; 7,99 (d, 1H, J = 8,1 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,22 (CH₃) ; 21,63 (CH₃) ; 22,42 (CH₂) ; 23,71 (CH₂) ; 117,87 (CH, C₄) ; 118,36 (C) ; 124,17 (CH) ; 124,26 (C) ; 126,96 (CH) ; 127,04 (CH) ; 130,61 (C) ; 130,69 (CH) ; 133,36 (CH) ; 135,40 (C) ; 135,92 (C) ; 136,03 (C) ; 145,42 (C_{12b}) ; 153,81 (C_{4a}) ; 162,18 (CO₂)

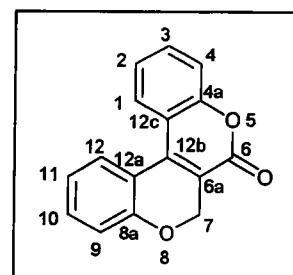
GC-MS : m/z (intensité relative) : 276 (100) ; 275 (79) ; 233 (17)

7H-5,8-dioxa-benzo[c]phénanthrène-6-one **85**

Rendement : 96%

Aspect : cristaux jaune

Pf : 125 °C (dec)



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 5,03 (s, CH₂O) ; 7,15 à 7,21 (m, 2H) ; 7,35 (ddd, 1H, J=7,9 et 7,4 et 1,3Hz) ; 7,42 à 7,48 (m, 2H) ; 7,58 (ddd, 1H, J=7,8 et 7,6 et 1,2Hz) ; 7,91 (dd, 1H, J=7,2 et 1,5Hz) ; 8,12 (dd, 1H, J=8,2Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 63,42 (CH₂O) ; 116,51 (C) ; 117,85 (CH) ; 118,33 (CH) ; 118,67 (C) ; 120,09 (C) ; 122,11 (CH) ; 124,31 (CH) ; 126,19 (CH) ; 127,73 (CH) ; 131,34 (CH) ; 132,40 (CH) ; 140,94 (C) ; 153,92 (C) ; 157,73 (C) ; 158,94 (CO₂)

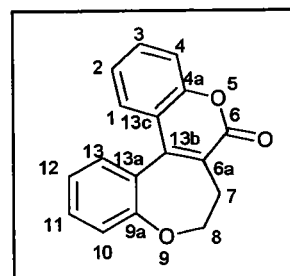
7,8-Dihydro-5,9-dioxa-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-a]naphtalèn-6-one 86

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 80%

Aspect : solide blanc

Pf : 167 °C (dec)



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,39 à 2,53 (m, 1H₇) ; 3,22 (dd, 1H₇, J=14,5 et 4,0Hz) ; 4,49 à 4,67 (m, 2H₈) ; 7,18 à 7,28 (m, 2H) ; 7,31 à 7,40 (m, 2H) ; 7,44 à 7,53 (m, 3H) ; 7,60 (dd, 1H, J = 8,0 et 1,2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_c 26,29 (CH₂) ; 79,92 (CH₂O) ; 117,67 (CH, C₁₀) ; 119,04 (C_{13c}) ; 123,50 (C) ; 124,01 (CH) ; 124,54 (CH) ; 124,55 (CH) ; 126,82 (CH) ; 129,40 (C) ; 130,55 (CH) ; 131,50 (CH) ; 131,80 (CH) ; 148,73 (C_{13b}) ; 154,08 (C_{9a}) ; 156,51 (C_{4a}) ; 161,71 (CO₂)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 264 (52) ; 249 (100)

Mode opératoire de cyclisation intramoléculaire par BBr₃ : synthèse des composés 87

Dissoudre 88 mg du composé 70 dans 3 mL de dichlorométhane sec et refroidir la solution à 0°C. Additionner goutte à goutte 0,05 mL de tribromure de bore. Revenir à température ambiante et laisser sous agitation pendant 3 heures. Refroidir à 0°C puis additionner 3 mL d'eau ; neutraliser avec NaOH 5% puis extraire trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur sulfate de

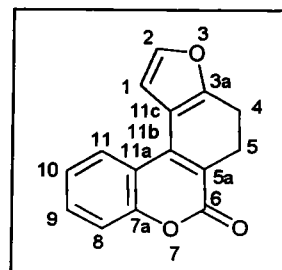
magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice avec CH_2Cl_2 comme éluant.

4,5-Dihydro-3,4-dioxa-cyclopenta[c]phénanthrène-6-one **87a**

Rendement : 14%

Aspect : liquide jaune

PRODUIT INSTABLE



RMN ^1H (CDCl_3) :

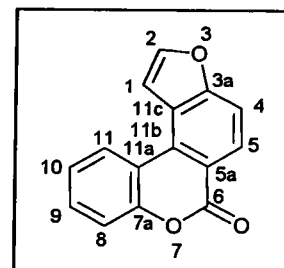
δ_{H} 2,97 à 3,00 (m, 2H) ; 3,05 à 3,08 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H₁, J=2,1Hz) ; 7,33 à 7,40 (m, 2H) ; 7,50 à 7,56 (m, 2H) ; 8,04 (d, 1H₁₁, J=7,9Hz)

3,4-Dioxa-cyclopenta[c]phénanthrène-6-one **87b**

Rendement : 30%

Aspect : solide beige

Pf : 156 °C



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 7,44 à 7,45 (m, 2H) ; 7,53 à 7,54 (m, 2H) ; 7,72 (d, 1H, J=8,6Hz) ; 7,92 (d, 1H, J=2,3Hz) ; 8,36 (d, 1H, J=8,0Hz) ; 8,42 (d, 1H, J=8,7Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 107,22 (CH, C₁) ; 113,15 (CH, C₈) ; 117,14 (C) ; 117,77 (CH, C₄) ; 118,86 (C) ; 121,85 (C) ; 124,41 (CH) ; 125,12 (CH) ; 127,04 (CH) ; 130,01 (C) ; 130,22 (CH) ; 146,97 (CH, C₂) ; 151,41 (C_{7a}) ; 158,76 (C_{3a}) ; 161,34 (CO₂, C₆)

Synthèse du composé 89

Hydrolyse de l'ester méthylique du composé 76

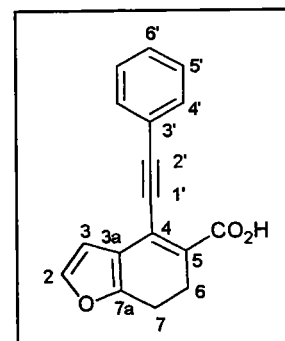
Refroidir à 0°C une solution de 90 mg (1,8 mmol - 5 éq.) d'hydroxyde de lithium monohydrate dans un mélange 1 mL d'eau / 2,2 mL de méthanol. Additionner goutte à goutte une solution de 100 mg (0,36 mmol - 1 éq.) du composé 76 dissout dans 0,5 mL de méthanol. Laisser sous agitation à froid pendant 20 heures. Concentrer le milieu réactionnel puis ajouter de l'eau et extraire trois fois à l'éther diéthylique. Acidifier à froid la phase aqueuse avec H₂SO₄ 10% puis l'extraire à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

Acide 4-phényléthynyl-6,7-dihydrobenzo[b]furane-5-carboxylique 88

Rendement : 55%

Aspect : solide brun

Pf : 199°C (déc)



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,87 à 2,90 (m, 2H) ; 2,98 à 3,02 (m, 2H) ; 6,64 (d, 1H, J=1,8Hz) ; 7,30 à 7,34 (m, 4H) ; 7,54 à 7,57 (m, 2H) ; 11,45 (sl, CO₂H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 21,09 (CH₂) ; 25,48 (CH₂) ; 86,22 (C_{1'}) ; 100,64 (C_{2'}) ; 108,58 (CH, C₃) ; 119,20 (C) ; 122,76 (C) ; 124,17 (C) ; 128,42 (CH) ; 129,11 (CH) ; 132,01 (CH) ; 142,20 (CH, C₂) ; 144,28 (C) ; 154,89 (C) ; 171,21 (CO₂H)

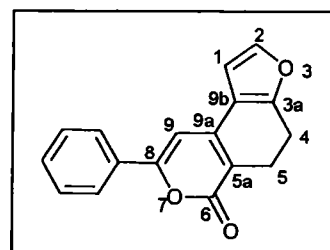
Cyclisation du composé **88** par le nitrate d'argent

3 mg (20 mol%) de nitrate d'argent sont additionnés à une solution (maintenue sous atmosphère d'argon) de 18 mg (0,068 mmol) du composé **88** dans 0,7 mL d'acétone. Laisser sous agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 18 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans le dichlorométhane. Filtrer sur Célite puis concentrer. Le produit est purifié par chromatographie sur silice avec CH₂Cl₂ comme éluant.

8-Phényl-4,5-dihydrofuro[3,2-f]isochromèn-6-one **89**

Rendement : 55%

Aspect : Liquide jaune pâle



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,84 à 2,91 (m, 2H) ; 2,97 à 3,09 (m, 2H) ; 6,21 (s, 1H₁) ; 6,70 (s, 1H₉) ; 7,30 à 7,44 (m, 3H) ; 7,48 (s, 1H₂) ; 7,84 (d, 2H, J=7,9Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 18,90 (CH₂) ; 21,32 (CH₂) ; 106,22 (CH, C₉) ; 110,87 (CH, C₁) ; 117,87 (C_{9b}) ; 128,79 (CH) ; 128,93 (CH) ; 130,62 (CH) ; 133,13 (C) ; 134,01 (C) ; 141,31 (C) ; 143,32 (CH, C₂) ; 145,22 (C) ; 157,51 (C) ; 167,76 (CO₂)

Accès aux systèmes tétracycliques type "benzofluorène"

Mode opératoire général de cyclisation intramoléculaire à partir des acides

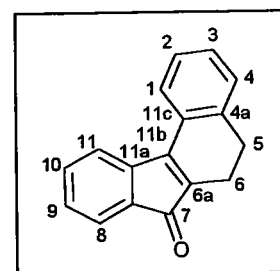
Identique à celui utilisé pour former le cycle coumarinique (cf. p.176)

5,6-Dihydrobenzo[c]fluorèn-7-one 93

Purification : chromatographie sur silice avec
CHCl₃:C₆H₁₂ (2:1) à (1:0) comme éluant

Rendement : 67%

Aspect : Huile rouge



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,53 (t, 2H, J=8,2Hz) ; 2,92 (t, 2H, J=8,2Hz) ; 7,28 à 7,31 (m, 2H) ; 7,34 à 7,42 (m, 3H) ;
7,51 (d, 1H, J=6,9Hz) ; 7,61 (d, 1H, J=7,4Hz) ; 7,85 à 7,89 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 17,73 (CH₂) ; 28,53 (CH₂) ; 121,02 (CH) ; 122,46 (CH) ; 124,93 (CH) ; 126,75 (CH) ;
128,31 (CH) ; 128,65 (CH) ; 130,16 (CH) ; 130,48 (C) ; 132,74 (CH) ; 133,20 (C) ; 133,61
(C) ; 139,41 (C) ; 142,55 (C_{11a}) ; 152,50 (C_{11b}) ; 195,95 (CO)

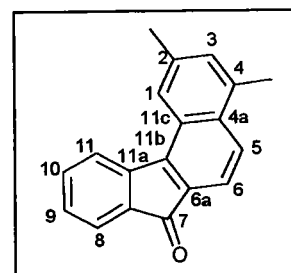
2,4-Diméthylbenzo[c]fluorèn-7-one 94

Purification : chromatographie sur silice avec
CHCl₃:C₆H₁₂ (2:1) comme éluant

Rendement : 87%

Aspect : solide orange

Pf : 190°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,51 (s, 3H) ; 2,62 (s, 3H) ; 7,21 (s, 1H₃) ; 7,28 (d, 1H, J=7,7Hz) ; 7,45 à 7,51 (m, 1H) ; 7,64 (m, 2H) ; 7,83 (d, 1H, J=8,4Hz) ; 7,95 (d, 1H, J=7,5Hz) ; 8,02 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 19,99 (CH₃) ; 21,98 (CH₃) ; 118,54 (CH) ; 121,89 (CH) ; 123,34 (CH) ; 123,73 (CH) ; 125,52 (CH) ; 128,29 (CH) ; 129,32 (C) ; 131,39 (CH) ; 131,52 (C) ; 134,17 (CH) ; 134,61 (C) ; 135,48 (2C) ; 137,03 (C) ; 142,11 (C) ; 145,28 (C) ; 194,43 (CO)

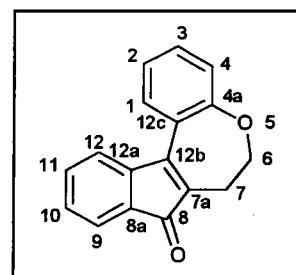
6,7-Dihydro-5-oxa-dibenzo[a,h]azulèn-8-one 95

Purification : chromatographie sur silice
avec CH₂Cl₂ comme éluant

Rendement : 82%

Aspect : solide orange

Pf : 132°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,89 (t, 2H₇, J=6,0Hz) ; 4,37 (t, 2H₆, J=6,0Hz) ; 7,16 à 7,26 (m, 3H) ; 7,36 à 7,43 (m, 2H) ; 7,48 à 7,54 (m, 2H) ; 7,92 (dd, 1H₉, J=7,8 et 1,3Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 27,05 (CH₂, C₇) ; 72,75 (CH₂, C₆) ; 121,78 (CH) ; 122,41 (CH) ; 122,79 (CH) ; 123,29 (CH) ; 124,90 (C) ; 128,17 (CH) ; 128,95 (CH) ; 131,13 (CH) ; 131,78 (C) ; 132,91 (CH) ; 134,00 (C) ; 144,84 (C) ; 150,18 (C) ; 161,26 (C) ; 196,64 (CO)

Accès aux systèmes tétracycliques type "pyridone"

Synthèse de l'azoture d'acyle 96

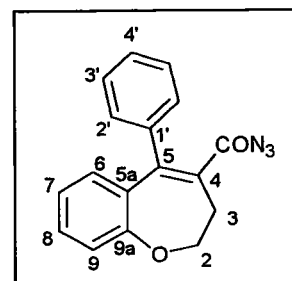
A une solution d'acide carboxylique 92 (0,74 mmoles - 1 éq.) dans 2 mL de dichlorométhane, additionner goutte à goutte le chlorure de thionyle (1,1 mmoles - 1,5 éq.). Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. L'excès de chlorure de thionyle et le dichlorométhane sont évaporés sous pression réduite.

Le chlorure d'acyle précédent (en solution dans 5 mL d'acétone) est additionné goutte à goutte à une solution d'azoture de sodium (2,77 mmoles - 3,7 éq.) dans 0,5 mL d'eau maintenue à 0°C. Après 20 minutes d'agitation à 0°C, additionner 8 mL de cyclohexane et 8 mL d'eau. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution de NaCl saturée. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer.

Rendement : 82%

Aspect : solide orange

Pf : 115°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,93 (t, 2H₇, J=6,0Hz) ; 4,38 (t, 2H₆, J=6,0Hz) ; 7,16 à 7,26 (m, 3H) ; 7,33 à 7,40 (m, 3H) ; 7,49 à 7,54 (m, 2H) ; 7,93 (dd, 1H₉, J=7,8 et 1,5Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 27,03 (CH₂, C₇) ; 72,74 (CH₂, C₆) ; 121,76 (CH) ; 122,40 (CH) ; 123,26 (CH) ; 124,88 (C) ; 128,13 (CH) ; 128,93 (CH) ; 131,10 (CH) ; 131,77 (C) ; 132,88 (CH) ; 133,98 (C) ; 144,82 (C) ; 150,16 (C) ; 161,59 (CO)

Accès aux systèmes polycycliques à noyau pyridine et isoquinoléine

Mode opératoire général pour la formation des imines

A une solution d'aldéhyde (3,5 mmoles - 1 éq.) dans 3 mL de benzène est additionné 1 g de sulfate de sodium. Refroidir le milieu réactionnel à 0°C puis couler goutte à goutte une solution de *tert*-butylamine (3,8 mmoles - 1,1 éq) dans 0,5 mL de benzène. Laisser sous agitation une nuit à température ambiante. Filtrer le sulfate de sodium, rincer plusieurs fois au dichlorométhane et concentrer le filtrat sous pression réduite. Le résidu obtenu est généralement suffisamment pur pour être utilisé sans purification supplémentaire dans la suite de la synthèse.

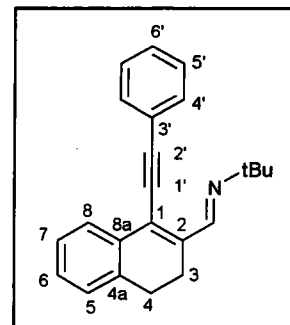
tert-butyl-(1-phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-ylméthylène)-amine 97

Rendement : 80%

Aspect : huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,33 (s, 9H, 3Me) ; 2,84 (sl, 4H) ; 7,19 à 7,24 (m, 1H) ;
7,28 à 7,32 (m, 2H) ; 7,39 à 7,44 (m, 3H) ; 7,57 à 7,60
(m, 2H) ; 7,84 (d, 1H, J=7,1Hz) ; 8,89 (s, 1H, CH=N)



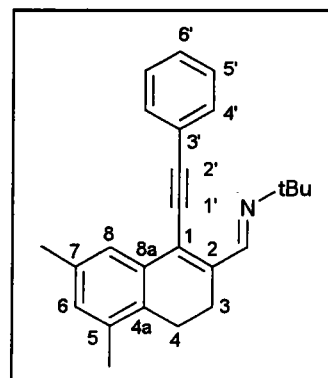
tert-Butyl-(5,7-diméthyl-1-phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-ylméthylène)-amine 98

Rendement : 96%

Aspect : huile brune

RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,33 (s, 9H, 3Me) ; 2,31 (s, 3H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,78
(sl, 4H) ; 6,99 (s, 1H₆) ; 7,38 à 7,43 (m, 3H) ; 7,54 à 7,60
(m, 3H) ; 8,89 (s, CH=N)



tert-Butyl-(4-phényléthynyl-2H-chromène-3-ylméthylène)-amine 99

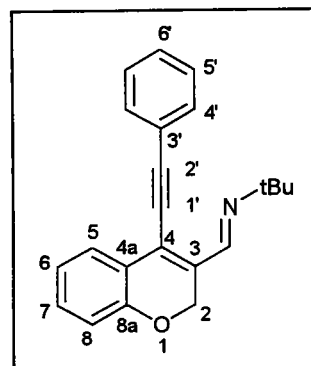
Rendement : 98%

Aspect : solide brun

Pf : 87-88°C

RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,34 (s, 9H, 3Me) ; 5,23 (s, 2H₂) ; 6,94 (d, 1H, J=8,2Hz) ; 7,05 (dd, 1H, J=7,4 et 7,1Hz) ; 7,27 (ddd, 1H, J=7,3 et 8,2 et 1,6Hz) ; 7,39 à 7,45 (m, 3H) ; 7,59 à 7,64 (m, 2H) ; 7,73 (dd, 1H, J=8,0 et 1,4Hz) ; 8,70 (s, 1H, CH=N)



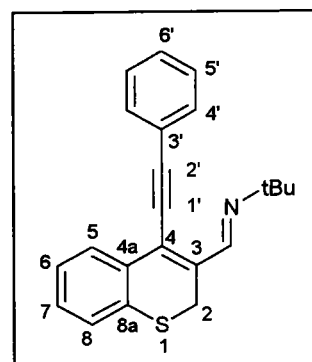
tert-Butyl-(4-phényléthynyl-2H-thiochromène-3-ylméthylène)-amine 100

Rendement : 95%

Aspect : liquide brun

RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,38 (s, 9H, 3Me) ; 4,01 (s, 2H₂) ; 7,25 à 7,28 (m, 2H) ; 7,39 à 7,45 (m, 4H) ; 7,60 à 7,63 (m, 2H) ; 7,97 (dd, 1H, J=6,4 et 2,6Hz) ; 8,91 (s, 1H, CH=N)



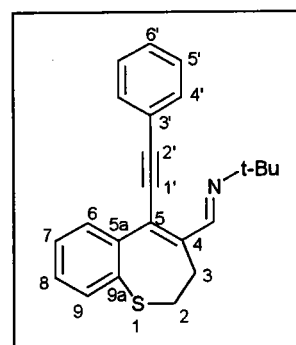
tert-Butyl-(4-phényléthynyl-2H-thiochromène-3-ylméthylène)-amine 101

Rendement : 85%

Aspect : liquide brun

RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 1,31 (s, 9H, 3Me) ; 2,80 (t, 2H, J= 6,6Hz) ; 3,48 (t, 2H, J= 6,6Hz) ; 7,26 à 7,31 (m, 1H) ; 7,34 à 7,36 (m, 2H) ; 7,40 à 7,55 (m, 4H) ; 7,65 (d, 1H, J=7,9Hz) ; 7,70(d, 1H, J=8,0Hz) ; 8,89 (s, 1H, CH=N)



Mode opératoire général de cyclisation des imines

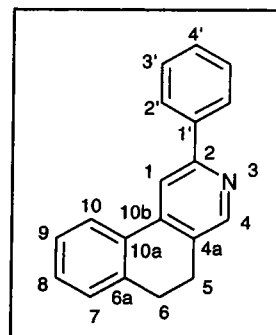
Charger dans un tricol le nitrate d'argent (0,1 mmol - 10 mol%) et 20 mL de chloroforme. Inertier à l'argon puis couler goutte à goutte l'imine (1 mmole) en solution dans 8 mL de chloroforme. Laisser sous agitation 48h à 60°C puis revenir à température ambiante. Diluer avec de l'éther diéthylique ; laver la phase organique avec une solution de NaCl saturée. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice.

2-Phényl-5,6-dihydrobenzo[f]isoquinoline 102

Purification : chromatographie sur silice avec CH_2Cl_2
puis CH_2Cl_2 :AcOEt (1:1) comme éluant

Rendement : 47%

Aspect : liquide brun



RMN ^1H (CDCl_3) :

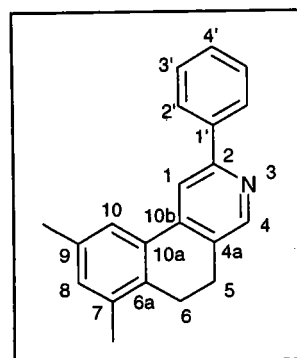
δ_{H} 2,94 (sl, 4H) ; 7,30 à 7,55 (m, 6H) ; 7,88 à 7,92 (m, 1H) ; 8,03 à 8,06 (m, 3H) ; 8,57 (s, 1H₄)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 25,11 (CH_2) ; 28,51 (CH_2) ; 114,52 (CH, C₁) ; 124,16 (CH) ; 126,80 (CH) ; 127,20 (CH) ; 128,54 (CH) ; 128,60 (CH) ; 128,66 (CH) ; 129,42 (CH) ; 130,32 (C) ; 132,15 (C) ; 138,21 (C) ; 139,81 (C_{4a}) ; 142,37 (C_{10b}) ; 148,91 (CH, C₄) ; 156,66 (C₂)

7,6-Diméthyl-2-phényl-5,6-dihydrobenzo[f]isoquinoline 103

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$ (1:0) à (1:1) comme éluant
Rendement : 55%
Aspect : liquide orange



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,35 (s, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,86 (sl, 4H) ; 7,09 (s, 1H₈) ; 7,44 à 7,55 (m, 3H) ; 7,59 (s, 1H₁₀) ; 8,01 (s, 1H₁) ; 8,08 (dd, 2H₂, J=7,0 et 1,6Hz) ; 8,57 (s, 1H₄)

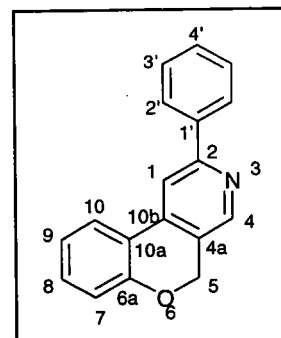
RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 19,61 (CH_3) ; 21,05 (CH_3) ; 23,90 (CH_2) ; 24,95 (CH_2) ; 114,71 (CH, C₁) ; 122,58 (CH) ; 126,78 (CH) ; 128,48 (CH) ; 128,58 (CH) ; 130,18 (C) ; 131,94 (C) ; 132,19 (CH, C₈) ; 133,66 (C) ; 135,64 (C) ; 135,88 (C) ; 139,91 (C) ; 142,82 (C_{10b}) ; 148,60 (CH, C₄) ; 156,44 (C₂)

GC-MS : m/z (intensité relative) : 285 (100) ; 270 (56)

2-Phényl-5H-chromène[3,4-c]pyridine 104

Purification : chromatographie sur silice avec
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{C}_6\text{H}_{12}$ (8:2) à $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$
(4:1) comme éluant
Rendement : 62%
Aspect : liquide brun



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 5,17 (s, 2H₅) ; 7,022 à 7,13 (m, 2H) ; 7,31 à 7,38 (m, 2H) ; 7,46 à 7,51 (m, 2H) ; 7,82 (d, 1H, J=7,8Hz) ; 7,93 (s, 1H₁) ; 8,03 (d, 2H₂, J=7,3Hz) ; 8,47 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

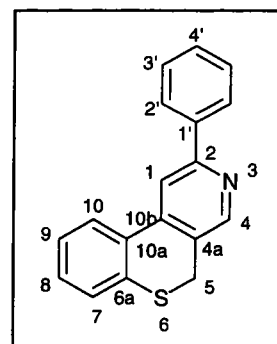
δ_C 65,74 (CH₂O) ; 112,63 (CH, C₇) ; 117,76 (CH, C₁) ; 120,59 (C) ; 122,28 (CH, C₉) ; 123,85 (CH) ; 124,32 (C) ; 126,86 (CH) ; 128,66 (CH) ; 128,96 (CH) ; 131,60 (CH) ; 138,20 (C) ; 139,32 (C) ; 145,57 (CH, C₄) ; 155,65 (C) ; 157,94 (C)

2-Phényl-5H-thiochromène[3,4-c]pyridine 105

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:AcOEt (1:0) à (1:1) comme éluant

Rendement : 82%

Aspect : liquide brun



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 3,89 (s, 2H₅) ; 7,30 à 7,34 (m, 3H) ; 7,46 à 7,50 (m, 3H) ; 7,89 à 7,92 (m, 1H) ; 7,96 (s, 1H₁) ; 8,02 (d, 2H₂, J=7,8Hz) ; 8,57 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 28,32 (CH₂S) ; 116,42 (CH, C₁) ; 126,07 (CH) ; 126,57 (C) ; 126,60 (CH) ; 126,89 (CH) ; 128,71 (CH) ; 128,74 (CH) ; 128,93 (CH) ; 129,59 (CH) ; 132,44 (C) ; 135,50 (C) ; 139,29 (C) ; 142,11 (C) ; 147,49 (CH, C₄) ; 157,43 (C₂)

Mode opératoire général pour la formation des oximes

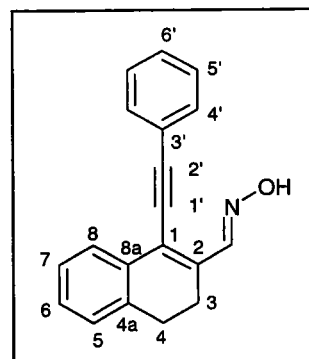
A une solution d'aldéhyde **71** ou **72** (2 mmoles – 1 éq.) dans 25 mL d'éthanol, additionner l'acétate de sodium (4 mmoles – 2 éq.) et le chlorhydrate d'hydroxylamine (4 mmoles – 2 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 45 minutes. Après retour à température ambiante, diluer avec de l'acétate d'éthyle et laver la phase organique avec une solution saturée de NaCl. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer.

Oxime du 1-phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carboxaldéhyde **106**

Rendement : 91%

Aspect : solide beige

Pf : 158°C (déc)



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,71 à 2,77 (m, 2H) ; 2,85 à 2,88 (m, 2H) ; 7,18 à 7,20 (m, 2H) ; 7,27 à 7,29 (m, 3H) ; 7,39 à 7,40 (m, 2H) ; 7,58 à 7,60 (m, 2H) ; 7,80 (d, 1H, J=6,8Hz) ; 8,71 (sl, 1OH)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

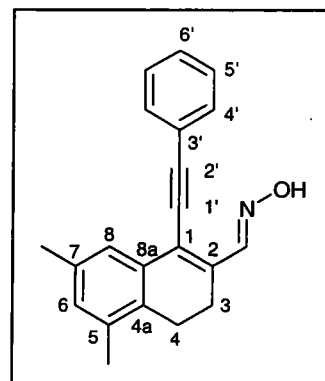
δ_C 22,43 (CH₂) ; 26,96 (CH₂) ; 84,91 (C_{1'}) ; 98,95 (C_{2'}) ; 122,85 (C) ; 124,29 (C) ; 126,31 (CH) ; 126,78 (CH) ; 127,42 (CH) ; 128,46 (CH) ; 128,62 (CH) ; 128,74 (CH) ; 131,60 (CH) ; 132,83 (C) ; 136,12 (C) ; 136,62 (C) ; 151,42 (CH=N)

Oxime du 5,7-diméthyl-1-phényléthynyl-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde 107

Rendement : 98%

Aspect : solide brun

Pf : 155°C (dec)



RMN ^1H (CDCl_3) :

δ_{H} 2,29 (s, 3H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,71 à 2,75 (m, 4H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,37 à 7,40 (m, 3H) ; 7,50 (s, 1H) ; 7,57 à 7,61 (m, 2H) ; 8,70 (s, CH=N)

RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ_{C} 19,29 (CH_3) ; 21,08 (CH_3) ; 22,26 (CH_2) ; 22,63 (CH_2) ; 84,70 ($\text{C}_{1'}$) ; 98,53 ($\text{C}_{2'}$) ; 123,00 (C) ; 124,70 (C) ; 125,04 (CH) ; 128,42 (CH) ; 128,61 (CH) ; 131,37 (C) ; 131,51 (CH) ; 131,56 (CH) ; 132,53 (C) ; 134,66 (C) ; 135,44 (C) ; 136,06 (C) ; 151,45 (CH=N)

Mode opératoire général de cyclisation des oximes

L'oxime 106 ou 107 (1 mmole) est dissoute dans 5 mL de 1,2-dichlorobenzène. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 25 minutes à 160°C. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est « purifié » par filtration sur silice avec CH_2Cl_2 comme éluant.

Les produits de cyclisation ont été identifiés comme étant identiques aux produits 102 et 103 avec des rendements de 20 et 18%.

Mode opératoire général de l'iminoannélation

Une solution d'acétate de palladium (5 mol%) et de triphénylphosphine (10 mol%) dans 10 mL de diméthylformamide est inertée à l'argon. Ajouter du carbonate de sodium (2 mmol - 1 éq.) puis une solution de l'alcyne (4 mmol - 2 éq.) dans 10 mL of DMF. Enfin, additionner l'imine (2mmol - 1 éq.) diluée dans du DMF. Le milieu réactionnel est agiter pendant 48 heures à 100 °C. Après retour à température ambiante, diluer avec de l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NH₄Cl. Sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et évaporer. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice.

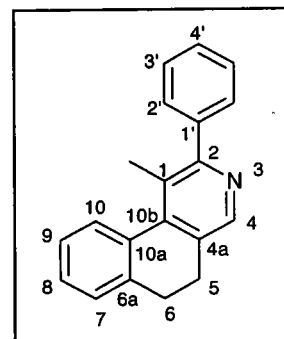
1-Méthyl-2-phényl-5,6-dihydrobenzo[f]isoquinoline 108:

Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂: AcOEt (1:0) à (1:1) comme éluant

Rendement : 47%

Aspect : liquide brun



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,52 (s, 3H) ; 2,81 (m, 4H, 2CH₂) ; 7,33 à 7,50 (m, 6H) ; 7,56 à 7,59 (m, 2H) ; 7,77 à 7,80 (m, 1H) ; 8,41 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,62 (CH₃) ; 26,75 (CH₂) ; 29,54 (CH₂) ; 126,03 (CH) ; 126,44 (C₁) ; 127,70 (CH) ; 127,98 (CH) ; 128,10 (CH) ; 128,51 (CH) ; 128,95 (CH) ; 129,20 (CH) ; 132,48 (C) ; 132,74 (C) ; 140,55 (C) ; 141,61 (C) ; 142,85 (C) ; 145,40 (CH, C₄) ; 159,84 (C₂)

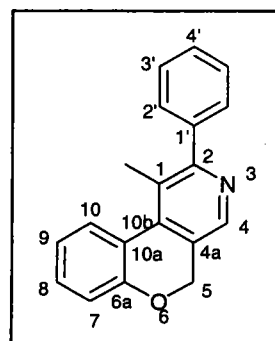
1-Méthyl 2-Phényl-5H-chroméno[3,4-c]pyridine 109a

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:AcOEt (1:0) à (1:1) comme éluant

Rendement : 28%

Aspect : solide brun

Pf : 144°C



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,56 (s, 3H) ; 5,03 (s, 2H₅) ; 7,11 à 7,17 (m, 2H) ; 7,33 à 7,51 (m, 4H) ; 7,57 (d, 2H, J=7,2Hz) ; 7,87 (dd, 1H, J=7,0 et 1,3Hz) ; 8,40 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,22 (CH₃) ; 66,90 (CH₂) ; 117,86 (CH, C₇) ; 121,64 (CH, C₉) ; 122,58 (C) ; 126,05 (C) ; 127,11 (C) ; 127,99 (CH) ; 128,17 (CH) ; 128,90 (CH) ; 129,23 (CH) ; 130,71 (CH) ; 137,91 (C) ; 141,18 (C) ; 142,66 (CH, C₄) ; 157,45 (C) ; 161,42 (C)

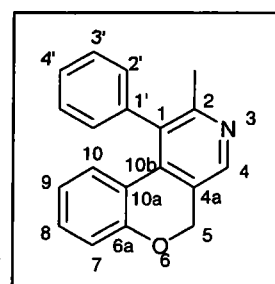
1-Phényl 2-méthyl-5H-chroméno[3,4-c]pyridine 109b

Purification : chromatographie sur silice avec
CH₂Cl₂:AcOEt (1:0) à (1:1) comme éluant

Rendement : 20%

Aspect : solide brun

Pf : 114°C (dec)



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ_H 2,32 (s, 3H) ; 5,04 (s, 2H₅) ; 6,56 à 6,58 (m, 2H) ; 6,98 (d, 1H, J=8,1Hz) ; 7,17 à 7,20 (m, 3H) ; 7,40 à 7,48 (m, 3H) ; 8,35 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 24,01 (CH₃) ; 66,61 (CH₂) ; 117,61 (CH, C₇) ; 121,23 (CH, C₉) ; 121,46 (C) ; 125,76 (C) ; 127,72 (CH) ; 128,76 (CH) ; 129,20 (CH) ; 129,30 (CH) ; 130,47 (CH) ; 131,94(C) ; 135,74 (C) ; 139,12 (C) ; 143,90 (CH, C₄) ; 157,23 (C) ; 157,83 (C)

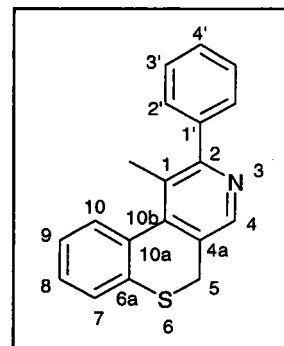
1-Méthyl-2-phényl-5H-thiochromèno[3,4-c]pyridine 105

Purification : chromatographie sur silice avec

CH₂Cl₂:AcOEt (1:0) à (1:1) comme éluant

Rendement : 10%

Aspect : huile brune



RMN ¹H (CDCl₃) :

δ 2,43 (s, 3H) ; 3,75 (s, 2H₅) ; 7,29 à 7,32 (m, 2H) ; 7,38 à 7,50 (m, 3H) ; 7,55 à 7,59 (m, 3H) ; 7,76 à 7,80 (m, 1H) ; 8,47 (s, 1H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃) :

δ_C 20,71 (CH₃) ; 30,59 (CH₂) ; 125,36 (CH) ; 127,20 (C) ; 127,99 (CH) ; 128,19 (CH) ; 128,62 (CH) ; 129,17 (CH) ; 129,48 (CH) ; 130,45 (CH) ; 130,49 (C) ; 132,77 (C) ; 137,71 (C) ; 141,20 (C) ; 142,86 (C) ; 143,72 (CH, C₄) ; 160,75 (C₂)

Chapitre 11 :

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- Partie théorique 7 -

CONCLUSIONS

Le point sur les β -chloroacroléines

Les β -chloroacroléines sont des composés facilement accessibles par réaction de Vilsmeier-Haack-Arnold sur des cétones énolisables ; ce sont des dérivés à fort potentiel synthétique qui permettent notamment d'accéder à de nombreux hétérocycles.

Au cours de ce travail, nous avons pu montrer que ces dérivés chlorés vinyliques activés par la présence du groupement aldéhydique constituaient également des réactifs de choix pouvant être engagés dans des réactions de couplage par catalyse au palladium (cf. schéma 131). Nous avons ainsi obtenu de très bons résultats dans les couplages de Suzuki en milieu aqueux ainsi que dans les réactions de Sonogashira.

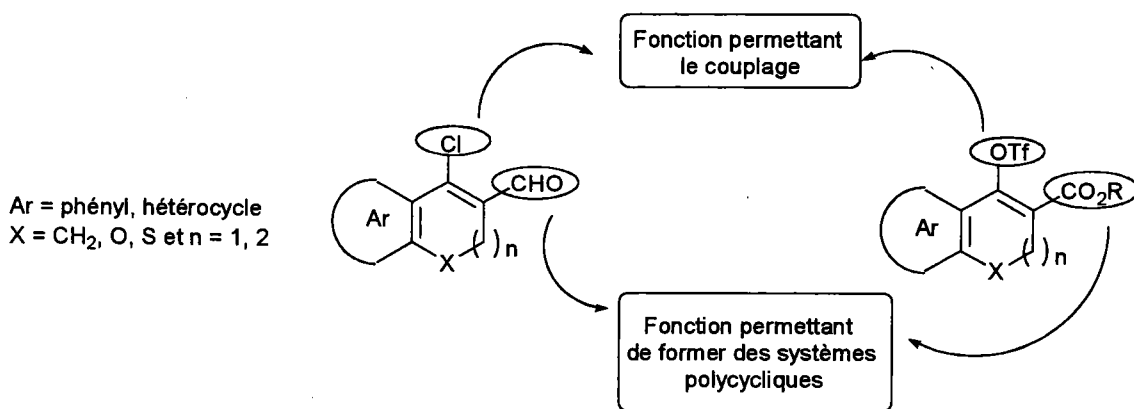


Schéma 131

Le point sur les triflates

Les triflates synthétisés à partir de β -cétoesters présentent des potentialités voisines de celles des β -chloroacroléines : d'un côté le groupement triflate permet le couplage alors que de l'autre, le groupement ester permet par la suite d'accéder à des systèmes polycycliques (cf. schéma 131). Les réactions de couplage de Suzuki à partir des triflates nous ont demandé une phase de mise au point importante ; nous avons ainsi constaté que seule une base organique permettait d'accéder au produit voulu.

Le point sur les systèmes polycycliques

✓ Les produits issus des réactions de couplage nous ont ensuite permis d'accéder à divers composés polycycliques contenant des noyaux hétérocycliques tels que coumarine, pyridine ou isoquinoléine. Les dérivés tri- et tétracycliques ont ainsi été synthétisés en 4 étapes à partir des cétones bicycliques avec des rendements globaux compris entre 25 et 62% (cf. schéma 132).

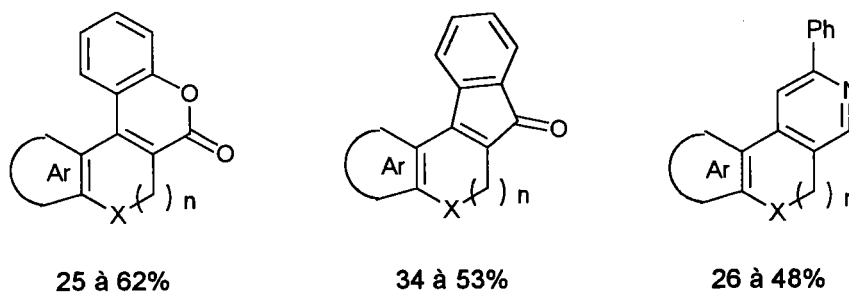


Schéma 132

✓ Il est également important de noter que les imines dérivées des β -chloroacroléines peuvent être engagées dans des réactions d'iminoannélation avec des alcynes internes. Nous avons ainsi synthétisé des dérivés tricycliques en 3 étapes avec des rendements globaux compris entre 9 et 42%.

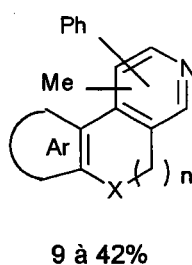


Schéma 133

PERSPECTIVES

Nous n'avons pu au cours de ce travail explorer toutes les possibilités offertes par les systèmes 1,3-dicarbonyles dans les réactions de couplage et la synthèse de systèmes polycycliques. Nous souhaitons présenter ici quelques développements encore envisageables.

✓ Comme nous l'avons vu au cours de ce manuscrit, nous avons mis au point une voie de synthèse de dérivés tétracycliques à noyau coumarinique à partir des triflates. Il serait intéressant de développer d'autres exemples et notamment d'utiliser cette voie de synthèse sur les composés contenant du soufre puisque ceux-ci nous ont posé des problèmes lors de l'étape d'oxydation.

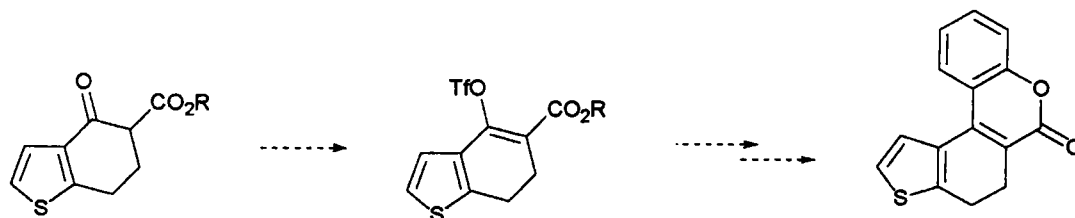
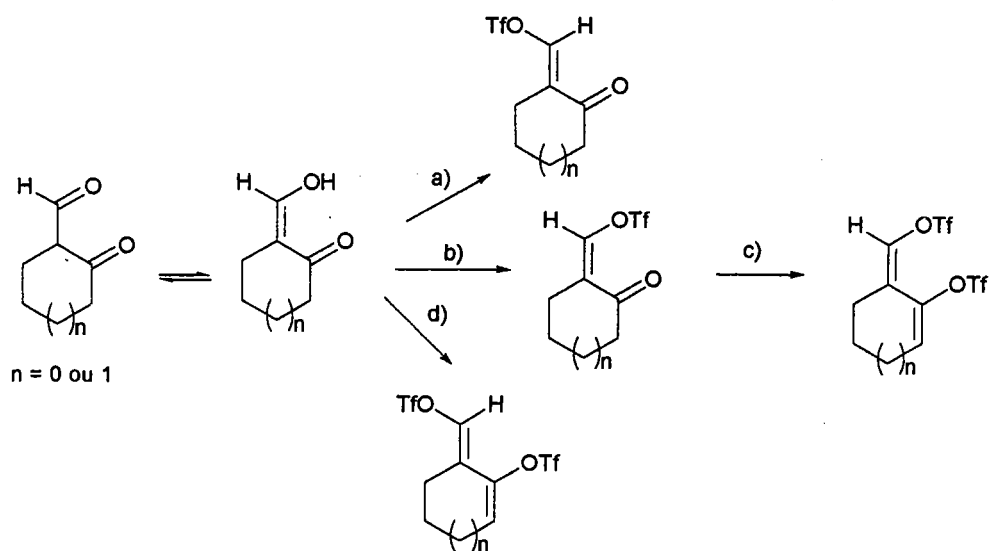


Schéma 134

✓ Un autre type de système 1,3-dicarbonyle pourrait être étudié : les dérivés de type hydroxyméthylènes. En effet, il a été montré¹⁵⁵ que des mono- ou bis-triflates pouvaient être synthétisés sélectivement à partir des dérivés hydroxyméthyléniques de la cyclopentanone et de la cyclohexanone (cf. schéma 135)

155) R. Brückner, J. Suffert *Synlett* 1999, 6, 657



- a) collidine 2 éq., Tf₂O 1,2 éq., CH₂Cl₂, -40°C à T.A.
 b) 1) t-BuLi 1,1 éq., THF, -78°C - 2) Tf₂O 1,1 éq.
 c) LiHMDS 1,1 éq., THF, PhNTf₂
 d) 2,6-di-*tert*-butylpyridine 2,2 éq., Tf₂O 2,2 éq., CH₂Cl₂, -20°C

Schéma 135

Cependant, dans notre cas, il est vraisemblable que seul le monotriflate serait obtenu ; l'étude de sa formation et de sa réactivité dans les couplages demeure néanmoins très intéressante.

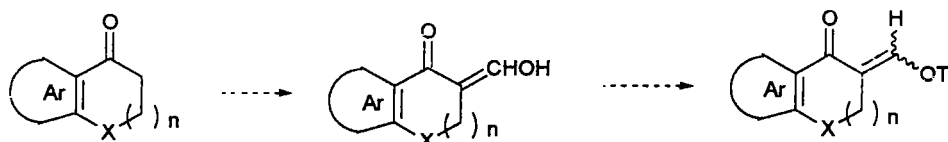


Schéma 136

✓ Nous avons utilisé les réactions de couplage lors de la construction des systèmes de types biaryls. L'autre voie d'accès à développer serait d'utiliser les réactions de couplage lors de l'étape de fermeture du cycle C (cf. schéma 137). Après saponification de l'ester, réduction de la fonction cétone et déshydratation de l'alcool obtenu¹⁵⁶, l'acide **B47** pourrait former des liaisons de type ester, thioester ou amide pour conduire ensuite aux composés **B48**. Ceux-ci seraient alors cyclisés par une réaction de Heck intramoléculaire.

156) M. Shiraishi, Y. Aramaki, M. Seto, H. Imoto, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, M. Okamoto, H. Sawada, O. Nishimura, M. Baba, M. Fujino *J. Med. Chem.* **2000**, *43*(10), 2049

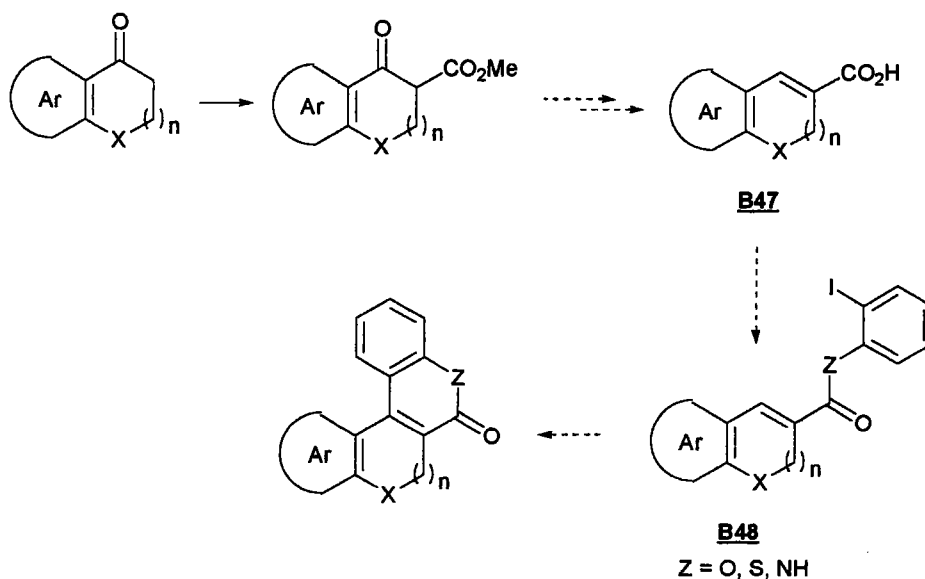


Schéma 137

✓ Enfin, nous avons décrit divers tétracycles angulaires ; le développement de composés tels que présentés dans le schéma 138 pourrait également être un complément à notre travail. L'accès à de telles structures peut être envisagé via le couplage de β -chloroacroléines et d'acides boroniques orthosubstitués par un acide carboxylique.

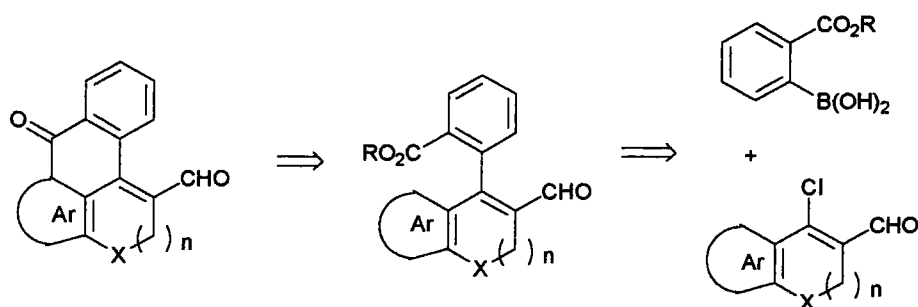


Schéma 138

La première difficulté sera de synthétiser l'acide boronique voulu ; il convient en effet de trouver une protection adéquate du groupement acide carboxylique afin que celui-ci ne soit pas touché lors de la formation du boronique mais il faut également qu'il soit facilement déprotégé par la suite. Caron¹⁵⁷ et ses collaborateurs ont ainsi développé des esters néopentyliques. L'ester joue le rôle de groupement orthométallant et est clivé en milieu

157) S. Caron, J.M. Hawkins *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2054

légèrement basique. La seconde difficulté sera l'étape de couplage puisqu'il a été montré que l'encombrement stérique important faisait chuter les rendements¹⁵⁸.

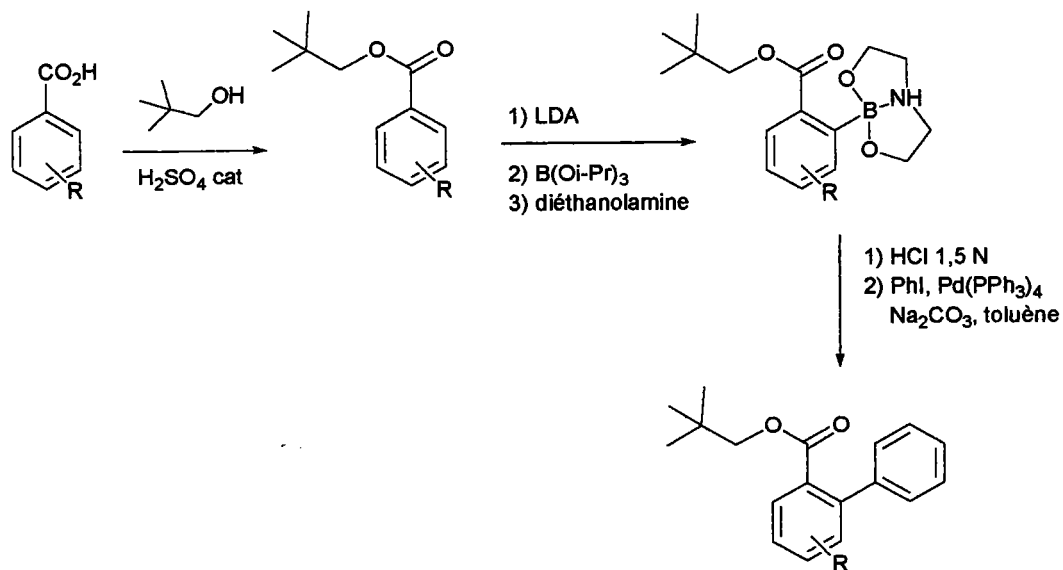


Schéma 139

158) Y. Gong, H.W. Pauls *Synlett* 2000, 6, 829

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Chapitre 1

- 1) Z. Arnold, J. Zemlicka *Czech. Chem. Commun.* **1959**, 24, 2385
- 2) S. Seshadri *J. Scient. Ind. Res.* **1973**, 32, 128
- 3) M. Pulst, M. Weißenfels *Z. Chem.* **1976**, 16, 337
- 4) B.C. Sekhar, S.R. Ramadas, D.V. Ramana *Heterocycles* **2000**, 53(4), 941
- 5) C.M. Marson, P.R. Giles *Synthesis using Vilsmeier Reagents* CRC Press Boca Raton, Ann Arbor London, Tokyo **1994**
- 6) S. Hauptmann, J. Weisflog *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 353
- 7) J.M. Weibert, D. Cagniant, P. Cagniant, G. Kirsch, J.V. Weber *J. Het. Chem.* **1983**, 20, 49
- 8) G. Kirsch, D. Prim, F. Leising, G. Mignani *J. Het. Chem.* **1994**, 31, 1005
- 9) D. Latassa, D. Prim, G. Kirsch *Het. Commun.* **1998**, 4(1), 81
- 10) K. Bodendorf, R. Mayer *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3554
- 11) S. Deprets, G. Kirsch *Het. Commun.* **1999**, 5(3), 275
- 12a) Y. Kashman, K.R. Gustafson, R.W. Fuller, J.H. Cardellina, J.B. McMahon *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2735
- 12b) T.C. McKee, R.W. Fuller, C.D. Covington, J.H. Cardellina, R.J. Gulakowski, B.L. Krepps, J.B. McMahon, M.R. Boyd *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 754
- 13a) T. Ishikawa, Y. Oku, T. Tanaka, T. Kumamoto *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3777
- 13b) T. Tanaka, T. Kumamoto, T. Ishikawa *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10229
- 14) C. Ito, M. Itoigawa, S. Katsuno, M. Omura, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1218
- 15) L. Schio, F. Chatreaux, M. Klich *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1543
- 16) S. Sardari, Y. Mori, K. Horita, R.G. Micetich, S. Nishibe, M. Daneshtalab *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1933
- 17) M. Darbarwar, V. Sundaramurthy *Synthesis* **1982**, 5, 337
- 18) D.H. Hua, S. Saha, J.C. Maeng, D. Bensoussan *Synlett* **1990**, 233
- 19) P.P. Deshpande, O.R. Martin *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6313
- 20) C.A. James, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8149
- 21) A. Bischler, B. Napieralski *Chem. Ber* **1893**, 26, 1903
- 22) C. Pomeranz *Monatsch.* **1893**, 14, 116

Chapitre 2

- 23) B. Strindberg, S. Allenmark *Chem. Scripta* **1974**, 6, 184
- 24) L.Fieser, R.G. Kennely *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1611
- 25) Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68(12), 2487
- 26a) C.M. Asprou, J.S.A. Brunskill, H. Jeffrey, A. De *J. Het. Chem.* **1980**, 17, 87
- 26b) H. Cho, S. Matsuki *Heterocycles* **1996**, 43(1), 127
- 27) R. P. Napier, H.A. Kaufman, P.R. Driscoll, L.A. Glick, C. Chu, H.M. Foster *J. Het. Chem.* **1970**, 7, 393
- 28) D.W.H. Mac Dowell, J.D. Greenwood *J. Het. Chem.* **1965**, 2, 44
- 29a) P. Cagniant, G. Merle, D. Cagniant *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 308
- 29b) P. Cagniant, G. Merle, D. Cagniant *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 322
- 30) E. Campaigne, W.M. Le Suer *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1555
- 31) S.S. Samanta, S. Mukherjee, A. De *J. Chem. Res.* **1996** (S), 128, (M), 0785
- 32a) H. Stetter, R. Lauterbach *Chem. Ber.* **1960**, 3, 603

- 32b) E. Bisagni, J.P. Marquet, J. André-Louisfert, A. Cheutin, F. Feinte *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 8, 2796
- 32c) M.C. Pirrung, Y. R. Lee *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(34), 6231
- 33) E. J. Walsch, G. B. Stone *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(10), 1127
- 34) O. Dann, W. Dietrich *Ann. Chem.* **1954**, 38
- 35) G. Fontaine *Ann. Chim.* **1968**, 3(3), 179
- 36) P. Cagniant, A. Deluzarche *Compt. Rend.* **1946**, 223, 677
- 37) V.J. Traynelis, R.F. Love *J. Org. Chem.* **1961**, 26(8), 2728
- 38) W. Reppe *Ann.* **1955**, 596, 194

Chapitre 4

- 39) G. Jones, S.P. Stanforth *Organic Reactions 1997*, vol 49 John Wiley & Sons Inc
- 40) A. Vilsmeier, A. Haack *Chem. Ber.* **1927**, 60, 119
- 41) D. T. Drewry, R. M. Scrowston *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2750
- 42) A. E. Jakobs, L. Christiaens *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4842
- 43a) M. Weissenfels, H. Schurig, G. Huesham *Z. Chem.* **1966**, 6, 471
- 43b) P.R. Giles, C.M. Marson *Tetrahedron* **1991**, 47, 1303
- 44) L.A. Paquette, B.A. Jonhson, F.M. Hinga *Org. Synth.* **1966**, 46, 18
- 45) D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch, A.M.S. Silva *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1999**, 1175
- 46) K.R. Roesch, R.C. Larock *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5306
- 47) K. Ritter *Synthesis* **1993**, 735
- 48) P.J. Stang, M. Hanack, L.R. Subramanian *Synthesis* **1982**, 85
- 49) J.B. Hendrickson, R. Bergeron *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4607
- 50) J.E. Mac Murry, W.J. Scott *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979
- 51) D.L. Comins, A. Dehghani *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299
- 52) P.J. Stang, W. Treptow *Synthesis* **1980**, 283
- 53) I.N. Houpis *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6675
- 54) V. Farina, S.R. Baker, S.I. Hauk *J. Org. Chem.* **1989**, 54(20), 4962
- 55) P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen, R. Bingham *Org. Syntheses* vol 47, 20
- 56) K.C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J.L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5467
- 57) C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 701
- 58) F. Lepifre, C. Buon, P. Bouyssou, G. Coudert *Heterocyclic Com.* **2000**, 6(5), 397
- 59) F. Lepifre, C. Buon, R. Rabot, P. Bouyssou, G. Coudert *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6373

Chapitre 6

- 60) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, 1(2), 80
- 61) G. Wilkinson *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford **1982**
- 62a) J. Tsuji *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester/New York **1995**
- 62b) J.L. Malleron, J.C. Fiand, J.Y. Legros *Handbook of Palladium-Catalysed Organic Reactions*, Academic Press, London **1997**
- 63) J. Tsuji *Synthesis* **1990**, 739
- 64) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374

- 65) R.J.P. Corriu, J.P. Masse *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144
- 66) M. Yamamura, I. Moritani, S. Murahashi *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39
- 67a) E. Negishi, S. Baba *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596
- 67b) E. Negishi, A.O. King, N. Okukado *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821
- 67c) E. Negishi, D.E. Van Horn *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168
- 68) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408
- 69) D. Milstein, J.K. Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992
- 70) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513
- 71) Y. Hatanaka, T. Hiyama *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918
- 72) R.F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518
- 73) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467
- 74a) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457
- 74b) A. Suzuki *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147
- 75) M.J. Sharp, V. Snieckus *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26(49)*, 5997
- 76) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508
- 77) H.C. Brown *Organic Synthesis via Boranes* Wiley, New York **1975**
- 78) A.O. Aliprantis, J.W. Canary *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985
- 79) P. Fitton, E.A. Rick *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287
- 80) W. Shen *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38(32)*, 5575
- 81) N. Satoh, T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1987**, *60*, 3471
- 82) A.R. Martin, Y. Yang *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221
- 83) S. Gronowitz, V. Borosik, K. Lawitz *Chem. Scr.* **1984**, *23*, 120
- 84) H.E. Katz *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932
- 85) Y. Hoshino, N. Miyaura, A. Suzuki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3008
- 86) R.S. Coleman, E.B. Grant *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2225
- 87) W. Müller, D.A. Lowe, H. Neijt, S. Urwyler, P. Herrling, D. Blaser, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 855
- 88) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki *Synlett* **1992**, *3*, 207
- 89) J.C. Anderson, H. Namli, C.A. Roberts *Tetrahedron* **1997**, *53(44)*, 15123
- 90) S. Toyota, C.R. Woods, M. Benaglia, J.S. Siegel *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2697
- 79) P. Fitton, E.A. Rick *J. Organometal. Chem.* **1971**, *28*, 287
- 91) M. Portnoy, D. Milstein *Organometallics* **1993**, *12*, 1665
- 92) V.V. Grushin, H. Alper *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047
- 93) M. Beller, H. Fischer, W.A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848
- 94) C. Zhang, J. Huang, M.L. Trudell, S.P. Nolan *J. Org. Chem.* **1999**, *64(11)*, 3804
- 95) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201
- 96) M. Rottländer, P. Knochel *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203
- 97) S. Sengupta, S. Bhattacharyya *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3405
- 98a) A.L. Casalnuovo, J.C. Calabrese *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324
- 98b) J.P. Genêt, M. Savignac *J. Organometal. Chem.* **1999**, 576, 305
- 99) J.P. Genêt, E. Blart, M. Savignac *Synlett* **1992**, , 715
- 100) K.H. Shaughnessy, R.S. Booth *Org. Lett.* **2001**, *3(17)*, 2757
- 101) N.A. Bumagin, P.G. More, I.P. Beletskaya *J. Organometal. Chem.* **1989**, *371*, 397
- 102) T. Jeffery *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(19)*, 3051
- 103) D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170
- 104) W.A. Hermann, V.P.W. Böhm *J. Organometal. Chem.* **1999**, 572, 141
- 105) W. Chen, L. Xu, C. Chatterton, J. Xia *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 1247

- 106a) C.J. Mathews, P.J. Smith, T. Welton *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 1249
- 106b) R. Rajagopal, D.V. Jarikote, K.V. Srinivasan *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2002**, 616
- 107) R.E. Sammalson, M.J. Kurth *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 137
- 108) S.R. Piettre, S. Baltzer *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1197
- 109) M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219
- 110) C.A. Parrish, S.L. Buchwald *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820
- 111a) G. Mark, A. Villiger, R. Buchecker *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35(20)*, 3277
- 111b) C.R. LeBlond, A.T. Andrews, Y. Sun, J.R. Sowa *Org. Lett.* **2001**, *3(10)*, 1555
- 112) G.W. Kabalka, R.M. Pagni, C.M. Hair *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423
- 113) K.C. Nicolaou, J.M. Ramanjulu, S. Natarajan, S. Bräse, H. Li, C.N.C. Boddy *Chem. Commun.* **1997**, 1899
- 114) S. Sakamuri, C. George, J. Flippen-Anderson, A.P. Kozikowski *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2055
- 115) C. Glaser *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422
- 116) W. Chodkiewicz *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819(13)
- 117) R.D. Stephens, C.E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, *28(8)*, 2163
- 118) R.D. Stephens, C.E. Castro *J. Org. Chem.* **1963**, *28(12)*, 3313
- 119) H. Geissler *Transition Metals for Organic Synthesis* (vol. 1) **1998** M. Beller, C. Bolm WILEY-VCH
- 120) T. Hundertmark, A.F. Littke, S.L. Buchwald, G.C. Fu *Organic Lett.* **2000**, *2(12)*, 1729
- 121) S. Thorand, N. Krause *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551
- 122) H. Dibowski, F.P. Schmidtchen *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 525
- 123) J.F. Nguetack, V. Bolitt, D. Sinou *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37(31)*, 5527
- 124) T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu *Org. Lett.* **2002**, *4(10)*, 1691
- 125) H.-C. Zhang, K.K. Brumfield, L. Jaroskova, B.E. Maryanoff *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4449
- 126) G.L. Bolton, J.C. Hodges *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 130
- 127) G.W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R.M. Pagni *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151
- 128) M.W. Miller, C.R. Johnson *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582 et références citées
- 129) U. Neutler, J. Mazacek, G. Penn, B. Schenkel, D. Wasmuth *Chimia* **1996**, *50*, 154

Chapitre 7

- 130) S. Hesse, G. Kirsch *Synthesis* **2001**, *5*, 755
- 131) S. Deprets Thèse de l'université de Metz 26 novembre 1998
- 132) G.M. Boland, D.M.X. Donnelly, J.P. Finet, M.D. Rea *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, 2591

Chapitre 9

- 133) Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidizing and reducing Agents – Burke, S.D.; Danheiser, R.L. Ed. John Wiley & Sons 1999
- 134) E. Dalcanale, F. Montanari *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567
- 135) E. Campaigne, W.M. Le Suer *Org. Synth.* **1963**, *coll. vol. 4*, 919
- 136) S. Hesse, G. Kirsch *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1213
- 137a) R.M. Knobler, H. Honigsmann, R.L. Edelson in Psoralen DNA Photobiology;

- Gasparro, F.P. Ed.; CRC Press, Inc.; Boca Raton, FL, 1988, vol II p 117
- 137b) W.A. Saffran in Psoralen DNA Photobiology; Gasparro, F.P. Ed.; CRC Press, Inc.; Boca Raton, FL, 1988, vol II p 73
- 137c) M. Wainwright *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 128
- 138) F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, S. Caffieri, A. Guiotto, F. Bordin, P. Rodighiero *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **1984**, 66, 55
- 139) F. Carlassare, F. Baccichetti, A. Guiotto, P. Rodighiero, O. Gia, A. Capozzi, G. Pastorine, F. Bordin *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1990**, 5, 25
- 140) J. Blais, D. Averbeck, J. Moron, E. Bisagni, P. Vigny *Photochem. Photobiol.* **1987**, 45, 463
- 141) W. Adam, X. Qian, C.R. Saha-Möller *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3769
- 142a) Jakobs, A.E.; Christiaens, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4842
- 142b) P. Fossa, L. Mosti, G. Menozzi, C. Marzano, F. Baccichetti, F. Bordin *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 743
- c) G. Viola, E. Uriarte, O. Gia, S. Moro *Il Farmaco* **2000**, 55, 276
- 143) F.L. Benton, T.E. Dillon *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1128
- 144) J.F.W. McOmie, M.L. Watts, D.E. West *Tetrahedron* **1969**, 24, 2289
- 145a) F. Bellina, D. Ciucci, P. Vergamini, R. Rossi *Tetrahedron* **2000**, 56, 2533
- 145b) D. Bouyssi, G. Balme *Synlett* **2001**, 7, 1191
- 145c) M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, S. Viel, L. Mannina, R. Rossi *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 6, 1063
- 146) H. Sashida, A. Kawamukai *Synthesis* **1999**, 7, 1145
- 147) G. Batu, R. Stevenson *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1532
- 148) M.A. Campo, R.C. Larock *Org. Lett.* **2000**, 2(23), 3675
- 149) C. Atienza, C. Mateo, O. de Frutos, A.M. Echavarren *Org. Lett.* **2001**, 3(2), 153
- 150) S.S. Elmorsy *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(8), 1341
- 151) E. Bisagni, C. Landras, S. Thiroit, C. Huel *Tetrahedron* **1996**, 52(31), 10427
- 152a) Q. Huang, J.A. Hunter, R.C. Larock *Org. Lett.* **2001**, 3(19), 2973
- 152b) H. Zhang, R.C. Larock *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1359
- 153) N. Kanekiyo, T. Kuwada, T. Choshi, J. Nobuhiro, S. Hibino *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8793
- 154a) H. Zhang, R.C. Larock *Org. Lett.* **2001**, 3(20), 3083
- 154b) K. R. Roesch, H. Zhang, R.C. Larock *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8042
- 154c) K. R. Roesch, R.C. Larock *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86
- 155) R. Brückner, J. Suffert *Synlett* **1999**, 6, 657
- 156) M. Shiraishi, Y. Aramaki, M. Seto, H. Imoto, Y. Nishikawa, N. Kanzaki, M. Okamoto, H. Sawada, O. Nishimura, M. Baba, M. Fujino *J. Med. Chem.* **2000**, 43(10), 2049
- 157) S. Caron, J.M. Hawkins *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2054
- 158) Y. Gong, H.W. Pauls *Synlett* **2000**, 6, 829

ANNEXES :
PUBLICATIONS

Palladium-Catalyzed C-C Bond Formation from β -Chloroacroleins in Aqueous Media

Stéphanie Hesse, Gilbert Kirsch*

Laboratoire de Chimie Organique, Groupe de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Ile du Saulcy, 57045 Metz Cedex, France

E-mail: kirsch@sciences.univ-metz.fr

Received 30 January 2001; revised 2 February 2001

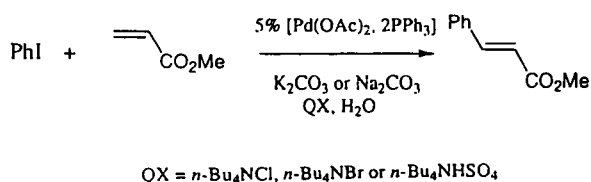
Dedicated to Prof. Emeritus D. Cagniant on the occasion of her 80th birthday

Abstract: The Suzuki coupling of several β -chloroacroleins with arylboronic acids was successfully performed with good yields under mild conditions (3 h at 45 °C) in aqueous media without any organic co-solvent.

Key words: aqueous media, boronic acids, β -chloroacroleins, palladium catalysis, Suzuki coupling

In 1981, Suzuki¹ described the palladium-catalyzed cross-coupling reaction between phenylboronic acids and aryl halides. This reaction constitutes a powerful and general methodology for the formation of C-C bonds. The availability of the reagents and the mild experimental conditions all contribute to the versatility of this reaction.² This method of C-C bond formation offers several advantages: boronic acids are largely unaffected by the presence of water and tolerate a broad range of functional groups. Moreover, the inorganic byproduct is non-toxic and can be easily removed from the reaction mixture, thereby making the Suzuki reaction suitable not only for laboratory scale but also for industrial processes.

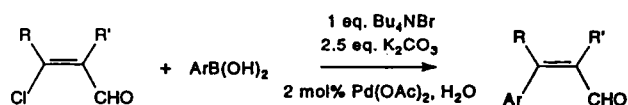
Using water as solvent is safe and inexpensive. Therefore, methods for carrying out organic reactions in aqueous media are of heightened interest. During the past ten years, palladium-catalyzed cross-coupling reactions have been imported into aqueous media, but most of the time water was only used as co-solvent.³⁻⁶ Jeffery⁷ has shown that palladium-catalyzed cross-coupling reactions can be performed in water alone, without any organic solvent, under mild conditions, and in the presence of a tetraalkylammonium salt (Scheme 1). In 1997, Badone⁸ found that tetra-



Scheme 1

rabutylammonium bromide in water, without organic co-solvent, considerably enhances the rate of the Suzuki coupling of aryl bromides with aryl and vinyl boronic acids.

However, to our knowledge, few publications report cross-coupling under those conditions. Recently, 5-aryl furfurals and aryl thiophene-2-carboxaldehydes were synthesized via palladium-catalyzed C-C bond formation in aqueous media at room temperature.⁹ We were greatly interested in this mild procedure and, as a part of our synthetic project, focussed on the synthesis of new tetracyclic systems, we examined the behaviour of a series of β -chloroacroleins. Those compounds were coupled with a wide variety of boronic acids in the presence of 2 mol% of palladium(II) acetate, tetrabutylammonium bromide and potassium carbonate in water (Scheme 2). No organic solvents in addition to water were used. All reactions were almost complete after 3 h at 45 °C.



Scheme 2

Although aryl chlorides are less reactive due to the higher energy required for the oxidative insertion of the palladium catalyst into the C-Cl bond,¹⁰ Suzuki coupling of vinyl chlorides is almost easier. Moreover, the presence of an electron-withdrawing group leads to an increase of the reaction rate allowing the use of derivatives such as 3-chloroenones.¹¹ Thus, β -chloroacroleins are highly activated substrates and constitute good partners for coupling. They were prepared with good to excellent yields by a Vilsmeier-Haack-Arnold¹² reaction on the corresponding ketones. This kind of compounds, widely used for the synthesis of heterocyclic systems,¹³ also gives good yields in coupling with boronic acids under mild conditions (Table).

Easy access to β -chloroacroleins and boronic acids may give this methodology a very broad application.

Pd(OAc)₂ was purchased from Aldrich and Bu₄NBr from Lancaster. β -Chloroacroleins¹² and boronic acids¹⁴ were prepared according to literature procedures. Melting points were determined on a Kofler bench and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded

Table Coupling of Aryl Boronic Acids and β -Chloroacroleins in Water in the Presence of Bu_4NBr

Entry	β -Chloroacrolein	Boronic acid	Product	Yield (%) ^a
1a-1c				66 (R = H) 65 (R = CH ₃) 75 (R = OCH ₃)
2				69
3				62
4				65
5				86
6				87
7a,7b				50 (R = H) 51 (R = OCH ₃)
8				59

^a Isolated yield by column chromatography.

on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in CDCl_3 . Infrared spectra were measured on a Perkin-Elmer 881 spectrometer. Mass spectra were obtained on a Hewlett-Packard 5971 A GCMS instrument with an ionization voltage of 70 eV.

Representative Procedure

β -Chloroacrolein (2.59 mmol, 1 equiv), boronic acid (2.83 mmol, 1.1 equiv), tetrabutylammonium bromide (2.60 mmol, 1 equiv), palladium acetate (0.053 mmol, 2 mol%) and potassium carbonate (6.45 mmol, 2.5 equiv) were added to a 10 mL round-bottom flask.

Deionized H₂O (5 mL) was added, and the reaction was stirred vigorously for 3 h at 45 °C. The reaction mixture became dark and non-homogenous. Then the mixture was diluted with 15 mL H₂O, and the product was extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The organic products were separated, and the free floating material as well as the syrupy layer was collected. The organic products were stirred over charcoal for 30 min followed by drying over sodium sulfate. Then the organic products were filtered and concentrated.

1-Phenyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde (1a)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (1:1) as eluent, mp 84 °C.

IR (KBr): $\nu = 1660$ (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.69$ (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, $J = 7.87$ Hz), 7.13 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 4H), 7.45–7.48 (m, 3H), 9.58 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.29$ (CH₂), 27.62 (CH₂), 126.60 (CH), 127.80 (CH), 128.27 (CH), 128.43 (CH), 130.00 (CH), 130.17 (CH), 130.46 (CH), 134.39 (C), 135.10 (C), 135.28 (C), 138.62 (C), 154.37 (C), 193.34 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 234 (100), 205 (54), 128 (30).

1-(*o*-Tolyl)-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde (1b)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (3:2) as eluent, mp 54 °C.

IR (KBr): $\nu = 1660$ (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.08$ (s, 3H, CH₃), 2.62 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, $J = 7.58$ Hz), 7.11–7.18 (m, 3H), 7.24–7.36 (m, 4H), 9.48 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.62$ (CH₃), 19.84 (CH₂), 27.57 (CH₂), 125.72 (CH), 126.80 (CH), 127.48 (CH), 127.89 (CH), 128.49 (CH), 129.16 (CH), 130.24 (CH), 130.49 (CH), 134.30 (C), 134.39 (C), 134.80 (C), 136.77 (C), 138.43 (C), 154.25 (C), 193.12 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 248 (30), 233 (100).

1-(*o*-Anisyl)-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde (1c)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ as eluent, mp 82 °C.

IR (KBr): $\nu = 1660$ (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.69$ (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 6.81 (d, 1H, $J = 7.76$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H, $J = 8.06$, 7.69 and 1.81 Hz), 9.53 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.07$ (CH₂), 27.56 (CH₂), 55.60 (CH₃O), 110.97 (CH), 120.45 (CH), 124.10 (C), 126.56 (CH), 127.38 (CH), 127.76 (CH), 129.90 (CH), 130.04 (CH), 131.91 (CH), 134.61 (C), 134.86 (C), 138.42 (C), 152.05 (C), 157.51 (C), 193.50 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 264 (15), 233 (100), 202 (21).

1-(2-Thienyl)-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde (2)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (1:1) as eluent, mp 82 °C.

IR (KBr): $\nu = 1655$ (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.69$ (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 2H), 7.16–7.35 (m, 4H), 7.52 (dd, 1H, $J = 4.88$ and 1.07 Hz), 9.79 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.74$ (CH₂), 27.39 (CH₂), 126.74 (CH), 127.02 (CH), 127.75 (CH), 128.13 (CH), 130.40 (CH), 130.60 (CH), 130.70 (CH), 134.98 (C), 135.36 (C), 136.91 (C), 138.35 (C), 146.69 (C), 192.87 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 240 (100), 211 (38), 178 (60), 165 (30), 128 (28).

7-(*o*-Anisyl)-4,5-dihydrobenzo[*b*]thiophene-6-carboxaldehyde (3)
Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (3:2) as eluent, mp 126 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 1640 (CO)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.81$ (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 6.97 (d, 1H, $J = 4.81$ Hz), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H, $J = 7.14$ and 1.68 Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 4.92$ Hz), 7.43 (ddd, 1H, $J = 7.91$, 7.69 and 1.59 Hz), 9.47 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.75$ (CH₂), 23.42 (CH₂), 55.61 (CH₃O), 111.15 (CH), 120.40 (CH), 124.31 (C), 127.70 (CH), 128.76 (CH), 130.07 (C), 130.52 (CH), 131.25 (CH), 138.09 (C), 141.32 (C), 146.70 (C), 157.09 (C), 192.22 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 270 (22), 239 (100), 208 (15).

4-(*o*-Anisyl)-6,7-dihydrobenzo[*b*]thiophene-5-carboxaldehyde (4)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (3:2) as eluent, mp 81 °C.

IR (KBr): $\nu = 1685$ (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.85$ (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 6.52 (d, 1H, $J = 5.19$ Hz), 6.97–7.05 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H, $J = 7.37$ and 1.70 Hz), 7.56 (ddd, 1H, $J = 7.88$, 7.71 and 1.73 Hz), 9.49 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.07$ (CH₂), 22.83 (CH₂), 55.53 (CH₃O), 110.98 (CH), 120.35 (CH), 122.06 (CH), 124.37 (C), 126.11 (CH), 130.05 (CH), 130.34 (C), 131.32 (CH), 136.65 (C), 142.35 (C), 147.92 (C), 157.09 (C), 192.84 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 270 (20), 239 (100).

5-(*o*-Anisyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepine-4-carboxaldehyde (5)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂-C₆H₁₂ (1:1) as eluent, mp 77 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (m, CH₂), 3.67 (s, CH₃O), 4.58 (m, CH₂), 6.84 (dd, 1H, $J = 7.83$ and 1.57 Hz), 6.95–7.03 (m, 3H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.31 (ddd, 1H, $J = 7.68$, 7.57 and 1.57 Hz), 7.41 (ddd, 1H, $J = 7.92$, 7.54 and 1.76 Hz), 9.56 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.20$ (3-CH₂), 55.65 (CH₃O), 79.46 (2-CH₂O), 111.28 (CH), 120.39 (CH), 122.41 (CH), 123.34 (CH), 126.02 (C), 130.41 (CH), 130.54 (CH), 130.63 (CH), 132.78 (CH), 133.83 (C), 137.42 (C), 153.97 (C), 157.06 (C), 157.61 (C), 192.02 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 280 (10), 249 (100).

4-(*o*-Anisyl)-thiochromen-3-carboxaldehyde (6)

Yellow solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ as eluent, mp 112 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.71$ (s, CH₃O), 3.76 (s, CH₂S), 6.85 (dd, 1H, $J = 7.90$ and 1.24 Hz), 6.98–7.07 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H, $J = 7.38$ and 1.92 Hz), 7.21 (ddd, 1H, $J = 7.46$, 7.62 and 1.57 Hz), 7.38–7.48 (m, 2H), 9.43 (s, CHO).

¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.07$ (CH₂S), 55.61 (CH₃O), 111.07 (CH), 120.53 (CH), 124.17 (C), 125.44 (CH), 127.70 (CH), 128.78 (C), 129.58 (CH), 130.06 (CH), 130.49 (CH), 132.03 (CH), 134.44 (C), 136.32 (C), 151.42 (C), 157.50 (C), 191.48 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 282 (34), 251 (100).

3-(*o*-Anisyl)-3-phenyl-propenal (7a)

Orange solid, purified by column chromatography on silica gel using CH₂Cl₂ as eluent, mp 87 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.69 (s, 3H, CH_3O), 6.65 (d, 1H, J = 8.05 Hz), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J = 5.75 and 1.70 Hz), 7.36 (s, 5H), 7.45 (m, 1H), 9.45 (d, CHO, J = 8.05 Hz)

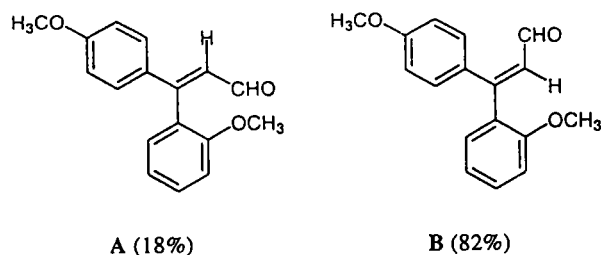
^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 55.62 (CH_3O), 111.30 (CH), 120.49 (CH), 125.43 (C), 127.39 (CH), 128.52 (CH), 130.13 (CH), 130.61 (CH), 131.92 (CH), 139.20 (C), 157.26 (C), 158.71 (C), 193.69 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 237 (10), 207 (100).

3-(*o*-Anisyl)-3-(*p*-anisyl)-propenal (7b)

Orange solid, purified by column chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 as eluent, mp 80°C.

The two isomers could not be separated neither by column chromatography on silica gel nor by gas chromatography, but they can be distinguished by NMR.



Figure

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.69 (s, CH_3O , A), 3.71 (s, CH_3O , B), 3.83 (s, CH_3O , B), 3.86 (s, CH_3O , A), 6.49 (d, 1H, J = 7.97 Hz, A), 6.62 (d, 1H, J = 7.98 Hz, B), 6.86 (d, 2H, J = 9.02 Hz, B), 6.92–7.23 (m, 3H B + 6H A), 7.31–7.35 (m, 2H B + 2H A), 7.44 (m, 1H, B), 9.38 (d, CHO, J = 8.16 Hz, B), 9.65 (d, CHO, J = 8.15 Hz, A).

^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 55.30 (CH_3O , A), 55.33 (CH_3O , B), 55.61 (CH_3O , A), 55.64 (CH_3O , B), 111.21 (CH, B), 111.71 (CH, A), 113.45 (CH, A), 113.99 (CH, B), 120.44 (CH, B), 120.47 (CH, A), 125.52 (CH, B), 129.11 (CH, B), 129.90 (CH, A), 130.43 (CH, B), 130.55 (C, B), 130.93 (CH, A), 131.27 (C, B), 131.44 (CH, A), 131.75 (CH, A), 131.78 (CH, B), 157.21 (C, B), 157.59 (C, A),

158.35 (C, B), 160.01 (C, A), 161.46 (C, B), 193.72 (CHO, B), 193.88 (CHO, A).

GC-MS: m/z (%): 268 (14), 237 (100).

2-(*o*-Anisyl)-cyclohexen-1-carboxaldehyde (8)

Orange oil, purified by column chromatography on silica gel using C_6H_{12} -EtOAc (8:2) as eluent.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 6.90–6.98 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H, J = 7.32 and 1.78 Hz), 7.32 (ddd, 1H, J = 8.20, 7.51 and 1.82 Hz), 9.39 (s, CHO).

^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 21.52 (CH_2), 21.93 (CH_2), 22.28 (CH_2), 32.95 (CH_2), 55.38 (CH_3O), 110.77 (CH), 120.18 (CH), 128.28 (C), 129.27 (CH), 130.11 (CH), 135.54 (C), 156.23 (C), 157.18 (C), 193.57 (CHO).

GC-MS: m/z (%): 216 (5), 185 (100).

References

- (1) Miyaura, N.; Suzuki, A.; Yanagi, T. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- (2) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
(b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- (3) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287.
- (4) Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324.
- (5) Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397.
- (6) Genêt, J. P.; Blart, E.; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715.
- (7) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051.
- (8) Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170.
- (9) Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 965.
- (10) Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
- (11) Satoh, N.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3471.
- (12) Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385.
- (13) (a) Marson, C. M.; Giles, P. F. *Synthesis using Vilsmeier Reagents* CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor: London, **1994**. (b) Sekhar, B. C. *Heterocycles* **2000**, *53*, 941.
- (14) Thompson, W. J.; Gaudino, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5237.



Pergamon

Tetrahedron Letters 43 (2002) 1213–1215

TETRAHEDRON
LETTERS

A rapid access to coumarin derivatives (using Vilsmeier–Haack and Suzuki cross-coupling reactions)

Stéphanie Hesse and Gilbert Kirsch*

Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et de Biochimie Pharmacologique, Faculté des Sciences, Ile du Saulcy, 57045 Metz Cedex, France

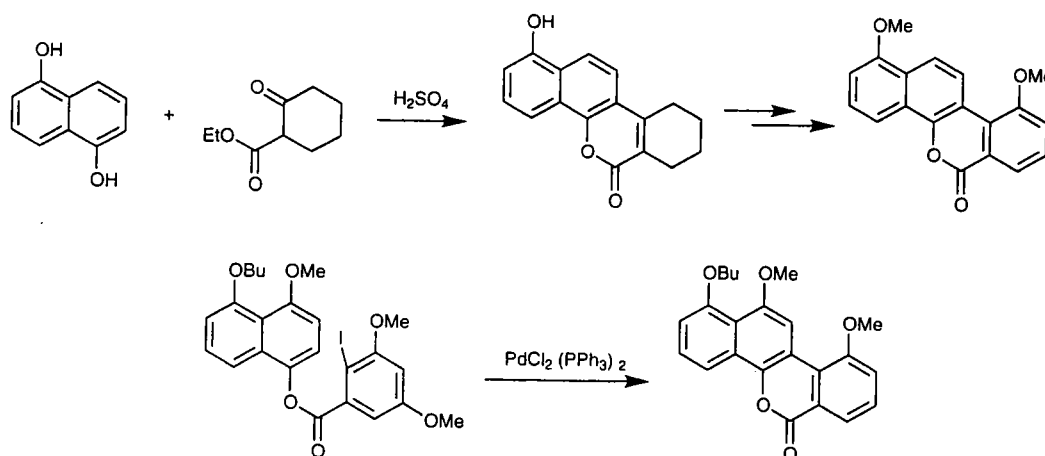
Received 4 December 2001; accepted 14 December 2001

Abstract—A four-step preparation of compounds containing a coumarinic moiety is presented. This synthesis involves notably a Suzuki cross-coupling reaction (performed in aqueous media) and a ring closure by formation of δ -lactone. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Several polycyclic natural products with a coumarinic moiety display a large number of biological properties (anti-bacterial,¹ anti-tumoral,² anti-HIV³...). Due to those varied biological activities, a considerable amount of synthetic work in the field of coumarins with [3,4]-carbocyclic or [3,4]-heterocyclic fused ring systems has been done⁴. Classical reactions (such as Pechmann condensation, Michaël addition...) are still used but the development of palladium-catalyzed cross-coupling reactions

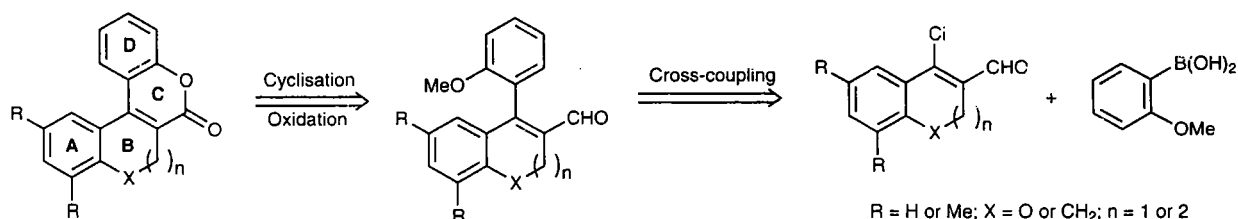
offers new synthetic possibilities. For example, the synthesis of defucogilvocarcins was reported the same year by two different approaches⁵ (Scheme 1). The cross-coupling methodology can be used in the ring-closure step or in the formation of the biaryl system.⁶ We present here a rapid access to polycyclic compounds containing a coumarinic moiety. (Scheme 2). A key connection to the target molecules is the closure of ring C by formation of the δ -lactone. Another important step of this retrosynthetic pathway is the cross-coupling reaction between β -chloroacroleins and boronic acids.



Scheme 1.

Keywords: coumarin; palladium catalysis; β -chloroacroleins; Vilsmeier–Haack reaction.

* Corresponding author: Tel.: +(33) 3 87 31 52 95; e-mail: kirsch@sciences.univ-metz.fr



Scheme 2.

2. Results and discussion

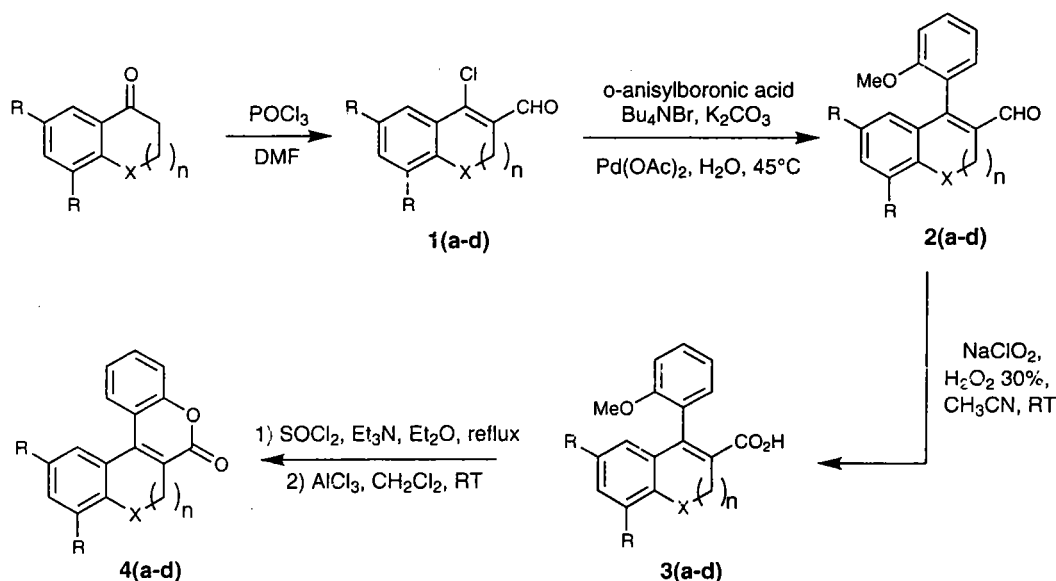
β -Chloroacroleins **1** (a–d) are easily synthesized from the corresponding ketones by a Vilsmeier–Haack–Arnold reaction.⁷ Those vinyl chlorides activated by the presence of an electron-withdrawing group allow good yields in coupling with boronic acids under mild conditions:⁸ reactions were performed in aqueous media in presence of 2 mol% of palladium(II) acetate, tetrabutylammonium bromide and potassium carbonate; they were almost complete after three hours at 45°C (Scheme 3).

Oxidation of aldehydes **2** (a–d) with sodium chlorite⁹ in the presence of 30% H₂O₂ in acetonitrile at room temperature allowed the formation of acids **3** (a–d). Treatment of the corresponding acyl chlorides with

aluminum chloride in dichloromethane at room temperature led to the desired tetracyclic systems **4** (a–d)¹⁰ (Scheme 3 and Table 1).

3. Conclusion

An easy access to β -chloroacroleins and boronic acids associated to mild procedures in this four-step synthesis allowed us the preparation of new coumarin derivatives with moderate to good yields: compounds **4a** and **4b** are obtained, respectively from α -tetralone and 5,7-dimethyl-1-tetralone with only 25 and 29% yield whereas products **4c** and **4d** are, respectively synthesized from 4*H*-chromanone and 3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*]oxepin-5-one with 62 and 53% of global yield.



Scheme 3.

Table 1.

R	X	n	1 (Yield)	2 (Yield)	3 (Yield)	4 (Yield)
H	CH ₂	1	1a (95)	2a (75)	3a (86)	4a (40)
Me	CH ₂	1	1b (96)	2b (89)	3b (96)	4b (35)
H	O	1	1c (96)	2c (98)	3c (69)	4c (96)
H	O	2	1d (85)	2d (86)	3d (90)	4d (80)

References

- (a) El-Sayed, A. M.; Ghattas, A.-B.; El-Wassimy, M. T.; Abd Allah, O. A. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 56; (b) Musicki, B.; Periers, A.-M.; Laurin, P.; Ferroud, D.; Benedetti, Y.; Lachaud, S.; Chatreaux, F.; Haesslein, J.-L.; Iltis, A.; Pierre, C.; Khider, J.; Tessot, N.; Airault, M.; Demasse, J.; Dupuis-Hamelin, C.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Vicat, P.; Klich, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1695.
- Ito, C.; Itoigawa, M.; Katsuno, S.; Omura, M.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *639*, 1218.
- (a) Kashman, Y.; Gustafson, K. R.; Richard, W.; Cardellina, J.; McMahon, J. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2735; (b) McKee, T. C.; Fuller, R. W.; Covington, C. D.; Cardellina, J. H.; Gulakowski, R. J.; Krepps, B. L.; McMahon, J. B.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 754; (c) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Tanaka, T.; Kumamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3777; (d) Tanaka, T.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10229.
- Darbarwar, M.; Sundaramurthy, V. *Synthesis* **1982**, *5*, 337.
- (a) Hua, D. H.; Saha, S.; Maeng, J. C.; Bensoussan, D. *Synlett* **1990**, 233; (b) Deshpande, P. P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 6313.
- James, C. A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149.
- Arnold, Z.; Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2385.
- Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis* **2001**, *5*, 755.
- Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
- Data for tetracyclic systems **4 (a–d)**:
¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a AC Bruker 250 MHz spectrometer in CDCl₃. Mass spectra were obtained on a Hewlett-Packard 5971 A GCMS instrument with an ionization voltage of 70 eV.
7,8-Dihydro-naphtalen[1,2-c]chromen-6-one 4a: yellow oil; δ_{H} (CDCl₃): 2.74–2.85 (m, 4H), 7.29 (ddd, 1H, $J=7.6$ 7.5 and 1.2 Hz), 7.34–7.42 (m, 4H), 7.51 (ddd, 1H, $J=7.8$ 7.5 and 1.1 Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=8.0$ and 1.9 Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=8.0$ and 0.8 Hz); δ_{C} (CDCl₃): 22.54 (CH₂), 28.45 (CH₂), 117.89 (CH), 118.03 (C), 124.19 (CH), 124.60 (C), 126.71 (CH), 126.74 (CH), 128.32 (CH), 128.87 (CH), 130.42 (CH), 130.72 (C), 130.81 (CH), 140.49 (C), 144.74 (C), 153.76 (C), 162.00 (CO₂); m/z (%): 248 (100), 203 (27)
9,10-Dimethyl-7,8-dihydro-naphtalen[1,2-c] chromen-6-one 4b: yellow oil; δ_{H} (CDCl₃): 2.38 (s, 6H, 2Me), 2.72 (sl, 4H, 2CH₂), 7.12 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J=7.7$ and 7.4 Hz), 7.39 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.47–7.52 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); δ_{C} (CDCl₃): 20.22 (CH₃), 21.63 (CH₃), 22.42 (CH₂), 23.71 (CH₂), 117.87 (CH), 118.36 (C), 124.17 (CH), 124.26 (C), 126.96 (CH), 127.04 (CH), 130.61 (C), 130.69 (CH), 133.36 (CH), 135.40 (C), 135.92 (C), 136.03 (C), 145.42 (C), 153.81 (C), 162.75 (CO₂); m/z (%): 276 (100), 275 (79), 233 (17)
Benzopyrano[3,4-c]chromen-6-one 4c: yellow solid; mp: 125°C; δ_{H} (CDCl₃): 5.03 (s, CH₂O), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.35 (ddd, 1H, $J=7.9$ 7.4 and 1.3 Hz), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H, $J=7.8$ 7.7 and 1.2 Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=7.2$ and 1.5 Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); δ_{C} (CDCl₃): 63.42 (CH₂O), 116.51 (C), 117.85 (CH), 118.33 (CH), 118.67 (C), 120.09 (C), 122.11 (CH), 124.31 (CH), 126.19 (CH), 127.73 (CH), 131.34 (CH), 132.40 (CH), 140.94 (C), 153.92 (C), 157.73 (C), 158.94 (CO₂)
2,3-Dihydro-benzo[*b*]oxepine[4,5-c]chromen-6-one 4d: colorless solid; mp: 167°C; δ_{H} (CDCl₃): 2.39–2.53 (m, 1H), 3.18–3.26 (m, 1H), 4.49–4.67 (m, 2H), 7.18–7.28 (m, 2H), 7.31–7.40 (m, 2H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H, $J=8.0$ and 1.2 Hz); δ_{C} (CDCl₃): 26.29 (CH₂), 79.92 (CH₂O), 117.67 (CH), 119.04 (C), 123.50 (C), 124.01 (CH), 124.54 (CH), 124.55 (CH), 126.82 (CH), 129.40 (C), 130.55 (CH), 131.50 (CH), 131.80 (CH), 148.73 (C), 154.09 (C), 156.51 (C), 161.71 (CO₂); m/z (%): 264 (52), 249 (100)

RESUME

Du fait de leur plus faible réactivité, les composés chlorés sont moins utilisés dans les réactions de couplage que leurs homologues bromés ou iodés. Cependant, les β -chloroacroléines, dérivés chlorés vinyliques activés par la présence du groupement aldéhydique, se sont montrées suffisamment réactives pour être couplées. Nous avons ainsi étudié leur réactivité dans les couplages de Suzuki en milieu aqueux ainsi que dans les réactions de Sonogashira. Nous nous sommes également intéressés à la réactivité des triflates et phosphates vinyliques (synthétisés à partir de β -cétoesters) dans ces mêmes réactions de couplage palladocatalysées.

Les produits issus de ces couplages nous ont permis d'accéder à divers systèmes polycycliques contenant des noyaux hétérocycliques tels que coumarine, pyridine ou isoquinoléine.

SUMMARY

Due to their low reactivity, chlorides are less used in cross-coupling reactions than bromides or iodides. However, β -chloroacroleins, vinyl chlorides activated by the presence of an aldehyde group, can be used successfully in coupling. We investigated their reactivity in Suzuki cross-coupling reactions in aqueous media and in Sonogashira reactions. We also studied reactivity of triflates and vinyl phosphates (synthesized from β -ketoesters) in those palladium-catalyzed reactions.

We also described a four-steps access to polycyclic systems containing heterocyclic moiety such as coumarine, pyridine or isoquinoline.