



THESE DE DOCTORAT DE CHIMIE

Option: Chimie Organique

Présenté par

LAHIMAR NOUR

SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS α,β -INSATURÉS FONCTIONNELS

Soutenue le lundi 18 décembre devant la commission d'examen:

Jacques AUGÉ, Professeur
Présidente

Université de Cergy-Pontoise
5 mail Gay Lussac, Neuville sur Oise

Gérard LHOMMET, Professeur
Rapporteur

Université P. et M. Curie (PARIS VI)
Laboratoire de Chimie des hétérocycles

Mouâd ALAMI, Directeur de Recherche
Rapporteur

Laboratoire de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie

Moncef BELLASSOUED, Professeur
Directeur de thèse

Université de Cergy-Pontoise
5 mail Gay Lussac, Neuville sur Oise

Hassen AMRI, Professeur
Co-directeur de thèse

Université de Tunis El Manar
Faculté des Sciences de Tunis
Campus Universitaire, El Menzah

REMERCIEMENT

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le laboratoire de chimie organique et organométallique de la Faculté des Sciences de Tunis, sous la direction de Monsieur **H. AMRI**, et le laboratoire de synthèse organométallique de l'université de Cergy-Pontoise en co-direction avec Monsieur **M. BELLASSOUED** Qu'il trouve ici, l'expression de ma gratitude pour l'aide qu'ils m'ont apportée lors de ce travail.

Je suis sensible à l'honneur que me fait Madame **J. AUGÉ**, professeur à l'Université de Cergy-Pontoise qui a bien voulu faire partie du jury de ce mémoire et accepté sa présidence. Je le remercie vivement.

Monsieur **G. LHOMMET**, professeur à l'Université P. et M. Curie (PARIS VI) a répondu à notre invitation à venir siéger dans ce jury. Qu'il soit assuré de ma considération et mes sincères remerciements.

Monsieur **M. ALAMI**, directeur de recherche à Faculté de Pharmacie (Châtenay-Malabry). Je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance pour avoir aimablement accepté de s'associer à ce jury.

Mes remerciements vont également à monsieur **T. T. Truong**, Professeur à l'université de Cergy-Pontoise, pour l'aide précieuse qu'il a su m'apporter.

Mes remerciements vont aussi à, Madame E. Travet, Monsieur D. Teyssier, Monsieur T. Brigau, pour leur aide amicale.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
.....	
<i>Chapitre I : SYNTHÈSE ET REACTIVITE DE CETONES α,β-INSATUREES</i>	
<i>α-FONCTIONNELLES</i>	
<i>Partie A : SYNTHÈSE DES CETONES α,β-INSATUREES</i>	
<i>α-FONCTIONNELLES</i>	
I- INTRODUCTION	5
II-RAPPELS	
BIBLIOGRAPHIQUES	6
II-1 déacylation des 2,4-dicétones.....	6
II-2 réaction d'hydroalkylation catalysée par une amine tertiaire bicyclique.....	6
II-3 préparation des méthylène-3-oxoalkanoates de terbutyle.....	8
III- SYNTHÈSE DES CETONES α,β-INSATUREES α-	
FONCTIONNELLES A PARTIR DE 1,3-DICETONES EN MILIEU	9
HETEROGENE LIQUIDE-SOLIDE FAIBLEMENT BASIQUE	
III-1 fonctionnalisation de β -dicétones.....	9
III-2 méthylation de β -dicétones diversement alkylées en milieu faiblement basique : cas de HCHO.....	11
<i>Partie B: REACTIVITE DES CETONES α,β-INSATUREES α-FONCTIONNELLES</i>	14
A- SYNTHÈSE DES γ-NITROCETONES α-FONCTIONNELLES	14
I- INTRODUCTION	14
II-RAPPELS	
BIBLIOGRAPHIQUES	14
II-1 addition conjuguée des nitroalcanes sur des accepteurs de Michael.....	15
II-2 réaction de substitutions nucléophile d'acétates allyliques acycliques par les nitroalcanes.....	18
III- SYNTHÈSE DES γ-NITROCETONES α-FONCTIONNELLES	21
III-1 addition 1,4- de nitroalcanes sur des cétones vinyliques fonctionnelles.....	21
B- SYNTHÈSE DE 1,4-DICETONES FONCTIONNELLES 4	27

I-	
INTRODUCTION.....	27
.....	
II-RAPPELS	
BIBLIOGRAPHIQUES.....	27
III- CONVERSION DE γ-NITROCETONES EN 1,4-DICETONES.....	30
<i>Partie C : SYNTHÈSE DES CYCLOPENTENONES FONCTIONNELLES 5</i>	34
I- INTRODUCTION.....	34
II-RAPPELS	
BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
III- SYNTHÈSE DES CYCLOPENTENONES FONCTIONNELLES 5.....	38
III-1 Travaux personnels.....	38
III-2 conclusion.....	41
PARTIE EXPERIMENTALE	
I- Préparation des β-dicétones monosubstituées 1(a-e).....	43
II- Préparation des cétones acryliques α-fonctionnelles 2(a-e).....	45
III- Préparation des nitrocétones α-fonctionnelles 3(a-j).....	48
IV- Préparation des 1,4-dicétones α-fonctionnelles 4(a-h).....	53
V- Préparation des cyclopenténones fonctionnelles 5(a-d).....	58
BIBLIOGRAPHIE	
	61
<i>Chapitre II : SYNTHÈSE DES γ ET δ-LACTAMES FONCTIONNELS</i>	
A- SYNTHÈSE DES γ-BUTYROLACTAMES β-FONCTIONNELS 6	65
I- INTRODUCTION.....	65
II-RAPPELS	
BIBLIOGRAPHIQUES.....	65
III- TRAVAUX PERSONNELS.....	70
III-1 synthèse des γ-butyrolactames β-fonctionnels 6.....	70
III-2 mécanisme de la réaction.....	71

III-3 conclusion.....	72
B- SYNTHÈSE DES δ-LACTAMES γ-FONCTIONNELS 7	73
I- INTRODUCTION.....	73
II-RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	74
III- TRAVAUX PERSONNELS.....	78
III-1 synthèse des γ -butyrolactames β -fonctionnels 6.....	78
III-2 conclusion.....	79

PARTIE EXPERIMENTALE

I- préparation des 3-acétyl- <i>N</i> -alkyl- γ -lactames 6(a-g)	80
II- préparation des 4-acétyl- <i>N</i> -alkyl- δ -lactames 7(a-d)	84

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre III : synthèse générale d'aldéhydes α -alkylés α,β -éthyléniques

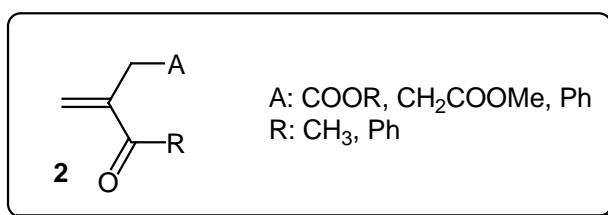
A. INTRODUCTION.....	89
I- ALDEHYDES α,β-INSATURES COMME INTERMEDIAIRES DE SYNTHÈSE.....	90
II- ALDEHYDES α,β-INSATURES COMME MOLECULE CIBLES.....	93
III- SYNTHÈSE D'ALDEHYDES α,β-INSATURES α-ALKYLES.....	94
III-1 Rappel bibliographique.....	95
<i>III-1-1 réactions d'alcools allyliques.....</i>	<i>95</i>
<i>III-1-2 réaction de Wittig.....</i>	<i>96</i>
<i>III-1-3 Oléfination de Peterson.....</i>	<i>98</i>
B. NOUVELLE VOIE D'ACCES SIMPLE ET HAUTEMENT STEREOSELECTIVE ALDEHYDES <i>E</i> α,β-INSATURES α-ALKYLES	101
I- PREPARATION DES BIS (TRIMETHYLSILYL)-<i>N</i>-TERT-BUTYLALDIMINES 9.....	103

I-1 préparation des aldimines de tert-butyle.....	103
<i>I-1-a Méthode de Campbell.....</i>	103
<i>I-1-b Méthode de Wittig.....</i>	104
<i>I-1-c Méthode utilisant le tamis moléculaire.....</i>	104
I-2 préparation des imines bisilylées 9	106
II- ETUDE DE LA REACTIVITE DES SYNTHONS BISILYLES AVEC LES ALDEHYDES.....	110
II-1 réaction du propionaldimine bisilylé 9a avec le benzaldéhyde.....	110
<i>II-1-1 acide de Lewis.....</i>	111
<i>II-1-2 les fluorures.....</i>	112
II-2 réaction du propionaldimine bisilylé 9a avec différents aldéhydes.....	113
<i>II-2-1 réaction avec les aldéhydes aromatiques.....</i>	114
<i>II-2-2 réaction avec les aldéhydes éthyléniques.....</i>	115
<i>II-2-3 réaction avec les aldéhydes aliphatiques.....</i>	116
II-3 réaction des synthons bisilylés 9 avec différents aldéhydes.....	117
II-4 Mécanisme de la réaction.....	119
II-5 Réaction avec les cétones.....	123
III- CONCLUSION.....	125
PARTIE EXPERIMENTALE	
I- Préparation des imines.....	126
II- Synthèse des imines monosilylées 8.....	129
III- Synthèse des imines bisilylées 9.....	131
IV- synthèse d'aldéhydes α,β-insaturés α-alkylés.....	134
BIBLIOGRAPHIE	
CONCLUSION GENERALE.....	153

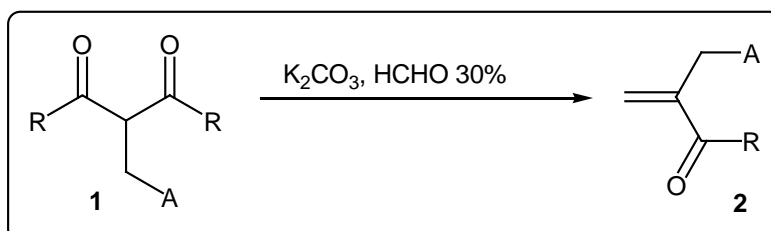
Introduction générale

INTRODUCTION

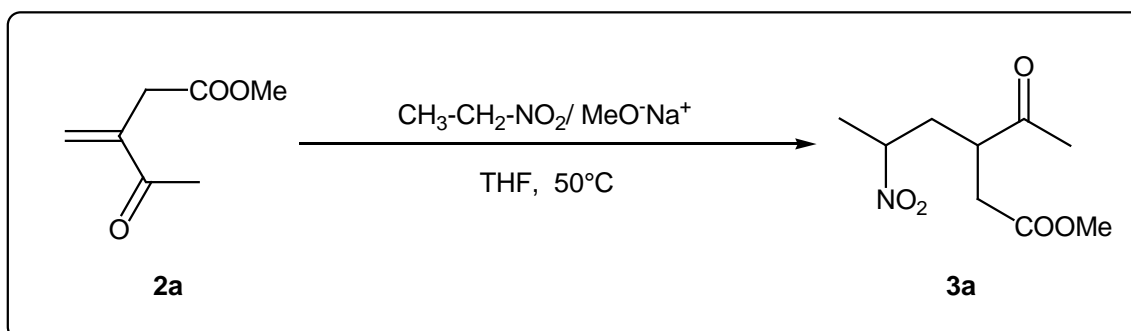
De nombreux travaux réalisés ces dernières années ont montré que les composés vinyliques polyfonctionnels constituent une classe de composés potentiellement importants en synthèse organique. Ces molécules à structures relativement simples telles que les cétones α,β -insaturées de types **2**, ont l'avantage d'avoir plusieurs sites réactifs susceptibles de réagir selon la nature des substrats et les conditions opératoires.



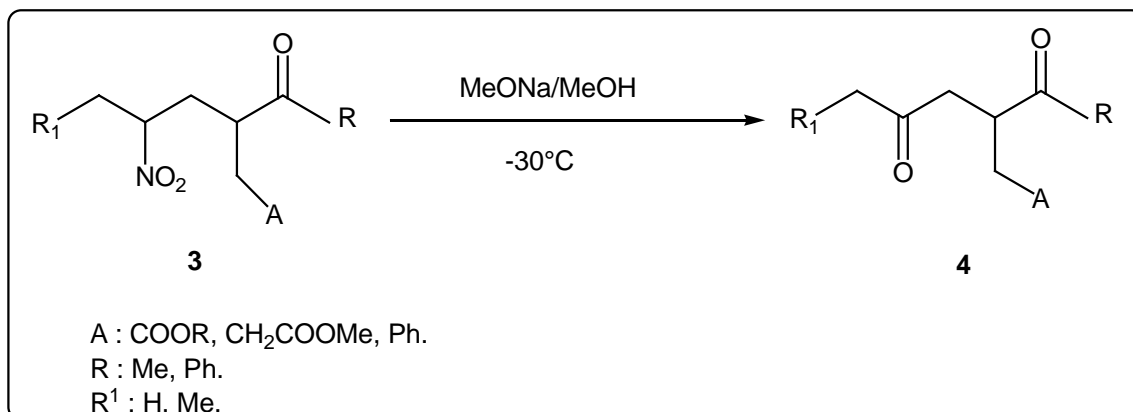
Dans la première partie de ce chapitre, nous traitons la préparation des cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles à partir des β -dicétones **1**.



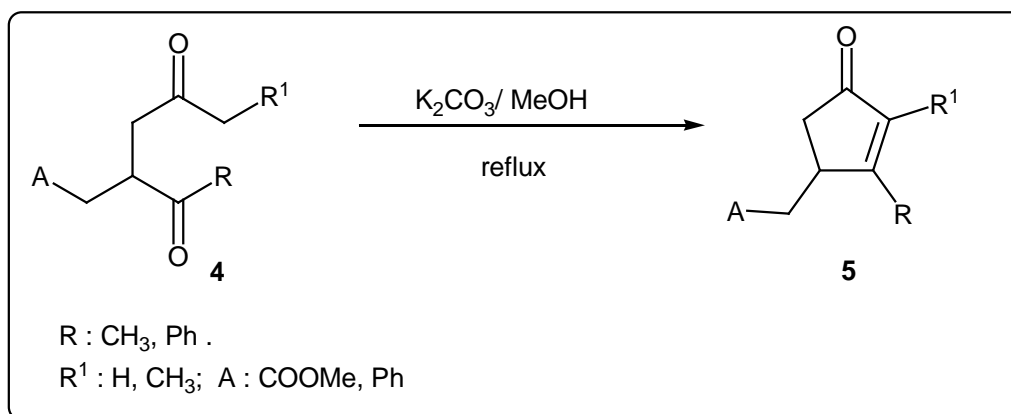
Les cétones allyliques **2** se sont révélées de bons accepteurs de Michael et la présence de groupements électroattracteurs géminés offre la possibilité d'addition -1,4 de nucléophiles tels que les sels de nitroalcane, pour conduire à une série de γ -nitrocétones **3**.



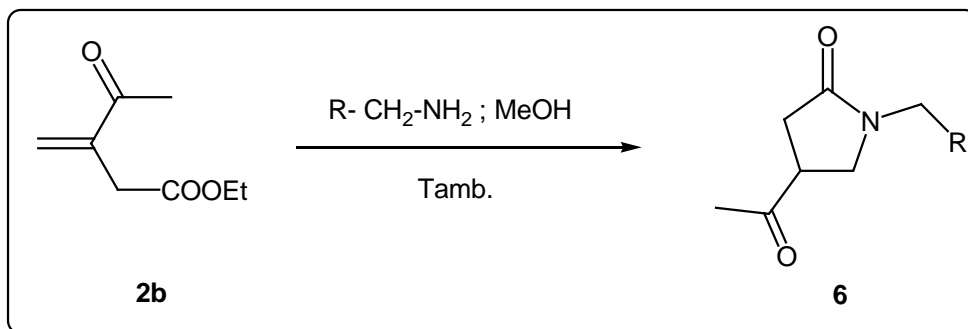
Afin d'exploiter les γ -nitrocétones fonctionnelles, nous proposons dans ce travail la transformation des dérivés **3** en leurs homologues carbonylés *via* la conversion de Nef pour accéder à une nouvelle famille de 1,4-dicétones α -fonctionnelles **4**.



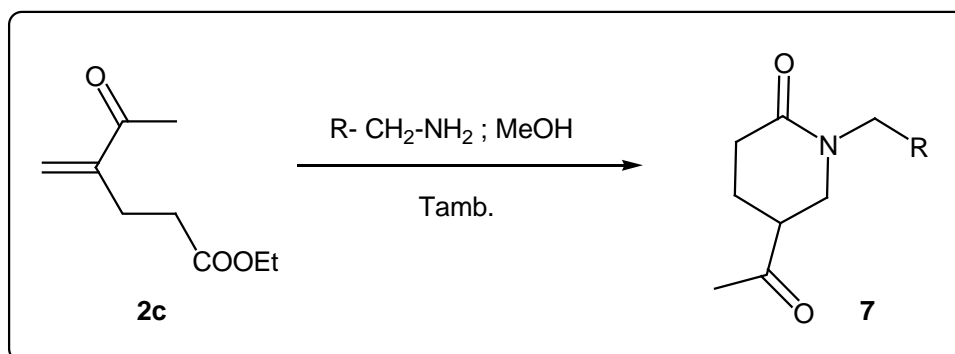
Dans la partie C du premier chapitre et dans le but de valoriser ces dicétones **4**, nous montrons que ces 1,4-dicétones aliphatiques peuvent être converties en cyclopenténone diversément substituées **5**.



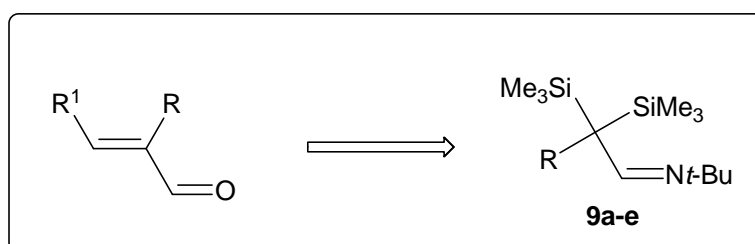
Dans le deuxième chapitre nous allons étudié la réactivité électrophile de la cétone 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle **2b** vis-à-vis d'un excès d'amine primaire dans le méthanol. Ceci a conduit à la formation des γ -butyrolactames fonctionnelles **6**.



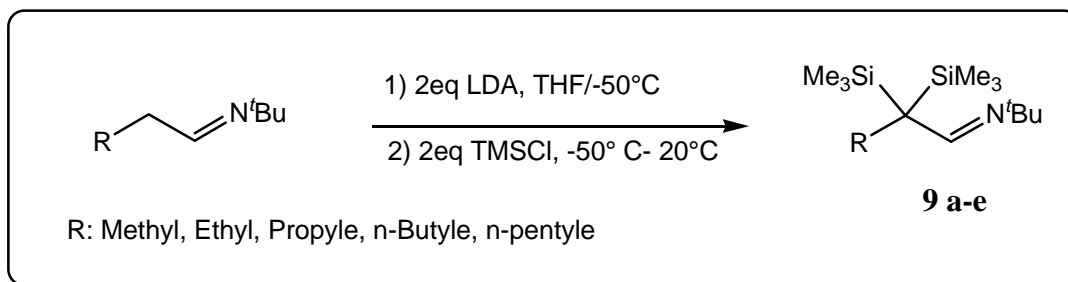
Part la suite, nous élargirons l'étude de la réactivité électrophile de ces composés en mettant en évidence la condensation de la cétone **2c** avec les amines primaires. Dans des conditions particulièrement douces (température ambiante), des δ -lactames fonctionnelles **7** sont obtenues.



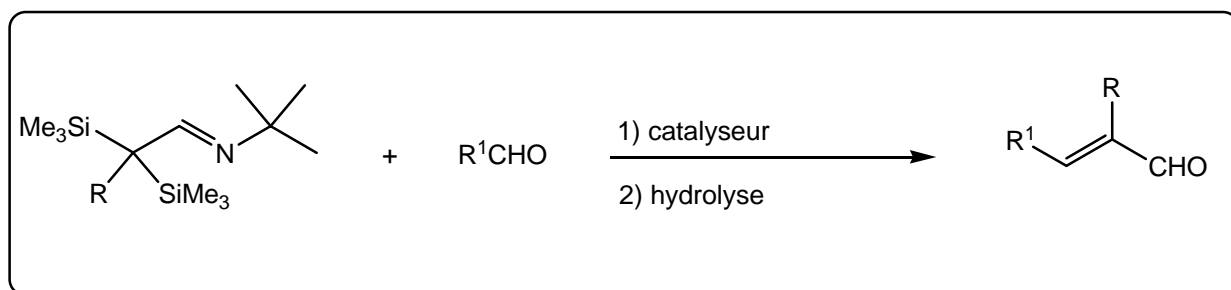
Le dernier chapitre de cette thèse est consacré à la mise au point d'une méthode générale de préparation d'aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés au moyen d'imines bisilylées **9**.



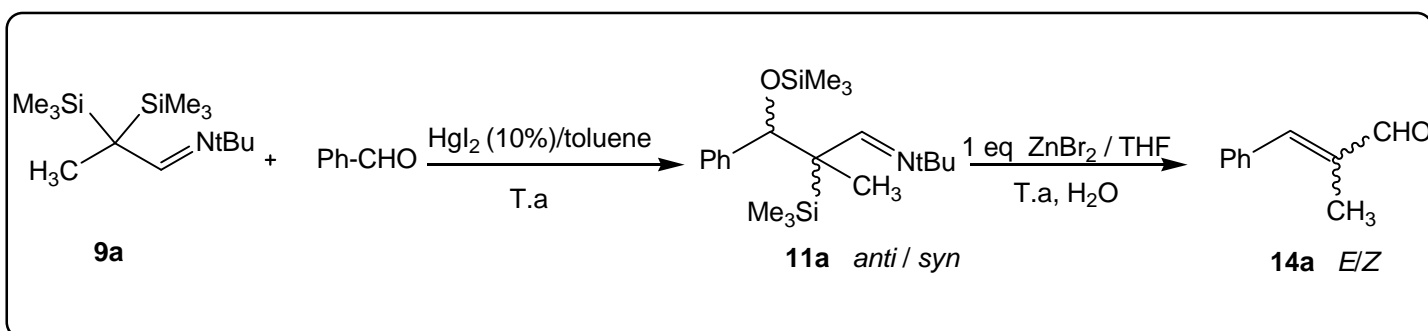
Dans la première partie de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la préparation des imines α,α -bisilylées de tertbutyle. Ces dernières sont obtenues à partir des imines correspondantes par la déprotonation puis silylations des lithiens intermédiaires.



La deuxième partie de ce dernier chapitre est consacrée à l'étude de la réactivité des imines bisilylées vis-à-vis de divers aldéhydes. En présence de catalyseur, cette condensation conduit aux aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés de configuration *E*.



Afin de mieux comprendre la formation préférentielle de l'isomère *E* des aldéhydes α,β -éthyléniques obtenus, nous nous sommes intéressés, dans la troisième partie de ce chapitre, à la condensation du propionaldimine bisilylé **9a** sur le benzaldéhyde.



Les intermédiaires **11a**, isolés en présence de HgI_2 , nous ont permis d'élucider la stéréochimie de la réaction.

CHAPITRE I :

Synthèse et réactivité des cétones α,β -insaturées α -
fonctionnelles

CHAPITRE I :
Partie théorique

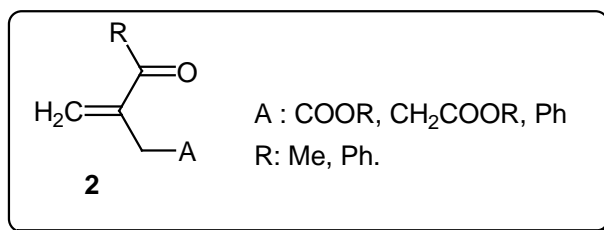
PARTIE A

SYNTHÈSE DES CÉTONES α,β -INSATURÉES α -FONCTIONNELLES

I- INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, les accepteurs du Michael fonctionnels ont été d'une grande importance en synthèse organique. Ces composés vinyliques jouent, par l'intermédiaire de leur multifonctionnalité, un rôle fondamental soit dans la préparation de composés d'intérêts synthétiques, soit dans la synthèse directe de produits biologiquement actifs.

Les produits vinyliques fonctionnels, ont fait l'objet de nombreuses études dans notre laboratoire et compte tenu de leur utilité en synthèse organique, nous avons pensé diversifier l'éventail des produits acryliques α -fonctionnels en préparant une série de cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles **2** et en étudiant leur réactivité électrophile.



II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

L'alkylation en position- α des dérivés carbonylés vinyliques est une réaction importante et assez délicate en synthèse organique. Vu l'étendu de la réactivité de ces produits en synthèse de produits naturels et d'autres doués d'activités biologiques intéressantes, nous donnons dans ce qui suit quelques méthodes de leur synthèse rapportées dans la littérature.

II-1- Déacylation des 2,4-dicétones

En 1978, Okawara et coll. [1] ont montré qu'il était possible de synthétiser la 3-méthylène-4-phénylbutan-2-one, en faisant réagir le paraformaldéhyde sur le 3-benzylpentane-2,4-dione en présence d'une base forte telle que le diisopropylamidure de lithium (LDA) (schéma 1).

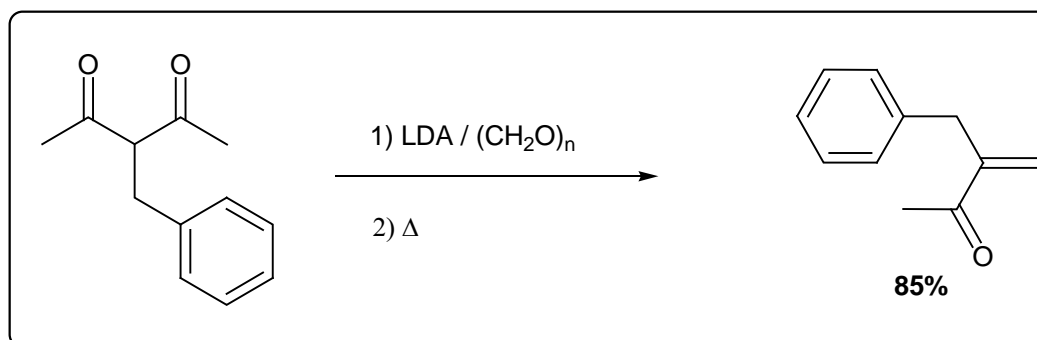


Schéma 1

II-2- Réaction d'hydroxyalkylation catalysée par une amine tertiaire bicyclique

L'utilisation des amines tertiaires bicycliques telles que le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO)[2-4], le DBU [5] ou la 3-Hydroxyquinuclidine [6], comme catalyseurs dans la réaction d'hydroxyalkylation d'esters ou de cétones vinyliques, plus connue sur le nom de réaction de Baylis-Hilman [7], a eu un succès considérable ces derniers temps. En effet, ces catalyseurs ont rendu possible le

couplage entre un grand nombre d'aldéhydes et d'alkylvinylcétones dans diverses conditions opératoires.

Dans notre laboratoire, Amri et coll. [2] ont examiné les approches expérimentales de cette méthode de couplage et ont montré que la mise au point de l' α -hydroxyalkylation en absence de solvant a donné des produits purs avec une nette amélioration des rendements (72-84%) comparé aux résultats obtenus par Basavaiah et coll. [3a] qui travaillaient dans le THF comme solvant. cette réaction dépend essentiellement des conditions opératoires. En effet, bien qu'elle soit avantageuse, l'addition rapide d'aldéhyde à un mélange MVC-DABCO entraîne le plus souvent une réaction parasite, résultant de la dimérisation de la MVC [3d]. Celle-ci peut aussi avoir lieu en l'absence d'aldéhyde et de solvant (Schéma 2).

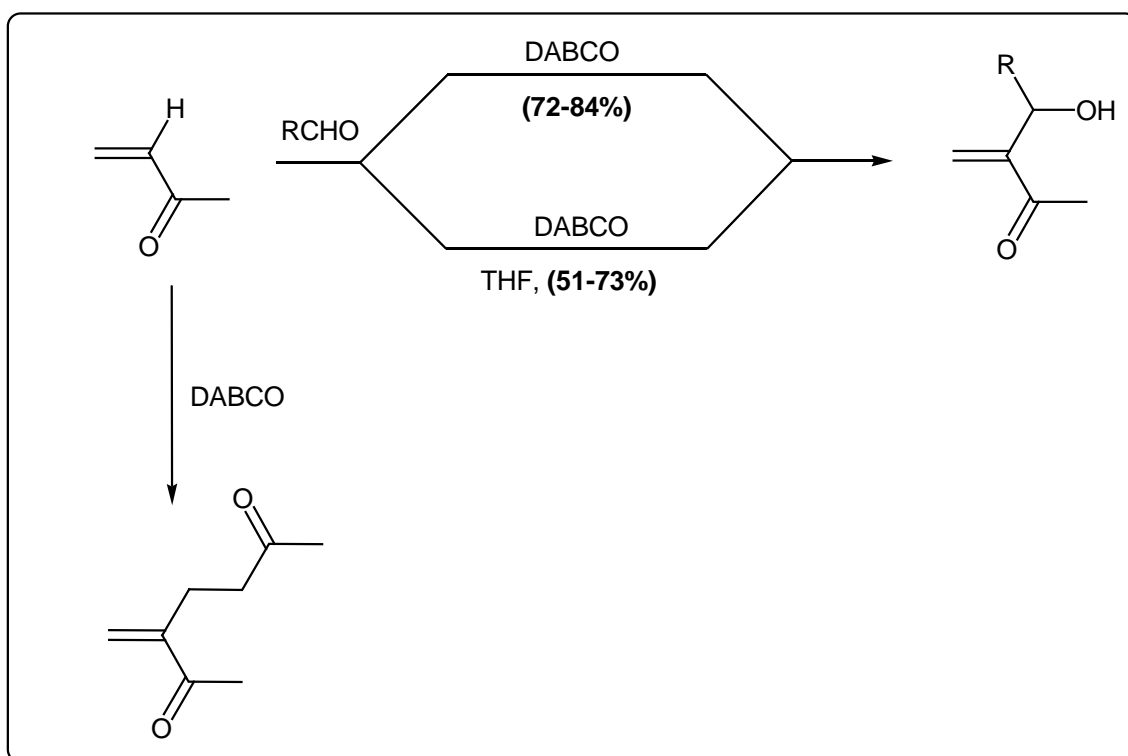


Schéma 2

La cinétique de cette réaction peut être contrôlée, le temps de contact entre la méthylvinylcétone et les divers aldéhydes peut être raccourci considérablement par adjonction d'un acide de Lewis tel que le perchlorate de lithium (LiClO_4) comme co-catalyseur [8] (Schéma 3).

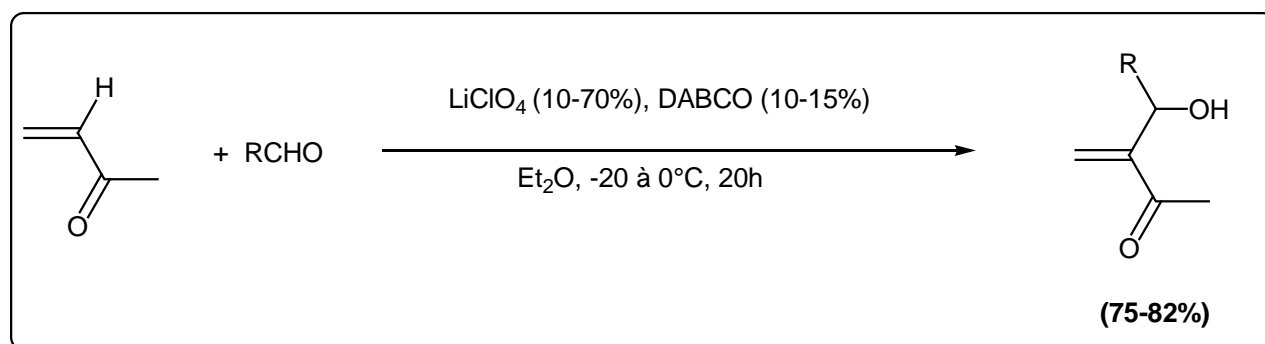


Schéma 4

II-3- Préparation des 2-méthylène-3-oxoalkanoates de terbutyle

Hoffmann et coll. [9] ont été encouragés à chercher d'autres voies d'accès à cette famille de cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles, après le succès des premières mises au point de la synthèse de ces composés. Dans une récente publication de leurs travaux, il a été montré que l'obtention de cétones vinyliques α -fonctionnelles, peut avoir lieu en passant dans un premier temps par la synthèse d'un alcool allylique. Cette synthèse a été réalisée en deux étapes :

- La première consiste à utiliser le DABCO ou la 3-Hydroxyquinuclidine comme catalyseur dans la condensation d'un aldéhyde sur l'acrylate de t butyle.
- En deuxième lieu, les α -(hydroxyalkyl) acrylates ont été oxydés par le réactif de Jones pour conduire aux cétones recherchées (schéma 4).

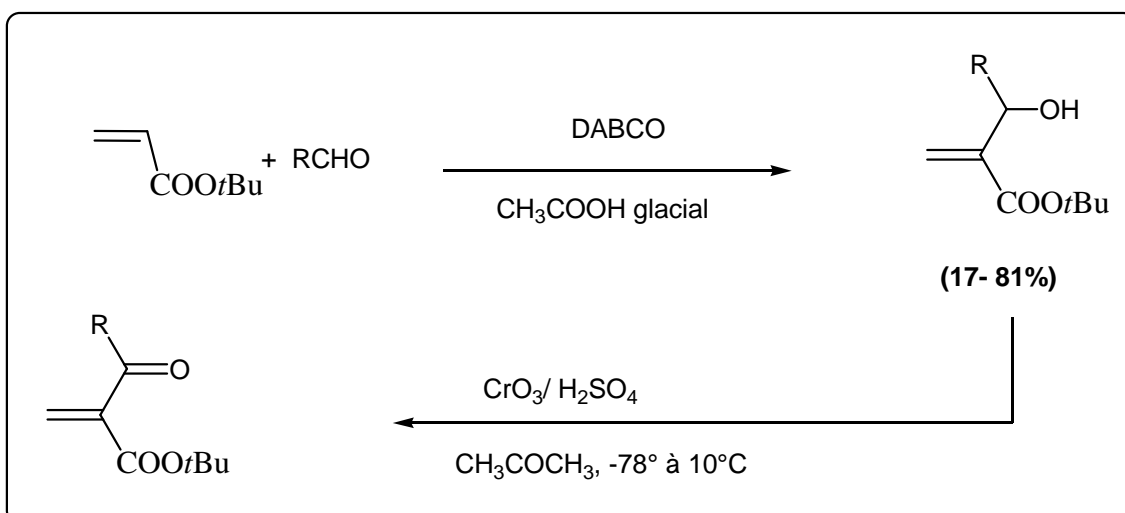


Schéma 4

III- SYNTHÈSE DE CÉTONES α,β -INSATURÉES α -FONCTIONNELLES A PARTIR DE 1,3-DICÉTONES EN MILIEU HÉTÉROGÈNE LIQUIDE-SOLIDE FAIBLEMENT BASIQUE

En tenant compte de l'objectif principal de ce travail consistant en la mise au point d'un mode opératoire simple et efficace, pouvant aboutir à la synthèse de cétones vinyliques α -fonctionnelles, nous avons pensé utiliser des β -dicétones dont l'alkylation par différents électrophiles simples ou fonctionnelles, permettraient *via* la réaction de type Wittig-Horner, l'obtention des cétones recherchées.

III-1- fonctionnalisation de β -dicétones

En série aliphatique, les méthodes usuelles d'alkylation des énolates métalliques stables de β -diesters, β -cyanoesters, β -cétaldéhydes, β -cétosulfones et β -dicétones ont été largement citées dans la littérature [10-13]. Dans le cas de la monoalkylation de β -dicétones, composés hautement réactifs, il a été montré que des réactions compétitives d'O- et de C-alkylation ou de bis C-alkylation peuvent être mises en jeu, notamment pour plusieurs facteurs : l'électropositivité élevée du métal, la grande polarité du solvant aprotique utilisé tel que le HMPA et la réactivité des groupements alkylants. Ces difficultés ont été suffisamment contournées en opérant

dans des conditions favorables à la monoalkylation [14-16] (schémas 5), et qui dépendent principalement de :

- L'électropositivité du métal,
- la nature du solvant,
- la polarisabilité du groupement alkylant.

En présence de sel de cobalt (II) dans le dichlorométhane, les acétates allyliques ont été aussi utilisés pour obtenir sélectivement des β -dicétones monoalkylées et avec de bons rendements (schéma 5).

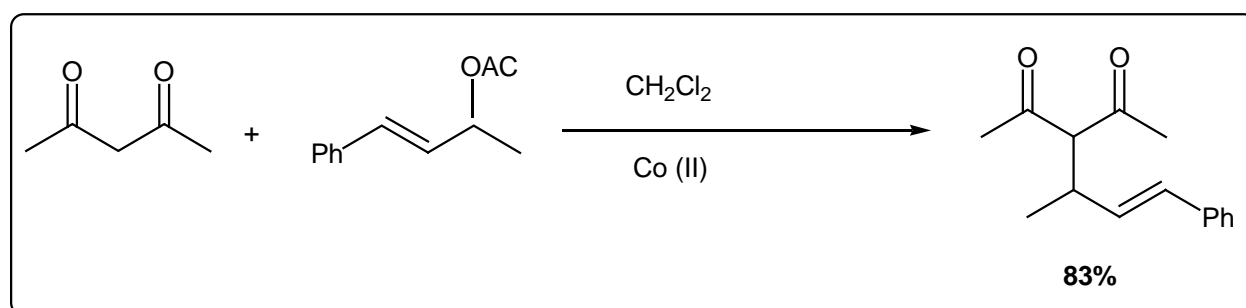


Schéma 5

Dans notre laboratoire, et compte tenu de nos moyens de bord, nous avons adopté la méthode de Sakai et coll. [17] où la condensation d'un halogénure d'alkyle simple ou fonctionnel sur une β -dicétoné en milieu basique (NaH), conduit avec de bons rendements aux produits de monoalkylation **1** (schéma 6).

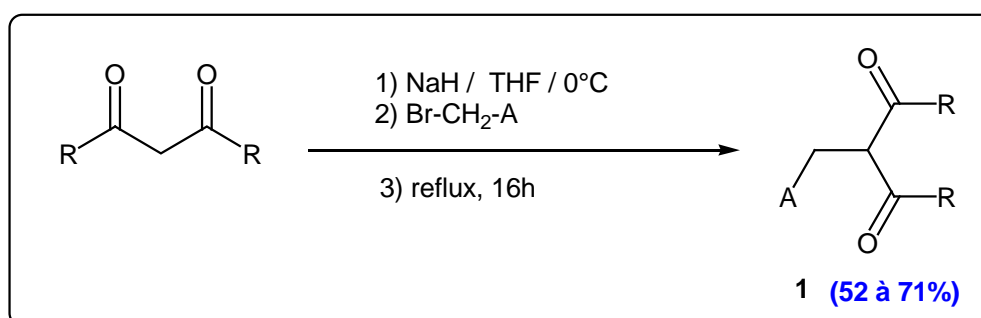


Schéma 6

Il est à signaler que cette réaction reste prometteuse en travaillant dans le THF avec un mélange équimolaire d'hydruure de sodium et de β -dicétone. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Alkylation de β -dicétones 1

1 a- e	R	A	Rdt (%)
a	CH ₃	COOMe	71
b	CH ₃	COOEt	69
c	CH ₃	CH ₂ -COOEt	52
d	CH ₃	Ph	59
e	Ph	COOMe	71

III-2- Méthylénation de β -dicétones diversement alkylées en milieu faiblement basique : cas de HCHO

Notre objectif comme il a été mentionné précédemment, visait la mise au point d'une méthode de synthèse simple de cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles. La réaction de Wittig-Horner en milieu aqueux adoptée par Villieras et coll. [18-19], lors de la préparation d'une série d'oléfines gem-bifonctionnelles, nous a donné l'idée de l'appliquer aux β -dicétones substituées où un groupement acyle est remplacé par un reste organophosphoré [20].

En effet, en présence de formaldéhyde aqueux à 30% et d'une solution concentrée de carbonate de potassium K_2CO_3 (6-10M), ces β -dicétones subissent le même mécanisme réactionnel que celui de la réaction de Wittig-Horner, à savoir la formation d'un intermédiaire anionique oxométhylé qui induit une réaction de déacylation interne, en remplacement de la réaction d'élimination observée dans le cas de la réaction de Wittig-Horner. Les cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles sont obtenues pures et avec de bons rendements (schéma 7).

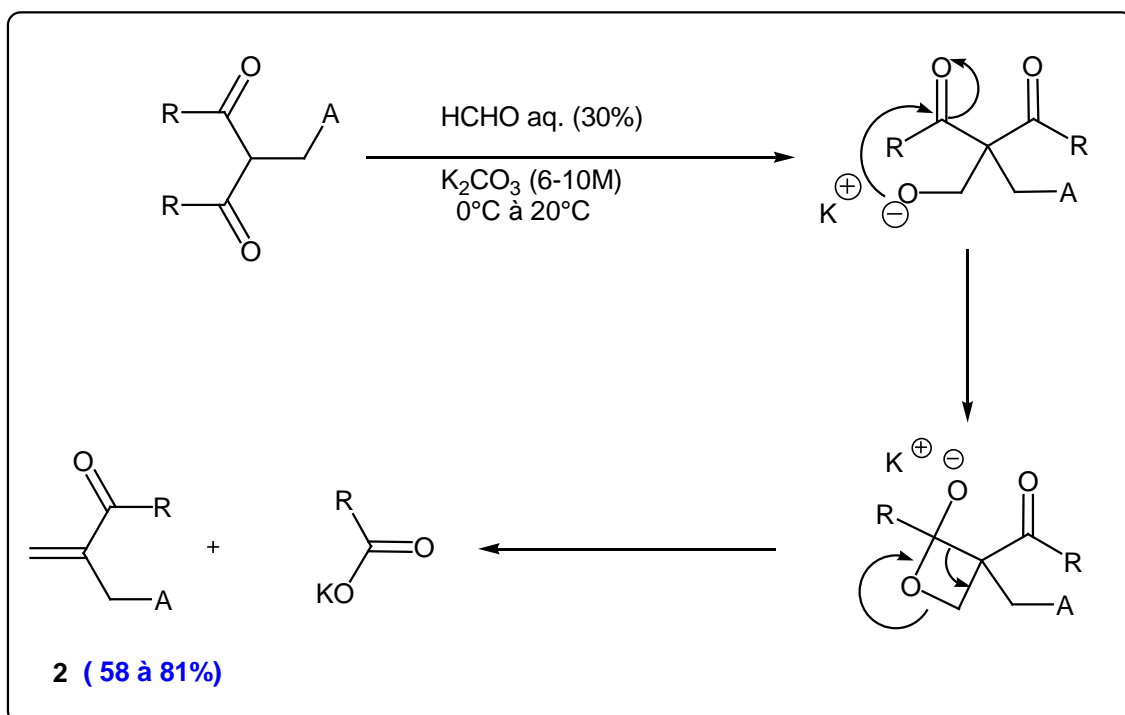


Schéma 7

Les résultats de la méthylation des différentes β -dicétones sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Méthylénation de β -dicétones fonctionnelles 2

2 a - e	A	R	T _R (h)	Eb (°C/ mm Hg)	Rdt (%)
a	COOMe	CH ₃	1	98 / 22	78
b	COOEt	CH ₃	1	108 / 20	66
c	CH ₂ -COOEt	CH ₃	24	109 / 12	81
d	Ph	CH ₃	24	112 / 10	58
e	COOMe	Ph	20	115 / 10	75*

* Le meilleur rendement a été obtenu en manipulant dans l'acétate d'éthyle.

Il est à remarquer que la réaction de déacylation est lente et dépend essentiellement de la nature du groupement alkylante et du groupement en α des cétones.

Le même protocole expérimental appliqué à d'autres dicétones encombrées s'avère non efficace. Ce problème a été surmonté dans le cas de la 1,3-diphénylpropan-1,3-dione fonctionnelle, tout simplement, en employant un solvant plus polaire tel que l'acétate d'éthyle (cas de la cétone **2 e**).

Les cétones vinyliques α -alkylées obtenues constituent notre matière première pour une tentative de préparation de 1,4-dicétones. Les substrats **2 (a-e)** ainsi préparés sont considérés comme d'excellents accepteurs de Michael et de ce fait, l'électrophilie accrue du carbone vinylique en position β constitue une cible facile pour réaliser des additions conjuguées de nucléophiles divers (cuprates lithiens ou magnésiens [21]) et éventuellement des sels de nitroalcanes.

PARTIE B

REACTIVITE DES CETONES α,β -INSATUREES α -FONCTIONNELLES :

A- SYNTHÈSE DES γ -NITROCÉTONES α -FONCTIONNELLES

I- INTRODUCTION

Compte tenu de l'importance synthétique des cétones α,β -insaturées et de leur grande réactivité, nous avons envisagé dans cette partie, l'exploitation de ces produits allyliques fonctionnels. Dans cette optique, nous avons étudié la réactivité électrophile des cétones vinyliques de type **2** vis-à-vis de sels de nitroalcane en vue d'obtenir une nouvelle série de 1,4-nitrocétones α -fonctionnelles.

II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Grâce à leur caractère électrophile, les aldéhydes, les cétones, les nitriles α,β -insaturés peuvent être le siège de plusieurs types de réactions. On assiste le plus souvent à deux réactions principales :

- Addition conjuguée ou de Michael de nucléophiles divers,
- Addition-élimination dans le cas où ces dérivés acryliques portent un groupement fonctionnel bidenté en position α de ces substrats acryliques.

II-1- Addition conjuguée des nitroalcanes sur des accepteurs de Michael

Les nitroalcanes sont connus par leur caractère électrophile. Cependant, la mobilité des protons en α du groupement nitré leur donne la possibilité d'être convertis, *via* l'utilisation d'une base, en un intermédiaire carbanionique stabilisé par effet mésomère attracteur (-M) (schéma 8). Cette nucléophilie leur confère une position de choix en synthèse organique, en particulier lors de la formation de liaisons carbone- carbone.

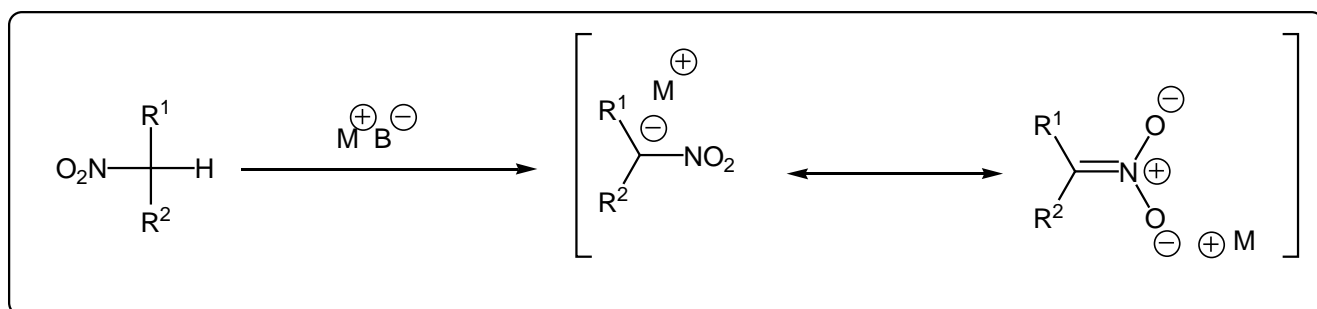


Schéma 8

Les intermédiaires nitrés multifonctionnels sont facilement obtenus à partir d'une addition -1,4 de nucléophiles. En effet, la condensation de nitroalcanes diversément substitués sur divers accepteurs de Michael, paraît être la méthode de choix pour la préparation de ces dérivés nitrés.

Les premiers travaux effectués à cet effet avaient été réalisés en milieu homogène dans un solvant organique adéquat en présence de différentes bases, telles que la tétraméthylguanidine [22-25], le fluorure de potassium/18-crown-6 [26-27], l'hydrure de sodium/18-crown-6 [28], la diisopropylamine [23], le *tert*-butylate de potassium [25, 28], la tri-*n*-butylphosphine [29], la triphénylphosphine [28, 30] le 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ène [31] (DBU) et le fluorure de tétrabutylammonium [28] et n'avaient conduit qu'à des adduits de Michael.

Dès 1986, Ballini et coll. [32-37] ont mis en valeur la réaction conjuguée des sels de nitroalcanes sur certains dérivés vinyliques. Ainsi, il a été montré que la condensation de nitroalcanes sur des aldéhydes ou des cétones α,β -insaturées en présence d'alumine

[32-33] sans solvant organique, conduit principalement aux produits d'addition-1,4 et qui ne sont autres que les 1,4-nitroaldéhydes et les 1,4-nitrocétones (schéma 9).

Par ailleurs, cette équipe a montré que l'utilisation de résines macroréticulaires anioniques tel que l'Amberlyst A-27 [34-35] dans la réaction d'addition conjuguée de nitroalcanes sur des accepteurs de Michael conduit d'une manière univoque aux produits recherchés purs avec des rendements satisfaisants (60-93%) (schéma 9).

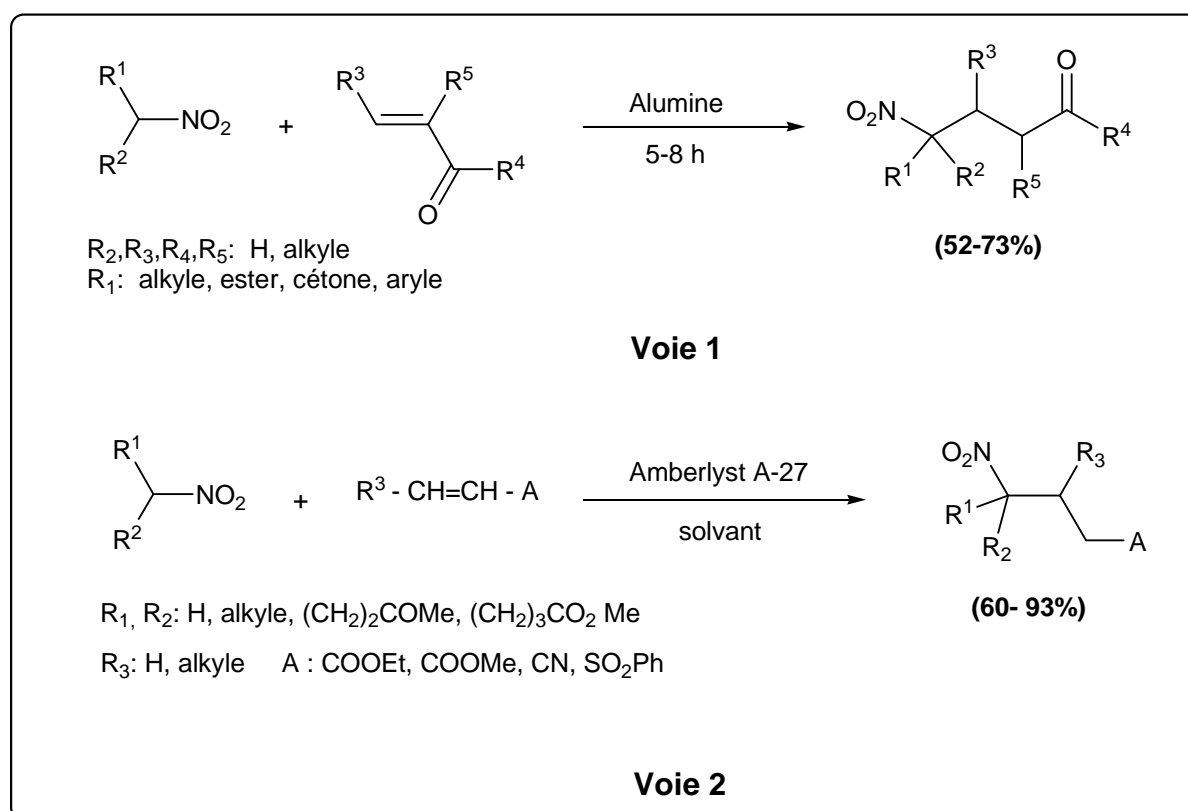


Schéma 9

Toutefois, en travaillant dans un milieu aqueux basique (NaOH 0,025 M), et en présence de chlorure de cetyltriméthylammonium (CTACl) [36] utilisé comme catalyseur de transfert de phase, les mêmes adduits de Michael ont été isolés avec des bons rendements (64-93%) (Schéma 10).

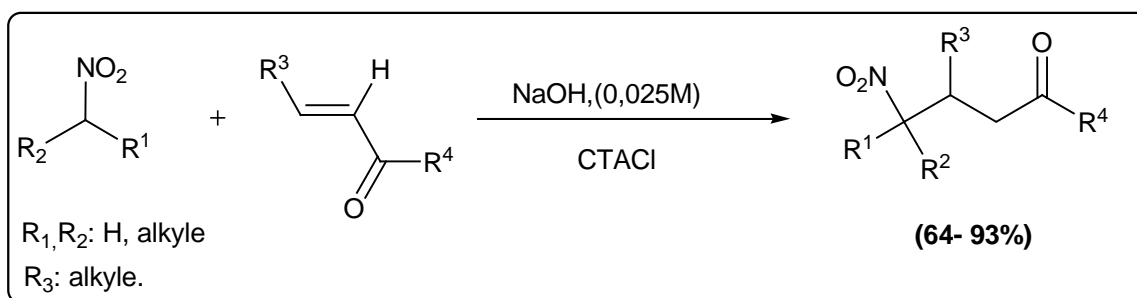


Schéma 10

Compte tenu des résultats encourageants obtenus suite au couplage des nitroalcane aliphatiques sur des cétones α,β -insaturées, Ballini et coll. [37] ont généralisé cette procédure aux dérivés nitrés cycliques fonctionnels. En effet l'addition conjuguée de nitrocyclohexanone sur la méthylvinylcétone conduit après chauffage à 80°C au nitroacide correspondant (schéma 11).

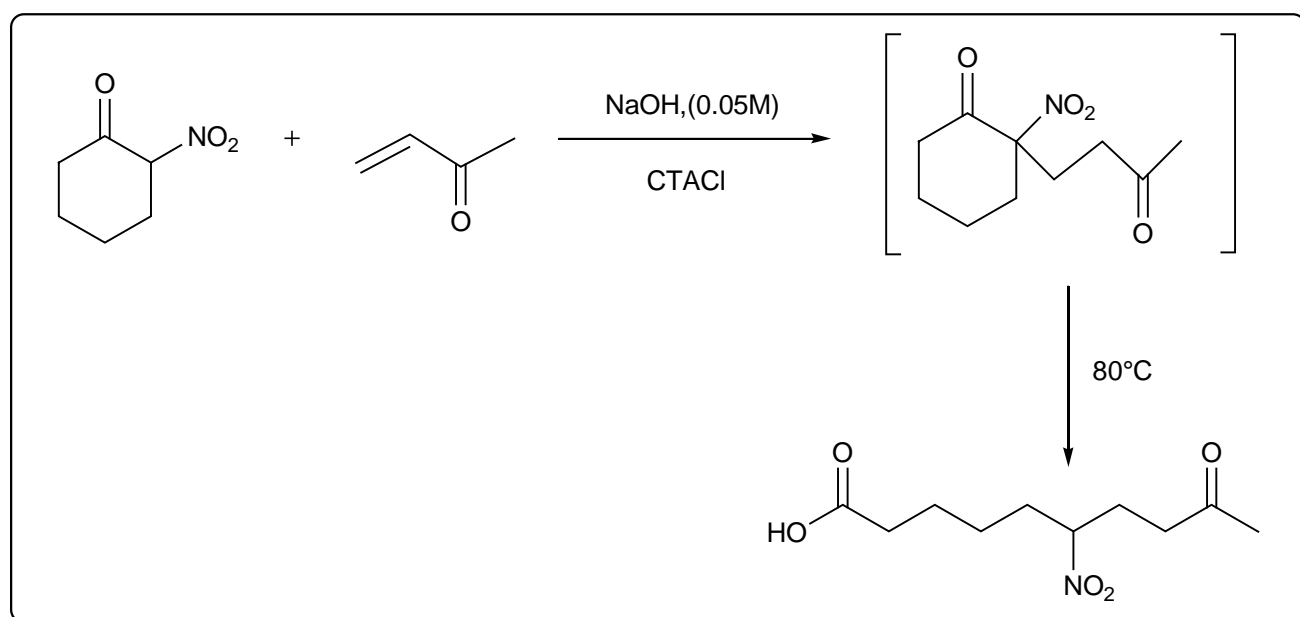


Schéma 11

En effet, cette réaction d'addition conjuguée n'a cessé d'attirer l'attention des spécialistes. Cependant en 1994, Kadas et coll. [38] ont mis au point la synthèse des cétones bicycliques nitrées, en condensant la 5-nitropentan-2-one sur la cyclopent-2-énone

fonctionnelle, en présence de tertibutylate de potassium ($t\text{BuOK}$) dans le tertibutanol ($t\text{BuOH}$) à reflux pendant 6 heures (schéma 12).

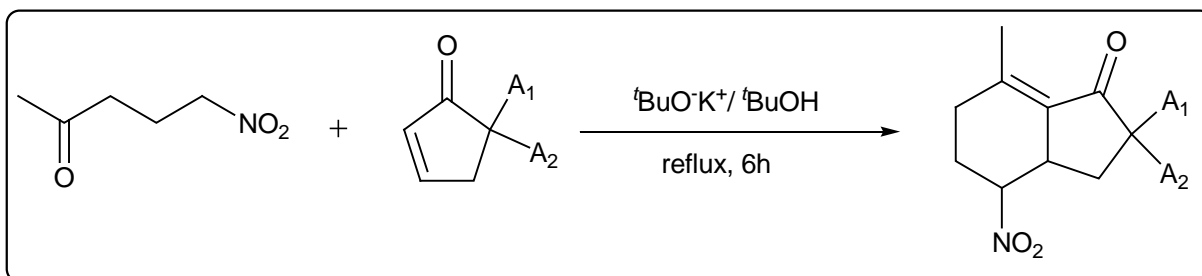


Schéma 12

Récemment, Ballini et coll. [39-41] ont mentionné que le couplage de divers nitroalcanes avec le *trans*-4-oxo-2-pentanoate de méthyle en présence de DBU dans le THF conduit à un intermédiaire nitré qui se stabilise par élimination d'une molécule d'acide nitreux pour conduire à l' α -alkylidène γ -cétoester correspondant (schéma 13).

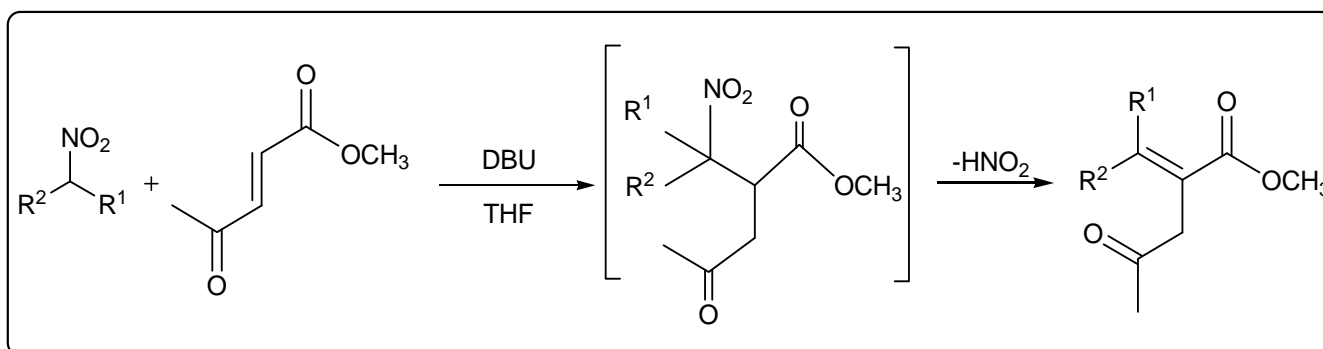


Schéma 13

II-2- Réaction de substitution nucléophile d'acétates allyliques acycliques par les nitroalcanes

En plus des réactions d'additions conjuguées, la préparation des dérivés nitrés allyliques par réaction de condensation de divers nitroalcanes avec des acétates allyliques simples [42] ou fonctionnels [43,44] a été envisagée.

Cependant, quant il s'agit d'acétates primaires simples [42], la réaction avec les nitroalcanes s'effectue selon un mécanisme d'addition suivie d'une élimination avec ou sans réarrangement allylique (schéma 14).

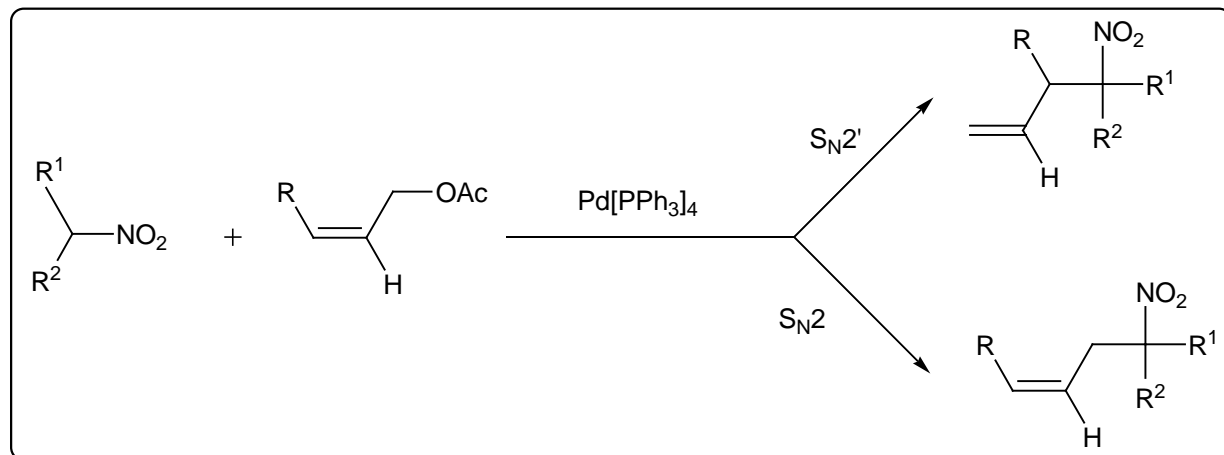


Schéma 14

En 2000, Amri et coll. [43] ont montré que les systèmes acryliques α -acétoxyalkylés sont des précurseurs très efficaces pour l'obtention, d'une manière univoque, de produits de substitution allyliques S_N2' . Dans cette optique, nous citons

. Le cas des cétones α,β -insaturées α -acétoxyalkylées :

En opérant dans le THF comme solvant, la condensation de différentes cétones vinyliques α -acétoxyalkylées sur les dérivés nitrés (1.5-2 équivalents) en utilisant un excès de solution de soude (0.6M), conduit avec des rendements satisfaisants et d'une façon stéréosélective à une série de cétones α,β -insaturées- γ -nitrées [43a] (schéma 15).

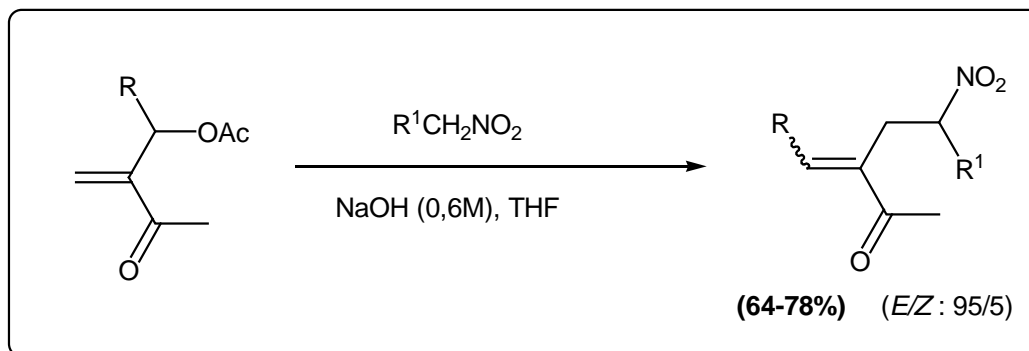


Schéma 15

. *Le cas d'esters et des nitriles α,β -insaturés α -acétoxyalkylés :*

L'addition conjuguée de nitroalcanes sur les esters et les nitriles α,β -insaturés, exige un excès du dérivé nitré (4 équivalents) en présence de soude aqueuse (NaOH 0.45 M) dans le THF pour aboutir sélectivement aux 2-alkylidènes-1,4-nitronitriles et 1,4-nitroesters tout en gardant un rendement élevé [43b] (Schéma 16).

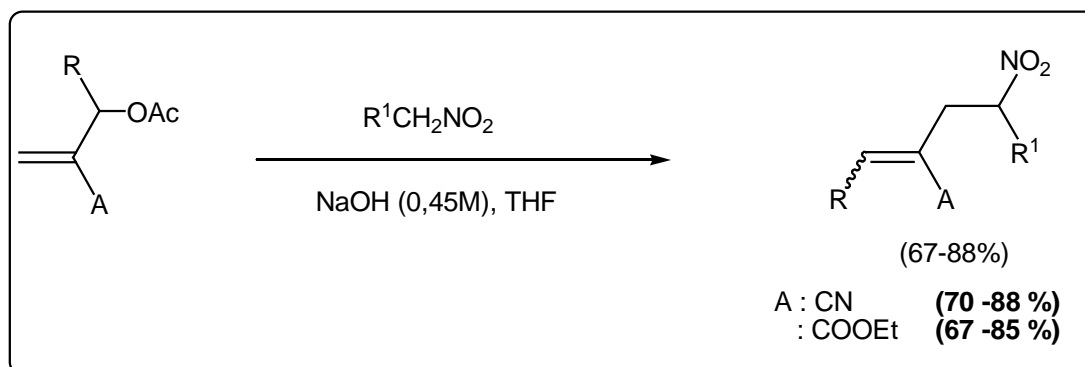


Schéma 16

La substitution d'un atome de brome par un sel de nitroalcane a été réalisée avec succès dans une récente publication du Ballini et coll.[44]. La succession des plusieurs étapes réactionnelles a permis de parvenir à une famille d' α -méthylène- γ -butyrolactones (schéma17).

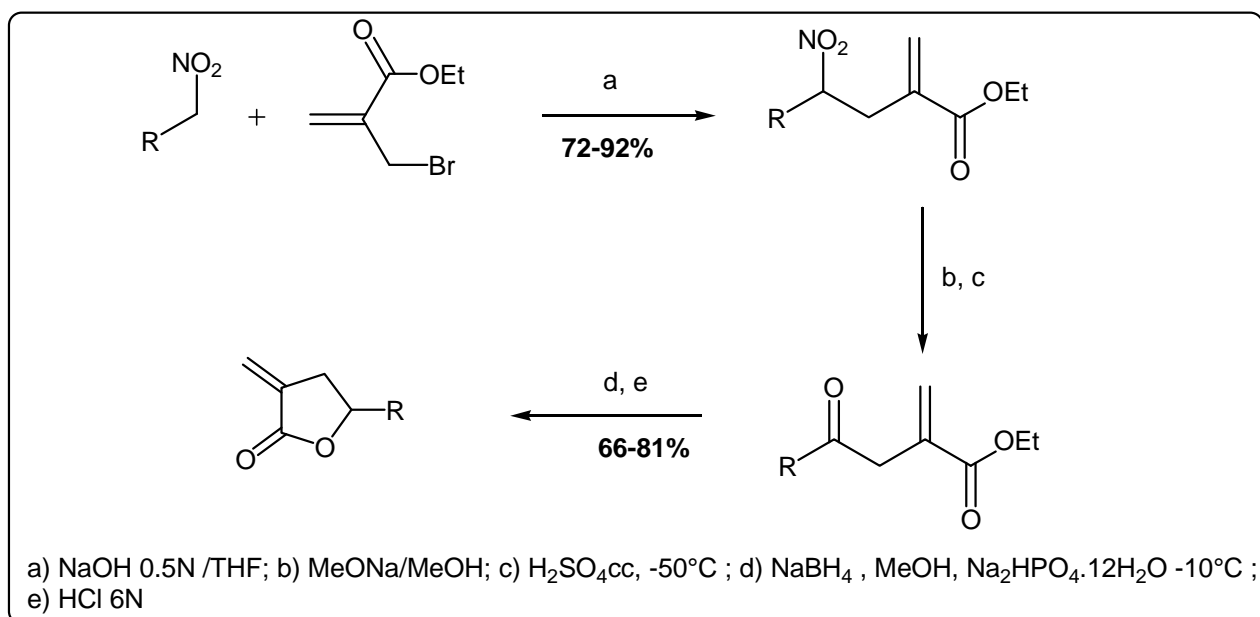
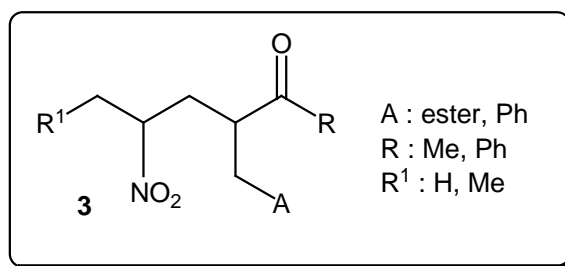


Schéma 17

III- SYNTHÈSE DE γ -NITROCÉTONES α -FONCTIONNELLES

Etant donné l'utilité des intermédiaires nitrés en synthèse organique et leur utilisation dans plusieurs applications synthétiques, nous avons envisagé de compléter cette famille de composés nitrés fonctionnels par la synthèse d'une nouvelle série de nitrocétones **3**.



III-1- Addition-1,4 de nitroalcane sur des cétones vinyliques α -fonctionnelles

Dans le but de préserver la fonction ester des dérivés **2**, nous avons travaillé dans des conditions modérées. En effet, l'étude de la réactivité du nitroéthane (2.5 équivalents) sur le cétone **2b** conduit au produit d'addition conjuguée **3b** (schéma 18).

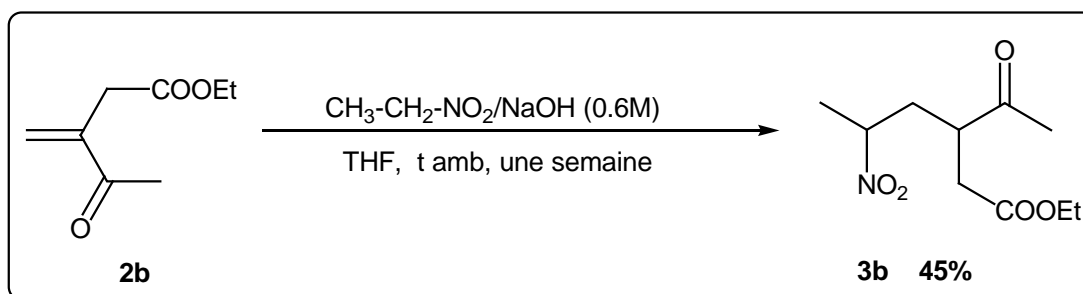


Schéma 18

Cette méthode se heurte, cependant à des problèmes d'ordre cinétique en plus de la présence de produits secondaires.

Afin de résoudre ces problèmes, nous avons essayé de former le carbanion en faisant réagir le nitroalcane avec la triéthylamine Et_3N , puis additionner la cétone allylique **2b** dans une seconde étape. Par ailleurs, l'utilisation d'un grand excès de triéthylamine Et_3N (2 à 5 équivalents) s'avère nécessaire pour assurer l'épuisement total du substrat (schéma 19).

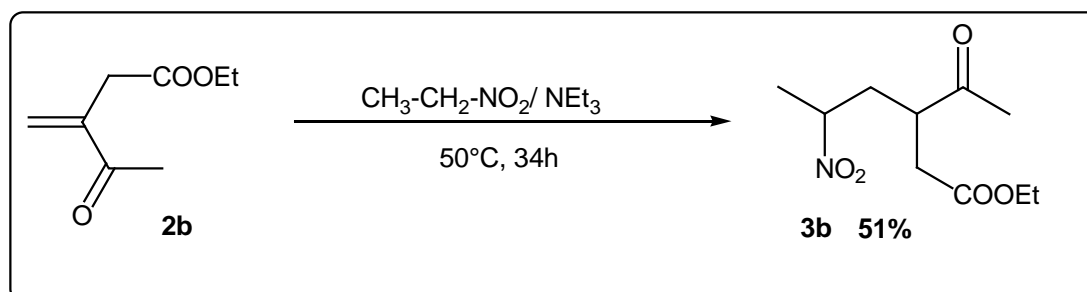


Schéma 19

Il est à signaler que si nous avons pu contourner le problème cinétique, la formation d'un mélange de produits secondaires n'a pas été résolue. Ce qui nous a amenés à essayer une base plus forte.

Ainsi, en travaillant dans le THF anhydre et en utilisant un mélange équimolaire de nitroalcane et de méthylate de sodium, on obtient après addition lente de la cétone vinylique **2a**, exclusivement le produit d'addition conjuguée **3a** [45] pur avec des rendements acceptables (schéma 20).

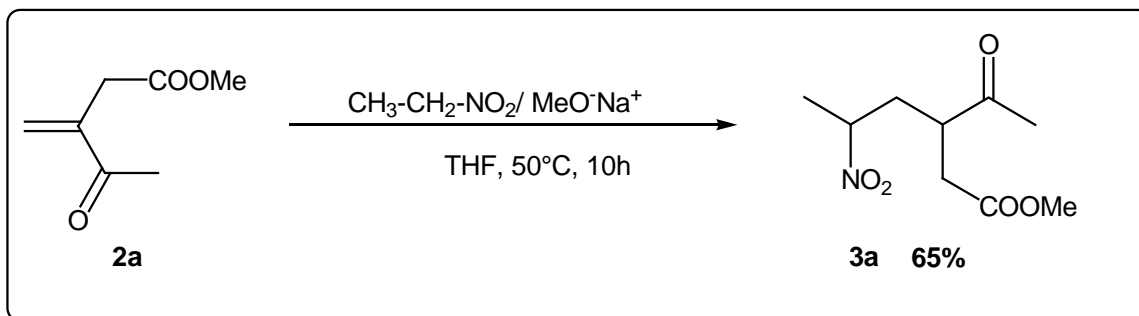


Schéma 20

Quant au mécanisme réactionnel, il est clair que la réaction s'effectue *via* une addition conjuguée du sel de nitroalcane (schéma 21).

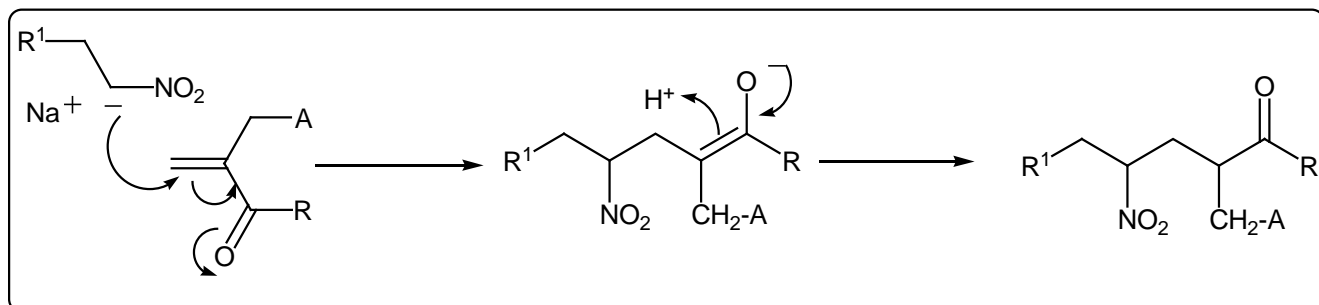


Schéma 21

Les différents résultats obtenus lors de l'addition-1,4 des nitroalcane sur les cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles **2** sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Synthèse de γ -nitrocétones α -fonctionnelles 3.

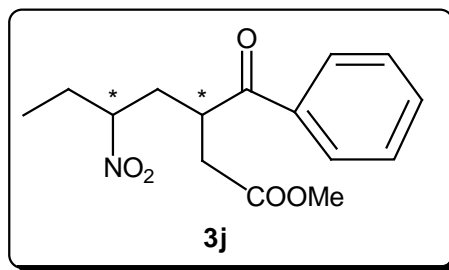
3	R	A	R ₁	MeONa équiv	Nitroalcane équiv	Temps (h)	Rdt (%)*
3a	CH ₃	COOMe	H	2.5	2.5	10	65
3b	CH ₃	COOEt	H	2.5	2.5	12	62
3c	CH ₃	CH ₂ COOEt	H	2.5	2.5	13	61
3d	CH ₃	Ph	H	3.5	3.5	8	76
3e	Ph	COOMe	H	4	4	12	68
3f	CH ₃	COOMe	CH ₃	2.5	2.5	12	61
3g	CH ₃	COOEt	CH ₃	2.5	2.5	12	62
3h	CH ₃	CH ₂ COOEt	CH ₃	2.5	2.5	15	61
3i	CH ₃	Ph	CH ₃	3.5	3.5	10	76
3j	Ph	COOMe	CH ₃	4	4	13	70

- les produits sont obtenus sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères

Les diverses réactions d'addition conjuguée sont suivies et contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM).

Nous détaillons à titre indicatif, dans ce qui suit les données RMN du proton et du carbone ¹³C d'un exemple représentatif de ces γ -nitrocétones (Figure 1).

La présence de deux carbones asymétriques donne lieu théoriquement à quatre stéréoisomères [R/S ; R/R ; S/R ; S/S], seuls les deux diastéréoisomères sont perceptibles dans notre spectre RMN .



Le spectre RMN du proton du produit **3j** est caractérisé par les signaux suivants :

- Un multiplet centré à 7.74-7.96 ppm attribué aux 5 protons aromatiques du groupement phényle des deux formes diastéréoisomères.
- Deux multiplets centrés à 4.53 et 4.29 ppm correspondant aux protons nitrés des deux formes diastéréoisomères.
- Un multiplet centré à 3.84 ppm relatif aux protons (CHCO) des deux formes diastéréoisomères.
- Deux singulets centrés à 3.63 et 3.62 caractérisant les 3 protons (CH₃O) des deux formes diastéréoisomères.
- Un système AB dédoublé allant de 2.60 à 2.95 ppm relatif aux protons (CH₂CH) de deux formes diastéréoisomères ($J_{AB} = 6.8$ Hz, $J_{A-H} = 8.8$ Hz, $J_{B-H} = 5.1$ Hz).
- Un multiplet allant de 1.91 à 2.44 ppm attribuables aux protons (CH₂COO) et des deux formes diastéréoisomères.
- Un multiplet centré à 1.81 ppm correspondant aux 2 protons (CH₂CH₃) de deux formes diastéréoisomères.
- 2 triplets centrés à 0.91 ppm correspondant aux 3 protons (CH₂CH₃) de deux formes diastéréoisomères ($J = 7.71$ Hz).

L'existence de deux diastéréoisomères est vérifiée par analyse du spectre RMN ¹³C. En effet, on a constaté le dédoublement de la plus part des pics, pour argumenter nos constatations, nous relevons sur le spectre RMN du ¹³C du composé **3j** les signaux suivants :

- 2 signaux à 10.0 et 10.1 ppm.
- 2 signaux à 27.6 et 27.7 ppm.
- 2 signaux à 34.7 et 34.74 ppm.
- 2 signaux à 37.4 et 37.41 ppm.
- 2 signaux à 39.0 et 39.1 ppm.

- 2 signaux à 51.9 et 52.0 ppm.
- 2 signaux à 87.4 et 88.2 ppm.
- 2 signaux à 128.5 et 128.9 ppm.
- 2 signaux à 133.6 et 133.8 ppm.
- 2 signaux à 135.3 et 135.9 ppm.
- 2 signaux à 171.2 et 171.8 ppm.
- 2 signaux à 200.5 et 201.2 ppm.

Il est à noter que la chromatographie sur colonne s'avère inadéquate pour une éventuelle séparation des deux diastéréoisomères de ce mélange.

L'aptitude qu'a le groupement nitré à se transformer en d'autres fonctions : amines, hydroxylamines et oximes [46], nous a encouragé d'envisager la transformation des dérivés nitrés obtenus précédemment en composés carbonylés. Cette possibilité fera l'objet de la troisième partie de notre travail.

B-SYNTHESE DE 1,4-DICETONES FONCTIONNELLES 4

I- INTRODUCTION

Les γ -dicétones sont connues comme des intermédiaires importants en synthèse organique et ont été judicieusement utilisés soit dans la préparation de précurseurs de composés à activités biologiques, soit dans la synthèse de produits ayant des propriétés antivirales tels que les cyclopenténones et des hétérocycles oxygénés [58].

Vu leur utilité, nous avons pensé enrichir la famille des 1,4-dicétones simples par la synthèse d'une nouvelle série de 1,4-dicétones fonctionnelles.

Dans une première étape, nous rappelons brièvement les principales méthodes de leurs préparations décrites dans la littérature.

II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Dès 1894, Nef et coll. [47] se sont particulièrement intéressés à la synthèse de 1,4-dicétones à partir des intermédiaires nitrés. Ils ont montré que le traitement des dérivés nitrés par le méthylate de sodium dans le méthanol à température ambiante suivie de l'addition d'une solution de H_2SO_4 concentrée à basse température, conduit après hydrolyse à son homologue carbonylé correspondant (schéma 22).

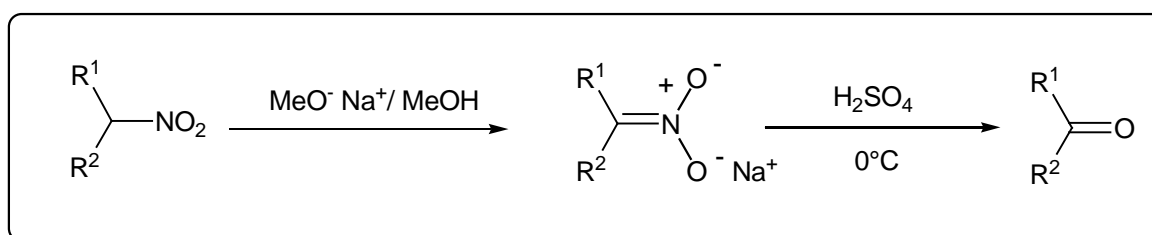


Schéma 22

La conversion de l'intermédiaire nitré en son homologue carbonylé, connue pour son utilité synthétique considérable, peut être obtenue en milieu basique en présence d'oxydants variés tels que le permanganate de potassium (KMnO_4) [48], le peroxyde de terbutyle [49] ou

l'acide métaiodoperbenzoïque [50]. Leur utilité reste cependant limitée étant donné que ces molécules carbonylées sont relativement sensibles, ce qui entraîne leur polymérisation.

Mc Murry et coll. [51], ont montré que l'emploi de l'ozone comme agent oxydant en milieu basique, permet l'obtention du même produit carbonylé avec des rendements acceptables (schéma 23).

Cette même équipe [52, 53], a utilisé efficacement le trichlorure de titane (TiCl_3) dans la conversion des divers composés nitrés simples ou fonctionnels en leurs homologues cétoniques.

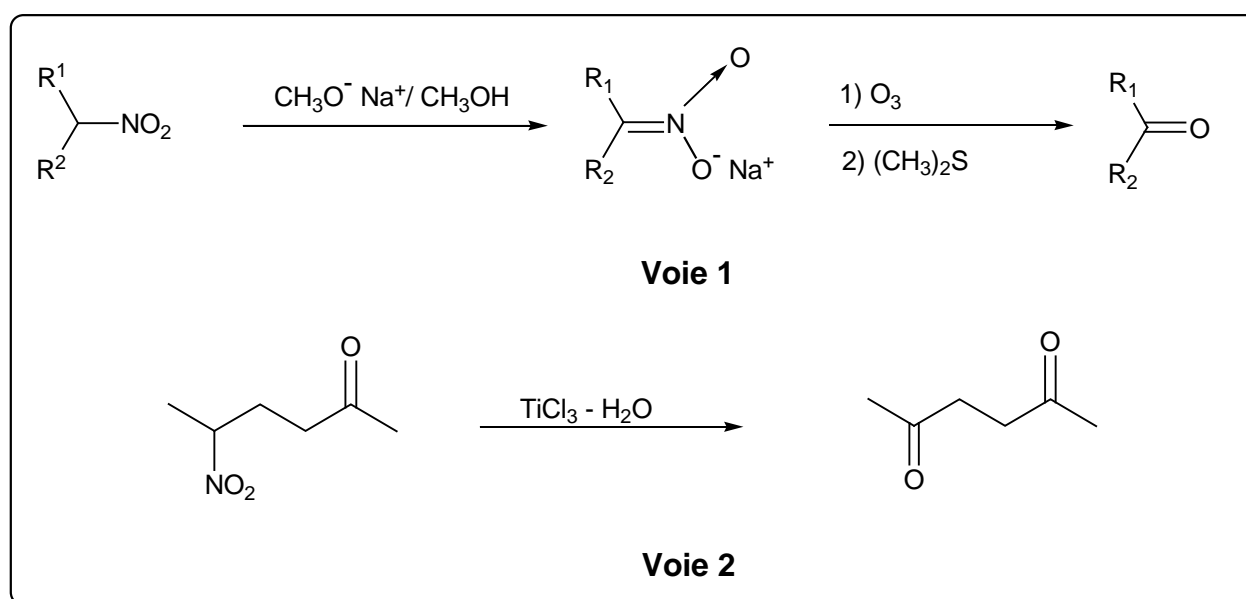


Schéma 23

Par ailleurs, Bartlett et coll. [54] ont mentionné que la conversion des dérivés nitrés en composés carbonylés en milieu basique, nécessite le passage par un intermédiaire nitronate, dont sa transformation en son homologue carbonylé fait intervenir un catalyseur à base de Molybdène (schéma 24).

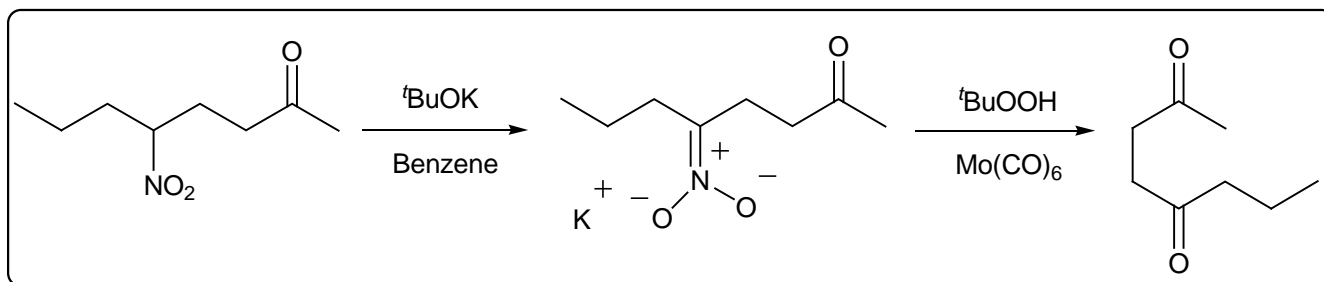


Schéma 24

Les 1,4-dicétones ont un intérêt considérable dans la synthèse de produits à propriétés biologiques, tels que les prostaglandines [55], les dérivés du jasmin [55] et la méthylénomycine B [55]. La synthèse des cyclopenténones demande préalablement la préparation des composés 1,4-dicarbonylés acycliques. En effet, Mikolajczyk et coll. [55] ont développé une nouvelle méthode de synthèse des 1,4-dicétones à partir des dérivés 1,3-dicarbonylés en présence de α -thiométhyle-éthanephosphonate *via* la réaction de Wittig-Horner (schéma 25).

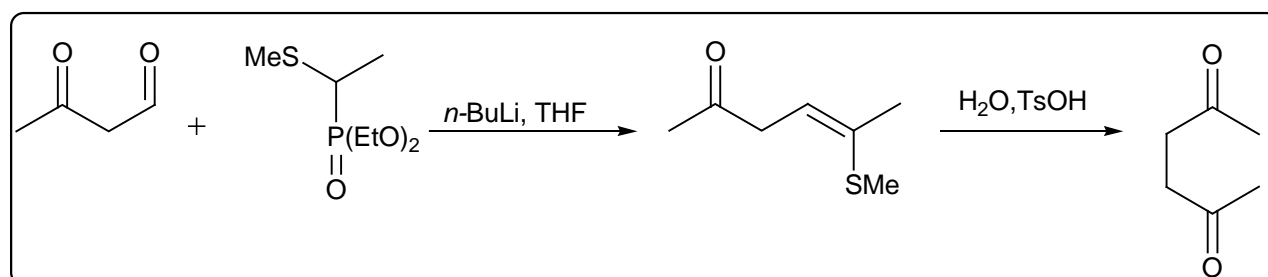


Schéma 25

De leur côté, Villarrasa et coll. [56] ont catalysé la réaction de Nef par des complexes d'étain Sn(SPh)₃⁻ ou Sn(C₄H₄O₆)₂²⁻ (schéma 26).

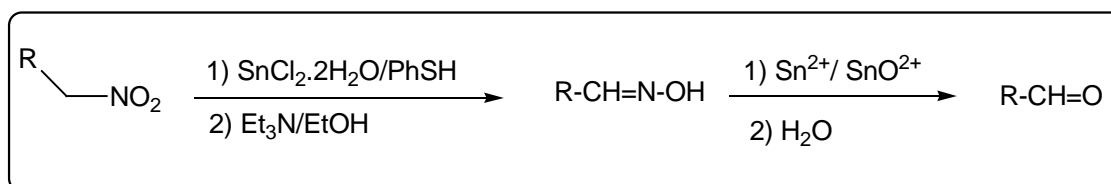


Schéma 26

L'importance des 1,4-dicétones a été largement mentionnée dans les travaux de Ballini et de son équipe [57-59] qui se sont intéressés à l'étude leur réactivité électrophile.

Ainsi en 1987 [57], ils ont préparé des γ -nitrocétones *via* l'addition de nitroalcane sur des cétones α,β -insaturées, en présence d'alumine basique, suivie d'une oxydation « *in situ* » à l'eau oxygénée (30 %) dans le méthanol à 0°C (schéma 27).

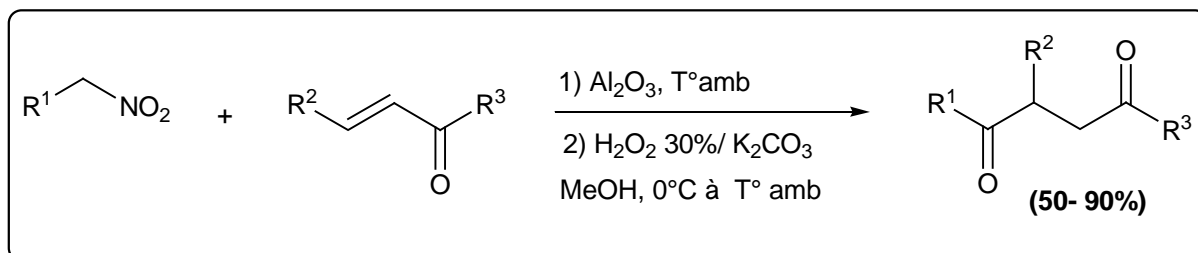


Schéma 27

Dans un récent travail, cette même équipe [60] a utilisé avec succès le DBU dans la réaction de Nef en vue de transformer les dérivés nitrés en leurs homologues carbonylés avec des bons rendements (54- 80%) (Schéma 28).

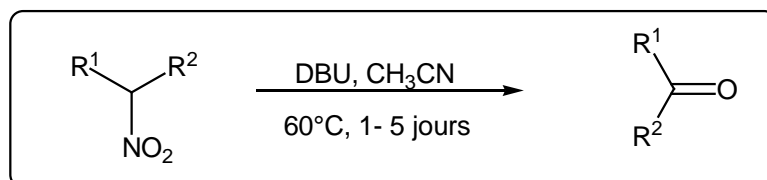
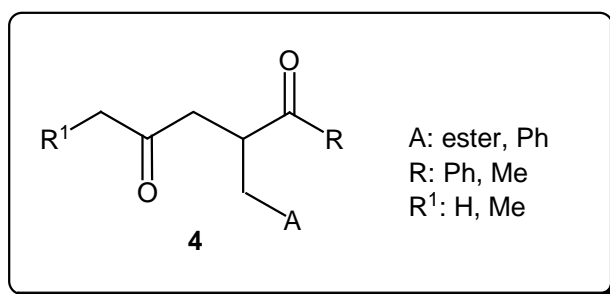


Schéma 28

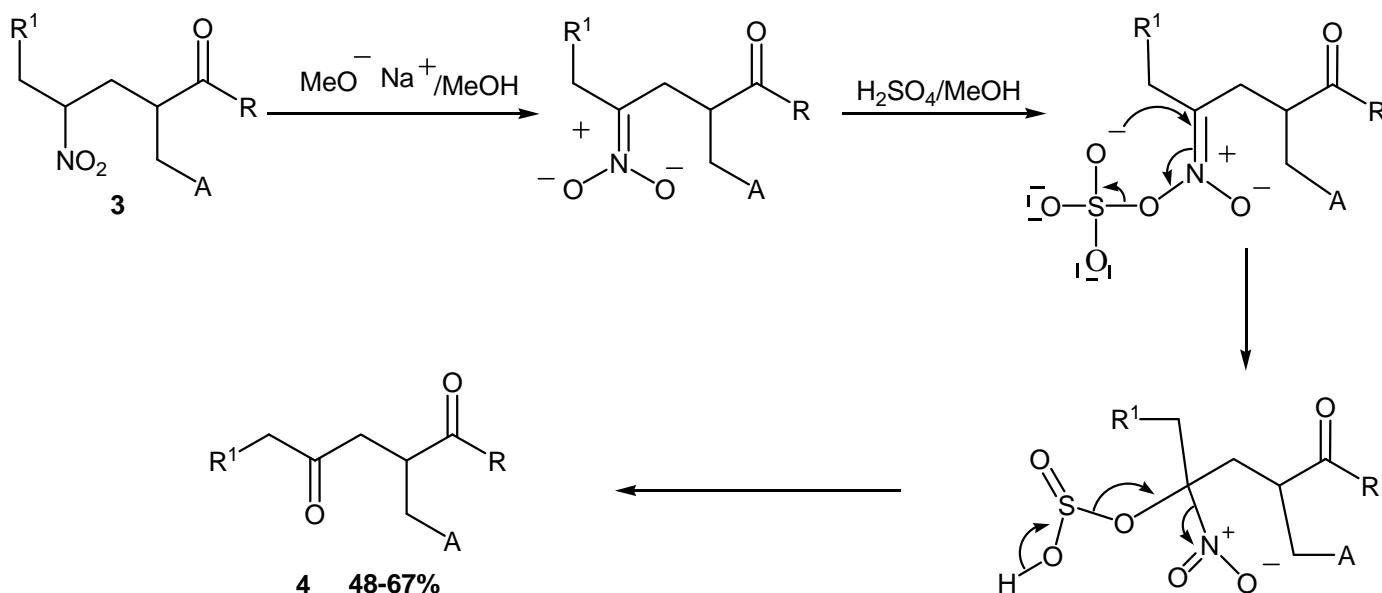
III- CONVERSION DE γ -NITROCÉTONES EN 1,4-DICÉTONES

A travers cette étude bibliographique exhaustive, nous constatons l'intérêt accru de ces composés dicétoniques, ce qui nous a encouragé à apporter une illustration supplémentaire de ce type de composés par la synthèse de 1,4-dicétones α -fonctionnelles de type 4.



La conversion de nitroesters [43b], de nitronitriles [43b] et de nitrocétones [43a] α,β -insaturées acycliques en milieu fortement acide a été réalisée avec succès dans notre laboratoire. À la lumière des résultats obtenus, nous avons choisi d'emprunter le même cheminement réactionnel pour généraliser cette méthode de synthèse de γ -nitrocétones α -fonctionnelles en vue de les transformer en leurs homologues 1,4-dicétones fonctionnelles.

La transformation des dérivés nitrés **3** [45] en présence de méthylate de sodium, en leurs anions nitronates correspondants est suivie par CCM. L'addition lente d'une solution concentrée d'acide sulfurique (H_2SO_4) à $-30^\circ C$, conduit après hydrolyse aux composés dicétoniques **4**, avec des bons rendements, dont le mécanisme réactionnel le plus probable est le suivant (schéma 29).



R: Me, Ph
R¹: H, Me ; A : COOR, CH₂COOMe, Ph

Schéma 29

Les résultats de cette réaction sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Synthèse de γ -dicétones fonctionnelles 4

4	R	A	R ₁	MeONa équiv	Rdt (%)
4a	CH ₃	COOMe	H	1.5	67
4b	CH ₃	CH ₂ COOMe	H	2	53
4c	CH ₃	Ph	H	2	68
4d	Ph	COOMe	H	2.5	64
4e	CH ₃	COOMe	CH ₃	2.5	63
4f	CH ₃	CH ₂ COOMe	CH ₃	2.5	48
4g	CH ₃	Ph	CH ₃	2	65
4h	Ph	COOMe	CH ₃	2.5	63

Lors de l'oxydation, des problèmes de transestérification partielle ont été observés dans le cas des composés **3 (b, c, g, h)**, ce qui a nécessité l'utilisation de 2 à 2.5 équivalents de méthylate de sodium pour assurer une transestérification totale (schéma 30).

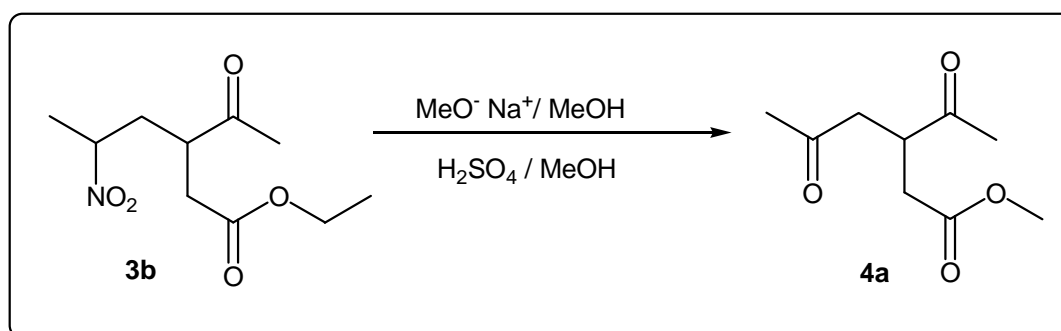


Schéma 30

L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit **4c** donne les indications ci-dessous.

Le spectre RMN ^1H montre les pics suivants :

- Un singulet à 2.03 ppm qui représente les protons (CH_3CO).
- Un multiplet centré à 3.21 ppm caractérisant le proton (CH).
- Un système AB dédoublé de 2.47 à 2.81 ppm attribuable aux deux protons (CH_2CO) ($J_{\text{AB}}= 13.6$ Hz, $J_{\text{A-H}}= 8.4$ Hz, $J_{\text{B-H}}= 6.6$ Hz).
- Un singulet à 1.97 ppm relatif aux protons(CH_3CO).
- Un système AB dédoublé allant de 2.11 à 2.89 ppm correspondant aux protons (CH_2COO) ($J_{\text{AB}}= 18$ Hz, $J_{\text{A-H}}= 9.9$ Hz, $J_{\text{B-H}}= 3.6$ Hz).
- Un multiplet de 7.04- 7.23 ppm indiquant les protons aromatiques.

Le spectre RMN ^{13}C du composé **4c** présente les signaux suivants :

- Un signal à 30.2 ppm.
- Un signal à 29.6 ppm.
- Un signal à 37.4 ppm.
- un signal à 44.8 ppm.
- un signal à 48.5 ppm.
- un signal à 126.8.
- Deux signaux à 128.2 ppm.
- Deux signaux à 128.8 ppm.
- Un signal à 138.4 ppm.
- Deux signaux attribuables aux deux carbonyles centré à 211.1 et 207.0 ppm.

Dans cette partie de ce chapitre, nous avons montré dans un premier temps que le carbone en position β des cétones acryliques α -fonctionnelles **2** a un caractère électrophile assez marqué. Il a pu être le siège d'attaque nucléophile tel que celle des sels des nitroalcane pour conduire aux adduits de Michael **3** correspondants.

Cette nouvelle famille de dérivés nitrés a été utilisée efficacement dans la préparation d'une nouvelle série de composés dicétoniques **4** avec de bons rendements.

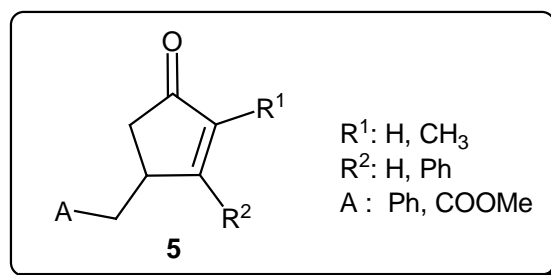
PARTIE C

SYNTHÈSE DE CYCLOPENTÉNONES FONCTIONNELLES 5

I- INTRODUCTION

Les Cyclopenténones constituent à nos jours quelques charpentes de bases responsables du pouvoir antibiotique d'une large variété de produits biologiquement actifs tels que la méthylénomycine B, la penténomycine et certaines prostaglandines [62].

Dans le cadre d'étudier la réactivité des 1,4-dicétones fonctionnelles, nous proposons dans cette partie une nouvelle voie d'accès à une famille de cyclopenténones fonctionnelles **5**.



II- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Les cyclénones sont des composés très recherchés en synthèse organique. En effet, ces dérivés présentent un domaine d'application très vaste, notamment dans la lutte contre le ravage permanent des maladies cancéreuses, virales,...

Dans la littérature, plusieurs voies d'accès à cette famille de composés cyclaniques ont été décrites. Nous citons dans ce qui suit les travaux de quelques auteurs.

Les allethrolones et les cis-cinérolones sont des composés classés dans la famille des hydroxycyclopenténones, très répandues dans la nature. En 1974, Schlessinger et coll. [61], ont montré que ceux-ci peuvent être isolés, en condensant la thiométhylacétone avec un sulfoxyde en présence d'un iodure allylique. Le 1,4-oxoaldhéhyde obtenu conduit au réthrolone après cyclisation intramoléculaire en présence de tertbutylate de potassium (schéma 31).

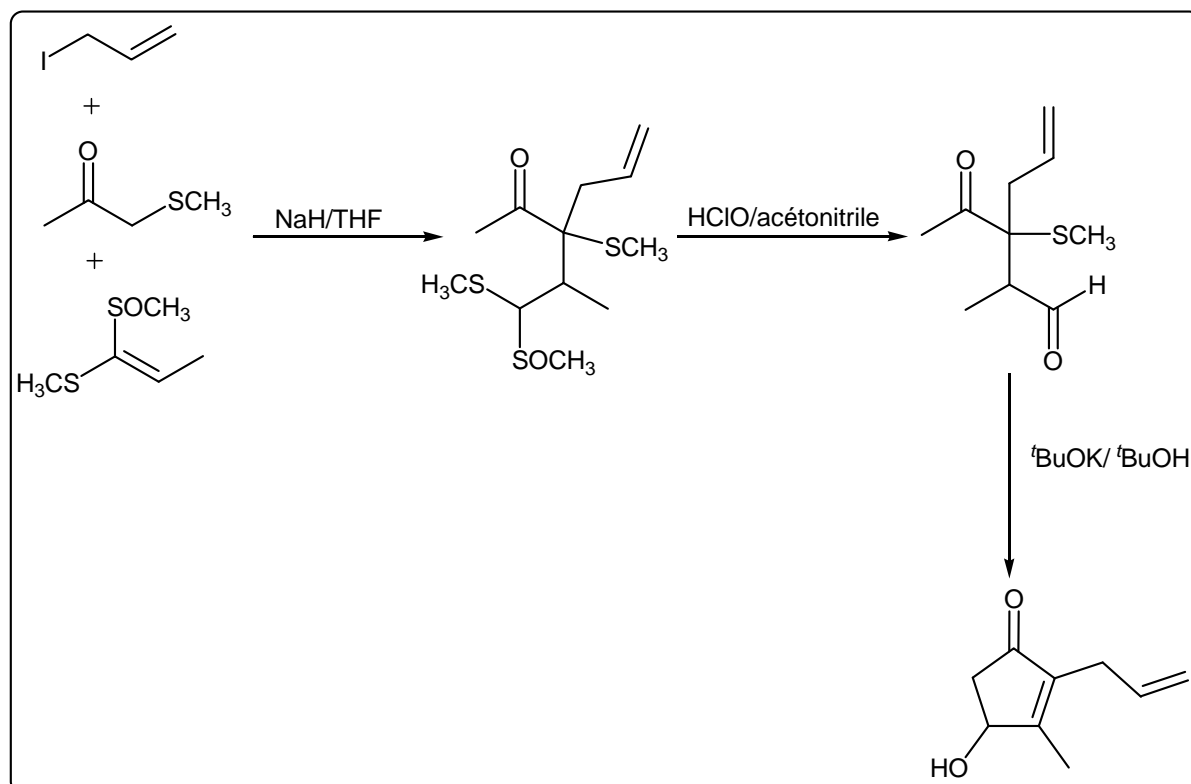


Schéma 31

Des tentatives de synthèse de la méthylénomycine B, réalisées par Mikolajczyk et coll. [55], [62], ont permis de montrer que la simple cyclisation des γ -dicétones, en milieu basique conduit aux cyclopenténones correspondantes, lesquelles sont converties en plusieurs étapes réactionnels, aux cyclénones recherchés (schéma 32).

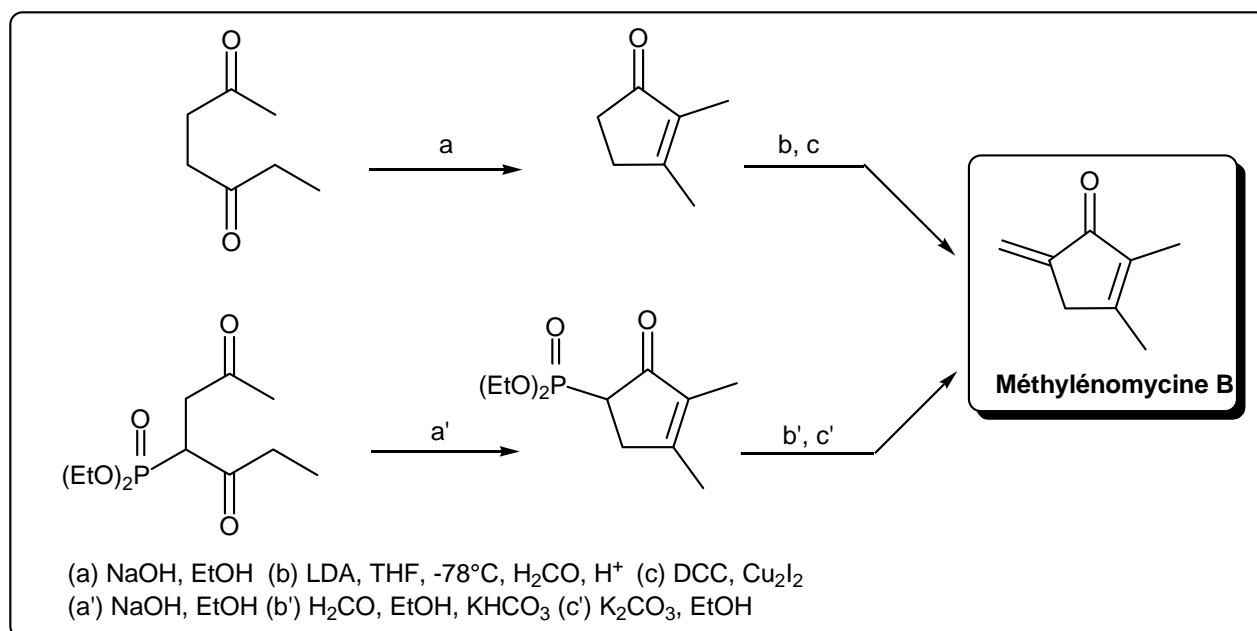


Schéma 32

En 1984, Pohmakotr et coll. [63] ont préparé la 5-méthylène cyclopent-2-én-1-one à partir d'hydroxysulfoxydes en présence de 3 équivalents d'amidure de diisopropyllithium (LDA) dans le THF, suivie d'une cyclisation intramoléculaire (schéma 33).

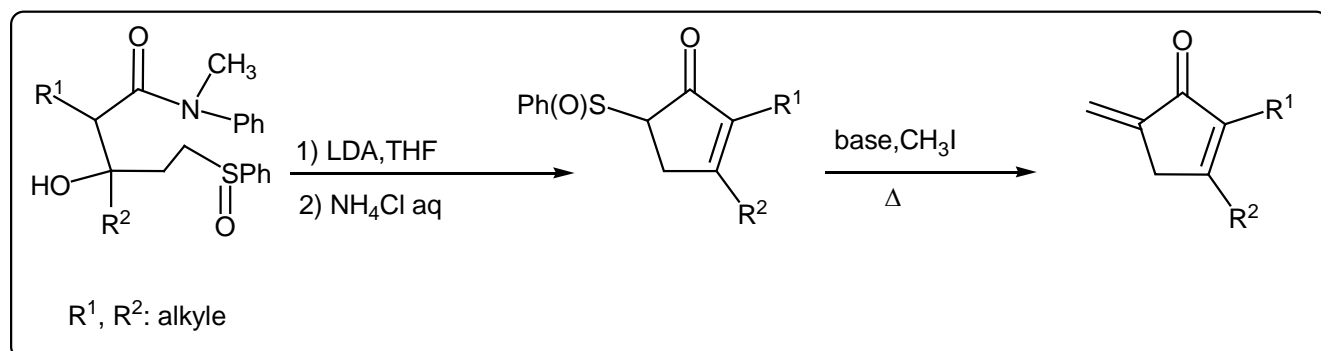


Schéma 33

L'acétoacétate de méthyle a été également utilisé comme précurseur de squelette cyclopenténique comme l'ont démontré Welch et coll. [64] dans la synthèse en plusieurs étapes de l'allylrethron (schéma 34)

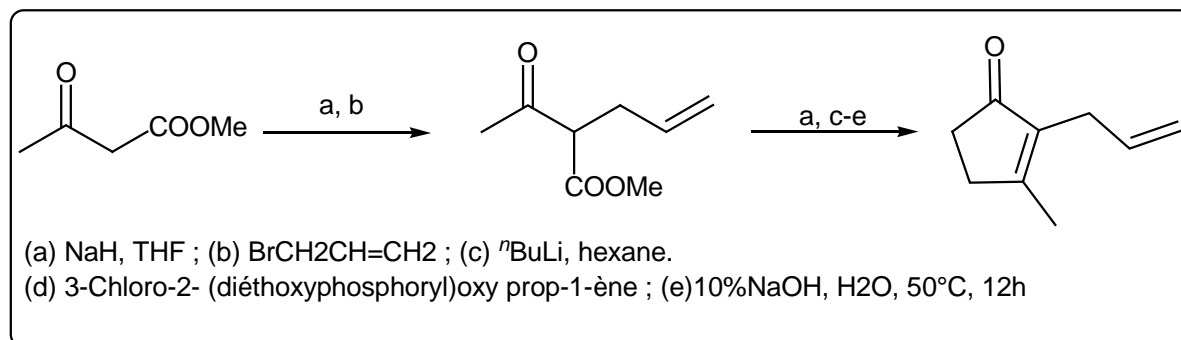


Schéma 34

Ballini et coll. [65], ont montré un intérêt particulier à la synthèse des allylrethrones. Cependant, ils ont proposé deux voies de synthèse de ce composé à partir de la condensation d'un nitroalcane sur la méthylvinylcétone (MVC) en milieu basique (schéma 35).

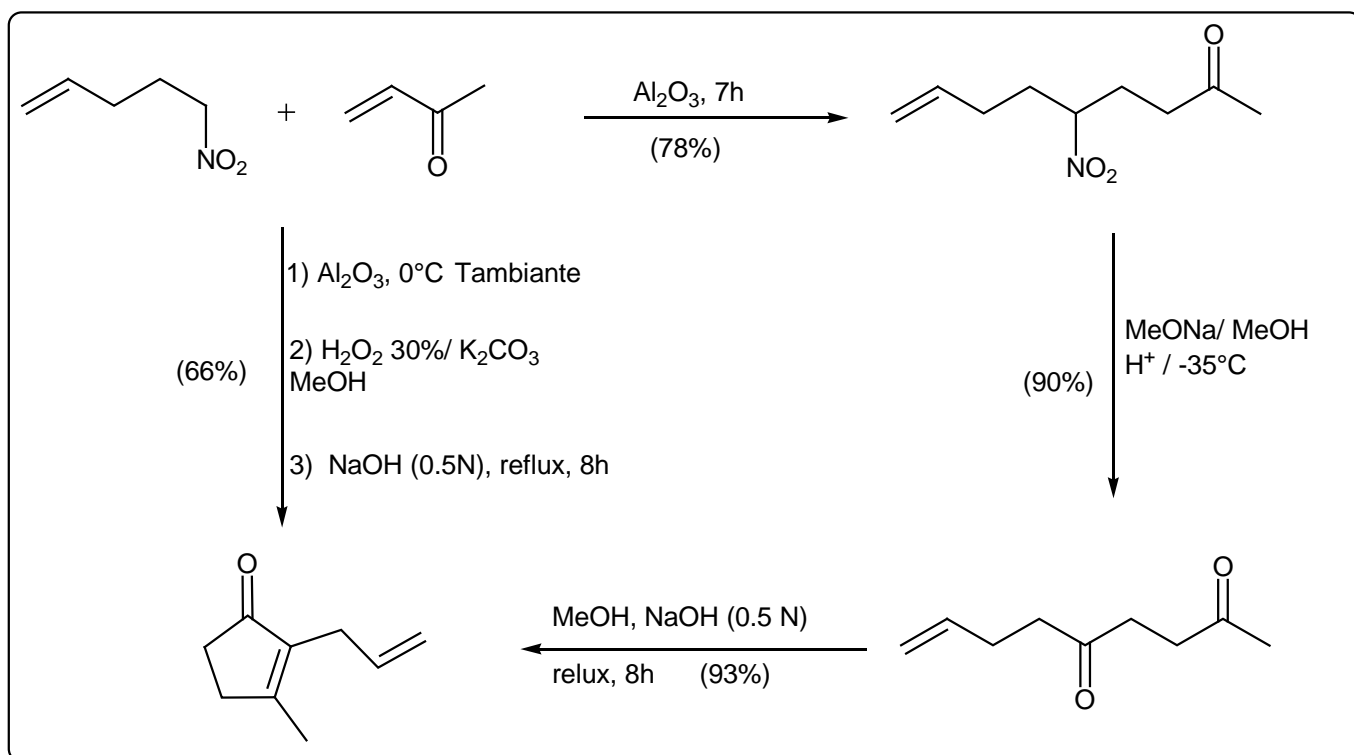


Schéma 35

Récemment, Mikolajczyk et coll. [66], ont développé une nouvelle méthodologie de synthèse de cycloalkénones, à partir des bis- β -cétophosponates qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique (schéma 36).

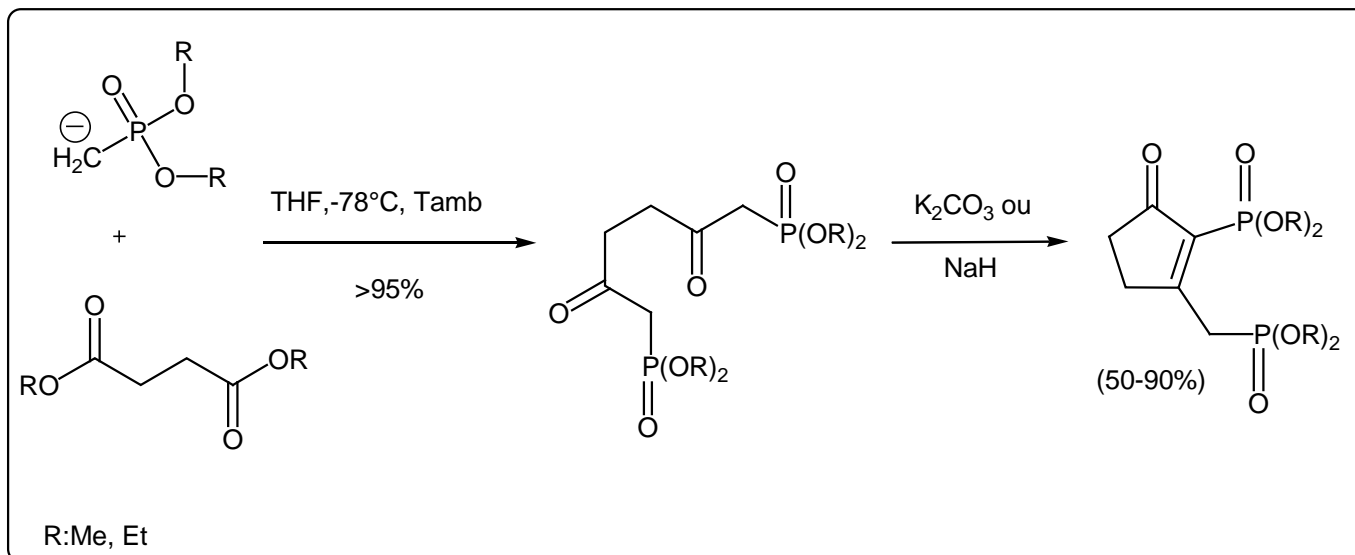


Schéma 36

III- SYNTHÈSE DES CYCLOPENTÉNONES FONCTIONNELLES : TRAVAUX PERSONNELS

Dans le but de valoriser nos composés dicétoniques, nous montrons qu'en procédant par une cyclisation des 1,4-dicétones **4**, en présence d'une base faible telle que K_2CO_3 sec dans le méthanol à reflux, la réaction conduit d'une manière univoque et régiosélective aux cyclopenténones **5**[45], avec de bons rendements, selon un mécanisme de céto-lisation suivie d'une crotonisation (schéma 37).

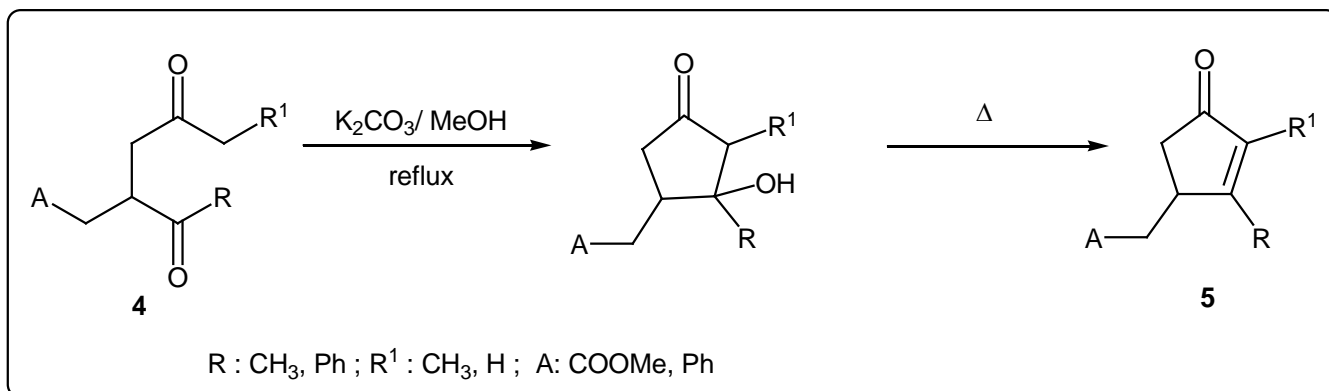


Schéma 37

Il est à noter qu'à l'exception des 1,4-dicétones **4e-h**, leurs homologues **4a-d** devraient conduire théoriquement à un mélange de deux produits cycliques **5** et **6** comme l'illustre l'exemple ci-dessous. Cette possibilité n'étant pas observée, la réaction de cyclisation intramoléculaire ne conduit dans tous les cas, qu'à la seule famille de cyclopenténone **5** (schéma 38).

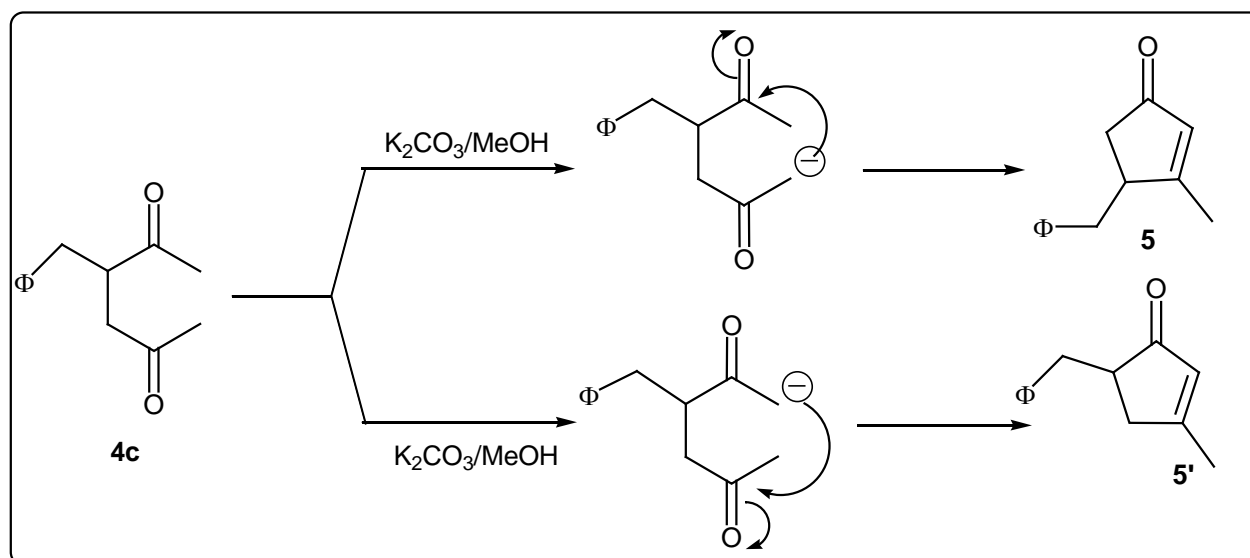


Schéma 38

Nous rapportons dans le tableau 5, les rendements relatifs aux diverses cyclopenténone ainsi préparées.

Tableau 5 : Synthèse de cyclopenténone fonctionnelles 5

5	A	R ₁	R	Temps (min)	K ₂ CO ₃ équiv	Rdt (%)
5a	Ph	H	CH ₃	90	1	72
5b	CO ₂ Me	H	Ph	75	1	70
5c	CO ₂ Me	CH ₃	CH ₃	80	1	65
5d	Ph	CH ₃	CH ₃	60	1	85
5e	CO ₂ Me	CH ₃	Ph	65	1	73

L'identification des différentes cyclénone préparées a été réalisée au moyen de la spectroscopie RMN ¹H et ¹³C.

Par ailleurs nous montrons à titre indicatif les spectres RMN ¹H et ¹³C du composé **5d**

Le spectre RMN ¹H est caractérisé par les signaux suivants :

- Un singulet centré à 1.68 ppm relatif aux protons (CH₃).
- Un singulet centré à 2.07 ppm indiquant les protons (CH₃).
- Un multiplet centré à 2.97 ppm correspondant au proton (CH).
- Un système AB dédoublé allant de 2.33 à 3.15 ppm caractérisant les deux protons (CH₂CO) ($J_{AB}=13.6\text{Hz}$, $J_{A-H}= 9.9 \text{ Hz}$, , $J_{B-H}= 4..4\text{Hz}$).
- Un multiplet centré à 2.35 ppm attribuable aux protons (CH₂Ar).
- Un multiplet à 7.13 à 7.30 ppm relatif aux protons aromatiques.
-

Le spectre RMN ¹³C montre les signaux suivants :

- Un signal à 8.0 ppm.
- Un signal à 15.4 ppm.
- Un signal à 39.4 ppm.
- Un signal à 40.2 ppm.
- Un signal à 44.3 ppm.

- Deux signaux à 126.6 ppm.
- Deux signaux à 128.6 ppm.
- Un signal à 136.9 ppm.
- Un signal à 139.5 ppm.
- Un signal à 171.8 ppm.
- Un signal à 208.2 ppm.

Conclusion

Dans cette partie de notre travail, nous avons montré que les γ -dicétones préparées dans le chapitre I sont des précurseurs très importants dans la synthèse de cyclopenténones fonctionnelles, pouvant servir de charpentes de base d'un bon nombre de produits biologiquement actifs.

APPAREILLAGE

L'avancement et l'achèvement des réactions sont contrôlés par chromatographie sur couche mince. Les structures des composés obtenus après distillation ou purification sur colonne sont identifiées par :

-RMN ^1H sur appareil JOEL C- HL 60 (60MHz) et Bruker AM 300 (300 MHz).

-RMN ^{13}C sur un appareil Bruker AM 300 (300 MHz).

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés sur des échantillons en solution dans CDCl_3 , le TMS servant comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm et les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes : s: singulet ; d: doublet ; t: triplet ; q: quadruplet ; qt: quintuplet ; m: multiplet ; dd: doublet dédoublé ; dt: doublet de triplet etc...

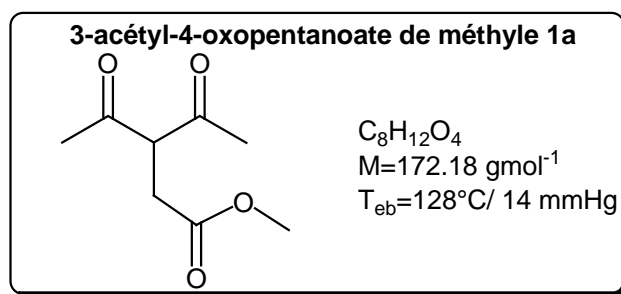
- les spectres IR ont été réalisés dans le CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 Pc à transformée de fourrier dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} dans le domaine $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1}

CHAPITRE I :
Partie expérimentale

I- Préparation de β -dicétones monosubstituées 1 (a - e)

Mode opératoire

Dans un tricol de 250 mL on introduit sous atmosphère d'azote, 100 mmol de NaH et 100 mL de THF anhydre. On refroidit le mélange à 0°C, puis on additionne 100 mmol d'acétylacétone dans 20 mL de THF anhydre. Après agitation à température ambiante pendant une heure on ajoute à 0°C 100 mmol de bromoacétate de méthyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 16 h. après refroidissement du mélange à 0°C la solution est hydrolysée à l'eau glacée, puis on l'extrait à l'éther (3x 30 mL). Après séchage de la phase organique sur MgSO₄, on évapore le solvant et on distille le résidu sous pression réduite pour isoler le 3-acétyl-4-oxopentanoate de méthyle **1a**

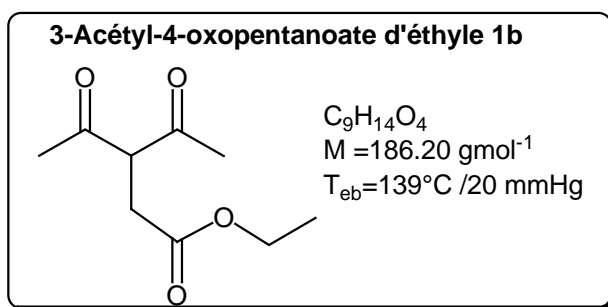


RMN ¹H (CDCl₃ / TMS)

2.30 (s, 6H, 2CH₃); 2.90 (d, 2H, $J=7$ Hz, CH₂); 3.70 (s, 3H, CH₃O); 4.16 (t, 1H, $J=7$ Hz, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃/ TMS)

29.7(2CH₃); 32.3(CH₂); 52.1(CH); 63.2(CH₃O); 171.7(COO); 202.5(2CO).

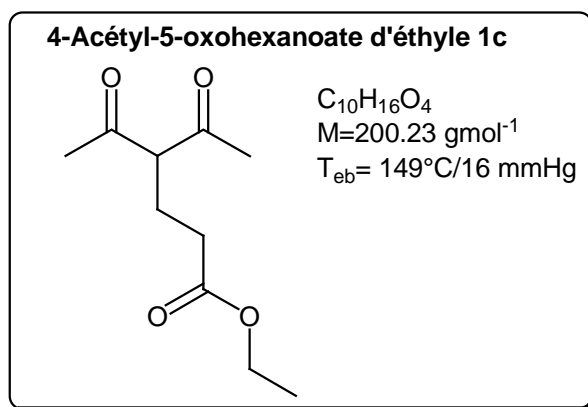


RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

1.10 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3); 2.20 (s, 6H, 2CH_3); 2.90 (d, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2CO); 3.96 – 4.33 (m, 3H, CH_2CO , CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 / TMS)

14.1(CH_3CH_2); 29.6(2CH_3); 32.6(CH_2CO); 61.2(CH_2O); 63.3(CH); 171.2(COO); 202.5(2CO).

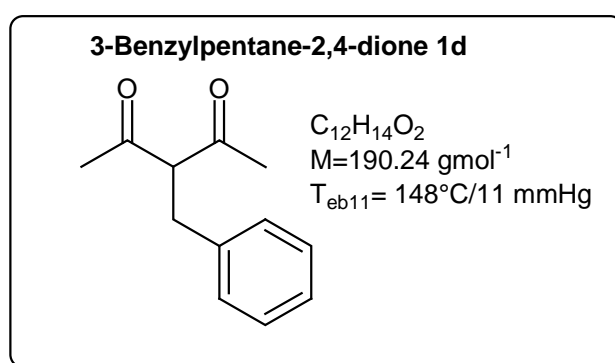


RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

1.20 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3); 2.13-2.32 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.21 (s, 6H, 2CH_3); 4.10-4.21 (m, 3H, CH, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 / TMS)

13.9(CH_3CH_2); 29.0(2CH_3); 31.3(CH_2); 34.5(CH_2CO); 60.3(CH_2O); 66.7(CH); 172.3(COO); 203.5(2CO).

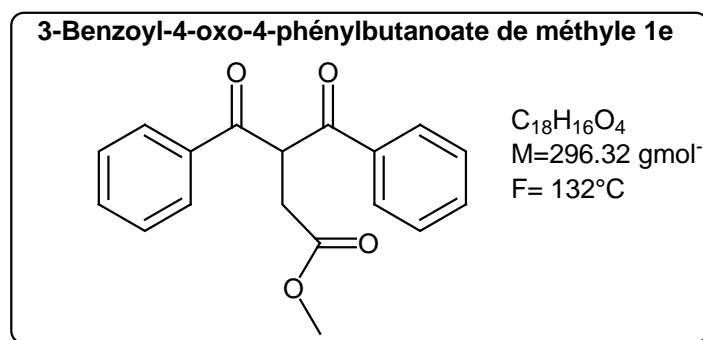


RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

2.06 (s, 6H, 2CH_3); 3.13 (d, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2); 4.00 (t, 1H, $J = 7$ Hz, CH); 7.20 (s, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

29.7(2CH_3); 32.9(CH_2); 69.8(CH); 128.7; 128.6; 127.1; 127.4; 126.3(**Ar**); 203.5(2CO).



RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

3.06 (d, 2H, $J=7 \text{ Hz}$, CH_2); 3.63 (s, 3H, CH_3O); 5.75 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$, CH); 7.16-8.06 (2m, 10H, 2**Ar**).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

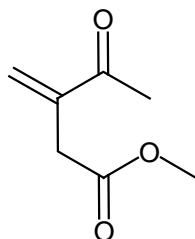
33.3(CH_2); 52.25; 52.4(CH , CH_3O); 128.8; 129.0; 133.8; 135.5(2**Ar**); 171.8(COO); 195.2(2CO).

II- Préparation des cétones acryliques α - fonctionnelles 2 (a-e)

Mode opératoire

On additionne à un mélange de 20 mmol de β -dicétone monosubstituée **1b** et 4 mL de formaldéhyde aqueux (30%), à température ambiante, 40 mmol de carbonate de potassium en solution très concentrée (6-10M). Après agitation à la même température pendant une heure, on traite le mélange hétérogène avec 40 mL d'eau puis extraction à l'éther (5 x 30mL). Après séchage de la phase organique sur MgSO_4 et évaporation du solvant, on distille le produit final sous pression réduite.

3-Méthylène-4-oxopentanoate de méthyle 2a



$C_7H_{10}O_3$
 $M=142.15 \text{ gmol}^{-1}$
 $T_{\text{eb}}=98^\circ\text{C}/22 \text{ mmHg}$

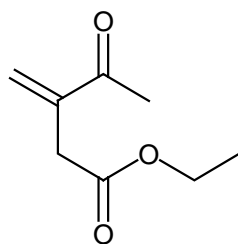
RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

2.33 (s, 3H, CH_3); 3.26 (s, 2H, CH_2); 3.67 (s, 3H, CH_3O); 5.93, 6.16 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 / TMS)

25.3(CH_3); 36.5(CH_2); 52.0(CH_3O); 128.5($\text{CH}_2=$); 142.3($\text{C}=\text{}$); 171.6(COO); 198.7(CO).

3-Méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle 2b



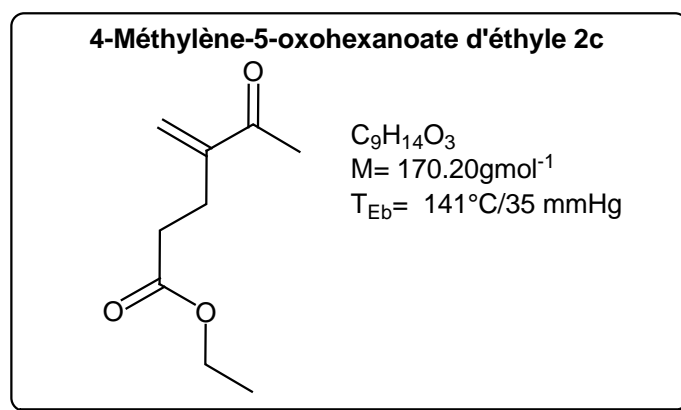
$C_8H_{12}O_3$
 $M=156.18 \text{ gmol}^{-1}$
 $T_{\text{eb}}=108^\circ\text{C}/20 \text{ mmHg}$

RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

1.24 (t, 3H, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.28 (s, 2 H, CH_2); 4.13 (q, 2 H, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH_2); 5.96, 6.17 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 / TMS)

14.1(CH_3CH_2); 25.4(CH_3); 36.8(CH_2); 60.8(CH_2O); 128.1($\text{CH}_2=$); 142.5($\text{C}=\text{}$); 171.1(COO); 198.6(CO).

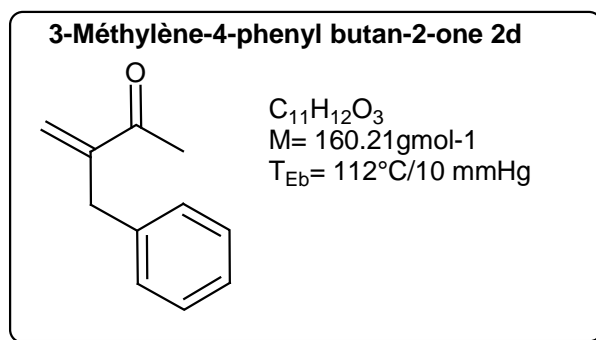


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.27 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3CH_2); 2.53 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 4.01 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2O); 5.83 et 6.01 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

14.0(CH_3CH_2); 26.1(CH_3); 25.6($\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 60.2 (CH_2O); 125.8($\text{CH}_2=$); 147.2(C=); 172.6(COO); 199.1(CO).

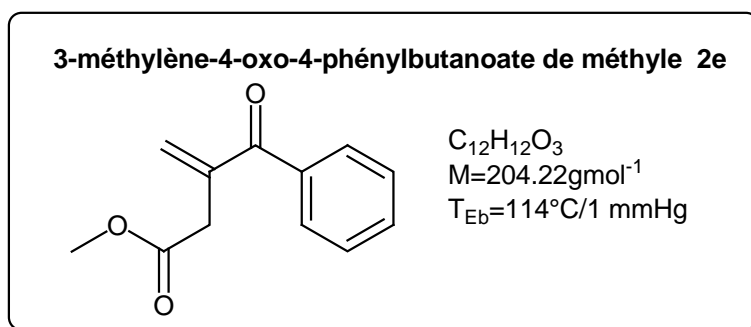


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

2.30 (s, 3H, CH_3); 3.56 (s, 2H, CH_2); 5.58 et 6.01 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$); 7.16 (s, 5H, **Ar**).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

25.9(CH_3); 36.7 (CH_2); 126.5($\text{CH}_2=$); 128.4; 129.8; 130.5; 126.4; 128.1; 126.2(**Ar**); 148.6(C=); 199.1(CO).



RMN ^1H (CDCl_3 / TMS)

3.50 (s, 2H, CH_2); 3.63 (s, 3H, CH_3O); 5.72 et 5.93 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$); 7.16-7.93 (m, 5H, Ar).

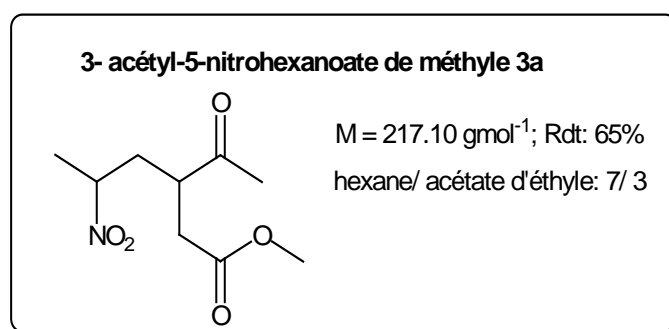
RMN ^{13}C (CDCl_3 / TMS)

37.9(CH_2); 51.9(CH_3O); 128.5($\text{CH}_2=$); 128.3; 128.8; 129.7; 129.8; 132.3; 137.3(Ar); 141.3($\text{C}=\text{}$); 171.3(COO); 196.9(CO).

III -Préparation des nitrocétones α -fonctionnelles 3 (a-j)

Mode opératoire :

A un mélange de 32 mmol de 1-nitropropane et de 32 mmol de méthylate de sodium dans 20 mL de THF anhydre sous agitation magnétique, on ajoute 8 mmol de 3-méthylène-4-oxo-4-phénylbutanoate de méthyle **2e**. Le mélange est ensuite abandonné à 50°C pendant 13 heures. Puis extrait, après hydrolyse (15 mL de H_2O), à l'éther (3X 20mL). Le solvant est chassé et le produit obtenu est purifié sur gel de silice.

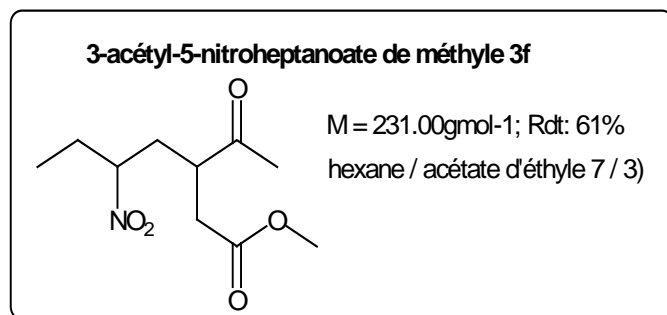


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.55 (d, 3H, $J = 6.7\text{ Hz}$, CH_3); 2.29 (s, 3H, CH_3); 2.37-2.79 (2m, 4 H, CH_2CH , CH_2COO); 2.92 (m, 1H, CH); 3.67 (s, 3H, CH_3O); 4.55 (m, 1H, CHNO_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

19.8(CH_3); 29.8(CH_3CO); 34.4(CH_2COO); 36.2(CH_2CHNO_2); 44.7(CH); 52.0(CH_3O); 81.6(CHNO_2); 171.4(COO); 208.4(CO).

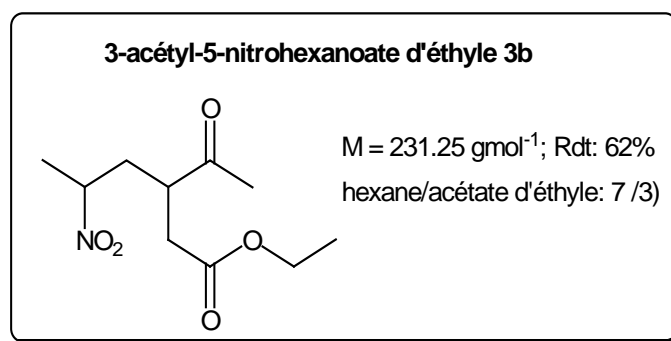


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

0.97 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3); 1.76-1.81 (m, 2H, CH_2); 1.94-2.09 (m, 2H, CH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.33-2.79 (m, 2H, CH_2); 2.84 (m, 1H, CH); 3.66 (s, 3H, CH_3O); 4.48 (m, 1H, CHNO_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

10.1(CH_3CH_2); 27.6(CH_2CHNO_2); 28.9(CH_3CO); 33.6(CH_2COO); 36.5($\text{CHCH}_2\text{CHNO}_2$); 44.7(CH); 51.9(CH_3O); 87.6(CHNO_2); 171.8(COO); 208.4(CO).

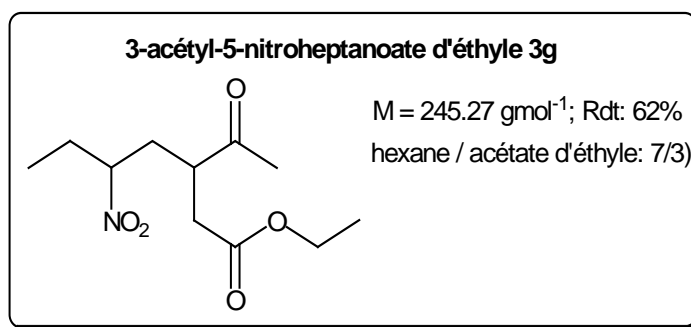


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.26 (t, 3H, CH_3); 1.55 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3); 2.03 (s, 3H, CH_3CO); 2.27 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CCHNO}_2$); 2.9 (m, 1H, CH); 4.12 (q, 2H, CH_2O); 4.59 (m, 1H, CHNO_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

14.1(CH_3CH_2); 19.8(CH_3); 28.9(CH_3CO); 34.8(CH_2COO); 36.6($\text{CHCH}_2\text{CHNO}_2$); 44.6(CH); 60.4(CH_2O); 81.6(CHNO_2); 171.2(COO); 208.5(CO).

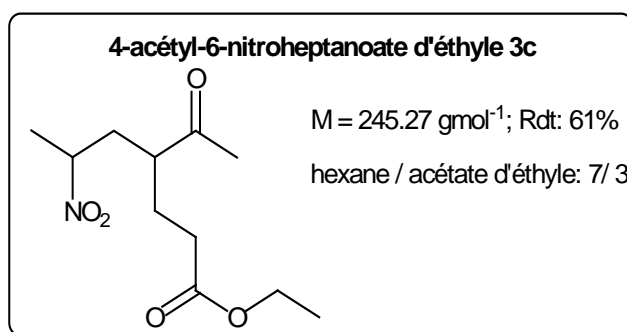


RMN ¹H (CDCl₃/TMS)

0.97 (t, 3H, CH₃); 1.25 (t, 3H, CH₃); 1.76-1.83 (m, 2H, CH₂); 1.93-2.09 (m, 2H, CH₂); 2.28 (s, 3H, CH₃); 2.34-2.77 (m, 2H, CH₂CHNO₂); 2.86 (m, 1H, CH); 4.12 (q, 2H, CH₂O); 4.49 (m, 1H, CHNO₂).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS)

10.5(CH₃); 14.1(CH₃CH₂O); 26.4(CH₂CHNO₂); 30.3(CH₃CO); 34.7(CH₂COO); 36.8(CH₂CHNO₂); 44.6(CH); 60.9(CH₂O); 87.6(CHNO₂); 171.3(COO); 209.4(CO).

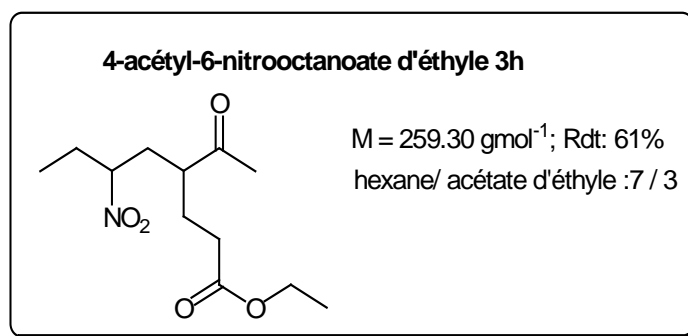


RMN ¹H (CDCl₃/TMS)

1.28 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.53 (d, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 2.08-2.29 (m, 2H, CH₂); 2.24 (s, 3H, CH₃); 2.50 (dd, 2H, J = 7 Hz, J = 7.3Hz, CH₂); 3.49 (dd, 2H, J = 7 Hz, J = 7.3Hz, CH₂); 3.91-4.14(m, 1H, CHCO); 4.19 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂O); 4.70 (m, 1H, CHNO₂).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS)

14.1(CH₃CH₂O); 19.4(CH₃); 21.0(CH₂CH); 29.0(CH₃CO); 31.1(CH₂COO); 40.4(CH₂CHNO₂); 44.4(CHCO); 60.7(CH₂O); 81.2(CHNO₂); 169.5(COO); 207.7(CO).

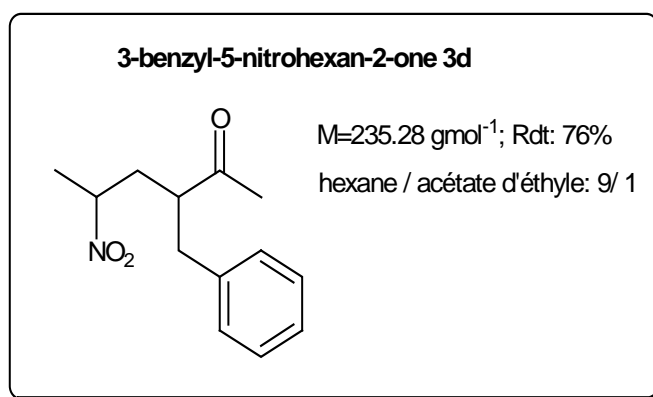


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

0.95 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3); 1.26 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3); 1.35 (m, 2H, CH_2); 1.35 (m, 2H, CH_2); 2.13 (m, 2H, CH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.38 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2COO); 2.79 (m, 2H, CH_2CHNO_2); 3.80 (m, 1H, CH); 4.20 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2O); 4.54 (m, 1H, CHNO_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

10.1(CH_3); 14.1(CH_3CH_2); 19.6(CH_2CHNO_2); 21.0(CH_2); 29.6(CH_3CO); 31.1(CH_2COO); 40.5(CH_2CHNO_2); 44.8(CHCO); 61.0(CH_2COO); 81.3(CHNO_2); 170.1(COO); 207.9(CO).

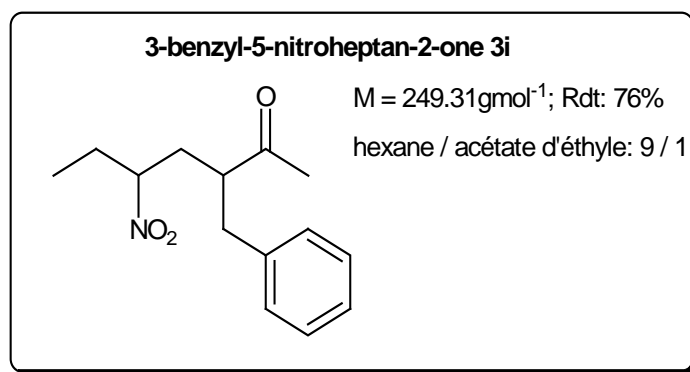


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.44 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3); 1.97 (s, 3H, CH_3CO); 1.76; 2.34(2m, 2H, CH_2); 2.61-2.92(m, 3H, CH, CH_2); 4.46 (m, 1H, CHNO_2); 7.07-7.30(m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

19.4(CH_3); 30.2(CH_3); 35.9(CH_2CHNO_2); 37.9(CH_2Ar); 50.5(CHCO); 81.6(CHNO_2); 127.1; 128.9; 129.2; 137.8(Ar); 210.0(CO).

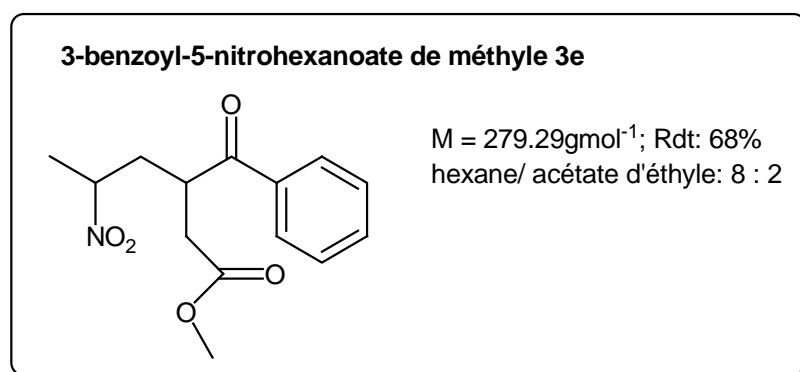


RMN ¹H (CDCl₃/TMS)

0.86 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH₃); 1.94 (s, 3H, CH₃CO); 1.72; 2.30 (2m, 4H, CH₃CH₂, CH₂Ar);
2.73-2.88 (m, 3H, CHCO, CH₂); 4.37 (m, 1H, CHNO₂); 7.09-7.28 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS)

10.2(CH₃CH₂); 26.5(CH₃CO); 31.3(CH₃CH₂); 34.2(CH₂CHNO₂); 37.6(CH₂); 50.3(CHCO);
88.2(CHNO₂); 127.0; 128.8; 129.0; 138.3(Ar); 209.9(CO).

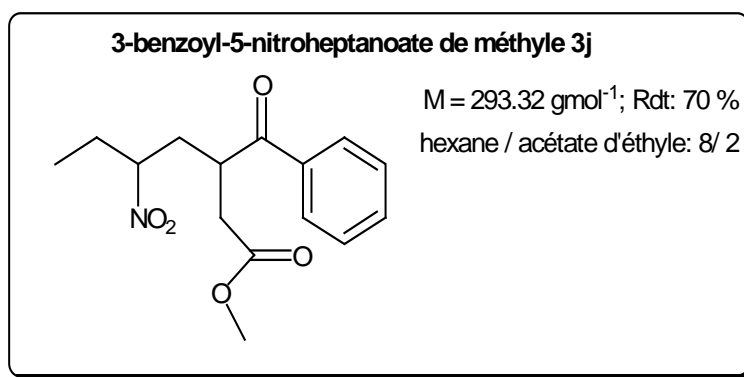


RMN ¹H (CDCl₃/TMS)

1.53 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃); 1.82 (m, 2H, CH₂); 2.59; 2.94 (AB d, 2H, $J_{AB} = 16.9$ Hz, $J^{A-H} = 8.4$ Hz, $J^{B-H} = 5.5$ Hz, CH₂); 3.63 (s, 3H, CH₃O); 3.9 (m, 1H, CH); 4.63 (m, 1H, CHNO₂);
7.47-7.98(m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃/TMS)

19.8(CH₃); 35.0(CH₂COO); 36.4(CH₂CH); 39.1(CH); 52.0(CH₃); 81.5(CHNO₂); 128.5;
128.9; 133.7; 135.3(Ar); 171.3(COO); 200.5(CO).



RMN ¹H (CDCl₃/TMS)

0.91 (t, 3H, CH₃); 1.81 (m, 2H, CH₂); 1.91;2.44 (m, 4H, CH₂CH₃, CH₂COO); 2.60; 2.95 (ABd, 2H, $J_{AB} = 16.8$ Hz, $J^{A-H} = 8.8$ Hz, $J^{B-H} = 5.1$ Hz, CH₂); 3.63 (s, 3H, CH₃O); 3.84 (m, 1H, CHCO); 4.29 (m, 1H, CHNO₂), 7.47 (m, 5H, Ar),

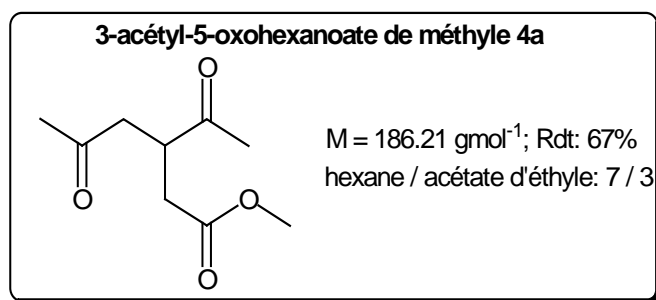
RMN ¹³C (CDCl₃/TMS)

10.0(CH₃); 27.7(CH₃CH₂); 34.7(CH₂COO); 37.4(CH₂CH); 39.0(CH); 51.9(CH₃O); 87.4(CHNO₂); 128.9; 133.6; 135.3(Ar); 171.8(COO); 200.5(CO).

IV- Préparation des 1,4-dicétones α -fonctionnelles 4 (a- h)

Mode opératoire

Dans un ballon tétacol équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit tout en agitant et sous atmosphère d'azote 7.5 mmol de sodium à 15 mL de méthanol. Après on additionne à température ambiante 5 mmol du dérivé nitré **3d** après une heure d'agitation on ajoute goutte à goutte une solution concentrée de H₂SO₄ (3 mL) dans 15 mL de MeOH. On hydrolyse avec 30 mL d'eau, l'excès de méthanol est évaporé, le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de NaOH 1% (100 mL) puis avec une solution saturée de NaCl (100 mL), après séchage de la phase organique et évaporation du solvant, le résidu est purifié sur gel de silice.

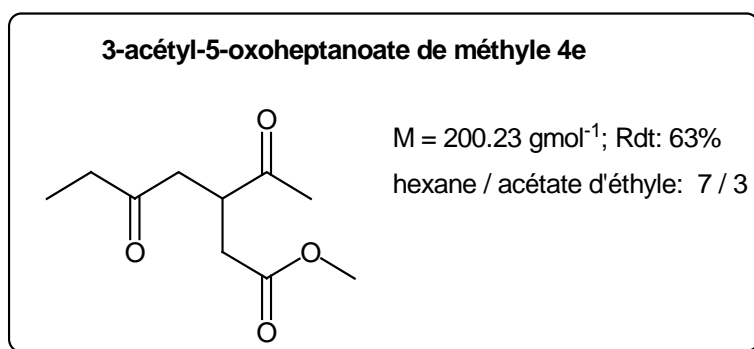


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

2.15 (s, 3H, CH_3) ; 2.28 (s, 3H, CH_3) 2.43; 2.65 (AB d, 2H, $J_{AB} = 16.5$ Hz, $J^{A-H} = 7$ Hz, $J^{B-H} = 6.6$ Hz, CH_2COO) ; 2.60; 2.93 (AB d, 2H, $J_{AB} = 18.1$ Hz, $J^{A-H} = 8$ Hz, $J^{B-H} = 5.5$ Hz, CH_2) ; 3.36 (m, 1H, CH) ; 3.67 (s, 3H, CH_3O).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

29.2(CH_3); 29.8(CH_3); 35.0(CH_2COO); 42.9(CH_2CO); 44.4(CH); 51.9(CH_3O); 172.0(COO); 206.2(COCH_2); 209.5(CO)

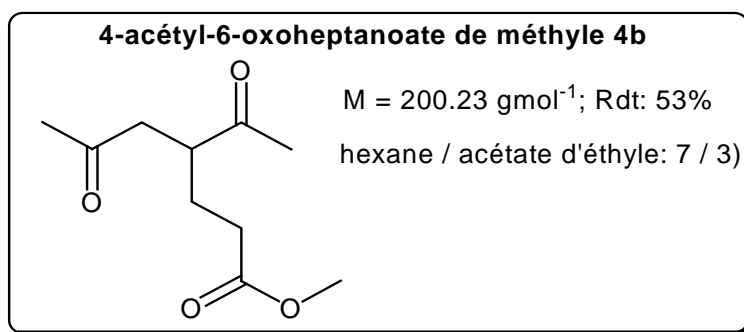


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.04 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3); 2.29 (s, 3H, CH_3); 2.42-2.66(AB d, 2H, $J_{AB} = 16.5$ Hz, $J^{A-H} = 7$ Hz, $J^{B-H} = 7$ Hz, CH_2CO) ; 2.43(q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3) ; 2.56 ; 2.89(AB d, 2H, $J_{AB} = 18$ Hz, $J^{A-H} = 8.1$ Hz, $J^{B-H} = 5.5$ Hz, CH_2) ; 3.41 (m, 1H, CH) ; 3.67 (s, 3H, CH_3O).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

7.6(CH_3); 29.3(CH_3CO); 35.1(CH_3CH_2); 35.8(CH_2COO); 42.9(CH_2CO); 43.2(CHCO); 51.9(CH_3O); 172.0(COO); 209.0(CO); 209.7(CO)

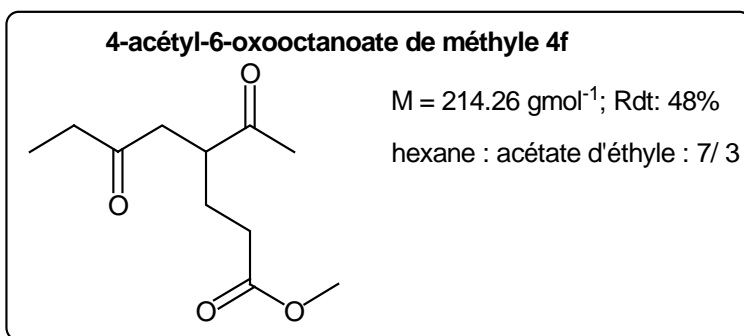


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.69; 1.88 (2m, 2H, CH_2); 2.14 (s, 3H, CH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.30 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2); 2.46; 2.96 (AB d, 2H, $J_{AB} = 17$ Hz, $J^{A-H} = 9.5$ Hz, $J^{B-H} = 3.7$ Hz, CH_2CO); 3.05 (m, 1H, CHCO); 3.68 (s, 3H, CH_3O).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

25.9(CH_2CH_2); 29.6(CH_3CO); 29.8(CH_3); 31.2(CH_2COO); 44.4(CH_2CO); 45.8(CHCO); 51.7(CH_3O); 173.0(COO); 206.8(CO); 210.6(CO).

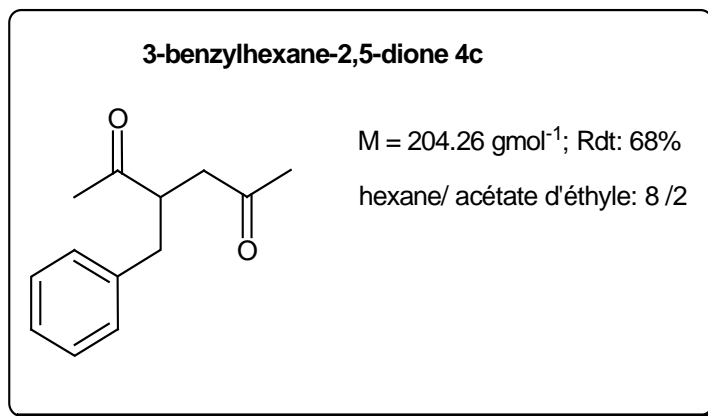


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.20 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3); 2.24 (m, 2H, CH_2CH); 2.30 (s, 3H, CH_3CO); 2.31-2.99 (m, 4H, CH_2CO , CH_2COO); 2.36 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 3.00 (m, 1H, CHCO); 3.66 (s, 3H, CH_3O).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

7.6(CH_3); 25.0(CH_2CH_2); 29.9(CH_3CO); 30.9(CH_2CH_3); 31.3(CH_2COO); 44.2(CH_2CO); 45.7(CHCO); 51.7(CH_3O); 173.6(COO); 209.6(CO); 210.0(CO)

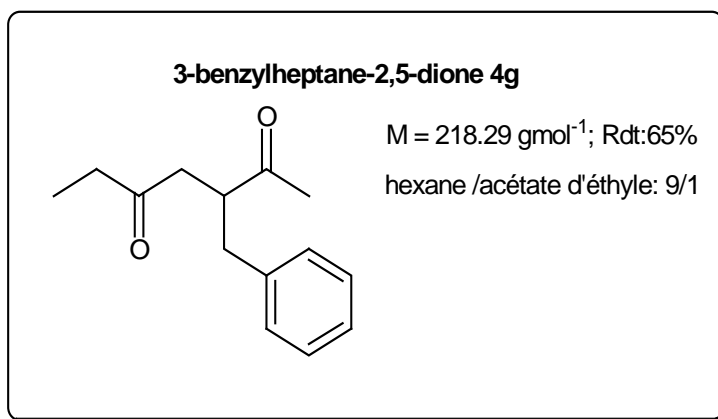


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.97 (s, 3H, CH_3); 2.03 (s, 3H, CH_3); 2.32; 2.86 (AB d, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 9.9 \text{ Hz}$, $J^{B-H} = 3.6 \text{ Hz}$, CH_2Ar); 2.47; 2.81 (AB d, 2H, $J_{AB} = 13.6 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 8.4 \text{ Hz}$, CH_2CO); 3.21 (m, 1H, CHCO); 7.04-7.23 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

29.6(CH_3CO); 30.2(CH_3CO); 37.4(CH_2Ar); 44.8(CH_2CO); 48.5(CHCO); 126.8; 128.2; 128.6; 138.4(Ar); 207.0(CO); 211.1(CO).



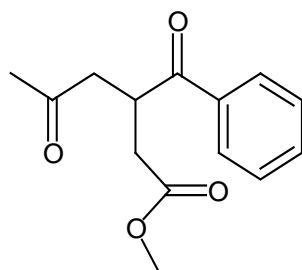
RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

0.98 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3); 2.11 (s, 3H, CH_3CO); 2.35 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, CH_2); 2.42-2.96 (m, 4H, CH_2CO , CH_2Ar); 3.30 (m, 1H, CH); 7.13-7.30 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

7.8(CH_3); 30.6(CH_3CO); 35.8(CH_3CH_2); 37.8(CH_2Ar); 43.9(CH_2CO); 48.8(CHCO); 126.8; 128.5; 129.1; 138.7(Ar); 210.1(CO); 211.6(CO).

3-benzoyl-5-oxohexanoate de méthyle 4d



M = 248.27 g mol^{-1} ; Rdt: 64%

hexane / acétate d'éthyle: 8 / 2

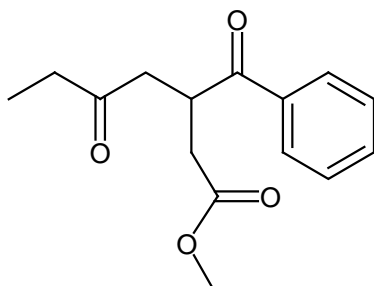
RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

2.14 (s, 3H, CH_3); 2.48-2.75 (AB d, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 7 \text{ Hz}$, $J^{B-H} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_2COO);
2.69 ; 3.02 (AB d, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 7 \text{ Hz}$, $J^{B-H} = 6.2 \text{ Hz}$, CH_2CO); 3.62 (s, 3H, CH_3O);
4.34 (m, 1H, CHCO); 7.44-8.00 (m, 5H, **Ar**) ;

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

30.0(CH_3CO); 35.6(CH_2COO); 37.8(CH_2CO); 44.9(CHCO); 51.9(CH_3O); 128.6; 128.8;
133.3; 135.7; 172.0(**Ar**); 201.4(**CO**); 205.9(**CO**).

3-benzoyl-5-oxoheptanoate de méthyle 4h



M = 262.30 g mol^{-1} ; Rdt: 63%

hexane/ acétate d'éthyle: 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

0.95 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3); 2.38-2.68 (AB d, 2H, $J_{AB} = 16.1 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 7 \text{ Hz}$, $J^{B-H} = 6.6 \text{ Hz}$,
 CH_2); 2.40 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$, CH_2CH_3); 2.60-2.92 (AB d, 2H, $J_{AB} = 18 \text{ Hz}$, $J^{A-H} = 7.3 \text{ Hz}$, J^{B-H}
 $= 6.2 \text{ Hz}$, CH_2CO); 3.55 (s, 3H, CH_3O); 4.29 (m, 1H, CHCO); 7.37-7.93 (m, 5H, **Ar**).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

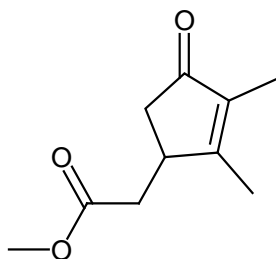
7.5(CH_2CH_3); 35.5(CH_2CH_3); 35.9(CH_2COO); 37.7(CH_2CO); 43.5(CHCO); 51.7(CH_3O);
128.4; 128.6; 133.1; 135.6(**Ar**); 171.9(**COO**); 201.4(**CO**); 208.6(**CO**).

V- Préparation des cyclopenténone 5 (a- d)

Mode opératoire

Dans un érlenmeyer rodé muni d'un réfrigérant et d'un tube de garde, on introduit 1 mmol de 3-benzylheptane-2,5-dione **4g**, dans 3mL de méthanol, un équivalent de K_2CO_3 , et on porte le mélange à reflux pendant une heure. On refroidit la solution puis on la filtre sur verre fritté. On chasse l'excès de méthanol, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne.

(2,3-diméthyl-4-oxocyclopent-2-ényl) acétate de méthyle **5a**



$M = 182.22 \text{ g mol}^{-1}$; Rdt: 65%

hexane /acétate d'éthyle: 8 / 2

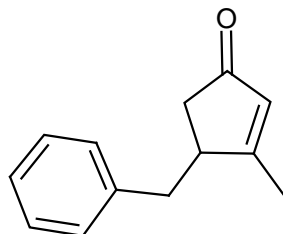
RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.69 (s, 3H, CH_3); 2.01 (s, 3H, CH_3); 2.04-2.78 (m, 4H, CH_2CO , CH_2COO); 3.10 (m, 1H, CH); 3.69 (s, 3 H, CH_3O);

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

8.1(CH_3); 14.9(CH_3); 37.7(CH_2COO); 39.2(CH_2CO); 40.9(CH); 51.9(CH_3O); 137.5($\text{COC}=\text{}$); 170.0($\text{CHC}=\text{}$); 172.3(COO); 209.0(CO).

4-benzyl-3-méthylcyclopent-2-énone **5b**



$M = 186.25 \text{ g mol}^{-1}$; Rdt: 72 %

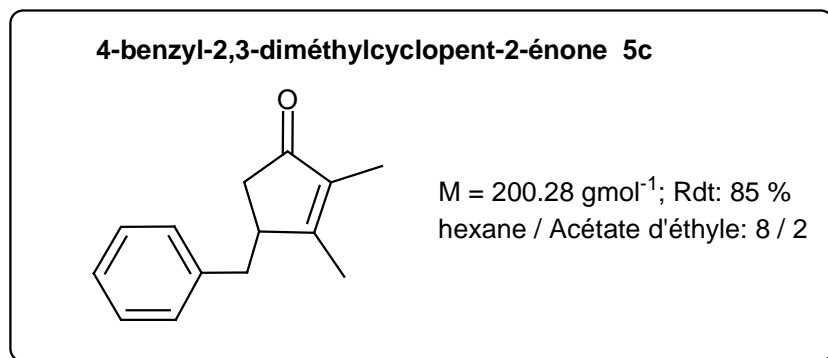
hexane : acétate, 8 : 2

RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

2.09 (s, 3 H, CH_3); 2.26-2.59 (m, 2H, CH_2Ar); 2.71 (m, 1H, CH); 3.21 (m, 2H, CH_2); 5.92 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 7.17-7.28 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

19.4($\text{CH}_3\text{C}=\text{}$); 37.0(CH_2Ar); 39.0(CH_2CO); 48.0(CH); 126.3; 128.4; 128.8; 129.8(Ar); 139.6($\text{COCH}=\text{}$); 177.6($\text{CHC}=\text{}$); 211.0(CO).

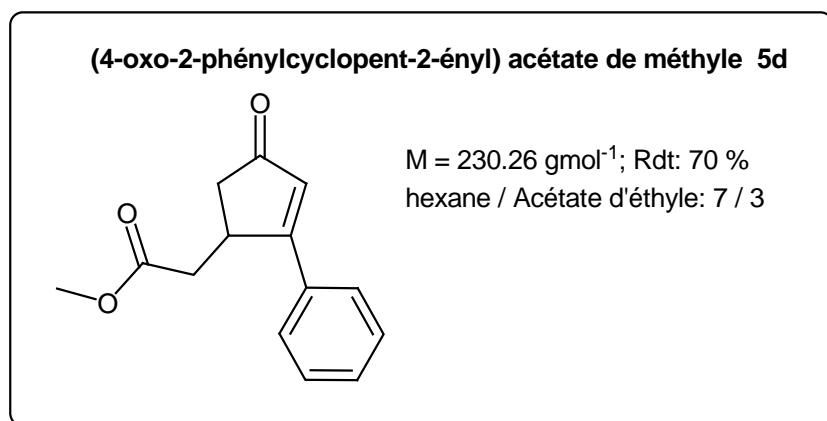


RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.68 (s, 3H, CH_3); 2.07 (s, 3H, CH_3); 2.35 (m, 2H, CH_2Ar); 2.33-3.15 (AB d, 2H, $J_{AB} = 13.6$ Hz, $J^{A-H} = 4.4$ Hz, CH_2CO); 2.97 (m, 1H, CH); 7.13-7.30 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

8.0(CH_3); 15.4(CH_3); 39.4(CH_2Ar); 40.2(CH_2CO); 44.3(CH); 126.6; 128.8; 136.9(Ar); 139.5($\text{CHC}=\text{}$); 171.8($\text{COC}=\text{}$); 208.2(CO).



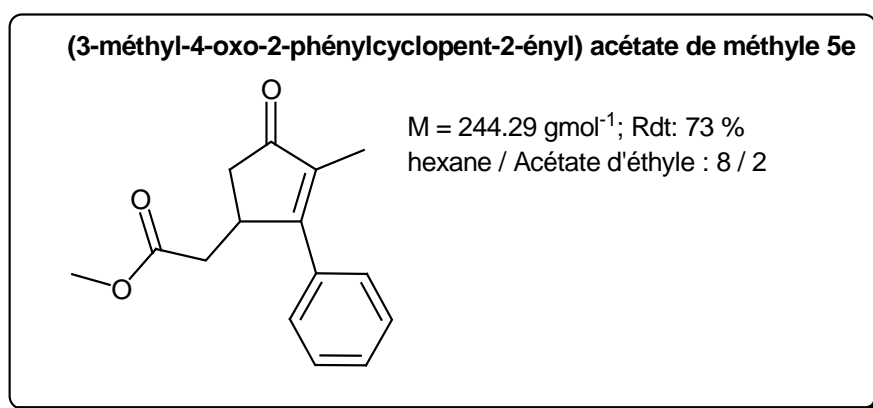
RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

2.31 (m, 2H, CH_2COO); 2.91 (m, 2H, CH_2CO); 3.52 (s, 3 H, CH_3O); 3.91 (m, 1H, CH); 6.49 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 7.47-7.58 (m, 5H, **Ar**),

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

36.9(CH_2COO); 38.8(CH_2CO); 42.6(CH); 51.8(CH_3O); 127.2; 129.3; 129.5; 131.3(**Ar**); 132.9($\text{CH}=\text{}$); 176.4($\text{C}=\text{}$); 176.5(COO); 207.4(CO)

MS: m/z: 200(M^+ , 26); 91(100); 109; (7); 81(12).



RMN ^1H (CDCl_3/TMS)

1.86 (s, 3H, CH_3); 2.11-2.58 (AB d, 2H, $J_{AB} = 16.2$ Hz, $J^{A-H} = 11.4$ Hz, $J^{B-H} = 3.3$ Hz, CH_2COO); 2.27-2.85 (AB d, 2H, $J_{AB} = 19.1$ Hz, $J^{A-H} = 6.6$ Hz, $J^{B-H} = 2.2$ Hz, CH_2CO); 3.62 (s, 3 H, CH_3O); 3.72 (m, 1H, CH); 7.36-7.47 (m, 5H, **Ar**).

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS)

9.6(CH_3); 37.5(CH_2COO) 38.6(CH_2CO); 41.0(CH); 51.8(CH_3O); 127.7; 128.8; 129.4(**Ar**); 137.0($\text{COC}=\text{}$); 173.6($\text{CHC}=\text{}$); 174.0(COO); 209.8(CO).

CHAPITRE I :
BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. Ue no, H. Setoi, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1978, 3735.
- [2] H. Amri, J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1986, 4307.
- [3] a) D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1986, 2031.
b) D. Basavaiah, T. K. Bharathi, V. V. L. Gowriswari, *Synth. Commun.*, 17, 1987, 1893. c) D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, *Synth. Commun.*, 19, 1989, 2.
d) D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1987, 4591. e) D. Basavaiah, V. V. L. Gowriswari, P. Dharma Rao, T. K. Bharathi, *Chem. Res(s)*, 1995, 267.
- [4] T. Oishi, H. Oguri, M. Hirama, *Tetrahedron Asymm.*, 6, 1995, 1241.
- [5] J. Ru Hwu, G. H. Hakimelahi, C. T. Chou, *Tetrahedron Lett.*, 33, 1992, 6469.
- [6] M. Bailey, I. Staton, P. R. Ashton, I. E. Marko, W. D. Ollis, *Tetrahedron Asymm.*, 2, 1991, 501.
- [7] D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron*, 52, 1996, 8001.
- [8] M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1999, 1539.
- [9] H. M. R. Hoffman, A. Gassner, U. Eggert, *Chem. Ber.*, 124, 1991, 475.
- [10] H. O. House, *Modern Synthetic reactions*, 2nd Ed. Benjamin Menlo Park, CA, 1972, chap.9, 492
- [11] J. C. Stowel, *Carbanions in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1979, chap.6, 191.
- [12] W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Ed. Cambridge University Press, New York, 1986, chap. 1, 170.
- [13] L. M. Jackman, B. C., Lange, *Tetrahedron*, 33, 1977, 2737.
- [14] T. Shono, S. Kashimura, M. Sawamura, T. Soejima, *J. Org. Chem.*, 53, 1988, 907.
- [15] A. W. Johnson, E. Markham, R. Price, *Org. Synth., Coll.*, vol. V, 785.
- [16] G. C. Maikap, M. M. Reddy, M. Mukhopadhyay, B. Bhatia, J. Iqbal, *Tetrahedron*, 50, 1994, 9145.
- [17] X. Ming Wi, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, 34, 1993, 5927.
- [18] J. Villiéras, M. Rambaud, *Synth. Commun.*, 1983, 302.
- [19] a) M. Villiéras, *Thèse de Doctorat, Université de Nantes*, 1985. b) J. Villiéras, M. Rambaud, *Synthesis*, 1984, 406.
- [20] T. Ben Ayed, H. Amri, *Synth. Commun.*, 25, 1995, 3813.

- [21] T. Ben Ayed, M. M. El Gaied, H. Amri, *J. Soc. Chim. Tunisie*, IV, **1997**, 13.
- [22] G. P. Pollini, A. Barco, G. De Guili, *Synthesis*, **1972**, 44.
- [23] P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, T. F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2371
- [24] D. D. K. Miller, B. A. Moorthy, Hamada, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 555.
- [25] R. V. Stevens, A. W. M. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 102.
- [26] J. H. Clark, D. G. Cork, *Chem. Lett.*, **1983**, 1145.
- [27] J. H. Clark, D. G. Cork, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 635.
- [28] Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chem. Acta.*, **66**, **1983**, 845.
- [29] T. Miyakoshi, S. Saito, *Youkagaku*, **31**, **1982**, 35 ; *Chem. Abstr.*, **1982**, 96, 142217.
- [30] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 875.
- [31] N. Ono, A. Kamimura, A. Kaji, *Synthesis*, **1984**, 226.
- [32] G. Rosini, E. Marotta, R. Ballini, M. Petrini, *Synthesis*, **1986**, 237.
- [33] M. Petrini, R. Ballini, *Synthesis*, **1986**, 1024.
- [34] R. Ballini, M. Petrini, G. Rosini, *Synthesis*, **1987**, 711.
- [35] R. Ballini, P. Marziali, A. Mozzicafreddo, *J. Org. Chem.*, **61**, **1996**, 3209.
- [36] R. Ballini, G. Bosica, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1996, 8027.
- [37] R. Ballini, F. Papa, C. Abate, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 87.
- [38] I. Kadas, G. Arvai, L. Toke, *Tetrahedron*, **50**, **1994**, 2895.
- [39] R. Ballini, E. Marcantoni, S. Perella, *J. Org. Chem.*, **64**, **1999**, 2954.
- [40] R. Ballini, G. Bosica, L. Petrelli, M. Petrini, *Synthesis*, **1999**, 1236.
- [41] R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, P. Righi, *Synthesis*, **2002**, 681.
- [42] P.A. Wade, S. D. Morrow, S. A. Hadinger, *J. Org. Chem.*, **47**, **1982**, 365.
- [43] a) A. Chamakh, M. M'hirsi, J. Villieras, J. Lebreton, H. Amri, *Synthesis*, **2**, **2000**, 295. b) S. Hbaieb, H. Amri, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2000**, 671.
- [44] R. Ballini, G. Bosica, D. Livi, *Synthesis*, **2001**, 1519.
- [45] N. Lahmar, T. Ben Ayed, M. Bellassoued, H. Amri, *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**; **1**: 11.
- [46] D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimica*, **33**, **1979**, 1.
- [47] J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.*, **1894**, 280.
- [48] H. Schechter, F. T. Williams, *J. Org. Chem.*, **27**, **1962**, 3699.
- [49] G. A. Olah, M. Arvanaghi, Y. D. Vankar, G. K. S. Prakash, *Synthesis*, **1980**, 662.
- [50] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **24**, **1983**, 5227.

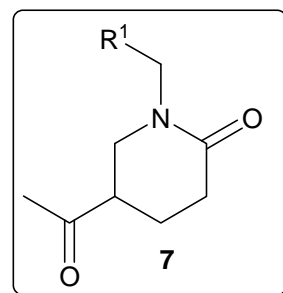
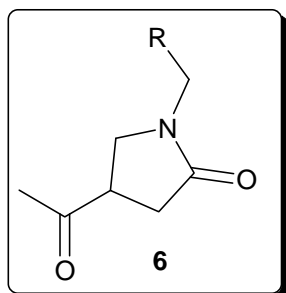
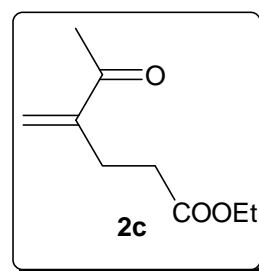
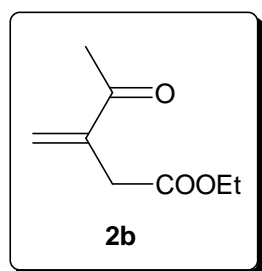
- [51] J. E. Mc murry, J. Melton, H. Padgett, *J. Org. Chem.*, **39**, **1974**, 259.
- [52] J. E. Mc murry, J. Melton, *J. Amer Chem. Soc.*, **1971**, 5309.
- [53] J. E. Mc murry, J. Melton, *J. Org. Chem.*, **38**, **1973**, 4367.
- [54] P. A. Bartlett, F. R. Green III, T. R. Webb, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 331.
- [55] M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, P. Lyzwa, *Tetrahedron Lett.*, **23**, **1982**, 2237.
- [56] F. Urpi, J. Villarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, **1990**, 7499.
- [57] R. Ballini, M. Petrini, E. Marcantoni, G. Rosini, *Synthesis*, **1987**, 231.
- [58] R. Ballini, G. Bartoli, *Synthesis*, **1993**, 965.
- [59] R. Ballini, G. Bosica, F. Gigli, *Tetrahedron*, **54**, **1998**, 7573.
- [60] R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.*, **43**, **2002**, 5233.
- [61] R. F. Romanet, R. H. Schlessinger, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1974**, 3701.
- [62] M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak, W. Midura, *Phosphorus and sulfur*, **18**, **1983**, 175.
- [63] M. Pohmakotr, S. Chancharunee, *Tetrahedron Lett.*, **25**, **1984**, 4141.
- [64] S. C. Welch, J. M. Assercq, J. P. Loh, S. A. Glase, *J. Org. Chem.*, **52**, **1987**, 1440.
- [65] R. Ballini, *Synthesis*, **1993**, 687.
- [66] M. Mikolajczyk, M. Mikina, R. Zurawinski, *Pure Appl. Chem.*, **71**, **1999**, 473.

CHAPITRE II :

Synthèse des γ et δ -lactames fonctionnelles

CHAPITRE II :
Partie théorique

Les cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles sont des substrats importants en synthèse organique, vu l'aptitude qu'ont ces composés à subir une multitude de réaction pour conduire à des produits biologiquement actifs. Afin d'exploiter davantage ces composés acryliques, nous proposons dans ce chapitre une méthode simple et efficace d'accès à une nouvelle famille de γ -butyrolactames β -fonctionnels **6**, ainsi que leur homologues cycliques à six chaînons telles que les pipéridinones fonctionnels **7**, obtenues par action des amines primaires sur les cétones α,β -insaturées **2b** et **2c**.



La synthèse de cette gamme de produit constitue une contribution supplémentaire à l'étude de la réactivité des cétones α,β -insaturées préparées dans notre laboratoire.

A- SYNTHÈSE DES γ -BUTYROLACTAMES β -FONCTIONNELS 6

I- Introduction

Les alcaloïdes sont des produits naturels rencontrés dans le règne animal et végétal. En effet, les γ -lactames constituent une classe importante de composés notamment à travers leurs principales applications dans le domaine pharmacologique [1-4].

Nous donnons dans ce qui suit un aperçu bibliographique de quelques méthodes de synthèse de ces produits cyclaniques azotés.

II- Rappels bibliographiques

Les γ -butyrolactames ont attirés, durant ces dernières années, l'attention de plusieurs équipes de recherche grâce à leur activité cytotoxique [5]. Ces composés sont appliqués dans le traitement des plusieurs maladies du cancer [6-9].

Nous présentons dans ce qui suit un rappel bibliographique sur les derniers travaux qui ont été orientés vers la synthèse de ces composés hétérocycliques.

En 2005, l'équipe Janecki [10], a montré que l'intermédiaire nitroalcalonate essentiel dans la synthèse du 3-méthylène pyrrolidin-2-one est obtenu à partir de l'addition d'un excès d'un dérivé nitré sur le 2-diéthoxyphosphorylacrylate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium. La réduction de l'intermédiaire nitré en son homologue amine en présence de Pd (O)/HCOONH₄, dans un mélange de méthanol et de tétrahydrofurane, conduit spontanément à la lactamisation de ce produit. Le lactame phosphonylé résultant de cette réaction subit une réaction de Wittig-Horner pour conduire au produit recherché selon le schéma réactionnel suivant.

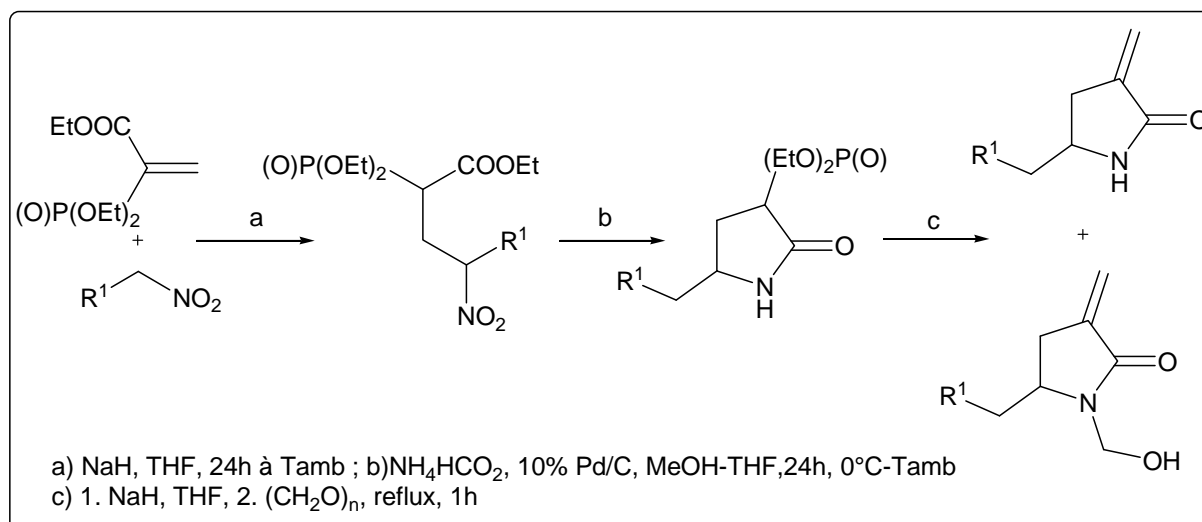


Schéma 1

Shi et coll. [11] ont montré que la réaction d'un amide, de triphénylphosphite et du tétrabromométhane dans l'acétonitrile à 60°C, conduit aux lactames correspondants (schéma 2).

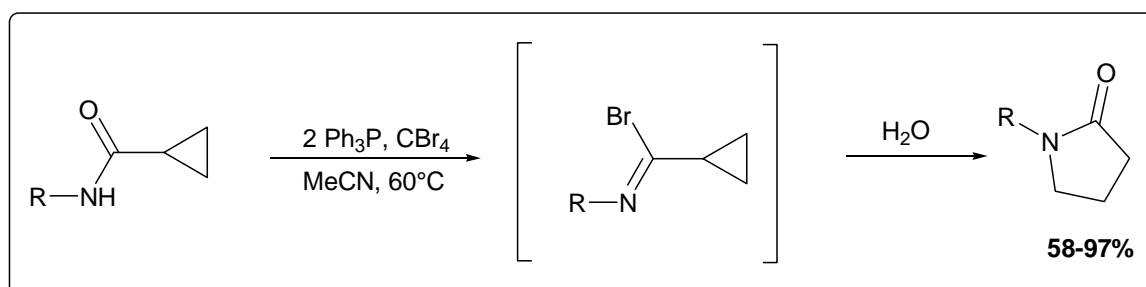


Schéma 2

Cette méthode souffre de la complexité des réactifs utilisés. En effet, la préparation du cyclopropane amide nécessite des conditions opératoires laborieuses.

Récemment Gallagher et coll. [12], ont pu accéder à ces dérivés hétérocycliques à partir de sulfamides cycliques en présence de nucléophile tel qu'un malonate ou un phosphonate en présence d'une base. La réaction donne lieu à un intermédiaire non isolable qui conduit en milieu acide aux produits recherchés comme l'explique le schéma ci-dessous.

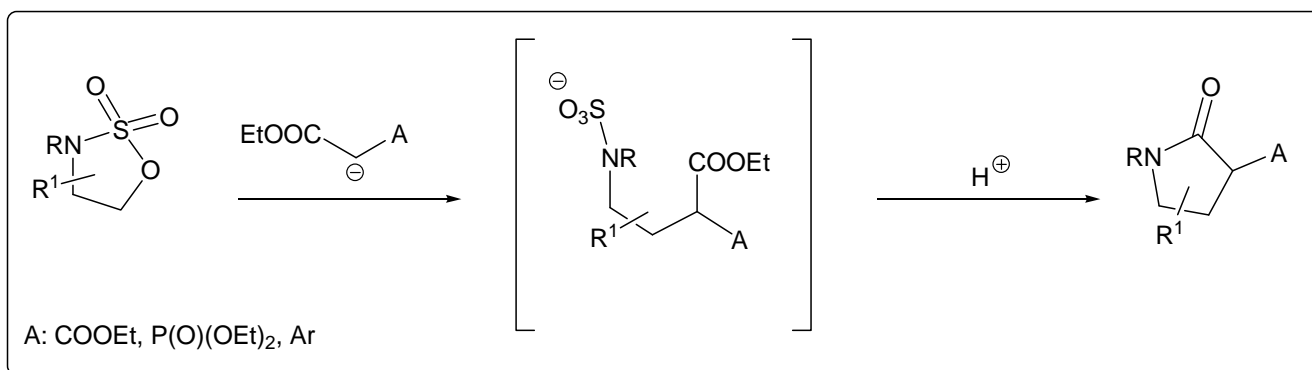


Schéma 3

Les sulfamides cycliques utilisés lors de cette synthèse ne constituent pas des réactifs de choix pour une telle synthèse de ces composés cyclaniques.

Une nouvelle méthode a été décrite par Basavaiah et coll. [13], et qui consiste à transformer des acétates de Baylis-Hillman en γ -lactames substitués. A un mélange de nitroalcane et de base faible (K₂CO₃) dans un mélange de THF et d'eau, ils ajoutent du 3-acétoxy-3-phényl-2-méthylène propanoate de méthyle à température ambiante. La réduction suivie d'une cyclisation ou moyen du fer dans l'acide acétique, conduit au produit attendu selon le schéma suivant.

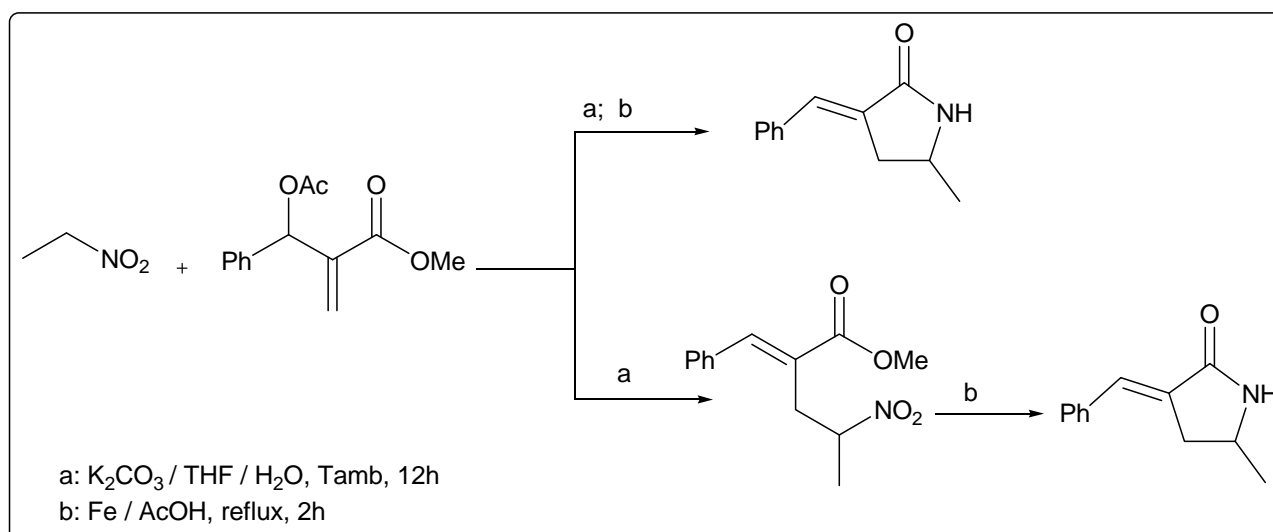


Schéma 4

Cette méthode met en jeu plusieurs étapes telle que la préparation des acétates de Baylis-Hillman, l'addition de nitroalcane et la réduction des dérivés nitrés en amines ; ce qui explique les rendements faibles obtenus.

Dans notre laboratoire [14], nous avons mis en évidence une nouvelle méthode très simple et très peu coûteuse qui a permis d'obtenir sélectivement des (*E*)- α -alkylidène γ -lactames, par simple addition d'un léger excès d'amines primaires sur le (*E*)-1-alkyl-2,3-diméthoxycarboxylbuta-1,3-diène, obtenu par la condensation de nitroalcane sur le α -(bromométhyl) fumarate de diméthyle (schéma 5).

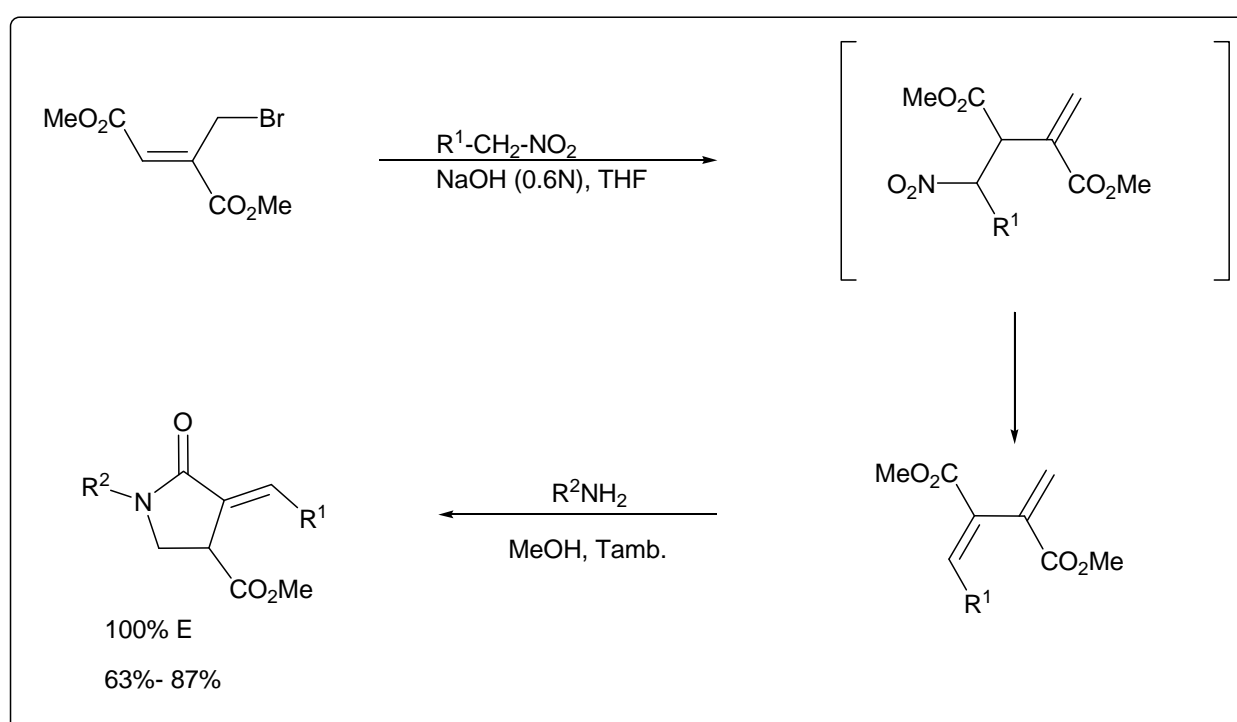


Schéma 5

L'équipe d'Eilbracht [15] a montré par ailleurs, que la condensation d'un excès de benzylamine avec le chlorure de méthylallyle en présence d'un sel de rhodium dans le dioxane anhydre sous pression, conduit aux γ -lactames recherchés (schéma 6).

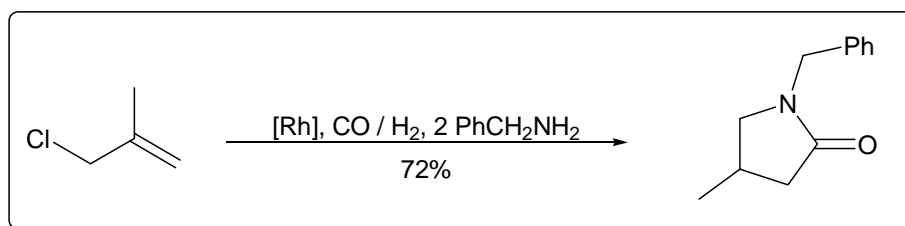


Schéma 6

Les conditions opératoires (très haute pression 110 bars) ainsi que les réactifs utilisés (H₂ ; CO) permettent de se rendre compte des difficultés de cette méthode.

Woerpel et coll. [16] ont opté pour l'annulation [3+2] d'allylsilane avec l'isocyanate de chlorosulfonyle dans le toluène à 25 °C suivie d'une réduction. Cette voie fournit les pyrrolinones correspondantes comme le montre le schéma suivant.

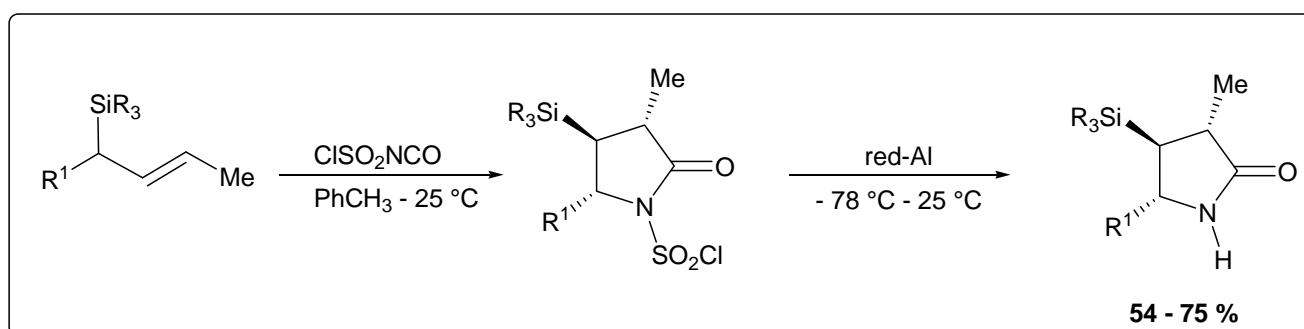


Schéma 7

En 1995, Amri et coll. [17], ont montré que le couplage d'amines primaires avec les esters et les nitriles acryliques dans le méthanol, constitue une voie très prometteuse de préparation de β - et de γ -lactames polyfonctionnels (schéma 8).

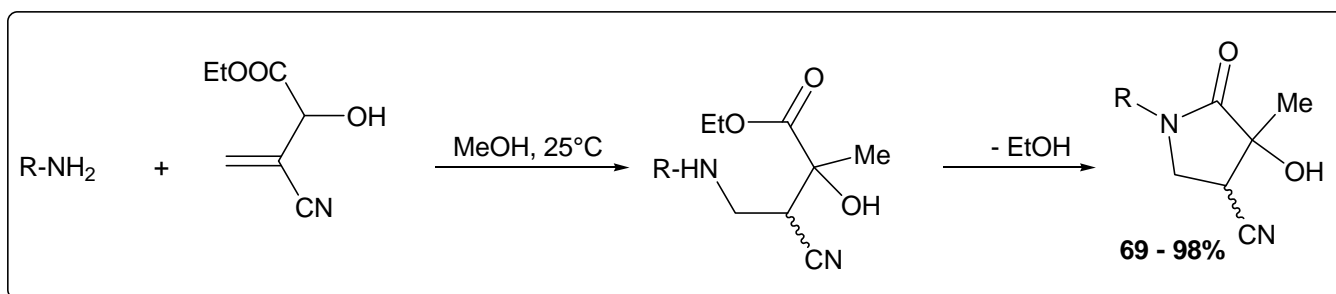


Schéma 8

III- TRAVAUX PERSONNELS

III-1- synthèse des γ -butyrolactames β -fonctionnels **6**

La rapidité de la réaction entre les amines primaires et les diènes pour accéder aux γ -lactames décrits précédemment dans notre laboratoire, nous a encouragés à adopter le même protocole expérimental aux cétones type **2b** pour former d'une manière univoque les γ -butyrolactames β -fonctionnels **6**.

En effet, l'addition d'un excès d'amines primaires de type RCH_2NH_2 au composé cétonique **2b** dans du méthanol, permet d'obtenir et à la température ambiante les γ -lactames fonctionnels **6 (a-g)** avec des rendements allant de 57 à 84% (schéma 9).

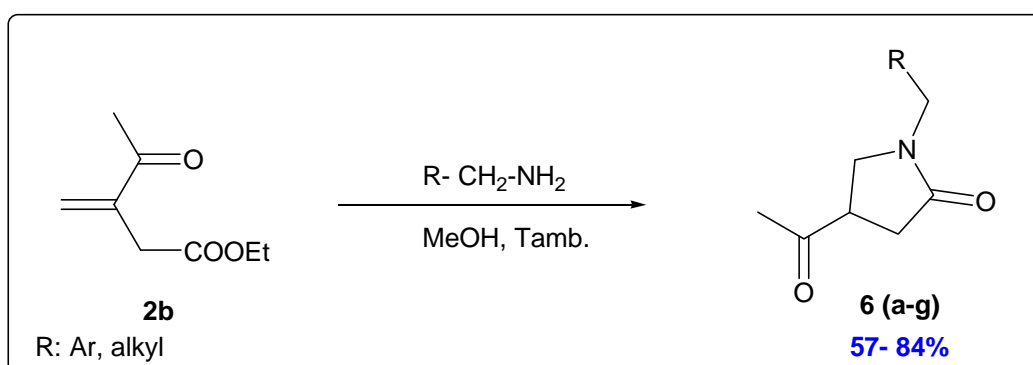
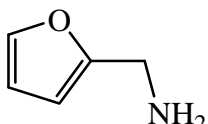
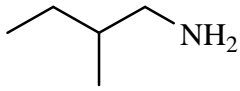


Schéma 9

Bien que la réaction soit relativement lente à la température ambiante (14-18 heures), on a évité le chauffage faute de produits secondaires pouvant causer une baisse dans les rendements.

Les différents lactames ainsi préparés sont regroupés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1: synthèse des γ -butyrolactames 6 (a-g)

essai	RCH ₂ NH ₂	Temps (h)	Rdt (%)
6a	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	16	82
6b	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	16	74
6c	p-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	18	84
6d	p-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	14	84
6e	p-F-C ₆ H ₄ CH ₂ NH ₂	16	75
6f		14	71
6g		18	57

III-2- Mécanisme de la réaction

La condensation d'un excès d'amine primaire sur le 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle **2b** dans le méthanol, conduit à la formation d'un intermédiaire ouvert. Ce nouveau dérivé se transforme spontanément en présence d'excès d'amine en composé lactamique en subissant une cyclisation intramoléculaire de type 5-exotrig suivie d'élimination d'une molécule d'éthanol comme le montre le schéma réactionnel suivant.

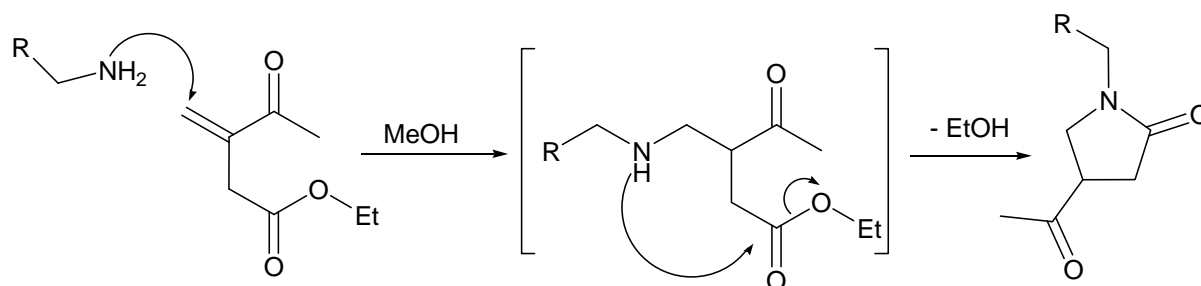


Schéma 10

On s'attendait lors de l'addition des amines primaires sur les cétones **2b** d'observer des réactions parasites telle que la formation des imines. Cependant, après purification, on constate que la réaction conduit, tout simplement au produit cyclique résultant d'une réaction d'addition-1,4 (schéma 11).

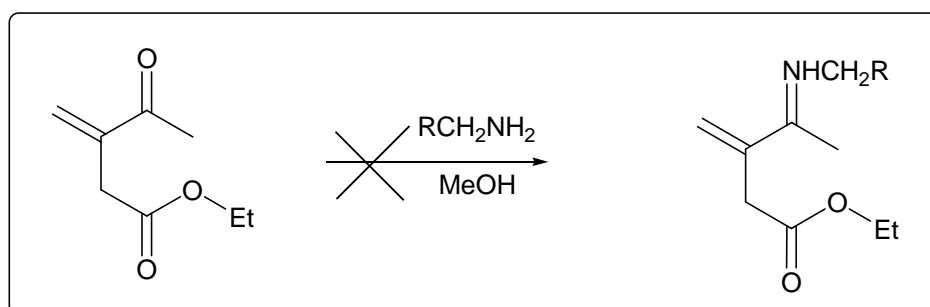


Schéma 11

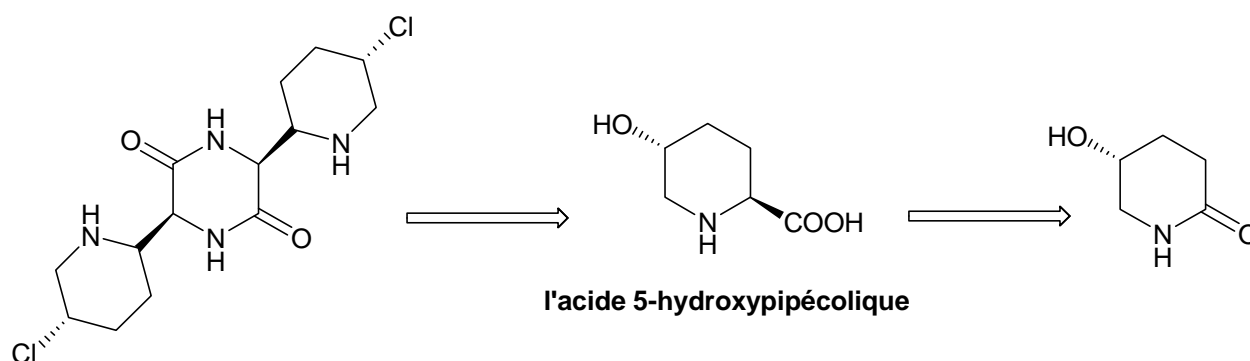
III- 3 Conclusion

A partir du 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle **2b** aisément accessible, nous avons rapporté une synthèse simple d'une nouvelle famille de γ -butyrolactames fonctionnels **6**. Ces derniers constituent la charpente principale d'un certain nombre de composés à activité biologique mais aussi suffisamment utiles en synthèse organique.

B- SYNTHÈSE DE δ -LACTAMES γ -FONCTIONNELS 7

I- Introduction

Etant donnée leurs activités thérapeutiques, les δ -lactames ont suscité l'intérêt d'un grand nombre de chimistes organiciens. On peut citer à titre d'exemple l'acide 5-hydroxypipécolique rencontré dans de nombreuses plantes telles que les acacias et dans des microorganismes tels que le pseudomonas fluorescens. Ce dernier est suspecté d'être responsable de l'activité biologique de la plante xylia xylocarpa utilisée pour le traitement de la lèpre [18]. En effet, ces composés sont particulièrement intéressants puisqu'ils constituent la pierre angulaire d'un grand nombre de synthèses de dérivés à hautes activités biologiques.



Cet homologue supérieur de la pyrolinone, nous a semblé particulièrement digne d'intérêt du fait de son potentiel synthétique important. Cette cible s'est avérée suffisamment intéressante pour que l'étude d'une nouvelle voie d'accès à ce composé soit entreprise au laboratoire.

II– Rappels bibliographiques

Les δ -lactames fonctionnels sont attractifs du point de vue synthétique, car ils constituent des intermédiaires clés en synthèse organique [19-24]. C'est la raison pour laquelle, plusieurs équipes se sont intéressées durant ces dernières années, à la mise au point de méthodes de préparation de ces produits cycliques à six chaînons.

Herdeis et coll [25], ont montrés que la stratégie la plus généralement consiste à préparer un 5-hydroxypentanolide chiral en préconisant l'emploi d'acide glutamique pour synthétiser la γ -butyrolactone chirale qui en suite transformé en diazolactone dont la réduction suivie d'une cyclisation conduit à la piperidinone attendue selon le schéma réactionnel ci-dessous (schéma 12).

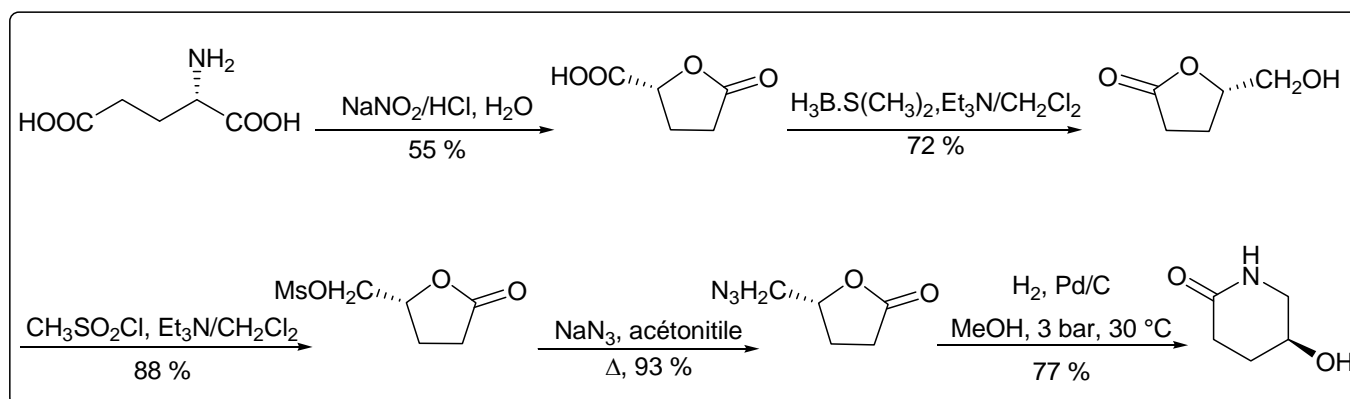


Schéma 12

Cette méthode est très intéressante mais les excès diastéréoisomériques sont le plus souvent inférieurs à 80 % et nécessitent donc une séparation des diastéréoisomères qui n'est que rarement performante.

Récemment, Cossy et coll. [26a] ont élaboré une nouvelle méthode de préparation d' α -aryl-2-piperidinones, en utilisant dans une première étape la *N*-tosyl-2-piperidinone [26b] en présence d'une solution LiHMDS et de ZnCl_2 dans le THF à basse température. La solution d'énolate de zinc est versé à une autre solution de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-diméthylamino)biphényl, de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et d'un aryle bromé dans le THF. Après le résidu est purifié par chromatographie (schéma 13).

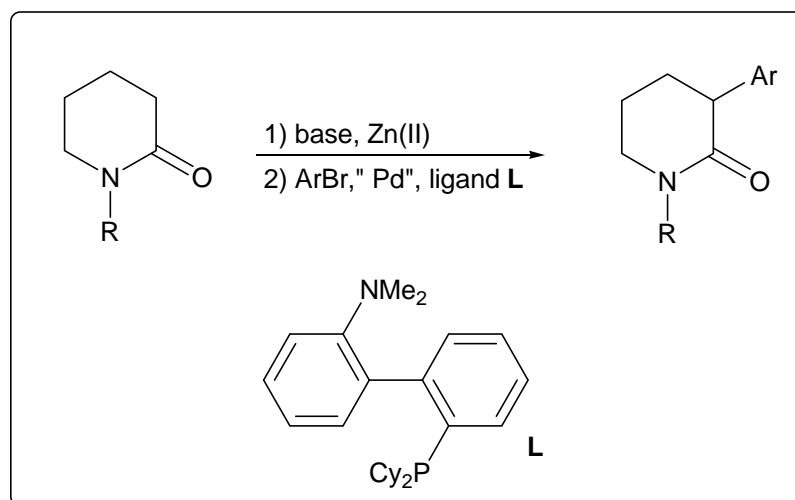


Schéma 13

Ihara et coll. [27] ont développé une réaction intramoléculaire aza-double Michael pour obtenir des piperidin-2-ones fonctionnelles. La méthode se base sur la préparation des piperidinones par réaction intramoléculaire de différents amides α,β -insaturés comme le traduit le schéma réactionnel suivant.

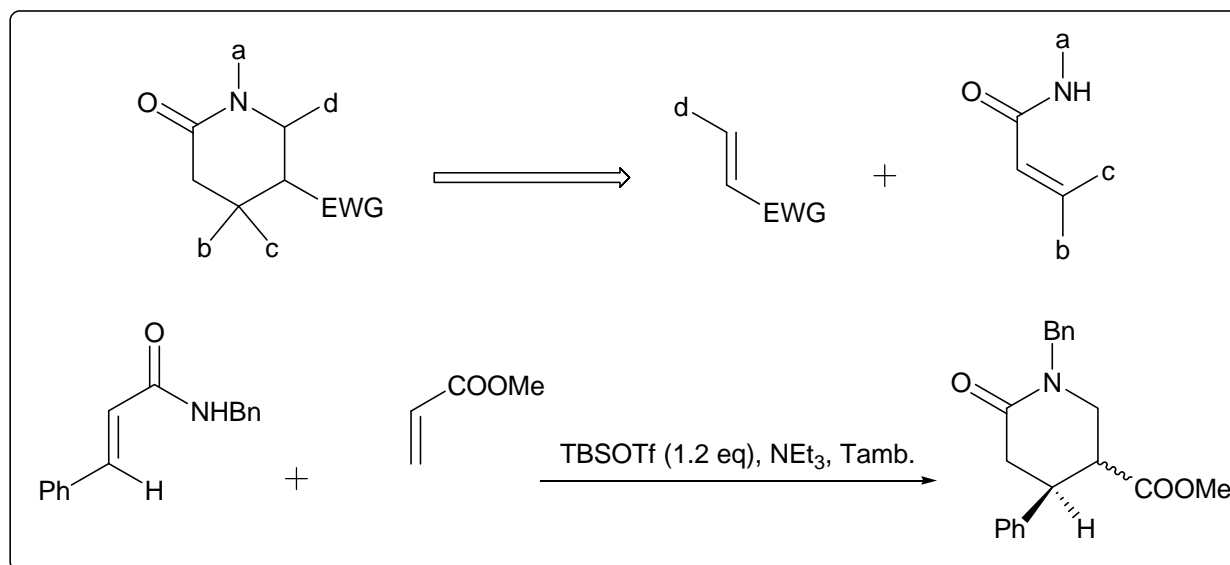


Schéma 14

Ce pendant, cette méthode souffre de certains problèmes et les difficultés potentiels résident dans l'usage des amides α,β -insaturés, ayant plusieurs sites réactifs se qui en gendre des réactions parasites.

D'autres voies de synthèse des δ -lactames fonctionnels on été décrits dans la littérature. Nous citons à titre d'exemple les travaux de Zhi et coll. [28], qu'ont procédé à la préparation des hydroxypiperidin-2-ones moyennant une biosynthèse utilisant des bactéries : les *sphingomonas* sp.HXN-200 pour l'hydroxylation régiosélective des piperidin-2-ones *N*-substitués (schéma 15).

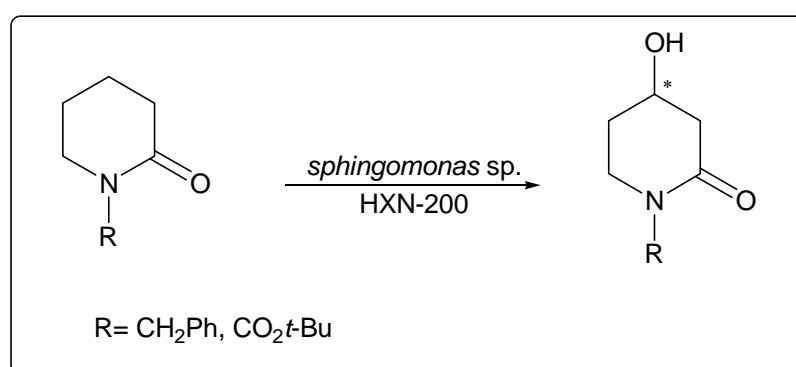


Schéma 15

L'équipe Tidwell [29] a montré par ailleurs, que ces produits lactamiques peuvent être préparés à partir de la condensation d'énamines avec le chlorure d'acryloyle (chlorure d'acide acrylique) en présence d'imidazole dans le THF à reflux pendant 20 heures. Le produit obtenu réagit avec le cyanure de potassium, dans un mélange de méthanol et DMF pendant 60h. Après purification, une nouvelle série de δ -lactames est obtenue avec des rendements assez moyens (schéma 16).

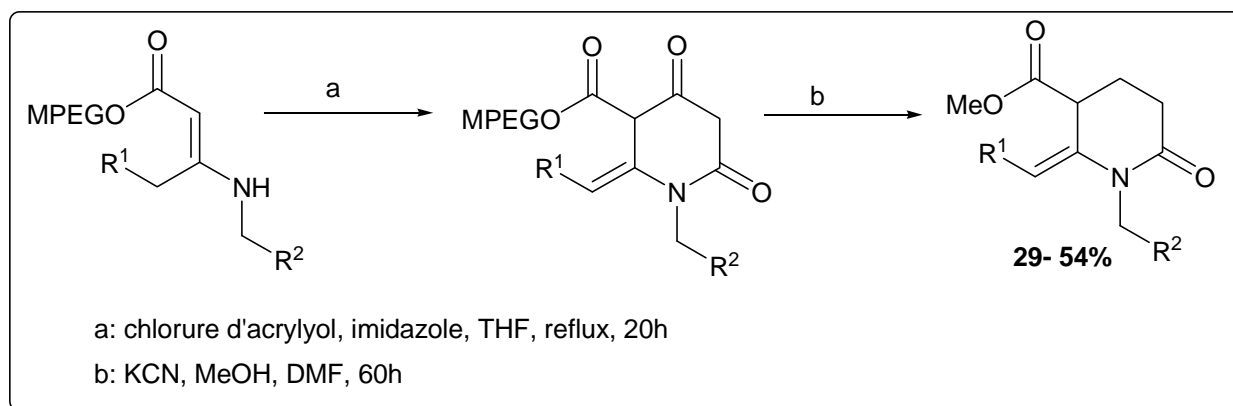


Schéma 16

Il est à citer les travaux de Stille et coll. [20] ayant permis la synthèse d'une famille de δ -lactames fonctionnels à partir de l'aza-annulation d'un dérivé β -énamine carbonyle avec des dérivés acryliques. La réaction débute par une addition conjuguée de BnNH_2 sur le méthyle propiolate dans le benzène à la température ambiante, suivie d'une aza-annulation avec le chlorure d'acide acrylique dans le THF à 66°C , ce qui conduit après réduction avec le H_2 , PdC, dans l'éthanol aux δ -lactames correspondants (schéma 17).

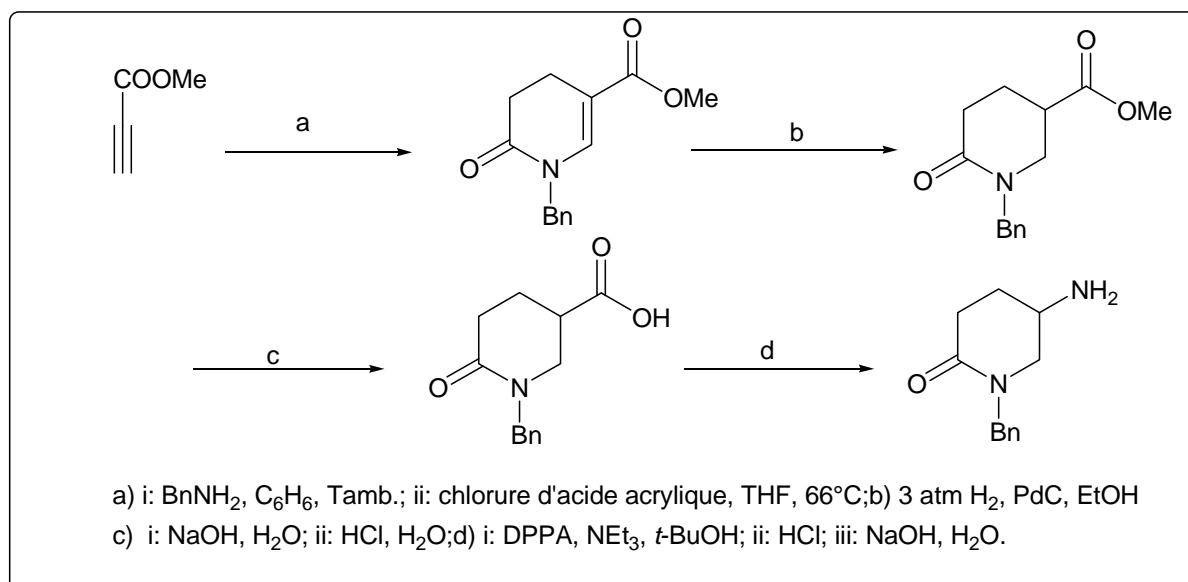


Schéma 17

III- TRAVAUX PERSONNELS

III-1 synthèse de δ -lactames γ -fonctionnels 7

Nous avons étendu la technique d'addition-cyclisation décrite au début du chapitre à la cétone α,β -insaturé **2c** analogues 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle, dans le but d'avoir d'une manière sélective et rentable des δ -lactames polyfonctionnels. Le composé vinylique est soumis, à température ambiante, à l'action d'un excès d'amine primaire RCH_2NH_2 dans le méthanol, alors une nouvelle série de δ -lactames fonctionnelles **7 (a-d)** avec des bons rendements est obtenues (schéma 18).

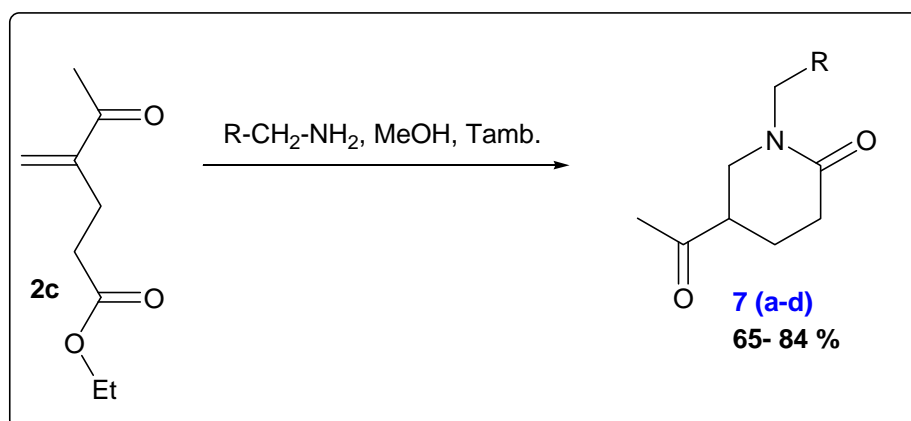


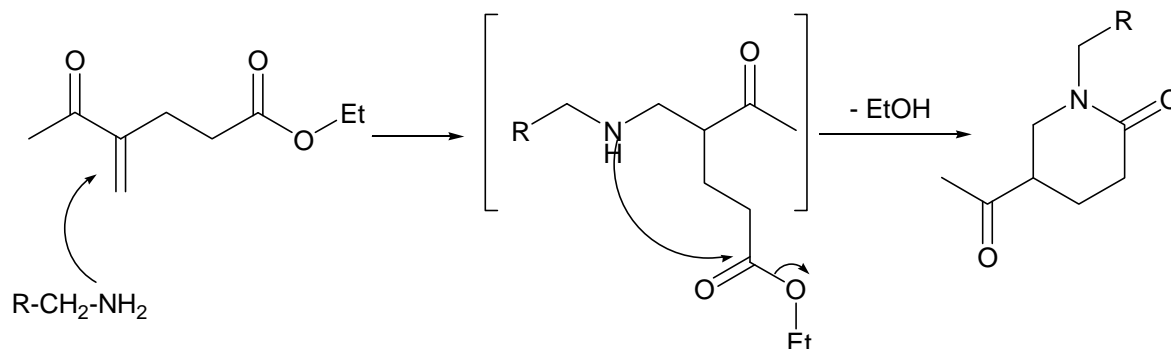
Schéma 18

Les différents lactames ainsi préparés sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2: synthèse des δ -lactames 7(a-d)

essai	RCH_2NH_2	temps (h)	Rdt (%)
7a	$C_6H_5CH_2NH_2$	16	80
7b	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	18	81
7c	$p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	18	84
7d	$CH_2=CH-CH_2-NH_2$	18	65

La formation de δ -lactames **7** fait intervenir deux réactions consécutives addition conjuguée des amines primaires sur le 4-méthylène-5-oxohexanoate d'éthyle **2c** conduisant à un intermédiaire non isolable, puis fermeture 6-exotrig de ce dernier en δ -lactames.



Il est à signaler que durant la réaction, nous n'avons pas pu isoler l'intermédiaire ouvert résultant de l'addition-1,4 de l'amine sur la cétone α,β -insaturée **2c**.

III- 2 Conclusion

Le couplage entre les cétones α,β -insaturés **2 b,c** avec les amines primaires dans le méthanol, se révèle donc une méthode efficace pour obtenir des lactames fonctionnels. Elle a l'avantage d'être simple et nécessitant des moyens peu coûteux et se passant dans des conditions opératoires assez douces.

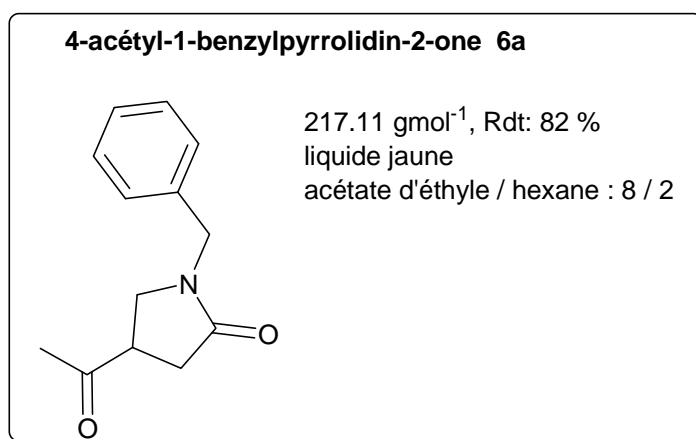
CHAPITRE II :
Partie expérimentale

I- PREPARATION DES 4-ACÉTYL-N-ALKYL- γ -LACTAMES 6(a-g)

Mode Opératoire :

A une solution 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle (5 mmol) dans 10mL de Méthanol, on ajoute 10 mmol d'amine primaire (RCH_2NH_2) goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une durée qui varie entre 14 et 18 heures. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM.

A la fin de la réaction, on chasse le méthanol sous pression réduite et le produit obtenu est purifié directement par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant un mélange : acétate d'éthyle / hexane.



RMN ^1H (CDCl_3)

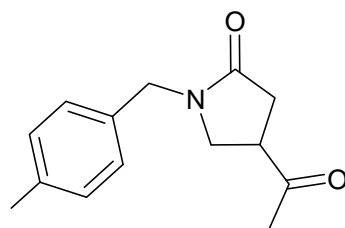
2.16 (s, 3H, CH_3); 2.65 (d, 2H, $J = 8.82$ Hz, CH_2CON); 3.27 (m, 1H, CH), 3.43 (m, 2H, CH_2CH); 4.4 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.73$ Hz, CH_2Ar); 7.21-7.35 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C

28.4(CH_3); 33.1(CH_2CON); 43.2(CH); 46.5(CH_2CH); 47.1(CH_2N); 135.9, 128.7, 128.2, 127.7(Ar); 172.0(CON); 205.8(CO).

IR (cm^{-1}): 1713 cm^{-1} (C=O), 1679 cm^{-1} (NC=O).

4-Acétyle-1-(4-méthyl-benzyl)-pyrrolidin-2-one 6b



231.13 g mol^{-1} , Rdt: 74 %
liquide jaune
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

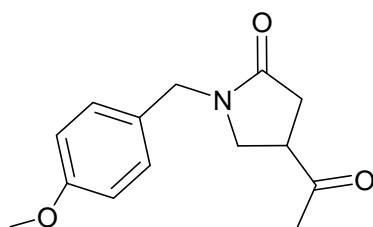
2.03 (s, 3H, CH_3Ar); 2.16 (s, 3H, CH_3CO); 2.65 (d, 2H, $J = 8.82$ Hz, CH_2CON); 3.23 (m, 1H, CH); 3.46 (m, 2H, CH_2CH); 4.31 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.7$ Hz, CH_2N); 7.12 (m, 4H, Ar).

RMN ^{13}C

21.1(CH_3Ar); 28.4(CH_3CON); 33.2(CH_2CO); 43.3(CH); 47.0(CH_2CH); 47.1(CH_2N); 137.4, 132.8, 129.4, 128.1(Ar); 171.9(CON); 205.8(CO).

IR (cm^{-1}): 1714 cm^{-1} (C=O), 1681 cm^{-1} (NC=O).

4-Acétyle-1-(4-méthoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one 6c:



247.12 g mol^{-1} , Rdt:84 %
liquide brun
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

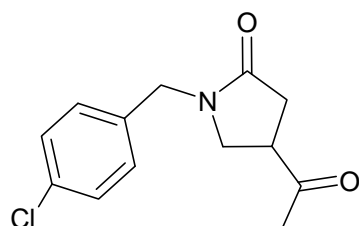
2.16 (s, 3H, CH_3); 2.64 (d, 2H, $J = 8.43$ Hz, CH_2CON); 3.23 (m, 1H, CH); 3.46 (m, 2H, CH_2CH); 3.79 (s, 3H, CH_3O); 4.31 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.7$ Hz, CH_2N); 6.84-7.17 (A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 8.8$ Hz, Ar).

RMN ^{13}C

28.4(CH_3); 33.2(CH_2CON); 45.9(CH); 47.0(CH_2CH); 47.1(CH_2N); 55.2(CH_3O); 159.1, 129.5, 127.9, 114.1(Ar); 171.9(CON); 205.9(CO).

IR (cm^{-1}): 1716 cm^{-1} (C=O), 1682 cm^{-1} (NC=O).

4-Acétyle-1-(4-Chloro-benzyl)-pyrrolidin-2-one 6d



251.0 g mol^{-1} , Rdt:84 %
liquide brun
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

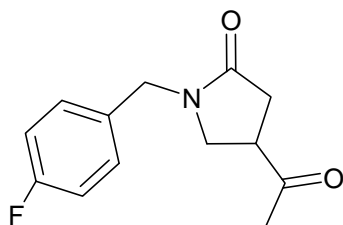
2.18 (s, 3H, CH_3); 2.65 (d, 2H, $J = 7.35$ Hz, CH_2CON); 3.24 (m, 1H, CH); 3.43 (m, 2H, CH_2CH); 4.35 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.7$ Hz, CH_2N); 7.15-7.31 (A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 8$ Hz, **Ar**).

RMN ^{13}C

28.2(CH_3); 32.8(CH_2CON); 42.9(CH); 45.6(CH_2CH); 46.9(CH_2N); 134.3, 133.3, 129.2, 128.7(**Ar**); 171.9(CON); 205.6(CO).

IR (cm^{-1}): 1715 cm^{-1} (C=O), 1680 cm^{-1} (NC=O).

4-Acétyle-1-(4-fluoro-benzyl)-pyrrolidin-2-one 6e



235.1 g mol^{-1} , Rdt: 75 %
liquide jaune
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

2.18 (s, 3H, CH_3); 2.66 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, CH_2CON); 3.24 (m, 1H, CH); 3.50 (m, 2H, CH_2CH); 4.35 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.7$ Hz, CH_2N); 6.99-7.23 (m, 4H, **Ar**).

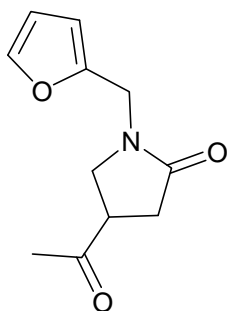
RMN ^{13}C

28.4(CH_3); 205.8(CO); 43.2(CH); 33.1(CH_2CON); 172.0(CON); 45.8(CH_2CH); 47.0(CH_2N); 160.6, 131.7, 129.9, 115.8(**Ar**).

IR (cm^{-1}): 1714 cm^{-1} (C=O), 1679 cm^{-1} (NC=O).

MS : m/z (%): 235 (M^+ , 56), 109 (100), 43 (23), 164 (27).

4-acétyl-1-((furan-2-yl)méthyl)pyrrolidin-2-one 6f



207.0 g mol^{-1} ; Rdt : 71 %
liquide brun
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

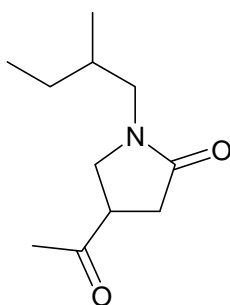
2.19 (s, 3H, CH_3); 2.62 (d, 2H, $J = 9.18$ Hz, CH_2CON); 3.25 (m, 1H, CH); 3.46 (m, 2H, CH_2CH); 4.35 (AB, 2H, $J_{AB} = 15.45$ Hz, CH_2N); 6.25-7.36 (m, 3H, **Ar**).

RMN ^{13}C

28.2(CH_3); 32.7(CH_2CON); 38.9(CH); 43.0(CH_2CH); 47.2(CH_2N); 149.3, 142.3, 108.4, 110.2 (**Ar**); 171.7(CON); 205.6(CO).

IR (cm^{-1}) : 1717 cm^{-1} (C=O), 1679 cm^{-1} (NC=O).

4-acétyl-1-(2-méthylbutyl)pyrrolidin-2-one 6g



197.14 g mol^{-1} ; Rdt : 57 %
liquide brun
acétate d'éthyle / hexane : 8 / 2

RMN ^1H (CDCl_3)

0.85 (t, 3H, $J = 7.35$ Hz, CH_3CH_2); 1.18 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3CH); 1.44 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.23 (s, 3H, CH_3CO); 2.52-3.7 (m, 6H, CHCH_3 , CHCH_2 , CH_2CON , CHCO); 4.13 (m, 2H, CH_2N).

RMN ^{13}C

10.9(CH_3CH_2); 17.5(CH_3CH); 17.6(CH_2CH_3); 24.3(CHCH_3); 26.7(CH_2CON); 26.8(CH_3); 43.3(CHCO); 48.6(CH_2CH); 52.4(CH_2N); 171.1(CON); 208.6(CO).

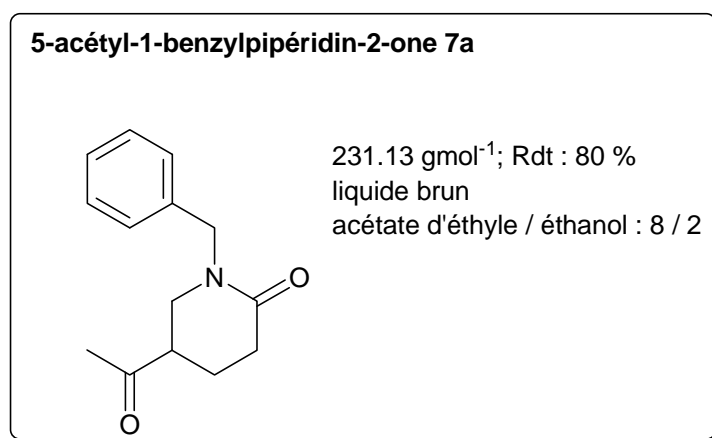
IR (cm^{-1}): 1712 cm^{-1} (C=O), 1678 cm^{-1} (NC=O).

II- PREPARATION DES 4-ACÉTYL-N-ALKYL- δ -Lactames 7(a-d)

Mode Opératoire :

A une solution de 4-méthylène-5-oxohexanoate d'éthyle (5 mmol) dans 10mL de méthanol, on ajoute goutte à goutte 12.5 mmol d'amine primaire (RCH_2NH_2). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une durée qui varie entre 14 et 18 heures. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM.

A la fin de la réaction, on chasse le méthanol sous pression réduite et le produit obtenu est purifié directement par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant : acétate d'éthyle / éthanol.



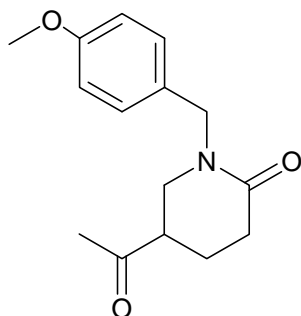
RMN ^1H (CDCl_3)

1.78; 2.04 (2m, 2H, CH_2CH_2) 2.04 (s, 3H, CH_3); 2.42 (m, 2H, CH_2CON); 2.70 (m, 1H, CH); 3.27 (m, 2H, CH_2CH); 4.38; 4.62 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.62$ Hz, CH_2N); 7.15-7.23 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C

24.2(CH_2CH_2); 28.5(CH_3); 31.4(CH_2CON); 46.9(CH); 47.6(CH_2CH); 50.5(CH_2N); 137.1; 127.8, 128.5, 129.0(Ar); 169.1(CON); 207.8(CO).

1-(4-méthoxybenzyl)-5-acétylpipéridin-2-one 7b



261.14 g mol^{-1} ; Rdt : 81 %
liquide brun
acétate d'éthyle / éthanol : 8.5 / 1.5

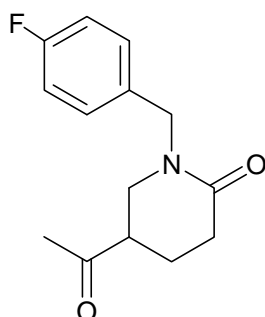
RMN ^1H (CDCl_3)

1.75; 2.08 (2m, 2H, CH_2CH_2); 2.03 (s, 3H, CH_3); 2.39 (m, 2H, CH_2CON); 2.68 (m, 1H, CH); 3.27 (m, 2H, CH_2CH); 3.67 (s, 3H, CH_3O); 4.31; 4.52 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.37$ Hz, CH_2N); 6.74; 7.09 (A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 8.40$ Hz, **Ar**).

RMN ^{13}C

24.1(CH_2CH_2); 28.4(CH_3); 31.3(CH_2CON); 46.9(CH); 47.3(CH_2CH); 49.8(CH_2N); 55.6(CH_3O); 129.2; 114.2; 129.6(**Ar**); 159.3(CCH_3O); 169.0(CON); 207.8(CO).

1-(4-Fluorobenzyl)-5-acétylpipéridin-2-one 7c



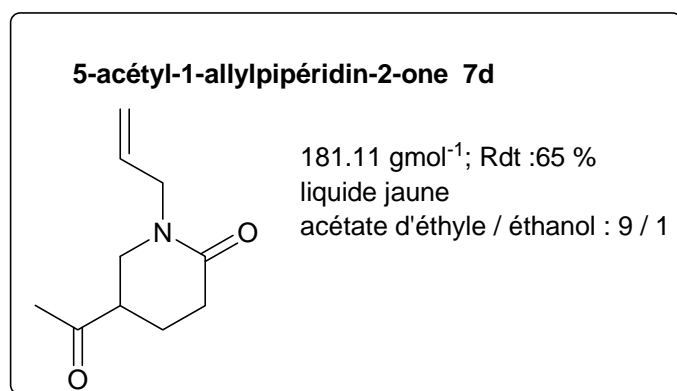
249.12 g mol^{-1} ; Rdt : 84 %
liquide jaune
acétate d'éthyle / éthanol : 9 / 1

RMN ^1H (CDCl_3)

1.76; 2.07 (2m, 2H, CH_2CH_2); 2.05 (s, 3H, CH_3); 2.40 (m, 2H, CH_2CON); 2.72 (m, 1H, CH); 3.30 (m, 2H, CH_2CH); 4.36; 4.53 (AB, 2H, $J_{AB} = 14.62$ Hz, CH_2N); 6.89; 7.15 (A_2B_2 , 4H, $J_{AB} = 8.68$ Hz, **Ar**).

RMN ^{13}C

24.0(CH₂CH₂); 28.3(CH₃); 31.2(CH₂CON); 46.8(CH); 47.5(CH₂CH); 49.7(CH₂N); 130.2;
115.5; 129.7(Ar); 160.5(CF); 169.1(CON); 207.7(CO).



RMN ¹H (CDCl₃)

1.69; 2.05 (2m, 2H, CH₂CH₂); 2.05 (s, 3H, CH₃); 2.29 (m, 2H, CH₂CON); 2.69 (m, 1H, CH);
3.23 (m, 2H, CH₂CH); 3.77; 3.87 (AB d, 2H, J_{AB} = 12.5 Hz, J_{AH} = 5.0 Hz; CH₂N); 4.99(m,
2H, CH₂=); 5.58 (m, 1H, CH=).

RMN ¹³C

24.2(CH₂CH₂); 28.5(CH₃); 31.2(CH₂CON); 46.9(CH); 47.5(CH₂CH); 49.7(CH₂N);
118.1(CH₂=); 132.7(CH=); 168.8(CON); 207.8(CO).

CHAPITRE II :
Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Martinez, M. Alonson, A. Castro, I. Dorronsoro, J. L. Gelpí, F. J. Luque, C. Pérez, F. J. Moreno, *J. Med. Chem.*, **48**, **2005**, 7103-7112.
- [2] A. P. Graves, R. Brenk, B. K. Shoichet, *J. Med. Chem.*, **48**, **2005**, 3714-3728.
- [3] S. Imamura, Y. Ishihara, T. Hattori, O. Kurasawa, Y. Matsushita, Y. Sugihara, N. Kanzaki, Y. Iisawa, M. Baba, S. Hashiguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, **2004**, 63-73.
- [4] B. D. Lee, Z. Li, K. J. French, Y. Zhuang, Z. Xia, C. D. Smith, *J. Med. Chem.*, **47**, **2004**, 1413-1422.
- [5] N. El Alami, C. Belaud, J. Villiéras, *Synthesis*, **1993**, 1213.
- [6] K. Tanaka, H. Yoda, A. Kaji, *Synthesis*, **1985**, 84.
- [7] G. M. Ksander, J. E. McMurry, M. Johnson, *J. Org. Chem.*, **42**, **1977**, 1180
- [8] M. Mori, Y. Washioka, T. Urayama, K. Yoshiura, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **48**, **1983**, 4058.
- [9] R. Patra, S. B. Maiti, A. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.*, **32**, **1991**, 1363.
- [10] a) T. Janecki, E. Błaszczuk, K. Studzian, A. Janecka, U. Krajewska, M. Rózalski, *J. Med. Chem.*, **48**, **2005**, 3516-3521. b) E. Błaszczuk, H. Krawczyk, T. Janecki, *Synlett.*, **15**, **2004**, 2685-2688.
- [11] Y. H. Yang, M. Shi, *J. Org. Chem.*, **70**, **2005**, 8645-8648.
- [12] J. F. Bower, J. Švenda, A. J. Williams, J. P. H. Charmant, R. M. Lawrence, P. Szeto, T. Gallagher, *Org. Lett.*, **6** (25), **2004**, 4727-4730.
- [13] D. Basavaiah, J. S. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **45**, **2004**, 1621-1625.
- [14] F. Béji, J. Lebreton, J. Villiéras, H. Amri, *Tetrahedron*, **57**, **2001**, 9959-9962.
- [15] T. Rische, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **55**, **1999**, 3917-3922.
- [16] C. W. Roberson, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.*, **64**, **1999**, 1434-1435.
- [17] T. B. Ayed, H. Amri, M. M. El Gaied, J. Villiéras, *Tetrahedron*, **51**(35), **1995**, 9633-9642.
- [18] L. Mester, L. Szabados, M. Mester, N. Yadav, *Planta Medica*, **35**, **1979**, 339.
- [19] K. Takasu, N. Nishida, A. Tomimura, M. Ihara, *J. Org. Chem.*, **70**, **2005**, 3957-3962.
- [20] G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.*, **59**, **1994**, 3575-3584.
- [21] K. Paulvannan, J. R. Stille, *Tetrahedron Lett.*, **34**(51), **1993**, 8179-8200.
- [22] F. Tozo, Y. Shigeyuki, H. Yasumaru, Y. Kiyoshi, O. Masashi, Y. Koichiro, O. Mihoko, S. Hirota, M. Denichi, *Yakugaku Zasshi*, **79**(6), **1977**, 685-689.

- [23] a) T. Hidetaka, Y. Naotaka, H. Kazuki, T. Eiji, K. Eiichi, *Nippon Noyaku Gakkaishi*, 26(4), **2001**, 443. b) T. Hidetaka, Y. Naotaka, H. Kazuki, T. Eiji, K. Eiichi, *Nippon Noyaku Gakkaishi*, 26(2), **2001**, 143-148.
- [24] T. Hidetaka, I. Tomoaki, I. Rika, T. Eiji, K. Eiichi, *Journal of the Faculty of Agriculture*, 44(1-2), **1999**, 119-126.
- [25] C. Herdeis, *Synthesis*, **1986**, 232.
- [26] a) A. De Filippis, D. G. Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron*, 60, **2004**, 9757-9767. b) A. Padawa, C. K. Eidell, J. D. Ginn, M. S. Mc Clure, *J. Org. Chem.*, 67, **2002**, 1595-1606.
- [27] K. Takasu, N. Nishida, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.*, 44, **2003**, 7429-7432.
- [28] D. Chang, H. J. Feiten, B. Witholt, Z. Li, *Tetrahedron Asymm.*, 13, **2002**, 2141-2147.
- [29] A. R. Far, T. T. Tidwell, *J. Comb. Chem.*, 1, **1999**, 458-460.

CHAPITRE III :

Synthèse générale D'Aldéhydes α -ALKYLÉS

α,β -éthyléniques

CHAPITRE III :
Partie théorique

A- INTRODUCTION

Les aldéhydes en général et les aldéhydes insaturés en particulier, sont des molécules d'un grand intérêt biologique et pharmacologique. Ils sont impliqués d'une façon fondamentale dans le processus biochimiques et dans les fonctions biologiques. Ils se trouvent dans le sang et dans différents organes, mais également dans les fruits, les graines, les plantes et les micro-organismes.

Les aldéhydes α,β -insaturés sont très réactifs et peuvent facilement réagir avec des fonctions biochimiques importante comme les fonctions amine, et hydroxyle. Grâce à la double liaison conjuguée, les nucléophiles peuvent s'additionner au C-3 par une addition 1,4 ou au C-1 par une addition 1,2. Dans des conditions physiologiques, la réaction principale est l'addition 1,4.

Ces aldéhydes sont des inhibiteurs puissants du métabolisme, de la biosynthèse et de la division cellulaire chez les organismes vivants.

Les aldéhydes insaturés biologiquement actifs sont en général de configuration *E*.

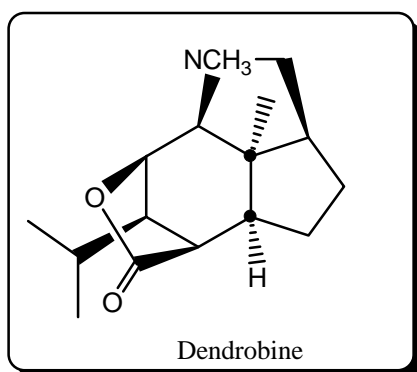
Ces composés sont des intermédiaires très utiles dans la synthèse totale de plusieurs molécules biologiquement actives : Les antibiotiques et antibactériens [1], les inhibiteurs de HLE (inhibitors of humans leukocyte elastase) [2], les phéromones [3, 4] et les antitumoraux [5].

Ces aldéhydes α,β -insaturés sont aussi des molécules cibles car certains sont eux mêmes doués de propriétés pharmacologiques.

I- ALDEHYDES α,β -INSATURES COMME INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE

Les aldéhydes α,β -insaturés et les polyénals conjugués de configuration *E* sont des intermédiaires synthétiques intéressants dans la synthèse de produits naturels polyinsaturés ou de produits comportant une région hydrophobe. Ils permettent l'insertion convergente d'une unité polyène dans une molécule donnée. La fonction aldéhyde est également un site potentiel d'attaque par d'autres nucléophiles. La littérature est riche en exemples ; nous en avons choisi quelques uns.

Dendrobium est une autre grande famille d'orchidée se produisant en orient, en Australie et dans beaucoup d'îles du Pacifique. La dendrobium Nobile Lindl est une source importante de dendrobine, un alcaloïde utilisé dans la médecine chinoise pour le traitement des inflammations fibrilles, des maux d'estomac, de la fatigue et des problèmes sexuels chez l'homme.



Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature afin de préparer la Dendrobine ou un épimer de la Dendrobine. Parmi l'une de ces méthodes, celle utilisée par Borch pour la synthèse totale 8-*epi*-Dendrobine est basée sur la réaction de Diels-Alder [6] en partant d'un triénal selon le schéma réactionnelle suivant.

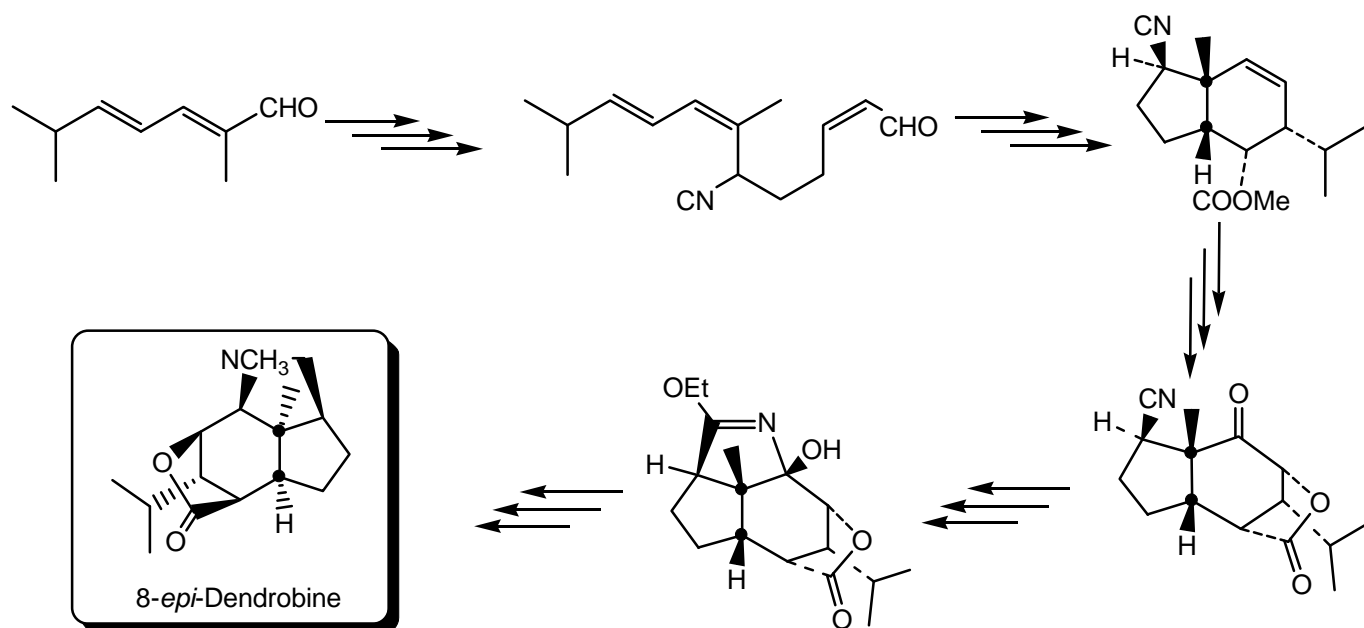


Schéma 1

Le **Geldanamycine** est un produit naturel extrait d'*Hygroscopicus* de streptomycine. C'est un antibiotique ayant une activité antitumorale très efficace. Andrus et coll. ont mis au point une synthèse totale du (+)-Geldanamycine [7]. Dont la première étape est une aldolisation d'un glycolate asymétrique. Un résumé des molécules les plus importantes qui rentrent dans la synthèse totale (41 étapes) de ce produit sont mises en évidence dans le schéma rétrosynthétique suivant.

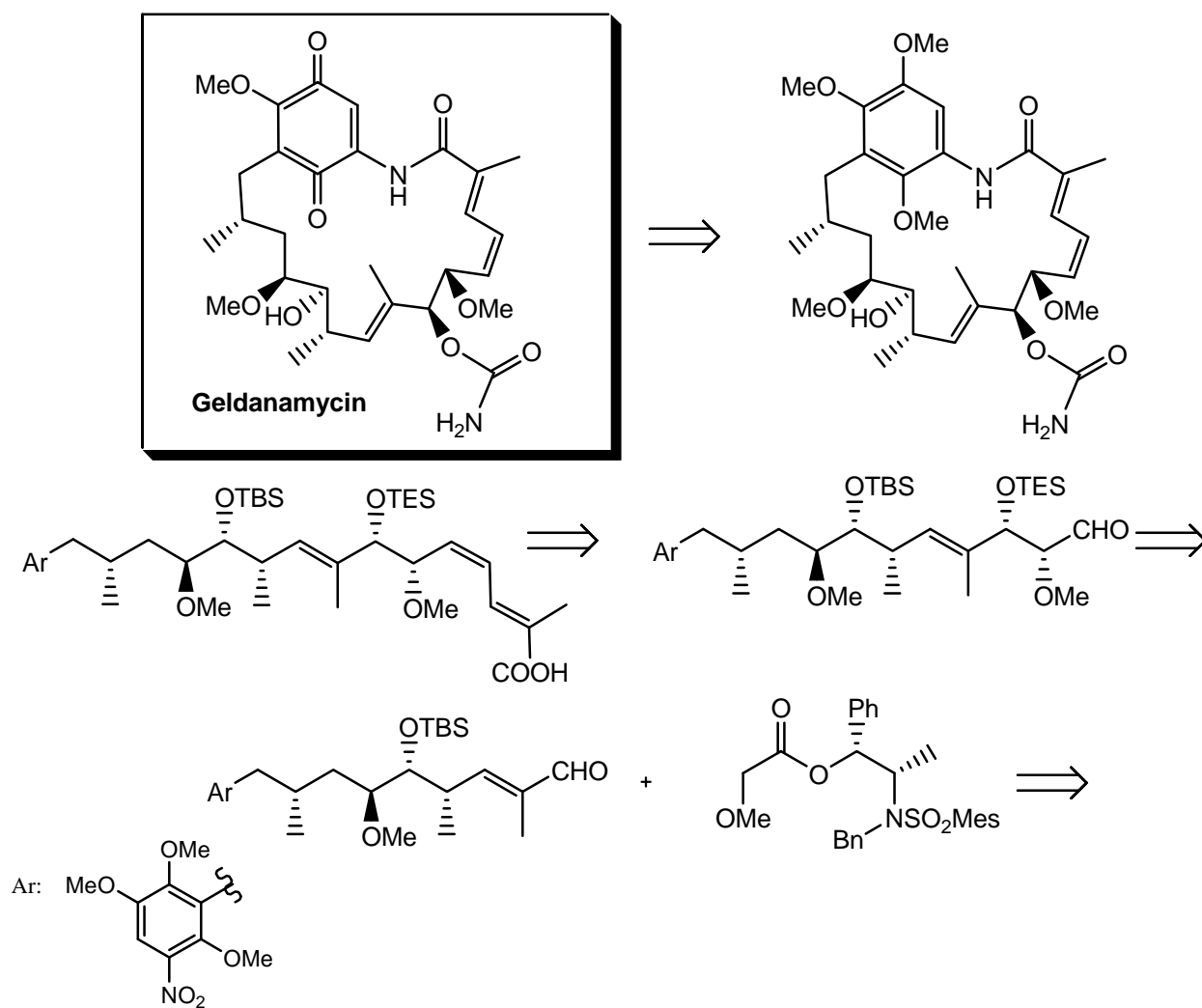


Schéma 2

La vitamine E est un antioxydant qui a pour rôle d'aider l'organisme à se protéger des dommages causés par les radicaux libres. Il semble que cette vitamine puisse atténuer certains effets néfastes qu'exerce le VIH sur le système immunitaire en plus d'aider celui-ci à combattre des infections virales de façons plus efficaces. On rapporte dans ce qui suit un exemple de synthèse de la forme naturelle de la vitamine E [8]. La procédure comporte la réaction d'un sel d'ammonium du (3R, 7R) 3,7,11-triméthyl-dodecan-1-ol avec le benzyléther de l'aldéhyde chromanic. Le produit de départ est α -méthyl- β -(2-furyl)acrolein.

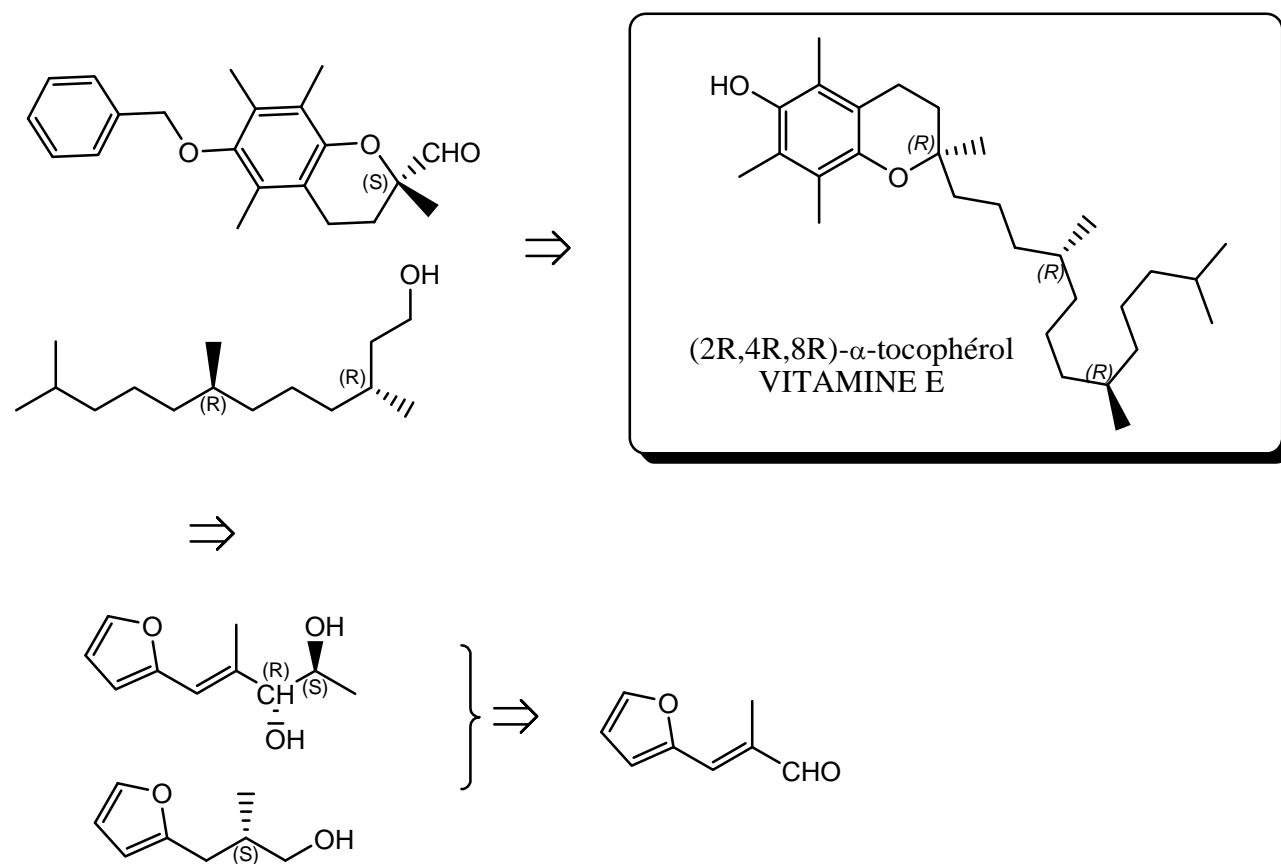
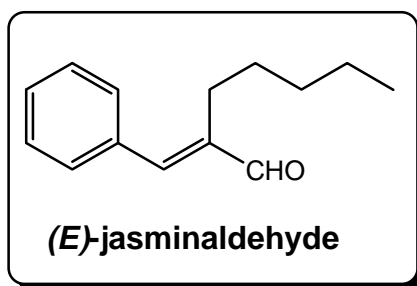


Schéma 3

II- ALDEHYDES α,β -INSATURES COMME MOLECULES CIBLES

Le ***E* jasminaldéhyde** extrait du thé noir, donne à ce dernier son arôme agréable. Ce produit est utilisé industriellement dans la fabrication de bonbons, des chewing-gums, ainsi que dans les produits de boulangerie. En outre, il est apprécié, comme additif, dans la préparation de parfum, des savons et des produits cosmétiques.



Parmi les nombreuses synthèses totales de cette molécule, citons celle proposée par Corma et coll. [9] qui ont utilisé la réaction de condensation entre le benzaldéhyde et

l'heptanal en présence d'un catalyseur bifonctionnel acide-base (qui contient deux centres un acide et l'autre est basique) un amorphe aluminophosphate.

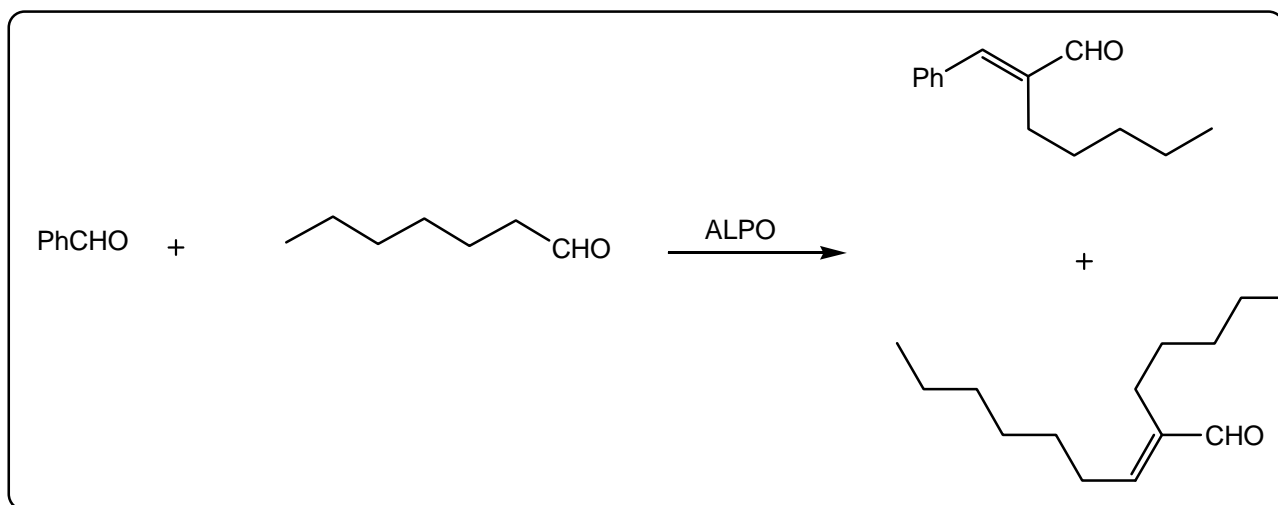


Schéma 4

III- SYNTHÈSE D'ALDÉHYDES α,β -INSATURÉS α -ALKYLÉS

La synthèse d'aldéhydes éthyléniques α -alkylés est une réaction très importante en synthèse organique. En effet, comme nous l'avons montré dans le paragraphe précédent, les énaux α -substitués ainsi obtenus sont d'utiles intermédiaires et des cibles bien précieuses.

Alors que de nombreuses synthèses d'aldéhydes α,β -insaturés sont décrites dans la littérature, très peu d'entre elles concernent les aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés.

Ces quelques méthodes peuvent être classées en trois réactions :

- Réactions d'alcools allyliques
- Réaction de Wittig
- Oléfination de Peterson

III-1- Rappel bibliographique

Nous présentons ci-dessous un aperçu bibliographique de ces différentes méthodes :

III-1-1 Réactions d'alcools allyliques

En 1966, Normant et coll. [10a] ont montré que les vinyl-cyclanols se transposent en bromure allyliques primaires sous l'action de l'acide bromhydrique ou du tribromure de phosphore. L'oxydation des bromures allyliques en aldéhydes a été réalisée par le sel alcalin du 2-nitropropane selon la méthode de Hass et Bender [10b].

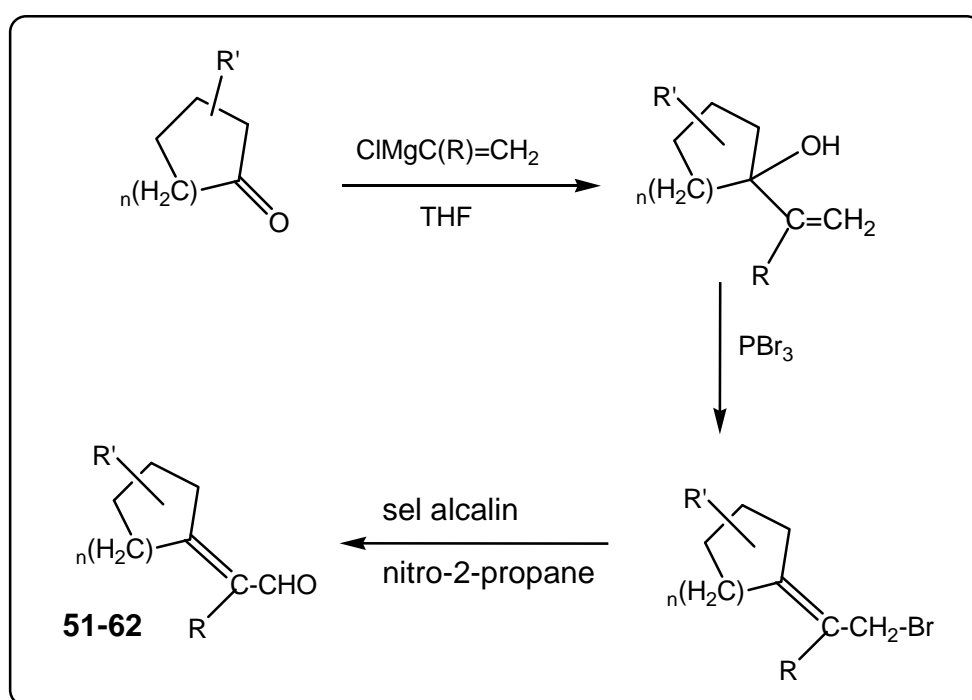


Schéma 5

Ce procédé permet l'obtention d'aldéhydes ramifiés sur le carbone en α du carbonyle, mais la bromuration des cyclanols s'effectue en milieu benzénique. Les bromures allyliques obtenus sont des liquides fragiles, lacrymogènes, qui doivent être utilisés immédiatement après leur distillation. Les rendements de la réaction sont moyens dans la plus part des cas. La stéréochimie des produits n'est pas précisée.

III-1-2 Réaction de Wittig

La réaction de Wittig, qui est en faite une forme dissimulée de l'aldolisation dirigé, utilise des ylures de phosphonium comme nucléophiles. Ces ylures sont des espèces stables mais relativement réactives. Ils sont générés in situ par action d'une en présence de l'électrophile. En ce qui concerne la stéréosélectivité de la réaction, un mélange d'isomères *Z* et *E* est obtenu. Certaines conditions favorisent la formation de l'isomère *E*, mais il y'a toujours formation de l'isomère *Z*.

On décrit dans ce qui suit quelques ylures mis en évidences pour la synthèse des aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés.

Nagata et coll. [11a] ont mis au point une synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés *Via* la réaction de Wittig en faisant réagir le diéthyle cyclohexyliminovinylphosphonate [11b] avec un carbonyle en présence de NaH. L'hydrolyse acide des imines obtenus conduit aux aldéhydes correspondants.

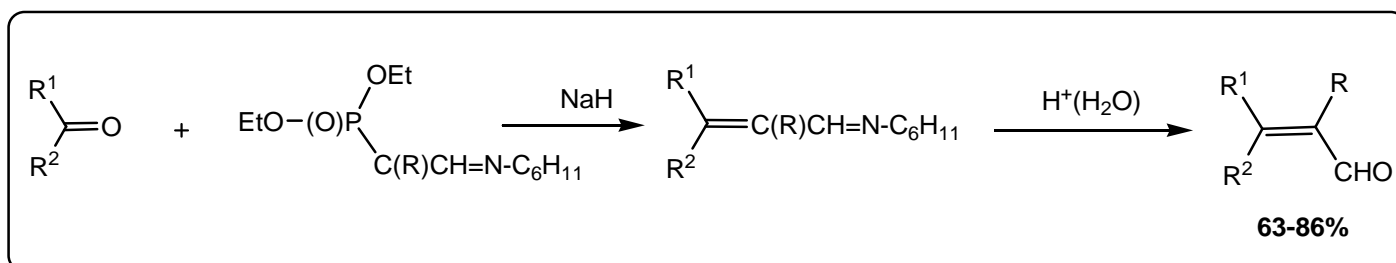


Schéma 6

L'hydrolyse de l'aldimine en aldéhyde éthylénique correspondant est délicate. Les rendements sont acceptables dans la plus part des cas mais la stéréosélectivité de la réaction n'est pas précisée.

Collignon et coll. [12] ont remarqué que lors de la condensation de l' α,β -énaminophosphonate lithié sur un aldéhyde dans le THF à 0°C conduit à l'élimination spontané du diéthylphosphate lithié pour donner, après hydrolyse neutre, l'imine α,β -insaturée α -substituée. L'aldéhyde insaturé correspondant est obtenu après hydrolyse acide selon le schéma ci-dessous.

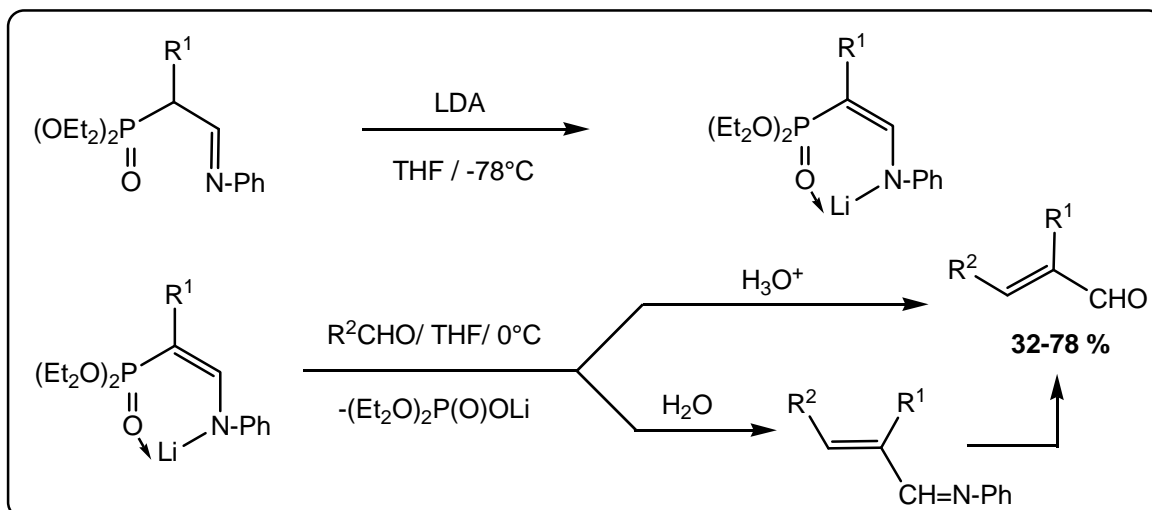


Schéma 7

L'équipe de Duhamel [13], a pu synthétiser une série d'aldéhydes poly-éthyléniques α -alkylés en une seule étape en faisant réagir un anion phosphonique que l'équipe a pu synthétiser à partir de la condensation de son correspondant ω -bromodioxalane avec la triéthyle phosphite à reflux de toluène. Ce dernier est obtenu par déprotonation du phosphonate correspondant à l'aide d'un alcoolate. La réaction de cet anion avec un carbonyle suivie d'une hydrolyse acide conduit directement à l'aldéhyde insaturé correspondant selon le schéma réactionnel suivant.

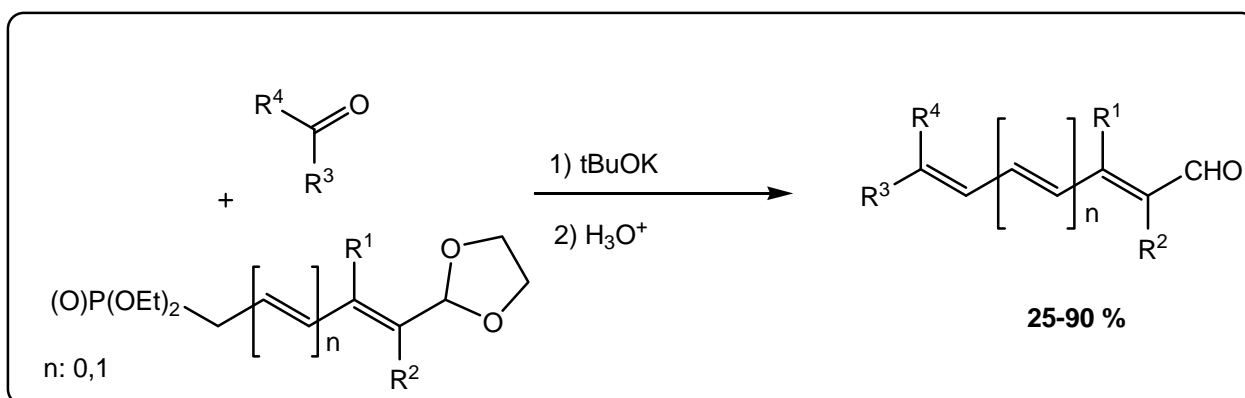


Schéma 8

III-1-3 Oléfination de Peterson

La recherche d'équivalents synthétique de carbanions d'aldéhydes a conduit les chercheurs à préparer des aldéhydes masqués α -silylés. Ce sont des intermédiaires importants principalement utilisés dans la réaction d'Oléfination de Peterson. Ceux de Corey sont parmi les premiers travaux décrits.

En effet, Corey et coll. [14] ont montré que la déprotonation de l'imine (ou du diméthylhydrazone) silylée par le LDA à 0° C conduit à l'intermédiaire lithié correspondant. La réaction de ce dernier avec un dérivé carbonyle suivie de l'hydrolyse acide de l'intermédiaire conduit à l'aldéhyde α,β -insaturé α -alkylé correspondant comme le montre le schéma suivant.

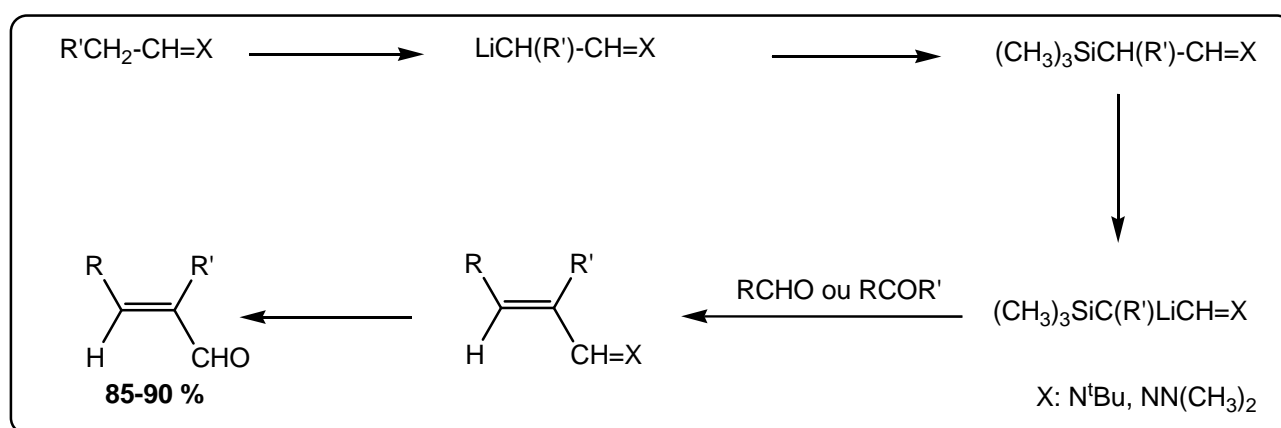


Schéma 9

Malheureusement, la réaction n'est pas stéréosélective car ils obtiennent un mélange d'isomère (*Z+E*). De plus, l'étape d'hydrolyse n'est pas toujours facile pour le clivage des diméthylhydrazones, particulièrement avec les aldéhydes aromatiques α,β -insaturés. Dans ce cas, un mélange d'aldéhyde et de nitrile est formé.

L'équipe de Kuwajima [15] a décrit, en 1977, une méthode de synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés à partir d'un silyléno éther en deux étapes. Cette synthèse commence par la préparation de β -alkoxyacylsilane puis la condensation de ce dernier avec un acétal en présence d'un acide borique. La transformation de cet intermédiaire en aldéhyde α,β -insaturé α -alkylé se fait en présence d'un sel d'ammonium.

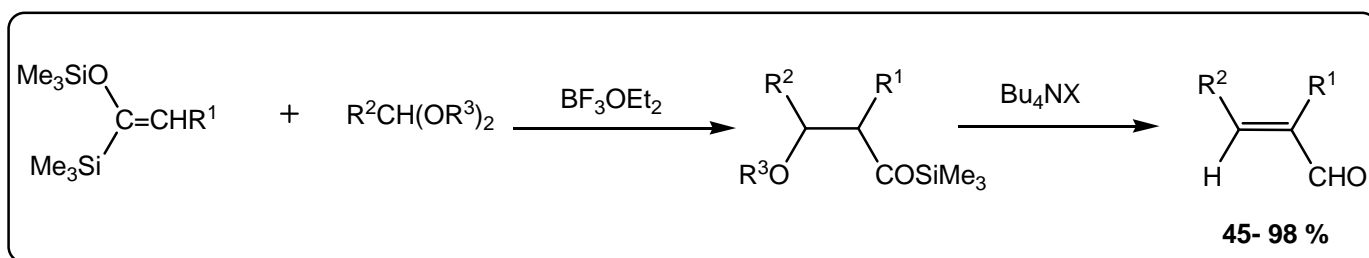


Schéma 10

En 1985, Duhamel et Coll. [16] ont montrés que la réaction des aldéhydes et des cétones avec des lithiens vinyliques fonctionnels conduit à des éthers d'énols β -hydroxylés dont l'hydrolyse acide aux aldéhydes éthyléniques α -alkylés selon le schéma réactionnel ci-dessous.

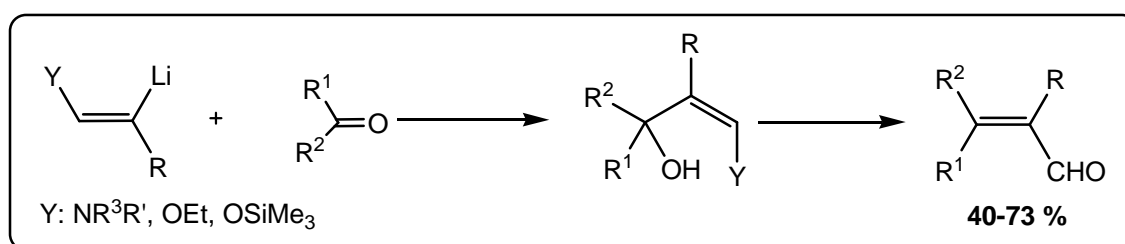


Schéma 11

Si les conditions opératoires ne sont pas soigneusement mises au point, les composés β -hydroxylés et les aldéhydes éthyléniques sont éventuellement accompagnés des alcools provenant respectivement d'une décomposition de l'organolithium ou d'un excès du tert-butylolithium.

Plus récemment, cette même équipe [17a] a rapporté une voie d'accès aux aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés *via* la condensation du β -triméthylsilylé énoïl éther avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques en présence d'une quantité catalytique du triméthylsilylé triflate dans le dichlorométhane à température ambiante éthyléniques (schéma12).

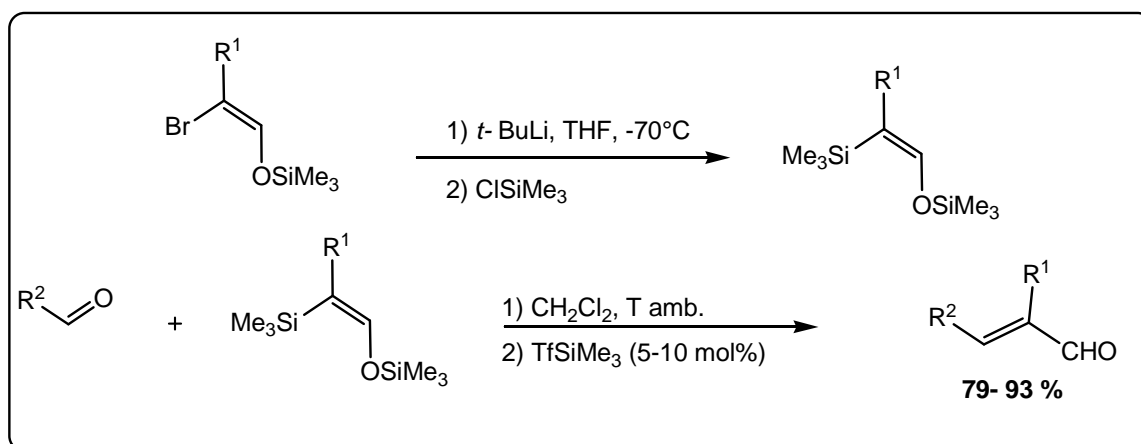


Schéma 12

La préparation de l'intermédiaire β -triméthylsilylé énoï éther est très laborieuse. En effet la synthèse de cet intermédiaire nécessite plusieurs étapes : la condensation du 2-bromopropionaldéhyde [17b] avec le chlorotriméthylsilane en présence de triméthylamine et de ZnCl_2 dans l'éther conduit à un mélange ($Z + E$) de l'énol silylé bromé comme le montre le schéma réactionnel suivant (schéma 13). De plus, l'isomère utilisé Z doit être isolé pour appliquer leur méthode de synthèse d'aldéhydes α,β -insaturés.

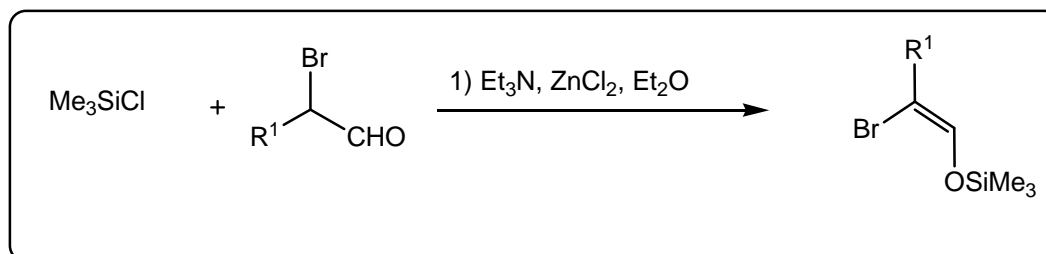


Schéma 13

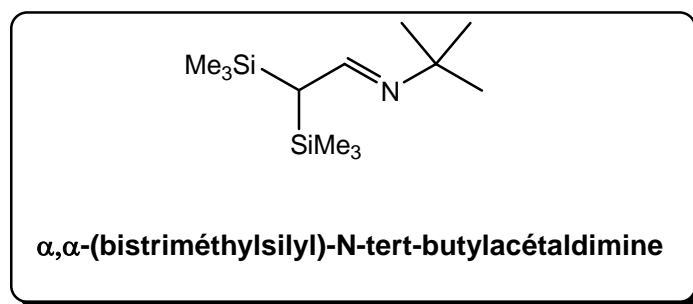
Après ce rappel bibliographique on remarque que ces différentes méthodes ont démontrés leur utilité, mais ne elles sont pas très générale et ne sont pas stéréosélectives, en plus ces procédés sont laborieux et demande des conditions de travail un peu délicats.

B-NOUVELLE VOIE D'ACCES SIMPLE ET HAUTEMENT STEREOSELECTIVE ALDEHYDES *E* α,β -INSATURES α -ALKYLES

Le but de notre travail a été de pallier les difficultés rencontrées aux cours des diverses méthodes précédemment citées (manque de stéréosélectivité, conditions laborieuses de préparation des réactifs, rendements médiocres, ...).

Nous décrivons donc dans ce chapitre une nouvelle approche simple et pratique de conversion d'aldéhydes en énals α -alkylés. Cette méthode serait une bonne alternative à toutes celles déjà décrites.

Rappelons que l'équipe du Professeur Bellassoued [18] a déjà mis au point une synthèse hautement stéréosélective d'aldéhydes *E*- α,β -insaturés au moyen du synthon disilylé issu de la tert-butylacétaldimine :



Ce dernier, opposé aux aldéhydes à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de ZnBr_2 (10 %) conduit, après hydrolyse de la fonction imine, aux aldéhydes α,β -insaturés attendus avec un rendement quasi quantitatif et une excellente stéréosélectivité en faveur de l'isomère *E* (> 98%).

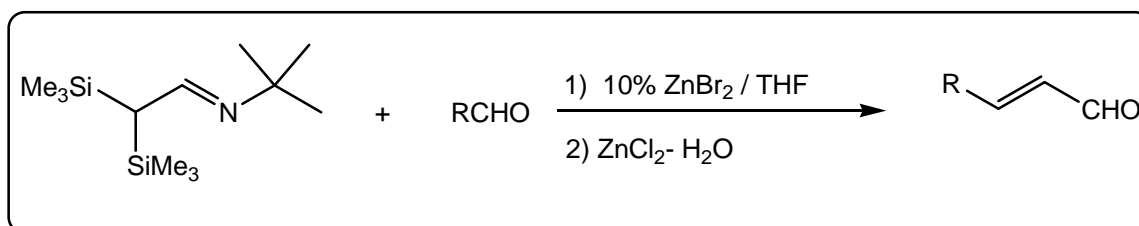
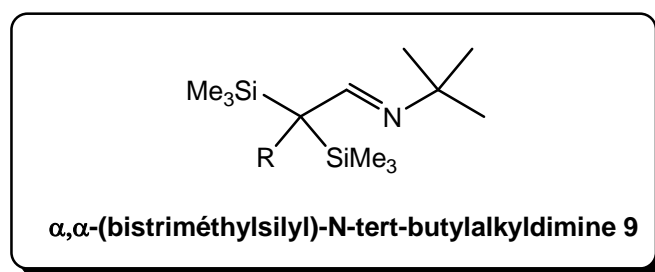


Schéma 14

La préparation très facile du dérivé disilylé de départ, les conditions opératoires particulièrement douces, la propreté du produit brut obtenu et la très haute sélectivité de la réaction font de cette méthode une des synthèses les plus utilisées dans les Laboratoires pour l'homologation d'un aldéhyde avec allongement de la chaîne carbonée de deux atomes de carbone.

Ceci à inciter une importante firme multinationale (ACROS ORGANICS) à commercialiser ce nouveau synthon.

Nous avons alors pensé généraliser cette nouvelle voix en utilisant les homologues supérieurs de l'acétaldimine :



Opposés aux aldéhydes, en présence de catalyseurs, ces nouveaux synthons devraient nous conduire aux aldéhydes α,β -insaturés α -alkylés attendus :

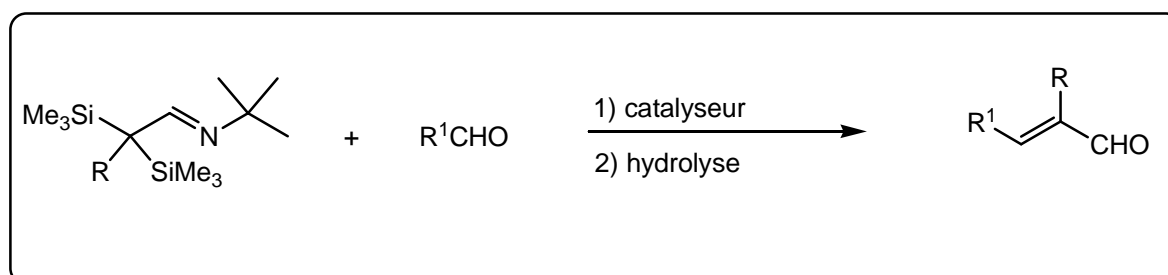
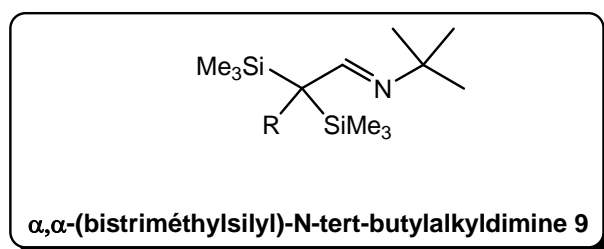


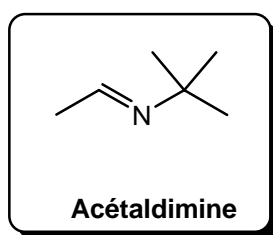
Schéma 15

I- PREPARATION DES BIS (TRIMETHYLSILYL)-*N*-*TERT*- BUTYLALDIMINES 9 :



I-1-préparation des aldimines de tert-butyle

Trois méthodes générales de préparation d'aldimines sont décrites dans la littérature. Nous avons testé leur efficacité en choisissant la *N*-*tert*-butyl acétaldimines comme exemple :



a- Méthode de Campbell ^[19]:

C'est la plus ancienne méthode décrite pour la synthèse d'aldimines (1944). Le principe de cette méthode repose sur le fait que l'eau formée lors de la réaction est piégée par la potasse, présente dans le milieu réactionnel sous forme de pastille. La force de solvation de la potasse dans l'eau étant très importante, ce qui lui permet d'éliminer efficacement toutes traces d'eau dans la phase organique (schéma 16).

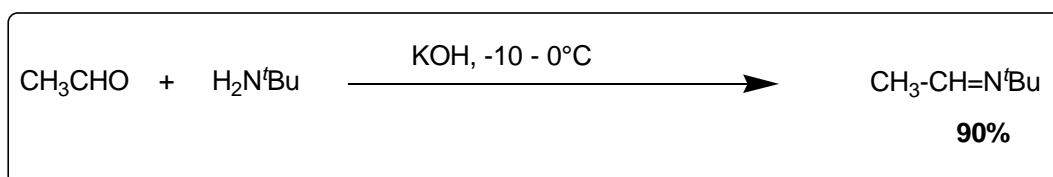


Schéma 16

b- Méthode de Wittig ^[20]:

La synthèse de l'imine s'effectue en absence de solvant : l'aldéhyde est directement additionné à la tert-butylamine en présence de sulfate de sodium anhydre. Ce dernier absorbe l'eau formée lors de la réaction (schéma 17).

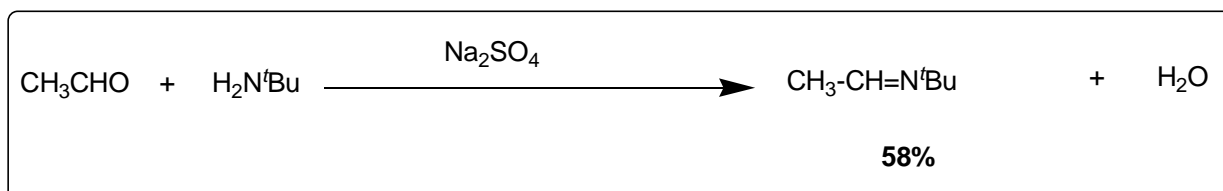


Schéma 17

c- Méthode utilisant le tamis moléculaire ^[21]:

La condensation de l'acétaldimine sur la tert-butylamine s'effectue à température ambiante, dans le pentane et en présence de tamis moléculaire (schéma 18).

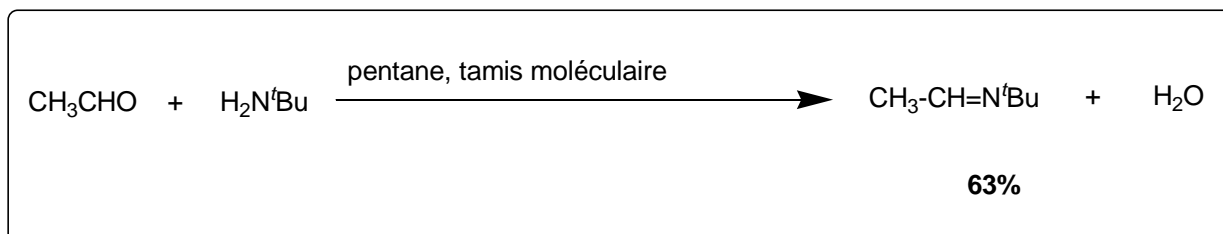


Schéma 18

Le pentane, solvant apolaire et non miscible à l'eau, facilite l'élimination de l'eau formée qui est piégée par le tamis moléculaire.

Les rendements en acétaldimine obtenus par chacune de ces trois méthodes sont consignés dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

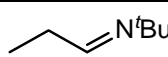
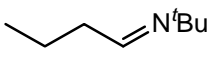
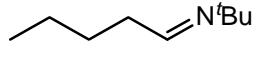
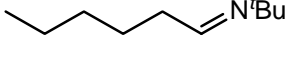
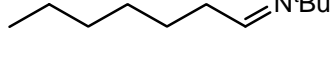
Tableau 1 : Méthodes de préparation des imines

$\text{CH}_3\text{CHO} + \text{H}_2\text{N}^t\text{Bu} \longrightarrow \text{CH}_3\text{-CH=N}^t\text{Bu}$		
Produits	Méthodes	Rendements
$\text{CH}_3\text{-CH=N}^t\text{Bu}$ T : 16°C/12mmHg	Campbell	90
	Wittig	58
	Tamis moléculaire	63

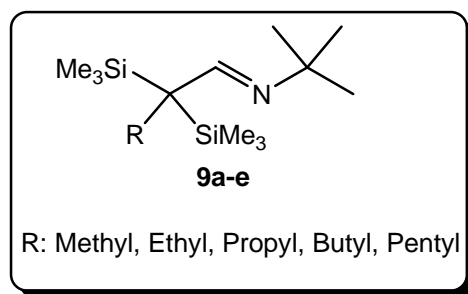
Les résultats obtenus montrent clairement la supériorité de la méthode de Campbell qui utilise KOH comme desséchant. Nous l'avons donc choisie afin de synthétiser les homologues supérieurs de l'acétaldimine.

La structure des imines synthétisées ainsi que les rendements obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2) :

Tableau 2 : préparation des imines

$\text{RCHO} + \text{H}_2\text{N}^t\text{Bu} \xrightarrow{\text{KOH, } -10^\circ\text{-}0^\circ\text{C}} \text{R-CH=N}^t\text{Bu}$		
Produits		Rendements %
	19 °C / 12 mmHg	88
	32°C/ 12 mmHg	82
	45°C/ 12 mmHg	85
	65°C/ 12 mmHg	96
	80°C/ 12 mmHg	91

I-2-Préparation des imines bisilylées 9:



Les imines bisilylées **9** [22] sont obtenues par déprotonation des imines correspondantes par le LDA suivie de l'addition du chlorure de triméthylsilyl. Cette préparation peut se faire en deux étapes, en isolant le synthon monosilylé **8**, soit directement en une étape (Schéma 19).

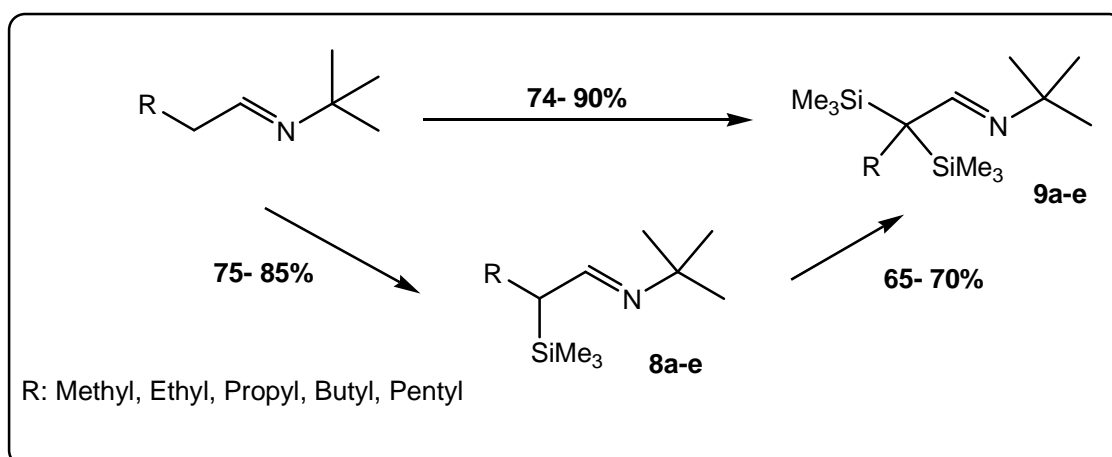


Schéma 19

Préparation en deux étapes : procédé A

a- 1^{ère} étape : synthèse des imines monosilylées

La déprotonation des aldimines à l'aide du LDA s'effectue à -50°C pendant une nuit dans du THF. Le piégeage de l'intermédiaire lithié par le triméthylchlorosilane conduit, après filtration et purification du produit par distillation, aux réactifs monosilylés correspondants (schéma 20).

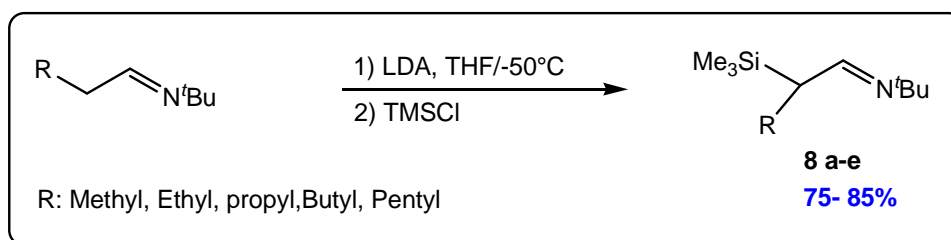


Schéma 20

Les imines monosilylées obtenues ainsi que les rendements sont consignées dans le tableau 3.

Tableau 3 : la préparation des synthons monosilylés 8

monosilylé	Rendements (%)	Réf
	85	[18]
	75	[23]
	77	[23]
	85	[24]
	70	-

b- 2^{ème} étape : synthèse des imines bisilylées **9**

L'intermédiaire monosilylé est assez rapidement (5 heures) transformé en bisilylé en présence d'un deuxième équivalent de LDA et de TMSCl dans les mêmes conditions opératoires (schéma 21).

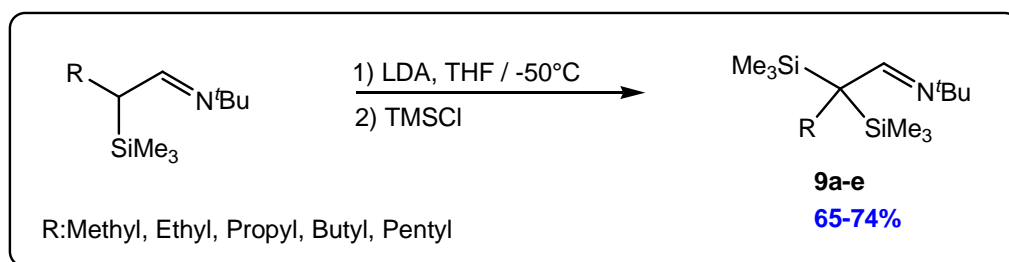


Schéma 21

Les rendements des synthons bisilylés avec la méthode indirecte sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : transformation des monosilylés 8 aux synthons bisilylés 9

monosilylé	produits	Rdt (%) méthode indirecte
		70
		74
		74
		67
		65

Préparation en une seule étape : Procédé B

Pour la préparation en une seule étape des imines bisilylées, l'imine de départ est mise en contact avec deux équivalents de LDA à -50°C dans du THF pendant une nuit. Un premier équivalent de chlorure de triméthylsilyle est introduit à -50° et le milieu réactionnel est agité pendant 5h. Ensuite, le deuxième équivalent de chlorure de triméthylsilyle est ajouté à la même température et le contact est maintenu pendant 1h. Le milieu réactionnel est alors

ramené à la température ambiante. Après filtration, le produit est purifié comme précédemment (Schéma 22).

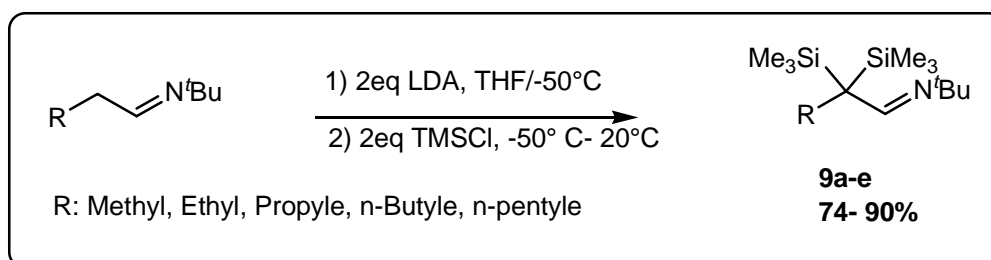


Schéma 22

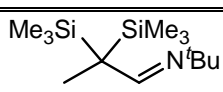
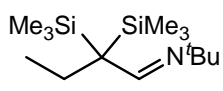
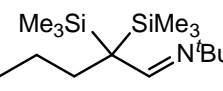
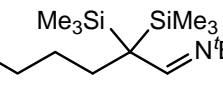
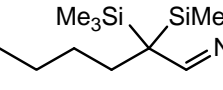
Les résultats obtenus par ce procédé sont consignés dans le tableau 5

Tableau 5 : Préparation des imines bisilylées 9 avec la méthode B

départs	produits	Rdt (%) méthode directe B
		90
		74
		75
		80
		79

Les résultats obtenus par les deux procédés (A et B), pour les différentes imines bisilylées, sont rassemblés dans le tableau 6. Ils montrent clairement l'avantage de la synthèse par procédé B.

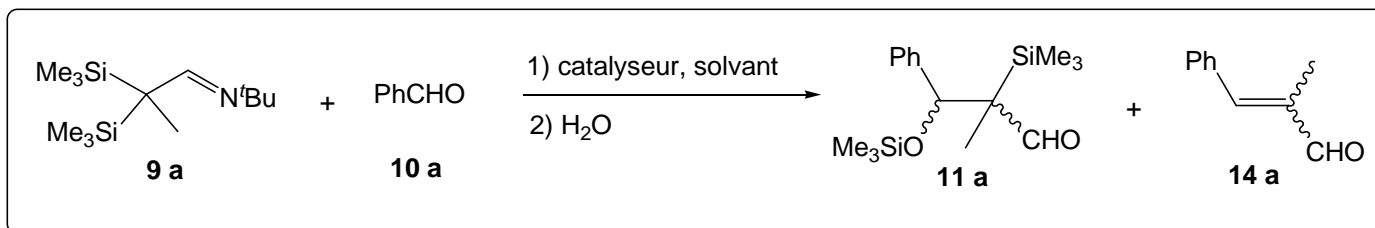
Tableau 6: Rendements de la synthèse des synthons bisilylés 9 avec les deux procédés

produits	Rdt (%) méthode directe B	Rdt (%) méthode indirecte A
	90	70
	74	74
	75	74
	80	67
	79	65

II- ETUDE DE LA REACTIVITE DES SYNTHONS BISILYLES AVEC LES ALDEHYDES

Notre but est de préparer une large gamme d'aldéhydes *E* α,β -insaturés α -alkylés avec un bon rendement et une excellente sélectivité en faveur de l'isomère *E*. Nous avons commencé ce travail par une étude méthodologique afin de déterminer les meilleures conditions pour cette condensation. Ainsi, le benzaldéhyde a été opposé au propionaldimine bisilylé **2a** en présence de divers catalyseurs.

II-1- Réaction du propionaldimine bisilylé **9a** avec le benzaldéhyde

**Schéma 23**

Les enjôlâtes de silicium ne sont pas suffisamment nucléophiles pour réagir, sans catalyseurs, avec les dérivés carbonylés. Cependant, l'utilisation de catalyseurs a permis de

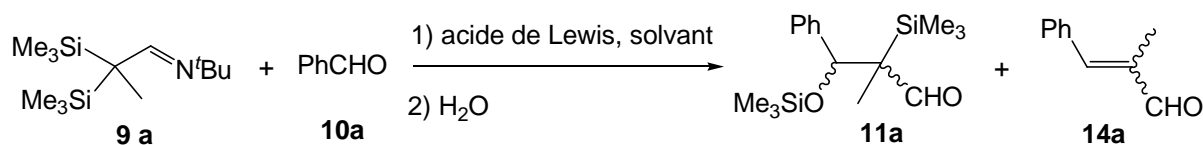
réaliser ces condensations aldoliques dans des conditions très douces et avec d'excellents rendements. Ces catalyseurs peuvent être classés en deux groupes :

- Les acides de Lewis qui activent les dérivés carbonyles par complexation.
- Les fluorures qui conduisent, par coupure de la liaison C-Si à des énolates « nus ».

II-1-1 Acides de Lewis

Afin de déterminer les conditions optimales d'obtention de l'aldéhyde α -méthylcinnamique **14a**, la réaction de condensation de l'imine bisilylée **9a** avec le benzaldéhyde a été effectuée en présence de divers acides de Lewis dans différents solvants. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Etude de la réactivité du synthon **9a avec le benzaldéhyde en utilisant des acides de Lewis.**



essai	Catalyseur	Solvant	Conditions opératoires	Rdt (%) ^a 11a	Rdt (%) ^a 14a	14a E/Z ^b
1	1eq ZnBr ₂	THF	5h à t.amb	0	95	100/0
2	1eq ZnBr ₂	THF	7h à 0°C	34	48	74/26
3	10% ZnBr ₂	THF	24h à t.amb	73	9	92/8
4	10% ZnBr ₂	Toluène	24h à t.amb	80	15	96/4
5	1eq ZnBr ₂	Toluène	24h à t.amb	75	19	98/2
6	10% HgI ₂	Toluène	8h à t.amb	95	0	-
7	10% HgI ₂	THF	24h à t.amb	70	30	70/30
8	1eq HgI ₂	THF	18h à t.amb	0	83	82/18
9	1eq HgI ₂	Toluène	18h à t.amb	0	65	80/20
10	1eq TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	5h à -60°C	0	42	21/79
11	1eq TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1h à -60°C, 4h à t.amb	0	85	51/49

^a rendements après purification. ^b le pourcentage est estimé par RMN ¹H sur le produit brut

Comme nous le constatons sur le tableau 7, l'entrée 1 montre que lorsque le dérivé bisilylé réagit dans le THF avec le benzaldéhyde en présence d'un équivalent de bromure de zinc et à température ambiante, seul l'aldéhyde α -méthylcinnamique **14a** de configuration *E* est obtenu. Néanmoins, la même réaction effectuée dans le toluène (essai 4,5) conduit majoritairement à l'intermédiaire **11a** (essai 5).

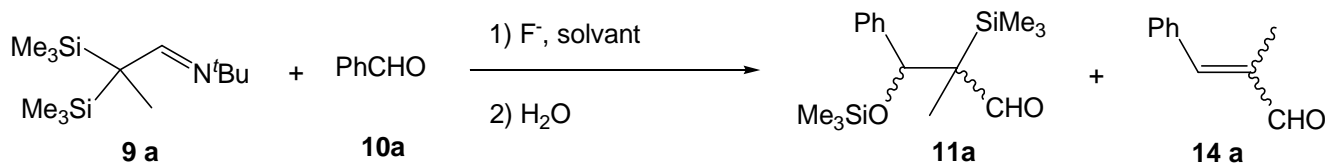
Cependant, l'élimination de l'examéthylidisiloxane peut être complètement stoppée si on utilise HgI_2 comme catalyseur (essai 6). En effet avec l'iodure mercurique et à température ambiante, nous obtenons uniquement l'intermédiaire **11a** sous forme de deux diastéréoisomères. Ce résultat est très intéressant, car il nous permettra, comme nous le verrons plus loin, d'étudier la relation entre la stéréochimie des intermédiaires réactionnels et la configuration *E* de l'aldéhyde éthylénique obtenu.

L'utilisation de TiCl_4 conduit toujours, quelles que soient les conditions opératoires (essais 10 et 11) à l'aldéhyde cinnamique α -alkylé, mais sous forme d'un mélange (*Z+E*).

II-1-2 Fluorures

Malgré les résultats satisfaisants obtenus avec le ZnBr_2 , nous avons voulu tester l'influence des catalyseurs fluorés sur la condensation du benzaldéhyde avec notre imine bisilylée **9a**. Les résultats obtenus avec certains fluorures sont rassemblés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Etude de la réactivité du synthon **9a avec le benzaldéhyde en présence de catalyseurs fluorés.**



essai	Catalyseur	Solvant	Conditions opératoires	Rdt (%) ^a 11a	Rdt (%) ^a 14a	14a E/Z ^b
1	10% TBAF	THF	8h à t.amb	64	26	67/33
2	1eq TBAF	THF	8h à t.amb	0	93	55/45
3	10% CsF	THF	24h à t.amb	0	16	32/68
4	1eq CsF	THF	24h à t.amb	0	17	33/67
5	10% CsF	DMSO	5h à t.amb	0	73	83/17
6	1eq CsF	DMSO	5h à t.amb	0	88	42/58
7	10% NaF	THF	24h à t.amb	24	6	63/37
8	1eq NaF	THF	24h à t.amb	24	6	64/36

^a rendements après purification. ^b le pourcentage est estimé par RMN ¹H sur le produit brut

Quand la réaction est effectuée en présence de tétrabutylammonium fluore (TBAF), un excellent rendement est obtenu en aldéhyde éthylénique (essai 2) ; malheureusement, un mélange des deux isomères (Z+E) est obtenu. Avec le fluorure de Césium, l'emploi du DMSO est nécessaire pour obtenir un bon rendement en aldéhyde insaturé (essai 5,6). Ce solvant polaire, ayant une grande constante diélectrique, provoque la dissociation de la paire d'ions et conduit à un ion fluorure libre, donc plus efficace :



Des résultats obtenus précédemment, ZnBr₂ semble être le meilleur catalyseur pour cette réaction de condensation – élimination.

II-2- Réaction du propionaldimine bisilylé **9a** avec différents aldéhydes

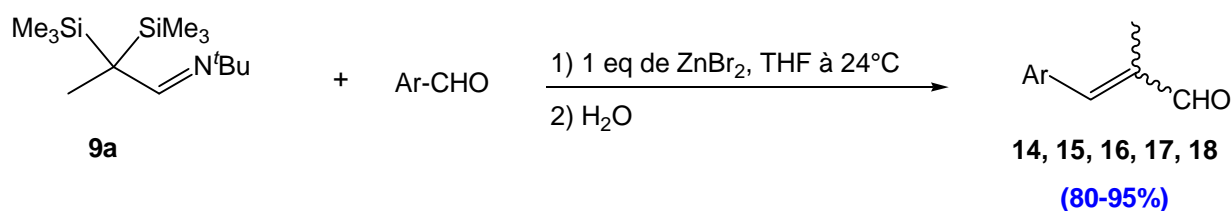
Afin de tester l'efficacité de notre synthon bisilylé **9a**, nous l'avons opposé à différentes classes d'aldéhydes: aromatiques, aliphatiques, et enfin éthyléniques. Il est à signaler que toutes les réactions sont conduites dans les mêmes conditions opératoires :

température ambiante et avec un équivalent de ZnBr_2 dans le THF, le temps de réaction est contrôlé par CCM. On remarque que toutes les expériences donnent des produits bruts relativement purs, d'après les spectres ^1H RMN.

II-2-1 Réaction avec les aldéhydes aromatiques :

Une large gamme d'aldéhydes aromatiques a été utilisée : les aldéhydes aromatiques avec des groupements électrodonneurs et électroaccepteurs (essais 2,3) et des aldéhydes hétéroaromatiques (essais 4 et 5). Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Réaction du synthon 9a avec les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques.



Essai	Aldehydes de départ	Tem. (h)	Aldehydes insaturés	Rdt(%) ^a	E/Z ^b	ref
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	5		14a 95	100/0	[25]
2	p- $\text{CNC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	7		15a 89	100/0	[26]
3	p- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	5.5		16a 80	100/0	[26]
4		8		17a 92	96/4	[27]
5		7		18a 93	96/4	[28]

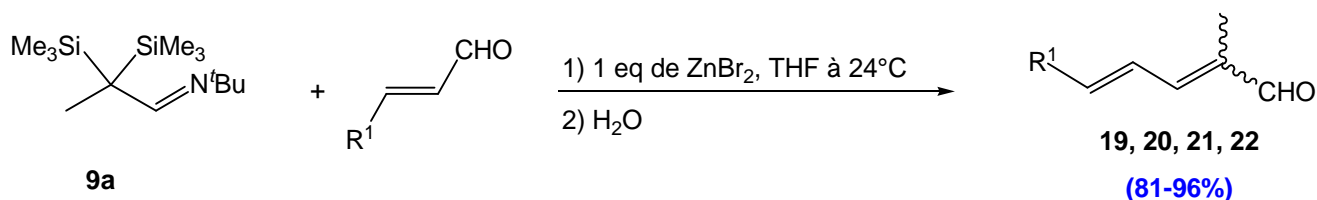
^a rendement après purification. ^b le pourcentage est calculé par RMN du proton

Dans le cas des aldéhydes aromatiques non substitués ou substitués en para (essais 1, 2 et 3), nous n'avons remarqué aucun signal caractéristique de l'isomère *Z* sur le spectre ^1H RMN des produits bruts. Cependant, avec les aldéhydes hétéroaromatiques (essai 4, 5), la stéréosélectivité en faveur de l'isomère *E* est excellente même si un faible pourcentage de l'isomère *Z* a été décelé dans les spectres de H-RMN des produits bruts.

II-2-2 Réaction avec les aldéhydes éthyléniques :

Divers aldéhydes éthyléniques ont été utilisés. Les résultats sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Réaction du synthon 9a avec les aldéhydes éthyléniques.



essai	Aldéhydes de départ	Tem. (h)	Aldéhydes insaturés	Rdt(%) ^a	<i>E/Z</i> ^b	réf
1		5		81	89/11	[29]
2		5h30		89	86/14	[30]
3		7		85	78/22	[31]
4		6		96	90/10	[13]

^a rendement après purification. ^b le pourcentage est calculé par RMN du proton

Nous avons commencé cette étude par des aldéhydes aromatiques conjugués (essai 1, 2). L'homologation de cette classe d'aldéhydes a été réalisée efficacement. Aucune migration de la double liaison ni d'addition 1,4 du type Michael n'a lieu. La condensation du synthon

bisilylé **9a** avec ces aldéhydes aromatiques conjugués se fait sans modification de la configuration de la double liaison déjà en place. La deuxième double liaison formée est majoritairement *E*.

Notre méthode d'hydrolyse, (eau + bromure de zinc) est particulièrement douce et compatible avec ce type d'aldéhydes. Lors de l'hydrolyse, il n'y a pas d'isomérisation, ni polymérisation des doubles liaisons. La fonction aldéhyde est déprotégé facilement et rapidement après une heure d'agitation à température ambiante.

Ayant obtenu de bons résultats avec les aldehydes aromatiques conjugués et afin de déterminer les limites d'application de notre méthode, nous avons choisi quelques aldéhydes aliphatiques insaturés (essais 3, 4). La réaction conduit à de très bons rendements et à une bonne stéréosélectivité.

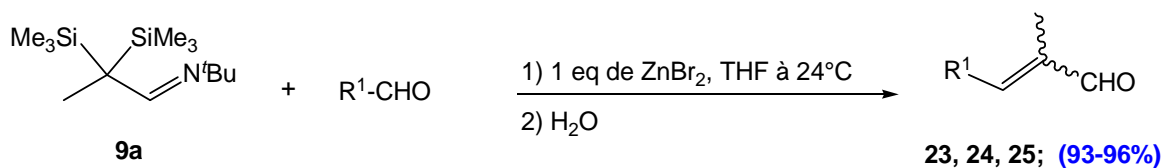
Notre méthode d'hydrolyse, c'est-à-dire hydrolyse simple à l'eau est particulièrement douce et compatible avec ce type d'aldéhydes. Lors de l'hydrolyse, il n'y a pas d'isomérisation, ni polymérisation des doubles liaisons. La fonction aldéhyde est déprotégé facilement et rapidement après une heure et à température ambiante.

Ayant obtenu de bons résultats avec les aldehydes aromatiques conjugués et afin de déterminer les limites d'application de notre méthode, nous avons choisi quelques aldéhydes aliphatiques insaturés. La réaction garde en générale une bonne stéréosélectivité.

La présence d'un méthyle en β de la fonction carbonyle dans le 3,3-diméthylacroléine ne semble pas affecter la réaction. La vinylogation se passe sans qu'il y'a une possibilité d'énolisation.

II-2-3 Réaction avec les aldéhydes aliphatiques :

La dernière classe d'aldéhydes à laquelle nous nous sommes intéressés est celles des aldéhydes aliphatiques. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Réaction du synthon **9a avec les aldéhydes aliphatiques.**

Essai	Aldéhydes de départ	Tem. (h)	Aldéhydes insaturés	Rdt(%) ^a	E/Z ^b	réf
1	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	6		23a 96	100/0	[32]
2		24		24a 93	100/0	[33]
3		24		25a 93	100/0	[34]

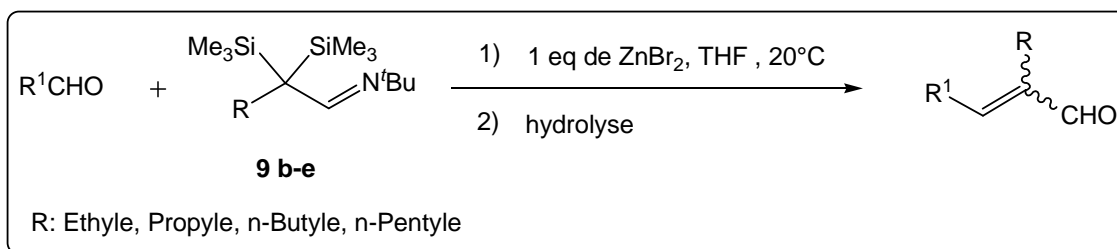
^a rendement après purification. ^b le pourcentage est calculé par RMN du proton

Nous avons remarqué que les aldéhydes aliphatiques sont très réactifs vis-à-vis de l'aldimine disilylée **9a**. En effet, les aldéhydes insaturés attendus sont obtenus avec d'excellents rendements. Même avec le triméthylacétaldéhyde (essai 3). De plus, la réaction est hautement stéréosélective car on obtient uniquement, et dans tous les cas l'isomère *E*.

Vu les résultats encourageants obtenus avec le synthon bisilylé **9a** issu du propionaldimine, nous avons pensé qu'il est intéressant de tester la réactivité d'autres homologues du propionaldimine afin d'obtenir des aldéhydes insaturés ayant d'autres groupes alkyles en α de la fonction aldéhyde.

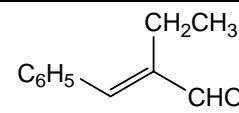
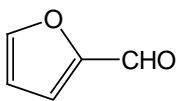
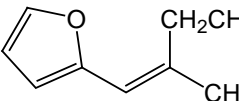
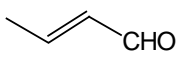
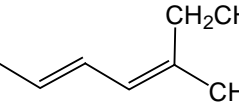
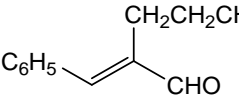
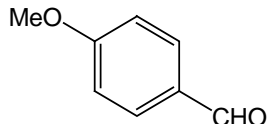
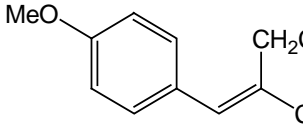
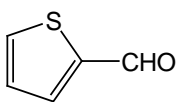
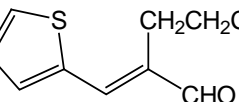
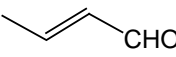
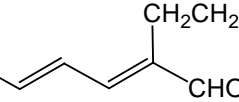
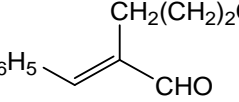
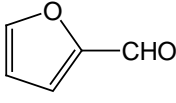
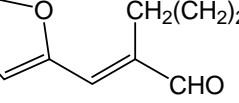
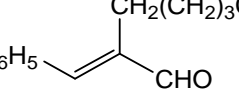
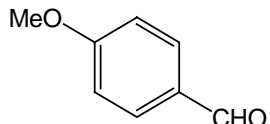
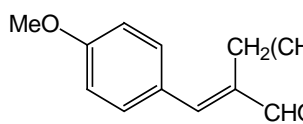
II-3- Réaction des synthons bisilylés **9** avec différents aldéhydes

Nous avons opposé une série d'imines bisilylés **9b-e** (R= éthyle, propyle, butyle, pentyle) à différents aldéhydes en présence de bromure de zinc, dans le THF et à température ambiante.

**Schéma 24**

Tous les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 12 suivant.

Tableau 12 : Réaction des synthons bisylés 9 avec différents aldéhydes.

Essai	R ¹ CHO	R	Time (h)	Aldéhydes insaturés	Rdt(%) ^a	E/Z ^b	réf
1	<chem>C6H5CHO</chem>	Ethyl	24		14b	86	95/5 [35]
2		Ethyl	14		17b	75	91/9 [36]
3		Ethyl	12		21b	89	72/28 [37]
4	<chem>C6H5CHO</chem>	<i>n</i> -propyl	14		14c	70	93/7 [12]
5		<i>n</i> -propyl	24		16c	76	100/0 [12]
6		<i>n</i> -propyl	24		18c	51	100/0 [38]
7		<i>n</i> -propyl	24		21c	89	77/23 [39]
8	<chem>C6H5CHO</chem>	<i>n</i> -butyl	14		14d	97 ^c	91/9 [40]
9		<i>n</i> -butyl	14		17d	90 ^c	95/5 [41]
10	<chem>C6H5CHO</chem>	<i>n</i> -pentyl	14		14e	48 ^c	88/12 [9]
11		<i>n</i> -pentyl	24		16e	68 ^c	100/0 [42]

^a rendement après purification. ^b le pourcentage est calculé par RMN du proton. ^c utilisation 1.1 eq de ZnBr₂

La réaction du synthon bisilylé issu du butyraldimine avec les trois aldéhydes utilisés (essais 1, 2, 3) conduit à un bon rendement en produit attendu et à une bonne stéréosélectivité.

Avec le pentanaldimine α,α -bisilylé (essai 4 à 7), seul l'aldéhyde thiophényle conduit à un rendement moyen (essai 5). Cependant, ceci est compensé par une excellente stéréosélectivité.

Encouragés par les résultats obtenus, nous avons essayé d'allonger encore la chaîne alkyle en α -du carbonyle. Les résultats obtenus avec le synthon bisilylés de l'hexaldimine (essais 8 et 9) sont excellents aussi bien pour le rendement que pour la stéréosélectivité.

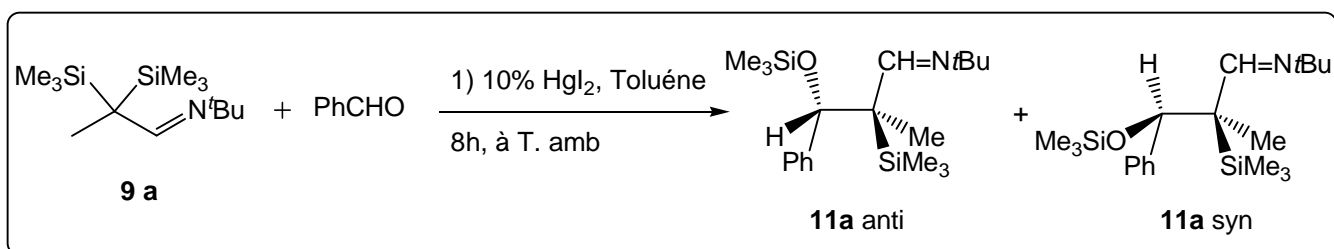
Quant à l'heptaldimine bisilylés, la réaction conduit aux aldéhydes insaturés attendus (essais 10 et 11). Même si les rendements sont moyens, cette méthode constitue la seule voie simple et efficace pour la synthèse stéréosélective de tels aldéhydes.

Ces résultats montrent que notre méthode de synthèse d'aldéhydes α,β -éthyléniques α -alkylés est générale, efficace, simple et hautement stéréosélective.

II-4- Mécanisme de la réaction

Afin de comprendre la formation préférentielle de l'isomère *E* des aldéhydes α,β -éthyléniques obtenus, nous avons nous sommes intéressés à la condensation du propionaldimine bisilylée **9a** sur le benzaldéhyde dans le THF en présence d'un équivalent de bromure de zinc. En effet cette réaction conduite pendant 5h à température ambiante donne uniquement l'isomère *E* avec un excellent rendement (essai 1 du Tableau 7).

Quand cette réaction est effectuée dans le toluène en présence d'une quantité catalytique (10%) de HgI_2 , seuls les intermédiaires **11a** sont obtenus avec un excellent rendement (95%). Ces intermédiaires, très sensibles à l'hydrolyse, sont particulièrement intéressants pour l'étude du contrôle de la stéréochimie car, par élimination de type Peterson, ils conduisent aux aldéhydes éthyléniques attendus.



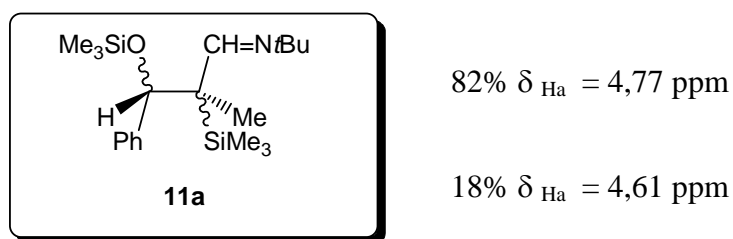
La RMN du proton effectué sur le brut réactionnel montre que ces intermédiaires sont obtenus dans des proportions 82/18. Le dosage est effectué sur les hydrogènes benzyliques (en α de OSiMe_3).

Le problème majeur qui se pose est de savoir quel est le produit majoritaire : le syn ou l'anti ?

Les diastéréoisomères **11a** se présentent sous forme d'une huile, nous ne pouvons donc pas envisager une étude par la spectroscopie aux rayons X.

Nous avons donc essayé de déterminer la configuration de ces deux diastéréoisomères en utilisant une approche indirecte.

Nos seules données sont les suivantes :



Dans une première série d'expériences, le mélange des deux diastéréoisomères obtenus précédemment (82/18), est traité par un équivalent de ZnBr_2 dans le THF à température ambiante. Les imines insaturées **13a** sont obtenus sous forme d'un mélange *E/Z* (80/20) qui correspond, aux erreurs expérimentales près, aux rapports des silylimines de départ.

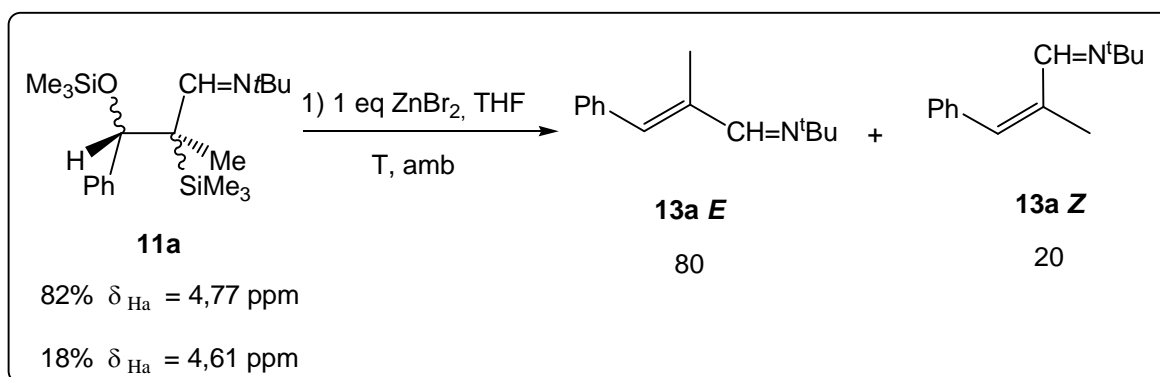


Schéma 26

Or, il est connu qu'en milieu acide, l'élimination de Peterson [42] se fait selon un mécanisme anti. On peut donc conclure que l'imine éthylénique **13a E** provient du diastéréoisomère anti (majoritaire) tandis que l'imine **13a Z** provient du diastéréoisomère syn minoritaire (Schéma 27).

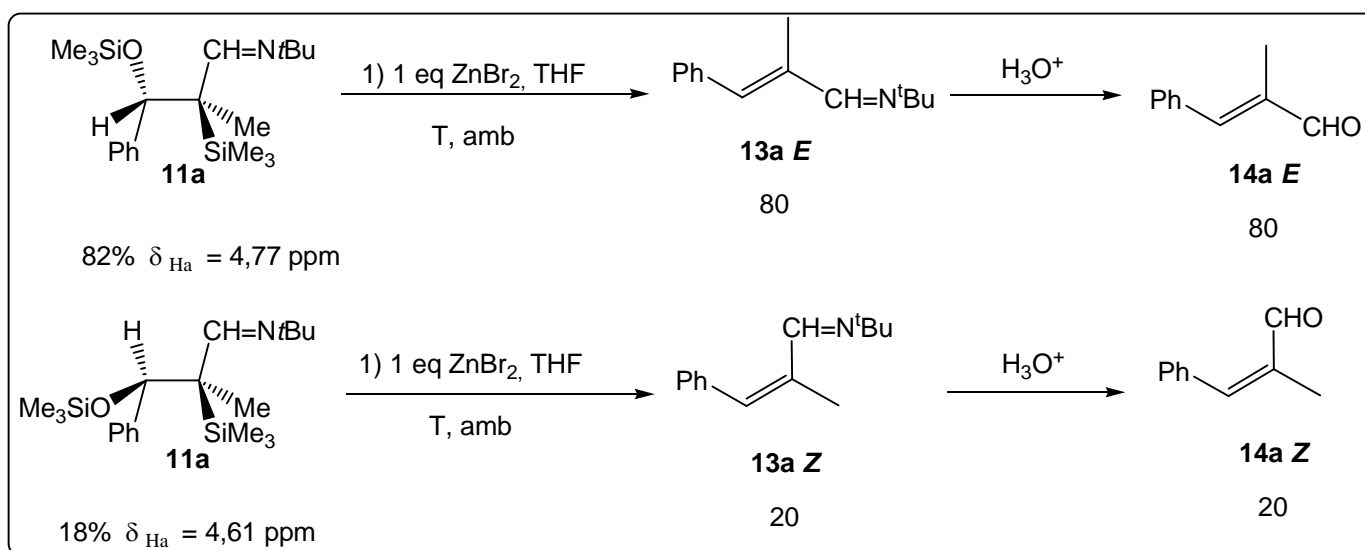


Schéma 27

Dans une deuxième série d'expériences et pour appuyer cette déduction, nous additionné un équivalent de bromure de zinc dans le THF à un autre mélange d'intermédiaires **11a** (anti/syn = 40/60). L'hydrolyse du mélange réactionnel conduit aux aldéhydes éthyléniques **14a** dans les proportions $E/Z = 40/60$. (Schéma). D'où le schéma récapitulatif :

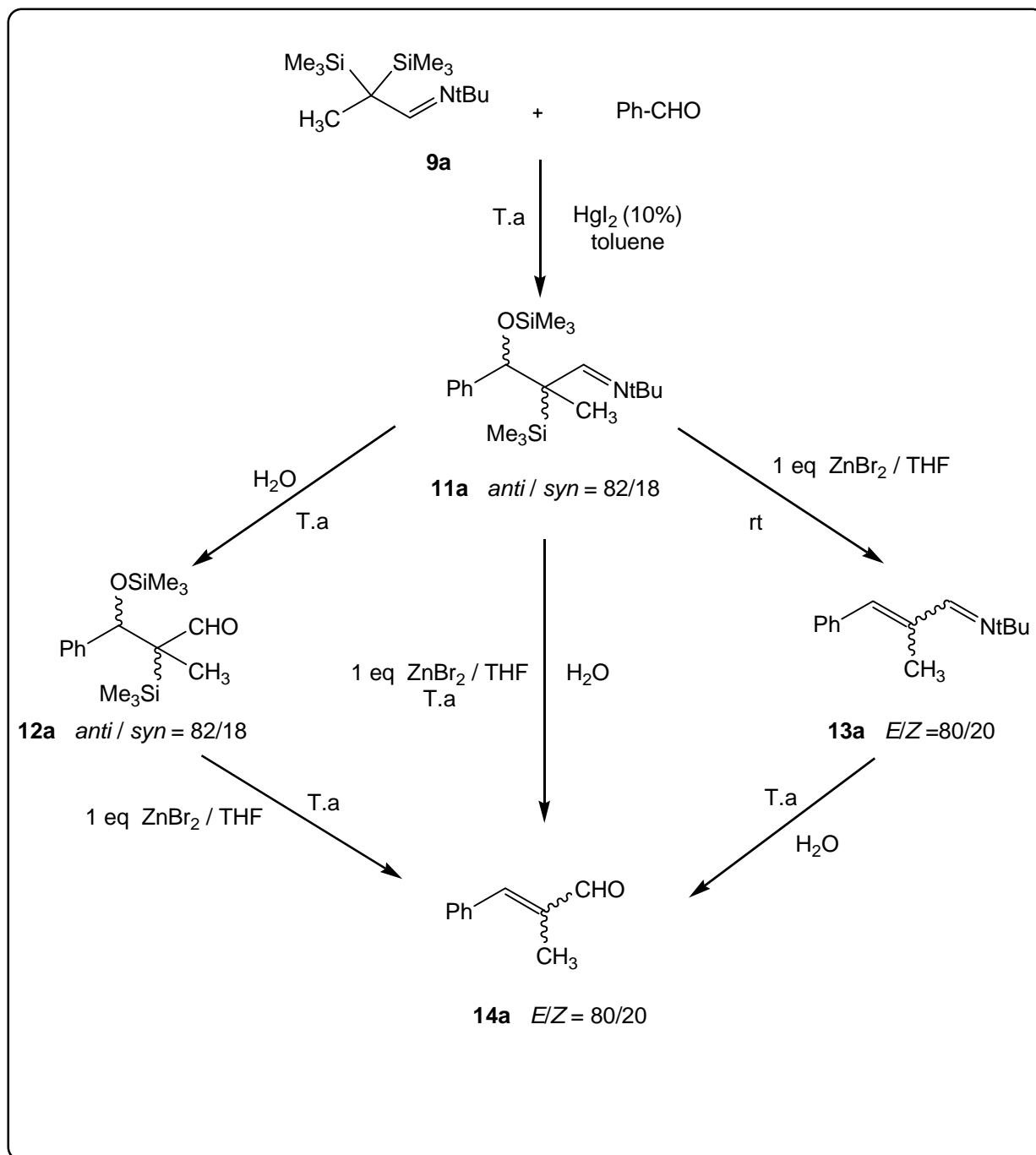


Schéma 28

Ces résultats montrent clairement, que la réaction effectuée entre le propionaldimine **9a** et le benzaldéhyde dans le THF à température ambiante et en présence d'un équivalent de bromure de zinc ' passe ' par la formation d'un seul diastéréoisomère **11a** anti. Ce dernier, par un processus d'élimination anti d'hexaméthylidisiloxane, conduit uniquement à la formation de l'aldéhyde éthylénique **14a** (schéma 29).

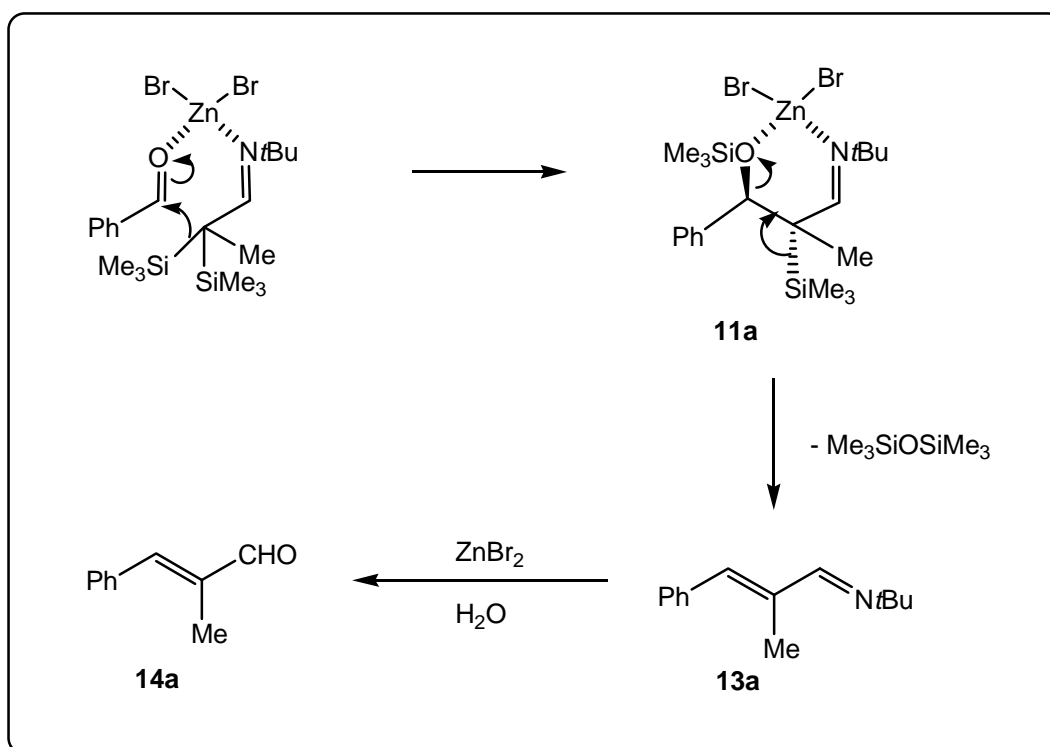


Schéma 29

Nous pensons que la réaction débute par la complexation de la fonction carbonyle de l'aldéhyde par le $ZnBr_2$, ceci a pour effet d'activer le $C=O$ en le rendant plus électrophile. Ce dernier subit alors l'attaque nucléophile de l'imine bisilylé **9a** pour conduire à l'intermédiaire **11a**. Il est raisonnable d'envisager pour ce dernier une structure à six centres (serait énergétiquement très favorable) où $ZnBr_2$ chélate l'oxygène et l'azote en même temps. Cette chélation favorise l'élimination anti (de type Peterson) de l'éther silicié $Me_3Si-O-SiMe_3$. L'hydrolyse de l'aldimine α,β -insaturée α -alkylée **13a** conduit à l'aldéhyde correspondant **14a**.

II-5- Réaction avec les cétones

Encouragés par les résultats obtenus avec les aldéhydes, nous avons ensuite étudié la réaction du synthon bisilylé **9a** avec quelques cétones.

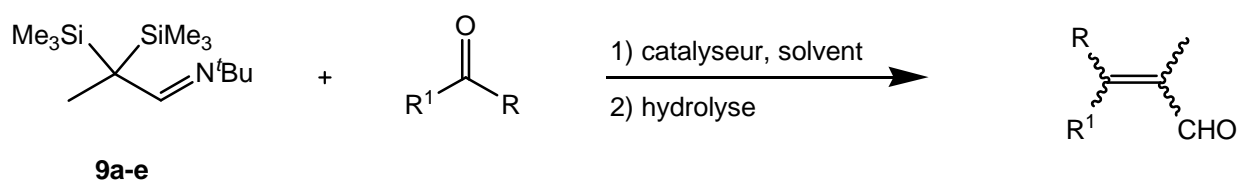
La réaction de l' α,α -(bistriméthylsilyl)-*N-tert*-butylpropionaldimine **9a** avec l'acétophénone en présence d'un catalyseur acide de Lewis conduit à la condensation de la cétone sur elle-même (réaction d'aldolisation suivie de déshydratation). En présence de fluorure, il se forme

l'énol silylé de l'acétophénone. Ceci s'explique par le fait que l'hydrogène de l'acétophénone est plus acide que celui de l'imine silylée.

Quand la réaction est effectuée avec une cétone non énoisable, comme la benzophénone, ... Celle-ci est récupérée intacte quelque soit le catalyseur utilisé (acide de Lewis et fluorure).

Tous les résultats sont regroupés dans le tableau suivant

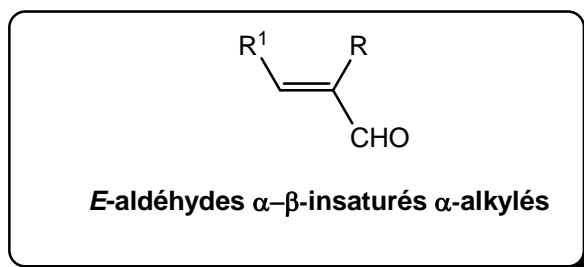
Tableau 13 : Réaction du synthons bisilylé 9a avec les cétones.



essai	catalyseur	Solvant	Cond. opératoire	Rdt%
1	10% TBAF	THF	24h à T amb	-
2	1eq TBAF	THF	24h à T amb	-
3	1eq TBAF	THF	2h à T amb, puis 8h reflux	-
4	10% NaF	THF	24h à T amb	-
5	1 eq NaF	THF	24h à T amb	-
6	10% LiF	THF	24h à T amb	-
7	1eq LiF	THF	24h à T amb	-
8	10% HgI ₂	THF	24h à T amb	-
9	1eqHgI ₂	THF	24h à T amb	-
10	10% CsF	THF	24h à T amb	-
11	1eq CsF	THF	24h à T amb	-
12	10% CsF	DMSO	24h à T amb	-
13	1eq CsF	DMSO	24h à T amb	-
14	10% ZnBr ₂	THF	24h à T amb	-
15	1eq ZnBr ₂	THF	24h à T amb	-
16	10% TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1h à 0°C après 8h à T amb	-
17	1eq TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1h à 0°C après 8h à T amb	-

III- Conclusion

Nous avons décrit dans ce travail une méthode générale de synthèse d'aldéhydes *E* α -alkylés α,β -insaturés.



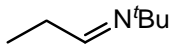
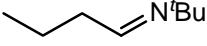
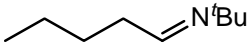
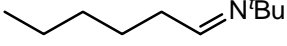
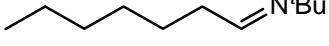
Cette méthode est particulièrement facile à mettre en œuvre efficace et conduit à des produits difficilement accessibles par les autres voies décrites dans la littérature.

Ces synthons bisilylés sont maintenant commercialisée par une importante firme internationale.

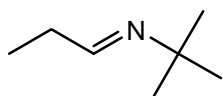
CHAPITRE III :
Partie expérimentale

I-PREPARATION DES IMINES

On a vu précédemment que la méthode de Campbell est celle qui donne les imines avec un meilleur rendement. Avec cette méthode de préparation, la condensation de l'aldéhyde se fait sans solvant. Dans un tricol de 500 mL, préalablement séché, muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un barreau aimanté, et contenant 0.5 mol d'aldéhyde, on ajoute goutte à goutte 0.5 mol de tertbutylamine. Cette addition se fait entre $-10 - 0^{\circ}\text{C}$. Puis le mélange de la réaction est encore laissé sous agitation pendant 10 min environ, toujours à -10°C , avant l'ajout de 5g de KOH anhydre sous forme de pastille. Après dissolution du KOH, la décantation du mélange réactionnel permet de séparer la phase organique de la phase aqueuse qui c'est formée au cours de la réaction. L'imine obtenue est alors distillée à pression réduite en présence de KOH.

RCHO + H ₂ N ^t Bu		KOH, -10° - 0°C	R-CH=N ^t Bu
Produits			Rendements %
		19 °C / 12 mmHg	88
		32°C/ 12 mmHg	82
		45°C/ 12 mmHg	85
		65°C/ 12 mmHg	96
		80°C/ 12 mmHg	91

N-propylidène-2-méthylpropan-2-amine



M: 113 g mol^{-1} ; Rdt%: 88%
 $T_{\text{éb}}=19^{\circ}\text{C}/12 \text{ mmHg}$

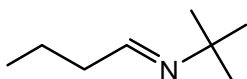
RMN ^1H (CDCl_3)

7.59 (t, 1H, $J = 4.77 \text{ Hz}$, CH=); 2.19 (m, 2H, CH_2); 1.16 (s, 9H, **tBu**); 1.01 (t, 3H, $J = 4.74 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

10.44(CH_3); 29.2(3 CH_3); 29.6 (CH_2); 55.5(CN); 159.7(CH=).

N-butylidène-2-méthylpropan-2-amine



M: 127 g mol^{-1} ; Rdt%: 82%
 $T_{\text{éb}}= 32^{\circ}\text{C}/12 \text{ mmHg}$

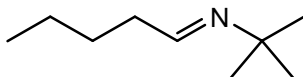
RMN ^1H (CDCl_3)

7.59 (t, 1H, $J = 5.16 \text{ Hz}$, CH=); 2.20 (m, 2H, CH_2); 1.55 (m, 2H, CH_2); 1.17 (s, 9H, **tBu**); 0.94 (t, 3H, $J = 7.35 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

13.6(CH_3); 19.7(CH_2); 29.7(3 CH_3); 38.3($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$); 56.5(CN); 159.0(CH=).

N-pentylidène-2-méthylpropan-2-amine



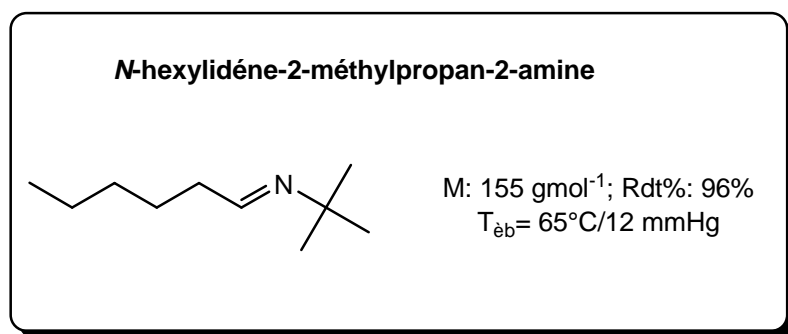
M: 141 g mol^{-1} ; Rdt%: 85%
 $T_{\text{éb}}= 45^{\circ}\text{C}/12 \text{ mmHg}$

RMN ^1H (CDCl_3)

7.59 (t, 1H, $J = 5.16 \text{ Hz}$, CH=); 2.24 (m, 2H, CH_2); 1.48 (m, 2H, CH_2); 1.36 (m, 2H, CH_2); 1.16 (s, 9H, **tBu**); 0.91 (t, 3H, $J = 7.35 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

14.1(CH_3); 22.4(CH_2); 28.6(CH_2); 29.4(3 CH_3); 36.1($\text{CH}_2\text{CH=}$); 56.4(CN); 159.2(CH=).

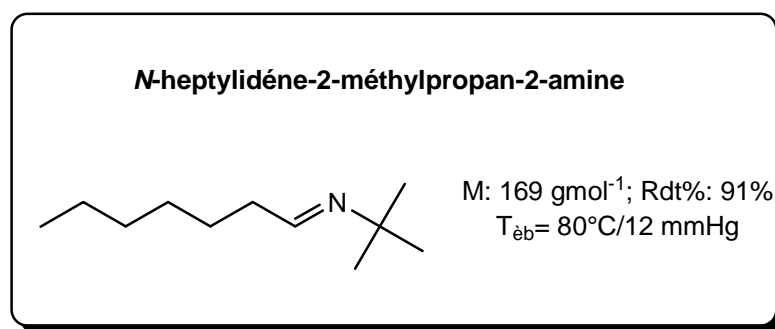


RMN ^1H (CDCl_3)

7.58 (t, 1H, $J = 5.10 \text{ Hz}$, CH=); 2.23 (m, 2H, CH_2); 1.45-1.35 (m, 4H, CH_2 , CH_2); 1.28 (m, 2H, CH_2); 1.16 (s, 9H, $t\text{Bu}$); 0.90 (t, 3H, $J = 7.40 \text{ Hz}$, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

14.1(CH_3); 22.5(CH_2); 26.1(CH_2); 29.6(CH_2); 31.7(3 CH_3); 32.4($\text{CH}_2\text{CH=}$); 58.7(CN); 160.1(CH=).



RMN ^1H (CDCl_3)

7.59 (t, 1H, $J = 5.16 \text{ Hz}$, CH=); 2.21 (m, 2H, CH_2); 1.20-1.41 (m, 6H, 3 CH_2); 1.14 (m, 2H, CH_2); 1.16 (s, 9H, $t\text{Bu}$); 0.90 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3).

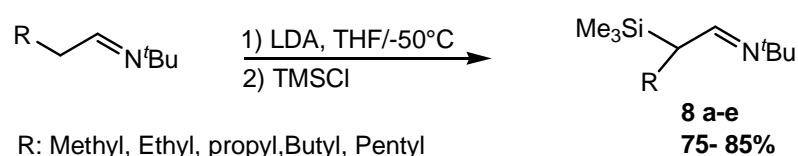
RMN ^{13}C (CDCl_3)

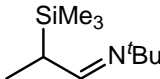
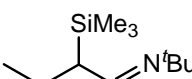
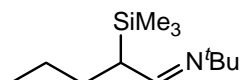
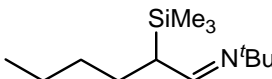
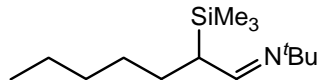
a: 159.2 ; b: 36.1 ; c: 28.6 ; d: 22.4 ; e: 14.1; f: 56.4; g: 29.4.

10.5(CH_3); 21.1(CH_2); 22.3(2 CH_2); 29.5(CH_2); 31.9(3 CH_3); 32.7($\text{CH}_2\text{CH=}$); 57.7(CN); 159.4(CH=).

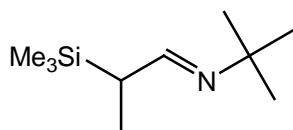
II- SYNTHÈSE DES IMINES MONOSILYLÉES 8

Le LDA est préparé en ajoutant goutte à goutte une solution de diisopropylamine (0.11 mol) à un mélange de 25 mL de THF et 0.11 mol de n-butyllithium à -20°C . Dans tricol de 250 mL, contenant un mélange de LDA (0.11 mol) dans 25 mL de THF on ajoute goutte à goutte 0.1 mol d'imine à -50°C , et on laisse une nuit sous agitation. Ensuite, le dérivé lithien est piégé à l'aide de 13 mL de TMSCl (0.11 mol) à -50°C . Après une heure à cette température, on laisse le mélange réactionnel atteindre la température ambiante. Le précipité est alors filtré sur une couche de célite et le solvant est chassé sous vide. Le produit final est par la suite distillé et caractérisé par RMN.



monosilylé		Rdt (%)
	60 °C/ 15 mmHg	85
	73 °C/ 15 mmHg	75
	90 °C/ 15 mmHg	77
	105 °C/ 15 mmHg	85
	115 °C/ 15 mmHg	70

2-méthyl-N-(2-(triméthylsilyl)propylidène)propan-2-amine 8a



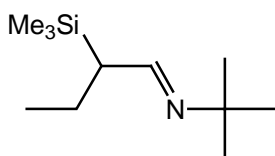
M: 185,16 g mol⁻¹; Rdt:85%
T_{éb}:60 °C / 15 mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₀H₂₃NSi: C, 64.79; H, 12.51; trouvé : C, 64.49, H, 12.21.

RMN ¹H (CDCl₃)

1.3 (d, 3H, *J* = 11.3 Hz, CH₃); 2.1 (m, 1H, CH); 7.6 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, CH=); 1.10 (s, 9H, *t*Bu); 0.1 (s, 9H, SiMe₃).

2-méthyl-N-(2-(triméthylsilyl)butylidène)propan-2-amine 8b



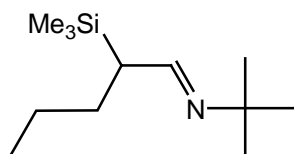
M: 199,18 g mol⁻¹; Rdt: 75%
T_{éb}:73°C /15 mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₁H₂₅NSi: C, 66.25; H, 12.64 ; trouvé : C, 66.23; H, 12.26.

RMN ¹H (CDCl₃)

0.92 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH₃); 1.58(m, 2H, CH₂); 1.95(m, 1H, CH); 7.49(d, 1H, *J* = 7.87 Hz, CH=); 1.17(s, 9H, *t*Bu); 0.08(s, 9H, SiMe₃).

2-méthyl-N-(2-(triméthylsilyl)pentylidène)propan-2-amine 8c



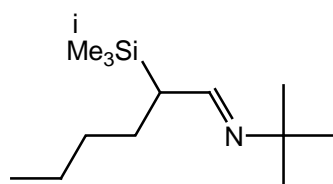
M: 213,19 g mol⁻¹; Rdt: 77%
T_{éb}: 90°C /15 mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₂H₂₇NSi: C, 67.53; H, 12.75; trouvé: C, 67.40; H, 11.53.

RMN ¹H (CDCl₃)

0.86 (t, 3H, *J* = 7.10 Hz, CH₃); 1.41(m, 4H, CH₂-CH₂); 1.87(m, 1H, CH); 7.44(d, 1H, *J* = 7.80 Hz, CH=); 1.14 (s, 9H, *t*Bu); 0.02(s, 9H, SiMe₃).

2-méthyl-*N*-(2-(triméthylsilyl)hexylidène)propan-2-amine 8d



M: 227,21 g mol⁻¹; Rdt: 85%

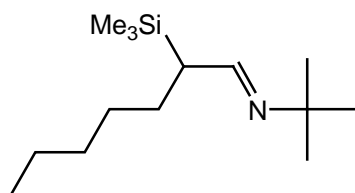
T_{éb}: 105°C /15 mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₃H₂₉NSi: C, 68.64; H, 12.85; trouvé : C, 68.42; H, 11.81.

RMN ¹H (CDCl₃)

0.96 (t, 3H, *J* = 7.05 Hz, CH₃); 1.35 (m, 6H, (CH₂)₃); 1.79 (m, 1H, CH); 7.50 (d, 1H, *J* = 7.63 Hz, CH=); 1.13(s, 9H, *t*Bu); 0.00(s, 9H, SiMe₃).

2-méthyl-*N*-(2-(triméthylsilyl)heptylidène)propan-2-amine 8e



M: 241,22 g mol⁻¹; Rdt: 70%

T_{éb}: 115°C /15 mmHg

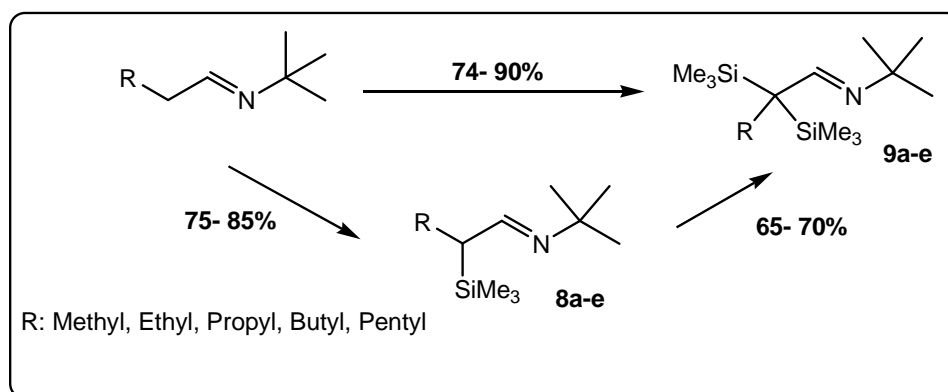
Analyse élémentaires calculées pour C₁₄H₃₁NSi: C, 69.63; H, 12.94; trouvé : C, 69.50; H, 12.13.

RMN ¹H (CDCl₃)

0.84 (t, 3H, *J* = 6.86 Hz, CH₃); 1.31 (m, 8H, (CH₂)₄); 1.72(m, 1H, CH); 7.45(d, 1H, *J* = 7.41 Hz, CH=); 1.10(s, 9H; *t*Bu); 0.01(s, 9H, SiMe₃).

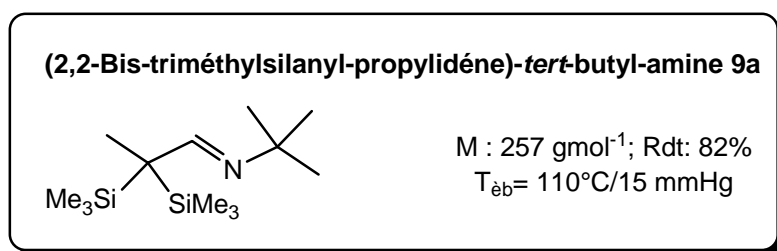
III- SYNTHÈSE DES IMINES BISSILYLÉES 9:

Les imines bissilylées peuvent être obtenues par deux voies possibles : soit par une silylation des imines monosilylées **8** déjà préparées, soit par une bisilylation des imines de départ.



Encouragé par les résultats obtenus avec la synthèse en une étape, nous avons alors opté pour la préparation des imines bisilylées selon cette méthode directe. Une solution d'imine (0.1 mol) dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte à un mélange de LDA (0.22 mol) dans le THF (50 mL) à -50°C . On abandonne le mélange réactionnel à cette température, pendant une nuit, après on ajoute le premier équivalent de chlorure de triméthylsilyle (0.1 mol) à -50°C et on laisse agiter cinq heures. Puis, on additionne le deuxième équivalent de TMSCl (0.1 mole). Après une heure d'agitation à cette température, le tricol est laissé atteindre la température ambiante puis le précipité est filtré sur une couche de célite.

On chasse le solvant puis les imines bissilylées **9** sont purifiées par distillation et analysées par RMN.



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{NSi}_2$: C, 60.75; H, 12.16; trouvé : C, 60.71; H, 12.10.

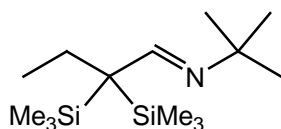
RMN ^1H (CDCl_3)

7.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 1.21 (s, 3H, CH_3); 1.13 (s, 9H, *t*Bu); 0.05 (s, 18H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

0.1(2SiMe_3); 3.0($\text{C}(\text{SiMe}_3)_2$); 15.0(CH_3); 31.8(3CH_3); 58.1(CN); 162.9($\text{CH}=\text{}$).

(2,2-Bis-triméthylsilanyl-butylidène)-tert-butyl-amine 9b



M : 271 g mol^{-1} ; Rdt: 74%
 $T_{\text{éb}} = 118^\circ\text{C}/15 \text{ mmHg}$

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{NSi}_2$: C, 61.91; H, 12.25; trouvé : C, 61.72; H, 12.15.

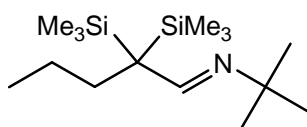
RMN ^1H (CDCl_3)

7.53 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 1.78 (q, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH_2); 1.07 (s, 9H, *t*Bu); 0.92 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH_3); 0.01 (s, 18H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

0.0(2SiMe_3); 2.0($\text{C}(\text{SiMe}_3)_2$); 13.3(CH_3); 19.8(CH_2); 30.4(3CH_3); 56.8(CN); 161.1($\text{CH}=\text{}$).

(2,2-Bis-triméthylsilanyl-pentylidène)-tert-butyl-amine 9c



M: 285,23 g mol^{-1} ; Rdt: 74%
 $T_{\text{éb}} = 124^\circ\text{C}/15 \text{ mmHg}$

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{NSi}_2$: C, 63.08; H, 12.35; trouvé : C, 63.18; H, 12.25.

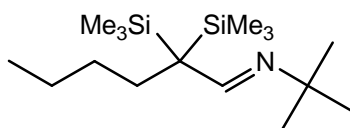
RMN ^1H (CDCl_3)

7.60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 1.73 (t, 2H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH_2); 1.55 (m, 2H, CH_2); 1.15 (s, 9H, *t*Bu); 0.93 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH_3); 0.08(s, 18H, SiMe_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

0.0(2SiMe_3); 4.1($\text{C}(\text{SiMe}_3)_2$); 13.9(CH_3); 14.6(CH_2); 21.9(CH_2); 29.7(3CH_3); 56.6(CN); 161.5($\text{CH}=\text{}$).

(2,2-Bis-triméthylsilanyl-hexylidène)-tert-butyl-amine 9d



M: 299,25gmol⁻¹; Rdt: 80%
T_{éb} = 136/15 mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₆H₃₇NSi₂: C, 64.13; H, 12.45; trouvé : C, 64.23; H, 12.15.

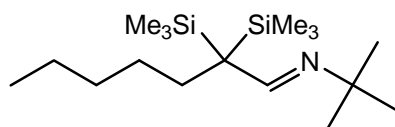
RMN ¹H (CDCl₃)

7.68 (s, 1H, CH=); 1.76 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, CH₂); 1.33(m, 4H, (CH₂)₂); 1.16 (s, 9H, *t*Bu); 0.93 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH₃); 0.08 (s, 18H, SiMe₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

0.0(2SiMe₃); 4.1(C(SiMe₃)₂); 14.0(CH₃); 21.9(CH₂); 23.1(CH₂); 23.9(CH₂); 29.9(3CH₃); 56.5(CN); 161.5(CH=).

(2,2-Bis-triméthylsilanyl-heptylidène)-tert-butyl-amine 9e



M: 313,26gmol⁻¹; Rdt: 79%
T_{éb} = 148°C / 15mmHg

Analyse élémentaires calculées pour C₁₇H₃₉NSi₂: C, 65.09; H, 12.53; trouvé : C, 65.29; H, 12.13.

RMN ¹H (CDCl₃)

7.69 (s, 1H, CH=); 1.78 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂); 1.31(m, 6H, (CH₂)₂); 1.16 (s, 9H, *t*Bu); 0.92 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃); 0.10 (s, 18H, SiMe₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

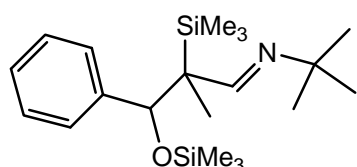
0.0(2SiMe₃); 4.1(C(SiMe₃)₂); 13.8(CH₃); 19.8(CH₂); 21.4(CH₂); 23.6(CH₂); 23.9(CH₂); 29.8(3CH₃); 56.4(CN); 160.9 (CH=).

IV – SYNTHÈSE DES ALDÉHYDES α,β Insaturés α -ALKYLES

Dans un bicol de 50ml on mélange 5 mmol d'aldéhyde avec 5 mmol de ZnBr₂ (0.5 M d'une solution de ZnBr₂ dans du THF anhydre) à température ambiante. Après quelques minutes d'agitation on ajoute goutte a gouttes 5 mmol de propionaldimine bisilylé **9a** (1.28 g) dissous dans 5 ml de THF anhydre, on laisse la réaction se faire jusqu'à épuisement de

l'aldéhyde de départ (contrôle par CCM). On hydrolyse avec 20 mL de H₂O (agitation pendant 3 heures), puis on filtre sur celite et on extrait à l'éther (3 fois 20 mL), on sèche la phase organique avec du MgSO₄ puis on chasse le solvant. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

2-méthyl-2-(triméthylsilyl)-3-phényl-3-triméthylsiloxy-N-tert-butylpropionaldimine 11a



M: 363 gmol⁻¹; Rdt :95 %
A/B: 80/20; liquide jaune
hexane/acétated'éthyle:95/5

Analyse élémentaires calculées pour C₂₀H₃₇ONSi₂: C, 66.05 ; H, 10.25. ; trouvé : C, 66.01; H, 10.13.

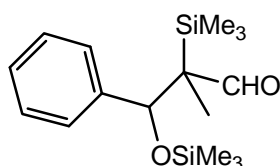
RMN ¹H (CDCl₃)

7.54; 7.47 (2s, 1H, CH=); 7.42-7.29 (m, 5H, Ar); 4.61; 47.7(2s, 1H, CHOSiMe₃); 1.16; 1.12 (2s, 9H, tBu); 0.90; 1.10 (2s, 3H, CH₃); 0.10; 0.12 (2s, 9H; OSiMe₃) 0.07; 0.09 (2s, 9H, SiMe₃).

RMN ¹³C

-0.07(SiMe₃); 0.09(CH₃); 1.8; 1.3(OSiMe₃); 29.5, 29.7(CSiMe₃); 47.9, 47.8(3CH₃); 57.2, 56.7(CN); 77.9, 76.7(CHOSiMe₃); 129.6, 128.8, 128.3, 127.9, 126.8(Ar); 161.4; 159.8(CH=).

2-méthyl-2-(triméthylsilyl)-3-phényl-3-triméthylsiloxy-propanal 12a



M: 308 gmol⁻¹; Rdt :95 %
A/B: 80/20; liquide jaune
hexane/acétated'éthyle: 95/5

Analyse élémentaires calculées pour C₁₆H₂₈O₂Si₂: C, 62.28 ; H, 9.15. ; trouvé : C, 62.47; H, 9.01.

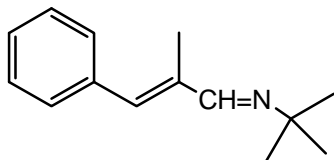
RMN ¹H (CDCl₃)

9.76; 9.81 (2s, 1H, CHO); 7.51-7.69 (m, 5H, Ar); 5.53; 5.11(2s, 1H, CHOSiMe₃); 2.02; 2.12 (2s, 3H, CH₃); 0.13; 0.18 (2s, 9H; OSiMe₃); 0.07; 0.09 (2s, 9H, SiMe₃).

RMN ^{13}C

-0.08(SiMe_3); 1.8; 1.3(OSiMe_3); 0.4(CH_3); 30.8(CSiMe_3); 77.7, 77.5(CHOSiMe_3); 134.6, 129.6, 128.8, 128.7, 127.9, 127.3(**Ar**); 194.7; 191.1(**CHO**).

E-2-méthyl-3-phényl-N-tert-butylpropio-2-énaldiminecinnamaldéhyde 13a



M: 201 g mol^{-1} ; Rdt : 95 %
E/Z : 100/0; (huile jaune)
hexane/acétate d'éthyle: 95/5

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$: C, 83.53; H, 9.51. ; trouvé : C, 83.78; H, 9.47.

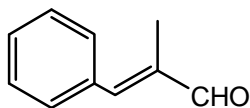
RMN ^1H (CDCl_3)

8.02 (s, 1H, **CH=N**); 7.24-7.43 (m, 5H, **Ar**); 6.82 (s, 1H, **CH=**); 2.11 (s, 3H, **CH}_3**); 1.24 (s, 9H, **tBu**).

RMN ^{13}C

12.7(CH_3); 32.5(3 CH_3); 59.1(**CN**); 122.3(**C=**); 132.3(**CH=**); 135.2, 128.7, 128.0, 126.4(**Ar**); 164.1(**CH=N**).

E-3-méthylcinnamaldehyde 14a



M: 146 g mol^{-1} ; Rdt : 95 %
E/Z : 100/0; (huile jaune)
hexane/acétate d'éthyle: 95/5

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}$: C, 82.16; H, 6.89; trouvé : C, 82.36; H, 6.69.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

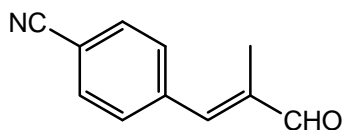
9.57 (s, 1H, **CHO**); 7.37-7.61 (m; 5H, **Ar**); 7.24 (s; 1H, **CH=**); 2.06 (s, 3H, **CH}_3**).

RMN ^{13}C (E)

10.7(CH_3); 128.5; 129.5; 129.8 ; 134.9(**Ar**); 138.1(**C=**); 149.6(**CH=**); 195.3 (**CHO**).

IR (cm^{-1}): 1676 cm^{-1} (**C=O**), 1624 cm^{-1} (**C=C**).

E-4-(2-Méthyl-3-oxo-propényl)-benzonitrile 15a



M: 171 g mol⁻¹; Rdt % : 89

E/Z: 100/0; solide rouge; mp: 100°C

hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour C₁₁H₉NO: C, 77.17; H, 5.30; trouvé : C, 77.37; H, 5.52.

RMN ¹H (E) (CDCl₃)

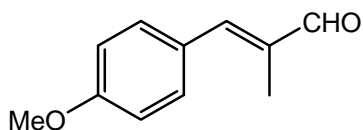
9.57 (s, 1H, CHO); 7.56-7.68 (A₂B₂, 4H, J = 8.4 Hz, J = 8.4 Hz, Ar); 7.24 (s, 1H, CH=); 2.00 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (E) (CDCl₃)

10.8(CH₃); 110.7; 128.6; 130.2; 138.8(Ar); 116.4(CN); 137.5(C=); 144.8(CH=); 192.9(CHO).

IR (cm⁻¹): 1681 cm⁻¹ (C=O), 1615 cm⁻¹ (C=C).

E-3-(4-Méthoxy-phényl)-2-méthyl-propenal 16a



M: 176 g mol⁻¹; Rdt % : 80 %

E/Z : 100/0; huile jaune

hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86; trouvé : C, 74.64; H, 6.35.

RMN ¹H (CDCl₃)

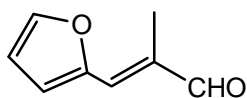
9.53 (s, 1H, CHO); 7.19 (s, 1H, CH=); 6.97-7.52 (A₂B₂, 4H, J = 8.8 Hz, J = 8.8 Hz, ArH); 3.88 (s, 3H, CH₃O); 2.07 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

10.9(CH₃); 55.5(CH₃O); 114.2; 127.9; 132.1(Ar); 136.1(C=); 149.8(CH=); 160.2(CH₃OC=); 195.5(CHO).

IR (cm⁻¹): 1674 cm⁻¹ (C=O), 1605 cm⁻¹ (C=C).

-3-Furan-2-yl-2-méthyl-propénal 17a



M: 136 g mol^{-1} ; Rdt % : 92%
E/Z: 96/4; (huile jaune)
hexane/acétate d'éthyle: 95/5

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$: C, 70.57; H, 5.92; trouvé : C, 70.17; H, 5.82.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.49 (s, 1H, CHO); 7.62 (d, 1H, 3H, $J = 3.4$ Hz, ArH); 6.78 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, ArH); 6.57 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.4$ Hz, ArH); 6.03 (s, 1H, CH=); 2.03 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

10.4(CH_3); 112.5; 116.4(Ar); 134.8(C=); 135.3(OCH=); 145.2(CH=); 151.5(OC=); 194.0(CHO).

RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

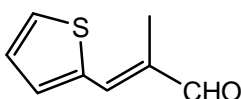
9.89 (s, 1H, CHO); 6.60 (s, 1H, CH=); 7.11-7.72 (m, 3H, Ar); 2.20 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (Z) (CDCl_3)

10.7(CH_3); 112.1; 116.1(Ar); 134.0(C=); 134.8(OCH=); 144.7(CH=); 151.0(OC=); 193.8(CHO).

IR (cm^{-1}): 1679 cm^{-1} (C=O), 1623 cm^{-1} (C=C).

2-Méthyl-3-thiophén-2-yl-propénal 18a



M: 152 g mol^{-1} ; Rdt% : 93 %
E/Z : 96/4
E : solide jaune; m: 31-33°C
Z : liquide jaune
hexane/acétate d'éthyle: 95/5

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{OS}$: C, 63.13; H, 5.30; trouvé : C, 61.91; H, 5.19.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.52 (s, 1H, CHO) ; 7.39 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, ArH) ; 7.28 (s, 1H, CH=) ; 7.22 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, ArH); 7.18 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, ArH); 2.09 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

10.6(CH_3); 127.7; 131.0; 135.0; 141.8(Ar); 132.6(C=); 138.7(CH=); 194.1(CHO).

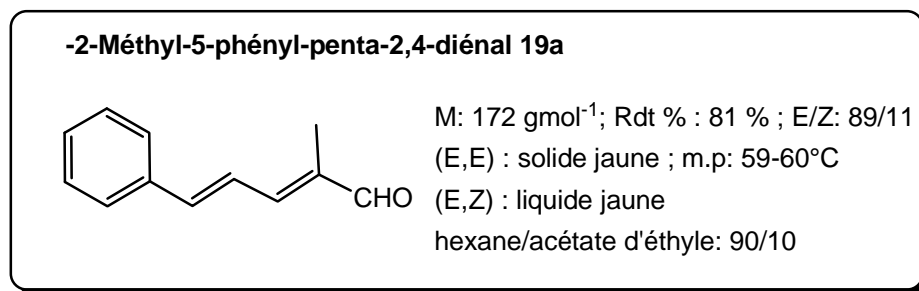
RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

9.93 (s, 1H, CHO); 7.1-7.62 (m, 3H, Ar); 7.41 (s, 1H, CH=); 2.10 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (Z) (CDCl_3)

11.0(CH₃); 128.5; 131.4; 133.3; 139.1(Ar); 135.3(C=); 142.2(CH=); 196.0(CHO).

IR (cm^{-1}): 1680 cm^{-1} (C=O), 1616 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 83.69; H, 7.02.; trouvé : C, 83.56; H, 7.11.

RMN ^1H (E, E) (CDCl_3)

9.50 (s, 1H, CHO); 7.52 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, CH=C); 7.33-7.40 (m, 5H, Ar); 7.25 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz, $J = 15.7$ Hz, CH=CH); 6.99(d, 1H, $J = 15.7$ Hz, Ar-CH=); 1.95 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (E, E) (CDCl_3)

10.5(CH₃); 125.6(CH=CH); 132.2(Ar-CH=); 128.0, 130.4, 136.1, 142.0(Ar); 138.7(C=); 142.1(CH=C); 195.0(CHO).

RMN ^1H (E, Z) (CDCl_3)

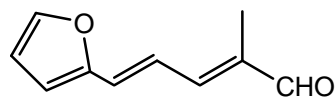
10.44 (s, 1H, CHO); 7.19-7.62 (m, 8H, Ar, CH=CH-CH=); 2.10 (s, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (E, Z) (CDCl_3)

10.9(CH₃); 126.2(CH=CH); 133.1(Ar-CH=); 128.5, 131.8, 136.9, 142.3(Ar); 139.3(C=); 149.7(CH=C); 195.8(CHO).

IR (cm^{-1}): 1670 cm^{-1} (C=O), 1618 cm^{-1} (C=C).

-5-Furan-2-yl-2-méthyl-penta-2,4-diéнал 20a



M: 162 g mol^{-1} ; Rdt %: 89 % ; E/Z: 96/14

(E,E) : solide jaune ; m: 52°C.

(E,Z) : liquide jaune

hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 74.06; H, 6.21.; trouvé: C, 74.1; H, 6.02.

RMN ^1H (E, E) (CDCl_3)

9.47 (s, 1H, CHO) ; 7.09 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, ArH); 7.00 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J = 4.7$ Hz, ArH); 6.93 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH=C); 6.74 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, Ar-CH=); 6.51 (dd, 1H, $J = 11.7$ Hz, $J = 15.0$ Hz, CH=CH); 6.46 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, ArH), 1.92 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (E, E) (CDCl_3)

9.6(CH_3); 112.3, 112.8, 145.3, 152.3(Ar); 121.8(Ar-CH=); 127.2(CH=CH); 137.8(C=); 150.6(CH=C); 194.4(CHO).

RMN ^1H (E, Z) (CDCl_3)

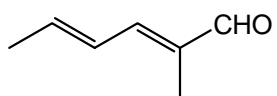
10.4 (s, 1H, CHO); 6.96-7.53 (m, 6H, Ar, ArCH=, CH=CH-CH); 1.91 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (E, Z) (CDCl_3)

10.2(CH_3); 112.8, 113.3, 146.0, 152.5(Ar); 122.4(Ar-CH=); 127.5(CH=CH); 138.3(C=); 151.2(CH=C); 195.0(CHO).

IR (cm^{-1}): 1710 cm^{-1} (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C).

-2-Méthyl-hexa-2,4-diéнал 14a



M: 110 g mol^{-1} ; Rdt % : 85% ; E/Z : 83/17

(E,E): huile jaune; (E,Z): huile jaune.

hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$: C, 76.33; H, 9.15. ; trouvé : C, 76.03; H, 9.01.

RMN ^1H (E, E) (CDCl_3)

9.44 (s, 1H, CHO); 6.84 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH=C) ; 6.56 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 16.4$ Hz, CH=CH) ; 6.28 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH=}$) ; 1.96 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_3) ; 1.85 (s, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (E, E)(CDCl_3)

14.2(CH_3); 25.9($\text{CH}_3\text{CH=}$); 126.8(CH=CH); 134.8(C=); 139.3($\text{CH}_3\text{CH=}$); 148.1(CH=C); 194.1(CHO).

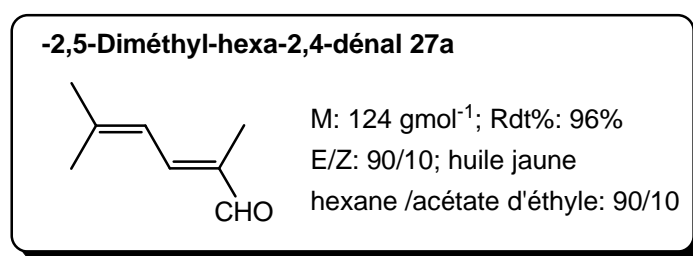
RMN ^1H (E, Z) (CDCl_3)

10.29 (s, 1H, CHO); 7.04 (d, 1 H, $J = 12.1$ Hz, CH=C), 6.97 (t, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH=CH), 6.10 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH=}$), 2.04 (d, 3 H, $J = 9.5$ Hz, CH_3), 1.95 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (E, Z) (CDCl_3)

16.2(CH_3); 18.7($\text{CH}_3\text{CH=}$); 124.6(CH=CH); 132.5(C=); 142.0($\text{CH}_3\text{CH=}$); 148.1(CH=C); 194.5(CHO).

IR (cm^{-1}): 1677 cm^{-1} (C=O), 1637 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$: C, 77.38; H, 9.74.; trouvé : C, 77.18 ; H, 9.24.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.47 (s, 1H, CHO); 7.07 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH=C); 6.26 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, CH-CH=); 1.95 (s, 6H, 2 CH_3); 1.81 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

7.3(CH_3); 17.1, 25.2(2 CH_3); 119.3(CH-CH=); 133.4(C=); 143.2(CH=C); 145.8($(\text{CH}_3)_2\text{C=}$); 193.3(CHO).

RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

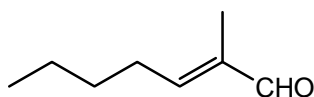
10.27 (s, 1H, CHO); 7.28 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH=C); 6.45 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, CH-CH=); 1.89 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (Z) (CDCl_3)

10.8(CH_3); 22.2(2 CH_3); 119.9(CH-CH=); 133.7(C=); 144.1(CH=C); 145.9($(\text{CH}_3)_2\text{C=}$); 194.0(CHO).

IR (cm^{-1}): 1680 cm^{-1} (C=O), 1638 cm^{-1} (C=C).

E-2-Méthyl-hept-2-éнал 23a



M: 126 gmol⁻¹; Rdt % : 96%
E/Z : 100/0; huile jaune
hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour C₈H₁₄O: C, 76.14; H, 11.18.; trouvé C : 76.34 ; H, 11.21.

RMN ¹H (CDCl₃)

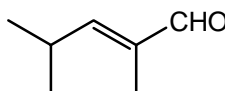
9.44 (s, 1H, CHO); 6.50 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH=); 2.37 (td, 2H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, CH₂); 1.74 (s, 3H, CH₃); 1.42 (m, 4H, 2CH₂); 1.14 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

13.1(CH₂CH₃); 17.6(CH₃); 21.6(CH₂CH₃); 28.3(CH₂); 32.8(CH₂CH=); 135.2(C=); 148.1(CH=); 193.7(CHO).

IR (cm⁻¹): 1681 cm⁻¹ (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C).

E-2,4-Diméthyl-pent-2-éнал 24a



M: 112 gmol⁻¹; Rdt %: 93%
E/Z : 100/0; huile jaune
hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour C₇H₁₂O: C, 74.95; H, 10.78.; trouvé: C, 74.55 ; H, 10.58.

RMN ¹H (CDCl₃)

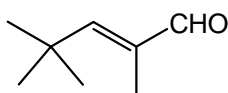
9.39 (s, 1H, CHO); 6.30 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, CH=); 2.86 (m, 1H, CH); 1.77 (s, 3H, CH₃); 1.46 (d, 6H, *J* = 7.2 Hz, 2CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

9.6(CH₃); 22.1(2CH₃); 29.0(CH); 138.3(C=); 161.7(CH=); 195.8(CHO).

IR (cm⁻¹): 1700 cm⁻¹ (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C).

E-2,4,4-Triméthyl-pent-2-éнал 25a



M: 126 gmol⁻¹; Rdt % : 93%
E/Z : 100/0; huile jaune
hexane/acétate d'éthyle: 90/10

Analyse élémentaires calculées pour C₈H₁₄O: C, 76.14; H, 11.18.; trouvé: C, 76.54 ; H, 11.38.

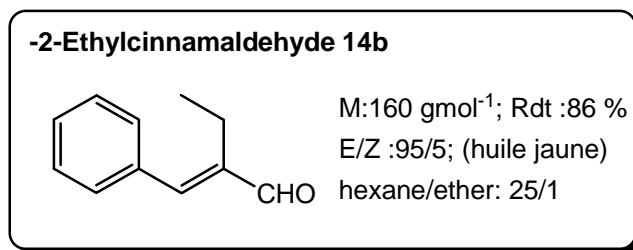
RMN ¹H (CDCl₃)

9.33 (s, 1H, CHO); 6.23 (s, 1H, CH=); 1.81 (s, 3H, CH₃); 1.19 (s, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3)

7.8(CH_3); 26.1(3 CH_3); 27.8(C^γBu); 135.4($\text{C}=\text{C}$); 162.9($\text{CH}=\text{C}$); 194.85(CHO).

IR (cm^{-1}): 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: C, 82.46; H, 7.55; trouvé : C, 82.16; H, 7.35.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.54 (s, 1H, CHO); 7.39-7.52 (m, 5H, Ar); 7.20 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 2.56 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_2); 1.14 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E)

12.8(CH_3); 18.0(CH_2); 134.9, 129.6, 128.8, 128.3(Ar); 144.4($\text{C}=\text{C}$); 149.5($\text{CH}=\text{C}$); 195.5(CHO).

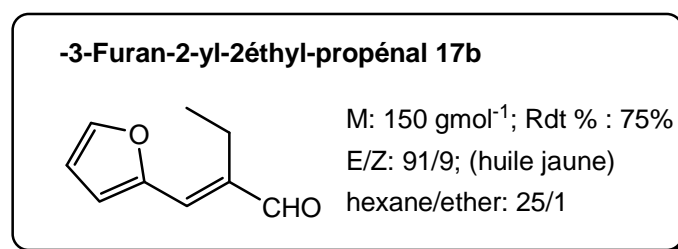
RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

9.89 (s, 1H, CHO); 7.32-7.60 (m, 5H, Ar); 7.20 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 2.61 (q, 2H, $J = 7.72$ Hz, CH_2); 1.14 (t, 3H, $J = 7.72$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (Z)

11.4(CH_3); 18.2(CH_2); 135.0, 129.8, 129.5, 128.8, 128.3(Ar); 144.6($\text{C}=\text{C}$); 149.7($\text{CH}=\text{C}$); 195.9(CHO).

IR (cm^{-1}): 1679 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1626 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 71.98; H, 6.71; trouvé : C, 71.68; H, 6.31.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.45 (s, 1H, CHO) ; 7.62 (d, 1H, 3H, $J = 3.3$ Hz, ArH) ; 6.93 (s, 1H, CH=); 6.77 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, ArH); 6.56 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, ArH); 2.64 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂); 1.07 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

12.7(CH₃); 18.1(CH₂); 112.6, 116.5, 141.1, 151.2(Ar); 134.8(C=); 145.4(CH=); 194.1(CHO).

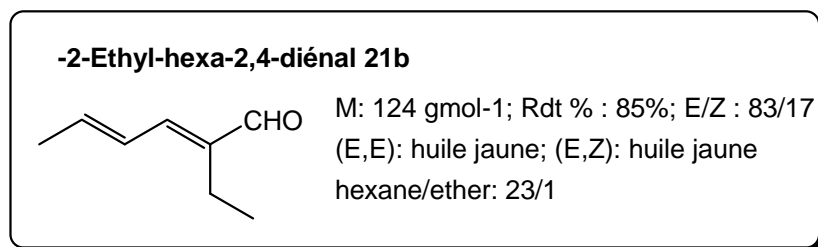
RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

10.6 (s, 1H, CHO) ; 7.77 (d, 1H, 3H, $J = 3.3$ Hz, ArH) ; 6.98(s, 1H, CH=); 6.80 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, ArH); 6.61 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, ArH); 2.71 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂); 1.10 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (Z) (CDCl_3)

12.9(CH₃); 18.4(CH₂); 112.1, 115.8, 138.1, 151.3(Ar); 129.9(C=); 145.3(CH=); 193.8(CHO).

IR (cm^{-1}): 1676 cm^{-1} (C=O), 1632 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour C₈H₁₂O: C, 77.38; H, 9.74.; trouvé : C, 77.08; H, 9.14.

RMN ^1H (E, E) (CDCl_3)

9.38 (s, 1H, CHO) ; 6.77 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH=C); 6.55 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 16.2$ Hz, CH=) ; 6.27 (m, 1H, CH₃CH=) ; 2.34 (q, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH₂); 1.94 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH₃) ; 0.99 (t, 3H, $J = 7.7$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (E, E)(CDCl_3)

13.7(CH₃); 17.3(CH₃CH=); 19.1(CH₂); 127.0(CH=); 140.7(CH₃CH=); 141.8(C=); 149.0(CH=C); 194.9(CHO).

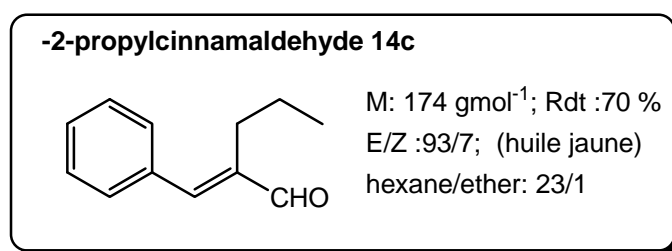
RMN ^1H (E, Z) (CDCl_3)

10.19 (s, 1H, CHO); 6.82 (d, 1 H, $J = 11.4$ Hz, CH=C), 6.69 (dd, 1 H, $J = 11.4$ Hz, $J = 16.0$ Hz, =CH), 6.30 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH=}$), 2.42 (d, 3 H, $J = 7.71$ Hz, CH_3), 1.97 (d, 3 H, $J = 8.46$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E, Z) (CDCl_3)

13.7(CH_3); 17.5($\text{CH}_3\text{CH=}$); 19.7(CH_2); 127.5(CH=); 141.0($\text{CH}_3\text{CH=}$); 142.0(C=); 149.0(CH=C); 196.0(CHO).

IR (cm^{-1}): 1677 cm^{-1} (C=O), 1637 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 82.72; H, 8.10; trouvé: C, 82.12; H, 8.01.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.54 (s, 1H, CHO); 7.38-7.51 (m, 5H, Ar); 7.21 (s, 1H, CH=); 2.51 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz, CH_2); 1.51 (m, 2H, CH_2); 0.98 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E)

14.2(CH_3); 21.5(CH_2); 26.6(CH_2); 134.9, 129.5, 129.4, 128.7(Ar); 143.1(C=); 149.8(CH=); 195.6(CHO);

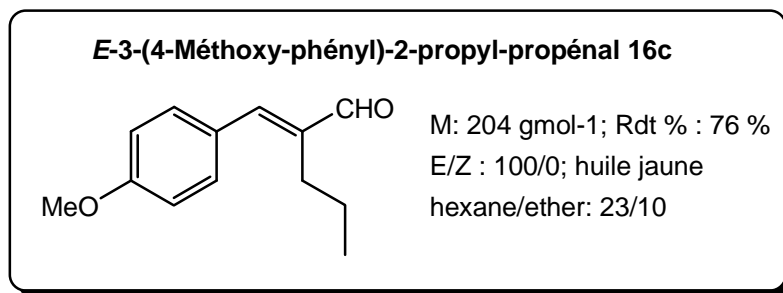
RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

9.89 (s, 1H, CHO); 7.30-7.61 (m, 5H, Ar); 7.22 (s, 1H, CH=); 2.51 (t, 2H, $J = 8.1$ Hz, CH_2); 1.50 (m, 2H, CH_2); 0.99 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (Z)

14.8(CH_3); 21.9(CH_2); 26.7(CH_2); 134.9, 129.6, 129.4, 128.8(Ar); 144.4(C=); 149.5(CH=); 195.8(CHO).

IR (cm^{-1}): 1677 cm^{-1} (C=O), 1623 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour C₁₃H₁₆O₂: C, 76.44; H, 7.90; trouvé : C, 76.02; H, 7.70.

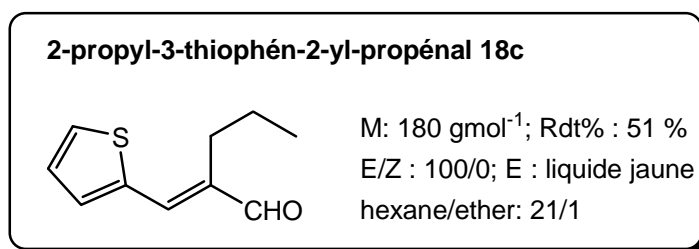
RMN ¹H (CDCl₃)

9.48 (s, 1H, CHO); 7.11 (s, 1H, CH=); 6.96-7.48 (A₂B₂, 4H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, Ar); 3.84 (s, 3H, CH₃O); 2.52 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH₂); 1.52 (m, 2H, CH₂); 0.99 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

14.3(CH₃); 21.4(CH₂); 26.6(CH₂C=); 55.3(CH₃O); 131.0, 127.6, 114.0; (Ar); 140.9(C=); 150.0(CH=); 160.8(OC=); 195.7(CHO).

IR (cm⁻¹): 1673 cm⁻¹ (C=O), 1602 cm⁻¹ (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour C₁₀H₁₂OS: C, 66.63; H, 6.71; trouvé : C, 66.16; H, 6.51.

RMN ¹H (CDCl₃)

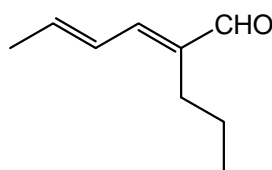
9.48 (s, 1H, CHO) ; 7.58 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, ArH) ; 7.36 (m, 2H, ArH, CH=); 7.15 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, ArH) ; 2.58 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, CH₂) ; 1.49 (m, 2H, CH₂); 1.01 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃)

14.3(CH₃); 21.1(CH₂); 26.9(CH₂C=); 127.6, 131.0, 133.2, 141.9(Ar); 139.7(C=); 143.5(CH=); 194.5(CHO).

IR (cm⁻¹): 1673 cm⁻¹ (C=O), 1614 cm⁻¹ (C=C).

-2-propyl-hexa-2,4-diéнал 21c



M: 138 g mol^{-1} ; Rdt % : 89%

E/Z : 77/23

(E,E): huile jaune; (E,Z): huile jaune
hexane/ether: 25/10

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$: C, 78.21; H, 10.21.; trouvé : C, 78.62; H, 10.41.

RMN ^1H (E, E) (CDCl_3)

9.37 (s, 1H, CHO) ; 6.80 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH=); 6.52 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 11.4$ Hz, CH=) ; 6.27 (m, 1H, CH=) ; 2.30 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_2); 1.93 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH=}$); 1.41 (m, 2H, CH_2); 0.91 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E, E) (CDCl_3)

14.0(CH_3); 19.1(CH_2); 22.3($\text{CH}_3\text{CH=}$); 25.8($\text{CH}_2\text{C=}$); 127.3(CH=CH); 140.3(C=); 140.7($\text{CH}_3\text{CH=}$); 149.7(CH=C); 195.1(CHO);

RMN ^1H (E, Z) (CDCl_3)

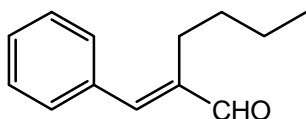
10.21 (s, 1H, CHO) ; 6.95 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CH=); 6.56 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, $J = 11.4$ Hz, CH=) ; 6.19 (m, 1H, CH=) ; 2.34 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz, CH_2); 1.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3); 1.39 (m, 2H, CH_2); 0.95 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E, Z) (CDCl_3)

14.1(CH_3); 19.3(CH_2); 22.5($\text{CH}_3\text{CH=}$); 26.1($\text{CH}_2\text{C=}$); 127.3(CH=CH); 140.5(C=); 140.9($\text{CH}_3\text{CH=}$); 149.9(CH=C); 195.7(CHO)

IR (cm^{-1}): 1673 cm^{-1} (C=O), 1636 cm^{-1} (C=C).

-2-butylcinnamaldehyde 14d



M: 188 g mol^{-1} ; Rdt :97 % ;

E/Z :91/9; (huile jaune)

hexane/ether: 27/1

Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 82.94; H, 8.57; trouvé: C, 82.62; H, 8.41.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.53 (s, 1H, CHO); 7.35-7.50 (m, 5H, Ar); 7.18 (s, 1H, CH=); 2.53 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2); 1.33-1.50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 0.92 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E)

13.8(CH₃); 23.0(CH₂); 24.5(CH₂); 30.0(CH₂C=); 134.9, 129.6, 129.5, 128.9, 128.7, 128.2(Ar); 143.3(C=); 149.7(CH=); 195.6(CHO).

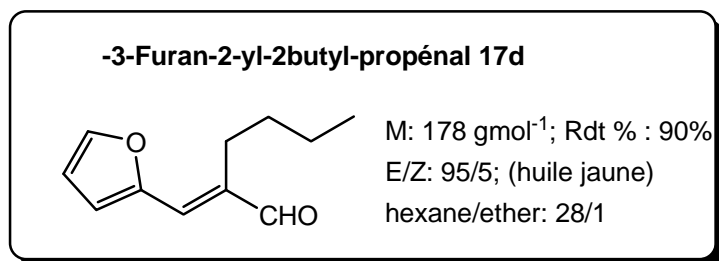
RMN ^1H (Z) (CDCl₃)

9. 90 (s, 1H, CHO); 7.35-7.51 (m, 5H, Ar); 7.22 (s, 1H, CH=); 2.58(t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂); 1.33, 1.50 (m, 4H, CH₂-CH₂); 0.97 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (Z)

13.9(CH₃); 23.1(CH₂); 24.5(CH₂); 30.8(CH₂C=); 135.0, 129.7, 129.5, 128.9, 128.3(Ar); 143.7(C=); 149.9(CH=); 195.9(CHO).

IR (cm⁻¹): 1678 cm⁻¹ (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour C₁₁H₁₄O₂: C, 74.13; H, 7.92; trouvé: C, 74.01; H, 7.52.

RMN ^1H (E) (CDCl₃)

9.46 (s, 1H, CHO) ; 7.61 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, ArH) ; 6.94 (s, 1H, CH=); 6.77 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, ArH); 6.56 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, ArH); 2.63 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH₂); 1.41 (m, 4H, CH₂-CH₂) ; 0.93 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (E) (CDCl₃)

14.1(CH₃); 22.9(CH₂); 24.5(CH₂); 30.4(CH₂C=); 112.6, 116.5, 139.8, 151.3(Ar); 135.2(C=); 145.3(CH=); 194.4(CHO).

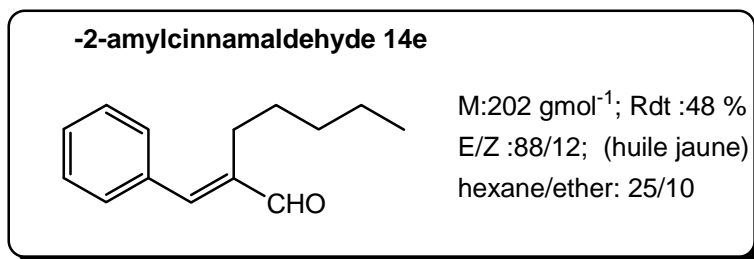
RMN ^1H (Z) (CDCl₃)

10.59 (s, 1H, CHO) ; 7.54 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, ArH) ; 6.96(s, 1H, CH=); 6.49 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, ArH); 6.47 (dd, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 3.7$ Hz, ArH); 2.30 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂); 1.30 (m, 4H, CH₂-CH₂); 0.89 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (Z) (CDCl₃)

13.9(CH₃); 22.9(CH₂); 29.7(CH₂); 31.2(CH₂C=); 112.1, 115.8, 138.1, 151.3(Ar); 129.9(C=); 145.3(CH=); 193.6(CHO).

IR (cm⁻¹): 1675cm⁻¹ (C=O), 1625 cm⁻¹ (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 83.12; H, 8.97; trouvé : C, 82.99; H, 8.77.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.55 (s, 1H, CHO); 7.37-7.51 (m, 5H, Ar); 7.19 (s, 1H, CH=); 2.52 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2); 1.47-1.53 (m, 2H, CH_2); 1.32, 1.38 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E)

14.1(CH_3); 22.3(CH_2); 24.7(CH_2); 27.9(CH_2); 32.0($\text{CH}_2\text{C=}$); 134.9, 134.4, 130.1, 129.9, 129.5, 128.9(Ar); 143.3(C=); 149.7(CH=); 195.6(CHO).

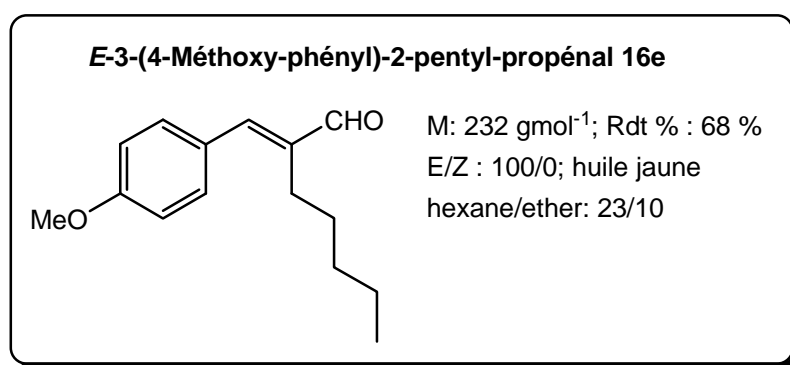
RMN ^1H (Z) (CDCl_3)

9.87 (s, 1H, CHO); 7.36-7.51 (m, 5H, Ar); 7.20 (s, 1H, CH=); 2.53 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2); 1.32-1.53 (m, 6H, (CH_2)₃); 0.89(t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (Z)

14.4(CH_3); 22.6(CH_2); 24.8(CH_2); 27.9(CH_2); 32.4($\text{CH}_2\text{C=}$); 134.5, 134.4, 130.1, 129.9, 129.7, 128.9(Ar); 143.5(C=); 150.0(CH=); 195.9 (CHO).

IR (cm^{-1}): 1700 cm^{-1} (C=O), 1680 cm^{-1} (C=C).



Analyse élémentaires calculées pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68.; trouvé : C, 77.10; H, 8.28.

RMN ^1H (E) (CDCl_3)

9.48 (s, 1H, CHO); 7.10(s, 1H, CH=); 6.96-7.49 (A_2B_2 , 4H, $J = 8.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, Ar); 3.85 (s, 3H, CH_3O); 2.53 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2); 1.40-1.50 (m, 2H, CH_2); 1.34-1.39 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

14.0(CH_3); 22.4(CH_2); 24.6(CH_2); 27.7(CH_2); 32.1($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 55.3(CH_3O); 131.5, 127.6, 114.3(**Ar**); 141.2(**C=**); 149.7(**CH=**); 160.7($\text{CH}_3\text{OC}=\text{}$); 195.6(**CHO**).

IR (cm^{-1}): 1674 cm^{-1} (C=O), 1601 cm^{-1} (C=C).

CHAPITRE III :
Bibliographie

RMN ^{13}C (E) (CDCl_3)

14.0(CH_3); 22.4(CH_2); 24.6(CH_2); 27.7(CH_2); 32.1($\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 55.3(CH_3O); 131.5, 127.6, 114.3(**Ar**); 141.2(**C=**); 149.7(**CH=**); 160.7($\text{CH}_3\text{OC}=\text{}$); 195.6(**CHO**).

IR (cm^{-1}): 1674 cm^{-1} (C=O), 1601 cm^{-1} (C=C).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. J. Lee, A. R. Branfman, T. R. Herrin, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 4225.
- [2] J. Anaya, S. D. Gero, M. Grande, J. I. M. Hernando, N. M. Laso, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **7**, **1999**, 837-850.
- [3] P. H. G. Zarbin, A. Reckziegel, E. Plass, A. R. M. De Oliveira, F. Simonelli, F. De A. Marques, *J. Braz. Chem. Soc.* **11**, **2000**, 572-577.
- [4] C. Fuganti, *Pure & Appl. Chem.*, **62**, **1990**, 1449-1452.
- [5] J. M. Vega-Pérez, M. Vega, E. Blanco, F. Iglesias-Guerra, *Tetrahedron Asymm.*, **15**, **2004**, 3617-3633.
- [6] R. F. Borch, A. J. Evans, J. J. Wade, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 6282-6284.
- [7] M. B. Andrus, E. L. Meredith, E. J. Hicken, B. L. Simmons, R. R. Glancey, W. Ma, *J. Org. Chem.*, **68**, **2003**, 8162-8169.
- [8] C. Fuganti, *Ger. Offen.* 1982.
- [9] M. J. Climent, A. Corma, V. Fornés, R. Guil Lopez, S. Iborra, *Adv. Synth. Catal.* **344**, **2002**, 1090-1096.
- [10] a) A. Marcou, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1400-1404. b) H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 1767.
- [11] a) W. Nagata, Y. Hayase, *J. Chem. Soc.*, **1969**, 460-466. b) N. D. Dawson, A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 5312.
- [12] M. K. Tay, E. E. Aboujouade, N. Collignon, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 1263-1266.
- [13] L. Duhamel, J. Guillemont, Y. Le Gallic, G. Plé, J. M. Poirier, Y. Ramondenc, P. Chabardes, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 3129-3132.
- [14] E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 11-14.
- [15] T. Sato, M. Aria, I. J. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 5827-5828.
- [16] L. Duhamel, F. Tombret, *J. Organomet. Chem.* **280**, **1985**, 1-16.
- [17] a) L. Duhamel, J. Gralak, A. Bouyanzer, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 7745-7748. b) L. Duhamel, F. Tombret, J. M. Poirier, *Org. Prep. and Procedures Int.*, **17**, **1985**, 99-105.
- [18] M. Bellassoued, A. Majidi, *J. Org. Chem.*, **58**, **1993**, 2517.
- [19] K. N. Campbell, A. H. Sommers, B. K. Campbell, *J. Amer. Chem. Soc.*, **66**, **1944**, 82.

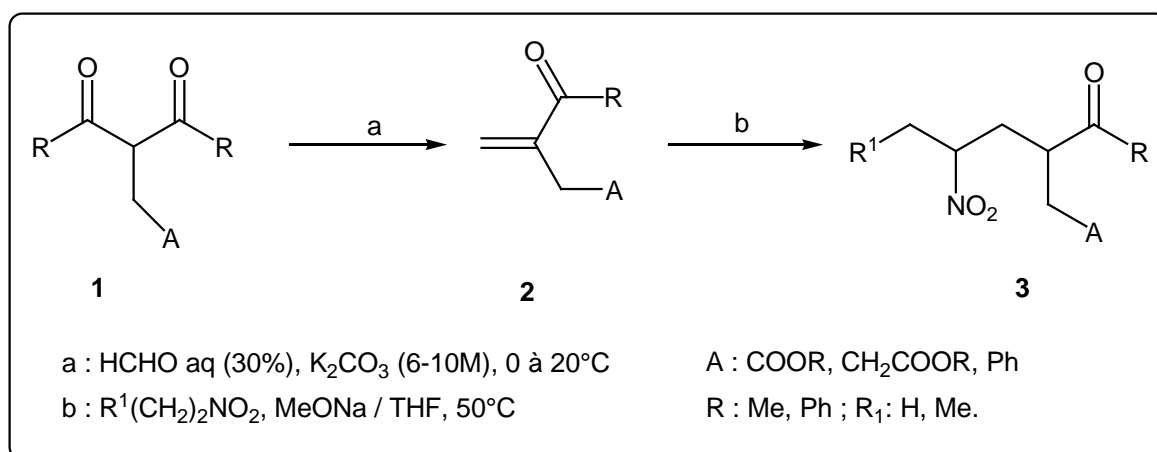
- [20] G. Wittig, A. Hesse, *Organic Syntheses*, CV 6, 901
- [21] R. R. Fraser, J. Banville, F. Akiyama, N. Chuaqui-Offermanns, *Can. J. Chem.*, **59**, **1981**, 705-709.
- [22] N. Lahmar, J. Aatar, T. Ben Ayed, H. Amri, M. Bellassoued, *J. Organomet. Chem.* **691**, **2006**, 3018-3026.
- [23] N. Ya. Grigor'eva, P. G. Tsiklauri, A. V. Buevich, *Russian Chemical Bulletin*, **47**(7), **1998**, 1343-1348.
- [24] O. A. Pinsker, P. G. Tsiklauri, N. Ya. Grigor'eva, *Russian Chemical Bulletin*, **48**(7), **1999**, 1373-1375.
- [25] G. Rousseau, P. Le Perchec, J. M. Conia, *Synthesis*, **1978**, 67.
- [26] V. Šunjić, M. Majerić, Z. Hameršak, *Croatica Chem. Acta*, **69**(2), **1996**, 643.
- [27] C. Fuganti, P. Grasselli, S. Servi, *J. Chem. Soc. Perkin trans.I*, **1988**, 3061.
- [28] G. Jones, M. J. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin trans.I*, **1977**, 505.
- [29] C. F. Ingham, R. A. Massy Westropp, *Aust. J. Chem.* **27**, **1974**, 1491.
- [30] A. Mohamed-Hachi, E. About Jaudet, J. C. Combret, N. Collignon, *Synthesis*, **1999**, 1188.
- [31] S. Y. Lee, Y. S. Kulkarni, B. W. Burbaum, M. I. Johnston, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **53**, **1988**, 1848.
- [32] J. L. Kraus, G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. France*, **11**, **1971**, 4012.
- [33] P. Varelis, B. L. Johnson, *Aust. J. Chem.*, **50**, **1997**, 43.
- [34] D. J. Hadley, R. H. Hall, R. Heap, D. I. H. Jacobs, *J. Chem. Soc. Abstract*, **1954**, 1416.
- [35] G. Dauphin, B. Jamilloux, A. Kergomard, D. Planat, *Tetrahedron*, **33**, **1977**, 1129.
- [36] M. Lipp, F. Dallacker, *Chem. Ber.*, **90**, **1957**, 1730.
- [37] P. Duhamel, J. Guillemont, J. M. Poirier, *Tetrahedron Lett.*, **34**, **1993**, 4197.
- [38] Von K. Rustemeier, E. Breitmaier, *Angew. Chem.*, **92**, **1980**, 841.
- [39] F. W. Ullrich, K. Rotscheidt, E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **119**, **1986**, 1737.
- [40] F. Sato, Y. Tanaka, H. Kanbara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 1024.
- [41] G. Durr, *Ann. Chim. (Paris)*, [13], **1956**, 84.
- [42] A. Sarkar, P. K. Dey, K. Datta, *Indian J. Chem., Section B:Organic Chem. Including Medic. Chem.*, **25B** (6), **1986**, 656.
- [43] a) P. F. Hudrlik, D. J. Peterson, *J. Am. Chem.Soc.* **97**, **1975**, 1464. b) D. J. Ager, *Synthesis*, **1984**, 384.

Conclusion générale

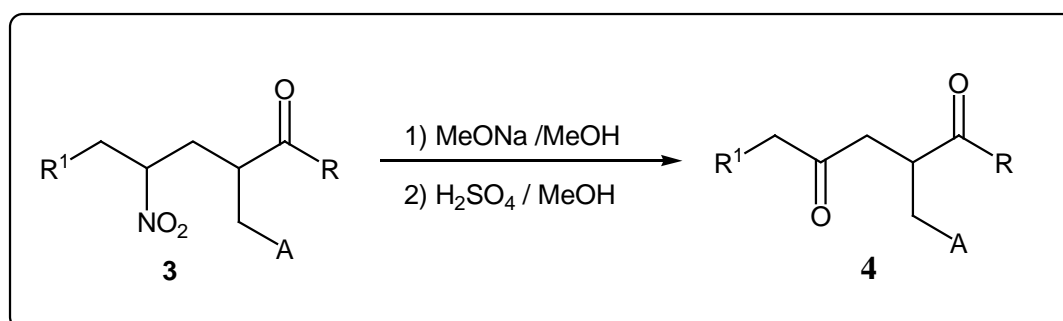
CONCLUSION

Ce travail, consacré essentiellement à la mise au point de nouvelles voies d'accès à de nouveaux substrats utiles en synthèse organique.

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la préparation et à l'étude de comportement électrophile des cétones α,β -insaturées α -fonctionnelles **2**, vis-à-vis des sels de nitroalcanes jouant le rôle de nucléophiles. En effet, nous avons montré que les énones α -fonctionnelles **2** se prêtent convenablement à la réaction d'addition conjuguée des sels de nitroalcanes pour conduire aux dérivés nitrés **3** recherchés.

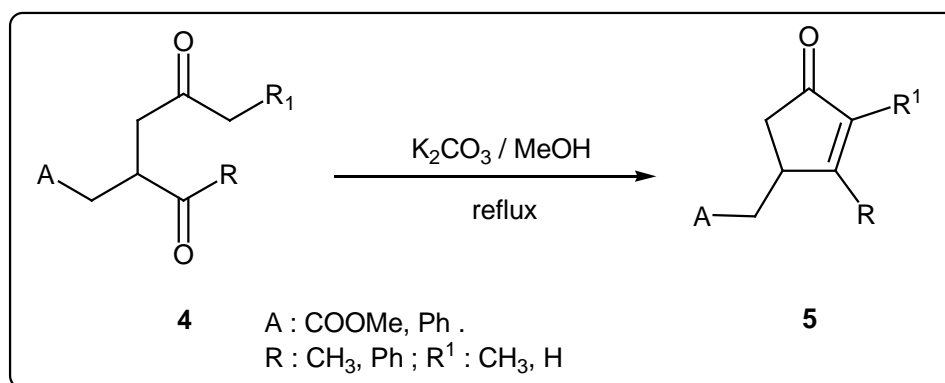


Dans une seconde étape, nous avons pu transformer les nitroalcanes fonctionnels **3** en leurs homologues dicétoniques **4** *via* la conversion de Nef.

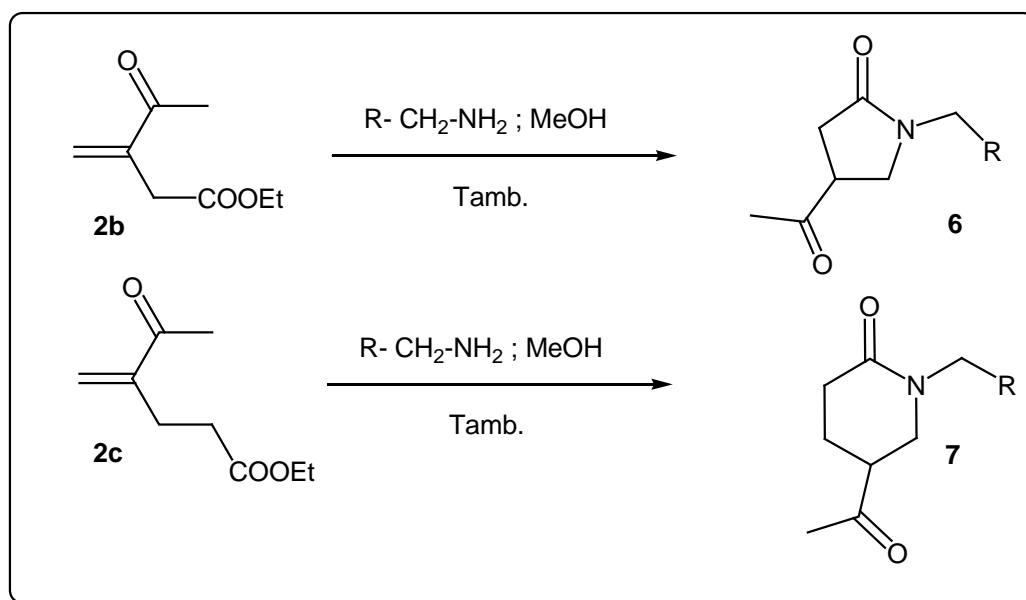


Tout comme les γ -dicétones simples, nous avons montré que leurs homologues fonctionnels peuvent être utilisés dans la synthèse des cyclopenténone fonctionnelles.

Ainsi, en présence de carbonate de potassium sec au reflux du méthanol, les dicétones **4** subissent une cyclisation intramoléculaire pour conduire d'une manière régiosélective aux composés cycliques **5** recherchés.



Dans le deuxième chapitre de ce mémoire, a été montré que la réactivité électrophile de la cétone 3-méthylène-4-oxopentanoate d'éthyle **2b** et du 4-méthylène-5-oxohexanoate d'éthyle **2c** vis-à-vis d'un excès des amines primaire, c'est avérée une source de deux nouvelles séries de γ -butyrolactames **6** et de δ -lactames **7**.



En effet, dans le dernier chapitre de ce travail, nous avons généralisé l'accès aux aldéhydes E - α,β -insaturés via les synthons bisilylés **9** homologues de α,α -(bistriméthylsilyl)- N -tert-butylacétaldimine.

