

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

SYNTHÈSE STÉRÉOSÉLECTIVE  
D'ÉTHERS D'ÉNOL ACYCLIQUES SUBSTITUÉS  
ET  
EXOCYCLIQUES FONCTIONNALISÉS

MÉMOIRE  
PRÉSENTÉ  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE  
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR  
RANA HANNA

AVRIL 2008

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement mon directeur de recherche, le Docteur Benoit Daoust, professeur de chimie au département de chimie-biologie de l'Université du Québec à Trois-Rivières, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de recherche, pour son grand soutien pédagogique, ses nombreux conseils et sa détermination à bien former les étudiants. Cela m'a permis de recevoir un enseignement de qualité et une réalisation satisfaisante de mes travaux de recherche.

Je veux remercier le département de chimie-biologie de l'Université du Québec à Trois-Rivières pour m'avoir accepté dans son programme de maîtrise.

Je tiens à remercier le CRSNG pour le financement du sujet.

Je tiens à remercier mon collègue de laboratoire Gabriel Sanapo ainsi que Cécile Dumény pour son aide dans mon projet de recherche.

Je tiens à remercier aussi l'assistante de recherche Fanny Longpré pour m'avoir formée et supervisée durant les premiers mois de ma maîtrise ainsi que le technicien de laboratoire Jocelyne Bouchard.

J'offre une grande reconnaissance envers ma famille pour leur soutien et leur encouragement.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	iv
LISTE DES SPECTRES .....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	viii
RÉSUMÉ.....	x
Partie I : Addition radicalaire intermoléculaire impliquant des éthers d'ynol encombrés.....	
encombrés.....	11
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	12
1.1 Généralités .....	12
1.2 Les éthers d'énol et leurs applications .....	13
1.2.1 Éthers d'énol et réaction de Diels-Alder .....	13
1.2.2 Éthers d'énol impliqués dans la réaction de Mukaiyama .....	13
1.3 Importance et utilité des $\alpha$ -haloéthers d'énol.....	14
1.4 Méthodes préexistantes pour préparer l'équivalent d'anion acyle .....	15
1.5 Développement d'une nouvelle voie de synthèse des $\alpha$ -haloéthers d'énol acycliques .....	17
1.5.1 Matériels et méthode .....	18
1.5.2 Les avantages de la méthodologie .....	20
1.5.3 Mécanisme de la réaction .....	20
1.5.4 Stéréochimie de la réaction .....	21
1.6 Problématique et objectif du projet de recherche .....	25
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'YNOL ENCOMBRÉS .....	27
2.1 Modèles d'éthers d'ynol encombrés .....	27
2.2 Synthèse d'adamantoxyéthine <b>27</b> .....	28
2.3 Synthèse d'éthers d'ynol menthylés.....	33
2.3.1 Synthèse du menthoxyéthine <b>16</b> .....	33
2.3.2 Synthèse du 2-sec-butylmenthoxyéthine <b>43</b> .....	36
2.3.3. Synthèse du 2-isopropylmenthoxyéthine <b>50</b> .....	39

2.3.3.1 Synthèse du triisopropylborane <b>51</b> .....	39	
2.3.4. Synthèse du 2-phénylmenthoxyéthyne <b>61</b> .....	42	
2.4 Synthèse d'éthers d'ynol silylés .....	43	
2.4.1. Synthèse du 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne <b>62</b> .....	43	
2.4.2 Synthèse du 2-triisopropylsilylmenthoxyéthyne <b>64</b> .....	46	
2.4.3 Synthèse du triméthylsilyléthoxyéthyne <b>65</b> .....	47	
2.4.4. Synthèse du t-butylidiphénylsilyléthoxyéthyne <b>66</b> .....	48	
2.4.5. Synthèse du t-butylidiméthylsilyléthoxyéthyne <b>67</b> .....	49	
CHAPITRE 3 : ADDITION INTERMOLÉCULAIRE DE RADICAUX		
ÉLECTROPHILES SUR DES ÉTHERS D'YNOL ENCOMBRÉS.....		51
3.1. Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur l'adamantoxyéthyne <b>27</b> .....	51	
3.2 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le 2-sec-butylmenthoxyéthyne <b>43</b> .....	56	
3.3 Addition d'iodoacétate d'éthyle sur le 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne <b>62</b> .....	69	
3.4 Problèmes pour re préparer les substrats afin de déterminer la stéréochimie de la réaction d'addition radicalaire intermoléculaire.....	73	
3.5 Addition d'iodoacétate d'éthyle sur le 2-phénylmenthoxyéthyne <b>61</b> .....	75	
3.6 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le t-butylidiphénylsilyléthoxyéthyne <b>66</b> .....	79	
3.7 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le t-butylidiméthylsilyléthoxyéthyne <b>67</b> .....	81	
3.8 Conclusion .....	83	
Partie II : Addition radicalaire intramoléculaire impliquant les éthers d'ynol.....		84
CHAPITRE 4 : INTRODUCTION.....		85
4.1 Généralités .....	85	
4.2 Addition intramoléculaire.....	85	
4.3 Objectif de l'addition intramoléculaire.....	86	
CHAPITRE 5 : SYNTHÈSE D'HALOÉTHERS D'YNOL : SUBSTRATS DE DÉPART		
POUR LA RÉACTION D'ADDITION INTRAMOLÉCULAIRE.....		88
5.1 Généralités .....	88	
5.2 Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne <b>92b</b> via son intermédiaire bromé .....	89	
5.3 Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne <b>92b</b> en une seule étape.....	96	
5.4 Synthèse du 6-iodo-1-menthoxyhexyne <b>93b</b> .....	98	
5.5 Synthèse du 7-iodo-1-éthoxyheptyne <b>94</b> .....	100	
5.6 Synthèse du 7-iodo-1-menthoxyheptyne <b>95</b> .....	101	

5.7 Synthèse d'iodoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle <b>96</b> .....	103
CHAPITRE 6 : ADDITION INTRAMOLÉCULAIRE PAR VOIE RADICALAIRE.....	110
6.1 Généralité.....	110
6.2 Addition radicalaire du 6-iodo-1-éthoxyhexyne <b>92b</b> .....	110
6.2.1 Mécanisme de l'addition radicalaire intramoléculaire de <b>92b</b> .....	117
6.2.2 Séparation de 111 et du réactif organoétain.....	119
6.3 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-menthoxyhexyne <b>93b</b> .....	122
6.4 Addition radicalaire du 7-iodo-1-éthoxyheptyne <b>94</b> .....	124
6.5 Conclusion.....	126
CHAPITRE 7 : ADDITION INTRAMOLÉCULAIRE PAR VOIE ANIONIQUE.....	128
7.1 Généralités.....	128
7.2 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-menthoxyhexyne <b>93b</b> .....	129
7.2.1 Fonctionnalisation du menthoxy-vinylolithium <b>135</b> .....	134
7.3 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-éthoxyhexyne <b>92b</b> .....	138
7.3.1 Fonctionnalisation de l'éthoxyvinylolithium <b>143</b> .....	140
7.4 Addition intramoléculaire du 7-iodo-1-éthoxyheptyne <b>94</b> .....	143
7.5 Addition intramoléculaire du 7-iodo-1-menthoxyheptyne <b>95</b> .....	147
7.6 Conclusion.....	150
Conclusion.....	152
Partie III : Méthodologie.....	156
CHAPITRE 8 : PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	157
8.1 Remarques générales.....	157
8.2 Synthèse d'éthers d'ynol encombrés.....	160
8.3 Synthèse d'iodoéthers d'énol acycliques substitués.....	167
8.4 Synthèse d'iodoéthers d'ynol.....	169
8.5 Synthèse d'éthers d'énol exocycliques fonctionnalisés.....	175
8.6 Méthode du standard interne par analyse RMN.....	181
Appendice A.....	183
SPECTRES RMN <sup>1</sup> H.....	183
Appendice B.....	207
SPECTRES RMN <sup>13</sup> C.....	207
RÉFÉRENCES.....	226

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Éthers d'énol impliqués dans la réaction de Diels-Alder.....	13
Figure 2. Éthers d'ynol à synthétiser.....	26
Figure 3. Modèle d'éthers d'ynol encombrés.....	28
Figure 4. Diastéréoisomères du 2-sec-butylmenthoxyéthyne.....	38
Figure 5. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>43</b> .....	58
Figure 6. Iodoéther d'énol deutéré.....	65
Figure 7. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>62</b> .....	71
Figure 8. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>61</b> .....	77
Figure 9. Produit secondaire isolé après la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>61</b> .....	78
Figure 10. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>66</b> .....	80
Figure 11. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de <b>68</b> sur <b>67</b> .....	83
Figure 12. Halogénoéthers d'ynol qui seront étudiés.....	88
Figure 13. pKa des acides conjugués de la pyridine et de la DIPEA.....	107
Figure 14. Éthoxyiodocycloheptène <b>127</b> et l'éther d'énol cyclique réduit <b>128</b> .....	125
Figure 15. Éther d'ynol réduit <b>129</b> .....	126
Figure 16. Isomère <i>6-endo-dig</i> <b>137</b> .....	133

## LISTE DES SPECTRES

SPECTRES RMN <sup>1</sup> H.....	183
Adamantyloxyéthyne (27) .....	184
2-sec-butylmenthoxyéthyne (43).....	185
2-phénylmenthoxyéthyne (61).....	186
2-triméthylsilylmenthoxyéthyne (62).....	187
Terbutyldiphénylsilyléthoxyéthyne (66) .....	188
Terbutyldiméthylsilyléthoxyéthyne (67) .....	189
(Z)-3-s-butyl-4-iodo-4-menthoxybut-3-énoate d'éthyle (70) .....	190
(Z)-4-iodo-4-menthoxy-3-triméthylsilylbut-3-énoate d'éthyle (79) .....	191
6-iodo-1-éthoxyhexyne (92b) .....	192
6-iodo-1-mentoxyhexyne (93b) .....	193
7-iodo-1-éthoxyheptyne (94) .....	194
7-iodo-1-mentoxyheptyne (95) .....	195
3-methoxyprop-2-yn-1-ol (103) .....	196
Bromoacétate de 3-mentoxyprop-2-ynyle (105) .....	197
Iodoacétate de 3-mentoxyprop-2-ynyle (96).....	198
(Éthoxyiodométhylène)cyclopentane (111) .....	199
(Éthoxyiodométhylène)cyclohexane (126) .....	200
(Menthoxyméthylène)cyclopentane (136) .....	201
(Menthoxycarboxaldéhydéméthylène)cyclopentane (138).....	202
(Carboxyéthoxymenthoxyméthylène)cyclopentane (140).....	203
1-cyclopentylidène-1-éthoxy-4-méthylpentan-2-ol (147).....	204
2-cyclopentylidène-2-éthoxy-1-phényléthanol (148).....	205
(Éthoxyméthylène)cyclohexane (152).....	206
SPECTRES RMN <sup>13</sup> C .....	207
Adamantyloxyéthyne (27) .....	208
2-sec-butylmenthoxyéthyne (43).....	209

2-phénylmenthoxyéthyne ( <b>61</b> ).....	210
2-triméthylsilylmenthoxyéthyne ( <b>62</b> ).....	211
Terbutyldiphénylsilyléthoxyéthyne ( <b>66</b> ) .....	212
Terbutyldiméthylsilyléthoxyéthyne ( <b>67</b> ) .....	213
(Z)-3-s-butyl-4-iodo-4 –menthoxy but-3-énoate d'éthyle ( <b>70</b> ) .....	214
(Z)-4-iodo-4-menthoxy-3-triméthylsilylbut-3-énoate d'éthyle ( <b>79</b> ) .....	215
6-iodo-1-éthoxyhexyne ( <b>92b</b> ).....	216
6-iodo-1-menthoxyhexyne ( <b>93b</b> ).....	217
7-iodo-1-éthoxyheptyne ( <b>94</b> ).....	218
7-iodo-1-menthoxyheptyne ( <b>95</b> ).....	219
3-menthoxyprop-2-yn-1-ol ( <b>103</b> ).....	220
Bromoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle ( <b>105</b> ) .....	221
Iodoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle ( <b>96</b> ).....	222
(Éthoxyiodométhylène)cyclohexane ( <b>126</b> ) .....	223
(Menthoxyméthylène)cyclopentane ( <b>136</b> ) .....	224
(Carboxyéthoxymenthoxyméthylène)cyclopentane ( <b>140</b> ).....	225

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Synthèse du 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-éthoxyéthane <b>30</b> .....	31
<b>Tableau 2.</b> Éluants de séparation des diastéréoisomères de <b>43</b> .....	38
<b>Tableau 3.</b> Optimisations des conditions de la synthèse de l'éther d'ynol <b>62</b> .....	44
<b>Tableau 4.</b> Synthèse de l'éther d'ynol <b>71</b> .....	46
<b>Tableau 5.</b> Synthèse de l'éther d'ynol <b>66</b> .....	49
<b>Tableau 6.</b> Addition radicalaire de <b>68</b> sur <b>27</b> .....	52
<b>Tableau 7.</b> Addition radicalaire de <b>68</b> sur <b>43</b> dans CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	56
<b>Tableau 8.</b> Synthèse de l'iodoéther d'énol <b>71</b> à partir de <b>43</b> et de Me <sub>3</sub> Sil et MeOH.....	59
<b>Tableau 9.</b> Optimisation de la réaction de formation de <b>70</b> .....	62
<b>Tableau 10.</b> Synthèse de l'éther d'énol <b>79</b> .....	70
<b>Tableau 11.</b> Addition radicalaire de <b>68</b> sur <b>61</b> .....	76
<b>Tableau 12.</b> Addition radicalaire de <b>68</b> sur <b>66</b> dans le benzène .....	79
<b>Tableau 13.</b> Addition radicalaire de <b>68</b> sur <b>67</b> dans le benzène .....	82
<b>Tableau 14.</b> Synthèse du 6-bromo-1-éthoxyhexyne <b>92a</b> .....	91
<b>Tableau 15.</b> Synthèse du 6-bromo-1-menthoxyhexyne <b>93a</b> en présence de HMPA.....	95
<b>Tableau 16.</b> Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne <b>92b</b> .....	96
<b>Tableau 17.</b> Synthèse du 6-iodo-1-menthoxyhexyne <b>93b</b> .....	98
<b>Tableau 18.</b> Synthèse de <b>93b</b> selon la procédure de Green .....	100
<b>Tableau 19.</b> Synthèse de l'alcool <b>103</b> selon la procédure de Green.....	104
<b>Tableau 20.</b> Synthèse de l'ester <b>105</b> .....	107
<b>Tableau 21.</b> Addition intramoléculaire de <b>92b</b> .....	111
<b>Tableau 22.</b> Addition intramoléculaire de <b>93b</b> en utilisant Bu <sub>3</sub> SnH.....	122
<b>Tableau 23.</b> Cyclisation anionique de <b>93b</b> via les organomagnésiens.....	130
<b>Tableau 24.</b> Fonctionnalisation du menthoxy-vinylolithium <b>135</b> .....	135
<b>Tableau 25.</b> Fonctionnalisation d'éthoxy-vinylolithium <b>156</b> .....	141
<b>Tableau 26.</b> Distillation des solvants .....	157

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
G	Gramme
Mg	Milligramme
Mmol	Millimole
H	Heure
Min	Minute
UV	Ultraviolet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
M	Multiplet
S	Singulet
Q	Quadruplet
T	Triplet
D	Doublet
IR	Spectroscopie Infrarouge
Ph	Phényle
Ppm	Partie par million
THF	Tétrahydrofurane
Na	Sodium
CaH <sub>2</sub>	Hydruure de calcium
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Pentoxide de phosphore
Éq	Équivalent
Et <sub>3</sub> B	Triéthylborane
n.d	Non déterminé
n-BuLi	Butyllithium
KH	Hydruure de potassium
N <sub>2</sub>	Azote
NaI	Iodure de sodium

$R_f$	Rapport frontal
TCE	Trichloroéthylène
$T^{\circ}\text{C}$	Température en degré Celsius
$T_{\text{amb}}$	Température ambiante
CPG-SM	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
SMBR	Spectre de masse à basse résolution
Rdt	Rendement
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
Mg	Magnésium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
LDA	Diisopropylamidure de lithium

## RÉSUMÉ

Les éthers d'énol fonctionnalisés sont des molécules importantes, ayant plusieurs applications comme intermédiaires en chimie organique. Ils peuvent participer à des réactions de Diels-Alder, des réactions de Mukakaima, etc. Parmi cette famille de composés, les  $\alpha$ -iodoéthers d'énol sont particulièrement intéressants, car en plus des applications précédentes, ils sont des précurseurs des anions acyles, synthons forts utiles en synthèse organique. Toutefois, il existe peu de méthodes pour préparer les  $\alpha$ -iodoéthers d'énol. Le laboratoire du professeur Daoust a montré que l'addition radicalaire d'halogénoalcanes activés  $XCH_2Z$  ( $X=I, Br$ ;  $Z=CO_2Et, CONH_2, CN$ ) sur les éthers d'ynols permet de produire, de façon spécifique et sous des conditions douces, les  $\alpha$ -iodoéthers d'énol. Cependant, une étude exhaustive de l'effet de l'encombrement stérique sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction radicalaire n'a pas encore été effectuée. Dans le cadre de ce projet, on s'intéresse à évaluer et analyser l'effet de l'encombrement stérique des éthers d'ynol sur la réaction d'addition radicalaire intermoléculaire.

La version intramoléculaire de cette méthodologie, qui n'avait pas encore été étudiée, est aussi développée et évaluée. Ainsi, on vous rapporte dans le présent travail la mise au point d'une méthode simple et efficace pour préparer les éthers d'énol exocycliques fonctionnalisés avec de bons rendements à partir d'éther d'ynol iodé et de  $n\text{-BuLi}$  à basse température.

Mots-clés : radicalux, éthers d'ynol, éthers d'énol acycliques, halogénoéthers d'ynol, addition anionique, éthers d'énol cycliques.

**Partie I : Addition radicalaire intermoléculaire  
impliquant des éthers d'ynol encombrés**

# Chapitre I

## Introduction

### 1.1 Généralités

Les vingt dernières années ont été témoin du développement de nouvelles méthodes de synthèse dans le domaine de la chimie organique. Plusieurs de ces nouvelles méthodologies comportent les mêmes processus ioniques de base qui ont été impliqués dans le développement précoce de l'image mécanistique de la chimie organique. Malgré leur grande puissance, ces processus ioniques souffrent de certaines limitations et particulièrement du problème de chimiosélectivité des groupes fonctionnels, surtout dans les molécules hautement fonctionnalisées.

Au cours de la dernière décennie une approche pour la formation de liaisons chimiques a pris de l'ampleur. Il s'agit de « la chimie radicalaire », basée sur des réactions de rupture homolytique mettant en jeu des espèces ayant un électron non pairé. Le processus radicalaire remonte à 1900 quand Gomberg <sup>(1)</sup> a étudié la formation et les réactions des radicaux du triphénylméthyle. En 1937, Hey et Waters <sup>(2)</sup> furent parmi les premiers chercheurs à utiliser les radicaux en synthèse organique. Dans leurs travaux, les auteurs ont décrit la phénylation des composés aromatiques par le peroxyde de benzoyle utilisé comme source radicalaire. Les années 70 ont été témoins du développement de nouvelles méthodes impliquant les radicaux, particulièrement dans les réactions de substitution des composés aromatiques <sup>(3), (4)</sup>.

Les années 90 ont apporté un développement rapide dans l'utilisation des radicaux alkyles pour la formation de liaisons C-C. Aussi, de nouveaux outils de synthèse ont été découverts dans la synthèse de molécules complexes <sup>(5)</sup>, dans le domaine des perfluoroalcènes substitués <sup>(6)</sup>, dans la synthèse des  $\gamma$ -haloesters <sup>(7)</sup>, dans la formation de  $\gamma$ -dialkoxy acides <sup>(8)</sup> et dans la préparation des éthers d'énols <sup>(9)</sup>. Ces

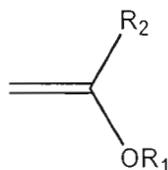
derniers représentent une classe d'importance particulière étant donné leurs applications diversifiées.

## 1.2 Les éthers d'énol et leurs applications

Les éthers d'énol sont des molécules polyvalentes et utiles car ils ont beaucoup d'applications comme intermédiaires en chimie organique. Ils peuvent participer entre autres à la réaction de Diels-Alder<sup>(10)</sup> et à la réaction de Mukaiyama<sup>(11)</sup>.

### 1.2.1 Éthers d'énol et réaction de Diels-Alder

Par exemple, l'éthylvinyléther **1a** participe comme diénophile à la réaction de Diels-Alder<sup>(10)</sup> (**Figure 1**). D'autres éthers d'énol ont joué le rôle de diènes comme le diène de Danishefsky **1b**<sup>(12)</sup>.



**1a** ( $R_1 = \text{Et}$ ,  $R_2 = \text{H}$ )

**1b** ( $R_1 = \text{TMS}$ ,  $R_2 = \text{CH}=\text{CH}_2\text{OTMS}$ )

**Figure 1.** Éthers d'énol impliqués dans la réaction de Diels-Alder.

### 1.2.2 Éthers d'énol impliqués dans la réaction de Mukaiyama

Les éthers d'énol silylés **2** participent à la réaction de Mukaiyama<sup>(11)</sup>. Ils réagissent avec un composé carbonyle en présence d'un acide de Lewis, (e.g.  $\text{TiCl}_4$ ), pour former un nouveau lien C-C (**Schéma 1**). Il s'agit d'une condensation qui permet l'obtention d'aldols **4**. L'éther d'énol silylé **2**, jouant le rôle de nucléophile s'additionne sur le carbone électrophile du carbonyle de la molécule **3**. L'acide de Lewis  $\text{TiCl}_4$ , grâce à sa grande affinité pour l'oxygène, active fortement l'atome de carbone du

carbonyle.

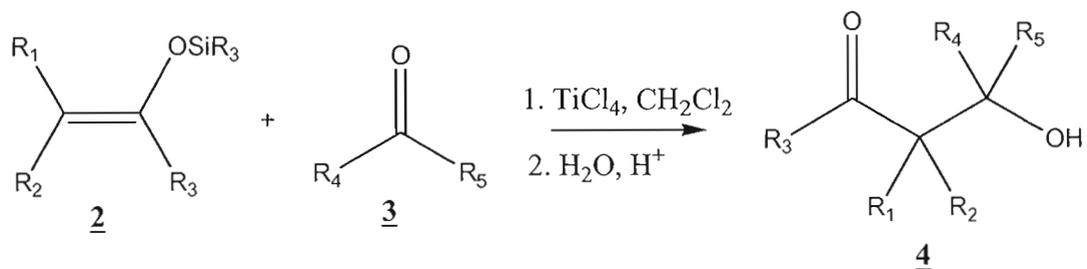


Schéma 1

Cette réaction de Mukaiyama fut utilisée lors de nombreuses synthèses. Par exemple, elle fut utilisée pour préparer des pyrroles <sup>(13)</sup> et des polypropionates <sup>(14)</sup>, <sup>(15)</sup>.

Parmi les éthers d'énols fonctionnalisés, il y a une famille particulièrement intéressante, les *α-haloéthers d'énol*.

### 1.3 Importance et utilité des *α-haloéthers d'énol*:

Le laboratoire du professeur Daoust s'est intéressé, depuis quelques années, à une classe particulière des éthers d'énol; les *α-haloéthers d'énol* 5 (Schéma 2). Ces composés sont des précurseurs des anions acyles, synthons fort utiles en chimie organique. Ces derniers, en réagissant avec un électrophile carbonné, conduit aux éthers d'énol 7.

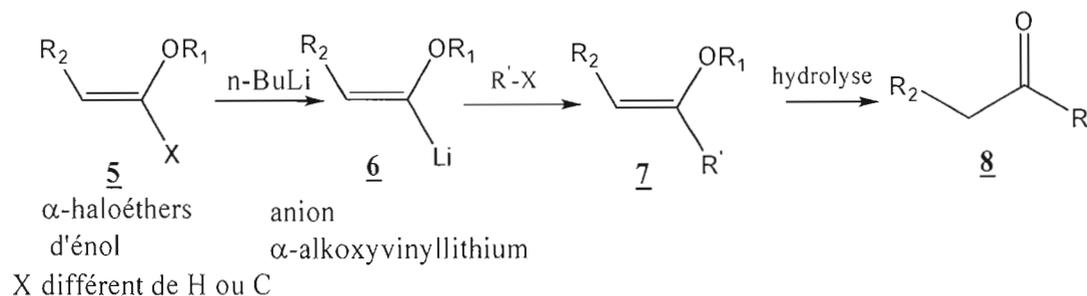


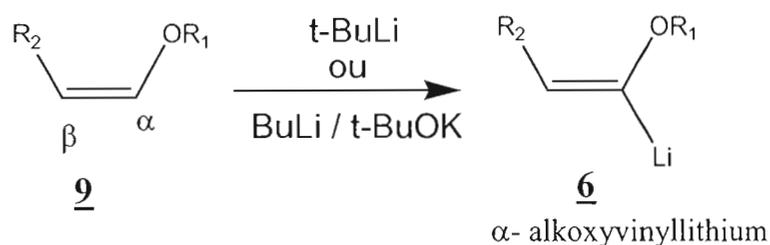
Schéma 2

L'utilisation de l'équivalent de l'anion acyle dans la formation de liaisons C-C est une stratégie puissante dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse <sup>(16)</sup>. En effet, l' $\alpha$ -haloéther d'énol **5**, traité par n-BuLi, favorise un échange X-Li et conduit à la formation de l'anion  $\alpha$ -alkoxyvinylolithium **6**. Ce dernier traité par R'-X, favorise une substitution nucléophile et entraîne la formation d'éthers d'énol  $\alpha$  substitué **7** (formation de nouveau lien C-C). Cet anion peut aussi réagir avec une variété d'électrophiles permettant ainsi la formation d'une panoplie de composés insaturés (**8**). L'utilisation des anions  $\alpha$ -alkoxyvinyliques **6** est avantageuse et notable car ils sont peu chers à fabriquer, leur réactivité est élevée, et ils sont très facilement convertis en carbonyle (par simple hydrolyse). Vu les avantages de cet anion, plusieurs chercheurs ont investigué et étudié les méthodes de préparation du  $\alpha$ -alkoxyvinylolithium **6**.

#### 1.4 Méthodes préexistantes pour préparer l'équivalent d'anion acyle

Des efforts considérables ont été récemment consacrés à la découverte des équivalents synthétiques de l'anion acyle. D'après la littérature, les  $\alpha$ -alkoxyvinylolithiums peuvent être préparés de plusieurs façons :

1<sup>ère</sup> méthode : par métallation <sup>(17)</sup> d'un éther d'énol **9** en utilisant t-BuLi ou une base plus forte BuLi / KO-t-Bu (**Schéma 3**).



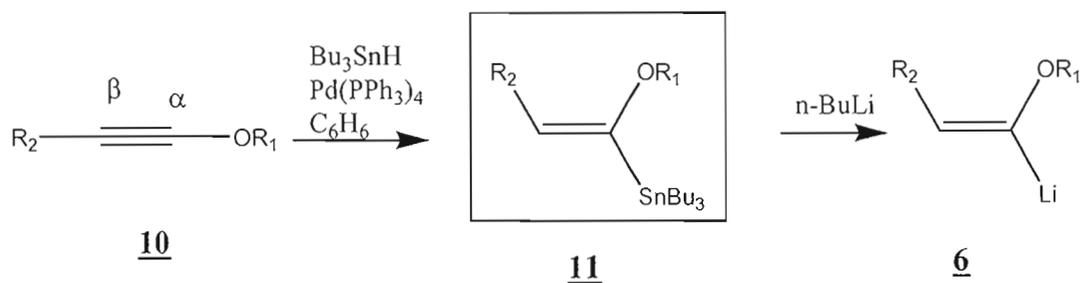
**Schéma 3**

Lorsque R<sub>2</sub> = H, les rendements sont excellents et la régiosélectivité est élevée.

Lorsque  $R_2 = \text{alkyle}$ , les rendements et la régiosélectivité sont faibles. En effet, la métallation d'éthers d'énol substitués en position  $\beta$  par des groupes alkyles encombrés est difficile. En plus, les applications chimiques d'anions  $\alpha$ -alkoxyvinyles acycliques  $\beta$ -substitués par de gros groupements sont limitées.

2<sup>ème</sup> méthode : pour résoudre le problème de régiosélectivité lors de la préparation des  $\alpha$ -alkoxyvinyles  $\beta$ -substitués, Kocienski <sup>(18)</sup> et son groupe de recherche ont développé une procédure pour préparer le  $\alpha$ -alkoxyvinylstannane comme précurseur de l'anion  $\alpha$ -alkoxyvinyle (**Schéma 4**).

Ils ont rapporté une procédure en 2 étapes pour synthétiser les  $\alpha$ -alkoxyvinyllithiums acycliques **6**. D'abord, ils effectuent l'hydrostannylation de l'éther d'ynol **10** catalysé par Pd(0). Ensuite, ils procèdent à une transmétallation à l'aide du n-BuLi de l' $\alpha$ -alkoxyvinylstannane **11**.



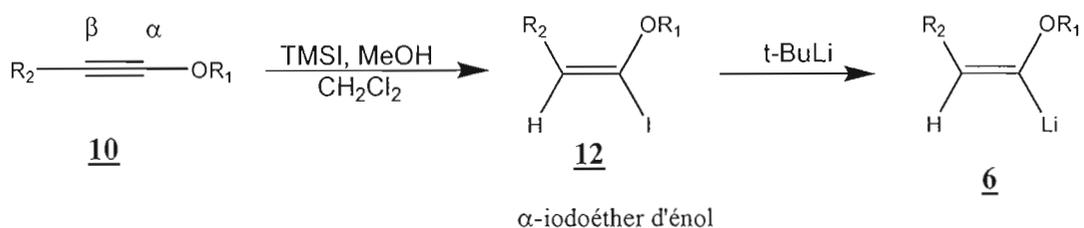
**Schéma 4**

Cependant, les auteurs ont rencontré deux problèmes :

- i. la décomposition des  $\alpha$ -alkoxyvinylstannanes **11** sur la colonne chromatographique.
- ii. Des bas rendements dus à la formation de régioisomères non désirés (stannylation en  $\beta$  plutôt qu'en  $\alpha$ ) surtout quand il s'agit de substituants  $R_2$  à faible degré d'encombrement.

3<sup>ème</sup> méthode : En 2002, Yu a développé une nouvelle méthode de synthèse des  $\alpha$ -alkoxyvinyllithiums **6** <sup>(19)</sup>. Cette méthode implique la réaction de l'acide HI généré in situ (par réaction entre  $\text{Me}_3\text{SiI}$  et  $\text{MeOH}$ ) avec une solution d'éther acétylénique **10**

dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à basse température (**Schéma 5**). Le produit résultant est l' $\alpha$ -iodovinyléther **12**. Ce dernier, traité par  $t\text{-BuLi}$  à basse température, subit un échange iode-lithium pour former l' $\alpha$ -alkoxyvinylolithium **6**.



**Schéma 5**

Les rendements de cette méthode sont de bons à excellents. La stéréosélectivité et la régiosélectivité sont élevées. Toutefois, cette voie de synthèse utilise des conditions acides qui peuvent entraîner la décomposition des  $\alpha$ -iodoéthers d'énol désirés, presque tous sensibles aux milieux acide. De plus, on remarque que cette méthode ne permet la présence que d'un seul groupement en position  $\beta$ . En effet, l'utilisation de  $\text{HI}$  comme électrophile implique obligatoirement l'ajout d'un  $\text{H}$  en position  $\beta$ .

Le programme de recherche du professeur Daoust tente de résoudre certains des problèmes rencontrés dans la synthèse des équivalents d'anions acyles en utilisant principalement la chimie radicalaire.

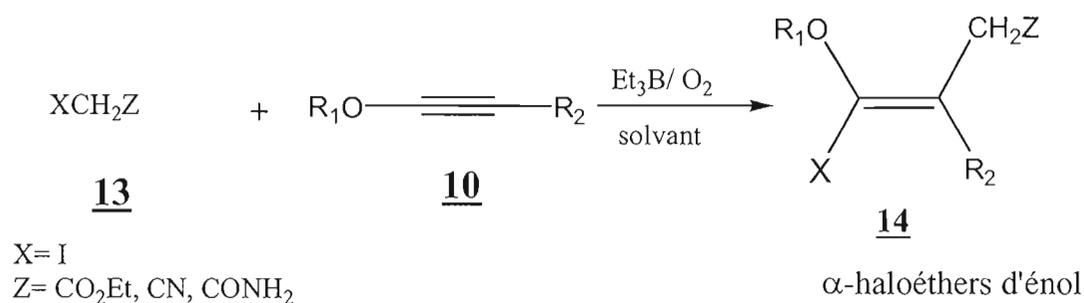
### 1.5 Développement d'une nouvelle voie de synthèse des $\alpha$ -haloéthers d'énol acycliques

L'objectif principal du professeur Daoust est de développer une méthodologie de synthèse efficace et peu onéreuse pour préparer des molécules de types  $\alpha$ -haloéthers d'énol qui sont des équivalents d'anions acyles (Voir **Schéma 2**). A l'aide de la chimie radicalaire, il réalise une chimie permettant d'intéressantes

transformations tout en diminuant au maximum les effets environnementaux néfastes (voir section 1.5.2).

### 1.5.1 Matériels et méthode :

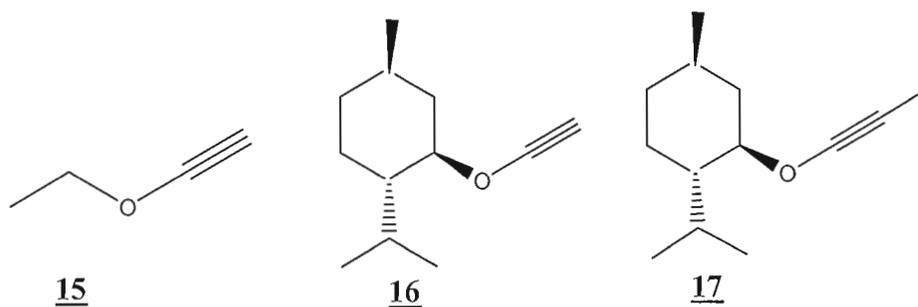
Notre laboratoire a réussi à mettre au point une méthode efficace permettant de préparer les  $\alpha$ -haloéthers d'énol dans des conditions douces et de façon stéréosélective. La stratégie implique l'addition radicalaire intermoléculaire d'halogénoalcane activés **13** sur des éthers d'ynols **10** en présence de l'initiateur radicalaire  $\text{Et}_3\text{B}$ . (**Schéma 6**).



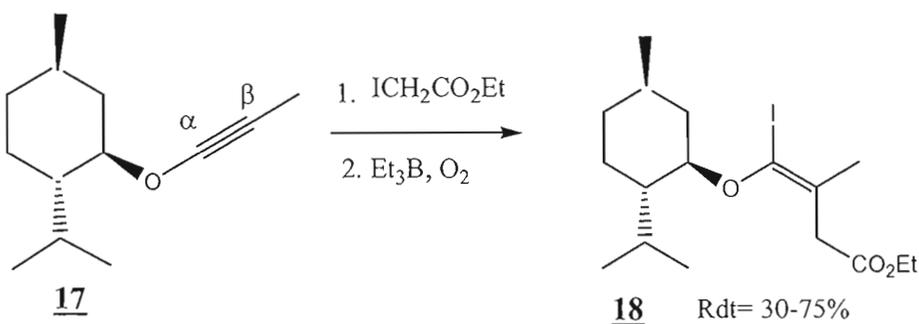
**Schéma 6**

Les éthers d'ynol ont la particularité structurale d'avoir une fonction oxygène directement en  $\alpha$  d'une liaison triple carbone-carbone. Ceci rend le lien triple particulièrement nucléophile et celui-ci peut alors participer à diverses réactions radicalaires. Les résultats obtenus du groupe ont montré que les réactions les plus prometteuses sont celles mettant en jeu un éther d'ynol et un halogénoalcane activés.

Plusieurs éthers d'ynol ont été étudiés. L'éthoxyacétylène **15** est disponible commercialement. Toutefois, tous les autres éthers d'ynol utilisés ont été synthétisés dans notre laboratoire comme le menthoxyéthylène **16**, un éther d'ynol non-substitué en position  $\beta$  et le menthoxypropyne **17**, un éther d'ynol substitué en position  $\beta$ .



Les résultats expérimentaux de l'addition radicalaire de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur le menthoxypropyne 17 a donné uniquement l'isomère (*E*)<sup>\*</sup> de l'iodoéther d'énol 18 correspondant avec un rendement variant de 30 à 75% (Schéma 7) selon les conditions réactionnelles <sup>(20)</sup>.



**Schéma 7**

L'addition radicalaire sur les éthers d'ynol a été étudiée avec trois iodoalcane activés : iodoacétate d'éthyle ( $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ), iodoacétamide ( $\text{ICH}_2\text{CONH}_2$ ) et iodoacétonitrile ( $\text{ICH}_2\text{CN}$ ). Les résultats expérimentaux ont montré que la réaction est plus efficace avec  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  qu'avec les deux autres <sup>(21)</sup>. En effet, le rendement de la réaction d'addition sur le menthoxypropyne (17) est de l'ordre de 75% avec  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , 57% avec  $\text{ICH}_2\text{CN}$  et 30% avec  $\text{ICH}_2\text{CONH}_2$ . L'addition radicalaire avec  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  semble donc la plus prometteuse.

\* nous reviendrons plus tard sur la stéréosélection de cette réaction (section 1.5.4).

### 1.5.2 Les avantages de la méthodologie :

Un avantage important dans la chimie des éthers d'ynol, étudiée par le professeur Daoust, est le caractère « vert » de celle-ci. En effet, les synthèses n'utilisent pas de produits toxiques pour l'environnement comme des métaux lourds. Aussi l'initiateur radicalaire utilisé, le triéthylborane, a la grande particularité d'être volatil et de se dégrader en présence d'oxygène le rendant ainsi inoffensif pour l'environnement.

Un deuxième avantage intéressant dans la synthèse du professeur Daoust est l'utilisation de conditions expérimentales simples et douces. En effet, le milieu réactionnel utilisé est neutre et non acide (rappelons que les éthers d'énol ont tendance à s'hydrolyser en milieu acide). De plus, lorsque le solvant de réaction utilisé est volatil, aucun parachèvement aqueux n'est requis.

Un autre avantage est que cette réaction de synthèse apporte la possibilité d'avoir deux groupements en position  $\beta$  de l'éther d'énol et donc la possibilité de former des molécules hautement substituées, ce que les autres méthodologies n'ont pas réussi à faire.

Le dernier avantage est que cette réaction radicalaire est hautement stéréosélective. Il y a formation uniquement de l'isomère (*E*) de l' $\alpha$ -haloéther d'énol.

### 1.5.3 Mécanisme de la réaction

La réaction d'addition du  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur un éther d'ynol est une réaction radicalaire en chaîne. Le mécanisme est décrit ci-dessous (**Schéma 8**). Le triéthylborane exposé à l'air se décompose pour former des radicaux éthyles **19**. Un radical éthyle va venir briser le lien C-I de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , le lien le plus faible de tous les liens de l'ensemble des molécules du mélange réactionnel (C-C, C-O, triple liaison C-C) pour former le radical acétate d'éthyle **20**. Le radical **20** va ensuite réagir avec l'éther d'ynol, un composé insaturé plutôt riche en électrons. L'addition se fait en position  $\beta$  de l'oxygène de l'éther d'ynol. Cette constatation est logique d'une part si on considère que les électrons de l'oxygène de l'éther d'ynol peuvent se « déplacer » à travers le lien triple pour donner une forte densité de charge négative sur le carbone

en  $\beta$  et d'autre part si on considère l'encombrement stérique important de l'éther d'ynol (dans le cas où  $R_1 =$  menthyle). La **régiosélectivité** de cette réaction est donc bien **contrôlée**. Cette addition mène à la formation du radical vinylique **21** comme intermédiaire qui va réagir avec un deuxième équivalent d'iodoacétate d'éthyle pour mener à la formation de l' $\alpha$ -iodoéther d'énol désiré **22**. L'utilisation d'iodures ( $X = I$ ) qui sont de très bons agents de transfert d'atome mène à un piégeage rapide du radical vinylique **21** avant toute isomérisation et nous permet d'isoler le produit **22** (isomère *E*) de façon spécifique.

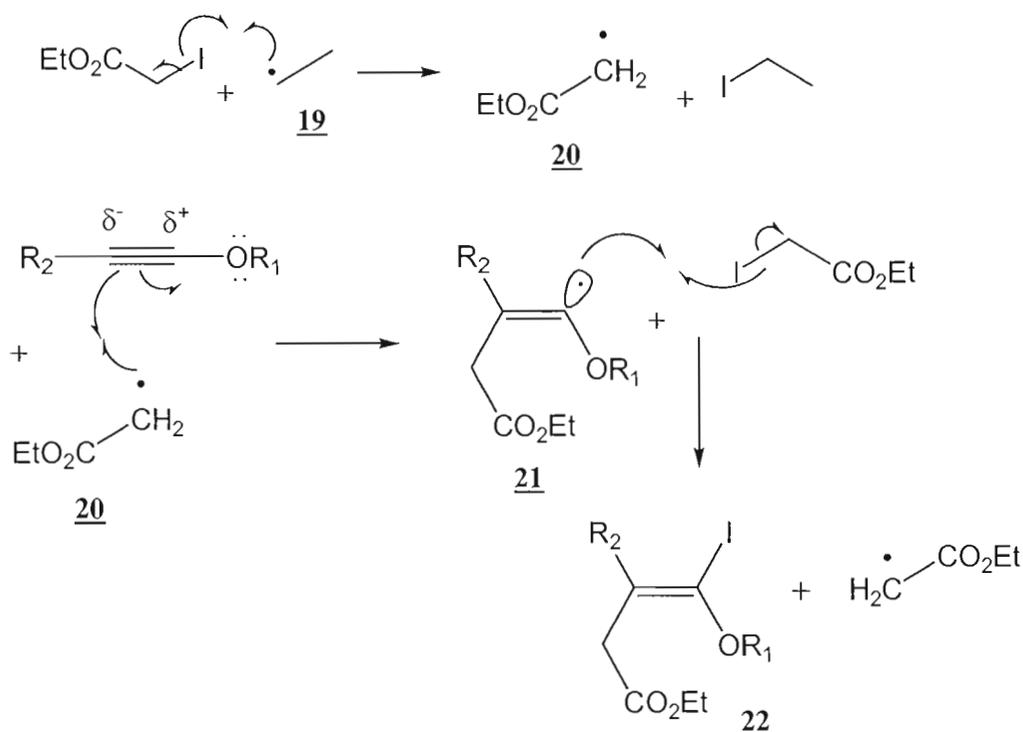


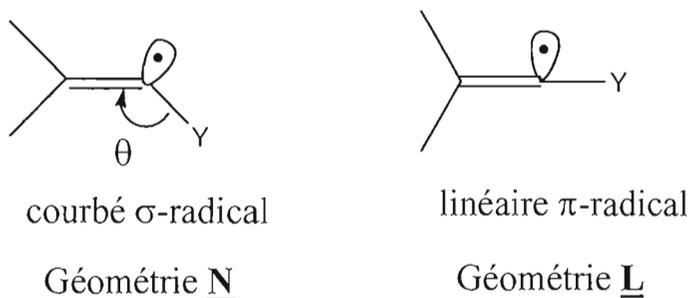
Schéma 8

#### 1.5.4 Stéréochimie de la réaction :

Une particularité de la réaction d'addition radicalaire de l'iodoacétate d'éthyle sur les éthers d'ynol est sa stéréospécificité. Il y a formation d'un seul produit d'addition dans le milieu, soit exclusivement l'isomère (*E*). L'isomère (*Z*) n'a pas été observé dans le milieu. A première vue, on peut penser que l'encombrement stérique est un facteur

important ici. Cependant c'est l'isomère le plus encombré qui semble se former (isomère *E*, **22**, OR<sub>1</sub> et CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et du même côté) et non pas le (*Z*). Comment expliquer cette stéréosélection?

L'addition de radicaux sur les alcynes est bien connue. Les résultats sont parfois stéréosélectifs<sup>(6)</sup> mais le plus souvent peu stéréosélectifs<sup>(22), (23)</sup>. Mais qu'en est-il dans notre cas? Pour comprendre la stéréochimie de la réaction d'addition de radicaux sur les triples liaisons il faut d'abord comprendre la structure du radical vinyle  $-C=C(\cdot)-Y$  et sa barrière d'inversion ( $E_{inv}$ ). Les propriétés structurales du radical vinyle influencent la stéréochimie des réactions radicalaires dans lesquelles ce dernier est impliqué. Le carbone central du radical vinyle peut prendre une structure inclinée (géométrie **N**) ou linéaire (géométrie **L**)<sup>(24)</sup> (**Schéma 9**). Ici,  $\sigma$  et  $\pi$  sont utilisés pour indiquer que l'électron non paillé est localisé dans l'orbital hybride  $sp^2$  et dans l'orbitale  $p$  respectivement.



**Schéma 9**

En 1996, une étude théorique de l'effet des substituants en  $\alpha$  du radical vinylique sur les propriétés structurales de ce dernier a montré que le degré d'inclinaison  $\theta$  du carbone central radicalaire dépend de l'électronégativité et de la nature électronique des substituants en position  $\alpha$ <sup>(26)</sup>. L'étude a rapporté que des radicaux vinyliques portant des substituants en  $\alpha$  non conjugués et très électronégatifs (par exemple, un groupement O-alkyle) adoptent la géométrie **N** seulement avec  $E_{inv}$  élevée.

L'addition d'un radical sur un alcyne s'effectue toujours de façon *trans*, et ça, pour des raisons stéréoélectroniques <sup>(25)</sup>. Le radical qui vient s'additionner et la nouvelle orbitale «  $sp^2$  » à moitié remplie qui se forme sont en position *trans* l'une par rapport à l'autre. En effet, l'attaque *anti* est un attaque antipériplanaire et coûte moins chère en énergie que l'attaque *cis*. Ceci explique la formation du radical vinyle *trans*. Mais il reste la question de la stabilité de la configuration de ce radical. Est-ce que ce dernier s'isomériserait rapidement afin de produire un mélange de produits d'addition (*E*) et (*Z*) ? (**Schéma 10**). Dans notre cas, est-ce que l'interconversion est rapide ou lente entre **23** et **24**? Une interconversion lente assurerait une bonne stéréosélection alors qu'une interconversion rapide conduirait à un mélange d'isomères.

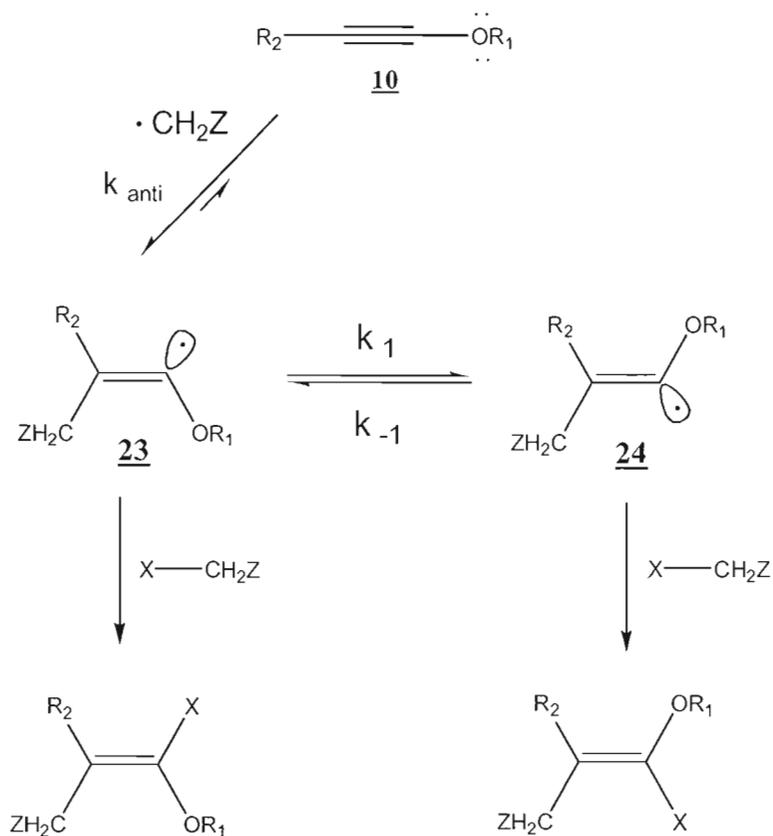


Schéma 10

Les études théoriques, précédemment citées, semblent indiquer que cette interconversion sera lente dans notre cas, puisque le radical **23** est flanqué d'un atome électronégatif. Mais le travail de Liu, Soloway et al<sup>(26)</sup> permet de répondre de façon inéquivoque à cette question. Ces derniers ont investigué la stabilité de la configuration des radicaux *cis* et *trans* 3-méthoxy-1-propényles (**25a** et **26a**). Ces derniers ont été préparés par décomposition thermique des *trans* et *cis* 1-méthoxypercrotonates de t-butyle (**25b** et **26b**) (Schéma 11). L'arrachement d'un proton du cumène par les radicaux **25a** et **26a** conduit aux isomères *cis*- et *trans*-menthyl-1-propényléthers (**25c** et **26c**).

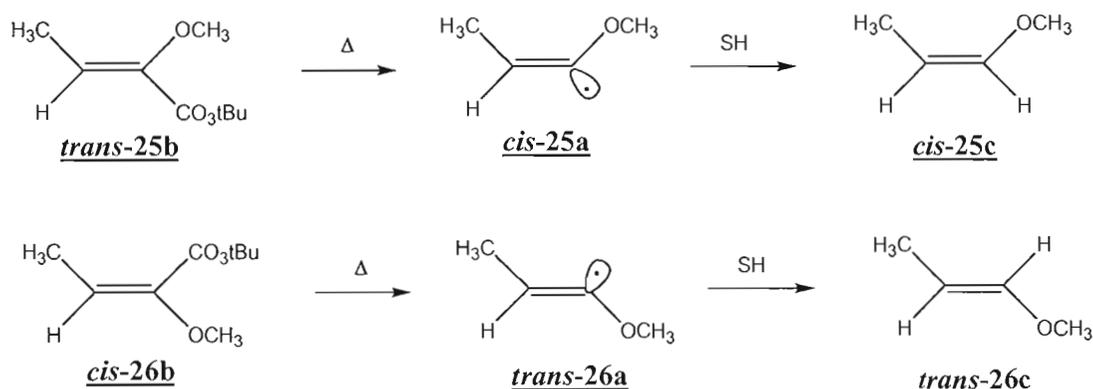


Schéma 11

Les auteurs ont démontré que la décomposition des *cis*- et *trans*-peresters **26b** et **25b** dans le cumène à 110 °C pour 4h donne du CO<sub>2</sub>, du t-butanol et les éthers d'énols correspondants **26c** et **25c** avec rétention complète de la stéréochimie. Le *trans*-perester **25b** donne l'éther d'énol *cis* et le *cis*-perester **26b** donne l'éther d'énols *trans*. Ceci peut être interprété en terme de stabilité de la configuration des radicaux intermédiaires **25a** et **26a**. Malgré la température élevée (110 °C) (donc, l'apport de beaucoup d'énergie), les radicaux alkoxyvinyliques **25a** et **26a** ne se sont pas interconvertis en mélange d'isomères : chacun a retenu sa configuration.

Ces constatations nous permettent de comprendre pourquoi le radical *trans*-alkoxyvinyle **23** (Schéma 10) de la réaction d'addition radicalaire de ICH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et sur les éthers d'ynols retient sa configuration à la température ambiante et ne se

convertit pas en son homologue *cis* **24**. On explique ainsi, la formation de l'isomère (*E*) comme produit majoritaire et la stéréospécificité de la réaction.

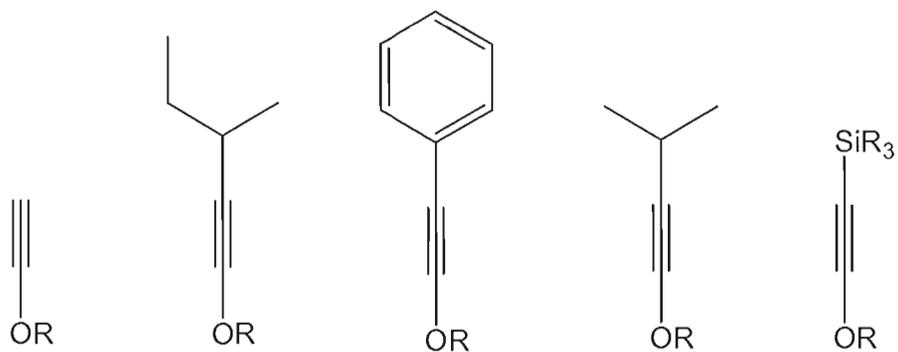
### 1.6 Problématique et objectif du projet de recherche :

La méthodologie de synthèse radicalaire développée par le professeur Daoust et son groupe de recherche a montré son efficacité pour l'addition des radicaux sur des éthers d'ynol peu encombrés (molécule **10**,  $R_2 = H$  ou Me). Cependant, une étude exhaustive de l'effet de l'encombrement stérique sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction radicalaire n'a pas encore été effectuée.

Dans le cadre de la présente recherche, on s'intéresse à évaluer et analyser l'effet de l'encombrement stérique des éthers d'ynol sur la réaction d'addition radicalaire intermoléculaire. L'objectif de ma première partie de recherche est :

- i. Préparer différents modèles d'éthers d'ynol **10** possédant des groupements  $R_2$  encombrés ( $R_2 = Ph, i-C_3H_7, s-C_4H_9, SiR_3$ ) qui diffèrent par leur degré d'encombrement.
- ii. Étudier l'addition radicalaire intermoléculaire de ces éthers d'ynols encombrés avec l'iodoacétate d'éthyle.

Mon travail consistera d'abord à préparer les éthers d'ynols de départ (**Figure 2**) qui ne sont pas disponibles commercialement mais qui peuvent être préparés à l'aide de méthodes rapportées par la littérature.



**Figure 2. Éthers d'ynol à synthétiser**

Ensuite, se basant sur les résultats déjà obtenus, il s'agira de modifier les conditions expérimentales (solvant, température, concentration,...) de l'addition radicalaire afin de la rendre efficace avec ces nouveaux substrats. Nous pourrons ainsi mieux évaluer l'effet de l'encombrement stérique sur cette nouvelle réaction.

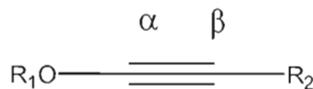
## Chapitre II

### Synthèse d'éthers d'ynol encombrés

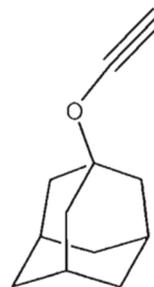
#### 2.1 Modèles d'éthers d'ynol encombrés

Afin d'étudier l'addition radicalaire intermoléculaire d'un radical électrophile (dans notre cas, le radical acétate d'éthyle) sur les éthers d'ynol encombrés, on doit d'abord préparer ces derniers car ils ne sont pas commerciaux. Le choix des éthers d'ynol préparés fut effectué en considérant les paramètres suivants :

- i. Préparation d'éthers d'ynol 10 possédant en position  $\beta$  un groupement  $R_2$  aromatique (e.g.  $R_2 = \text{Ph}$ ), secondaire (e.g.  $R_2 = \text{s-Bu}$ ) et tertiaire (e.g.  $R_2 = \text{SiMe}_3$ ) afin d'évaluer l'influence du degré d'encombrement sur l'addition intermoléculaire.
- ii. Synthèse d'éther d'ynol ayant un groupement très encombré sur le carbone  $\alpha$  (comme le groupement adamantoxy) mais libre du côté de  $R_2$  comme l'éther d'ynol 27.



10



27

Concrètement, voici la liste des éthers d'ynol que nous avons envisagé de préparer :

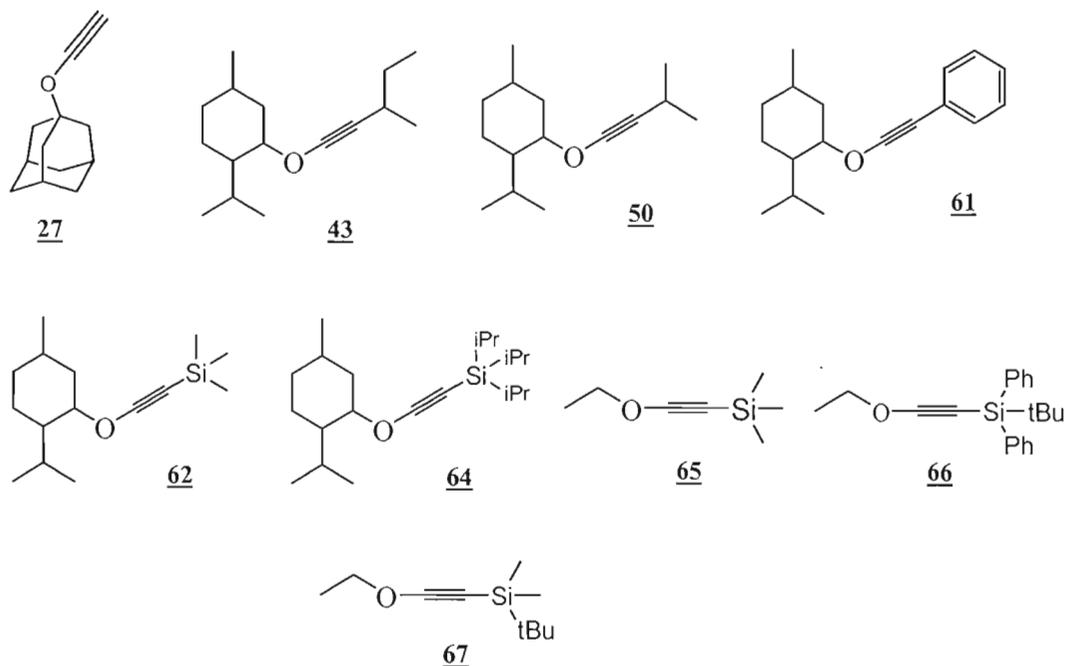


Figure 3. Modèle d'éthers d'ynol encombrés

## 2.2 Synthèse d'adamantoxyéthyne 27

L'adamantoxyéthyne 27 a été préparé selon la procédure de Pericas <sup>(27)</sup> (Schéma 12).

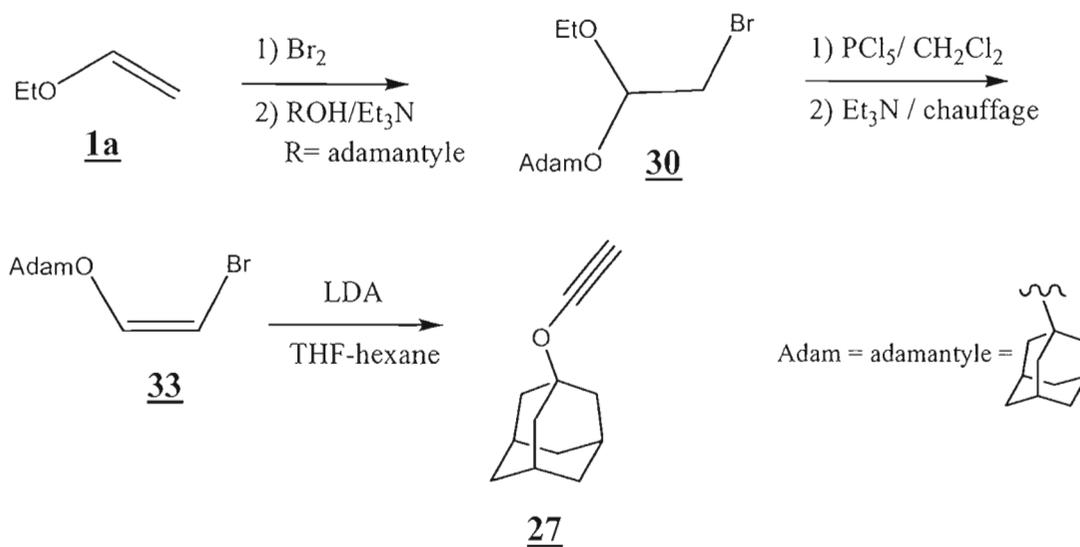


Schéma 12

Discutons brièvement du mécanisme de cette transformation. Le mécanisme est illustré dans le **Schéma 13**. La synthèse s'effectue en trois étapes. L'éthylvinyl éther **1a** est utilisé comme produit de départ vu qu'il est disponible commercialement et peu cher. L'éthylvinyl éther, traité par Br<sub>2</sub> dans le chloroforme à basse température (-78 °C), va former l'ion bromonium **28** suite à une addition électrophilique du Br<sub>2</sub> sur la double liaison avec expulsion de l'ion bromure. Ce dernier va s'additionner sur le carbone le moins encombré de l'ion bromonium. Ceci va entraîner l'ouverture du cycle et la formation du dibromoéthoxyéthane **29**. L'adamantanol (alcool tertiaire à faible caractère nucléophile), en présence de Et<sub>3</sub>N, effectue une substitution nucléophile pour former le 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-éthoxyéthane **30**. L'ajout du PCl<sub>5</sub> au milieu va entraîner la formation de l'intermédiaire **31** avec expulsion d'un ion chlorure. Notons ici que seul l'oxygène du OEt peut attaquer le PCl<sub>5</sub> car l'oxygène du groupement adamantoxy ne peut pas coordiner le phosphore pentacoordiné pour des raisons d'encombrement stérique. Le chlorure expulsé va ensuite substituer le groupe éthoxytétrachlorophosphore, qui maintenant constitue un bon groupe partant, pour former le 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-chloroéthane **32** qui n'est pas isolé en général. Un traitement ultérieur par Et<sub>3</sub>N produit le (Z)-1-(1-adamantoxy)-2-bromoéthène **33** suite à une élimination (perte de HCl) avec formation du POCl<sub>3</sub>. Finalement, la conversion de **33** en adamantoxyéthyne **27** a été effectuée grâce à une déhydrobromation (élimination type E<sub>2</sub>) par le diisopropylamide de lithium (LDA) dans un mélange THF-hexane.



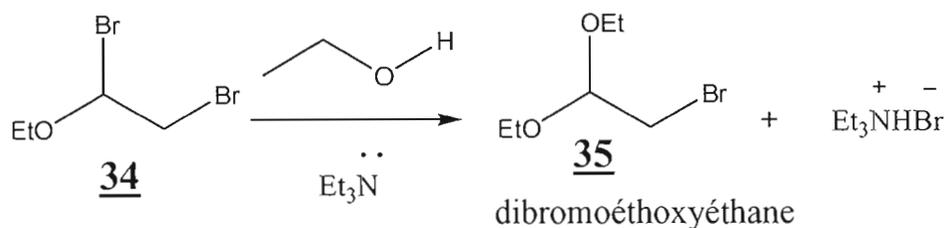
Lors de notre premier essai de la première étape, nous avons isolé le 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-éthoxyéthane **30** avec un rendement de 75%, Soit environ 20% de moins que le rendement rapporté par Pericas (96%).

**Tableau 1.** Synthèse du 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-éthoxyéthane **30**

Essai	%Rdt expérimental	%Rdt de littérature
1(chloroforme distillé ordinairement)	75*	96
2(chloroforme distillé sur P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	90*	96

\*= produit impur.

Nous avons cherché la cause de cet écart de rendements. Nous croyons qu'il vient du chloroforme, solvant de la réaction. Dans le premier essai, le chloroforme fut distillé mais sans additif. Bien que la réaction ait fonctionné, l'analyse du brut par CCM a montré de l'adamantanol toujours présent (malgré que l'alcool de départ est en défaut) et la présence d'une nouvelle tache. Le brut fut purifié par chromatographie éclair. Une comparaison avec les spectres rapportés par Pericas confirme que le produit désiré fut obtenu. Cependant, l'injection du produit purifié au CPG-SM a montré la formation du bromodiéthoxyéthane **35** (**Schéma 14**) comme produit secondaire. Ce dernier, n'est pas révélé ni par UV, ni par I<sub>2</sub>, ni par PMA. Voilà pourquoi nous ne l'avons pas observé en CCM. Ainsi, cette impureté fut donc élué en même temps que le produit désiré lors de la chromatographie éclair. Le **Schéma 14** explique la formation du dibromoéthoxyéthane.



**Schéma 14**

La formation de ce produit est expliquée par la présence d'une petite quantité d'éthanol dans le chloroforme commercial (utilisé comme solvant de réaction). Ainsi, il est possible que la base  $\text{Et}_3\text{N}$  présente dans le milieu réactionnel arrache le proton de l'éthanol et forme l'alcoolate. Ce dernier effectue une substitution nucléophile de type  $\text{S}_{\text{N}}^2$  sur le carbone le plus pauvre en électrons du composé **34** et libère le bromodiéthoxyéthane **35**. La formation de cette impureté pourrait expliquer pourquoi il est resté de l'adamantanol non réagi et aussi, pourquoi le rendement fut si faible (75%). Donc pour empêcher la formation du produit non désiré, nous avons pensé à se débarrasser de l'éthanol en distillant préalablement le chloroforme sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Dans notre deuxième essai (**Tableau 1**), le chloroforme fut d'abord distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  afin d'éliminer l'éthanol présent. La réaction est plus propre. Tout l'adamantanol a réagi. L'analyse par CPG-SM du produit **30** isolé après purification a quand même montré la présence du dibromoéthoxyéthane mais en quantité plus faible. Le rendement a augmenté à 90%. Il semble que la distillation sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  n'a pas enlevé tout l'éthanol.

En bref, on n'a donc pas réussi à purifier parfaitement le produit de la première étape. Malheureusement, on ne peut pas espérer purifier ce produit à l'aide d'une cristallisation car le produit souhaité est un liquide. On a décidé de passer à la deuxième étape avec ce produit de départ légèrement impur.

La conversion du 1-(1-adamantoxy)-2-bromo-1-éthoxyéthane (**30**) en (Z)-1-(1-adamantoxy)-2-bromoéthène (**33**) a bien fonctionné. La réaction est propre et donne un produit purifié avec 90% de rendement.

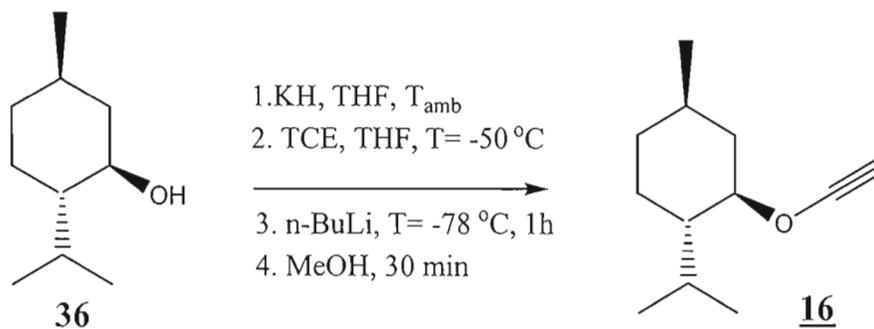
La conversion du (Z)-1-(1-adamantoxy)-2-bromoéthène (**33**) en adamantoxyéthène **27** a aussi bien fonctionné. Le brut réactionnel donne l'éther d'ynol **27**, un solide blanc, avec un rendement de 50% après 2 colonnes chromatographiques.

L'adamantoxyéthine est un produit relativement stable. Il est peu sensible à l'humidité. On peut le conserver au congélateur, à  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pendant environ une semaine avant qu'il ne se décompose.

## 2.3 Synthèse d'éthers d'ynol menthylés

### 2.3.1 Synthèse du menthoxyéthine **16**

Comme déjà signalé dans l'introduction, l'éther d'ynol **16** n'est pas disponible commercialement et est préparé par la procédure « one-pot » de Green et al <sup>(28)</sup>. La réaction de Green se déroule selon le schéma suivant :



**Schéma 15**

Discutons brièvement du mécanisme de cette transformation ainsi que des conditions particulières qu'il requiert. Ce mécanisme est illustré dans le **Schéma 16**. Dans un premier temps le KH qui est une base forte vient déprotonner le menthol **36** pour produire l'alcoolate **37** correspondant et du  $\text{H}_2$ . La réaction doit s'effectuer sous atmosphère inerte et en condition anhydre stricte car le KH, une base forte, réagira avec l'eau. L'alcoolate **36** correspondant vient attaquer le trichloroéthylène (TCE) (**38**) sur le site le plus électrophile de celui-ci soit le carbone auquel est attaché deux chlores. Le déplacement des électrons  $\pi$  du TCE mène à la formation d'un anion **39**. Le retour des électrons de l'anion régénère la liaison alcénique en expulsant un des chlores. On ajoute ensuite le n-BuLi, une autre base très forte, qui vient arracher le proton alcénique de la molécule **40**, engendrant ainsi une élimination type  $\text{E}^2$ . Cette

élimination mène à la formation d'un lien carbone-carbone triple **41**. Le n-BuLi vient ensuite effectuer un échange lithium-halogène pour conduire à **42**. Ce dernier arrache un proton du méthanol, source de proton ajouté au milieu, et génère le menthoxyéthyne **16**.

La réaction de préparation du menthoxyéthyne est une réaction propre et rentable. Une seule tache sur CCM est observée. Le menthoxyéthyne a été caractérisé par IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ . Le rendement de la réaction est de 86%. Notons que ce menthoxyéthyne a été utilisé comme précurseur dans la synthèse d'autres éthers d'ynol, tels le 2-sec-butylmenthoxyéthyne, le 2-phénylmenthoxyéthyne, le 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne.

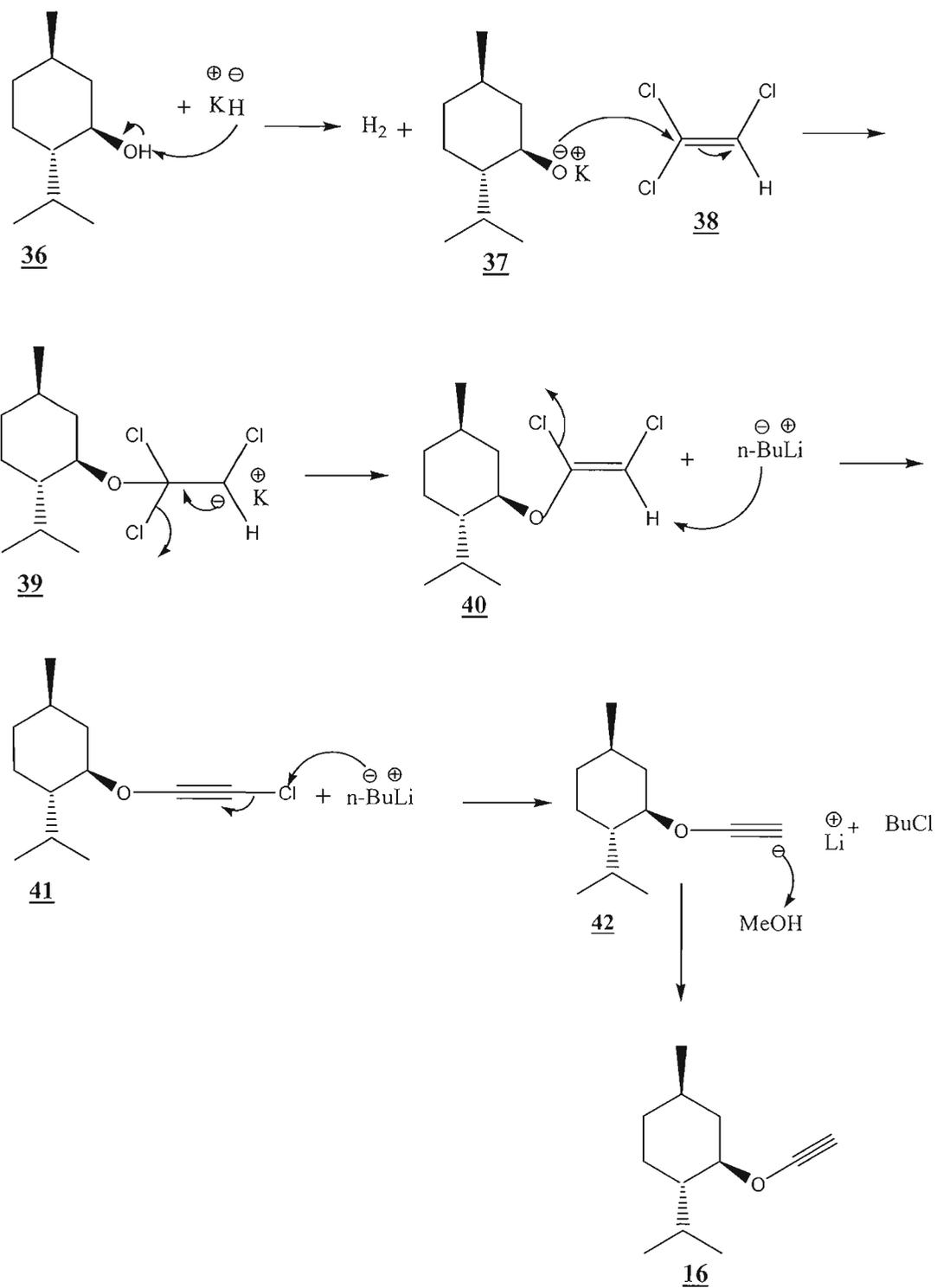
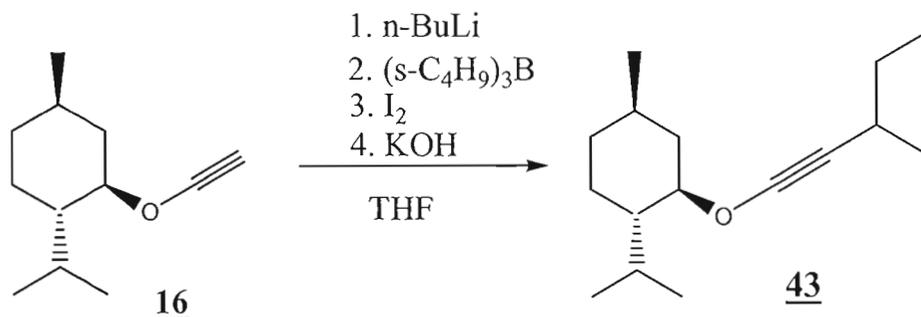


Schéma 16

### 2.3.2 Synthèse du 2-sec-butylmenthoxyéthyne 43

Le 2-sec-butylmenthoxyéthyne 43 n'est pas disponible commercialement. On l'a synthétisé à partir du menthoxyéthyne selon la procédure de Green et al <sup>(28), (29)</sup> (**Schéma 17**).



**Schéma 17**

Discutons brièvement du mécanisme de cette réaction (**Schéma 18**). Le n-BuLi, une base forte, arrache le proton acétylénique du menthoxyéthyne 17 pour former l'acétylure 42 et libérer le butane. L'acétylure 42 va ensuite attaquer le trialkylborane ajouté à la solution. Le carbanion, par ce processus, va venir compléter l'octet de l'atome de bore du trisecbutylborane 44. Le résultat de cette addition nucléophile est la formation du borate 45. Suite à l'ajout de l'iode dans le milieu, le composé 45 va déplacer un de ses groupements alkyles (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) sur la triple liaison pour former un nouveau lien C-C (nettement plus fort qu'un lien C-B). En effet, le groupement -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> du borate 45 va aller se lier sur le carbone β de la triple liaison. Conséquemment, il y aura attaque de la triple liaison sur l'iode moléculaire pour conduire à 46. Cette dernière transformation entraîne l'expulsion d'un iodure et la formation d'un lien alcénique 46. Ensuite, on ajoute de l'hydroxyde de potassium (KOH) qui favorise la coupure d'un lien C-B pour former un lien O-B plus fort. Ceci entraîne la coupure d'un lien C-B, l'expulsion de l'iodure et la formation du 2-sec-butyl-menthoxyéthyne 43. Cette dernière transformation correspond à une **déhaloboration**.

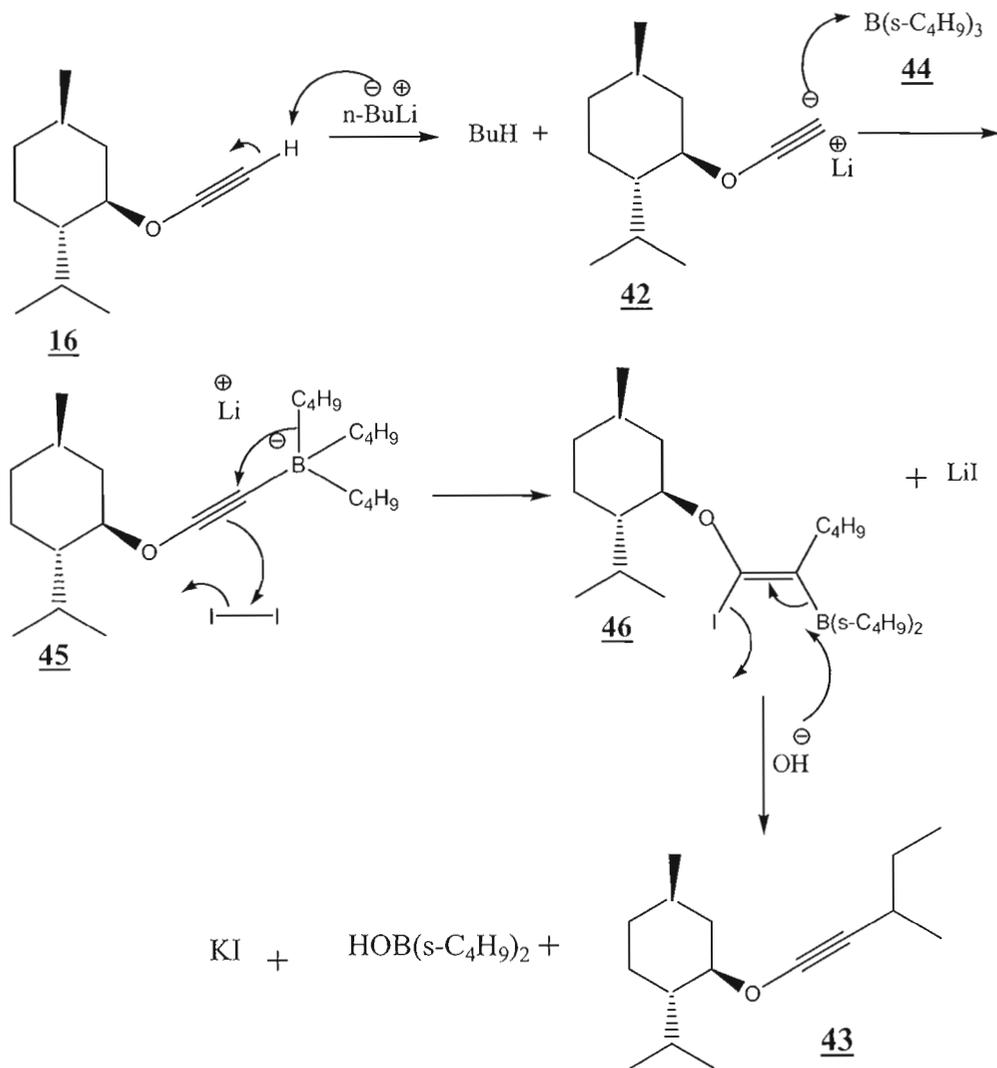
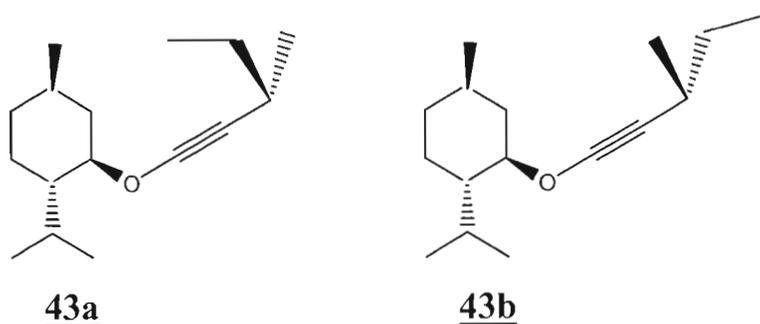


Schéma 18

La réaction de synthèse du 2-sec-butylmenthoxyéthyne est une réaction propre et complète. Le rendement de la réaction est de 85%. L'analyse des spectres RMN proton et  $^{13}\text{C}$  de l'éther d'ynol **43** a montré qu'on avait formé les deux diastéréoisomères **43a** et **43b** (Figure 4).



**Figure 4. Diastéréoisomères du 2-sec-butylmenthoxyéthyne**

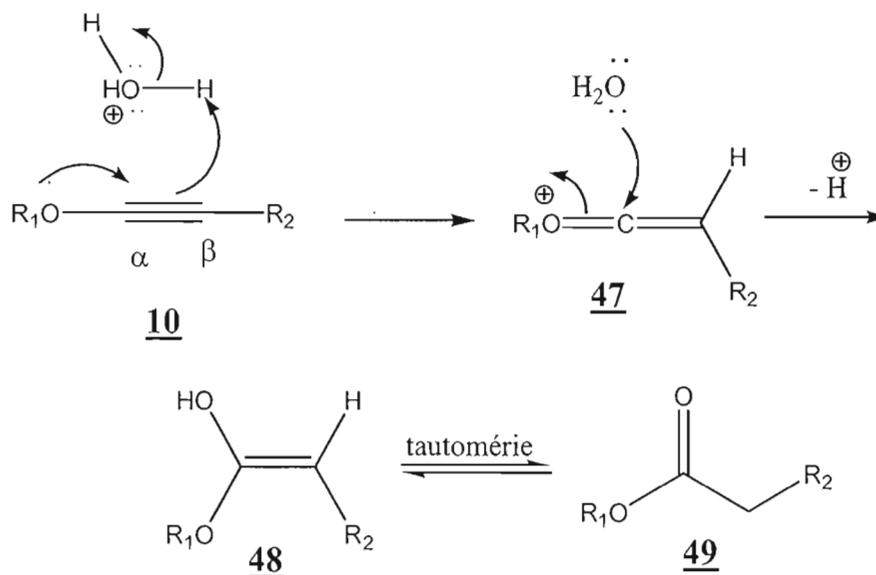
Étant donné que la présence de deux isomères de l'éther d'ynol va compliquer l'addition radicalaire et va rendre difficile l'étude de l'addition intermoléculaire, on a essayé de séparer les deux isomères. Malheureusement, ni la chromatographie éclair, ni la CCM préparative ne nous ont permis de séparer les deux isomères. Aucun des éluants testés n'a permis la séparation des deux composés. Le **Tableau 2** résume les éluants que nous avons essayés, tous sans succès.

**Tableau 2. Éluants de séparation des diastéréoisomères de 43**

Éluant	Séparation	éluant	Séparation
Hexane-Et <sub>2</sub> O 50 :50	Mauvaise	Hexane-acétone 50 :50	Mauvaise
Hexane-acétate d'éthyle 90 :10	Mauvaise	Et <sub>2</sub> O-acétone 6 :4	Mauvaise
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 3%	Mauvaise	Et <sub>2</sub> O-acétonitrile 50 :50	Mauvaise
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH 5%	Mauvaise	Cyclohexane : acétone 50 :50	Mauvaise

Notons que cet éther d'ynol n'est pas très stable. Il se dégrade en moins de 2 jours à -5 °C. Il est très sensible aux milieux acides. En effet, la présence du s-Bu, un groupement donneur, semble rendre l'éther d'ynol très sensible à l'hydrolyse acide. La protonation du carbone β conduit à un cétène cationique **47**. Ce phénomène

entraîne l'apparition d'une charge positive sur le carbone  $\alpha$  et facilite l'attaque de l'eau sur l'éther d'ynol pour former le composé carbonylé correspondant **49** (Schéma 19).



### 2.3.3 Synthèse du 2-isopropylmenthoxyéthyne **50**

#### 2.3.3.1 Synthèse du triisopropylborane **51**

Dans le paragraphe 2.3.2, nous avons montré la préparation d'un éther d'ynol possédant un substituant dialkylé (s-Bu). Malheureusement, la préparation de ce composé à partir du  $B(s-C_4H_9)_3$  **44** conduit à un mélange de diastéréoisomères dû à l'addition d'un centre chiral. Nous avons décidé de remplacer le trisécbutylborane  $B(s-C_4H_9)_3$  **44** par le triisopropylborane  $B(iPr)_3$  **51**. Malheureusement, ce dernier n'est pas disponible commercialement. Nous avons donc procédé à sa synthèse dans notre laboratoire à l'aide de la chimie des organomagnésiens.

Le  $B(iPr)_3$  a été synthétisé selon la méthode de Brown en utilisant du Mg, du bromure d'isopropyle et d'éthérate de trifluorure de bore<sup>(30)</sup> (Schéma 20).

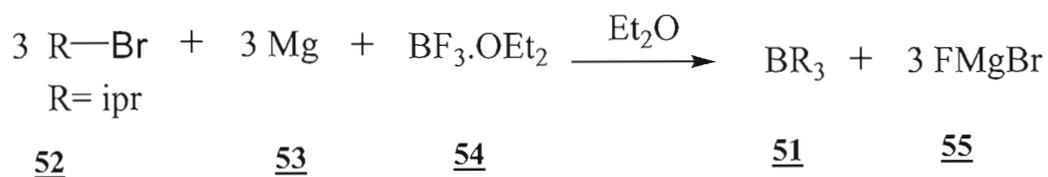


Schéma 20

Le mécanisme de cette réaction est illustré au **Schéma 21**. Le brome du bromure d'isopropyle 52 en présence du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (acide de Lewis) et du Mg métallique va entraîner la formation d'un Grignard  $\text{RMgBr}$  56 (organomagnésien) et du  $\text{BF}_3$  (57). Le carbanion ( $\text{R}^-$  de l'organomagnésien) ayant une charge négative, vient remplir l'orbitale vide de l'acide de Lewis  $\text{BF}_3$  pour former un nouveau lien B-C et libérer l'alkyltrifluoroborate avec son contre ion (molécule 58). Le borate formé se débarrasse d'un de ses fluorures pour former le  $\text{BRF}_2$  59 et le sel  $\text{FMgBr}$ . Puisque le Grignard se forme en excès dans le milieu (on démarre avec 3 éq de R-Br et 3 éq de Mg pour former 3 éq de  $\text{RMgBr}$ ), le carbanion  $\text{R}^-$  de l'organomagnésien continue à s'additionner sur  $\text{BRF}_2$  afin de substituer le fluor (substitution nucléophile type  $\text{S}_\text{N}^2$ ) jusqu'à la formation du  $\text{BR}_3$  comme le montre le mécanisme.

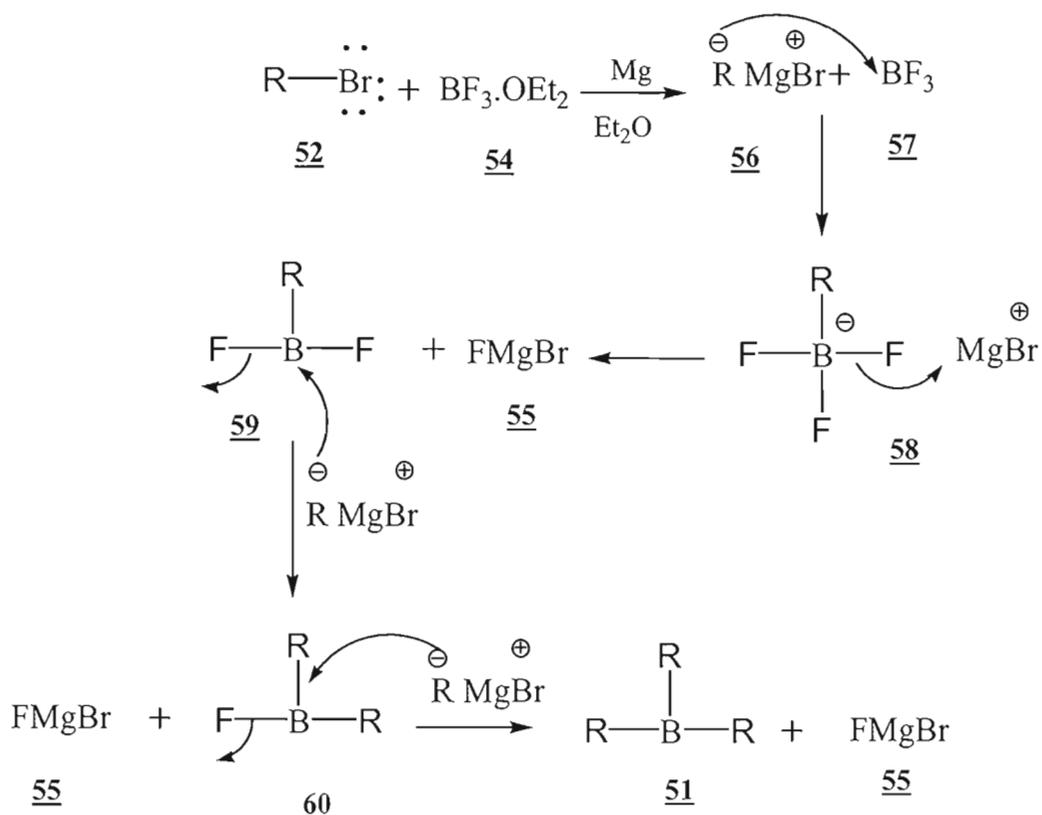


Schéma 21

Cette réaction a été faite une seule fois. Le rendement fut de 60%. Il est un peu plus faible que celui rapporté dans la littérature (82%). Ce faible rendement peut être expliqué par la volatilité du produit. En effet, on semble observer le dégagement de vapeurs du produit en dehors du milieu réactionnel.

Le (iPr)<sub>3</sub>B synthétisé a été ensuite utilisé pour alkyler le menthoxyéthine et toujours selon la procédure de Green. Même s'il n'est pas parfaitement pur (pur à 87%, évalué par un standard interne par RMN de protons), on a décidé de le tester dans l'alkylation de Green (**Schéma 22**).

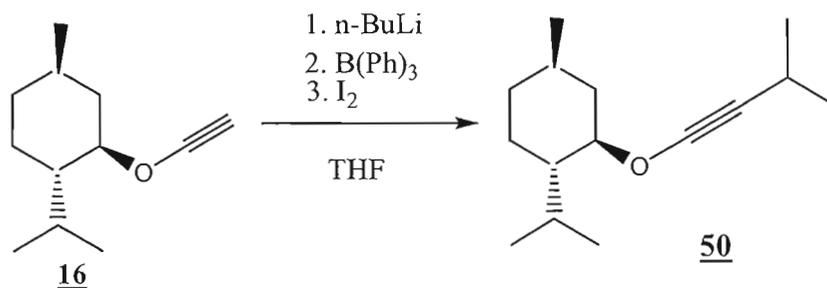


Schéma 22

Le (iPr)<sub>3</sub>B utilisé dans la synthèse de l'éther d'ynol **50** va introduire le groupe isopropyle (un groupe symétrique) pendant l'alkylation du menthoxyéthynyle. Le mécanisme de la synthèse est déjà expliqué au **Schéma 18**.

En se basant sur les conditions expérimentales de Green, on a fait la réaction de synthèse. Cette dernière a fonctionné et elle est complète. L'analyse par RMN de protons du brut a confirmé la présence du produit mais malheureusement l'isopropylmenthoxyéthynyle est très instable. Conservé au congélateur à -5 °C, il n'est stable que pour quelques heures. Il se dégrade et des nouvelles taches commencent à apparaître en CCM. Pour ces raisons, on n'a pas pu caractériser complètement le composé **50**. De même, son utilisation comme éther d'ynol de départ pour étudier l'addition radicalaire intermoléculaire fut abandonnée.

#### 2.3.4 Synthèse du 2-phénylmenthoxyéthynyle **61**

Le phénylmenthoxyéthynyle **61** n'est pas disponible commercialement. On l'a synthétisé à partir du menthoxyéthynyle selon la procédure de Green et al.<sup>(28)</sup>, la même que nous avons utilisé lors de la préparation du composé **43** (voir section 2.3.2) (**Schéma 23**).

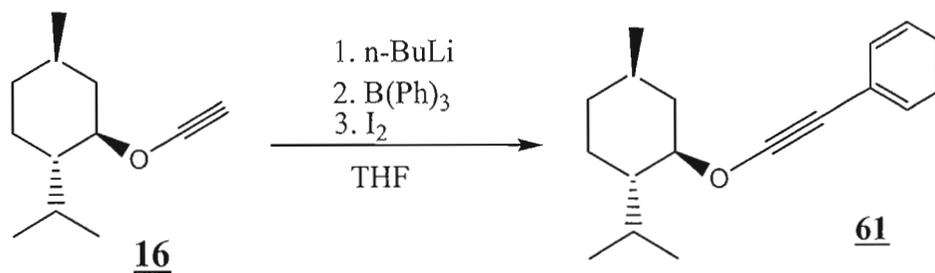


Schéma 23

Le mécanisme de formation du 2-phénylmenthoxyéthyne **61** est le même que pour la formation du 2-sec-butylmenthoxyéthyne **43**. Il s'agit simplement de changer le B(s-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub> par B(Ph)<sub>3</sub> qui est disponible commercialement.

La conversion du menthoxyéthyne en 2-phénylmenthoxyéthyne est une réaction propre et complète. Le rendement de la réaction est de 83%. Cet éther d'ynol est un peu plus stable que le 2-sec-butylmenthoxyéthyne. Conservé dans le congélateur à -5 °C, il est stable pour une semaine.

## 2.4 Synthèse d'éthers d'ynol silylés

### 2.4.1 Synthèse du 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne **62**

La synthèse de cet éther d'ynol n'a jamais été rapportée dans la littérature. Nous avons commencé sa synthèse en se basant sur les conditions expérimentales de Valenti<sup>(31)</sup>. Ce dernier a préparé différents éthers d'ynol silylés par alkylation du t-butoxyéthyne.

Le triméthylsilylmenthoxyéthyne a été synthétisé à partir du menthoxyéthyne, du n-BuLi et du chlorure de triméthylsilyle (**Schéma 24**).

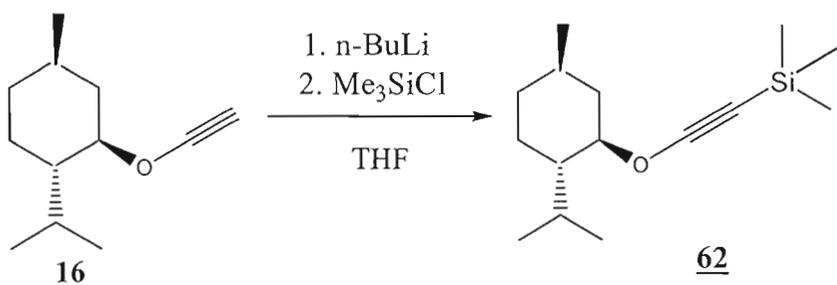
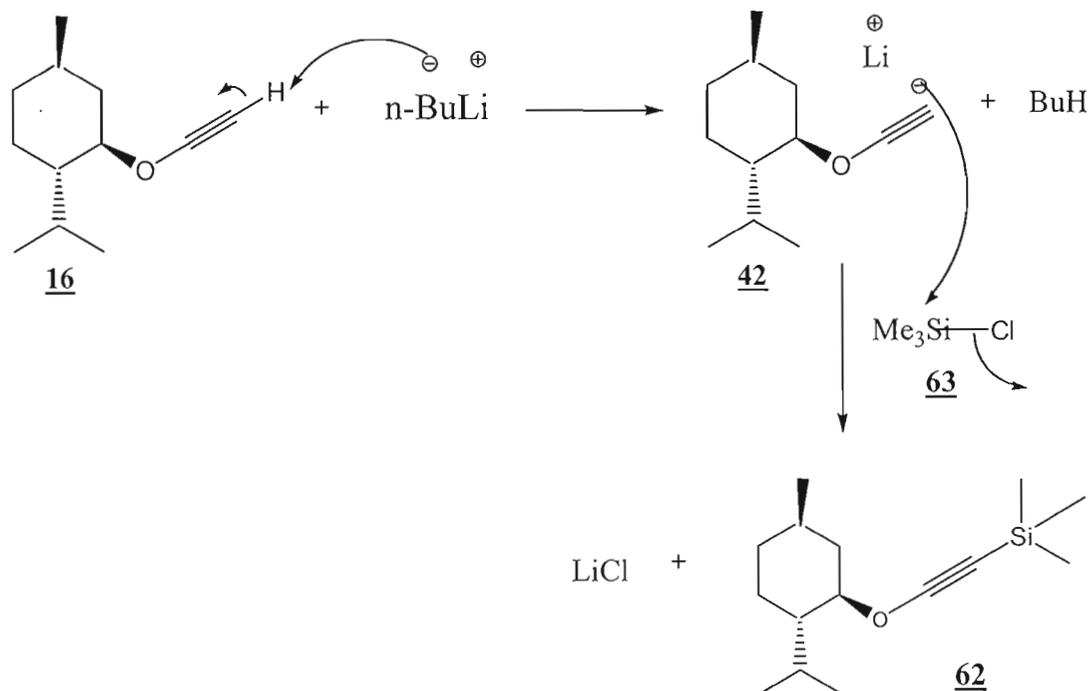


Schéma 24

Le mécanisme de cette réaction est illustré au **Schéma 25**. Le n-BuLi vient déprotonner le menthoxyéthyne **16** pour produire l'acétylure correspondant **42**. L'anion formé est trappé par chlorure de triméthylsilyle **63** pour former l'éther d'ynol silylé **62**. Cette dernière transformation est une alkylation produite par substitution nucléophile de type  $S_N2$ .



**Schéma 25**

Afin d'optimiser les rendements de la réaction, différentes conditions expérimentales ont été essayées. Les résultats expérimentaux obtenus sont rapportés dans le **Tableau 3** ci-dessous :

**Tableau 3.** Optimisation des conditions de la synthèse de l'éther d'ynol **62**

Essai	Concentration de l'éther d'ynol <b>16</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq Me <sub>3</sub> SiCl	%Rdt <b>62</b>
1	1,2	1,5	1	25
2	1	1,5	1,5	53
3	1	1,5	2	70

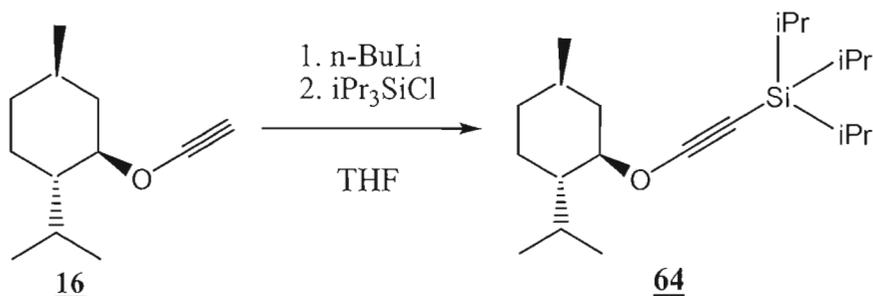
Dans l'essai #1, le menthoxyéthyne (**16**) est utilisé en excès alors que le  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  est utilisé en défaut. Après 1h de réaction à la température ambiante, la CCM a montré la formation du produit désiré ainsi que la présence de l'éther d'ynol de départ **16** en bonne quantité. Cependant, il était difficile de déterminer la durée de la réaction car le produit de départ en défaut ( $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ) est très volatil et il n'est pas révélé par CCM. En plus, on avait le problème de séparer le produit désiré du composé **16** à cause de leurs  $R_f$  proches. Le rendement de l'essai #1 est de 25%. Ce faible rendement est surtout dû à une mauvaise séparation par chromatographie.

Pour régler ce problème, nous avons changé les rapports stoechiométriques de façon que le menthoxyéthyne soit en défaut (1 M) et le  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  soit en excès (1,5 éq) (essai #2). Ceci va permettre de suivre l'avancement de la réaction par CCM afin de déterminer sa durée. Dans l'essai #2, la réaction était rapide (durée de réaction = 1h). Un prélèvement du milieu réactionnel après 1h a montré la formation du produit désiré, mais aussi, malheureusement encore du composé de départ **16** non réagi. Nous avons donc agité toute la nuit sous courant d'azote. Un prélèvement après 24h de réaction a montré le même résultat. Le rendement après purification par chromatographie éclair est de 53%. Le paramètre « temps de réaction » ne semble pas avoir permis à la réaction d'être complète. Il faut sûrement augmenter la quantité de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  ajoutée dans le milieu.

Dans l'essai #3, on a augmenté le nombre d'éq de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (2 éq). Après 1h de réaction, la réaction est complète. Tout le menthoxyéthyne a réagi. La réaction est rapide (1h à la température de la pièce). La réaction est propre, une seule tache est observée sur CCM. Le produit a été purifié par chromatographie éclair. Le rendement de la réaction est de 70%. Le produit a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et par IR. Concernant la stabilité du triméthylsilylmenthoxyéthyne, ce dernier est stable pendant 1 mois à  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 2.4.2 Synthèse du 2-triisopropylsilylmenthoxyéthyne **64**

Après avoir optimiser les conditions expérimentales de la synthèse de l'éther d'ynol **62**, on les a appliquées pour la synthèse d'un éther d'ynol plus encombré : le 2-triisopropylsilylmenthoxyéthyne **64** (**Schéma 26**).



Le mécanisme de cette synthèse est pareil à celui de la synthèse de l'éther d'ynol **62** (voir **Schéma 25**). On a testé différentes conditions expérimentales et les résultats obtenus figurent dans le **Tableau 4** ci-dessous :

**Tableau 4.** Synthèse de l'éther d'ynol **64**

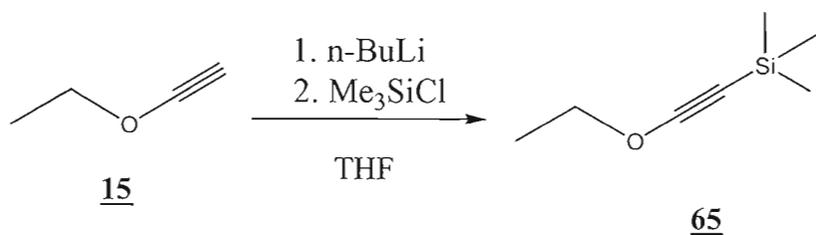
Essai	Concentration de l'éther d'ynol <b>16</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq $iPr_3SiCl$	Temps de réaction	T(°C)	%Rdt <b>64</b>
1	1	1,5	2	1h	25 °C	0
2	1	1,5	2	24h	25 °C	0
3	1	1,5	2	7h	35 °C	0

Dans l'essai #1, nous avons testé les conditions expérimentales utilisées lors de la synthèse de l'éther d'ynol **62**. Comme point de départ, nous avons utilisé 1 M de menthoxyéthyne (**16**) pour 2 éq de  $iPr_3SiCl$ . Un prélèvement du milieu après 1h de réaction à la température ambiante (25 °C) n'a pas montré de produit désiré, seul le composé **16** était présent. On a agité pendant 24h (toujours à la température ambiante) et sous courant d'azote (essai #2). Le prélèvement après 24h de réaction

n'a pas montré la formation du produit désiré. Le paramètre « augmentation du temps de réaction » n'a rien changé. Étant donné que les molécules de départ sont encombrées (difficulté d'addition à la température ambiante), on a pensé fournir un peu d'énergie au milieu réactionnel afin de faciliter la réaction de substitution. Dans l'essai #3, on a gardé les mêmes rapports stoechiométriques mais on a chauffé à 35 °C pendant 7h. Des prélèvements à 2h, 4h et 7h de réaction ont montré l'absence de l'éther d'ynol silylé **64**. Encore une fois, seul le produit de départ **16** est observé. On n'a pas pris le risque de chauffer à des températures plus élevées pour la raison suivante : c'est déjà rapporté dans la littérature que les éthers d'ynol silylés forment des cétènes par simple chauffage <sup>(31)</sup>. La synthèse du triisopropylsilylmenthoxyéthyne n'a pas fonctionné. Les molécules de départ étant encombrées, la réaction s'effectue difficilement, probablement pour des raisons stériques.

#### 2.4.3 Synthèse du triméthylsilyléthoxyéthyne **65**

Puisque la synthèse du triisopropylsilylmenthoxyéthyne n'a pas marché, nous avons cessé d'augmenter le degré d'encombrement stérique des éthers d'ynols menthylés. Nous avons pensé à préparer d'autres éthers d'ynol silylés comme le triméthylsilyléthoxyéthyne **65** (moins encombré que les composés menthoxylés), utilisant ainsi l'éthoxyéthyne **15**, disponible commercialement, comme précurseur de synthèse à la place du menthoxyéthyne (**Schéma 27**).



**Schéma 27**

Nous avons testé les conditions expérimentales qui ont permis la préparation du triméthylsilylmenthoxyéthyne **62** (paragraphe 2.4.1). Pour débiter, nous avons utilisé 1 M d'éthoxyéthyne **15** et 2 éq de Me<sub>3</sub>SiCl. Il est important de noter que les

deux produits de départ sont volatils (Téb de **15** = 53 °C, Téb de Me<sub>3</sub>SiCl = 57 °C) donc impossible à suivre en CCM. Après 1h de réaction à la température ambiante, la CCM a montré une seule tache intense. La réaction fut arrêtée sans parachever et sans évaporation sur l'évaporateur rotatif. Le spectre IR du brut a montré la présence de deux bandes d'élongations correspondantes aux liens triples (une bande intense à 2175 cm<sup>-1</sup> correspondant à l'éther d'ynol silylé et l'autre à faible intensité à 2256 cm<sup>-1</sup> correspondant probablement à l'éthoxyéthine). Donc, on peut conclure que la réaction a fonctionnée mais de façon incomplète. Suite au parachèvement, l'évaporation sur l'évaporateur rotatif a entraîné la perte du produit désiré. Notre produit est donc volatil. Dans l'essai #2, on a parachevé puis on a procédé à une distillation pour purifier. Il est important de noter qu'il faut éviter de chauffer pendant la distillation (même un léger chauffage) afin d'éviter la formation de cétènes dans le milieu <sup>(31)</sup>. On a procédé à une distillation sous vide mais malheureusement le produit a distillé avec l'hexane (solvant d'extraction). Dans l'essai #3, on a extrait avec l'éther (solvant plus volatil que l'hexane). Malheureusement, ici aussi, le produit a distillé avec le solvant. Nous avons été incapable de séparer l'éther d'ynol **65** du solvant. Ceci nous a empêché de l'utiliser dans le cadre des réactions d'addition radicalaire intermoléculaire.

#### 2.4.4 Synthèse du t-butyldiphénylsilyléthoxyéthine **66**

Pour surmonter le problème de volatilité nous avons décidé d'augmenter le poids moléculaire de l'éther d'ynol silylé. Nous avons donc décidé de préparer le t-butyldiphénylsilyléthoxyéthine **66** (Schéma 28). La synthèse de ce dernier n'a jamais été rapportée par la littérature.

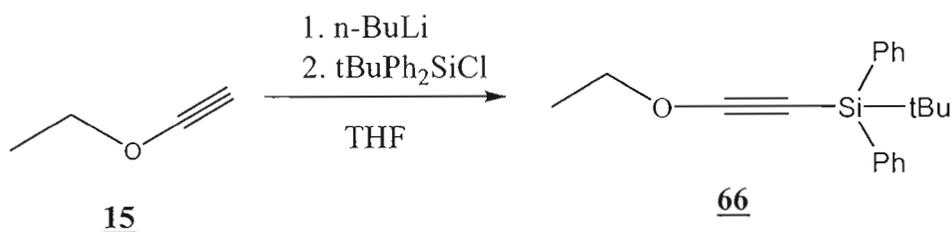


Schéma 28

On a testé différentes conditions expérimentales et les résultats figurent dans le **Tableau 5** ci-dessous :

**Tableau 5.** Synthèse de l'éther d'ynol **66**

Essai	Concentration de l'éther d'ynol <b>15</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq tBuPh <sub>2</sub> SiCl	Éq HMPA	%Rdt <b>66</b>
1	1,5	1	1	0	0
2	4	4	1	0	30
3	1	1,1	1,16	1,08	90

Dans l'essai #1, nous avons utilisé 1,5 M de **15** et 1 éq de tBuPh<sub>2</sub>SiCl. On a agité à la température ambiante pendant 24h. Après 24h, la CCM n'a pas montré la formation de nouvelles taches et le spectre IR du brut n'a pas montré la bande d'élongation du lien triple désiré. Dans l'essai #2, on a changé le rapport molaire. On a augmenté la quantité d'éthoxyéthyne à 4 M pour 1 éq de tBuPh<sub>2</sub>SiCl. Le spectre IR du brut après 24h de réaction a montré une bande d'élongation intense à 2172 cm<sup>-1</sup> correspondant au lien triple. La CCM a montré qu'il restait du tBuPh<sub>2</sub>SiCl non réagi. Le produit fut purifié par chromatographie éclair. Le rendement de la réaction fut de 30%. Nous avons aussi été très content d'observer que le produit n'est pas volatil. Dans l'essai #3, on a utilisé les conditions de Kita<sup>(32)</sup> qui prépare des éthers d'ynol silylés en utilisant HMPA comme additif. Nous avons utilisé 1M d'éthoxyéthyne, 1,16 éq de tBuPh<sub>2</sub>SiCl et cette fois, 1,08 éq de HMPA. Le rendement de la réaction avec HMPA est de 90%. L'utilisation de HMPA a augmenté le rendement de façon avantageuse. Le HMPA tient son importance du fait qu'il retient le cation Li<sup>+</sup>, Ce qui exalte la nucléophilie de l'anion et facilite la substitution nucléophile.

#### 2.4.5 Synthèse du t-butyldiméthylsilyléthoxyéthyne **67**

Le t-butyldiméthylsilyléthoxyéthyne a été synthétisé selon les conditions de Kita<sup>(32)</sup> (**Schéma 29**), qui ont si bien fonctionné pour la préparation de **66**.

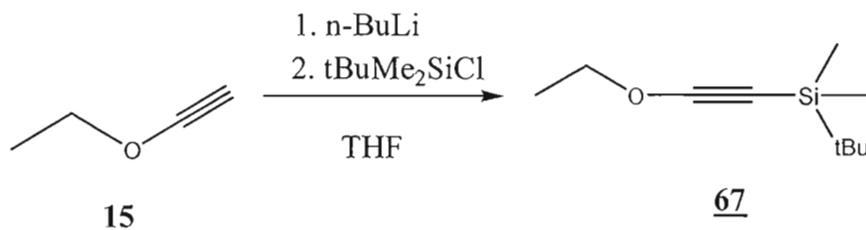


Schéma 29

Nous avons utilisé 1M de l'éther d'ynol **15**, 1 éq de tBuPh<sub>2</sub>SiCl et 1,08 éq de HMPA pour faciliter l'attaque. La réaction a duré 24h à la température ambiante. Elle est complète. Le produit a été purifié par chromatographie éclair. Le rendement de la réaction est de 85% et le produit obtenu n'est pas volatil.

Parmi les éthers d'ynol synthétisés, nous avons remarqué que quelques uns sont stables comme les éthers d'ynol silylés (ces derniers se dégradent en quelques semaines). Cependant, les éthers d'ynol menthylés se dégradent en quelques journées seulement. Il est important de noter que tous les éthers d'ynol sont sensibles au milieu acide tel que discuté au paragraphe 2.3.2. Il est important de les garder en présence de desséchant (drierite) dans le frigo.

## Chapitre III

### Addition intermoléculaire de radicaux électrophiles sur des éthers d'ynol encombrés

Ayant en main les éthers d'ynol 27, 43, 61, 62, 66 et 67, nous étions maintenant prêt à effectuer l'étude de l'addition radicalaire sur ces composés. Comme source de radical, nous avons choisi l'iodoacétate d'éthyle. Ce composé libérera un radical pauvre en électrons, qui devrait s'additionner à nos éthers d'ynol riches en électrons. Nous avons opté pour l'iodoacétate d'éthyle car ce composé est disponible commercialement et peu dispendieux. De plus, les travaux antérieurs de notre laboratoire <sup>(21)</sup> démontrent que le radical libéré par ce produit s'additionne efficacement à des éthers d'ynol peu encombrés.

#### 3.1 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur l'adamantoxyéthine 27

Les résultats d'additions radicalaires intermoléculaires impliquant les éthers d'ynol effectuées au laboratoire Daoust ont montré que le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est le meilleur solvant <sup>(21)</sup>. Nous avons donc débuté notre étude par la réaction d'addition de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  68 sur l'adamantoxyéthine 27 dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Schéma 30).

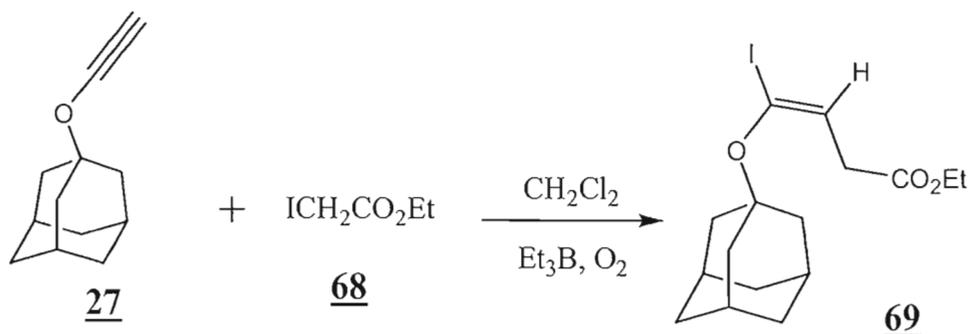


Schéma 30

Nous avons utilisé, comme initiateur radicalaire doux, une solution de  $\text{Et}_3\text{B}$ /hexane 1 M. Le  $\text{Et}_3\text{B}$ , en présence de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  **68** va entraîner la formation de radicaux acétates d'éthyle (radicaux électrophiles) selon le mécanisme expliqué au paragraphe 1.5.3. Les radicaux acétates d'éthyle formés viennent s'additionner sur l'adamantoxyéthyne **27** pour conduire à l'iodoéther d'ynol **69** selon le **Schéma 30**. Différentes conditions expérimentales ont été testées pour cette réaction d'addition et les résultats figurent dans le **Tableau 6** ci-dessous :

**Tableau 6.** Addition radicalaire de **68** sur **27**

Essai	Éther d'ynol <b>27</b> (M)	Éq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	Éq $\text{Et}_3\text{B}$ <sup>(2)</sup>	T °C	Temps de réaction	%Rdt <b>69</b>
1	0,1	0,5	1	23 °C	45min	0
2	0,1	1	1	0 °C	1h 40min	0
3	0,1	0	3,6	23 °C	3h	----
4	0,3	0,5	1	23 °C	45min	0

(1)= 0,25 éq à toutes les 20min

(2)= 0,3 éq à toutes les 15min.

La réaction d'addition est suivie par CCM. Les deux produits de départ sont révélés à  $\text{I}_2$ . L'iodoacétate d'éthyle **68** n'est pas ajouté d'un seul coup. Nous avons voulu éviter qu'il y ait une trop grande concentration de  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (radical acétate d'éthyle) dans le milieu qui aurait pu conduire à la formation de  $(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})_2$ . Nous l'avons donc ajouté à raison de 0,25 éq / 15min. L'initiateur radicalaire  $\text{Et}_3\text{B}$  a été ajouté de la façon suivante : 0,3 éq / 15min. Cela semble beaucoup, mais l'addition de 0,1 éq / 15min est insuffisante, car dans ce cas, on récupère les produits de départ inchangés.

Pour débiter (**Tableau 6**, essai #1), nous avons utilisé 0,1 M d'éther d'ynol **27** et 0,5 éq de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (en défaut). La réaction a été faite à la température ambiante (T= 23 °C). Une CCM après 45min de réaction à la température ambiante a montré une

consommation totale de l'éther d'ynol. Des traces de **68** ont été détectées ainsi que l'apparition d'une nouvelle tache qui absorbe à l'UV sur la CCM. On peut donc conclure que la réaction est rapide à la température ambiante (complète en 40min). Cette réaction a été répétée 2 fois. On a obtenu le même résultat dans les deux cas. Pour comprendre ce qui s'est passé dans notre milieu réactionnel, nous avons isolé ce nouveau composé à l'aide de la chromatographie éclair et nous avons procédé à l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et du spectre IR. Les analyses RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR ont montré qu'il ne s'agissait pas de l'éther d'énol désiré **69**. L'analyse des spectres nous a permis de conclure que la réaction d'addition de **68** sur l'adamantoxyéthyne **27** n'a pas conduit à la formation de l'éther d'énol désiré **69**. Mais alors, qu'avons-nous isolé?

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit isolé n'a pas montré la présence d'un lien C=O vers les 200 ppm, ni la présence du lien double C=C vers les 120 ppm. De même, le spectre IR n'a pas montré la présence d'une fonction carbonyle vers 1700-1730  $\text{cm}^{-1}$  ni la présence d'un lien alcénique vers 1620-1650  $\text{cm}^{-1}$ . Nous avons donc confirmé qu'il n'y a ni la fonction ester ni la fonction éther d'énol dans la molécule isolée. Ceci a été confirmé par le test « lavage par des solutions acides ». En effet, le lavage de ce produit inconnu par des solutions acides HCl 10% et HCl 30% n'a pas montré son hydrolyse (aucun changement de Rf avant et après les lavages). Le produit est insensible aux milieux acides. Un éther d'énol n'aurait pas résisté à ces conditions et aurait transformé sa fonction éther d'énol en composé carbonylé.

On a conclu qu'à la température ambiante, il y a une réaction indésirable qui se déroule. Cette dernière entraîne la formation d'un composé inconnu (pas encore identifiée). Étant donné que cette réaction secondaire semble plus rapide à la température ambiante que celle de l'addition intermoléculaire, nous avons décidé de répéter la réaction mais cette fois-ci à 0 °C (essai #2). On souhaite ainsi que ceci ralentira la réaction secondaire et donne plus le temps à la réaction d'addition désirée de se faire.

Dans l'essai #2, nous avons utilisé la même concentration de 27. Le nombre d'éq de 68 est ajouté au fur et à mesure de sa consommation dans le milieu. Au total, 1 éq de 68 est ajouté. La réaction est faite cette fois à 0 °C. La réaction a duré 1h 40min. La CCM du brut a montré une consommation totale de 27, des traces de 68 et l'apparition de la même tache observé lors de l'essai #1 et l'absence d'autres nouvelles taches. La réaction à 0 °C a donc mené au même résultat qu'à la température ambiante (obtention du même produit). L'analyse des spectres RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et IR de la tache isolé ont montré qu'il s'agit de la même molécule que lors de l'essai #1. La réaction à 0 °C n'a pas donc permis d'isoler l'éther d'énol désiré 69. Après l'échec de ces deux essais, nous avons commencé à nous poser la question suivante : est-il possible que le Et<sub>3</sub>B attaque l'éther d'ynol (voilà pourquoi on observerait sa disparition) avant même l'addition du radical acétate d'éthyle?

Pour répondre à la dernière question, nous avons fait l'essai #3. Dans le troisième essai, nous avons utilisé 0,1 M de 27, 0 éq de 68 et 3,6 éq de Et<sub>3</sub>B (à raison de 0,3 éq / 15min). La réaction est faite à la température ambiante. Le suivi de la réaction par CCM a montré que c'est seulement après 3h à la température ambiante que l'initiateur radicalaire commence à réagir avec l'éther d'ynol. En effet, après 3h de réaction l'éther d'ynol commence à se décomposer et plusieurs taches commencent à apparaître sur la CCM. Ceci nous indique qu'en 45min de réaction à la température ambiante (essai #1), le Et<sub>3</sub>B ne peut pas attaquer l'éther d'ynol présent dans le milieu.

Après ces premiers échecs des trois premiers essais, nous avons décidé d'augmenter la concentration de l'éther d'ynol dans le milieu (de 0,1 M à 0,3 M) (essai #4). On souhaite que ceci augmentera la chance du radical acétate d'éthyle de rencontrer les molécules d'éthers d'ynol pour effectuer l'addition. Malheureusement, on a obtenu le même résultat que les trois premiers essais. Le fait d'augmenter la concentration du substrat n'a pas montré de changement (la même résultat non désirée fut observée).

Nous avons analysé en profondeur les spectres de cette dernière molécules non désirée afin d'élucider sa structure et comprendre son origine. L'analyse de son spectre RMN  $^{13}\text{C}$  n'a pas apporté d'informations utiles. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'impureté n'a pas montré la présence de fonction reconnaissables (e.g fonction carbonyle, fonction ester, lien double  $\text{C}=\text{C}$ , lien triple  $\text{C}\equiv\text{C}$ ). Ce dernier n'a montré que la présence du groupe adamantyle. De plus le spectre IR n'a pas montré la présence d'un lien double ou un double (conjugué ou non). Son spectre IR a montré la présence de liens C-H aliphatiques, confirmant ainsi la présence du groupe adamantyle.

La réaction d'addition intermoléculaire de **68** sur l'adamantoxyéthine **27** n'a pas fonctionné. Rappelons que les résultats de notre laboratoire ont montré que la réaction d'addition de **68** sur le menthoxypropyne **17** ( $\text{R}_1 = \text{Menthyl}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ) a fonctionné (voir **Schéma 7**) avec des rendements de 75%. Dans ce cas, le radical acétate d'éthyle s'additionne sur le carbone  $\beta$  de l'éther d'ynol **17**. Dans le cas du composé **27**, il semble que la présence du groupement adamantyle, très encombré, empêche toute attaque du radical  $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur la triple liaison. Il est possible aussi que l'addition du radical  $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur le carbone  $\beta$  de **27** fonctionne mais que le radical vinyle formé (**Schéma 8**, molécule **24**) est tellement encombré qu'il ne peut pas continuer la chaîne de réaction en arrachant l'iode. Ceci pourrait aussi expliquer l'absence du produit désiré **69**.

En bref, la réaction de formation de l'iodoéther d'énol **69** à partir de la réaction d'addition de **68** sur l'adamantoxyéthine **27** n'a pas fonctionné ni à la température ambiante, ni à  $0^\circ\text{C}$ . Cette réaction d'addition était empêchée probablement par la présence du groupe adamantyle. Cette réaction a plutôt mené à la formation d'un produit non désiré dont la structure reste à élucider.

### 3.2 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le 2-secbutylmenthoxyéthyne 43

Nous avons ensuite étudié l'addition radicalaire de 68 sur le 2-secbutylmenthoxyéthyne 43 (Schéma 31). Il est important de noter que l'éther d'ynol 43 que l'on a préparé comporte un mélange de deux diastéréoisomères (Figure 4). Rappelons qu'il nous a été impossible de les séparer.

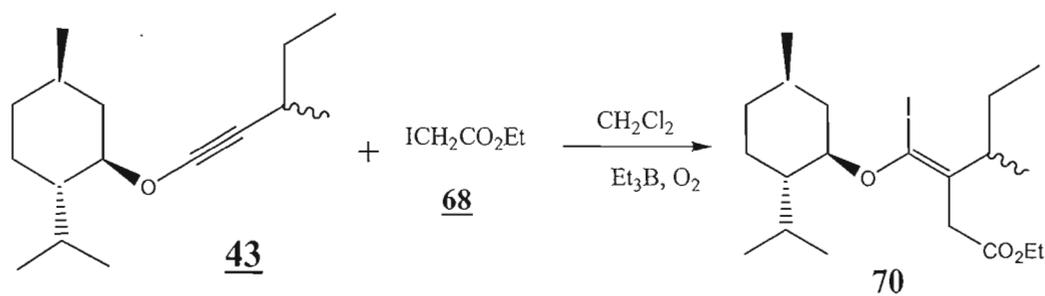


Schéma 31

En principe, l'addition de 68 sur l'éther d'ynol 43 va entraîner la formation de l'iodoéther d'énol 70. Différentes conditions expérimentales ont été testées. Les résultats figurent dans le **Tableau 7** ci-dessous :

**Tableau 7.** Addition radicalaire de 68 sur 43 dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Essai	Éther d'ynol <u>43</u> (M)	Éq <u>68</u>	T °C	Éq Et <sub>3</sub> B <sup>(1)</sup>	Temps de réaction	%Rdt <u>70</u>
1	0,1	1,2	23 °C	1,5	1h 10min	0%
2	0,1	1,2	23 °C	3	1h	0%
3	0,3	1,2	23 °C	3	1h 20min	0%
4	0,3	1,2	0 °C	3	2h 30min	0%

(1) = Et<sub>3</sub>B est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

Comme point de départ, nous avons utilisé une concentration 0,1 M de **43** (éther d'ynol en défaut) et 1,2 éq de **68** (essai #1). Ce dernier est ajouté de la façon suivante : 0,4 éq / 20min. La Et<sub>3</sub>B est ajoutée à raison de 0,3 éq / 15min. La réaction est faite à la température ambiante et le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est utilisé comme solvant. La réaction a duré 1h 10min à la température ambiante. La CCM du brut réactionnel a montré une consommation totale de l'éther d'ynol. On observe aussi du **68** non réagi et l'apparition de 3 nouvelles taches. Les nouvelles taches ont été isolées par chromatographie éclair. L'analyse des produits isolés (par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par IR) a montré qu'il ne s'agit pas de l'iodoéther d'énol désiré **70**. La réaction d'addition intermoléculaire n'a pas donc fonctionnée. La quantité de Et<sub>3</sub>B utilisée (au total 1,5 éq) n'est peut être pas suffisante pour initier la formation de radicaux dans le milieu pour faire fonctionner la réaction d'addition. Dans le deuxième essai, nous avons répété la réaction selon les conditions réactionnelles de l'essai #1 mais on a augmenté la quantité de Et<sub>3</sub>B à 3 éq (0,5 éq/ 15min sont ajoutés) (essai #2). La réaction a duré 1h à la température ambiante (réaction plus rapide). La CCM du brut a montré la présence des mêmes produits secondaires que ceux observés lors de l'essai #1. Encore une fois, il y absence de l'éther d'énol désiré **70**. Dans l'essai #3, nous avons décidé d'augmenter la concentration de l'éther d'ynol (de 0,1 M à 0,3 M) afin d'augmenter la chance du radical acétate d'éthyle de rencontrer plus de molécules d'éthers d'ynol pour favoriser l'addition intermoléculaire. Malheureusement, on a obtenu le même résultat que les deux premiers essais. Dans l'essai #4, nous avons effectué la réaction à 0 °C afin de minimiser le nombre de produits secondaires et favoriser la formation du produit désiré. La réaction a duré 2h 30min. Il y a moins de produits secondaires (2 nouvelles taches outre le **68** non-réagi). Malheureusement, encore une fois, nous avons observé la présence de produits secondaires et l'absence de l'iodoéther d'énol **70**. La réaction d'addition désirée n'a donc pas fonctionnée.

Parmi les produits secondaires isolés, il y a en un qui est majoritaire (ayant une tache intense sur la CCM). L'analyse de ce produit secondaire (avec 25-35% de rendement) isolé par RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C a montré qu'il s'agit du mélange de diastéréoisomères de l'iodoéther d'énol **71** ci-dessous :

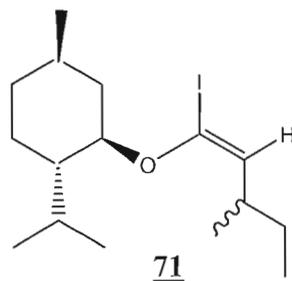


Figure 5. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de **68** sur **43**

Cependant, suite à l'analyse des spectres, nous n'étions pas certain de la structure du produit non désiré **71**. Afin de confirmer la structure de ce dernier, nous avons décidé de préparer **71** à l'aide d'une autre méthode. Nous avons choisi la méthode de Yu, Jin <sup>(19)</sup>. Nous allons ainsi être en mesure de comparer les spectres de ce produit préparé avec les spectres du produit secondaire obtenu lors de l'addition de **68** sur **43**. Yu et Jin ont synthétisé différents iodoéthers d'énol suite à une addition de HI (généralisé *in situ*) sur l'éther d'ynol. L'acide HI est généralisé *in situ* suite à une réaction entre Me<sub>3</sub>SiI et le MeOH (Schéma 32).

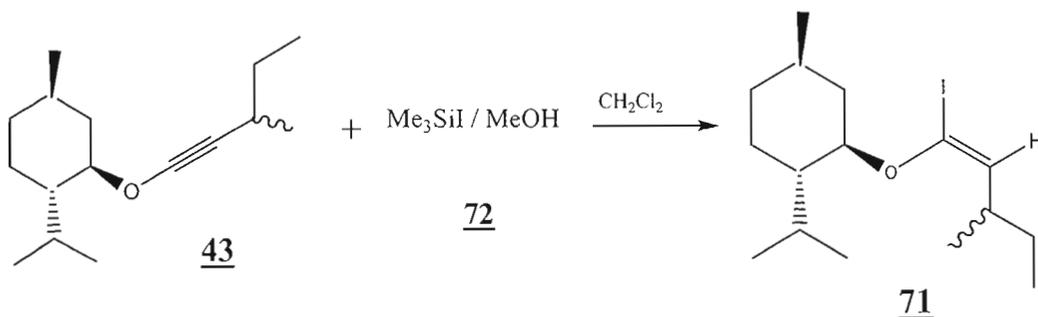
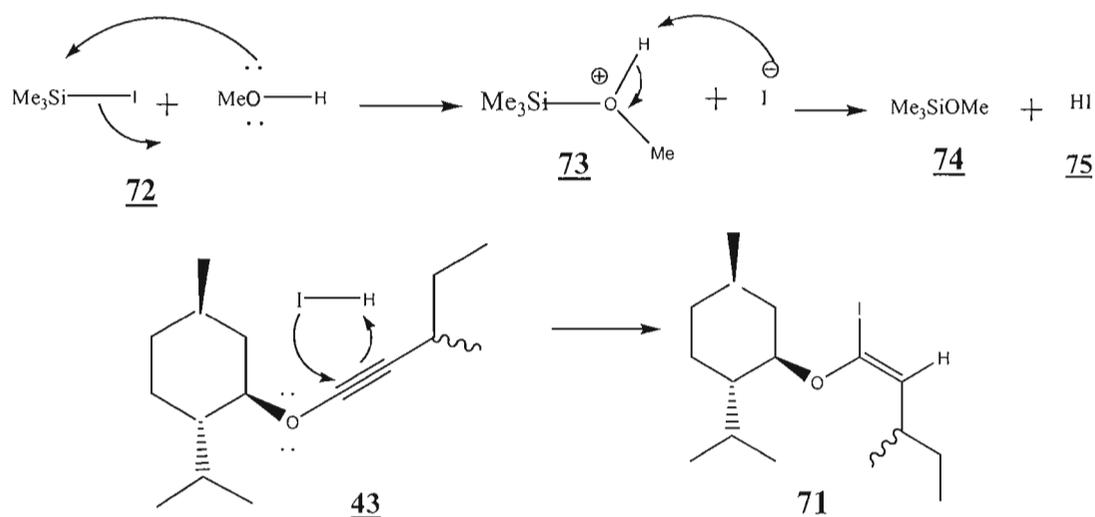


Schéma 32

L'oxygène du méthanol, par son doublet électronique libre, va aller s'additionner sur l'atome de silicium du composé Me<sub>3</sub>SiI **72** (Schéma 33). Cette transformation entraîne la formation de l'intermédiaire cationique **73** et l'expulsion de l'iodure. L'iodure expulsé va aller arracher le proton acide de l'intermédiaire **73** pour former *in situ* l'acide HI et le composé **74**. L'acide HI formé va aller s'additionner sur le lien triple de l'éther d'ynol **43**. Le déplacement des électrons libres de l'oxygène de **43** va entraîner le déplacement des électrons de la triple liaison. Ceci va faciliter

l'arrachement du proton acide de HI par le carbone  $\beta$  de l'éther d'ynol et l'addition de l'iodure sur le carbone  $\alpha$  de l'éther d'ynol. Cette transformation entraîne la formation de l'iodoéther d'énol **71**. Il a été démontré que l'addition des halogénoacides sur les alcynes est un processus concerté <sup>(33)</sup>. Étant donné que les éthers d'ynols ressemblent aux alcynes, nous émettons l'hypothèse que l'addition de HI sur les éthers d'ynol suit le même mécanisme concerté.



Cette réaction a été effectuée 2 fois. Les résultats expérimentaux figurent dans le **Tableau 8** ci-dessous :

**Tableau 8.** Synthèse de l'iodoéther d'énol **71** à partir de **43** et de Me<sub>3</sub>SiI et MeOH

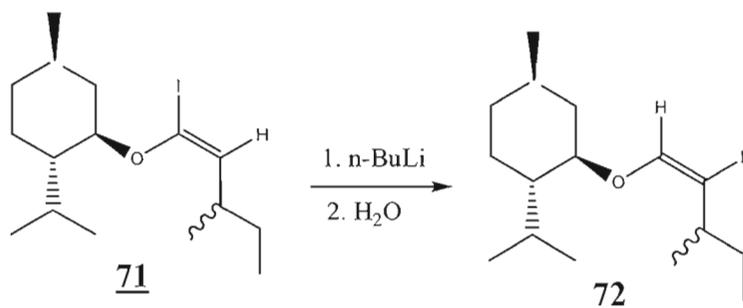
Essai	Éq Éther d'ynol <b>43</b> <sup>(1)</sup>	Éq Me <sub>3</sub> SiI	Éq MeOH	%Rdt <b>71</b>
1	1	0,9	0,9	n.d
2	0,9	1	1	45

(1)= l'éther d'ynol **43** fut utilisé à une concentration de 0,4 M.

Pour débiter (essai #1), nous avons utilisé l'éther d'ynol **43** à une concentration de 0,4 M (en excès), 0,9 éq de Me<sub>3</sub>SiI et 0,9 éq de MeOH (les mêmes conditions que

celles utilisées par Yu et Jin). Le MeOH et le Me<sub>3</sub>SiI (génération de l'acide *in situ*) sont ajoutés goutte à goutte à -78 °C à la solution d'éther d'ynol dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour générer l'acide *in situ*. Après 10min à -78 °C, la solution est amenée à la température ambiante pour permettre à l'acide HI de s'additionner sur la triple liaison. Après 2h de réaction à la température ambiante, la CCM n'a pas montré la présence de **71**. La réaction n'a pas fonctionné. Nous avons « accusé » le MeOH d'être la cause de cet échec. En effet, après analyse de nos manipulations, nous avons pensé que le MeOH utilisé était peut être mouillé!! Dans l'essai #2, le MeOH a été fraîchement distillé sur Na. En plus, nous avons décidé de changer le rapport stoechiométrique. Pourquoi? En utilisant l'éther d'ynol en excès (essai #1), nous ne pouvons pas déterminer la complétion de la réaction par la consommation complète de l'éther d'ynol (les autres réactifs sont volatils, donc difficile de voir s'ils sont absents du mélange réactionnel par CCM). En utilisant l'éther d'ynol en défaut, sa disparition va nous permettre de confirmer que la réaction est complète. Après 2h de réaction, la CCM a montré une consommation totale de l'éther d'ynol et la formation de deux nouvelles taches. Après purification du brut par chromatographie éclair, on a isolé l'iodoéther d'énol **71** avec un rendement de 45%. La comparaison du spectre RMN <sup>1</sup>H de ce composé avec celui obtenu lors de l'addition de **68** sur **43** a montré qu'il s'agit bien du même composé.

Afin d'être vraiment certain de la structure de ce produit, nous avons effectué la réduction de **71** par le n-BuLi (Schéma 34)



**Schéma 34**

La réaction de **71** avec 1,2 éq de n-BuLi, conduit effectivement au composé **72**. La réaction est très propre. La CCM du brut a montré une seule tache correspondant au composé **72**. La réaction dure 40min et le rendement de la réaction est de 80%. La RMN  $^1\text{H}$  a confirmé la structure du composé **72** (constante de couplage des protons alcéniques= 5,5 Hz, donc alcène *cis*). Les 2 étapes de cette réduction sont illustrées au **Schéma 35**. L'iodoéther d'énol **71**, traité par n-BuLi à basse température, effectue un échange I-Li et conduit à la formation de l'organolithien **71a**. Ce dernier, en présence d'eau, va arracher un proton acide pour former le produit réduit **72**.

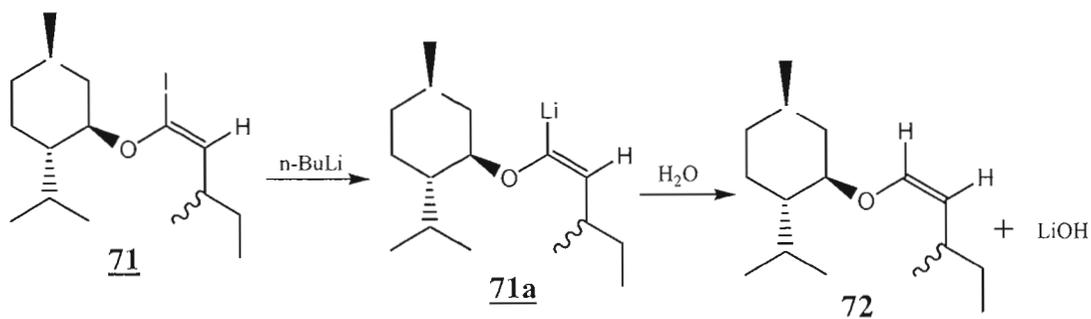


Schéma 35

Maintenant que nous sommes certains de la structure de **71**, comment peut-on expliquer la formation de ce produit? Nous croyons que la formation de ce produit **71** est dû à la présence de HI dans le milieu réactionnel lors de l'addition de **68** sur **43**. Mais comment HI est-il formé dans le milieu? Ce HI serait formé dans le milieu par la réaction de l'iodure avec une source d'hydrogène quelconque (solvant, initiateur, substrat de départ,...). Ainsi, l'éther d'ynol **43** attaquerait le HI formé in situ pour conduire au produit **71**. Le **Schéma 33** nous a déjà illustré le mécanisme d'addition de HI sur l'éther d'ynol **43**. Notons que nous n'avons pas observé la présence du composé **73** ni de son produit d'hydrolyse, **74** (voir **Schéma 36** ci-dessous). On peut expliquer ce résultat par le fait que le composé **71** est moins nucléophile que l'éther d'ynol **43** (à cause de la présence de l'atome d'iode). Ceci pourrait rendre difficile l'addition d'une deuxième molécule de HI sur **71**. De plus, la formation de **73** pourrait

aussi être défavorisée pour des raisons d'encombrement stériques (l'alcène **71** est un peu plus encombré que l'alcyne **43**).

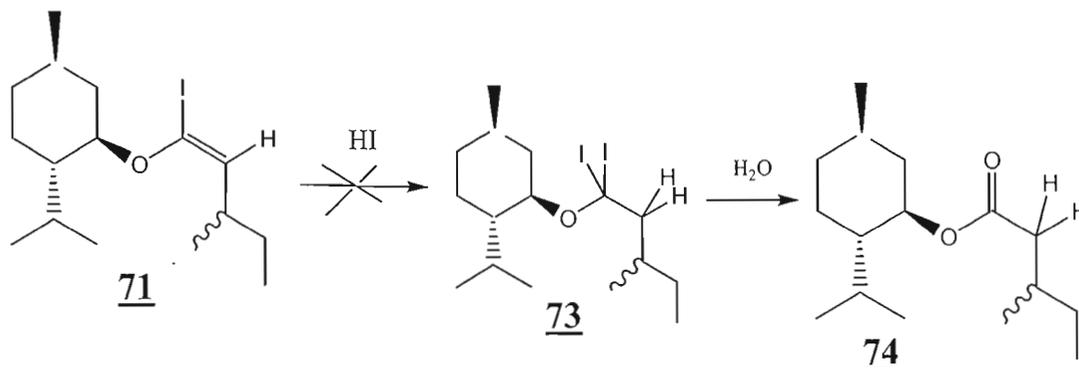


Schéma 36

D'après les résultats du **Tableau 7**, l'addition de **68** sur **43** dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (bon donneur de protons) n'a permis que d'isoler le produit indésirable **71**. À la lumière des résultats obtenus, nous croyons que le solvant peut être le responsable principal de la formation du HI dans le milieu (*hypothèse 1*). En se basant sur cette hypothèse, nous avons décidé d'étudier la réaction d'addition dans un solvant « mauvais donneur d'hydrogènes » comme le benzène.

**Tableau 9.** Optimisation de la réaction de formation de **70**

Essai	Éther d'ynol <b>43</b> (M)	Éq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	Éq Et <sub>3</sub> B <sup>(2)</sup>	T °C	Temps de réaction	%Rdt <b>71</b>	%Rdt <b>70</b>
Solvant : <b>Benzène</b>							
1	0,4	1,2	3	23 °C	1h 20min	16	23
2	0,4	1,2	3	0 °C	3h	12	42
3	0,4	1,2	4	0 °C	2h 30min	12	42
4	0,4	1,2	4	-78 °C	7h et +	n.d	12

Solvant : $\text{CDCl}_3$							
5	0,4	1,2	4	0 °C	2h 45min	10	47
6	0,4	1,2	4 <sup>(3)</sup>	0 °C	2h 40min	0	49
7 <sup>(4)</sup>	0,4	1,2	4	0 °C	2h 40min	25	0
8 <sup>(5)</sup>	0,4	1,2	4	0 °C	----	n.d	----
9 <sup>(6)</sup>	0,4	1,2	4	0 °C	----	n.d	----
10 <sup>(7)</sup>	0,4	1,2	4	0 °C	----	n.d	----

(1) = **68** est ajouté à raison de 0,25 éq / 20min.

(2) =  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

(3) =  $\text{Et}_3\text{B}$  sans hexane.

(4) = solvant de réaction est  $\text{CHCl}_3$ .

(5) = 0,25 éq de  $(i\text{Pr})_2\text{NH}$  est ajouté.

(6) = 0,5 éq de  $(i\text{Pr})_2\text{NH}$  est ajouté.

(7) = 0,5 éq de  $\text{Et}_3\text{N}$  est ajouté.

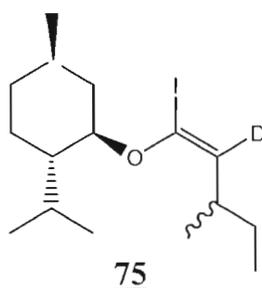
Dans le premier essai, nous avons utilisé l'éther d'ynol **43** à une concentration de 0,4 M (milieu concentré pour favoriser l'addition intermoléculaire) dans le benzène et 1,2 éq de **68**. La réaction est faite à la température ambiante. 3 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  ont été ajoutés au cours de la réaction à raison de 0,3 éq / 15min. La réaction a duré 1h 20min. La CCM du brut a montré la présence de **68** non réagi et 3 nouvelles taches. La réaction n'est pas propre à la température ambiante. La purification du brut réactionnel par chromatographie éclair nous a permis de séparer 2 produits dont un correspond à l'iodoéther d'énol désiré **70** et l'autre correspond au produit secondaire **71**. Le rendement de **70** est de 23% alors que celui de **71** est de 16%. L'iodoéther d'énol **70** est caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et par IR. Le composé **70** est instable. Il se dégrade en une nuit. Il est donc préférable de faire la réaction et de purifier la même journée. Notons que la stéréochimie de **70** sera discutée plus tard

(voir paragraphe 3.4). Le fait de changer le solvant du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (donneur d'hydrogènes) au benzène (mauvais donneur d'hydrogènes) a entraîné la diminution de **71** (rendement a passé de 30% à 14%) et l'apparition de **70**. Ce résultat préliminaire semble confirmer l'hypothèse que le solvant de réaction est la source de formation du produit non-désiré **71**. Le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est donneur de protons étant donné que la liaison C-H est affaiblie à cause de la présence des atomes de chlore qui tirent les électrons de la liaison C-H.

Dans l'essai #2, nous avons effectué la réaction d'addition à  $0^\circ\text{C}$ . L'objectif est ici de minimiser les réactions secondaires (apport de moins d'énergie) qui pourraient être favorisées à la température ambiante. Nous avons utilisé le même rapport stoechiométrique que l'essai #1. La réaction a duré 3h à  $0^\circ\text{C}$  dans le benzène. La réaction est plus propre à  $0^\circ\text{C}$  (moins de taches sur la CCM). Ceci a augmenté le rendement de **70** à 42% (rdt calculé par standard interne, voir la méthode plus détaillée dans le **Chapitre 8**) et a diminué le rendement de **71** à 12%. Dans l'essai #3, nous avons augmenté le nombre d'éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  à 4 éq pour tester si c'est avantageux au niveau du « rendement » et « du temps de réaction ». La réaction est effectuée à  $0^\circ\text{C}$  dans le benzène. Les résultats expérimentaux ont montré qu'avec 4 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  la réaction a duré 2h 30min au lieu de 3h mais le rendement n'a pas changé. Donc, l'augmentation du nombre d'éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  n'augmente pas le rendement de la réaction mais diminue le temps de réaction de 30min. Cependant, on a remarqué qu'avec 4 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  et plus (résultats non présentés dans le **Tableau 9**) il se forme un sel de bore indésirable dans le milieu.

En se basant sur le fait qu'à de basses températures on semble minimiser les produits secondaires et on semble augmenter le rendement de l'éther d'énol désiré, nous avons décidé de faire la réaction à  $-78^\circ\text{C}$  (essai #4). Nous avons utilisé le même rapport stoechiométrique que l'essai #3. Malheureusement, on a remarqué que la réaction est très lente à  $-78^\circ\text{C}$ . Après 7h de réaction, il est resté beaucoup d'éther d'ynol de départ. La réaction à  $-78^\circ\text{C}$  a permis d'isoler seulement 12% d'iodoéther d'énol **70**.

Dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles afin d'augmenter le rendement de la réaction et d'apporter le plus d'informations sur la source de formation du produit secondaire, nous avons décidé de faire la réaction dans le  $\text{CDCl}_3$  comme solvant de réaction (essai #5). Dans ce cas, si le solvant est bel et bien impliqué dans la réaction « parasite », on devrait observer la formation de **75** (possédant un D plutôt qu'un H sur le carbone  $\beta$  de l'éther d'énol) et non la formation de **71** (**Figure 6**). La réaction est effectuée à  $0^\circ\text{C}$ . Nous avons utilisé le même rapport stoechiométrique que l'essai #2. L'analyse du brut a montré que la réaction a fonctionné dans  $\text{CDCl}_3$ . Le rendement du produit désiré est de 47% alors que celui de **71** est de 10% (oui, **71**, et non le produit **75**). Le rendement en produit désiré a augmenté de 5% comparé à celui obtenu dans le benzène. Le  $\text{CDCl}_3$  a montré qu'il est un mauvais donneur de deutérium pour notre réaction malgré la présence de 3 atomes de chlores qui affaiblissent la liaison C-D dans  $\text{CDCl}_3$ . (absence de **75**, **figure 6**). Ceci semble contradictoire avec les résultats obtenus dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**Figure 6. Iodoéther d'énol deutéré**

On a remarqué qu'avec le  $\text{CDCl}_3$  il y a formation encore du produit secondaire (**71**) en faible quantité. Ceci nous a poussé à penser que l'hexane provenant de la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est une autre source potentielle de formation du produit non désiré (**hypothèse 2**) étant donné que le  $\text{CDCl}_3$  est dépourvu d'hydrogènes.

Dans l'essai #6, nous avons utilisé comme initiateur radicalaire une solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  sans hexane pour vérifier l'hypothèse 2. Le résultat de cet essai a montré qu'il y avait absence du produit secondaire. Ceci a confirmé l'hypothèse que l'hexane provenant de la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est une autre source de formation du produit **71**.

En effet, la liaison C-H des CH<sub>2</sub> de l'hexane (plus faible que la liaison C-H des deux CH<sub>3</sub> de l'hexane) pourrait être une source d'hydrogènes pour la formation de **71**.

Étant donné qu'avec le CDCl<sub>3</sub> on a obtenu le rendement le plus élevé (47%) et étant donné que le CDCl<sub>3</sub> est cher, cancérigène et ressemble à CHCl<sub>3</sub> par ses propriétés physiques et chimiques, nous avons décidé de tester la réaction dans CHCl<sub>3</sub> (essai #7). L'analyse du brut réactionnel a montré l'absence de l'iodoéther d'énol désiré **70** (résultat contradictoire avec celle obtenue avec CDCl<sub>3</sub>) et la présence de beaucoup de produits secondaires (résultat en accord avec celui obtenu dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Ainsi, les deux solvants donneurs de H· (CHCl<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) empêchent efficacement la réaction désirée de se produire (en brisant la chaîne radicalaire) et conduisent donc à de nombreux produits. Nous postulons que le CDCl<sub>3</sub>, pour sa part, conduit à de meilleurs rendements en produit désiré car son lien C-D est plus fort que les liens C-H de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et CHCl<sub>3</sub>. Ainsi, il participe moins bien à des réactions parasites, la chaîne radicalaire est plus efficace, et les rendements en produit désiré sont donc plus élevés.

Il est important de noter que les solvants utilisés ont été distillés sur des desséchants (Na ou P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) et contiennent des agents de conservation qui pourraient être une source de H·. Par exemple, il est connu que de faibles quantités de pentène sont présentes dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Aussi, de l'éthanol est présent dans le CHCl<sub>3</sub>. Dans le cas du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le pentène ayant un lien double interne peut être considéré comme source de H· (formation d'un radical sp<sup>2</sup> stabilisé par résonance). Cependant, la concentration en pentène est très faible (< 50 ppm). Ceci implique que dans notre milieu réactionnel impliquant 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, il n'y a que 0,05 µg de pentène. Nous concluons donc que le pentène a peu de chance d'agir comme source significative de H·. Pour ce qui est de l'éthanol présent dans CHCl<sub>3</sub>, il faut noter que le lien C-H de l'éthanol est plus fort que le lien C-H du CHCl<sub>3</sub>. Il est donc clair que l'éthanol n'est pas une source importante de H· dans nos réactions.

Dans le but aussi d'optimiser le rendement de la réaction d'addition, nous avons pensé à ajouter une base au milieu dont l'objectif est de piéger le HI (s'il existe) qui pourrait se former dans le milieu. Comme point de départ (essai #8), nous avons ajouté 0,25 éq de  $(iPr)_2NH$  (une base secondaire et volatile) au milieu dont le but est de pouvoir piéger le HI afin de former le sel  $(iPr)_2N^+H_2 I^-$  (N.B. l'iodoéther d'énol est stable en milieu basique). Malheureusement on a remarqué qu'il y a absence de l'iodoéther d'énol désiré **70** et présence du produit secondaire. Dans l'essai #9, nous avons augmenté la quantité de base ajoutée au milieu. Nous avons répété la réaction en utilisant 0,5 éq de  $(iPr)_2NH$ . L'analyse de brut réactionnel a montré encore l'absence de l'iodoéther d'énol désiré **70** et présence de **71** (rendement non déterminé). Étant donné qu'avec le  $(iPr)_2NH$  on n'a pas réussi à piéger HI, nous avons décidé d'utiliser une base tertiaire plus forte comme la  $Et_3N$ . Dans l'essai #10, nous avons utilisé 0,5 éq de  $Et_3N$  (base tertiaire et volatile). Malheureusement, l'analyse du brut réactionnel de l'essai #10 a montré le même résultat que celui de l'essai # 8 et 9. D'après les essais #8, 9 et 10, on a remarqué qu'en ajoutant une base au milieu, la réaction d'addition désirée ne fonctionne pas. Ceci nous a poussés à penser que l'acide HI ne se forme peut-être pas dans le milieu. On peut aussi imaginer que la base ajoutée vient coordonner l'orbitale vacante de la  $Et_3B$  pour former une liaison de coordination forte. Cette liaison de coordination empêcherait l'action de la  $Et_3B$  et donc empêcherait la formation des radicaux dans le milieu et expliquerait par suite l'absence du produit désiré.

D'après les essais #8, 9 et 10 du **Tableau 9**, il nous semble que le HI ne se forme pas dans le milieu. Ce résultat contredit le mécanisme de formation de **71** illustré au **Schéma 33**. Ceci nous a poussé à réfléchir à un autre mécanisme expliquant la formation de **71**. Le deuxième mécanisme qu'on a suggéré est le mécanisme radicalaire illustré au **Schéma 37**. La triéthylborane exposé à l'air se décompose pour former des radicaux éthyles. Le radical éthyle **19** va venir briser le lien C-I de  $ICH_2CO_2Et$  pour former le radical acétate d'éthyle **20**. Le radical **20** va ensuite briser le lien C-I (lien le plus faible) d'une autre molécule de  $ICH_2CO_2Et$  pour former un nouveau lien C-C plus fort. Cette réaction entraîne la formation de **76** et la libération de l'iode radicalaire. Le radical iode formé va engendrer une addition radicalaire sur

l'éther d'ynol **43**. Cette addition entraîne le bris du lien triple C≡C et la formation du radical vinylique **77**. Étant donné qu'on travaille en solution diluée, nous pensons que la formation de l'iode moléculaire est défavorisée. L'intermédiaire **77** formé va aller chercher un hydrogène soit au solvant de réaction soit à l'hexane de la solution de Et<sub>3</sub>B pour ainsi délivrer l'iodoéther d'énol **71**.

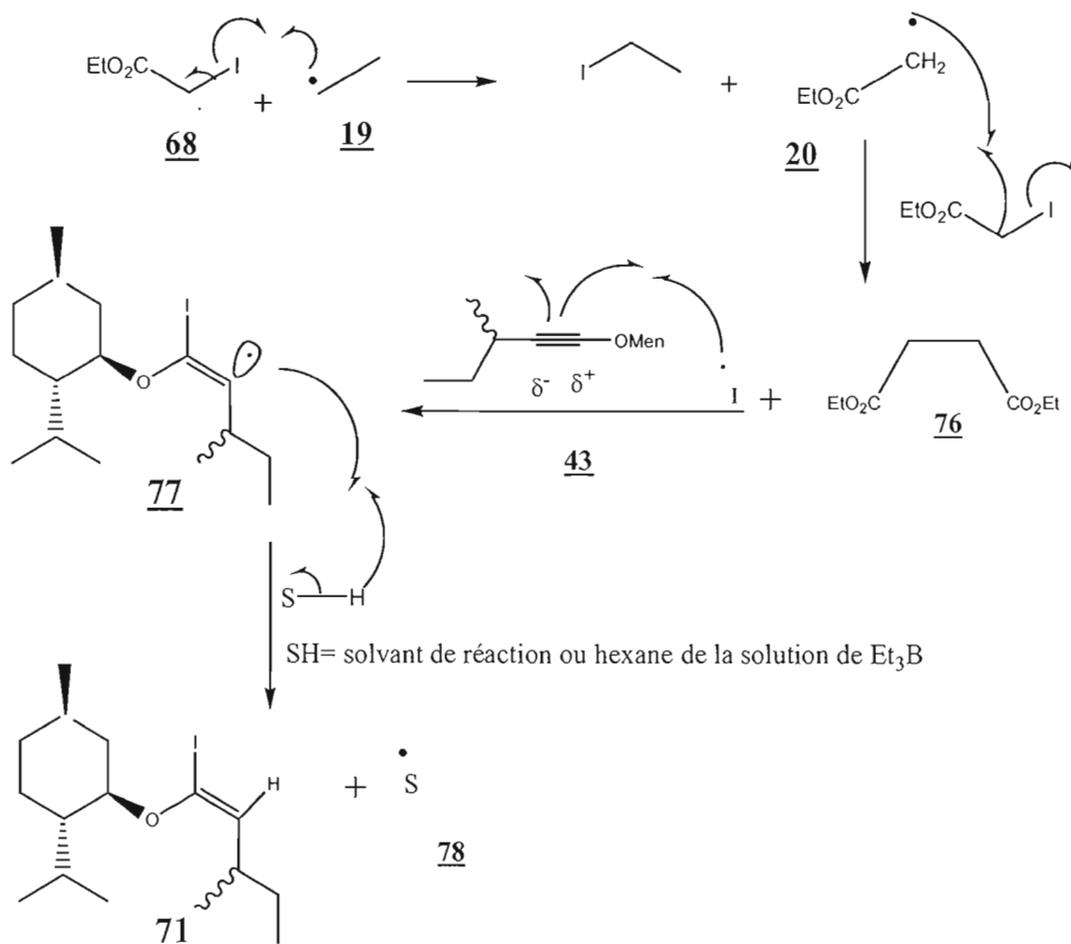


Schéma 37

Ce mécanisme radicalaire pourrait expliquer pourquoi le produit secondaire **71** observé est obtenu avec des rendements plus élevés dans les solvants « bons donneurs de H<sup>•</sup> » comme dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et dans CHCl<sub>3</sub> alors que le benzène, un moins donneur de H<sup>•</sup>, donne des rendements faibles en **71**. Dans les cas du CDCl<sub>3</sub> et du benzène, la source d'hydrogène conduisant à **71** est certainement l'hexane

présent dans la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  (puisque  $\text{CDCl}_3$  et le benzène ne sont pas des sources de H). Comme l'hexane est moins donneur de H que  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{CHCl}_3$ , on observe donc moins de produit secondaire 71 dans le benzène et dans le  $\text{CDCl}_3$ .

En bref, la réaction d'addition de 68 sur l'éther d'ynol 43 fonctionne dans le benzène et le  $\text{CDCl}_3$ . D'après l'investigation de cette réaction, on a remarqué que le solvant de réaction peut être une des sources de formation du produit secondaire 71. De plus, le solvant de la solution de l'initiateur radicalaire (hexane) peut également être une source de formation du produit non désiré.

### 3.3 Addition d'iodoacétate d'éthyle sur le 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne 62

Nous avons ensuite étudié l'addition radicalaire de 68 avec le 2-(triméthylsilyl)menthoxyéthyne 62 (Schéma 38).

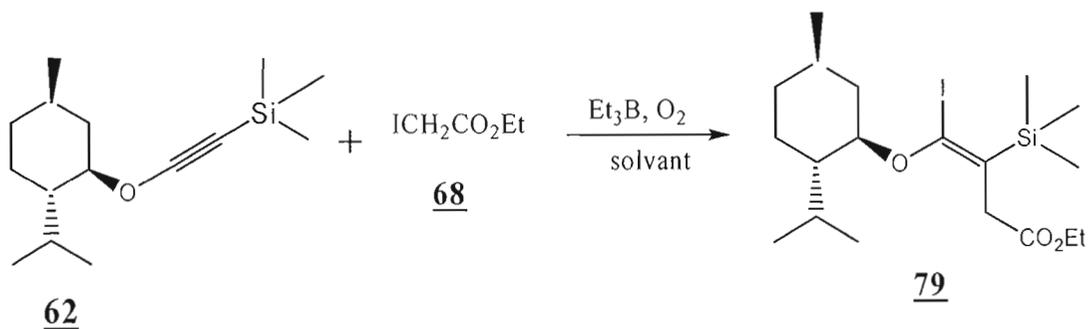


Schéma 38

En principe, l'éther d'ynol 62 va conduire à la formation de l'iodoéther d'énol 79 suite à sa réaction avec 68 en présence de la  $\text{Et}_3\text{B}$ .

**Tableau 10.** Synthèse de l'éther d'énol **79**

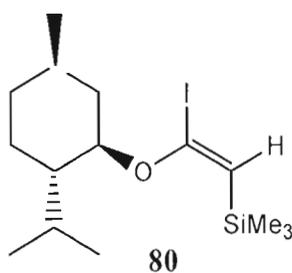
essai	Éther d'ynol <b>62</b> (M)	Eq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	T °C	Eq Et <sub>3</sub> B	Temps de réaction	%Rdt <b>80</b>	%Rdt <b>79</b>
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>							
1	0,4	1,2	23 °C	2,5	4h 30min	30	7
2	0,4	1,2	23 °C	4,2	3h 30min	28	12
<b>Benzène</b>							
3	0,4	1,2	23 °C	4,2	3h 30min	10	30
4	0,4	1,2	0 °C	4,2	8h et +	n.d	8
<b>CDCl<sub>3</sub></b>							
5	0,4	1,2	23 °C	4,2	3h 30min	10	34
6	0,4	1,2	23 °C	4,2 <sup>(2)</sup>	3h 30min	0	38

(1) = **68** est ajouté à raison de 0,25 éq / 20min.

(2) = Et<sub>3</sub>B sans hexane.

Comme point de départ, nous avons utilisé l'éther d'ynol **62** avec une concentration de 0,4 M et 1,2 éq de **68** (Tableau 10, essai #1). Ce dernier est ajouté à raison de 0,4 éq / 20min. Au total, 2,5 éq de Et<sub>3</sub>B sont ajoutés (0,15 éq / 15min) au milieu. La réaction est effectuée à la température ambiante et le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est utilisé comme solvant. La réaction a duré 4h 30min. La CCM du brut réactionnel a montré une consommation totale de l'éther d'ynol **62**. Toutefois, nous avons observé du **68** non réagi et l'apparition de 3 nouvelles taches. Les différents produits ont été isolés par

chromatographie éclair. L'analyse des produits isolés (par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et par IR) a montré la présence de l'iodoéther d'énol désiré **79** ainsi que la présence du produit secondaire **80** (Figure 7). Encore une fois ici (comme au paragraphe 3.2), on peut penser que la formation de **80** est effectuée via l'un ou l'autre des mécanismes que l'on a proposés.



**Figure 7. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de **68** sur **62****

Notons que la stéréochimie de **79** sera discutée dans le paragraphe 3.4. Le composé **79** est instable. Il se dégrade en une nuit. Il est donc préférable de faire la réaction et de purifier la même journée.

Afin d'optimiser le rendement et diminuer le temps de la réaction, nous avons décidé d'augmenter la quantité de l'initiateur radicalaire. Dans l'essai #2, nous avons utilisé 4,2 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  au total (0,35 éq / 15min). La réaction a duré 3h 30min à la température ambiante. Avec 4,2 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$ , la réaction a duré moins d'une heure et le rendement a augmenté jusqu'à 12%. L'augmentation de  $\text{Et}_3\text{B}$  a peut être permis la formation d'un plus grand nombre de radicaux, augmentant ainsi la vitesse de la réaction d'addition.

Nous avons mentionné au paragraphe 3.2 que le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pourrait participer en tant que donneur d'atome d'hydrogène, donc à la formation du produit non-désiré **80**. Nous avons donc décidé d'étudier la réaction dans le benzène comme solvant de réaction. Dans l'essai #3, nous avons utilisé 0,4 M de **62**, 1,2 éq de **68** et 4,2 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$ . La réaction est faite à la température ambiante dans le benzène. Après purification par chromatographie éclair, le rendement de **79** a augmenté jusqu'à 30%

alors que celui de **80** a diminué jusqu'à 10% (comparer essais #2 et 3). Ceci semble confirmer l'hypothèse que le solvant de réaction est la source principale du produit non désiré. Dans l'essai #4, nous avons effectué la réaction à 0 °C. Malheureusement, la réaction est très lente à 0 °C. Après 7h de réaction à 0 °C, il reste beaucoup d'éther d'ynol non réagi. Le rendement de la réaction après purification est faible (8%).

Nous avons déjà mentionné que lors de l'addition de **68** sur **43**, le solvant qui nous permettait d'obtenir les meilleurs rendements en éther d'énol **70** était le  $\text{CDCl}_3$  (**Tableau 9**). Nous avons décidé de tester la réaction de formation de **79** dans le  $\text{CDCl}_3$  (essai #5). La réaction a duré 3h 30min dans le  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante. L'analyse du brut a montré la présence de l'iodoéther d'énol désiré. La purification du brut a permis d'isoler le composé **79** avec un rendement de 34%, soit à peu près le même que celui obtenu dans le benzène (30%). On a remarqué aussi que même avec le  $\text{CDCl}_3$  qui est dépourvu d'hydrogènes, il y a formation du produit secondaire **80** avec un rendement de 10%. Ceci nous a poussé à faire l'essai #6 pour tester si l'hexane de la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est la source secondaire de formation de **80**. Dans l'essai #6, nous avons effectué la réaction dans  $\text{CDCl}_3$  à la température ambiante mais en utilisant du  $\text{Et}_3\text{B}$  pur (sans solvant). Les résultats obtenus ont montré que le rendement de **79** n'a pas changé (même résultat que l'essai #5) mais il y a disparition du composé **80**. Ce résultat confirme que la source d'hydrogène dans l'essai #6 conduisant à **80** est certainement l'hexane présent dans la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  (puisque  $\text{CDCl}_3$  n'est pas une source de H).

En bref, la réaction d'addition de **68** sur l'éther d'ynol **62** a fonctionné avec un rendement de 34%. Cette réaction est lente et les rendements sont un peu moins bons que lors de la formation de **70**. Il semble donc que le groupement  $\text{Me}_3\text{Si}$  empêche plus efficacement l'addition du radical  $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur la triple liaison que le groupement s-Bu.

### 3.4 Problèmes pour re préparer les substrats afin de déterminer la stéréochimie de la réaction d'addition radicalaire intermoléculaire

Pour confirmer la stéréochimie des iodoéthers d'énol **70** et **79**, on devait prendre des spectres NOE à deux dimensions. Suite aux premières synthèses de **70** et **79**, nous avons conservé les produits au congélateur. Quand est venu le temps d'effectuer les spectres NOE, nous nous sommes rendus compte que les produits s'étaient décomposés. Nous avons donc dû refaire la synthèse des composés de départ (et ensuite effectuer l'addition radicalaire). À notre grande surprise, nous avons été incapable de réobtenir de façon pure les éthers d'ynol de départ. En effet, nous avons remarqué que lors de la purification du brut par chromatographie éclair, les éthers d'ynol s'hydrolysent en 45min sur le gel de silice. Notons que lors des préparations précédentes, nous n'avons jamais eu ces difficultés de stabilité sur la silice. Nous avons remarqué, lors de ces « réparations », que les éthers d'ynol sont stables tant qu'ils ne sont pas déposés sur le gel de silice. Une fois sur la silice, ils changent de couleur. Le spectre IR du produit ayant passé sur la silice confirme la présence d'un produit d'hydrolyse. En effet, on observe la présence d'une forte bande d'élongation correspondant à la fonction carbonyle à  $1720\text{ cm}^{-1}$  et par l'absence d'une forte bande d'élongation correspondante à la triple liaison  $\text{C}\equiv\text{C}$  aux alentours de  $2100\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$ .

À première vue, nous avons pensé que notre gel de silice était mouillé (car on utilisait alors la silice du fond de baril). D'ailleurs, l'élution à l'aide d'acétone 100% (dans lequel l'eau est miscible) a permis d'observer l'eau qui se trouve sur la silice. Ce test a confirmé l'hydratation du gel de silice.

Le gel de silice au contact de l'eau forme un milieu acide (acide silicique  $\text{Si}(\text{OH})_4$ )<sup>(34)</sup>. Le milieu acide créé entraîne l'hydrolyse des éthers d'ynol. Pour se débarrasser de l'acidité, on a traité le gel de silice par une base volatile  $\text{Et}_3\text{N}$  (solution hexane-2.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ). L'hexane fut distillé sur Na et la  $\text{Et}_3\text{N}$  fut séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Il est important de noter que nos éthers d'ynol sont stables en milieu alcalin.

Malheureusement, le lavage de la silice par une solution hexane-2.5%  $\text{Et}_3\text{N}$  n'a pas réglé le problème. Nous avons augmenté la quantité de  $\text{Et}_3\text{N}$  ajoutée à 5% pour neutraliser toute la quantité d'acide mais encore une fois on n'a pas réussi à régler le problème. Pourtant lors des premières synthèses, nous avons utilisé le même baril de silice des dizaines de fois, nous avons traité la silice avec hexane-1% $\text{Et}_3\text{N}$  et nous n'avons jamais observé ce problème d'hydrolyse. Nous avons aussi envisagé de sécher la silice afin de diminuer les chances d'hydrolyse. Pour sécher la silice, nous avons décidé de la chauffer plusieurs nuits dans l'étuve à 105 °C. Malheureusement, le chauffage pendant 5 nuits n'a pas réglé le problème d'hydrolyse.

Après tous ces échecs, nous avons acheté un nouveau baril de gel de silice. Mais malheureusement, la nouvelle silice a continué à hydrolyser nos éthers d'ynol même après lavage avec hexane-5%  $\text{Et}_3\text{N}$  et même après chauffage à 105 °C pour plusieurs nuits. On serait tenté de penser que le problème est ailleurs. Mais, nous avons confirmé l'implication de la silice dans l'hydrolyse des éthers d'ynol à l'aide du test suivant: Une partie du brut est laissé au contact de la nouvelle silice dans un ballon à la température ambiante pour 45 minutes. Après 45 minutes, on a procédé à extraire le brut par l'éther. La CCM du brut (après extraction) a montré la présence de l'éther d'ynol en quantité minoritaire ainsi que l'apparition de 2 nouvelles taches. Le spectre IR du brut (après traitement par la silice) a montré la présence d'une forte bande d'élongation à 1720  $\text{cm}^{-1}$  correspondant au produit d'hydrolyse. Nous avons observé que la qualité de la silice n'est pas régulière chez notre fournisseur. Malgré nos efforts soutenus pour reproduire les résultats, le manque de temps (en fin de maîtrise) ainsi que la qualité irrégulière de la silice nous ont empêchés de réussir à reproduire les résultats. Ce manque de temps nous a aussi empêchés d'essayer d'autres gels (e.g. gel d'alumine). Il serait en effet intéressant d'essayer de purifier les éthers d'ynol sur gel d'alumine pour tester si cette dernière attaque les éthers d'ynol ou non.

Aussi, afin de neutraliser l'acide  $\text{Si}(\text{OH})_4$  créé par la silice hydratée, on peut suggérer de laver la silice par une base plus forte que la  $\text{Et}_3\text{N}$ . Par exemple, un lavage pour

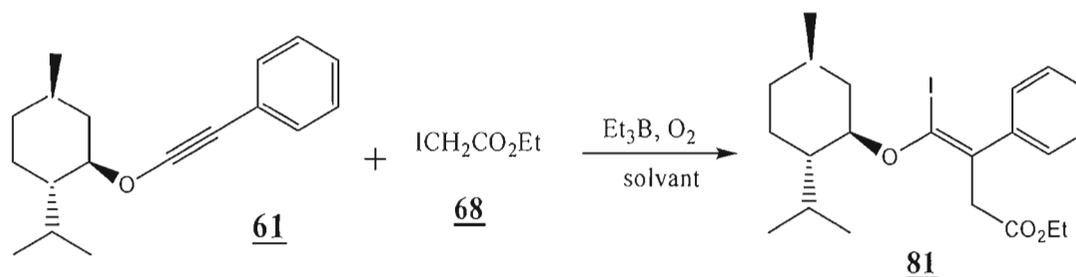
2h à la température ambiante par une solution NaHCO<sub>3</sub> 20%, puis séchage de la silice sous vide pour plusieurs journées.

Concernant la stéréochimie de la réaction d'addition, nous émettons l'hypothèse que l'encombrement stérique n'affectera pas la stéréospécificité de la réaction. En effet, ce qui contrôle la stéréochimie de la réaction d'addition est la structure du radical vinyle. Il est déjà expliqué dans le paragraphe 1.5.4 que le radical vinyle adopte la géométrie (*E*) (**Schéma 9**) quand il est substitué en  $\alpha$  par des groupes électronégatifs non conjugué comme le groupe alkoxy. Or avec des éthers d'ynol encombrés, on forme aussi le radical vinyle possédant le groupe alkoxy en position  $\alpha$ . On peut donc supposer qu'avec des éthers d'ynols encombrés, la réaction d'addition est aussi stéréospécifique (formation uniquement de l'isomère (*E*)). Malheureusement, nos problèmes de stabilité ne nous ont pas permis de vérifier cette hypothèse.

### 3.5 Addition d'iodoacétate d'éthyle sur le 2-phénylmenthoxyéthyne

#### 61

L'addition radicalaire de 68 sur le 2-phénylmenthoxyéthyne 61 a aussi été étudiée (**Schéma 39**).



**Schéma 39**

En principe, la réaction d'addition de 68 sur le 2-phénylmenthoxyéthyne initiée par Et<sub>3</sub>B devrait conduire à l'iodoéther d'énol 81. Nous avons effectué la réaction dans différentes conditions réactionnelles et les résultats expérimentaux figurent dans le **Tableau 11** ci-dessous :

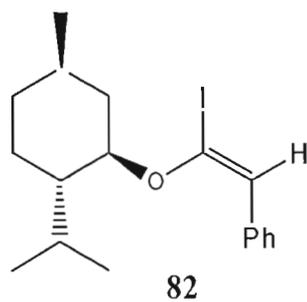
**Tableau 11.** Addition radicalaire de **68** sur **61**

Essai	Éther d'ynol <b>61</b> (M)	Eq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	T °C	Eq Et <sub>3</sub> B <sup>(2)</sup>	Temps de réaction	%Rdt <b>81</b>
Solvant : <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>						
1	0,4	1,2	23 °C	3	2h 10min	0
Solvant : <b>benzène</b>						
2	0,4	1,2	23 °C	3	2h 10min	0
3	0,4	1,2	23 °C	4	2h 10min	0
4	0,4	1,2	0 °C	3	6h et +	0

(1)= **68** est ajouté à raison de 0,25 éq / 15min.

(2)= Et<sub>3</sub>B est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

Pour débiter, nous avons utilisé 0,4 M de **61** et 1,2 éq de **68** (essai #1). La réaction a été effectuée dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à la température ambiante. Nous avons débuté par l'ajout de 3 éq de Et<sub>3</sub>B au total. La réaction a duré 2h 10min. La CCM du brut a montré une consommation totale de l'éther d'ynol. Toutefois, il reste encore du composé **68** non réagi et 3 nouvelles taches. L'analyse des taches isolées par chromatographie éclair a montré l'absence de l'iodoéther d'énol **81**. Parmi les produits isolés, il y en a un qui est majoritaire. Sa polarité (Rf semblable à **71** et **80**) nous laisse penser qu'il s'agit de **82** (figure.8).



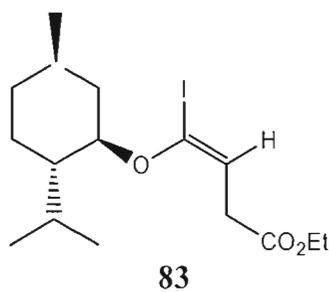
**Figure 8. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de 68 sur 61**

Nous n'avons pas réussi à isoler et confirmer la structure du composé 82 par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  car il est instable. Il se dégrade dans  $\text{CDCl}_3$ , dans l'acétone deutéré et dans le benzène deutéré. On n'a pas réussi à prendre un IR aussi car il est instable au contact de tous les solvants.

Bref, la réaction d'addition intermoléculaire désirée n'a pas fonctionné dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rappelons que c'est dans le benzène que nous avons obtenu les meilleurs résultats d'addition pour les composés 43 et 62 (Tableau 9 et 10). Nous avons donc décidé de faire la réaction impliquant le composé 61 dans le benzène (essai #2). Malheureusement, l'analyse du brut a montré encore une fois l'absence du produit désiré. On a remarqué aussi la même tache attribuée à 82.

Étant donné que la réaction d'addition n'a pas fonctionnée avec 3 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$ , nous avons décidé d'augmenter la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  à 4 éq (essai #3). On souhaite que cela forme un milieu plus concentré en radicaux et favorise l'addition désirée. Malheureusement, le paramètre « augmenter la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  » n'a rien changé. Encore une fois, la réaction d'addition désirée n'a pas marché. Étant donné que les réactions secondaires étaient plus favorisées que la réaction d'addition désirée à la température ambiante, nous avons décidé d'effectuer la réaction à  $0^\circ\text{C}$  (essai #4) afin de ralentir les réactions secondaires et peut-être favoriser plus la réaction souhaitée. L'analyse du brut a montré encore l'absence de l'iodoéther d'énol 81.

Notons qu'au cours des 4 essais qu'on a faits, on a isolé, avec un rendement de 28%, le produit inattendu **83** (Figure 9), où le groupe phényle est complètement disparu.



**Figure 9. Produit secondaire isolé après la réaction d'addition de **68** sur **61****

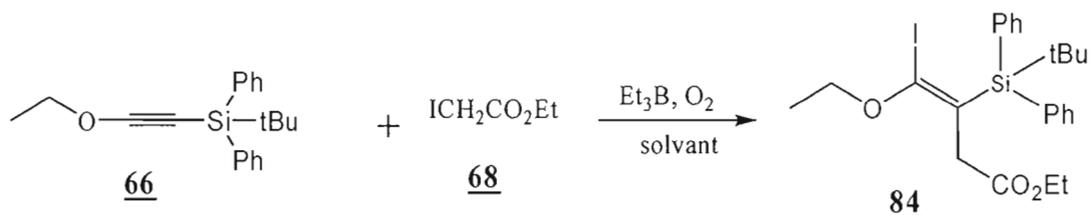
La structure de **83** a été confirmée par comparaison de son spectre avec celui de la molécule issue de l'addition de **68** sur le menthoxyéthine (déjà préparé au laboratoire). La formation de ce produit « bizarre » (**83**) nous a poussé à nous poser plusieurs questions :

- a) comment l'éther d'ynol **61** peut-il perdre son groupe phényle?
- b) étant donné que le noyau aromatique possède une structure plane dans l'espace, l'éther d'ynol **61** nous semble moins encombré que les éthers d'ynols **43** et **62**. Pourtant, la réaction d'addition de **68** a fonctionné partiellement avec les éthers d'ynol encombrés (**43** et **62**) mais elle a complètement échoué avec **61**, qui nous semble moins encombré.
- c) Il est connu que le benzène est un mauvais donneur de protons, quelle peut bien être la source d'hydrogène dans le milieu qui permet de remplacer le noyau aromatique par un proton pour former le composé **83**?

On n'a pas réussi à trouver une explication scientifique et logique à ces trois questions.

### 3.6 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le t-butyl-diphénylsilyléthoxyéthyne **66**

L'addition radicalaire de **68** sur le t-butyl-diphénylsilyléthoxyéthyne **66** a aussi été étudiée (**Schéma 40**).



**Schéma 40**

En principe, la réaction d'addition de **68** sur le t-butyl-diphénylsilyléthoxyéthyne **66** initiée par  $\text{Et}_3\text{B}$  devrait conduire à l'iodoéther d'énol **84**. Différentes conditions réactionnelles ont été essayées et les résultats expérimentaux figurent dans le **Tableau 12** ci-dessous :

**Tableau 12.** Addition radicalaire de **68** sur **66** dans le benzène

Essai	Éther d'ynol <b>66</b> (M) <sup>*</sup>	Éq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	Éq $\text{Et}_3\text{B}$ <sup>(2)</sup>	Temps de réaction	%Rdt <b>84</b>
1	0,4	1,2	4	6h	0
2	0,4	1,2	4	24h	0
3	0,4	1,2	5,5	6h	0
4 <sup>(3)</sup>	0,4	1,2	4	6h	0

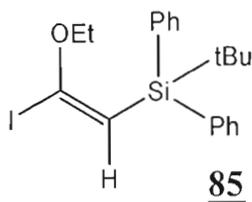
\* = tous les essais ont été effectués à la température ambiante

(1) = **68** est ajouté à raison de 0,25 éq / 15min.

(2) =  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

(3) = ajouter 0,25 éq de  $\text{TiCl}_4$

Étant donné que c'est avec le benzène que l'on a obtenu les meilleurs rendements pour les additions conduisant à **70** et **79** (Tableaux 9 et 10), nous avons décidé d'étudier d'abord la réaction d'addition dans le benzène. Comme point de départ (essai #1), nous avons utilisé 0,4 M de **66** et 1,2 éq de **68**. La réaction a été faite à la température ambiante. Un prélèvement à 2h, 3h et 5h de réaction a montré beaucoup d'éther d'ynol non réagi, beaucoup de **68** non réagi et l'apparition d'une seule tache à faible intensité. La réaction fut arrêtée après 6h de réaction à la température ambiante. L'analyse du brut réactionnel a montré l'absence complète de l'iodoéther d'énol **84**. Le composé majoritaire récupéré est l'éther d'ynol de départ. La nouvelle tache isolée en faible quantité (rendement 10%) par chromatographie éclair, correspond au produit secondaire **85** formé (Figure 10). Encore une fois (comme au paragraphe 3.2), on peut penser que la formation de **85** est effectuée via l'un ou l'autre des mécanismes que l'on a proposé au paragraphe 3.2.



**Figure 10. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de **68** sur **66****

Comme la réaction nous semblait lente, nous avons décidé de lancer la réaction à la température ambiante dans le benzène pour 24h (essai #2). 4 éq de Et<sub>3</sub>B ont été ajouté au total. L'analyse du brut après 24h de réaction a montré beaucoup d'éther d'ynol et beaucoup de **68** non réagi avec absence du produit désiré **84**. Le fait d'augmenter le temps de réaction n'a rien changé. La réaction d'addition n'a pas fonctionnée. Dans l'essai #3, on a augmenté la quantité totale de Et<sub>3</sub>B ajoutée à 5,5 éq (0,3 éq/ 15min). Un prélèvement après 6h de réaction n'a pas montré la formation de nouvelles taches. Même avec l'augmentation de la quantité de l'initiateur radicalaire, la réaction d'addition désirée n'a pas fonctionnée.

Étant donné tous ces échecs, nous avons décidé d'ajouter un acide de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ) au milieu en quantité catalytique (essai #4). L'acide de Lewis  $\text{TiCl}_4$ , grâce à sa grande affinité pour l'oxygène, pourrait activer le carbonyle de **68**. Ceci pourrait rendre le radical formé encore plus électrophile et peut être faciliter la réaction d'addition. Cependant, l'analyse du brut de l'essai #4, n'a pas montré la formation de **84** après 6h de réaction. Seulement l'éther d'ynol de départ a été observé. L'acide de Lewis ajouté n'a rien changé.

En bref, la réaction d'addition intermoléculaire de **68** sur le t-butylidiphénylsilyléthoxyéthyne **66** n'a pas fonctionné. Il semble que le radical acétate d'éthyle ait de la difficulté à s'additionner sur le carbone  $\beta$  de l'éther d'ynol à cause de l'environnement très encombré créé par le groupe  $-\text{tBu}(\text{Ph})_2\text{Si}$ . Nous croyons que la réaction d'addition désirée n'a pas fonctionnée pour des raisons stériques.

### 3.7 Addition de l'iodoacétate d'éthyle sur le t-butylidiméthylsilyléthoxyéthyne **67**

L'addition radicalaire de **68** sur le t-butylidiméthylsilyléthoxyéthyne **67** a aussi été étudiée aussi (Schéma 41).

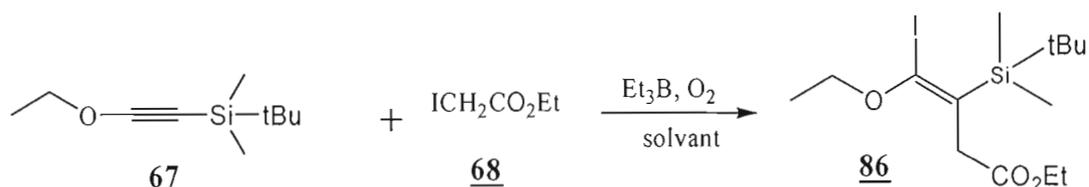


Schéma 41

En principe, la réaction d'addition de **68** sur le t-butylidiméthylsilyléthoxyéthyne **67** initiée par  $\text{Et}_3\text{B}$  devrait conduire à l'iodoéther d'énol **86**. Notons que **67** nous semble moins encombré que **66** (présenté à la section précédente). On pourrait donc espérer obtenir de meilleurs résultats lors de l'addition de  $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur l'éther d'ynol **67**. Différentes conditions réactionnelles ont été essayées et les résultats expérimentaux figurent dans le **Tableau 13** ci-dessous :

**Tableau 13.** Addition radicalaire de **68** sur **67** dans le benzène

Essai	Éther d'ynol <b>67</b> (M) <sup>*</sup>	Éq <b>68</b> <sup>(1)</sup>	Éq Et <sub>3</sub> B <sup>(2)</sup>	Temps de réaction	%Rdt <b>86</b>
1	0,4	1,2	4	6h	0
2	0,4	1,2	4	24h	
3	0,4	1,2	5,5	6h	0
4 <sup>(3)</sup>	0,4	1,2	4	6h	0

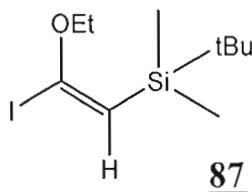
\* = tous les essais ont été effectués à la température ambiante.

(1)= **68** est ajouté à raison de 0,25 éq / 20min.

(2)= Et<sub>3</sub>B est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

(3)= 0,25 éq de TiCl<sub>4</sub> sont ajoutés.

Nous avons décidé de commencer à étudier la réaction d'addition dans le benzène à la température ambiante. Comme point de départ (essai #1), nous avons utilisé 0,4 M de **67** et 1,2 éq de **68**. Des prélèvements après 2h et après 4h de réaction ont montré beaucoup d'éther d'ynol non réagi, beaucoup de **68** non réagi et l'apparition d'une seule tache à faible intensité. La réaction fut arrêtée après 6h de réaction à la température ambiante. L'analyse du brut réactionnel a montré l'absence complète de l'iodoéther d'énol **86** ainsi que la présence beaucoup d'éther d'ynol de départ. La nouvelle tache isolée par chromatographie éclair correspond au produit secondaire **87** (Figure 10). Encore une fois ici, on peut penser que la formation de **87** est effectuée via l'un ou l'autre des mécanismes que l'on a proposé au paragraphe 3.2.



**Figure 11. Produit secondaire issu de la réaction d'addition de 68 sur 67**

Dans l'essai #2, nous avons lancé la réaction pour 24h à la température ambiante dans le benzène. L'analyse du brut après 24h de réaction a montré beaucoup d'éther d'ynol de départ, beaucoup de 68 non réagi et l'absence du produit désiré 86. L'augmentation du temps de réaction n'a rien changé. Dans l'essai #3, on a augmenté la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  ajoutée à 5,5 éq (0,3 éq/ 15min). Un prélèvement après 6h de réaction n'a pas montré la formation de nouveaux produits.

Ici aussi, nous avons fait l'ajout d'un acide de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ) pour augmenter la caractère électrophile du radical  $\cdot\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Cependant, l'analyse du brut de l'essai #4, n'a pas montré la formation de 86 après 6h de réaction. Seul l'éther d'ynol de départ a été observé.

En bref, la réaction d'addition intermoléculaire de 68 sur le t-butyldiméthylsilyl-éthoxyéthyne 67 n'a pas fonctionné. Ici aussi, on peut invoquer des raisons stériques pour expliquer ces résultats.

### 3.8 Conclusion

En conclusion, l'addition intermoléculaire de 68 sur les éthers d'ynol encombrés présente des limites et est sensible à l'encombrement stérique. Parmi les 6 éthers d'ynol étudiés, la réaction d'addition radicalaire de 68 n'a fonctionnée qu'avec deux d'entre eux. Les limites stériques de la réaction d'addition semblent s'arrêter avec le  $\text{Me}_3\text{Si}$ . L'encombrement stérique affecte directement la vitesse de la réaction. Plus l'encombrement stérique augmente, plus la réaction devient lente.

**Partie II : Addition radicalaire intramoléculaire  
impliquant les éthers d'ynol**

# Chapitre IV

## Introduction

### 4.1 Généralités

La formation de liens carbone-carbone est l'opération la plus importante en synthèse organique. Plus particulièrement, la construction de carbocycles avec une régiosélectivité et stéréosélectivité élevées reste un défi en synthèse organique. Une approche simple à ce problème synthétique implique l'addition intramoléculaire d'un centre réactif à une liaison multiple carbone-carbone. Le centre réactif peut être de différentes natures. Pour notre part, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à deux cas; i) le cas où ce centre réactif est radicalaire <sup>(5b, 35)</sup> et ii) le cas où il est anionique <sup>(36)</sup>.

### 4.2 Addition intramoléculaire

Les additions radicalaires intramoléculaires sont le sujet d'intenses recherches et occupent une place de plus en plus importante en chimie organique. Ces réactions de cyclisation sont devenues des processus de synthèse utiles et puissants pour la formation de carbocycles <sup>(37)</sup>. Alors que la réaction de cyclisation radicalaire est maintenant largement utilisée comme méthode de synthèse en chimie organique, la construction de systèmes cycliques par addition intramoléculaire d'un centre anionique sur une liaison  $\pi$  carbone-carbone non activé constitue un développement relativement récent <sup>(38)</sup>.

Parmi les dérivés organométalliques qui ont été utilisés dans l'addition intramoléculaire ionique sur des alcènes ou alcynes non activés, on cite les organomagnésiens <sup>(39)</sup> et les organolithiens <sup>(40)</sup>. Ces derniers ont montré leur efficacité dans les réactions de cyclisations intramoléculaires menant à des

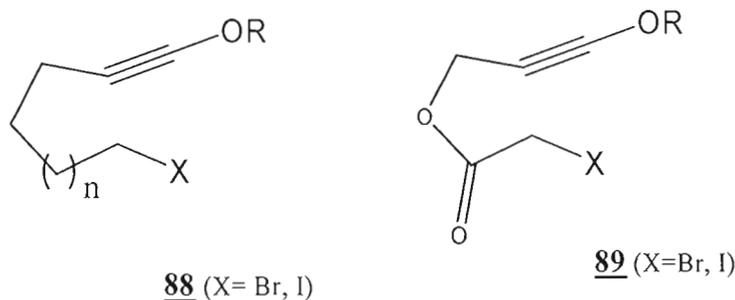
carbocycles à 5 membres <sup>(41)</sup>. À noter qu'une fois cyclisé, ces anions demeurent prêts à être fonctionnalisés de nouveau. Ceci constitue un avantage certain.

L'addition intramoléculaire d'anions sur des alcènes a été largement étudiée <sup>(37c et 42)</sup>. Toutefois, ce type d'addition intramoléculaire sur les alcynes non-activés demeure peu développé <sup>(43)</sup>.

### 4.3 Objectif de l'addition intramoléculaire

Après avoir étudié l'addition radicalaire intermoléculaire d'iodoacétate d'éthyle sur des éthers d'ynol, on s'est intéressé à étudier la version intramoléculaire de cette méthodologie.

Le travail consistera d'abord à mettre au point une méthode permettant de préparer différents haloéthers d'ynol qui ne sont pas disponibles commercialement et dont leurs synthèses n'ont pas été rapportées par la littérature (**Schéma 42**).



**Schéma 42**

Après avoir préparé les haloéthers d'ynol (molécules **88** et **89**), la deuxième partie du projet de recherche consiste à étudier l'addition radicalaire intramoléculaire ainsi qu'anionique d'haloéthers d'ynol afin de développer une ou plusieurs méthodes de synthèse permettant de préparer des éthers d'énols exocycliques (tels **90** et **91**) (**Schéma 43**).

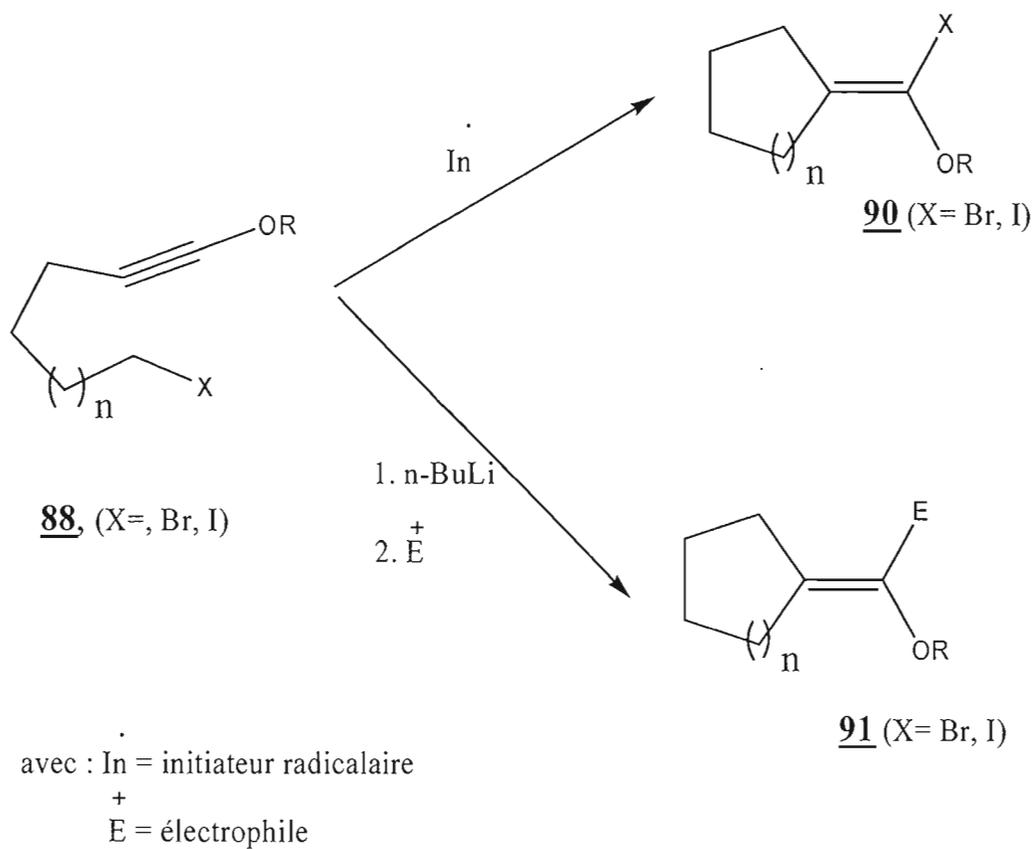


Schéma 43

## Chapitre V

### Synthèse d'haloéthers d'ynol : substrats de départ pour la réaction d'addition intramoléculaire

#### 5.1 Généralités

Afin d'étudier la réaction d'addition intramoléculaire des haloéthers d'ynol, nous avons procédé à la synthèse de différents haloéthers d'ynol. La stratégie de notre étude est de préparer des haloéthers d'ynol comportant différentes fonctions chimiques comme la fonction halogénoalkyle (molécule **92a**, **92b**, **94**, **93a**, **93b** et **95**) et la fonction  $\alpha$ -halogéno-ester (molécule **96**) afin d'évaluer leurs effets sur la réactivité et la régiosélectivité de l'addition intramoléculaire que nous désirons étudier (**Figure 12**).

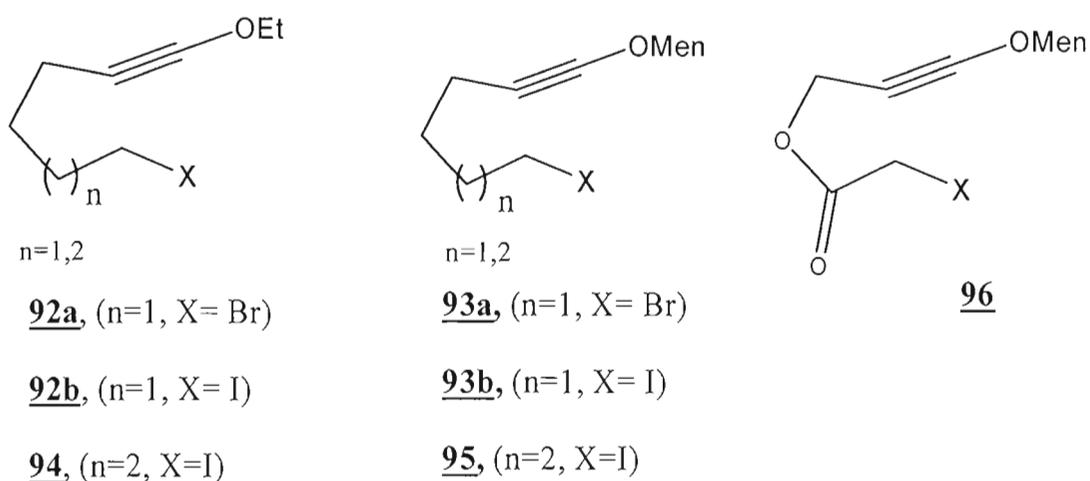


Figure 12. Halogénoéthers d'ynol qui seront étudiés

De plus, notre stratégie est de synthétiser des haloéthers d'ynol comportant des chaînes saturées à 4 carbones et à 5 carbones ( $n=1, 2$ ) afin d'investiguer la possibilité de former des dérivés cyclopentyles et cyclohexyles.

Finalement, étant donné que l'addition intermoléculaire de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  sur les éthers d'ynol est plus efficace et plus prometteuse que celle de  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  <sup>(44)</sup>, notre stratégie consiste à préparer des iodoéthers d'ynol ( $\text{X} = \text{I}$ ) et non pas des bromoéthers d'ynol.

## 5.2 Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne 92b via son intermédiaire bromé

Afin de synthétiser l'iodoéthoxyhexyne 92b (Schéma 45), on s'est basé sur les travaux de Bailey <sup>(45)</sup>. Ce dernier a préparé des iodures acétyléniques (98) à partir d'éthers propargyliques (97) (Schéma 44).

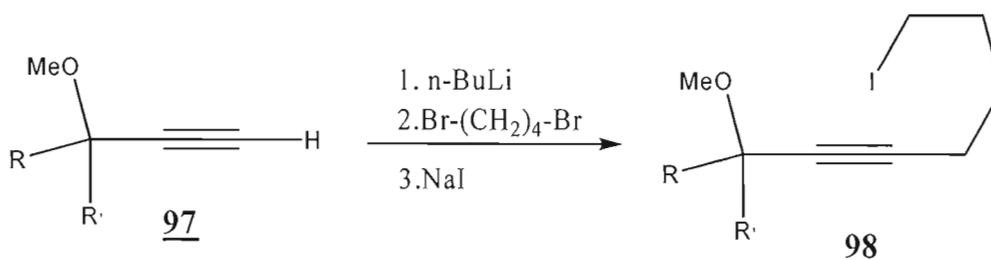


Schéma 44

La réaction de formation de l'iodoéthoxyhexyne 92b passe par 2 étapes. La première étape correspond à la formation du bromoéthoxyhexyne 92a à partir de l'éthoxyéthyne 15 comme substrat de départ. La deuxième étape correspond à la synthèse d'iodoéthoxyhexyne 92b par substitution nucléophile du bromoéthoxyhexyne 92a (Schéma 45).

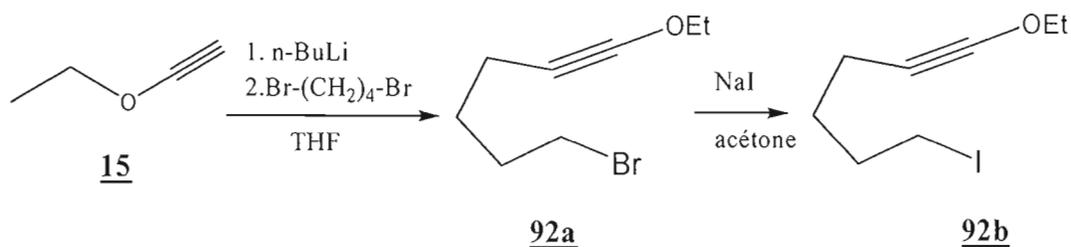


Schéma 45

Discutons brièvement du mécanisme de ces deux étapes (**Schéma 46**). Le n-BuLi, une base forte, ajouté à une solution d'éthoxyéthyne **15** va arracher le proton acétylénique pour former l'acétylure **100** avec formation du butane. L'acétylure **100** formé, un nucléophile vient substituer le bromure du dibromobutane **101** (substitution nucléophile type  $S_N^2$ ) pour former le bromoéthoxyhexyne **92a** et le NaBr. Cette étape est contrôlée par les rapports stoechiométriques des réactifs afin d'éviter une double addition du composé **15** sur le dibromobutane. L'iodure de sodium va ensuite réagir avec le bromoéthoxyéthyne **92a** (après son isolation) pour favoriser une substitution nucléophile du bromure (type  $S_N^2$ ). Cette dernière transformation libère l'iodoéther d'ynol **92b** et le sel NaBr.

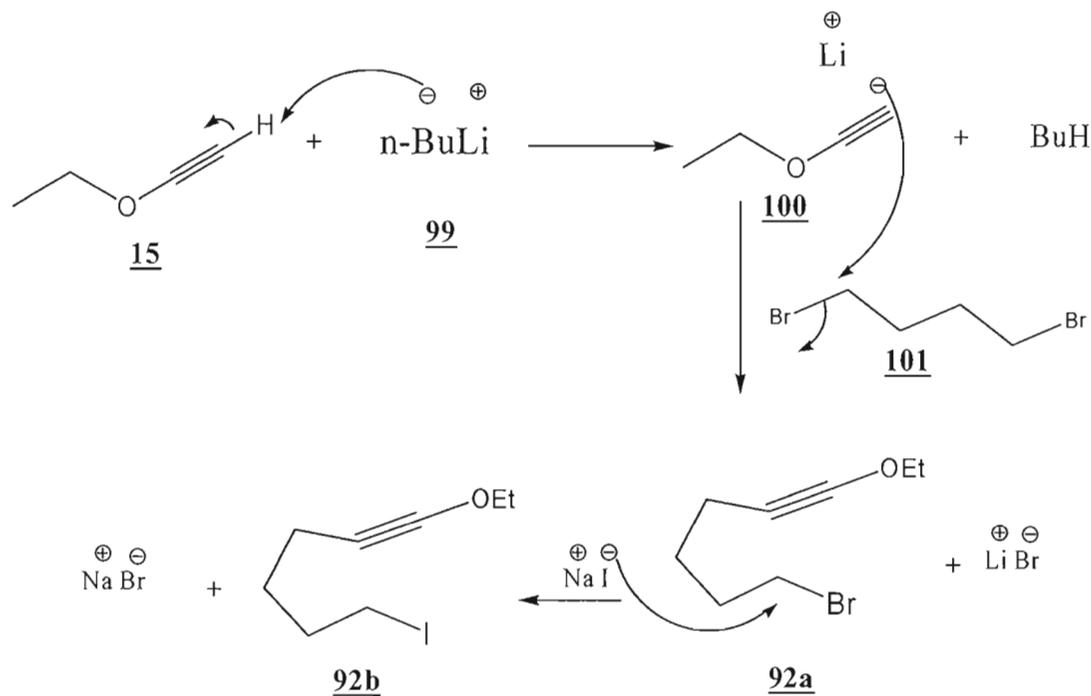


Schéma 46

Tout d'abord, nous avons commencé par étudier la synthèse du bromoéther d'ynol **92a**. Plusieurs conditions expérimentales ont été testées durant l'étude de cette réaction et les essais figurent dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 14.** Synthèse du 6-bromo-1-éthoxyhexyne **92a**

Essai	Concentration Éther d'ynol <b>15</b> (M) <sup>(1)</sup>	éq n-BuLi <b>99</b>	Éq dibromobutane <b>101</b>	%Rdt <b>92a</b>
1	1	1,03	1,56	0
2	2	4	1	0

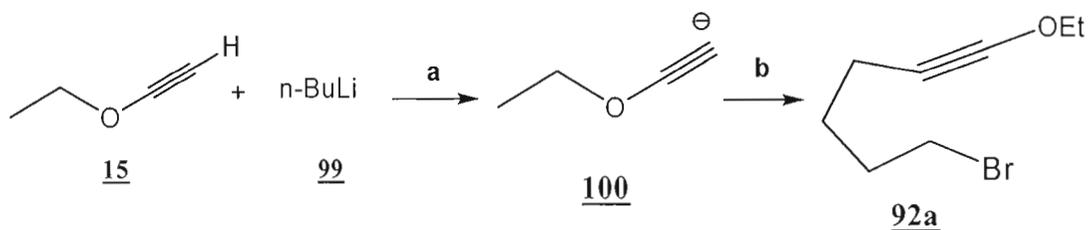
(1)= la réaction a été étudiée dans le THF comme solvant de réaction.

Dans l'essai #1, on a utilisé les rapports stoechiométriques de Bailey<sup>(44)</sup>. Nous avons utilisé 1 M de **15** (réactif limitant), 1,03 éq de n-BuLi et 1,56 éq de Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Br. Ce dernier, n'étant pas volatil (pt d'ébull. = 197 °C), est révélé par UV alors que **15** est volatil (pt d'ébull. = 56 °C) et n'est pas révélé par CCM. La solution d'éthoxyéthyne **15** est ajoutée sur la solution de n-BuLi sous courant d'azote puis la solution est portée à un reflux doux pendant 2h 30min pour favoriser l'arrachement du proton acétylénique. Après 2h 30min à reflux, 1,56 éq de dibromobutane est ajouté d'un seul coup. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux toute la nuit pour favoriser la substitution nucléophile (toujours sous courant d'azote). Le déroulement de la réaction a été suivi par CCM et par CPG-SM afin de déterminer la fin de la réaction. Un prélèvement du milieu après 4h de reflux, 6h de reflux et 24h de reflux ont montré, par CCM et par CPG-SM, l'absence de nouveaux pics (CPG-SM) et l'absence de nouvelles taches (CCM). Il y a juste le composé dibromé en bonne quantité. De plus, le brut réactionnel était insoluble dans l'éther, insoluble dans l'hexane, faiblement soluble dans l'acétone et très soluble dans l'eau. Ceci indique qu'il n'y avait pas formation d'un produit organique dans le milieu.

Dans l'essai #2, on a changé le rapport stoechiométrique. Nous avons utilisé 2 M de **15** (réactif en excès) et 1 éq (de dibromobutane (réactif limitant)). Dans ce cas, il est plus simple de suivre la réaction, car on peut aisément observer la disparition du réactif limitant (dibromobutane). Des prélèvements du milieu réactionnel à 3h de reflux, 6h de reflux et 24h de reflux n'ont toujours pas montré la présence du produit

désiré par CCM et par CPG-SM. Le dibromobutane n'a pas réagi, il est présent en bonne quantité dans le milieu même après 24h de réaction. Évidemment, on n'a pas remarqué aussi la présence du produit résultant d'une double addition.

Suites aux essais #1 et 2, nous avons constaté que les conditions réactionnelles de Bailey n'étaient pas adéquates pour la formation des bromoéthers d'ynol. De plus, il était discutable, dans notre cas, de chauffer la solution de **15** en présence de n-BuLi pour favoriser la formation de l'acétylure. En effet, lors de nos préparations de différents éthers d'ynol encombrés nous avons utilisé des conditions expérimentales « froides » (manipulation à de basses températures de l'ordre de  $-50^{\circ}\text{C}$ ) pour former l'acétylure. Alors, nous avons décidé d'arrêter de chauffer à reflux et d'utiliser les conditions expérimentales de la réaction de formation de l'éther d'ynol triméthylsilyl-menthoxyéthylne **62** (Schéma 47).



**a:** n-BuLi est ajouté à  $-50^{\circ}\text{C}$  puis le mélange réactionnel est laissé agiter à TP pendant 1h.

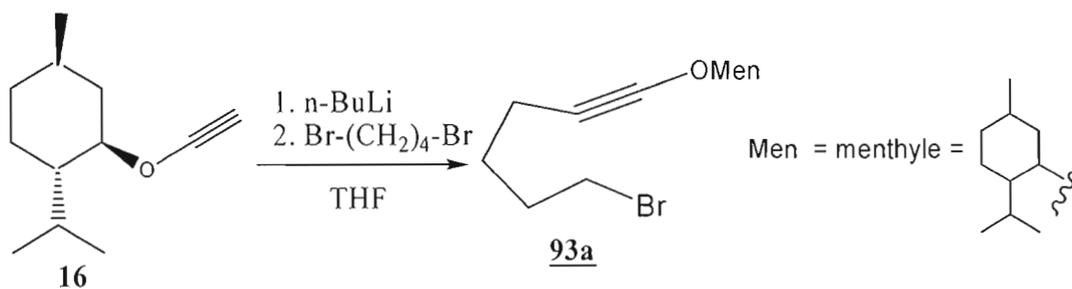
**b:** amener à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ajouter le dibromobutane puis laisser agiter à TP.

#### Schéma 47

Nous avons utilisé les rapports stoechiométriques de Bailey. La réaction fut étudiée dans le THF comme solvant de réaction. 1,2 M de **15** est ajouté selon les conditions **a** ci-dessus à 1,4 éq de n-BuLi. Après 1h d'agitation à la température ambiante, 1,56 éq de dibromobutane **101** sont ajoutés selon les conditions **b** décrites dans le **Schéma 47**. La réaction a été suivie par CCM et par CPG-SM. Des prélèvements du milieu après 2h, 3h et 4h à TP ont montré, par CCM et par CPG-MS, l'absence de nouvelles taches sur CCM et de nouveaux pics par CPG-MS. La réaction n'a pas

marché selon les conditions de formation de l'éther d'ynol silylé **62**. Alors, on a procédé à chauffer à reflux toute la nuit pour favoriser le bris du lien C-Br et par l'acétylure. Après 24h de réaction à reflux, on a arrêté la réaction et on a pris le spectre IR du brut après parachèvement. Le spectre IR n'a pas montré la présence du lien triple  $C\equiv C$ .

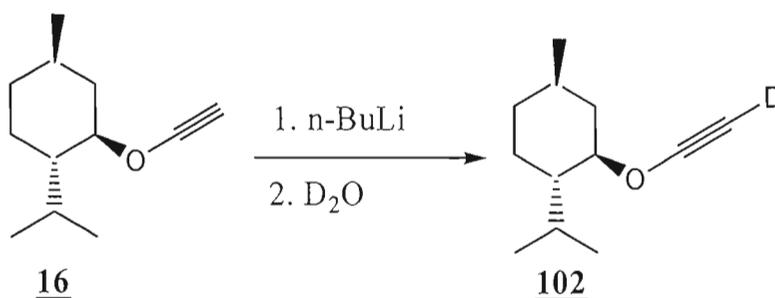
Après l'échec des trois essais, on a décidé de changer l'éther d'ynol de départ par le menthoxyéthyne **16** (Schéma 48).



Nous avons utilisé les conditions expérimentales de Bailey, soit 1 M du menthoxyéthyne **16** (réactif limitant) ajouté sur 1,03 éq de n-BuLi. La solution est portée à un reflux doux pendant 2h 30min. Puis 1,56 éq de **101** sont ajoutés au milieu et la solution résultante est portée à reflux toute la nuit. Étant donné que le réactif limitant (menthoxyéthyne) est révélé aisément en CCM, il est facile de suivre le déroulement de la réaction. Des prélèvements du milieu effectués après 4h à reflux, 6h à reflux et 24h à reflux ont montré la présence de deux taches : une tache possédant le même  $R_f$  que le menthoxyéthyne **16** et l'autre correspondant au dibromobutane en bonne quantité, mais, absence d'autres taches sur la CCM. Cependant, comme il est possible que l'introduction d'une chaîne bromoalkyle sur le menthoxyéthyne **16** n'entraîne pas un changement de la polarité important entre **16** et le bromoéther d'ynol **93a** (les deux ont peut-être le même  $R_f$ ?), on a procédé à la séparation de la tache qui repousse l' $I_2$  par chromatographie sur colonne. L'identification par RMN  $^1H$  de la tache séparée a montré qu'il s'agit bien du

menthoxyéthyne **16** et pas du bromoéther d'ynol désiré. Encore une fois, la réaction n'a pas fonctionné avec le menthoxyéthyne.

Après ces échecs, on a commencé à se poser la question suivante : est-ce que c'est l'étape d'arrachement du proton acétylénique qui ne fonctionne pas ou c'est l'étape d'addition de l'acétylure sur le composé dibromé qui ne marche pas?. Pour répondre à ces questions, on a investigué l'étape de formation d'acétylure à partir du menthoxyéthyne **16** (**Schéma 49**).



**Schéma 49**

Pour ce faire, nous avons envisagé la possibilité de piéger l'acétylure à l'aide de  $\text{D}_2\text{O}$ , installant ainsi un D sur le carbone  $\beta$  de l'éther d'ynol. Ainsi, le  $n\text{-BuLi}$  vient arracher le proton acétylénique du menthoxyéthyne **16** pour former le carbanion acétylure. Ce dernier est ensuite piégé par le deutérium provenant de l'eau deutérée ajouté en excès au milieu. Il faut noter que le proton acétylénique du menthoxyéthyne **16** donne un singulet à 1,5 ppm en RMN de protons. Le spectre DEPT (RMN  $^{13}\text{C}$ ) du menthoxyéthyne **16** donne 5 pics correspondants à 5 liaisons C-H. Si la réaction du **Schéma 49** fonctionne, le spectre RMN  $^1\text{H}$  devrait montrer l'absence du singulet à 1,5 ppm étant donné que le deutérium n'est pas observé en RMN  $^1\text{H}$  et le spectre DEPT (RMN  $^{13}\text{C}$ ) devrait montrer la présence de 4 liaisons C-H au lieu de 5.

Dans le premier essai, nous avons utilisé les conditions de Bailey (chauffage) : 1 M de menthoxyéthyne **16** dans le THF est ajouté à une solution de 1,03 éq de  $n\text{-BuLi}$ . Le mélange est porté à un reflux doux pendant 2h et demi. Après le chauffage à

reflux, le mélange est amené à la température ambiante et 3 éq de D<sub>2</sub>O sont ajoutés. L'analyse du brut par RMN <sup>1</sup>H a montré la présence intense du singulet à 1,5 ppm. Ceci indique que les conditions de Bailey n'ont pas permis la formation de l'acétylure.

Dans le deuxième essai, nous avons utilisé des conditions « froides » : 1 M de menthoxyéthyne **16** dans le THF est ajouté à -50 °C à une solution de 1,03 éq de n-BuLi. La solution est ensuite laissée agiter à TP pendant 1h, puis 3 éq de D<sub>2</sub>O sont ensuite ajoutés. La CCM du brut a montré la formation d'une seule tache. L'analyse du brut par RMN <sup>1</sup>H a montré l'absence du singulet à 1,5 ppm. Le produit obtenu fut isolé par chromatographie éclair. L'identification du nouveau produit, par RMN <sup>1</sup>H et par RMN DEPT, a montré qu'il s'agit du composé deutéré **102** et non pas du menthoxyéthyne **16**. Ceci signifie que l'utilisation des « conditions froides » permet la formation de l'acétylure de lithium.

Après cette mise au point sur les conditions réactionnelles de l'étape de formation de l'acétylure, nous avons essayé de mettre au point les conditions permettant la substitution nucléophile de l'étape 2 (ajout de l'acétylure sur le composé dibromé). Les essais figurent dans le **Tableau 15** :

**Tableau 15.** Synthèse du 6-bromo-1-menthoxyhexyne **93a** en présence de HMPA

Essai	Concentration du produit de départ <b>16</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq électrophile <b>101</b>	Éq HMPA	%Rdt <b>93a</b>
1	1	1,03	1,56	1,5	0
2	1	1,03	1,56	3	0

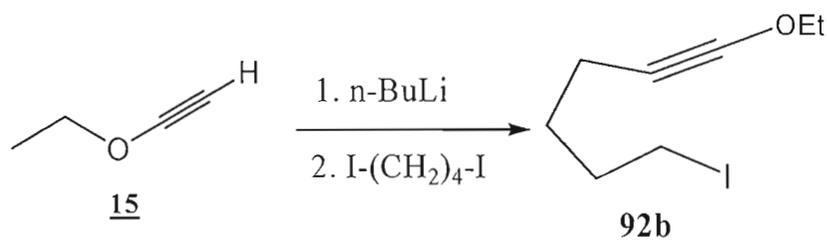
En utilisant les conditions optimales trouvées précédemment (sans chauffage), nous avons abordé cette deuxième étape. Le nombre d'équivalent des réactifs utilisés dans l'essai #1 figure dans le **Tableau 15** où 1,5 éq de HMPA ont été ajoutés. L'objectif est de retenir les ions lithiums afin de faciliter l'addition du carbanion (acétylure) sur le dibromobutane. L'analyse du brut par RMN <sup>1</sup>H a montré l'absence

du bromoéther d'ynol désiré. Dans l'essai #2, on augmenté le nb d'éq de HMPA à 3 éq. L'analyse du brut de l'essai #2 a montré la présence du produit de départ **16** seulement. Même avec 3 éq de HMPA, il n'y avait pas de substitution.

Ces échecs semblent indiquer que, dans notre cas, il est difficile de briser le lien C-Br du composé dibromobutane. L'utilisation de HMPA n'a pas facilité la réaction. Cependant le lien C-I est plus faible que celui de C-Br. En se basant sur cette théorie, on a décidé de remplacer le dibromobutane par le diiodobutane afin de former directement l'iodoéthoxyhexyne **92b**.

### 5.3 Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b** en une seule étape

Afin de synthétiser l'iodoéthoxyhexyne **92b** à partir du diiodobutane, on s'est basé sur les conditions de Pons <sup>(46)</sup> (**Schéma 50**). Ce dernier a utilisé des conditions « froides » pour préparer son acétylure afin de l'alkyler. Notons que la synthèse de cet iodoéther d'ynol n'a pas été rapportée par la littérature.



Nous avons effectué plusieurs essais durant l'étude de cette réaction et les résultats expérimentaux figurent dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 16.** Synthèse du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b**

Essai	Concentration l'éther d'ynol <b>15</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq HMPA	Éq diiodobutane	%Rdt <b>92b</b>
1	1	1,13	2	2	0
2	1,25	1,4	2,75	1	25

3 <sup>(1)</sup>	1,25	1,4	2,75	1	20
4 <sup>(2)</sup>	1,25	1,4	2,75	1	75

<sup>(1)</sup> = chauffage à 40 °C après 2h de réaction.

<sup>(2)</sup> = chauffage à 40 °C après 20h de réaction.

Comme point de départ (essai #1), nous avons utilisé 1 M de **15** (réactif limitant), 1,13 éq de n-BuLi, 2 éq de HMPA et 2 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I (réactif en excès). L'éthoxyéthylène **15** est utilisé en défaut pour éviter une double addition de ce dernier sur le composé diiodé. La solution de n-BuLi est ajoutée à la solution d'éthoxyéthylène à -80 °C. Après 1h à -80 °C 2 éq de HMPA sont ajoutés, suivi par l'ajout, après 15min de 2 éq de composé diiodé. Ensuite, la solution est laissée à la température ambiante pendant 20h sous courant d'azote. Après 20h de réaction, la CCM a montré la présence du composé diiodé non réagi en bonne quantité avec absence de nouvelles taches. La réaction de substitution n'a pas fonctionné. Dans l'essai #2, nous avons changé le rapport molaire. Nous avons utilisé 1,25 M (réactif en excès) de **15** et 1 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I (réactif en défaut). Après 20h de réaction à la température ambiante, la CCM a montré la présence de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I non réagi ainsi que l'apparition d'une nouvelle tache qui repousse l'iode. L'identification de la nouvelle tache, séparée par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit de l'iodoéther d'ynol désiré **92b**. Le produit résultant d'une double addition de **15** sur I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I n'a pas été observé dans le milieu. Le rendement de la réaction est de 25%. Le produit **92b** est caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par IR.

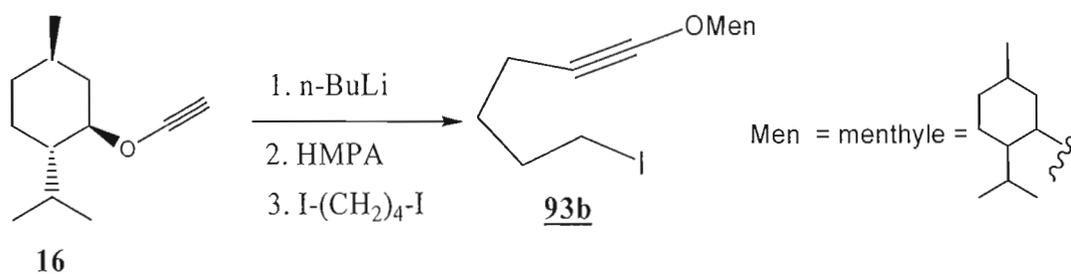
Dans l'essai #3, nous avons essayé d'optimiser le rendement réactionnel. Nous avons gardé le même rapport stoechiométrique que l'essai #2 mais après 2h de réaction nous avons chauffé pendant 2h à 40 °C. On souhaite que ceci accélère la réaction et favorise la consommation totale du composé diiodé. Après 2h de chauffage, le bain chauffant fut enlevé et la réaction est laissée à la température ambiante toute la nuit sous atmosphère d'azote. Un prélèvement du milieu le lendemain a montré la présence du composé diiodé non réagi avec formation du produit désiré. Le rendement de la réaction est de 20%. Le chauffage après 2h de réaction n'a pas permis la consommation totale de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I et ainsi, n'a pas

augmenté le rendement de la réaction. Nous pensons que le chauffage après seulement 2h du lancement de la réaction a entraîné la perte, par évaporation, du composé **15** du milieu réactionnel.

Dans l'essai #4, nous avons gardé le rapport molaire de l'essai #2 mais on a chauffé pendant 2h à 40 °C après 20h de réaction à la température ambiante (ainsi, nous croyons laisser le temps à l'éthoxyéthyne d'être déprotonné). Après chauffage, la CCM du milieu réactionnel a montré la consommation totale du composé diiodé avec apparition d'une tache intense du produit désiré. Le rendement de l'iodoéther d'ynol **92b** est de 75%. Le chauffage (selon l'essai #4) a favorisé la consommation totale du réactif en défaut et a entraîné une augmentation du rendement de la réaction.

#### 5.4 Synthèse du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b**

La synthèse du 6-iodomenthoxyhexyne **93b** à partir du menthoxyéthyne **16** fut aussi étudiée (**Schéma 51**). La synthèse de cet iodoéther d'ynol n'a pas été rapportée dans la littérature.



**Schéma 51**

Nous avons effectué plusieurs essais durant l'étude de cette réaction et les résultats expérimentaux figurent dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 17.** Synthèse du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b**

Essais	Concentration de <b>16</b> (M)	Éq n-BuLi	Éq HMPA	Éq diiodobutane	%Rdt <b>93b</b>
1	1,25	1,4	2,75	1	45
2	2	2,2	4,2	1	90

Dans l'essai #1, nous avons utilisé 1,25 M de **16**, 1,4 éq de n-BuLi, 2,75 éq de HMPA et 1 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I. Après 20h de réaction à la température ambiante, la CCM a montré la présence du composé diiodé non réagi ainsi que l'apparition d'une nouvelle tache qui repousse l'iode. L'identification de la nouvelle tache, séparée par chromatographie éclair, montre qu'il s'agit bien de l'iodoéther d'ynol **93b**. Le rendement de la réaction est de 45%. Afin d'optimiser les conditions réactionnelles, nous avons décidé de doubler la concentration du menthoxyéthine dans le milieu réactionnel (essai #2). Après 20h de réaction à la température ambiante, la CCM a montré la présence du menthoxyéthine en faible quantité avec formation d'une tache intense du produit désiré. Le rendement du produit isolé est alors de 90%. Afin de réduire le nombre d'étapes de synthèse du composé **93b** et aussi réduire le temps de réaction, nous avons décidé de synthétiser l'iodomenthoxyhexyne via un processus « one pot » à partir du menthol et selon la procédure de Green <sup>(28)</sup> (**Schéma 52**).

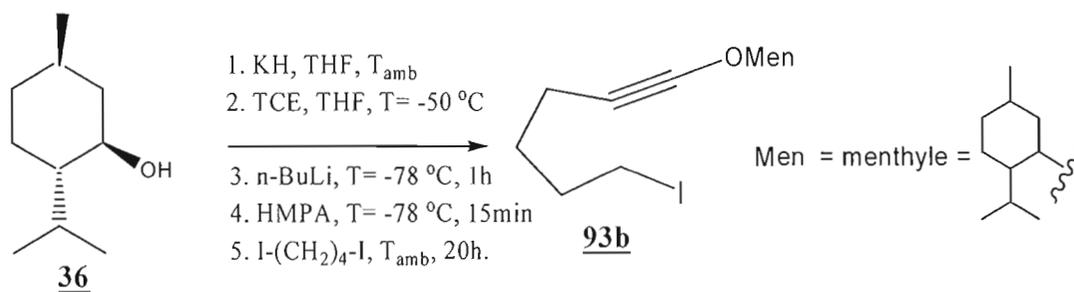


Schéma 52

Le mécanisme de cette réaction est le même que celui de la réaction de synthèse du menthoxyéthine **16** (voir **Schéma 16**) avec la seule différence que l'acétylure dans ce cas est trappé par le diiodobutane (S<sub>N</sub><sup>2</sup>) au lieu du MeOH. Différents tests ont été effectués durant l'étude de cette réaction et les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 18.** Synthèse de **93b** selon la procédure de Green

Essai	Concentration de <b>36</b> (M)	Éq KH	Éq TCE	Éq n-BuLi	Éq HMPA	Éq I-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -I	%Rdt <b>93b</b>
1	0,51	1,99	1	2,4	3,24	1	20
2	0,51	1,99	1	2,4	3,24	1,2	35
3	0,51	1,99	1	2,4	3,24	2	90

Comme point de départ (essai #1), nous avons utilisé 0,51 M de **36**, 1,99 éq de KH, 1 éq de TCE, 2,4 éq de n-BuLi, 3,24 éq de HMPA et 1 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I (les conditions de Green). La réaction est agitée à la température ambiante et sous atmosphère d'azote toute la nuit. Après 20h de réaction, la CCM a montré une consommation totale du I-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-I, la présence du menthoxyéthylène **16** ainsi que la formation d'une nouvelle tache. L'identification de la nouvelle tache, séparée par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit du produit désiré avec 20% de rendement. Afin d'augmenter le rendement de la réaction, nous avons augmenté la quantité du composé diiodé à 1,2 éq (essai #2). Après 20h de réaction, la CCM a montré une consommation du diiodobutane et la présence du menthoxyéthylène **16**. Le rendement de la réaction a augmenté à 35%. Dans l'essai #3, nous avons utilisé 2 éq de composé diiodé. Un prélèvement après 20h de réaction à la température ambiante a montré l'absence du menthoxyéthylène **16** avec présence du composé diiodé. Avec 2 éq de diiodobutane, tout le menthoxyéthylène a réagi. Le rendement de la réaction est de 90%.

### 5.5 Synthèse du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94**

La synthèse d'iodoéthoxyheptyne **94** à partir d'éthoxyéthylène (**15**), n-BuLi, HMPA et diiodopentane fut aussi étudiée (**Schéma 53**). La synthèse de cet iodoéther d'ynol n'a pas été rapportée par la littérature.

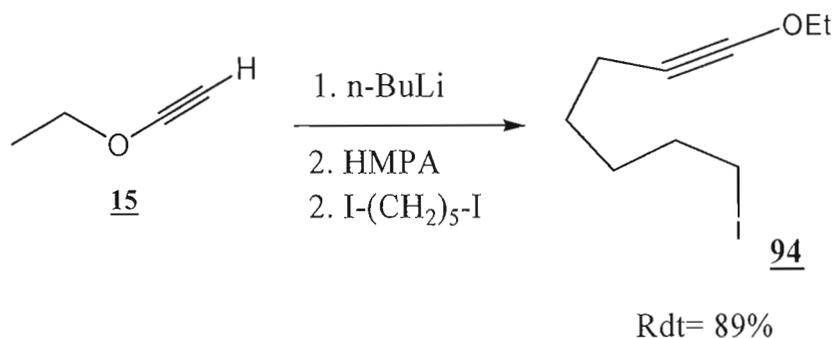


Schéma 53

Les conditions réactionnelles qui ont été mises au point pour préparer l'iodoéthoxyhexyne **92b** sont les mêmes que celles utilisées pour synthétiser l'iodoéther d'ynol **94**. Nous avons utilisé 1,25 M de **15**, 1,4 éq de n-BuLi, 2,75 éq de HMPA et 1 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-I. la réaction est agitée à la température ambiante et sous courant d'azote pendant 20h de réaction. La CCM, après 20h de réaction, a montré la présence du diiodopentane non réagi. Le chauffage à 40 °C pendant 2h, après 18h de réaction à la température ambiante, a permis au composé diodé de réagir complètement. La CCM après chauffage a montré l'apparition d'une nouvelle tache qui repousse l'iode. L'identification de cette dernière, par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit de l'iodoéthoxyheptyne **94**. Le rendement de la réaction est de 89%. Le produit est caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par IR.

### 5.6 Synthèse du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95**

La synthèse de l'iodomenthoxyheptyne **95** via un processus « one pot » et selon la procédure de Green fut étudiée aussi (Schéma 54). La synthèse de cet éther d'ynol n'a pas été rapportée par la littérature.

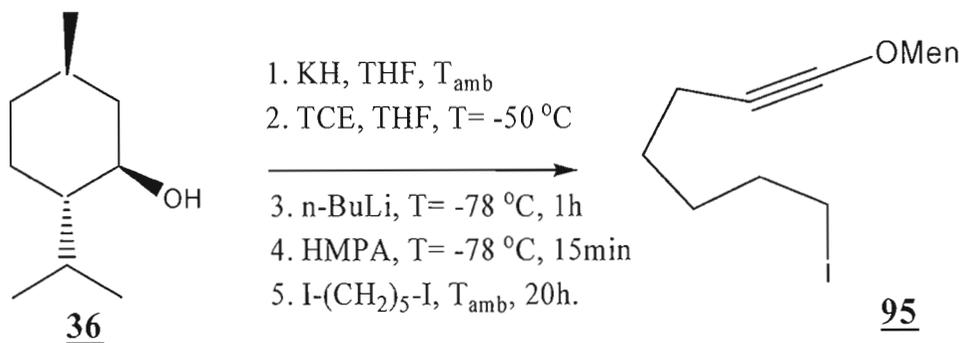


Schéma 54

Les conditions réactionnelles qui ont été mises au point pour préparer l'iodomentoxyhexyne **93b** « one pot » sont les mêmes que celles utilisées pour synthétiser l'iodoéther d'ynol **95**. Cette réaction a été faite une seule fois. Nous avons utilisé le même rapport stoechiométrique de l'essai #3 du **Tableau 19** (0,51 M de **36**, 1,99 éq de KH, 1 éq de TCE, 2,4 éq de n-BuLi, 3,24 éq de HMPA et 2 éq de I-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-I). La réaction fut laissée à la température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 20h de réaction. La CCM, après 20h de réaction, a montré l'absence du mentoxyéthyne **16**, la présence du diiodopentane non réagi et l'apparition d'une nouvelle tache qui repousse l'iode. L'identification de la nouvelle tache, séparée par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit de l'iodomentoxyheptyne **95**. Le rendement de la réaction est de 45%. Nous croyons que ce faible rendement est attribuable à l'utilisation de THF pas parfaitement anhydre. Étant donné que les résultats d'addition intramoléculaire de **95** se sont révélés insatisfaisants (voir **Chapitre 7**), le rendement de cette réaction n'a pas été optimisé.

Il est important de noter que les iodoéthers d'ynol menthylés **93b** et **95** sont plus stables que les iodoéthers d'ynol éthylés **92b** et **94**. Ces derniers, conservé à  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , s'hydrolysent en quelques jours. Les composés **93b** et **95**, eux, sont stables à  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  pendant plus d'une semaine.

### 5.7 Synthèse d'iodoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle **96**

Après la synthèse des différents iodoéthers d'ynol porteurs de chaîne saturée, nous avons synthétisé l'iodoéther d'ynol **96** comportant une fonction ester. La synthèse de **96** s'effectue en 3 étapes. La première étape correspond à la synthèse de l'alcool **103** selon la méthode de Green <sup>(28)</sup>. La deuxième étape correspond à la synthèse de **105** par estérification de l'alcool **103**. La troisième étape correspond à la synthèse de **96** à partir de **105** suite à une substitution nucléophile par NaI (**Schéma 55**).

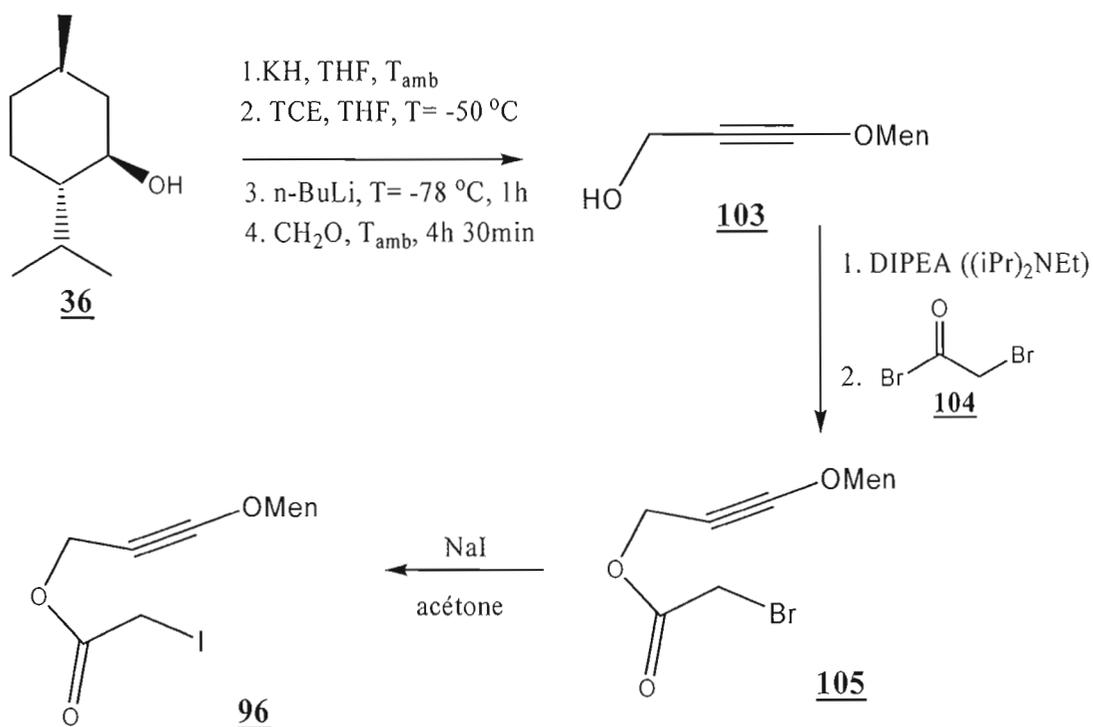


Schéma 55

L'alcool **103** fut préparé selon la procédure de Green <sup>(28)</sup> à partir du menthol **36**, KH, trichloréthylène (TCE), n-BuLi et le paraformaldéhyde (**Schéma 55**). Le mécanisme de cette réaction est expliqué au **Schéma 16** avec la seule différence que, dans ce cas, l'acétylure formé à la dernière étape est piégé par le paraformaldéhyde pour former l'alcool **103**. La synthèse de l'alcool **103** n'a jamais été rapportée dans la littérature. Nous avons donc dû mettre au point les meilleures conditions expérimentales permettant de synthétiser **103** avec un rendement élevé.

**Tableau 19.** Synthèse de l'alcool **103** selon la procédure de Green

Essai	Concentration de <b>36</b> (M)	Éq KH	Éq TCE	Éq n-BuLi	CH <sub>2</sub> O (M) <sup>(1)</sup>	%Rdt <b>103</b>
1	0,51	1,99	1	2,4	0,9 <sup>(2)</sup>	50
2	0,51	1,99	1	2,4	0,9 <sup>(3)</sup>	50
3	0,51	1,99	1	2,4	1,3	70
4	0,51	1,99	1	2,4	2	96

(1)= le nombre d'éq de CH<sub>2</sub>O ajouté dans les 4 essais est le même (2 éq).

(2)= la réaction est laissée agiter 4h après l'ajout du CH<sub>2</sub>O.

(3)= la réaction est laissée agiter 24h après l'ajout du CH<sub>2</sub>O.

Pour débiter (**Tableau 19**, essai #1), nous avons utilisé 0,51 M de **36**, 1,99 éq de KH, 1 éq de TCE, 2,4 éq de n-BuLi et 2 éq de CH<sub>2</sub>O. Le paraformaldéhyde fut ajouté au milieu sous forme de solution dans le THF (solvant de réaction). Dans l'essai #1, nous avons ajouté 2 éq de CH<sub>2</sub>O à une concentration de 0,9 M. La réaction fut agitée à la température ambiante après l'ajout de la solution de CH<sub>2</sub>O. La réaction est suivie par CCM afin de déterminer la fin de la réaction. Un prélèvement à 2h de réaction a montré la présence d'une nouvelle tache polaire et du menthoxyéthylène **16** non réagi. La réaction fut laissée agiter pour 4h à la température ambiante afin de donner plus de temps au menthoxyéthylène de réagir avec CH<sub>2</sub>O. La CCM du brut après 4h de réaction a montré la présence du menthoxyéthylène **16** non réagi et l'apparition d'un produit à caractère polaire.

L'identification de la nouvelle tache, isolé par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit de l'alcool **103**. Le rendement de la réaction est de 50%. L'alcool **103** est caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par IR. L'alcool synthétisé **103** est stable pour 1 mois dans le congélateur à -5 °C. Dans l'essai #2, on a agité la réaction pendant 24h après l'ajout de CH<sub>2</sub>O. On souhaite que ceci entraîne la consommation totale du menthoxyéthylène et l'augmentation du rendement de **103**. Malheureusement, le fait d'augmenter le temps de réaction n'a rien changé (50% de rendement).

Dans l'essai #3, nous avons augmenté la concentration de la solution de CH<sub>2</sub>O ajoutée au milieu à 1,3 M. La réaction fut agitée pendant 4h à la température

ambiante après l'ajout du paraformaldéhyde. Après arrêt de la réaction, la CCM du brut a montré moins de menthoxyéthyne non réagi (faible tache) et plus de produit désiré **103** (tache intense). Le rendement de la réaction, après purification par chromatographie éclair, est de 70%. Dans l'essai #4, nous avons augmenté la concentration de  $\text{CH}_2\text{O}$  à 2 M. Dans ce cas, le rendement de l'alcool **103** isolé est de 96%.

Suite à la synthèse de l'alcool **103**, nous avons procédé à la préparation de l'ester **105** à l'aide d'une réaction d'estérification entre l'alcool **103** et le bromure d'acide **104** (Schéma 55). Le mécanisme de cette réaction est illustré au Schéma 56 ci-dessous.

La base diisopropyléthylamine **106** (DIPEA) va arracher, par son doublet électronique libre, le proton acide de l'alcool **103** pour former l'alcoolate **107** et l'acide conjugué  $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}^+ \text{H}$ . Cet équilibre est déplacé à droite (vers la formation du produit **108**) suite à la présence du bromure d'acide **104**, un électrophile fort. L'alcoolate, jouant le rôle de nucléophile, va aller s'additionner sur le carbone le plus pauvre en électrons (carbone du carbonyle) de l'électrophile **104**. Cette transformation entraîne l'ouverture du lien double du carbonyle et la formation de l'intermédiaire **108**. Le rabattement des électrons de l'oxygène de l'intermédiaire **108** entraîne l'expulsion du brome, la formation de l'ester **105** et de l'acide HBr.

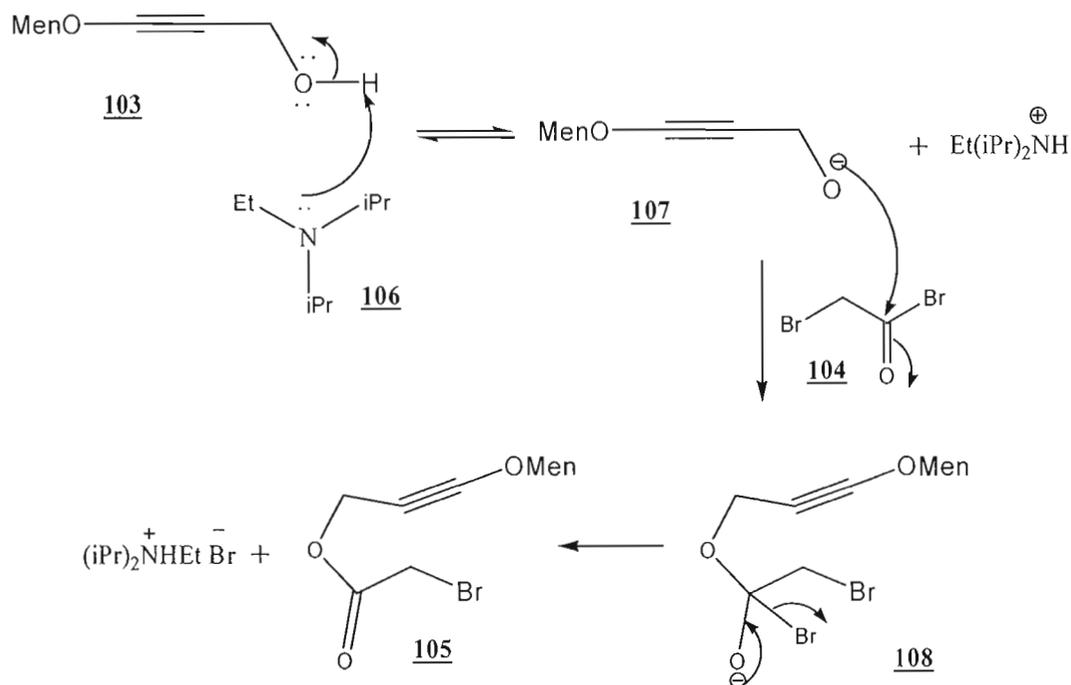


Schéma 56

La synthèse de l'ester **105** n'a jamais été rapportée dans la littérature. Nous avons donc, ici aussi, dû mettre au point les conditions de synthèse de **105**. Comme point de départ, nous nous sommes basés sur les travaux de Kakiya<sup>(47)</sup> sur l'estérification des alcools en présence de chlorure d'acide et de pyridine. Dans notre cas, nous avons substitué la base pyridine par la diisopropyléthylamine (DIPEA). Pourquoi? Dans la première étape du mécanisme de cette réaction (**Schéma 56**), on forme un milieu acide créé par la formation de l'acide conjugué de la base utilisée. Comme nous savons que nos éthers d'ynol sont sensibles aux milieux acides, nous préférons utiliser une base dont son acide conjugué est faible (e.g DIPEA). L'acide conjugué **110** du DIPEA est plus faible que l'acide conjugué **109** de la pyridine (voir **Figure 13** ci-dessous).



avons utilisé une solution de l'électrophile **104** à une concentration de 2,5 M (plutôt que pur dans le cas de l'essai #1). Après 10min de réaction à 0 °C, la CCM a montré la disparition de l'alcool **103** et l'apparition de 5 produits secondaires. La dilution de l'électrophile n'a rien changé.

Étant donné qu'il s'agit d'une réaction électrophile, nous avons décidé d'effectuer la réaction à -78 °C afin de ralentir les réactions secondaires et favoriser la réaction de substitution désirée. Dans l'essai #3, nous avons effectué la réaction à -78 °C et nous avons ajouté au milieu un excès de DIPEA (1,5 éq). Nous espérons que l'excès de base neutralise l'acide HBr formé à la fin de la réaction (voir **Schéma 56**). Il est possible que l'acide formé à la fin de la réaction dégrade l'éther d'ynol **105**. Ce dernier est sensible au milieu acide mais stable en milieu alcalin. Un prélèvement après 2h de réaction à -78 °C a montré l'apparition d'une nouvelle tache qui repousse l'iode et la présence de l'alcool **103** non réagi. Après 4h de réaction à -78 °C, il est resté de l'alcool de départ. Il nous semble que la réaction d'addition est lente à -78 °C. Alors nous avons enlevé le bain réfrigérant et nous avons laissé la réaction agiter toute la nuit à la température ambiante pour faire réagir tout l'alcool de départ. Le lendemain, la CCM du brut (après 24h de réaction) a montré la présence de l'alcool de départ et la présence d'une nouvelle tache qui repousse l'iode. L'identification de la nouvelle tache, isolé par chromatographie éclair, a montré qu'il s'agit de l'ester désiré **105**. Le rendement de la réaction est de 30%. L'ester **105** est caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et par IR. Le spectre IR de **105** a montré la présence de deux bandes d'élongation correspondant respectivement au lien triple C≡C et à la fonction carbonyle C=O.

Dans l'essai #4, nous avons augmenté la quantité de l'électrophile à 1,5 éq. Un prélèvement après 2h de réaction à -78 °C a montré la formation du produit désiré et la présence de l'alcool de départ (réaction lente à -78 °C). Alors nous avons retiré le bain refroidissant et nous avons laissé la réaction agiter à la température ambiante et sous atmosphère d'azote toute la nuit. La CCM après 24h de réaction a montré encore la présence de l'alcool de départ et la formation de l'ester **105**. Le rendement de la réaction a augmenté à 45%. Le fait d'augmenter la quantité de l'électrophile a

entraîné une augmentation du rendement de la réaction. L'ester **105**, gardé au congélateur à  $-5^{\circ}\text{C}$ , reste stable pour quelques jours. La réaction de synthèse de **105** n'a pas pu être optimisée car le temps ne nous l'a pas permis.

Après la synthèse de **105**, nous avons procédé à synthétiser **96** suite à une réaction entre **105** et NaI selon le **Schéma 55**. L'iodure  $\text{I}^-$  va effectuer une substitution nucléophile du brome. Cette transformation entraîne la formation de l'éther d'ynol estérifié **96** et du sel NaBr. Cette réaction fut effectuée une seule fois. Nous avons utilisé 1M de **105** et 2,2 éq de NaI. La réaction fut laissée à la température ambiante toute la nuit. Après 20h de réaction, la CPG-MS du brut a montré la disparition de **105** et l'apparition d'un nouveau produit. Cependant, la CCM du brut a montré une seule tache ayant le même  $R_f$  que **105** révélé à l'UV. Le nouveau produit fut isolé par chromatographie éclair. L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit isolé est très semblable à celui de **105** (mais légèrement différent). La CPG-SM confirme la disparition de **105** et la formation de **96**. On semble avoir en main le produit iodé désiré **96**. Pour être sur et certain que nous avons l'iodoester **96** et non pas le bromoester **105**, nous avons effectué le test suivant : le produit isolé (possiblement **96**) est solubilisé dans 1 mL d'une solution 1%  $\text{AgNO}_3$  dans EtOH. Après 5min de réaction à la température ambiante, il y a formation du précipité AgI dans le milieu. Ce test a confirmé qu'il s'agissait de l'iodoester **96**. Le rendement de la réaction est de 75%. L'iodoester **96** n'est pas stable. Conservé dans le congélateur à  $-5^{\circ}\text{C}$ , il se dégrade en quelques heures. Pour ces raisons d'instabilité, l'étude de son addition intramoléculaire fut abandonnée.

## Chapitre VI

### Addition intramoléculaire par voie radicalaire

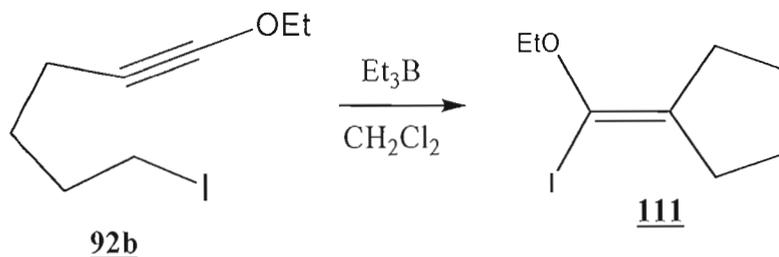
#### 6.1 Généralité

L'augmentation du nombre d'applications des réactions radicalaires en synthèse organique est une preuve de la diversité des types de transformations qui peuvent être accomplies <sup>(5b, 35 et 48)</sup>. Pour des applications synthétiques <sup>(48b)</sup>, on exige d'une méthode i) qu'elle génère en premier lieu un radical ayant une certaine sélectivité, ii) de permettre à ce radical une certaine vie afin de subir une réaction, et iii) de convertir le radical final en un produit stable avant qu'il puisse participer à des réactions non désirées du type radical-radical ou radical-solvant. Certaines réactions en chaîne peuvent répondre à ces exigences comme les méthodes basées sur la chimie des hydrures d'organoétain (e.g.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ). Ces derniers ont considérablement augmenté le répertoire des réactions de formation de liaisons C-C qui sont à la disposition de la chimie organique synthétique <sup>(5b, 35 et 48)</sup>. Ici, on vous rapporte l'investigation de la réaction de cyclisation radicalaire des iodoéthers d'ynol **92b**, **93b** et **94** (déjà synthétisés au **Chapitre 5**).

#### 6.2 Addition radicalaire du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b**

La cyclisation par transfert d'atome est un processus radicalaire qui a émergé rapidement en tant que méthode puissante et utile pour la formation de liaisons C-C en synthèse organique <sup>(37)</sup>. Selon la littérature, la cyclisation est particulièrement efficace lorsque des réactifs à base d'étain (e.g.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$ ,  $\text{Me}_3\text{Sn-SnMe}_3$ ) sont utilisés comme agent de transfert d'atome, en présence d'initiateurs radicalaires ( $h\nu$  ou AIBN) <sup>(37b et 37c)</sup>. Dans notre cas, nous avons utilisé  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et le  $\text{Et}_3\text{B}$  comme initiateur radicalaire.

Les résultats d'additions radicalaires intermoléculaires impliquant les éthers d'ynol effectuées au laboratoire Daoust ont montré que le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est le meilleur solvant <sup>(21)</sup>. Nous avons donc débuté notre étude par la réaction d'addition intramoléculaire de l'iodoéther d'ynol **92b** dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (**Schéma 57**).



**Schéma 57**

Comme le montre le **Schéma 57**, la réaction d'addition radicalaire de **92b**, initiée par le  $\text{Et}_3\text{B}$  devrait conduire à la formation de l'iodoéther d'énol **111** (résultant d'une cyclisation 5-*exo-dig*) selon les règles de Baldwin <sup>(49)</sup>. Les résultats expérimentaux de la réaction d'addition intramoléculaire de **92b** figurent dans le **Tableau 21** ci-dessous :

**Tableau 21.** Addition intramoléculaire de **92b**

Essai	Concentration de <b>92b</b> (M)	éq $\text{Bu}_3\text{SnH}$ <sup>(2)</sup>	éq $\text{Et}_3\text{B}$ <sup>(1)</sup>	T °C	%Rdt <b>113</b>	%Rdt <b>111</b> <sup>(3)</sup>
1	0,05	---	3	23 °C	0	9
2	0,05	---	5,5	23 °C	0	10
3	0,05	1,2	5	-78 °C	0	40
4	0,05	2	5	-78 °C	0	85

(1)=  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajouté à raison de 0,3 éq / 15min.

(2)=  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  est ajouté à raison 0,4 éq / h.

(3)= rendement de **111** du brut calculé par standard interne.

Dans tous les essais, l'iodoéther d'ynol **92b** fut utilisé à faible concentration (0,05 M). Ceci permet de favoriser l'addition intramoléculaire vis-à-vis de l'addition

intermoléculaire. 3 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  sont ajoutés à raison de 0,3 éq / 15min. La réaction est d'abord effectuée à la température ambiante et sans  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La réaction a été suivie par CCM. Des prélèvements après 2h, 4h et 6h de réaction ont montré la présence de beaucoup d'iodoéther d'ynol de départ **92b** et l'apparition de 2 nouvelles taches. La réaction fut agitée à la température ambiante toute la nuit. Un prélèvement après 24h de réaction a montré la présence de beaucoup d'éther d'ynol **92b** de départ et la présence de trois nouvelles taches dont une possède un  $R_f$  très proche de l'éther d'ynol de départ. La RMN  $^1\text{H}$  du brut a montré la présence en très faible quantité l'iodoéther d'énol **111** (rdt 9%, calculé par standard interne). La séparation de **111** par chromatographie éclair n'a pas permis d'isoler **111** de façon pure. Ce dernier fut élué avec l'éther d'ynol de départ. Cette réaction intramoléculaire a mené à beaucoup de produits secondaires à la température ambiante. Dans l'essai #2, nous avons augmenté la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  ajouté à 5,5 éq afin de faire réagir tout l'éther d'ynol de départ. La réaction fut agitée à la température ambiante toute la nuit. Un prélèvement après 24h de réaction a montré la présence de l'éther d'ynol **92b** en bonne quantité, de l'iodoéther d'énol **111** en faible quantité (rdt 10% calculé par standard interne) et la présence de produits secondaires. Le fait d'augmenter la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  n'a rien changé.

D'après les résultats des essais #1 et 2 du **Tableau 21**, la réaction d'addition intramoléculaire de **92b** est lente. Nous avons donc décidé d'effectuer la réaction de cyclisation en utilisant  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . On espère que l'utilisation de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  facilite l'addition intramoléculaire en générant une chaîne radicalaire plus longue et plus efficace. Dans ce cas, on s'attend à former l'iodoéther d'énol réduit **113** (résultant d'une cyclisation *5-exo-dig*) (**Schéma 58**).

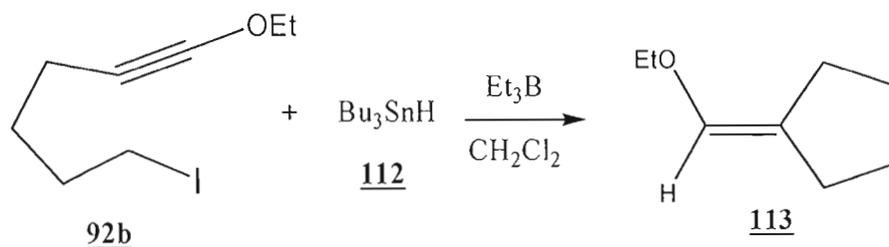


Schéma 58

Dans l'essai #3, 1,2 éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en excès) fut ajoutée à raison de 0,4 éq / h pour la raison suivante : éviter la réduction de l'iodoéther d'ynol de départ **92b**. Au total 5 éq de  $\text{Et}_3\text{B}$  sont ajoutés (à raison de 0,3 éq / 15min). La réaction est suivie par CCM. Des prélèvements à 2h et 3h de réaction à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ont montré la présence de l'éther d'ynol de départ **92b**, la présence d'une tache intense correspondant à l'iodoéther d'énol **111**, présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (qui traîne sur la CCM) et l'absence du produit de cyclisation réduit **113**. Après 6h de réaction à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , la réaction fut arrêtée. La réaction à basse température est plus propre qu'à la température ambiante. La chromatographie éclair n'a pas permis d'isoler le produit désiré **111**. Ce dernier fut élué avec l'éther d'ynol de départ à cause de leurs  $R_f$  très proches. La réaction fut répétée. Le rendement de **111** fut calculé par standard interne. Le rendement de la réaction est de 40%. L'utilisation de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  a facilité la réaction de cyclisation et a augmenté le rendement de la réaction. Il est important de noter que l'utilisation du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  n'a pas permis d'obtenir l'éther d'énol cyclique réduit **113**. L'absence de ce dernier fut confirmé par l'analyse du brut réactionnel par CPG-SM et par RMN  $^1\text{H}$  (absence à 6 ppm du singulet correspondant au proton alcénique de **113**).

Dans l'essai #4, nous avons utilisé les mêmes conditions que l'essai #1 mais nous avons augmenté le nombre d'éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  à 2 éq. Ce dernier fut ajouté à raison de 0,4 éq / 45min pour les raisons déjà citées ci-dessus. Après 6h de réaction à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , la CCM du brut a montré une consommation totale de l'éther d'ynol de départ **92b**, la présence de l'iodoéther d'énol cyclique **111** en bonne quantité et du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La réaction a duré 6h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . La RMN  $^1\text{H}$  du brut nous a permis de calculer un rendement (standard interne) de 85%. Il nous semble aussi, selon la RMN  $^1\text{H}$ , qu'il y a formation de l'isomère éthoxyiodocyclohexène (produit résultant d'une cyclisation *6-endo*) en très faible quantité (ratio supérieur à 9/1). Les deux isomères ont le même  $R_f$  (même tache sur CCM). De plus, deux chromatographies éclair n'ont pas permis de séparer **111** (et son isomère) du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  à cause de leurs  $R_f$  proches. Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  traîne sur la silice et sort avec le produit désiré **111**. Nous avons alors décidé de retirer le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  du brut réactionnel avant même la purification par

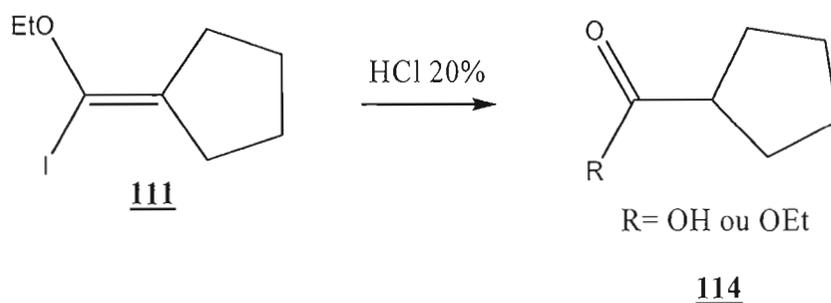
chromatographie éclair (cette technique de séparation sera détaillé au paragraphe 6.2.2). Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du **111** brut a confirmé la structure de **111** et possiblement la présence de son isomère l'éthoxyiodocyclohexène (produit résultant d'une cyclisation *6-endo*) en très faible quantité. Le spectre IR de **111** a montré une bande d'intensité à  $1664\text{ cm}^{-1}$  correspondant au lien double C=C. Le rendement de **111** (séparé par chromatographie éclair, élué par l'hexane) est de 20% (rdt du brut 85%). L'éluion par du pentane a augmenté le rendement à 35%. Ces faibles rendements nous ont porté à conclure que le produit désiré **111** est probablement volatil. L'évaporation du solvant sur l'évaporateur rotatif, lorsque le produit baigne dans un bain à  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (mélange eau-glace), n'a pas réglé le problème. Il est important de noter qu'avec 2 éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ajouté à raison de 0,4 éq / h, nous n'avons pas observé ni l'éther d'ynol de départ réduit ni l'éther d'énol cyclique réduit **113**. Cependant, au delà de 2 éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , nous avons commencé à observer l'éther d'énol cyclique réduit **113** (résultat non présenté dans le **Tableau 21**). Dans ce cas, nous avons eu le problème de séparer l'iodoéther d'énol **111** de l'éther d'énol réduit **113** à cause de leur Rf identiques.

Il faut noter aussi que l'iodoéther d'énol exocyclique **111** est très instable et se décompose à la température ambiante après isolation et même avant de le caractériser. Exposé à l'air à l'état pur, il se décompose et change de couleur (passe de l'incolore au brun). Une fois séparé, il se décompose lors du séchage sur la pompe mécanique. Le fait de concentrer sur la pompe à température basse ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) n'a pas réglé le problème de dégradation. Le produit désiré **111** se dégrade dans le  $\text{CDCl}_3$  et dans l'acétone deutéré et est insoluble dans le benzène deutéré. Pour ces raisons d'instabilité nous avons été incapable d'obtenir un spectres RMN  $^1\text{H}$  du produit parfaitement pur. Le produit **111** se dégrade avant même de le caractériser complètement. Afin de régler le problème d'instabilité de **111**, nous avons pensé à différentes stratégies nous permettant de transformer le produit **111** en un autre produit plus stable, facile à caractériser. Nos stratégies sont les suivantes :

- i) réduire l'iodoéther d'énol **111** en un produit plus stable (éther d'énol réduit **113**). Cependant, la réduction de **111** va conduire à un produit réduit

probablement très volatil (ayant une faible masse moléculaire) difficile à récupérer (voir plus tard au **Chapitre 7**). Conséquemment, cette stratégie fut abandonnée.

- ii) hydrolyser le produit désiré **111** par une solution acide HCl 20% afin de former l'ester ou l'acide correspondant **114** (**Schéma 59**)



**Schéma 59**

Ainsi, après le retrait du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  du milieu, nous avons traité le brut par une solution HCl 20%. Le contact du brut par la solution acide a entraîné un changement rapide de la couleur de la solution (virage de la couleur de jaune pale au brun). Après parachèvement, la CCM du brut a montré 4 taches. Le spectre IR du brut n'a pas montré la bande d'élongation correspondante au lien  $\text{C}=\text{O}$  ni la bande d'élongation correspondante au lien double  $\text{C}=\text{C}$ . Il nous semble que la réaction d'hydrolyse de **111** n'a pas fonctionné.

- iii) remplacer l'iode de la molécule **111** par un électrophile (e.g PhCHO); l'objectif est de transformer le produit désiré **111** en un produit plus stable **116** ayant une masse moléculaire élevée. Cette stratégie est résumée au **Schéma 60**.

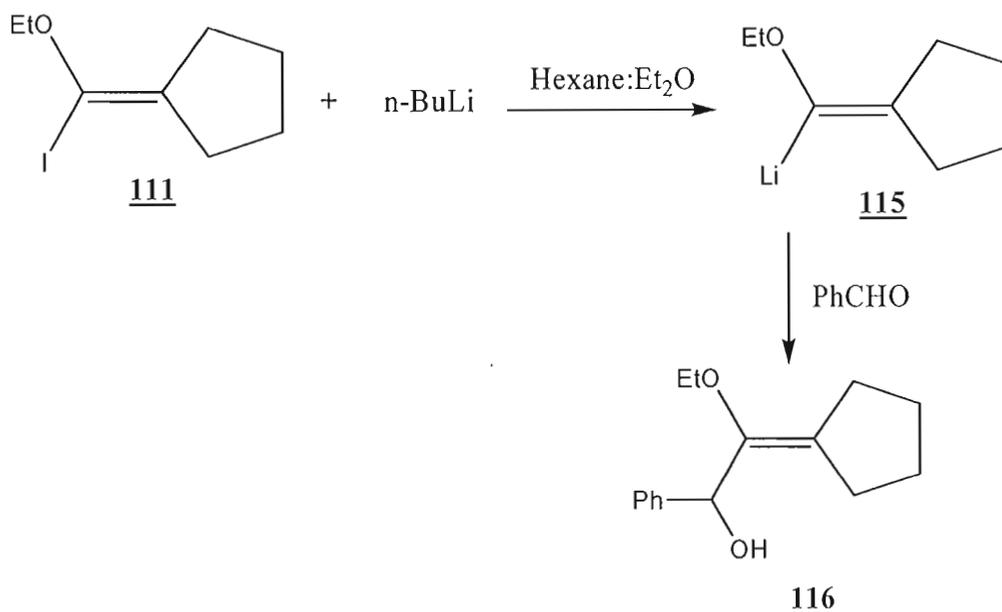


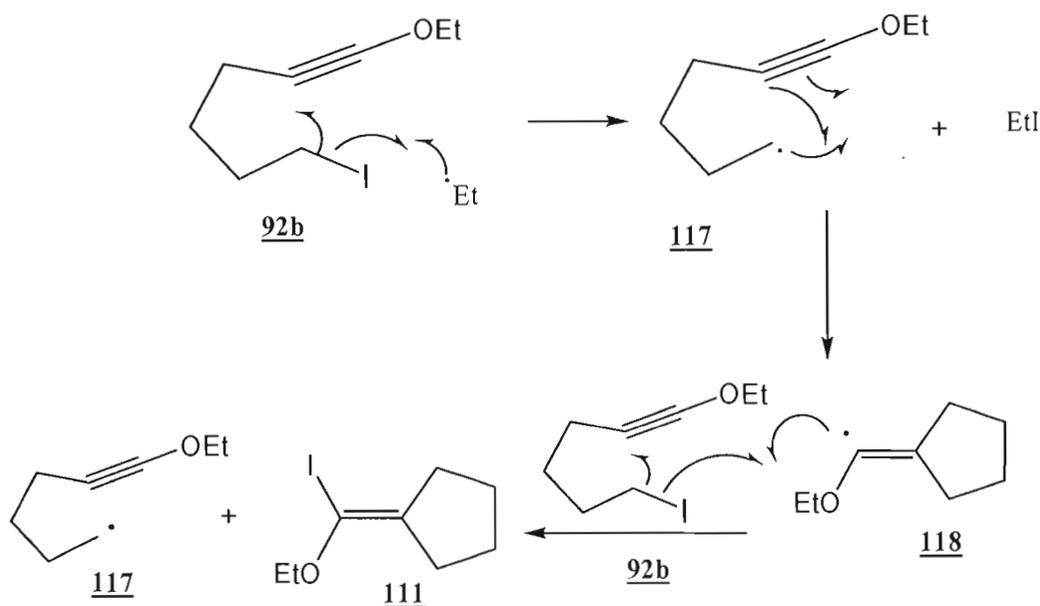
Schéma 60

Traité par le  $n\text{-BuLi}$  à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans un mélange de solvant Hexane : Et<sub>2</sub>O, le produit **111** peut subir un échange I-Li pour former l'organolithien **115**. L'intermédiaire **115** (nucléophile), en présence du benzaldéhyde (électrophile), peut conduire à la formation de l'éther d'énol fonctionnelisé **116**. Malheureusement, cette méthode n'a pas fonctionné. En effet, le produit **111** se décompose au contact de l'hexane et de l'éther (il change de couleur). L'iodoéther d'énol **111** est stable seulement dans l'acétone deutéré. L'acétone deutéré ne serait certainement pas un bon solvant pour notre réaction. Le fait d'effectuer la réaction (celle illustrée au **Schéma 60**) dans l'acétone deutéré va entraîner un arrachement d'un deutérium acide de l'acétone par le  $n\text{-BuLi}$  au lieu de favoriser un échange I-Li. Cette stratégie n'a donc pas fonctionné.

En bref, la réaction d'addition radicalaire intramoléculaire de **92b** via Bu<sub>3</sub>SnH a donné majoritairement l'iodoéther d'énol **111** (via une cyclisation *5-exo-dig*). Cette réaction est régiosélective. Le rendement du brut, calculé par standard interne, est de 85%. Le rendement de **111** isolé est de 35%. Ce dernier est très instable et volatil.

### 6.2.1 Mécanisme de l'addition radicalaire intramoléculaire de **92b**

Le mécanisme de la réaction de cyclisation de l'iodoéther d'ynol **92b**, initié par le  $\text{Et}_3\text{B}$ , est expliqué au **Schéma 61**.

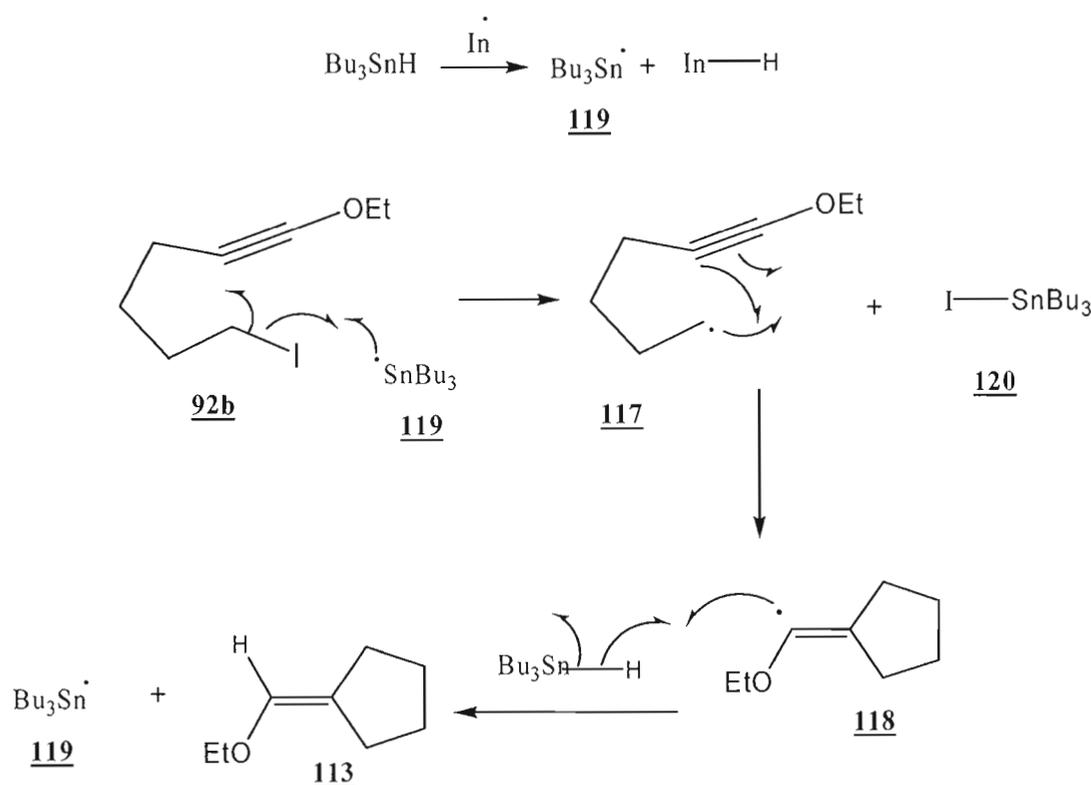


**Schéma 61**

L'initiateur radicalaire  $\text{Et}_3\text{B}$ , au contact de l'oxygène, forme des radicaux éthyles. Le radical éthyle formé va aller briser, de façon homolytique, le lien C-I de l'iodoéther d'ynol **92b**. Cette réaction entraîne la formation de l'iodoéthane et la formation du radical à chaîne ouverte **117**. Le radical **117** devrait préférer s'additionner sur la triple liaison via une cyclisation *5-exo-dig* pour former le radical cyclique **118** selon les règles de Baldwin<sup>(49)</sup> (préférence de la formation du plus petit cycle). En effet, la formation d'un cycle à 5 membres (favorisé cinétiquement) est plus rapide que la formation d'un cycle à six membres (favorisé thermodynamiquement). Comme nous utilisons les conditions réactionnelles plutôt cinétiques (6h à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ), le radical **117** devrait cycliser pour former le produit cinétique **118**. Voilà donc pourquoi l'addition intramoléculaire de l'iodoéther d'ynol **92b** serait régiosélective. Après son addition intramoléculaire, le radical **118** va aller briser de façon homolytique le lien C-I de

l'iodoéther d'ynol **92b**. Cette transformation entraîne la formation de l'iodoéther d'énol **111** et la formation du radical primaire **117**. Ce mécanisme explique la formation de l'iodoéther d'énol **111** obtenu, suite à la réaction de cyclisation de **92b**, en absence du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (Tableau 21, essais #1 et 2).

Et en présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , quel devrait être le mécanisme? Dans ce cas, le mécanisme auquel nous nous attendions avant d'entreprendre ces travaux était le suivant :



Le radical porteur de chaîne,  $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$ , généré à partir du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  suite à une étape d'initiation par  $\text{Et}_3\text{B}$ , peut aller briser de façon homolytique le lien C-I (lien faible) de **92b** pour former l'intermédiaire radicalaire à chaîne ouverte **117** et le  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  **120**. Le radical **117** devrait préférer s'additionner sur la triple liaison via une cyclisation 5-*exo-dig* pour former le radical cyclique **118** selon les règles de Baldwin <sup>(49)</sup> (préférence de la formation du plus petit cycle). Bien que nos résultats démontrent

que la cyclisation de **117** à **118** est irréversible, le travail récent de Julia <sup>(50)</sup> a montré que la présence de groupes stabilisants peut entraîner un équilibre entre les intermédiaires cycliques radicalaires. Cependant, notre réaction de cyclisation (réaction de **117** à **118**) n'est pas réversible (d'ailleurs, absence de groupes stabilisants dans notre cas). Nous avons été incapable de trouver une évidence de la présence de l'équilibre.

Après son addition intramoléculaire, le radical **118** briserait de façon homolytique le lien Sn-H du Bu<sub>3</sub>SnH. Cette transformation entraînerait la formation de l'éther d'énol réduit **113** et la formation du radical primaire **119**. Ce mécanisme expliquerait la formation de l'éther d'énol réduit **113**. Toutefois, rappelons que nous avons observé la formation de l'iodoéther d'énol **111** en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH ! Et pas de traces de **113** (sauf lorsque Bu<sub>3</sub>SnH est utilisé en large excès) ! Donc, ce n'est pas à l'aide de ce mécanisme que nous pouvons expliquer nos résultats. Les recherches sont en cours dans notre laboratoire pour élucider ce paradoxe mécanistique.

### 6.2.2 Séparation de **111** et du réactif organoétain

L'utilisation de Bu<sub>3</sub>SnH en tant que réactif ou catalyseur avec les molécules halogénoorganiques exige la séparation des produits organoétain des produits désirés.

Selon le mécanisme de la réaction de cyclisation, le Bu<sub>3</sub>SnH est converti en Bu<sub>3</sub>SnI + Bu<sub>3</sub>SnH (voir **Schéma 62**). Ce dernier possède un R<sub>f</sub> (R<sub>f</sub>=0,74) très proche du produit désiré **111** (R<sub>f</sub>= 0,7). La chromatographie éclair n'a pas permis de séparer **111** du réactif organoétain. Ce dernier traîne sur la silice et fut élué avec le produit désiré **111**.

Étant donné que le réactif organoétain a une grande affinité pour le fluor, nous avons décidé de mettre en haut de la colonne de silice du KF. On espère que le KF, déposé sur la silice, retiendra le réactif organoétain et permettra d'isoler le produit **111** de façon pure. Malheureusement, cette technique n'a pas fonctionné. Le réactif

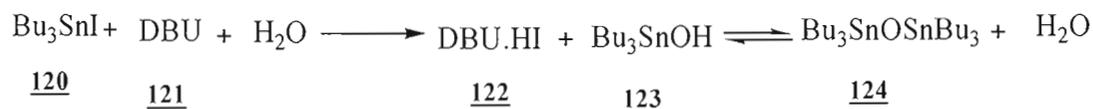
organoétain a continué à traîner sur la silice. L'échec de cette technique nous a poussé à chercher d'autres méthodes de séparation.

À l'opposé du  $\text{Bu}_3\text{SnI}$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnBr}$  et du  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ , le  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  est un produit non volatil et insoluble <sup>(51)</sup>. La séparation du produit désiré **111** du réactif organoétain peut être accomplie par la conversion du réactif organoétain en  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  (insoluble dans les solvants que nous utilisons) suite à une extraction du brut réactionnel, déjà dissout dans un solvant apolaire, par une solution aqueuse de KF. Le réactif organoétain est transformé en  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  insoluble en phase organique et aqueuse. Ce dernier peut être séparé du milieu par simple filtration. La phase organique est séparée ensuite puis séchée. L'évaporation de solvant permet d'isoler le produit désiré **111**. Cependant, l'extraction par une solution KF 5 M n'a pas permis de convertir tout l'organoétain en  $\text{Bu}_3\text{SnF}$ . Nous avons alors décidé d'extraire à l'aide d'une solution saturée de KF. Malheureusement, cette dernière n'a pas permis de régler le problème de séparation des organoétains. En plus, nous avons observé que plusieurs extractions à l'aide de la solution saturée de KF a entraîné la perte de beaucoup du produit désiré **111**. Après l'échec de cet essai, nous avons continué à chercher d'autres techniques qui nous permettent de se débarrasser du réactif organoétain. La meilleure technique que nous avons trouvée pour se débarrasser du réactif organoétain est celle développée par Curran <sup>(52)</sup>. Elle est basée sur l'utilisation de la base organique diazabicycloundécène (DBU) <sup>\*</sup>. La procédure de ce parachèvement est décrite en détail dans la partie expérimentale.

\*  
= dans notre cas, nous avons utilisé la base diazabicyclooctène (DABCO) au lieu de la base DBU étant donné que nous avons DABCO sous la main (DBU n'étant pas présent dans notre banque de produit à ce moment) ; comme les résultats furent concluants avec DABCO, nous avons continué d'utiliser cette base à la place de DBU.

Ce parachèvement implique : i) la dilution du mélange réactionnel par de l'éther mouillé, ii) l'addition d'un léger excès de DABCO\*, iii) l'addition goutte à goutte d'une solution étherée d'iode jusqu'à ce que la coloration de l'iode persiste et iv) une rapide filtration du mélange réactionnel sur une petite colonne de gel de silice (élution avec l'éther). Cette technique permet d'éliminer environ 90% de l'organoétain. Après parachèvement, le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair.

Curran a montré que la base DBU ne forme pas un précipité avec le réactif organoétain si les solvants sont anhydres. Le précipité commence à apparaître avec l'addition de l'éther mouillé mais pas avec l'éther anhydre. L'addition de 1 éq d'eau à la solution anhydre forme aussi le précipité, qui a été isolé et identifié comme DBU.HI. Tout le résidu d'organoétain restant en solution est de l'hydroxyde de tributylétain  $\text{Bu}_3\text{SnOH}$  ou/et de l'hexabutyldistannoxane  $\text{Bu}_3\text{SnOSnBu}_3$ . À partir de ces expériences, on peut résumer la procédure du parachèvement par le **Schéma 63**.

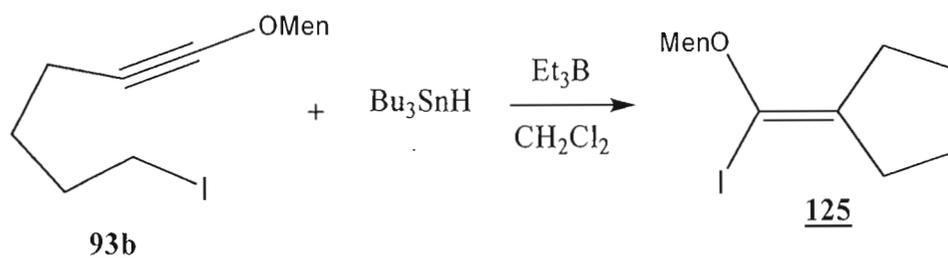


**Schéma 63**

L'iode transforme rapidement le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  non réagi en  $\text{Bu}_3\text{SnI}$ . Le DBU hydrolyse le  $\text{Bu}_3\text{SnI}$  en  $\text{Bu}_3\text{SnOH}$  avec formation du solide DBU.HI. Ce dernier est retenu en tête de la colonne de gel de silice. L'excès de DBU est retenu aussi en tête de la colonne. C'est connu que le  $\text{Bu}_3\text{SnOH}$  entre en équilibre rapide à la température de la pièce avec le  $\text{Bu}_3\text{SnOSnBu}_3$ . Rappelons que dans notre cas, nous avons utilisé la base diazabicyclooctène (DABCO) au lieu de la base DBU. La technique a bien fonctionné avec la base DABCO. Cette technique nous a permis de séparer le produit désiré 111 du réactif organoétain.

### 6.3 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b**

L'addition intramoléculaire de l'iodomenthoxyhexyne **93b** a été étudiée aussi par voie radicalaire (**Schéma 64**).



**Schéma 64**

Nous avons débuté l'étude de la réaction d'addition intramoléculaire de l'iodoéthère d'ynol **93b** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Tableau 22.** Addition intramoléculaire de **93b** en utilisant Bu<sub>3</sub>SnH

Essai	Éq Bu <sub>3</sub> SnH <sup>(2)</sup>	Éq Et <sub>3</sub> B <sup>(1)</sup>	T °C	%Rdt <b>125</b> <sup>(3)</sup>
1	2	3	-78 °C	9
2	2	3	0 °C	14
3	2	3	23 °C	20
4	3	3	23 °C	20
5	2	5	23 °C	20

\*= l'iodoéthère d'ynol **93b** fut utilisé à une concentration de 0,05 M.

(1)= Et<sub>3</sub>B est ajouté à raison de 0,3 éq /15min.

(2)= Bu<sub>3</sub>SnH est ajouté à raison 0,4 éq / h.

(3)= rendement de **125** du brut calculé par standard interne.

Nous avons d'abord appliqué les conditions réactionnelles qui nous ont permis d'obtenir les meilleures conversions en produit de cyclisation désiré **111** (voir **Tableau 21**, essai #4). Nous avons utilisé l'iodoéthère d'ynol **93b** en défaut et 2 éq de Bu<sub>3</sub>SnH. Ce dernier fut ajouté à raison de 0,4 éq /h pour les mêmes raisons déjà

citées au paragraphe 6.2. La réaction est d'abord effectuée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et suivie par CCM. Des prélèvements après 2h, 4h et 6h de réaction ont montré la présence de beaucoup d'iodoéther d'ynol de départ **93b**, la présence du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et l'apparition d'une nouvelle tache de faible intensité. La réaction fut arrêtée après 7h de réaction à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  fut séparé selon la technique expliquée au paragraphe 6.2.2. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut a montré la présence de beaucoup d'iodoéther d'ynol de départ **93b** et la formation de l'iodoéther d'énol **125** (résultant d'une cyclisation 5-*exo-dig*) en faible quantité. Le rendement brut, calculé par standard interne, est de 9%.

Étant donné que la réaction est très lente à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , nous avons décidé d'effectuer la réaction à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  afin d'accélérer la vitesse de la réaction (essai #2). Nous avons utilisé le même rapport stoechiométrique que l'essai #1. Des prélèvements à 3h et 5h de réaction ont montré la présence de beaucoup d'iodoéther d'ynol de départ **93b** et la formation d'une faible quantité du produit désiré **125**. La réaction fut arrêtée après 8h à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut a montré la présence de beaucoup d'éther d'ynol de départ et la formation de l'iodoéther d'énol **125** désiré en faible quantité. Le rendement de ce dernier, déterminé par standard interne, est de 14%.

Dans l'essai #3, nous avons effectué la réaction à la température ambiante. Nous avons gardé le même rapport stoechiométrique que l'essai #1. Des prélèvements à 5h et 8h de réaction ont montré la formation de faible quantité du produit désiré **125** et la présence de beaucoup d'iodoéther d'ynol de départ. Nous avons donc laissé la réaction pour toute la nuit à la température ambiante. Après 24h de réaction, la CCM du brut a montré le même résultat. Le spectre IR du brut a montré une faible bande d'élongation correspondante au lien double  $\text{C}=\text{C}$  et la présence d'une bande d'élongation intense correspondant au lien triple  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Le rendement du produit désiré **125**, calculé par standard interne, est de 20%. Deux chromatographies éclair n'ont pas permis de séparer l'iodoéther d'énol **125** ( $R_f=0,63$ ) de l'éther d'ynol de départ **93b** ( $R_f=0,57$ ) en raison de leur  $R_f$  très proches. Afin d'accélérer la vitesse de la réaction, nous avons décidé d'augmenter le nombre d'éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  à 4 eq (essai #4). Nous avons augmenté aussi la quantité de  $\text{Et}_3\text{B}$  à 5 eq. La réaction fut agitée à

la température ambiante toute la nuit. Après 24h de réaction, il est resté beaucoup du produit de départ. Le fait d'augmenter la quantité de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et de  $\text{Et}_3\text{B}$  n'a pas changé le résultat. Il est important de noter que le produit de cyclisation réduit n'a pas été observé dans le milieu (son absence a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  et par CPG-SM).

Dans le but de favoriser la réaction de cyclisation radicalaire de **93b**, nous avons effectué la réaction dans le benzène à reflux ( $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ ) en utilisant le peroxyde de benzoyle  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$  comme initiateur radicalaire. Les observations expérimentales ont montré que l'iodoéther d'ynol **93b** n'a pas résisté à la température de la réaction. En effet, l'iodoéther d'ynol **93b** se décompose en 30 minutes à  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Un prélèvement du milieu réactionnel (après 30min de réaction dans le benzène à reflux et en présence du  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ ) a montré plusieurs produits secondaires sur la CCM. L'analyse du brut réactionnel par IR a montré l'absence du produit cyclique désiré **125** et la disparition de l'iodoéther d'ynol de départ **93b**.

En bref, l'addition intramoléculaire de l'iodoéther d'ynol **93b** a donné majoritairement l'iodoéther d'énol exocyclique **125**. Cette réaction est très lente comparée à celle de l'iodoéther d'ynol **92b**. En effet, la réaction de cyclisation radicalaire est fortement contrôlée par l'encombrement stérique. L'iodoéther d'ynol **93b** est plus encombré (présence du groupe menthoxy) que l'iodoéther d'ynol **92b** (présence du groupe éthoxy). Ceci pourrait expliquer pourquoi la réaction de cyclisation de **92b** est si rapide alors que celle de **93b** est très lente.

#### 6.4 Addition radicalaire du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94**

L'addition intramoléculaire de l'iodoéthoxyheptyne **94** à l'aide du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  fut étudiée aussi (Schéma 65).

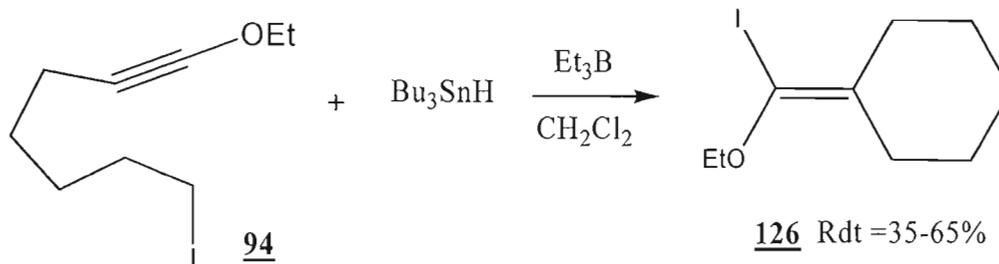
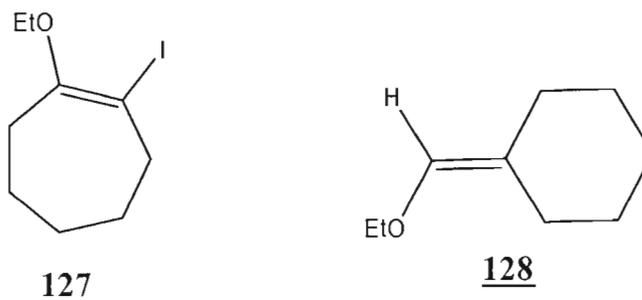


Schéma 65

Les conditions expérimentales utilisées sont les mêmes que celles utilisées lors de l'obtention du meilleur rendement en produit de cyclisation **111**. Après 7h de réaction à  $-78^\circ\text{C}$ , la réaction est terminée. La CCM du brut a montré une consommation totale de l'iodoéther d'ynol de départ, la présence du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et la formation d'un nouveau produit. Le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  fut retirée selon la technique expliquée au paragraphe.6.2.2. Dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut, nous observons uniquement la présence unique de l'iodoéther d'énol désiré **126** (dû à une cyclisation 6-exo). Il est important de noter que son isomère l'éthoxyiodocycloheptène **127** (le produit 7-endo) (Figure 14) et l'éther d'énol cyclique réduit **128** n'ont pas été observés.

Figure 14. Éthoxyiodocycloheptène **127** et l'éther d'énol cyclique réduit **128**

Le rendement de **126**, calculé par standard interne, est de 78%. Le spectre IR du brut a montré une bande intense correspondant au lien double C=C. Le produit désiré **126** est isolé par chromatographie éclair. Son élution par l'hexane a fournit un rendement de 45%. Ceci semble indiquer que l'iodoéther d'énol **126** est volatil. Dans l'essai #2, nous avons répété la réaction en utilisant les mêmes conditions

réactionnelles que lors de l'essai #1 mais, cette fois, nous avons utilisé le pentane comme solvant d'éluion lors de la chromatographie éclair. L'éluion par le pentane a augmenté le rendement à 65%. Notons que nous n'avons pas observé la formation de l'éther d'ynol réduit à chaîne ouverte **129** (Figure 15).

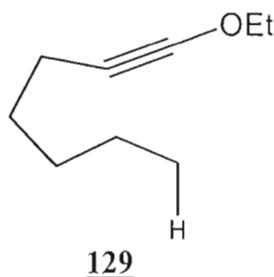


Figure 15. Éther d'ynol réduit **129**

Il est important de noter que l'iodoéther d'énol exocyclique **126** est plus stable que l'iodoéther d'énol **111**. Le produit désiré **126** a pu être caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et par IR. Comme l'iodoéther d'énol **111**, l'iodoéther d'énol **126** se dégrade dans  $\text{CDCl}_3$ , est stable dans l'acétone deutéré et est insoluble dans le benzène deutéré. Comme il se dégrade à la température ambiante, l'iodoéther d'énol **126** fut concentré sur une pompe à 5  $^\circ\text{C}$ . Conservé dans l'acétone deutéré, le produit **126** reste stable pour 2 jours.

Suite aux résultats de l'addition intramoléculaire de 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b** (Tableau 22), nous avons conclu que cette addition n'est pas prometteuse. Un manque de temps, en fin de maîtrise, nous a empêché d'étudier la réaction de cyclisation du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95**.

## 6.5 Conclusion

Nous pouvons conclure que l'addition radicalaire intramoléculaire d'iodoéthers d'ynol n'est pas prometteuse. En effet, l'étude de l'addition intramoléculaire de 3 iodoéthers d'ynol (**92b**, **93b** et **94**), ne nous a permis de caractériser qu'un seul iodoéther d'énol

au complet (iodoéther d'énol **126**). Nous avons observé que la réaction d'addition radicalaire intramoléculaire est régiosélective. Durant l'étude de cette version intramoléculaire, nous avons souffert de problème de volatilité, de purification et surtout d'instabilité. Étant donné qu'on n'était pas satisfaisant de ces résultats, nous avons continué à chercher d'autres méthodes plus efficaces pour synthétiser les iodoéthers d'énol cycliques (voir **Chapitre 7**).

## Chapitre VII

### Addition intramoléculaire par voie anionique

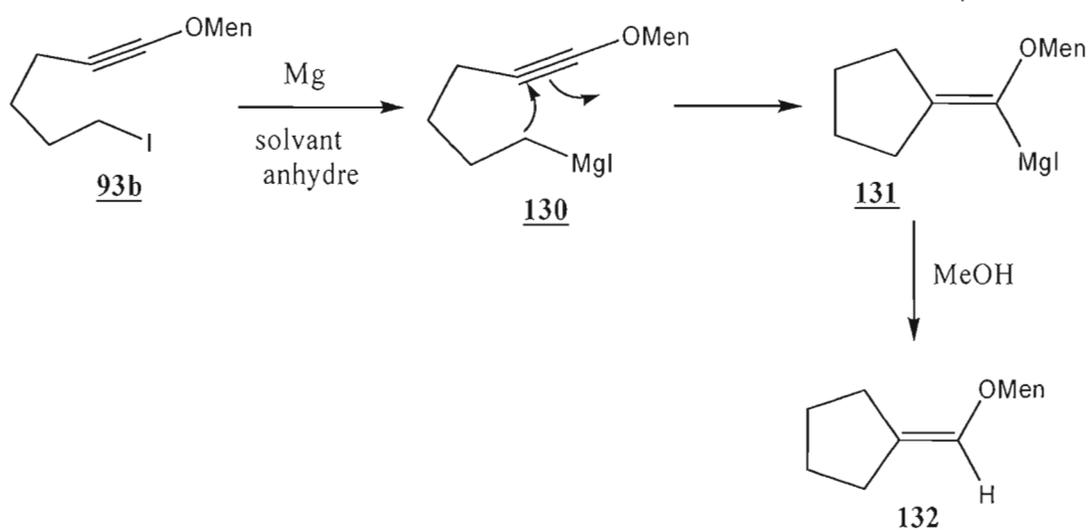
#### 7.1 Généralités

La construction de liaisons C-C et plus particulièrement la formation de carbocycles est une opération importante en synthèse organique. Il n'est donc pas étonnant que beaucoup de travaux récents se soient concentrés sur l'utilité synthétique de la cyclisation radicalaire<sup>(5b, 53)</sup>. Toutefois, dans notre cas, avec la cyclisation radicalaire, nous avons souffert de problèmes de séparation, de volatilité et d'instabilité des produits résultant de l'addition radicalaire (voir **Chapitre 6**). Une solution conceptuellement simple à cette limitation des cyclisations radicalaires semblerait être fournie par la tendance bien établie de divers dérivés organométalliques à cycliser pour donner des produits organométalliques cycliques<sup>(38a, 39 et 54)</sup>. Dans ce cas, les produits cycliques obtenus seront moins fonctionnalisés (l'iode sera remplacé par un atome hydrogène), donc possiblement plus stables.

Il y a cependant trois choses nécessaires plutôt rigoureuses pour l'exploitation de telles cyclisations anioniques pour la construction des carbocycles fonctionnalisés : i) l'organométallique formé à partir des précurseurs aisément disponibles doit être produit dans un rendement élevé et avec le minimum de formation de produits secondaires, ii) l'organométallique doit subir une cyclisation propre, facile, rapide et régiosélective avec un rendement élevé, iii) le produit organométallique cyclique formé doit être facilement piégé suite à des réactions avec des électrophiles appropriés pour donner des produits cycliques fonctionnalisés avec de bons rendements. On rapporte dans le présent travail la découverte d'une méthode simple et efficace pour préparer les éthers d'énol exocycliques fonctionnalisés avec de bons rendements à partir d'éthers d'ynol iodés et de n-BuLi à basse température.

## 7.2 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b**

Tout d'abord, nous avons débuté l'investigation de l'addition intramoléculaire de l'iodoéther d'ynol **93b** en utilisant les organomagnésiens (**Schéma 66**). Ces derniers sont utilisés pour cycliser des chloroalcènes non-activés <sup>(55)</sup> et des bromoalcynes non-activés <sup>(39b)</sup>.



**Schéma 66**

L'iodoéther d'ynol **93b** en présence du Mg et dans un solvant anhydre (Et<sub>2</sub>O ou THF) va former l'organomagnésien **130**. Ce dernier va engendrer une cyclisation 5-*exo-dig* selon les règles de Baldwin <sup>(49)</sup> et former l'intermédiaire cyclique **131**. L'ajout du MeOH au milieu réactionnel va piéger l'organomagnésien cyclique **131** et former l'éther d'énol exocyclique **132**. Les résultats de l'étude de cette réaction sont résumés dans le **Tableau 23**.

**Tableau 23.** Cyclisation anionique de **93b** <sup>(1)</sup> via les organomagnésiens

Essai	Éq Mg	Solvant anhydre	%Rdt <b>132</b>
1	1	Et <sub>2</sub> O	0

2	2	Et <sub>2</sub> O	0
3	1	THF	0
4	2	THF	0

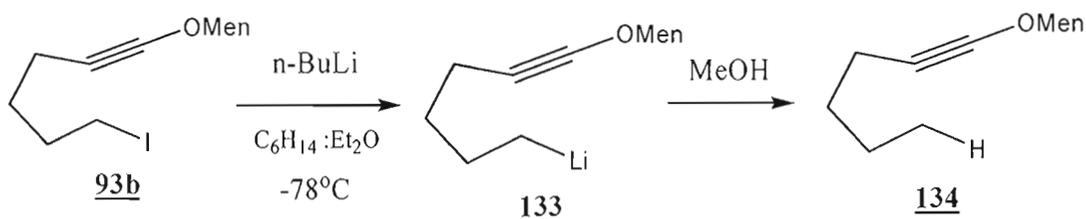
(1)= L'iodoéther d'ynol **93b** fut utilisé à une concentration de 0,1 M.

Pour débiter, nous avons utilisé 0,1 M d'iodoéther d'ynol **93b** et 1 éq de Mg. L'éther anhydre fut utilisé comme solvant de réaction. La réaction est effectuée à la température ambiante et fut suivie par CCM. Un prélèvement du milieu après 2h et 4h de réaction n'a montré que la présence de l'éther d'ynol de départ **93b**. Il n'y avait pas formation de nouvelles taches. La CPG-SM a confirmé ce résultat. Ces résultats décevants nous ont poussé à chauffer à reflux (T= 36 °C). On espère que le chauffage va favoriser la réaction de cyclisation. Après 5h de chauffage à reflux, la CCM et la CPG-SM ont montré aussi la présence de l'éther d'ynol de départ et l'absence de nouveaux produits. L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du brut a confirmé la présence du produit de départ **93b** et l'absence du produit désiré **132**. Dans l'essai #2, nous avons augmenté la quantité de Mg à 2 éq toujours en utilisant l'éther comme solvant de réaction. Après 4h de réaction à la température ambiante, la CCM et la CPG-SM ont montré la présence de l'éther d'ynol de départ et l'absence de nouveaux produits. Nous avons alors procédé à un chauffage à un reflux doux toute la nuit. Après 20h de chauffage à reflux, la réaction fut arrêtée. L'analyse du brut par RMN <sup>1</sup>H a montré la présence de l'iodoéther d'ynol de départ **93b** et l'absence de nouveaux produits.

Étant donné que la réaction de cyclisation de **93b** n'a pas fonctionné dans l'éther, nous avons décidé de tester la réaction dans le THF anhydre. Dans l'essai #3, nous avons utilisé 0,1 M de **93b** et 1 éq de Mg. La réaction est effectuée à la température ambiante. Un prélèvement du milieu après 2h et 4h de réaction a montré le même résultat que lors des 2 premiers essais, soit, pas de réaction. Nous avons alors décidé d'augmenter la quantité de Mg. Dans l'essai #4, nous avons utilisé 2 éq de Mg. Après 4h de réaction à la température ambiante, la CCM et la CPG-SM ont montré la présence de l'iodoéther d'ynol de départ **93b** et l'absence de nouveaux

produits. Nous avons alors procédé à chauffer à reflux ( $T = 56\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Après 5h de chauffage à reflux, la CCM a montré la consommation de l'iodoéther d'ynol de départ **93b** et la formation de beaucoup de produits secondaires (5 taches). L'analyse du brut par RMN  $^1\text{H}$  n'a pas montré la formation du produit désiré. De même, le spectre IR du brut n'a pas montré la présence d'une bande d'élongation correspondante au lien double  $\text{C}=\text{C}$ . L'iodoéther d'ynol **93b** s'est probablement dégradé pendant le chauffage à reflux. L'échec de ces 4 essais nous a permis de constater que les conditions expérimentales utilisées ne sont pas convenables pour la formation de l'organomagnésien à chaîne ouverte **130**. La réaction de cyclisation de **93b** via le Mg n'a pas fonctionné.

Après l'échec de la réaction d'addition intramoléculaire de **93b** via les organomagnésiens, nous avons décidé de tester la réaction de cyclisation de **93b** via les organolithiens. Ces derniers furent largement utilisés par Bailey<sup>(36 et 40)</sup> pour engendrer la cyclisation d'organolithiens sur les alcynes. La réaction de cyclisation via les organolithiens implique tout d'abord la formation de l'organolithien (6-lithium-1-menthoxyhexyne) **133** (**Schéma 67**). Ce dernier est formé suite à un échange I-Li effectué à basse température ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) à partir de l'iodoéther d'ynol **93b** et le n-BuLi. Afin de vérifier que l'échange Li-I avait bel et bien eu lieu, nous avons fait l'expérience suivante :



Nous avons traité une solution d'iodomenthoxyhexyne **93b** dans un mélange hexane- $\text{Et}_2\text{O}$  (ratio 3 :2 par volume) par 2,2 éq de n-BuLi dans l'hexane à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ceci génère, de façon propre, l'organolithien correspondant **133**. Comme le montre le **Schéma 67**, le piégeage à basse température de l'organolithien **133** par du

méthanol désoxygéné libère l'éther d'ynol réduit **134**. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut a confirmé la présence de l'éther d'ynol réduit **134**. Le rendement de l'éther d'ynol réduit **134** est de 90%. Il s'agit d'une réaction propre. La réussite de ce test signifie que les conditions réactionnelles utilisées permettent bel et bien l'échange I-Li et par suite la formation de l'organolithien.

Ayant en main la méthode de préparation de l'éther d'ynol lithié **133**, la cyclisation anionique intramoléculaire fut étudiée en détail. Comme le montre le **Schéma 68**, l'iodoéther d'ynol **93b** va d'abord effectuer un échange I-Li à basse température et former l'intermédiaire 6-lithium-1-menthoxyhexyne **133**. Ce dernier, une fois à la température ambiante ( $23\text{ }^\circ\text{C}$ ), pourra effectuer une cyclisation *5-exo-dig* pour former l'intermédiaire vinylolithium **135**. L'ajout du MeOH devrait conduire au produit désiré **136**. Nous avons donc effectué la réaction en laissant l'organolithien **133** à la température ambiante. Après 2h 30min, nous avons observé la disparition de notre produit de départ en CCM. L'ajout du MeOH désoxygéné au milieu a permis de piéger le vinylitium et conduire à la formation de l'éther d'énol exocyclique **136**. Le spectre IR du brut a montré, outre la bande d'élongation correspondante au lien double  $\text{C}=\text{C}$ , la présence d'une faible bande d'élongation correspondante au lien triple  $\text{C}\equiv\text{C}$ . Nous croyons qu'il s'agit de l'éther d'ynol réduit **134**.

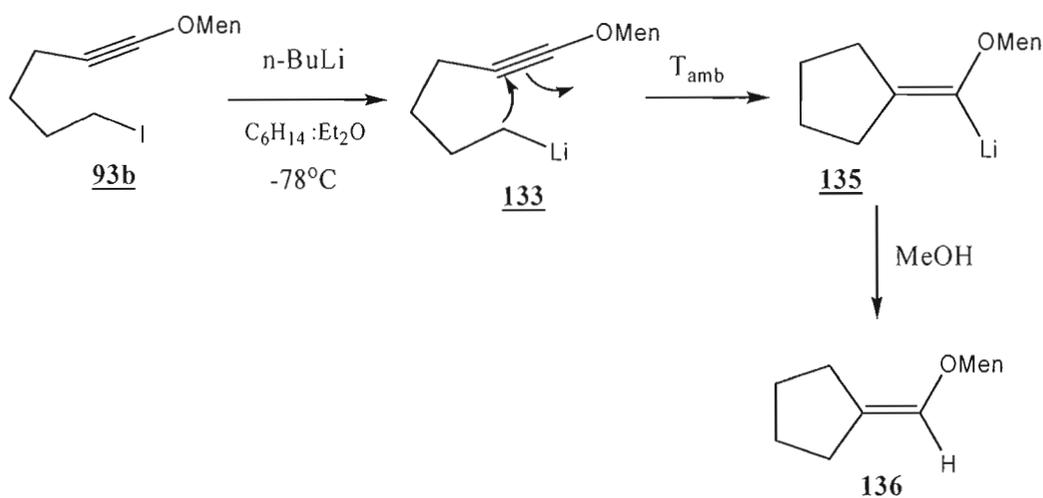
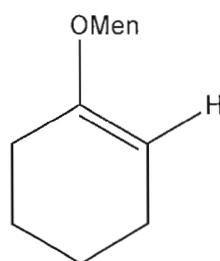


Schéma 68

Le produit désiré **136** fut isolé par chromatographie éclair. Le rendement de la réaction est de 88% (notons que, par voie radicalaire, **93b** cyclise avec un rendement de 20%, **Tableau 22**). L'éther d'énol cyclique **136** fut caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR. Ces derniers ont confirmé la structure de l'éther d'énol **136** (résultant d'une cyclisation *5-exo-dig*) et ont montré l'absence complète de son isomère **137** (l'éther d'énol résultant d'une cyclisation *6-endo-dig*) (**Figure 16**).



**137**

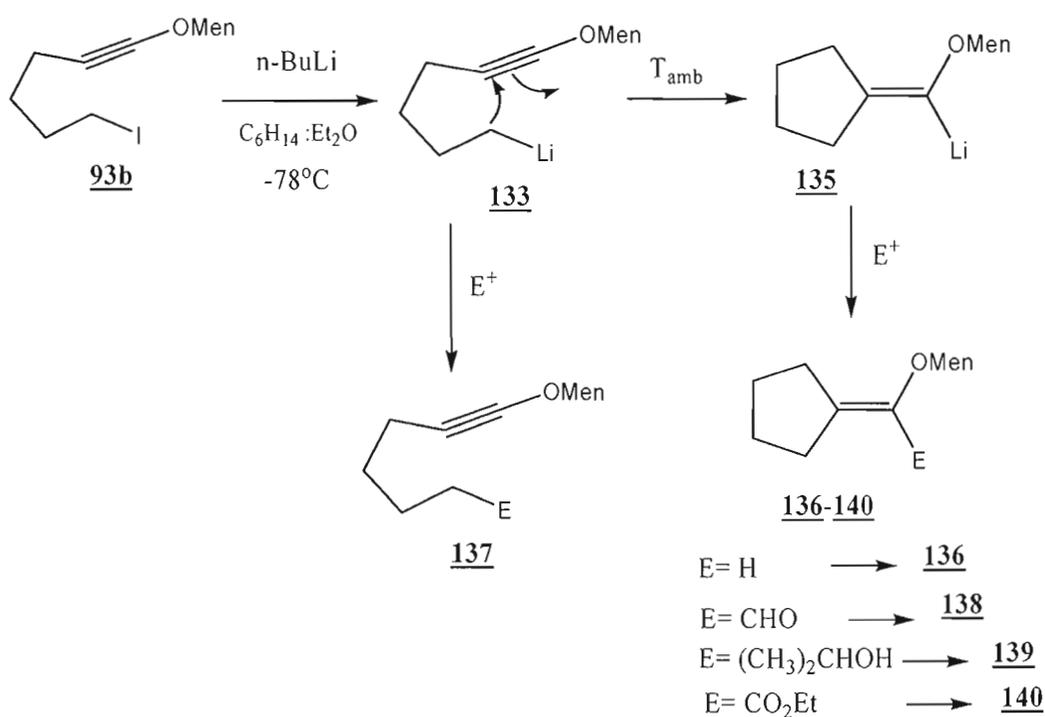
**Figure 16. Isomère 6-endo-dig 137**

La réaction de cyclisation est donc régiospécifique. En effet, la formation d'un cycle à 5 membres (favorisé cinétiquement) est plus rapide que la formation d'un cycle à six membres (favorisé thermodynamiquement). Étant donné que la réaction est plutôt rapide (2h 30min à 23  $^{\circ}\text{C}$ ), l'organolithien **133** cyclise rapidement pour former le vinylolithium **135** (produit cinétique). La formation exclusive de l'éther d'énol cyclique à 5 membres est en accord avec les règles de Baldwin<sup>(49)</sup> qui donne la préférence de formation au plus petit cycle.

Notons que nous avons essayé la réaction dans l'hexane (sans  $\text{Et}_2\text{O}$ ) et nous avons observé que la vitesse de la réaction est très lente. La faible réactivité du  $n\text{-BuLi}$  dans l'hexane résulte du fait que le réactif organométallique s'associe dans l'hexane pour former des tétramères et des dimères<sup>(56)</sup>. Avec un mélange hexane-éther nous avons obtenu les meilleurs résultats. Ceci est possiblement dû au fait que l'éther dissocie et dépolymérise le  $n\text{-BuLi}$ <sup>(56)</sup>.

### 7.2.1 Fonctionnalisation du menthoxy-vinylolithium **135**

L'utilité de cette cyclisation anionique est aussi augmentée par la facilité avec laquelle le vinylolithium **135** peut être fonctionnalisé (**Schéma 69**). Le vinylolithium **135**, produit suite à la cyclisation du 6-lithium-1-menthoxyhexyne **133**, peut être piégé avec différents électrophiles. La réaction de piégeage de **135** avec différents électrophiles entraîne la formation des éthers d'énol fonctionnalisés **136-140**, synthétiquement utiles (**Schéma 69**).



**Schéma 69**

Les résultats de cette expérience sont résumés au **Tableau 24** ci-dessous :

**Tableau 24.** Fonctionnalisation du menthoxy-vinylolithium **135** <sup>(1)</sup>

Essai	E <sup>+</sup>	Éq E <sup>+</sup>	E	Molécule	%Rdt
1	MeOH	3	H	<b>136</b>	90
2	DMF	3	CHO	<b>138</b>	27
3	DMF	6	CHO	<b>138</b>	50

4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	<u>139</u>	48 <sup>(2)</sup>
5	ClCO <sub>2</sub> Et	6	CO <sub>2</sub> Et	<u>140</u>	60

(1)= l'iodoéther d'ynol 93b est utilisé à concentration 0,1 M.

(2)= rendement de 139 calculé par standard interne.

Nous avons été très heureux de constater que les éthers d'énol cyclopentylidène fonctionnalisés 136 -140 ont pu être préparés facilement (**Schéma 69**). D'abord, la préparation du vinyllithium 135 s'effectue de la façon suivante : on traite une solution 0,1 M d'iodoéther d'ynol 93b dans un mélange hexane-Et<sub>2</sub>O (ratio 3 :2 par volume) à -78 °C, sous courant d'azote, par 2,2 éq de n-BuLi dans l'hexane. L'organolithien à chaîne ouverte 133 résultant est laissé à la température ambiante pour 2h 30min afin d'effectuer la cyclisation. Ensuite, le mélange réactionnel est refroidi de nouveau à - 78 °C et l'électrophile fut ajouté (**Tableau 24**). Le mélange réactionnel est laissé à la température ambiante afin de favoriser la réaction entre l'électrophile et le vinyllithium 135.

Dans l'essai #1, nous avons utilisé le MeOH comme électrophile. Le rendement de l'éther d'énol isolé 136 est de 88% (mentionné ailleurs, voir **Schéma 68**). La réaction entre le vinyllithium 135 et le MeOH est rapide (30min). Dans l'essai #2, nous avons utilisé le diméthylformamide (DMF) comme électrophile. Nous avons ajouté 3 éq du diméthylformamide (DMF). Ce dernier va permet d'introduire la fonction aldéhyde à l'éther d'énol 138. Après 3h 30min de réaction entre le DMF et le lithien 135, la CCM du brut a montré la présence du vinyllithium 135<sup>(1)</sup> et l'apparition de deux nouvelles taches polaires révélées à l'UV. Les 2 taches furent séparées par chromatographie éclair. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H des produits isolés a montré que l'un des produits correspondant à l'éther d'énol cyclique désiré 138 comportant la fonction aldéhyde et l'autre correspond à l'éther d'ynol fonctionnalisé à chaîne ouverte 137. Il semble que la cyclisation de l'organolithien à chaîne ouverte 133 ne soit pas complète et que l'électrophile ajouté réagisse avec ce dernier avant toute cyclisation. Le rendement du produit désiré 138 est de 27% et le rendement du produit ouvert fonctionnalisé 137 est de 12%. L'éther d'énol fonctionnalisé 138 fut

caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  et IR\*. Dans l'essai #3, nous avons augmenté la quantité du DMF à 6 éq. Le rendement de l'éther d'énol désiré **138** a augmenté à 50%.

Dans l'essai #4, nous avons utilisé le rapport stoechiométrique de l'essai #3 mais cette fois en utilisant l'acétone comme électrophile. Après 2h 30min de réaction entre **135** et l'acétone, la CCM du brut a montré la présence du vinyllithium **135** et la formation de deux nouveaux produits polaires dont l'un présente une tache en CCM plus intense que l'autre. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du brut a montré la présence de l'éther d'énol fonctionnalisé **139** et la présence de l'éther d'ynol fonctionnalisé à chaîne ouverte **137**. Deux chromatographies éclair n'ont pas permis de séparer les deux produits à cause de leur Rf proches. Le rendement de l'éther d'énol fonctionnalisé **139**, calculé par standard interne, est de 48%. Afin de séparer l'éther d'énol fonctionnalisé **153** de l'éther d'ynol, nous avons procédé à un lavage acide (HCl 20%). Nous espérons ici que l'éther d'ynol, qui nous semble plus sensible au milieu acide que l'éther d'énol, sera hydrolysé sans toucher l'éther d'énol **139**. Malheureusement, le traitement acide a dégradé l'éther d'ynol et l'éther d'énol **139**. Après le lavage acide, la CCM du brut a montré beaucoup de produits secondaires (beaucoup de taches sur la CCM). Le spectre IR du brut a montré l'absence de la bande d'élongation correspondante au lien double C=C.

Dans l'essai #5, nous avons utilisé le chloroformate d'éthyle  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  comme électrophile. Nous avons ajouté 6 éq de  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ . Après 1h de réaction entre **135** et le  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , la CCM du brut a montré la présence de traces du vinyllithium **135** et la formation de deux nouvelles taches polaires dont l'une est plus intense que l'autre. La tache intense fut séparée par chromatographie éclair. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du produit isolé a montré qu'il s'agit de l'éther d'énol cyclique désiré **140**. Le rendement du produit désiré **140** est de 60%. L'éther d'énol fonctionnalisé **140** fut caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR.

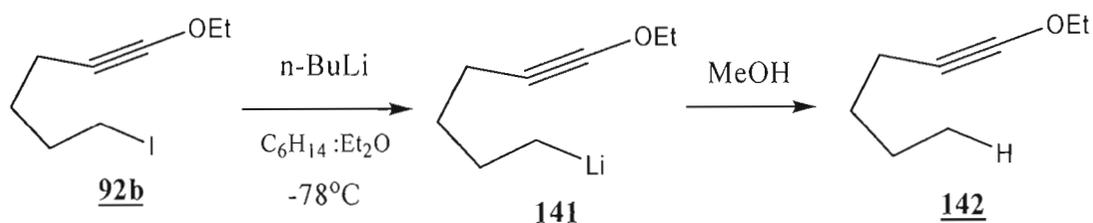
(1) = évidemment, lorsqu'appliqué sur la CCM, le produit **135** est rapidement protoné ; on observe donc indirectement sa présence par l'observation en CCM de son produit protoné **136**).

\*= les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  qui manquent sont dus au problème de réparation de l'iodoéther d'énol de départ qui s'hydrolyse sur la silice (pour plus de détail, voir paragraphe.3.4 du chapitre.3).

En bref, la réaction de cyclisation de l'iodoéther d'ynol **93b** via les organolithiens est une réaction efficace. Cette réaction de cyclisation nous a permis de synthétiser des éthers d'ynol cycliques fonctionnalisés avec des rendements de bons à excellents. Avec le MeOH (petit électrophile), nous avons obtenu le meilleur rendement (90%). Il est important de noter que la réaction de fonctionnalisation du vinylolithium **135** est plus rapide avec l'acétone et le chlorure de carbamate qu'avec le DMF. Ce n'est pas suprenant car l'acétone et le chlorure de carbamate sont plus électrophiles que l'amide (DMF). Il faut noter aussi que l'addition intramoléculaire anionique de **93b** est rapide (2h 30min à la température ambiante) et régiosélective.

### 7.3 Addition intramoléculaire du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b**

L'addition intramoléculaire du 6-iodo-1-éthoxyhexyne fut aussi étudiée. Cette réaction de cyclisation implique aussi la formation d'un organolithien (6-lithium-1-éthoxyhexyne) **141** (**Schéma 70**). Ici aussi, afin de s'assurer de l'efficacité de l'échange I-Li, nous avons effectué le piégeage du lithien non-cyclisé (**Schéma 73**). Ce dernier est formé suite à un échange I-Li effectué à basse température (-78 °C) à partir de l'iodoéther d'ynol **92b** et le n-BuLi.



**Schéma 70**

Le traitement d'une solution d'iodoéthoxyhexyne **92b** dans un mélange hexane-Et<sub>2</sub>O (ratio 3 :2 par volume) par 2,2 éq de n-BuLi dans l'hexane à -78 °C génère, de façon propre, l'organolithien correspondant **141**. Comme le montre le **Schéma 70**, le piégeage à basse température de l'organolithien **141** par du méthanol désoxygéné libère l'éther d'ynol réduit **142**. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut a confirmé la présence de l'éther d'ynol réduit **142**. Le rendement de l'éther d'ynol réduit **142** est de 90%. Il

s'agit d'une réaction propre. Nous constatons que les conditions réactionnelles utilisées permettent l'échange I-Li et donc, la formation de l'organolithien.

Ayant en main la méthode de préparation du produit lithié, la cyclisation anionique intramoléculaire fut étudiée en détail. Comme le montre le **Schéma 71**, l'iodoéther d'ynol **92b** va effectuer un échange I-Li à basse température et former l'intermédiaire 6-lithium-1-menthoxyhexyne **141**. Ce dernier, laissé à la température ambiante (23 °C), va favoriser une cyclisation *5-exo-dig* pour former l'intermédiaire vinylithium **143**. L'ajout de méthanol devrait conduire au produit désiré **144**. Nous avons donc effectué la réaction en laissant l'organolithien **141** à la température ambiante. Après 2h 30min, nous avons observé la disparition de notre produit de départ en CCM. L'ajout du MeOH désoxygéné au milieu a permis de piéger le vinylitium et conduire à la formation de l'éther d'énol exocyclique **144**. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut a confirmé la structure de l'éther d'énol **144** (résultant d'une cyclisation *5-exo-dig*) et a montré l'absence complète de son isomère (l'éther d'énol résultant d'une cyclisation *6-endo-dig*). La réaction de cyclisation du 6-iodo-1-éthoxyhexyne est régiospécifique. Le spectre IR du brut a montré, outre la bande d'élongation correspondant au lien double C=C, la présence d'une faible bande d'élongation correspondant au lien triple C≡C. Il s'agit probablement de l'éther d'ynol réduit **142**.

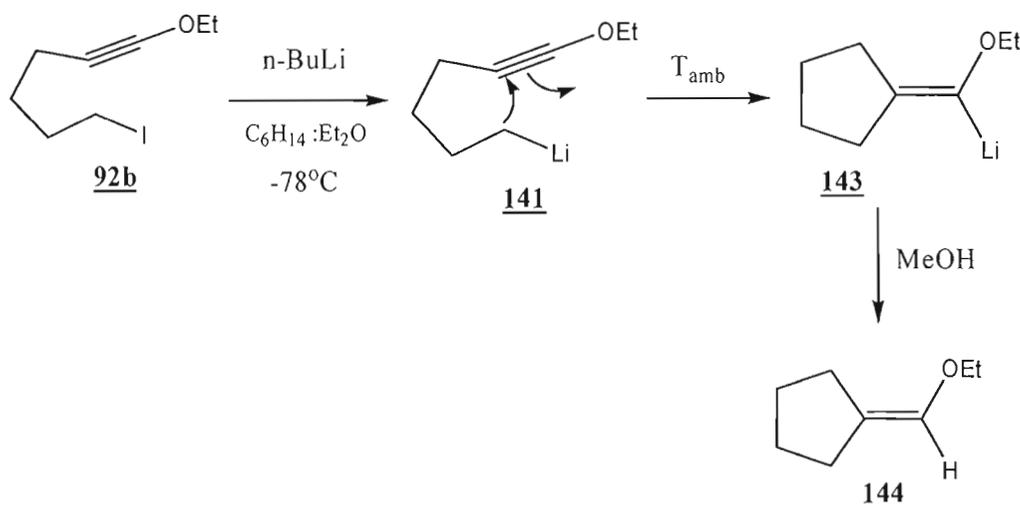


Schéma 71

La purification du brut par chromatographie éclair (éluant= hexane) a entraîné la perte de l'éther d'énol exocyclique **144**. Nous croyons que cela est dû à la volatilité du produit **144**. Le rendement de l'éther d'énol **144**, déterminé par standard interne, est de 87%. L'éluion par le pentane aussi a entraîné la perte de l'éther d'énol **144**. L'évaporation du solvant sur l'évaporateur rotatif, lorsque le produit baigne dans un bain à 0 °C (mélange eau-glace) n'a pas réglé le problème. Malheureusement, nous avons été incapable de caractériser complètement l'éther d'énol **144** à cause de sa volatilité.

### 7.3.1 Fonctionalisation de l'éthoxyvinylolithium **143**

Le vinylolithium **143**, produit suite à la cyclisation du 6-lithium-1-éthoxyhexyne **141**, peut être piégé avec différents électrophiles. La réaction de piégeage de **143** avec différents électrophiles entraîne la formation des éthers d'énol fonctionnalisés **144-147**, synthétiquement utiles (**Schéma 72**).

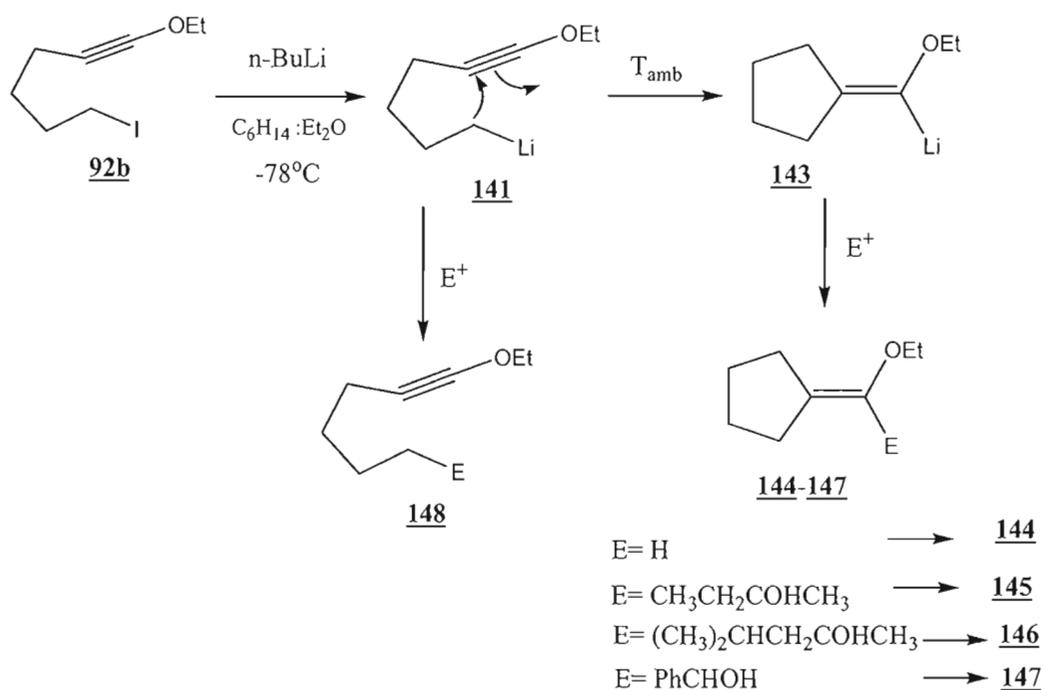


Schéma 72

Nous avons observé que les éthers d'énolcyclopentylidène fonctionnalisés **144-147** sont facilement préparés par le traitement d'une solution 0,1 M d'iodoéther d'ynol **92b** dans un mélange hexane-Et<sub>2</sub>O (ratio 3 :2 par volume) à -78 °C, sous courant d'azote, par 2,2 éq de n-BuLi dans l'hexane. L'organolithien à chaîne ouverte **141** résultant est laissé à la température ambiante pour 2h 30min afin d'effectuer la cyclisation. Ensuite, le mélange réactionnel est refroidi de nouveau à -78 °C et l'électrophile (E<sup>+</sup>) fut ajouté. Le mélange réactionnel est laissé à la température ambiante afin de favoriser la réaction entre l'électrophile et le vinylolithium **143**.

Le **Tableau 25**, ci-dessous, résume les résultats de ces expériences.

**Tableau 25.** Fonctionnalisation d'éthoxy-vinylolithium **143** <sup>(1)</sup>

Essai	E <sup>+</sup> <sup>(3)</sup>	E	Molécule	%Rdt isolé
1	MeOH	H	<b>144</b>	87 <sup>(2)</sup>
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COHCH <sub>3</sub>	<b>145</b>	45 <sup>(2)</sup>
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COHCH <sub>3</sub>	<b>146</b>	30
4	PhCHO	PhCHOH	<b>147</b>	30

(1)= l'iodoéther d'ynol **92b** est utilisé à concentration 0,1 M.

(2)= rendement de brut calculé par standard interne.

(3)= 6 éq de E<sup>+</sup> sont ajoutés.

Dans l'essai #1, nous avons utilisé le MeOH comme électrophile. Le rendement brut d'éthoxyéthylène-cyclopentane **144** est de 87% (mentionné ailleurs). La réaction entre le vinylolithium **143** et le MeOH est rapide (30min). D'après les résultats de l'addition de l'iodoéther d'énol **93b** (**Tableau 24**), nous avons constaté que la réaction de fonctionnalisation est plus rapide avec une cétone ou un chloroformate d'éthyle qu'avec le DMF. Nous avons donc décidé d'utiliser des cétones ayant une masse moléculaire élevée lors de la réaction de fonctionnalisation du vinylolithium **143**. On espère que ceci nous permet de surmonter les problèmes de volatilité de l'éther d'énol **144**. Dans l'essai #2, nous avons utilisé la butan-2-one comme électrophile.

Cette dernière va permettre d'introduire la fonction alcool à l'éther d'énol **145**. Après 1h de réaction entre la butan-2-one et **143**, la CCM du brut a montré la présence de traces du vinylolithium **143** et l'apparition de deux nouvelles taches polaires dont une est plus intense que l'autre. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du brut a montré la présence de l'éther d'énol fonctionnalisé **145** et la présence de l'éther d'énol fonctionnalisé à chaîne ouverte **148**. La chromatographie éclair n'a pas permis de séparer les deux produits à cause de leur Rf proches. De plus, l'éther d'énol fonctionnalisé **145** fut perdu pendant la chromatographie éclair à cause de sa volatilité. Le rendement de l'éther d'énol fonctionnalisé **145**, calculé par standard interne, est de 45%.

Dans l'essai #3, nous avons utilisé la 4-méthylpentan-2-one comme électrophile, une cétone plus encombrée que la butan-2-one. Après 1h de réaction entre le vinylolithium **143** et 6 éq de cet électrophile, la CCM du brut a montré la présence de traces du vinylolithium et la formation de deux nouvelles taches polaires dont l'une est plus intense que l'autre. La tache intense fut séparée par chromatographie éclair. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H du produit isolé a montré qu'il s'agit de l'éther d'énol cyclique fonctionnalisé **146**. Le rendement du produit désiré **146** est de 30%. Nous croyons que ce faible rendement peut être expliqué par la volatilité du produit **146**. Le rendement du brut de l'éther d'énol fonctionnalisé **146**, calculé par standard interne, est de 55%. L'éther d'énol fonctionnalisé **146** fut caractérisé par RMN <sup>1</sup>H et IR\*.

Dans l'essai #4, nous avons utilisé le benzaldéhyde comme électrophile. Ce dernier n'est pas volatil, possède une masse moléculaire élevée et est encore plus réactif que les cétones utilisées lors des essais #1 et 3. Après 2h de réaction entre le vinylolithium **143** et le benzaldéhyde, la CCM a montré la présence importante du vinylolithium **143**, la présence de beaucoup de benzaldéhyde et l'absence de nouvelles taches. Étonnamment, la réaction semble lente avec le benzaldéhyde.

\*= les spectres RMN <sup>13</sup>C qui manquent sont dus au problème de réparation de l'iodoéther d'énol de départ qui s'hydrolyse sur la silice (pour plus de détails, voir paragraphe 3.4 du Chapitre 3).

Nous avons laissé la réaction réagir toute la nuit à la température ambiante et sous atmosphère d'azote. Après 20h de réaction, la réaction fut arrêtée, et l'analyse du brut, par RMN  $^1\text{H}$ , a montré la présence du benzaldéhyde non réagi et la présence de l'éther d'énol fonctionnalisé **147**. Notons qu'à première vue, la CCM du brut ne semble pas montrer la formation de l'éther d'énol fonctionnalisé **147**. Ceci est dû au fait que le produit désiré **147** et le benzaldéhyde non réagi possède la même polarité et donc, le même Rf. Pour se débarrasser du benzaldéhyde non réagi, nous avons lavé le brut 3 fois par une solution de bisulfite de sodium  $\text{NaHSO}_3$  (8% aqueux). En effet, l'ion  $\text{HSO}_3^-$  va attaquer le benzaldéhyde non réagi. Cette réaction entraîne la formation d'un composé ionique qui va passer dans la phase aqueuse. En fait, le traitement du brut par  $\text{NaHSO}_3$  nous a permis de se débarrasser du benzaldéhyde non réagi sans toucher l'éther d'énol désiré **147**. Le produit **147** fut séparée par chromatographie éclair. L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du produit isolé a montré qu'il s'agit de l'éther d'énol cyclique fonctionnalisé **147**. Le rendement de la réaction est de 30%. L'éther d'énol fonctionnalisé **147** fut caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  et IR\*.

En bref, la réaction de cyclisation de l'iodoéther d'ynol **92b** semble peu prometteuse. Les rendements des éthers d'énol cycliques fonctionnalisés sont faibles à cause de la volatilité des produits. Notons toutefois que la cyclisation de **92b** via les organolithiens est rapide (2h 30min) et régiosélective.

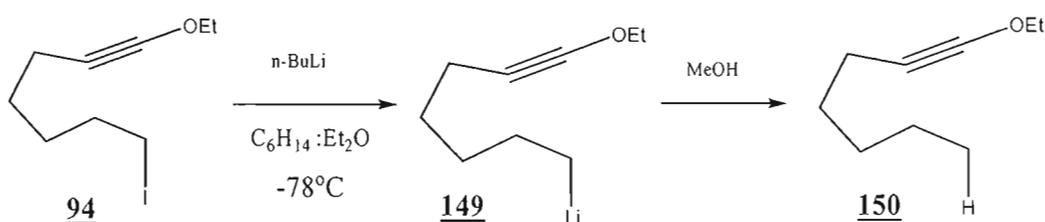
#### 7.4 Addition intramoléculaire du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94**

La cyclisation relativement facile des intermédiaires 6-lithium-alkoxyhexyne (**133** et **141**) en leur dérivé alkoxy-lithium-cyclopentylidène (**135** et **143**) nous a incité à explorer la possibilité de construire des cycles à 6 membres via une cyclisation de type *6-exo-dig*. Nous croyons, cependant, que ce mode de cyclisation sera plus difficile que la cyclisation *5-exo-dig* qui mènent à la formation de cycles à 5 membres.

\*= les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  qui manquent sont dus au problème de réparation de l'iodoéther d'énol de départ qui s'hydrolyse sur la silice (pour plus de détails, voir paragraphe 3.4 du Chapitre 3).

En effet, selon Baldwin la vitesse de réaction de formation du cycle à 6 membres est plus lente que la vitesse de formation du cycle à 5 membres. Nous avons donc entrepris l'étude de l'addition intramoléculaire du 6-iodo-1-éthoxyheptyne **94** à l'aide des organolithiens.

La formation de l'organolithien correspondant **149**, formé suite à un l'échange I-Li entre le n-BuLi et l'iodoéther d'ynol **94**, fut confirmé par le même test (**Schéma 73**) que lors de l'étude des éthers d'ynol **93b** et **92b** (**Schéma 67** et **Schéma 70**)



**Schéma 73**

Le traitement d'une solution d'iodométhoxyheptyne **94** avec le n-BuLi à -78 °C génère, de façon propre, l'organolithien correspondant **149**. Comme le montre le **Schéma 73**, le piégeage à basse température de l'organolithien **149** par du méthanol désoxygéné libère l'éther d'ynol réduit **150**. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut a confirmé la présence de l'éther d'ynol réduit **150** et a montré l'absence de produits secondaires. Le rendement de l'éther d'ynol réduit **150** est de 89%.

Après la confirmation de la production de l'intermédiaire organométallique **149**, la cyclisation anionique intramoléculaire fut étudiée en détail. Comme le montre le **Schéma 74**, l'iodoéther d'ynol **94** va effectuer un échange I-Li à basse température et former l'intermédiaire 7-lithium-1-éthoxyheptyne **149**. Ce dernier, espère-t-on, laissé à la température ambiante (23 °C), va effectuer une cyclisation *6-exo-dig* pour former l'intermédiaire vinylolithium **151**. Comme précédemment, l'ajout du MeOH désoxygéné au milieu va piéger le vinylitium et conduire à la formation de l'éther d'énol exocyclique **152**. Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut a confirmé la structure de l'éther d'énol *6-exo-dig* **152** et a montré l'absence complet de son isomère (l'éther d'énol 7-

*endo-dig*). La réaction de cyclisation du 6-iodo-1-éthoxyhexyne est régiospécifique. Le spectre IR du brut a montré, outre la bande d'élongation correspondant au lien double C=C, la présence d'une bande d'élongation intense correspondant au lien triple C≡C. Il s'agit probablement de l'éther d'ynol réduit **150**.

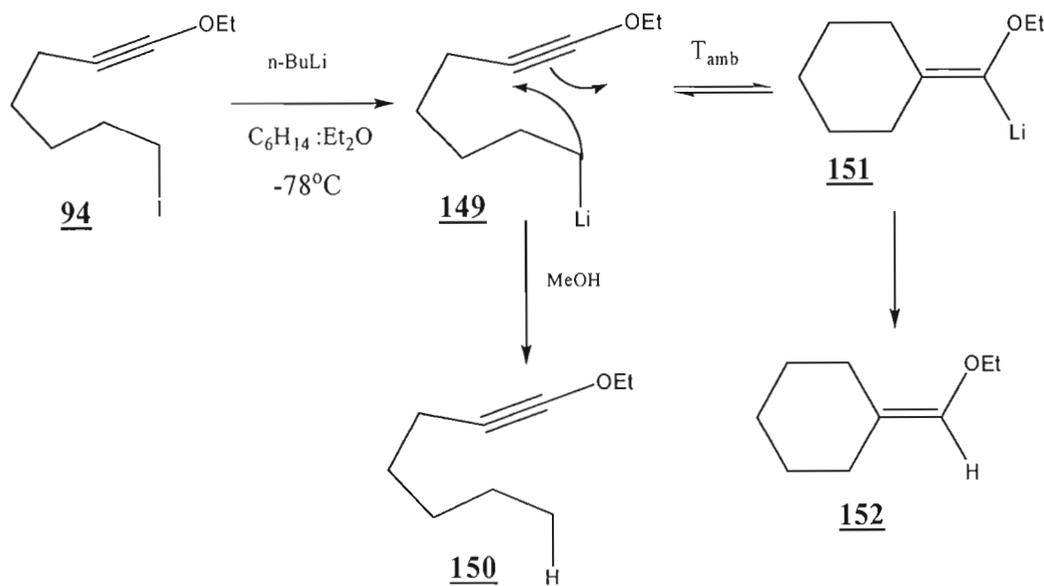


Schéma 74

La purification du brut par chromatographie éclair (éluant= hexane) a entraîné la perte de l'éther d'énol exocyclique **152**. Le produit désiré **152** semble donc volatil. L'éluion par le pentane a aussi entraîné la perte de l'éther d'énol **152**. L'éther d'énol **152** s'évapore lors du séchage sur la pompe mécanique. Le rendement de brut l'éther d'énol **152**, déterminé par standard interne, est de 20%.

Les résultats préliminaires de la réaction de cyclisation de l'iodoéther d'ynol **94** ont montré qu'avec le  $\text{MeOH}$  (petit électrophile), il se forme peu de produit cyclique **152** (ratio **150/152** = 4 :1). Comparée aux réactions de cyclisation des iodoéthers d'ynol **92b** et **93b**, la réaction de cyclisation de **94** n'est pas prometteuse. Durant l'étude de cette réaction de cyclisation, nous avons remarqué que la réaction de cyclisation de l'organolithien **149** est lente à la température ambiante. En effet, nous avons observé que plus on laisse la réaction réagir longtemps à la température ambiante, moins il y a d'éther d'énol cyclique **152** et plus il y a d'éther d'ynol réduit **150**. Nous

croyons que ceci est dû au fait qu'à la température ambiante il y a suffisamment d'énergie pour atteindre l'équilibre. Il est possible que **149** soit piégé plus rapidement par le MeOH que **151**, conduisant ainsi à la formation de **150** de façon majoritaire (vs **152**). Cette hypothèse fut confirmée par les tests suivants : la réaction de cyclisation de **94** (**Schéma 74**) fut arrêtée après 2h et 4h de réaction. Ensuite, nous avons calculé le rendement (par standard interne) du produit cyclique **152** pour chaque cas. Nous avons trouvé que l'éther d'énol cyclique **152**, après 4h de réaction à la température ambiante, se trouve à l'état de trace tandis qu'après 2h de réaction, **152** se forme avec un rendement de 20% (donc, atteinte complète de l'équilibre après 4h). Cette hypothèse fut confirmée aussi par la comparaison de l'intensité du pic de l'éther d'énol **152** par CPG-SM (pic de **152** à 2h est plus intense qu'à 4h de réaction). Nous croyons que **149** est piégé plus rapidement que **151** car **149** est plus basique que **151**. En effet, **149** possède une charge négative sur un carbone sp<sup>3</sup> alors que **151** possède une charge négative sur un carbone sp<sup>2</sup>. Le composé **149** est donc plus avide de H<sup>+</sup> et conduit donc à **150** plus rapidement, drainant ainsi l'équilibre vers la formation de **150**.

Afin d'éviter l'atteinte de l'équilibre, nous avons effectué la réaction de cyclisation à froid (à -50 °C et 0 °C). La réaction de cyclisation à -50 °C n'a pas montré la formation de produit cyclique **152** tandis qu'à 0 °C l'éther d'énol cyclique **152** se trouve à l'état de trace. Ces deux tests montrent que la réaction de cyclisation de **94** est lente à froid.

Afin d'augmenter le rendement de l'éther d'énol cyclique **152** (et de le fonctionnaliser après) nous avons ajouté une base de Lewis au milieu. Il est déjà rapporté dans la littérature que les bases de Lewis activent l'organolithien et augmentent le rendement du produit cyclique <sup>(57)</sup>. Les bases de Lewis que nous avons utilisées sont le TMEDA (tétraméthyléthylènediamine) et le THF. Avec le TMEDA, 2,2 éq ajoutés au milieu à froid après la formation de l'organolithien **149**, nous n'avons pas observé une augmentation du rendement du produit cyclique **152**. Il semble que le TMEDA n'ait pas activé l'organolithien **149**. Avec le THF nous avons obtenu aussi le même

résultat. Étant donné tous ces échecs, l'idée de fonctionnaliser d'avantage le vinylolithium **151** fut abandonnée.

En bref, la réaction de cyclisation du 7-iodo-1-heptyne **94** à l'aide des organolithiens n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique **152**, calculé par standard interne, est de 20%. La volatilité de l'éther d'énol **152** nous a empêché de le caractériser de façon pure (il est toujours resté du solvant dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ ). L'étude de la réaction de cyclisation a montré que l'utilisation des bases de Lewis ne permet pas d'activer l'organolithien et d'augmenter le rendement du produit désiré.

### 7.5 Addition intramoléculaire du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95**

L'addition intramoléculaire du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95** fut aussi étudiée (**Schéma 75**). La formation de l'organolithien correspondant **153**, formé suite à un échange I-Li entre le n-BuLi et l'iodoéther d'ynol **95**, fut confirmé par le même test.

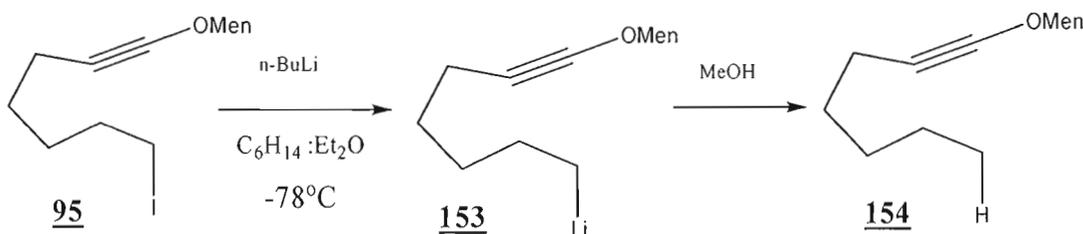


Schéma 75

Le traitement d'une solution d'iodomenthoxyheptyne **95** avec le n-BuLi à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  génère, de façon propre, l'organolithien correspondant **153**. Comme le montre le **Schéma 75**, le piégeage à basse température de l'organolithien **153** par du méthanol désoxygéné libère l'éther d'ynol réduit **154**. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut a confirmé la présence de l'éther d'ynol réduit **154** et a montré l'absence de produits secondaires. Le rendement de l'éther d'ynol réduit **154** est de 91%.

Après la confirmation de la production du produit lithié **153**, la cyclisation anionique intramoléculaire fut étudiée en détail. Comme le montre le **Schéma 76**, l'iodoéther d'ynol **95** va effectuer un échange I-Li à basse température et former l'intermédiaire 7-lithium-1-menthoxyheptyne **153**. Ce dernier, espère-t-on, laissé à la température ambiante (23 °C), va effectuer une cyclisation *6-exo-dig* pour former l'intermédiaire vinyllithium **155**. L'ajout du MeOH désoxygéné au milieu va piéger le vinyllithium **155** et conduire à la formation de l'éther d'énol exocyclique **156**. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel a confirmé la structure de l'éther d'énol *6-exo-dig* **156** et a montré l'absence complet de son isomère (l'éther d'énol *7-endo-dig*). La réaction de cyclisation du 6-iodo-1-menthoxyhexyne est régiospécifique. Le spectre IR du brut a montré, outre la bande d'élongation correspondant au lien double C=C, la présence d'une bande d'élongation intense correspondant au lien triple C≡C. Il s'agit probablement de l'éther d'ynol réduit **154**.

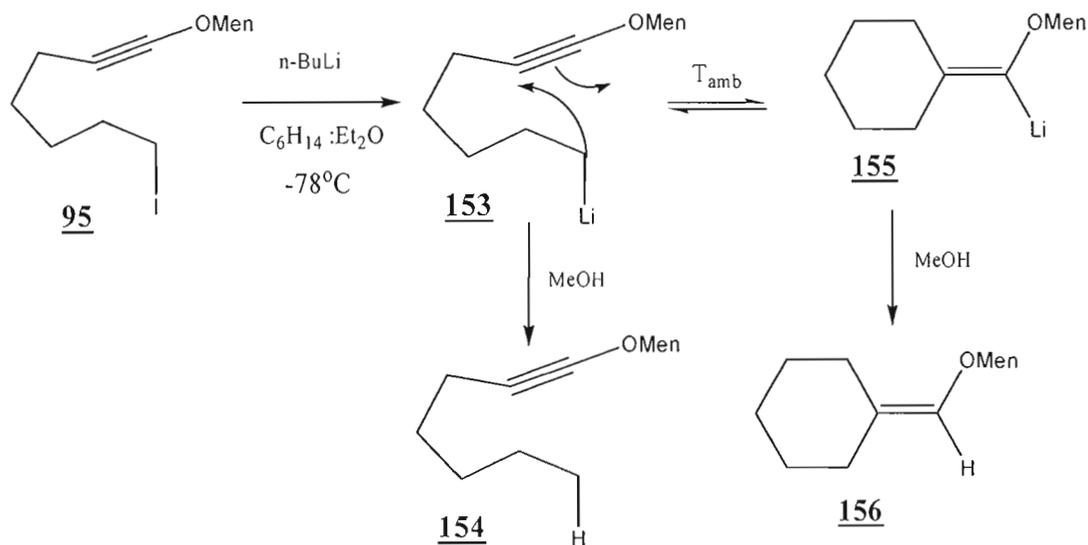


Schéma 76

Deux chromatographies éclair n'ont pas permis de séparer l'éther d'énol cyclique **156** de l'éther d'ynol réduit **154** à cause de leur  $R_f$  proches (même tache sur CCM). Nous avons alors décidé de traiter le brut réactionnel par une solution acide. On espère que le traitement acide va hydrolyser l'éther d'ynol **154** sans toucher l'éther d'énol **156** et nous permettre ainsi de séparer le produit désiré. Le traitement du brut

par une solution acide HCl 20% a entraîné l'hydrolyse de l'éther d'énol 156 et de l'éther d'ynol 154. Les produits d'hydrolyse obtenus sont inséparables à cause de leur Rf proches. Étant donné que la solution acide HCl 20% a entraîné l'hydrolyse des produits 154 et 156, nous avons décidé de diminuer la concentration de la solution acide et de traiter le brut par une solution acide HCl 10%. Ce traitement du brut réactionnel a donné le même résultat que le traitement à l'aide de la solution acide HCl 20% (produits d'hydrolyse inséparables). Nous avons été incapable de séparer le produit désiré 156 afin de le caractériser. Le rendement de l'éther d'énol 156, déterminé par standard interne, est de 15%.

Durant l'étude de la réaction de cyclisation de 95, nous avons observé le même problème que celui observé lors de l'étude de la cyclisation d'iodoéther d'ynol 94. Nous avons observé que plus on laisse la réaction réagir longtemps à la température ambiante, moins il y a d'éther d'énol cyclique 156 qui se forme et plus il y a d'éther d'ynol réduit 154. Nous avons trouvé que l'éther d'énol cyclique 156 après 4h de réaction de réaction à la température ambiante se trouve à l'état de trace tandis qu'après 2h de réaction, 156 se forme avec un rendement de 15%. Afin d'éviter l'atteinte de l'équilibre, nous avons décidé d'effectuer la réaction de cyclisation de l'iodoéther d'ynol 95 à froid (à -50 °C et 0 °C). Les résultats ont montré que la réaction de cyclisation de 95 est lente à froid (produit cyclique 156 se trouve à l'état de trace).

Afin d'augmenter le rendement de l'éther d'énol cyclique 156 (et de fonctionnaliser son précurseur le vinylolithium 155) nous avons ajouté différentes bases de Lewis au milieu (THF et TMEDA). Malheureusement, l'addition d'une base de Lewis n'a pas entraîné l'augmentation du rendement du produit cyclique 156. Ces échecs nous ont incité à abandonner l'idée de fonctionnaliser le vinylolithium 155.

En bref, la réaction de cyclisation du 7-iodo-1-menthoxyheptyne 95 à l'aide des organolithiens n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique 156, calculé par standard interne, est de 15%. Nous avons été incapable de caractériser le

produit désiré **156** à cause du problème de séparation de l'éther d'ynol réduit **154**. L'étude de la réaction de cyclisation a montré que l'utilisation des bases de Lewis n'a pas permis d'activer l'organolithien **155** et d'augmenter le rendement du produit cyclique désiré.

## 7.6 Conclusion

En conclusion, nous avons réussi à développer dans notre laboratoire une méthode permettant de synthétiser des éthers d'énol cycliques fonctionnalisés avec des bons rendements à partir d'iodoéther d'ynol et de n-BuLi à basse température. Le n-BuLi, suite à un échange iode-lithium, conduit à un organolithien. Ce dernier peut ensuite effectuer une addition intramoléculaire sur l'éther d'ynol (cyclisation *5-exo-dig*) pour donner le vinylolithium qui peut être trappé à son tour par une variété d'électrophiles pour donner des alcènes exocycliques hautement fonctionnalisés avec des rendements variant de modeste à excellent. Cette cyclisation ionique permet d'installer rapidement différents électrophiles.

Les résultats ont montré que la réaction de cyclisation du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b** via les organolithiens est une réaction prometteuse. Cette réaction de cyclisation nous a permis de synthétiser 3 menthoxycyclopentylidènes fonctionnalisés avec des rendements de 50-90%. La synthèse de ces derniers n'a jamais été rapportée dans la littérature. L'étude a aussi montré que cette réaction de cyclisation est rapide et régiosélective. La réaction de cyclisation du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b** via les organolithiens fut aussi étudiée. Les résultats de l'étude ont montré que cette réaction de cyclisation n'est pas prometteuse. Les rendements des éthers d'énol cycliques fonctionnalisés sont faibles à cause principalement de la volatilité des produits.

La cyclisation du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94** via les organolithiens n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique est faible (standard interne, rdt 20%). La volatilité du produit désiré nous a empêché de le caractériser de façon

pure. Il faut noter aussi que cette cyclisation est régiosélective (cyclisation 6-exo-dig).

L'étude de la réaction de cyclisation du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95** à l'aide des organolithiens a montré que cette réaction de cyclisation n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique désiré est faible (standard interne, 15%). Le problème de séparation du produit cyclique désiré **156** du produit indésirable nous a empêché de caractériser **156** de façon pure. Les résultats de l'étude ont montré que l'utilisation des bases de Lewis n'active pas l'organolithien et n'entraîne pas une augmentation du produit cyclique.

## Conclusion

Le premier but de ce projet était d'évaluer et d'analyser l'effet de l'encombrement stérique des éthers d'ynol sur la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction d'addition radicalaire intermoléculaire.

Dans le cadre de ce projet de recherche, 6 éthers d'ynol encombrés, ayant différent degré d'encombrement, furent synthétisés dans notre laboratoire. La synthèse des éthers d'ynol fut réalisée aisément avec des rendements élevés (70-90%). Parmi les 6 éthers d'ynol étudiés, la réaction d'addition radicalaire de l'iodoacétate d'éthyle a fonctionné avec deux d'entre eux (**43** et **62**) avec des rendements de 35% et 50%. Il semble que tout groupement plus gros que  $\text{Me}_3\text{Si}$  en  $\beta$  de la triple liaison empêche l'attaque du radical sur l'éther d'ynol. Le meilleur solvant pour réaliser l'addition radicalaire de  $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  s'est révélé être le benzène. Ce dernier semble minimiser la formation de produits secondaires indésirables. En effet, étant donné que ces produits semblent être formés par une réaction impliquant le transfert d'un atome d'hydrogène, la faible propension du benzène à donner des  $\text{H}^\cdot$  permet de minimiser efficacement la formation de produits secondaires. L'étude a montré que l'encombrement stérique affecte directement la vitesse de la réaction. Plus l'encombrement stérique augmente, plus la réaction devient lente.

Le deuxième but du projet de recherche était d'étudier l'addition intramoléculaire d'iodoéthers d'ynol. Dans le cadre de cette étude, 5 iodoéthers d'ynol comportant différents fonctionnalités furent synthétisés dans notre laboratoire. La synthèse des iodoéthers d'ynol fut réalisée aisément avec des rendements élevés (80-90%). Nous avons étudié la cyclisation radicalaire de 4 iodoéthers d'ynol comportant différente longueur de chaîne carboné. D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que la cyclisation radicalaire d'iodoéthers d'ynol **92b** et **93b** n'est pas prometteuse. L'iodoéther d'énol résultant de la cyclisation radicalaire de **92b** est instable. La cyclisation radicalaire de **93b** est lente (rdt 20%). L'étude de l'addition

intramoléculaire de 3 iodoéthers d'ynol (**92b**, **93b** et **94**), ne nous a permis de caractériser qu'un seul iodoéther d'énol au complet (iodoéther d'énol **126**). La cyclisation radicalaire du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94** nous a permis d'isoler exclusivement l'isomère (éthoxyiodo)méthylèncyclohexane avec un rendement de 65%. La réaction de cyclisation radicalaire est régiosélective. Durant l'étude de cette version intramoléculaire, l'isolation et la purification des produits ont été compliquées par des problèmes de volatilité et d'instabilité. Ces problèmes nous ont empêché de caractériser les iodoéthers d'énol formés.

Les résultats insatisfaisants de la cyclisation radicalaire nous ont poussés à chercher d'autres méthodes plus efficaces pour la synthèse d'éthers d'énol cycliques. La cyclisation des iodoéthers d'ynol par voie anionique fut étudiée en détail dans notre laboratoire. Nous avons réussi à développer une méthode permettant de synthétiser des éthers d'énol cycliques avec de bons rendements à partir d'iodoéther d'ynol et du n-BuLi à basse température. De plus, nous avons observé que le vinylolithium, une fois cyclisé, peut être trappé à son tour par une variété d'électrophiles pour donner des alcènes exocycliques hautement fonctionnalisés avec des bons rendements. Cette cyclisation ionique permet d'installer rapidement différents électrophiles, ce qui constitue à la fois une preuve de mécanisme et une démonstration de l'utilité synthétique.

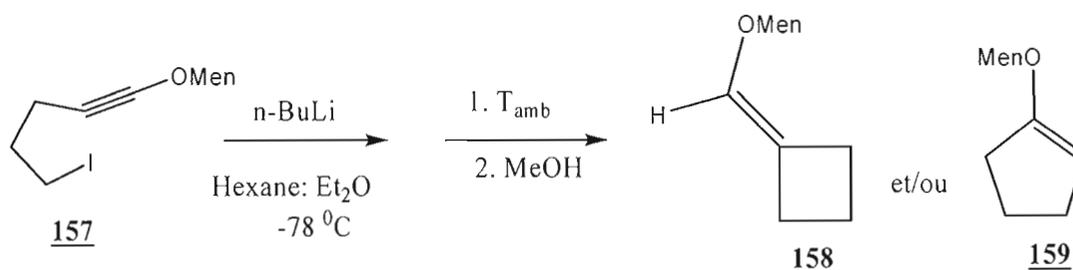
Les résultats ont montré que la réaction de cyclisation du 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b** via les organolithiens est une réaction prometteuse. Cette réaction de cyclisation nous a permis de synthétiser 3 menthoxycyclopentylidènes fonctionnalisés avec des rendements de 50-90%. La synthèse de ces derniers n'a jamais été rapportée dans la littérature. L'étude a aussi montré que cette réaction de cyclisation est rapide et régiosélective (cyclisation 5-exo-dig). La réaction de cyclisation du 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b** via les organolithiens fut aussi étudiée. Les résultats de l'étude ont montré que cette réaction de cyclisation est prometteuse mais la réaction de fonctionnalisation des éthers d'énol formé ne l'est pas. Cette réaction de cyclisation nous a permis de synthétiser 2 éthoxycyclopentylidènes

fonctionnalisés avec des rendements de 30 et 45%. Ces faibles rendements en éthers d'énol cycliques fonctionnalisés sont dus à la volatilité des produits.

La cyclisation du 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94** via les organolithiens fut aussi étudiée. Cette réaction de cyclisation n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique est faible (standard interne, rdt 20%). La volatilité du produit désiré nous a empêché de le caractériser de façon pure. Il faut aussi noter que cette cyclisation est régiosélective aussi (cyclisation 6-*exo-dig*).

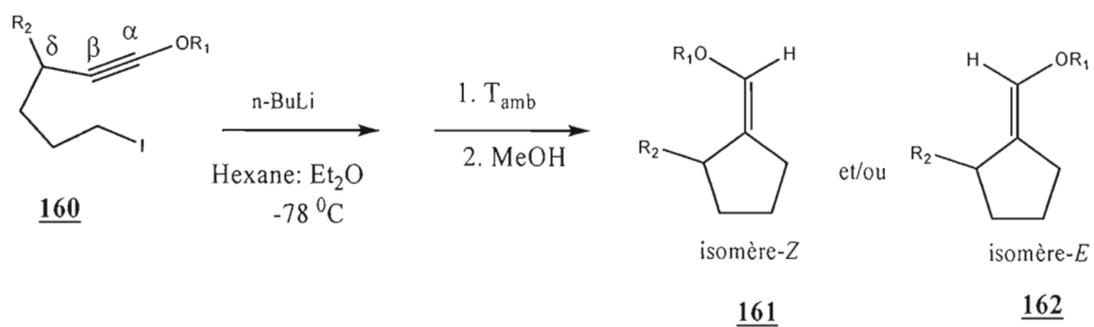
L'étude de la réaction de cyclisation du 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95** à l'aide des organolithiens a montré que cette réaction de cyclisation n'est pas prometteuse. Le rendement du produit cyclique désiré est faible (standard interne, 15%). Le problème de séparation du produit cyclique désiré **156** du produit indésirable à chaîne ouverte nous a empêché de caractériser **156** de façon pure. Les résultats de l'étude ont montré que l'utilisation des bases de Lewis n'active pas l'organolithiens et n'entraîne pas une augmentation du rendement en produit cyclique.

Comme futurs travaux, nous envisageons de préparer le 5-iodo-1-menthoxypentyne **157** et d'étudier sa cyclisation anionique (**Schéma 77**).



Il sera intéressant d'étudier cette réaction de cyclisation afin d'explorer la possibilité de former un cycle à 4 membres ayant une tension angulaire élevée. Il est important de noter que Bailey<sup>(58)</sup> a montré que la réaction de cyclisation du 5-iodo-1-alkylpentyne s'effectue via une cyclisation 4-*exo-dig* (formation du cycle à 4 membres seulement).

Étant donné que la cyclisation du 6-iodo-1-alkoxyhexyne semble être la plus prometteuse, nos travaux futurs viseront à préparer aussi le 6-iodo-1-alkoxyhexyne  $\delta$ -substitué **160** afin d'étudier la stéréochimie de la réaction d'addition intramoléculaire (**Schéma 78**).



## **Partie III : Méthodologie**

# Chapitre VIII

## Partie Expérimentale

### 8.1 Remarques générales

L'ensemble des réactions a été effectué dans des solvants fournis par le compagnie Fisher et étaient certifiés ACS. Ces derniers étaient tous purifiés par des méthodes avant leur utilisation. La purification des solvants fut réalisée par la distillation de chaque solvant sur un desséchant spécifique. Le **Tableau 26** résume la distillation des différents solvants utilisés. Certaines réactions étaient réalisées en milieu anhydre. Dans ces cas, la verrerie, les agitateurs magnétiques et les seringues doivent être placés à l'étuve à 50 °C pendant 24h. Un courant d'azote préalablement séché sur drierite était utilisé aussi.

**Tableau 26.** Distillation des solvants

Solvant	Desséchant
THF	Benzophénone + Na
Hexane	CaH <sub>2</sub> ou Na
Pentane	CaH <sub>2</sub> ou Na
Éther	CaH <sub>2</sub> ou Na
MeOH	Mg
EtOH	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Benzène	CaH <sub>2</sub>
CHCl <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>

La méthode de chromatographie sur couche mince (CCM) permettait de suivre la progression des réactions. Les produits à l'état brut étaient déposés sur des plaques en aluminium enduites d'une couche de gel de silice de 0,25 mm

d'épaisseur (Sigma T 6145, 60 Å). Étant donné la grande sensibilité de nos produits aux milieux acides, les plaques CCM doivent être traités avec une solution hexane-Et<sub>3</sub>N 2,5% afin de neutraliser leur acidité et ainsi éviter la décomposition des produits. L'éluion avec un mélange de solvants hexanes : acétone permettait de faire migrer les produits, dépendamment de leur polarité. Ceux-ci étaient ensuite identifiés soit par exposition à une radiation UV, soit par introduction des plaques dans de la vapeur d'iode.

La plupart des produits devaient être purifiés avant leur utilisation pour une réaction subséquente. Cette purification était effectuée par chromatographie éclair. La phase stationnaire est constituée de gel de silice (40-63)  $\mu\text{m}$  fourni par la compagnie Silicycle. Le gel de silice est préalablement traité par un mélange hexane-Et<sub>3</sub>N 2,5% afin d'éviter la décomposition des produits. L'éluant est un mélange d'hexanes et d'acétone, préalablement purifiés par distillation. Dans la majorité des cas, le produit brut était dissous et déposé sur la colonne avec un minimum de solvant (dépendamment de sa polarité).

La caractérisation des produits comportait trois principales techniques d'analyse. La spectrométrie infrarouge permet d'identifier les groupements fonctionnels d'une molécule en question. Les spectres Infrarouges (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Impact 420 de Nicolet. Pour l'analyse, les composés liquides reposaient entre deux pastilles de NaCl, tandis que pour les solides, une pastille était fabriquée avec du KBr.

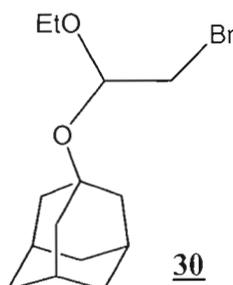
Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du carbone (RMN <sup>13</sup>C) ont été obtenus à l'aide d'un appareil NMR 200 MHz de Varian, en utilisant comme solvant, le chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>) pour les composés stables et peu polaires et l'acétone hexadeutérée pour les produits instables et polaires. Le CDCl<sub>3</sub> est constitué de 0,2% de CHCl<sub>3</sub> servant de référence interne pour évaluer les déplacements chimiques  $\delta$ , exprimés en partie par million (ppm). Dans l'autre cas, l'acétone-*d*<sub>6</sub> utilisée renferme 0,5% d'acétone pour référence interne.

La spectrométrie de masse est une méthode permettant d'identifier un composé selon sa masse. Les spectres de masses (basse et haute résolution) n'ont pas été effectués pour la majorité des produits. Pour les produits qui ont été préparés selon la littérature (composés 30, 46, 67 et 76), nous n'avons pas enregistré leurs spectres de masse haute résolution car nous avons confirmé leurs structures par simple comparaison des spectres obtenus (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR) avec ceux de la littérature. Pour les molécules 79, 92, 106, 108, 120 et 104, nous avons été incapable d'enregistrer leurs spectres de masse haute résolution à cause de leur instabilité. Pour tous les autres molécules (68, 107, 109, 153 et 158), nous avons été incapable d'enregistrer leurs spectres de masse haute résolution à cause du problème de réparation des éthers d'ynols de départ.

Nous avons pu enregistrer les spectres de masse basse résolution (SMBR) pour quelques molécules. Puisque ces analyses étaient effectuées par CPG-SM, seuls les composés volatils ont pu être caractérisés par cette méthode. Pour la majorité des molécules comportant le groupe menthyle, nous n'avons pu obtenir leurs spectres de masse basse résolution à cause de leur trop faible volatilité. Il faut noter qu'il manque certains spectres RMN  $^{13}\text{C}$  à cause du problème de « réparation » des éthers d'ynol de départ.

## 8.2 Synthèse d'éthers d'ynol encombrés

### Formation de 1-adamantyloxy-1-éthoxy-2-bromoéthane (**30**)<sup>(27)</sup>



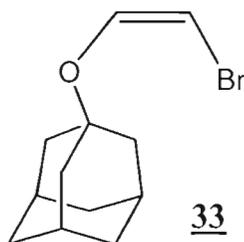
Dans un ballon de 500 mL, introduire 3 mL (31,3 mmol) d'éthoxyéthène et 7,5 mL de  $\text{CHCl}_3$  anhydre. Amener à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  et ajouter goutte à goutte la solution suivante : 1,75 mL (34,0 mmol) de  $\text{Br}_2$  dans 5 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Ajouter ensuite 0,5 mL d'éthoxyéthène et 10 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Ajouter ensuite à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  une solution de 4,7 g (31 mmol) de adamantanol-1-ol dissout dans 5 mL (35,8 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  et 50 mL de  $\text{CHCl}_3$  (sur une période de 1h). Enlever le bain réfrigérant et laisser le mélange réactionnel réchauffer à  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Après 2h d'agitation à  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , jeter le mélange réactionnel sur 50 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec le chloroforme. Laver la phase organique avec  $\text{HCl}$  0,5 N,  $\text{NaHCO}_3$  saturée puis sécher avec  $\text{MgSO}_4$ . Le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré **30** est élué avec un mélange hexane-chloroforme 1 :1. On obtient un liquide incolore (8,9 g) avec un rendement de 90%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2980, 2920, 2860, 1460, 1420, 1395, 1375, 1350, 1320, 1310, 1295, 1220, 1190, 1030.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 1,15(t, 3H,  $J=7,0\text{ Hz}$ ), 1,66(m, 6H), 1,79(m, 6H), 2,15(m, 3H), 3,72-3,17(m, 4H), 4,93(t, 1H,  $J=5,5\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 15,29, 30,66, 33,59, 36,25, 42,60, 60,00( $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 74,00, 94,54( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ ).

Formation du (Z)-1-(1-adamantyloxy)-2-bromoéthène (**33**)<sup>(27)</sup>



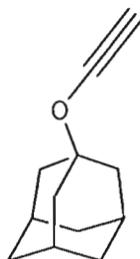
Une solution de **30** (7,3 g, 24,2 mmol) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL) est ajoutée goutte à goutte à une solution de pentachlorure de phosphore PCl<sub>5</sub> (6,0 g, 29,1 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL) à 0 °C et sous courant d'azote pendant 30 min. On agite pendant 1 h 30 min supplémentaires, jusqu'à ce que tous les réactifs de départ soient convertis en 1-(1-adamantyloxy)-2-bromo-1-chloroéthane. Ajouter ensuite goutte à goutte 20 mL (145,6 mmol) de Et<sub>3</sub>N à 0 °C. Après l'addition de Et<sub>3</sub>N, enlever le bain réfrigérant et chauffer à reflux pendant 2 h 30 min. Laisser le mélange refroidir. Jeter le mélange réactionnel sur un mélange eau-glace (85 mL). Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×8 mL). Laver la phase organique avec HCl 0,5 N (15 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturée (15 mL) puis sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair (gel de silice est préalablement traité par hexane-Et<sub>3</sub>N 2,5%). Le produit désiré **33** est élué avec l'hexane. On obtient un solide blanc (5,9 g) avec un rendement de 90%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)** : 2920, 2860, 1640, 1460, 1360, 1330, 1305, 1295, 1275, 1150, 1035.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 1,65(m, 6H), 1,86(m, 6H), 2,2(m, 3H), 5,1(d, J= 4,2Hz, 1H, OCH=CHBr), 6,91(d, J= 4,2Hz, 1H, OCH=CHBr).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 30,65, 36,00, 41,84, 77,1, 82,78(OCH=CHBr), 140,91(OCH=CHBr).

### Formation du 1-adamantyloxyéthyne (**27**)<sup>(27)</sup>

**27**

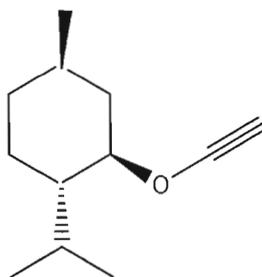
Une solution de **33** (2,57 g, 10 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée à -60 °C à une solution de LDA dans THF. Cette dernière est préparée à partir du n-BuLi 1,6 M (13,75 mL, 22 mmol), de l'hexane sec (10 mL) et de la diisopropylamine (2,64 g, 26 mmol). Agiter pendant 2h en permettant au bain de se réchauffer jusqu'à 15 °C. Jeter le mélange réactionnel sur 100 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturée. Séparer la phase organique. Laver la phase aqueuse avec HCl 0,5 N, H<sub>2</sub>O et NaHCO<sub>3</sub> saturée. Sécher la phase organique avec MgSO<sub>4</sub>. Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré **27** est élué avec l'hexane pur. On obtient un solide blanc (1,7 g) avec un rendement de 90%.

IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>) : 3320, 2910, 2850, 2190, 2130, 1450, 1365, 1195, 1040, 850.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,32(s, 1H), 1,7(m, 6H), 1,95(m, 6H), 2,4-2,1(m, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 21,14, 29,04, 35,79, 40,72, 84,49, 86,9.

### Formation du menthoxyéthyne (**16**)<sup>(28)</sup>

**16**

Une solution de menthol (1,96 g, 12,5 mmol) dans 25 mL de THF est ajouté goutte à goutte à la solution suivante : KH (1,02 g, 25,4 mmol préalablement lavé de son

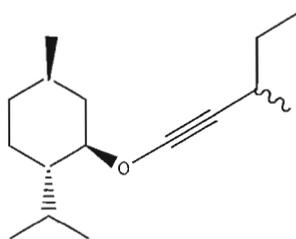
huile) dans 25 mL de THF. Lorsque le dégagement de l'hydrogène a cessé, amener le mélange réactionnel à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis ajouter la solution suivante : trichloréthylène (1,64 g, 12,5 mmol) dans 15 mL de THF. Enlever le bain réfrigérant et laisser le milieu réactionnel 1h à la température ambiante. Ensuite, amener le mélange réactionnel brun à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , et ajouter goutte à goutte une solution de n-BuLi (12 mL, 30,0 mmol) fraîchement dosé à l'aide de  $\text{Ph}_2\text{CHCOOH}$ . Agiter pendant 30min à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  et 30min à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Après 1h de réaction à froid, ajouter 5 mL de MeOH, enlever le bain réfrigérant et agiter pendant 30min à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur du  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse par l'hexane. Laver la phase organique par  $\text{H}_2\text{O}$  et NaCl saturée puis sécher avec du  $\text{MgSO}_4$ . Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré **16** est élué avec l'hexane pur. On obtient un liquide jaune clair (2,3 g) avec un rendement de 88%.

**IR** (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3330, 2955, 2145, 1450, 1100, 945, 895, 840.

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0,8-1,7(m, 16H), 1,5(s, 1H), 2,0-2,4(m, 2H), 3,85(m, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 16,10, 21,14, 22,01, 23,80, 26,46, 27,30, 31,75, 34,08, 39,50, 46,50, 88,33(-CH-O), 90,07.

#### Formation du 2-sec-butylmenthoxyéthyne (**43**)<sup>(28)</sup>



**43**

Une solution de n-BuLi dans l'hexane (0,44 mL, 1,1 mmol) est ajoutée goutte à goutte à  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  à la solution suivante : menthoxyéthyne **16** (180 mg, 1 mmol) dans 4 mL de THF. Amener la température à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  et agiter pendant 30min. Ajouter ensuite la solution suivante : tri-sec-butylborane (182,15 mg, 1 mmol) dans 4 mL THF. Agiter pendant 30min à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, amener la réaction à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  et ajouter sur une

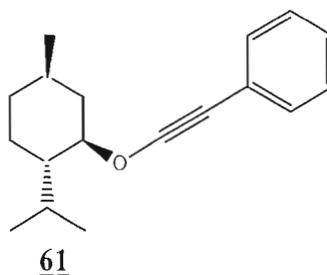
période de 30min la solution suivante : iode (254 mg, 1 mmol) dans 4 mL de THF. Agiter pendant 20min à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Jeter le mélange réactionnel sur 30 mL d'une solution aqueuse de KOH 40%. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse par l'hexane. Laver la phase organique avec de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  10%. Sécher sur  $\text{MgSO}_4$ . Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane pur. On obtient une huile jaune (191 mg) avec un rendement de 85% (ratio des diastéréoisomères 1 :1).

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2950, 2866, 2199, 1475, 1370, 1250, 1150, 1090, 950.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,8-1,0(m, 12H), 1,1(d, J= 7Hz, 3H), 1,1-1,8(m, 9H), 2,3(m, 3H), 3,71(m, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 12,08, 16,52, 20,75, 20,86, 22,15, 22,20, 22,31, 23,49, 23,58, 25,99, 26,14, 26,79, 31,07, 31,10, 31,81, 31,86, 34,08, 43,31, 39,83, 39,92, 47,01, 87,10, 88,20, 89,12, 95,66.

#### Formation du 2-phénylmenthoxyéthyne (**61**)<sup>(28)</sup>



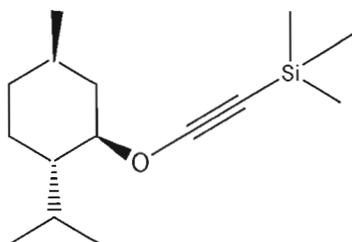
Le protocole expérimental pour la préparation du phénylmenthoxyéthyne est le même que celui de la formation du sec-butylmenthoxyéthyne (**43**) (triphenylborane à la place du tri-sec-butylborane). Le produit désiré est élué avec l'hexane pur. On obtient un liquide jaune (150 mg) avec un rendement de 60%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3080, 3060, 2960, 2221, 2143, 1595, 1450, 1315, 1020, 940, 840.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,7-1,0(m, 9H), 1,0-1,8(m, 7H), 2,3(m, 2H), 3,9(m, 1H), 7,0-7,5(m, 5H,  $\text{H-C=C}$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 16,58, 22,26, 22,38, 23,61, 26,16, 27,53, 31,82, 34,13, 39,65, 46,92, 88,37, 89,04, 89,98, 127,36( $-\text{HC}=\text{CH}-$ ), 128,99( $\text{HC}=\text{CH}-$ ), 141,41( $-\text{HC}=\text{CH}-$ ).

### Formation du 2-triméthylsilylmenthoxyéthyne (**62**)



**62**

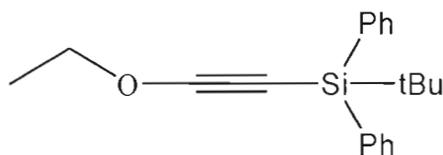
Une solution de menthoxyéthyne **16** (1,0 g, 5,55 mmol) dans 1,2 mL THF est ajoutée goutte à goutte à  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  à un mélange de n-BuLi dans l'hexane 1,5 M (5,5 mL, 8,32 mmol) et 3,7 mL THF sous courant d'azote. Enlever le bain refroidissant et laisser la réaction à la température ambiante pendant 45min. Ensuite, amener le mélange réactionnel à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  et ajouter le  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (1,2 g, 11,1 mmol). Enlever le bain refroidissant et laisser agiter la réaction pendant 1h à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur un mélange de 6 mL hexane et 6 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse par l'hexane. Laver la phase organique avec un tampon phosphate (pH=7) puis avec l'eau. Sécher la phase organique avec du  $\text{MgSO}_4$ . Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane pur. On obtient un liquide incolore (930 mg) avec un rendement de 70%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2954, 2863, 2171, 1457, 1327, 1242, 940, 838.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,18(s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,8-1,7(m, 16H), 2,0-2,4(m, 2H), 3,9(m, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 0,63( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 16,08, 20,39, 21,90, 23,12, 25,63, 31,43, 33,78, 37,38, 39,37, 46,76, 88,46, 108,46.

**Formation du t-butylidiphénylsilyléthoxyéthyne (**66**)** <sup>(32)</sup>



**66**

Une solution de n-BuLi dans l'hexane 1,2 M (3,8 mL, 5 mmol) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C pendant 15 min à une solution d'éthoxyéthyne 40% dans l'hexane (1 mL, 4,18 mmol) dans 3 mL THF sous courant d'azote. Laisser la réaction agiter pendant 1 h 30 min à 0 °C. Ajouter ensuite à 0 °C le HMPA (0,81 mL, 4,848 mmol). Laisser la réaction réagir pendant 15 min. Ajouter à 0 °C la solution suivante : tBuPh<sub>2</sub>SiCl (1,17 mL, 4,51 mmol) dans 0,5 mL THF anhydre. Enlever le bain réfrigérant et agiter à la température ambiante pendant toute la nuit. Jeter le mélange réactionnel sur 5 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturé. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane pur. On obtient un liquide incolore (1,38 g) avec un rendement de 90%.

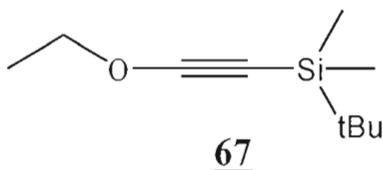
**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)** : 3065, 3048, 2959, 2929, 2891, 2857, 2174, 1881, 1823, 1717, 1587, 1475, 1427,

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 1,35(s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,6 (t, J= 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,4(q, J= 7,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,6(m, 6H, H-C=CH-), 8,1(m, 4H, H-C=CH-).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)**: 14,74(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 18,99(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27,59(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32,98, 75,62(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 112,97, 127,97(H-C=CH), 129,61(H-C=CH), 134,99(H-C=CH), 135,98(H-C=CH).

**SMBR (m/Z, intensité relative)** : 341 (M<sup>+</sup>, 100).

### Formation du t-butyldiméthylsilyléthoxyéthyne (**67**)<sup>(32)</sup>



Le protocole expérimental pour la formation du t-butyldiméthylsilyléthoxyéthyne (**67**) est le même que celui de formation t-butyldiphénylsilyléthoxyéthyne (**66**). Le produit désiré **67** est élué avec de l'hexane pur. On obtient un liquide incolore (0,74 g) avec un rendement de 90%.

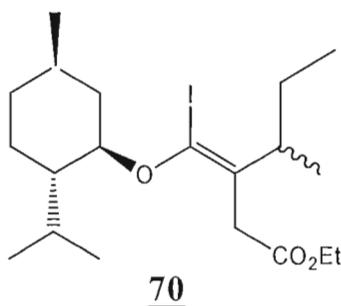
**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2959, 2929, 2891, 2857, 2180, 1475, 1427, 940, 838

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 0,07(s, 6H, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,93(s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,38(t, J= 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,13(q, J= 7,0 Hz, 2H, J= 7Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)**: 0,00(-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18,19(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 20,61(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30,08(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38,79, 78,74(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 113,71.

## 8.3 Synthèse d'iodoéthers d'énol acycliques substitués

### Formation du (Z)-3-sbutyl-4-iodo-4-menthoxy but-3-énoate d'éthyle (**70**)



Dans un ballon de 25 mL, mettre 100 mg (0,42 mmol) d'éther d'ynol (**43**). Ajouter 1 mL de benzène. Sceller le ballon avec un septum et transpercer le septum avec une aiguille pour laisser passer l'oxygène requis pour produire les radicaux. Amener la température à 0 °C. Ajouter l'iodoacétate d'éthyle (20  $\mu\text{L}$ , 0,168 mmol) au milieu puis ajouter la solution de Et<sub>3</sub>B dans l'hexane 1 M (126  $\mu\text{L}$ , 0,126 mmol). Deux autres portions d'iodoacétate d'éthyle sont ajoutées à raison de 20  $\mu\text{L}$  (0,168 mmol) à

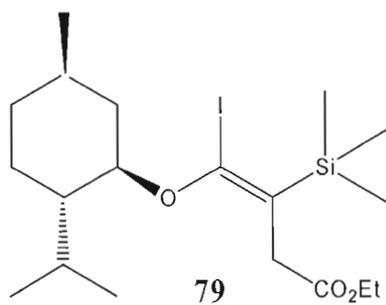
chaque 15min. La solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajoutée à raison de 126  $\mu\text{L}$  (0,126 mmol) par 15min jusqu'à la consommation totale de l'éther d'ynol (**43**). Évaporer le solvant sans parachèvement. Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré (**70**) est élué par un mélange d'hexane-acétone 1%. On obtient un liquide jaune (85 mg) avec un rendement de 42%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2963, 2868, 1736, 1641, 1446, 1418, 1238, 980.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,6-1,1(m, 18H), 1,12-1,6(m, 8H), 1,95-2,4(m, 3H), 2,7(m, 1H), 3,45(d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 3,55(d,  $J=2,8$  Hz, 1H), 3,9-4,2(m, 3H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm)**: 11,70, 13,89, 14,10, 16,32, 20,12, 20,56, 21,33, 21,60, 22,08, 23,18, 23,50, 23,98, 30,10, 31,90, 32,05, 34,05, 34,15, 35,60, 40,11, 40,25, 47,09, 47,15, 59,07, 59,80, 66,02, 65,87, 82,18, 82,21, 112,03(C=C), 112,08(C=C), 132,05(C=C), 132,09(C=C), 170,01(C=O).

#### Formation du (Z)-4-iodo-4-menthoxy-3-triméthylsilylbut-3-énoate d'éthyle (**79**)



Dans un ballon de 25 mL, mettre (100 mg, 0,39 mmol) d'éther d'ynol (**62**). Ajouter 1 mL de benzène. Sceller le ballon avec un septum et transpercer le septum avec une aiguille pour laisser passer l'oxygène requis pour produire les radicaux. Ajouter ensuite 20  $\mu\text{L}$  (0,168 mmol) d'iodoacétate d'éthyle au milieu puis ajouter la solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  dans l'hexane 1 M (126  $\mu\text{L}$ , 0,126 mmol). 2 autres ajouts d'iodoacétate d'éthyle sont ajoutés à raison de 20  $\mu\text{L}$  (0,168 mmol) à chaque 20min. La solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajoutée à raison de 126  $\mu\text{L}$  (0,126 mmol) à chaque 15min jusqu'à la consommation totale de l'éther d'ynol (**62**). Évaporer le solvant sans parachèvement. Le brut est purifié par chromatographie éclair. Le produit désiré (**79**) est élué avec un

mélange d'hexane-acétone 5%. On obtient un liquide incolore (58 mg) avec un rendement de 30%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2963, 2863, 1736, 1613, 1450, 1410, 937, 848

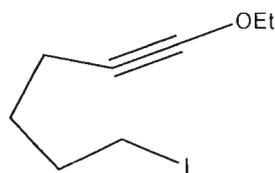
**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,0-0,2(m, 9H), 0,38(s, 9H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,62-1,2(m, 7H), 1,22-1,55(m, 3H), 1,9-2,2(m, 2H), 3,15(d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,45(d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,9(m, 3H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm)**: 1,31, 15,56, 18,15, 22,14, 24,88, 25,53, 32,84, 35,70, 38,71, 41,56, 48,35, 61,70, 74,74, 84,54, 120,10(C=C), 124,04(C=C), 172,71(C=O).

## 8.4 Synthèse d'iodoéthers d'ynol

**Procédure générale pour la synthèse des iodoéthoxyéthers d'ynol** : 6,9 mmol d'une solution de n-BuLi dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte à  $-80$  °C et sous courant d'azote à 6,16 mmol d'une solution éthoxyéthyne 40% dans l'hexane dans 7 mL THF. Agiter 1h à  $-80$  °C. Ajouter ensuite 13,55 mmol de HMPA à  $-80$  °C et agiter 15min. Ajouter ensuite à  $-80$  °C la solution suivante : 4,93 mmol de diiodoalkane (diiodobutane ou diiodopentane) dans 1 mL THF. Enlever le bain réfrigérant et agiter toute la nuit sous atmosphère d'azote. Après 20h de réaction, chauffer la réaction à  $43$  °C dans un bain d'huile pendant 3h. Après le chauffage, laisser la réaction refroidir à la température ambiante puis ajouter 10 mL d'eau et laisser agiter 30min . Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec NaCl saturée puis sécher avec  $\text{MgSO}_4$ . Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane.

### 6-iodo-1-éthoxyhexyne (**92b**)



**92b**

Le 6-iodo-1-éthoxyhexyne **92b** est élué avec l'hexane. On obtient un liquide incolore (1,1 g) avec un rendement de 75%.

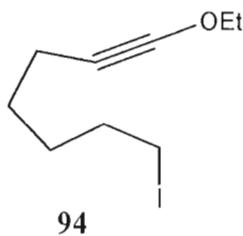
**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2974, 2933, 2878, 2248, 1443, 1388.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 1,25(t, J= 7,0 Hz, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3-$ ), 1,45(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 1,9(m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 2,15(t, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 3,15(t, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 4,0(q, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 6,86(q), 14,629( $-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 16,47( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 30,52( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 32,70( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 36,66( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 74,14( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 89,96.

**SMBR (m/Z, intensité relative)** : 252 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### 7-iodo-1-éthoxyheptyne (**94**)



Le 7-iodo-1-éthoxyheptyne **94** est élué par l'hexane. On obtient un liquide incolore (1,1 g) avec un rendement de 89%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2963, 2944, 2868, 2264, 1456, 1380, 1232, 1032, 880.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 1,25(t, J= 5,8 Hz, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3-$ ), 1,48(m, 4H), 1,8(m, 2H), 2,11(t, J= 4,6 Hz, 2H), 3,15(t, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 4,0(q, J= 5,8 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

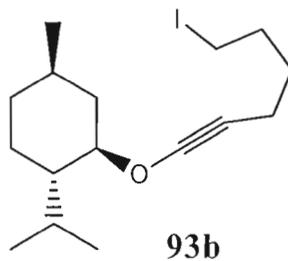
**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 7,22, 14,62( $-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 17,30( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 28,70, 29,86, 33,32( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 37,08( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 74,10( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 89,80.

**SMBR (m/Z, intensité relative)** : 266 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Procédure générale pour la synthèse des iodomenthoxyéthers d'ynol** : 12,5 mmol de menthol dans 25 mL THF sont ajoutés goutte à goutte à la solution suivante : 24,4 mmol de KH (préalablement lavé de son huile) dans 25 mL THF. Lorsque le dégagement de l'hydrogène a cessé, amener le mélange réactionnel à -

50 °C puis ajouter la solution suivante : 12,5 mmol de trichloréthylène dans 15 mL THF. Enlever le bain réfrigérant et agiter 1h à la température ambiante. Ensuite, amener le mélange réactionnel brun à -78 °C, et ajouter goutte à goutte 30,0 mmol d'une solution de n-BuLi fraîchement dosé. Agiter 30min à -78 °C et 30min à -50 °C. Après 1h de réaction à froid, ajouter 40,5 mmol de HMPA et agiter pendant 15min. Ajouter ensuite la solution suivante : 25 mmol de diiodoalcane (diiodobutane ou diiodopentane) dans 5,4 mL de THF anhydre. Enlever le bain réfrigérant et agiter pendant 24h à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur 15 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec l'hexane. Laver la phase organique avec H<sub>2</sub>O et NaCl saturée puis sécher avec du MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane pur.

#### 6-iodo-1-menthoxyhexyne (**93b**)

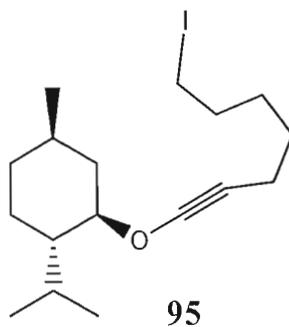


Le 6-iodo-1-menthoxyhexyne **93b** est élué par l'hexane. On obtient un liquide jaune pale (4 g) avec un rendement de 90%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)** : 2960, 2930, 2875, 2258, 1448, 1100, 945, 895, 840.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 0,75-1,22(m, 16H), 1,3-1,7(m, 4H), 1,92(m, 2H), 2,17(m, 2H), 3,2(t, J= 7,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-I), 3,85(m, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)**: 6,76, 16,58, 16,63, 20,86, 22,32, 23,53, 26,07, 30,63, 31,13, 32,78, 34,26, 37,35, 39, 87, 46,98, 87,22, 88,63.

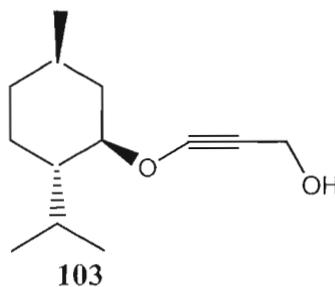
**7-iodo-1-menthoxyheptyne (95)**

Le 7-iodo-1-menthoxyheptyne **95** est élué par l'hexane. On obtient un liquide incolore (2,1 g) avec un rendement de 45%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2976, 2932, 2867, 2263, 1451, 1383, 1113.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,75-1,22(m, 16H), 1,4(m, 4H), 1,5-1,95(m, 2H), 2-2,12(m, 4H), 3,15(t,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-I}$ ), 3,7(m, 1H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 6,76, 16,58, 16,63, 20,86, 22,32, 23,53, 26,07, 28,09, 30,63, 31,13, 32,78, 34,29, 38,11, 39, 86, 46,98, 86,98, 88,16.

**Formation du 3-menthoxyprop-2-yn-1-ol (103)**

Une solution de menthol (1,95 g, 12,5 mmol) dans 25 mL THF est ajoutée goutte à goutte à la solution suivante : KH (1,02 g, 25,4 mmol préalablement lavé de son huile) dans 25 mL THF. Lorsque le dégagement de l'hydrogène a cessé, amener le mélange réactionnel à  $-50$  °C puis ajouter la solution suivante : trichloréthylène (1,12 mL, 12,5 mmol) dans 7,5 mL THF. Enlever le bain réfrigérant et agiter 1h à la température ambiante. Ensuite, amener le mélange réactionnel brun à  $-78$  °C, et ajouter goutte à goutte une solution de n-BuLi fraîchement dosé 1,25 M (25 mL, 31,25 mmol). Agiter 30min à  $-78$  °C et 30min à  $-50$  °C. Après 1h de réaction,

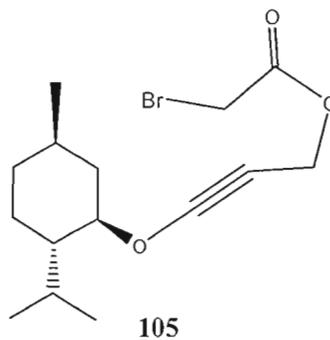
amener la température à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , et ajouter la solution suivante : 0,76 g (25,4 mmol) de paraformaldéhyde dans 13 mL de THF anhydre. Enlever le bain réfrigérant et agiter pendant 4h à la température ambiante. Ajouter 2,5 mL de MeOH et 25 mL d'eau et laisser la réaction réagir pendant 30min. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec l'éther ( $3\times 12\text{ mL}$ ). Laver la phase organique avec NaCl saturée ( $2\times 25\text{ mL}$ ). Sécher avec du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré **103** est élué avec un mélange d'hexane-acétone 1%. On obtient une huile brune (5,4 g) avec un rendement de 96%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 3406, 2954, 2863, 2264, 1451, 1384, 1109.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,8-1,7(m, 16H), 2,0-2,4(m, 3H), 3,88(m, 1H), 4,2(s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm)**: 16,46, 20,69, 22,13, 23,49, 26,06, 31,71, 34,17, 38,03, 39,74, 46,96, 50,83( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 88,33, 93,20.

#### Formation du bromoacétate de 3-menthoxyprop-2-yne (**105**)



Dans un ballon de 25 mL, introduire 200 mg (0,94 mmol) d'alcool **103**. Ajouter 0,1 mL d'éther puis agiter 5min. Ajouter ensuite 0,2 mL (1,42 mmol) de diisopropyléthylamine (DIPEA). Amener à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , et ajouter sur une période de 15min la solution suivante : 185  $\mu\text{L}$  du bromure de bromoéthanoyle (2,13 mmol) dans 0,9 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ . Agiter 3h à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ensuite, enlever le bain réfrigérant et agiter 3h à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur un mélange de 1 mL d'eau + 1 mL d'éther. Séparer la phase organique. Extraire la phase organique 2 fois

avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturée. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré **105** est élué avec un mélange d'hexane-acétone 5%. On obtient une huile jaune (140 mg) ayant un rendement de 45%. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C contiennent une impureté qui n'est pas révélée ni à UV, ni à I<sub>2</sub> ni au PMA.

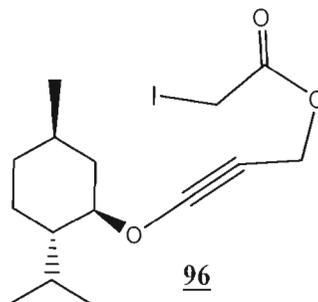
**IR (NaCl, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** : 2972, 2862, 2263, 1734, 1451, 1384, 1109.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : 0,62-1,7(m, 16H), 1,85-2,22(m, 2H), 3,88(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Br), 4,1(m, 1H), 4,78(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : 14,13, 16,44, 20,72, 22,17, 22,45, 25,99, 28,07, 28,29, 31,78, 34,06, 39,76, 46,97, 55,14, 66,61, 89,09, 166,95(C=O).

**SMBR (m/z, intensité relative)** : 331 (M<sup>+</sup>, 100).

#### Formation de l'iodoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle (**96**)



Dans un ballon de 25 mL, introduire 188 mg (57 mmol) du bromoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle **105**. Ajouter 0,57 mL d'acétone puis agiter 5min. Ajouter ensuite 170 mg (1,14 mmol) de NaI puis agiter la solution toute la nuit dans l'obscurité. Diluer le milieu avec 9 mL d'éther. Laver avec Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturée. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré **96** est élué avec un mélange d'hexane-acétone 1%. On obtient un liquide jaune (171 mg) avec un rendement de 80%. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ne sont pas parfaitement purs (l'impureté n'est pas révélé ni à l'UV, ni à l'I<sub>2</sub>, ni au PMA).

IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2972, 2862, 2263, 1734, 1451, 1384, 1109.

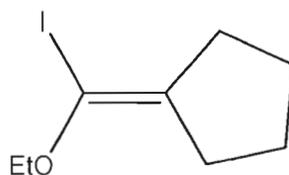
RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0,7-1(m, 8H), 1,1-1,43(m, 6H), 1,45-1,78(m, 4H), 3,67(s, 2H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{I}$ ), 4,1(m, 1H), 4,78(s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 19,41, 21,81, 26,18, 27,72, 29,01, 31,78, 33,49, 37,05, 39,34, 45,02, 52,22, 60,26, 67,57, 71,68, 80,01, 94,29, 174,33(C=O).

## 8.5 Synthèse d'éthers d'énol exocycliques fonctionnalisés

**Procédure générale pour la cyclisation radicalaire via  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  :** Dans un ballon de 25 mL, mettre (0,42 mmol) d'iodoéther d'ynol. Ajouter 5,4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et agiter pendant 5min. On scelle le ballon avec un septum et on transperce le septum avec une aiguille pour laisser passer l'oxygène requis pour produire les radicaux. Amener la température à  $-78^\circ\text{C}$  puis ajouter (29  $\mu\text{L}$ , 0,108 mmol) le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et 0,126 mmol (126  $\mu\text{L}$ ) d'une solution 1 M  $\text{Et}_3\text{B}$  dans l'hexane. Quatre autres ajouts de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sont ajoutés à raison de 29  $\mu\text{L}$  (0,108 mmol) à l'heure. La solution de  $\text{Et}_3\text{B}$  est ajoutée à raison de 126  $\mu\text{L}$  (0,126 mmol) à chaque 15min jusqu'à la consommation totale de l'iodoéther d'ynol. Diluer le mélange réactionnel avec de l'éther (10-20 mL). Ajouter 1.26 mmol (0,14 g) de DABCO (0,2 éq de DABCO pour 0,1 éq de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ). Titrer avec une solution 0,1 M d'iode dans l'éther. Durant le titrage, DABCO.HI précipite sous forme d'un solide brun. Après la persistance de la coloration de l'iode, passer la solution sur une petite colonne de  $\text{SiO}_2$  et éluer avec l'éther (30 mL). Évaporer ensuite les solvants sur l'évaporateur rotatif ( $T^\circ\text{C}$  du bain =  $5^\circ\text{C}$ ). Purifier le brut par chromatographie éclair. Éluer le produit désiré avec le pentane. Compléter l'évaporation des solvants sur une pompe mécanique en maintenant le produit à  $0^\circ\text{C}$ .

### (Éthoxyiodométhylène)cyclopentane 111



111

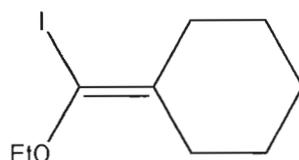
Le produit désiré **111** se forme avec un rendement de brut de 85% (rendement fut calculé par standard interne). (L'éthoxyiodométhylène)cyclopentane est instable, il se décompose avant de le caractériser.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2975, 2868, 2928, 1664, 1455, 1384, 1109.

**RMN- $^1\text{H}$  (Acétone- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,9(t, J= 7,0 Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,3(t, J= 5,8 Hz, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2,1(m, J= 5,8 Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 4,0(q, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**SMBR (m/Z, intensité relative)** : 252 ( $\text{M}^+$ , 100).

### (Éthoxyiodométhylène)cyclohexane **126**



**126**

Le produit désiré **126** est un liquide incolore obtenu avec un rendement de 65% (isolation de 72 mg de produit pur).

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )** : 2985, 2925, 2862, 1642, 1470, 1378, 1029.

**RMN- $^1\text{H}$  (Acétone- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)** : 0,88(t, J= 7,0 Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 1,2-1,5(m, 6H), 2,1(t, J= 5,6 Hz, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 4,0(q, J= 7,0 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (Acétone- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)** : 13,63, 13,89, 16,95, 22,22, 37,03, 73,84( $-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{C}$ ), 89,48( $-\text{O}-\text{C}=\underline{\text{C}}$ ).

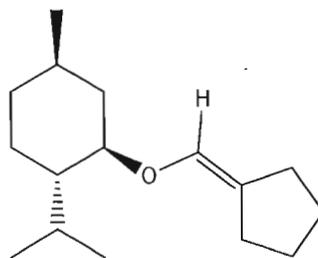
**SMBR (m/Z, intensité relative)** : 266 ( $\text{M}^+$ , 100).

### Procédure générale pour la préparation et la fonctionnalisation du vinylolithium :

L'iodoéther d'ynol est préalablement désoxygéné pour quelques minutes par un courant d'azote avant d'être utilisé. Une solution 0,1 M d'iodoéther d'ynol (0,27 mmol) dans un mélange de solvant hexane- $\text{Et}_2\text{O}$  est refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  par un bain acétone-glace sèche pendant 5min. Ensuite, ajouter goutte à goutte à  $-78^\circ\text{C}$  0,57 mmol d'une solution de n-BuLi dans l'hexane. Agiter 10min à  $-78^\circ\text{C}$ . Enlever le bain réfrigérant puis agiter pendant 2h 30min à la température ambiante afin d'effectuer la cyclisation de l'éther d'ynol lithié en vinylolithium. La fonctionnalisation du vinylolithium

est accomplie, comme détaillé ci-dessous, en refroidissant la solution à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en ajoutant un excès (typiquement 6 éq) d'électrophile, et en permettant à la solution de se rechauffer à la température ambiante.

### Formation du (menthoxyméthylène)cyclopentane (136)



136

La solution de vinyllithium, préparée selon la procédure décrite ci-dessus, est amené à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis 1,62 mmol de MeOH anhydre et désoxygéné est ajouté. Enlever ensuite le bain refroidissant et agiter 30min à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturé. Sécher avec  $\text{MgSO}_4$ . Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec l'hexane pur. On obtient un liquide incolore (57 mg) ayant un rendement de 90%.

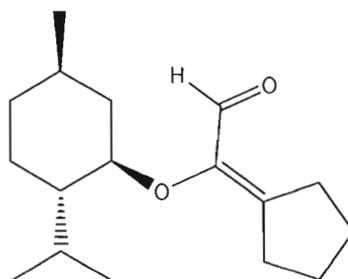
**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 3477, 2959, 2859, 1684, 1456, 1384.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :** 0,7-1,05(m, 9H), 1,2-1,4(m, 6H), 1,45-1,8(m, 5H), 1,9-2,1(m, 2H), 2,1-2,35(m, 4H), 3,3(m, 1H), 6(s, 1H,  $\text{H-C=C-}$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :** 16,23, 21,75, 23,69, 25,98, 26,46, 29,36, 31,82, 34,68, 41,83, 47,96, 54,13, 81,09, 120,2(C=C), 136,54(C=C).

**SMBR (m/Z, intensité relative) :** 236 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Formation du (menthoxycarboxaldéhydéméthylène)cyclopentane (138)**



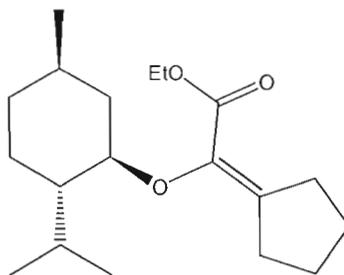
**138**

La solution de vinylolithium, préparée selon la procédure décrite ci-dessus, est amenée à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis 6 éq de diméthylformamide anhydre sont ajoutés. Enlever ensuite le bain réfrigérant et agiter pendant 3h 30min à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturée. Sécher avec  $\text{MgSO}_4$ . Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec un mélange hexane-acétone 5%. On obtient un liquide jaune (35 mg) ayant un rendement de 50%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) :** 2959, 2859, 2720, 1720, 1675, 1456, 1390.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :** 0,7-1,1(m, 9H), 1,2-1,45(m, 6H), 1,6-1,9(m, 5H), 2,0-2,2(m, 2H), 2,2-2,45(m, 4H), 4,0(m, 1H), 9,75(s, 1H,  $\text{H-C=O}$ ).

**Formation du (carboéthoxymenthoxyméthylène)cyclopentane (140)**



**140**

La solution de vinylolithium, préparée selon la procédure décrite ci-dessus, est amené à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis 6 éq de  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  anhydre sont ajoutés. Enlever ensuite le bain

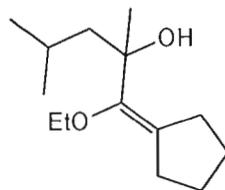
réfroidissant et agiter pendant 2h 30min à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturée. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec un mélange hexane-acétone 1%. On obtient un liquide incolore (35 mg) ayant un rendement de 60%. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ne sont pas parfaitement purs.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)** : 2932, 2853, 1734,1656, 1456, 1384.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)** : 0,8-1,1(m, 9H), 1,2-1,42(m, 9H), 1,6-1,8(m, 5H), 1,82-2,0(m, 2H), 2,1-2,2(m, 4H), 3,7(m, 1H), 4,23(q, J= 7,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm)**: 14,61, 16,47, 21,46, 22,55, 23,26, 25,49, 25,77, 27,23, 31,64, 31,93, 32,58, 34,75, 41,02, 47,21, 48,91, 60,35, 135,96(C=C), 148,86(C=C), 165,08(C=O).

#### Formation du 1-cyclopentylidène-1-éthoxy-2,4-diméthylpentan-2-ol (**146**)



**146**

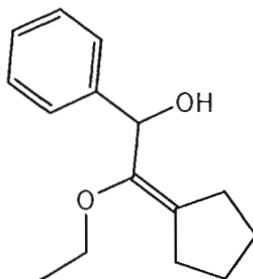
La solution de vinylolithium, préparée selon la procédure décrite ci-dessus, est amenée à -78 °C puis 6 éq de méthyl-isobutyl-cétone anhydre sont ajoutés. Enlever ensuite le bain refroidissant et agiter pendant 2h à la température ambiante. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturée. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec un mélange hexane-acétone 1%. On obtient un liquide incolore (22 mg) ayant un rendement de 35%.

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)** : 3350, 2932, 2853,1656, 1456, 1384.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : 0,8-1,0(m, 6H), 1,1-1,4(m, 7H), 1,45-1,8(m, 5H), 2,0-2,12(m, 5H), 2,4(s, 1H), 4,0(q, J= 4,0 Hz, 2H).

**SMBR (m/Z, intensité relative)**: 226 (M<sup>+</sup>, 100).

**Formation du 2-cyclopentylidène-2-éthoxy-1-phényléthanol (147)**



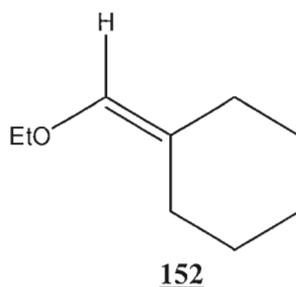
147

La solution de vinyllithium, préparée selon la procédure décrite ci-dessus, est amenée à -78 °C puis 2 éq de benzaldéhyde anhydre sont ajoutés. Enlever ensuite le bain refroidissant et agiter toute la nuit à la température ambiante sous atmosphère d'azote. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique 3 fois avec 3 mL de NaHSO<sub>3</sub> 8%, avec l'eau puis avec NaCl saturée. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. Le produit désiré est élué avec un mélange hexane-acétone 0.5%. On obtient un liquide incolore (20 mg) ayant un rendement de 30%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H contient de l'acétone (singulet à 2,1 ppm).

**IR (NaCl, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)** : 3335, 3060, 3023, 2959, 2927, 2844, 1656, 1597, 1491, 1464, 1384.

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm)** : 0,9-1,6(m, 7H), 2,0-2,2(m, 5H), 4,0(q, J= 4,0 Hz, 2H), 5,2(s, 1H, -CH-OH), 7,3-7,6(m, 3H), 8,0-8,1(m, 2H).

### Formation du (éthoxyméthylène)cyclohexane 152



L'iodoéther d'ynol est préalablement désoxygéné pour quelques minutes par un courant d'azote avant d'être utilisé. Une solution 0,1 M d'iodoéther d'ynol (1,0 mmol) dans un mélange de solvant hexane-Et<sub>2</sub>O est refroidie à -78 °C par un bain acétone-glace sèche pendant 5min. Ensuite, ajouter goutte à goutte à -78 °C 2,28 mmol d'une solution de n-BuLi dans l'hexane. Agiter 10min à -78 °C. Enlever le bain réfrigérant puis agiter pendant 2h à la température ambiante afin d'effectuer la cyclisation de l'éther d'ynol lithié en vinylolithium. Ajouter 6 éq de MeOH et agiter pendant 30min. Jeter le mélange réactionnel sur 2 mL d'eau. Séparer la phase organique. Extraire la phase aqueuse 2 fois avec l'éther. Laver la phase organique avec l'eau puis avec NaCl saturé. Sécher avec MgSO<sub>4</sub>. Purifier le brut par chromatographie éclair. L'éthoxyméthylènecyclohexane 152 est élué avec le pentane. Le produit désiré 152 est un liquide incolore et volatil (s'évapore dans 30min sur la pompe) ayant un rendement de brut de 20%. Le spectre RMN <sup>1</sup>H obtenu n'est pas pur (il contient du pentane).

**IR (NaCl,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>) :** 2980, 2933, 2867, 1681, 1425, 1375, 1219.

**SMBR (m/Z, intensité relative) :** 140 (M<sup>+</sup>, 100).

### 8.6 Méthode du standard interne par analyse RMN

Dans un tube RMN, ajouter une quantité connue de brut et une quantité connue de diphenylméthane. À l'aide de l'intégration du pic associé au deux hydrogènes du diphenylméthane, du nombre de moles de diphenylméthane mis dans le tube et de l'intégration associée au doublet de doublet de la molécule d'intérêt contenu dans le

brut, calculer le nombre de moles de la molécule d'intérêt. Ceci est possible car les deux intégrations comparées proviennent de la contribution de deux hydrogènes pour chaque molécule.

Exemple de calcul du rdt de l'iodoéther d'énol **70** :

Il faut noter que : 168,23= masse molaire de diphenylméthane

450,39= masse molaire de l'iodoéther d'énol **70**

$$\frac{0,0161g \text{ de diphenylméthane}}{168,23g} = \frac{X}{1 \text{ mole}} \quad X=9,5702 \times 10^{-5} \text{ moles de diphenylméthane}$$

$$\frac{9,5702 \times 10^{-5} \text{ moles de diphenylméthane}}{X_1} = \frac{43,69(\text{Intégration en RMN})}{20,86(\text{Intégration en RMN})}$$

$X_1=4,57 \times 10^{-5}$  moles d' $\alpha$ -iodoéther d'énol

$$\frac{X_2}{450,39} = \frac{4,57 \times 10^{-5} \text{ moles d}'\alpha\text{-iodoéther d'énol}}{1 \text{ mole}} \quad X_2=0,0206g \text{ d}'\alpha\text{-iodoéther d'énol}$$

$$\frac{0,0206g \text{ d}'\alpha\text{-iodoéther d'énol}}{X_3} = \frac{0,0491g \text{ de brut dans le tube RMN}}{0,2438g \text{ de brut total}} \quad X_3=0,1022g \text{ d}'\alpha\text{-}$$

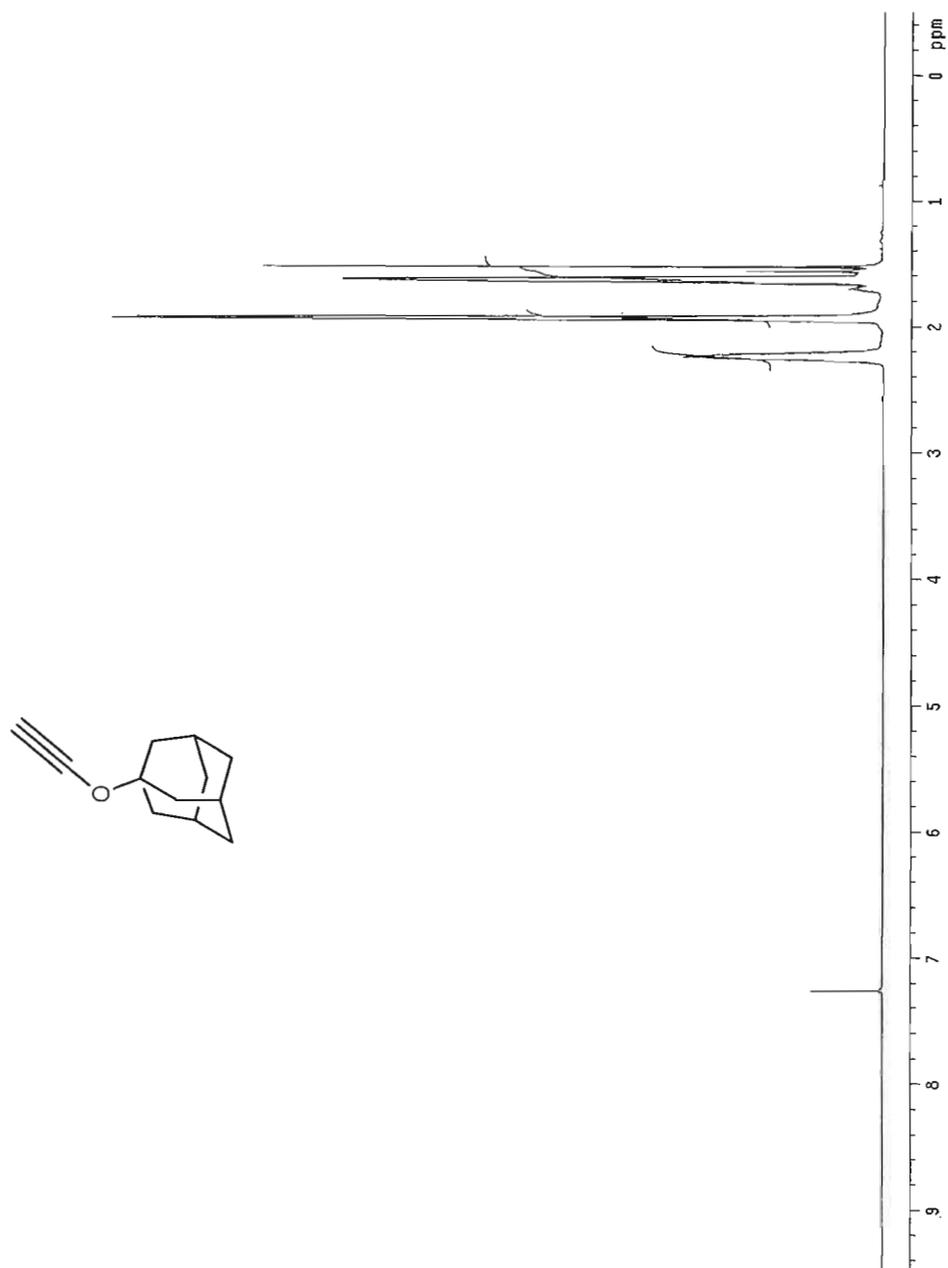
iodoéther d'énol total

$$\frac{X_4}{100} = \frac{0,1022g \text{ d}'\alpha\text{-iodoéther d'énol}}{0,2438g \text{ de brut total}} \quad X_4=42\% \text{ de rendement réactionnel en } \alpha\text{-}$$

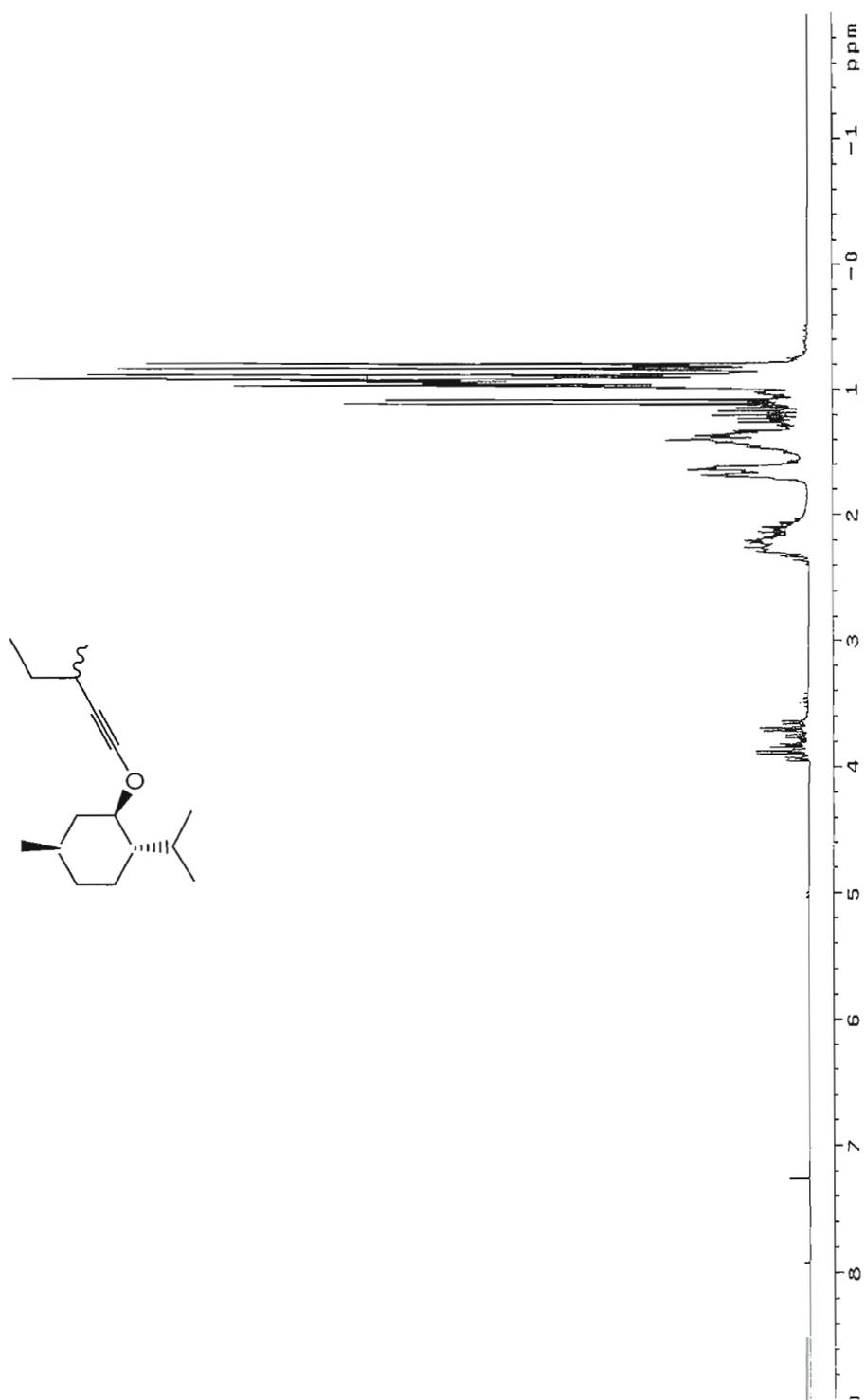
iodoéther d'énol.

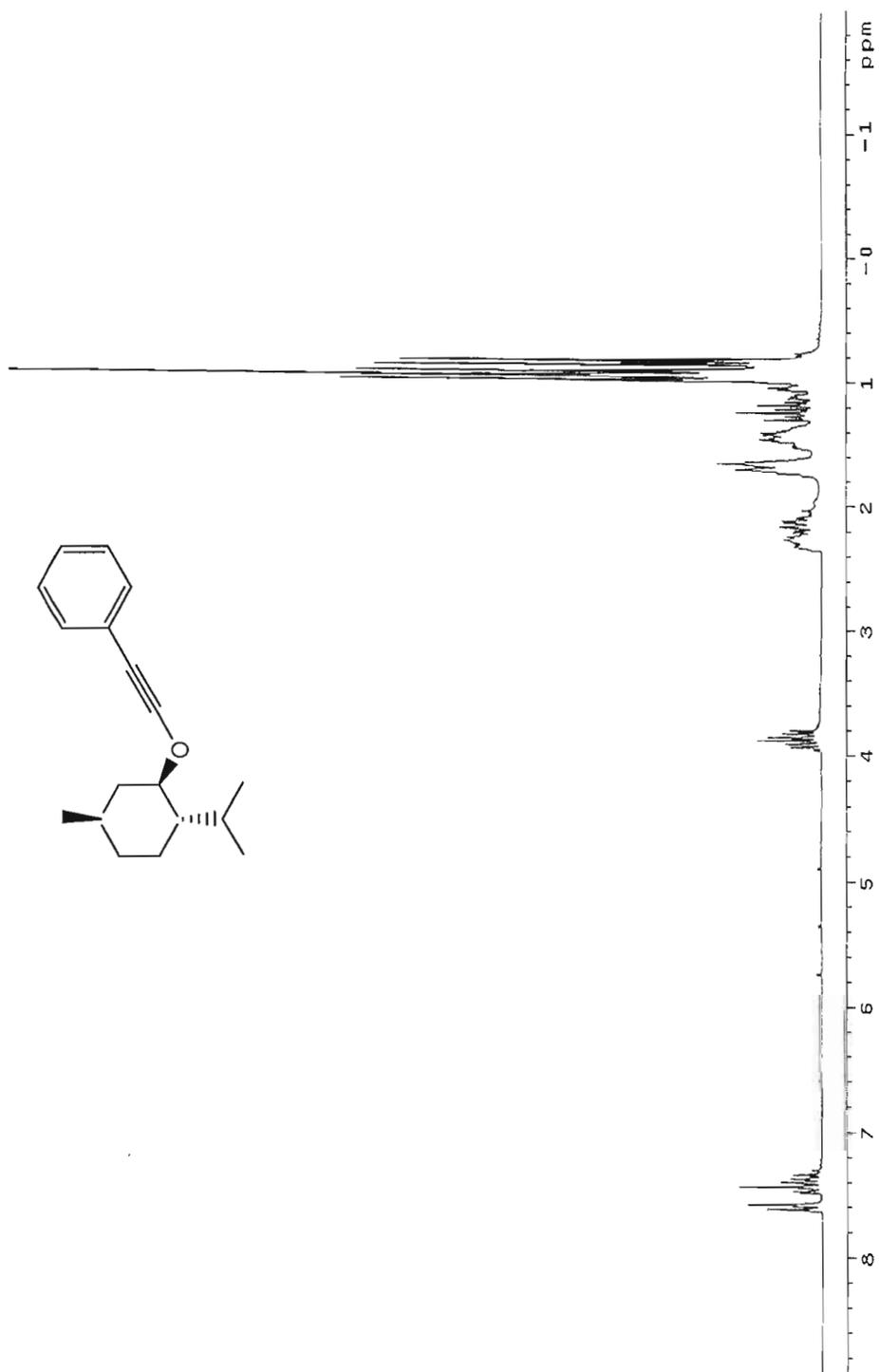
## Appendice A

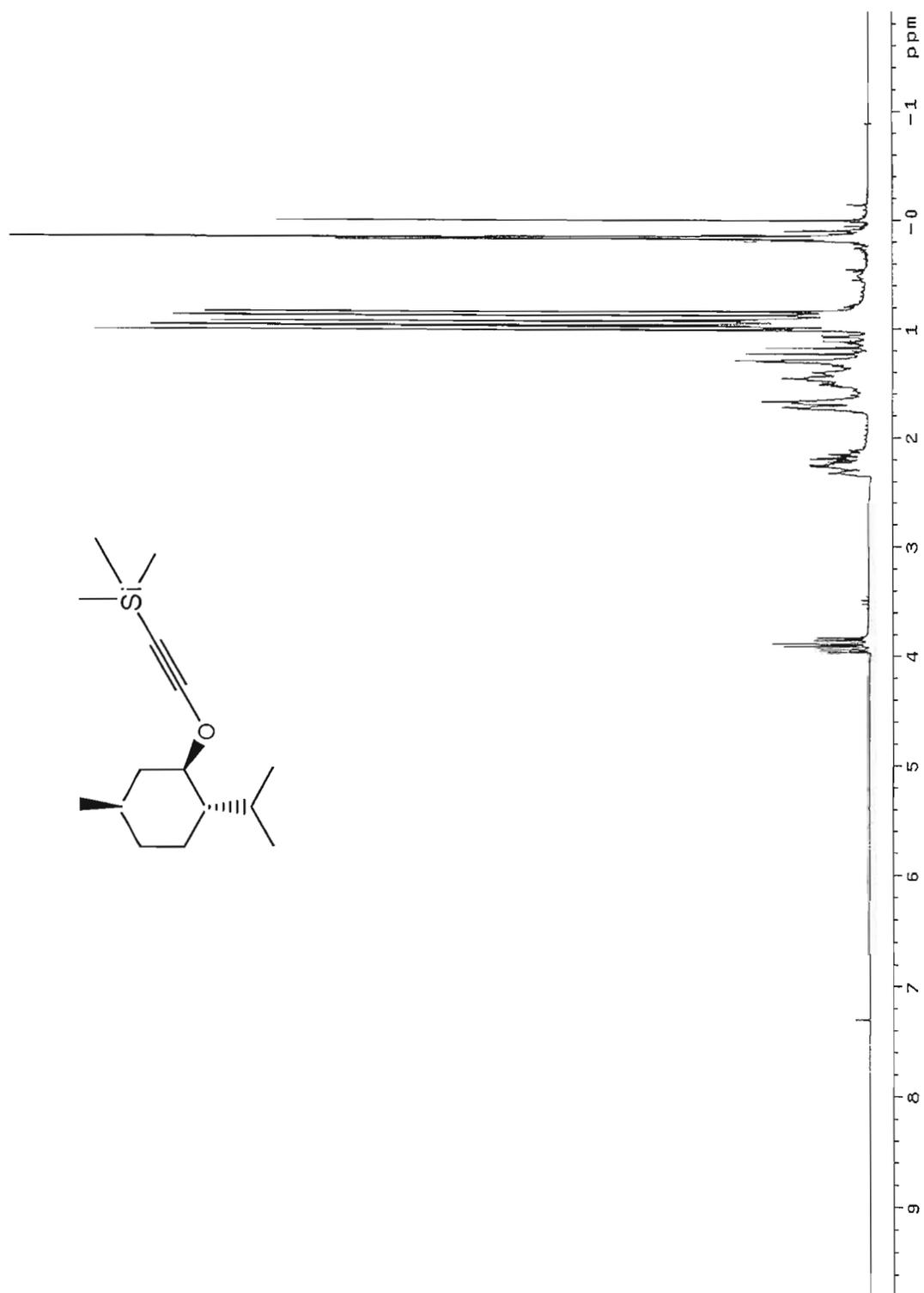
SPECTRES RMN  $^1\text{H}$

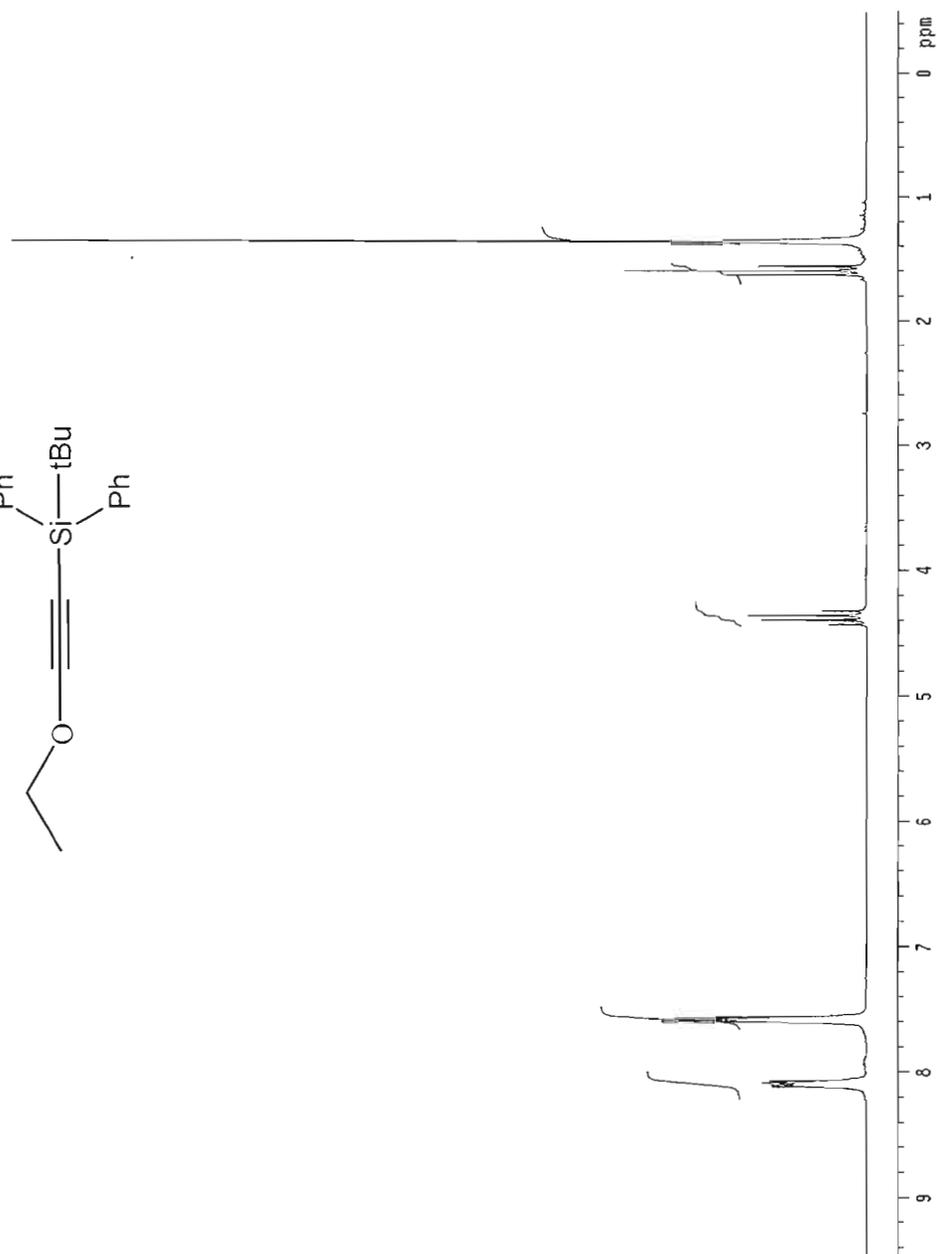
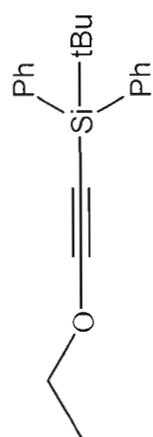
Adamantyloxyéthyne (**27**)

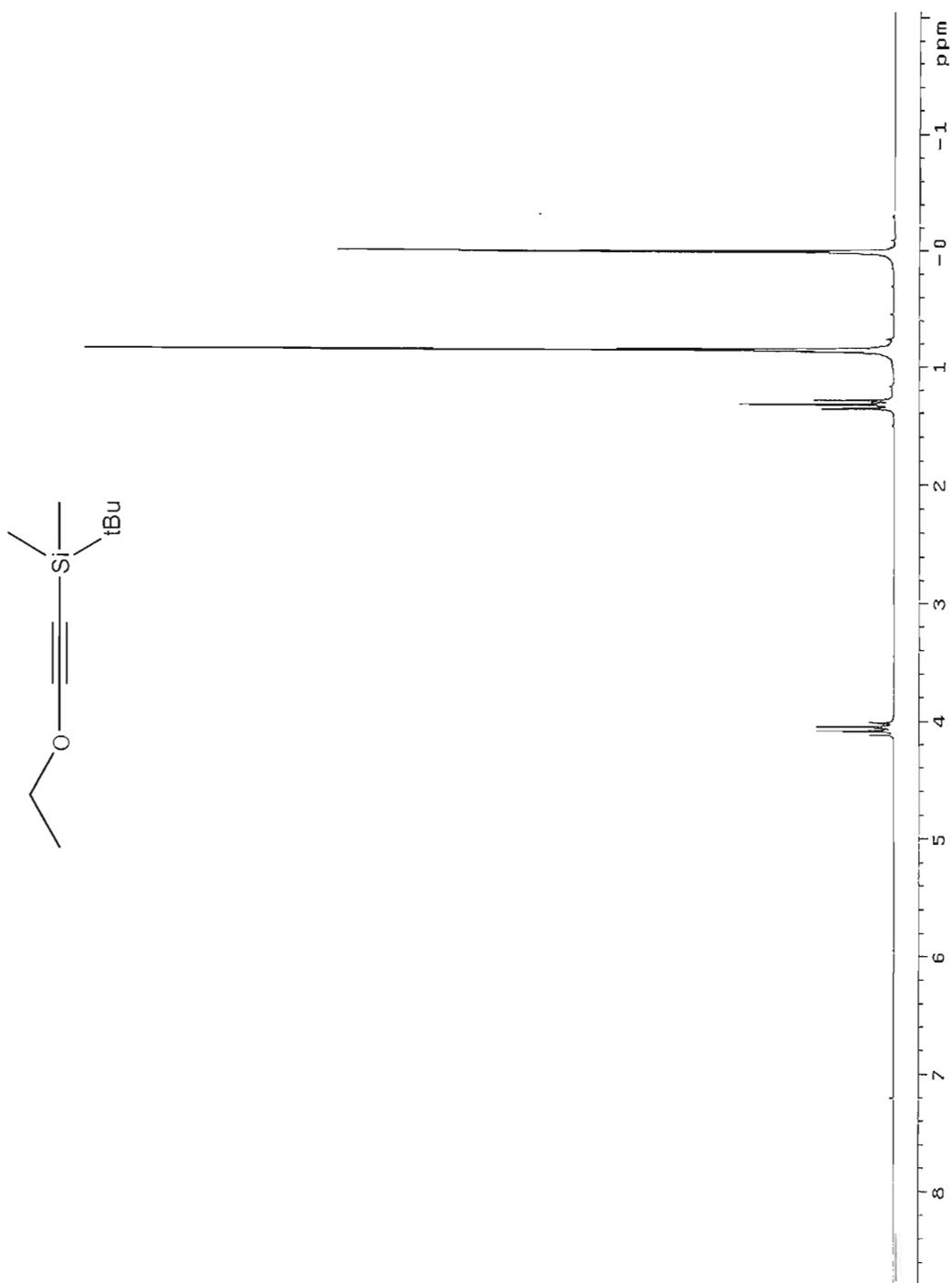
## 2-sec-butylmenthoxyéthyne (43)



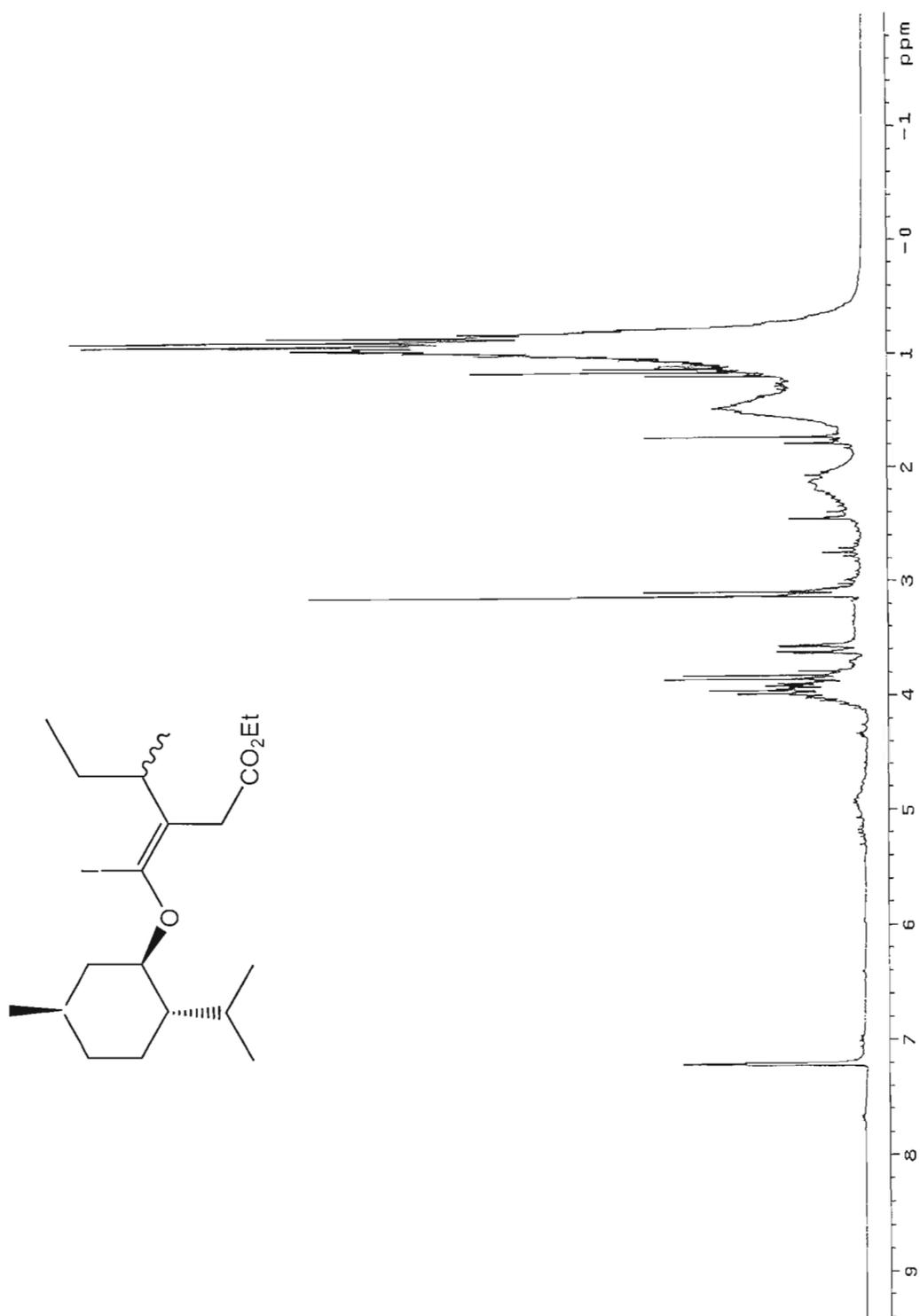
2-phénylmenthoxyéthyne (**61**)

2-triméthylsilylmenthoxyéthyne (**62**)

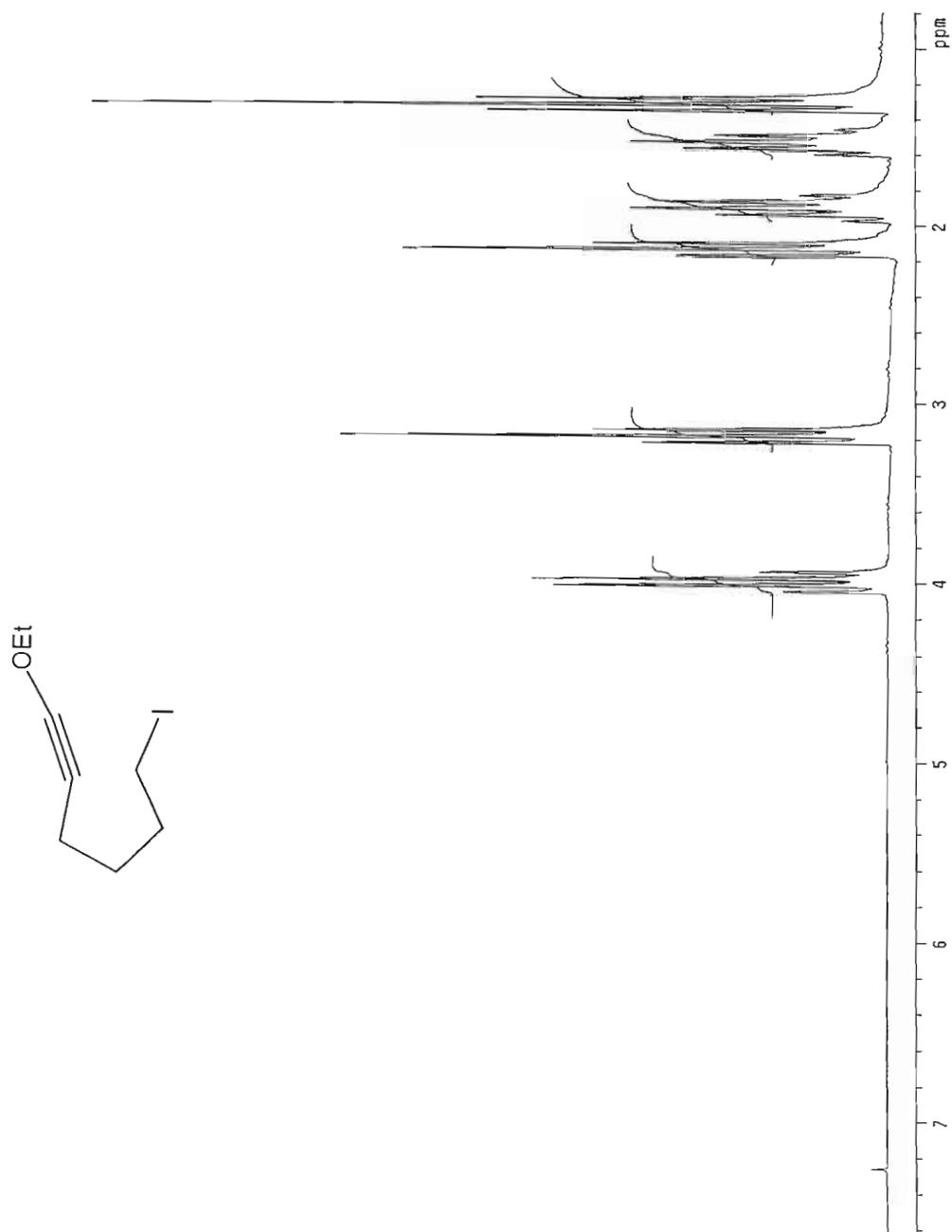
Terbutyldiphénylsilyléthoxyéthyne (**66**)

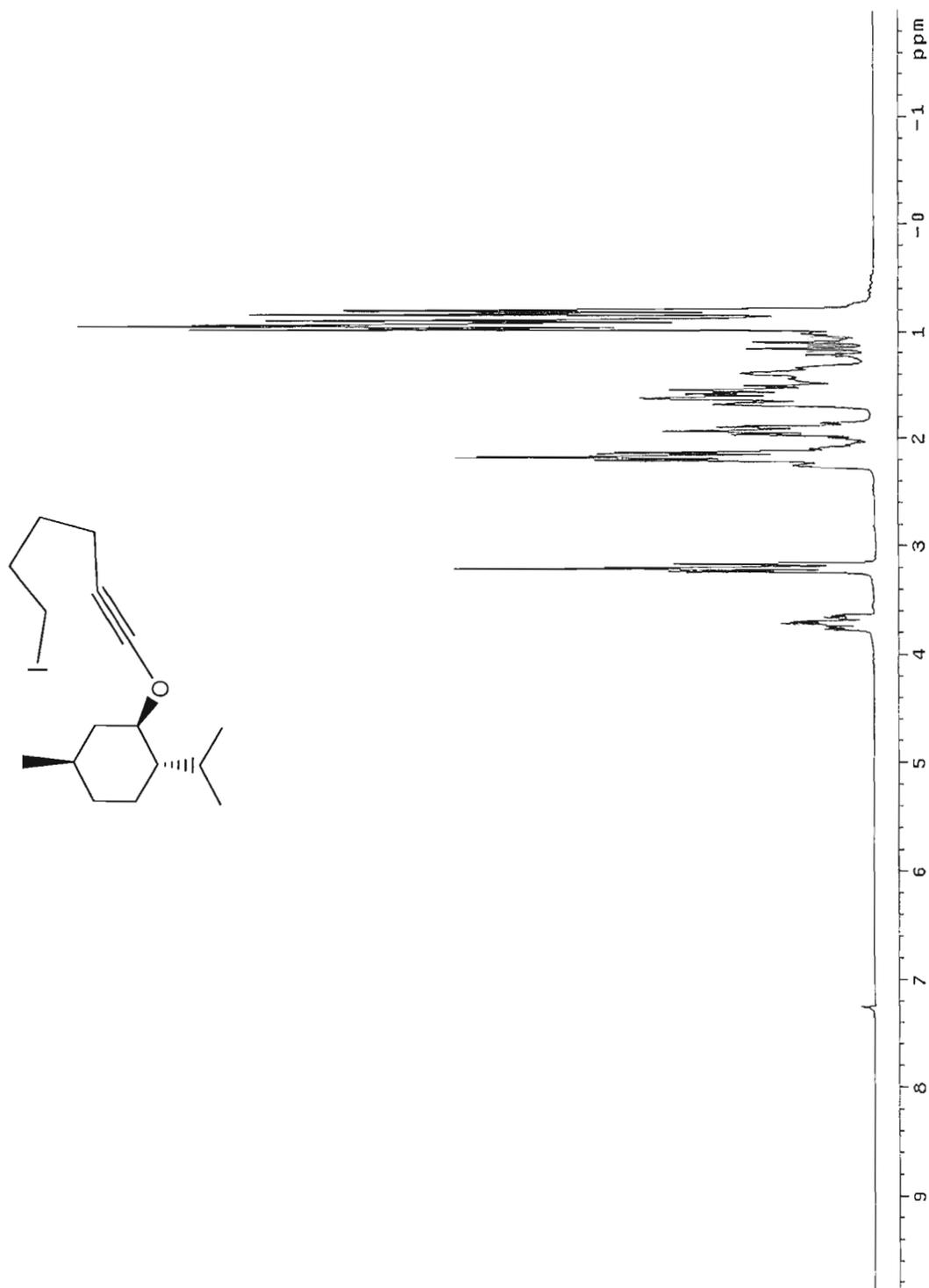
Terbutyldiméthylsilyléthoxyéthyne (**67**)

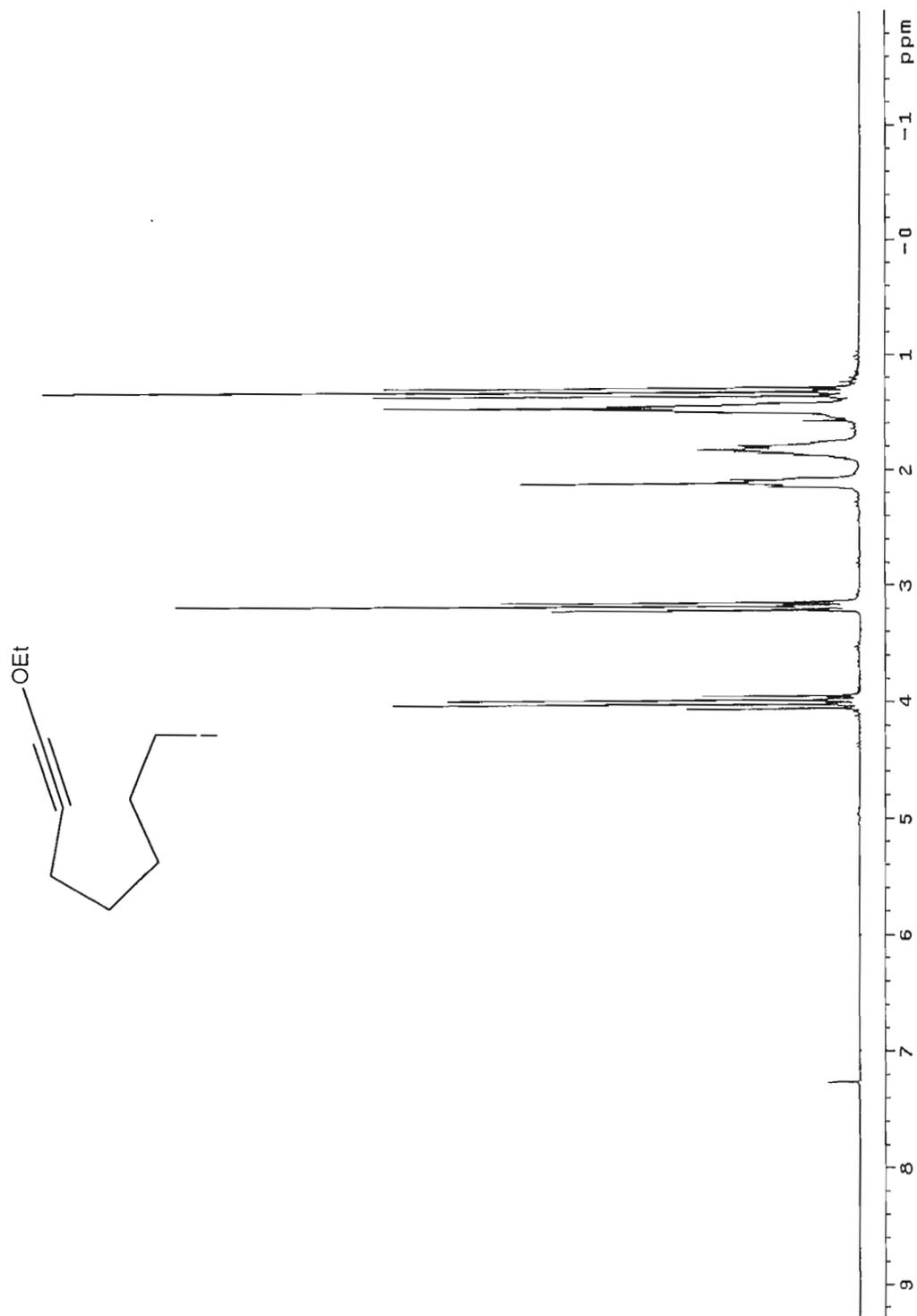
(Z)-3-s-butyl-4-iodo-4-menthoxybut-3-énoate d'éthyle (**70**)

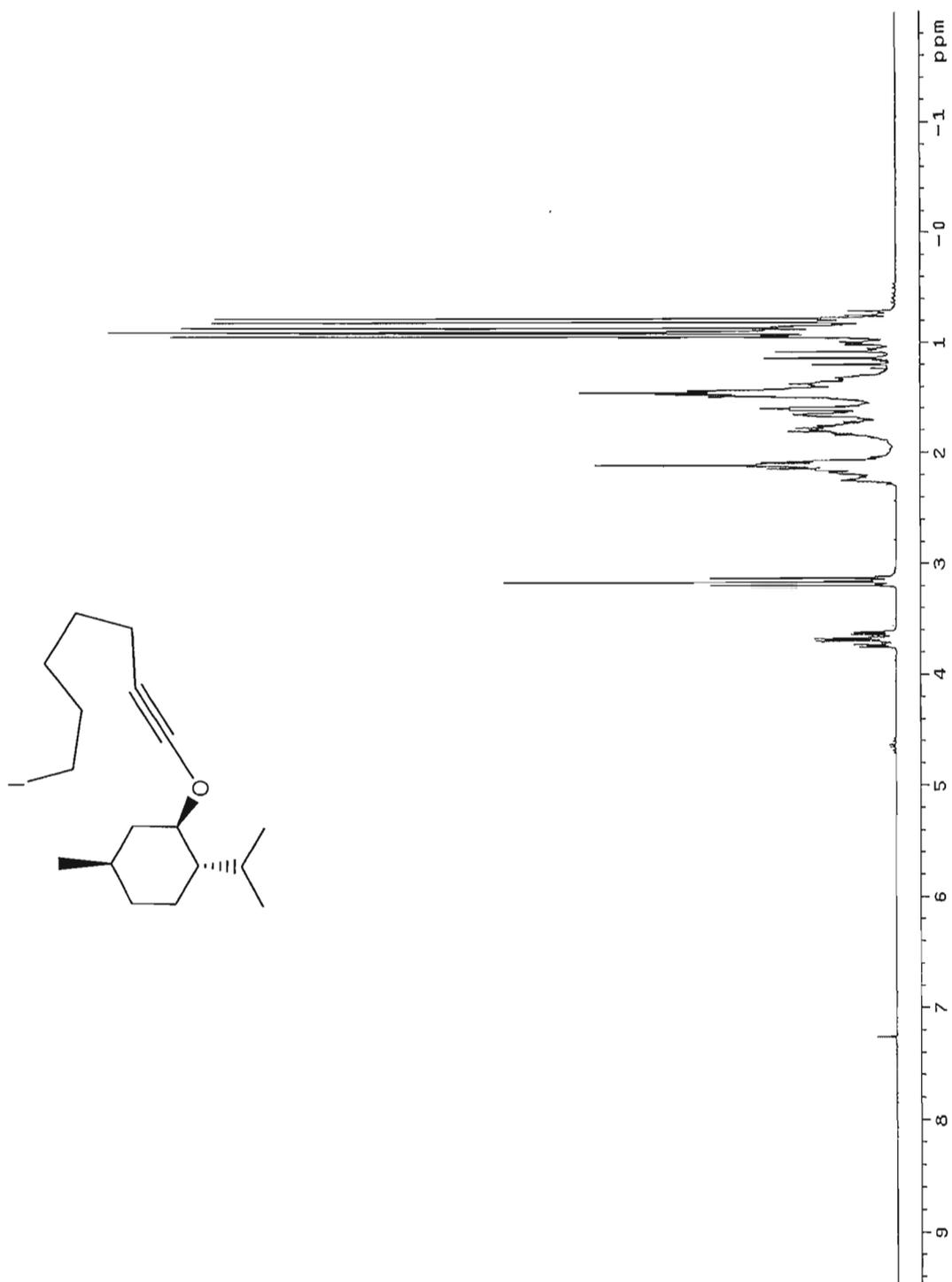


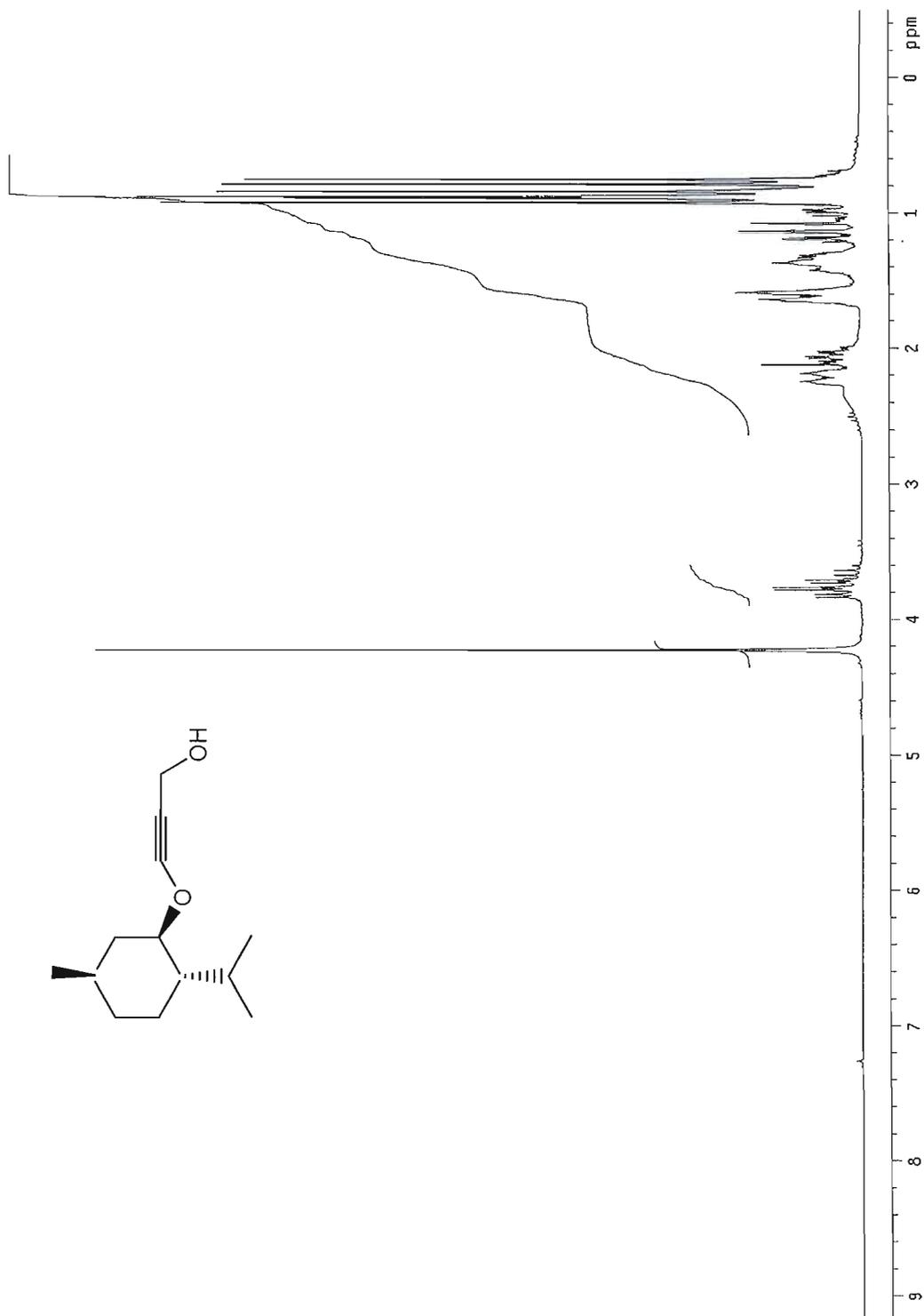


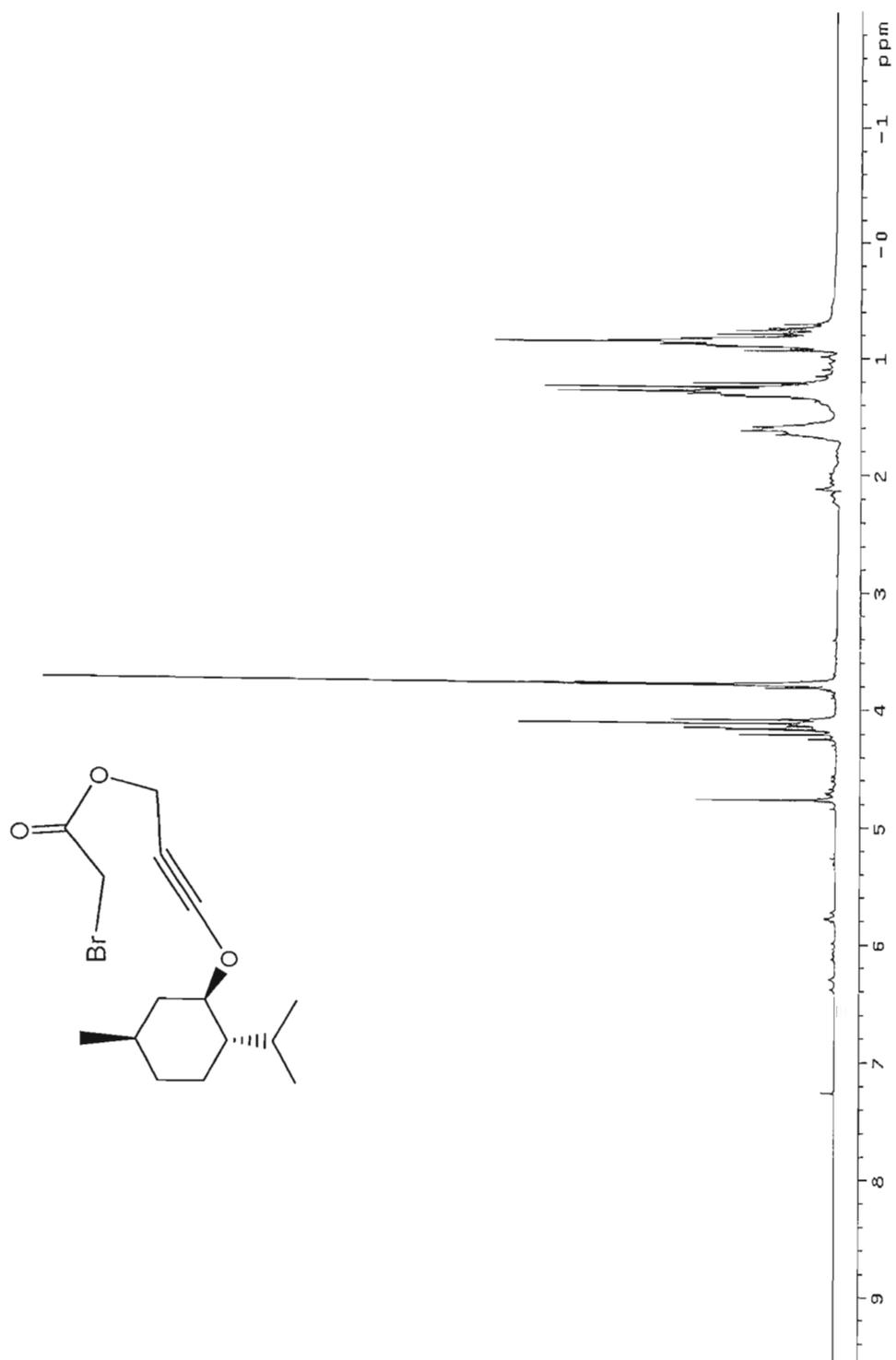
6-iodo-1-éthoxyhexyne (**92b**)

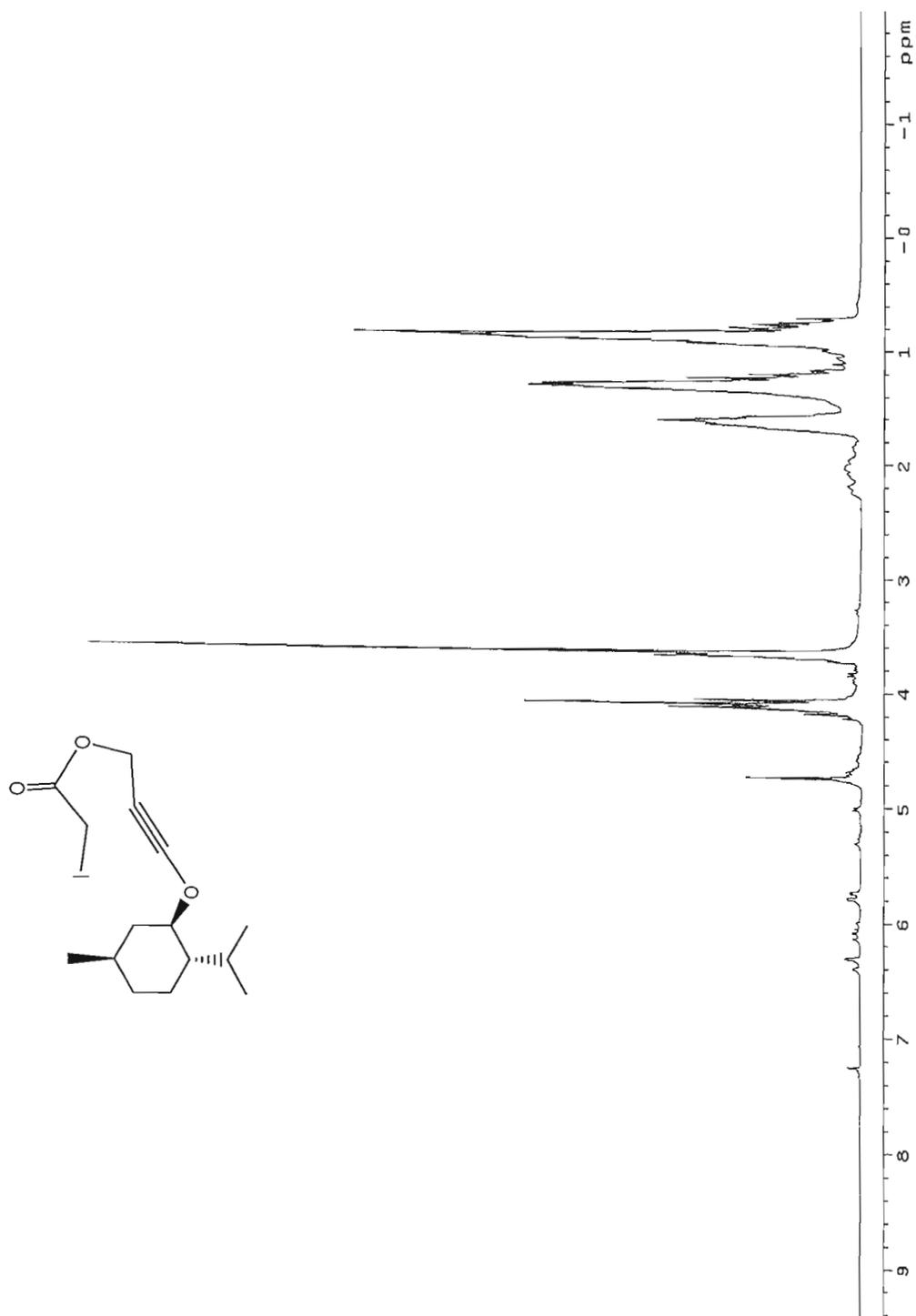
6-iodo-1-menthoxyhexyne (**93b**)

7-iodo-1-éthoxyheptyne (**94**)

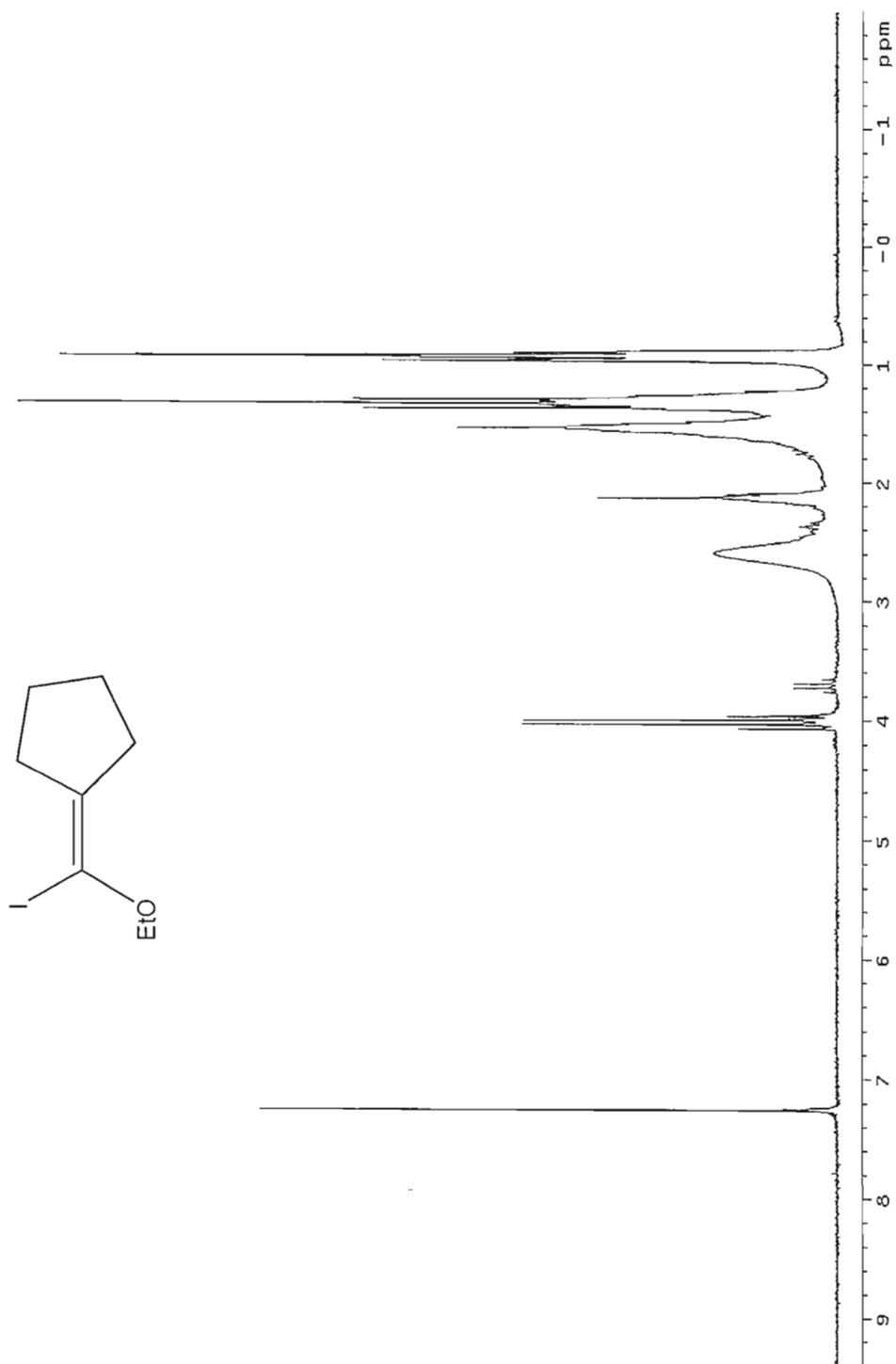
7-iodo-1-menthoxyheptyne (**95**)

3-methoxyprop-2-yn-1-ol (**103**)

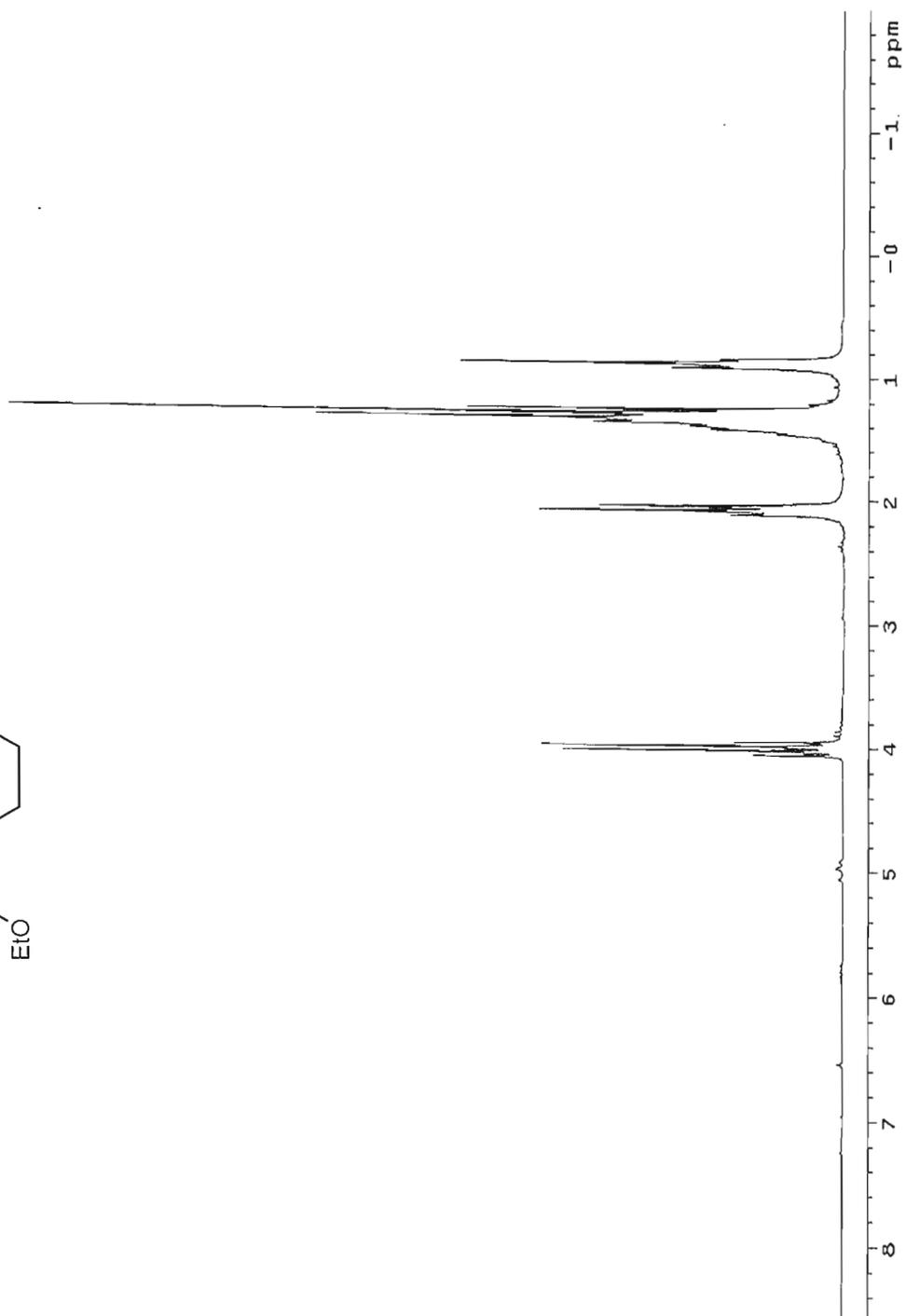
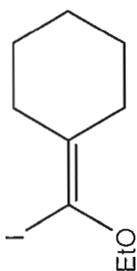
Bromoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle (**105**)

Iodoacétate de 3-menthoxyprop-2-yne (96)

(Éthoxyiodométhylène)cyclopentane (**111**) brut

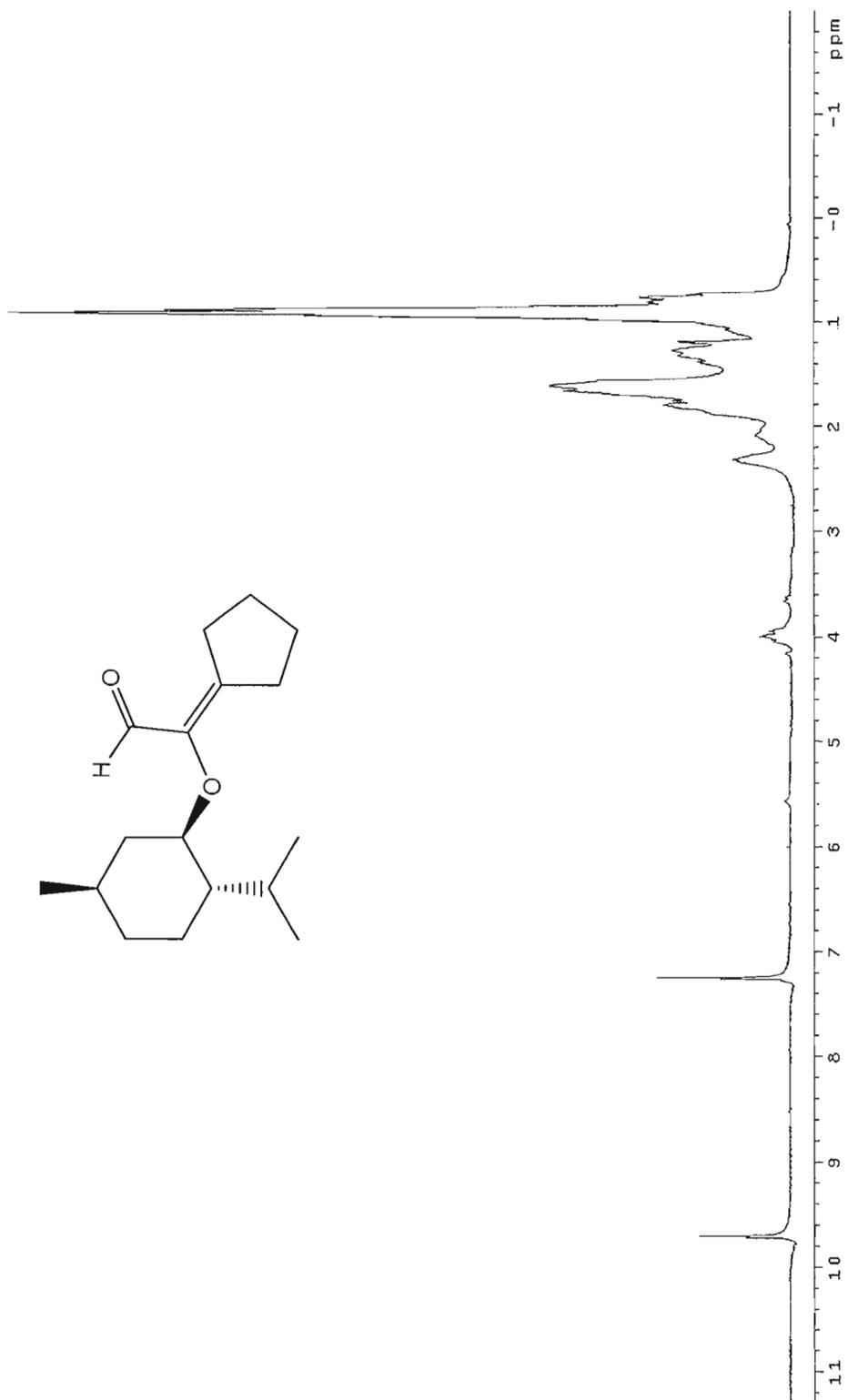


(Éthoxyiodométhylène)cyclohexane (**126**)

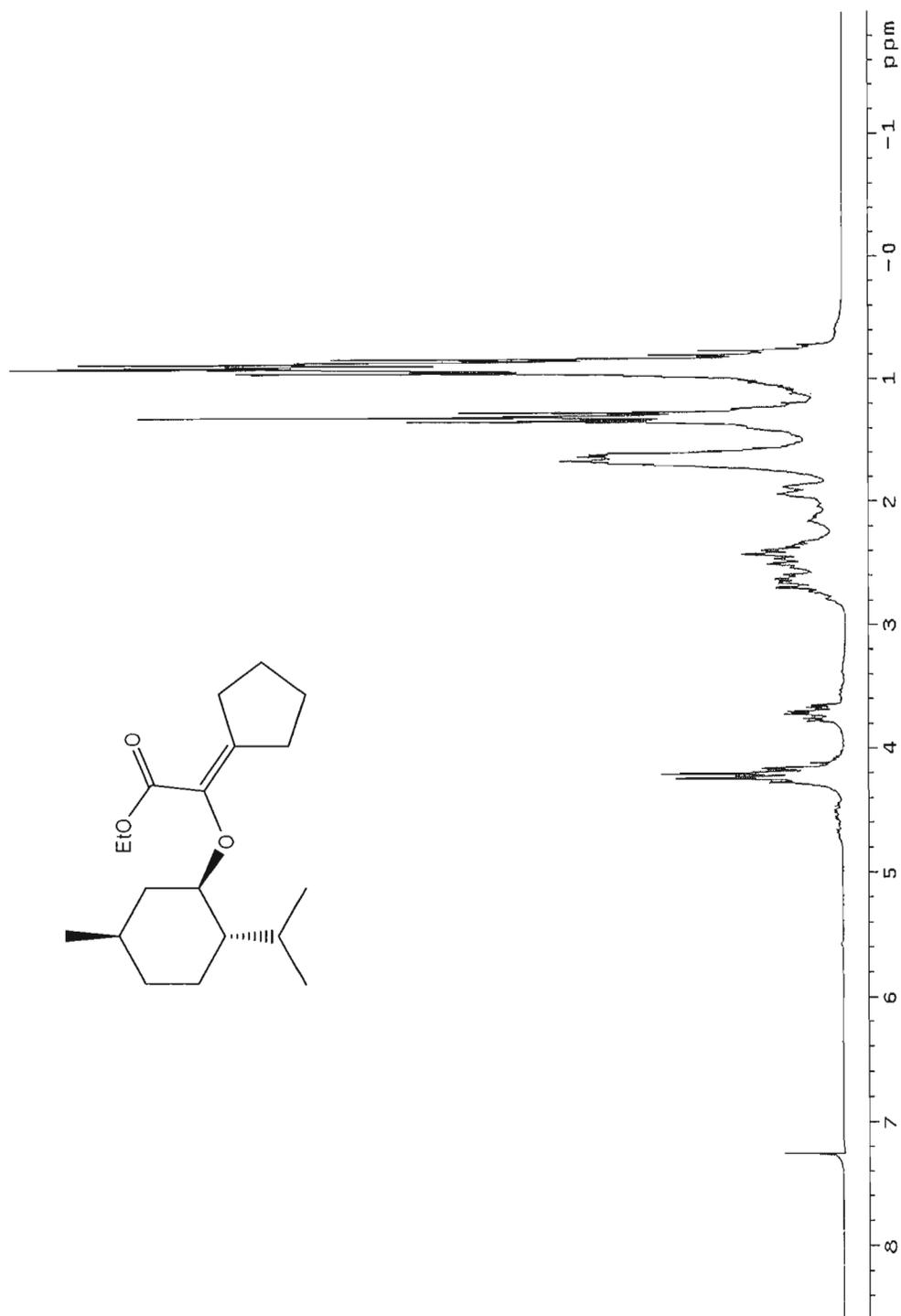


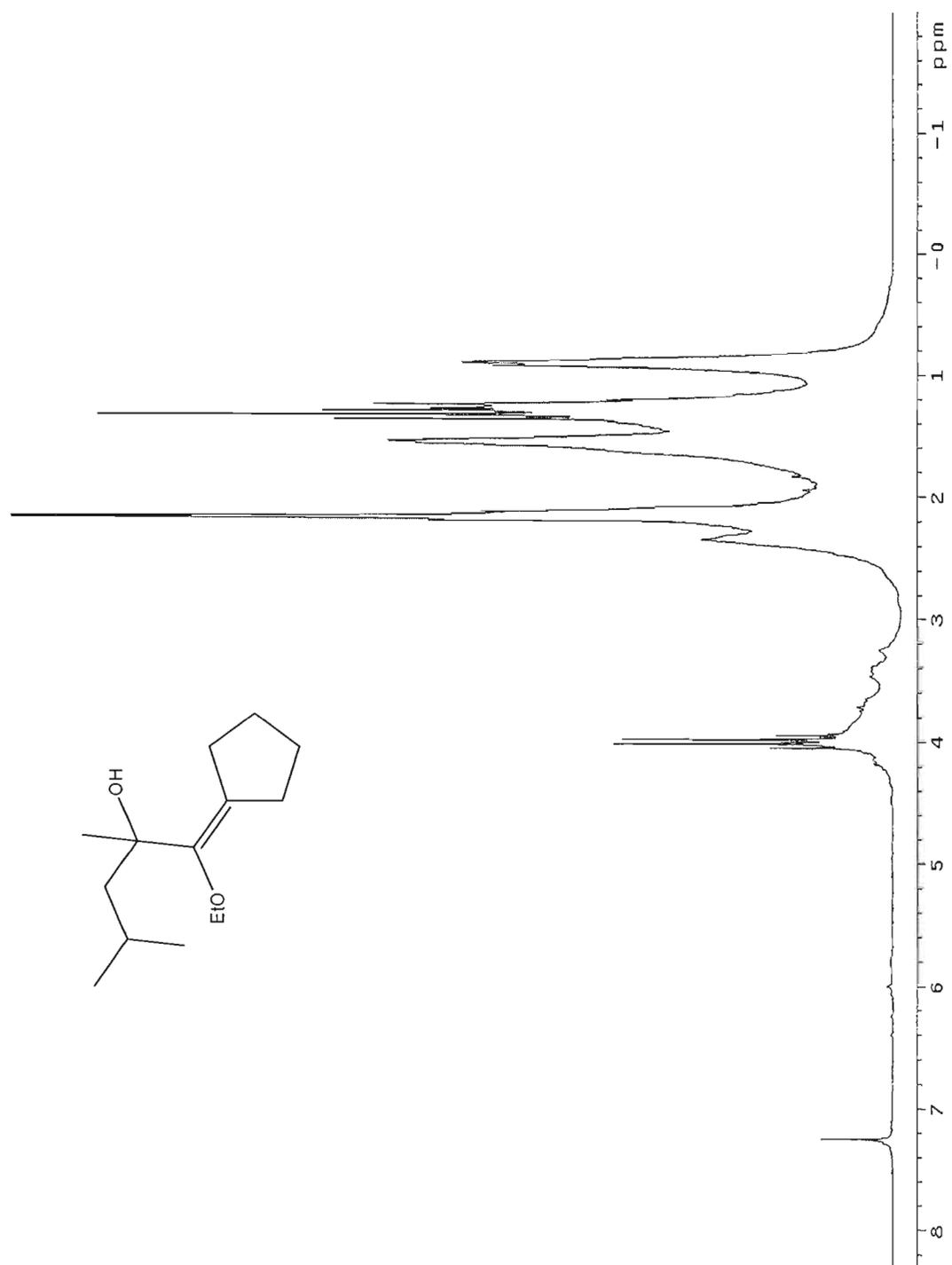


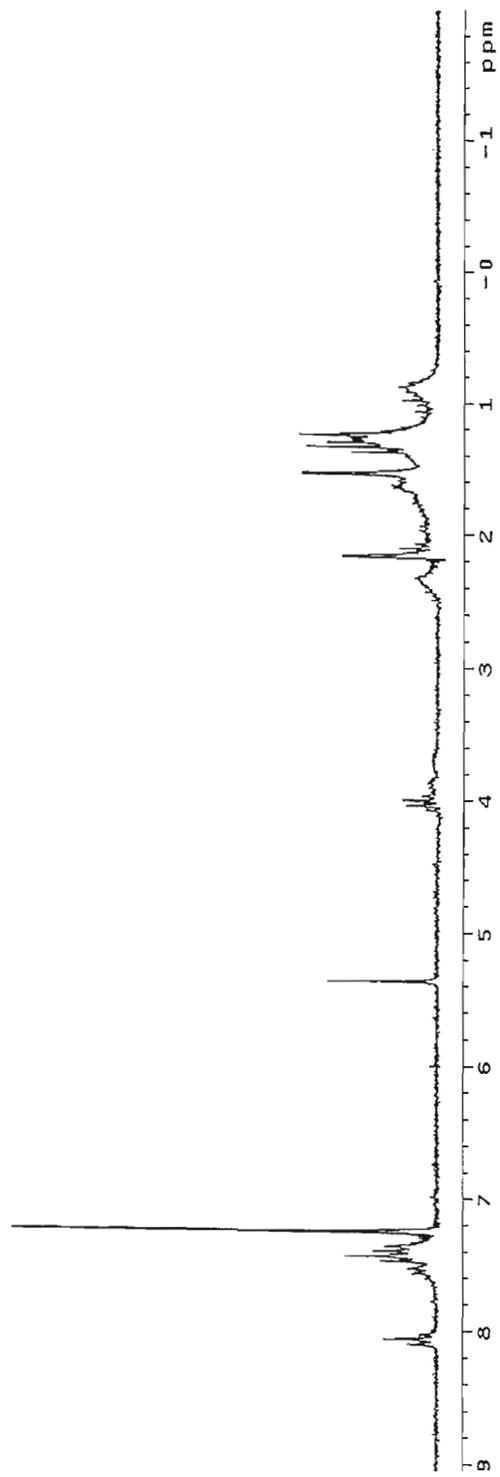
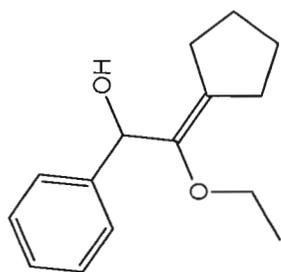
(Menthoxycarboxaldéhydéméthylène)cyclopentane(**138**)



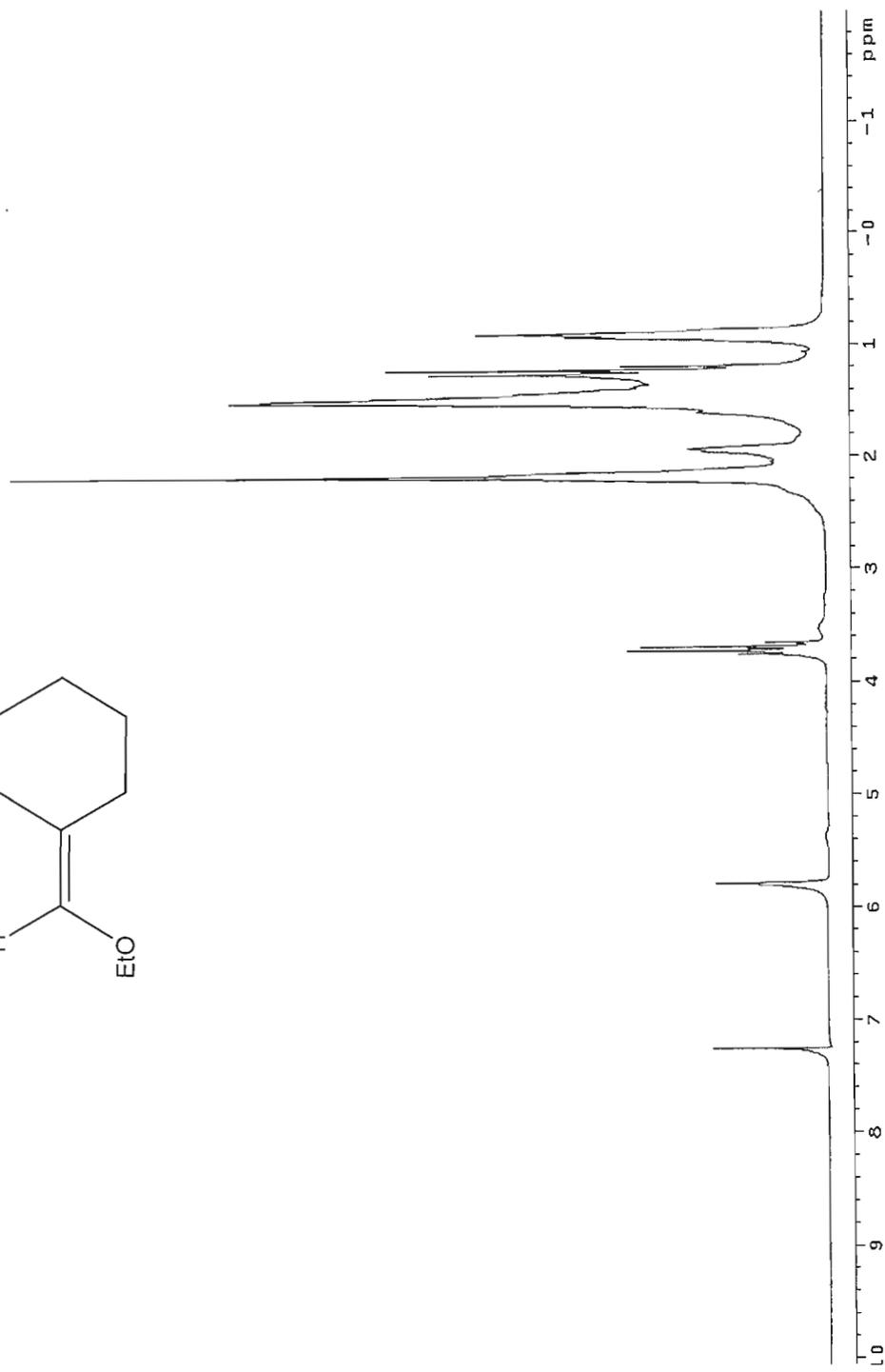
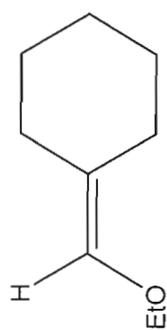
(Carboxyéthoxymenthoxyméthylène)cyclopentane (**140**)



1-cyclopentylidène-1-éthoxy-4-méthylpentan-2-ol (**146**)

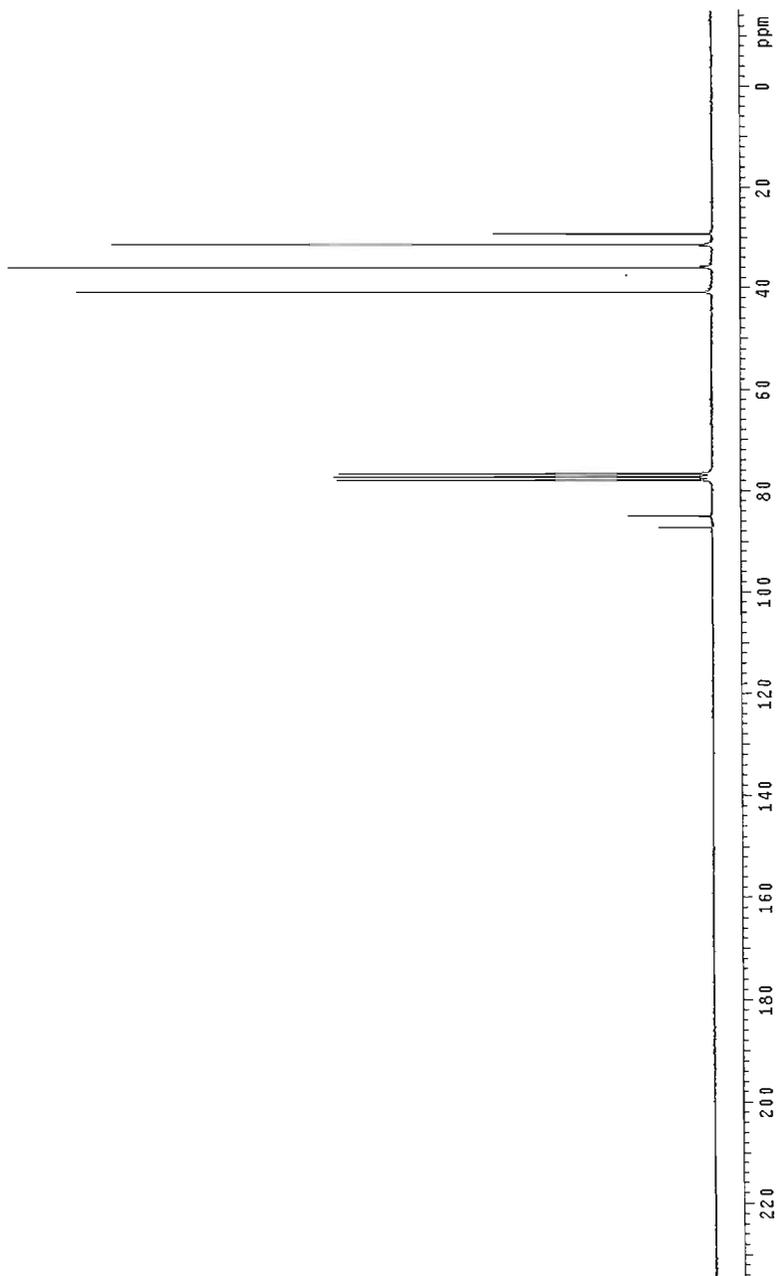
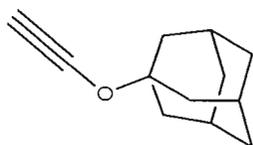
2-cyclopentylidène-2-éthoxy-1-phényléthanol (**147**)

(Éthoxyméthylène)cyclohexane (**152**)

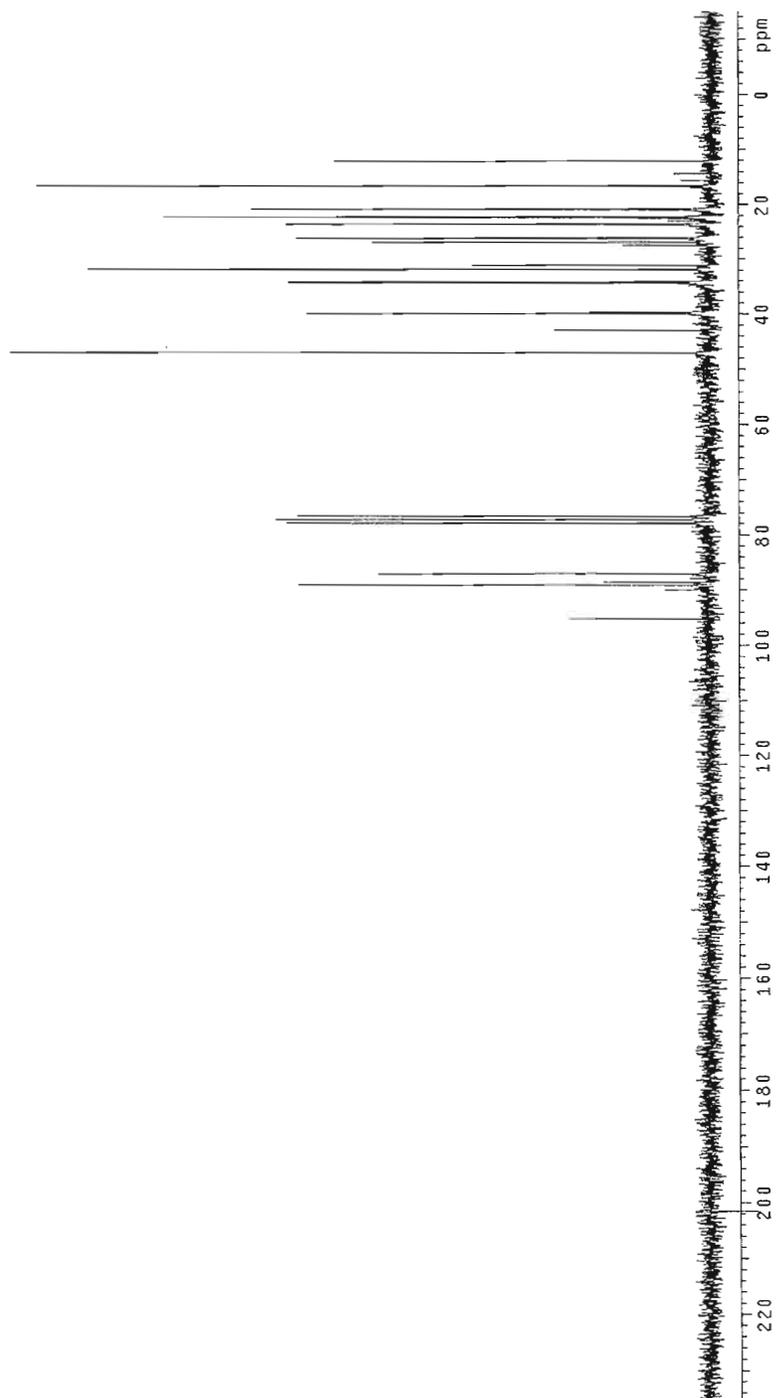
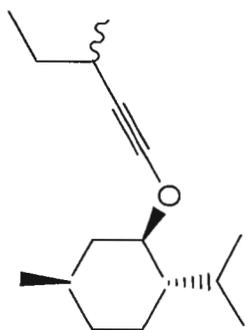


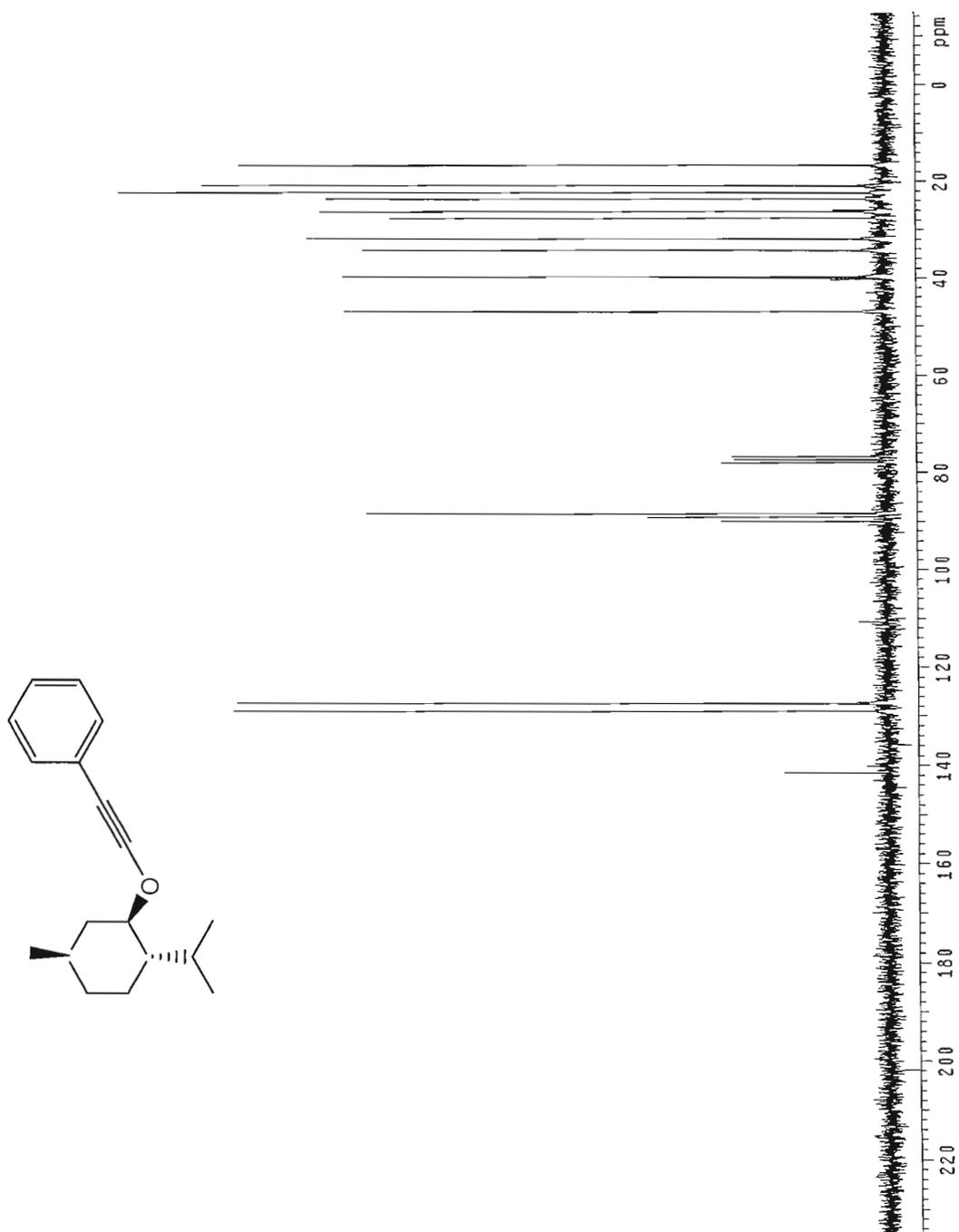
## Appendice B

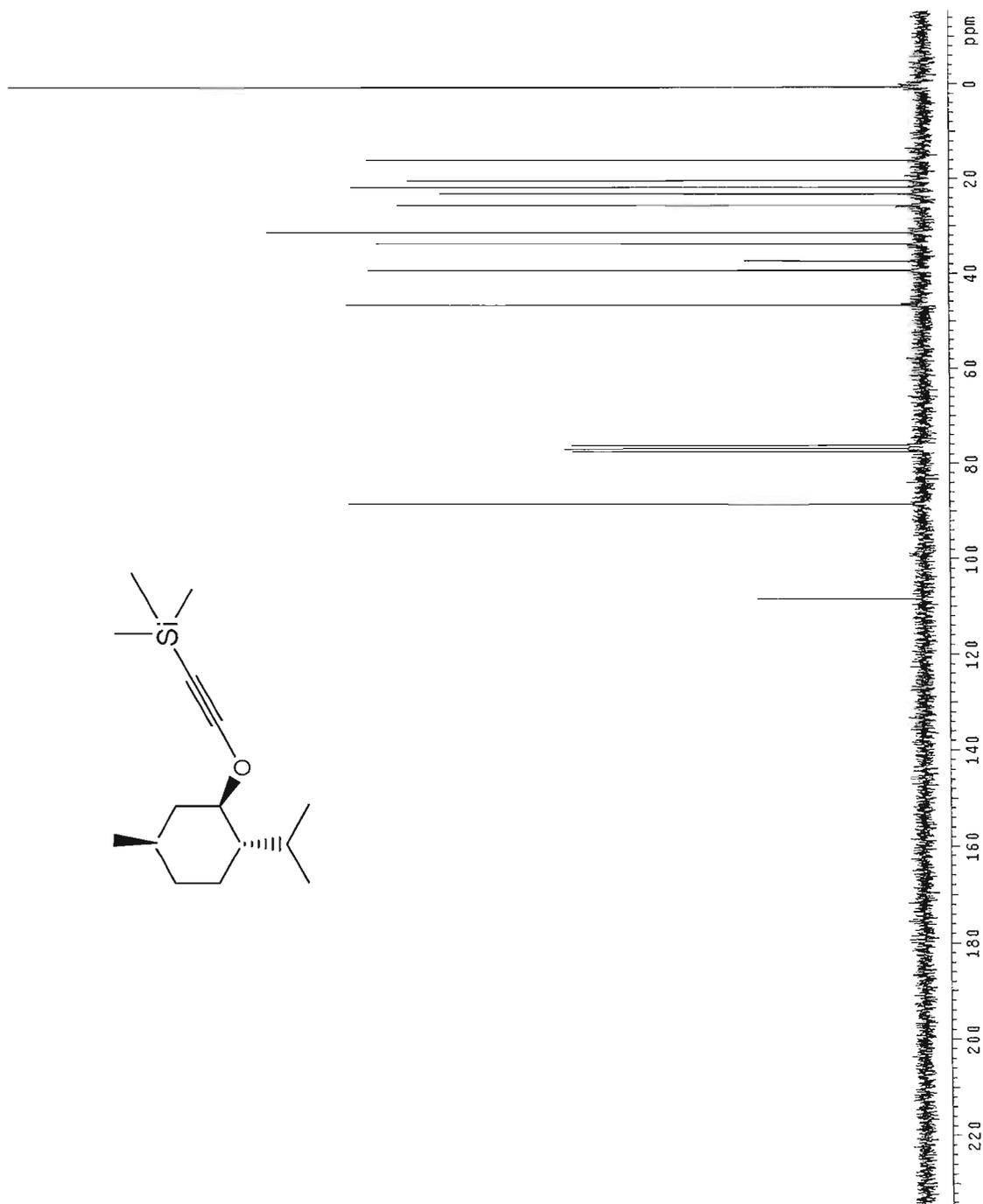
SPECTRES RMN <sup>13</sup>C

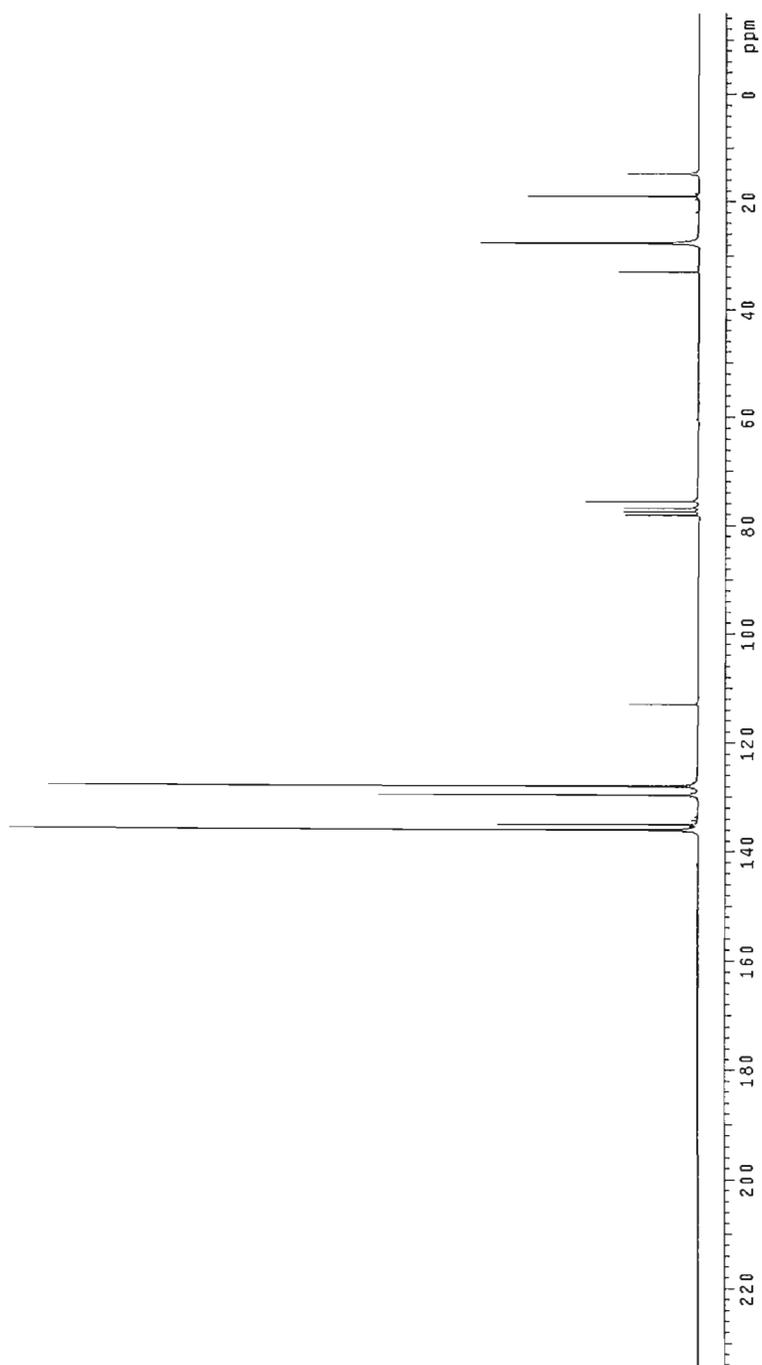
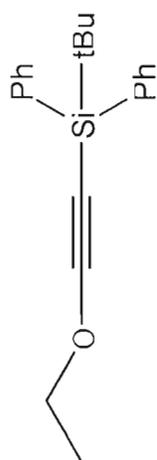
Adamentyloxyéthyne (**27**)

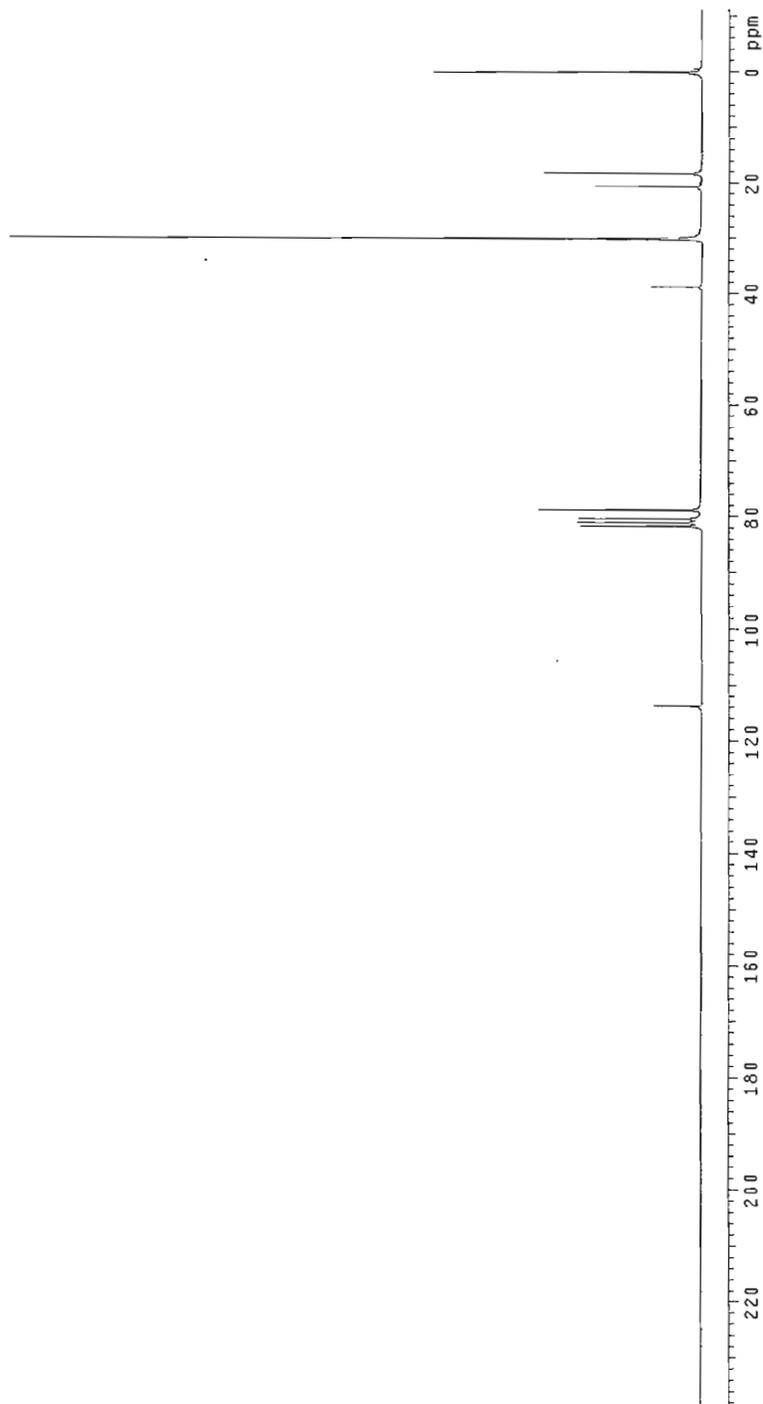
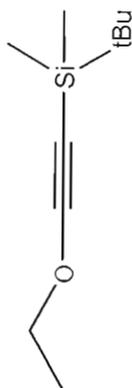
## 2-sec-butylmenthoxyéthyne (43)



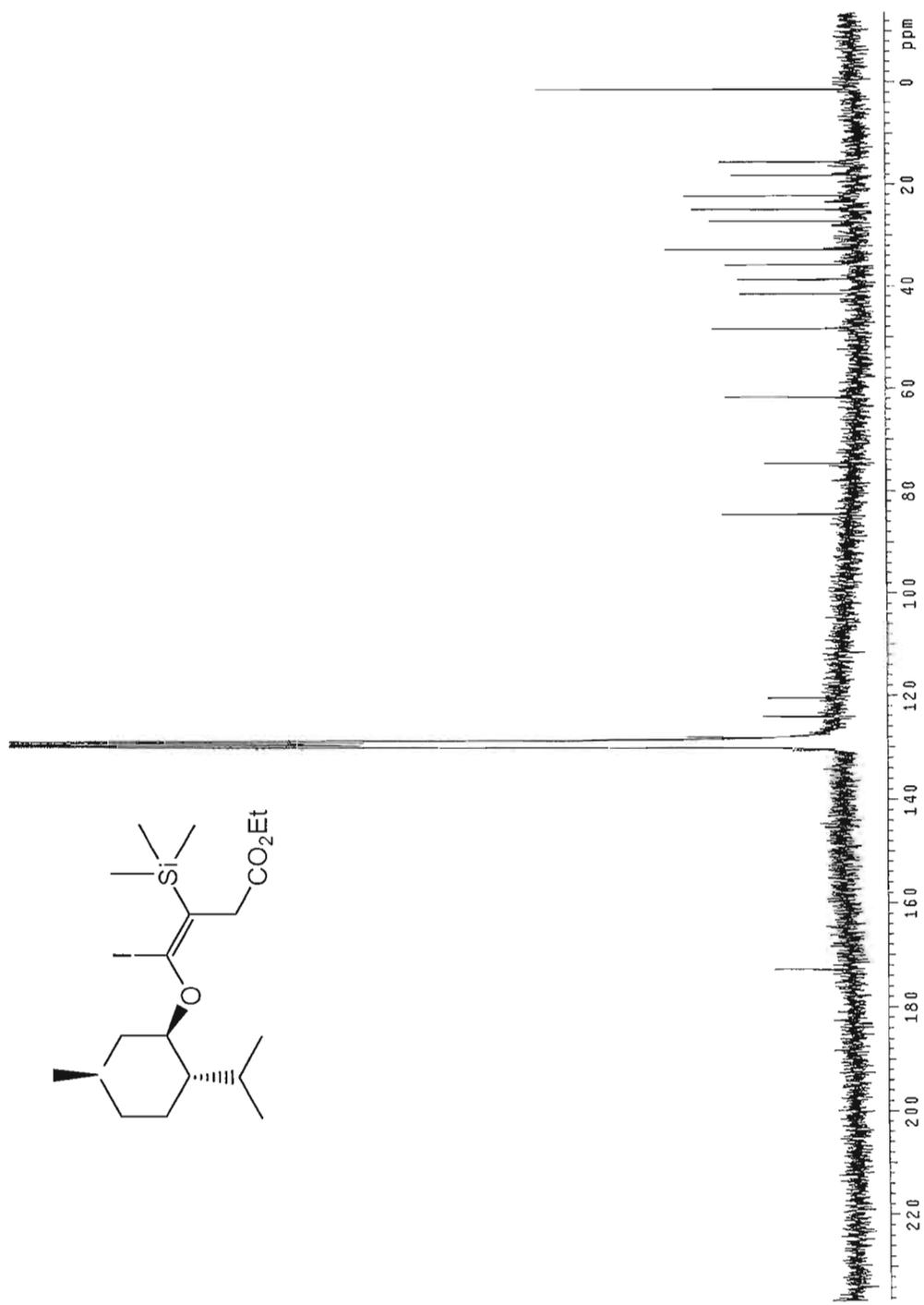
2-phénylmenthoxyéthyne (**61**)

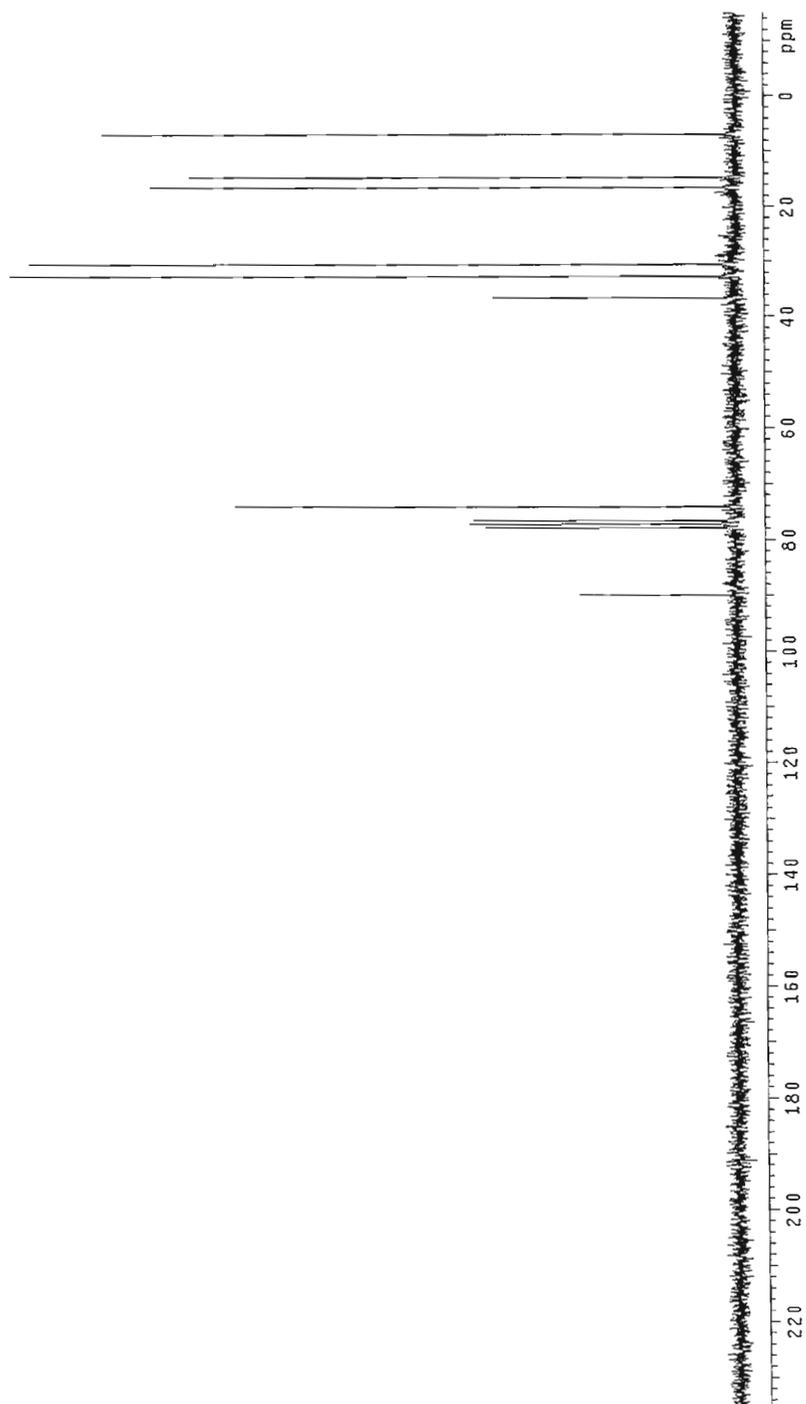
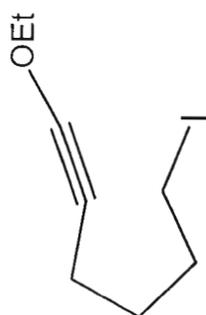
2-triméthylsilylmenthoxyéthyne (**62**)

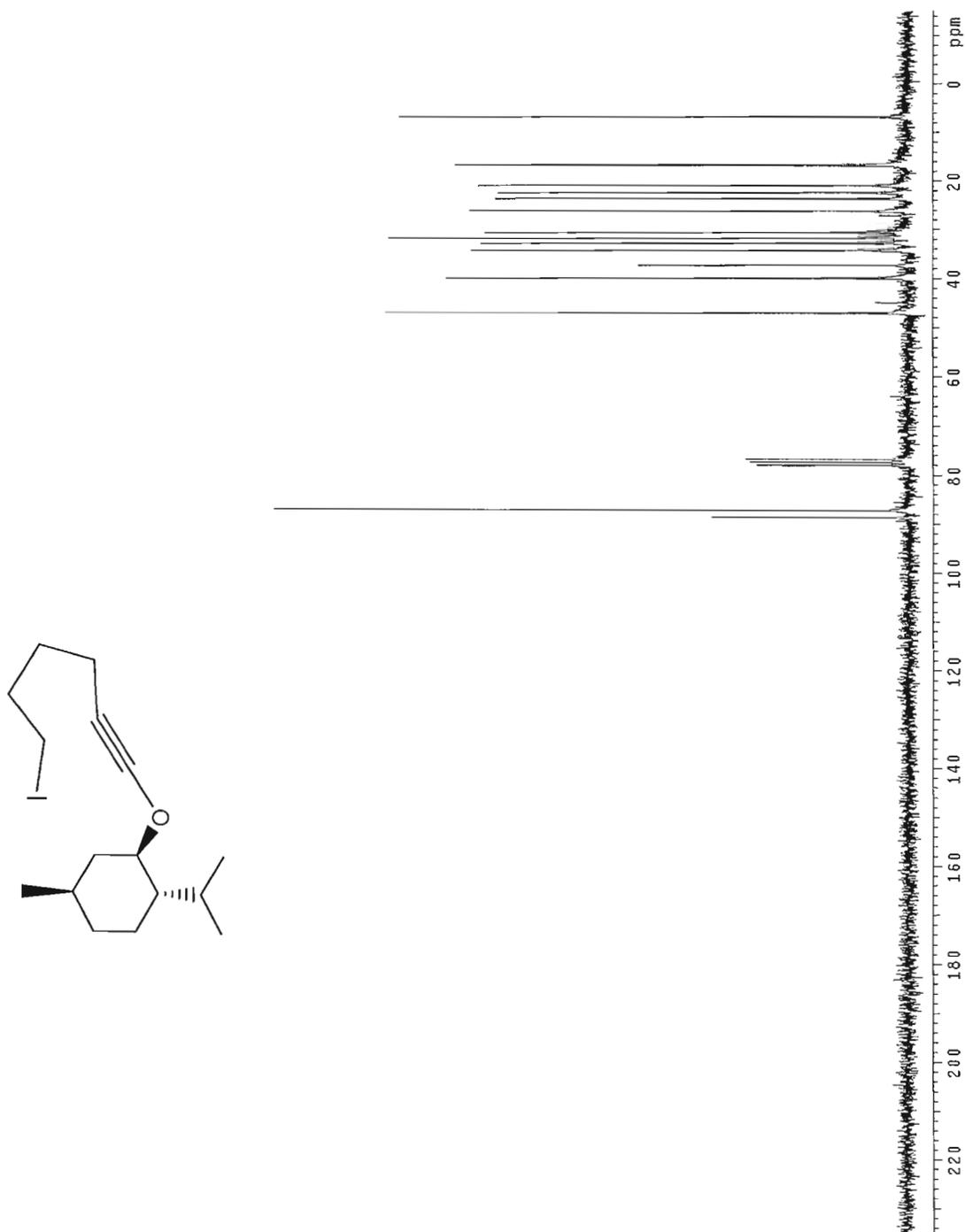
Terbutyldiphénylsilyléthoxyéthyne (**66**)

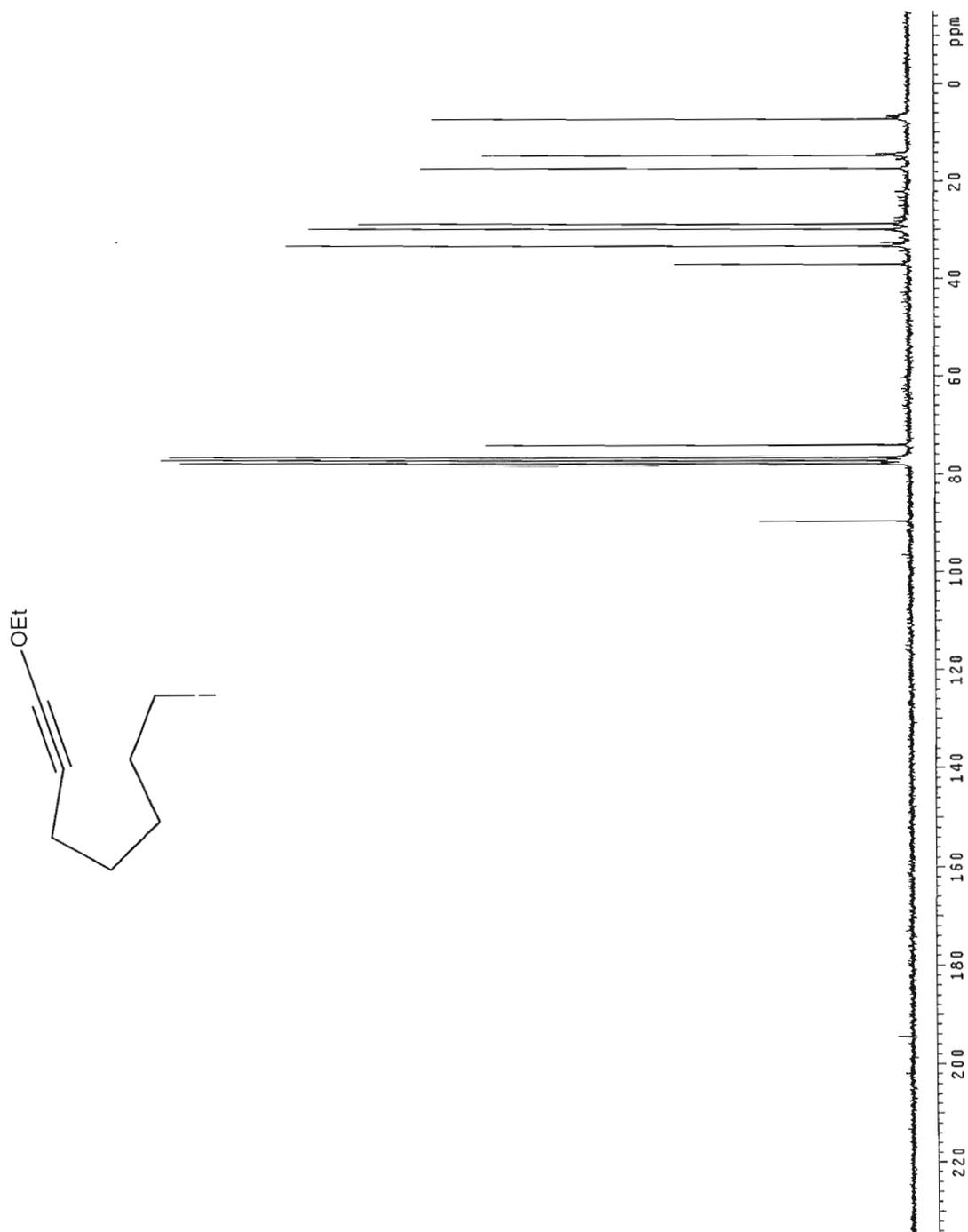
Terbutyldiméthylsilyléthoxyéthyne (**67**)

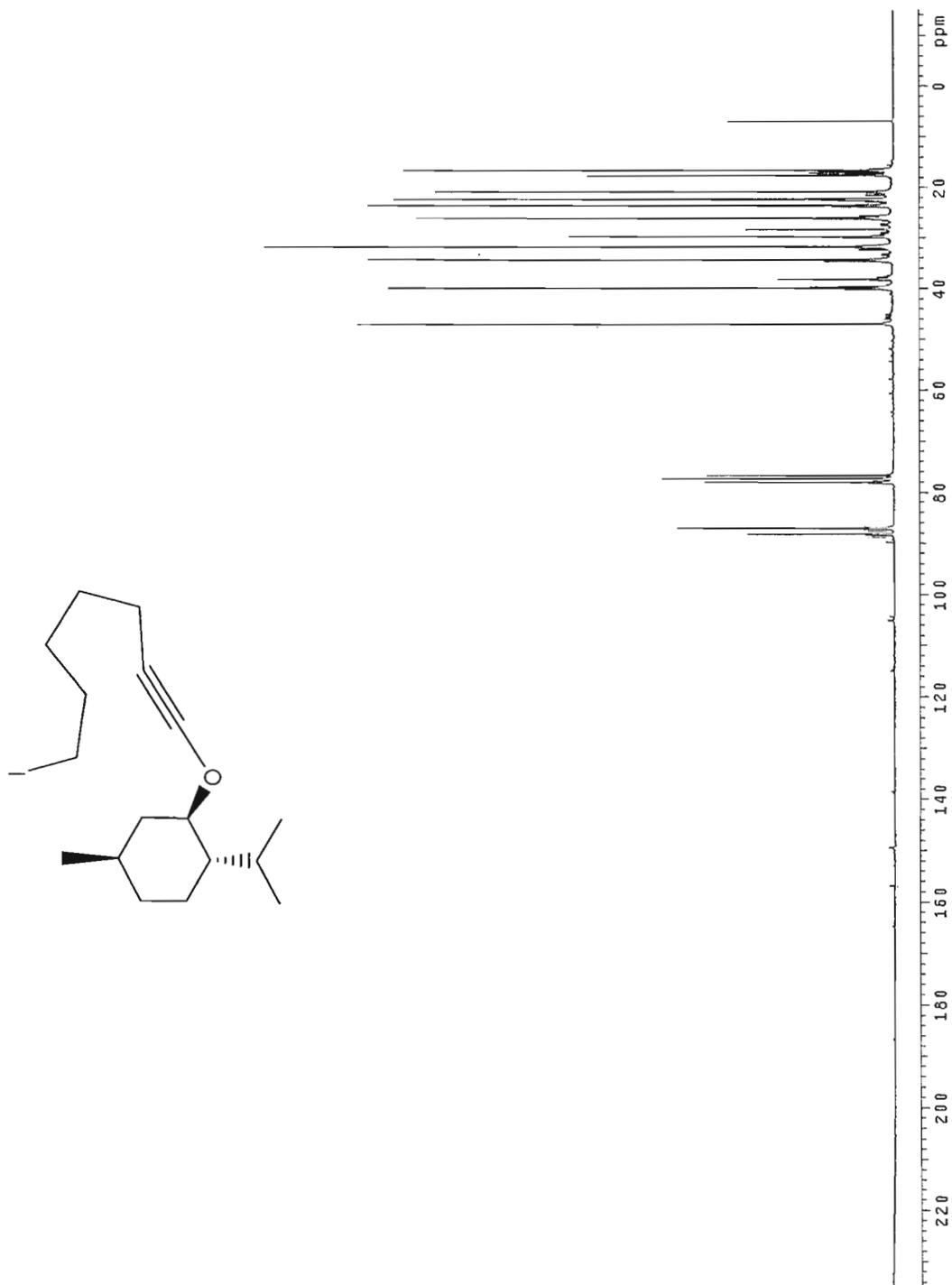


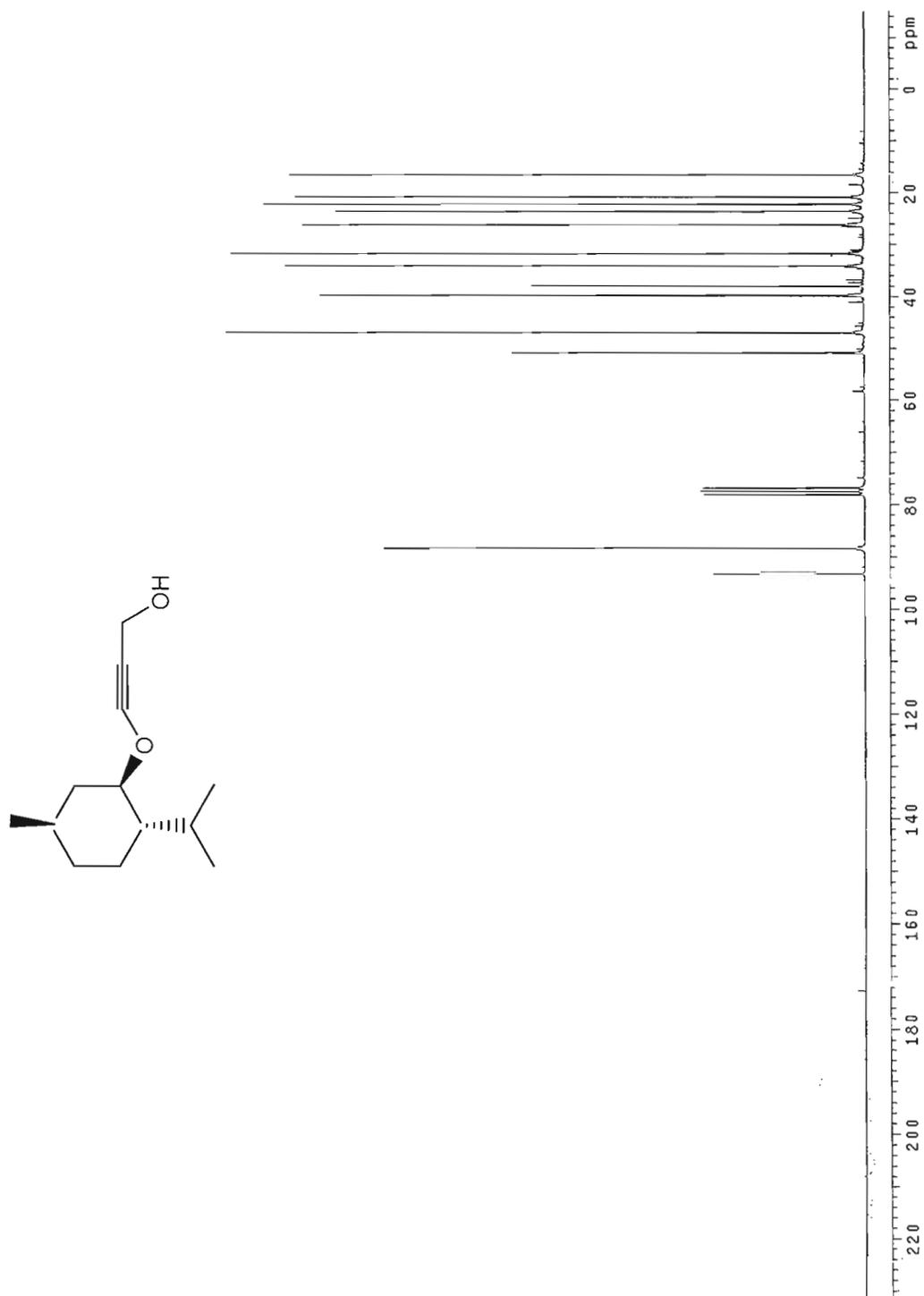
(Z)-4-iodo-4-menthoxy-3-triméthylsilylbut-3-énoate d'éthyle (**79**)

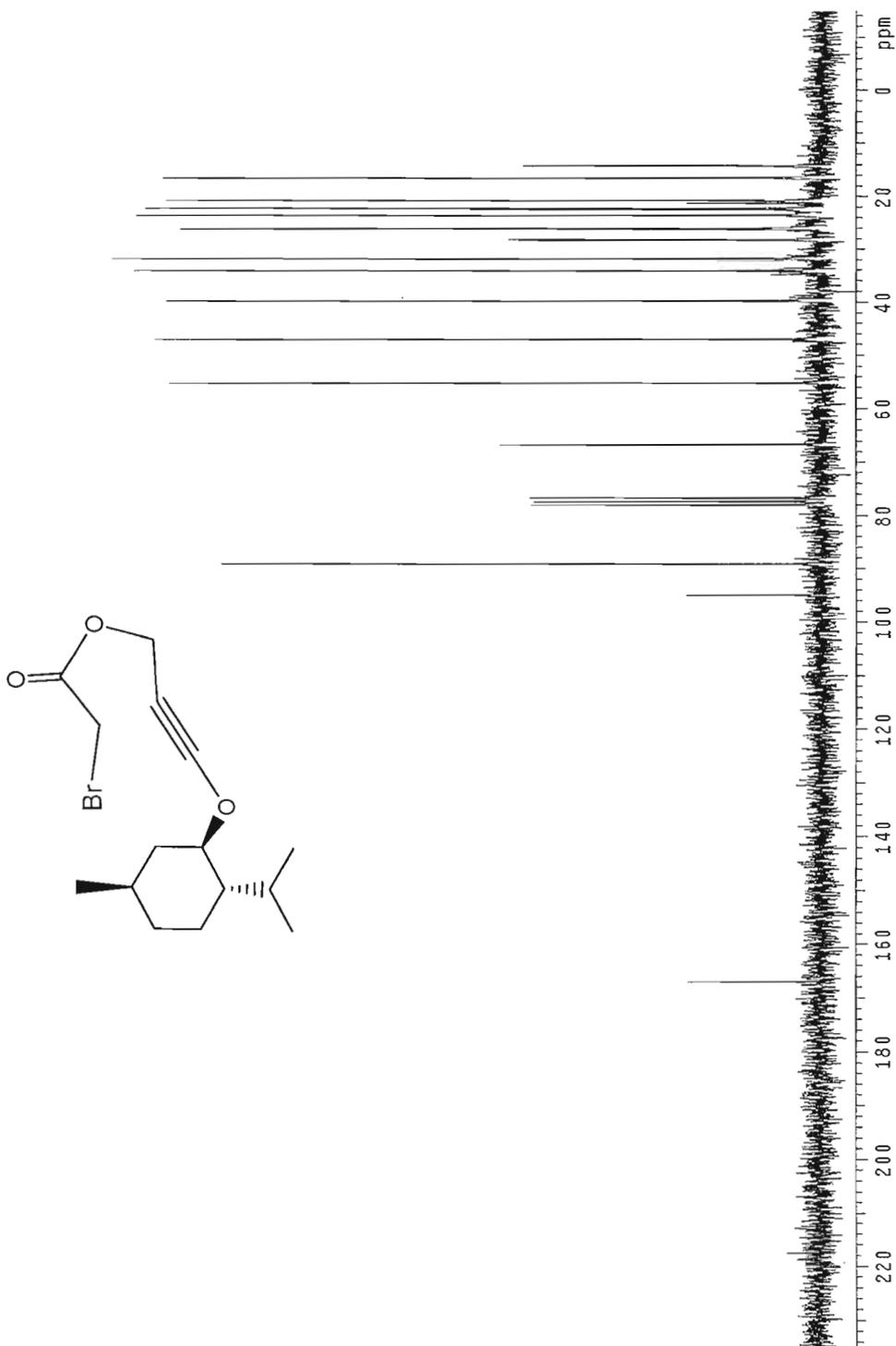
6-iodo-1-éthoxyhexyne (**92b**)

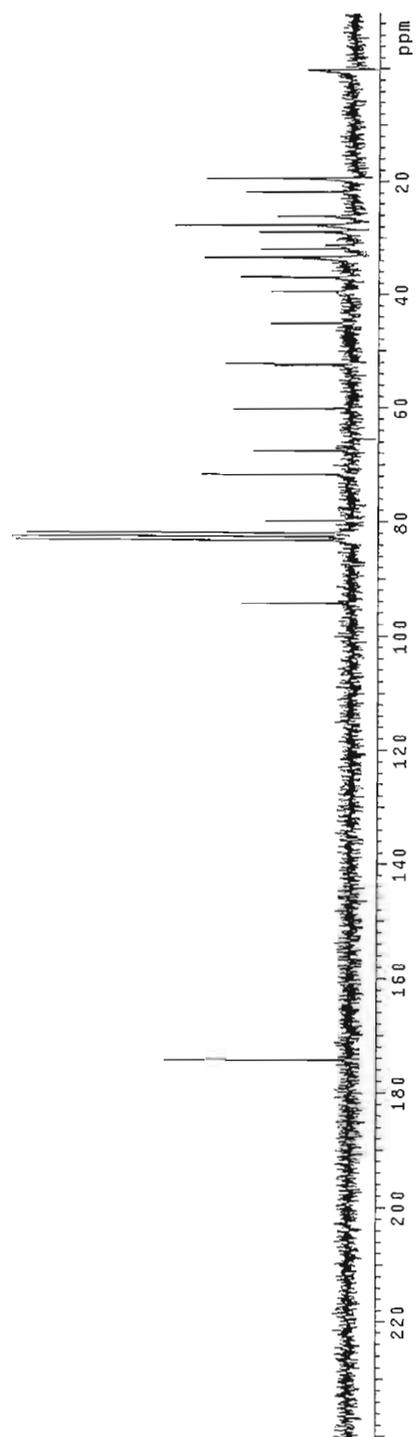
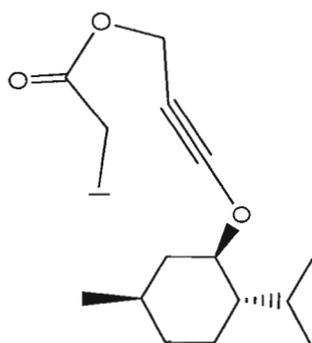
6-iodo-1-menthoxyhexyne (**93b**)

7-iodo-1-éthoxyheptyne (**94**)

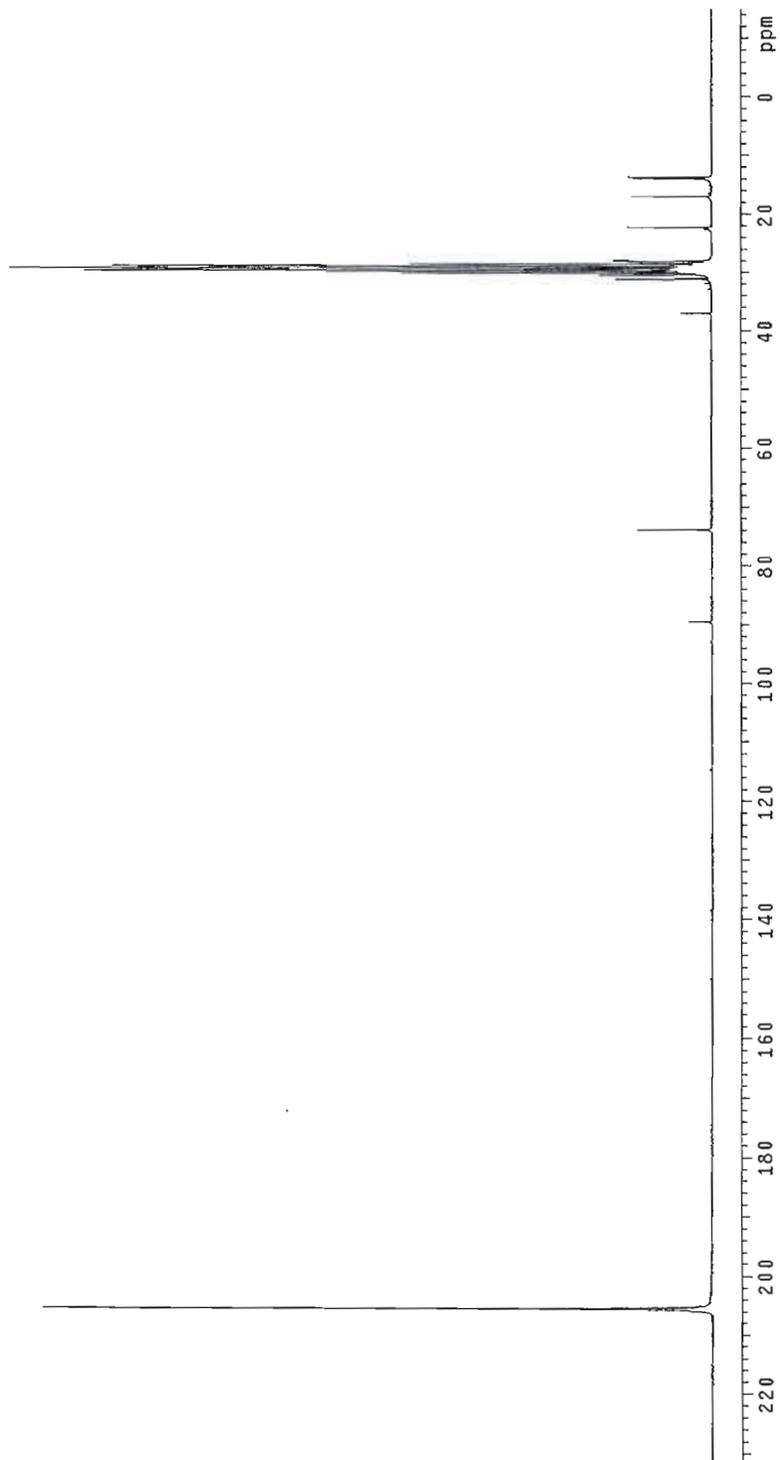
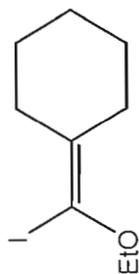
7-iodo-1-menthoxyheptyne (**95**)

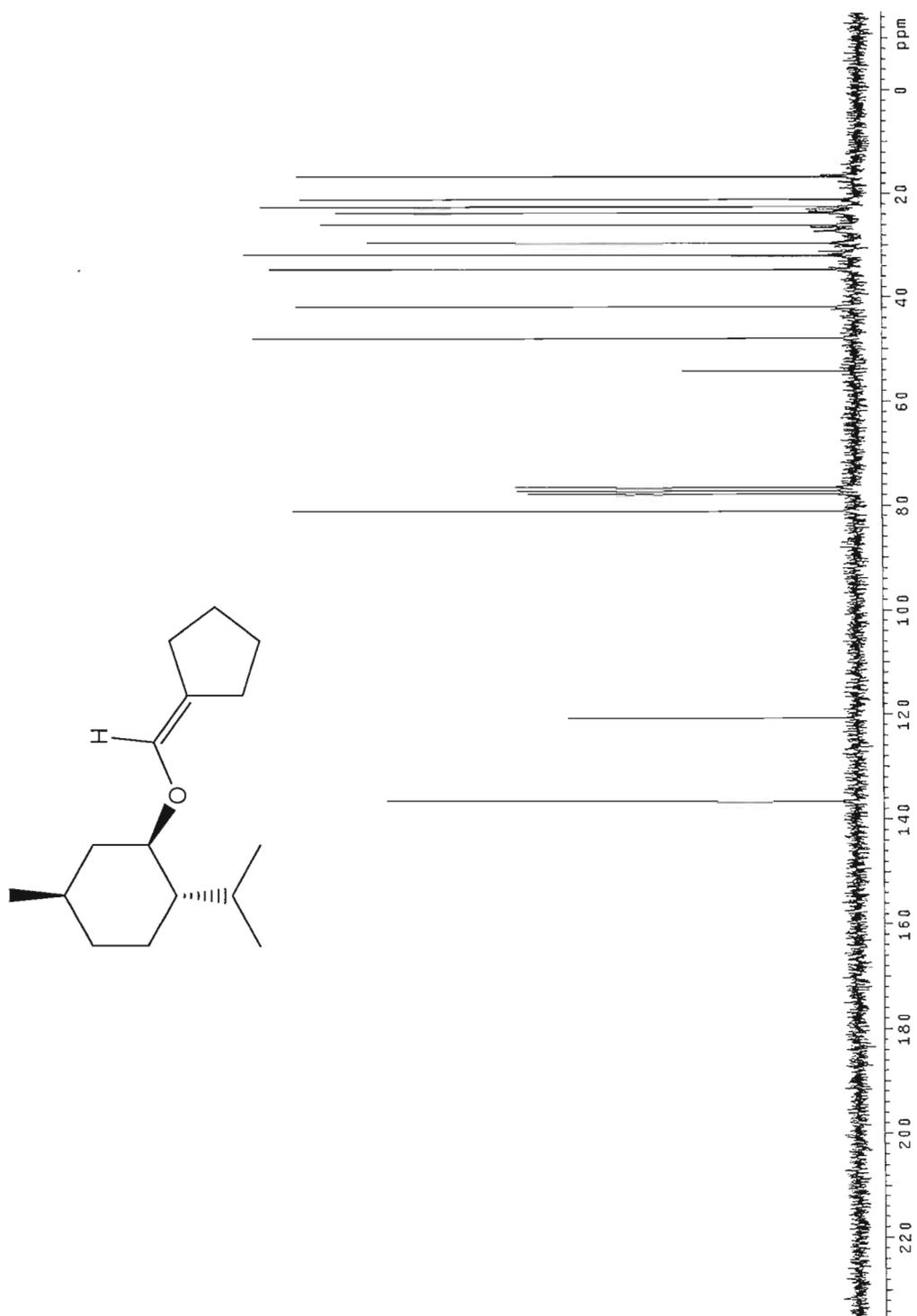
3-menthoxyprop-2-yn-1-ol (**103**)

Bromoacétate de 3-menthoxyprop-2-ynyle (**105**)

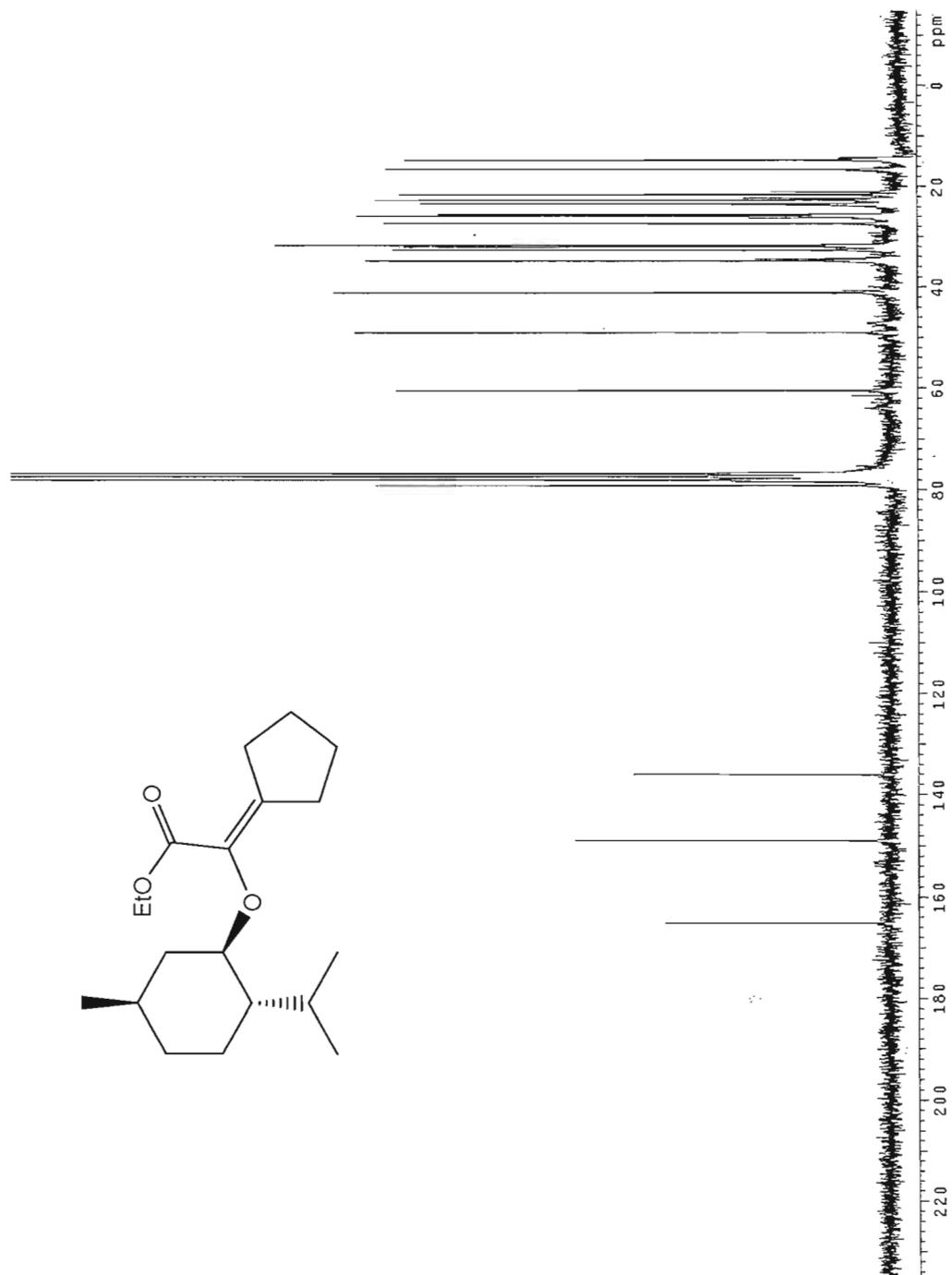
Iodoacetate de 3-menthoxyprop-2-ynyle (**96**)

(Éthoxyiodométhylène)cyclohexane (**126**)



(Menthoxyméthylène)cyclopentane (**136**)

(Carboxyéthoxymenthoxyméthylène)cyclopentane (**140**)



## RÉFÉRENCES

---

- <sup>(1)</sup> (a) M. Gomberg. 1900. « Triphenylmethyl, an instance of tervalent carbon » . *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 22, p. 757; (b) M. Gomberg. 1900. « Triphenylmethyl, case of trivalent carbon ». *Chemische Berichte*, Vol. 33, p. 3150.
- <sup>(2)</sup> D. H. Hey, W. A. Waters. 1937. «Some organic reactions involving the occurrence of free radicalc in solution ». *Chem. Rev*, Vol. 21, p. 169.
- <sup>(3)</sup> J. F. Bunnett. 1978. «Aromatic substitution by the SNR1 mechanism ». *Accounts of Chemical Research*, Vol .11, p. 413.
- <sup>(4)</sup> F. Minisci. 1976. «Recent aspects of homolytic aromatic substitutions». *Topics in Current Chemistry*, Vol. 62, p. 1.
- <sup>(5)</sup> (a) C. R. Hutchinson : *Organic synthesis today and tomorrow*, Pergamon press, oxford 1981; (b) D. J. Hart, 1984. « Free-radical carbon-carbon bond formation in organic synthesis ». *Science*, Vol. 223, p. 883.
- <sup>(6)</sup> Y. Takeyama , Y. Ichinose, K. Oshima, K. Utimoto. 1989. « Triethylborane-induced stereoselective radical addition of perfluoroalkyl iododes to acetylenes ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 30, p. 3159.
- <sup>(7)</sup> E. Baciocchi, E. Muraglia. 1994. « Synthesis of  $\gamma$ -haloesters and  $\gamma$ -ketoesters by homolytic addition of carbon radicals generated by  $\alpha$ -haloesters and triethylborane to alkenes and silyl enol ethers ». *Tetrahedrons Letters*, Vol. 35, p. 2763.
- <sup>(8)</sup> M. J. Joung, J. H. Ahn, D. W. Lee, N. M. Yoon. 1998. « Coupling reaction of alkenes with  $\alpha$ -bromocarboxylic acid derivatives using nickel boride and borohydride exchange resin in methanol ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 63, p. 2755.
- <sup>(9)</sup> B. Daoust et al. « Radical addition to ynol ethers : A convenient procedure for the preparation of alpha-iodo enol ethers in neutral conditions ».

- 
- (10) G. D. Joly, E. N. Jacobsen. 2002. « Catalyst-controlled diastereoselective hetero-Diels-Alder ». *Organic Letters*, Vol. 4, p.1795.
- (11) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno. 1973. « New aldol type reaction ». *Chemistry Letters*, p. 1011.
- (12) M. P. Doyle, M. Valenzuela, P. Huang. 2004. « Asymmetric hetero-Diels-Alder reaction catalysed by dirhodium(II) carboxamidates. *Procedure National Academy Science*, Vol. 101, p. 5391.
- (13) Soldermann-Pissot, Carole. « Synthèse d'un précurseur stable du porphobilinogène : un accès rapide et pratique au produit naturel ». Thèse présentée à la faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, 2002, 300pp.
- (14) I. Paterson. 1992. « New methods and strategies for the stereocontrolled synthesis of polypropionate-derived natural products ». *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 64, p.1821.
- (15) S. Itsuno, K. Komura. 2002. « Highly stereoselective synthesis of chiral aldol polymers using repeated asymmetric Mukaiyama aldol reaction ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 58, p. 8237.
- (16) J. D. Albright. 1988. « Reactions of acyl anion equivalents derived from cyanohydrins, protected cyanohydrins and  $\alpha$ -dialkylaminonitriles ». *Tetrahedron*, Vol. 39, p. 3207.
- (17) J. E. Baldwin, G. A. Hofle, O. W. Lever. 1974. «  $\alpha$ -methoxyvinyl lithium and related metalated enol ethers. Practical reagents for nucleophilic acylation ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 96, p. 7125.
- (18) S. Casson, P. Kocienski. 1993. « Palladium(0)-catalysed hydrostannylation of 1-alkoxy-1-alkynes: A synthesis of  $\alpha$ -alkoxy-alkenylstannanes and their transmetalation to  $\alpha$ -alkoxyalkenyl lithium ». *Synthesis*, p.1133.

- 
- (19) W. Yu, Z. Jin. 2002. « A highly stereoselective synthesis of  $\alpha$ -halovinylethers and their applications in organic synthesis ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 122, p. 9840.
- (20) N. Rusu, Rapport de stage été et automne 2004, laboratoire Daoust.
- (21) F. Longpré, cahier de laboratoire 2005 et 2006, Laboratoire Daoust.
- (22) D. K. Wedgaertner, R. M. Kopchik, J. A. Kampmeier. 1971. « Stereochemistry of the free radical addition of ethyl mercaptan to ethoxyacetylene ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 93, p. 6890.
- (23) D. P. Curran, D. Kim. 1991. « Iodine atom transfer addition reactions with alkynes. Part 1: Alkyl iodides ». *Tetrahedron*, Vol. 47, p. 6171.
- (24) M. Guerra, 1996. « Theoretical study on the effect of  $\alpha$ -substituents on the properties of vinyl radicals ». *Research on Chemical Intermediates*, Vol. 22, p. 369.
- (25) S. Patai. 1994. «The chemistry of triple bonded functional groups ». p. 919.
- (26) J. A. Kampmeier, M. S. Liu, S. Soloway, D. K. Wedgaertner. 1971. « The configurational stability of *cis*- and *trans*-1-methoxy-1-propenyl radicals ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 93, p. 3809.
- (27) M. A. Pericas, F. Serratosa, E. Valenti. 1987. « An efficient synthesis of tert-alkoxyethynes ». *Tetrahedron*, Vol. 43, p. 2311.
- (28) A. Moyano, F. Charbonnier, A. Green. 1987. « A simple preparation of chiral acetylenic ethers ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 52, p. 2919.
- (29) A. Suzuki, N. Miyaura, S. Abiko, M. Itoh, H. C. Brown, J. A. Sinclair, M. Midland. 1973. « Convenient and general synthesis of acetylenes via the reaction of iodine with lithium 1-alkynyltriorganoboranes ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 95, p. 3080.

- 
- <sup>(30)</sup> H. C. Brown, U. S. Racherla. 1986. « Organoboranes. 43. A convenient, highly efficient synthesis of triorganylboranes via a modified organometallic route ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 51, p.427.
- <sup>(31)</sup> E. Valenti, M. A. Pericas, F. Serratosa. 1990. « Convenient synthesis of silylketenes from 1-tert-butoxy-2-silylethynes ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 55, p. 395.
- <sup>(32)</sup> Y. Kita, J. I. Sekihachi, Y. Hayashi, Y. Z. Da, M. Yamamoto, S. Akai. 1989. « An efficient synthesis of  $\alpha$ -silylacetates having various types of functional groups in the molecules ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 55, p.1108.
- ..
- <sup>(33)</sup> H. M. Weiss, K. M. Touchette, S. Angell, J. Khan. 2003. « The concerted addition of HBr to aryl alkynes; Orthogonal pi bond selectivity ». *Org. Biomol. Chem.* Vol. 1, p. 2152.
- <sup>(34)</sup> [http://fr.wikipedia.org/wiki/Gel\\_de\\_silice](http://fr.wikipedia.org/wiki/Gel_de_silice)
- <sup>(35)</sup> B. Giese. 1986. « Radicals in organic synthesis: Formation of Carbon-Carbon bonds »; Pergamon : Oxford.
- <sup>(36)</sup> W. F. Bailey, T. V. Ovaska, T. K. Leipert. 1989. « Preparation and facile cyclization of 5-alkyn-1-ylolithiums ». *Tetrahedrons Letters*, Vol. 30, p. 3901.
- <sup>(37)</sup> (a) D. P. Curran, M. H. Chen, D. Kim. 1986. « Atom-transfer cyclization. A novel isomerization of hex-5-ynyl iodides to iodomethylene cyclopentanes ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 108, p. 2489. (b) D. P. Curran, D. Kim. 1986. « Atom transfer cyclization of simple hexenyl iodides. A caution on the use of alkenyl iodides as probes for the detection of single electron transfer processes ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 27, p. 5821. (c) D. P. Curran, C. T. Chang. 1987. « Atom transfer cyclizations reactions of  $\alpha$ -iodo carbonyls ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 28, p. 2477.
- <sup>(38)</sup> (a) E. A. Hill. 1975. « Rearrangements in organomagnesium chemistry ». *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 91, p. 123. (b) J. K. Crandall, P. Battioni, J. Wehlacz, R. Bindra. 1975. « Dialkylcuprate-induced cyclizations of  $\omega$ -halo-1-

---

phenyl-1-alkynes ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 97, p. 7171.

- <sup>(39)</sup> (a) S. Fujikura, M. Inoue, K. Utimoto, H. Nozaki. 1984. « intramolecular carbometallation of grignard reagents having the terminal trimethylsilylacetylene ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 25, p. 1999. (b) H. G. Richey, A. M. Rothman. 1968. « Intramolecular cyclizations of acetylenic grignard reagents ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 12, p. 1968.
- <sup>(40)</sup> W. F. Bailey, J. Patricia. 1985. « Cyclization of 5-hexenyllithium to (cyclopentylmethyl)lithium ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 50, p. 1999.
- <sup>(41)</sup> (a) W. F. Bailey, T. Nurmi, J. Patricia, W. Wang. 1987. « Preparation and regiospecific cyclization of alkenyllithium ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 109, p. 2442. (b) M. J. Smith, S. E. Wilson. 1981. « Intramolecular cyclizations of organometallic compounds. IV. Heteroatom influence on cyclizations of organolithium compounds ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 22, p. 4615.
- <sup>(42)</sup> D. P. Curran, T. L. Fevig, M. J. Tottleben. 1990. « Sequential radical cyclization/ Organometallic addition. On the mechanism of the samarium(II) mediated Barbier reaction in the presence of Hexamethylphosphoric triamide ». *Synlett*, Vol. 12, p. 773.
- <sup>(43)</sup> Z. Zhou, D. Larouche, S. M. Bennett. 1995. « Reactions of some alkynyl halides with samarium (II) iodide ». *Tetrahedron*, Vol. 51, p. 11623.
- <sup>(44)</sup> P. Lemoine, rapport de stage 2005, laboratoire Daoust.
- <sup>(45)</sup> W. F. Bailey, P. H. Aspris. 1995. « Facile preparation of alkenylidenecycloalkanes by cyclization of acetylenic alkyllithiums bearing a propargylic leaving group ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 60, p. 754.
- <sup>(46)</sup> J. M. Pons, P. Koncinski. 1989. « A synthesis of (-) Tetrahydrolipstatin ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 30, p. 1833.

- 
- <sup>(47)</sup> H. Kakiya, S. Nishimae, H. Shinokubo, K. Oshima. 2001. « Preparation of organomanganese reagents from organic halides with activated manganese ». *Tetrahedron*, Vol. 57, p. 8807.
- <sup>(48)</sup> (a) M. Ramaiah. 1987. « Radical reactions in organic synthesis ». *Tetrahedron*, Vol. 43, p. 3541. (b) D. P. Curran. 1988. « The design and application of free radical chain reactions in organic synthesis ». *Synthesis*, Vol. 6, p. 417.
- <sup>(49)</sup> J. E. Baldwin. 1976. « Rules for ring closure ». *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Vol.18 , p.734.
- <sup>(50)</sup> M. Julia. 1971. « Free radical cyclizations ». *Accounts of Chemical Research*, Vol. 4, p.386.
- <sup>(51)</sup> K. Yasuda, Y. Kawasaki, N. Kasai, T. Tanaka. 1965. « The structure of trimethyltin fluoride ». *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 38, p. 1216.
- <sup>(52)</sup> D. P. Curran, C. T. Chang. 1989. « Atom transfer cyclization reactions of  $\alpha$ -iodo esters, ketones, and malonates : examples of selective 5-exo, 6-endo, 6-exo, and 7-endo ring closures ». *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 54, p. 3140.
- <sup>(53)</sup> D. P. Curran, M. D. Rakiewicz. 1985. « Radical-initiated polyolefinic cyclizations in linear triquinane synthesis. model studies and total synthesis of ( $\pm$ )-hirsutene ». *Tetrahedron*, Vol. 41, p. 3943.
- <sup>(54)</sup> G. A. Ross, M. D. Koppang, D. E. Bartak, N. F. Woolsey. 1985. « Cyclization of 2-(3-butenyl)bromobenzene via the aryllithium derivative ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 107, p. 6742.
- <sup>(55)</sup> W. C. Kossa, T. C. Rees, H. G. Richey. 1971. « Effects of structure on intramolecular cyclizations of alkenyl Grignard reagents ». *Tetrahedron Letters*, Vol. 37, p. 3455.
- <sup>(56)</sup> J. F. Eastham, G. W. Gibson. 1963. « Solvent effects in organometallic reactions ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 85, p. 2171.

---

<sup>(57)</sup> W. F. Bailey, A. D. Khanolkar, K. Gavaskar, T. V. Ovaska, K. Rossi, Y. Thiel, K. B. Wiberg. 1991. « Stereoselectivity of cyclization of substituted 5-Hexen-1-ylolithiums: Regiospecific and highly stereoselective insertion of an unactivated alkene into a C-Li bond ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 113, p. 5720.

<sup>(58)</sup> W. F. Bailey, T. V. Ovaska. 1993. « Cyclization of acetylenic alkyllithiums ». *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 115, p. 3080.