

# THÈSE

réalisée à

**L'Institut Européen de Chimie et Biologie  
Université Bordeaux 1**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Molécules : Du solide au vivant

par Arnaud LADÉPÊCHE

et présentée pour obtenir le grade de

## DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

\*\*\*\*\*

**ÉTUDE MÉTHODOLOGIQUE DE LA RÉACTION ÈNE  
D'ACÉTALS ET D'ALCOOLS ALLYLIQUES : APPLICATION À LA  
SYNTHÈSE DE LA PHYTONE**

\*\*\*\*\*

Soutenue le : 15/12/2006 à l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers de Bordeaux

Après avis de :

<b>Mme Adelina Vallibera Massó</b>	Professeur de l'Universitat Autònoma de Barcelona Barcelone, Espagne	<b>Rapporteur</b>
<b>M. Serge Piettre</b>	Professeur de l'Université de Rouen	<b>Rapporteur</b>

Devant la commission d'examen formée de :

<b>Mme Adelina Vallibera Massó</b>	Professeur de l'Universitat Autònoma de Barcelona Barcelone, Espagne	<b>Rapporteur</b>
<b>M. Serge Piettre</b>	Professeur de l'Université de Rouen	<b>Rapporteur</b>
<b>M. Yannick Landais</b>	Professeur de l'Université Bordeaux I	<b>Président</b>
<b>M. Denis Deffieux</b>	Maître de Conférences de l'Université Bordeaux I	<b>Examineur</b>
<b>M. Léon Ghosez</b>	Professeur de l'Université Bordeaux I	<b>Directeur de thèse</b>

### Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Léon Ghosez pour m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche et m'avoir ainsi ouvert les portes de l'IECB pour réaliser ce travail de thèse.

Je remercie ADISSEO pour le financement de cette thèse et notre interlocuteur le Dr Jean-Erick Ancel.

Je tiens à remercier cordialement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Le Pr Yannick Landais pour avoir accepté de présider ce jury, le Pr Adelina Vallribera Massó et le Pr Serge Piettre pour avoir rapporté le manuscrit. Enfin je remercie le Dr Denis Deffieux pour avoir bien voulu faire partie de ce jury.

Mes sincères remerciements vont au Pr Léon Ghosez pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail. Merci également de m'avoir remis dans les rails lorsque les projets se multipliaient durant ces 49 mois de travail. Je vous remercie pour les nombreuses discussions scientifiques toujours enrichissantes, et pour l'enthousiasme et la passion qui vous animent. Merci enfin de nous avoir fait partager votre goût pour la gastronomie et l'œnologie, en nous conviant à de très remarquables tables bordelaises, dont la vôtre.

Je tiens à remercier le Dr Jean-Erick Ancel pour ses nombreuses visites en terres bordelaises, pour ses critiques toujours constructives, et pour m'avoir permis de déguster la fameuse côte de bœuf du « Soufflé » à de multiples reprises.

Je remercie chaleureusement toutes les petites mains de l'IECB confinées aux tâches ingrates de l'administration, et sans lesquelles la vie au laboratoire serait un enfer : Véronique, Stéphanie et Stéphanie, Sandra et notre chère Annie. Merci pour les commandes de solvants au dernier moment juste avant les vacances, et surtout merci pour les chocolats.

Je remercie Katell Bathany pour les analyses de spectrométrie de masse qu'elle a réalisées pour moi. Un grand merci également à Axelle Grélard pour le temps qu'elle consacre à aider les « chimistes » dans leur découverte du monde impitoyable de la RMN. Je remercie Thierry, Patrice, Gérard, Marie-Danielle et Béatrice pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je tiens à remercier tous les membres de l'institut que j'ai pu côtoyer, quelques semaines ou plusieurs années, faisant de cette thèse une formidable aventure humaine. Merci tout d'abord aux plus anciens : Brigitte, Renaud, Christina, Fred et Laurence, Alexis, Régis, Nordine, Boubou, Cécile, Damien (et non le rennais, je ne t'oublierai pas), Elise, Conor, Céline, Totor, et ma petite Simona (baci baci). Merci également à ceux qui ont partagé l'aventure du nouveau bâtiment : Ivan et Reiko,

## REMERCIEMENTS

---

EJD, Jean-Marie, Michel, Stéphane Q., Fred, Jean, Denis, Laurent, Julien, Nada, Seb, Benoît, Anne, Thomas L., Sabine, Wissam, Claude, Yann, Carole, Stéphane C., Céline DC, Aurélie O., Nathalie, Jeroen, Christel, Beth, Manu, Xavier, Jez, A<sup>2</sup>, Wei, Na, Jean-Christophe, Michaël, Gosia, Adéline (malgré quelques frayeurs), Laurence et Céline (P. et P.), Fred, Margo et Guerric.

Je remercie tout particulièrement Lucie, Cécile (vive le Béarn !!), Yoyo (un peu de sauce ?), Thomas (partenaire fair-play de Jorky) et Aurélie, Miss potpot, les quidgettes, Delphine, Anne-Laure et Gildas (le 12, tu sors... et tu vas t'acheter un GPS) sans oublier Jo (ne change rien) et Carlos (viva San Fermin), pour tous les bons moments passés et à venir.

Un grand merci à Nico, mon voisin de paillasse, mon sparring partner de squash, et surtout mon poulet. Merci pour les discussions passionnées, pour les soirées arrosées, et surtout pour m'avoir supporté dans la bonne humeur tout ce temps.

Merci aux deux autres mousquetaires de l'équipe Ghosez, Peter et Loic. On n'était pas trop de trois pour traverser ces années. Courage, vous y êtes presque. Merci Pierre pour ta sagesse et ton calme à toute épreuve. Merci Loïc pour avoir partagé les meilleurs moments de ces quatre années... et aussi les coups durs, pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta mauvaise foi légendaire !

Un merci particulier à Marie pour sa bonne humeur permanente, sa gentillesse à toute épreuve. Merci d'avoir écouté le moralisateur sans (presque) jamais t'en plaindre.

Je remercie les personnes que j'ai côtoyées brièvement mais joyeusement à LLN, notamment Chanchan, Huguette, James et Oli.

Merci aux amis des bancs de la fac, Marion et Damien, binomon, vincent, lolo, alex (le canari), ben et seb (prix de la meilleure soutenance de thèse) mais aussi aux plus anciens, Guillaume, Mathieu, Christophe, Carine, les deux « moitié », Géraldine et Linda.

Merci enfin au clan franco-hispano-américain de Mülheim, Roba la chieuse, Nolwenn, J.-S., Lidia et Carley pour m'avoir supporté pendant la rédaction du manuscrit.

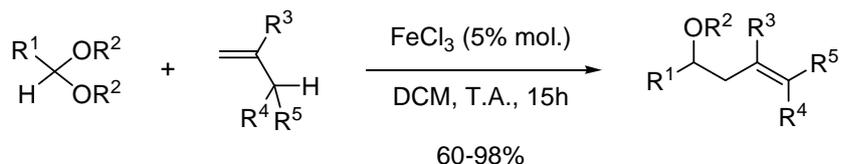
Merci aux membres de ma famille pour leur soutien de tous les instants. Je dédie ce travail à ma mère.

Je remercie Carole pour tout ce qu'elle m'apporte chaque jour, pour son soutien, ses encouragements et surtout sa patience et son amour.

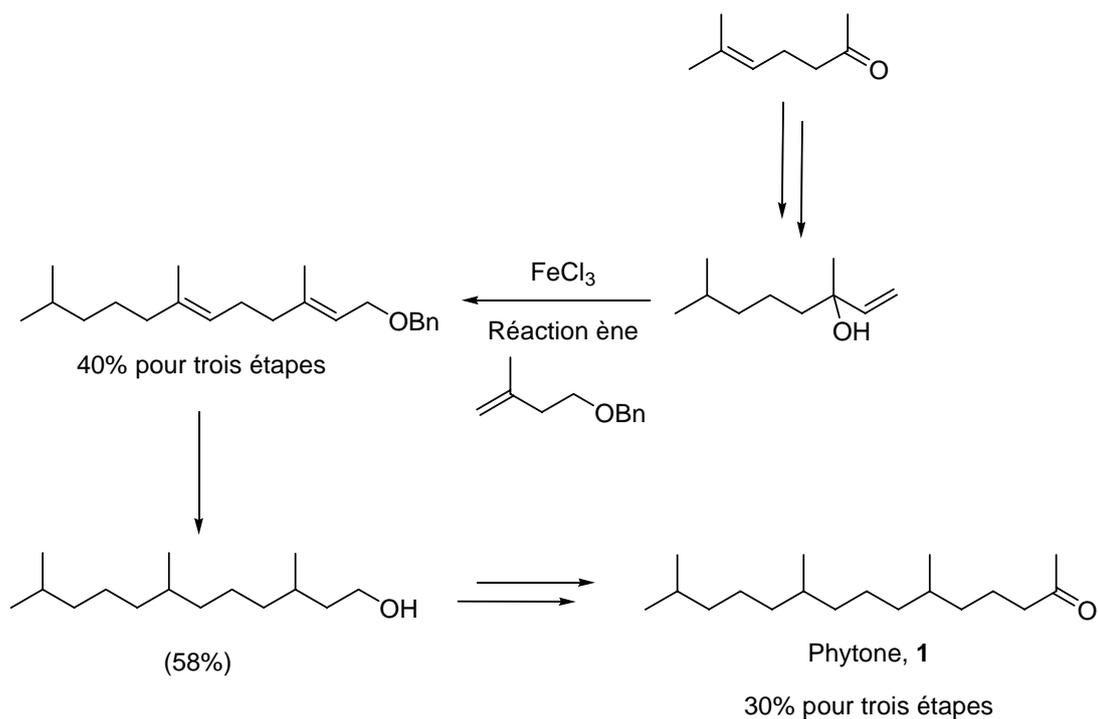
Enfin je remercie mon fidèle compagnon, Token, pour sa tendre folie.

## Résumé

La phytone est un intermédiaire important dans de nombreuses synthèses de la vitamine E. Dans le cadre du développement de nouvelles voies d'accès à ce composé, plusieurs réactions ène ont été étudiées. Ces études ont permis de développer de nouveaux systèmes catalytiques efficaces, notamment dans les réactions ène d'acétals avec des oléfines 1,1- disubstituées, réalisées en présence catalytique de chlorure de fer (III).

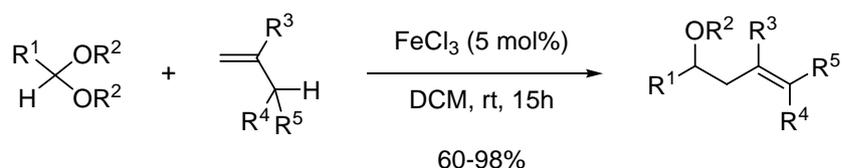


Les méthodologies ainsi développées ont ensuite été appliquées dans différentes approches synthétiques de la phytone. Cette molécule a ainsi été obtenue via une synthèse dont l'étape clé consiste en la réaction ène d'un alcool allylique avec une oléfine terminale, en présence de chlorure de fer (III).

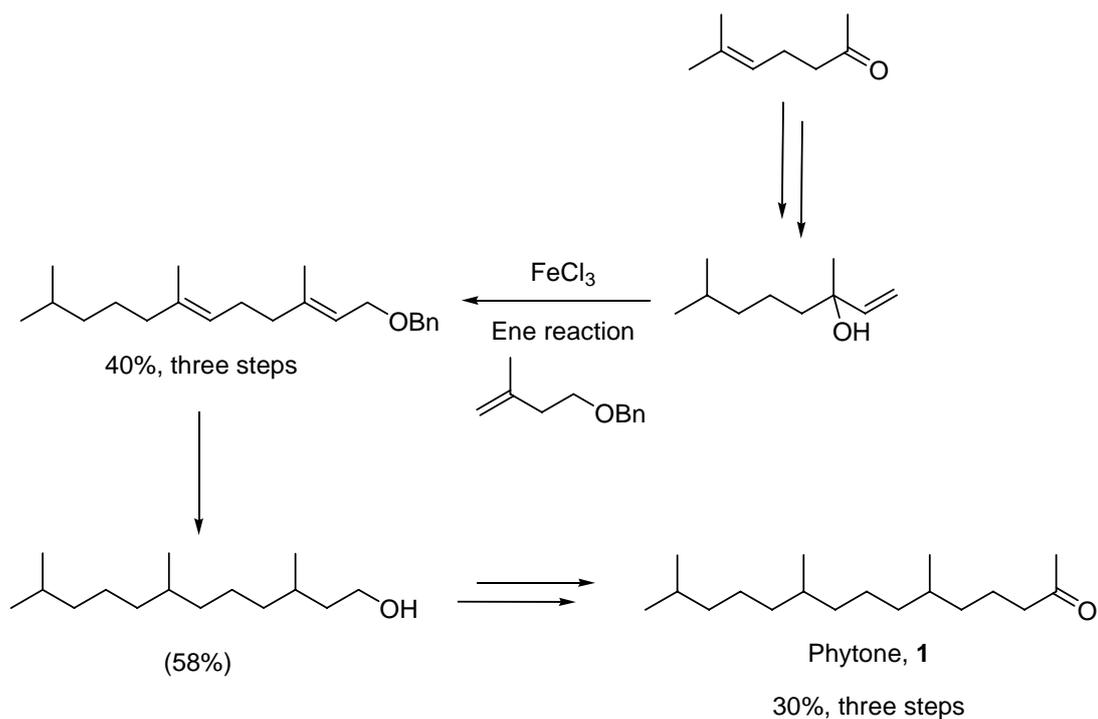


## Abstract

Phytone is a key compound in many vitamin E syntheses. In our study towards the synthesis of this compound, some ene reactions have been examined. This led us to the development of new efficient catalytic systems, eg. in the ene reaction of acetals with 1,1-disubstituted olefins in the presence of a catalytic amount of iron (III) chloride.



The developed methodologies have then been applied to various synthetic approaches of phytone. This molecule was obtained via a synthesis in which the key step consists in an ene reaction between an allylic alcohol and a terminal olefin in the catalytic presence of iron (III) chloride.



## Abréviations

**Ac** : acétyl

**$\alpha$ -MHT** :  $\alpha$ -méthylheptène

**APTS** : acide *paratoluènesulfonique*

**Ar** : aryl

**ATPH** : aluminium tris(2,6-diphénylphénoxyde)

**BINOL** : 2,2'-binaphtol

**BIPOL** : 2,2'-biphénol

**Bn** : benzyl

**Bu** : n-butyl

**BV** : (orbitale moléculaire) basse vacante

**Cat.** : catalyseur

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**Cy** : cyclohexane

**DCM** : dichlorométhane

**DCE** : 1,2-dichloroéthane

**d.e.** : excès diastéréoisomérique

**°C** : degré Celsius

**DMF** : N,N-diméthylformamide

**e.e.** : excès énantiomérique

**éq.** : équivalent

**Et** : éthyl

**ET** : état de transition

**fod** : 6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-dioxane

**g** : gramme

**GC** : chromatographie en phase gazeuse

**h** : heure

**HMPA** : hexaméthylphosphoramide

**HO** : (orbitale moléculaire) haute occupée

**Hz** : hertz

**IR** : infra-rouge

***i*Pr** : iso-propyl

**L** : litre

**MAD** : bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénoxyde) de méthylaluminium

**MAPH** : bis(2,6-diphénylphénoxyde) de méthylaluminium

**Me** : méthyl

**m** : mètre

**min.** : minute

**mol.** : molaire ou mole

**Nu** : nucléophile

**Ph** : phényl

**Piv** : pivaloyl

**PMA** : acide phosphomolybdique

**ppm** : partie par million

**PTBE** : perchlorate de tributylétain

**Rdt** : rendement

**R<sub>f</sub>** : rapport frontal

## ABRÉVIATIONS

---

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**Slvt** : solvant

**SM** (ou **MS**) : spectrométrie de masse

**t** : temps

**T** : température

**T.A.** : température ambiante

**TBDPS** : *tert*-butyldiphénylesilyl

**TBS** : *tert*-butyldiméthylesilyl

**Bu** : *tert*-butyl

**TDBE** : *bis*(triflate) de dibutylétain

**Tf** : trifluorométhanesulfonyl

**TFA** : acide trifluoroacétique

**THF** : tétrahydrofurane

**T.M.** : tamis moléculaire

**TR** : temps de rétention

**TMS** : triméthylesilyl

**Ts** : toluènesulfonyl ou tosyl

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>I</b>
<b>RESUME</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>ABREVIATIONS</b>	<b>VII</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>IX</b>
<b>CHAPITRE I. INTRODUCTION</b>	<b>I</b>
<b>I.1. La vitamine E</b>	<b>1</b>
I.1.1. Structure	1
I.1.2. Activité biologique	2
I.1.3. La vitamine E chez les animaux	4
I.1.4. Synthèse mise en œuvre par Adisséo	4
<b>I.2. Projet de recherche</b>	<b>6</b>
<b>CHAPITRE II. REACTION ENE : REVUE DE LA LITTERATURE</b>	<b>9</b>
<b>II.1. Généralités</b>	<b>9</b>
<b>II.2. Réaction ène des aldéhydes et des cétones</b>	<b>13</b>
II.2.1. Réactions intermoléculaires	13
II.2.1.1. Domaine d'application de la réaction	13
II.2.1.2. Chémosélectivité	16
II.2.1.3. Etats de transition de la réaction carbonyle-ène	17
II.2.2.4. Régiosélectivité	18
II.2.2.5. Stéréosélectivité	19
II.2.2. Réactions intramoléculaires	21
II.2.3. Réactions carbonyle-ène énantiosélectives	22
<b>II.3. Réaction ène des acétals</b>	<b>26</b>
II.3.1. Introduction	26
II.3.2. Mécanisme de réaction des acétals en milieu acide	27
II.3.3. Réactions intramoléculaires	33
II.3.3.1. Cyclisations conduisant à l'adduit ène	34
II.3.3.2. Cyclisations terminées par l'addition d'un nucléophile	36
II.3.4. Réactions intermoléculaires	38
II.3.5. Conclusions	41
<b>CHAPITRE III. REACTION ENE DES ACETALS : RESULTATS</b>	<b>43</b>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>III.1. Introduction</b>	<b>43</b>
<b>III.2. Synthèse des acétals</b>	<b>43</b>
III.2.1. Acétals acycliques	43
III.2.2. Acétals cycliques	44
<b>III.3. Recherche et optimisation d'un nouveau système catalytique pour la réaction ène des acétals</b>	<b>45</b>
III.3.1. Introduction	45
III.3.2. Criblage d'acides de Lewis : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde sur le 2-méthylhept-1-ène	45
III.3.3. Réaction du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde avec le méthylèncyclohexane	47
III.3.3.1. Essai des catalyseurs retenus lors du criblage	47
III.3.3.2. Optimisation de la réaction acétal-ène catalysée par FeCl <sub>3</sub>	49
<b>III.4. Généralisation</b>	<b>49</b>
III.4.1. Acétals et cétales	49
III.4.2. Alcènes	52
<b>III.5. Conclusions</b>	<b>55</b>
<b>CHAPITRE IV. REACTIVITE DES COMPOSES CARBONYLES ET DES (A)CETALS CORRESPONDANTS VIS-A-VIS DES OLEFINES</b>	<b>57</b>
<b>IV.1. Exemples décrits dans la littérature</b>	<b>57</b>
IV.1.1. Introduction	57
IV.1.2. Compétition entre aldéhydes et cétones : résultats de la littérature	58
IV.1.3. Discrimination aldéhyde-aldéhyde ou cétone-cétone	61
IV.1.4. Discrimination entre acétals et composés carbonylés	63
IV.1.4.1. Introduction	63
IV.1.4.2. Compétition acétal - composé carbonylé : données de la littérature	64
IV.1.4.4. Différenciation parallèle	67
IV.1.5. Discrimination entre acétals et cétales	67
<b>IV.2. Etude de la chémosélectivité des réactions ène : résultats</b>	<b>68</b>
IV.2.1. Résultats préliminaires	68
IV.2.2. Choix des réactifs	69
IV.2.3. Compétitions acétals - composés carbonylés	72
IV.2.4. Compétitions acétal-(a)cétales	73
IV.2.4.1. Dialkylacétals et cétales	73
IV.2.4.2. Acétals acycliques vs (a)cétales cycliques	74
IV.2.5. Conclusions	75
<b>CHAPITRE V. REACTION ENE DES ORTHOESTERS</b>	<b>77</b>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>V.1. Introduction</b>	<b>77</b>
<b>V.2. Création de liaisons C-C à partir d'orthoester</b>	<b>78</b>
<b>V.3. Etude de la réaction orthoester-ène</b>	<b>79</b>
V.3.1. Réactivité de l'orthoformate de méthyle	79
V.3.2. Effet de la nature du partenaire oléfinique	82
V.3.3. Effet de la nature de l'orthoester	83
<b>V.4. Conclusion</b>	<b>84</b>
 <b>CHAPITRE VI. CONDENSATION D'UNE OLEFINE AVEC UN ALCOOL</b>	
<b>ALLYLIQUE</b>	<b>85</b>
<b>VI.1. Introduction</b>	<b>85</b>
<b>VI.2. Données de la littérature</b>	<b>86</b>
<b>VI.3. Résultats</b>	<b>88</b>
VI.3.1. Préparation de l'alcool allylique en C <sub>10</sub> (9)	88
VI.3.2. Criblage de catalyseurs	89
VI.3.3. Conclusion	90
 <b>CHAPITRE VII. SYNTHÈSE DE LA PHYTONE AU DEPART DE L'α-</b>	
<b>METHYLHEPTENONE</b>	<b>91</b>
<b>VII.1. Stratégies de synthèse</b>	<b>91</b>
<b>VII.2. Préparation des réactifs</b>	<b>93</b>
VII.2.1. α-MHT	93
VII.2.2. Composés en C <sub>10</sub>	93
<b>VII.3. Réactions ène des acétals en C<sub>10</sub></b>	<b>94</b>
VII.3.1. Acétals et 2-méthylpent-1-ène ou 2-méthylhept-1-ène	94
VII.3.2. Acétals et α-MHT	97
<b>VII.4. Réaction ène de l'alcool allylique</b>	<b>98</b>
<b>VII.5. Utilisation de dérivés de l'α-MHT</b>	<b>98</b>
VII.5.1. Acétals de l'α-MHT	98
VII.5.2. Imine de l'α-MHT	99
<b>VII.6. Conclusion</b>	<b>100</b>
 <b>CHAPITRE VIII. NOUVELLES STRATEGIES POUR LA SYNTHÈSE DE LA</b>	
<b>PHYTONE</b>	<b>101</b>
<b>VIII.1. Modification de la stratégie de synthèse : une approche [10+5+3]</b>	<b>101</b>

## TABLE DES MATIÈRES

<b>VIII.2. Synthèse de l'alcool en C<sub>15</sub> par une réaction ène de l'isoprénol</b>	<b>103</b>
VIII.2.1. Réaction avec les acétals en C <sub>10</sub> <b>8</b> ou <b>296</b>	103
VIII.3.2. Réaction avec l'alcool allylique <b>9</b>	103
<b>VIII.4. Réactions ène de dérivés de l'isoprénol</b>	<b>104</b>
VIII.4.1. Réactions de l'acétate d'isoprénol	104
VIII.4.2. À partir de l'éther méthylique de l'isoprénol	105
VIII.4.3. À partir de l'isoprénol benzylé	108
VIII.4.4. À partir de l'isoprénol tosylé	109
VIII.4.5. Conclusion	111
<b>VIII.5. Addition du fragment en C<sub>3</sub> sur l'alcool en C<sub>15</sub></b>	<b>111</b>
VIII.5.1. $\alpha$ -Alkylation de l'acétone par l'alcool en C <sub>15</sub>	111
VIII.5.1.1. Précédents bibliographiques	111
VIII.5.1.2. Essais préliminaires	112
VIII.5.1.3. Application à l'alcool en C <sub>15</sub>	114
VIII.5.2. Addition multi-étapes du fragment en C <sub>3</sub>	114
<b>VIII.6. Conclusion</b>	<b>115</b>
<b>CHAPITRE IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</b>	<b>117</b>
<b>IX.1. Réactions ène</b>	<b>117</b>
IX.1.1. Introduction	117
IX.1.2. Réaction ène des acétals	117
IX.1.3. Réaction ène des orthoesters	118
IX.1.4. Réaction ène des alcools allyliques	118
<b>IX.2. Discrimination entre dérivés carbonylés en réaction ène</b>	<b>119</b>
<b>IX.3. Synthèse de la phytone</b>	<b>119</b>
<b>CHAPITRE X. PARTIE EXPERIMENTALE</b>	<b>123</b>
<b>X.1. Techniques</b>	<b>123</b>
X.1.1. Généralités	123
X.1.2. Solvants et réactifs	123
X.1.3. Purifications	123
X.1.3.1. Chromatographies	123
X.1.3.2. Distillations	123
<b>X.2. Analyses</b>	<b>124</b>
X.2.1. Résonance magnétique nucléaire (RMN)	124
X.2.2. Spectroscopie infrarouge (IR)	124
X.2.3. Spectrométrie de masse (SM)	124
X.2.4. Chromatographie en phase gazeuse (GC et GC-MS)	125

## TABLE DES MATIÈRES

X.2.5. Remarques Générales _____	125
<b>X.3. Synthèse des acétals</b> _____	<b>126</b>
X.3.1. Acétals linéaires _____	126
Procédure générale _____	126
Synthèse du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène <b>107</b> _____	126
Synthèse du 1-(diméthoxyméthyl)benzène <b>108</b> _____	127
Synthèse du 1-(3,3-diéthoxypropyl)benzène <b>126</b> _____	127
Synthèse du 1,1-diméthoxy-3-méthylbutane <b>127</b> _____	128
Synthèse du 1-(diméthoxyméthyl)-4-nitrobenzène <b>128</b> _____	129
Synthèse du 1-(3,3-diméthoxybutyl)benzène <b>129</b> _____	130
Synthèse du 1-(3,3-diéthoxybutyl)benzène <b>130</b> _____	130
Synthèse du 1,3,3-triméthoxybutane <b>132</b> _____	131
Synthèse du 2,2-diméthoxybut-3-ène <b>133</b> _____	132
IX.3.2. Acétals cycliques _____	132
Procédure générale _____	132
Synthèse du 2-méthyl-2-phényléthyldioxolane <b>137</b> _____	133
Synthèse du 2-benzyl-4,5-diméthyl-dioxolane <b>140</b> _____	133
Synthèse du 2-phényléthyldioxolane <b>141</b> _____	134
Synthèse du 2-phényléthyl-4,5-diméthyl-dioxolane <b>142</b> _____	135
<b>X.4. Réactions acétal-ène</b> _____	<b>136</b>
Procédure générale _____	136
Criblage d'acides de Lewis : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde <b>107</b> sur le 2-méthylhept-1-ène <b>143</b> (Chapitre III –Tableau 10) ou le méthylèncyclohexane <b>30</b> (Chapitre III –Tableau 11) _____	136
Optimisation des conditions : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde <b>107</b> sur le méthylèncyclohexane <b>30</b> catalysée par le chlorure ferrique (Chapitre III – Tableau 12) _____	137
Procédure générale optimisée _____	138
Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-méthyl-5-décényl)benzène <b>144</b> _____	138
Synthèse du 1-(3-méthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène <b>113</b> _____	139
Synthèse du 1-(3-méthoxy-4-cyclopentén-1-ylbutyl)benzène <b>163</b> _____	140
Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-éthyl-5-heptényl)benzène <b>164</b> _____	140
Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-méthyl-5-octényl)benzène <b>112</b> _____	141
Synthèse du 1-(3-éthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène <b>147</b> _____	142
Synthèse du 1-(1-méthoxy-2-cyclohexén-1-yléthyl)benzène <b>114</b> _____	143
Synthèse du 1-(1-méthoxy-3-méthyl-3-hexényl)benzène <b>115</b> _____	143
Synthèse du 1-(1-méthoxy-3-méthyl-3-octényl)benzène <b>166</b> _____	144
Synthèse du 1-(1-méthoxy-2-cyclohexén-1-yléthyl)-4-nitrobenzène <b>149</b> _____	145
Synthèse du 1-(2-méthoxy-4-méthylpentyl)cyclohexène <b>150</b> _____	146
Synthèse du 2-cyclohexén-1-ylméthyltétrahydrofurane <b>151</b> _____	146

## TABLE DES MATIÈRES

Synthèse du 1-(3-méthyl-3-méthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène <b>152</b>	147
Synthèse du 1-(3-méthyl-3-éthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène <b>153</b>	148
<b>X.5. Réaction carbonyle-ène</b>	<b>149</b>
Synthèse du 1-(3-hydroxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène <b>225</b>	149
<b>X.6. Réactions orthoformate-ène</b>	<b>150</b>
X.6.1. Procédure générale	150
X.6.2. Réaction de l'orthoformate de méthyle avec le méthylèncyclohexane	150
Optimisation des conditions	150
Synthèse du 1-(2,2-diméthoxyéthyl)cyclohex-1-ène <b>242</b>	151
Synthèse du 1-méthoxy-1-(2,2-diméthoxyéthyl)cyclohexane <b>243</b>	151
Synthèse du 1,3-dicyclohexényl-2-méthoxypropane <b>244</b>	152
Synthèse du 1-(1-méthoxycyclohexyl)-2-méthoxy-3-cyclohexénylpropane <b>245</b>	153
X.6.3. Réaction de l'orthoformate de méthyle avec le 2-méthylhept-1-ène	154
Synthèse du 1,1,3-triméthoxy-3-méthyl-octane <b>247</b>	154
Synthèse du 6,10-diméthyl-8-méthoxy-tétradéca-5,10-diène <b>248</b>	155
X.6.4. Réaction de l'orthoformate d'éthyle avec le méthylèncyclohexane	156
Synthèse du 1-éthoxy-1-(2,2-diéthoxyéthyl)cyclohexane <b>253</b>	156
Synthèse du 1,3-dicyclohexényl-2-éthoxypropane <b>254</b>	157
<b>X.7. Synthèse des composés en C<sub>10</sub></b>	<b>158</b>
Synthèse de la 6-méthylheptan-2-one <b>276</b>	158
Synthèse du 3,7-diméthyl-oct-1-èn-3-ol <b>9</b>	158
Synthèse du 3,7-diméthyl-octan-1-al <b>295</b>	159
Synthèse du 1,1-diméthoxy-3,7-diméthyl-octane <b>8</b>	160
Synthèse du 1,1-diéthoxy-3,7-diméthyl-octane <b>296</b>	161
<b>X.8. Synthèse de l'<math>\alpha</math>-MHT et de ses dérivés</b>	<b>163</b>
Synthèse du 4-méthylbenzènesulfonate de 3-méthylbut-3-ényl <b>291</b>	163
Synthèse du 2-acétyl-5-méthylhex-5-énoate d'éthyle <b>293</b>	164
Synthèse de la 6-méthylhept-6-èn-2-one (ou $\alpha$ -méthylheptènone ou $\alpha$ -MHT) <b>258</b>	165
Synthèse du 1,3-diméthylcyclohex-3-èn-1-ol <b>303</b>	166
Synthèse de la N-butylimine de la 6-méthylhept-6-èn-2-one <b>309</b>	166
<b>X.9. Synthèse des dérivés du 3-méthylbut-3-èn-1-ol</b>	<b>168</b>
Synthèse du 1-méthoxy-3-méthylbut-3-ène <b>326</b>	168
Synthèse du 1-benzyloxy-3-méthylbut-3-ène <b>334</b>	169
Synthèse de l'acétate de 3-méthylbut-3-ényl <b>266</b>	169
<b>X.10. Réactions ène des dérivés en C<sub>10</sub> et transformation des produits obtenus</b>	<b>171</b>
X.10.1. Utilisation des acétals en C <sub>10</sub>	171
Procédure générale	171

## TABLE DES MATIÈRES

Criblage des catalyseurs (Chapitre VII – Tableau 1) et optimisation des conditions (Chapitre VII – Tableau 2)	171
Procédure générale optimisée	172
Synthèse du 6-méthoxy-4,8,12-triméthyltridéc-3-ène <b>300</b>	172
Synthèse du 6-éthoxy-4,8,12-triméthyltridéc-3-ène <b>301</b>	173
Synthèse du 8-éthoxy-6,10,14-triméthylpentadéc-5-ène <b>302</b>	174
Synthèse du 1-éthoxy-1-(3-méthylbut-3-ényloxy)-3,7-diméthyl-octane <b>318</b> , du 1,1-di(3-méthylbut-3-ényloxy)-3,7-diméthyl-octane <b>319</b> et du 4-chloro-4-méthyl-2-(2,6-diméthylheptyl) tétrahydropyran <b>320</b>	175
Synthèse du 1-benzyloxy-5-éthoxy-3,7,11-triméthyl-dodéc-2-ène <b>335</b> et du 1-benzyloxy-3,5-diéthoxy-3,7,11-triméthyl-dodécane <b>336</b>	176
X.10.2. Utilisation de l'alcool allylique en C <sub>10</sub>	177
Procédure générale	177
Synthèse du 6,10,14-triméthyl-pentadéca-5,9-diène <b>278</b>	177
Synthèse du 1-méthoxy-3,7,11-triméthyl-dodéca-2,6-diène <b>329</b>	177
Synthèse du 1-benzyloxy-3,7,11-triméthyl-dodéca-2,6-diène <b>338</b>	178
X.10.3. Préparation de la phytone	179
Synthèse du 3,7,11-triméthyl-dodécan-1-ol <b>317</b>	179
Synthèse du 4-méthylbenzènesulfonate de 3,7,11-triméthyl-dodécyle <b>343</b>	180
Synthèse de la 6,10,14-triméthyl-pentadécan-2-one (ou phytone) <b>1</b>	181
<b>X.11. Réactions diverses</b>	<b>183</b>
X.11.1. Bi(OTf) <sub>3</sub> .4H <sub>2</sub> O : préparation et utilisation	183
Synthèse du triflate de bismuth Bi(OTf) <sub>3</sub> .4H <sub>2</sub> O	183
Synthèse de la méthylbenzophénone <b>299</b>	183
X.11.2. α-alkylation de cétones	184
Synthèse de la 1-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpropan-1-one <b>348</b>	184
Synthèse de la 4-phénylbutan-2-one <b>135</b>	185
Synthèse de la 2,5-diphénylpentan-3-one <b>350</b>	186
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>187</b>
<b>QUELQUES MOLECULES...</b>	<b>195</b>

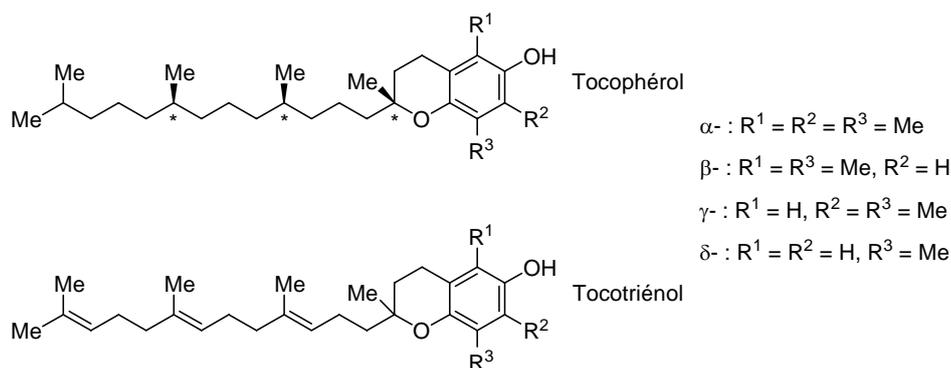


## Chapitre I. Introduction

### I.1. La vitamine E

#### I.1.1. Structure

Découverte en 1925 par Evans et Burr,<sup>1</sup> la vitamine E regroupe en réalité un ensemble de 8 molécules, 4 tocophérols et 4 tocotriénols, ayant en commun un noyau aromatique hydroxychromane sur lequel est fixée une chaîne phytyle, avec trois atomes de carbone asymétriques. Les tocophérols possèdent une chaîne saturée (Figure 1) et les tocotriénols une chaîne insaturée. Ils sont subdivisés en alpha, bêta, gamma et delta en fonction du nombre et de la position des groupements méthyles sur le noyau chromanol. L' $\alpha$ -tocophérol est le composé naturel dont l'activité vitaminique est la plus élevée. Découvert en 1936 par Evans et Emerson,<sup>2</sup> sa structure ne fut déterminée que deux ans plus tard.<sup>3</sup> La première synthèse totale fut réalisée par Karrer.<sup>4</sup>



**Figure 1.** Structure des tocophérols et tocotriénols

Très répandue dans la nature, la vitamine E est présente aussi bien dans des aliments d'origine animale que végétale. Les aliments les plus riches en vitamine E sont les huiles d'origine végétale. Cependant seuls les tocophérols sont absorbés par l'homme. Stables à la chaleur et à la lumière en absence d'oxygène, ils s'oxydent facilement en quinone en présence d'oxygène.

- 
1. Evans, H. M.; Burr, G. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1925**, *11*, 334.
  2. Evans, H. M.; Emerson, O. H.; Emerson, G. A. *J. Biol. Chem.* **1936**, *113*, 319.
  3. (a) Karrer, P.; Fritsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 520. (b) Fernholz, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 700.
  4. Karrer, P.; Fritsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 820.

## 1.1.2. *Activité biologique*

La vitamine E est une vitamine naturelle liposoluble dont l'apport principal vient de l'alimentation. Elle est ingérée sous forme d'esters qui sont hydrolysés en vitamine E dans les intestins. Les tocophérols suivent ensuite les mêmes étapes de digestion et d'absorption micellaire que les triglycérides alimentaires, et sont peu ou pas métabolisés par l'organisme. L'apport recommandé est de l'ordre de 10 à 30 mg/jour, les besoins augmentant avec l'apport d'acides gras insaturés dans l'alimentation. La vitamine E possède des propriétés anti-inflammatoires : elle stimule le système immunitaire et aide les cellules à combattre l'infection. Mais c'est surtout pour son activité antioxydante que la vitamine E est utile à notre organisme. Elle est en effet le principal antioxydant de la membrane cellulaire.

L'oxydation est un processus nécessaire à l'assimilation de la nourriture, au fonctionnement des organes et du système immunitaire. Tous les phénomènes d'oxydation doivent cependant être régulés afin de ne pas devenir néfastes pour notre santé. C'est le cas par exemple de la peroxydation lipidique. Il s'agit d'un mécanisme de réactions radicalaires en chaîne, amorcé par la présence de radicaux libres au niveau d'une zone concentrée en lipides. Ce mécanisme conduit à la formation de produits dont la plupart sont toxiques pour la cellule et mutagènes. C'est le cas notamment dans les membranes cellulaires riches en acides gras polyinsaturés qui sont transformés en radicaux lipoperoxydes (LOO•) hautement réactifs qui perturbent la fonction biologique des membranes (Schéma 1).

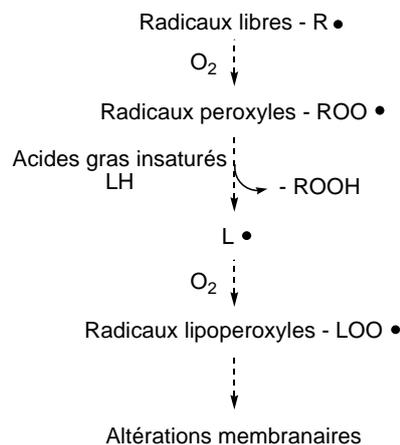


Schéma 1

## CHAPITRE I. INTRODUCTION

La fonction naturelle de la vitamine E est de protéger l'organisme contre les effets nocifs des radicaux libres en régulant leur production. Grâce à sa longue chaîne lipidique, la vitamine E se fixe au sein des membranes lipidiques, et sa fonction phénolique est responsable de son activité antioxydante. La vitamine E est capable de bloquer ces réactions radicalaires en cédant un hydrogène phénolique à un radical libre ( $R\bullet$ ), à un radical peroxy ( $ROO\bullet$ ) ou à un radical lipoperoxy ( $LOO\bullet$ ) (Schéma 2). Les radicaux peroxy et lipoperoxy sont alors transformés en hydroperoxydes non réactifs ( $ROOH$  et  $LOOH$ ). Au cours de cette réaction, le tocophérol (tocophérol-OH) est transformé en radical tocophéryle (tocophérol-O $\bullet$ ) qui, parce qu'il est stable du fait du noyau aromatique, stoppe les réactions radicalaires. Le radical tocophéryle est ensuite réduit pour redonner du tocophérol à partir de réducteurs hydrosolubles présents dans le cytosol des cellules (acide ascorbique (vitamine C) ou glutathion). En inhibant la formation de radicaux lipoperoxy au niveau de la cellule, la vitamine E protège également les constituants cellulaires comme les protéines et les acides nucléiques. Elle est aussi utilisée en prévention de maladies telles que le cancer, les maladies cardio-vasculaires et la cataracte dont le développement peut être influencé par la présence de radicaux lipoperoxy.

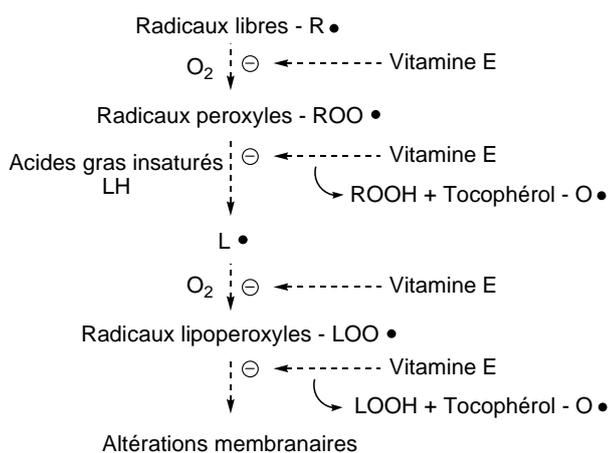


Schéma 2

La vitamine E est également présente en tant qu'agent de protection dans de nombreux produits de consommation courante contenant des corps gras oxydables. Dans les produits cosmétiques par exemple elle permet de maintenir la stabilité des émulsions et de prolonger la durée de conservation. Dans l'alimentation en tant que conservateur elle inhibe l'oxydation des acides gras insaturés indispensables à notre organisme.

### *1.1.3. La vitamine E chez les animaux*

Indispensable à la santé, la vitamine E intervient également dans la croissance, la production et la reproduction des animaux.<sup>5</sup> Adisséo, notre partenaire industriel, commercialise la vitamine E en tant que complément nutritionnel pour animaux. Toutefois elle est aussi utilisée pour prévenir l'oxydation des acides gras et surtout des acides gras insaturés présents dans les aliments. Mais cette oxydation diminue les réserves de vitamine E, et des aliments mal préparés ou mal entreposés, ou auxquels on ajoute de grandes quantités d'acides gras insaturés, peuvent provoquer une carence en vitamine E chez les animaux.

### *1.1.4. Synthèse mise en œuvre par Adisséo*

Adisséo synthétise les tocophérols de la vitamine E selon un procédé dont la phytone **1** est un intermédiaire clé. La synthèse de la phytone suit une voie [10+3+2+3] en cinq étapes (Schéma 3). La synthèse débute par l'addition d'acétoacétate de méthyle sur le myrcène **2** catalysée par un complexe de rhodium.<sup>6</sup> Le cétoester **3** ainsi obtenu est décarboxylé pour donner la cétone **4** sur laquelle réagit un Grignard vinylique pour conduire à l'alcool **5**. Une nouvelle addition d'acétoacétate de méthyle catalysée par  $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  fournit la cétone insaturée **6**, décarboxylée et déshydratée. La phytone est finalement obtenue par hydrogénation de **6**.

---

5. Bourgeois, C. F., coord., dans *Les vitamines dans l'industrie agroalimentaire*, Tec & Doc : Paris, 2003.

6. (a) Morel, D. *Brevet européen 1981*, EP 0044771. (b) Ancel, J.-E.; Couture, K. *Brevet européen 2002*, EP 1179520.

## CHAPITRE I. INTRODUCTION

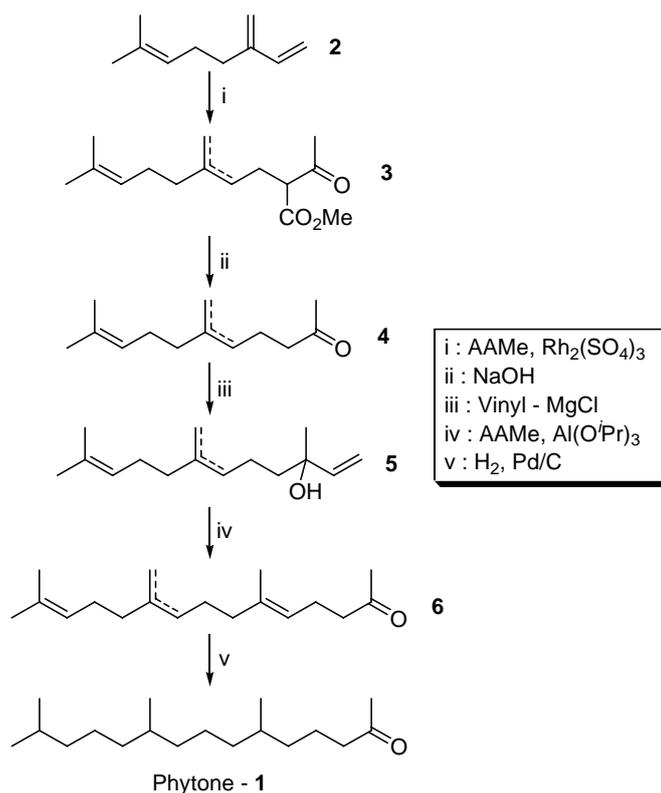


Schéma 3

L'obtention des tocophérols à partir de la phytone se déroule ensuite en deux étapes : l'addition d'un magnésien conduit à l'alcool allylique 7 puis l'étape clé consiste en la condensation de la 2,3,6-triméthylhydroquinone (TMHQ) sous catalyse acide. Enfin l'acétate correspondant, plus stable, est obtenu par acétylation à l'anhydride acétique (Schéma 4).

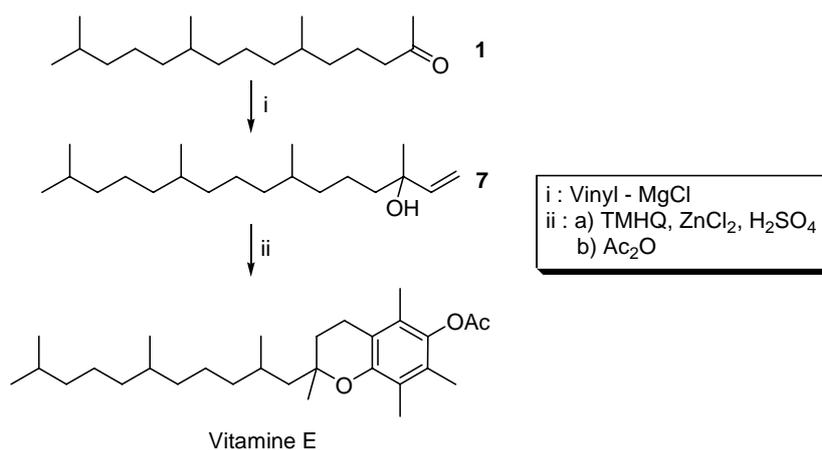


Schéma 4

## 1.2. Projet de recherche

Cette thèse est la suite d'un projet initié dans notre laboratoire par le Dr E. Tam au cours d'un stage post doctoral. L'objectif est le développement de nouvelles voies de synthèse de la phytone, intermédiaire clé pour la préparation de la vitamine E.

Une première stratégie [4+4+2+4+4] est basée sur l'emploi itératif de réactions ène d'un acétal conjugué ou d'un alcool allylique (Schéma 5).

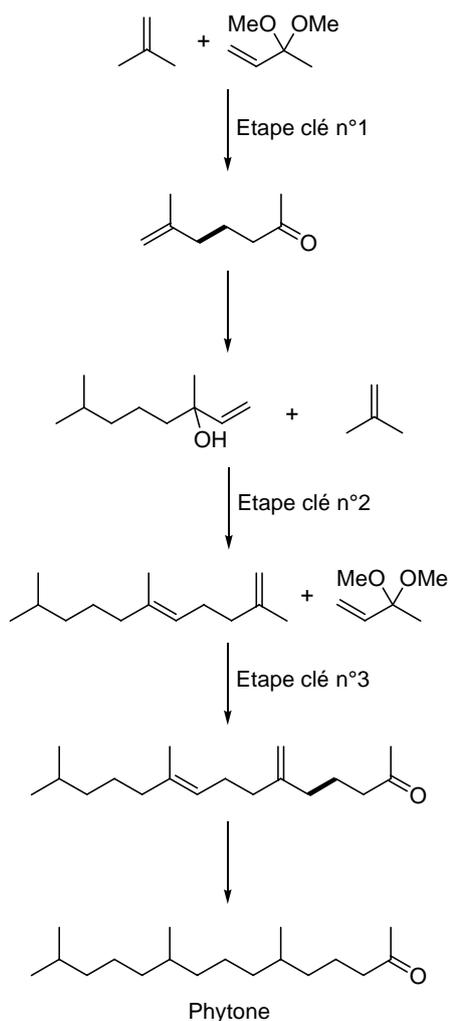


Schéma 5

La seconde stratégie [10+8] utilise l' $\alpha$ -méthylhepténone ( $\alpha$ -MHT) comme composé ène pour les étapes clés (Schémas 6 et 7). Dans cette stratégie, le rôle de l'énophile peut être tenu soit par l'acétal **8** (Schéma 6) soit par l'alcool allylique **9** (Schéma 7).

## CHAPITRE I. INTRODUCTION

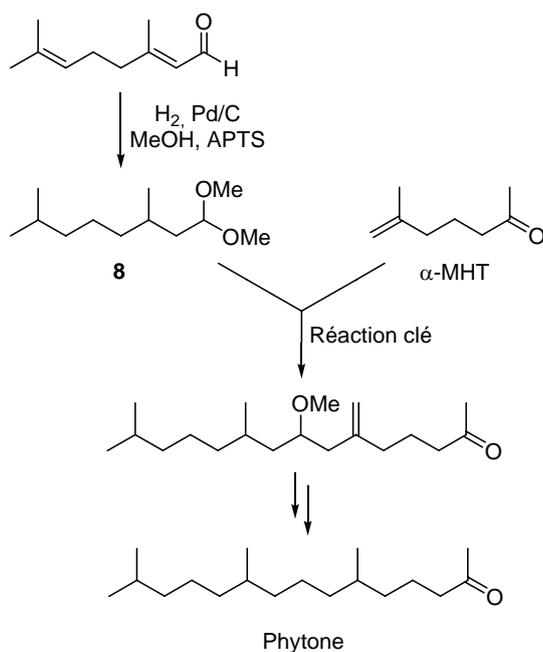


Schéma 6

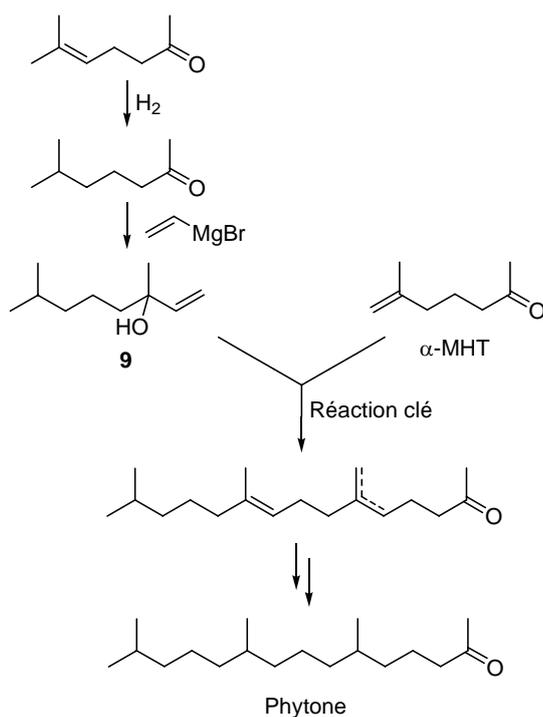


Schéma 7

Dans un premier temps, nous mettrons au point les conditions permettant d'effectuer les réactions ène avec des acétals ou des alcools allyliques. Ces réactions ont été peu étudiées.

Dans un second temps, nous appliquerons les meilleures conditions réactionnelles aux substrats permettant la synthèse de la phytone.



## Chapitre II. Réaction ène : revue de la littérature

### II.1. Généralités

Bien que quelques exemples de réactions ène aient été décrits au début du siècle précédent, ce n'est qu'à partir de 1943 qu'elles furent reconnues comme telles dans un article de K. Alder.<sup>7</sup> Celui-ci définissait cette réaction comme « l'addition substituante indirecte d'un composé possédant une double ou une triple liaison (énophile) à une oléfine ayant un atome d'hydrogène allylique (composé ène), via l'activation d'une liaison C-H allylique et la transposition allylique de la liaison Y=X » (Schéma 8).<sup>8</sup>

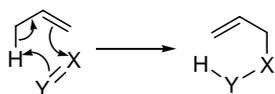


Schéma 8

La réaction ène engendre la formation d'une liaison C-C lorsque l'énophile est un alcène, un alcyne ou un dérivé carbonylé (X = C), et la formation d'une liaison C-hétéroatome lors de l'utilisation par exemple d'oxygène singulet, de composés aza ou nitroso (X = O, N, ...) comme énophiles.

Une réaction ène thermique peut être assimilée à une réaction de Diels-Alder dans laquelle on aurait remplacé l'une des doubles liaisons du diène par une liaison C-H. La réaction est de type  $\pi_s^2 + \pi_s^2 + \sigma_s^2$ , et les orbitales frontières sont le plus souvent l'orbitale HO du composé ène et l'orbitale BV de l'énophile (Schéma 9).<sup>9</sup> La réaction est d'autant plus rapide que l'énophile est électrophile et que le composé ène est riche en électrons. Nécessitant souvent de hautes températures, la réaction ène thermique est restée longtemps dans l'ombre de la réaction de Diels-Alder. L'utilisation d'acides de Lewis pour activer les énophiles a permis d'effectuer de nombreuses réactions ène dans des conditions plus douces,<sup>10</sup> suscitant un regain d'intérêt pour cette réaction jusqu'alors sous-exploitée.

7. Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 23.

8. Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1969**, *8*, 556.

9. Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1978**, *17*, 476.

10. Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426.

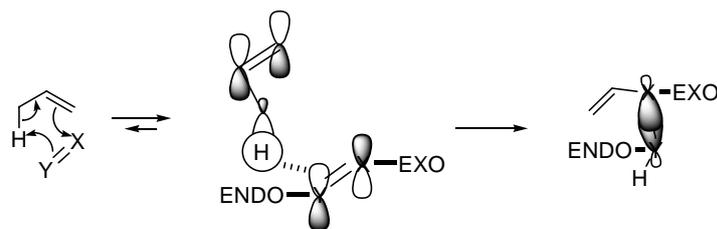


Schéma 9

Le partenaire réactionnel « ène » est par définition un composé contenant une double liaison C=C portant un atome de carbone avec un atome d'hydrogène allylique (Figure 2). La réactivité de l'alcène dépend de son degré de substitution. Les alcènes tétrasubstitués sont en général moins réactifs pour des raisons stériques. Avec les oléfines mono- et 1,2-disubstituées on observe parfois une compétition entre la réaction ène et une réaction de cycloaddition [2+2]. Les oléfines terminales sont généralement assez réactives. C'est le cas par exemple des méthylèncycloalkanes, de l' $\alpha$ -méthylstyrène ou encore du  $\beta$ -pinène (Figure 3). Dans le cas des diènes 1,3 la réaction ène est en compétition avec une réaction de Diels-Alder et un mélange des produits est souvent obtenu. Dans le cas des diènes 1,4 l'adduit ène est un diène 1,3 qui peut réagir de nouveau avec l'énoxyde.

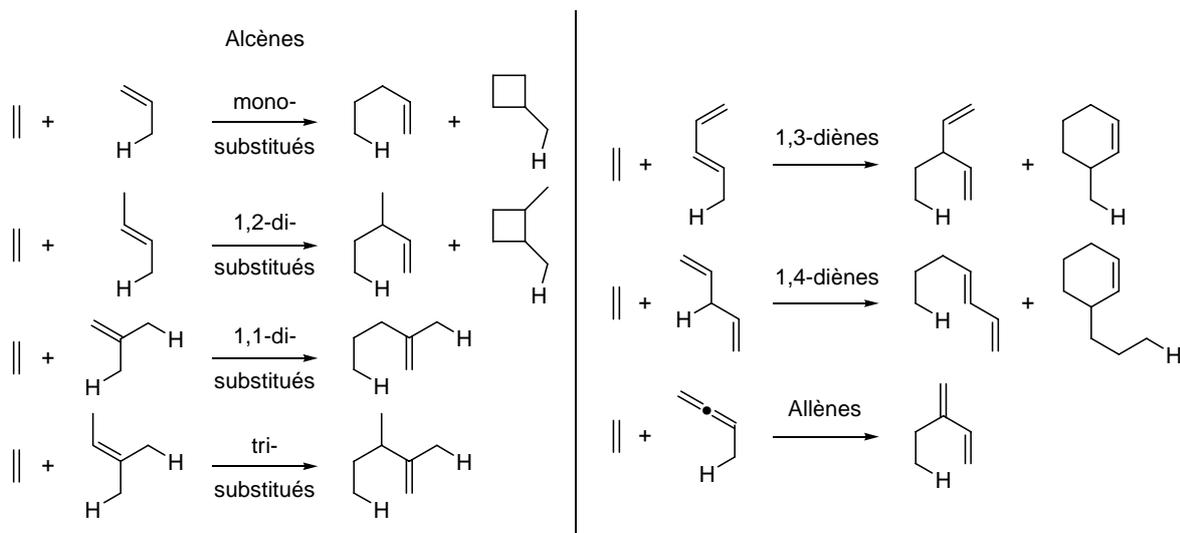


Figure 2

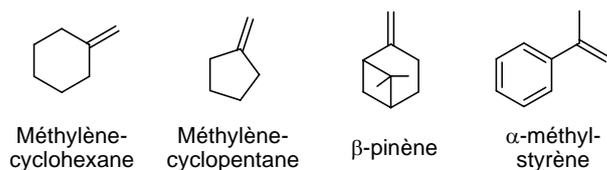


Figure 3

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Il existe également des réactions équivalentes à la réaction ène mais impliquant des composants plus réactifs tels que les allylsilanes et stannanes.<sup>11</sup> Les alcools homoallyliques **11** et **13** sont ainsi obtenus avec de très bons rendements par réaction des aldéhydes **10** et **12** avec respectivement un allylsilane ou un allylstannane, en présence d'un acide de Lewis (Schéma 10).

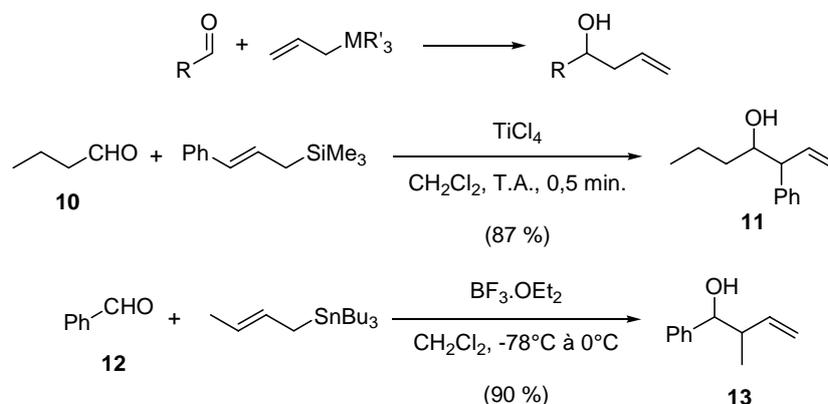


Schéma 10

Le vaste champ d'application de la réaction ène est dû à la grande variété de composés pouvant jouer le rôle d'énophile. Les premières réactions ène thermiques ont été décrites avec des alcènes comme énophiles (Schéma 11). Les alcènes non activés ne sont pas des partenaires suffisamment réactifs pour les réactions ène intermoléculaires. L'introduction de groupements électroattracteurs sur l'oléfine la rend beaucoup plus réactive (en abaissant l'énergie de la BV).<sup>12,13</sup> L'utilisation de catalyseurs acides de Lewis a permis d'utiliser des composés  $\alpha,\beta$ -insaturés peu activés (eg. méthyl vinylcétone) en réaction ène.<sup>14</sup> Les alcynes présentent les mêmes caractéristiques que les alcènes, mais leur utilisation conduit fréquemment à une compétition entre la réaction ène et des réactions telles que des cycloadditions [2+2].<sup>15</sup>

11. Fleming, I. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 5, pp 563-592.
12. Snider, B. B. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 5, pp 1-27.
13. (a) Alder, K. ; von Brachen, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 651, 141. (b) Arnold, R. T.; Showell, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 419. (c) Hill, R. K.; Rabinovitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 965. (d) Berson, J. A.; Wall, R. G.; Perlmutter, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 187. (e) Nahm, S. H.; Cheng, H. N. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5093.
14. (a) Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 255. (b) Mehta, G.; Reddy, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2625.
15. (a) Snider, B. B.; Roush, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1906. (b) Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Conn, R. S. E.; Sealfon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5283. (c) Snider, B. B.; Roush, D. M.; Rodini, D. J.; Gonzalez, D.; Spindell, D. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2773. (d) Hanson, A. W.; McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 288.

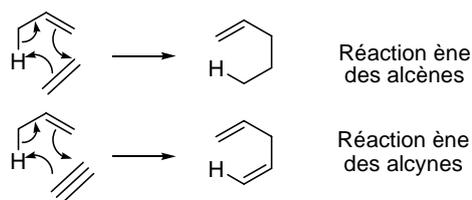


Schéma 11

Les dérivés carbonylés activés, les imines et les composés thiocarbonylés sont en général de très bons énophiles. La réaction carbonyle-ène conduit à la formation d'alcools homoallyliques.<sup>16</sup> La réaction imino-ène permet d'obtenir des amines homoallyliques.<sup>17</sup> Par contre, la réaction ène des composés thiocarbonyles conduit à la formation d'une liaison C-S. Enfin les acétals ont également été utilisés en réaction ène, principalement en version intramoléculaire. Ces réactions conduisent à des éthers homoallyliques (Schéma 12).

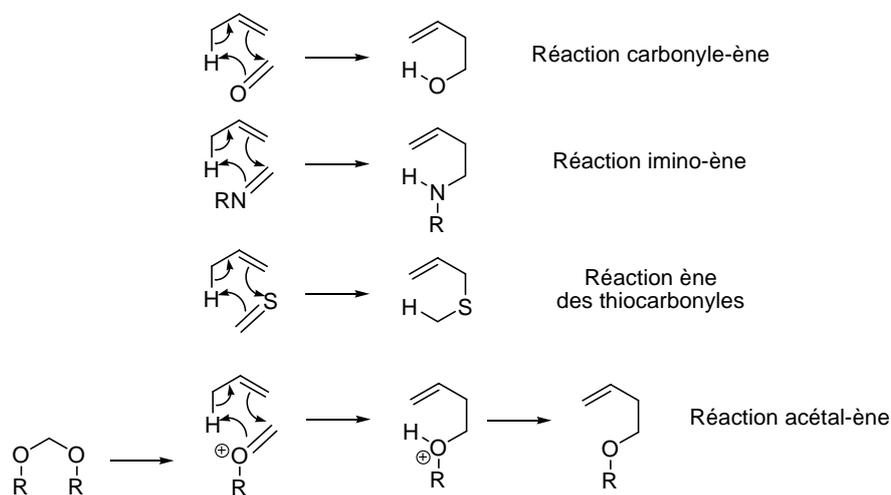


Schéma 12

Les réactions carbonyle-ène intermoléculaires ont longtemps été limitées par la nature des substrats qui doivent être fortement activés pour réagir. Seuls des aldéhydes tels que le formaldéhyde, les glyoxylates ou le chloral et des cétones telles que les pyruvates ou les oxomalonates d'alkyle réagissent en l'absence de catalyseurs. Le développement de nouveaux catalyseurs a permis d'augmenter la gamme des dérivés carbonylés utilisables.<sup>18</sup> Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux réactions carbonyle-ène et aux réactions acétal-ène que nous décrirons maintenant plus en détail.

16. Snider, B. B. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 2, pp 527-61.

17. Borzirelli, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347.

18. Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021.

## II.2. Réaction ène des aldéhydes et des cétones

### II.2.1. Réactions intermoléculaires

#### II.2.1.1. Domaine d'application de la réaction

En l'absence de catalyseur, les réactions carbonyle-ène ne sont réalisables qu'à partir de formaldéhyde ou d'aldéhydes (eg. chloral)<sup>19</sup> et cétones (eg. oxomalonate de diéthyle)<sup>20</sup> activés par des groupements capteurs d'électrons, et nécessitent souvent de hautes températures (Schéma 13).<sup>21,22</sup>

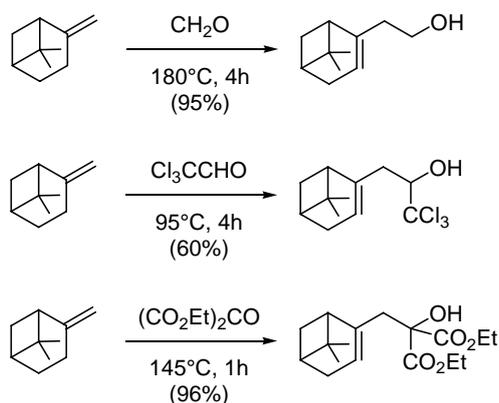


Schéma 13

De nouvelles conditions opératoires, et notamment l'emploi d'acide acétique comme solvant, ont permis de faire réagir le formaldéhyde avec des alcènes moins réactifs tels que l'hept-1-ène (14) ou le 2-méthylhept-1-ène, mais toujours dans des conditions assez dures (Schéma 14).<sup>23</sup> Il est probable que le solvant active le formaldéhyde en générant une quantité faible mais très réactive de forme protonée.

19. Gill, G. B.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 380.

20. (a) Arnold, R. T.; Veeravagu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5411. (b) Adelman, R. L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1400. (c) Achmatovicz, Jr., O.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1228. (d) Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2446. (e) Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3797.

21. Bain, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 638.

22. Arnold, R. T.; Dowdall, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2590.

23. (a) Blomquist, A. T.; Verdol, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 78. (b) Blomquist, A. T.; Passer, M.; Schollenberger, C. S.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4972. (c) Blomquist, A. T.; Verdol, J.; Adami, C. L.; Wolinsky, J.; Phillips, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4976.

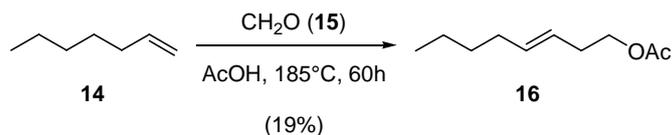


Schéma 14

Par la suite, l'utilisation d'acides de Lewis a permis de réaliser ces réactions dans des conditions plus douces. Les premiers essais ont été réalisés avec le chloral **18** en présence de  $\text{SnCl}_4$  ou d' $\text{AlCl}_3$  (Schéma 15).<sup>24</sup>

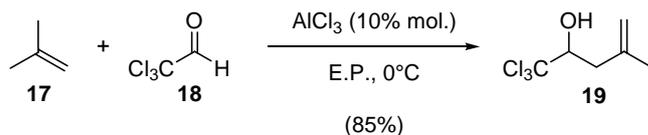


Schéma 15

D'autres acides de Lewis ont été rapidement employés, tels que le trifluorure de bore, sous forme d'hydrate ( $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )<sup>25</sup> ou d'éthérate ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).<sup>26</sup> Les chlorures de titane (IV)<sup>27</sup> et de fer (III)<sup>27,28</sup> ont été fréquemment utilisés pour la catalyse des réactions carbonyle-ène (Schéma 16).

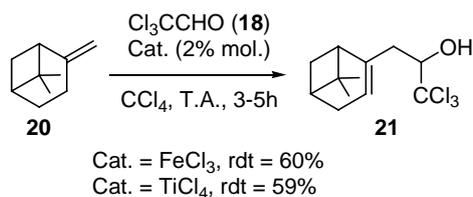


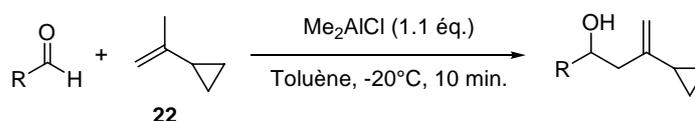
Schéma 16

- 
24. Colonge, J.; Perrot, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 204.  
 25. (a) Blomquist, A. T.; Himics, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3947. (b) Blomquist, A. T.; Himics, R. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1156.  
 26. Batcho, A. D.; Berger, D. E.; Davoust, S. G.; Wovkulich, P. M.; Uskokovich, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1682.  
 27. (a) Achmatowicz, Jr., O.; Szechner, B. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 964. (b) Gill, G. B.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 382. (c) Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrot, S. J.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 291.  
 28. Agouridas, K.; Girodeau, J. M.; Pineau, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3115.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le problème majeur rencontré avec ces acides de Lewis est la forte acidité du complexe qu'ils forment avec l'alcool généré lors de la réaction ène. Ce complexe peut en effet protoner la double liaison de l'alcène réactif ou de l'adduit ène, entraînant la formation de produits secondaires. Afin de résoudre ce problème, B. Snider a utilisé différents chlorures d'alkylaluminium, et notamment  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ .<sup>29,30</sup> Dans ce cas, le complexe alcool-acide de Lewis se décompose rapidement et les réactions secondaires sont évitées. Ces composés donnent de bons résultats avec des aldéhydes non activés (Tableau 1) mais ils doivent être utilisés en quantité au moins stoechiométrique.<sup>29,30,31,32</sup>

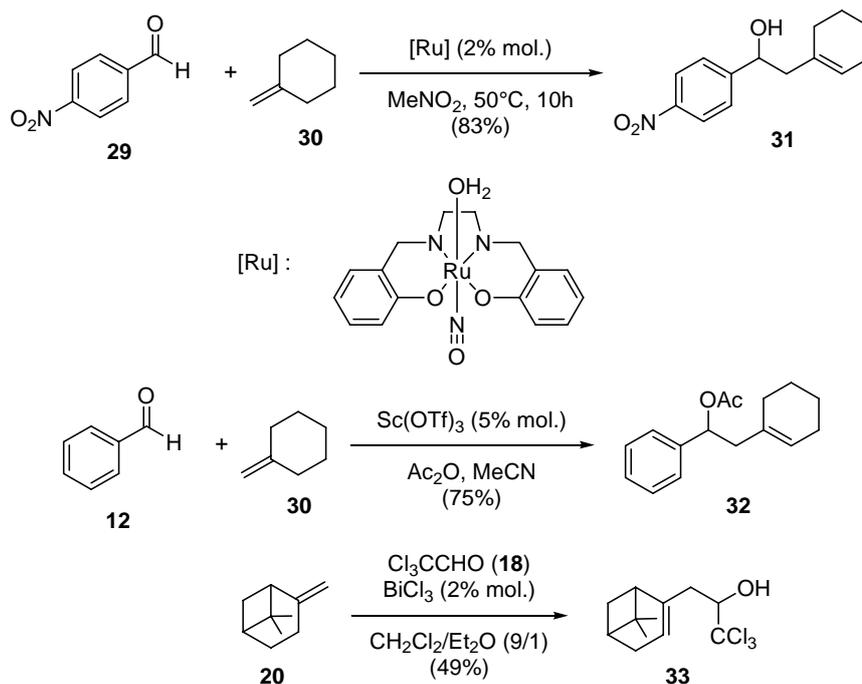
**Tableau 1** : Activation de la réaction ène du 2-cyclopropylpropène **22** avec divers aldéhydes par  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ .



Entrée	Aldéhyde, R =	Rdt (%)
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>23</b> )	85
2	Cy ( <b>24</b> )	89
3	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> ( <b>25</b> )	89
4	Ph ( <b>12</b> )	82

Enfin depuis une quinzaine d'années, des dérivés de lanthanides ( $\text{Ln}(\text{fod})_3$  ou  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ )<sup>33,34</sup> mais aussi du bismuth,<sup>35</sup> zirconium,<sup>36</sup> ruthénium<sup>37</sup> ou magnésium<sup>38</sup> ont été utilisés avec succès pour catalyser la réaction carbonyle-ène (Schéma 17).

29. (a) Snider, B. B.; Rodini, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1815. (b) Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Karras, M.; Kirk, T. C.; Deutsch, E. A.; Cordova, R.; Price, R. T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3927.
30. Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Kirk, T. C.; Cordova, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 555.
31. Voir par exemple : Nagasawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 29.
32. (a) Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1113. (b) Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1430. (c) Houston, T. A.; Tanaka, Y.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4287. (d) Watanabe, B.; Yamamoto, S.; Sasaki, K.; Nakagawa, Y.; Miyagawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2767.
33. (a) Deaton, M. V.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2409. (b) Miles, W. H.; Dethoff, E. A.; Tuson, H. H.; Ulas, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2862.
34. (a) Qian, C.; Huang, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6721. (b) Pan, J.-F.; Venkatesham, U.; Chen, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9345.
35. Peidro, L.; Le Roux, C.; Laporterie, A.; Dubac, J. J. *Organomet. Chem.* **1996**, 521, 397.
36. Tateiwa, J.-I.; Kimura, A.; Takasuka, M.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2169.
37. Ellis, W. W.; Odenkirk, W.; Bosnich, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1311.
38. Gobulev, A. S.; Sergeeva, N. N.; Hennig, L.; Kolomiets, A. F.; Burger, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1389.



### II.2.1.2. Chémiosélectivité

Lorsqu'un composé ène possède deux doubles liaisons susceptibles de réagir, la chémiosélectivité de la réaction ène est différente selon que l'on se trouve sous activation thermique ou par un acide de Lewis. Dans le cas d'une réaction thermique, les effets stériques sont prépondérants et la réaction se déroule majoritairement sur la double liaison la moins substituée. Lors de l'utilisation d'un acide de Lewis, les effets électroniques sont dominants. Une double liaison substituée par des groupements alkyles électroattracteurs étant activée électroniquement, sa fonctionnalisation est favorisée. Ainsi la chémiosélectivité de la réaction ène du diène **34** avec l'oxomalonate de méthyle **35** est inversée lorsque l'on passe d'une activation thermique à une catalyse par le chlorure d'étain (IV) (Schéma 18).<sup>39</sup>

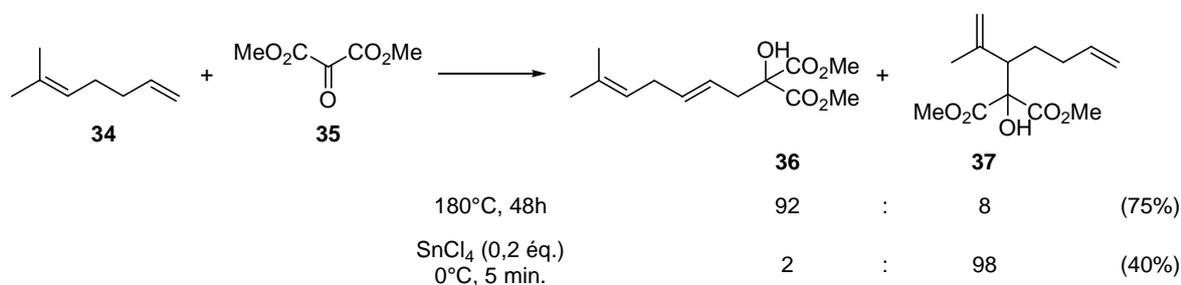


Schéma 18

39. Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3797.

## II.2.1.3. Etats de transition de la réaction carbonyle-ène

Afin de prédire ou au moins de comprendre les régio- et stéréosélectivités des réactions ène, différents états de transition (ET) de la réaction ont été proposés.<sup>18</sup> Le premier (ET 1) est un état de transition dans lequel la liaison C-H qui est brisée se place parallèlement aux orbitales p de la double liaison voisine. Il prédit une sélectivité *anti* qui a été observée dans un très grand nombre de cas (Schéma 19).<sup>40</sup>

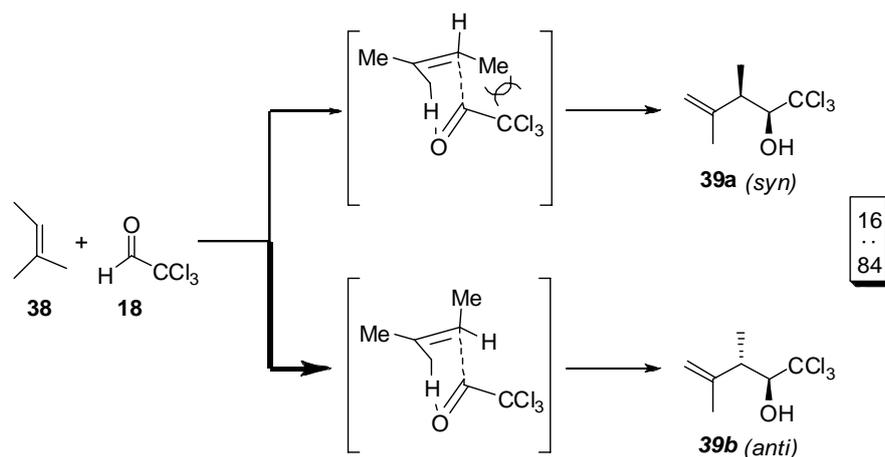


Schéma 19

Cependant, la diastéréosélectivité des réactions carbonyle-ène catalysées par les acides de Lewis ne peut être expliquée par cet état de transition. C'est pour ce type de réaction qu'a été proposé un état de transition à six chaînons en configuration chaise (ET 2). La stéréosélectivité serait contrôlée par les interactions stériques 1,2-diéquatoriales et 1,3-diaxiales. Ainsi dans l'exemple de la réaction du glyoxolate de méthyle **40** avec le *trans*-but-2-ène **41** catalysée par un complexe d'aluminium, seul cet état de transition permet de prévoir la formation majoritaire du produit *syn* (Schéma 20).<sup>41</sup>

40. Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrott, S. J.; Wallace, B.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 315.  
 41. Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6305.

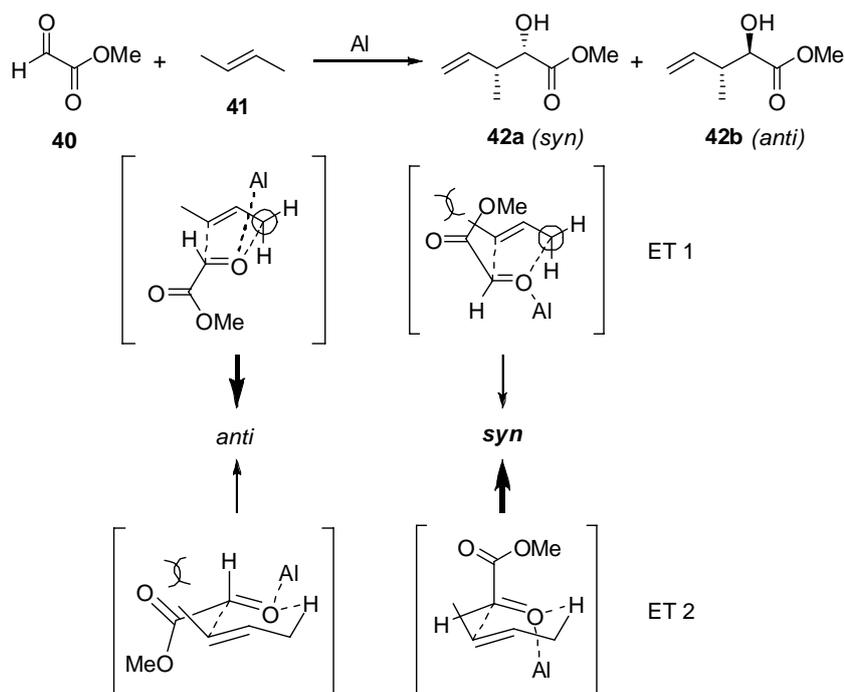


Schéma 20

#### II.2.2.4. Régiosélectivité

Au cours des réactions ène thermiques, c'est l'accessibilité du proton qui prime, et les hydrogènes des carbones primaires sont plus facilement arrachés. La situation est différente lors de l'utilisation d'acides de Lewis. En effet dans ce cas, l'utilisation de composés ène possédant des substituants silyl, alkoxy ou amino permet de générer une forte régiosélectivité qui n'est pas observée en l'absence de substituants. C'est le cas par exemple dans la réaction du glyoxylate de méthyle **40** avec le pent-2-ène ou le 2-(triméthylsilyl)pent-2-ène catalysée par le chlorure d'étain (IV) (Schéma 21).<sup>42</sup> Comme le montre le modèle en conformation chaise de l'état de transition, la présence du groupement triméthylsilyl entraîne une gêne stérique forte qui permet d'obtenir un seul régioisomère.

42. Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6737.

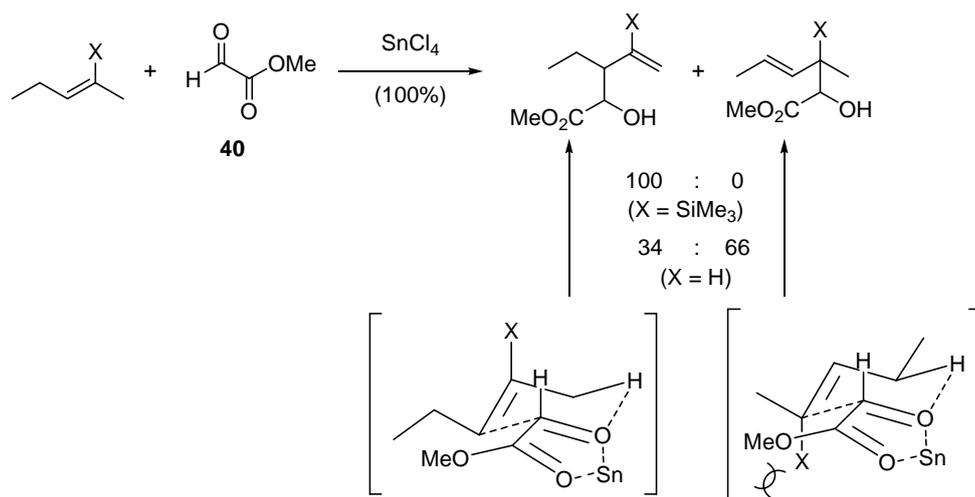


Schéma 21

Dans le cas d'oléfines trisubstituées, le transfert d'hydrogène s'effectue majoritairement à partir du groupement alkyle *syn* par rapport à l'hydrogène vinylique, à cause d'une gêne stérique induite par le troisième substituant de la double liaison (Schéma 22).<sup>43</sup>

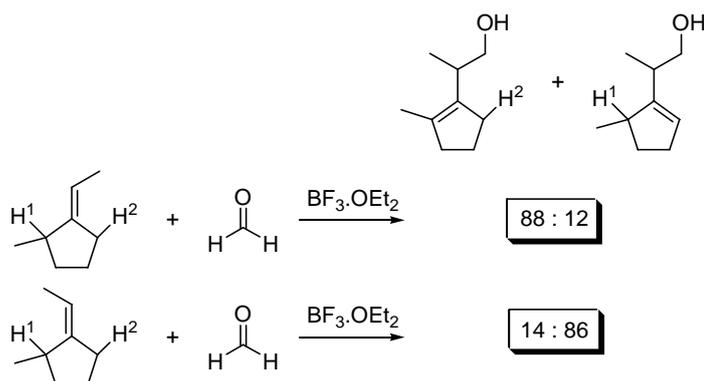


Schéma 22

#### II.2.2.5. Stéréosélectivité

Afin de discuter de la diastéréosélectivité des nouveaux centres chiraux générés au cours d'une réaction carbonyle-ène, il faut séparer les réactions thermiques des réactions catalysées par les acides de Lewis. Comme nous l'avons vu précédemment, la formation de l'isomère *anti* est favorisée pour les réactions thermiques. C'est le cas par exemple lors de la réaction du 2-méthylbut-2-ène avec le chloral, qui conduit à l'adduit *anti* avec une sélectivité de 84 : 16 (Schéma 19).

43. Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1600.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Dans les réactions catalysées par les acides de Lewis, l'état de transition est en conformation chaise, et la diastéréosélectivité dépend principalement de deux facteurs. Le premier est la nature des substituants responsables des interactions stériques, notamment 1,3-diaxiales. Le second est le mode de complexation de l'acide de Lewis sur le dérivé carbonylé (Schéma 23).

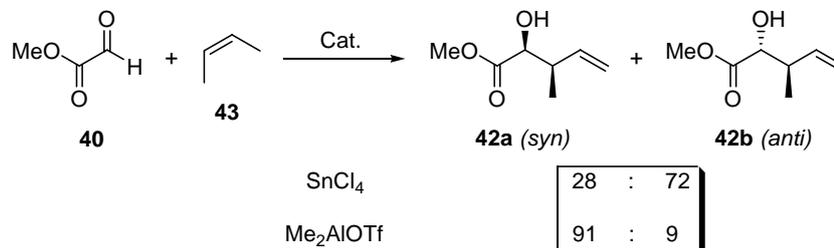


Schéma 23

La différence de sélectivité observée entre la réaction catalysée par SnCl<sub>4</sub> et celle catalysée par Me<sub>2</sub>AlOTf peut être expliquée par la différence de nature des deux complexes. Au contraire du dérivé de l'aluminium, le dérivé stannique forme un chélate avec les groupes carbonyles du glyoxylate 40 (Schéma 24). Ces deux modes de complexation différents conduisent à des gênes stériques différentes entraînant la formation sélective du diastéréoisomère *anti* avec SnCl<sub>4</sub> et du diastéréoisomère *syn* avec Me<sub>2</sub>AlOTf.

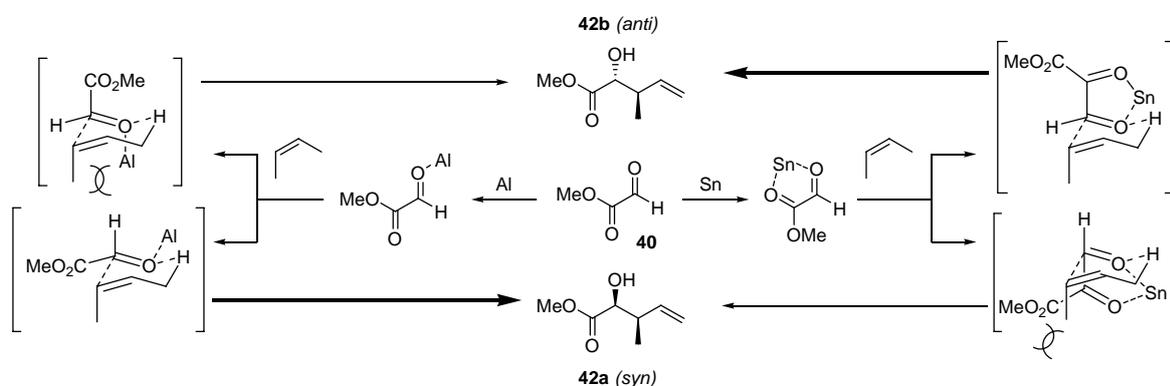


Schéma 24

La connaissance de ces états de transition permet d'expliquer le changement de sélectivité lors de l'introduction d'un groupement volumineux sur l'alcène (Schéma 25).

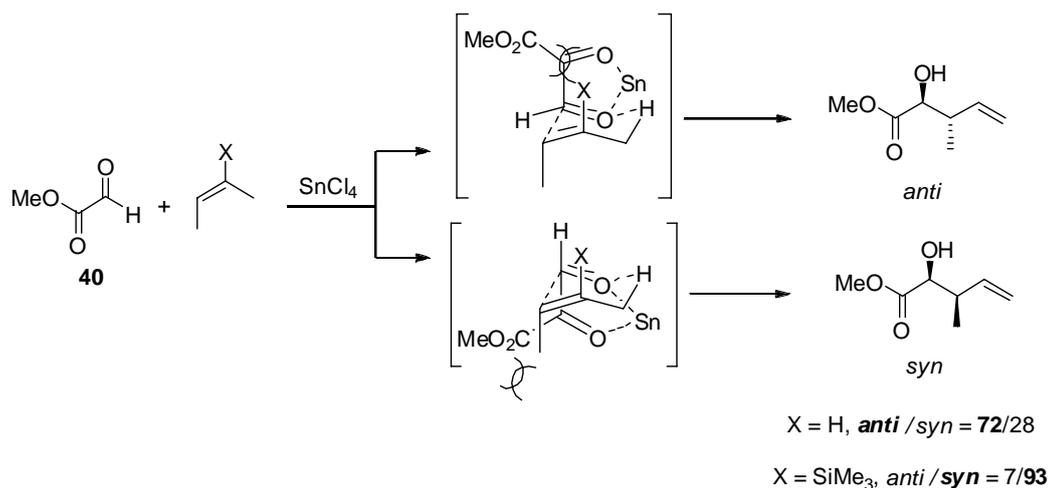


Schéma 25

Nous venons de voir qu'il est difficile de formuler une règle générale qui permettrait de prévoir la diastéréosélectivité des réactions carbonyle-ène, du fait des nombreux paramètres qui peuvent influencer sur cette sélectivité. Ainsi seule l'étude des états de transition permet de prévoir la configuration des adduits ène.

### II.2.2. Réactions intramoléculaires

Les réactions ène intramoléculaires sont plus rapides que les réactions intermoléculaires correspondantes et peuvent être souvent réalisées même avec des énophiles non activés. Cette différence de réactivité s'explique par une entropie d'activation plus favorable. Ces réactions ont été divisées en quatre catégories selon la position des groupes réactifs (Schéma 26).<sup>9,16,44</sup> Les réactions de type I et II conduisent à la formation d'alcools homoallyliques, et les réactions de type III conduisent à la formation d'éthers cycliques.

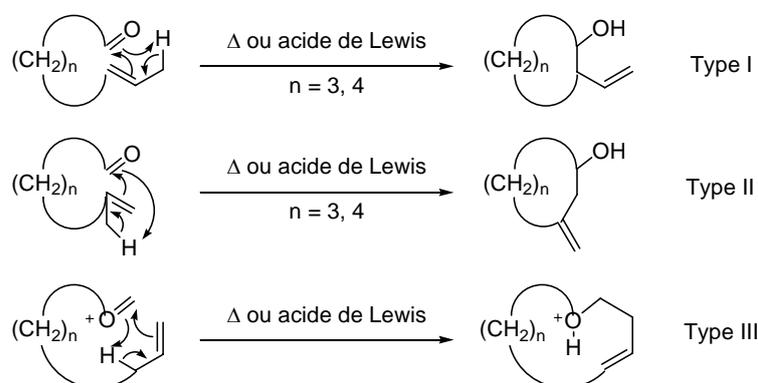


Schéma 26

44. Oppolzer, W. *Pure and Appl. Chem.* 1981, 53, 1181.

Les réactions de type I et de type II ont été très étudiées. Les meilleurs résultats ont généralement été obtenus en présence d'un acide de Lewis. C'est le cas par exemple lors de la cyclisation de l'aldéhyde insaturé **44** en présence de  $\text{MeAlCl}_2$  qui conduit à la formation de la pipéridine substituée **45** (Schéma 27).<sup>45</sup>

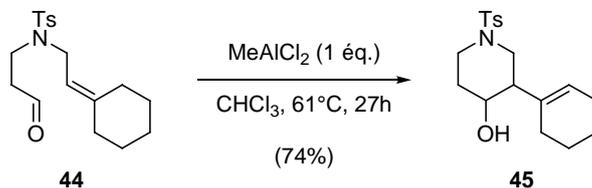


Schéma 27

Les réactions de type III concernent notamment l'utilisation d'acétals. Elles seront discutées dans le paragraphe consacré aux réactions ène des acétals.

### II.2.3. Réactions carbonyle-ène énantiosélectives

Les réactions carbonyle-ène énantiosélectives ont fait l'objet de nombreux travaux.<sup>46</sup> Les premiers exemples décrits ont été réalisés à l'aide de dérivés carbonylés ou d'oléfines portant un inducteur de chiralité associés à un acide de Lewis achiral.<sup>47</sup> Cette méthode qui a souvent permis d'obtenir de bons excès diastéréoisomériques est illustrée ici par la réaction du glyoxylate de 8-phénylmenthyle **46** avec l'oléfine trisubstituée **47** qui conduit à l'alcool **48** diastéréoisomériquement pur (Schéma 28).<sup>48</sup>

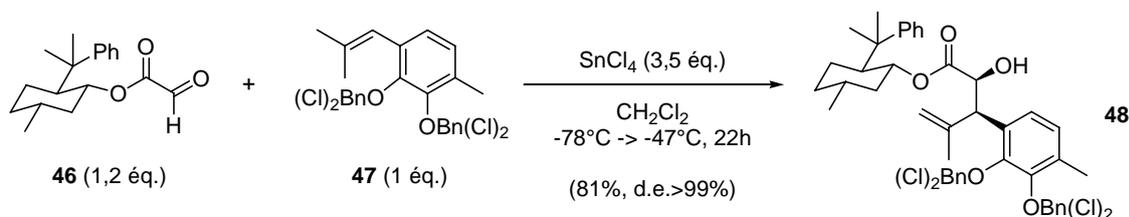


Schéma 28

45. Williams, J. T.; Singh Bahia, P.; Snaith, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3727.
46. (a) Mikami, K., Terada, M., Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255. (b) Berrisford, D. J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1995**, *34*, 1717. (c) Mikami, K. dans *Advances in Asymmetric Synthesis*, Hassner, A, Ed., JAI Press : Greenwich, 1995, Vol. 1, pp 1-44. (d) Mikami, K. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, *68*, 639. (e) Mikami, K., Terada, M. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer Verlag : Berlin, 1999, Vol. III, pp 1144-1174. (f) Mikami, K.; Nakai, T. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Ojima, I., Ed., Wiley-VCH : New-York, 2000, pp 543-568. (g) Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305.
47. (a) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D. A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989. (b) Whitesell, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 280. (c) Whitesell, J. K.; Allen, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3585. (d) Whitesell, J. K.; Nabona, K.; Deyo, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2258.
48. Ebel, H.; Knör, S.; Steglich, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 123.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le premier exemple de réaction carbonyle-ène intermoléculaire catalysée par un acide de Lewis chiral a été décrit par H. Yamamoto en 1988.<sup>49</sup> Il s'agit de la réaction entre différents alcènes et des aldéhydes prochiraux catalysée par le complexe d'aluminium 51 dérivé du BINOL (Schéma 29).

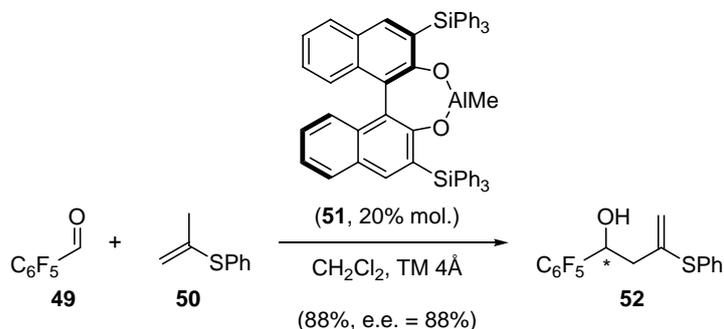


Schéma 29

Les complexes du titane dérivés du BINOL sont les catalyseurs chiraux les plus fréquemment utilisés en réaction carbonyle-ène. Dès 1989, K. Mikami a développé l'utilisation du complexe chiral de titane (R)-BINOL-TiX<sub>2</sub> (X = Cl ou Br) préparé *in situ* à partir du dihalogénure de titane (t<sup>Pr</sup>O)<sub>2</sub>TiX<sub>2</sub> et du BINOL optiquement pur.<sup>50,51</sup> Ce complexe et ses dérivés ont été très utilisés (Figure 4).<sup>52</sup> D'autres diols chiraux ont également été utilisés,<sup>50,53</sup> mais les résultats ont toujours été inférieurs à ceux obtenus avec le BINOL.

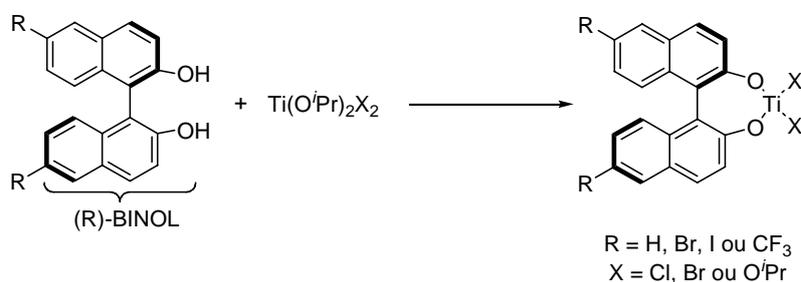


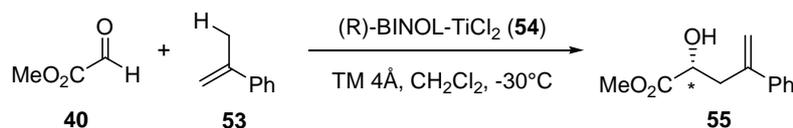
Figure 4

49. Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967.
50. (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940. (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949. (c) Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 14.
51. Voir par exemple : (a) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W.; Goodman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513. (b) Wennerberg, J.; Polla, M.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8735. (c) Mikami, K.; Matsumoto, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7715.
52. Voir par exemple : (a) Terada, M.; Motoyama, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693. (b) Yuan, Y.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5478. (c) Kitamoto, D.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1861. (d) Terada, M.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 833. (e) Yamada, Y. M. A.; Ichinohe, M.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3431. (f) Guo, H.; Wang, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2009. (g) Wang, X.; Wang, X.; Guo, H.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Lett.* **2005**, *11*, 4078.
53. Manickam, G.; Sundararajan, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2913.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Mikami a mis en évidence un effet non linéaire positif (ENLP) lors de la réaction entre le glyoxylate de méthyle **40** et l' $\alpha$ -méthylstyrène **53** en présence du complexe chiral (R)-BINOL-TiCl<sub>2</sub> **54** (Tableau 2).<sup>51c,54</sup> L'effet non linéaire positif consiste en l'obtention d'un produit de réaction dont l'excès énantiomérique est supérieur à celui du catalyseur.

**Tableau 2.** Effet non linéaire positif lors de la réaction ène du glyoxylate de méthyle (**40**) avec l' $\alpha$ -méthylstyrène (**53**).



Entrée	e. e. (R)-BINOL-TiCl <sub>2</sub> (%)	e. e. <b>55</b> (%)	Rdt (%)
1	13	59,9	94
2	33	91,4	92
3	46,8	92,9	88
4	66,8	94,4	96
5	100	94,6	98

Les mêmes auteurs ont aussi mis en évidence l'activation (Figure 5) ou la désactivation (Figure 6) de l'un des énantiomères d'un catalyseur racémique par un ligand chiral.<sup>55</sup>

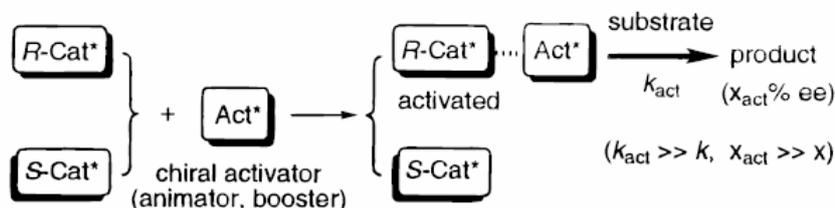


Figure 5

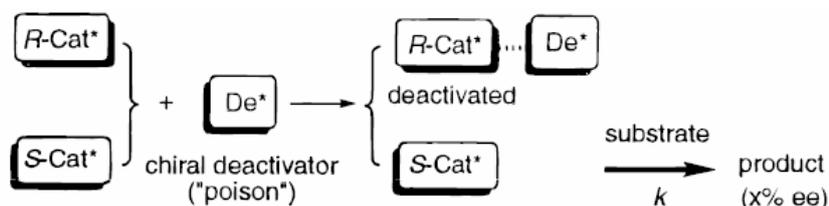


Figure 6

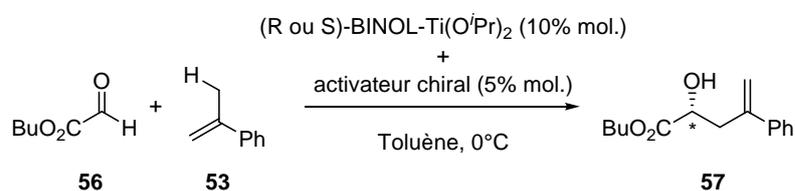
54. Mikami, K.; Terada, M. *Tetrahedron* 1992, 48, 5671.

55. Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* 1997, 385, 613.

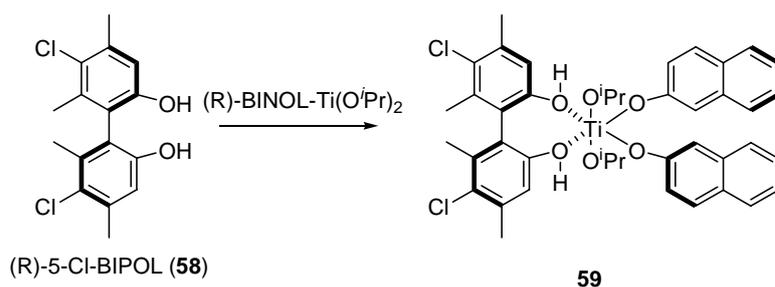
## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

La désactivation du mélange racémique du complexe BINOL-TiCl<sub>2</sub> a été mise en évidence sur plusieurs réactions chloral-ène avec un mélange racémique de BINOL-TiCl<sub>2</sub> associé au (D)-tartrate de diisopropyle.<sup>56</sup> Toutefois de meilleurs résultats ont été obtenus par activation de l'un des énantiomères d'un mélange racémique de BINOL-TiCl<sub>2</sub> par différents diols chiraux (Tableau 3). La présence du diol chiral servant d'activateur conduit à la formation d'un nouveau complexe de titane permettant d'obtenir de meilleurs rendements et excès énantiomériques (Figure 7). Ces diols ont aussi été utilisés en présence de catalyseurs chiraux. Dans ce cas les rendements sont nettement améliorés, et les excès énantiomériques sont conservés.<sup>57</sup>

**Tableau 3.** Activation d'un catalyseur racémique par un diol chiral dans la réaction ène du glyoxylate de butyle **56** avec l' $\alpha$ -méthylstyrène **53**.



Entrée	Activateur	Rdt (%)	e. e. (%)
1	Aucun	6	0
2		38	80,8
3	(R)-BINOL	52	89,8



**Figure 7**

56. Faller, J. W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3449.

57. (a) Mikami, K.; Matsukawa, S.; Volk, T.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1997**, 36, 2768. (b) Chavarot, M.; Byrne, J. J.; Chavant, P. Y.; Pardillos-Guindet, J.; Vallée, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3889. (c) Mikami, K., Terada, M. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer Verlag : Berlin, 1999, Vol. III, pp 1144-1174.

En 1995, le groupe de Jørgensen a décrit l'utilisation de complexes de (bis)oxazoline de cuivre pour la catalyse de réactions glyoxylate-ène.<sup>58,59</sup> Des (bis)oxazolines de cuivre immobilisées sur zéolites conduisent à d'excellents résultats et conservent leur activité lors d'utilisations successives.<sup>60</sup> Des complexes chiraux de chrome,<sup>61</sup> palladium,<sup>62</sup> platine,<sup>63</sup> cobalt<sup>64</sup> et de certains lanthanides<sup>65</sup> se sont également révélés utiles pour la catalyse asymétrique de réactions carbonyle-ène, notamment avec les glyoxylates (Schéma 30).

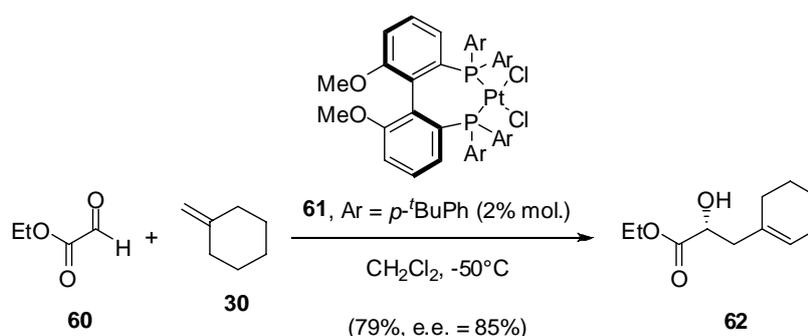


Schéma 30

### II.3. Réaction ène des acétals

#### II.3.1. Introduction

Les acétals et les cétales, stables en milieu basique, ne sont pas utilisés uniquement en tant que groupements protecteurs des aldéhydes, des cétones et des diols.<sup>66</sup> Ils ont été également engagés avec succès dans des réactions avec une grande variété de nucléophiles - énol silylés,<sup>67</sup> allylsilanes<sup>68</sup> - en présence d'acides de Lewis ou de Brønsted (Schéma 31, équations (1) et (2)).<sup>69</sup> Il existe également quelques publications montrant l'aptitude des acétals à réagir comme énohiles avec des alcènes

58. Johannsen, M.; Jørgensen, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757.

59. Voir par exemple : (a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. (b) Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7936.

60. Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman Page, P. C.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685.

61. Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4771.

62. (a) Hao, J.; Hatano, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4059. (b) Aikawa, K.; Kainuma, S.; Hatano, M.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 183.

63. Koh, J. H.; Larsen, A. O.; White, P. S.; Gagné, M. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 7.

64. Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1937.

65. (a) Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2347. (b) Evans, D. E.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006.

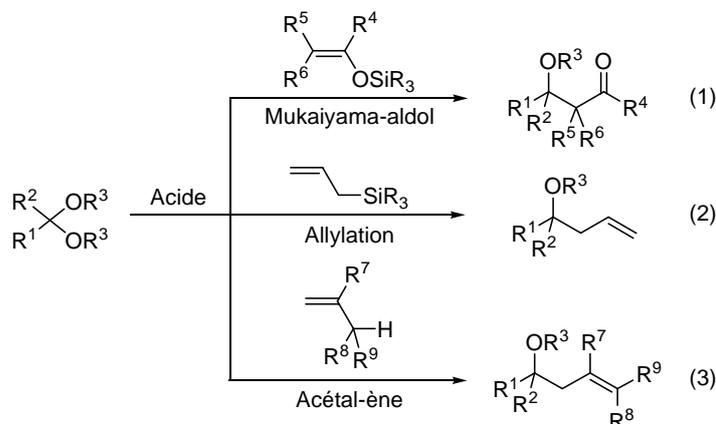
66. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley : New York, 1999, pp 297-348.

67. Mukaiyama, T.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **1974**, 15.

68. Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941.

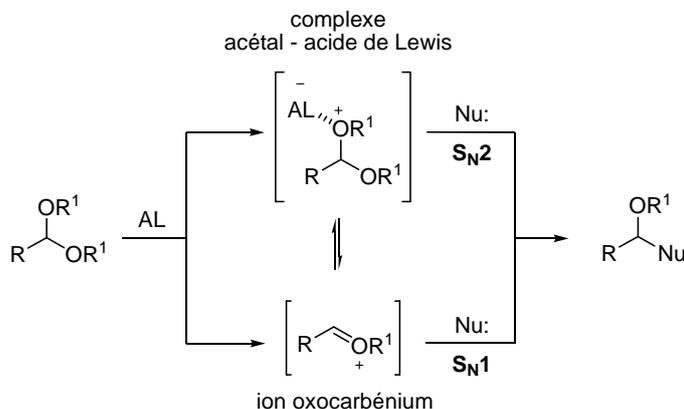
69. Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* **1987**, 1043.

possédant un atome d'hydrogène en position allylique (équation 3, Schéma 31). Toutefois la plupart des exemples de réactions ène au départ d'acétals sont des réactions intramoléculaires.



### II.3.2. Mécanisme de réaction des acétals en milieu acide

Le mécanisme de substitution nucléophile sur un acétal en milieu acide a fait l'objet d'études approfondies.<sup>70,71,72</sup> En milieu acide, l'acétal forme un complexe qui peut se dissocier pour générer un ion oxocarbenium (Schéma 32). En fonction des vitesses relatives de dissociation de la paire d'ion et d'addition du nucléophile, la réaction peut suivre un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2 pour lesquels les espèces réactives sont respectivement l'ion oxocarbenium ou le complexe acide-acétal.



70. Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998 et références citées.

71. Denmark, S. E.; Willson, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3475.

72. (a) Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107. (b) Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Afin de comprendre l'origine de la stéréosélectivité observée lors de nombreuses réactions d'ouverture d'acétal cycliques, plusieurs études ont été menées, notamment par le groupe de S.E. Denmark.<sup>70</sup> Cependant aucune conclusion générale n'a pu être tirée, de nombreux paramètres intervenant (nature du nucléophile, structure de l'acétal, solvant, température, etc...) sans continuité dans les résultats.

Nous allons discuter plus en détail le cas des acétals acycliques. L'une des premières études a été réalisée par Denmark dans le cas de la réaction intramoléculaire d'allylation des acétals (Schéma 33).<sup>71</sup> Dans ce cas les allylsilanes et allylstannanes ont des comportements semblables.

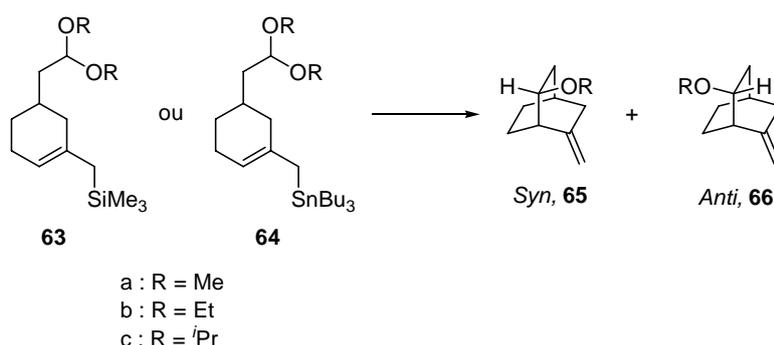


Schéma 33

Un criblage d'acides de Lewis a permis de montrer une disparité des stéréochimies obtenues (Tableau 4). L'emploi d'acides de Lewis doux tels que TMSOTf conduit à une excellente stéréosélectivité en faveur du composé *syn* (entrée 1). Au contraire, l'emploi d'acides de Lewis plus forts tels que TiCl<sub>4</sub> n'entraîne aucune sélectivité (entrée 4).

**Tableau 4.** Effet de la nature de l'acide de Lewis sur la cyclisation de l'acétal **63a**<sup>(a)</sup>.

Entrée	Acide de Lewis	T (°C)	<i>syn</i> (%)	<i>anti</i> (%)	rdt (%)
1	TMSOTf	-70	96	4	100
2	BCl <sub>3</sub>	-70	82	16	57
3	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	-20	77	23	95
4	TiCl <sub>4</sub>	-90	47	53	55
5	SnCl <sub>4</sub>	-70	45	55	35

(a) Réactions réalisées dans le dichlorométhane (0,05 M) avec 1 éq. d'acide de Lewis

Cependant avec TMSOTf, la stéréosélectivité est perdue lorsque l'encombrement stérique de l'acétal augmente (Tableau 5).

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Tableau 5. Effet de la nature de l'acétal sur la cyclisation de **63** en présence de TMSOTf<sup>(a),(b)</sup>.

Entrée	Acétal	syn (%)	anti (%)
1	<b>63a</b> (R = Me)	96	4
2	<b>63b</b> (R = Et)	92	8
3	<b>63c</b> (R = <sup>i</sup> Pr)	38	62

(a) Réactions réalisées dans le dichlorométhane (0,05 M) avec 1 éq. d'acide de Lewis à -70°C

(b) Tous les rendements sont supérieurs à 95%

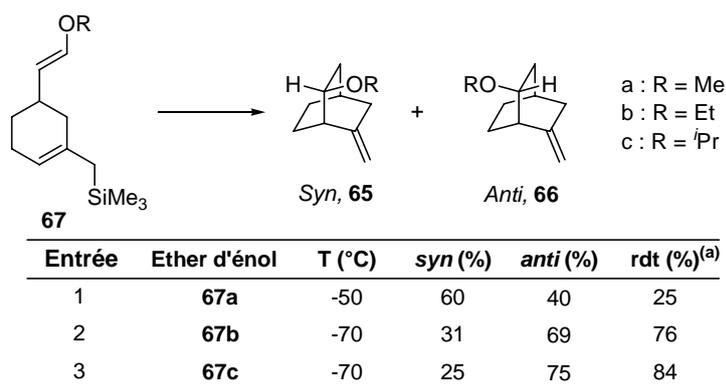
Ces observations expérimentales ont conduit aux hypothèses suivantes :

- en présence d'un acide de Lewis doux (TMSOTf), le complexe acide de Lewis - acétal réagit avant dissociation avec l'allylsilane via une substitution de type S<sub>N</sub>2 avec inversion de configuration. Ce mécanisme permet d'obtenir un haut niveau de stéréocontrôle.
- dans le cas d'acétals encombrés stériquement, la réaction est ralentie, le complexe se dissocie, la réaction procède via un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 et la sélectivité disparaît.
- en présence d'un acide de Lewis fort (TiCl<sub>4</sub>), le complexe acide de Lewis - acétal se dissocie en ion oxonium qui réagit avec l'allylsilane selon un processus de type S<sub>N</sub>1. Ce mécanisme entraîne une perte de la stéréosélectivité et la formation des deux diastéréomères en proportions équivalentes.

Afin de confirmer ces hypothèses, les acétals **63a-c** ont été remplacés par les éthers d'énol **67a-c** (Tableau 6). Nous savons qu'en présence d'un acide de Brønsted, ces composés conduisent directement à l'ion oxonium et que leur cyclisation suit donc obligatoirement un mécanisme de type S<sub>N</sub>1.

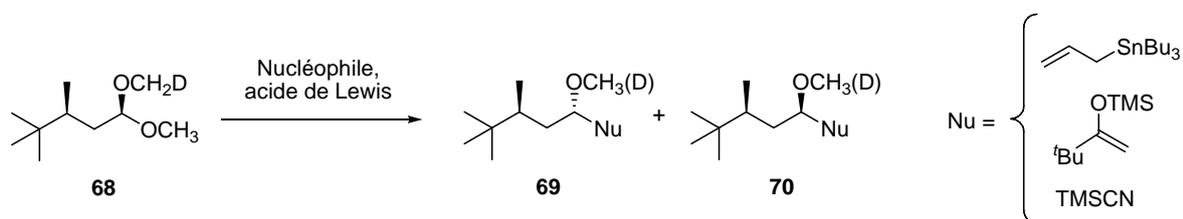
En présence d'acide triflique, la cyclisation de **67a** et **67b** conduit aux éthers **65** et **66**, sans contrôle de stéréosélectivité (entrée 1 et 2). Ces résultats montrent que les réactions de type S<sub>N</sub>1 entraînent la perte de la sélectivité. Cela confirme qu'en présence d'acides de Lewis forts, la réaction fonctionne *via* un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 et donc *via* l'ion oxonium. Inversement, ils confirment aussi que l'obtention de stéréosélectivité découle d'un mécanisme différent, donc de type S<sub>N</sub>2, dans le cas des acides de Lewis doux.

Enfin, la sélectivité observée avec l'éther d'énol isopropyle est similaire à la sélectivité observée avec l'acétal équivalent (entrée 3). Une absence de stéréocontrôle est observée dans les deux cas, ce qui confirme qu'en présence d'un acétal encombré stériquement, la réaction suit un mécanisme de type S<sub>N</sub>1, quel que soit l'acide de Lewis employé.

**Tableau 6.** Effet de la nature de l'éther d'énol **67** sur sa cyclisation en présence de TfOH.


(a) Réactions réalisées dans le dichlorométhane (0,05 M) avec 1 éq. de TfOH

En 1994, T. Sammakia s'est intéressé au mécanisme des réactions de substitution nucléophile sur l'acétal chiral **68** (Schéma 34).<sup>72</sup>


**Schéma 34**

Dans le cas d'un mécanisme fonctionnant par complexation puis substitution de type  $S_N2$  avec inversion de configuration, les produits **69a** et **70b** sont attendus, avec incorporation spécifique de deutérium sur le diastéréoisomère **69** (Schéma 35, voie A). Dans le cas d'un mécanisme de type  $S_N1$ , la stéréochimie du composé de départ est perdue lors de la formation de l'oxonium, et le deutérium est présent dans les deux diastéréoisomères **69** et **70** (Schéma 35, voie B).

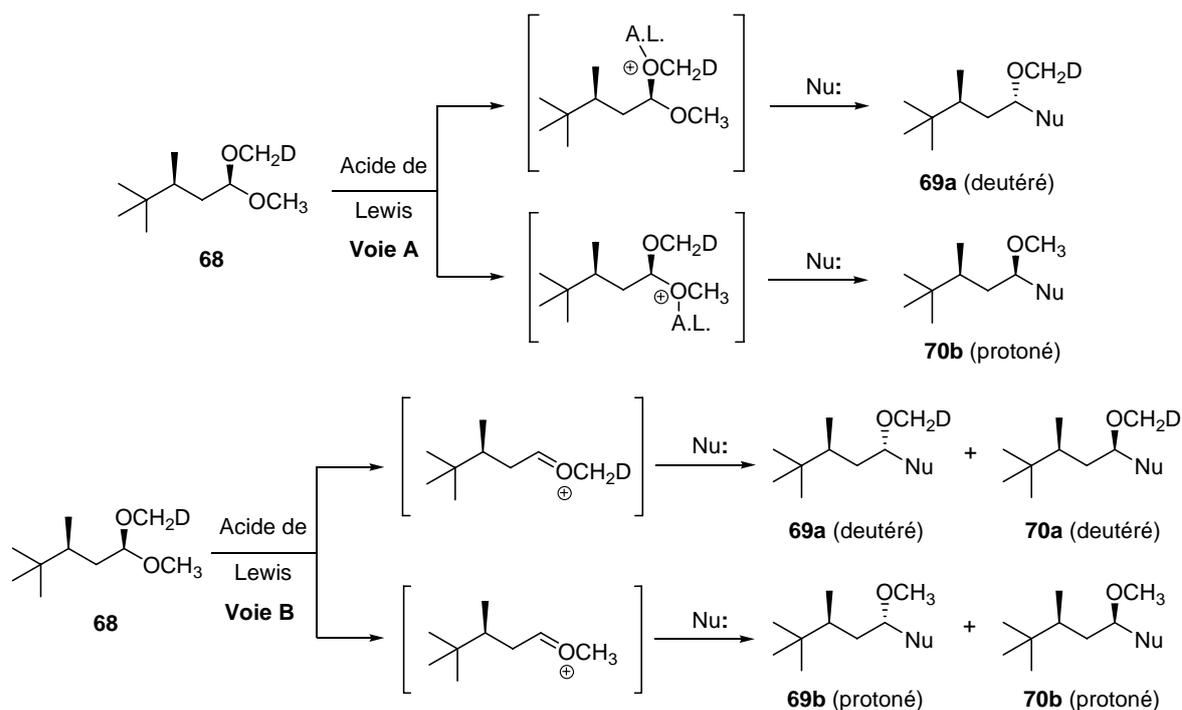


Schéma 35

Les expériences menées avec l'acétal **68** et plusieurs nucléophiles en présence de TMSOTf ou de TiCl<sub>4</sub> ont permis de constater la formation des deux stéréoisomères **69** et **70** contenant des quantités identiques de deutérium (Tableau 7). Ces résultats sont en accord avec un mécanisme de type S<sub>N</sub>1 et la formation de l'ion oxocarbenium. Dans le cas des réactions intermoléculaires, il semble donc que la dissociation du complexe acide de Lewis - acétal soit plus rapide que la vitesse de réaction du nucléophile, y compris avec des acétals peu encombrés et des acides de Lewis relativement doux.

**Tableau 7.** Réaction de l'acétal deutéré **68** avec plusieurs nucléophiles en présence de TMSOTf ou de TiCl<sub>4</sub>.

Entrée	Acide de Lewis	Nucléophile	Ratio 69 : 70	Enrichissement en deutérium (%) (69 : 70)	Conversion (%)
1	TMSOTf		1,2 : 1,0	38,7 : 39,0	84
2	TiCl <sub>4</sub>		1,0 : 1,2	59,1 : 59,4	60
3	TMSOTf	TMSCN	1,3 : 1,0	39,6 : 39,6	39
4	TMSOTf		1,3 : 1,0	37,5 : 37,9	21
5	TiCl <sub>4</sub>		1,5 : 1,0	47,9 : 47,9	56

(a) Réactions réalisées dans le dichlorométhane (0,05 M) avec 1 éq. d'acide de Lewis

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

A la fin des années 1990, deux groupes ont étudié le mécanisme de substitution nucléophile sur des composés dont le carbone de la fonction cétal était asymétrique. Ainsi, si le mécanisme est de type  $S_N2$ , le produit formé doit posséder une pureté énantiomérique identique à celle du cétal. Dans le cas d'un mécanisme de type  $S_N1$  au contraire, le passage par l'ion oxocarbénium entraîne la perte de cette information et le composé possède une pureté énantiomérique plus faible ou nulle. Davies a montré par exemple que la méthylation de l'acétal chiral **71** par le diméthylcuprate de lithium en présence de  $BF_3 \cdot OEt_2$  conduit à un produit de substitution dont l'excès énantiomérique est fortement diminué (Schéma 36).<sup>73</sup>

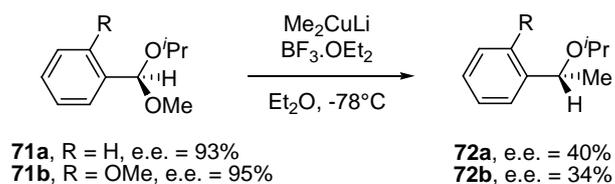


Schéma 36

En conclusion, la dissociation du complexe formé entre l'acétal et l'acide de Lewis est souvent plus rapide que l'attaque du nucléophile sur ce premier complexe, notamment en réaction intermoléculaire. Les réactions suivent donc un mécanisme de type  $S_N1$  via la formation d'un ion oxocarbénium.

En réaction ène, l'adduit attendu est un éther homoallylique qui peut être obtenu à partir de l'ion oxonium via un mécanisme concerté ou un mécanisme par étapes (Schéma 37). Le carbocation **74** formé au cours du mécanisme par étapes peut faire l'objet d'une attaque nucléophile conduisant au composé **76**. Dans ce cas la réaction est appelée réaction de Prins.<sup>74</sup>

73. Bull, S. D. ; Correia, L. M. A. R. B.; Davies, S. G. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2231.

74. Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 663.

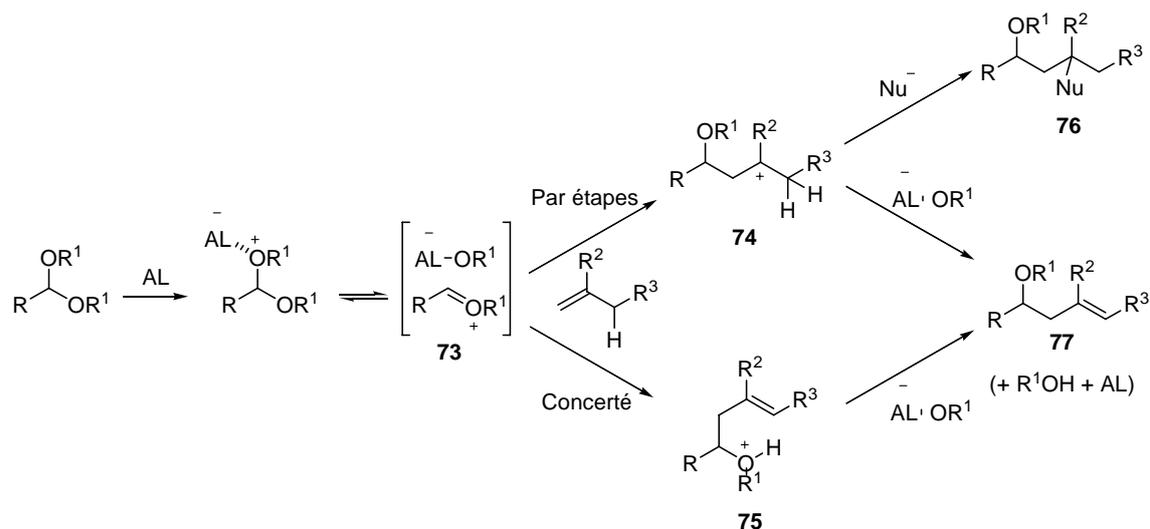


Schéma 37

### II.3.3. Réactions intramoléculaires

La grande majorité des réactions acétal-ène décrites dans la littérature sont des cyclisations. Suivant le cas, ces réactions peuvent conduire à l'adduit éne (Schéma 38) ou au produit d'addition d'un nucléophile sur le carbocation intermédiaire **74** (Schéma 37) lorsque la réaction procède par étapes.

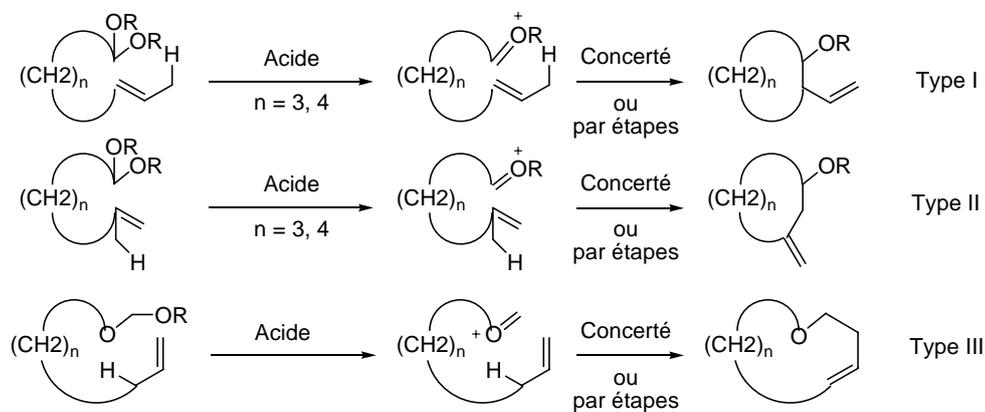


Schéma 38

II.3.3.1. Cyclisations conduisant à l'adduit ène

Les premiers exemples de réaction ène entre un acétal et un alcène ont été décrits par W. S. Johnson dans les années 60-70. Ils concernent la cyclisation biomimétique d'acétals polyéniques en présence d'un acide de Lewis.<sup>75</sup> La cyclisation de l'acétal triénique **78** en présence d'un équivalent de SnCl<sub>4</sub> a permis d'obtenir le tricycle **79** avec un excellent rendement (Schéma 39).<sup>75a</sup> D'autres composés polycycliques ont été obtenus par cette méthode.<sup>75b,c</sup>

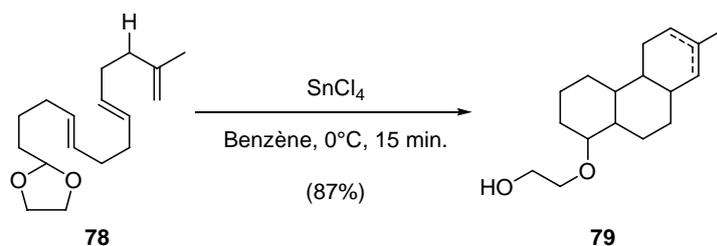


Schéma 39

Le nombre de réactions intramoléculaires conduisant à un adduit ène est assez limité. Les travaux les plus représentatifs concernent la synthèse d'éthers cycliques à sept ou huit chaînons développée par Overman, et appliquée à la synthèse totale de produits de la famille de la laurencin et de l'isolaurepinnacin (Figure 8).<sup>76</sup>

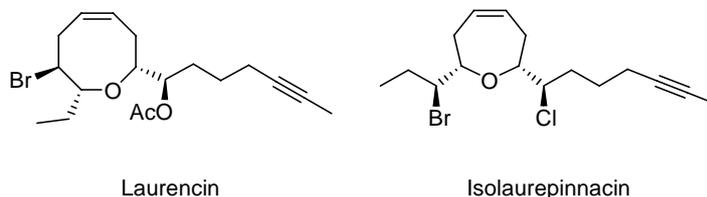


Figure 8

Overman a montré que la réaction suivait un mécanisme concerté conduisant à l'éther cyclique portant le groupement vinylique de départ (Schéma 40).<sup>76b,77,78,79</sup>

75. (a) Johnson, W. S.; Kinnel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861. (b) Johnson, W. S.; van der Gen, A.; Swoboda, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 170. (c) Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277. (d) Johnson, W. S.; Harbert, C. A.; Ratcliffe, B. E.; Stipanovic, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6188.
76. (a) Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248. (b) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958. (c) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446.
77. Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399.
78. Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañeda, A.; Look, G. C.; Overman L. E.; Rodriguez, D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386.
79. Pour un exemple récent, voir : Sasmal, P. K.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1271.

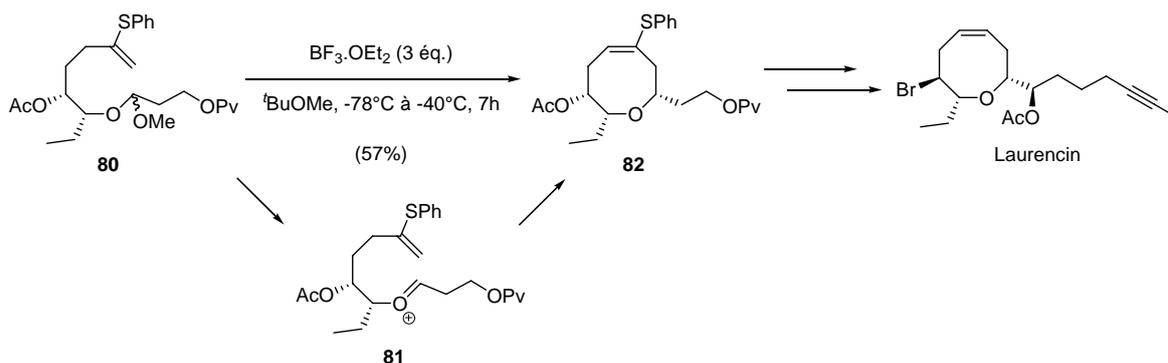


Schéma 40

Cependant, certaines réactions des silanes se font *via* un mécanisme par étapes. En présence de  $\text{EtAlCl}_2$ , l'acétal **83** conduit au carbocation **84** qui peut s'isomériser facilement (Schéma 41). La formation du composé **85** est alors favorisée par la capture du groupement silylé par un halogénure provenant du catalyseur.<sup>76c,80</sup>

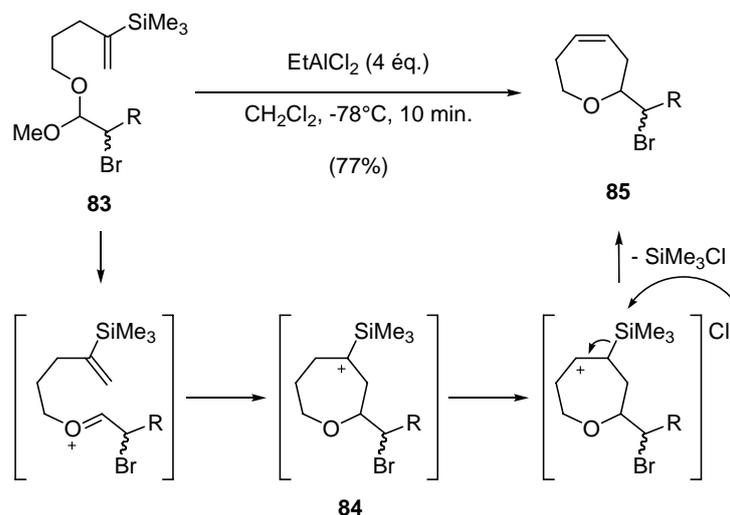


Schéma 41

Quelques cyclisations acétal-ène concertées de type I ont été exploitées pour la synthèse de polycycles.<sup>81</sup> Le diacétal **86** réagit par exemple en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  pour conduire à l'alcool **87** après hydrolyse de la fonction cétal (Schéma 42).<sup>81b</sup>

80. (a) Castañeda, A.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5695. (b) Berger, D.; Overman, L. E. *Synlett* **1992**, 811.

81. (a) Sonawane, H. R.; Maji, D. K.; Jana, G. H.; Pandey, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1773. (b) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2913.

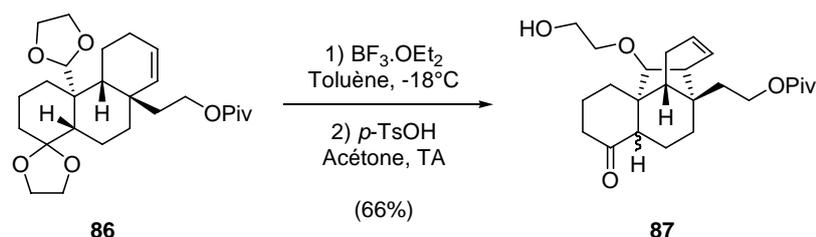


Schéma 42

Enfin Mikami a décrit des cyclisations originales ne correspondant à aucun des trois types de cyclisations décrits par Oppolzer (Schéma 24).<sup>82</sup> Au départ d'acétals cycliques ou de lactols, ces cyclisations sont un mélange entre les réactions de type II pour la partie ène et de type III pour la partie énophile (Schéma 43). Elles sont réalisées en présence d'acides solides tels que des montmorillonites K10.

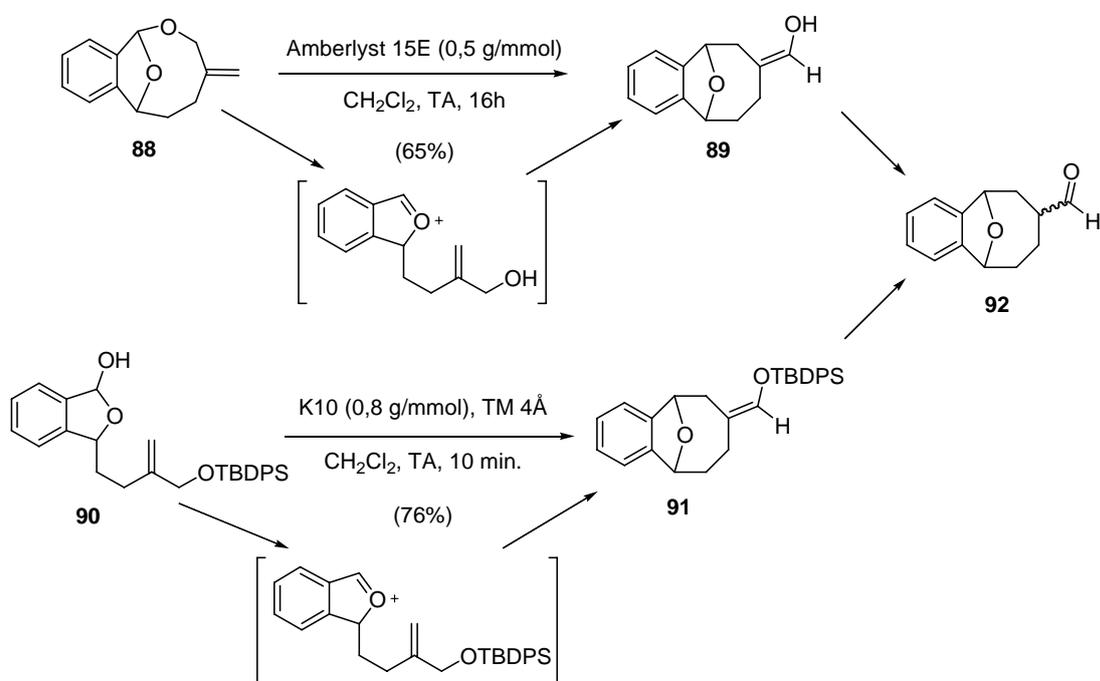


Schéma 43

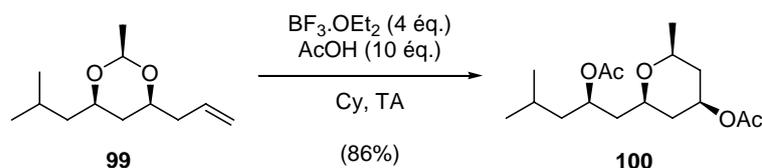
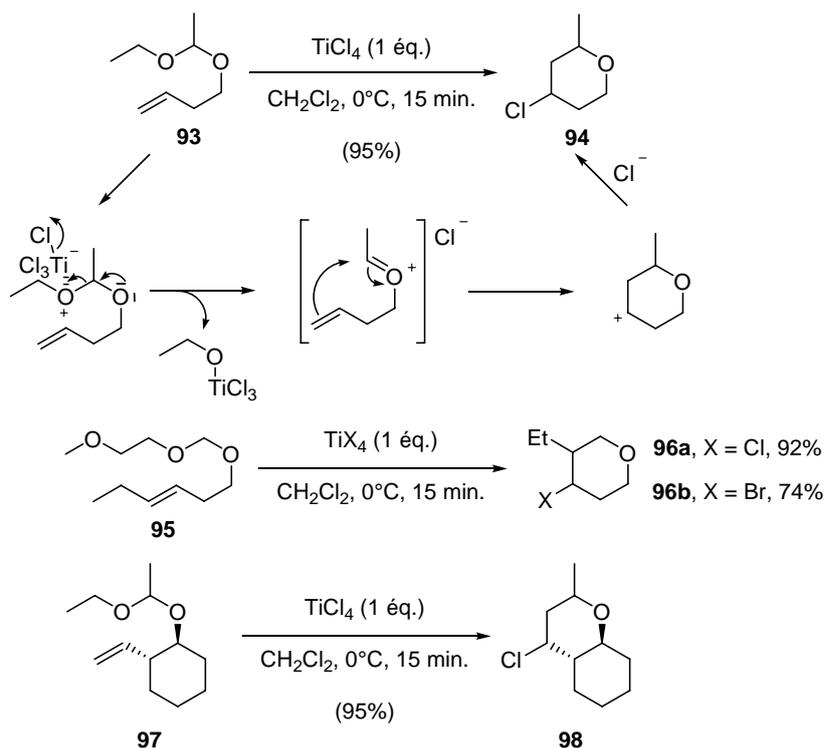
### II.3.3.2. Cyclisations terminées par l'addition d'un nucléophile

Les réactions acétal-ène intramoléculaires conduisent rarement à l'adduit ène car elles sont réalisées le plus souvent en présence d'une quantité stœchiométrique d'acides de Lewis halogénés (eg.  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ , etc). La complexation de l'acide de Lewis sur l'acétal libère un ion halogénure très bon nucléophile qui peut réagir sur l'intermédiaire cationique **74** formé lors du mécanisme par

82. Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6056. (b) Mikami, K.; Ohmura, H.; Yamanaka, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1081.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

étapes (Schéma 37). Les réactions activées par ce genre de catalyseurs, majoritairement de type III, ont été exploitées pour la synthèse de tétrahydropyranes halogénés polysubstitués.<sup>83</sup> Dans les années 1980, Thompson a montré que plusieurs tétrahydropyranes halogénés pouvaient être obtenus au départ d'acétals d'alcools homoallyliques lorsque la réaction est activée par  $\text{TiCl}_4$  ou  $\text{TiBr}_4$  (Schéma 44).<sup>84</sup> Rychnovsky et Mascareñas ont quant à eux décrit l'accès à des tétrahydropyranes polyfonctionnalisés.<sup>85,86</sup> L'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dans l'acide acétique conduit à la formation d'acétates avec de bons rendements (Schéma 45).<sup>85,87</sup>



83. Voir par exemple : (a) Al-Mutairi, E. H.; Crosby, S. R.; Darzy, J.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2001**, 835. (b) Miranda, P. O.; Diaz, D. D.; Padron, J. I.; Bermejo, J.; Martin, V. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979.
84. (a) Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2653. (b) Melany, M. L.; Lock, G. A.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3925. (c) Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 277.
85. Hu, Y.; Skalitzky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8679.
86. López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4218.
87. Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Hu, Y.; Khire, U. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3022.

Markó a mis au point une séquence d'allylation - transacétalisation - cyclisation acétal-ène catalysée par le chlorure de titane (IV).<sup>88</sup> Le tétrahydropyrane **104** est ainsi préparé au départ de l'heptanal, de l'allyltriméthylsilane et du tétrahydrofurane **103** (Schéma 46).

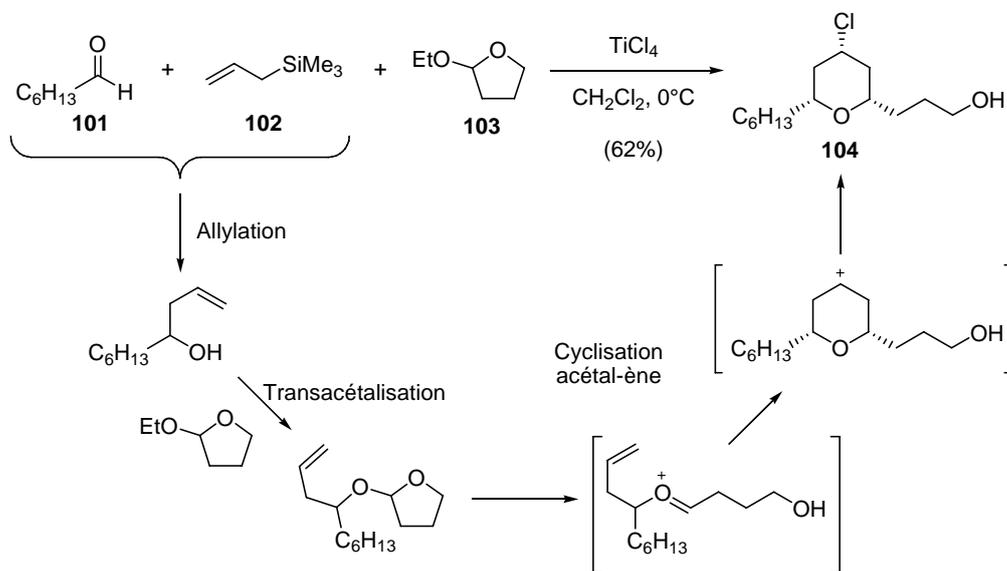


Schéma 46

### II.3.4. Réactions intermoléculaires

Contrairement à d'autres réactions telles que les réactions d'allylation ou d'aldolisation, très peu d'exemples de réactions ène intermoléculaires avec des acétals ont été décrits. Le premier exemple date pourtant de 1951 et est dû à Paul et Tchelitcheff qui ont étudié la réaction acétal-ène d'alcènes 1,1-disubstitués catalysée par BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. Les meilleurs résultats avaient été obtenus avec l'acétal **105** et le méthylèncyclohexane (Schéma 47).<sup>89</sup>

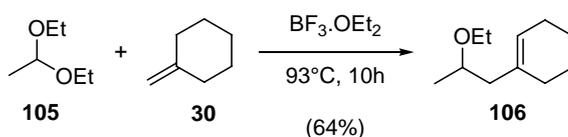


Schéma 47

88. Markó, I. E.; Chellé, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2895.

89. Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 125.

## CHAPITRE II. RÉACTION ÈNE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une seconde série de réactions acétal-ène fut décrite presque 40 ans plus tard par le groupe de T. Mukaiyama qui a montré que la réaction ène de plusieurs acétals avec des oléfines 1,1-disubstituées se faisait en présence d'un mélange de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl), de chlorure d'étain (II) (SnCl<sub>2</sub>) et de perchlorate de lithium (LiClO<sub>4</sub>).<sup>90</sup> Dans ce procédé, TMSCl et SnCl<sub>2</sub> sont utilisés en quantités catalytiques alors que LiClO<sub>4</sub> est en quantité stœchiométrique. Ce système a donné de bons résultats avec les diméthoxyacétals du 3-phénylpropionaldéhyde et du benzaldéhyde (**107** et **108**) (Tableau 8). Les mêmes produits ont aussi été obtenus au départ de l'aldéhyde correspondant et d'un équivalent de méthoxy- ou de benzoxytriméthylsilane, en présence du même système catalytique (Schéma 48).

**Tableau 8.** Réactions acétal-ène d'oléfines 1,1-disubstituées catalysées par le système TMSCl/SnCl<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>.

Entrée	R	Alcène	Produit	Rdt (%)
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <b>107</b>	 <b>109</b>	 <b>112</b>	56
2		 <b>30</b>	 <b>113</b>	62
3	Ph <b>108</b>		 <b>114</b>	82
4		<b>109</b>	 <b>115</b>	82
5		 <b>110</b>	 <b>116</b>	60
6		 <b>111</b>	 <b>117</b>	66

90. Mukaiyama, T.; Wariishi, K.; Furuya, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 1277.

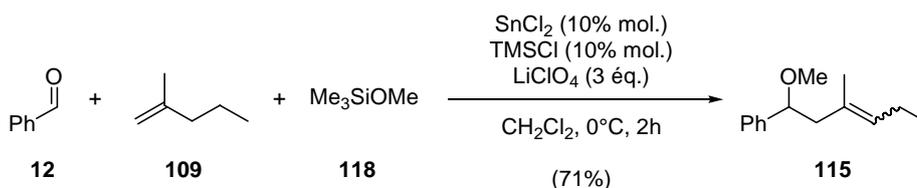


Schéma 48

Les deux références citées préalablement constituent à notre connaissance les deux seuls exemples de réaction acétal-ène intermoléculaire directe entre un acétal d'aldéhyde ou de cétone et une oléfine. Cependant quelques réactions pouvant être assimilées à une réaction acétal-ène ont aussi été reportées. Mikami a décrit par exemple une réaction de type acétal-ène particulière puisque le partenaire ène est généré lors de la formation de l'ion oxonium en présence d'un triflate silylé (Schéma 49). L'adduit ène **120** est ensuite obtenu sous forme d'aldéhyde.<sup>91</sup>

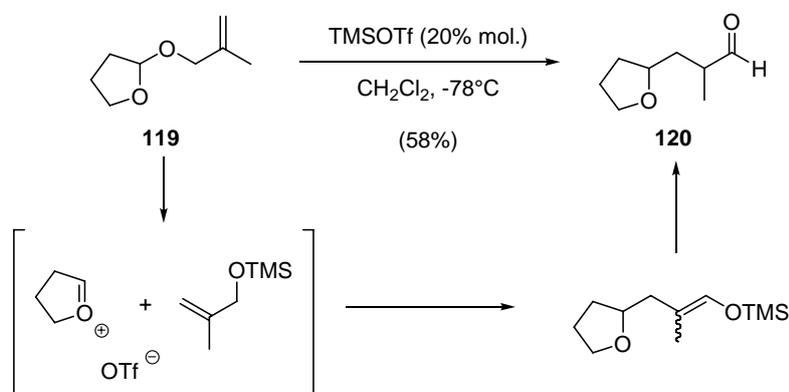


Schéma 49

Un autre exemple assimilable à une réaction acétal-ène a été décrit par H. Yamamoto. Il s'agit de la réaction d'un alcène trisubstitué avec un acétal présent sous la forme d'un complexe (R)-BINOL-(SEM)<sub>2</sub>•SnCl<sub>4</sub> (**121**, Figure 9).<sup>92</sup> Le rendement de la réaction est excellent mais on obtient un mélange d'adduit ène **123** et du composé chloré **124**. Une élimination en milieu basique à chaud donne **123** avec un très bon rendement (Schéma 50).

91. Mikami, K.; Kishino, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3705.

92. (a) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2000**, 1245. (b) Nakamura, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5124.

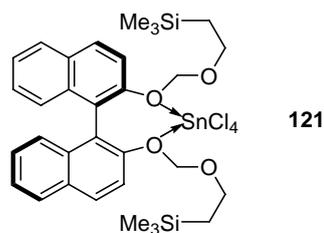


Figure 9

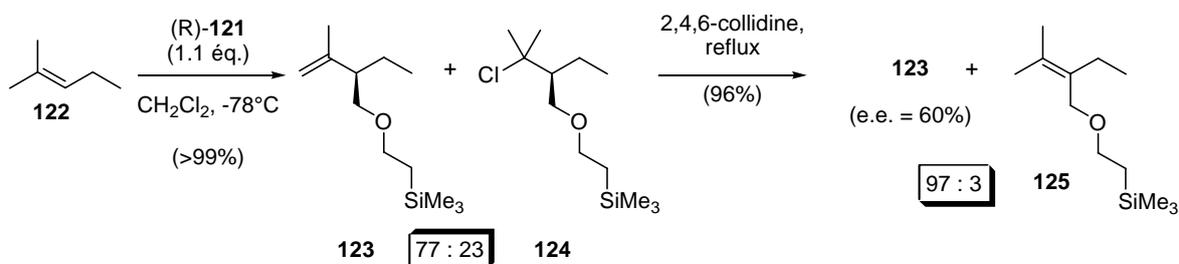


Schéma 50

### II.3.5. Conclusions

Largement utilisés en réactions ène intramoléculaires, notamment pour la construction de tétrahydropyranes polysubstitués, les acétals ont fait l'objet d'un nombre restreint d'études en tant qu'énophiles pour les réactions ène intermoléculaires. Les quelques exemples décrits ont toutefois montré la bonne réactivité d'acétals d'aldéhydes en présence de plusieurs systèmes catalytiques. Cependant les méthodes employées pour catalyser ces réactions nécessitent l'emploi de composés toxiques ( $\text{SnCl}_2$ ) ou dangereux ( $\text{LiClO}_4$ ). Dans le cadre de ce travail, nous avons été amenés à rechercher de nouveaux catalyseurs moins toxiques, peu coûteux et permettant de réaliser ces réactions dans des conditions les plus douces possibles.



## Chapitre III. Réaction ène des acétals : résultats

### III.1. Introduction

Nous avons voulu trouver un nouveau système catalytique permettant d'effectuer des réactions acétal-ène dans les conditions les plus douces possibles avec des catalyseurs susceptibles d'être utilisés dans un procédé industriel. Nous avons tout d'abord effectué un vaste criblage de catalyseurs sur une réaction modèle afin de sélectionner un ou plusieurs catalyseurs. Nous avons ensuite optimisé les conditions d'utilisation des dérivés retenus avant d'en étudier le champ d'application.

### III.2. Synthèse des acétals

#### III.2.1. Acétals acycliques

Les diméthyl et diéthyl (a)cétals ont été synthétisés par réaction du dérivé carbonyle avec l'orthoformate correspondant en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique<sup>93</sup> ou d'acide chlorhydrique concentré<sup>94</sup> (Tableau 9).

Tableau 9. Synthèse des (a)cétals acycliques.

$$R^1-C(=O)-R^2 \longrightarrow R^1-C(O-R^3)(R^2)-O-R^3$$

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Méthode <sup>(a)</sup>	Produit	Rdt (%) <sup>(b)</sup>
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	A	<b>107</b>	96
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	<b>126</b>	92
3	Ph	H	CH <sub>3</sub>	A	<b>108</b>	74
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	A	<b>127</b>	93
5	4-NO <sub>2</sub> Ph	H	CH <sub>3</sub>	C	<b>128</b>	77
6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	A	<b>129</b>	88
7	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	<b>130</b>	82

(a) A : RCHO (1 éq.), HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1,5 éq.), APTS (0,002 éq.), 15h, TA.

B : RCHO (1 éq.), HC(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1,5 éq.), APTS (0,002 éq.), 15h, TA.

C : RCHO (1 éq.), HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1,5 éq.), CH<sub>3</sub>OH (1 éq.), HCl conc., 15h, TA.

(b) Produit isolé

93. Wenkert, E.; Goodwin, T. E. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 409.

94. Rose, P. D. R.; Williams, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1589.

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

La synthèse du diméthylacétal de la méthylvinylcétone a posé plus de problèmes. Avec l'orthoformate de méthyle en présence d'acide *para*-toluènesulfonique on observe la formation de 1,3,3-triméthoxybutane **132** (Schéma 51).

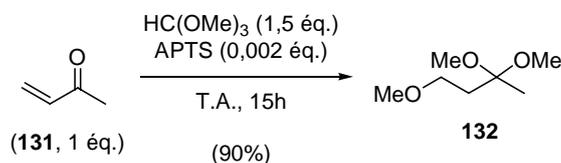


Schéma 51

Nous avons alors suivi le protocole décrit dans la littérature pour l'élimination thermique de méthanol à 150°C en présence d'une quantité catalytique de NaHSO<sub>4</sub> (Schéma 52).<sup>95</sup> Le rendement de cette réaction est faible car le produit formé majoritairement est le 2-méthoxybutadiène **134** qui peut cependant être facilement retransformé en 1,3,3-triméthoxybutane par addition de méthanol catalysée par une trace d'acide.

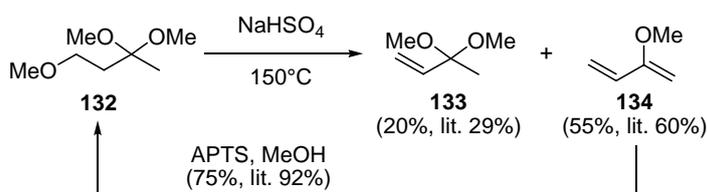


Schéma 52

#### III.2.2. Acétals cycliques

Les dioxolanes **137**, **140**, **141** et **142** ont été obtenus par réaction classique avec le glycol correspondant en milieu légèrement acide, au reflux du toluène et en éliminant l'eau formée grâce à un montage de Dean-Stark (Schéma 53).<sup>96</sup>

95. Norris, R. O.; Verbank, J. J.; Hennion, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1159.

96. Daignault, R. A.; Eliel, E. L. *Org. Synth., Collect. Vol. V* **1973**, 303.

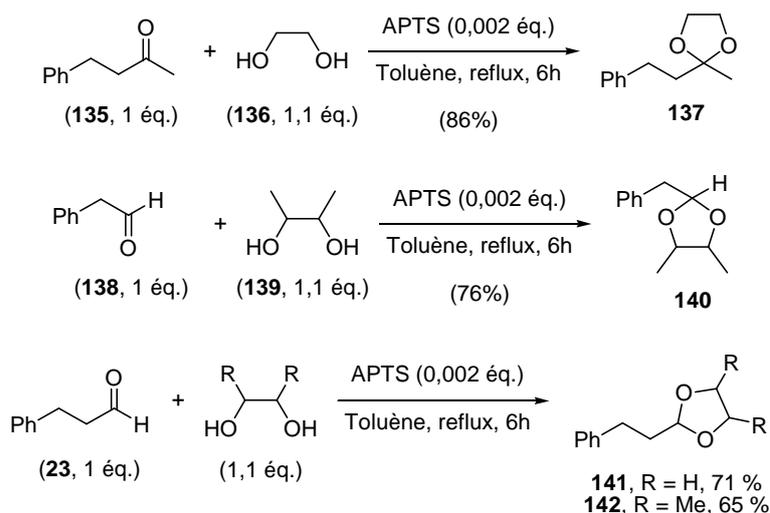


Schéma 53

### III.3. Recherche et optimisation d'un nouveau système catalytique pour la réaction ène des acétals

#### III.3.1. Introduction

La première étape de l'étude consistait en un criblage de catalyseurs. Nous avons testé sur une réaction acétal-ène modèle un grand nombre de catalyseurs connus pour activer les dérivés carbonylés. Ces essais ont été effectués sans purifier les produits et les rendements ont été évalués par RMN du proton. Ensuite, les meilleurs essais ont été répétés afin d'isoler les produits de réaction et de déterminer les rendements avec précision.

La première partie de ces travaux, c'est à dire l'analyse de l'activité catalytique des composés sans purification des produits, avait été réalisée en partie par le Dr E. Tam.

#### III.3.2. Criblage d'acides de Lewis : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde sur le 2-méthylhept-1-ène

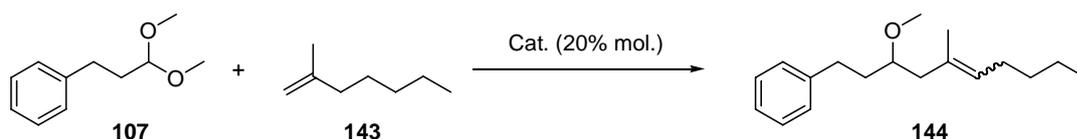
Pour le criblage de catalyseurs, nous avons choisi la réaction modèle du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène **107** avec le 2-méthylhept-1-ène **143**. Dans le cadre du criblage, nous nous sommes seulement intéressés aux adduits ène dont la double liaison est située sur la chaîne alkyle, sans chercher à séparer les isomères *cis* et *trans*. Cette séparation ainsi que l'évaluation des ratios entre les différents isomères sera discutée plus loin.

Les premières réactions ont été effectuées dans le dichlorométhane ou le n-heptane à température ambiante, pendant une nuit en présence de 0,2 équivalent de catalyseur. Les réactifs ont été utilisés en proportions stœchiométriques et leur concentration a été établie à 0,2M (Tableau 10).

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

En supplément aux acides de Lewis classiques, des complexes de métaux terre-rare ont aussi été testés. Ces composés, notamment sous forme triflate, ont été utilisés depuis une quinzaine d'années comme acides de Lewis dans de nombreuses réactions.<sup>97</sup> La dénomination de triflates de métaux terre rare regroupe principalement les triflates de lanthanides (La, Sm, Eu, Yb, ...) ainsi que les triflates de scandium et d'yttrium. D'une manière générale, les triflates de scandium ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ) et d'ytterbium ( $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ) présentent l'acidité de Lewis la plus élevée et la plus grande réactivité. D'autre part, les complexes de métaux terre-rare présentent l'avantage de pouvoir être utilisés en milieu aqueux, mais aussi de pouvoir être recyclés en fin de réaction et réutilisés sans perte d'activité. Ces caractéristiques ont fortement contribué à l'essor récent de ces acides de Lewis doux pour l'environnement. Nous avons donc voulu tester plusieurs dérivés de métaux terre-rare, sous forme triflate ou chlorure, dans la réaction ène du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène **107** avec le 2-méthylhept-1-ène **143**.

**Tableau 10.** Réaction ène du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène (**107**) avec le 2-méthylhept-1-ène (**143**).



Entrée	Catalyseur <sup>(a)</sup>	Rdt (%) <sup>(b)</sup>
1	$\text{FeCl}_3$	93
2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	50
3	$\text{SnCl}_2$	90
4	$\text{ZnBr}_2$	27
5	TMSI	48
6	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	0
7	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$	0
8	$\text{Bi}(\text{OTs})_3$	0
9	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	0
10	$\text{PdCl}_2$	0
11	$\text{Ni}_2\text{Cl}$	0
12	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	0

(a) 20% mol.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , T.A., 15h  
 (b) Produit isolé (endo *cis* et *trans*)  
 (c) Heptane, T.A., 15h  
 (d) Heptane, 100°C, 15h

Entrée	Catalyseur <sup>(a)</sup>	Rdt (%) <sup>(b)</sup>
13	$\text{ZnCl}_2$	0
14	$\text{ZnCl}_2^{(c)}$	50
15	$\text{ZnCl}_2^{(d)}$	70
16	$\text{MgCl}_2$	0
17	$\text{MgCl}_2^{(c)}$	0
18	$\text{MgCl}_2^{(d)}$	0
19	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	70
20	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	65
21	$\text{Y}(\text{OTf})_3$	0
22	$\text{Eu}(\text{OTf})_3$	0
23	$\text{Sm}(\text{OTf})_3$	0
24	$\text{In}(\text{OTf})_3$	0
25	$\text{InCl}_3$	0
26	$\text{SbCl}_3$	0

(a) 20% mol.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , T.A., 15h  
 (b) Produit isolé (endo *cis* et *trans*)  
 (c) Heptane, T.A., 15h  
 (d) Heptane, 100°C, 15h

97. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* 2002, 102, 2227.

## CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

Certains résultats sont surprenants. Ainsi les complexes de titane  $Ti(O^iPr)_4$  et  $Ti(O^iPr)_2Cl_2$  (entrées 6 et 7), utilisés fréquemment en réaction carbonyle-ène,<sup>18</sup> ne permettent pas de réaliser la réaction acétal-ène. Il en est de même pour les triflates de cuivre (II) et de zinc (II) (entrées 10 et 12). Parmi les acides de Lewis halogénés testés, quatre seulement ont permis de catalyser la réaction modèle, avec plus ou moins d'efficacité. Le bromure de zinc (II) et l'iodure de triméthylsilyle ont donné des rendements modérés (entrées 4 et 5), alors que le chlorure d'étain (II) et le chlorure de fer (III) ont permis d'obtenir le produit de la réaction avec des rendements supérieurs à 90% (entrées 1 et 3). La forme hexahydratée de cet acide de Lewis catalyse également la réaction mais avec un rendement modéré (entrée 2).

La réaction modèle en présence de chlorure de zinc (II) ou de chlorure de magnésium (II) a été réalisée dans le dichlorométhane mais aussi dans un solvant moins polaire, l'heptane. Cette modification a permis de réaliser la réaction ène avec un rendement de 50% dans le cas du chlorure de zinc (II) (entrée 14). Lorsque cette même réaction est réalisée à 100°C, le rendement augmente à 70% (entrée 15). Toutefois, cette amélioration ne s'applique pas au chlorure de magnésium (II), qui est probablement un acide de Lewis trop faible (entrées 17 et 18).

Parmi les triflates testés, ceux de scandium (III) et d'ytterbium (III) ont permis de catalyser la réaction avec de bons rendements (entrées 19 et 20).

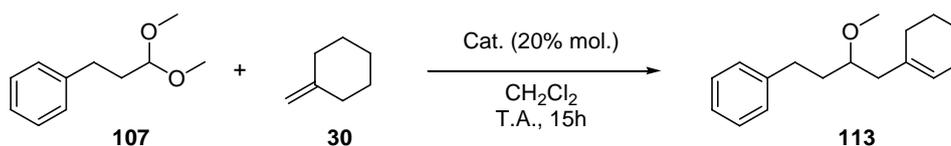
### *III.3.3. Réaction du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde avec le méthylèncyclohexane*

#### III.3.3.1. Essai des catalyseurs retenus lors du criblage

Nous avons également testé les principaux catalyseurs ainsi que chaque composant du système catalytique décrit par Mukaiyama dans la réaction du même acétal **107** avec un autre alcène, le méthylèncyclohexane **30**. Cette réaction avait été décrite par Mukaiyama en 1989.<sup>18</sup> Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

**Tableau 11.** Réaction ène du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène (**107**) avec le méthylène-cyclohexane (**30**).

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS



Entrée	Catalyseur	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	FeCl <sub>3</sub>	98
2	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	50
3	ZnBr <sub>2</sub>	15
4	Sc(OTf) <sub>3</sub>	83
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	75
6	Y(OTf) <sub>3</sub>	55
7	Eu(OTf) <sub>3</sub>	30
8	Sm(OTf) <sub>3</sub>	0
9	SnCl <sub>2</sub>	90
10	TMSI	0
11	LiClO <sub>4</sub>	0

(a) Produit isolé

Le chlorure de fer (III) a de nouveau donné le meilleur résultat (entrée 1). Le dibromure de zinc conduit à un rendement peu satisfaisant (entrée 3). Par contre les triflates de scandium et de métaux de terres-rares (entrées 4 à 8) ont donné des résultats encourageants : les triflates de scandium et d'ytterbium qui étaient actifs dans la première réaction modèle catalysent aussi la réaction ène du méthylèncyclohexane (entrées 4 et 5) ; les triflates d'yttrium et d'euporium inactifs dans la première réaction catalysent également la réaction (entrée 6 et 7). Seul le triflate de samarium n'a montré aucune activité catalytique (entrée 8). Parmi les trois composés utilisés en mélange par T. Mukaiyama, seul le chlorure d'étain (II) catalyse la réaction (entrée 9). Le rendement avec le méthylèncyclohexane est nettement supérieur à celui obtenu par Mukaiyama pour son système (90% contre 62%).<sup>90</sup>

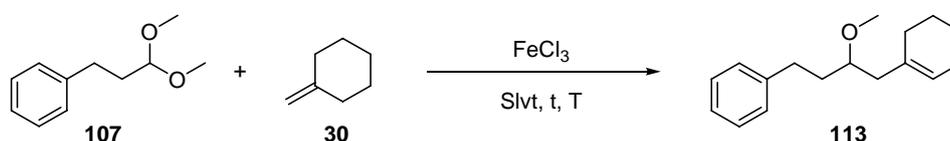
Vu son coût et son absence de toxicité, le chlorure de fer (III) a été sélectionné pour nos études ultérieures de la réaction acétal-ène.

## CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

### III.3.3.2. Optimisation de la réaction acétal-ène catalysée par FeCl<sub>3</sub>

Au cours du criblage, les catalyseurs avaient été utilisés à hauteur de 20% molaires. Le passage à 10 puis 5% molaires de chlorure ferrique permet toujours d'accéder au produit avec un bon rendement (Tableau 12, entrées 2 et 3). Le passage à 1% de catalyseur entraîne une nette diminution des rendements (entrée 4). Avec 10% de catalyseur les rendements sont moins bons si l'on arrête la réaction après 1, 3 ou 8 heures (entrées 5 à 7). Une augmentation de la température ne modifie pas significativement les rendements (entrées 8 à 11). Les conditions optimales semblent être 0,2 à 0,05 équivalent de chlorure ferrique à température ambiante pendant une nuit.

**Tableau 12.** Optimisation de la réaction ène du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène (107) avec le méthylèncyclohexane (30) catalysée par FeCl<sub>3</sub>.



Entrée	FeCl <sub>3</sub> (% mol.)	t (h)	T, solvant	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	20	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98
2	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97
3	5	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95
4	1	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	54
5	10	8	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75
6	10	3	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55
7	10	1	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30
8	10	15	80°C, DCE	82
9	10	8	80°C, DCE	80
10	10	3	80°C, DCE	50
11	10	1	80°C, DCE	45

(a) D'après la RMN <sup>1</sup>H

## III.4. Généralisation

### III.4.1. Acétals et cétales

Nous avons réalisé les réactions ène entre le méthylèncyclohexane et plusieurs acétals d'aldéhydes et de cétones, en présence de 0,05 équivalent de chlorure de fer (III) (Tableau 13).

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

**Tableau 13.** Réactions ène d'acétals d'aldéhydes avec le méthylèncyclohexane (30) en présence de chlorure de fer (III).

Entrée	Acétal	Produit	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1			95
2			90
3			0
4			66
5			67
6			89
7			92
8			38 (40) <sup>(b)</sup>
9			42
10			0

(a) Produit isolé

(b) Rendement lorsque la réaction est réalisée dans le dichloroéthane, 8h à 80°C

Les premiers tests ont été effectués avec plusieurs acétals du 3-phénylpropionaldéhyde, et ils ont montré que les acétals méthoxy- et éthoxylé (entrées 1 et 2) donnent des rendements comparables.

Les diméthylacétals d'aldéhydes aromatiques (entrées 4 et 5) ou aliphatiques (entrée 6) donnent de bons résultats. Les rendements légèrement plus faibles obtenus avec les acétals aromatiques 108 et 128 peuvent être expliqués en se référant au mécanisme de la réaction (Schéma 54). En effet le cation oxonium 155 est stabilisé par la présence du cycle aromatique, ce qui a probablement pour conséquence de ralentir l'addition de l'alcène.

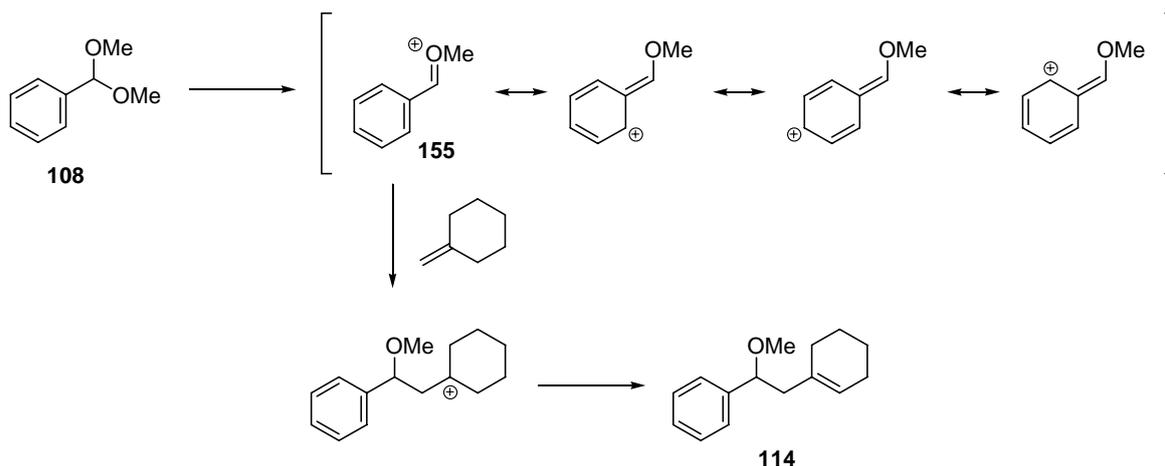


Schéma 54

L'acétal hémicyclique **146** réagit très efficacement avec le méthylène-cyclohexane et conduit à l'adduit **151** avec un rendement de 92 % (entrée 7).

Les acétals de cétones sont moins réactifs que les acétals d'aldéhydes. Nous avons réalisé les réactions ène du diméthyl- et du diéthylcétal de la 4-phénylbutan-2-one (respectivement **129** et **130**) avec le méthylène-cyclohexane. Les résultats ont été nettement inférieurs à ceux obtenus précédemment, y compris dans des conditions forcées (entrées 8 et 9).

Enfin, les acétals et cétals cycliques **145** et **137** ne réagissent pas dans les conditions testées (entrée 3 et 10).

Nous avons ensuite testé cette réaction avec des acétals d'aldéhydes et de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturés. L'addition 1,4 de l'alcène sur l'acétal conjugué est en effet l'une des réactions clés de notre première voie d'accès à la phytone. Nous avons tout d'abord étudié la réaction du diméthylacétal de l'acroléine **156** avec le méthylène-cyclohexane (Schéma 55).

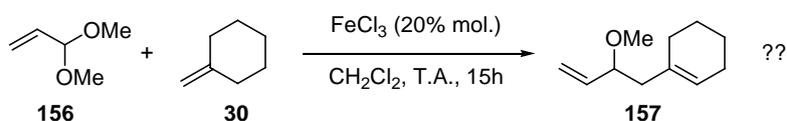


Schéma 55

Le spectre de RMN du proton révèle des signaux suggérant la présence du composé d'addition 1,2 (notamment des signaux pouvant correspondre aux protons éthyléniques), mais aucun produit n'a pu être isolé lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice. Afin de défavoriser l'addition 1,2 au profit de la réaction en 1,4, nous avons effectué la réaction avec un acétal cyclique, le 2-méthyl-2-vinyl-1,3-dioxolane **158** (Schéma 56). Dans ce cas, aucune réaction ène n'est observée et les réactifs sont récupérés.

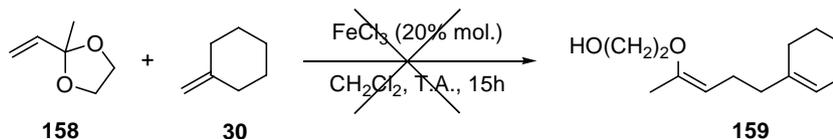
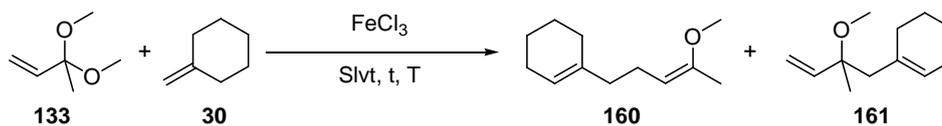


Schéma 56

Malgré ces premiers résultats peu encourageants, nous avons étudié la réaction ène du méthylèncyclohexane avec le diméthylcétal de la méthylvinylcétone **133** (voir chapitre 1). On n'isole aucun adduit (1,4 ou 1,2) (Tableau 14). A température ambiante, quelle que soit la quantité de catalyseur employée (5, 10 ou 20% molaire), les réactifs sont récupérés après une nuit de réaction. Lorsque le mélange réactionnel est porté au reflux du 1,2-dichloroéthane, une dégradation des réactifs est observée.

**Tableau 14.** Réaction ène du diméthoxyacétal de la méthylvinylcétone (**133**) avec le méthylèncyclohexane (**30**).



Entrée	FeCl <sub>3</sub> (% mol.)	t (h)	T, solvant	Observations <sup>(a)</sup>
1	20	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Réactifs de départ (~95%)
2	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Réactifs de départ (~95%)
3	5	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Réactifs de départ (~95%)
4	20	15	80°C, DCE	Réactifs de départ (~50%) + dégradation
5	10	15	80°C, DCE	Réactifs de départ (~60%) + dégradation
6	10	3	80°C, DCE	Réactifs de départ (~70%) + dégradation

(a) D'après la RMN <sup>1</sup>H

Suite à ces échecs, nous avons décidé de focaliser nos recherches sur la stratégie de synthèse [10+8] de la phytone et d'abandonner la stratégie reposant sur l'emploi itératif de l'acétal conjugué **133** en réaction ène.

### III.4.2. Alcènes

Nous avons vu dans le chapitre précédent que pour la majorité des réactions ène, les composés ène les plus réactifs sont les alcènes dont l'un des atomes de carbone est disubstitué. Nous nous sommes donc naturellement intéressés en premier lieu aux composés tri- ou 1,1-disubstitués (Tableau 15).

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

**Tableau 15.** Réaction ène des acétals diméthoxylés du 3-phénylpropionaldéhyde et du benzaldéhyde avec différents alcènes 1,1-di- ou trisubstitués.

$\text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OMe})_2 + \text{R}^1-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)-\text{R}^3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{T.A.}, 15\text{h}]{\text{FeCl}_3 (5\% \text{ mol.})} \text{Ph}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OMe})-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{R}^2)=\text{R}^3$

**107**, n = 2  
**108**, n = 0

Entrée	n	Alcène	Produit	Rdt (%) <sup>(a)</sup>	a / b <sup>(c)</sup>	(b) cis / (b) trans <sup>(c)</sup>	
1	2	<b>30</b>		<b>113</b>	95	-	-
2	2	<b>110</b>		<b>163</b>	94	-	-
3	2	<b>143</b>		<b>144a</b>	88 <sup>(b)</sup>	1 : 10	1 : 3,2
				<b>144b</b>			
4	2	<b>109</b>		<b>112a</b>	81 <sup>(b)</sup>	1 : 7	1 : 2
				<b>112b</b>			
5	2	<b>162</b>		<b>164</b>	90	-	1 : 1
6	2	<b>122</b>		<b>165</b>	0	-	-
7	0	<b>30</b>		<b>114</b>	67	-	-
8	0	<b>143</b>		<b>166a</b>	74 <sup>(b)</sup>	1 : 7	1 : 3,9
				<b>166b</b>			
9	0	<b>109</b>		<b>115a</b>	71 <sup>(b)</sup>	1 : 5,3	1 : 3
				<b>115b</b>			

(a) Produit isolé

(b) Rdt global des trois isomères

(c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Avec l'acétal diméthoxylé du 3-phénylpropionaldéhyde **107**, tous les alcènes 1,1-disubstitués ont donné de bons résultats (entrées 1 à 5), alors que le composé trisubstitué ne réagit pas (entrée 6), y compris au reflux du 1,2-dichloroéthane. Parmi les composés disubstitués, ce sont les méthylénecycloalcanes qui conduisent aux adduits ène avec les rendements les plus élevés. Enfin les réactions avec les alcènes linéaires conduisent à des mélanges d'isomères (entrées 3 à 5, 8 et 9). Les analyses par spectroscopie RMN du proton ont permis de déterminer que l'adduit possédant la double liaison *trans* sur la chaîne alkyle est majoritaire dans chaque cas. Lors des purifications, seul

### CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

cet adduit a pu être obtenu pur, les deux autres isomères étant toujours récupérés en mélanges. C'est le cas par exemple dans la réaction du diméthylacétal du benzaldéhyde (**108**) avec le 2-méthylhept-1-ène (**143**) (Figure 10, spectre de 166 brut et Figure 11, spectre de l'adduit 166b *trans* après purification).

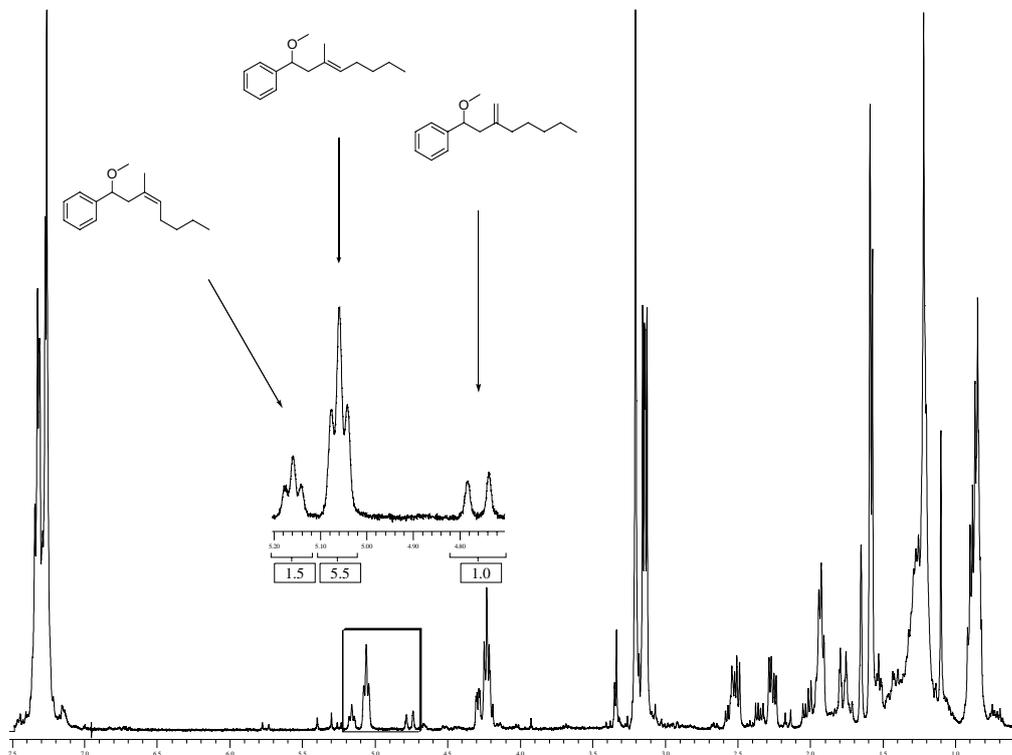


Figure 10

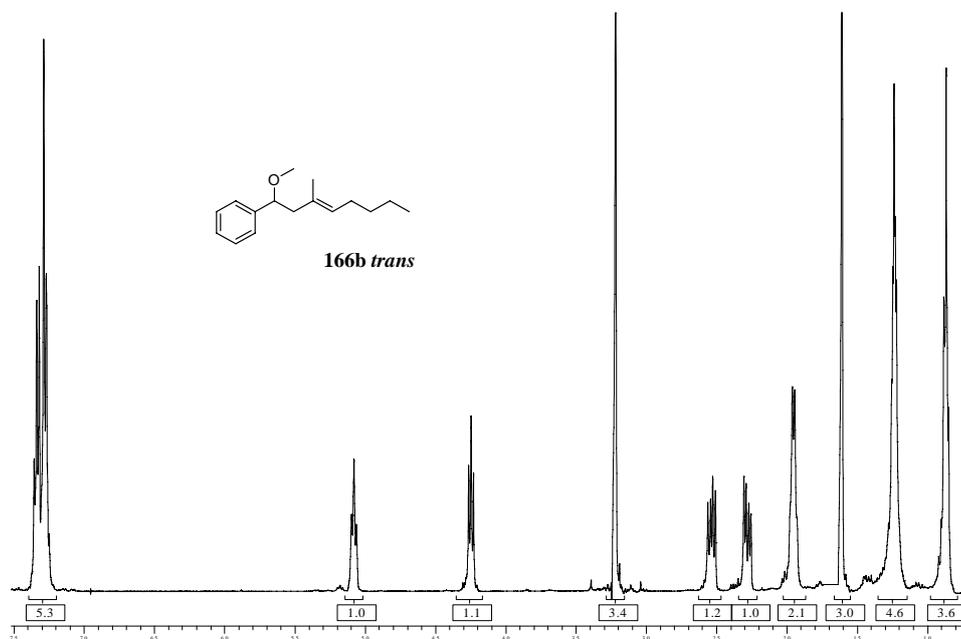


Figure 11

## CHAPITRE III. RÉACTION ÈNE DES ACÉTALS : RÉSULTATS

Nous avons également tenté de faire réagir d'autres oléfines moins réactives avec le diméthoxyacétal du 3-phénylpropionaldéhyde (**107**), toujours en présence de chlorure de fer (III) en quantité catalytique (Tableau 16).

**Tableau 16.** Réaction ène de l'acétal diméthoxylé du 3-phénylpropionaldéhyde avec différents alcènes mono-, 1,2-di- ou tétrasubstitués.

Entrée	Alcène	Conditions	Observations <sup>(a)</sup>
1		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 15h	Réactifs de départ (~95%)
2	 <b>167</b>	DCE, 80°C, 5h	Réactifs de départ (~75%) + dégradation
3		DCE, 80°C, 15h	Réactifs de départ (~60%) + dégradation
-----			
4		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 15h	Réactifs de départ (~95%)
5	 <b>168</b>	DCE, 80°C, 5h	Réactifs de départ (~75%) + dégradation
6		DCE, 80°C, 15h	Réactifs de départ (~50%) + dégradation
-----			
7		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 15h	Réactifs de départ (~95%)
8		DCE, 80°C, 5h	Réactifs de départ (~50%) + dégradation
9	 <b>169</b>	DCE, 80°C, 15h	Réactifs de départ (~30%) + dégradation

(a) D'après le suivi par CCM et l'analyse par RMN <sup>1</sup>H

A température ambiante, aucune réaction n'est observée et les réactifs sont conservés (entrées 1, 4 et 7). Lorsque l'on augmente la température, l'adduit ène n'est toujours pas obtenu et les réactifs ont tendance à se dégrader.

### III.5. Conclusions

Nous avons mis au point des conditions pratiques pour la réalisation de réactions ène d'acétals avec des oléfines. Ces réactions ont été réalisées dans des conditions très douces en présence d'une quantité catalytique de divers acides de Lewis dont le plus efficace s'est révélé être le chlorure de fer (III). Cet acide de Lewis, très peu agressif vis-à-vis de l'environnement, a permis de catalyser la réaction ène d'acétals d'aldéhydes variés avec de nombreux alcènes 1,1-disubstitués avec d'excellents rendements et une bonne sélectivité. La réaction est cependant limitée par la nature des réactifs utilisables. En effet, les cétales ainsi que les acétals cycliques n'ont montré qu'une faible réactivité dans le meilleur des cas. De même seuls les alcènes 1,1-disubstitués ont permis d'obtenir des adduits ènes. Aucune conversion n'a été observée avec les autres catégories d'alcènes utilisées.



## Chapitre IV. Réactivité des composés carbonylés et des (a)cétals correspondants vis-à-vis des oléfines

Les expériences décrites dans le chapitre précédent ont mis en évidence des différences de réactivité entre acétals et cétals, acétals linéaires et acétals cycliques. Nous avons donc voulu étudier la possibilité d'exploiter ces différences pour réaliser des réactions de manière chémosélective avec des composés contenant des fonctions carbonyles ou les (a)cétals correspondants.

### IV.1. Exemples décrits dans la littérature

#### IV.1.1. Introduction

La réactivité des dérivés carbonylés vis-à-vis des nucléophiles en l'absence d'acides de Lewis diminue dans l'ordre : aldéhydes > cétones > esters > amides. Cette échelle de réactivité s'explique par la présence de substituants électrodonneurs de plus en plus forts qui diminuent le caractère électrophile du carbone du groupe carbonyle. En absence d'acides de Lewis, les acétals dérivant d'aldéhydes ou de cétones sont inertes vis-à-vis de nucléophiles ce qui explique leur emploi en tant que groupement protecteur de ces fonctions carbonyles dans les réactions se déroulant en milieu basique ou neutre.

En présence d'un acide de Lewis, celui-ci forme avec le dérivé carbonyle un complexe qui constitue l'espèce réactive de la réaction. La vitesse de réaction avec un nucléophile dépendra alors de la constante d'équilibre de complexation et la vitesse de réaction du complexe avec le nucléophile :

$$V = K_{\text{complexation}} \cdot k_{\text{réaction}} \cdot [\text{carbonyle}] \cdot [\text{nucléophile}]$$

Dans le cas des acétals, un paramètre supplémentaire vient s'ajouter, puisque l'espèce réactive est rarement le complexe formé entre l'acétal et l'acide de Lewis, mais plutôt l'ion oxonium qui découle de la dissociation de ce complexe (Schéma 57). La vitesse globale de réaction peut alors s'écrire :

$$V = K_{\text{complexation}} \cdot K_{\text{dissociation}} \cdot k_{\text{réaction}} \cdot [\text{acétal}] \cdot [\text{nucléophile}]$$

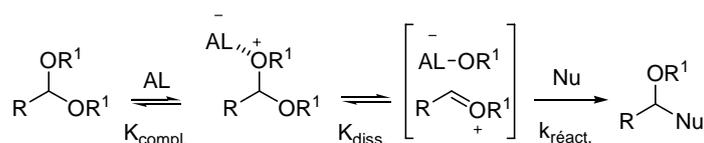


Schéma 57

Ces équations impliquent que dans le cas des réactions où les oléfines ne sont pas des nucléophiles très réactifs, c'est la dernière étape qui est déterminante de vitesse.

Il est fréquent qu'une molécule contienne plusieurs fonctions carbonyles. Nous allons nous intéresser à la possibilité de discriminer entre deux fonctions carbonyles A et B susceptibles de réagir. Les vitesses de réaction sont :

$$V_A = K_{\text{compl.}(A)} \cdot k_{\text{réact.}(A)} \cdot [A] \cdot [\text{nucléophile}]$$

$$V_B = K_{\text{compl.}(B)} \cdot k_{\text{réact.}(B)} \cdot [B] \cdot [\text{nucléophile}]$$

La chémosélectivité de ces réactions sera directement liée au rapport entre constantes de vitesse :  $(K_{\text{compl.}(A)} \cdot k_{\text{réact.}(A)}) / (K_{\text{compl.}(B)} \cdot k_{\text{réact.}(B)})$ .

### *IV.1.2. Compétition entre aldéhydes et cétones : résultats de la littérature*

Nous avons vu qu'en l'absence d'acides de Lewis, les cétones sont généralement moins réactives que les aldéhydes, en raison de la présence d'un groupement électrodonneur supplémentaire en  $\alpha$  du carbonyle et aussi de l'accroissement de l'encombrement stérique qui en résulte.

Dans le cas des réactions catalysées par des acides de Lewis, l'acidité du carbonyle influence la complexation et donc intervient dans l'expression de la vitesse. On constate que le remplacement d'un hydrogène par un groupe alkyle ou aryle en passant d'un aldéhyde à une cétone s'accompagne d'une augmentation de la basicité du groupe carbonyle (Tableau 1, entrées 1, 2 et 3).<sup>98</sup> Cependant la différence de basicité est très faible si l'on a déjà un groupe aryle dans l'aldéhyde (cas de l'acétophénone et du benzaldéhyde, entrées 3 et 4).

---

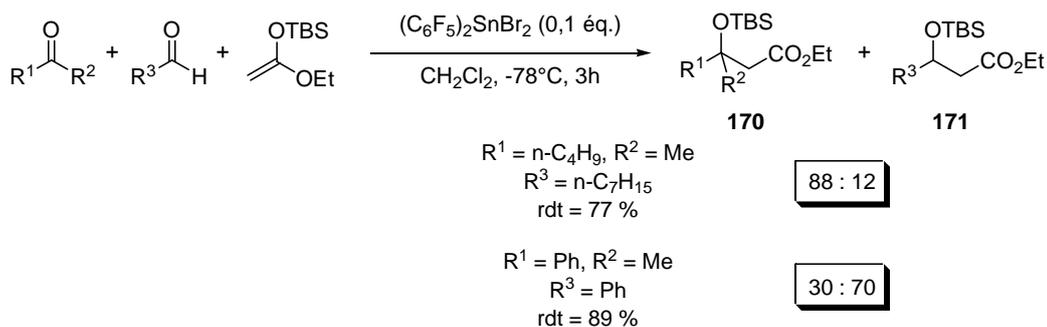
98. (a) Maria, P.-C.; Gal, J.-F. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1296. (b) Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440.

## CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

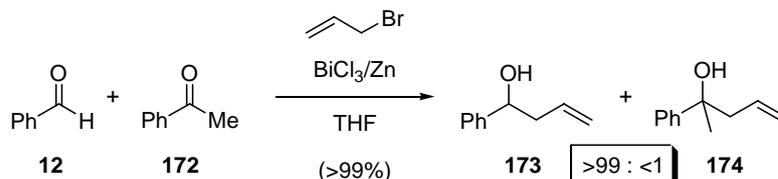
**Tableau 17.** Enthalpies de formation d'un complexe avec le trifluorure de bore dans le dichlorométhane.

Entrée	Dérivé carbonylé	$-\Delta H^0_{\text{BF}_3}$ (kJ/mol)
1	Acétaldéhyde	69,57 +/- 1,23
2	Acétone	76,03 +/- 0,21
3	Acétophénone	74,52 +/- 0,15
4	Benzaldéhyde	74,88 +/- 1,00

Le groupe de J. Otera a montré que certains dérivés de l'étain permettaient d'effectuer des réactions d'aldol sur des cétones aliphatiques en présence d'aldéhydes (Schéma 58).<sup>99</sup> Ce résultat est attribuable à la plus grande basicité de la cétone qui est mieux complexée par l'acide de Lewis. Une sélectivité inverse est observée lorsqu'on utilise des cétones portant un groupe aromatique. Les basicités de l'aldéhyde et de la cétone aromatique sont proches et les vitesses sont essentiellement contrôlées par les effets stériques.


**Schéma 58**

Des résultats similaires ont été obtenus avec  $\text{BiCl}_3$  (Schéma 59).<sup>100</sup>


**Schéma 59**

Cependant, d'autres études ont montré que certains acides de Lewis favorisent toujours la réaction des aldéhydes ( $K_{\text{compl.ald}} * k_{\text{réact.ald}} \gg K_{\text{compl.cét}} * k_{\text{réact.cét}}$ ). C'est le cas principalement des dérivés du titane ou de l'aluminium.

99. Chen, J.; Sakamoto, K.; Orita, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9739.  
 100. Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4771.

CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

Nous venons de voir la première catégorie de réactions dans lesquelles l'acide de Lewis joue le rôle d'activateur du dérivé carbonylé vis-à-vis du nucléophile. Nous allons voir à présent les deux principaux moyens de désactivation sélective de l'un des dérivés carbonylés.

Dans une première stratégie, l'acide de Lewis possède des ligands labiles plus réactifs que le nucléophile. Ainsi dans une première étape reposant sur les principes de discrimination décrits précédemment, avec un dérivé du titane tel que  $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ , une première réaction est réalisée sélectivement sur l'aldéhyde. Il s'agit de l'addition d'un ligand diéthylamine de l'acide qui mène à l'intermédiaire **179** (Schéma 60). Le nucléophile  $\text{ZnCH}_2\text{I}$  ne peut alors réagir qu'avec la cétone et **178** est formé sélectivement.<sup>101</sup> On note qu'en l'absence de  $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ , avec seulement  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , la sélectivité opposée est obtenue. Par la suite, des complexes tels que  $\text{AlMe}_2(\text{NMePh})$ <sup>102</sup> ou  $\text{TMSOTf}/\text{Me}_2\text{S}$ <sup>103</sup> ont également été utilisés.

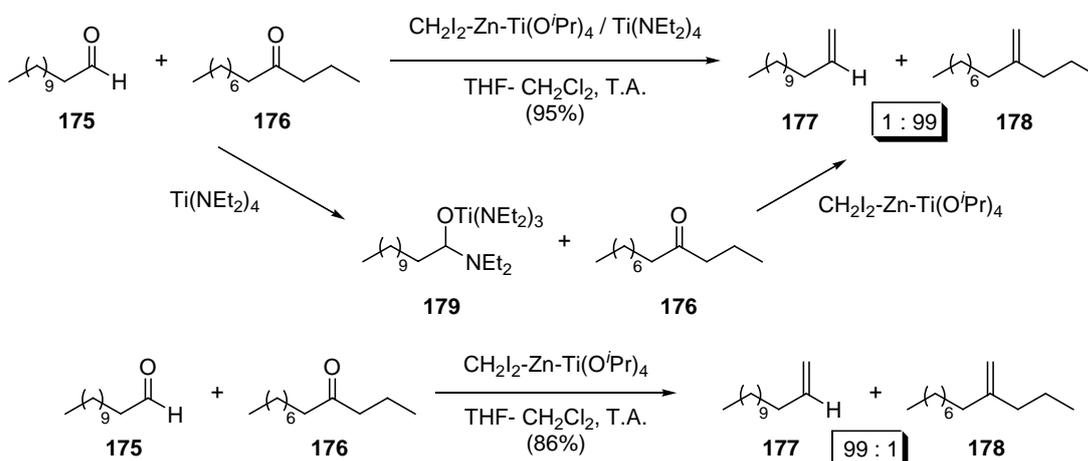


Schéma 60

Une autre stratégie décrite pour la fonctionnalisation sélective des cétones est basée sur les effets stériques. L'utilisation d'acides de Lewis très volumineux rend leur complexation avec les cétones impossible. Ces acides utilisés en quantité stoechiométrique complexent totalement l'aldéhyde et bloquent son accès. Un exemple de ce type de catalyseur est le complexe *bis*(2,6-diphénylphénoxyde) de méthylaluminium développé par K. Maruoka et H. Yamamoto (Schéma 61).<sup>104</sup>

101. (a) Reetz, M. T.; Wenderoth, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5259. (b) Reetz, M. T.; Wenderoth, B.; Peter, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 407. (c) Okazoe, T.; Hibino, J.-I.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581.
102. Maruoka, K.; Araki, A.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3101.
103. Kim, S.; Kim, Y. G.; Kim, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2565.
104. Maruoka, K.; Saito, S.; Conception, A. B.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1183.

## CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

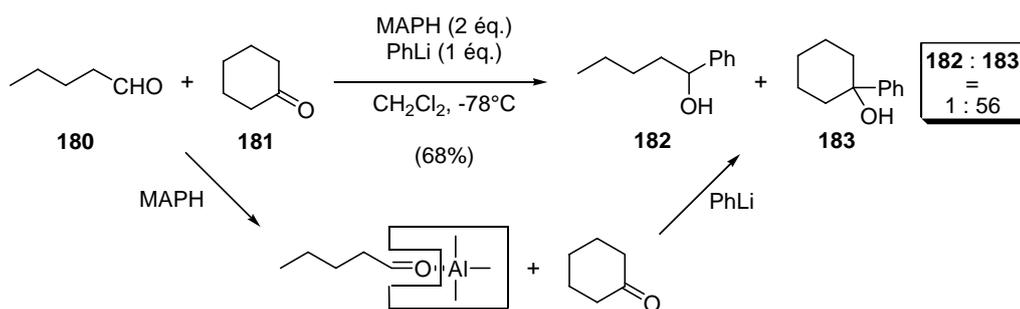


Schéma 61

## IV.1.3. Discrimination aldéhyde-aldéhyde ou cétone-cétone

La discrimination entre aldéhydes ou entre cétones repose sur les mêmes principes que la discrimination entre cétones et aldéhydes. Des méthodes d'activation ou de désactivation sélectives ont été employées avec succès.

Ainsi peut-on renverser l'ordre normal de réactivité de composés carbonylés par complexation avec un acide de Lewis (Schéma 7). En l'absence d'acide, le *p*-trifluorométhylbenzaldéhyde **185** réagit plus vite avec un allylstanane que le *p*-méthylbenzaldéhyde **184** en raison de son caractère plus électrophile (effet électronique du  $\text{CF}_3$  en para). Par contre la basicité de ce dernier est plus élevée que celle du dérivé trifluorométhylé et sa constante de complexation avec un acide de Lewis sera plus élevée. Ceci explique qu'en présence de  $\text{BF}_3$ , l'ordre de réactivité soit inversé.<sup>105</sup>

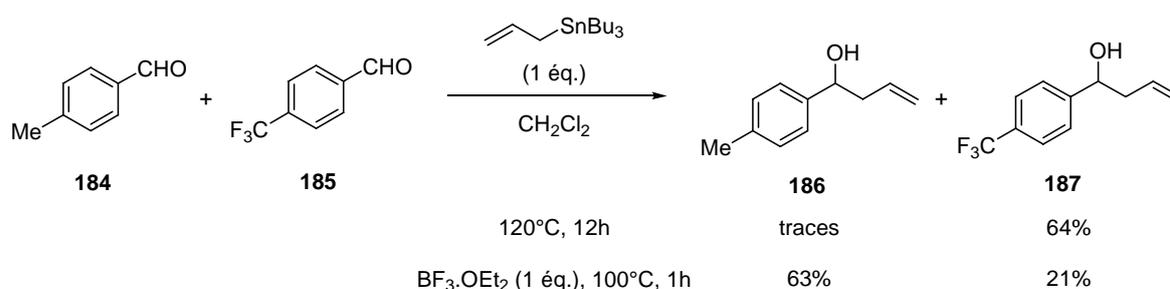


Schéma 62

Des résultats similaires ont été obtenus lors de réactions d'aldol d'acétals de cétènes silylés avec des dérivés de l'étain<sup>99</sup> ou de l'euprium<sup>106</sup> (Schéma 63).

105. Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206.

106. (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5456. (b) Hanyuda, K.; Hirai, K.; Nakai, T. *Synlett* **1997**, 31.

## CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

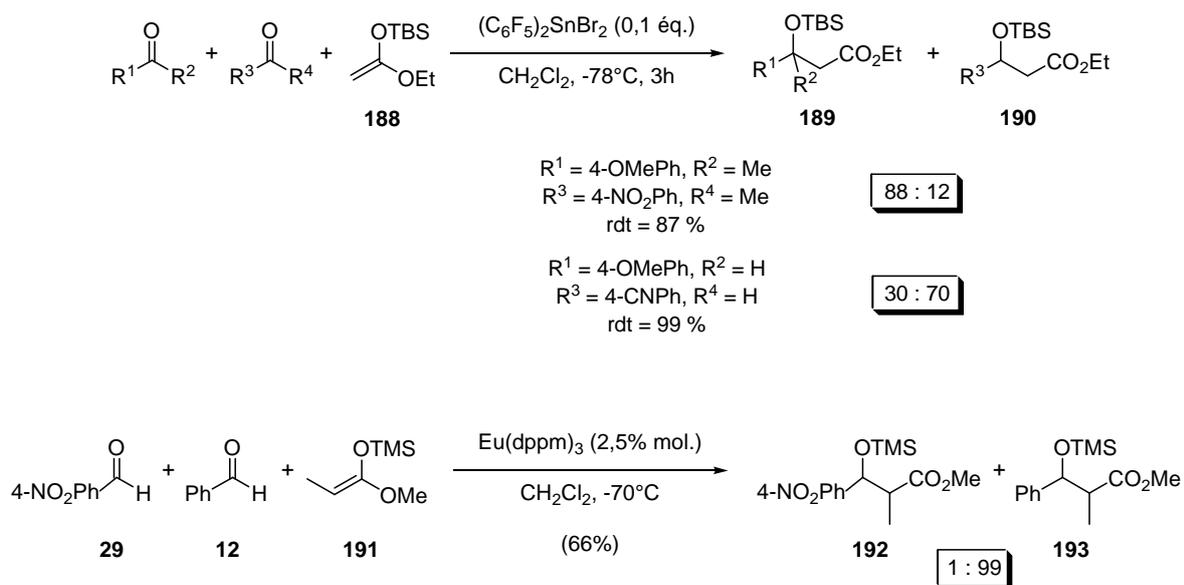


Schéma 63

Cependant avec certains acides de Lewis, en fonction du nucléophile employé, on observe des chémosélectivités non prévisibles (Schéma 64).<sup>107</sup> Cela pourrait être dû à des effets stériques.

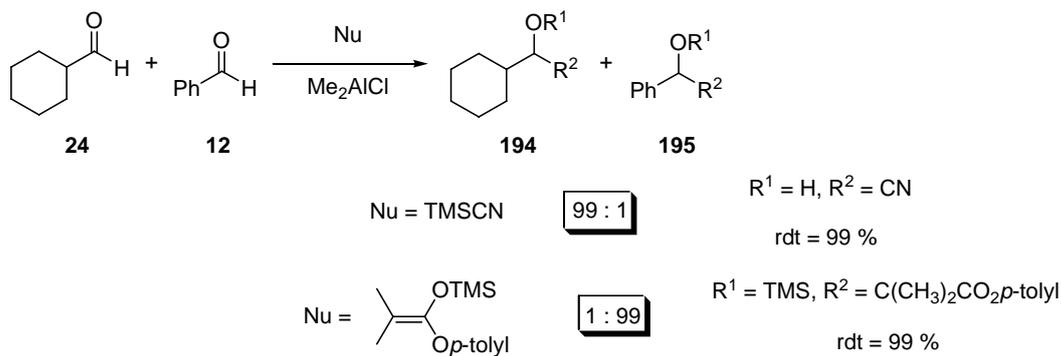


Schéma 64

107. (a) Mori, A.; Ohno, H.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1992**, 631. (c) Li, W.-D. Z.; Zhang, X. X. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3485. (d) Nagano, Y.; Orita, A.; Otera, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2183.

Les effets stériques ont été également utilisés pour différencier deux groupes carbonyles de même nature, notamment à l'aide de complexes d'aluminium volumineux tels que MAD (methylaluminium bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxyde)) ou ATPH (aluminium tris(2,6-diphenylphenoxyde)).<sup>108</sup> Ainsi l'utilisation du complexe ATPH permet de fonctionnaliser sélectivement le pentanal **180** en présence de pivalaldéhyde **196** (Schéma 65). La présence du groupement *tert*-butyle de l'aldéhyde **196** diminue les vitesses de complexation et de réaction du complexe.

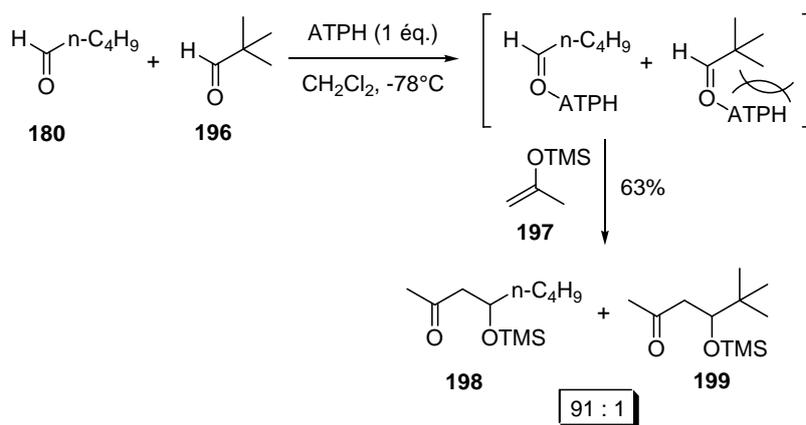


Schéma 65

#### IV.1.4. Discrimination entre acétals et composés carbonylés

##### IV.1.4.1. Introduction

L'action d'un acide de Lewis sur un acétal conduit en deux étapes réversibles à un ion oxocarbenium (Schéma 66). La facilité de formation de ce cation à partir des acétals explique en partie que ces derniers aient été largement utilisés en tant qu'électrophiles dans de nombreuses réactions catalysées par des acides.<sup>109</sup>

108. (a) Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 439. (b) Maruoka, K.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 441.  
109. Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* **1987**, 1043.

CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

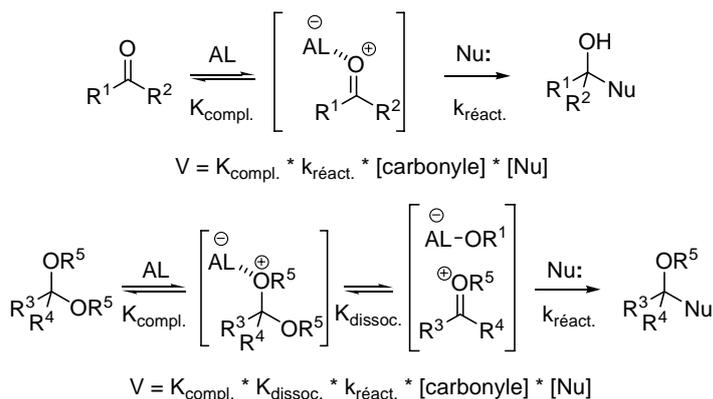


Schéma 66

Pour cette raison, les acétals ne sont utilisés comme groupements protecteurs des dérivés carbonylés qu'en milieu basique ou neutre. Le développement de réactions chémosélectives en milieu acide a permis d'étendre le domaine d'utilisation des acétals. Les différentes chémosélectivités obtenues reposent sur les mêmes principes d'activation ou de désactivation décrits dans les paragraphes précédents.

IV.1.4.2. Compétition acétal - composé carbonylé : données de la littérature

Les premiers exemples de réactivité sélective d'un acétal en présence d'une fonction carbonyle sont relatifs à des réactions d'aldol avec des éthers d'énols silylés catalysées par le triflate de triméthylsilyle.<sup>110</sup> Le cétoacétal **201** réagit par exemple uniquement par sa fonction acétal avec le triméthylsiloxycyclohexène **200** pour donner le dicétoéther **202** avec un excellent rendement (Schéma 67). Plus récemment, ce même catalyseur a été utilisé dans des liquides ioniques pour l'allylation sélective d'acétals en présence de cétones (Schéma 68).<sup>111</sup> Dans des réactions d'aldolisation avec des éthers d'énol silylés, l'utilisation de bis(triflate) de dibutylétain (Bu<sub>2</sub>Sn(OTf)<sub>2</sub>) comme catalyseur a également permis d'obtenir d'excellentes sélectivités en faveur des acétals dans des réactions Mukayama-aldol.<sup>112</sup> Avec le catalyseur mésoporeux MCM-41, on a observé une sélectivité en faveur des acétals en présence d'aldéhydes (Schéma 69).<sup>113</sup>

110. (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248. (b) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.

111. Zerth, H. M.; Leonard, N. M.; Mohan, R. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 55.

112. Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 901.

113. Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 299.

CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

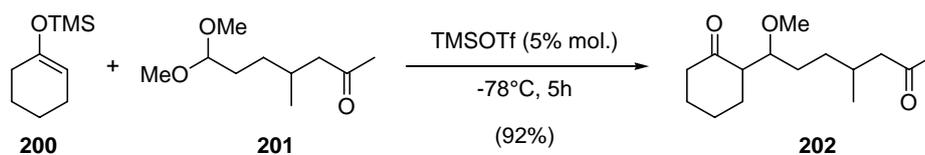


Schéma 67

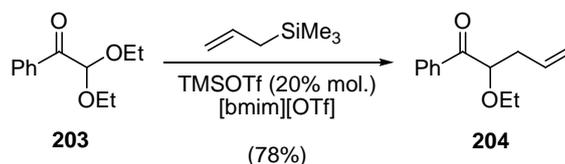


Schéma 68

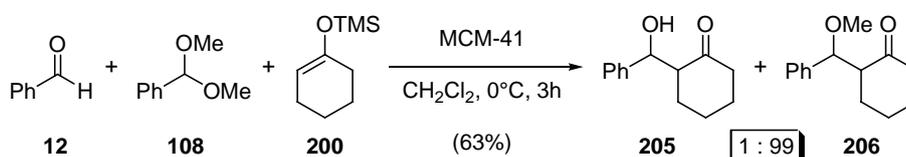


Schéma 69

Par contre, T. Mukaiyama a observé une sélectivité en faveur de l'aldéhyde en utilisant un mélange de chlorure d'indium (III) et de chlorure de trialkylsilyle comme catalyseur.<sup>114</sup> Ces résultats ont été obtenus avec des éthers d'énols silylés et des acétals de cétènes silylés, lorsque tous les groupements silylés en présence sont suffisamment volumineux (Schéma 70).

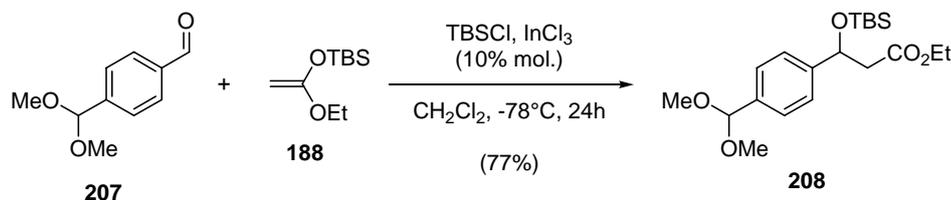


Schéma 70

Le groupe de J. Otera a également utilisé des dérivés organiques de l'étain pour la fonctionnalisation sélective des aldéhydes et des cétones en présence d'acétals.<sup>99,115</sup> Le bis(triflate) de dibutylétain (TDBE) et le perchlorate de tributylétain (PTBE) ont donné d'excellents résultats (Schéma 71).

114. Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 949.

115. (a) Otera, J.; Chen, J. *Synlett* **1996**, 321. (b) Chen, J.; Otera, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14275.

CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

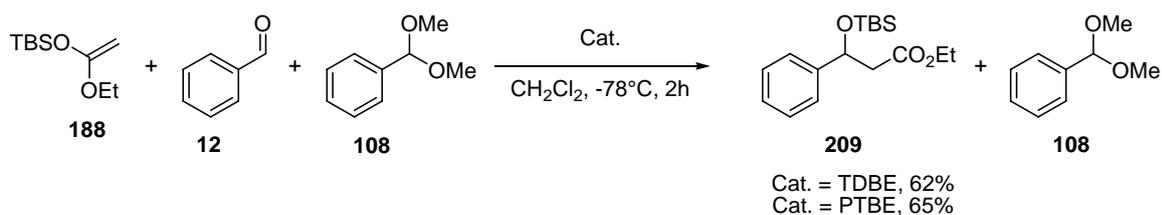


Schéma 71

Une autre méthode permettant de réaliser la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes en présence d'acétals est basée sur l'utilisation d'un complexe bidentate d'aluminium **210**. Le mode de complexation de cet acide de Lewis très volumineux entraîne l'obtention sélective du produit issu de l'aldéhyde (Schéma 72).<sup>116</sup>

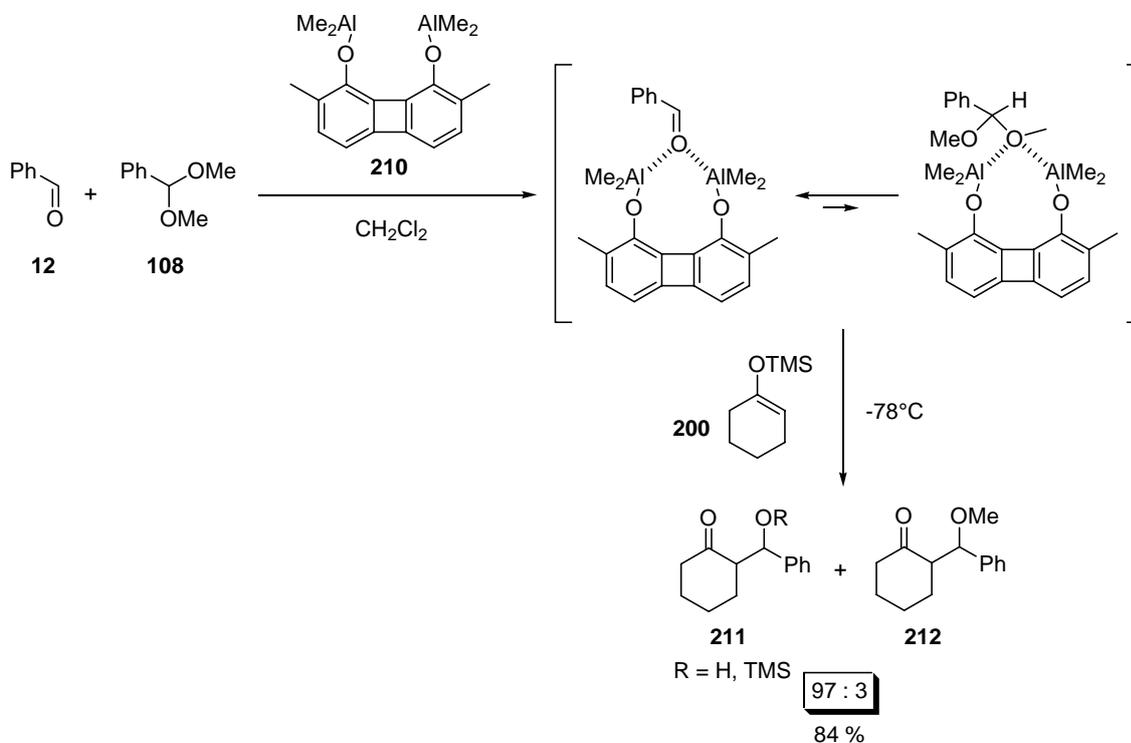
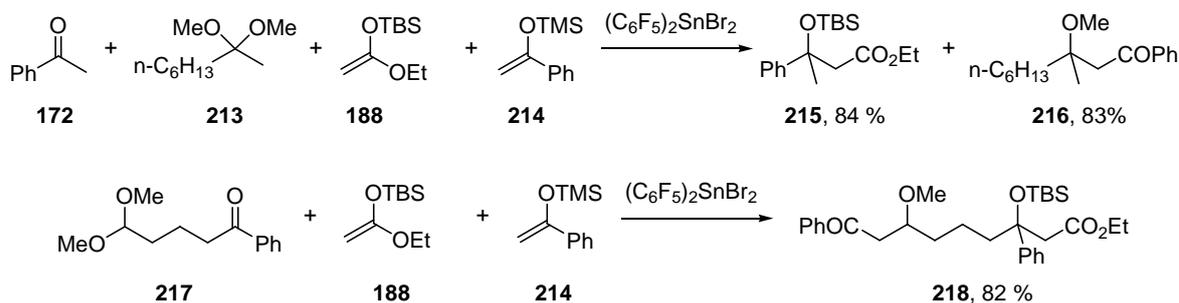


Schéma 72

116. (a) Ooi, T.; Takahashi, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7403. (b) Ooi, T.; Takahashi, M.; Yamada, M.; Tayama, E.; Omoto, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1150.

IV.1.4.4. Différenciation parallèle

Le concept de différenciation ou de reconnaissance parallèle consiste en la fonctionnalisation simultanée et chémosélective de plusieurs groupements fonctionnels de natures différentes. Cette méthode permet de fonctionnaliser deux groupements différents sans passer par les étapes de protection et déprotection. Dans les paragraphes précédents, nous avons vu que des catalyseurs organostanniques ont permis de réaliser des réactions d'aldolisation avec des chémosélectivités opposées en fonction du nucléophile employé. Partant de ce constat, le groupe de J. Otera a décrit l'utilisation du dibromure de bis-(pentafluorophényl)étain ((C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>SnBr<sub>2</sub>) pour fonctionnaliser en une seule réaction une cétone et un acétal de façon sélective.<sup>117</sup> Les réactifs sont une cétone, un acétal, un acétal de cétène silylé et un éther d'énol silylé. En présence de (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>SnBr<sub>2</sub> la cétone réagit uniquement avec l'acétal de cétène et l'acétal avec l'éther d'énol (Schéma 73). Cette reconnaissance parallèle a été effectuée à la fois avec des cétones et des acétals sur des molécules distinctes, mais aussi avec des molécules possédant les deux fonctionnalités. Dans les deux cas les rendements et les sélectivités sont bons.



IV.1.5. Discrimination entre acétals et cétales

Parmi les différents catalyseurs utilisés pour réaliser les discriminations entre acétals et dérivés carbonylés, certains ont également permis de différencier acétals et cétales dans des réactions avec des acétals de cétènes silylés, des éthers d'énols silylés ou des allylsilanes. Un exemple est décrit dans le Schéma 74.<sup>112</sup> Le TMSOTf a également permis de faire réagir des acétals acycliques en présence d'acétals cycliques.<sup>118</sup>

117. (a) Chen, J.-X.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 91. (b) Chen, J.-X.; Sakamoto, K.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8411.  
 118. Kim, S.; Do, J. Y.; Kim, S. H.; Kim, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2357.

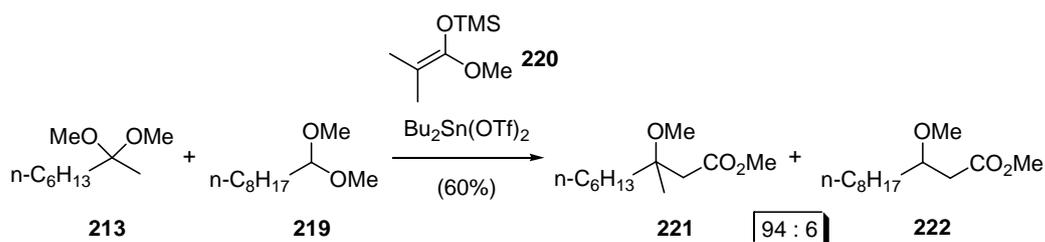


Schéma 74

## IV.2. Etude de la chémosélectivité des réactions ène : résultats

### IV.2.1. Résultats préliminaires

Au cours de ses travaux, Eric Tam avait montré qu'en présence d'une quantité catalytique de chlorure de fer (III), le méthylèncyclohexane réagissait sélectivement avec le diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde 107 en présence d'acétophénone (172) ou de benzylacétone (135) (Schéma 75).

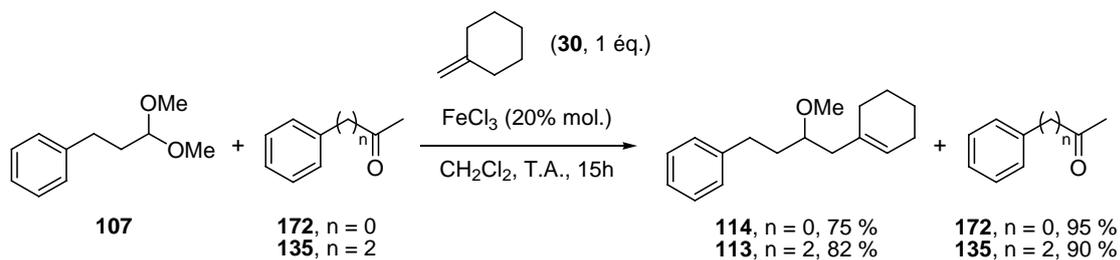


Schéma 75

A la suite de ces premiers résultats, nous avons voulu réaliser une étude plus approfondie des possibilités de discrimination entre dérivés carbonyles et acétals dans des réactions ène catalysées par  $\text{FeCl}_3$ .

## IV.2.2. Choix des réactifs

Pour réaliser les différentes réactions de discrimination, nous avons choisi un ou deux composés pour chaque type de dérivé carbonylé. Nous avons commencé par mettre chacun de ces dérivés dans les conditions développées pour la réaction ène des acétals. Sur la base des bons résultats obtenus avec les acétals d'aldéhydes, nous avons choisi la réaction avec le méthylèncyclohexane catalysée par 20% molaires de chlorure ferrique. Les réactions ont tout d'abord été réalisées à température ambiante pendant une nuit. Les résultats concernant les acétals étant déjà connus (Tableau 18), nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux réactions des aldéhydes et des cétones (Tableau 19).

**Tableau 18.** Réaction ène d'acétals d'aldéhydes et de cétones avec le méthylèncyclohexane catalysée par le chlorure de fer (III).

Entrée	Acétal	Produit	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1			95
2			94
3			66
4			0
5			0
6			38
7			42
8			0

(a) Produit isolé

## CHAPITRE IV. RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS ET DES (A)CÉTALS

### CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

**Tableau 19.** Réactions ène d'aldéhydes et de cétones avec le méthylèncyclohexane catalysées par le chlorure de fer (III).

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-R}^2 + \text{30} \xrightarrow[\text{Solv, T, t}]{\text{FeCl}_3 (20 \% \text{ mol.})} \text{R}^1\text{-C(OH)(R}^2\text{)-Cyclohexyl}$$

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solv	T	t (h)	Produit	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T.A.	15h	<b>224</b>	10
2	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	DCE	80°C	3h	<b>224</b>	25
3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	DCE	80°C	15h	<b>224</b>	20
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T.A.	15h	<b>225</b>	0
5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	DCE	80°C	3h	<b>225</b>	0
6	Ph	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T.A.	15h	<b>226</b>	0
7	Ph	CH <sub>3</sub>	DCE	80°C	3h	<b>226</b>	0

(a) Produit isolé

Dans les conditions testées, seul le 3-phénylpropionaldéhyde permet d'obtenir l'adduit ène mais le rendement est faible. Augmenter la température de réaction n'améliore que faiblement le rendement de la réaction. Les deux cétones ne réagissent pas, elles sont retrouvées en fin de réaction, à température ambiante comme à 80°C. Afin de pouvoir effectuer une comparaison valable, nous avons réalisé toutes les autres réactions ène à 80°C (Tableau 20).

# CHAPITRE IV. RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS CARBONYLÉS ET DES (A)CÉTALS

## CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

**Tableau 20.** Réaction ène d'acétals d'aldéhydes et de cétones avec le méthylène cyclohexane catalysée par le chlorure de fer (III) à 80°C.

$$\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{OR}^3)_2 + \text{30} \xrightarrow[\text{DCE, 80}^\circ\text{C, 15h}]{\text{FeCl}_3 (20\% \text{ mol.})} \text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{OR}^3)_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_{10}$$

Entrée	Acétal	107	Produit	113	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1		107		113	89
2		126		147	81
3		108		114	62
4		145		148	0
5		140		223	0
6		129		152	30
7		130		153	45
8		137		154	0

(a) Produit isolé

Ces expériences n'ont pas montré d'amélioration des résultats pour les dérivés peu ou pas réactifs à température ambiante tels que les acétals de cétones ou les acétals cycliques. D'autre part dans ces conditions, les réactions avec les acétals d'aldéhydes ont donné de moins bons rendements à cause d'une dégradation partielle des réactifs. Pour la suite de l'étude des compétitions, nous avons donc décidé de conserver les conditions développées pour la réaction des acétals d'aldéhydes à température ambiante, en augmentant simplement la quantité de catalyseur à 20% molaires.

*IV.2.3. Compétitions acétals - composés carbonylés*

Les réactions ont été réalisées dans le dichlorométhane avec des proportions équimolaires d'acétal et d'aldéhyde ou de cétone, en présence de 1,5 équivalents de méthylène cyclohexane et de 0,2 équivalent de chlorure de fer (III). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation une nuit à température ambiante. Il est ensuite filtré sur silice pour éliminer toute trace de fer puis concentré. Une première analyse par RMN du proton nous permet d'évaluer le nombre de produits formés et leur quantité. Lorsque la sélectivité est jugée satisfaisante, les mélanges sont purifiés par chromatographie éclair sur colonne de silice.

Les premiers essais ont consisté en la répétition des expériences réalisées par E. Tam. Nous reproduisons bien les résultats : en présence de benzylacétone, seul l'acétal du 3-phénylpropionaldéhyde réagit avec un bon rendement de 86% (Schéma 76). Les diméthyl- et diéthylacétals du 3-phénylpropionaldéhyde réagissent de manière comparable. Un résultat semblable est obtenu pour la compétition avec l'acétophénone, avec un rendement de 85% d'adduit ène isolé, quel que soit l'acétal employé (Schéma 77).

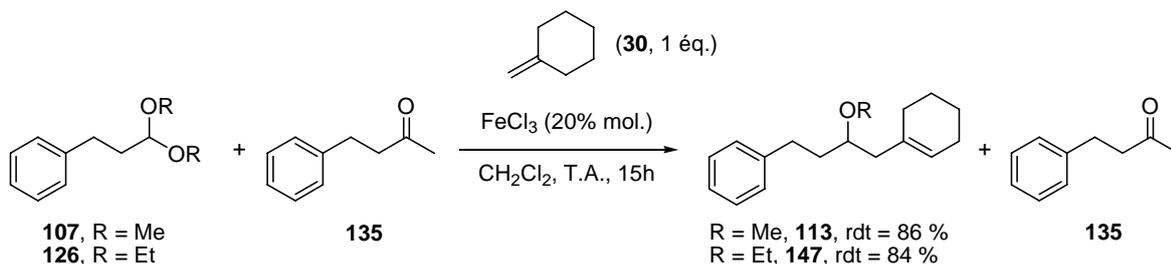


Schéma 76

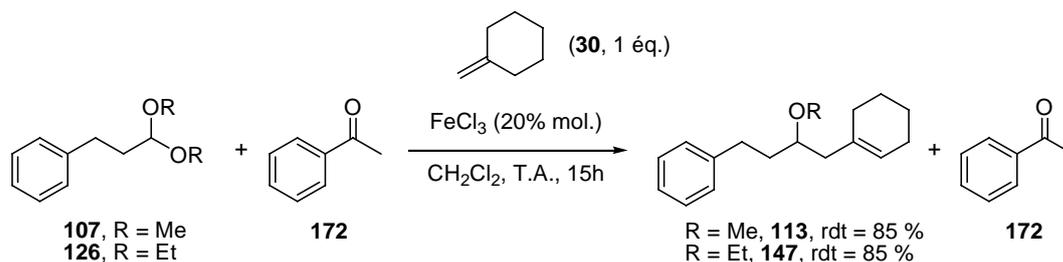


Schéma 77

Nous avons ensuite effectué la réaction de compétition entre l'acétal 107 et le benzaldéhyde. Nous avons observé la présence de six composés après réaction : les deux acétals (107 et 108), les deux aldéhydes (23 et 12) ainsi que les deux adduits des réactions acétalène (113 et 114) (107/108/23/12/113/114 = 1,4/2,2/1,3/1/1,5/1,7) (Schéma 78).

CORRESPONDANTS VIS-À-VIS DES OLÉFINES

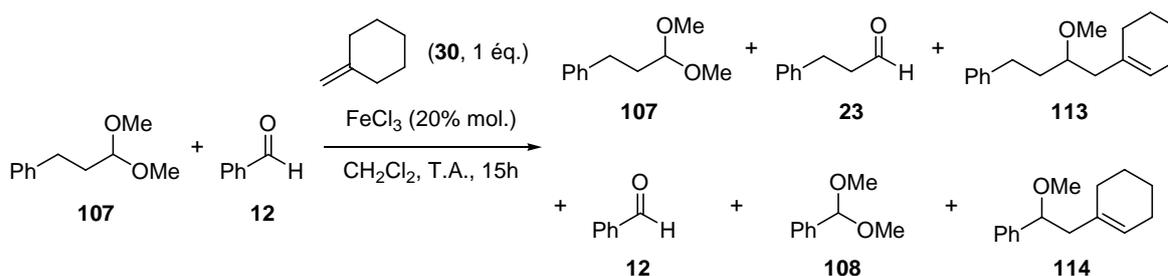


Schéma 78

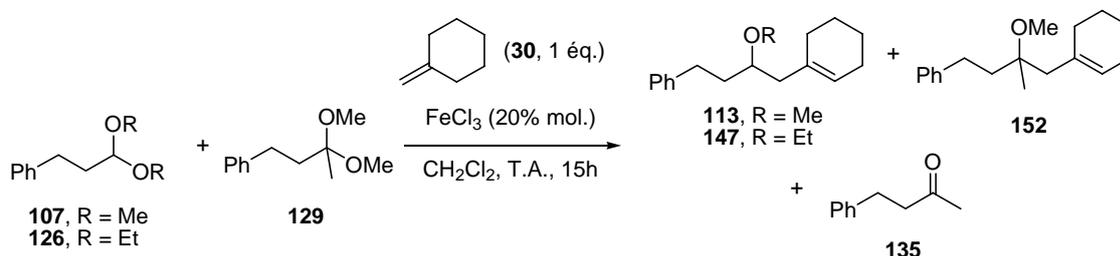
On voit donc que la réaction ène s'accompagne de réactions de transacétalisation. A la suite de ce résultat, nous avons décidé de nous concentrer sur les discriminations entre acétals.

#### IV.2.4. Compétitions acétal-(a)cétals

##### IV.2.4.1. Dialkylacétals et cétals

Nous avons une nouvelle fois utilisé les dialkylacétals du 3-phénylpropionaldéhyde et de la benzylacétone (Tableau 21). La première réaction a été réalisée avec les diméthylacétals (entrée 1). La sélectivité est moins prononcée que dans les compétitions acétals-cétones. Après 15 heures, le mélange réactionnel contient les deux acétals 107 et 129, les deux adduits ènes 113 et 152, mais également la cétone 135 (107/129/113/152/135 = 4,2/1,4/1/1,3/2,7). D'après la RMN, les deux composés majoritaires sont l'acétal 107 et la benzylacétone 135. Contrairement à ce que nous attendions, l'adduit ène provenant du cétal est présent en plus grande quantité que l'adduit ène provenant de l'acétal. Ces deux adduits ont été isolés par chromatographie éclair sur colonne de silice. Les rendements sont faibles (< 20%) et 152 est bien l'adduit ène majoritaire.

**Tableau 21.** Compétition entre acétals linéaires d'aldéhydes et de cétones dans la réaction ène avec le méthylèncyclohexane catalysée par le chlorure de fer (III).



Entrée	R	Ratio de produits <sup>(a)</sup>	Rdt 113 ou 147 (%) <sup>(b)</sup>	Rdt 152 (%) <sup>(b)</sup>
1	Me	108/129/113/152/135 = 4,2/1,4/1/1,3/2,7	15 (113)	19
2	Et	-	25 (147)	20

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé

Le remplacement de **107** par l'acétal diéthylé **126** (entrée 2) conduit à des rendements semblables.

#### IV.2.4.2. Acétals acycliques vs (a)cétals cycliques

Les acétals cycliques, qu'ils proviennent d'aldéhydes ou de cétones, n'ont pas montré de réactivité en réaction ène dans les conditions que nous avons développées. Le premier essai de discrimination à avoir été testé est la réaction avec le diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde **107** et le 2-benzyl-1,3-dioxolane **145** (Schéma 79). Cette réaction est beaucoup plus propre que les réactions de compétition réalisées avec les acétals de cétone. Le premier point important concerne la disparition totale de l'acétal linéaire. L'acétal cyclique **145** et l'adduit ène provenant de l'acétal linéaire sont nettement majoritaires. Le produit de transacétalisation **141** n'est présent qu'en faible quantité.

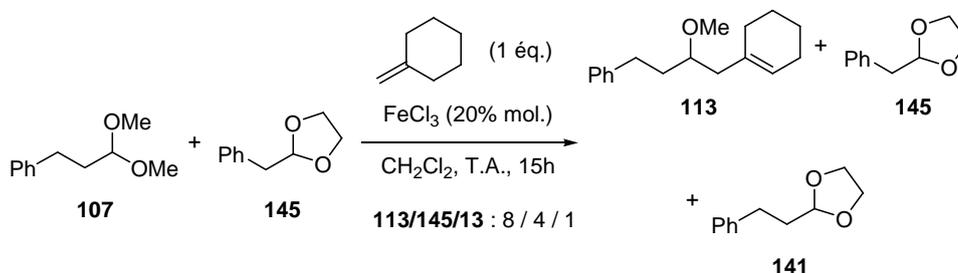
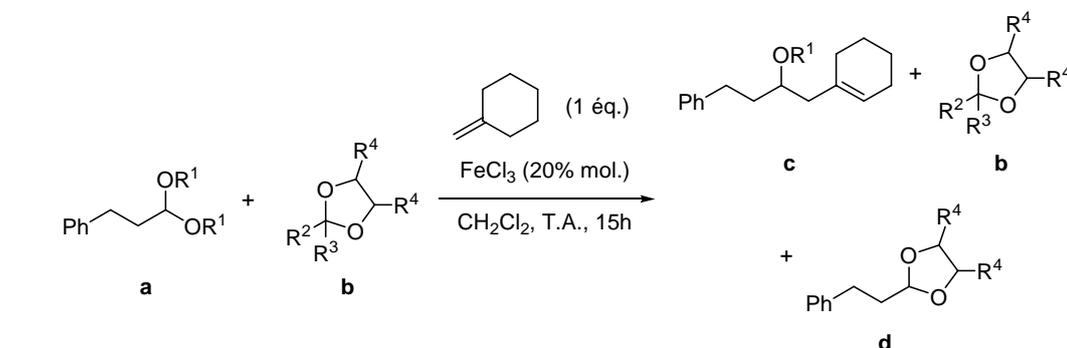


Schéma 79

Au vu de ce premier résultat, nous avons réalisé plusieurs combinaisons entre acétals linéaires et acétals cycliques d'aldéhydes et de cétones (Tableau 22).

**Tableau 22.** Compétition entre acétals linéaires et acétals cycliques dans la réaction ène avec le méthylèncyclohexane catalysée par le chlorure de fer (III).



Entrée	Acétal linéaire		Acétal cyclique			c	d	Ratio c/b/d <sup>(a)</sup>	Rdt c (%) <sup>(b)</sup>			
	R <sup>1</sup>	a	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>					b		
1	Me	107	PhCH <sub>2</sub>	H	H	145	141	8 / 4 / 1	72			
2	Me		PhCH <sub>2</sub>	H	Me	140				113	7 / 5 / 1	75
3	Me		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	H	137				141	7 / 5,5 / 1	65
4	Et	126	PhCH <sub>2</sub>	H	H	145	141	2 / 2 / 1	39			
5	Et		PhCH <sub>2</sub>	H	Me	140				147	3 / 3 / 1	48
6	Et		PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	H	137				141	6 / 15 / 1	30

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé

Afin de limiter la réaction de transacétalisation, nous avons utilisé un dioxolane 4,5-disubstitué (entrée 2), puis un acétal cyclique de cétone (entrée 3). Malheureusement les proportions entre produits ne sont pas modifiées. Le passage de l'acétal diméthoxylé à l'acétal diéthoxylé 126 n'empêche pas la transacétalisation (entrées 4 à 6).

#### IV.2.5. Conclusions

Les résultats que nous avons obtenus sont assez contrastés. Les compétitions des acétals linéaires d'aldéhydes avec des aldéhydes ou des acétals de cétones ont conduit à des mélanges complexes.

Nous avons obtenu de meilleurs résultats lors de la fonctionnalisation sélective d'acétals linéaires d'aldéhydes en présence de cétones ou d'acétals cycliques. Les compétitions avec les cétones ont donné une excellente sélectivité et de bons rendements. Une excellente chémosélectivité de la réaction ène a également été observée lors des compétitions avec les acétals cycliques, mais une transacétalisation résiduelle fait chuter les rendements.



## Chapitre V. Réaction ène des orthoesters

### V.1. Introduction

Au vu des succès rencontrés dans l'étude de la réaction acétal-ène, nous avons décidé d'examiner la réaction entre l'orthoformate de méthyle et une oléfine. Cette étude intéressait notre partenaire industriel car elle pouvait conduire à une nouvelle voie de synthèse d'un intermédiaire clé de la vitamine A (Schéma 80). La séquence comprendrait d'abord une réaction ène de l'orthoformate de méthyle sur l'isobutène. L'acétal insaturé ainsi obtenu serait ensuite époxydé pour obtenir le composé clé 228.

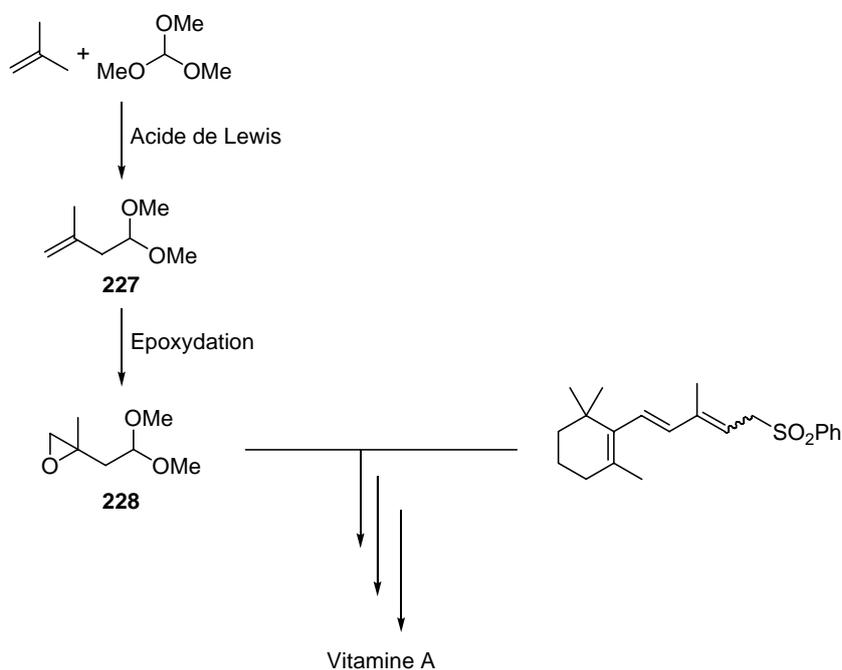


Schéma 80

## V.2. Création de liaisons C-C à partir d'orthoester

La complexation d'un acide de Lewis avec un orthoester génère un ion oxocarbenium extrêmement réactif. Les orthoesters ont ainsi été utilisés en qualité d'électrophiles dans de nombreuses réactions catalysées par les acides de Lewis.<sup>119</sup> On citera notamment des réactions d'aldolisation<sup>120</sup> ou d'allylation,<sup>121</sup> telles que la réaction de l'allylsilane **230** avec l'orthoformate de méthyle (**229**) catalysée par le chlorure de zinc (II) (Schéma 81).<sup>120</sup>

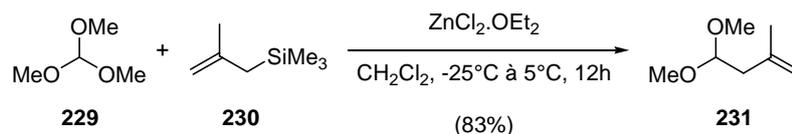
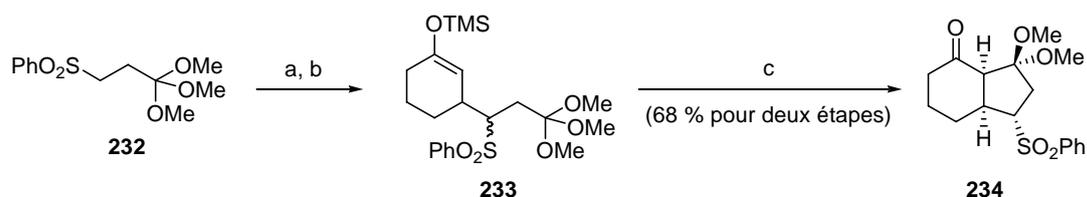


Schéma 81

Notre groupe a utilisé cette capacité des orthoesters à réagir avec des doubles liaisons activées pour la conception de nouveaux réactifs d'annulations (Schéma 82).<sup>122</sup>



a : n-BuLi, THF, HMPA (5 éq.), -78°C, 30 min. puis cyclohexénone, -78°C, 30 min.  
 b : TMSCl (3 éq.), NEt<sub>3</sub> (3 éq.), -78°C à 25°C  
 c : TMSOTf (0,1 éq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 30 min.

Schéma 82

En s'appuyant sur la méthodologie développée par Pindur utilisant le chlorure de zinc (II) pour la réaction d'orthoesters avec les éthers d'énol,<sup>123</sup> le groupe d'I. Markó a décrit l'utilisation d'orthoesters iodés pour effectuer des annulations en deux étapes à partir d'éthers d'énols silylés.<sup>124</sup> Cette méthode a été récemment appliquée avec succès à la fonctionnalisation du triméthylsilyloxyfurane **235** (Schéma 83).<sup>124c</sup>

119. Mezheritskii, V. V.; Olekhovich, E. P.; Dorofeenko, G.N. *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 392.

120. Voir par exemple : Li, L.-S.; Das, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 127.

121. Voir par exemple : Cambanis, A.; Bäuml, E.; Mayr, H. *Synthesis* **1989**, 128.

122. (a) De Lombaert, S.; Nemery, I.; Roekens, B.; Carretero, J. C.; Kimmel, T.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5099. (b) Huart, C.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1997**, *36*, 634. (c) Ding, P.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1565.

123. Akgün, E.; Pindur, U. *Synthesis* **1984**, 227.

124. (a) Markó, I. E.; Ates, A. *Synlett* **1999**, 1033. (b) De Dobbeleer, C.; Ates, A.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 3889. (c) Maulide, N.; Markó, I. E. *Chem. Commun.* **2006**, 1200.

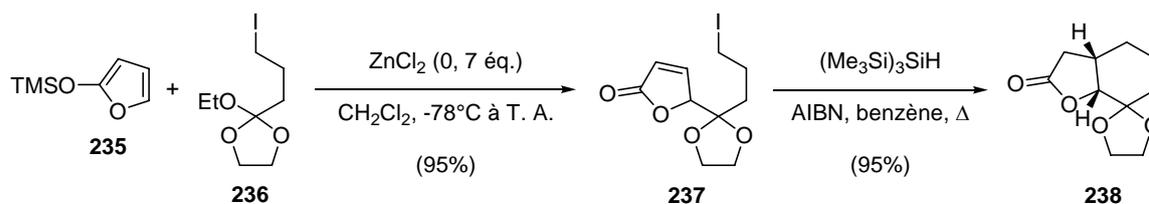


Schéma 83

L'étude de la réaction des orthoesters avec des dérivés organométalliques acétyléniques tels que des organomagnésiens ou des organozinciques est bien documentée.<sup>125</sup> L'utilisation de diiodure de zinc à haute température permet l'addition directe d'orthoesters sur des dérivés acétyléniques (Schéma 84).<sup>126,127</sup>

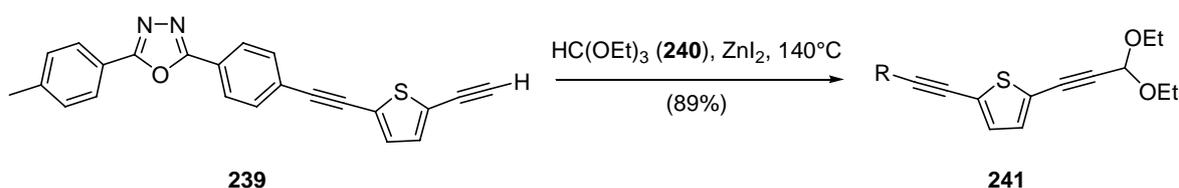


Schéma 84

Toutefois, à notre connaissance, les orthoesters n'ont jamais été employés en réaction ène.

### V.3. Etude de la réaction orthoester-ène

#### V.3.1. Réactivité de l'orthoformate de méthyle

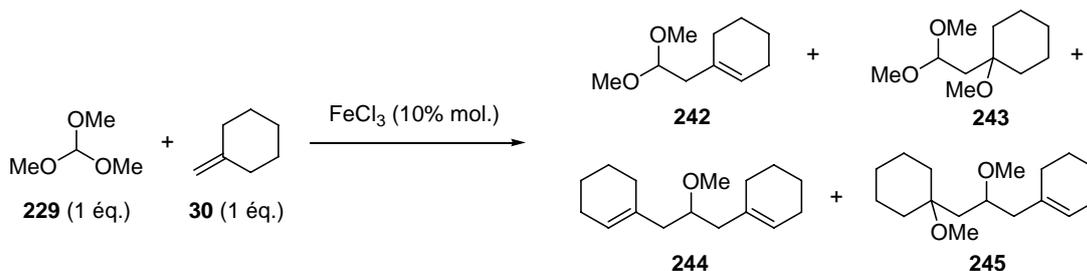
Dans une première série d'expériences, nous avons étudié la réaction de l'orthoformate de méthyle **229** avec le méthylèncyclohexane **30**. La réaction a tout d'abord été réalisée avec des quantités stoechiométriques des deux réactifs et 0,1 équivalent de chlorure ferrique dans le dichlorométhane. Après une nuit à température ambiante, l'analyse du mélange réactionnel révèle la présence des produits **244** et **245** (Schéma 85, Tableau 23, entrée 1). Ceux-ci résultent d'une seconde réaction ène de l'adduit **242** (formation de **244**) au cours de laquelle une molécule de méthanol peut s'ajouter (formation de **245**). L'éther **245** peut aussi provenir de la réaction ène de l'acétal **243**. Malheureusement, l'adduit ène **242** ou son dérivé méthoxylé **243** ne sont pas présents.

125. Poncini, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2031.

126. Howk, B. W.; Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4607.

127. (a) Kreher, D.; Batsanov, A. S.; Wang, C.; Bryce, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 858. (b) Hughes, G.; Kreher, D.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3363.

## CHAPITRE V. RÉACTION ÈNE DES ORTHOESTERS



**Tableau 23.** Réaction de l'orthoformate de méthyle avec une quantité stoechiométrique méthylène-cyclohexane en présence de 0,1 éq. de FeCl<sub>3</sub>.

Entrée	Slvt, [229] (mol.L <sup>-1</sup> )	T	t	Ratio				Produit, rdt (%) <sup>(a)</sup>
				242/243/244/245 <sup>(a)</sup>				
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	T.A.	15h	0	0	8	1	<b>244</b> , 65 <sup>(b)</sup> (70)
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	T.A.	3h	0	0	7	1	<b>244</b> , 50
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	T.A.	30 min.	0	0	8	1	<b>244</b> , 35
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	-5°C	15h	0	2	8	1	<b>244</b> , 45
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	-5°C	3h	1	2,5	6	1	<b>244</b> , 25
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	-5°C	30 min.	1	2	5	1	<b>244</b> , 20
7	Sans solvant	T.A.	15h	1	2	5	2	<b>244</b> , 35
8	Sans solvant	T.A.	3h	1	2	8	2	<b>244</b> , 30
9	Sans solvant	T.A.	30 min.	1	2	7	3	<b>244</b> , 20
10	Sans solvant	-5°C	15h	3	0	1	8	<b>245</b> , 57 <sup>(b)</sup> (60) <b>242</b> , 15 <sup>(b)</sup> (23)
11	Sans solvant	-5°C	3h	0	1	5	9	<b>245</b> , 50
12	Sans solvant	-5°C	30 min.	3	8	7	3	<b>245</b> , 12

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé, rendement déterminé par RMN entre parenthèses

Nous avons successivement tenté de diminuer le temps de réaction (entrées 2 et 3), de travailler à basse température (entrées 4 à 6) puis de réaliser chaque réaction en l'absence de solvant (entrées 7 à 12), afin d'éviter les doubles « adduits » **244** et **245**. Dans chaque cas, ces composés de diaddition ont été obtenus majoritairement. On note cependant que les produits **242** et **243** sont présents dans le mélange réactionnel, sauf à température ambiante dans le dichlorométhane.

Il nous a alors semblé évident que l'on ne pouvait s'arrêter à la première réaction ène en utilisant les réactifs en quantités stoechiométriques. Nous avons donc utilisé un excès d'orthoformate (Tableau 24).

## CHAPITRE V. RÉACTION ÈNE DES ORTHOESTERS

**Tableau 24.** Réaction d'un excès d'orthoformate de méthyle (n équivalents) en présence de méthylèncyclohexane et de 0,1 éq. de FeCl<sub>3</sub>.

Entrée	Slvt, [30] (mol.L <sup>-1</sup> )	n	Ratio		Produit, rdt (%) <sup>(a)</sup>
			242/243/244/245 <sup>(a)</sup>		
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	1	0 / 0 / 8 / 1		<b>244</b> , 65 <sup>(b)</sup> (70)
2	Sans solvant	1	1 / 2 / 5 / 2		<b>244</b> , 35
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	5	1 / 5 / 3 / 2		<b>243</b> , 30
4	Sans solvant	5	2 / 8 / 5 / 1		<b>243</b> , 40
5	Sans solvant -5°C	5	1,5 / 6 / 2 / 1		<b>243</b> , 30
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	1 / 6 / 2 / 2		<b>243</b> , 43 <sup>(b)</sup> (45)
7	Sans solvant	10	3 / 9 / 6 / 1		<b>243</b> , 40 <b>242</b> , 11 <sup>(b)</sup> (13)

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé, rendement déterminé par RMN entre parenthèses

Le passage à 5 ou 10 équivalents d'orthoester a permis d'obtenir une augmentation de la quantité d'acétals **242** et **243** (entrées 3 à 7). Cependant nous ne sommes pas parvenu à supprimer la réaction ène de ces acétals, même sans solvant à -5°C (entrée 5).

Nous avons ensuite fait varier la quantité de catalyseur (Tableau 25).

**Tableau 25.** Effet de la quantité de FeCl<sub>3</sub> sur la réaction ène de l'orthoformate de méthyle (n équivalents) avec le méthylèncyclohexane.

Entrée	FeCl <sub>3</sub> (% mol.)	Slvt, [30] (mol.L <sup>-1</sup> )	n	Ratio		Produit, rdt (%) <sup>(a)</sup>
				242/243/244/245 <sup>(a)</sup>		
1	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	1 / 6 / 2 / 2		<b>243</b> , 45
2	10	Sans solvant	1	1 / 2 / 5 / 2		<b>244</b> , 35
3	10	Sans solvant	10	3 / 9 / 6 / 1		<b>243</b> , 40
4	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	1 / 2,5 / 1 / 2		<b>243</b> , 30
5	20	Sans solvant	1	1 / 2 / 4,5 / 2		<b>244</b> , 40
6	20	Sans solvant	10	1 / 3 / 1,5 / 1,5		<b>243</b> , 40
7	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	1,5 / 5 / 3 / 1		<b>243</b> , 30
8	5	Sans solvant	1	1 / 3 / 5 / 1,5		<b>244</b> , 30
9	5	Sans solvant	10	4 / 17 / 7 / 1		<b>243</b> , 40
10	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	5 / 16 / 7 / 1		<b>243</b> , 20 <sup>(b)</sup> (20)
11	1	Sans solvant	1	1,5 / 16 / 5 / 1		<b>243</b> , 20
12	1	Sans solvant	10	1 / 4,5 / 1,5 / 0,1		<b>243</b> , 20

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé, rendement déterminé par RMN entre parenthèses

## CHAPITRE V. RÉACTION ÈNE DES ORTHOESTERS

Nous n'avons observé aucun effet significatif sur la sélectivité de la réaction. Les rendements sont semblables avec 5, 10 ou 20% molaires de chlorure ferrique, mais ils chutent lorsque l'on passe à seulement 1% molaire de catalyseur (entrées 10 à 12)).

Malgré toutes les modifications testées, nous n'avons jamais pu obtenir l'adduit ène de façon majoritaire. L'utilisation d'orthoformate en excès a cependant permis de former majoritairement les deux produits de monoaddition **242** et **243**, alors que son utilisation en quantité stœchiométrique a toujours conduit à l'obtention majoritaire des composés de diaddition, quelles que soient les conditions réactionnelles. Les meilleures conditions nécessitent ainsi l'utilisation de 10 équivalents d'orthoester avec 5% molaires de FeCl<sub>3</sub> sans solvant (Tableau 25, entrée 9) et conduisent à la formation majoritaire de l'acétal **243**.

### V.3.2. Effet de la nature du partenaire oléfinique

Le Tableau 26 montre qu'une oléfine linéaire telle que le 2-méthylhept-1-ène donne des résultats comparables à ceux obtenus avec le méthylèncyclohexane.

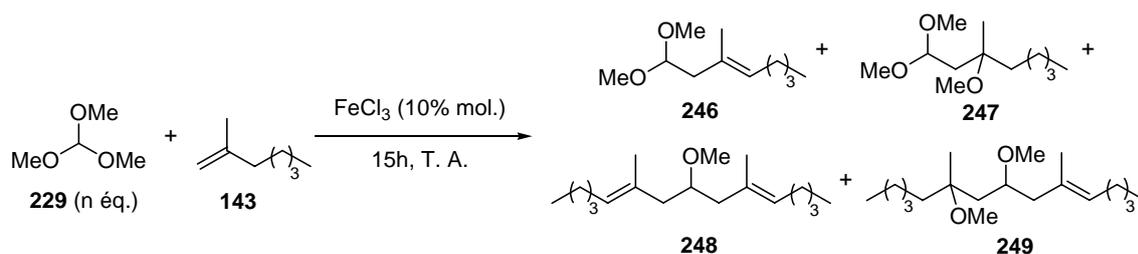


Schéma 86

**Tableau 26.** Réaction ène du 2-méthylhept-1-ène **143** avec l'orthoformate de méthyle catalysée par le chlorure de fer (III).

Entrée	Slvt, [143] (mol.L <sup>-1</sup> )	n	Ratio	
			246/247/248/249 <sup>(a)</sup>	Produit, rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	10	1 / 6 / 3 / 2	<b>247</b> , 41 <sup>(b)</sup> (45)
2	Sans solvant	1	1 / 3 / 6 / 3	<b>248</b> , 25 <sup>(b)</sup> (25)
3	Sans solvant	10	1 / 4 / 2 / 1,5	<b>247</b> , 35

(a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

(b) Produit isolé, rendement déterminé par RMN entre parenthèses

## V.3.3. Effet de la nature de l'orthoester

Nous avons également étudié la réaction du méthylèncyclohexane avec d'autres orthoesters (Schéma 87, Tableau 27).

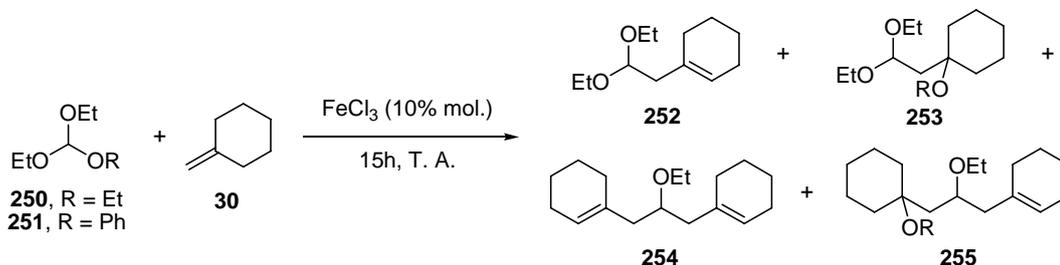


Schéma 87

Tableau 27. Réactions de différents orthoesters (n équivalents) avec le méthylèncyclohexane en présence de chlorure de fer (III).

Entrée	Orthoester	n	Solv., [30] (mol.L <sup>-1</sup> )	Produit majoritaire rdt (%) <sup>(a)</sup>
1		10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	<b>253</b> , 35
2		1	Sans solvant	<b>254</b> , 37 <b>253</b> , 12
3	<b>250</b>	10	Sans solvant	<b>253</b> , 40
4		10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	<b>254</b> , 20
5		1	Sans solvant	<b>254</b> , 30
6	<b>251</b>	10	Sans solvant	<b>254</b> , 15
7		10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0,1	/
8		1	Sans solvant	/
9	<b>256</b>	10	Sans solvant	/

(a) Produit isolé

L'orthoformate d'éthyle a un comportement semblable à celui du dérivé méthylé (entrées 1 à 3). L'orthoester **251** (entrées 4 à 6) a conduit à des mélanges plus complexes. Seul le produit **254** a pu être isolé mais les rendements sont relativement faibles. Enfin le diméthoxyacétal du N-diméthylforamide **256** conduit également à un mélange complexe de produit non identifiés (entrées 7 à 9).

### V.4. Conclusion

Cette étude succincte de la réaction ène d'orthoesters avec des alcènes 1,1-disubstitués montre qu'on ne peut limiter la formation simultanée des composés **242**, **243**, **244** et **245** (Schéma 88) qu'en utilisant un excès d'orthoester.

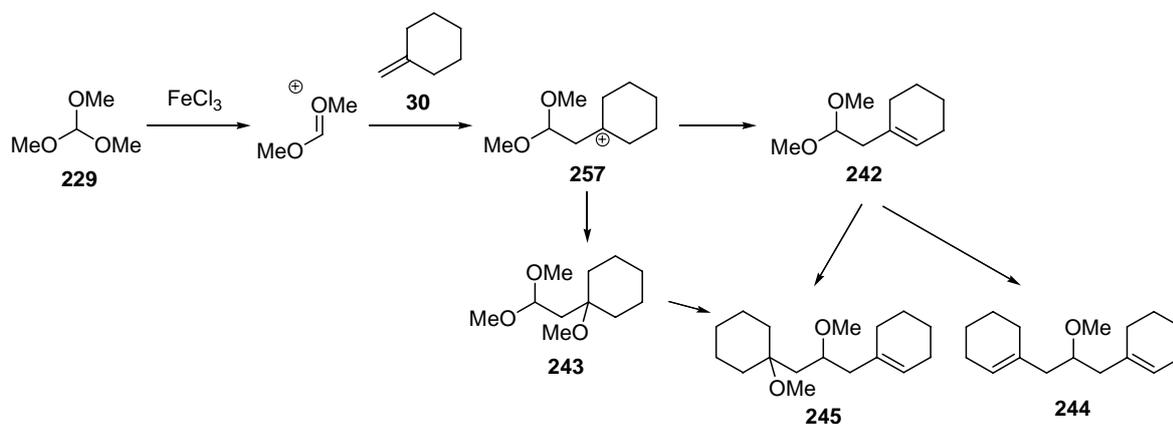


Schéma 88

Suite à ces résultats, et du fait de problèmes rencontrés dans le développement de l'autre étape de la synthèse de l'intermédiaire de la vitamine A, nous avons décidé de nous consacrer uniquement à la préparation de la phytone.

## Chapitre VI. Condensation d'une oléfine avec un alcool allylique

### VI.1. Introduction

Les stratégies de synthèse de la phytone que nous avons envisagées impliquent une réaction de condensation du 3-hydroxy-3,7-diméthyl-oct-1-ène **9** avec une oléfine, l'isobutène (**17**) ou l' $\alpha$ -méthylhepténone ( $\alpha$ -MHT, **258**) (Schéma 89). Ce chapitre sera consacré à la mise au point de ces réactions.

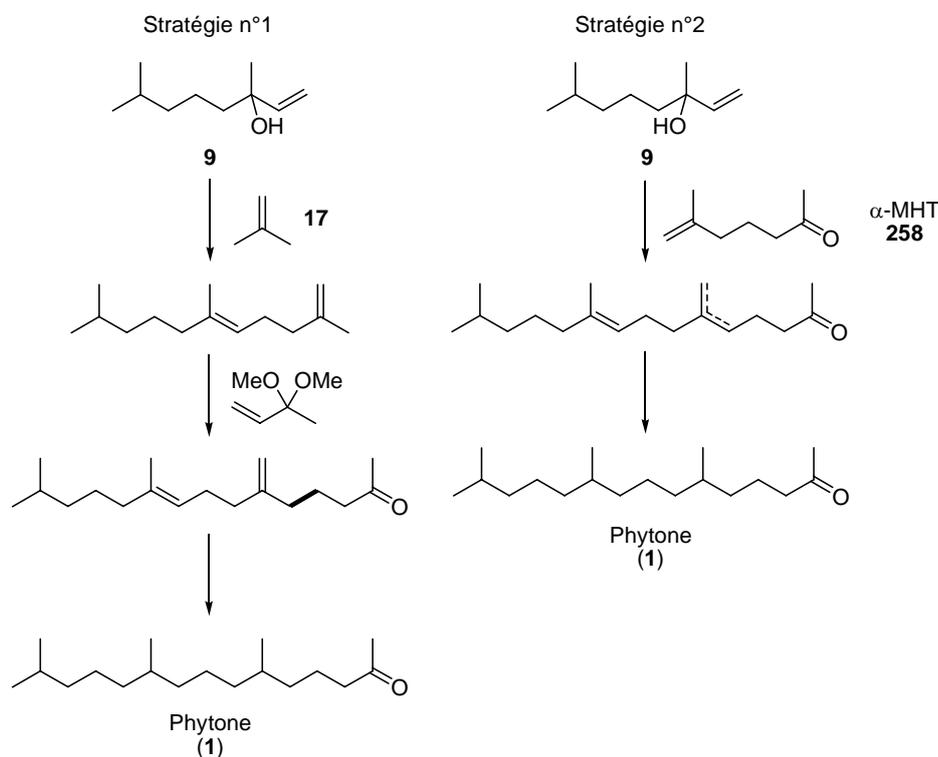


Schéma 89

En milieu acide, l'alcool allylique **9** conduit au carbocation allylique **259** (Schéma 90). La réaction de ce carbocation avec un alcène 1,1-disubstitué conduit à la formation d'un nouveau cation, **260**. L'addition de l'alcène sur la position terminale moins encombrée donne un cation tertiaire qui peut être piégé par élimination d'un proton pour donner une oléfine (**261**) ou par addition d'une molécule d'eau (**262**). La régiochimie de l'élimination est sans importance dans ces schémas de synthèse puisque les oléfines doivent être hydrogénées dans une étape ultérieure de notre stratégie. Notre objectif était donc de mettre au point la réaction d'alkylation des oléfines terminales avec l'alcool allylique tertiaire **9**.

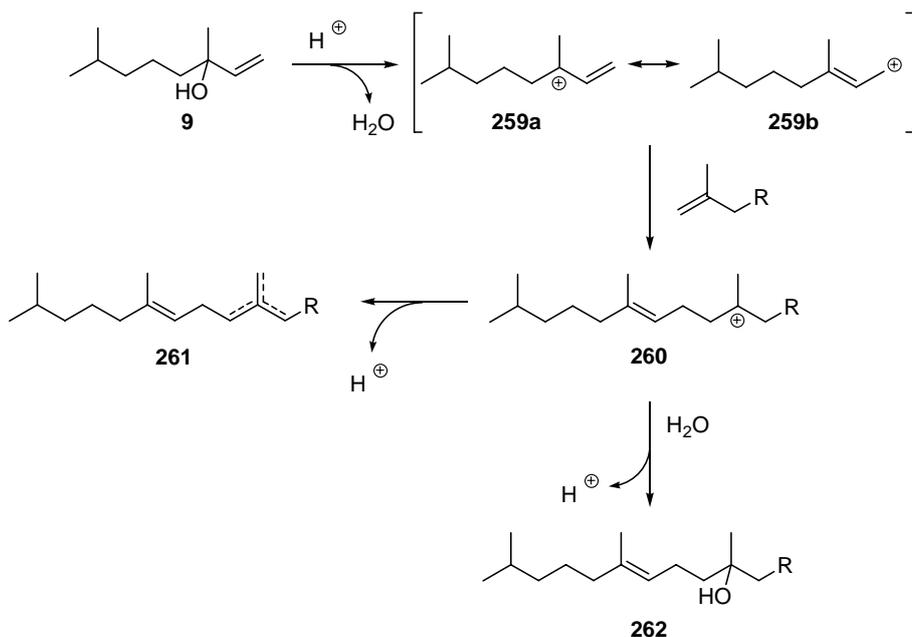


Schéma 90

## VI.2. Données de la littérature

Les alcools allyliques ont été utilisés dans de nombreuses réactions conduisant à la formation de liaisons carbone - carbone. L'un des premiers exemples de réaction oléfine-alcool allylique a été décrit en 1936.<sup>128</sup> Il s'agit de la cyclisation du linalool **263** qui avait été réalisée à 650°C sous pression pour conduire à un mélange d'oléfines isomères **264a-d** (Schéma 91). Cette réaction a été réétudiée par Ohloff en 1967.<sup>129</sup>

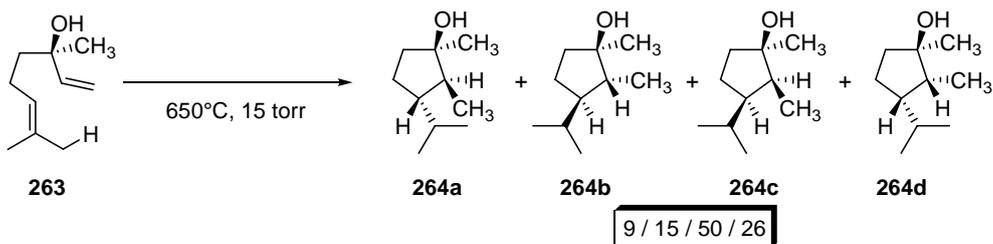


Schéma 91

128. Ikeda, T.; Wakatsuki, J. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1936**, 57, 427.

129. Strickler, H.; Ohloff, G.; Kovats, E. *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 759.

## CHAPITRE VI. CONDENSATION D'UNE OLÉFINE AVEC UN ALCOOL ALLYLIQUE

Dans les années 80, le groupe de M. Julia s'est intéressé à la réaction de prénylation des oléfines catalysée par les acides de Brønsted.<sup>130</sup> La réaction du 2-méthylbut-3-èn-2-ol **265** avec l'acétate d'isopentényle **266** a notamment été étudiée en détail (Schéma 92). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le nitrométhane avec des mélanges de produits de prénylation **267a** et **b**. Quel que soit l'acide utilisé, l'alcool tertiaire **267a** est le composé majoritaire.

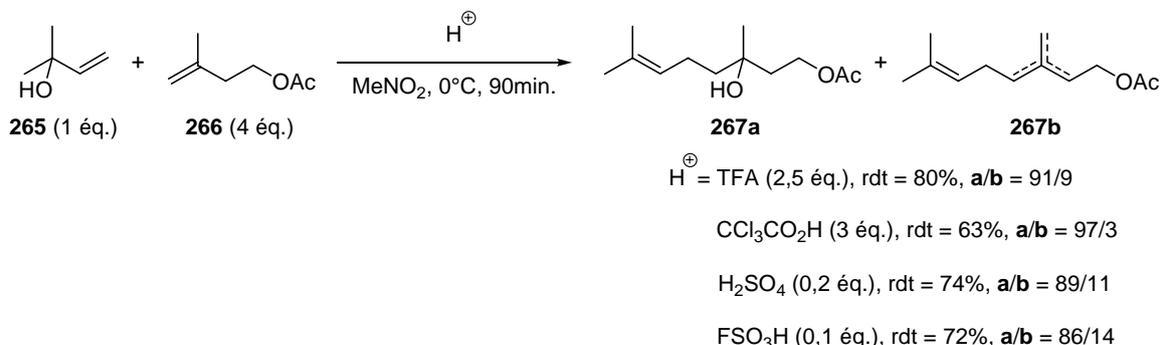


Schéma 92

Le passage à un alcool primaire tel que **268** entraîne une chute des rendements et la formation de nombreux produits secondaires (Schéma 93).

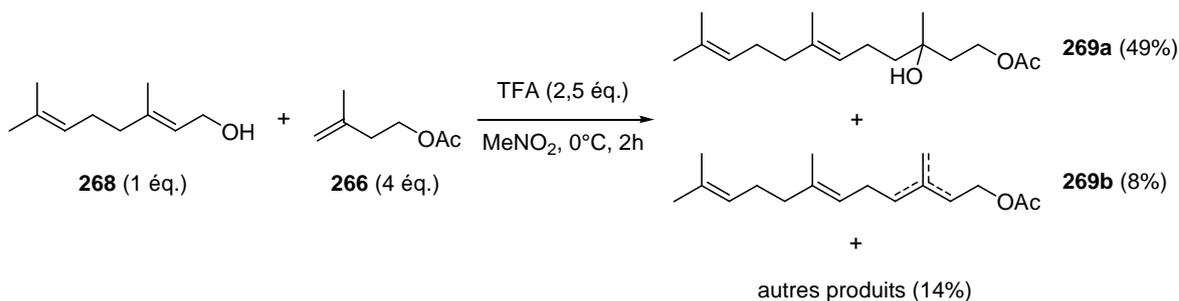


Schéma 93

Plus récemment, la condensation de l'alcool tertiaire **265** avec le prérol **270** a été effectuée en présence de montmorillonite (Schéma 94).<sup>131</sup> La réaction est très lente et fournit un mélange de produits avec des rendements modérés. Toutefois, les alcools **271a** et **b** sont nettement majoritaires.

130. (a) Harwood, L. M.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1743. (b) Julia, M.; Schmitz, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 630. (c) Julia, M.; Schmitz, C. *Tetrahedron* **1986**, 2485. (d) Julia, M.; Schmitz, C. *Tetrahedron* **1986**, 2491.

131. Désaubry, L.; Nakatani, Y.; Ourisson, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6959.

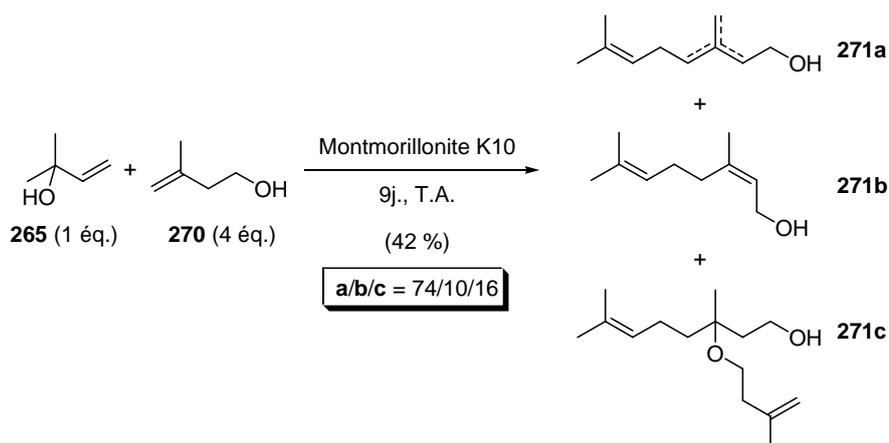


Schéma 94

Dans les années 90, les acides de Lewis ont également été utilisés afin d'alkyler une double liaison activée par un alcool allylique (Schéma 95).<sup>132</sup> La réaction implique probablement la formation initiale d'un cation allylique qui réagit avec la double liaison activée de l'éther d'énol pour donner l'aldéhyde 274.

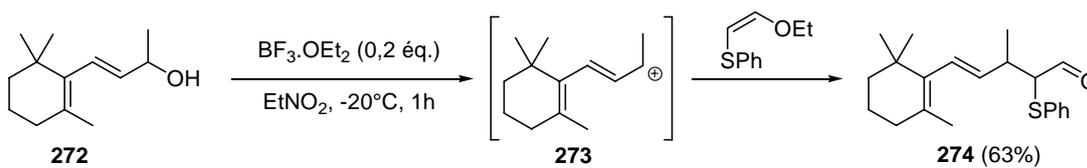


Schéma 95

## VI.3. Résultats

### VI.3.1. Préparation de l'alcool allylique en C<sub>10</sub> (9)

L'alcool allylique 9 a été préparé avec un bon rendement en deux étapes au départ de la 6-méthylhept-5-èn-2-one 275 (Schéma 96). La cétone 275 est tout d'abord hydrogénée puis traitée par l'organomagnésien 277 formé *in situ* à partir de bromure de vinyle.

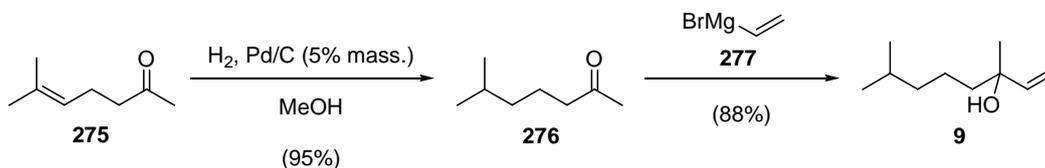


Schéma 96

132. (a) Ancel, J.-E.; Bienayme, H.; Duhamel, L.; Duhamel, P. *Brevet Européen* 1992, EP 0 544 588 A1. (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Ancel, J.-E. *Tetrahedron Lett.* 1994, 8, 1209.

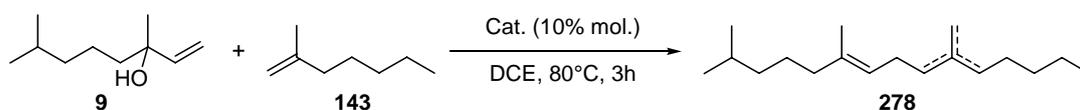
## CHAPITRE VI. CONDENSATION D'UNE OLÉFINE AVEC UN ALCOOL ALLYLIQUE

Cette méthode nous a été fournie par Adisséo, et constitue en réalité une variante de la méthode décrite dans la littérature pour la synthèse de cet alcool.<sup>133</sup>

### VI.3.2. Criblage de catalyseurs

Nous avons étudié la réaction entre l'alcool allylique **9** et le 2-méthylhept-1-ène **143** dont le point d'ébullition est plus élevé que celui du 2-méthylpent-1-ène (**122**). Ceci nous a permis d'augmenter la température sans utiliser de tubes scellés. Les réactions sont suivies par GC et les produits sont identifiés par GC-MS, grâce au pic moléculaire et à la fragmentation donnés par les spectres de masse. Nous avons d'abord utilisé l'acide triflique comme catalyseur (Tableau 28, entrées 1 et 2).<sup>3</sup> Quelles que soient les conditions testées, nous avons toujours obtenu un mélange complexe. Les analyses par GC-MS montrent la disparition des réactifs et la formation des produits recherchés mais les rendements sont très faibles aussi bien à 70°C qu'à température ambiante (de 15 à 25%). Nous nous sommes donc tournés vers les acides de Lewis et nous avons réalisé un criblage (entrées 3 à 17).

**Tableau 28.** Criblage d'acides pour la réaction ène de l'alcool en C<sub>10</sub> (**9**) avec le 2-méthylhept-1-ène (**143**).



Entrée	Cat.	t (h)	T, solvant	Rdt (%) <sup>(a)</sup>	Entrée	Cat.	t (h)	T, solvant	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15 <sup>(b)</sup>	9	SnCl <sub>4</sub>	3	70°C, DCE	60
2	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	3	70°C, DCE	25 <sup>(b)</sup>	10	EtAlCl <sub>2</sub>	3	70°C, DCE	0
3	FeCl <sub>3</sub>	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55 <sup>(b)</sup>	11	Sc(OTf) <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	35
4	FeCl <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	70	12	Yb(OTf) <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	0
5	SnCl <sub>2</sub>	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	13	Y(OTf) <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	0
6	SnCl <sub>2</sub>	3	70°C, DCE	10	14	Eu(OTf) <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	0
7	TiCl <sub>4</sub>	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	15	Sm(OTf) <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	0
8	TiCl <sub>4</sub>	3	70°C, DCE	0	16	ScCl <sub>3</sub>	3	70°C, DCE	0

(a) D'après les analyses GC et GC-MS

(b) Présence minoritaire du produit d'addition d'H<sub>2</sub>O

(a) D'après les analyses GC et GC-MS

133. (a) Kido, Y.; Kumagai, N.; Iwasaki, H.; Onishi, T.; Ueyama, F. *Brevet européen* **1998**, EP 816321. (b) Broecker, F. J.; Arnold, L.; Grafen, P. *Brevet européen* **1991**, EP 412415.

## CHAPITRE VI. CONDENSATION D'UNE OLÉFINE AVEC UN ALCOOL ALLYLIQUE

---

Nous avons tout d'abord testé les chlorures de fer (III), d'étain (II) et de titane (IV) à température ambiante (entrées 3, 5 et 7). Seul le chlorure ferrique montre un effet catalytique mais les rendements sont modérés car il se forme des produits secondaires. On récupère néanmoins les réactants qui n'ont pas réagi. Une augmentation de température conduit à un meilleur rendement avec  $\text{FeCl}_3$  (entrée 4), mais avec d'autres acides de Lewis (entrées 6, 8), les réactifs sont dégradés. Nous avons ensuite réalisé la réaction à  $70^\circ\text{C}$  avec d'autres acides de Lewis. Parmi les acides testés, le dichlorure d'éthylaluminium ainsi que le chlorure de scandium conduisent à une dégradation des réactifs (entrées 10 et 17). Au contraire, les différents triflates de métaux terre-rare ainsi que le chlorure d'étain (IV) ont montré des réactivités variables mais sans dégradation des différents composés en présence. Toutefois, seuls  $\text{SnCl}_4$  (entrée 9) et le triflate de scandium (entrée 12) ont permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements modérés. Avec les autres triflates (entrées 11, 13 à 16), les réactifs sont récupérés en fin de réaction.

### *VI.3.3. Conclusion*

Nous avons donc trouvé des conditions permettant de réaliser la réaction ène de l'alcool allylique en  $\text{C}_{10}$  **9** avec de bons rendements. Une nouvelle fois, le chlorure de fer (III) s'est révélé comme l'acide de Lewis le plus efficace. A  $70^\circ\text{C}$  la réaction est propre et rapide.

## Chapitre VII. Synthèse de la phytone au départ de l' $\alpha$ -méthylhepténone

### VII.1. Stratégies de synthèse

En introduction, nous avons présenté plusieurs nouvelles stratégies de synthèse de la phytone, intermédiaire synthétique de la vitamine E. Dans les chapitres suivants, nous avons discuté la mise au point des réactions clés de ces différentes approches. Ce sont principalement les réactions ène d'acétals terminaux ou d'alcools allyliques avec des alcènes 1,1-disubstitués. Dans ce chapitre, nous allons discuter de l'application de ces réactions aux stratégies de synthèse envisagées.

La première synthèse envisagée était une stratégie [4+4+2+4+4] basée sur la réaction ène de l'acétal conjugué **133**, et sur la réaction ène de l'alcool allylique **9** (Schéma 97).

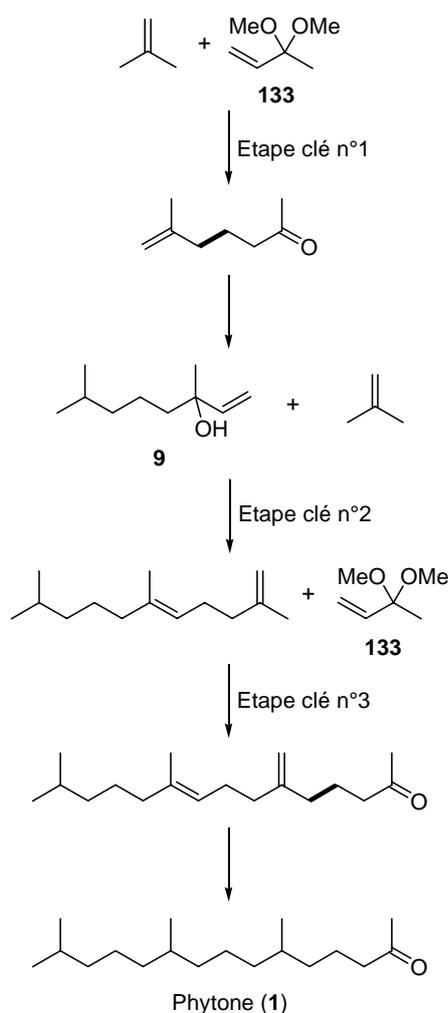


Schéma 97

## CHAPITRE VII. SYNTHÈSE DE LA PHYTONE AU DÉPART DE L' $\alpha$ -MHT

Malheureusement, l'acétal **133** est difficile à obtenir et son utilisation en présence de chlorure ferrique n'a jamais permis d'obtenir l'adduit désiré. Cette stratégie a donc été abandonnée, au profit d'approches plus convergentes.

Deux voies de synthèse ont été envisagées, ayant pour étapes clés des réactions entre des dérivés en C<sub>10</sub> et l' $\alpha$ -méthylhepténone ( $\alpha$ -MHT, **258**). La première met en jeu un acétal linéaire diméthoxylé, le 1,1-diméthoxy-3,7-diméthyl-octane **8** dont la réaction avec l' $\alpha$ -MHT doit conduire à l'éther homoallylique **279** (Schéma 98). La phytone **1** serait obtenue après élimination du groupement alkoxy en milieu acide puis hydrogénation.

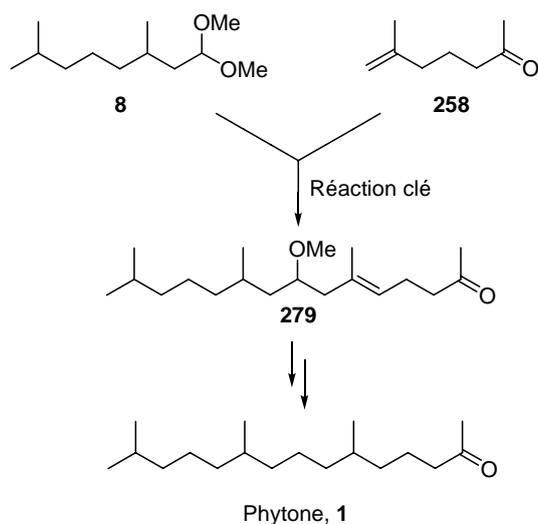


Schéma 98

La seconde voie de synthèse emploie l'alcool allylique que nous avons étudié dans le chapitre précédent (Schéma 99). Sa réaction avec l' $\alpha$ -MHT doit conduire à la cétone insaturée **280** qui permet d'accéder à la phytone par simple hydrogénation.

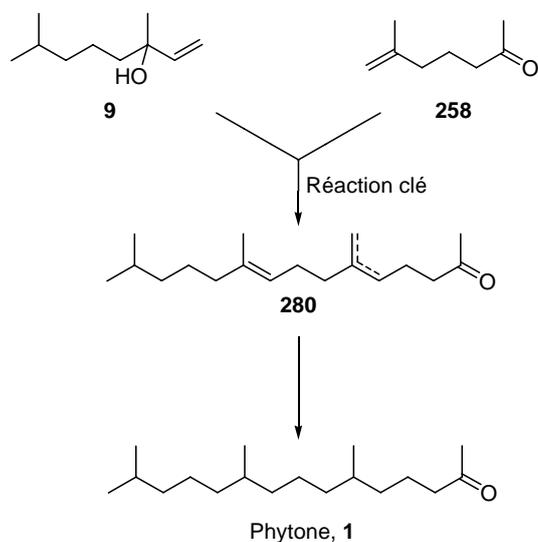


Schéma 99

## VII.2. Préparation des réactifs

### VII.2.1. $\alpha$ -MHT

L' $\alpha$ -MHT a été préparée selon un procédé fourni par Adisséo, au départ d'isoprénol **270** (Schéma 100). Celui-ci est tout d'abord tosylé. Le tosylate résultant est mis en réaction avec l'anion produit par action d'éthanolate de sodium sur l'acétoacétate d'éthyle. Le cétoester **283** ainsi obtenu est ensuite décarboxylé par chauffage en présence de soude. L' $\alpha$ -MHT est obtenue avec un rendement global de 42% calculé par rapport à la quantité d'isoprénol engagée.

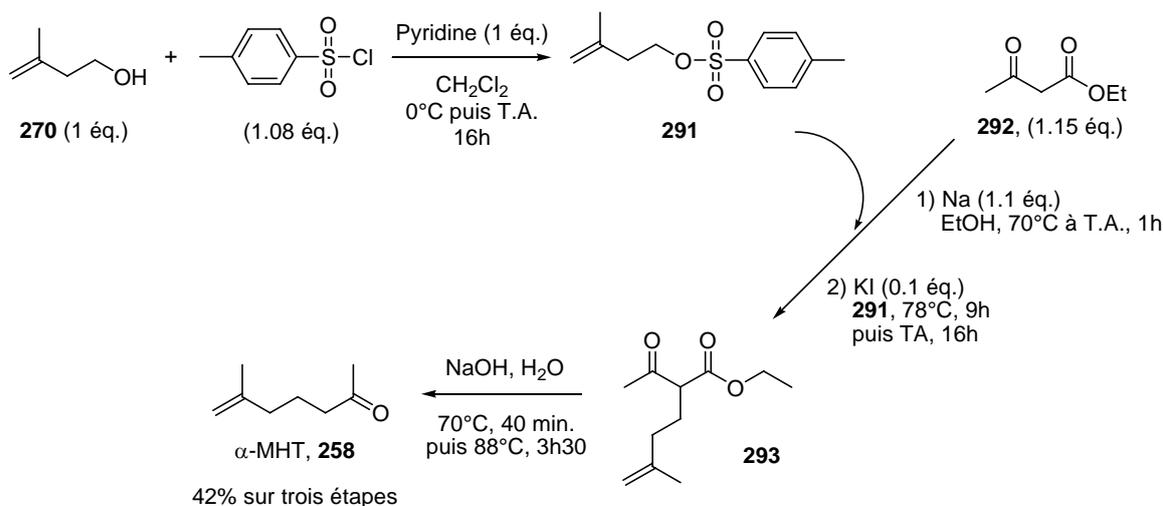


Schéma 100

### VII.2.2. Composés en $\text{C}_{10}$

L'alcool allylique est préparé conformément à la méthode décrite au chapitre précédent, au départ de la 6-méthylhept-5-èn-2-one. Les acétals en  $\text{C}_{10}$  sont préparés au départ du citral **294** qui est successivement hydrogéné puis acétalisé (Schéma 101).

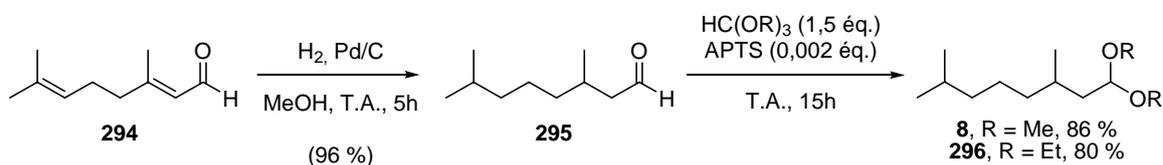


Schéma 101



## CHAPITRE VII. SYNTHÈSE DE LA PHYTONE AU DÉPART DE L'α-MHT

**Tableau 29.** Criblage de catalyseurs pour la réaction ène des acétals en C<sub>10</sub> (**8** et **296**) avec le 2-méthylpent-1-ène (**109**) et le 2-méthylhept-1-ène (**143**).

**8**, R = Me  
**296**, R = Et  
R = Me, n = 1  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 15h

**109**, n = 1  
**143**, n = 3  
R = Et, n = 1  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 15h

**300-302**  
R = Et, n = 3  
DCE, 70°C, 5h

R = Me, n = 1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 15h			R = Et, n = 1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 15h			R = Et, n = 3 DCE, 70°C, 5h		
Entrée	Catalyseur	Rdt 300 (%) <sup>(a)</sup>	Entrée	Catalyseur	Rdt 301 (%) <sup>(a)</sup>	Entrée	Catalyseur	Rdt 302 (%) <sup>(a)</sup>
1	FeCl <sub>3</sub>	78 (80) <sup>(b)</sup>	13	FeCl <sub>3</sub>	82 (85) <sup>(b)</sup>	25	FeCl <sub>3</sub>	65 (68) <sup>(b)</sup>
2	SnCl <sub>2</sub>	35	14	SnCl <sub>2</sub>	60	26	SnCl <sub>2</sub>	45
3	SnCl <sub>4</sub>	75 (82) <sup>(b)</sup>	15	SnCl <sub>4</sub>	75	27	SnCl <sub>4</sub>	50
4	TiCl <sub>4</sub>	60	16	TiCl <sub>4</sub>	60	28	TiCl <sub>4</sub>	50
5	EtAlCl <sub>2</sub>	20	17	EtAlCl <sub>2</sub>	46	29	EtAlCl <sub>2</sub>	35
6	Bi(OTf) <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	20	18	Bi(OTf) <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	58	30	Bi(OTf) <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	45
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	62 (65) <sup>(b)</sup>	19	Sc(OTf) <sub>3</sub>	80 (82) <sup>(b)</sup>	31	Sc(OTf) <sub>3</sub>	55 (60) <sup>(b)</sup>
8	Yb(OTf) <sub>3</sub>	15	20	Yb(OTf) <sub>3</sub>	75	32	Yb(OTf) <sub>3</sub>	55
9	Y(OTf) <sub>3</sub>	30	21	Y(OTf) <sub>3</sub>	67	33	Y(OTf) <sub>3</sub>	60
10	Eu(OTf) <sub>3</sub>	15	22	Eu(OTf) <sub>3</sub>	53	34	Eu(OTf) <sub>3</sub>	55
11	Sm(OTf) <sub>3</sub>	10	23	Sm(OTf) <sub>3</sub>	65	35	Sm(OTf) <sub>3</sub>	45
12	ScCl <sub>3</sub>	10	24	ScCl <sub>3</sub>	50	36	ScCl <sub>3</sub>	30

(a) Calculé par GC avec l'octadécane comme standard interne  
(b) Produit isolé, rendement estimé par GC entre parenthèses

(a) Calculé par GC avec l'octadécane comme standard interne  
(b) Produit isolé, rendement estimé par GC entre parenthèses

(a) Calculé par GC avec l'octadécane comme standard interne  
(b) Produit isolé, rendement estimé par GC entre parenthèses

A température ambiante, le chlorure de fer (III) et le chlorure d'étain (IV) donnent une nouvelle fois les meilleurs résultats, avec de bons rendements (entrées 1, 3, 13 et 15).

Les différents triflates utilisés permettent aussi d'obtenir l'adduit ène avec de bons rendements avec l'acétal diéthoxylé, notamment le triflate de scandium (80%, entrée 19). On note toutefois une différence, en fonction de l'acétal employé. Le diméthylacétal donne des rendements plus faibles, probablement à cause de réactions concurrentes de déméthylation.

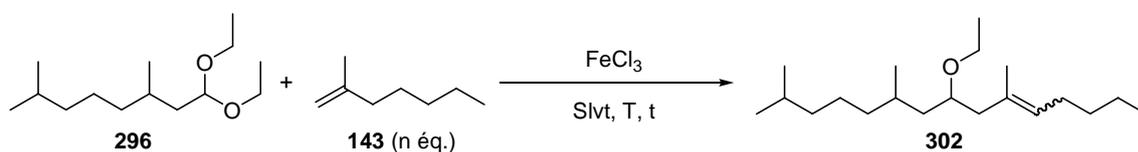
Nous avons alors étudié l'influence de la température. A cet effet nous avons utilisé le diéthylacétal, plus stable, et nous avons remplacé le 2-méthylpent-1-ène **109** trop volatil par le 2-méthylhept-1-ène **143**. Nous avons réalisé les réactions à 70°C dans le 1,2-dichloroéthane (entrées 25 à 36). Tous les acides de Lewis testés ont permis d'obtenir l'adduit ène mais les rendements sont inférieurs à ceux obtenus à température ambiante. Ceci s'explique par une partielle dégradation des

## CHAPITRE VII. SYNTHÈSE DE LA PHYTONE AU DÉPART DE L' $\alpha$ -MHT

réactifs. Les mélanges sont alors un peu plus complexes, et l'adduit ène est également plus difficile à purifier.

Effectuer la réaction avec le diéthoxyacétal et le chlorure de fer à température ambiante nous semblait un bon choix. Nous avons alors optimisé ces conditions en faisant varier différents paramètres tels que la quantité de catalyseur ou le nombre d'équivalents d'alcène (Tableau 2). On voit que les résultats les meilleurs ont été obtenus avec 1,5 ou 2 équivalents d'alcène et 10% molaires de catalyseur, à température ambiante (entrées 1 et 2). La différence de résultats avec 1,5 et 2 équivalents d'alcène étant faible, nous avons décidé d'appliquer les conditions décrites à l'entrée 1 pour les prochaines réactions des acétals en C<sub>10</sub>.

**Tableau 2.** Etude des conditions réactionnelles pour la réaction ène de l'acétal en C<sub>10</sub> **296** avec le 2-méthylhept-1-ène **143** catalysée par le chlorure de fer (III).



Entrée	n	FeCl <sub>3</sub> (% mol.)	t (h)	T, solvant	Rdt (%) <sup>(a)</sup>
1	1,5	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80 (85) <sup>(b)</sup>
2	2	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85
3	1,1	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75
4	1	10	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65
-----					
5	1,5	10	6	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55
6	1,5	10	3	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45
7	1,5	10	3	80°C, DCE	60
-----					
8	1,5	5	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75
9	1,5	5	3	80°C, DCE	60
-----					
10	1,5	1	15	T.A., CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45
11	1,5	1	3	80°C, DCE	40

(a) Calculé par GC avec l'octadécane comme standard interne

(b) Produit isolé, rendement estimé par GC entre parenthèses

VII.3.2. Acétals et  $\alpha$ -MHT

Nous avons réalisé la réaction entre les acétals et l' $\alpha$ -MHT en présence de 10% de chlorure de fer (III) à température ambiante dans le dichlorométhane. Ces conditions ne conduisent pas à la formation de l'adduit ène **279** mais à la réaction ène intramoléculaire entre la fonction cétone et la fonction oléfinique de l' $\alpha$ -MHT pour donner le cyclohexénol **303** (Schéma 103).

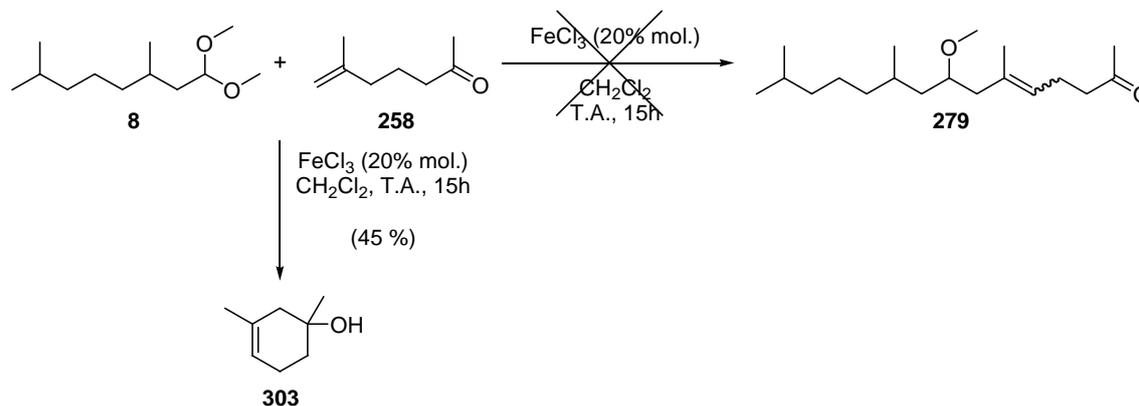


Schéma 103

Des études réalisées en parallèle par les chercheurs d'Adisséo ont permis d'établir des conditions réactionnelles permettant d'obtenir l'adduit ène avec un bon rendement (Schéma 104).<sup>137</sup> L'obtention de l'adduit **279** nécessite l'utilisation d'un large excès de chlorure de fer et la réaction doit être réalisée à  $-30^\circ\text{C}$  en présence de 0,1 équivalent de pyridine. Nous n'avons pas étudié ces conditions car nous ne souhaitons pas procéder à basse température et avec une quantité stœchiométrique de chlorure de fer.

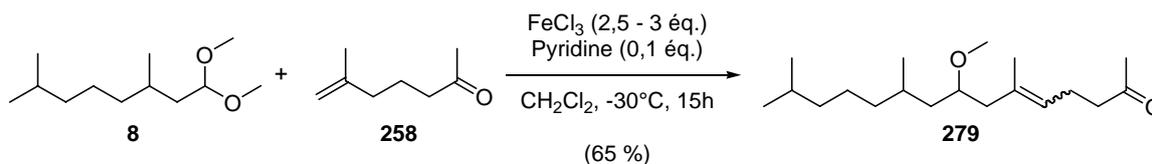


Schéma 104

137. Ancel, J.-E.; Meilland, P. 2002 *Brevet Européen*, EP 1 179 531 A1.

### VII.4. Réaction ène de l'alcool allylique

Nous avons réalisé la réaction entre l'alcool allylique **9** et l' $\alpha$ -MHT dans les conditions optimisées dans le chapitre précédent, en présence de 0,1 équivalent de chlorure de fer (III) à 80°C pendant 3 heures (Schéma 105). Dans ce cas également, la réaction intramoléculaire est plus rapide et le cyclohexénol **303** est obtenu.

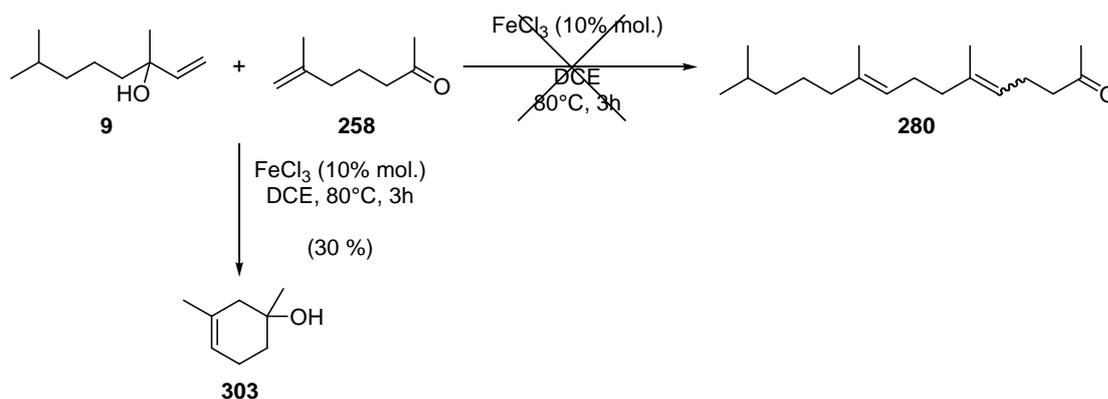


Schéma 105

### VII.5. Utilisation de dérivés de l' $\alpha$ -MHT

#### VII.5.1. Acétals de l' $\alpha$ -MHT

Afin de résoudre le problème de cyclisation de l' $\alpha$ -MHT, nous avons essayé de protéger sa fonction cétone. Les premiers essais avaient été réalisés par E. Tam avec différents acétals cycliques de l' $\alpha$ -MHT. Les acétals **304**, **305** et **306** ont été préparés avec de bons rendements (Schéma 106). Malheureusement, toutes les réactions entre l'acétal en  $\text{C}_{10}$  **8** et ces composés ont seulement conduit à des réactions de transacétalisation, et l'adduit ène n'a jamais été observé. C'est le cas par exemple lors de la réaction entre l'acétal diméthoxylé et l' $\alpha$ -MHT protégée sous forme dioxolane qui conduit en fin de réaction à un mélange des quatre acétals **8**, **304**, **307** et **308** (Schéma 107).

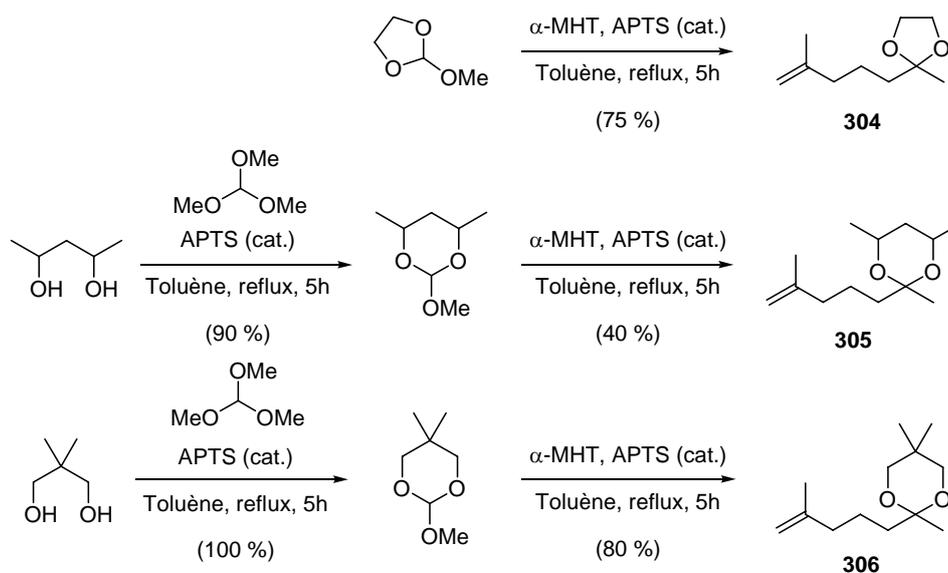


Schéma 106

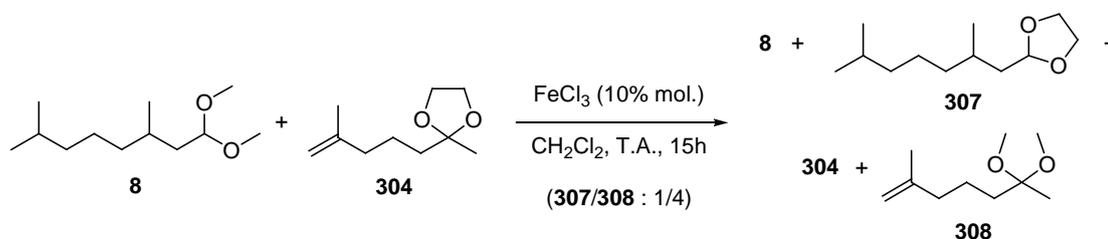


Schéma 107

### VII.5.2. Imine de l'α-MHT

Nous avons également synthétisé la N-butylimine de l'α-MHT que nous avons fait réagir avec l'acétal en C<sub>10</sub> 8 et l'alcool allylique 9 (Schéma 108). Les réactions ont été suivies par GC. Malheureusement, après 1h pour l'alcool allylique et 3h pour l'acétal, aucun produit n'est détecté, si ce n'est l'α-MHT, suite à l'hydrolyse partielle de l'imine. Après respectivement 3 et 6h, le composé de cyclisation de l'α-MHT a également été détecté.

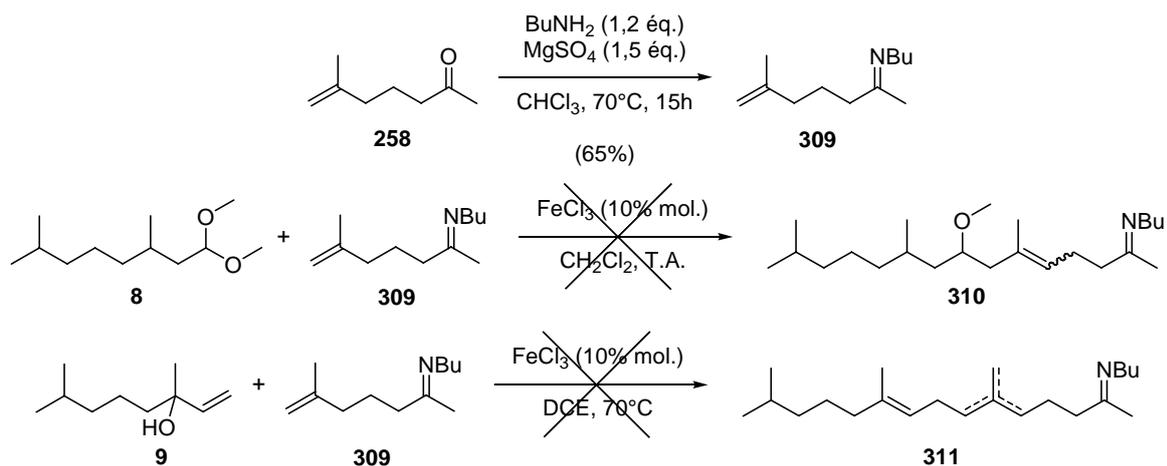


Schéma 108

## VII.6. Conclusion

Les conditions développées au cours des études méthodologiques, que ce soit avec les acétals **8** et **296** ou l'alcool allylique **9** ont conduit uniquement à la cyclisation de l' $\alpha$ -MHT. Les tentatives de protection de la fonction cétone de l' $\alpha$ -MHT n'ont pas permis d'améliorer cette situation, puisque les produits ainsi obtenus n'ont montré aucune réactivité en réaction ène. Afin de terminer la préparation de la phytone, nous avons donc une nouvelle fois envisagé une nouvelle stratégie de synthèse.

## Chapitre VIII. Nouvelles stratégies pour la synthèse de la phytone

### *VIII. 1. Modification de la stratégie de synthèse : une approche [10+5+3]*

Nous venons de voir les problèmes rencontrés lors de l'utilisation de l' $\alpha$ -MHT en réaction avec les composés en C<sub>10</sub>, acétals ou alcool allylique. Nous avons cherché un moyen d'éviter l'utilisation de l' $\alpha$ -MHT. Le choix qui a été fait est d'utiliser un intermédiaire de la synthèse de l' $\alpha$ -MHT, l'isoprénol **270** (Schéma 109). Nous avons donc décidé de réaliser les réactions avec des composés en C<sub>10</sub> avec cet alcool, dans les conditions que nous avons développées.

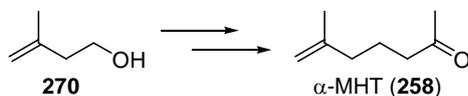


Schéma 109

Dans cette nouvelle stratégie, les réactions avec de l'alcool **270** conduiraient aux alcools en C<sub>15</sub> **312** ou **315** en fonction de l'énophile employé (Schéma 110). Ces alcools pourraient être transformés en phytone selon deux voies. Une première stratégie utilise les alcools insaturés **313** et **315** obtenus respectivement après élimination du groupe alkoxy au départ de l'acétal ou directement au départ de l'alcool allylique. Sur ces alcools serait introduite la fonction cétone en C<sub>3</sub>, ce qui permettrait d'accéder aux cétones insaturées **314** et **316**. La phytone **1** serait ensuite obtenue par simple hydrogénation.

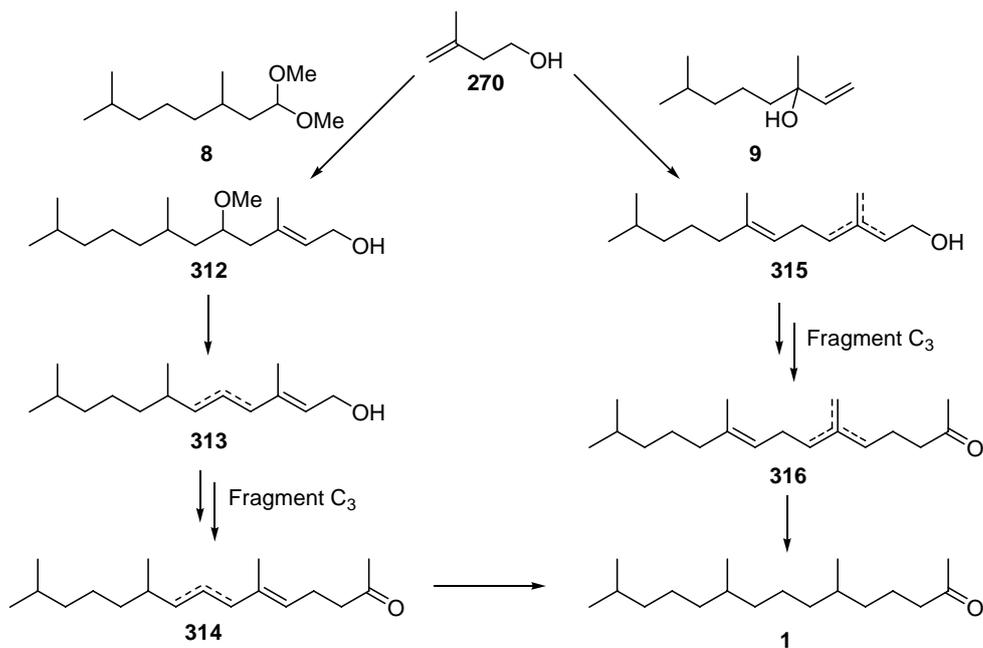


Schéma 110

La seconde méthode consisterait simplement à placer l'hydrogénation de toutes les insaturations des alcools 313 et 315 avant l'introduction du fragment en C<sub>3</sub> (Schéma 111). Nous discuterons plus loin les différentes possibilités pouvant nous permettre le passage des alcools en C<sub>15</sub> à la phytone.

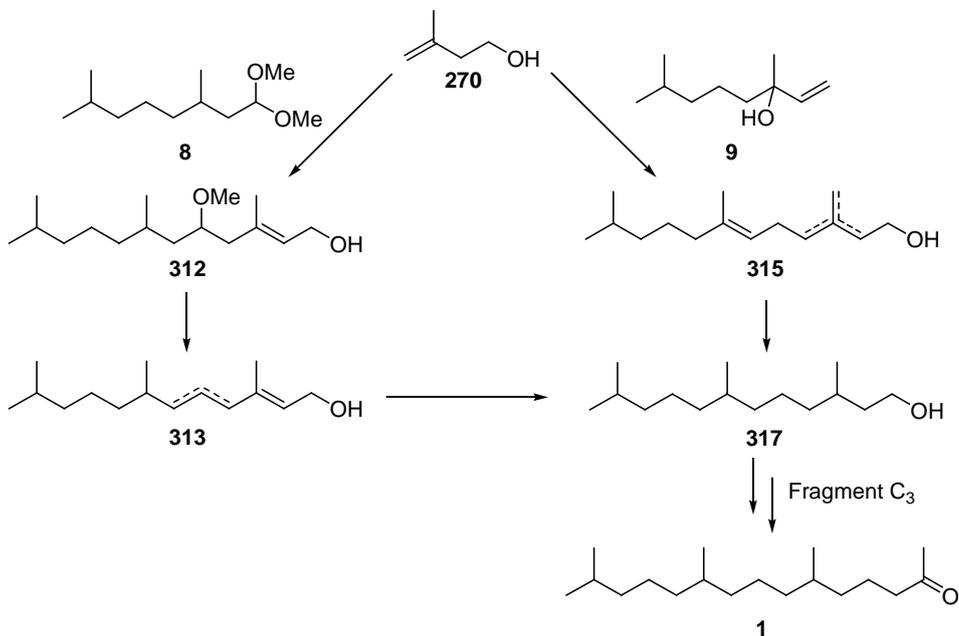


Schéma 111

## VIII.2. Synthèse de l'alcool en C<sub>15</sub> par une réaction ène de l'isoprénol

### VIII.2.1. Réaction avec les acétals en C<sub>10</sub> 8 ou 296

L'isoprénol 270 a tout d'abord été engagé dans une réaction ène avec l'acétal en C<sub>10</sub> 296. La réaction conduit à la formation d'un mélange de plusieurs produits (Schéma 112). Les structures des produits ont été déterminées à l'aide des analyses GC-MS. Celles-ci ont fourni à la fois le pic moléculaire et les bonnes fragmentations pour trois composés en plus de l'acétal de départ : les deux produits de transacétalisation 318 et 319 (40%), et un produit de cyclisation de 320 (15%).

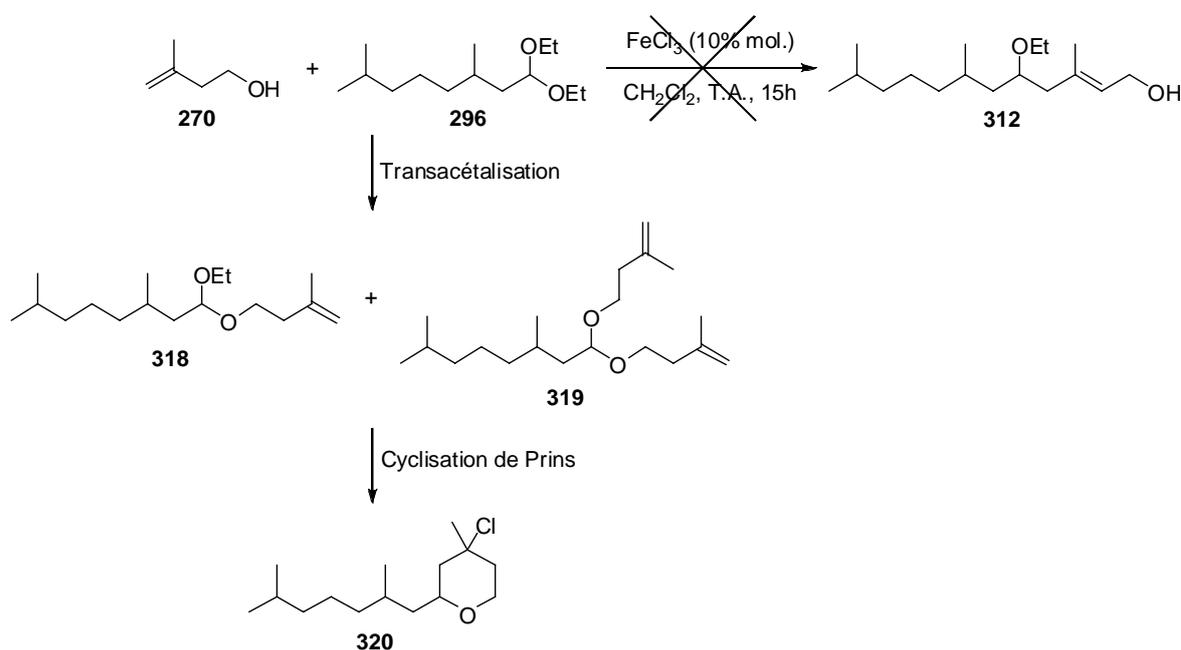


Schéma 112

Des résultats comparables ont été obtenus avec le diméthylacétal 8.

### VIII.3.2. Réaction avec l'alcool allylique 9

Dans les conditions utilisées avec succès dans d'autres cas (voir chapitre VI), la réaction de l'alcool allylique 9 avec l'isoprénol à 70°C en présence d'une quantité catalytique de chlorure de fer (III), n'a conduit qu'à l'obtention de produits de décomposition des deux réactifs (Schéma 113).

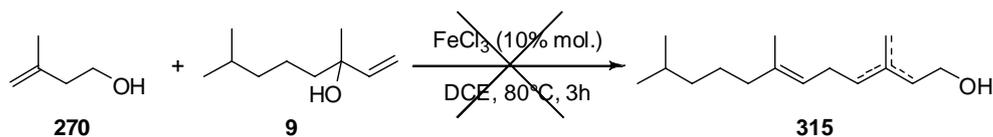


Schéma 113

## VIII.4. Réactions ène de dérivés de l'isoprénol

### VIII.4.1. Réactions de l'acétate d'isoprénol

L'acétate d'isoprénol est préparé avec un bon rendement par un procédé classique décrit dans la littérature (Schéma 114).<sup>138</sup>

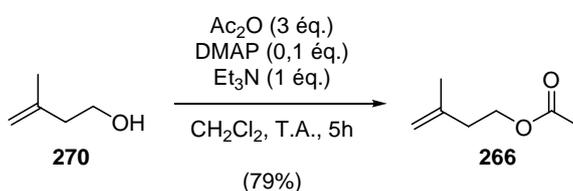


Schéma 114

Nous avons tout d'abord réalisé la réaction de **266** avec le diméthyl acétal **8** en présence de chlorure de fer (III). Cette réaction conduit à un mélange complexe et les analyses de GC-MS n'ont permis de déterminer aucune structure. D'autres acides de Lewis ont été testés, dont le chlorure d'étain (IV), sans réelle amélioration. Dans chaque cas, les mélanges se sont avérés trop complexes pour être exploités en vue de la synthèse de la phytone.

Nous avons vu dans le chapitre VI que l'utilisation d'alcools allyliques primaires tels que **268** s'est avérée peu efficace (Schéma 115). Toutefois en présence d'acides de Brønsted puissants, un alcool allylique tertiaire tel que **265** (plus proche de l'alcool que nous utilisons) réagit convenablement avec l'acétate de l'isoprénol (Schéma 116).<sup>130</sup>

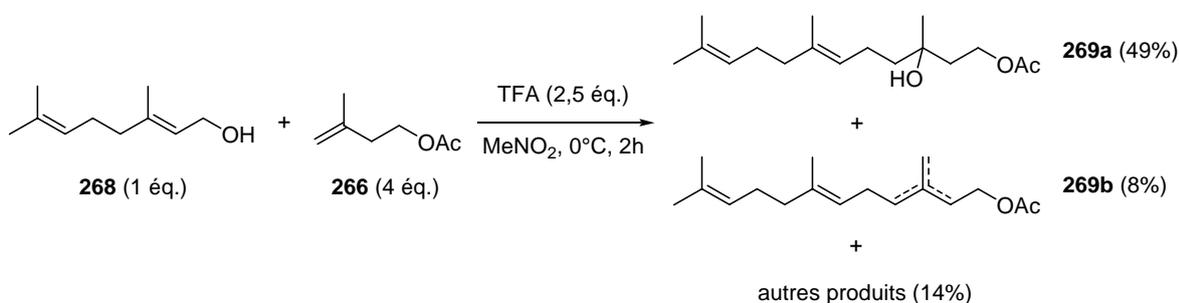


Schéma 115

138. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1978**, *17*, 569.

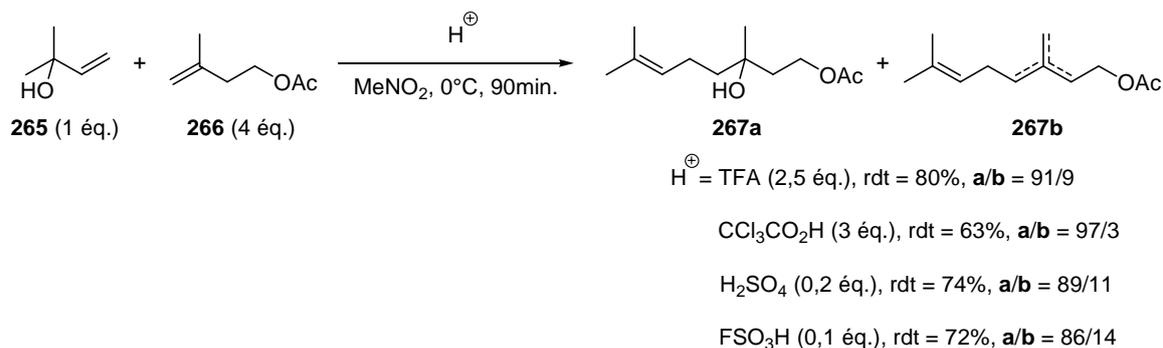


Schéma 116

En présence de chlorure ferrique, mais également de plusieurs autres acides de Lewis tels que  $\text{TiCl}_4$  ou  $\text{SnCl}_4$ , la réaction de l'alcool allylique **9** avec l'acétate d'isoprénol a conduit à l'obtention de mélanges réactionnels complexes dans lesquels l'adduit ène n'a pu être identifié (Schéma 117).

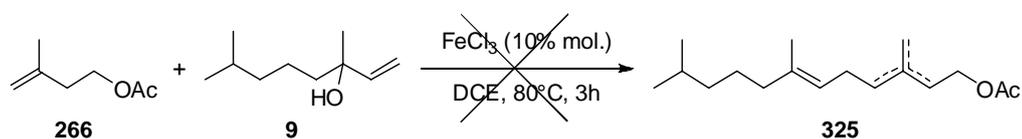


Schéma 117

Nous avons alors décidé de travailler avec les éthers méthylé et benzylé de l'isoprénol.

#### VIII.4.2. À partir de l'éther méthylique de l'isoprénol

La formation de l'éther méthylé a tout d'abord été réalisée par la méthode classique, avec l'iodure de méthyle en présence d'hydruire de sodium et dans le THF (Schéma 118).<sup>139</sup> Malheureusement, malgré une excellente conversion de l'alcool, le rendement est très faible. Cela est dû à la grande volatilité de l'éther préparé, qui forme un azéotrope avec l'éther diéthylique utilisé lors du traitement de la réaction. Quelles que soient les précautions prises, le produit distille en majorité avec les solvants. Afin de remédier à ce problème, des conditions différentes ont été utilisées, en milieu aqueux basique avec un catalyseur de transfert de phase (Schéma 119).<sup>140</sup> En fin de réaction, la phase organique a été séparée de la phase aqueuse, et directement distillée. Le produit est alors obtenu avec un bon rendement.

139. Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 641.

140. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3535.

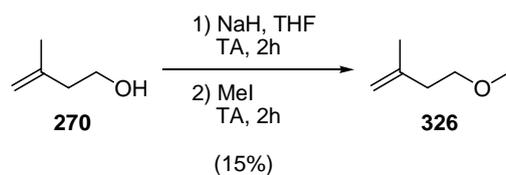


Schéma 118

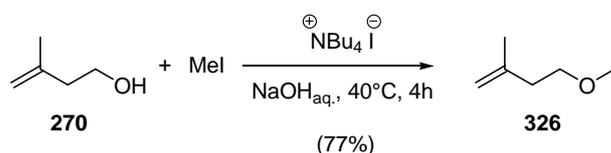


Schéma 119

La réaction avec le diéthylacétal en C<sub>10</sub> **296** à température ambiante en présence de FeCl<sub>3</sub> donne plusieurs produits ayant des temps de rétention relativement proches en GC. L'analyse par GC-MS n'a pas permis de déterminer avec précision les structures. En effet les pics moléculaires semblent indiquer le présence d'un mélange de différents isomères de l'adduit ène et du produit d'addition de méthanol sur une insaturation de cet adduit (Schéma 120). Cependant, les fragmentations ne sont pas concluantes. A 80°C, les résultats sont très semblables.

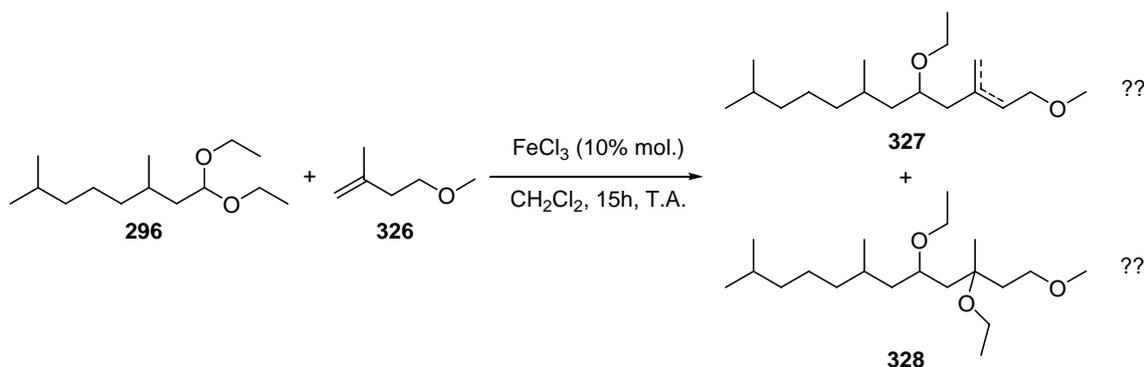


Schéma 120

La réaction de l'éther méthylique de l'isoprénol avec l'alcool allylique tertiaire **9** a également donné de bons résultats, puisque l'analyse par GC-MS a révélé la présence de l'adduit ène attendu (pic moléculaire et fragmentation). D'après l'analyse par GC, le rendement de cette réaction est tout à fait satisfaisant (60%).

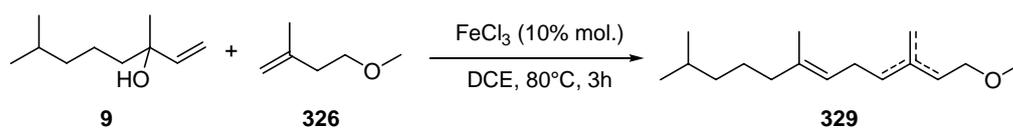


Schéma 121

## CHAPITRE VIII. NOUVELLES STRATÉGIES POUR LA SYNTHÈSE DE LA PHYTONE

Malheureusement les essais de purification des composés issus de ces réactions ène ont toujours échoué, les produits se dégradant rapidement sur silice, y compris lorsque celle-ci est traitée préalablement par de la triéthylamine. Afin de remédier à ce problème, nous avons tenté de transformer directement les produits en milieu acide à température ambiante ou dans les conditions de déprotection de l'alcool, avec un excès de  $\text{BBr}_3$  (Schéma 122). Dans chacune de ces conditions, les adduits ène se sont dégradés, et aucun des produits attendus n'a été observé.

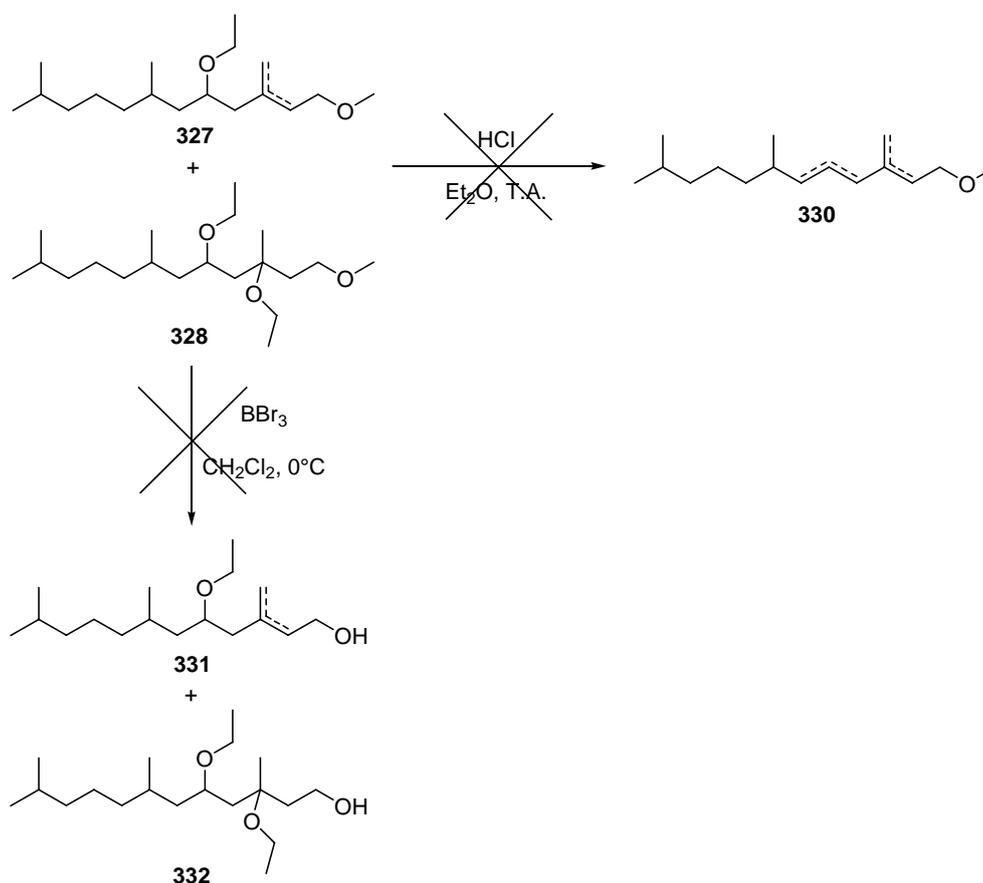


Schéma 122

Dans les conditions d'hydrogénation classiques, l'éther 329 ne réagit pas et les réactifs sont récupérés en fin de réaction. D'autre part, les conditions de déprotection de l'alcool ont une nouvelle fois conduit à une dégradation des réactifs (Schéma 123).

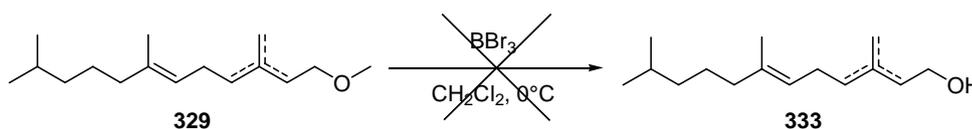


Schéma 123

VIII.4.3. À partir de l'isoprénol benzylé

L'éther benzylé a été préparé selon la même méthode que le dérivé méthylé, en présence de chlorure de benzyle et d'iodure de tétrabutylammonium (Schéma 124).<sup>140</sup> Le produit est obtenu avec un bon rendement.

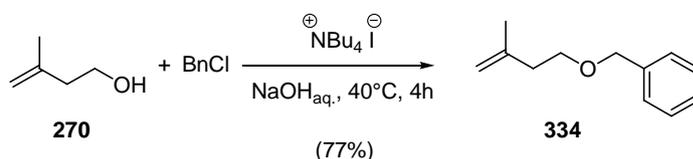


Schéma 124

L'éther **334** a ensuite été engagé en réaction éne. Avec l'acétal diéthoxylé **296**, les composés **335** et **336** sont formés (Schéma 125). Leur structure a été confirmée par l'analyse GC-MS. Nous avons voulu séparer ces produits mais nous avons encore rencontré les mêmes problèmes. Les fractions obtenues après la purification par chromatographie éclair sont toujours constituées d'un mélange de produits. Nous avons alors tenté de modifier les adduits éne directement sans purification. Malheureusement dans les conditions d'élimination du groupe alkoxy, une dégradation des composés a été à nouveau observée (Schéma 126).

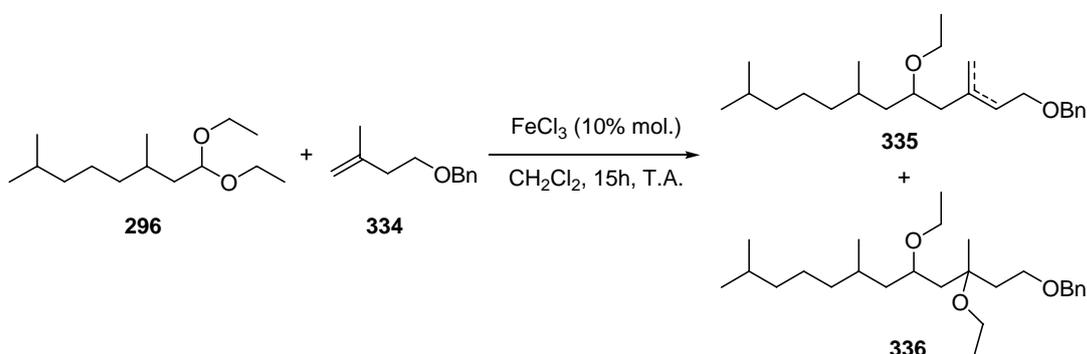


Schéma 125

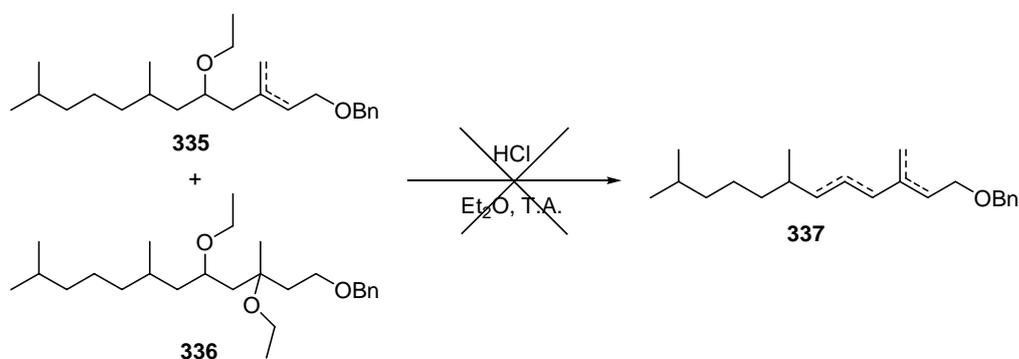


Schéma 126

Nous avons également utilisé l'éther benzylique en réaction ène avec l'alcool allylique **9**. Cette réaction est très propre et un mélange des différents isomères de l'adduit ène **338** est obtenu (Schéma 127). Le produit hydroxylé **339** est également présent en faible quantité.

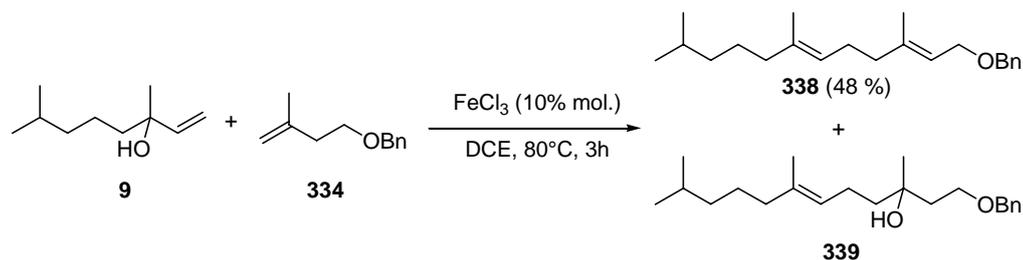


Schéma 127

Contrairement aux précédents adduits ène, la purification de l'adduit **338** a été plus facile, et il a pu être isolé avec un rendement modéré de 48%. Ce composé a ensuite été hydrogéné en présence de palladium sur charbon dans le méthanol. L'alcool saturé en C<sub>15</sub> est alors obtenu avec un rendement de 58% (Schéma 128). Nous avons également tenté de réaliser l'hydrogénation sans purification intermédiaire de l'adduit ène. Dans ce cas, l'alcool en C<sub>15</sub> est également obtenu, mais le rendement est seulement de 8% en alcool **317**.

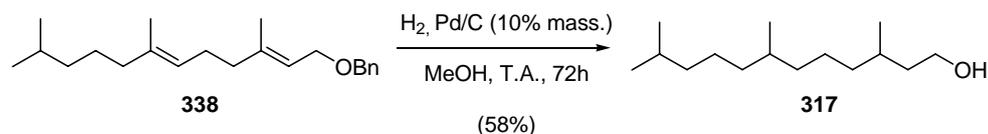


Schéma 128

### VIII.4.4. À partir de l'isoprénol tosylé

Après les bons résultats obtenus avec l'éther benzylé, nous avons voulu tester un dernier dérivé de l'isoprénol, le composé tosylé **291**. Ce composé est utilisé lors de la synthèse de l' $\alpha$ -MHT, et son utilisation en réaction ène doit permettre par la suite un accès plus rapide au squelette complet de la phytone (Schéma 129).

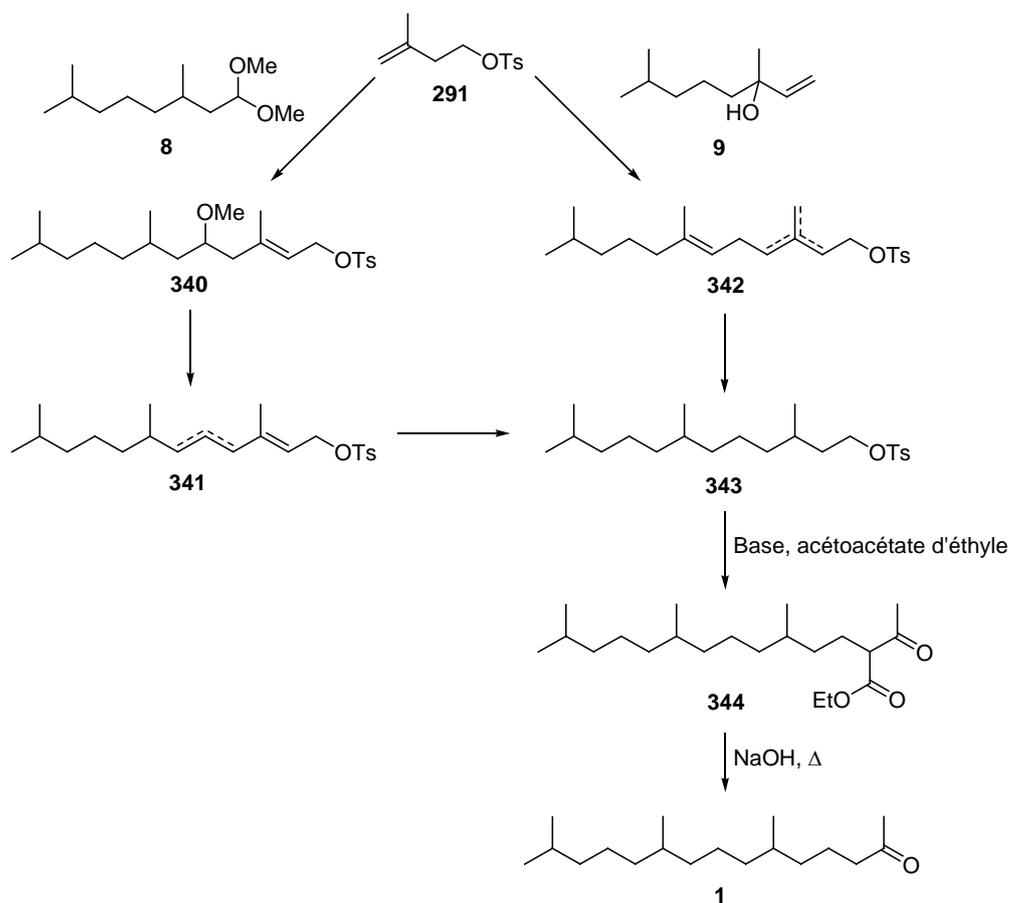


Schéma 129

Nous avons donc préparé le composé 291 selon la méthode décrite dans le chapitre précédent, puis nous l'avons fait réagir avec chacun des dérivés en C<sub>10</sub>. Malheureusement, quel que soit l'énophile utilisé, aucune réaction n'est observée. Les réactifs sont récupérés en fin de réaction (Schéma 130).

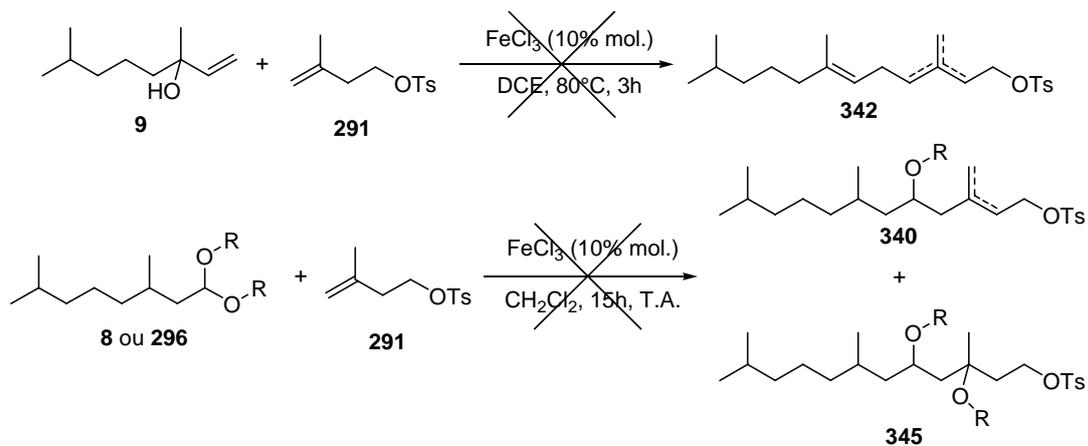


Schéma 130

### VIII.4.5. Conclusion

Parmi toutes les stratégies employées, seule la réaction ène de l'isoprénol benzylé **334** avec l'alcool allylique **9** a permis d'obtenir des adduits qui ont conduit à l'alcool en C<sub>15</sub>, intermédiaire clé de la synthèse de la phytone. Avec l'éther benzylé ainsi que dans la réaction de l'éther méthylé avec l'alcool allylique, les adduits ène ont été identifiés par GC-MS mais leurs purifications ont échoué, ainsi que leurs transformations directes. En effet dans les conditions de déprotection de l'éther méthylé ou d'élimination des groupements alkoxy, les adduits ène sont fortement dégradés ; dans les autres conditions de réaction, aucune réaction n'a lieu. Enfin le composé tosylé n'est pas réactif dans les conditions de réaction ène que nous avons développées.

## VIII.5. Addition du fragment en C<sub>3</sub> sur l'alcool en C<sub>15</sub>

### VIII.5.1. $\alpha$ -Alkylation de l'acétone par l'alcool en C<sub>15</sub>

#### VIII.5.1.1. Précédents bibliographiques

Lorsque nous nous sommes intéressés à la nouvelle voie de synthèse de la phytone *via* l'isoprénol, une publication récente décrivant le couplage d'alcools variés avec des cétones sous catalyse au ruthénium a attiré notre attention.<sup>141</sup> Les auteurs ont réalisé l'alkylation régiosélective de cétones par des alcools primaires, à 80°C dans le dioxane, en présence de KOH, d'une quantité catalytique d'un complexe de ruthénium (RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), et d'un accepteur d'hydrogène (Schéma 131).

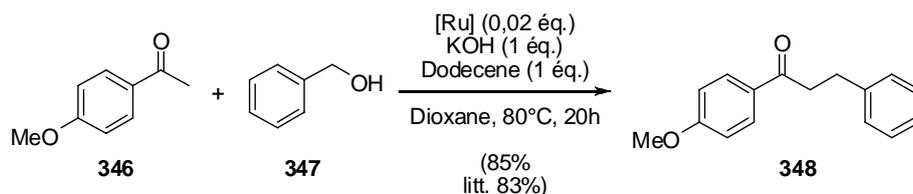


Schéma 131

141. (a) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020. (b) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987. (c) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Choi, H.-J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7997.

Cette réaction implique en fait une oxydation de l'alcool en aldéhyde en présence d'un catalyseur au ruthénium, suivie d'une aldolisation basique avec la cétone. La cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée ainsi obtenue est ensuite réduite pour donner la cétone saturée correspondante. L'accepteur d'hydrogène (le dodécène dans l'exemple) est préférentiellement hydrogéné par le dihydrure de ruthénium ce qui permet de générer la cétone  $\alpha$ -alkylée à la place de l'alcool (Schéma 132).

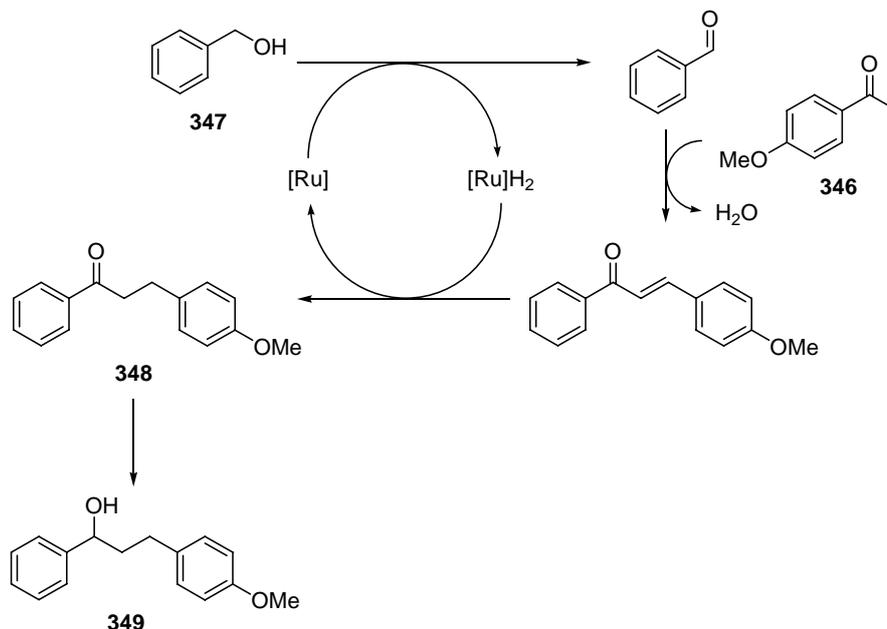


Schéma 132

Toutefois, cet exemple n'est pas unique, puisqu'à la fin des années 60, un brevet décrivait déjà le même type de réactions catalysées par l'acétylacétonate de ruthénium<sup>142</sup>. Récemment, un autre exemple a été décrit qui utilise un complexe du complexe d'iridium  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ , selon le même principe d'oxydation - aldol - réduction.<sup>143</sup> Des alcools et des cétones aliphatiques et aromatiques ont donné de bons résultats.

### VIII.5.1.2. Essais préliminaires

Afin de tester la faisabilité de ces couplages, nous avons tenté de reproduire certains résultats. Nous avons tout d'abord utilisé le complexe  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  pour réaliser le couplage entre la *p*-méthoxyacétophénone et l'alcool benzylique (Schéma 133). La réaction est réalisée dans le dioxane, à 80°C en présence d'un équivalent de KOH et d'un équivalent de dodécène. Après 20 heures, le mélange réactionnel est simplement filtré sur silice et le solvant est évaporé. La réaction a été réalisée

142. Chabardes, P.; Querou, Y. *Brevet français* **1969**, FR 1582621.

143. (a) Taguchi, K.; Nakagawa, H.; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72. (b) Onodera, G.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819.

## CHAPITRE VIII. NOUVELLES STRATÉGIES POUR LA SYNTHÈSE DE LA PHYTONE

plusieurs fois, et le meilleur rendement obtenu a été de 35%, ce qui est nettement inférieur aux résultats décrits dans la littérature (87%). Le reste du mélange réactionnel est principalement constitué des réactifs n'ayant pas réagi.

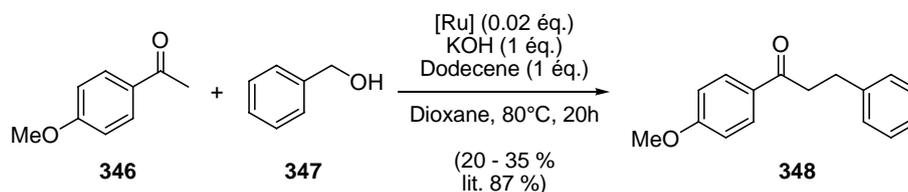


Schéma 133

Des essais ont aussi été menés avec l'acétylacétonate de ruthénium (5% massique par rapport à l'alcool). La réaction de l'alcool benzylique avec l'acétone a été réalisée en autoclave, à 120°C pendant 2 heures, selon la méthode décrite dans le brevet (Schéma 134). L'acétone est utilisée en excès, en présence de KOH et d'eau. En fin de réaction, le milieu est extrait à l'éther, les solvants évaporés et les produits directement distillés. Une nouvelle fois, le produit est obtenu avec un rendement nettement inférieur à celui décrit. Dans ce cas, la différence de rendement pourrait provenir de la différence d'échelle de la réaction : nous l'avons réalisée sur 10 mmoles d'alcool, contre pratiquement 100 mmoles dans le brevet, pour un autoclave de taille identique.

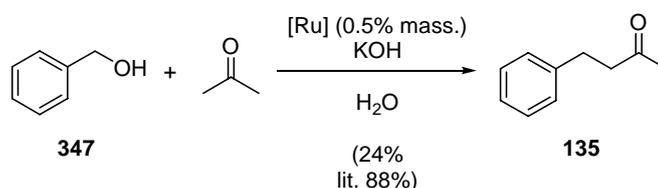


Schéma 134

Nous avons enfin testé un complexe d'iridium récemment développé par un groupe coréen. Malheureusement, dans les conditions décrites dans la publication, le composé de diaddition est obtenu majoritairement lors de l'emploi de cétones symétriques. C'est notamment le cas dans notre exemple (Schéma 135).

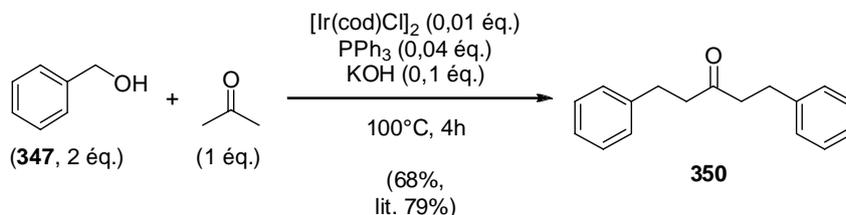


Schéma 135

VIII.5.1.3. Application à l'alcool en C<sub>15</sub>

Nous avons effectué des essais afin de coupler l'acétone sur l'alcool en C<sub>15</sub> obtenu précédemment (**317**) ainsi que sur l'alcool commercial **351** (Schéma 136). Pour chaque alcool, nous avons testé deux complexes de ruthénium. Dans les conditions décrites dans la littérature, nous n'avons observé aucune réaction. Les réactifs ont été récupérés en fin de réaction.

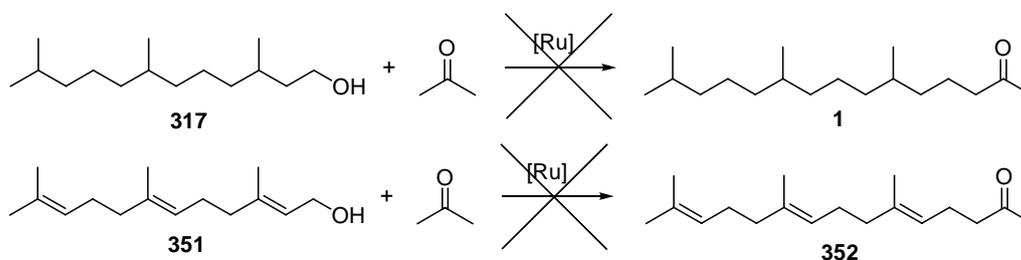


Schéma 136

Ainsi, l'emploi d'une cétone et d'un alcool saturés a conduit à une absence totale de réactivité. Ce résultat n'est pas totalement surprenant car d'après la littérature, les dérivés les plus réactifs pour l' $\alpha$ -alkylation en présence de ces nouveaux complexes de ruthénium sont ceux possédant un groupement aromatique activant la liaison C=O. Cependant, l'alcool allylique **351** qui devrait être plus réactif a donné les mêmes résultats que le composé totalement saturé. A la suite de ces échecs, nous avons décidé de revenir à une stratégie plus classique pour l'introduction du groupe en C<sub>3</sub>.

VIII.5.2. Addition multi-étapes du fragment en C<sub>3</sub>

Une stratégie moins élégante, mais que nous espérons plus efficace, a donc finalement été employée. Il s'agissait d'utiliser le schéma de synthèse de l' $\alpha$ -MHT au départ de l'alcool en C<sub>15</sub> **317** qui est tout d'abord tosylé dans les conditions classiques, avec un bon rendement. L'acétoacétate d'éthyle est ensuite séparément déprotoné, puis **343** est ajouté, ce qui conduit à l'acétoacétate substitué **344** par départ du groupe tosylo. Sans purification intermédiaire, **344** est placé dans les conditions de décarboxylation, en milieu basique à 70°C. Après quelques heures le composé **344** a totalement disparu et la phytone est obtenue avec un rendement modéré de 35% pour les deux dernières étapes.

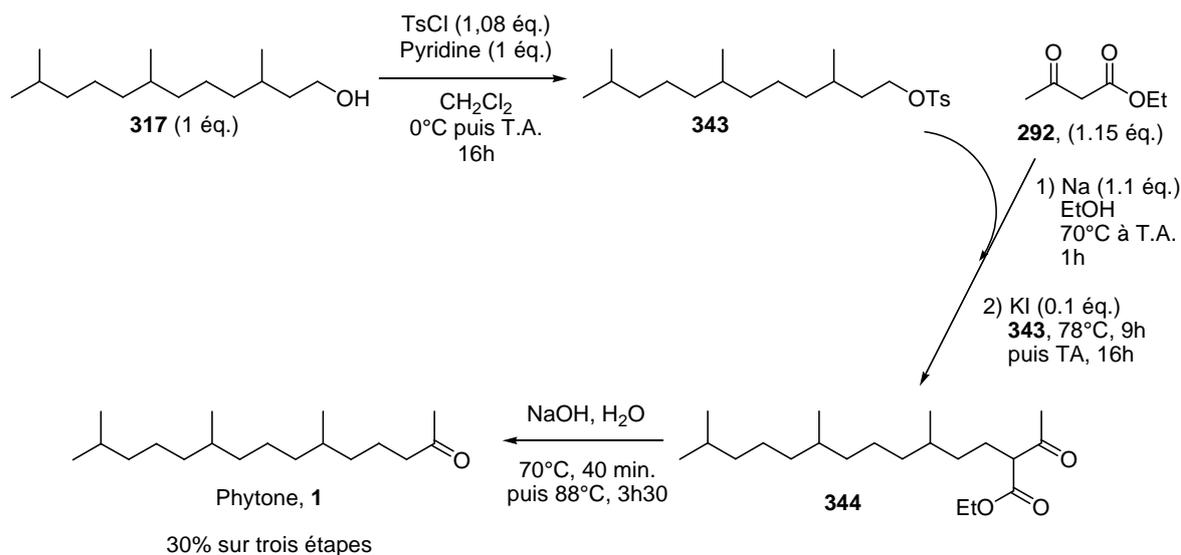


Schéma 137

### VIII.6. Conclusion

Après de nombreux essais et plusieurs voies de synthèses envisagées, la phytone a finalement été obtenue. La stratégie employée repose sur la réaction éne de l'alcool allylique **9** avec l'éther benzylique de l'isoprénol. Malheureusement, au rendement modéré de synthèse de l'alcool intermédiaire **317** s'ajoutent également des difficultés à ajouter le dernier segment à trois carbones, ce qui compromet vraisemblablement l'application à plus grande échelle de cette nouvelle voie d'accès à la phytone et donc à la vitamine E.



## Chapitre IX. Conclusions et perspectives

### IX.1. Réactions ène

#### IX.1.1. Introduction

A travers la synthèse de la phytone, nous nous sommes intéressés au développement de réactions ène jusqu' alors peu exploitées. Il existe en effet à ce jour peu d'exemples des trois catégories d'énophiles que nous avons étudiées. Alors que les réactions ène des alcènes, des carbonyles et même des imines sont bien décrites, l'utilisation des acétals, des orthoesters et des alcools allyliques dans ce type de réaction requerrait en général des conditions de réaction assez dures. Nous avons donc voulu trouver de nouveaux systèmes catalytiques qui permettraient d'effectuer ces réactions dans des conditions plus douces et étendre ensuite le champ d'application de ces réactions.

#### IX.1.2. Réaction ène des acétals

Nous avons tout d'abord développé la réaction ène des acétals. Cette étude nous a permis de mettre au point l'emploi d'un catalyseur à la fois doux pour l'environnement et peu onéreux, le chlorure de fer (III). Cet acide de Lewis a permis de réaliser les réactions ène d'acétals variés avec des alcènes 1,1-disubstitués avec d'excellents rendements, à température ambiante (Schéma 138).

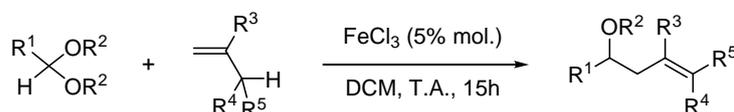


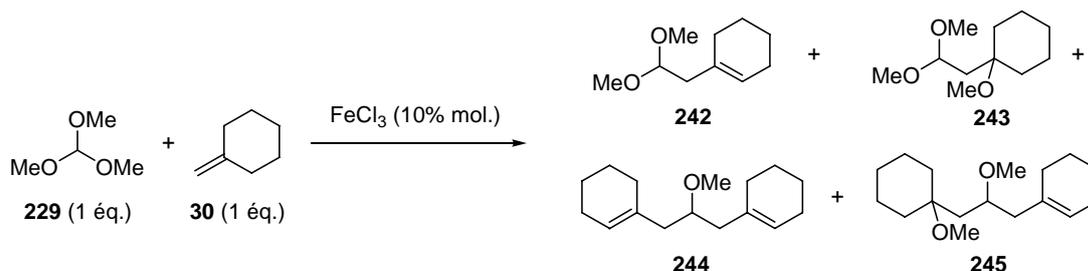
Schéma 138

Les limitations de ce système concernent l'emploi d'acétals cycliques ou d'acétals de cétones, non réactifs, ainsi que la généralisation à tout type d'alcène. Des acides de Lewis plus forts pourraient par exemple donner de meilleurs résultats avec les acétals cycliques et/ ou les alcènes trisubstitués.

A ce jour toutes nos études ont été réalisées en série racémique. Il serait donc intéressant à ce niveau de réaliser une étude permettant de vérifier si le passage à une version énantiosélective de la réaction est envisageable. Les complexes de titane associés à des ligands BINOL décrits par Mikami pour la réaction carbonyle-ène seraient un bon point de départ, ainsi que les complexes chiraux dérivant des lanthanides.

### IX.1.3. Réaction ène des orthoesters

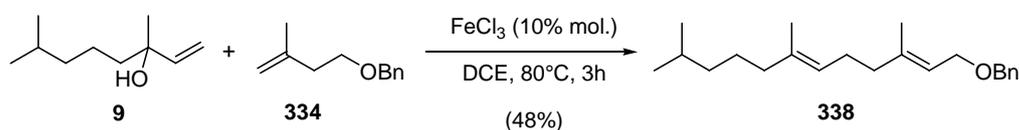
Après les bons résultats obtenus avec les acétals, nous avons pensé que les orthoesters devaient aussi être de bons énophiles pour la réaction ène, même si, à notre connaissance, aucun exemple n'avait été rapporté dans la littérature. Malheureusement, nous avons été confrontés à la formation d'un mélange de produits (Schéma 139), et nous n'avons jamais pu favoriser la formation sélective de l'adduit ène **242**.



Cela pourrait être dû à la force de l'acide de Lewis utilisé : il serait sans doute intéressant d'effectuer un criblage d'acides de Lewis plus faibles que le chlorure de fer qui feraient une meilleure discrimination entre une fonction orthoester et une fonction (a)cétal. Cette réaction constituerait une excellente alternative aux réactions de formylation réalisées dans des conditions très dures, sous pression de monoxyde de carbone.

### IX.1.4. Réaction ène des alcools allyliques

Nous nous sommes également intéressés aux alcools allyliques en qualité d'énophiles. Cette étude a été limitée à l'utilisation de l'alcool allylique en C<sub>10</sub> **9**. De bons résultats ont été obtenus lors des premières réactions, même si les conditions réactionnelles ont dû être forcées par rapport à la réaction acétal-ène. La réaction ène de l'alcool **9** avec l'isoprénol benzylé a permis d'obtenir un produit purifié qui a ensuite permis d'accéder à la phytone (Schéma 140).

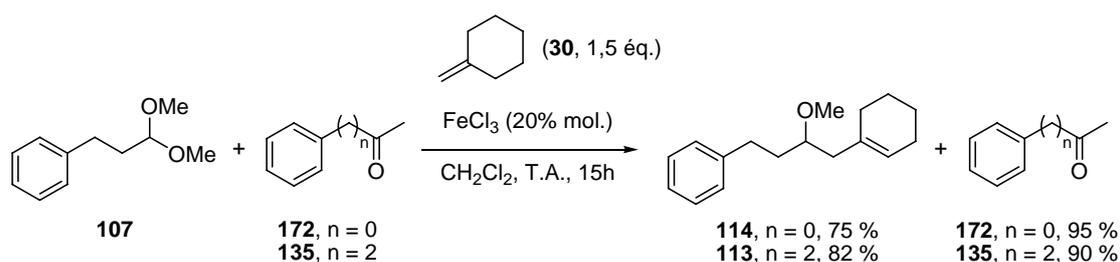


Bien que le chlorure de fer (III) soit un excellent catalyseur pour une application industrielle, la difficulté de purification des adduits ont un peu modéré notre enthousiasme au sujet de cette réaction.

## IX.2. Discrimination entre dérivés carbonylés en réaction ène

Nous avons étudié la différence de réactivité entre les acétals et les aldéhydes et cétones d'une part, et entre acétals de natures différentes d'autre part, lorsque ces composés sont placés dans le même milieu réactionnel dans les conditions de réaction ène développées précédemment.

Les meilleures chémosélectivités ont été obtenues pour les compétitions entre des acétals linéaires d'aldéhydes avec des cétones ou des acétals cycliques (cf par exemple Schéma 141).



Les compétitions des acétals linéaires d'aldéhydes avec des aldéhydes ou des acétals de cétones ont conduit à des mélanges complexes, dus notamment à des réactions de transacétalisation. Comme avec les orthoesters, le contrôle des réactions parasites s'avère primordial, et il serait intéressant de développer des conditions permettant d'éviter ces réactions de transacétalisation. Cela serait particulièrement important dans la discrimination entre acétal et aldéhydes, qui est sûrement la plus difficile à obtenir. Une possibilité serait de trouver un additif qui bloquerait sélectivement l'accès à l'aldéhyde, empêchant la transacétalisation, sans influencer sur la réaction ène de l'acétal.

## IX.3. Synthèse de la phytone

Nous avons envisagé plusieurs stratégies de synthèse de la phytone reposant sur l'emploi de réactions ène d'acétals et/ou d'alcool allylique. Les premiers essais, notamment avec l' $\alpha$ -MHT ou l'acétal conjugué, n'ont pas été concluants, conduisant à des mélanges complexes ou tout simplement à une dégradation des réactifs. Dans un second temps, le passage à l'isoprénol et ses dérivés en tant que partenaires ène a donné de meilleurs résultats, malheureusement la majorité des composés formés, instables, n'ont pu être observés que par GC-MS mais jamais isolés ni modifiés directement sans purification. A ce stade, seule la réaction de l'alcool allylique en C<sub>10</sub> **9** avec l'isoprénol benzylé **334** a conduit à un adduit ène isolé, avec un rendement de 48% (Schéma 140).

## CHAPITRE IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cet adduit a ensuite pu être déprotégé et hydrogéné en une étape, avec un rendement modeste. Alors que nous espérons accéder directement à la phytone à partir de l'alcool **317** au moyen d'une  $\alpha$ -alkylation en présence d'acétone et d'un complexe de ruthénium ou d'iridium, ces réactions n'ont pas fonctionné et la phytone a été obtenue en suivant une voie plus classique, avec un rendement global au départ de la cétone **275** de 7% pour sept étapes (Schéma 142).

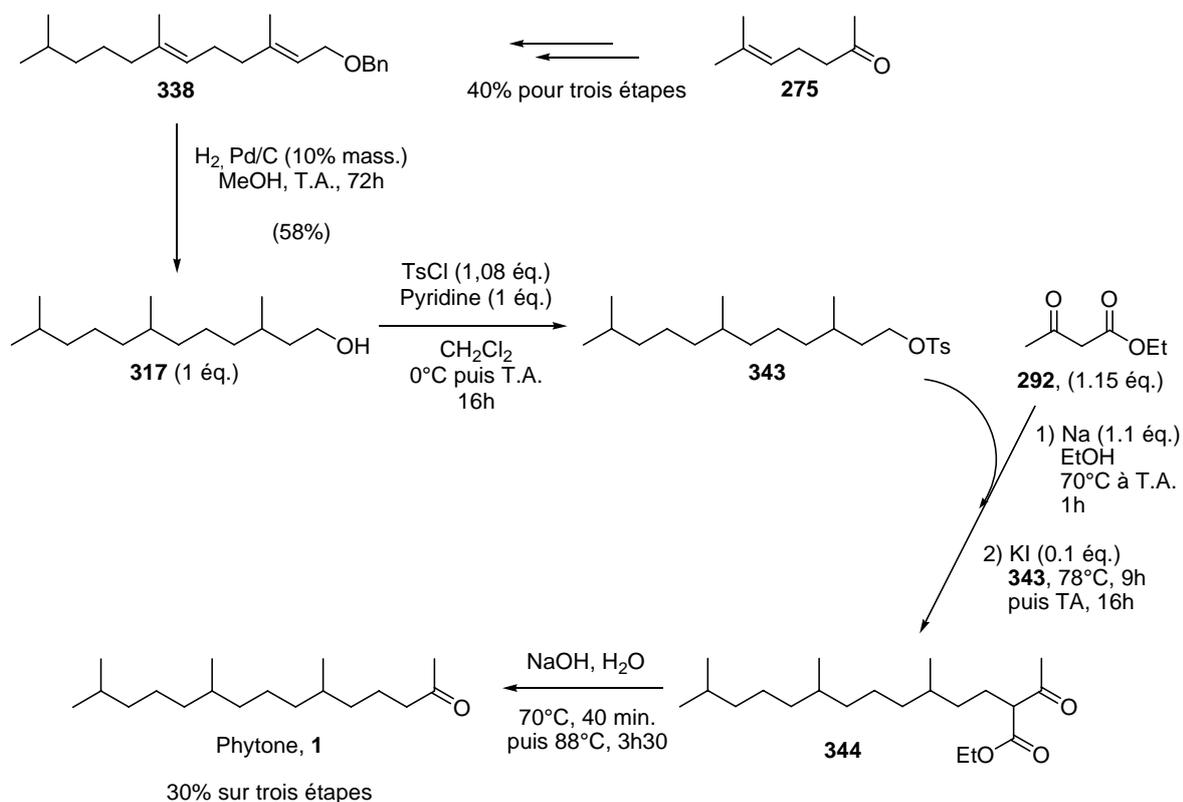


Schéma 142

Il y a deux points de cette synthèse qui pourraient être améliorés. Le premier concerne la réaction ène car comme nous l'avons dit précédemment, la difficulté de purification et le fait de devoir chauffer la réaction sont des obstacles à une application industrielle de la synthèse.

Une deuxième amélioration possible concerne le passage de l'alcool **317** à la phytone. Malheureusement, l' $\alpha$ -alkylation de **317** n'a pas donné de bons résultats et le rendement global de nos trois dernières étapes est trop faible pour une application à grande échelle de cette synthèse. Une possibilité serait de réaliser l'addition de l'acétone au départ du composé tosylé **343**. Il faudrait pour cela développer des conditions de substitution du groupe tosylate par l'énolate de l'acétone généré *in situ*.

## CHAPITRE IX. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

---

Selon le même principe, une dernière amélioration consisterait à réaliser directement la réaction ène entre l'alcool allylique **9** et un dérivé de l'isoprénol comportant un bon groupe partant. Nous avons vu que la réaction de l'isoprénol tosylé ne fonctionne pas, mais il serait intéressant de remplacer le groupe tosylé par un atome d'halogène par exemple.



## Chapitre X. Partie expérimentale

### *X.1. Techniques*

#### *X.1.1. Généralités*

Les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte grâce à des ballons de baudruche gonflés à l'argon ou à l'azote.

#### *X.1.2. Solvants et réactifs*

Les produits commerciaux ont été utilisés sans purification préalable. La pyridine et la triéthylamine ont été séchées à reflux sur hydrure de calcium puis distillées avant emploi.

Les solvants utilisés en synthèse ont été séchés à reflux et distillés avant emploi :

- le dichlorométhane sur hydrure de calcium ;
- le THF sur sodium/benzophénone ;

Le chloroforme deutéré utilisé pour les analyses RMN est conservé sur tamis moléculaire 4Å.

#### *X.1.3. Purifications*

##### X.1.3.1. Chromatographies

Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de polyester recouvertes de silicagel MACHEREY-NAGEL POLYGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>. Les tâches sont visualisées à l'UV (254 nm) et révélées au permanganate de potassium (KMnO<sub>4</sub> 3 g / AcOH 5% 100 mL / H<sub>2</sub>O 300 mL / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 20 g) ou à l'acide phosphomolybdique (PMA, 20% dans l'éthanol), si nécessaire.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice 60 ROCC® pour chromatographie éclair (40-63 µm) à l'aide d'air comprimé.

##### X.1.3.2. Distillations

Les distillations sous pression réduite ont été réalisées avec un montage de distillation muni d'une colonne de Vigreux ou avec un appareil de distillation horizontale Büchi Glass oven B-580 (Kugelrohr).

## ***X.2. Analyses***

### ***X.2.1. Résonance magnétique nucléaire (RMN)***

Les spectres RMN proton ( $^1\text{H}$ ) et carbone ( $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés sur un spectromètre BRUKER Avance DPX 400 (400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone). Les expériences carbone sont des  $J_{\text{mod}}$ . Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane ( $\delta = 0$  ppm) en utilisant comme référence les signaux résiduels du solvant deutérié utilisé (chloroforme- $d_1$  ( $\delta = 7,26$  ppm en  $^1\text{H}$  et 77 ppm en  $^{13}\text{C}$ )). Les constantes de couplage  $J$  (en valeurs absolues) sont exprimées en Hz. Pour la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :  $s$  pour singulet,  $d$  pour doublet,  $dd$  pour doublet de doublet,  $t$  pour triplet,  $dt$  pour doublet de triplets,  $q$  pour quadruplet,  $dq$  pour doublet de quadruplet et  $m$  pour multiplet.

### ***X.2.2. Spectroscopie infrarouge (IR)***

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Bruker IFS-55 à transformée de Fourier. Les composés liquides ou huileux ont été analysés sous forme de film entre deux fenêtres de chlorure de sodium. Les échantillons solides ont été analysés sous forme de pastille au bromure de potassium (concentration en produit 1% massique). Les nombres d'ondes correspondants aux bandes d'absorption caractéristiques sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . L'intensité des bandes d'absorption est définie par les lettres F (forte), m (moyen) et f (faible).

### ***X.2.3. Spectrométrie de masse (SM)***

Les spectres de masse ont été réalisés au laboratoire de spectroscopie de masse de l'Université Catholique de Louvain sur un appareil FINNIGAN-MAT TSQ-70 au moyen d'un canon à xénon ION TECH 8KV pour le bombardement à atome rapide (FAB), en impact électronique (70 eV) ou en ionisation chimique (10 eV) en utilisant le mélange  $\text{CH}_4\text{-N}_2\text{O}$  comme gaz ionisant.

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été effectués dans le laboratoire du Professeur R. Flammang à l'Université de Mons-Hainaut.

### *X.2.4. Chromatographie en phase gazeuse (GC et GC-MS)*

Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été réalisées sur un appareil CE Instruments GC 8000 Top équipé d'une colonne capillaire OPTIMA-5 (30 m × 0,32 mm, film 1,0 µm). Le gaz vecteur utilisé est de l'hélium à 50 kPa de pression, la température de l'injecteur a été fixée à 220°C et celle du détecteur de flamme à 250°C. La température du four évolue de 40°C (2 min.) à 320 °C (5 min) à 8°C par minute. Les produits sont détectés en sortie de colonne par un détecteur à ionisation de flamme connecté à un intégrateur.

Les analyses couplées GC-MS ont été réalisées à Lyon au sein de l'entreprise Archemis par le Dr. A. Besse. L'appareil GC utilisé est un appareil HP6890 équipé d'une colonne capillaire RTX5 MS (30 m × 0,25 mm, film 0,25 µm). Le gaz vecteur utilisé est de l'hélium à 0,8 mL/min, la température de l'injecteur a été fixée à 220°C. L'appareil de spectrométrie de masse est un appareil AUTOSPEC utilisé en impact électronique (70 eV) ou en ionisation chimique (50 eV) en utilisant le mélange CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O comme gaz ionisant.

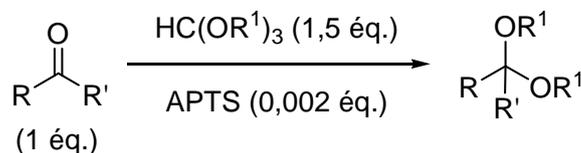
### *X.2.5. Remarques Générales*

Les noms IUPAC ont été générés à l'aide des logiciels ACDLabs ou Chemdraw Ultra version 8.0. Les produits sont présentés dans l'ordre logique de la synthèse et regroupés par type de stratégie, dans l'ordre des chapitres 3 à 8.

### X.3. Synthèse des acétals

#### X.3.1. Acétals linéaires

Procédure générale



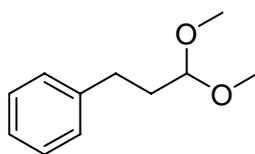
**Mode opératoire** :<sup>93</sup> dans un tricol contenant 0,002 équivalent d'acide *paratoluènesulfonique* hydraté sous argon sont successivement ajoutés l'aldéhyde (1 éq.) et l'orthoformate d'alkyle correspondant (1,5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis l'acétal est directement distillé sous pression réduite.

#### Synthèse du 1-(3,3-diméthoxypropyl)benzène 107

RN : 30076-98-3

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 3-phénylpropionaldéhyde (20 mL, 151 mmol), l'orthoformate de méthyle (25 mL, 229 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (57 mg, 0,3 mmol).

m = 26,1 g (145 mmol), rdt = 96 %



**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire** : 180,24 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Eb<sub>0,02</sub>** = 114°C

**Rf** (Cy/AcOEt, 9/1) = 0,25

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,16-7,31 (m, 5H); 4,37 (t, 1 H, J = 6); 3,34 (s, 6 H); 2,68 (t, 2 H, J = 8); 1,93 (dt, 2 H, J = 6, 8).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

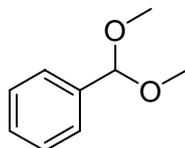
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 141,6 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,9 (CH); 103,7 (CH); 52,7 ( $\text{CH}_3$ ); 34,0 ( $\text{CH}_2$ ); 30,8 ( $\text{CH}_2$ ).

### Synthèse du 1-(diméthoxyméthyl)benzène 108

RN : 1125-88-8

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le benzaldéhyde (5 mL, 49 mmol), l'orthoformate de méthyle (8 mL, 73,5 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (19 mg, 98  $\mu\text{mol}$ ).

$m = 5,5$  g (36,3 mmol), **rdt** = 74 %



**Formule brute** :  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$

**Poids moléculaire** : 152,19  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

$\text{Eb}_{0,05} = 95^\circ\text{C}$

$\text{Rf}$  (Cy/AcOEt, 9/1) = 0,28

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,45-7,48 (m, 2 H); 7,31-7,40 (m, 3 H); 5,40 (s, 1 H); 3,34 (s, 6 H).

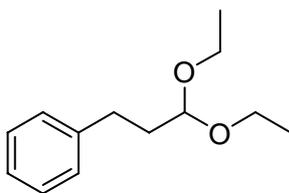
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 138,0 (C); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 126,7 (CH); 103,1 (CH); 52,7 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 1-(3,3-diéthoxypropyl)benzène 126

RN : 6956-37-2

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 3-phénylpropionaldéhyde (5 mL, 37,7 mmol), l'orthoformate d'éthyle (9,4 mL, 56,5 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (14 mg, 75  $\mu\text{mol}$ ).

$m = 7,2$  g (34,7 mmol), **rdt** = 92 %



**Formule brute :**  $C_{13}H_{20}O_2$

**Poids moléculaire :**  $208,3 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** huile incolore

**Eb<sub>0,013</sub>** =  $106^\circ\text{C}$

**Rf** (Cy/AcOEt, 9/1) = 0,25

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,31 (m, 5 H); 4,50 (t, 1 H,  $J = 5,6$ ); 3,66 (dq, 1 H,  $J = 7,2, 9,6$ ); 3,51 (dq, 1 H,  $J = 7,2, 9,6$ ); 2,70 (t, 2 H,  $J = 8$ ); 1,96 (td, 2 H,  $J = 5,6, 8$ ); 1,23 (dd, 3 H,  $J = 7,2, 7,2$ ).

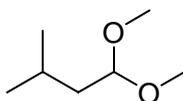
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 141,7 (C); 128,3 (CH); 128,2 (CH); 125,8 (CH); 102,1 (CH); 61,0 ( $\text{CH}_2$ ); 35,0 ( $\text{CH}_2$ ); 31,0 ( $\text{CH}_2$ ); 15,3 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 1,1-diméthoxy-3-méthylbutane 127

**RN :** 57094-35-6

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 3-méthylbutyraldéhyde (5 mL, 46 mmol), l'orthoformate de méthyle (7,5 mL, 69 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (18 mg, 92  $\mu\text{mol}$ ).

**m** = 5,7 g (43 mmol), **rdt** = 93 %



**Formule brute :**  $C_7H_{16}O_2$

**Poids moléculaire :**  $132,2 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** huile incolore

**Eb<sub>0,08</sub>** =  $62^\circ\text{C}$

**Rf** (Cy/AcOEt, 9/1) = 0,3

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,44 (t, 1 H,  $J = 6$ ); 3,30 (s, 6 H); 1,70 (m, 1 H); 1,48 (dd, 2 H,  $J = 6, 6,8$ ); 0,92 (d, 6 H,  $J = 6,4$ ).

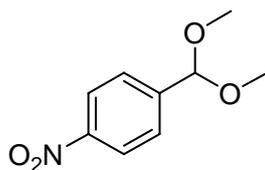
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 103,1 (CH); 52,4 ( $\text{CH}_3$ ); 41,1 ( $\text{CH}_2$ ); 24,3 (CH); 22,7 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 1-(diméthoxyméthyl)-4-nitrobenzène 128

RN : 881-67-4

**Mode opératoire :**<sup>94</sup> dans un tricol sont successivement ajoutés le 4-nitrobenzaldéhyde (5 g, 33 mmol), le méthanol (1,3 mL, 33 mmol), l'orthoformate de méthyle (5,4 mL, 49 mmol) puis une goutte d'acide chlorhydrique. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis neutralisé à l'aide de carbonate de potassium. Ce mélange est dilué deux fois à l'aide d'éther de pétrole, filtré puis concentré. L'acétal est ensuite distillé sous pression réduite.

m = 5 g (25 mmol), rdt = 77 %



Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$

Poids moléculaire :  $197,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

$\text{Eb}_{0,02} = 156^\circ\text{C}$

Rf (Cy/AcOEt, 9/1) = 0,25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 8,22 (d, 2 H,  $J = 8,8$ ); 7,64 (d, 2 H,  $J = 8,8$ ); 5,47 (s, 1 H); 3,33 (s, 6 H).

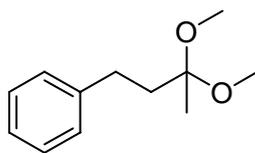
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 148,0 (C); 145,0 (C); 127,8 (CH); 123,4 (CH); 101,5 (CH); 52,7 ( $\text{CH}_3$ ).

## Synthèse du 1-(3,3-diméthoxybutyl)benzène 129

RN : 53856-98-7

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec la 4-phénylbutan-2-one (5 mL, 33 mmol), l'orthoformate de méthyle (5,4 mL, 50 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (13 mg, 66  $\mu$ mol). La purification a toutefois été réalisée par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 5,6 g (29 mmol), **rdt** = 88 %



**Formule brute** :  $C_{12}H_{18}O_2$

**Poids moléculaire** : 194,27 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,26

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,17-7,31 (m, 5H); 3,22 (s, 6 H); 2,65 (dt, 2 H,  $J$  = 8,8, 4); 1,93 (dt, 2 H,  $J$  = 8,8, 4); 1,36 (s, 3 H).

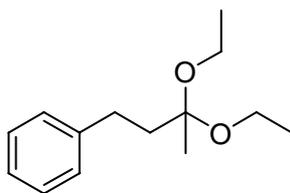
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,0 (C); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 125,8 (CH); 101,3 (C); 48,1 (CH<sub>3</sub>); 38,3 (CH<sub>2</sub>); 30,6 (CH<sub>2</sub>); 21,0 (CH<sub>3</sub>).

## Synthèse du 1-(3,3-diéthoxybutyl)benzène 130

RN : 54709-77-2

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec la 4-phénylbutan-2-one (5 mL, 33 mmol), l'orthoformate d'éthyle (8,3 mL, 50 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (13 mg, 66  $\mu$ mol). La purification a toutefois été réalisée par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 6 g (27 mmol), **rdt** = 82 %



**Formule brute :**  $C_{14}H_{22}O_2$

**Poids moléculaire :**  $222,32 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** Huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,26

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,30 (m, 5 H); 3,47-3,54 (m, 4 H); 2,66 (dt, 2 H,  $J = 8,8, 4$ ); 1,96 (dt, 2 H,  $J = 8,8, 4$ ); 1,38 (s, 3 H); 1,19 (m, 6 H).

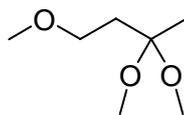
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,2 (C); 128,3 (CH); 128,2 (CH); 125,7 (CH); 101,1 (C); 55,5 ( $\text{CH}_2$ ); 39,0 ( $\text{CH}_2$ ); 30,6 ( $\text{CH}_2$ ); 22,1 ( $\text{CH}_3$ ); 15,5 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 1,3,3-triméthoxybutane 132

**RN :** 66-07-66-5

**Mode opératoire :** le 1,3,3-triméthoxybutane a été obtenu lors de la tentative de préparation du 2,2-diméthoxybut-3-ène selon la procédure générale, avec la méthyl vinylcétone (5 mL, 60 mmol), l'orthoformate de méthyle (9,8 mL, 90 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (2,3 mg, 12  $\mu\text{mol}$ ).

**m** = 8 g (54 mmol), **rdt** = 90 %



**Formule brute :**  $C_7H_{16}O_3$

**Poids moléculaire :**  $148,2 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** huile incolore

**Eb<sub>0,026</sub>** = 63°C

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 3,43 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ); 3,32 (s, 3 H); 3,17 (s, 6 H); 1,93 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ); 1,29 (s, 3 H).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

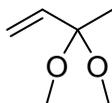
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 100,4 (C); 68,8 ( $\text{CH}_2$ ); 58,6 ( $\text{CH}_3$ ); 48,0 ( $\text{CH}_3$ ); 36,2 ( $\text{CH}_2$ ); 21,5 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 2,2-diméthoxybut-3-ène **133**

RN : 72757-52-9

**Mode opératoire** : le 1,3,3-triméthoxybutane (2g, 13,5 mmol) est placé à 150°C en présence d'une quantité catalytique de  $\text{NaHSO}_4$  (2 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ). Après cinq heures, le milieu est ramené à température ambiante puis directement distillé.

$m = 172$  mg (1,49 mmol),  $\text{rdt} = 11$  %



**Formule brute** :  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$

**Poids moléculaire** : 116,16  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

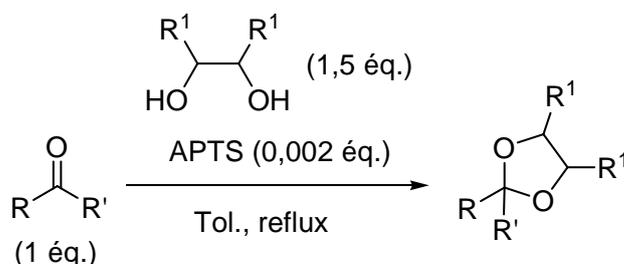
$\text{Eb}_{1013} = 100^\circ\text{C}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,82 (dd, 1 H,  $J = 10, 16$ ); 5,32 (dd, 1 H,  $J = 1,6, 16$ ); 5,18 ((dd, 1 H,  $J = 1,6, 10$ ); 3,15 (s, 6 H); 1,32 (s, 3 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 140,3 (CH); 117,0 ( $\text{CH}_2$ ); 101,8 (C); 47,3 ( $\text{CH}_3$ ); 28,2 ( $\text{CH}_3$ ).

### IX.3.2. Acétals cycliques

Procédure générale



**Mode opératoire** :<sup>96</sup> dans un tricol contenant 0,002 équivalent d'acide *para*-toluènesulfonique hydraté sous argon sont successivement ajoutés l'aldéhyde ou la cétone (1 éq.), le solvant (toluène) et

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

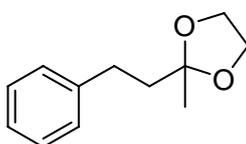
le diol correspondant (1,5 éq.). Le mélange est agité à reflux pendant une nuit puis l'acétal est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice.

### Synthèse du 2-méthyl-2-phényléthyldioxolane 137

RN : 69246-00-0

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec la 4-phénylbutan-2-one (5 mL, 33 mmol), l'éthane-1,2-diol (2,8 mL, 50 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (13 mg, 66  $\mu$ mol).

**m** = 5,5 g (28 mmol), **rdt** = 86 %



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 192,25 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**R<sub>f</sub>** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,26

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,17-7,31 (m, 5 H); 3,97-4,01 (m, 4 H); 2,71-2,76 (m, 2 H); 1,96-2,01 (m, 2 H); 1,39 (s, 3 H).

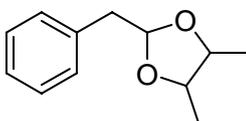
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,2 (C); 128,3 (CH); 128,3 (CH); 125,7 (CH); 109,6 (C); 64,8 (CH<sub>2</sub>); 41,0 (CH<sub>2</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>); 24,0 (CH<sub>3</sub>).

### Synthèse du 2-benzyl-4,5-diméthyl-dioxolane 140

RN : 5468-06-4

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le phénylacétaldéhyde (5 mL, 43 mmol), le butane-2,3-diol (5,8 mL, 64 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (16 mg, 86  $\mu$ mol).

**m** = 6,3 g (33 mmol), **rdt** = 76 %



**Formule brute** :  $C_{12}H_{16}O_2$

**Poids moléculaire** : 192,25 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,23-7,36 (m, 5 H); 5,11, 5,30 et 5,44 (t, 1 H, *J* = 4,8); 3,53-3,68 et 4,12-4,23 (m, 2 H); 2,93, 2,99 et 3,01 (d, 2 H, *J* = 4,8); 1,12-1,20, 1,25 et 1,30 (d, 6 H, *J* = 6).

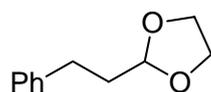
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 136,3 et 136,4 (C); 129,8 (CH); 128,2 et 128,2 (CH); 126,4 et 126,5 (CH); 102,7 et 103,4 (CH); 74,3 (CH); 74,6 (CH); 41,7 et 41,9 (CH<sub>2</sub>); 14,2 (CH<sub>3</sub>); 15,4 (CH<sub>3</sub>).

### Synthèse du 2-phényléthyldioxolane 141

**RN** : 4360-60-5

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 3-phénylpropionaldéhyde (4,4 mL, 33 mmol), l'éthane-1,2-diol (2,8 mL, 50 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (13 mg, 66 μmol).

**m** = 4,2 g (23 mmol), **rdt** = 71 %



**Formule brute** :  $C_{11}H_{14}O_2$

**Poids moléculaire** : 178,23 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile jaune pâle

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,18-7,26 (m, 5 H); 4,89 (t, 1 H, *J* = 4,8); 3,97 (dd, 2 H, *J* = 3,6, 5,6); 3,86 (dd, 2 H, *J* = 3,6, 5,6); 2,75 (dd, 2 H, *J* = 6, 10); 1,98 (ddd, 2 H, *J* = 4,8, 6, 10).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 141,6 (C); 128,4 (CH); 126,0 (CH); 103,6 (CH); 64,9 (CH<sub>2</sub>); 35,4 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>).

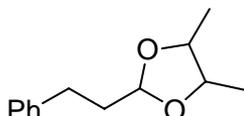
## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Synthèse du 2-phényléthyl-4,5-diméthylidioxolane 142

RN : 6316-64-9

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 3-phénylpropionaldéhyde (5,7 mL, 43 mmol), le butane-2,3-diol (5,8 mL, 64 mmol) et une quantité catalytique d'APTS (16 mg, 86  $\mu$ mol).

m = 5,8 g (28 mmol), rdt = 65 %



**Formule brute :** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 206,28 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

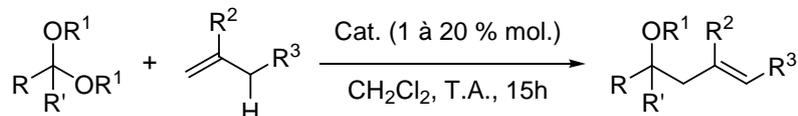
**Rf** (C<sub>y</sub>/AcOEt : 9/1) = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,20-7,35 (m, 5 H); 5,13, 5,30 et 5,37 (t, 1 H,  $J = 4,8$ ); 3,64-3,70 et 4,15-4,25 (m, 2 H); 2,79, 2,85 et 2,99 (2 H, m); 2,00, 2,12 et 2,15 (2 H, m); 1,15-1,20, 1,29, 1,34, (d, 3 H,  $J = 5,6$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 141,7 et 141,8 (C); 128,3 (CH); 128,3 et 128,4 (CH); 125,9 et 125,9 (CH); 102,5 et 103,3 (CH); 79,9 (CH); 78,2 (CH); 36,2 et 36,2 (CH<sub>2</sub>); 30,0 et 30,1 (CH<sub>2</sub>); 17,2 (CH<sub>3</sub>); 16,9 (CH<sub>3</sub>).

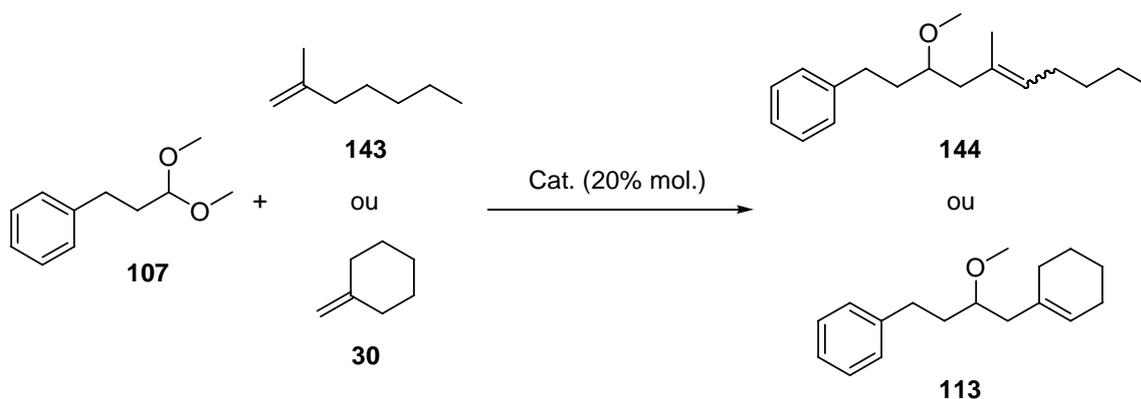
## X.4. Réactions acétal-ène

Procédure générale



**Mode opératoire :** l'acide de Lewis (0,01 à 0,2 éq.) est dissout dans du dichlorométhane (0,2 M) fraîchement distillé. L'alcène (1 éq.) puis l'acétal (1 éq.) sont ajoutés successivement. Cette nouvelle solution est agitée à température ambiante une nuit. Après traitement classique, le mélange réactionnel brut est analysé par GC et/ou RMN, puis les produits sont purifiés par chromatographie éclair sur colonne de silice.

Criblage d'acides de Lewis : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde **107** sur le 2-méthylhept-1-ène **143** (Chapitre III -Tableau 10) ou le méthylèncyclohexane **30** (Chapitre III -Tableau 11)



**Mode opératoire :** le criblage a été réalisé en suivant la procédure générale avec :

- l'acétal **107** (180 mg, 1 mmol),
- le 2-méthylhept-1-ène **143** (0,16 mL, 1 mmol) ou le méthylèncyclohexane **30** (0,12 mL, 1 mmol),
- et 0,2 équivalent d'acide de Lewis (0,2 mmol),
  - FeCl<sub>3</sub>, 32 mg
  - FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, 54 mg
  - SnCl<sub>2</sub>, 38 mg

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

---

- ZnBr<sub>2</sub>, 45 mg
- TMSI, 0,30 µl
- Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, 55 mg
- Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 47 mg
- Bi(OTs)<sub>3</sub>, 144 mg
- Cu(OTf)<sub>2</sub>, 72 mg
- PdCl<sub>2</sub>, 35 mg
- NiCl<sub>2</sub>, 26 mg
- Zn(OTf)<sub>2</sub>, 73 mg
- ZnCl<sub>2</sub>, 27 mg
- MgCl<sub>2</sub>, 19 mg
- Sc(OTf)<sub>3</sub>, 98 mg
- Yb(OTf)<sub>3</sub>, 124 mg
- Y(OTf)<sub>3</sub>, 107 mg
- Eu(OTf)<sub>3</sub>, 120 mg
- Sm(OTf)<sub>3</sub>, 119 mg
- In(OTf)<sub>3</sub>, 112 mg
- InCl<sub>3</sub>, 44 mg
- SbCl<sub>3</sub>, 46 mg
- LiClO<sub>4</sub>, 21 mg

Optimisation des conditions : condensation du diméthylacétal du 3-phénylpropionaldéhyde **107** sur le méthylèncyclohexane **30** catalysée par le chlorure ferrique (Chapitre III - Tableau 12)

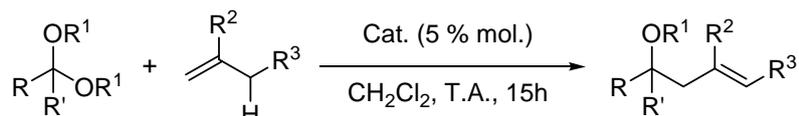
L'optimisation des conditions a été réalisée selon la procédure générale en faisant varier les paramètres un à un.

**Mode opératoire** (à température ambiante) : la procédure générale a été appliquée.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Mode opératoire** (à 80°C) : le chlorure de fer (III) (0,01 à 0,2 éq.) est dissout dans du dichloroéthane (0,2 M). L'alcène (1 éq.) puis l'acétal (1 éq.) sont ajoutés successivement. Cette nouvelle solution est agitée à 80°C pendant quinze heures. Le milieu est ensuite refroidi à température ambiante, traité, puis le mélange brut est analysé par RMN du proton.

Procédure générale optimisée



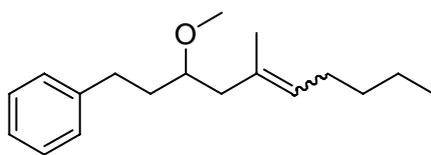
**Mode opératoire** : le chlorure de fer (III) (0,05 éq.) est dissout dans du dichlorométhane (0,2 M) fraîchement distillé. L'alcène (1 éq.) puis l'acétal (1 éq.) sont ajoutés successivement. Cette nouvelle solution est agitée à température ambiante une nuit. Après traitement classique, les produits sont purifiés par chromatographie éclair sur colonne de silice.

### Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-méthyl-5-décényl)benzène **144**

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **107** (556 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylhept-1-ène (0,49 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

**m** = 711 mg (2,7 mmol), **rdt** = 88 %



**Formule brute** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O

**Poids moléculaire** : 260,41 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile jaune pâle

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,25

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) (isomère *trans*) : 7,16-7,30 (m, 5 H); 5,21 (t, 1 H, *J* = 7,2); 3,37 (s, 3 H); 3,29 (m, 1 H); 2,78 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 2,34 (dd, 1 H, *J* = 6, 13,2); 2,18 (dd, 1 H, *J* = 7,2, 13,2); 1,99 (m, 2 H); 1,72-1,81 (m, 2 H); 1,68 (s, 3 H); 1,29 (m, 4 H); 0,87 (t, 3 H, *J* = 6,4).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) (isomère *trans*) : 142,5 (C); 131,6 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 127,7 (CH); 125,6 (CH); 78,8 (CH); 56,5 ( $\text{CH}_3$ ); 43,8 ( $\text{CH}_2$ ); 35,3 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 31,4 ( $\text{CH}_2$ ); 27,6 ( $\text{CH}_2$ ); 22,3 ( $\text{CH}_2$ ); 16,4 ( $\text{CH}_3$ ); 14 ( $\text{CH}_3$ ).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 261 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 229 (20), 173 (5), 159 (6), 155 (2), 149 (100), 131 (15), 117 (63), 105 (5), 91 (25).

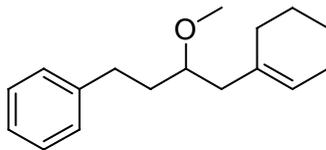
**SMHR** ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$  : 259,206191; trouvé : 259,207902.

### Synthèse du 1-(3-méthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène **113**

**RN** : 124646-86-2

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **107** (556 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $\text{FeCl}_3$  (0,15 mmol).

**m** = 716 mg (29 mmol), **rdt** = 95 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$

**Poids moléculaire** : 244,37  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

**Rf** ( $\text{C}_y/\text{DCM}$ , 6/4) = 0,3

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,31 (m, 5 H); 5,46 (s élargi, 1 H); 3,35 (s, 3 H); 3,29 (m, 1 H); 2,76 (m, 1 H); 2,62 (m, 1 H); 2,26 (dd, 1 H,  $J = 6, 14$ ); 2,05 (dd, 1 H,  $J = 6,8, 14$ ); 1,89-1,99 (m, 4 H); 1,69-1,80 (m, 2 H); 1,51-1,63 (m, 4 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,5 (C); 134,7 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,6 (CH); 123,7 (CH); 78,7 (CH); 56,6 ( $\text{CH}_3$ ); 42,3 ( $\text{CH}_2$ ); 35,3 ( $\text{CH}_2$ ); 31,5 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 245 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 213 (11), 149 (47), 139 (2), 131 (19), 121 (59), 117 (84), 109 (6), 105 (14), 91 (100).

**SMHR** ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$  : 243,174891; trouvé : 243,174416.

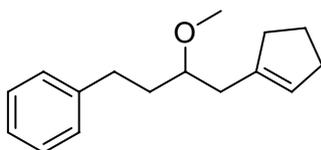
## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Synthèse du 1-(3-méthoxy-4-cyclopentén-1-ylbutyl)benzène **163**

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **107** (556 mg, 3,1 mmol), le méthylèncyclopentane (0,32 mL, 3,1 mmol) et 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

**m** = 674 mg (2,9 mmol), **rdt** = 94 %



**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O

**Poids moléculaire** : 230,35 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**R<sub>f</sub>** (Cy/DCM, 6/4) = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,16-7,30 (m, 5 H); 5,40 (s élargi, 1 H); 3,36 (s, 3 H); 3,34 (m, 1 H); 2,75 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 2,40 (dd, 1 H, J = 5,6, 14,4); 2,20-2,32 (m, 5 H); 1,85 (m, 2 H); 1,76 (m, 2 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 142,4 (C); 141,1 (C); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 126,0 (CH); 125,7 (CH); 78,8 (CH); 56,4 (CH<sub>3</sub>); 35,4 (CH<sub>2</sub> x 2); 35,2 (CH<sub>2</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 23,5 (CH<sub>2</sub>).

**SM** (CI, m/z (%)) : 231 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 199 (29), 157 (3), 149 (70), 131 (11), 125 (2), 121 (74), 117 (100), 105 (10), 95 (9), 91 (74).

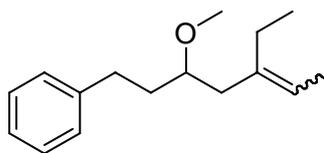
**SMHR** ([M-H]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O : 229,159240; trouvé : 229,159175.

### Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-éthyl-5-heptényl)benzène **164**

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **107** (556 mg, 3,1 mmol) et le 2-éthylbut-1-ène (0,38 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

**m** = 650 mg (2,8 mmol), **rdt** = 90 %



**Formule brute :**  $C_{16}H_{24}O$

**Poids moléculaire :** 232,36 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,3

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,30 (m, 5H); 5,21 (q, 1 H,  $J = 6,8$ ); 3,38 (s, 3 H); 3,28 (m, 1 H); 2,77 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,35 (dd, 1 H,  $J = 5,6, 13,2$ ); 2,06 (dd, 1 H,  $J = 6, 13,2$ ); 2,00 (m, 2 H); 1,66-1,87 (m, 2 H); 1,59 (q, 2 H,  $J = 7,2$ ); 1,06 (d, 3 H,  $J = 6,8$ ); 0,95 (t, 3 H,  $J = 7,2$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,6 (C); 138,6 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,6 (CH); 119,5 (CH); 79,0 (CH); 56,5 (CH<sub>3</sub>); 40,7 (CH<sub>2</sub>); 35,4 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 22,9 (CH<sub>2</sub>); 13,1 (CH<sub>3</sub>); 12,7 (CH<sub>3</sub>).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 233 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 201 (29), 149 (97), 131 (17), 117 (100), 105 (12), 91 (70).

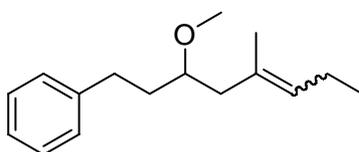
**SMHR** ([M-H]<sup>+</sup>) :  $m/z$  calculé pour  $C_{16}H_{24}O$  : 231,174891; trouvé : 231,174237.

### Synthèse du 1-(3-méthoxy-5-méthyl-5-octényl)benzène **112**

**RN** : 124646-81-7

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **107** (556 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylpent-1-ène (0,38 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

**m** = 585 mg (2,5 mmol), **rdt** = 81 %



**Formule brute :**  $C_{16}H_{24}O$

**Poids moléculaire :** 232,36 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,25

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) (isomère *trans*) : 7,19-7,32 (m, 5 H); 5,24 (t, 1 H,  $J = 6,4$ ); 3,40 (s, 3 H); 3,32 (m, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 2,67 (m, 1 H); 2,37 (dd, 1 H,  $J = 6, 13,6$ ); 2,20 (dd, 1 H,  $J = 6,8, 13,6$ ); 2,05 (m, 2 H); 1,74-1,82 (m, 2 H); 1,72 (s, 3 H); 0,96 (t, 3 H,  $J = 7,6$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) (isomère *trans*) : 142,5 (C); 131,1 (C); 129,2 (CH); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 125,6 (CH); 78,7 (CH); 56,5 ( $\text{CH}_3$ ); 43,7 ( $\text{CH}_2$ ); 35,2 ( $\text{CH}_2$ ); 31,4 ( $\text{CH}_2$ ); 21,2 ( $\text{CH}_2$ ); 16,2 ( $\text{CH}_3$ ); 14,2 ( $\text{CH}_3$ ).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 233 (6)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 201 (29), 159 (6), 149 (100), 131 (14), 127 (4), 117 (76), 109 (2), 105 (7), 91 (34).

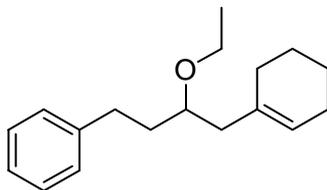
**SMHR** ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ):  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$  : 231,174891; trouvé : 231,174778.

### Synthèse du 1-(3-éthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène **147**

**RN** : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **126** (642 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $\text{FeCl}_3$  (0,15 mmol).

**m** = 752 mg (2,9 mmol), **rdt** = 94 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$

**Poids moléculaire** : 258,4  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,22

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,30 (m, 5 H); 5,45 (s élargi, 1H); 3,54 (m, 1 H); 3,45 (m, 1 H); 3,36 (m, 1 H); 2,79 (m, 1 H); 2,62 (m, 1 H); 2,24 (dd, 1 H,  $J = 6, 13,6$ ); 2,06 (dd, 1 H,  $J = 6,8, 13,6$ ); 1,90-1,98 (m, 4 H); 1,67-1,81 (m, 2 H); 1,50-1,63 (m, 4 H); 1,20 (t, 3 H,  $J = 7,2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,6 (C); 134,8 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,6 (CH); 123,7 (CH); 77,2 (CH); 64,3 ( $\text{CH}_2$ ); 43,1 ( $\text{CH}_2$ ); 35,8 ( $\text{CH}_2$ ); 31,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ); 15,7 ( $\text{CH}_3$ ).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

SM (CI, m/z (%)) : 259 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 213 (13), 163 (100), 123 (35), 117 (68), 109 (15), 91 (18), 81 (6).

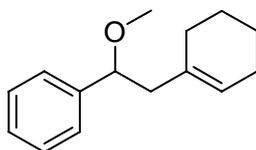
SMHR ([M-H]<sup>+</sup>): m/z calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O : 257,190541; trouvé : 257,191323.

### Synthèse du 1-(1-méthoxy-2-cyclohexèn-1-yléthyl)benzène 114

RN : 124646-84-0

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal 108 (472 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

m = 442 mg (2,0 mmol), rdt = 66 %



**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O

**Poids moléculaire** : 216,32 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (C<sub>7</sub>/DCM, 6/4) = 0,28

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,20-7,35 (m, 5 H); 5,38 (s élargi, 1 H); 4,24 (dd, 1 H, J = 5,6, 8); 3,21 (s, 3 H); 2,46 (dd, 1 H, J = 8, 14); 2,20 (dd, 1 H, J = 5,6, 14); 1,84-2,00 (m, 4 H); 1,48-1,61 (m, 4 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 142,4 (C); 134,3 (C); 128,2 (CH); 127,4 (CH); 126,6 (CH); 123,6 (CH); 82,7 (CH); 56,7 (CH<sub>3</sub>); 46,9 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 22,9 (CH<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>2</sub>).

SM (CI, m/z (%)) : 217 (12) [M+H]<sup>+</sup>, 185 (19), 157 (16), 143 (46), 129 (47), 121 (60), 105 (19), 95 (39), 91 (100), 77 (18), 67 (22).

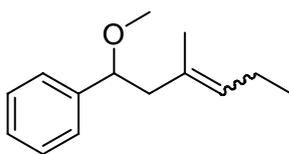
SMHR ([M-H]<sup>+</sup>): m/z calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O : 215,143590; trouvé : 215,143002.

### Synthèse du 1-(1-méthoxy-3-méthyl-3-hexényl)benzène 115

RN : 124646-79-3

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal 108 (472 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylpent-1-ène (0,38 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

m = 470 mg (2,3 mmol), rdt = 74 %



Formule brute : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O

Poids moléculaire : 204,31 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

Rf (Cy/DCM, 6/4) = 0,28

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) (isomère *trans*) : 7,2-7,4 (m, 5 H); 5,07 (t, 1 H, J = 6,8); 4,23 (dd, 1 H, J = 6, 8); 3,21 (s, 3 H); 2,50 (dd, 1H, J = 8, 14); 2,24 (dd, 1H, J = 6, 14); 1,95 (dq, 2 H, J = 6,8, 7,6); 1,59 (s, 3 H); 0,86 (t, 3H, J = 7,6).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) (isomère *trans*) : 142,2 (C); 130,6 (C); 129,3 (CH); 128,2 (CH); 127,4 (CH); 126,7 (CH); 82,9 (CH); 56,7 (CH<sub>3</sub>); 48,3 (CH<sub>2</sub>); 21,1 (CH<sub>2</sub>); 16,2 (CH<sub>3</sub>); 14,1 (CH<sub>3</sub>).

SM (CI, m/z (%)) : 205 (5) [M+H]<sup>+</sup>, 173 (31), 131 (12), 127 (8), 117 (2), 109 (22), 105 (45), 91 (100), 77 (76).

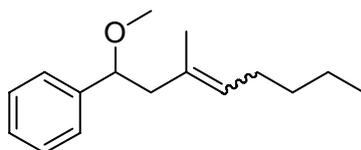
SMHR ([M-H]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O : 203,145342; trouvé : 203,148439.

### Synthèse du 1-(1-méthoxy-3-méthyl-3-octényl)benzène **166**

RN : /

Mode opératoire : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **108** (556 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylhept-1-ène (0,49 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

m = 515 mg (2,2 mmol), rdt = 71 %



Formule brute : C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O

Poids moléculaire : 232,36 g.mol<sup>-1</sup>

Aspect : huile jaune pâle

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Rf (Cy/DCM, 6/4) = 0,25

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) (isomère *trans*) : 7,2-7,4 (m, 5 H); 5,08 (t, 1 H,  $J = 6$ ); 4,25 (dd, 1 H,  $J = 6, 7,6$ ); 3,22 (s, 3H); 2,53 (dd, 1 H,  $J = 7,6, 14$ ); 2,28 (dd, 1 H,  $J = 6, 14$ ); 1,95 (dt, 2 H,  $J = 6, 6,8$ ); 1,61; 1,21-1,26 (m, 4 H); 0,87 (t, 3 H,  $J = 6,8$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) (isomère *trans*) : 142,2 (C); 131,0 (C); 128,1 (CH); 127,8 (CH); 127,3 (CH); 126,7 (CH); 83,0 (CH); 56,6 ( $\text{CH}_3$ ); 48,4 ( $\text{CH}_2$ ); 31,7 ( $\text{CH}_2$ ); 27,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,2 ( $\text{CH}_2$ ); 16,4 ( $\text{CH}_3$ ); 14,0 ( $\text{CH}_3$ ).

SM (CI,  $m/z$  (%)) : 233 (7)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 203 (21), 201 (4), 155 (3), 145 (33), 131 (20), 121 (51), 105 (76), 91 (100), 77 (25).

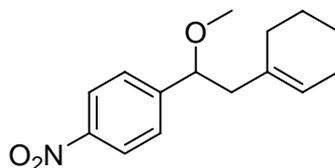
SMHR ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$  : 231,174891; trouvé : 231,175533.

### Synthèse du 1-(1-méthoxy-2-cyclohexén-1-yléthyl)-4-nitrobenzène 149

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal 128 (608 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $\text{FeCl}_3$  (0,15 mmol).

$m = 540$  mg (2,1 mmol), **rdt** = 67 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

**Poids moléculaire** : 261,32  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile jaune pâle

Rf (Cy/DCM, 6/4) = 0,2

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 8,19 (d, 2H,  $J = 8,4$ ); 7,43 (d, 2H,  $J = 8,4$ ); 5,31 (s élargi, 1H); 4,35 (t, 1H,  $J = 6,8$ ); 3,23 (s, 3H); 2,46 (dd, 1H,  $J = 8, 14$ ); 2,18 (dd, 1H,  $J = 6, 14$ ); 1,86-1,95 (m, 4H); 1,58 (m, 2H); 1,51 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 150,2 (C); 147,3 (C); 133,2 (C); 127,3 (CH); 124,7 (CH); 123,5 (CH); 82,0 (CH); 57,1 ( $\text{CH}_3$ ); 46,6 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,2 ( $\text{CH}_2$ ); 22,8 ( $\text{CH}_2$ ); 22,2 ( $\text{CH}_2$ ).

SM (CI,  $m/z$  (%)) : 262 (3)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 230 (2), 166 (4), 138 (100), 107 (6).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

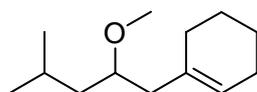
SMHR ( $[M-H]^+$ ):  $m/z$  calculé pour  $C_{15}H_{19}O_3N$  : 262,111319; trouvé : 262,113317.

### Synthèse du 1-(2-méthoxy-4-méthylpentyl)cyclohexène 150

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal 127 (410 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $FeCl_3$  (0,15 mmol).

**m** = 540 mg (2,8 mmol), **rdt** = 89 %



**Formule brute** :  $C_{13}H_{24}O$

**Poids moléculaire** : 196,33  $g \cdot mol^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,26

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,44 (s élargi, 1H); 3,33 (s, 3H); 3,28-3,36 (m, 1H); 2,21 (dd, 1H,  $J = 5,6, 13,6$ ); 1,97 (dd, 1H,  $J = 6, 13,6$ ); 1,95-2,00 (m, 4H); 1,74 (m, 1H); 1,51-1,64 (m, 4H); 1,33-1,40 (m, 1H); 1,16-1,23 (m, 1H); 0,90 (d, 6H,  $J = 6,8$ ).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 134,9 (C); 123,5 (CH); 77,8 (CH); 56,5 ( $CH_3$ ); 43,5 ( $CH_2$ ); 42,9 ( $CH_2$ ); 28,9 ( $CH_2$ ); 25,3 (CH); 24,6 ( $CH_2$ ); 23,4 ( $CH_2$ ); 23 ( $CH_2$ ); 22,4 ( $CH_3$ ); 22,3 ( $CH_3$ ).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 197 (64)  $[M+H]^+$ , 165 (100), 139 (13), 109 (7), 101 (56), 95 (4), 69 (2).

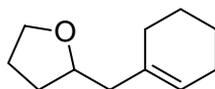
SMHR ( $[M-H]^+$ ):  $m/z$  calculé pour  $C_{13}H_{24}O$  : 195,174891; trouvé : 195,175137.

### Synthèse du 2-cyclohexén-1-ylméthyltétrahydrofurane 151

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le 2-éthoxytétrahydrofurane (0,39 mL, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $FeCl_3$  (0,15 mmol).

**m** = 472 mg (2,9 mmol), **rdt** = 92 %



**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O

**Poids moléculaire :** 166,26 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**R<sub>f</sub>** (Cy/DCM, 6/4) = 0,28

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,44 (s élargi, 1 H); 3,93 (m, 1H); 3,84 (dt, 1H, J = 7,2); 3,69 (dt, 1H, J = 7,2); 2,21 (dd, 1H, J = 6,8, 14); 2,02 (dd, 1H, J = 6, 14); 1,78-1,99 (m, 8H); 1,51-1,59 (m, 4H); 1,40-1,47 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 135 (C); 122,7 (CH); 77,6 (CH); 67,6 (CH<sub>2</sub>); 44,2 (CH<sub>2</sub>); 31,2 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 22,8 (CH<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>2</sub>).

**SM** (CI, m/z (%)) : 167 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 149 (8), 121 (2), 95 (4), 81 (2), 71 (67), 67 (1), 55 (1).

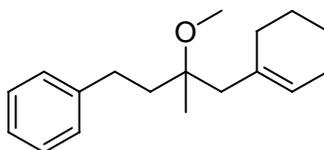
**SMHR** ([M-H]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O : 166,135765; trouvé : 166,135567.

### Synthèse du 1-(3-méthyl-3-méthoxy-4-cyclohexén-1-yl)butane 152

**RN :** /

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le céral **129** (602 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,15 mmol).

**m** = 304 mg (1,18 mmol), **rdt** = 38 %



**Formule brute :** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O

**Poids moléculaire :** 258,4 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**R<sub>f</sub>** (Cy/DCM, 6/4) = 0,3

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,30 (m, 5 H); 5,47 (s élargi, 1 H); 3,23 (s, 3 H); 2,66 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 2,21 (d, 1 H,  $J = 14$ ); 2,14 (d, 1 H,  $J = 14$ ); 2,01-2,06 (m, 4 H); 1,69-1,84 (m, 2 H); 1,53-1,61 (m, 4 H); 1,34 (s, 3 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 143,0 (C); 134,7 (C); 128,3 (CH); 128,3 (CH); 125,6 (CH); 125,3 (CH); 77,0 (C); 48,9 ( $\text{CH}_3$ ); 45,8 ( $\text{CH}_2$ ); 40,0 ( $\text{CH}_2$ ); 30,1 ( $\text{CH}_2$ ); 30,0 ( $\text{CH}_2$ ); 25,5 ( $\text{CH}_2$ ); 23,2 ( $\text{CH}_3$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,3 ( $\text{CH}_2$ ).

**SM** (CI,  $m/z$  (%)) : 259 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 244 (21), 227 (10), 149 (33), 139 (8), 121 (64), 117 (75), 109 (6), 105 (43), 91 (100).

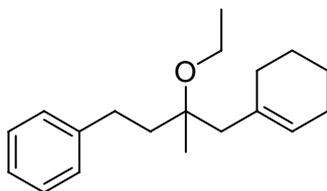
**SMHR** ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$  : 257,190543; trouvé : 257,188314.

### Synthèse du 1-(3-méthyl-3-éthoxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène 153

**RN** : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec le cétal 130 (689 mg, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 25 mg de  $\text{FeCl}_3$  (0,15 mmol).

**m** = 355 mg (1,3 mmol), **rdt** = 42 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$

**Poids moléculaire** : 272,43  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile jaune pâle

**Rf** (Cy/DCM, 6/4) = 0,3

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,16-7,31 (m, 5 H); 5,46 (s élargi, 1 H); 3,45-3,52 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 2,62 (m, 1 H); 2,22 (d, 1 H,  $J = 14$ ); 2,14 (d, 1 H,  $J = 14$ ); 1,99-2,05 (m, 4 H); 1,69-1,80 (m, 2 H); 1,51-1,63 (m, 4 H); 1,34 (s, 3 H); 1,18 (m, 3 H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 142,8 (C); 134,8 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,5 (CH); 125,2 (CH); 77,4 (C); 61,3 ( $\text{CH}_2$ ); 46,1 ( $\text{CH}_2$ ); 39,8 ( $\text{CH}_2$ ); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 ( $\text{CH}_2$ ); 25,4 ( $\text{CH}_2$ ); 23,3 ( $\text{CH}_3$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ); 15,8 ( $\text{CH}_3$ ).

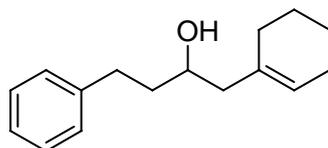
## X.5. Réaction carbonyle-ène

Synthèse du 1-(3-hydroxy-4-cyclohexén-1-ylbutyl)benzène 225

RN : /

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale des réactions acétal-ène avec le 3-phénylpropionaldéhyde **23** (0,41 mL, 3,1 mmol) et le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) avec 100 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,62 mmol).

**m** = 70 mg (0,31 mmol), **rdt** = 10 %



**Formule brute :** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O

**Poids moléculaire :** 230,35 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**R<sub>f</sub>** (C<sub>y</sub>/DCM, 6/4) = 0,15

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,16-7,31 (m, 5 H); 5,46 (s élargi, 1 H); 3,59 (m, 1 H); 2,76 (m, 1 H); 2,68 (m, 1 H); 2,36 (dd, 1 H, J = 6, 14); 2,12 (dd, 1 H, J = 6,8, 14); 1,90-1,99 (m, 4 H); 1,69-1,80 (m, 2 H); 1,52-1,64 (m, 4 H).

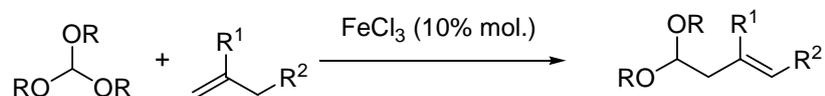
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 142,1 (C); 134,7 (C); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 125,4 (CH); 124,3 (CH); 71,7 (CH); 42,5 (CH<sub>2</sub>); 35,3 (CH<sub>2</sub>); 31,6 (CH<sub>2</sub>); 28,8 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 22,4 (CH<sub>2</sub>).

**SM** (CI, m/z (%)) : 231 (4) [M+H]<sup>+</sup>, 213 (40), 135 (100), 125 (2), 117 (64), 109 (12), 105 (6), 91 (80).

**SMHR** ([M-H]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O : 229,159246; trouvé : 229,162167.

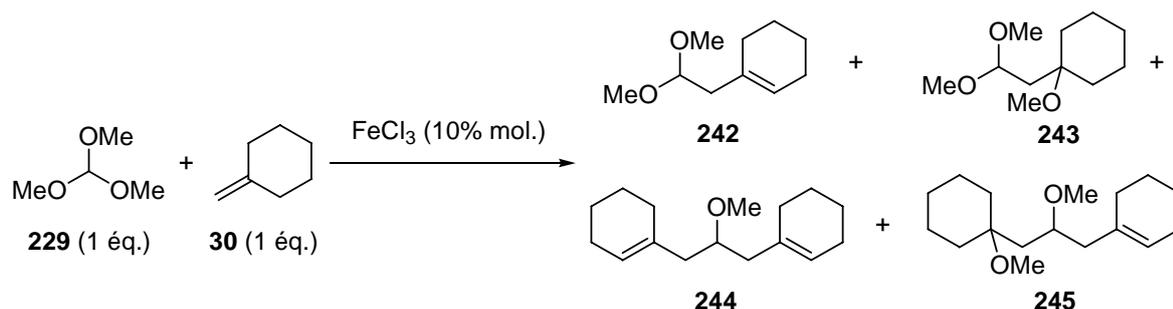
## X.6. Réactions orthoformate-ène

### X.6.1. Procédure générale



**Mode opératoire :** le chlorure de fer (III) (0,1 éq.) est dissout dans du dichlorométhane (0,2 M) fraîchement distillé ou utilisé sans solvant. L'alcène (1 éq.) puis l'orthoester (1 à 10 éq.) sont ajoutés successivement. Cette nouvelle solution est agitée à température ambiante une nuit. Après traitement classique, les produits sont purifiés par chromatographie éclair sur colonne de silice.

### X.6.2. Réaction de l'orthoformate de méthyle avec le méthylèncyclohexane



#### Optimisation des conditions

**Mode opératoire :** l'optimisation a été réalisée en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (3,4 mL, 31 mmol ou 0,34 mL, 3,1 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) en faisant varier le solvant, la température et le temps de réaction.

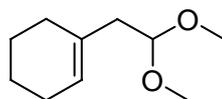
## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Synthèse du 1-(2,2-diméthoxyéthyl)cyclohex-1-ène 242

RN : /

**Mode opératoire :** l'acétal 242 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (3,4 mL, 31 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) en absence de solvant. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 58 mg (3,4 mmol), **rdt** = 11 %



**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire :** 170,25 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**R<sub>f</sub>** (solvants) = 0,12

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,50 (s élargi, 1 H); 4,48 (t, 1 H, J = 5,6); 3,32 (s, 3 H); 2,25 (d, 2 H, J = 5,6); 1,96-2,01 (m, 4 H); 1,59-1,65 (m, 2 H); 1,52-1,58 (m, 2 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 133,3 (C); 123,9 (CH); 103,5 (CH); 52,7 (CH<sub>3</sub>); 41,3 (CH<sub>2</sub>); 28,8 (CH<sub>2</sub>); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 22,9 (CH<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)) : 3045 (HC=C); 2930; 1682 (C=C); 1430; 1089 (C-O-C); 810 (δ HC=C).

**SM** (CI, m/z (%)) : 171 (5) [M+H]<sup>+</sup>, 95 (100), 71 (25).

**SMHR** ([M-MeOH]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O : 138,10447; trouvé : 138,1049.

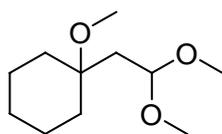
### Synthèse du 1-méthoxy-1-(2,2-diméthoxyéthyl)cyclohexane 243

RN : /

**Mode opératoire :** l'acétal 243 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (3,4 mL, 31 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) sans solvant. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**m** = 270 mg (1,33 mmol), **rdt** = 43 %



**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire** : 202,29 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,2

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 4,28 (t, 1 H, J = 4,4); 3,05 (s, 6 H); 2,90 (s, 3 H); 1,50 (d, 2 H, J = 4,4); 1,44-1,49 (m, 2 H); 1,22-1,31 (m, 2 H); 1,14-1,20 (m, 2 H); 0,96-1,07 (m, 2 H).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 101,7 (CH); 73,9 (C); 52,6 (CH<sub>3</sub>); 48,1 (CH<sub>3</sub>); 39,5 (CH<sub>2</sub>); 34,4 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 21,7 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)) : 2926; 1446; 1359; 1190; 1100 (C-O-C); 1081; 919.

**SM** (CI, m/z (%)) : 203 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 140 (20), 113 (100), 75 (20).

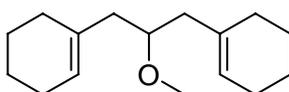
**SMHR** ([M-OMe-MeOH]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O : 139,11229; trouvé : 139,1135.

### Synthèse du 1,3-dicyclohexényl-2-méthoxypropane **244**

**RN** : /

**Mode opératoire** : l'éther **244** a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (0,34 mL, 3,1 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 472 mg (2,02 mmol), **rdt** = 65 %



**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O

**Poids moléculaire** : 234,38 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,44 (s élargi, 2 H); 3,37-3,43 (m, 1 H); 3,22 (s, 3 H); 2,13 (dd, 2H,  $J = 7,2, 6,4$ ); 2,08 (dd, 2H,  $J = 6,4, 5,2$ ); 1,91-2,01 (m, 8 H); 1,51-1,64 (m, 8H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 135,0 (C); 123,2 (CH); 78,0 (CH); 56,6 ( $\text{CH}_3$ ); 42,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ).

IR ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) : 3042 ( $\text{HC}=\text{C}$ ); 2926; 1669 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1446; 1359; 1190; 1102 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ); 919; 800 ( $\delta$   $\text{HC}=\text{C}$ ).

SM (CI,  $m/z$  (%)) : 235 (2)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 202 (8), 139 (100), 107 (48), 95 (4), 79 (31).

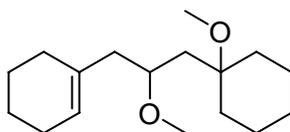
SMHR ( $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}$  : 202,17215; trouvé : 202,1710.

### Synthèse du 1-(1-méthoxycyclohexyl)-2-méthoxy-3-cyclohexénylpropane 245

RN : /

**Mode opératoire** : l'éther 245 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (0,34 mL, 3,1 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) sans solvant. Le mélange réactionnel est agité à  $-5^\circ\text{C}$  pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 470 mg (1,77 mmol), **rdt** = 57 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$

**Poids moléculaire** : 266,42  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,22

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,47 (s élargi, 1 H); 3,36-3,42 (m, 1 H); 3,30 (s, 3 H); 3,09 (s, 3 H); 2,26 (dd, 1 H,  $J = 4, 12,8$ ); 1,92-1,97 (m, 5 H); 1,66-1,71 (m, 2 H); 1,57-1,64 (m, 3 H); 1,51-1,56 (m, 3 H); 1,36-1,49 (m, 4 H); 1,20-1,28 (m, 4 H).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

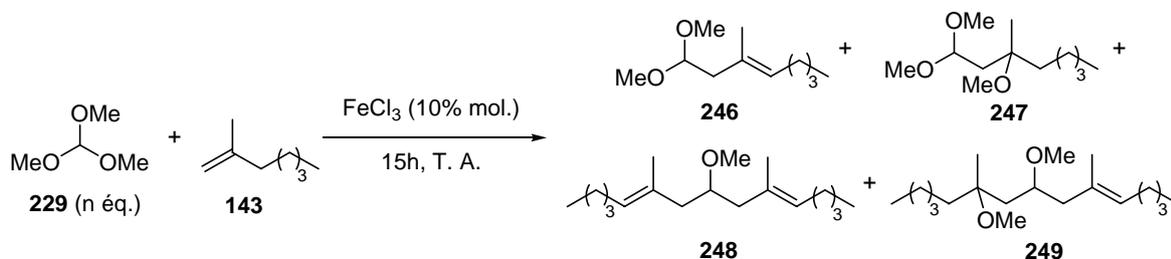
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 134,8 (C); 124,2 (CH); 75,6 (CH); 74,6 (C); 55,9 ( $\text{CH}_3$ ); 48,0 ( $\text{CH}_3$ ); 43,3 ( $\text{CH}_2$ ); 40,5 ( $\text{CH}_2$ ); 35,1 ( $\text{CH}_2$ ); 34,0 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_2$ ); 23,0 ( $\text{CH}_2$ ); 22,3 ( $\text{CH}_2$ ); 21,9 ( $\text{CH}_2$ ); 21,9 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) : 3040 ( $\text{HC}=\text{C}$ ); 2933; 1675 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1445; 1366; 1219; 1189; 1101 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ); 919; 800 ( $\delta$   $\text{HC}=\text{C}$ ).

**SM** ( $\text{Cl}$ ,  $m/z$  (%)) : 267 (1)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 234 (3), 202 (4), 171 (4), 139 (19), 113 (100), 95 (2).

**SMHR** ( $[\text{M}-\text{MeOH}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$  : 234,19837; trouvé : 234,1985.

### X.6.3. Réaction de l'orthoformate de méthyle avec le 2-méthylhept-1-ène

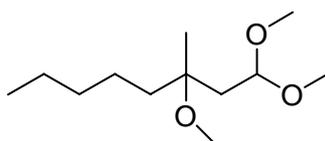


#### Synthèse du 1,1,3-triméthoxy-3-méthyl-octane 247

RN : /

**Mode opératoire** : l'acétal 247 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le 2-méthylhept-1-ène (0,49 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (3,4 mL, 31 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) sans solvant. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice ( $\text{Cy}/\text{AcOEt}$  : 9/1).

**m** = 269 mg (1,23 mmol), **rdt** = 41 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3$

**Poids moléculaire** : 218,33  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,2

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,53 (t, 1 H,  $J = 4,4$ ); 3,31 (s, 6 H); 3,16 (s, 3 H); 1,82 (dd, 1 H, 1 H,  $J = 14,4, 4,4$ ); 1,75 (dd, 1 H,  $J = 14,4, 5,2$ ); 1,43-1,47 (m, 2 H); 1,26-1,34 (m, 6 H); 1,14 (s, 3 H); 0,89 (t, 3 H,  $J = 6,8$ ).

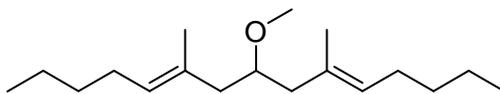
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 101,8 (CH); 75,1 (C); 52,4 ( $\text{CH}_3$ ); 52,3 ( $\text{CH}_3$ ); 48,6 ( $\text{CH}_3$ ); 40,4 ( $\text{CH}_2$ ); 37,9 ( $\text{CH}_2$ ); 32,3 ( $\text{CH}_2$ ); 22,9 ( $\text{CH}_2$ ); 22,8 ( $\text{CH}_2$ ); 22,5 ( $\text{CH}_3$ ); 13,9 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 6,10-diméthyl-8-méthoxytétradéca-5,10-diène **248**

RN : /

**Mode opératoire** : l'éther **248** a été obtenu en suivant la procédure générale avec le 2-méthylhept-1-ène (0,49 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate de méthyle (0,34 mL, 3,1 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 206 mg (0,78 mmol), **rdt** = 25 %



**Formule brute** :  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}$

**Poids moléculaire** : 266,46  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

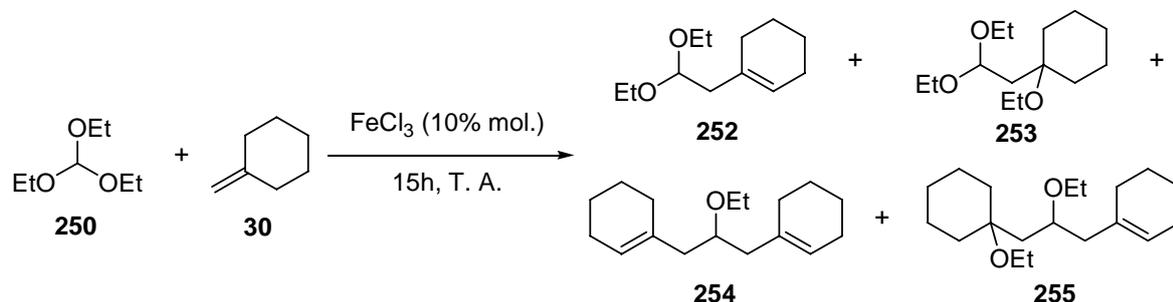
**Aspect** : huile incolore

Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,18 (dt, 2 H,  $J = 6,8, 5,6$ ); 3,40 (m, 1 H); 3,22 (s, 3 H); 2,17 (dd, 2 H,  $J = 14, 6,8$ ); 2,07 (dd, 2 H,  $J = 14, 5,6$ ); 1,99 (m, 4 H); 1,63 (s, 6 H); 1,26-1,32 (m, 8 H); 0,89 (t, 6 H,  $J = 7,2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 132,0 (C); 127,3 (CH); 78,5 (CH); 56,7 ( $\text{CH}_3$ ); 44,3 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 27,7 ( $\text{CH}_2$ ); 22,3 ( $\text{CH}_2$ ); 16,4 ( $\text{CH}_3$ ); 14,0 ( $\text{CH}_3$ ).

### X.6.4. Réaction de l'orthoformate d'éthyle avec le méthylèncyclohexane

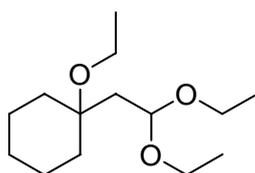


#### Synthèse du 1-éthoxy-1-(2,2-diéthoxyéthyl)cyclohexane 253

RN : /

**Mode opératoire :** l'acétal 253 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate d'éthyle (5,2 mL, 31 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) sans solvant. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

m = 265 mg (1,1 mmol), rdt = 35 %



**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire :** 244,37 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,2

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 4,26 (t, 1 H, J = 4,4); 3,50 (m, 2 H); 3,45 (m, 2 H); 3,21 (m, 1 H); 3,14 (m, 1 H); 1,56 (d, 2 H, J = 4,4); 1,42-1,51 (m, 2 H); 1,22-1,30 (m, 8 H); 1,14-1,20 (m, 5 H); 0,96-1,07 (m, 2 H).

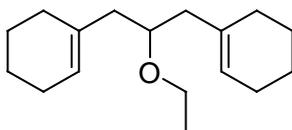
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 101,7 (CH); 73,9 (C); 52,6 (CH<sub>3</sub>); 48,1 (CH<sub>3</sub>); 39,5 (CH<sub>2</sub>); 34,4 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (CH<sub>2</sub>); 21,7 (CH<sub>2</sub>).

## Synthèse du 1,3-dicyclohexényl-2-éthoxypropane 254

RN : /

**Mode opératoire :** l'éther 254 a été obtenu en suivant la procédure générale avec le méthylèncyclohexane (0,37 mL, 3,1 mmol) et l'orthoformate d'éthyle (0,52 mL, 3,1 mmol), avec 50 mg de chlorure ferrique (0,31 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 heures. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 285 mg (1,15 mmol), **rdt** = 37 %



**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O

**Poids moléculaire :** 248,40 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune pâle

**R<sub>f</sub>** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

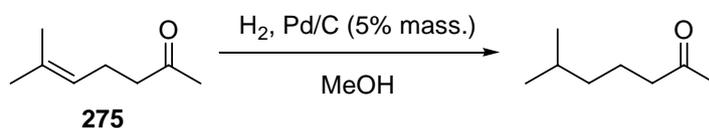
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,44 (s élargi, 2 H); 3,37-3,43 (m, 1 H); 3,31 (m, 1 H); 3,22 (m, 1 H); 2,13 (dd, 2H, J = 7,2, 6,4); 2,08 (dd, 2H, J = 6,4, 5,2); 1,91-2,01 (m, 8 H); 1,51-1,64 (m, 8H); 1,18 (m, 3 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 135,2 (C); 123,2 (CH); 77,3 (CH); 64,1 (CH<sub>2</sub>); 43,7 (CH<sub>2</sub>); 28,8 (CH<sub>2</sub>); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 23,0 (CH<sub>2</sub>); 22,5 (CH<sub>2</sub>), 16,2 (CH<sub>3</sub>).

## X.7. Synthèse des composés en C<sub>10</sub>

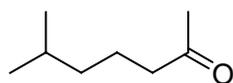
Synthèse de la 6-méthylheptan-2-one **276**

RN : 928-68-7



**Mode opératoire :** au palladium sur charbon (86 mg) sont ajoutés le méthanol (50 mL) puis la 6-méthylhept-5-èn-2-one **275** (2 mL, 1,71 g, 13,5 mmol). Ce mélange est placé sous pression d'hydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche, puis il est agité vigoureusement pendant 8 heures. La réaction est suivie par CCM. Lorsque le composé de départ a complètement disparu, le mélange est filtré sur célite, concentré puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 8/2).

**m** = 1,64 g (12,8 mmol), **rdt** = 95 %



**Formule brute :** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O

**Poids moléculaire :** 128,21 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile jaune

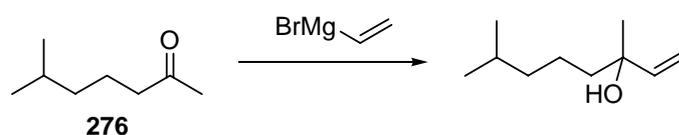
**Rf** (Cy/AcOEt : 8/2) = 0,25

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 2,40 (t, 2 H, J = 7,6); 2,13 (s, 3 H); 1,50-1,61 (m, 3 H); 1,13-1,18 (m, 2 H); 0,87 (d, 6 H, J = 6,8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 209,4 (C); 44,0 (CH<sub>2</sub>); 38,4 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH); 27,8 (CH<sub>3</sub>); 22,4 (CH<sub>3</sub>); 21,7 (CH<sub>2</sub>).

Synthèse du 3,7-diméthylhept-1-èn-3-ol **9**

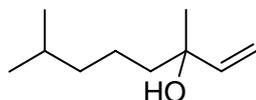
RN : 18479-49-7



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Mode opératoire :** 7,8 mL d'une solution 1 molaire de bromure de vinylmagnésium (7,8 mmol) dans le THF sont placés dans 15 mL supplémentaires de THF anhydre sous argon. 1 g de 6-méthylheptan-2-one **276** (7,8 mmol) est ajouté goutte à goutte puis le milieu est agité pendant six heures au reflux du THF (80°C). Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (25 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse est lavée à l'aide de dichlorométhane (3\*50 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à neutralité, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées. Le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 1,07 g (6,9 mmol), **rdt** = 88 %



**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

**Poids moléculaire :** 156,27 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**R<sub>f</sub>** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,3

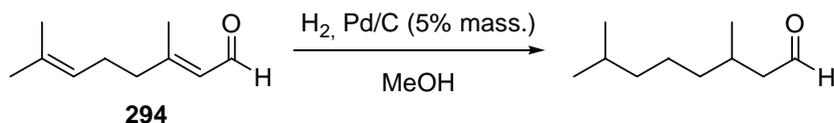
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,90 (dd, 1 H, J = 10,8, 17,6); 5,19 (d, 1 H, J = 17,6); 5,03 (d, 1 H, J = 10,8); 1,42-1,56 (m, 3 H); 1,25-1,33 (m, 5 H, dont 1,26 (s, 3 H)); 1,12-1,20 (m, 2 H); 0,86 (d, 6 H, J = 5,6).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 145,2 (CH); 111,4 (CH<sub>2</sub>); 73,3 (C); 42,6 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>); 27,9 (CH<sub>3</sub> ou CH); 27,6 (CH<sub>3</sub> ou CH); 22,6 (CH<sub>3</sub>); 21,6 (CH<sub>2</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 13,4

### Synthèse du 3,7-diméthyl-octan-1-al **295**

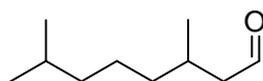
**RN :** 5988-91-0



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**Mode opératoire :** au palladium sur charbon (220 mg) sont ajoutés le méthanol (100 mL) puis le 3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-al (citrал) **294** (5 mL, 4,44 g, 29 mmol). Ce mélange est placé sous pression d'hydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche, puis il est agité vigoureusement pendant 15 heures. La réaction est suivie par CCM. Lorsque le composé de départ a complètement disparu, le mélange est filtré sur célite, concentré et utilisé sans purification intermédiaire.

**m** = 4,3 g (27,5 mmol), **rdt** = 95 %



**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

**Poids moléculaire :** 156,27 g.mol<sup>-1</sup>

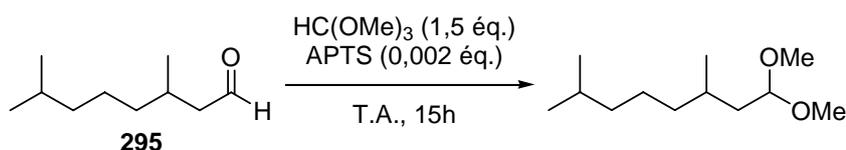
**Aspect :** huile jaune pâle

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 9,75 (t, 1 H, J = 2,4); 2,39 (ddd, 1 H, J = 2,4, 5,6, 16); 2,22 (ddd, 1 H, J = 2,4, 8, 16); 1,98-2,10 (m, 1 H); 1,47-1,57 (m, 1 H); 1,21-1,32 (m, 3 H); 1,12-1,21 (m, 3 H); 0,95 (d, 3 H, J = 6,8); 0,86 (d, 6 H, J = 6,4).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 203,2 (CH); 51,1 (CH<sub>2</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>); 37,1 (CH<sub>2</sub>); 28,2 (CH); 27,9 (CH); 24,6 (CH<sub>2</sub>); 22,6 (CH<sub>3</sub>); 22,5 (CH<sub>3</sub>); 20,0 (CH<sub>3</sub>).

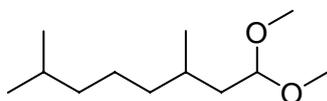
### Synthèse du 1,1-diméthoxy-3,7-diméthyl-octane **8**

**RN :** 68141-23-1



**Mode opératoire :** dans un tricol contenant 2,4 mg d'acide *paratoluènesulfonique* hydraté (12,8 μmol) sous argon sont successivement ajoutés l'aldéhyde saturé **295** (1 g, 6,4 mmol) et l'orthoformate de méthyle (1,05 mL, 9,6 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis l'acétal est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/DCM : 6/4).

**m** = 1,11 g (5,5 mmol), **rdt** = 86 %



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Formule brute :  $C_{12}H_{26}O_2$

Poids moléculaire : 202,33  $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : huile incolore

Rf (Cy/DCM : 6/4) = 0,15

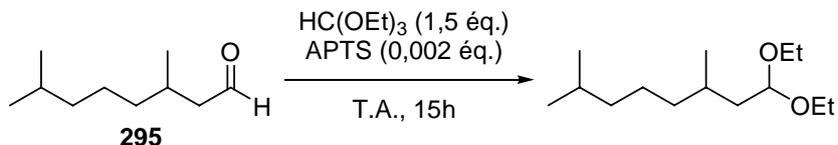
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,46 (t, 1 H,  $J = 5,2$ ); 3,31 (s, 3 H); 3,30 (s, 3 H); 1,59-1,66 (m, 1 H); 1,48-1,59 (m, 2 H); 1,32-1,39 (m, 1 H); 1,22-1,30 (m, 3 H); 1,08-1,16 (m, 3 H); 0,90 (d, 3 H,  $J = 6,8$ ); 0,86 (d, 6 H,  $J = 6,4$ ).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 103,1 (CH); 52,6 ( $CH_3$ ); 52,2 ( $CH_3$ ); 39,5 ( $CH_2$ ); 39,2 ( $CH_2$ ); 37,5 ( $CH_2$ ); 29,0 (CH); 27,9 (CH); 24,5 ( $CH_2$ ); 22,7 ( $CH_3$ ); 22,6 ( $CH_3$ ); 19,8 ( $CH_3$ ).

CPG (TR, min.) = 18,75

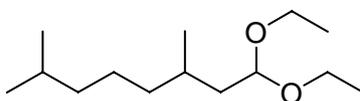
### Synthèse du 1,1-diéthoxy-3,7-diméthyl-octane **296**

RN : /



**Mode opératoire** : dans un tricol contenant 2,4 mg d'acide *paratoluènesulfonique* hydraté (12,8  $\mu\text{mol}$ ) sous argon sont successivement ajoutés l'aldéhyde saturé **295** (1 g, 6,4 mmol) et l'orthoformate d'éthyle (1,6 mL, 9,6 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit puis l'acétal est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/DCM : 6/4).

$m = 1,18 \text{ g}$  (5,1 mmol),  $\text{rdt} = 80 \%$



Formule brute :  $C_{14}H_{30}O_2$

Poids moléculaire : 230,39  $g \cdot mol^{-1}$

Aspect : huile incolore

Rf (Cy/DCM : 6/4) = 0,15

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

---

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,58 (t, 1 H,  $J = 5,6$ ); 3,58-3,69 (m, 2 H); 3,43-3,53 (m, 2 H); 1,61 (m, 1 H); 1,48-1,59 (m, 2 H); 1,34-1,41 (m, 1 H); 1,26-1,30 (m, 3 H); 1,20 (t, 6 H,  $J = 7,2$ ); 1,10-1,16 (m, 3 H); 0,90 (d, 3 H,  $J = 6,8$ ); 0,86 (d, 6 H,  $J = 6,8$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 101,5 (CH); 60,8 ( $\text{CH}_2$ ); 60,4 ( $\text{CH}_2$ ); 40,6 ( $\text{CH}_2$ ); 39,2 ( $\text{CH}_2$ ); 37,4 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 (CH); 27,9 (CH); 24,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,6 ( $\text{CH}_3$ ); 22,5 ( $\text{CH}_3$ ); 19,8 ( $\text{CH}_3$ ); 15,3 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )) : 2955; 2928; 2871; 1464; 1375; 1126 (O-C-O); 1064; 1002.

**SM** (EI,  $m/z$  (%)) : 229 (1)  $[\text{M-H}]^+$ , 185 (12), 103 (100), 99 (51), 71 (48), 57 (19), 43 (22).

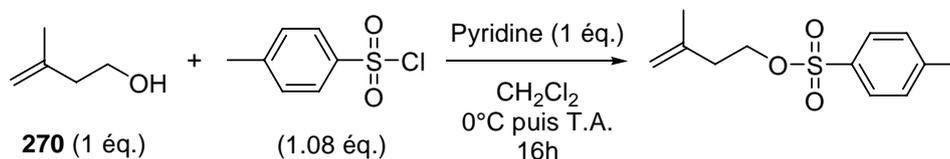
**SMHR** ( $[\text{M-H}]^+$ ) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_2$  : 229,21676; trouvé : 229,2183.

**CPG** (TR, min.) = 20,71

**X.8. Synthèse de l' $\alpha$ -MHT et de ses dérivés**

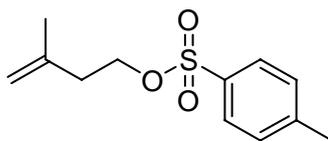
Synthèse du 4-méthylbenzènesulfonate de 3-méthylbut-3-ènyl 291

RN : 781-03-3



**Mode op\u00e9ratoire :** dans un tricol contenant le chlorure de tosylo (20,4 g, 107 mmol) \u00e0 0\u00b0C sont ajout\u00e9s successivement 50 mL de dichlorom\u00e9thane, la pyridine (8 mL, 99 mmol) puis l'isopr\u00e9nol 270 (10 mL, 99 mmol). En fin d'addition, la temp\u00e9rature remonte \u00e0 temp\u00e9rature ambiante puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est laiss\u00e9 sous vive agitation pendant 16 heures. Apr\u00e8s traitement classique, le produit est utilis\u00e9 sans purification suppl\u00e9mentaire.

**m** = 22,6 g (94 mmol), **rdt** = 95 %



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S

**Poids mol\u00e9culaire :** 240,32 g.mol<sup>-1</sup>

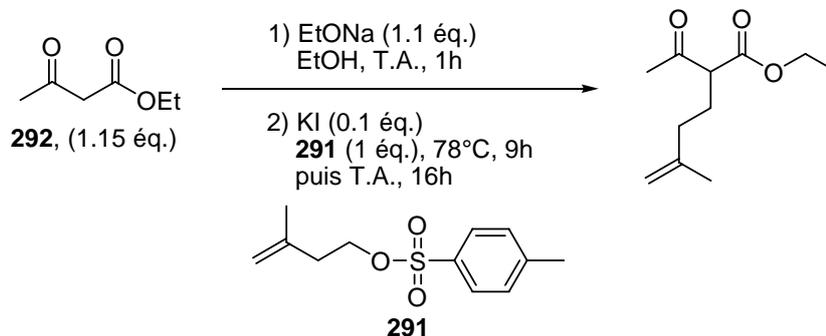
**Aspect :** solide marron clair

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,79 (d, 2 H,  $J = 8$ ); 7,34 (d, 2 H,  $J = 8$ ); 4,78 (s \u00e9largi, 1 H); 4,67 (s \u00e9largi, 1 H); 4,12 (t, 2 H,  $J = 6,8$ ); 2,45 (s, 3 H); 3,35 (t, 2 H,  $J = 6,8$ ); 1,66 (s, 3 H).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

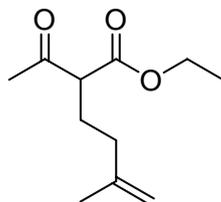
### Synthèse du 2-acétyl-5-méthylhex-5-énoate d'éthyle **293**

RN : 81762-94-9



**Mode opératoire :** l'acétoacétate d'éthyle (3,1 mL, 23,9 mmol) est additionné goutte à goutte à une solution d'éthanolate de sodium (1,56 g, 22,9 mmol) et d'iodeure de potassium (345 mg, 2,08 mmol) dans 20 mL d'éthanol, sous argon et à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure, le temps de revenir à température ambiante. Le tosylate **291** (5 g, 20,8 mmol) est alors ajouté lentement. Le milieu est ensuite agité au reflux de l'éthanol (80°C) pendant 9 heures, puis à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur noir animal, dilué à l'aide d'éther éthylique, lavé trois fois à l'eau, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentré pour donner **293** qui est utilisé sans purification.

**m** = 3,13 g (15,8 mmol), **rdt** = 76 %



**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire :** 198,26 g.mol<sup>-1</sup>

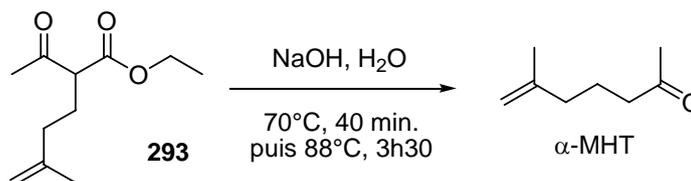
**Aspect :** huile jaune

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 4,75 (s élargi, 1 H); 4,68 (s élargi, 1 H); 4,19 (q, 2 H, J = 7,2); 3,42 (dd, 1 H, J = 4,8, 7,6); 2,22 (s, 3 H); 1,98-2,01 (m, 4 H); 1,71 (s, 3 H); 1,28 (t, 3 H, J = 7,2).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

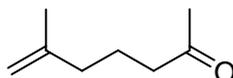
### Synthèse de la 6-méthylhept-6-èn-2-one (ou $\alpha$ -méthylheptènone ou $\alpha$ -MHT) 258

RN : 10408-15-8



**Mode opératoire :** le cétoester **293** (3,13 g, 15,8 mmol) est ajouté à un mélange contenant de l'eau (5 mL) et une solution aqueuse de soude à 50% massique (1,57 g, 20 mmol). Cette nouvelle solution est portée une heure à 70°C puis trois heures à reflux (90°C). Après retour à température ambiante, on ajoute de l'éther éthylique puis on effectue un traitement classique. L' $\alpha$ -MHT est ensuite purifiée par distillation sous pression réduite.

**m** = 1,16 g (9,2 mmol), **rdt** = 58 %



**Formule brute :** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O

**Poids moléculaire :** 126,2 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Eb<sub>0,03</sub>** = 68°C

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,71 (s élargi, 1 H); 4,65 (s élargi, 1 H); 2,40 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ); 2,12 (s, 3 H); 1,99 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ); 1,69 (s, 3 H); 1,67-1,74 (m, 2 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 209,1 (C); 144,8 (C); 110,5 (CH<sub>2</sub>); 42,8 (CH<sub>2</sub>); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>3</sub>); 22,0 (CH<sub>3</sub>); 21,2 (CH<sub>2</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 9,5

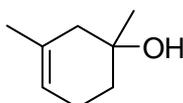
## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Synthèse du 1,3-diméthylcyclohex-3-èn-1-ol 303

RN : /

**Mode opératoire :** la 6-méthylhept-6-èn-2-one 258 (200 mg, 1,58 mmol) est ajoutée à une solution de chlorure de fer (III) (26 mg, 0,16 mmol) dans 10 mL d'acétone. Cette nouvelle solution est agitée à température ambiante pendant une nuit. Après traitement classique, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 8/2).

**m** = 80 mg (0,63 mmol), **rdt** = 40 %



**Formule brute :** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O

**Poids moléculaire :** 126,2 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 8/2) = 0,35

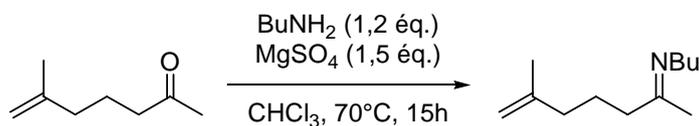
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,40 (s élargi, 1 H); 3,18 (s, 1 H); 2,13-2,21 (m, 1 H); 1,98-2,07 (m, 3 H); 1,65 (s, 3 H); 1,59-1,65 (m, 1 H); 1,46-1,53 (m, 1 H); 1,24 (s, 3 H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 131,8 (C); 119,9 (CH); 69,0 (C); 44,4 (CH<sub>2</sub>); 34,7 (CH<sub>2</sub>); 28,4 (CH<sub>3</sub>); 23,6 (CH<sub>3</sub>); 22,8 (CH<sub>2</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 14,6

### Synthèse de la N-butylimine de la 6-méthylhept-6-èn-2-one 309

RN : /

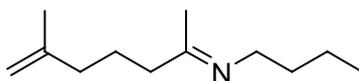


**Mode opératoire :** à une solution de 6-méthylhept-6-èn-2-one 258 (300 mg, 2,38 mmol) dans 15 mL de chloroforme sont ajoutés le sulfate de magnésium (430 mg, 3,57 mmol) puis la butylamine (208 mg, 2,85 mmol). Le mélange est porté à 70°C sous vive agitation pendant 15h. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré, concentré et directement distillé.

**m** = 280 mg (1,55 mmol), **rdt** = 65%

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

---



**Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N

**Poids moléculaire** : 181,32 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Eb<sub>0,005</sub>** = 95°C

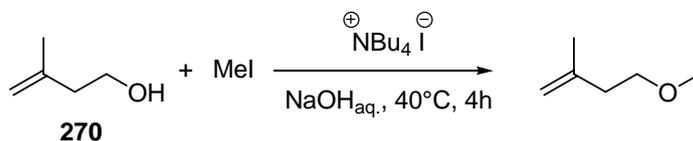
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 4,68 (d, 1 H, J = 12); 4,68 (d, 1 H, J = 12); 3,22 (t, 2 H, J = 7,2); 2,22 (t, 2 H, J = 8); 2,02 (t, 2 H, J = ); 1,80 (s, 3 H); 1,71 (s, 3 H); 1,61-1,69 (m, 1 H); 1,55-1,61 (m, 1 H); 1,31-1,40 (m, 4 H); 0,92 (t, 3 H, J = 7,6).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 169,3 (C); 145,5 (C); 109,9 (CH<sub>2</sub>); 51,1 (CH<sub>2</sub>); 42,3 (CH<sub>2</sub>); 37,4 (CH<sub>2</sub>); 32,9 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (CH<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>3</sub>); 20,6 (CH<sub>2</sub>); 16,9 (CH<sub>3</sub>); 13,9 (CH<sub>3</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 14,8

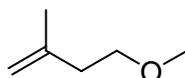
**X.9. Synthèse des dérivés du 3-méthylbut-3-èn-1-ol**Synthèse du 1-méthoxy-3-méthylbut-3-ène **326**

RN : 34752-58-4



**Mode opératoire :**<sup>140</sup> le 3-méthylpentan-1-ol **270** (5 mL, 49 mmol) puis l'agent de transfert de phase (NBu<sub>4</sub>I, 1,81 g, 4,9 mmol) sont ajoutés à une solution aqueuse de soude à 50% massique (10 g, 128 mmol). Après dix minutes sous vive agitation, l'iodure de méthyle (3,1 mL, 49 mmol) est ajouté goutte à goutte. En fin d'addition, la température du milieu est portée à 40°C pendant quatre heures. Après retour à température ambiante, les deux phases sont décantées et séparées. La phase organique est directement distillée pour donner l'éther désiré **326**.

**m** = 3,8 g (38 mmol), **rdt** = 77 %



**Formule brute :** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O

**Poids moléculaire :** 100,16 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Eb**<sub>1013</sub> = 65°C

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 4,79 (s élargi, 1 H); 4,74 (s élargi, 1 H); 3,49 (t, 2 H, J = 6,8); 3,35 (s, 3 H); 2,30 (t, 2 H, J = 6,8); 1,75 (s, 3 H).

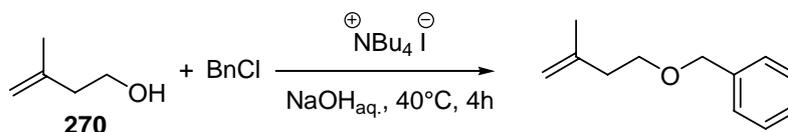
**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 142,8 (C); 111,5 (CH<sub>2</sub>); 71,0 (CH<sub>2</sub>); 58,6 (CH<sub>3</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>); 22,5 (CH<sub>3</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 4,92

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

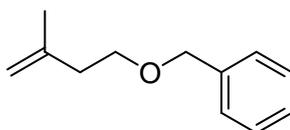
### Synthèse du 1-benzyloxy-3-méthylbut-3-ène 334

RN : 58558-53-5



**Mode opératoire :**<sup>140</sup> le 3-méthylpentan-1-ol **270** (5 mL, 49 mmol) puis l'agent de transfert de phase (NBu<sub>4</sub>I, 1,81 g, 4,9 mmol) sont ajoutés à une solution aqueuse de soude à 50% massique (10 g, 128 mmol). Après dix minutes sous vive agitation, le chlorure de benzyle (5,6 mL, 49 mmol) est ajouté goutte à goutte. En fin d'addition, la température du milieu est portée à 40°C pendant quatre heures. Après retour à température ambiante, les deux phases sont décantées et séparées. La phase aqueuse est lavées trois fois à l'éther diéthylique, les phases organiques sont regroupées et lavées à neutralité, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées. L'huile ainsi obtenue est enfin distillée sous pression réduite pour donner l'éther désiré **334**.

**m** = 6,7 g (38 mmol), **rdt** = 77 % (litt. 89 %)



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O

**Poids moléculaire :** 176,25 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Eb<sub>0,016</sub>** = 113°C

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,27-7,35 (m, 5 H); 4,80 (s élargi, 1 H); 4,75 (s élargi, 1 H); 4,54 (s, 2 H); 3,59 (t, 2 H, J = 6,8); 2,36 (t, 2 H, J = 6,8); 1,76 (s, 3 H).

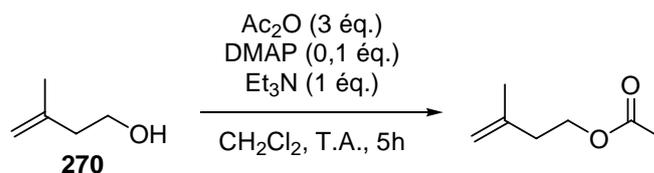
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 142,8 (C); 138,4 (C); 128,3 (CH); 127,6 (CH); 127,5 (CH); 111,4 (CH<sub>2</sub>); 72,9 (CH<sub>2</sub>); 68,6 (CH<sub>2</sub>); 37,8 (CH<sub>2</sub>); 22,7 (CH<sub>3</sub>).

**CPG** (TR, min.) = 19,8

### Synthèse de l'acétate de 3-méthylbut-3-ényl **266**

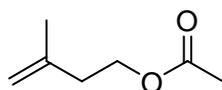
RN : 5205-07-2

## PARTIE EXPÉRIMENTALE



**Mode opératoire :**<sup>138</sup> l'anhydride acétique (14 mL, 147 mmol), la diméthylaminopyridine (600 mg, 4,9 mmol) et le 3-méthylpentan-1-ol (5 mL, 49 mmol) sont successivement ajoutés à la triéthylamine fraîchement distillée (6,8 mL, 49 mmol). Ce mélange est agité cinq heures à température ambiante. Après un traitement classique, le produit est purifié par distillation.

**m** = 5 g (39 mmol), **rdt** = 79 % (litt. 90 %)



**Formule brute :**  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$

**Poids moléculaire :** 128,17  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect :** huile jaune pâle

**Eb<sub>1013</sub>** = 123°C

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 4,80 (s élargi, 1 H); 4,73 (s élargi, 1 H); 4,18 (t, 2 H,  $J = 6,8$ ); 2,33 (t, 2 H,  $J = 6,8$ ); 2,04 (s, 3 H); 1,75 (s, 3 H).

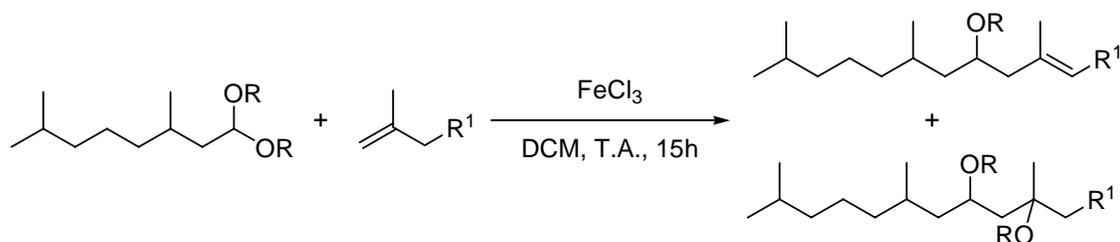
**RMN <sup>13</sup>C** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 171,1 (C); 141,7 (C); 112,2 ( $\text{CH}_2$ ); 62,2 ( $\text{CH}_2$ ); 36,6 ( $\text{CH}_2$ ); 22,4 ( $\text{CH}_3$ ); 20,9 ( $\text{CH}_3$ ).

**CPG** (TR, min.) = 8,0

## X.10. Réactions ène des dérivés en C<sub>10</sub> et transformation des produits obtenus

### X.10.1. Utilisation des acétals en C<sub>10</sub>

Procédure générale



**Mode opératoire :** le catalyseur (0,01 à 0,2 éq.) est placé sous argon puis le dichlorométhane (0,2 M), l'acétal méthylé **8** ou éthylé **296** (1 éq.) et l'alcène terminal disubstitué (1 à 2 éq.) sont successivement ajoutés. Le mélange est agité pendant trois à quinze heures à température ambiante. Le milieu réactionnel subit ensuite un lavage à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium afin d'éliminer les résidus du fer puis un traitement classique. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Criblage des catalyseurs (Chapitre VII - Tableau 1) et optimisation des conditions (Chapitre VII - Tableau 2)

**Mode opératoire :** le criblage a été réalisé en suivant la procédure générale avec :

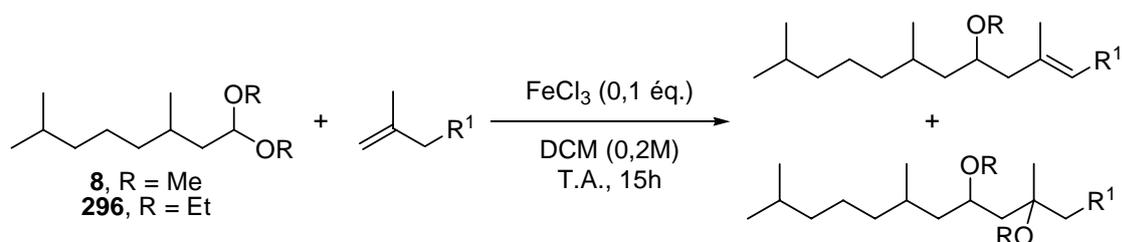
- l'acétal **8** (358 mg, 2 mmol) ou l'acétal **296** (460 mg, 2 mmol),
- le 2-méthylpent-1-ène (0,24 mL, 2 mmol) ou le 2-méthylhept-1-ène (0,32 mL, 2 mmol),
- et 0,2 équivalent d'acide de Lewis (0,2 mmol),
  - FeCl<sub>3</sub>, 32 mg
  - SnCl<sub>2</sub>, 38 mg
  - SnCl<sub>4</sub>, 23 μL
  - TiCl<sub>4</sub>, 22 μL
  - EtAlCl<sub>2</sub>, 21 μL
  - Bi(OTf)<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O, 145 mg

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

- Sc(OTf)<sub>3</sub>, 98 mg
- Yb(OTf)<sub>3</sub>, 124 mg
- Y(OTf)<sub>3</sub>, 107 mg
- Eu(OTf)<sub>3</sub>, 120 mg
- Sm(OTf)<sub>3</sub>, 119 mg
- ScCl<sub>3</sub>, 30 mg

L'optimisation des conditions a été réalisée en suivant la procédure générale en faisant varier les paramètres un à un.

### Procédure générale optimisée



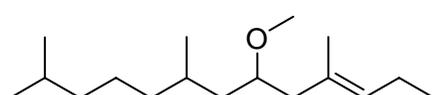
**Mode opératoire :** le chlorure ferrique (0,1 éq.) est placé sous argon puis le dichlorométhane (0,2 M), l'acétal méthylé **8** ou éthylé **296** (1 éq.) et l'alcène terminal disubstitué (1 à 2 éq.) sont successivement ajoutés. Le mélange est agité pendant trois à quinze heures à température ambiante. Le milieu réactionnel subit ensuite un lavage à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium afin d'éliminer les résidus du fer puis un traitement classique. Le produit est finalement purifié par chromatographie sur colonne de silice.

### Synthèse du 6-méthoxy-4,8,12-triméthyltridéc-3-ène **300**

RN : /

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **8** (556 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylpent-1-ène (0,57 mL, 4,6 mmol) avec 50 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,31 mmol).

**m** = 648 mg (2,54 mmol), **rdt** = 82 %



Formule brute :  $C_{17}H_{34}O$

Poids moléculaire :  $254,45 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile jaune pâle

Rf (Cy/DCM : 6/4) = 0,25

IR ( $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ) : 2957; 2927; 2870; 1463; 1368 ( $\text{CH}_3$ ); 1190; 1102 (C-O-C); 841 (HC=).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 5,19 (t, 1 H,  $J = 8$ ); 3,28-3,35 (m, 4 H); 2,18-2,36 (m, 2 H); 1,96-2,09 (m, 2 H); 1,45-1,69 (m, 5 H); 1,21-1,38 (m, 3 H); 1,05-1,20 (m, 5 H); 0,94 (t, 3 H,  $J = 7,6$ ); 0,85-0,90 (m, 9 H).

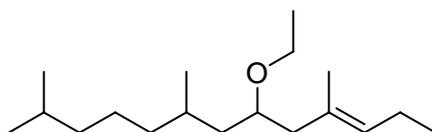
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 131,4 (C); 129,2 (CH); 78,4 et 77,6 (CH); 56,5 ( $\text{CH}_3$ ); 44,5 et 44,4 ( $\text{CH}_2$ ); 41,9 ( $\text{CH}_2$ ); 39,3 ( $\text{CH}_2$ ); 38,1 et 38,1 ( $\text{CH}_2$ ); 37,0 et 36,7 (CH); 29,6 et 29,3 (CH); 28,0 ( $\text{CH}_2$ ); 24,7 et 24,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 et 22,6 ( $\text{CH}_3$ ); 21,3 et 21,2 ( $\text{CH}_3$ ); 19,5 ( $\text{CH}_3$ ); 16,3 ( $\text{CH}_3$ ); 14,4 et 14,2 ( $\text{CH}_3$ ).

### Synthèse du 6-éthoxy-4,8,12-triméthyltridéc-3-ène **301**

RN : /

Mode opératoire : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **296** (714 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylpent-1-ène (0,57 mL, 4,6 mmol) avec 50 mg de  $\text{FeCl}_3$  (0,31 mmol).

m = 750 mg (2,8 mmol), rdt = 90 %



Formule brute :  $C_{18}H_{36}O$

Poids moléculaire :  $268,48 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile jaune pâle

Rf (Cy/DCM : 6/4) = 0,25

IR ( $\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$ ) : 2956; 2927; 1465; 1379 ( $\text{CH}_3$ ); 1190; 1103 (C-O-C).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,19 (t, 1 H, J = 8); 3,36-3,70 (m, 3 H); 2,12-2,36 (m, 2 H); 1,93-2,09 (m, 2 H); 1,45-1,69 (m, 5 H); 1,21-1,38 (m, 3 H); 1,05-1,20 (m, 5 H); 0,80-1,02 (m, 15 H).

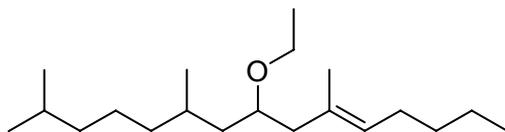
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 131,4 (C); 129,2 (CH); 75,2 et 74,9 (CH); 63,6 (CH<sub>2</sub>); 44,7 et 44,6 (CH<sub>2</sub>); 42,2 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>); 38,1 et 38,1 (CH<sub>2</sub>); 37,0 et 36,7 (CH); 29,6 et 29,3 (CH); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 24,7 et 24,5 (CH<sub>2</sub>); 22,7 et 22,6 (CH<sub>3</sub>); 21,3 et 21,2 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>); 16,3 (CH<sub>3</sub>); 15,3 et 15,2 (CH<sub>3</sub>); 14,4 et 14,2 (CH<sub>3</sub>).

### Synthèse du 8-éthoxy-6,10,14-triméthylpentadéc-5-ène **302**

**RN** : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **296** (714 mg, 3,1 mmol) et le 2-méthylhept-1-ène (0,71 mL, 4,6 mmol) avec 50 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,31 mmol).

**m** = 735 mg (2,48 mmol), **rdt** = 80 %



**Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O

**Poids moléculaire** : 296,53 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile jaune incolore

**Rf** (Cy/DCM : 6/4) = 0,25

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)) : 2958; 2927; 2871; 1460; 1376 (CH<sub>3</sub>); 1107 (C-O-C).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 5,18 (t, 1 H, J = 8); 3,39-3,59 (m, 3 H); 2,12-2,36 (m, 2 H); 1,93-2,09 (m, 2 H); 1,55-1,69 (m, 5 H); 1,21-1,38 (m, 5 H); 1,05-1,20 (m, 7 H); 0,82-0,98 (m, 15 H).

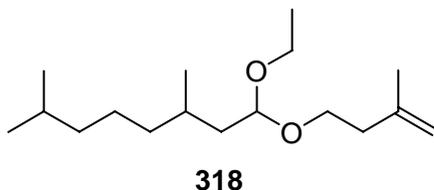
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 132,5 (C); 129,0 (CH); 75,2 et 74,9 (CH); 63,6 (CH<sub>2</sub>); 44,9 et 44,8 (CH<sub>2</sub>); 42,2 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>); 38,1 et 38,1 (CH<sub>2</sub>); 37,0 et 36,7 (CH); 31,3 (CH<sub>2</sub>); 29,6 et 29,3 (CH); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 24,7 et 24,5 (CH<sub>2</sub>); 23,0 et 23,0 (CH<sub>2</sub>); 22,7 et 22,6 (CH<sub>3</sub>); 21,3 et 21,2 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (CH<sub>3</sub>); 16,3 (CH<sub>3</sub>); 15,3 et 15,2 (CH<sub>3</sub>); 14,8 et 14,8 (CH<sub>3</sub>).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Synthèse du 1-éthoxy-1-(3-méthylbut-3-ényloxy)-3,7-diméthyl-octane **318**, du 1,1-di(3-méthylbut-3-ényloxy)-3,7-diméthyl-octane **319** et du 4-chloro-4-méthyl-2-(2,6-diméthylheptyl) tétrahydropyran **320**

RN : /

**Mode opératoire** : les produits sont obtenus en suivant la procédure générale avec l'acétal **296** (714 mg, 3,1 mmol) et l'isoprénol **270** (400 mg, 4,6 mmol) avec 50 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,31 mmol).

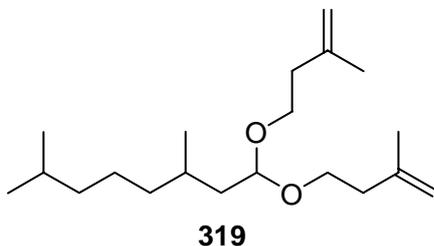


**Formule brute** : C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire** : 270,45 g.mol<sup>-1</sup>

**CPG** (TR, min.) = 24,9

**SM** (EI, m/z (%)) : 269 (1) [M-H]<sup>+</sup>, 241 (2), 224 (10), 201 (2), 143 (25), 139 (70), 112 (100), 97 (60), 84 (15).

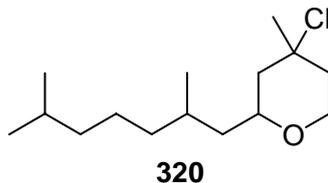


**Formule brute** : C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire** : 310,51 g.mol<sup>-1</sup>

**CPG** (TR, min.) = 27,9

**SM** (EI, m/z (%)) : 310 (1) [M]<sup>+</sup>, 295 (20), 225 (25), 223 (80), 183 (5), 139 (45), 112 (65), 99 (100).



**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>OCl

**Poids moléculaire** : 260,84 g.mol<sup>-1</sup>

**CPG** (TR, min.) = 23,8

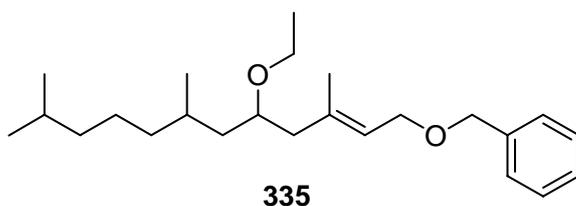
## PARTIE EXPÉRIMENTALE

SM (EI, m/z (%)) : 259 (1) [M-H]<sup>+</sup>, 224 (15), 133 (100), 127 (2), 97 (25).

Synthèse du 1-benzyloxy-5-éthoxy-3,7,11-triméthyl dodéc-2-ène **335** et du 1-benzyloxy-3,5-diéthoxy-3,7,11-triméthyl dodécane **336**

RN : /

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'acétal **296** (714 mg, 3,1 mmol) et le 1-benzyloxy-3-méthylbut-3-ène (811 mg, 4,6 mmol) avec 50 mg de FeCl<sub>3</sub> (0,31 mmol).

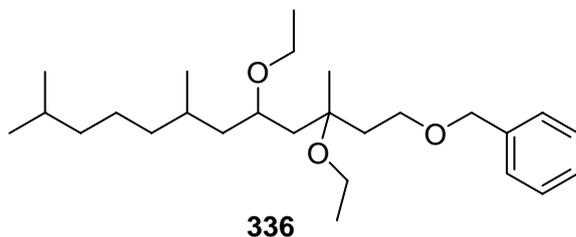


**Formule brute** : C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>

**Poids moléculaire** : 360,57 g.mol<sup>-1</sup>

CPG (TR, min.) = 32,5

SM (EI, m/z (%)) : 360 (1) [M]<sup>+</sup>, 316 (2), 253 (3), 225 (8), 208 (5), 107 (15), 91 (100).



**Formule brute** : C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>

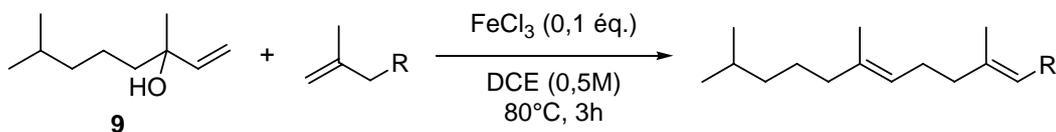
**Poids moléculaire** : 406,64 g.mol<sup>-1</sup>

CPG (TR, min.) = 33,9

SM (EI, m/z (%)) : 379(1) [M+H]<sup>+</sup>, 316 (5), 253 (1), 225 (8), 208 (15), 107 (80), 91 (100).

X.10.2. Utilisation de l'alcool allylique en C<sub>10</sub>

Procédure générale

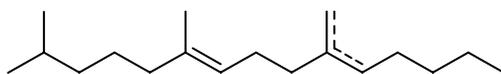


**Mode opératoire :** le chlorure ferrique (0,1 éq.) est placé sous argon puis le 1,2-dichloroéthane (0,5 M), l'alcool allylique **9** (1 éq.) et l'alcène terminal disubstitué (1 éq.) sont successivement ajoutés. Le mélange est porté au reflux du solvant (80°C) et agité pendant trois heures. Après retour à température ambiante et traitement classique, le produit est finalement purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice.

Synthèse du 6,10,14-triméthylpentadéca-5,9-diène **278**

RN : /

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'alcool allylique **9** (2 g, 12,8 mmol) et le 2-méthylhept-1-ène (2 mL, 12,8 mmol) avec 207 mg de FeCl<sub>3</sub> (1,28 mmol) dans 60 mL de 1,2-dichloroéthane.

Formule brute : C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>Poids moléculaire : 250,46 g.mol<sup>-1</sup>

CPG (TR, min.) = 25,3

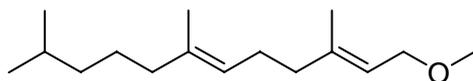
SM (EI, m/z (%)) : 250 (15) [M]<sup>+</sup>, 179 (30), 165 (80), 152 (10), 138 (15), 124 (35), 109 (60), 95 (100), 81 (60).

Synthèse du 1-méthoxy-3,7,11-triméthylDodéca-2,6-diène **329**

RN : /

**Mode opératoire :** le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'alcool allylique **9** (2 g, 12,8 mmol) et l'éther méthylique **326** (1,28 g, 12,8 mmol) avec 207 mg de FeCl<sub>3</sub> (1,28 mmol) dans 60 mL de 1,2-dichloroéthane.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE



**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O

**Poids moléculaire** : 238,41 g.mol<sup>-1</sup>

**CPG** (TR, min.) = 19,2

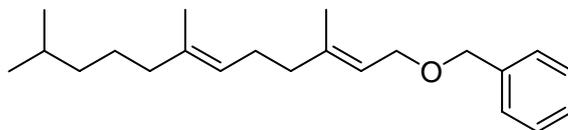
**SM** (EI, m/z (%)) : 238 (3) [M]<sup>+</sup>, 223 (10), 153 (75), 137 (70), 123 (25), 99 (6), 85 (100).

### Synthèse du 1-benzyloxy-3,7,11-triméthylododéca-2,6-diène 338

**RN** : 128291-40-7

**Mode opératoire** : le produit est obtenu en suivant la procédure générale avec l'alcool allylique **9** (2 g, 12,8 mmol) et l'éther benzylique **334** (2,26 g, 12,8 mmol) avec 207 mg de FeCl<sub>3</sub> (1,28 mmol) dans 60 mL de 1,2-dichloroéthane.

**m** = 1,93 g (6,1 mmol), **rdt** = 48 %



**Formule brute** : C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O

**Poids moléculaire** : 314,5 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (Cy/ AcOEt : 9/1) = 0,15

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 7,20-7,35 (m, 5 H); 5,37 (tq, 1 H, J = 6,8, 1,2); 5,10 (tq, 1 H, J = 6,8, 1,2); 4,43 (s, 2 H); 3,98 (d, 2 H, J = 6,4); 1,89-2,15 (m, 6 H); 1,62 (s, 3 H); 1,58 (s, 3 H); 1,10-1,59 (m, 5 H); 0,85 (d, 6 H, J = 6,4).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 140,5 (C); 138,6 (C); 134,2 (C); 129,5 (CH); 129,0 (CH); 127,7 (CH); 124,3 (CH); 119,3 (CH); 72,9 (CH<sub>2</sub>); 65,7 (CH<sub>2</sub>); 40,3 (CH<sub>2</sub>); 39,9 (CH<sub>2</sub>); 39,6 (CH<sub>2</sub>); 28,4 (CH); 26,1 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 22,8 (CH<sub>3</sub>); 22,8 (CH<sub>3</sub>); 16,2 (CH<sub>3</sub>); 15,8 (CH<sub>3</sub>).

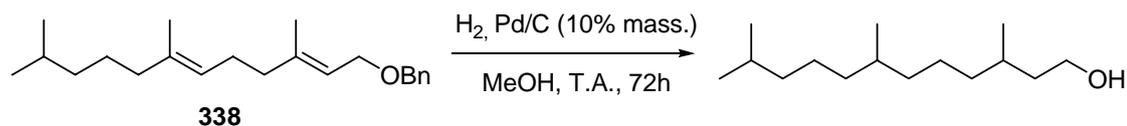
**SM** (EI, m/z (%)) : 314 (1) [M]<sup>+</sup>, 206 (22), 161 (8), 153 (15), 107 (100), 91 (78), 71 (85), 57 (65), 43 (60).

**SMHR** ([M-HOBN]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>26</sub> : 206,20345; trouvé : 206,20215.

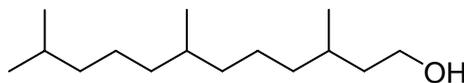
CPG (TR, min.) = 31,5

*X.10.3. Préparation de la phytone*Synthèse du 3,7,11-triméthyl dodécane-1-ol **317**

RN : 6750-34-1



**Mode opératoire :** au palladium sur charbon (100 mg) sont ajoutés l'éthanol (15 mL) puis l'éther benzylique **338** (1 g, 3,17 mmol). Ce mélange est placé sous pression d'hydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche, puis il est agité vigoureusement pendant 72 heures. La réaction est suivie par CCM. Lorsque le composé de départ a complètement disparu et qu'un seul produit persiste, le mélange est filtré sur célite, concentré puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1). Le produit est obtenu sous forme de mélange de diastéréoisomères.

**m** = 420 mg (1,84 mmol), **rdt** = 58 %**Formule brute :** C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O**Poids moléculaire :** 228,41 g.mol<sup>-1</sup>**Aspect :** huile incolore**Rf** (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,2

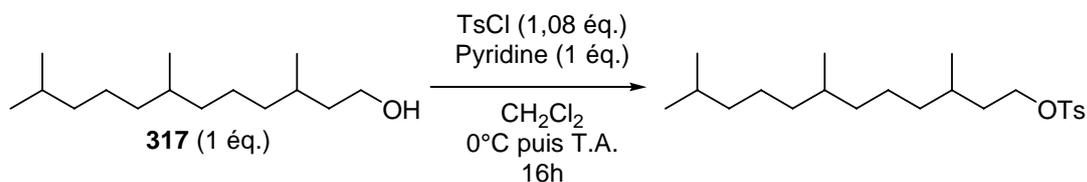
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 3,64-3,74 (m, 2 H); 1,50-1,62 (m, 4 H); 1,06-1,37 (m, 13 H); 0,89 (d, 3 H, J = 6,4); 0,86 (d, 6 H, J = 6,8); 0,84 (d, 3 H, J = 6,8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 61,7 (CH<sub>2</sub>); 39,8 et 40,4 (CH<sub>2</sub>); 37,7 et 37,8 (CH<sub>2</sub>); 37,5 et 37,6 (CH<sub>2</sub>); 37,3 et 37,4 (CH<sub>2</sub>); 34,8 (CH<sub>2</sub>); 33,2 et 33,1 (CH); 29,9 et 29,9 (CH); 28,4 (CH); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 24,8 et 24,9 (CH<sub>2</sub>); 23,0 et 23,1 (CH<sub>2</sub>); 20,1 et 20,1 (CH<sub>3</sub>); 19,6 et 19,7 (CH<sub>3</sub>); 11,8 et 11,8 (CH<sub>3</sub>).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

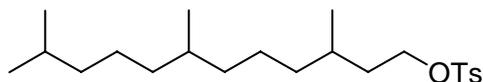
### Synthèse du 4-méthylbenzènesulfonate de 3,7,11-triméthyl dodécyle 343

RN : /



**Mode op\u00e9ratoire :** dans un tricol contenant le chlorure de tosyle (900 mg, 4,73 mmol) \u00e0 0\u00b0C sont ajout\u00e9s successivement 2 mL de dichlorom\u00e9thane, la pyridine (0,35 mL, 4,37 mmol) puis l'alcool en C<sub>15</sub> **317** (1g, 4,37 mmol). En fin d'addition, la temp\u00e9rature remonte \u00e0 temp\u00e9rature ambiante puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est laiss\u00e9 sous vive agitation pendant 16 heures. Apr\u00e8s traitement classique, bien que le produit puisse \u00eatre employ\u00e9 sans purification suppl\u00e9mentaire pour la suite de la synth\u00e8se, il est toutefois pass\u00e9 sur chromatographie \u00e9clair sur colonne de silice (Cy/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 85/13/2) en vue des analyses.

**m** = 1,42 g (3,71 mmol), **rdt** = 86 %



**Formule brute :** C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>S

**Poids mol\u00e9culaire :** 382,6 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt/Et<sub>3</sub>N : 85/13/2) = 0,35

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,79 (d, 2 H, *J* = 8,4); 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,4); 4,04-4,08 (m, 2 H); 2,45 (s, 3 H); 1,62-1,70 (m, 1 H); 1,48-1,55 (m, 1H); 1,38-1,45 (m, 2 H); 1,17-1,30 (m, 5 H); 1,08-1,15 (m, 6 H); 0,97-1,07 (m, 2 H); 0,86 (d, 6 H, *J* = 8,4); 0,82 (d, 3 H, *J* = 8,8); 0,80 (d, 3 H, *J* = 8,8).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 144,6 (C); 133,2 (C); 129,8 (CH); 127,9 (CH); 69,1 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>); 37,3 (CH<sub>2</sub>); 37,2 et 37,2 (CH<sub>2</sub>); 36,9 et 37,0 (CH<sub>2</sub>); 35,7 et 35,7 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH); 29,2 (CH); 28,0 (CH); 26,9 (CH<sub>2</sub>); 24,2 et 24,8 (CH<sub>2</sub>); 22,6 et 22,7 (CH<sub>3</sub>); 21,6 (CH<sub>3</sub>); 19,6 et 19,7 (CH<sub>3</sub>); 19,1 et 19,2 (CH<sub>3</sub>).

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)) : 2954; 2927; 2868; 1464; 1365 (SO<sub>2</sub>); 1178 (SO<sub>2</sub>); 1098; 945 (S-O-C); 889; 815 (Ph); 763; 664; 555.

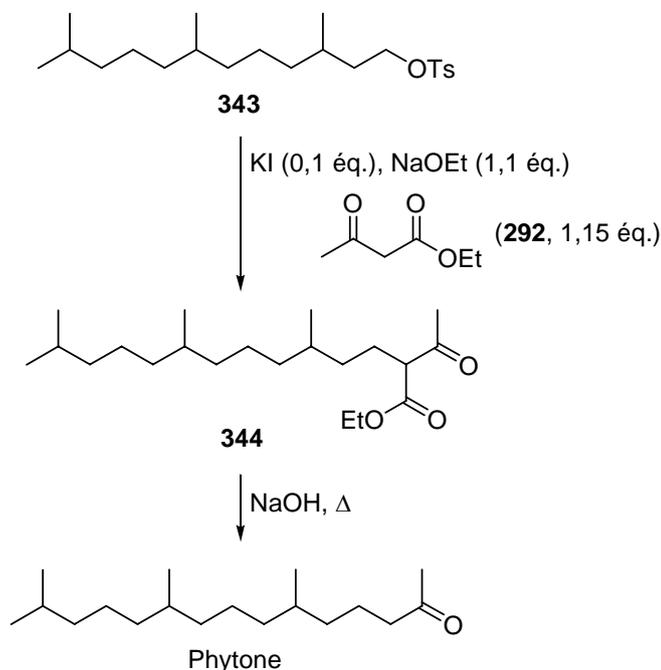
**SM** (EI, *m/z* (%)) : 382 (1) [M]<sup>+</sup>, 290 (1), 210 (50), 173 (43), 155 (15), 140 (27), 125 (68), 83 (56), 70 (100), 57 (80), 43 (64).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

SMHR ([M-HOTos]<sup>+</sup>) :  $m/z$  calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>30</sub> : 210,23475; trouvé : 210,2336.

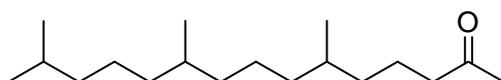
Synthèse de la 6,10,14-triméthylpentadécane-2-one (ou phytone) **1**

RN : 502-69-2



**Mode opératoire** : l'acétoacétate d'éthyle (**292**, 0,23 mL, 1,8 mmol) est additionné lentement à une solution d'éthanolate de sodium (117 mg, 1,71 mmol) et d'iodure de potassium (25,8 mg, 0,16 mmol) dans 2 mL d'éthanol, sous argon et à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure, le temps de revenir à température ambiante. Le tosylate **343** (600 mg, 1,56 mmol) est alors ajouté lentement. Le milieu est ensuite agité au reflux de l'éthanol (80°C) pendant 9 heures, puis à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur noir animal, dilué à l'aide d'éther éthylique, lavé trois fois à l'eau, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentré pour donner l'intermédiaire **344** (550 mg, 1,6 mmol) qui est utilisé sans purification. Ce cétoester est ajouté à un mélange contenant de l'eau (0,5 mL) et une solution aqueuse de soude à 50% massique (80 mg, 2,0 mmol). Cette nouvelle solution est portée une heure à 70°C puis trois heures à reflux (90°C). Après retour à température ambiante, on ajoute de l'éther éthylique puis on effectue un traitement classique. Le produit est obtenu après chromatographie sur colonne de silice (Cy/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**m** = 150 mg (0,57 mmol), **rdt** (au départ du tosylate) = 35 %



**Formule brute** : C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O

**Poids moléculaire** : 268,48 g.mol<sup>-1</sup>

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

---

**Aspect** : huile incolore

**Rf** (C<sub>y</sub>/Et<sub>2</sub>O : 7/3) = 0,28

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) : 2,40 (t, 2 H, J = 7,6); 2,13 (s, 3 H); 1,47-1,56 (m, 2 H); 1,57-1,65 (m, 2 H); 1,33-1,43 (m, 2 H); 1,20-1,31 (m, 7 H); 1,03-1,16 (m, 6 H); 0,86 (d, 6 H, J = 6,4); 0,86 (d, 3 H, J = 6,8); 0,84 (d, 3 H, J = 7,2).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ (ppm)) : 209,3 (C); 44,1 (CH<sub>2</sub>); 39,4 (CH<sub>2</sub>); 37,4 et 37,4 (CH<sub>2</sub>); 37,4 et 37,3 (CH<sub>2</sub>); 37,2 et 37,2 (CH<sub>2</sub>); 36,6 et 36,5 (CH<sub>2</sub>); 32,8 et 32,8 (CH); 32,7 et 32,6 (CH); 29,8 (CH<sub>3</sub>); 28,0 (CH); 24,8 et 24,8 (CH<sub>2</sub>); 24,4 (CH<sub>2</sub>); 22,7 et 22,6 (CH<sub>3</sub>); 21,4 (CH<sub>2</sub>); 19,7 et 19,7 (CH<sub>3</sub>); 19,6 et 19,5 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)) : 2954; 2926; 1720 (C=O); 1463 (δ(CH<sub>3</sub>)); 1377; 1365; 1164.

**SM** (EI, m/z (%)) : 268 (4) [M]<sup>+</sup>, 250 (17), 210 (8), 183 (1), 124 (15), 85 (20), 71 (47), 58 (78), 43 (100).

**SMHR** ([M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) : m/z calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>34</sub> : 250,26605; trouvé : 250,2656.

## X.11. Réactions diverses

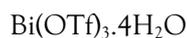
### X.11.1. $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ : préparation et utilisation

Synthèse du triflate de bismuth  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

RN : 358333-46-7

**Mode opératoire :**<sup>135</sup> à un mélange d'oxyde de bismuth ( $\text{Bi}_2\text{O}_3$ , 2,1 g, 4,5 mmol) dans 30 mL de chlorobenzène anhydre est ajouté l'acide triflique (2,5 mL, 28,3 mmol) anhydre également, sous atmosphère d'argon. La suspension jaune est ensuite agitée vigoureusement à reflux (120°C) pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est alors refroidi à température ambiante puis filtré. Le solide obtenu est rincé au chlorobenzène puis séché sous vide. Le produit est obtenu sans purification supplémentaire.

**m** = 5,8 g (8,0 mmol) , **rdt** = 88 % (litt. 95 %)



**Formule brute :**  $\text{C}_3\text{H}_8\text{BiF}_9\text{O}_{13}\text{S}_3$

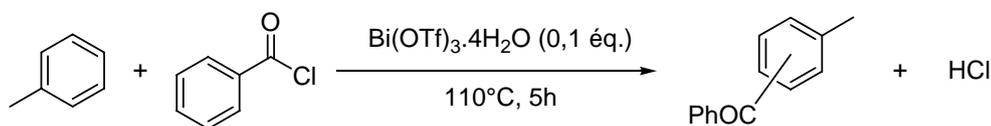
**Poids moléculaire :** 728,25 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** poudre blanche

**RMN <sup>13</sup>C** (Acétone D<sub>6</sub>, 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 120,2 (C,  $J_{13\text{C}/19\text{F}} = 320$ ).

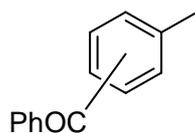
### Synthèse de la méthylbenzophénone 299

RN : 4-méthylbenzophénone (299a), 134-84-9 et 2-méthylbenzophénone (299b), 131-58-8



**Mode opératoire :**<sup>136</sup> au triflate de bismuth (III) (500 mg, 0,69 mmol) sont ajoutés sous argon le toluène (1,5 mL, 13,7 mmol) et le chlorure de benzoyle (0,80 mL, 6,9 mmol). Le mélange est chauffé à reflux (110°C) pendant 5 heures. Après un traitement classique, le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/Et<sub>2</sub>O : 9/1).

**m** = 1,2 g (6,1 mmol) , **rdt** = 89 % (litt. = 95 %) (*ortho*/*para* : 4/15)



Formule brute :  $C_{14}H_{12}O$

Poids moléculaire :  $196,24 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

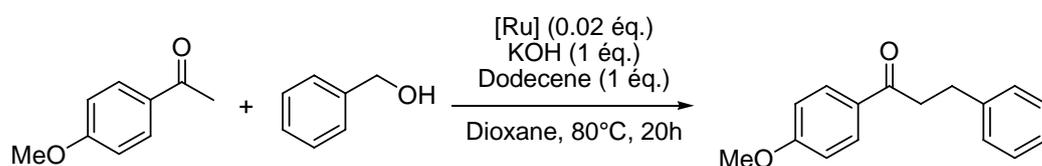
Rf (Cy/Et<sub>2</sub>O : 9/1) = 0,25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ (ppm)) (299a; en italique, les protons de 299b) : 7,72-7,81 (m, 4 H (+2 H)), 7,56-7,60 (m, 3 H); 7,46-7,49 (m, 3 H); 7,25-7,29 (m, 2 H (+4 H)); 2,44 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

### X.11.2. α-alkylation de cétones

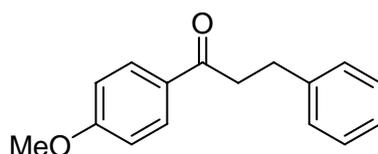
Synthèse de la 1-(4-méthoxyphényl)-3-phénylpropan-1-one 348

RN : 5739-38-8



Mode opératoire :<sup>141</sup> à un mélange de  $RuCl_2(PPh_3)_3$  (58 mg, 0,06 mmol) et de KOH (168 mg, 3 mmol) dans 10 mL de dioxane sous argon sont successivement ajoutés l'alcool benzylique (0,31 mL, 3 mmol), la 4-méthoxyacétophénone (450 mg, 3 mmol) et le dodécène (0,67 mL, 3 mmol). Le mélange est agité vingt heures à 80°C. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur silice puis le produit est obtenu par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 610 mg (2,5 mmol), **rdt** = 85 % (litt. 83 %)



Formule brute :  $C_{16}H_{16}O_2$

Poids moléculaire :  $240,30 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : huile incolore

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

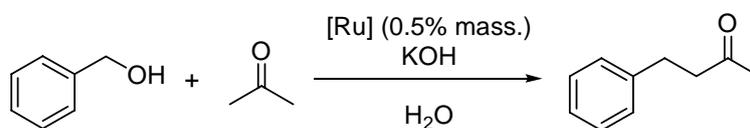
Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,22

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,95 (m, 2 H); 7,20-7,25 (m, 5 H); 6,92 (m, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 3,24 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ); 3,06 (t, 2 H,  $J = 7,2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 198,1 (C); 163,2 (C); 141,3 (C); 130,5 (C); 130,0 (CH); 128,5 (CH); 128,4 (CH); 126,2 (CH); 113,4 (CH); 55,5 ( $\text{CH}_3$ ); 40,3 ( $\text{CH}_2$ ); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ).

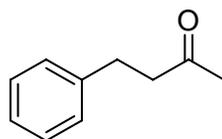
### Synthèse de la 4-phénylbutan-2-one 135

RN : 2550-26-7



**Mode opératoire** :<sup>142</sup> dans une autoclave sont placés successivement l'acétylacétate de ruthénium (5,5 mg, 14  $\mu\text{mol}$ ), l'alcool benzylique (1 mL, 1,1g, 10 mmol), l'acétone (1,1 mL, 15 mmol), KOH (33 mg, 0,59 mmol) puis l'eau (0,1 mL). Ce mélange est chauffé pendant deux heures à 120°C sous pression autogène. Après retour à température ambiante et à pression atmosphérique, on neutralise avec HCl concentré puis le produit est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 9/1).

**m** = 357 mg (2,4 mmol), **rdt** = 24 % (litt. 88 %)



**Formule brute** :  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$

**Poids moléculaire** : 148,20  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect** : huile incolore

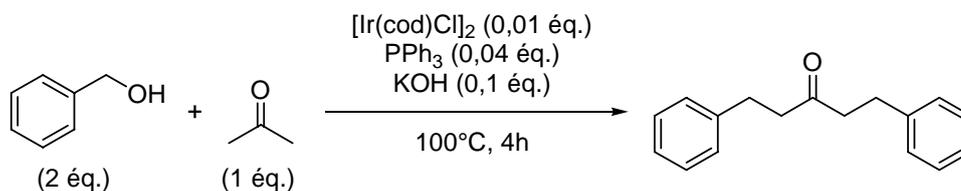
Rf (Cy/AcOEt : 9/1) = 0,2

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,10-7,35 (m, 5 H); 2,89-2,96 (m, 2 H); 2,75-2,84 (m, 2 H); 2,15 (s, 3 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 207,8 (C); 141,0 (C); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 126,0 (CH); 45,2 ( $\text{CH}_2$ ); 29,9 ( $\text{CH}_2$ ); 29,6 ( $\text{CH}_3$ ).

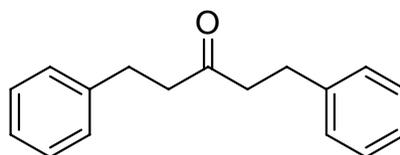
## Synthèse de la 2,5-diphénylpentan-3-one 350

RN : 5396-91-8



**Mode opératoire :**<sup>143</sup> à un mélange du complexe  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  (13,4 mg, 0.02 mmol), de  $\text{KOH}$  (11,2 mg, 0.2 mmol), et de  $\text{PPh}_3$  (21 mg, 0.08 mmol) sont ajoutés l'acétone (0,15 mL, 2 mmol) et l'alcool benzylique (0,41 mL, 4 mmol) sous argon. Le mélange réactionnel est agité à  $100^\circ\text{C}$  pendant 4 h. Le produit est isolé par chromatographie éclair sur colonne de silice (Cy/AcOEt : 20/1).

**m** = 375 mg (1,6 mmol), **rdt** = 68 % (litt. 79 %)



**Formule brute :**  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$

**Poids moléculaire :** 238,32  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect :** huile incolore

**Rf** (Cy/AcOEt : 20/1) = 0,15

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 7,14-7,28 (m, 10 H); 2,86 (t, 4 H,  $J = 7,6$ ); 2,69 (t, 4 H,  $J = 7,6$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm)) : 209,5 (C); 141,2 (C); 129,1 (CH); 128,7 (CH); 126,3 (CH); 55,0 ( $\text{CH}_2$ ); 30,0 ( $\text{CH}_2$ ).

## Bibliographie

- [1] Evans, H. M.; Burr, G. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1925**, *11*, 334.
- [2] Evans, H. M.; Emerson, O. H.; Emerson, G. A. *J. Biol. Chem.* **1936**, *113*, 319.
- [3] (a) Karrer, P.; Fritsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 520. (b) Fernholz, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 700.
- [4] Karrer, P.; Fritsche, H.; Ringier, B. H.; Salomon, H. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 820.
- [5] Bourgeois, C. F., coord., dans *Les vitamines dans l'industrie agroalimentaire*, Tec & Doc : Paris, 2003.
- [6] (a) Morel, D. *Brevet européen* **1981**, EP 0044771. (b) Ancel, J.-E.; Couture, K. *Brevet européen* **2002**, EP 1179520.
- [7] Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 23.
- [8] Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1969**, *8*, 556.
- [9] Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1978**, *17*, 476.
- [10] Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426.
- [11] Fleming, I. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 5, pp 563-592.
- [12] Snider, B. B. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 5, pp 1-27.
- [13] (a) Alder, K.; von Brachen, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *651*, 141. (b) Arnold, R. T.; Showell, J. S. J. *Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 419. (c) Hill, R. K.; Rabinovitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 965. (d) Berson, J. A.; Wall, R. G.; Perlmutter, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 187. (e) Nahm, S. H.; Cheng, H. N. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 5093.
- [14] (a) Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 255. (b) Mehta, G.; Reddy, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2625.
- [15] (a) Snider, B. B.; Roush, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1906. (b) Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Conn, R. S. E.; Sealfon, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5283. (c) Snider, B. B.; Roush, D. M.; Rodini, D. J.; Gonzalez, D.; Spindell, D. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 2773. (d) Hanson, A. W.; McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 288.
- [16] Snider, B. B. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds., Pergamon : London, 1991, Vol. 2, pp 527-61.
- [17] Borzirelli, R. M.; Weinreb, S. M. *Synthesis* **1995**, 347.
- [18] Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- [19] Gill, G. B.; Wallace, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 380.
- [20] (a) Arnold, R. T.; Veeravagu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5411. (b) Adelman, R. L. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1400. (c) Achmatovicz, Jr., O.; Szymoniak, J. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 1228. (d) Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2446. (e) Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3797.
- [21] Bain, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 638.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [22] Arnold, R. T.; Dowdall, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2590.
- [23] (a) Blomquist, A. T.; Verdol, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 78. (b) Blomquist, A. T.; Passer, M.; Schollenberger, C. S.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4972. (c) Blomquist, A. T.; Verdol, J.; Adami, C. L.; Wolinsky, J.; Phillips, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4976.
- [24] Colonge, J.; Perrot, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 204.
- [25] (a) Blomquist, A. T.; Himics, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3947. (b) Blomquist, A. T.; Himics, R. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1156.
- [26] Batcho, A. D.; Berger, D. E.; Davoust, S. G.; Wovkulich, P. M.; Uskokovich, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1682.
- [27] (a) Achmatowicz, Jr., O.; Szechner, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 964. (b) Gill, G. B.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 382. (c) Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrot, S. J.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 291.
- [28] Agouridas, K.; Girodeau, J. M.; Pineau, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3115.
- [29] (a) Snider, B. B.; Rodini, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1815. (b) Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Karras, M.; Kirk, T. C.; Deutsch, E. A.; Cordova, R.; Price, R. T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3927.
- [30] Snider, B. B.; Rodini, D. J.; Kirk, T. C.; Cordova, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 555.
- [31] Voir par exemple : Nagasawa, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 29.
- [32] (a) Snider, B. B.; Phillips, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1113. (b) Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1430. (c) Houston, T. A.; Tanaka, Y.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4287. (d) Watanabe, B.; Yamamoto, S.; Sasaki, K.; Nakagawa, Y.; Miyagawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2767.
- [33] (a) Deaton, M. V.; Ciufolini, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2409. (b) Miles, W. H.; Dethoff, E. A.; Tuson, H. H.; Ulas, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2862.
- [34] (a) Qian, C.; Huang, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6721. (b) Pan, J.-F.; Venkatesham, U.; Chen, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9345.
- [35] Peidro, L.; Le Roux, C.; Laporterie, A.; Dubac, J. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521*, 397.
- [36] Tateiwa, J.-I.; Kimura, A.; Takasuka, M.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2169.
- [37] Ellis, W. W.; Odenkirk, W.; Bosnich, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1311.
- [38] Gobulev, A. S.; Sergeeva, N. N.; Hennig, L.; Kolomiets, A. F.; Burger, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1389.
- [39] Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3797.
- [40] Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrott, S. J.; Wallace, B.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 315.
- [41] Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6305.
- [42] Mikami, K.; Loh, T.-P.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6737.
- [43] Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1600.
- [44] Oppolzer, W. *Pure and Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1181.
- [45] Williams, J. T.; Singh Bahia, P.; Snaith, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3727.
- [46] (a) Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255. (b) Berrisford, D. J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1995**, *34*, 1717. (c) Mikami, K. dans *Advances in Asymmetric Synthesis*, Hassner,

## BIBLIOGRAPHIE

- A, Ed., JAI Press : Greenwich, 1995, Vol. 1, pp 1-44. (d) Mikami, K. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, 68, 639. (e) Mikami, K., Terada, M. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer Verlag : Berlin, 1999, Vol. III, pp 1144-1174. (f) Mikami, K.; Nakai, T. dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Ojima, I., Ed., Wiley-VCH : New-York, 2000, pp 543-568. (g) Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 305.
- [47] (a) Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D. A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989. (b) Whitesell, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 280. (c) Whitesell, J. K.; Allen, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3585. (d) Whitesell, J. K.; Nabona, K.; Deyo, D. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2258.
- [48] Ebel, H.; Knör, S.; Steglich, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 123.
- [49] Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967.
- [50] (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1940. (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3949. (c) Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Org. Synth.* **1992**, 71, 14.
- [51] Voir par exemple : (a) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W.; Goodman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6513. (b) Wennerberg, J.; Polla, M.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8735. (c) Mikami, K.; Matsumoto, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7715.
- [52] Voir par exemple : (a) Terada, M.; Motoyama, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6693. (b) Yuan, Y.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5478. (c) Kitamoto, D.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1861. (d) Terada, M.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 833. (e) Yamada, Y. M. A.; Ichinohe, M.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3431. (f) Guo, H.; Wang, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2009. (g) Wang, X.; Wang, X.; Guo, H.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Lett.* **2005**, 11, 4078.
- [53] Manickam, G.; Sundararajan, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2913.
- [54] Mikami, K.; Terada, M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5671.
- [55] Mikami, K.; Matsukawa, S. *Nature* **1997**, 385, 613.
- [56] Faller, J. W.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3449.
- [57] (a) Mikami, K.; Matsukawa, S.; Volk, T.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1997**, 36, 2768. (b) Chavarot, M.; Byrne, J. J.; Chavant, P. Y.; Pardillos-Guindet, J.; Vallée, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3889. (c) Mikami, K., Terada, M. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer Verlag : Berlin, 1999, Vol. III, pp 1144-1174.
- [58] Johannsen, M.; Jørgensen, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5757.
- [59] Voir par exemple : (a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325. (b) Evans, D. A.; Tregay, S. W.; Burgey, C. S.; Paras, N. A.; Vojtkovsky, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7936.
- [60] Caplan, N. A.; Hancock, F. E.; Bulman Page, P. C.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1685.
- [61] Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4771.
- [62] (a) Hao, J.; Hatano, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4059. (b) Aikawa, K.; Kainuma, S.; Hatano, M.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 183.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [63] Koh, J. H.; Larsen, A. O.; White, P. S.; Gagné, M. R. *Organometallics* **2002**, *21*, 7.
- [64] Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1937.
- [65] (a) Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2347. (b) Evans, D. E.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8006.
- [66] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., Wiley : New York, 1999, pp 297-348.
- [67] Mukaiyama, T.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **1974**, 15.
- [68] Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 941.
- [69] Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* **1987**, 1043.
- [70] Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998 et références citées.
- [71] Denmark, S. E.; Willson, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3475.
- [72] (a) Mori, I.; Ishihara, K.; Flippin, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6107. (b) Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.
- [73] Bull, S. D.; Correia, L. M. A. R. B.; Davies, S. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 2231.
- [74] Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 663.
- [75] (a) Johnson, W. S.; Kinnel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861. (b) Johnson, W. S.; van der Gen, A.; Swoboda, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 170. (c) Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F.; Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5277. (d) Johnson, W. S.; Harbert, C. A.; Ratcliffe, B. E.; Stipanovic, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6188.
- [76] (a) Overman, L. E.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2248. (b) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958. (c) Berger, D.; Overman, L. E.; Renhowe, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2446.
- [77] Blumenkopf, T. A.; Look, G. C.; Overman L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4399.
- [78] Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castañeda, A.; Look, G. C.; Overman L. E.; Rodriguez, D.; Thompson, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386.
- [79] Pour un exemple récent, voir : Sasmal, P. K.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1271.
- [80] (a) Castañeda, A.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5695. (b) Berger, D.; Overman, L. E. *Synlett* **1992**, 811.
- [81] (a) Sonawane, H. R.; Maji, D. K.; Jana, G. H.; Pandey, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1773. (b) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2913.
- [82] Ohmura, H.; Smyth, G. D.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6056. (b) Mikami, K.; Ohmura, H.; Yamanaka, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1081.
- [83] Voir par exemple : (a) AlMutairi, E. H.; Crosby, S. R.; Darzy, J.; Harding, J. R.; Hughes, R. A.; King, C. D.; Simpson, T. J.; Smith, R. W.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **2001**, 835. (b) Miranda, P. O.; Diaz, D. D.; Padron, J. I.; Bermejo, J.; Martin, V. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1979.
- [84] (a) Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2653. (b) Melany, M. L.; Lock, G. A.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3925. (c) Winstead, R. C.; Simpson, T. H.; Lock, G. A.; Schiavelli, M. D.; Thompson *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 277.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [85] Hu, Y.; Skalitzky, D. J.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8679.
- [86] López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4218.
- [87] Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Hu, Y.; Khire, U. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3022.
- [88] Markó, I. E.; Chellé, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2895.
- [89] Paul, R.; Tchelitcheff, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 125.
- [90] Mukaiyama, T.; Wariishi, K.; Furuya, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 1277.
- [91] Mikami, K.; Kishino, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3705.
- [92] (a) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2000**, 1245. (b) Nakamura, H.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5124.
- [93] Wenkert, E.; Goodwin, T. E. *Synth. Commun.* **1977**, *7*, 409.
- [94] Rose, P. D. R.; Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1589.
- [95] Norris, R. O.; Verbank, J. J.; Hennion, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1159.
- [96] Daignault, R. A.; Eliel, E. L. *Org. Synth., Collect. Vol. V* **1973**, 303.
- [97] Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
- [98] (a) Maria, P.-C.; Gal, J.-F. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1296. (b) Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440.
- [99] Chen, J.; Sakamoto, K.; Orita, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9739.
- [100] Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4771.
- [101] (a) Reetz, M. T.; Wenderoth, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5259. (b) Reetz, M. T.; Wenderoth, B.; Peter, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 407. (c) Okazoe, T.; Hibino, J.-I.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581.
- [102] Maruoka, K.; Araki, A.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3101.
- [103] Kim, S.; Kim, Y. G.; Kim, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2565.
- [104] Maruoka, K.; Saito, S.; Conception, A. B.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1183.
- [105] Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206.
- [106] (a) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5456. (b) Hanyuda, K.; Hirai, K.; Nakai, T. *Synlett* **1997**, 31.
- [107] (a) Mori, A.; Ohno, H.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1992**, 631. (c) Li, W.-D. Z.; Zhang, X. X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3485. (d) Nagano, Y.; Orita, A.; Otera, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2183.
- [108] (a) Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 439. (b) Maruoka, K.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 441.
- [109] Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis* **1987**, 1043.
- [110] (a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248. (b) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.
- [111] Zerth, H. M.; Leonard, N. M.; Mohan, R. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 55.
- [112] Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 901.
- [113] Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 299.
- [114] Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 949.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [115] (a) Otera, J.; Chen, J. *Synlett* **1996**, 321. (b) Chen, J.; Otera, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14275.
- [116] (a) Ooi, T.; Takahashi, M.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7403. (b) Ooi, T.; Takahashi, M.; Yamada, M.; Tayama, E.; Omoto, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1150.
- [117] (a) Chen, J.-X.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 91. (b) Chen, J.-X.; Sakamoto, K.; Orita, A.; Otera, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8411.
- [118] Kim, S.; Do, J. Y.; Kim, S. H.; Kim, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2357.
- [119] Mezheritskii, V. V.; Olekhovich, E. P.; Dorofeenko, G.N. *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 392.
- [120] Voir par exemple : Li, L.-S.; Das, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 127.
- [121] Voir par exemple : Cambanis, A.; Bäuml, E.; Mayr, H. *Synthesis* **1989**, 128.
- [122] (a) De Lombaert, S.; Nemery, I.; Roekens, B.; Carretero, J. C.; Kimmel, T.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5099. (b) Huart, C.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1997**, *36*, 634. (c) Ding, P.; Ghosez, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1565.
- [123] Akgün, E.; Pindur, U. *Synthesis* **1984**, 227.
- [124] (a) Markó, I. E.; Ates, A. *Synlett* **1999**, 1033. (b) De Dobbeleer, C.; Ates, A.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 3889. (c) Maulide, N.; Markó, I. E. *Chem. Commun.* **2006**, 1200.
- [125] Poncini, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2031.
- [126] Howk, B. W.; Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4607.
- [127] (a) Kreher, D.; Batsanov, A. S.; Wang, C.; Bryce, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 858. (b) Hughes, G.; Kreher, D.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3363.
- [128] Ikeda, T.; Wakatsuki, J. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1936**, *57*, 427.
- [129] Strickler, H.; Ohloff, G.; Kovats, E. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 759.
- [130] (a) Harwood, L. M.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1743. (b) Julia, M.; Schmitz, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 630. (c) Julia, M.; Schmitz, C. *Tetrahedron* **1986**, 2485. (d) Julia, M.; Schmitz, C. *Tetrahedron* **1986**, 2491.
- [131] Désaubry, L.; Nakatani, Y.; Ourisson, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6959.
- [132] (a) Ancel, J.-E.; Bienayme, H.; Duhamel, L.; Duhamel, P. *Brevet Européen* **1992**, EP 0 544 588 A1. (b) Duhamel, L.; Duhamel, P.; Ancel, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *8*, 1209.
- [133] (a) Kido, Y.; Kumagai, N.; Iwasaki, H.; Onishi, T.; Ueyama, F. *Brevet européen* **1998**, EP 816321. (b) Broecker, F. J.; Arnold, L.; Grafen, P. *Brevet européen* **1991**, EP 412415.
- [134] Gaspard-Houghmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517.
- [135] Peyronneau, S. M.; Arrondo, C.; Vendier, L.; Roques, N.; Le Roux, C. *J. Mol. Cata. A* **2004**, *211*, 89.
- [136] Répichet, S.; Le Roux, C.; Dubac, J.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2743.
- [137] Ancel, J.-E.; Meilland, P. **2002 Brevet Européen**, EP 1 179 531 A1.
- [138] Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1978**, *17*, 569.
- [139] Jung, M. E.; Kaas, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641.
- [140] Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3535.

## BIBLIOGRAPHIE

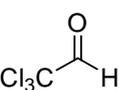
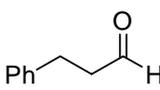
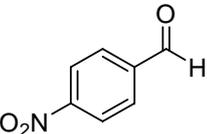
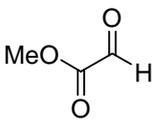
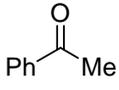
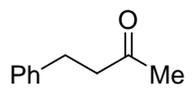
---

- [141] (a) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020. (b) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987. (c) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Choi, H.-J.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7997.
- [142] Chabardes, P.; Querou, Y. *Brevet français* **1969**, FR 1582621.
- [143] (a) Taguchi, K.; Nakagawa, H.; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72. (b) Onodera, G.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819.

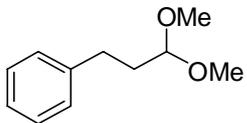
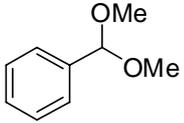
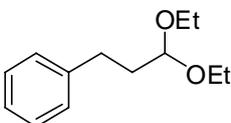
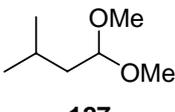
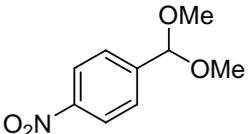
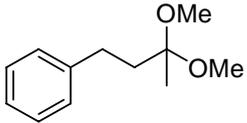
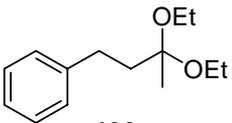
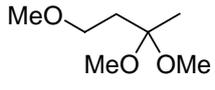
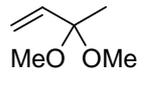
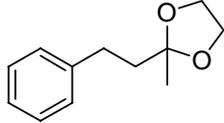
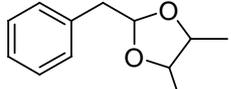
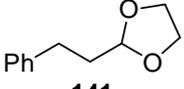
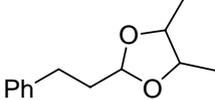
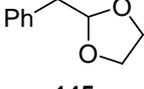
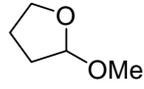
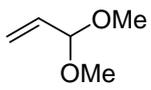
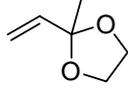
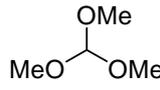
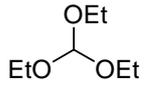


## Quelques molécules...

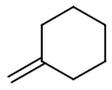
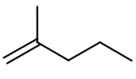
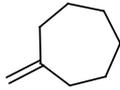
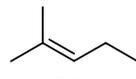
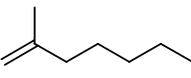
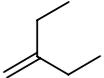
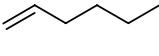
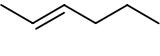
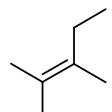
### Aldéhydes et cétones

 <b>12</b>	 <b>18</b>	 <b>23</b>	 <b>29</b>	 <b>40</b>	 <b>172</b>	 <b>135</b>
--	--	--	--	---	---	---

### Acétals, cétals et orthoformates

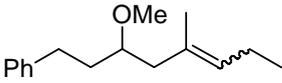
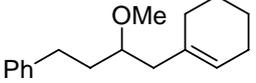
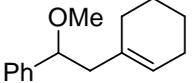
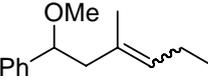
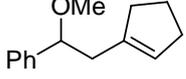
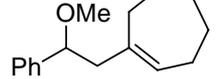
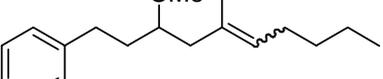
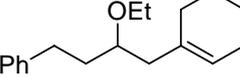
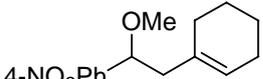
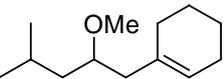
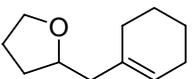
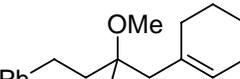
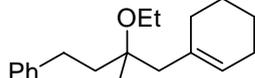
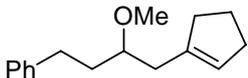
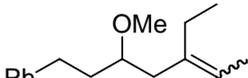
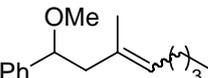
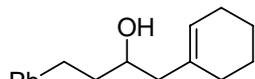
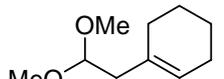
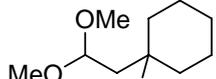
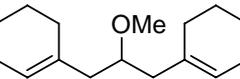
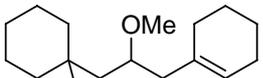
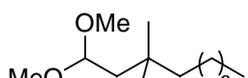
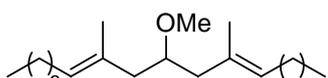
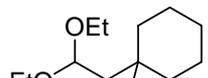
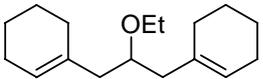
 <b>107</b>	 <b>108</b>	 <b>126</b>	 <b>127</b>	 <b>128</b>
 <b>129</b>	 <b>130</b>	 <b>132</b>	 <b>133</b>	 <b>137</b>
 <b>140</b>	 <b>141</b>	 <b>142</b>	 <b>145</b>	 <b>146</b>
 <b>156</b>	 <b>158</b>	 <b>229</b>	 <b>240</b>	

### Alcènes

 <b>30</b>	 <b>109</b>	 <b>110</b>	 <b>111</b>	 <b>122</b>
 <b>143</b>	 <b>162</b>	 <b>167</b>	 <b>168</b>	 <b>169</b>

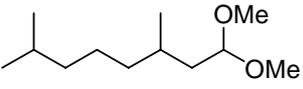
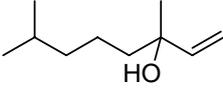
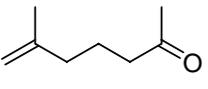
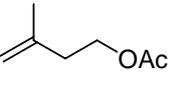
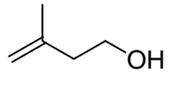
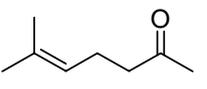
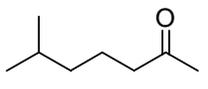
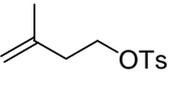
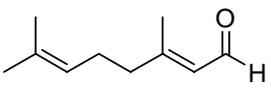
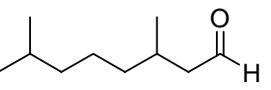
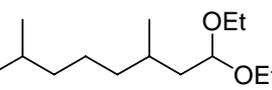
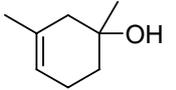
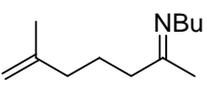
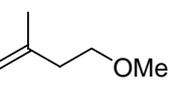
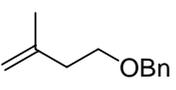
QUELQUES MOLÉCULES...

Adduits ène (méthodologie)

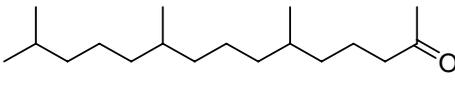
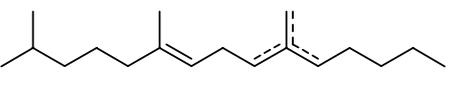
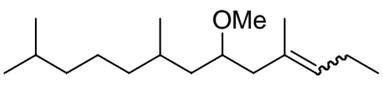
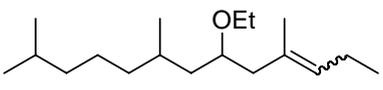
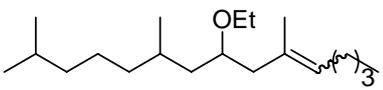
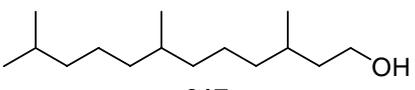
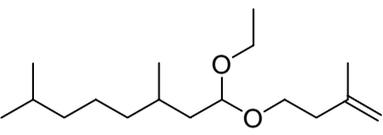
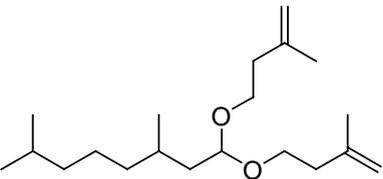
 <p><b>112</b></p>	 <p><b>113</b></p>	 <p><b>114</b></p>	 <p><b>115</b></p>
 <p><b>116</b></p>	 <p><b>117</b></p>	 <p><b>144</b></p>	 <p><b>147</b></p>
 <p><b>149</b></p>	 <p><b>150</b></p>	 <p><b>151</b></p>	 <p><b>152</b></p>
 <p><b>153</b></p>	 <p><b>163</b></p>	 <p><b>164</b></p>	 <p><b>166</b></p>
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>242</b></p>	 <p><b>243</b></p>	 <p><b>244</b></p>
 <p><b>245</b></p>	 <p><b>247</b></p>	 <p><b>248</b></p>	 <p><b>253</b></p>
 <p><b>254</b></p>			

## QUELQUES MOLÉCULES...

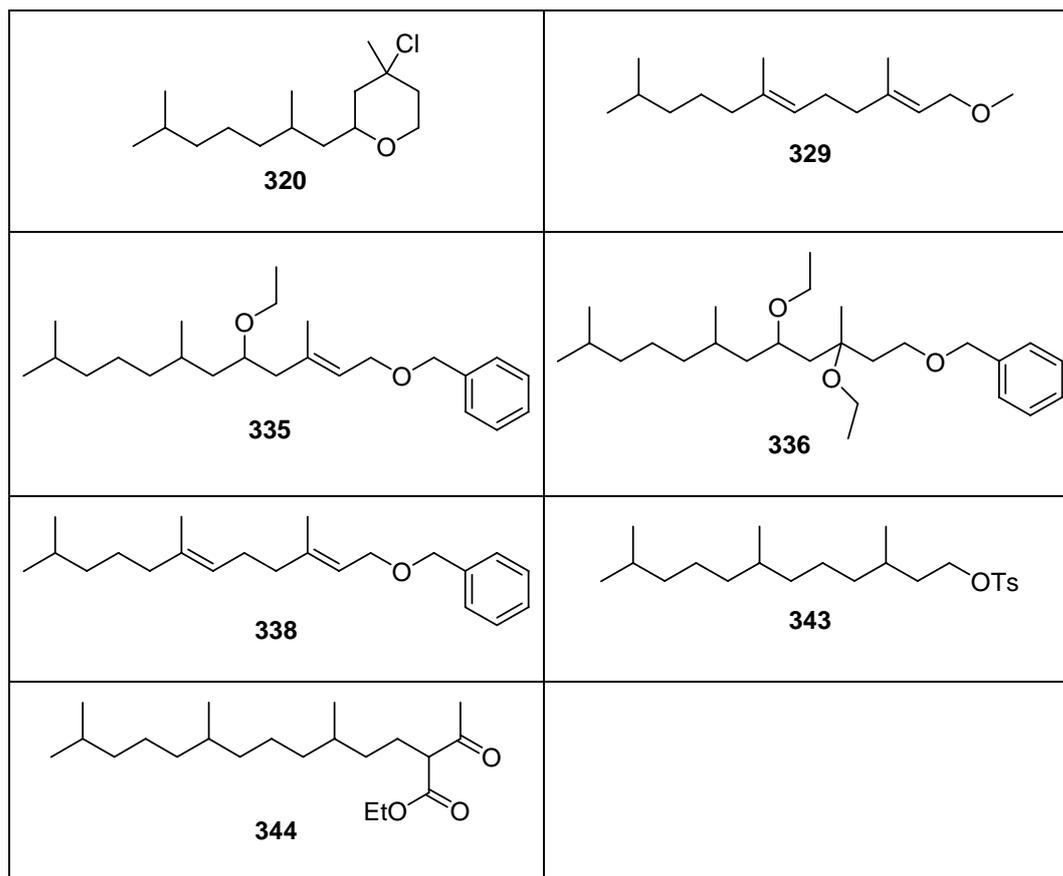
Composés en C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub> et dérivés

 <b>8</b>	 <b>9</b>	 <b>258</b> α-MHT	 <b>266</b>
 <b>270</b>	 <b>275</b>	 <b>276</b>	 <b>291</b>
 <b>294</b>	 <b>295</b>	 <b>296</b>	 <b>303</b>
 <b>309</b>	 <b>326</b>	 <b>334</b>	

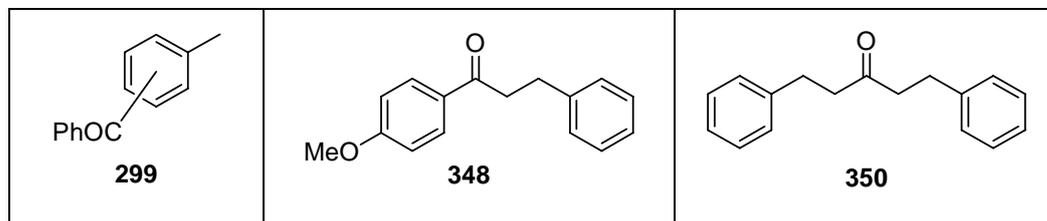
Réactions des composés en C<sub>10</sub>, synthèse de la phytone

 Phytone - 1	 <b>278</b>
 <b>300</b>	 <b>301</b>
 <b>302</b>	 <b>317</b>
 <b>318</b>	 <b>319</b>

QUELQUES MOLÉCULES...

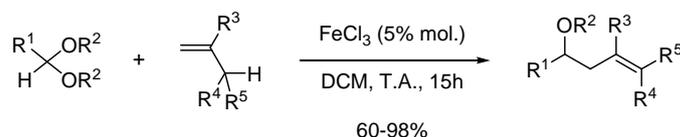


Divers

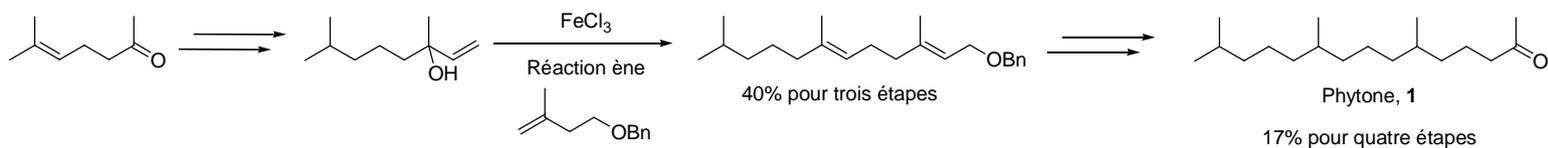


## Résumé

La phytone est un intermédiaire important dans de nombreuses synthèses de la vitamine E. Dans le cadre du développement de nouvelles voies d'accès à ce composé, plusieurs réactions ène ont été étudiées. Ces études ont permis de développer de nouveaux systèmes catalytiques efficaces, notamment dans les réactions ène d'acétals avec des oléfines 1,1-disubstituées, réalisées en présence catalytique de chlorure de fer (III).



Les méthodologies ainsi développées ont ensuite été appliquées dans différentes approches synthétiques de la phytone. Cette molécule a ainsi été obtenue via une synthèse dont l'étape clé consiste en la réaction ène d'un alcool allylique avec une oléfine terminale, en présence de chlorure de fer (III).



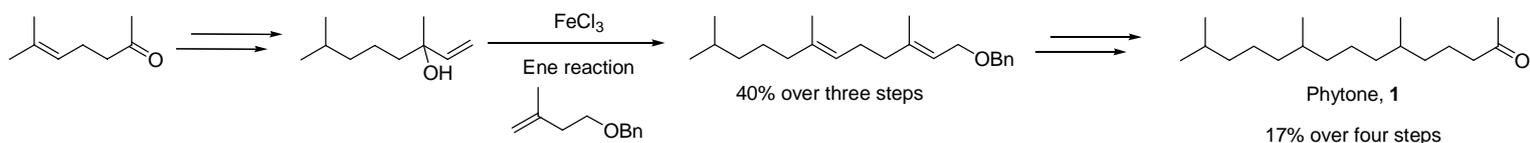
**Mots clés :** réaction ène, FeCl<sub>3</sub>, acétals, alcool allylique, phytone

## Abstract

Phytone is a key compound in many vitamin E syntheses. In our study towards the synthesis of this compound, some ene reactions have been examined. This led us to the development of new efficient catalytic systems, eg. in the ene reaction of acetals with 1,1-disubstituted olefins in the presence of a catalytic amount of iron (III) chloride.



The developed methodologies have then been applied to various synthetic approaches of phytone. This molecule was obtained via a synthesis in which the key step consists in an ene reaction between an allylic alcohol and a terminal olefin in the catalytic presence of iron (III) chloride.



**Keywords:** ene reaction, FeCl<sub>3</sub>, acetals, allylic alcohols, phytone