

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE VIA ACTIVATION
D'ALCOOLS PROPARGYLIQUES

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
TAOUFIK BEN HALIMA

NOVEMBRE 2011

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

La réalisation de ce projet de maîtrise n'aurait pas pu être possible sans le soutien et l'appui de nombreuses personnes. En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Pr. Daniel Chapdelaine, pour m'avoir donné la chance de faire partie de son équipe de recherche ainsi que pour son support académique. Son soutien m'a permis d'acquérir une plus grande maturité scientifique, de développer ma persévérance ainsi que mon autonomie au laboratoire.

Je remercie tous les membres de l'équipe de recherche que j'ai côtoyés durant mes études de maîtrise, plus particulièrement M. Yannick D'Esparbès, M. Simon Gervais et Mme Ahlam Farzi.

Également, un grand merci pour Dr. Rabindra Rej qui a participé, à sa façon, à mon développement durant la maîtrise.

De plus, je remercie infiniment le Pr. Livain Breau et le Pr. Canesi Sylvain pour m'avoir aidé durant des moments difficiles. Je remercie la Dr. Hoa le Than pour m'avoir formé sur l'utilisation de l'appareil de résonance magnétique nucléaire (RMN) ainsi que la technicienne Mme Isabelle Reault pour sa collaboration au projet au niveau de la spectrométrie de masse (SM). L'accomplissement de ce projet n'aurait jamais eu lieu sans l'appui de mes parents. Je tiens à remercier mon frère Hamdi pour son soutien moral. Finalement, j'aimerais bien remercier mon oncle M. Hedi Thabet et sa famille pour l'encouragement.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	li
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES SCHÉMAS	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	x
RÉSUMÉ	xiv
CHAPITRE I	
INTRODUCTION	1
1.1 Les flavonoïdes	1
1.1.1 Définition du terme flavonoïde	1
1.1.2 Structure générale des flavonoïdes	1
1.1.3 Effets biologiques et classification des flavonoïdes	2
1.1.4 Biosynthèse des flavonoïdes	4
1.1.5 Synthèse des flavonoïdes	6
1.2 Les chalcones	7
1.2.1 Généralités	7
1.2.2 Exemples de chalcones biologiquement actives	7
1.2.3 Synthèse des chalcones	9
1.3 Méthodes d'oléfination	12
1.3.1 Utilité des réactions d'oléfination	12
1.3.2 Réaction de crotonisation.....	12
1.3.3 Réaction de Wittig	13
1.3.4 Oléfination de Peterson.....	14
1.3.5 Oléfination de Julia.....	16
1.3.6 Oléfination via un réarrangement du type Meyer-Schuster.....	17
1.4 Méthodologie proposée : nouvelle méthode d'oléfination pour la synthèse de cétones α,β -insaturées	18

1.4.1 Synthèse des alcools propargyliques	19
1.4.2 Formation de cétones α,β -insaturés de type chalcones	20
1.5 Les objectifs	21
CHAPITRE II	
ÉTUDE D'UNE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE CONJUGUÉE	
VIA UN MÉCANISME APPARENTÉ AU RÉARRANGEMENT	
DU MEYER-SCHUSTER	22
2.1 Formation des alcools propargyliques	22
2.2 Substitution nucléophile conjuguée et synthèse des cétones	24
2.2.1 Choix de l'agent d'activation.....	24
2.2.1.1 Formation de composés α,β -insaturés en utilisant le mésylate comme groupement partant.....	24
2.2.1.2 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'acide para-toluènesulfonique (APTS) comme catalyseur	25
2.2.1.3 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'anhydride phosphorique (P_2O_5) comme catalyseur	27
2.2.1.4 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant le chlorure ferrique anhydre ($FeCl_3$) comme catalyseur	29
2.2.2 Utilisation des différentes entités nucléophiles pour appliquer la substitution nucléophile conjuguée	31
2.2.2.1 Utilisation de l'alcool propargylique à base d'acétophénone	31
2.2.2.2 Distinction entre les deux diastéréoisomères <i>Z</i> et <i>E</i> via l'effet nOe ...	35
2.2.2.3 Utilisation des alcools propargyliques à base de benzophénone comme intermédiaires.....	38
CHAPITRE III	
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	43
ANNEXE-PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	45
A.1. Généralités	45

A.2. Modes opératoires et caractérisations	47
RÉFÉRENCES	79

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Structure générale des flavonoïdes et des isoflavonoïdes.....	2
1.2 Structure générale d'une chalcone	7
1.3 Différentes chalcones antioxydante isolées à partir de <i>Glycyrrhiza inflata</i>	8
1.4 Structures de chalcones synthétiques biologiquement actives.....	9
2.1 Effets nOe observés par irradiation du proton (2) à 2,25 ppm de l'isomère Z 139	36
2.2 Effets nOe observés par irradiation des protons (1) et (2) à 7,55 ppm de l'isomère E 138	37
2.3 Effets nOe observés par irradiation du proton (4) à 2,6 ppm de l'isomère E 138	38
3.1 Chalcones d'intérêt	44

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
1.1 Biosynthèse des flavonoïdes.	5
1.2 Synthèse des flavonoïdes à partir des cétones α,β -insaturées	6
1.3 Synthèse de chalcone catalysée par l'iode	10
1.4 Formation de chalconeboronate catalysée par une base (KOH)	10
1.5 Formation d'une chalcone via une réaction de Suzuki	11
1.6 Formation d'une chalcone via une réaction de Sonogashira	11
1.7 Formation d'une chalcone via une réaction de Wittig	11
1.8 Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de crotonisation	13
1.9 Formation d'un amide α,β -insaturé via une réaction de Wittig	13
1.10 Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Wittig	14
1.11 Formation d'un nitrile α,β -insaturé via l'oléfination de Peterson.....	14
1.12 Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Peterson en milieu acide	15
1.13 Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Peterson en milieu basique	15
1.14 Synthèse d'un alcène via l'oléfination de Julia.....	16
1.15 Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Julia.....	17
1.16 Formation d'un ester α,β -insaturé via l'addition d'éthoxyacétylène et le réarrangement de Meyer-Schuster	18
1.17 Formation de cétones α,β -insaturées via l'addition d'éthoxyacétylène à des cétones, suivie d'une substitution C-nucléophile conjuguée	19
1.18 Formation des alcools propargyliques via une réaction d'addition de l'éthoxyacétylène à des cétones.	19
1.19 Formation des chalcones via l'addition des différentes entités nucléophiles aromatiques.	20
2.1 Formation d'un alcool propargylique à partir de l'acétophénone.....	22
2.2 Formation des alcools propargyliques à base de benzophénone	23
2.3 Formation de cétones α,β -insaturées via méssylation de l'alcool propargylique	25
2.4 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'APTS comme catalyseur	26
2.5 Mécanisme d'une substitution nucléophile conjuguée en utilisant l'indole comme entité nucléophile et l'APTS comme catalyseur	27
2.6 Formation de cétones α,β -insaturées via P_2O_5 comme catalyseur	28
2.7 Mécanisme de l'activation de l'alcool propargylique 113 avec P_2O_5 comme catalyseur	28
2.8 Substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique comme catalyseur...	30
2.9 Substitution conjuguée avec l'indole comme nucléophile et le chlorure ferrique comme catalyseur	30

2.10 Mécanisme de l'activation de l'alcool propargylique 113 avec FeCl ₃ comme catalyseur	31
2.11 Applications des substitutions nucléophiles conjuguées via l'alcool propargylique à base d'acétophénone	31
2.12 Conditions et étapes qui influencent la stéréosélectivité	34
2.13 Applications des substitutions nucléophiles conjuguées via des alcools propargyliques à base de benzophénone	38
2.14 Formes limites mésomères favorisant la position 2 de pyrrole comme position la plus réactive.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
1 Différents types structuraux de flavonoïdes	3
2.1 Formation des chalcones hétérocycliques 121 et 122 à partir de l'alcool 113 et de l'indole, en utilisant différentes quantités de catalyseur (P ₂ O ₅)	29
2.2 Formation de composés α,β-insaturés à partir de l'alcool dérivé de l'acétophénone 113 en utilisant différentes entités nucléophiles et catalyseurs	32
2.3 Formation de composés α,β-insaturés en utilisant différentes entités nucléophiles et les alcools propargyliques 115 (R=H) et 116 (R=OMe).	39
2.4 Formation d'une chalcone hétérocyclique 152 à partir de l'alcool 116 et l'indole, en utilisant des différentes quantités de catalyseur (FeCl ₃).	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
aq.	Aqueux
b	Broad, anglais, large
bd	Broad doublet, anglais, large doublet
bdd	Broad doublet of doublet, anglais, large doublet de doublet
bs	Broad singulet, anglais, large singulet
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
°C	Degré Celsius
C _{aro}	Carbone aromatique
CaH ₂	hydrure de calcium
CAM	Molybdate d'ammonium et de cérium (IV)
cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CH ₃ CN	Acétonitrile
cm	Centimètre
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i> , anglais, Spectroscopie de corrélation H-H
δ	Déplacement chimique (ppm)
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
ddd	Doublet de doublets dédoublés
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle
dq	Doublet de quartets

dt	Doublet de triplets
<i>E</i>	<i>E, entgegen</i> , allemand, opposé. Symbole de configuration pour un alcène selon la convention Cahn-Ingold-Prelog
éq.	Équivalent
Et	Éthyle
Et ₂ O	Oxyde de diéthyle, éther éthylique
Et ₃ N	Triéthylamine
g	Gramme
H _{aro}	Hydrogène aromatique
HETCOR	<i>Heteronuclear correlation spectroscopy</i> , anglais, spectroscopie de corrélation hétéronucléaire
Hex	Hexane
Hz	Hertz
HCl	Chlorure d'hydrogène
HF	Fluorure d'hydrogène
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
J	Constante de couplage (Hz)
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
KHMDS	Hexamethyldisilamidure de potassium
KMNO ₄	Permanganate de potassium
L	Litre
M	Molaire, concentration (mol/L)
M ⁺	Ion moléculaire
<i>m</i>	Méta
m	Multiplet
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme

MgSO ₄	Sulfate de magnésium
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
m/z	Rapport masse/charge
N ₂	Azote gazeux
nOe	<i>Nuclear Overhauser effect</i> , anglais, effet nucléaire Overhauser
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NaBH ₄	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaHCO ₃	Hydrogénocarbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
PET	Éther de pétrole
pf	Point de fusion (°C)
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
q	Quartet
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SM(IES)	Spectrométrie de masse en ionisation par électrospray
t	Triplet
<i>t</i>	Tert, tertiaire

td	Triplet dédoublé
THF	Tétrahydrofurane
t.p.	Température de la pièce
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
Z	<i>Zusammen</i> , allemand, ensemble. Symbole de configuration pour un alcène selon la convention Cahn-Ingold-Prelog

RÉSUMÉ

Les liaisons carbone-carbone sont très intéressantes en chimie organique, spécialement en synthèse organique. Ces liaisons permettent l'existence d'un nombre gigantesque de molécules, dont plusieurs ont un rôle essentiel dans les processus vitaux. Le mémoire porte sur deux objectifs : la formation d'alcools propargyliques et l'activation de ces derniers pour former des liaisons carbone-carbone. Le premier objectif a bien été atteint : suite à une déprotonation de l'éthoxyacétylène via une base forte (ex : BuLi), une cétone aromatique (ex : l'acétophénone, la benzophénone, etc.) a été ajoutée pour former un alcool propargylique selon une réaction d'addition au carbonyle. Afin de rencontrer le deuxième objectif, plusieurs entités nucléophiles ont été ajoutées à l'alcool propargylique pour provoquer une substitution conjuguée via un mécanisme apparenté au réarrangement de Meyer-Schuster. Des cétones α,β -insaturées aromatiques ont ainsi été générées avec succès en utilisant divers nucléophiles aromatiques : l'indole, le pyrrole, le furanne, 1,3-diméthoxybenzène, le *N*-méthylpyrrole et la *N,N*-diméthylaniline. Les composés obtenus font partie de la famille des chalcones, qui sont intéressantes pour leurs propriétés anti-tumorales, antibactériennes et anti-inflammatoires mais également parce qu'elles sont des intermédiaires dans la biosynthèse des flavonoïdes végétales, dont plusieurs ont des rôles biologiques importants. Il a déjà été rapporté qu'en milieu acide l'alcool propargylique synthétisé est très réactif et qu'une quantité, même minime, d'eau pourra transformer cet alcool propargylique en ester α,β -insaturé. Pour observer l'addition d'autres nucléophiles, il faut donc avoir un milieu absolument anhydre pour que la réaction de formation de liaisons C-C fonctionne. L'étendue de cette méthode a été étudiée en ce qui a trait à la variation des entités nucléophiles, les catalyseurs utilisés pour activer l'alcool propargylique et les conditions idéales de réaction.

Mots clés : Alcools propargyliques, réaction d'addition au carbonyle, réarrangement de type Meyer-Schuster, substitution nucléophile conjuguée, cétones α,β -insaturées, chalcones, flavonoïdes.

CHAPITRE I INTRODUCTION

1.1 Les flavonoïdes

1.1.1 Définition du terme flavonoïde

Les flavonoïdes sont des produits largement présents dans le règne végétal, ils constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires (les plantes à fruits, les arbres, les arbustes, les herbes et les fougères). Il y a environ 352 000 espèces de plantes vasculaires dans le monde, dont plus de 5000 sont présentes au Canada.¹ Les flavonoïdes sont aussi consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons telles que le vin et le thé.²

1.1.2 Structure générale des flavonoïdes

La structure de base des flavonoïdes est formée par trois cycles, deux cycles aromatiques (A et B) et un hétérocycle (C) oxygéné hexagonal. En plus, les flavonoïdes **1** sont des composés dont la substitution par un noyau benzénique se fait en position 2. Les composés présentant le substituant aromatique en position 3 sont désignés par le terme isoflavonoïdes **2**. (Figure 1.1)²

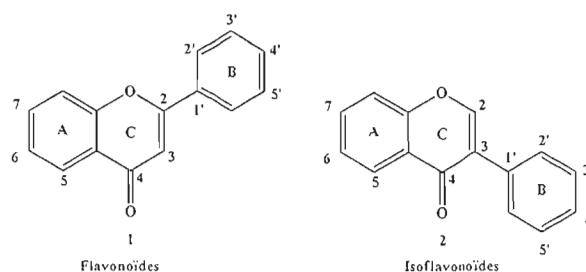


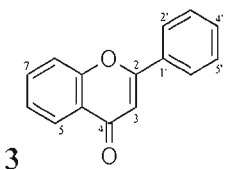
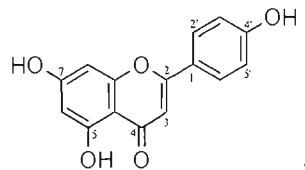
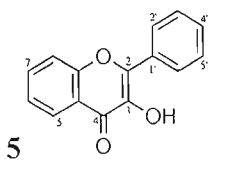
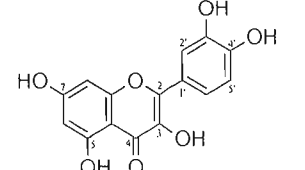
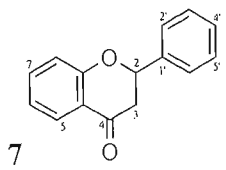
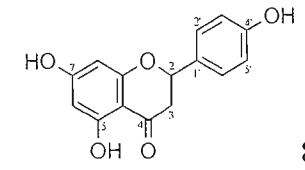
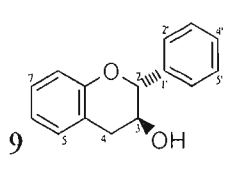
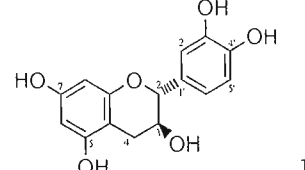
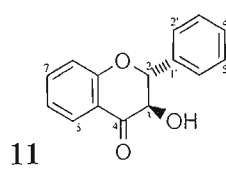
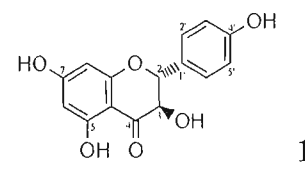
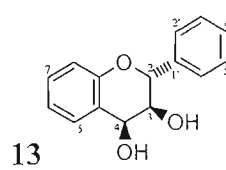
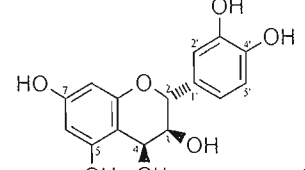
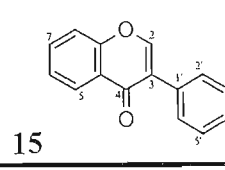
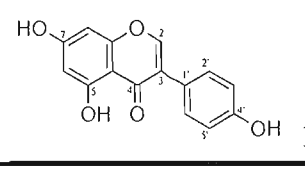
Figure 1.1 : Structure générale des flavonoïdes et des isoflavonoïdes

1.1.3 Effets biologiques et classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes pourraient exercer une multitude d'activités biologiques, notamment des propriétés antioxydantes, vasculoprotectrice, anti-hépatotoxique, antiallergiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses et même antitumorales significatives.²

Les flavonoïdes sont classifiés selon la structure de leur squelette carboné. Ils se divisent en sept grandes familles, présentées au **Tableau 1** avec des exemples de composés typiques.²

Tableau 1 : Différents types structuraux de flavonoïdes

Famille	Structure générale	Exemple	Nom du composé
Flavones	 3	 4	Apigénine
Flavonols	 5	 6	Quercétine
Flavanones	 7	 8	Naringénine
Flavanols	 9	 10	Catéchine
Dihydroflavonols	 11	 12	Dihydrokaempférol
Flavan-3,4-diols	 13	 14	Leucocyanidol
Isoflavone	 15	 16	Génistéine

Parmi les composés présentés dans le **tableau 1** ci-dessus on trouve :

- L'apigénine **4** qui possède des propriétés anti-inflammatoires. Elle est présente dans le persil, le plantain et le romarin.³
- La quercétine **6** qui possède une activité anticancéreuse, des effets antiulcéreux, ainsi qu'une activité antiallergique, antivirale et anti-inflammatoire. Elle se retrouve naturellement dans une grande variété d'aliments incluant les oignons rouges et jaunes, les pommes, des baies, le thé noir, les brocolis, certaines graines et des fruits oléagineux comme les noix.⁴
- La naringénine **8** est connu pour ses propriétés hypolipémiantes et anti-inflammatoires. Elle est présente dans l'orange.⁵
- La catéchine **10** possédant des propriétés antioxydantes, initialement découverte dans les fruits de l'acacia à cachou (*Acacia catechu*). Ainsi, le thé vert est le plus riche en catéchines.⁶
- La génistéine **16** qui possède des activités antioxydantes et anticancéreuses. Elle se retrouve dans un certain nombre de plantes, dont les lupins, les fèves et le soja.⁷

1.1.4 Biosynthèse des flavonoïdes

Plusieurs types d'enzymes ont été utilisés pour la biosynthèse des flavonoïdes. L'étape clé de la formation des flavonoïdes est la condensation de trois molécules de malonylCoA **17** avec le 4-coumaroyl-CoA **18**, pour obtenir la 4,2,4',6'-tétrahydroxychalcone **19**. Cette réaction est catalysée par la chalcone synthase. Différents types de flavonoïdes ont été formés à partir de la chalcone **19** via plusieurs catégories d'enzymes. (Schéma 1.1)⁸

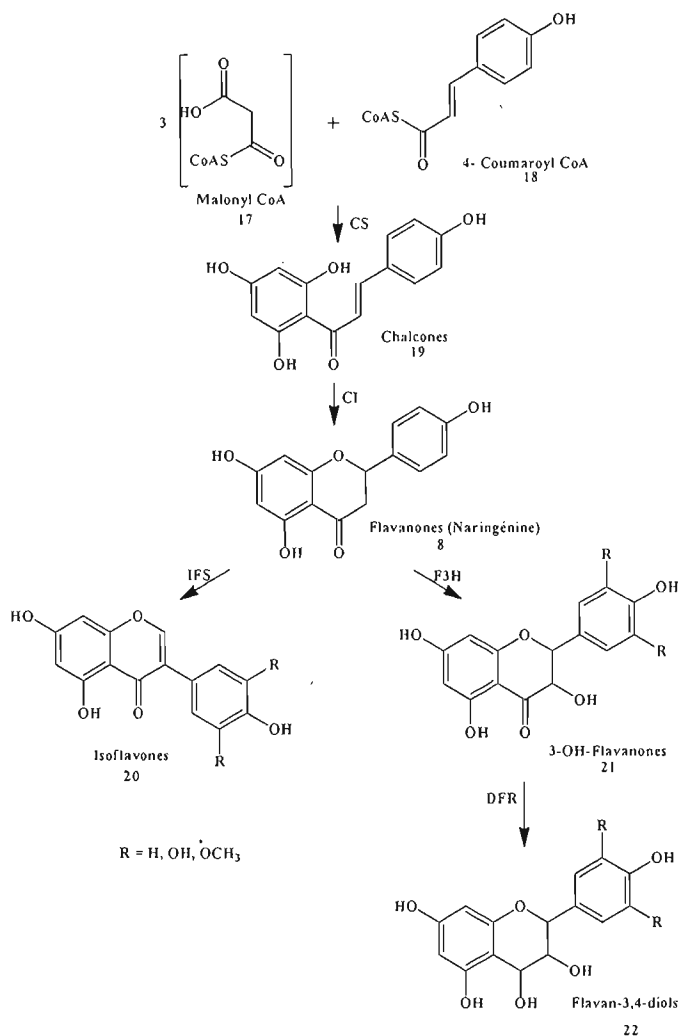


Schéma 1.1 : Biosynthèse des flavonoïdes.

Les noms des enzymes sont abrégés comme suit : CS : chalcone synthase; CI : chalcone isomérase; F3H : Flavanone 3-hydroxylase; IFS : isoflavone synthase; DRF: dihydroflavonol reductase.

1.1.5 Synthèse des flavonoïdes

La synthèse débute par une condensation aldolique entre les composés **23**, **26** et le benzaldéhyde en milieu basique pour conduire aux composés insaturés **24** et **27** tel que l'indique bien le **Schéma 1.2**.⁹ Les flavonoïdes **25** et **28** peuvent être synthétisés à partir des cétones α,β -insaturées **24** et **27** via la réaction d'Algar-Flynn-Oyamada. Les intermédiaires cétones insaturées appartiennent à la famille dite des chalcones.

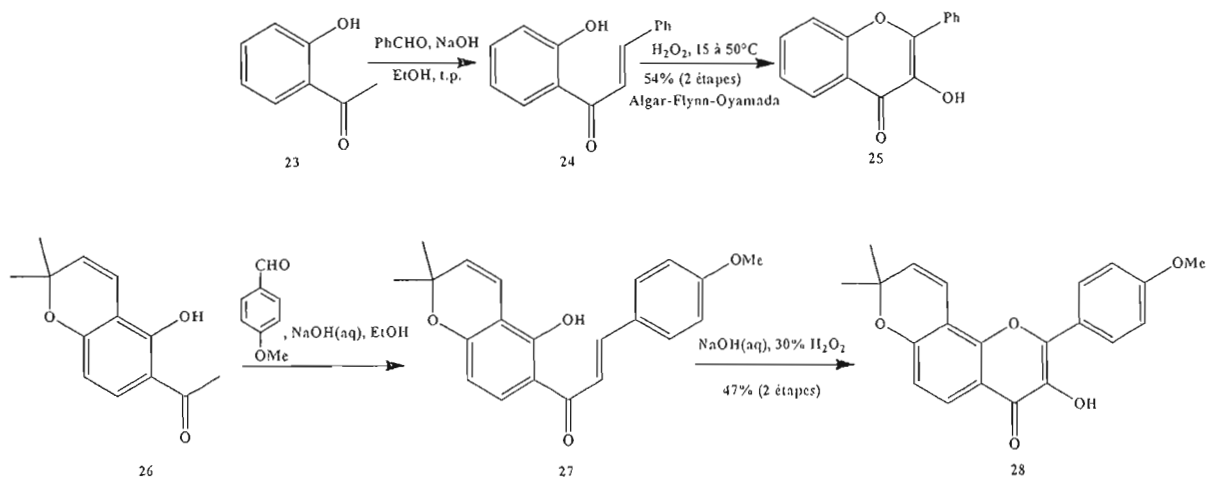


Schéma 1.2 : Synthèse des flavonoïdes à partir de cétones α,β -insaturées

1.2 Les chalcones

1.2.1 Généralités

Les chalcones **29** sont des énones aromatiques (**figure 1.2**) qui appartiennent à la famille des flavonoïdes, elles peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères *Z* et *E*, dont les stéréoisomères *E* sont les plus abondantes. Les chalcones ont des propriétés biologiques importantes telles que les activités : antibactérienne, fongicide, antitumorale et anti-inflammatoire. De plus, elles sont des précurseurs dans la synthèse des flavonoïdes comme indiqué dans le schéma ci-dessus.

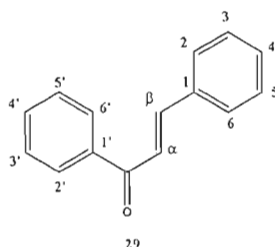


Figure 1.2 : Structure générale d'une chalcone

1.2.2 Exemples de chalcones biologiquement actives

Les chalcones peuvent se diviser en deux types, les chalcones naturelles et celles synthétiques. Par exemple, des chalcones naturelles possédant des activités antioxydantes ont été isolées de la plante *Glycyrrhiza inflata* (**Figure 1.3**).¹⁰

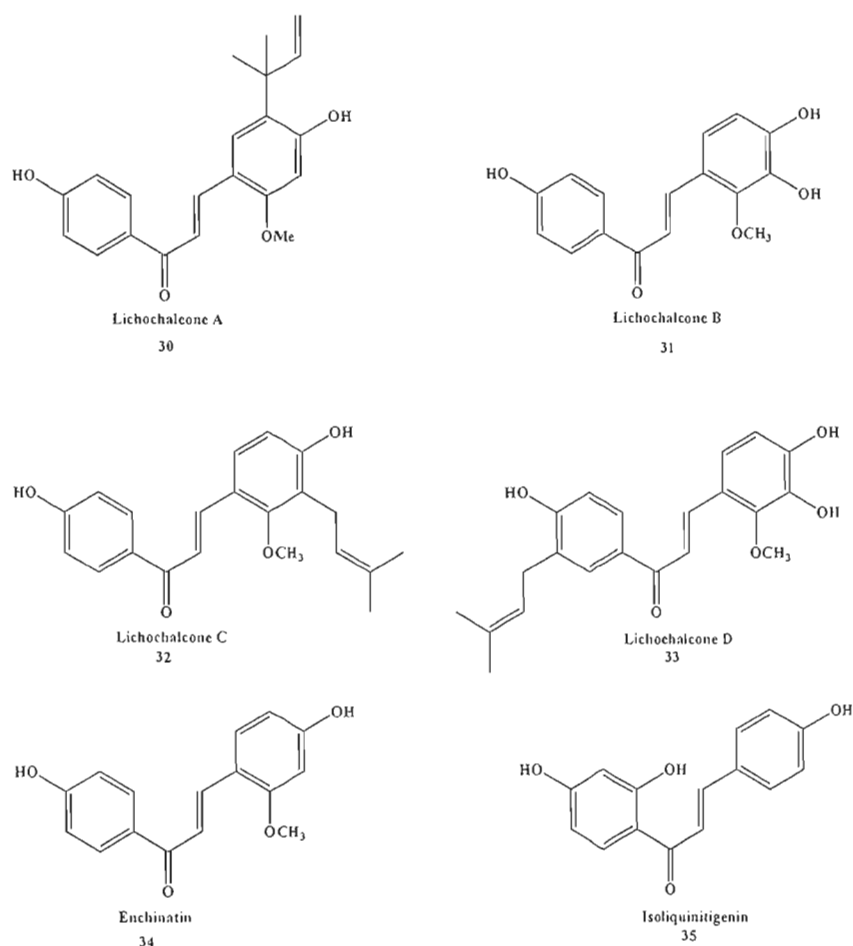


Figure 1.3 : Différentes chalcones antioxydante isolées à partir de *Glycyrrhiza inflata*

Depuis peu, des chalcones naturelles possédant des activités antiémétiques ont été isolées à partir des graines de *Alpinia katsumadai*.¹¹

Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, on trouve la ferrocénylchalcone **36** qui possède une activité antipaludique¹², le chalcone boronique **37** qui possède des activités antitumorales¹³, le 2',5'-dihydroxychalcone **38** qui possède une activité anti-inflammatoire¹⁴, le 2',6'-dihydroxy-4'-méthylchalcone **39** qui possède une activité antileishmanienne¹⁵ et le 2-acétylpyridinechalcone **40** qui possède une activité antimicrobienne¹⁶. (Figure 1.4).

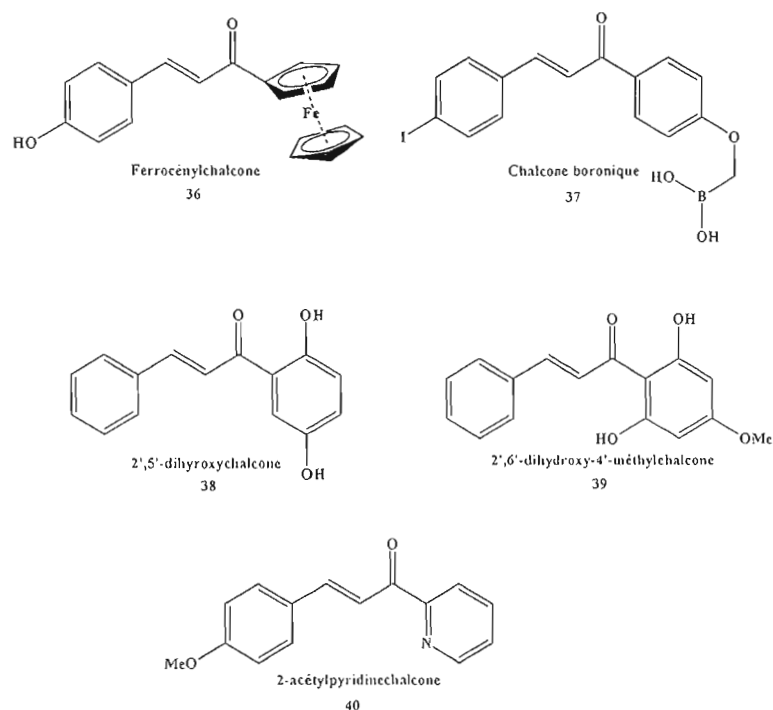


Figure 1.4 : Structures de chalcones synthétiques biologiquement actives

Il est à noter que plusieurs chalcones naturelles et synthétiques ont démontré des activités antioxydantes.¹⁷

1.2.3 Synthèse des chalcones

En 1881, des chalcones ont été synthétisées par Claisen et Schmidt.¹⁸ Différentes synthèses de chalcones ont été basées sur la réaction de condensation aldolique utilisant des dérivés d'acétophénone **41** et **45** et de benzophénone avec des conditions variées.¹⁹ Les chalcones **43** et **47** ont été obtenues selon deux méthodes de catalyse différentes. (Schéma 1.3²⁰ et Schéma 1.4¹²).

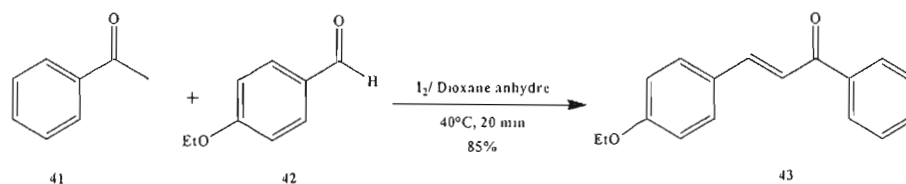


Schéma 1.3 : Synthèse de chalcone catalysée par l'iode

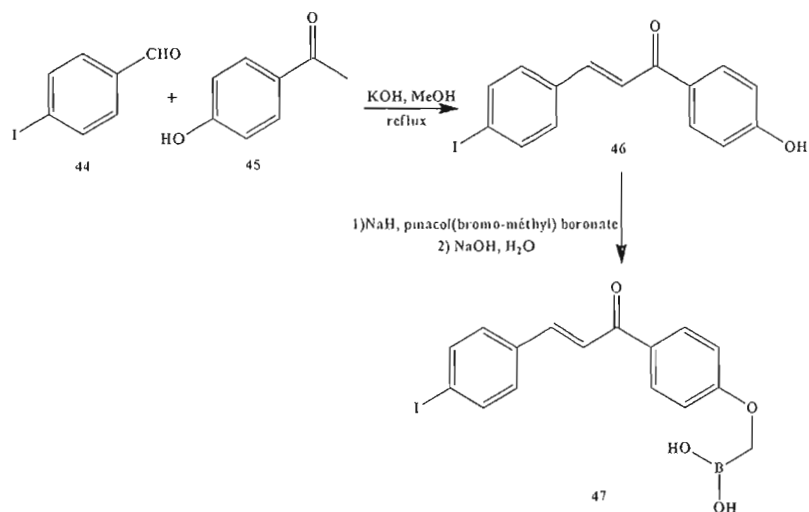


Schéma 1.4 : Formation de chalconeboronate catalysée par une base (KOH)

La réaction de Suzuki a été utilisée pour la synthèse des chalcones²¹.

L'acide phénylboronique **48** a réagi avec le chlorure de cinnamoyle **49** pour donner la chalcone **50**. (Schéma 1.5) La majorité des rendements obtenus en utilisant cette méthode de synthèse ont été faibles.

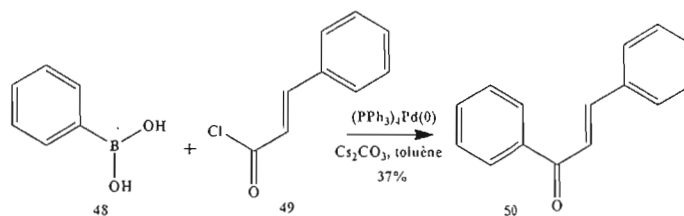


Schéma 1.5 : Formation d'une chalcone via une réaction de Suzuki

Des chalcones ont été synthétisées en utilisant la réaction de Sonogashira, suivie par une migration d'hydruire in situ. Dans cette réaction, le 1-iodo-4-nitrobenzène **51** a réagi avec l'alcool propargylique **52** en présence d'une quantité catalytique de $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ et CuI pour donner naissance à une chalcone **53**.²² (Schéma 1.6)

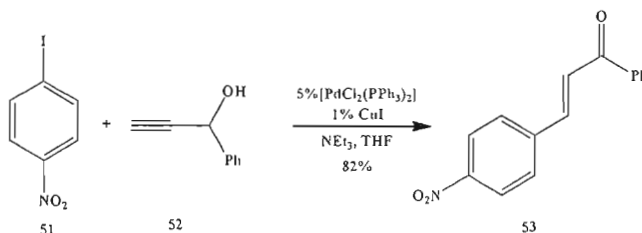


Schéma 1.6 : Formation d'une chalcone via une réaction de Sonogashira

En plus, la réaction de Wittig-Horner a été utilisée comme alternative pour synthétiser des chalcones. Par exemple, l'acétophénone **54** a réagi avec un phosphonate **55** pour former la chalcone **56**. Le rendement de cette réaction a été faible, ceci montre bien que la réaction de Wittig ne donne pas un bon résultat avec des cétones.²³

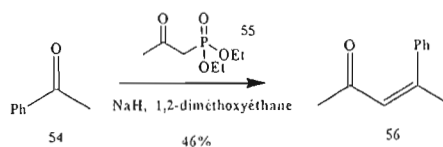


Schéma 1.7 : Formation d'une chalcone via une réaction de Wittig

La structure des chalcones possède un alcène (oléfine). Par conséquent, les chalcones peuvent être synthétisées via différentes méthodes d'oléfination.

1.3 Méthodes d'oléfination

1.3.1 Utilité des réactions d'oléfination

L'intérêt d'utiliser des méthodes d'oléfination est de prolonger la chaîne carbonée. Par conséquent, la formation des liens carbone-carbone est utile pour préparer de nombreux composés naturels et synthétiques comme les médicaments et les plastiques. Parmi les réactions d'oléfinations connues, on trouve la réaction de crotonisation, la réaction de Wittig²⁴, l'oléfination de Peterson²⁵ et l'oléfination de Julia²⁶.

1.3.2 Réaction de crotonisation

La réaction de crotonisation est une réaction d'oléfination que l'on utilise pour former des énones (cétones α,β -insaturées). Le terme crotonisation provient du crotonaldéhyde, qui est le produit de condensation de l'acétaldéhyde sur lui-même.²⁷ La crotonisation peut se produire entre un aldéhyde et une cétone, donnant une cétone α,β -insaturée. Lorsqu'on utilise du benzaldéhyde et un dérivé d'acétophénone, cela donne naissance à des chalcones. (**Schéma 1.3**) et (**Schéma 1.4**)

Dans la réaction de crotonisation (réaction de Claisen-Schmidt), la formation de l'isomère *E* est nettement favorisée. Cette stéréosélectivité vient de l'étape de déshydratation. Dans l'état de transition **57** de l'élimination conduisant à l'isomère *Z* **58**, il y a une interaction stérique défavorable entre le substituant (R) de la cétone et le groupe phényle. Cette interaction n'existe pas dans l'état de transition **59** de l'élimination amenant à l'isomère majoritaire *E* **60**.²⁸ (**Schéma 1.8**)

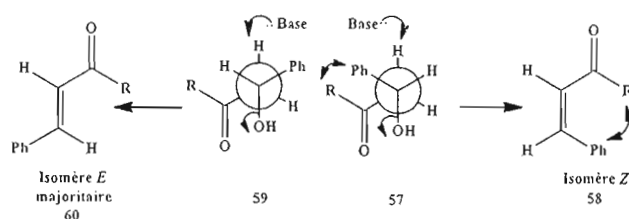


Schéma 1.8 : Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de crotonisation

1.3.3 Réaction de Wittig

La réaction de Wittig est utilisée souvent en chimie organique pour former des dérivés éthyléniques peu substitués. Par exemple, la réaction entre la cétone **61** et l'ylure de phosphore **62** donne l'alcène **63** plus l'oxyde de triphénylphosphine **64**. (Schéma 1.9)²⁹

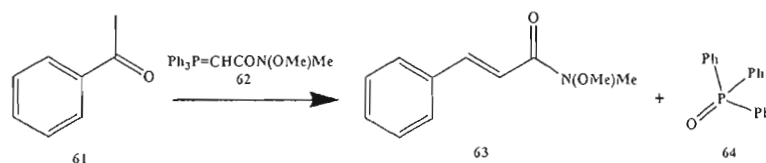


Schéma 1.9 : Formation d'un amide α,β -insaturé via une réaction de Wittig

Le contrôle de la stéréosélectivité dans une réaction de Wittig se joue lors de l'addition [2+2] entre l'ylure de phosphore **65** et le carbonyle **66**. D'après le mécanisme d'addition [2+2] on obtient deux états de transitions possibles :

Le premier état de transition **67** est favorisé cinétiquement puisque c'est celui dans lequel on observe le moins d'interactions stériques. Cet état de transition conduit à la formation de l'oxaphosphétane cinétique **68**, qui après élimination donne l'alcène *Z* **69**. Le second état de transition est sous contrôle thermodynamique **70**, on remarque la présence de fortes interactions (1,2). Par conséquent, cet état de transition n'est pas favorisé.³⁰ (Schéma 1.10)

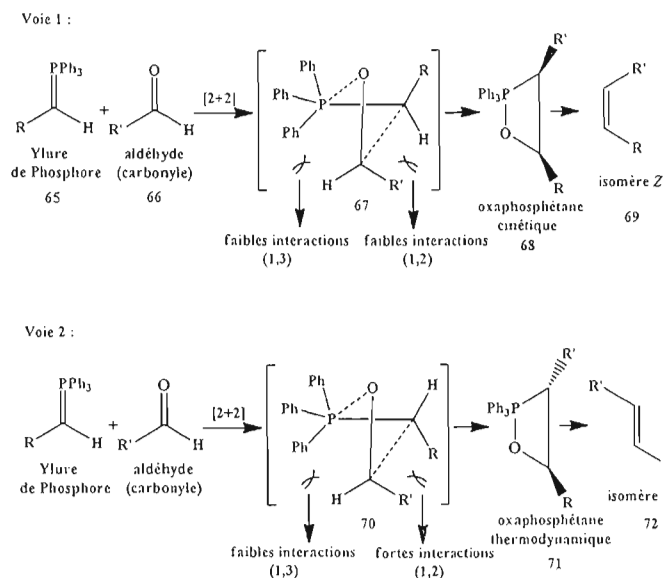


Schéma 1.10 : Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Wittig

Il est à noter que, lorsqu'on utilise un ylure stabilisé, la réaction d'élimination est lente, il se forme donc le produit thermodynamique, d'où on aura l'oléfine *E*.³¹

1.3.4 Oléfination de Peterson

Suite à la formation d'un carbanion silylé qui peut être obtenu par métallation ou bien en utilisant une base forte comme le *n*-BuLi ou le KHMDS, l'ajout d'un aldéhyde ou d'une cétone fournit un β -hydroxysilane. Sous l'action d'une base, le β -hydroxysilane subit rapidement une réaction d'élimination en conduisant à l'alcène 74. (Schéma 1.11)³²

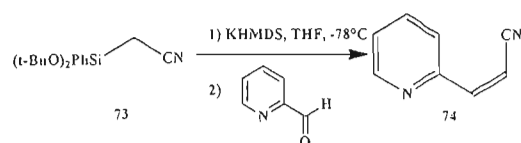


Schéma 1.11 : Formation d'un nitrile α,β -insaturé via l'oléfination de Peterson

Le contrôle de la stéréosélectivité dans une réaction de Peterson varie avec les conditions de réaction utilisées. La stéréochimie de l'élimination à partir d'un β -

hydroxysilane **75** dépend de la nature du milieu dans laquelle elle est effectuée et notamment du caractère acide ou basique de ce milieu.³³

En milieu acide, il s'agit d'une anti-élimination au niveau de l'intermédiaire **76** pour donner naissance à un alcène **77**. (Schéma 1.12)

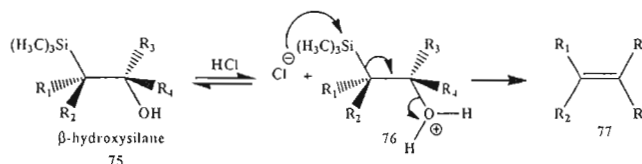


Schéma 1.12 : Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Peterson en milieu acide

En milieu basique, on a affaire à une syn-élimination. Une déprotonation via NaH donne l'intermédiaire **79**. La rotation autour de la liaison C-C permet à la molécule **79** d'adopter une conformation **80** favorable à une cyclisation. Par conséquent, la formation de silicium penta-coordonnée **81** qui donne l'alcène **82**. (Schéma 1.13)

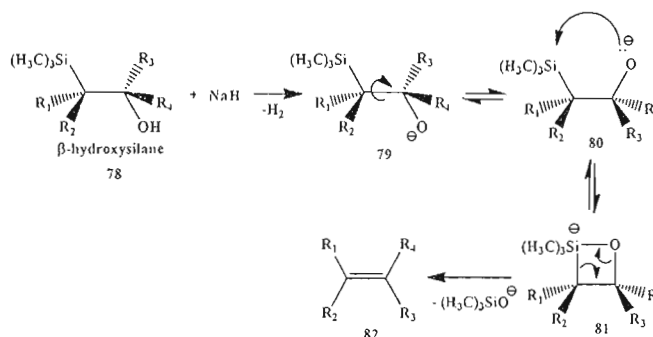


Schéma 1.13 : Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Peterson en milieu basique

Il est à remarquer qu'un traitement acide de β-hydroxysilane favorise la formation de l'isomère *Z* tandis qu'un traitement via une base donne l'isomère *E* comme produit majoritaire.³⁴

1.3.5 Oléfination de Julia

L'oléfination de Julia (ou oléfination de Julia-Lythgoe), qui tient son nom du Dr Marc Julia. Par exemple, lorsque la phénylsulfone **83** réagit avec un aldéhyde **84** ou une cétone, suivie d'une activation de l'alcool formé et d'une élimination réductrice à l'aide d'un amalgame de sodium pour donner naissance à un alcène **85**. (Schéma 1.14)³⁵

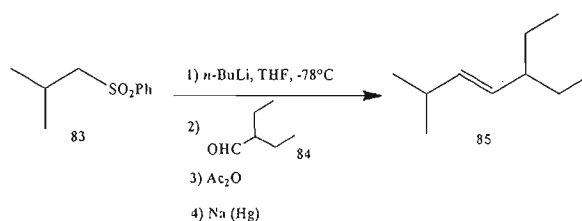


Schéma 1.14 : Synthèse d'un alcène via l'oléfination de Julia

L'oléfination de Julia favorise la formation de l'alcène *E* comme produit thermodynamique le plus stable.³⁶ Mécanistiquement, une alkylphénylsulfone α -lithiée **86** peut être additionnée sur un aldéhyde **87**. Il se forme, comme produit primaire, un alcoolate de lithium. L'ajout de l'anhydride acétique **88** forme une β -acétoxyalkylphénylsulfone **89** et **90** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Les deux diastéréoisomères **89** et **90** passent par le même intermédiaire radical **95** qui peut tourner librement autour de la liaison C-C. Ceci explique la (*E*)-sélectivité et la formation de l'alcène thermodynamique *E* **96**.³⁷ (Schéma 1.15)

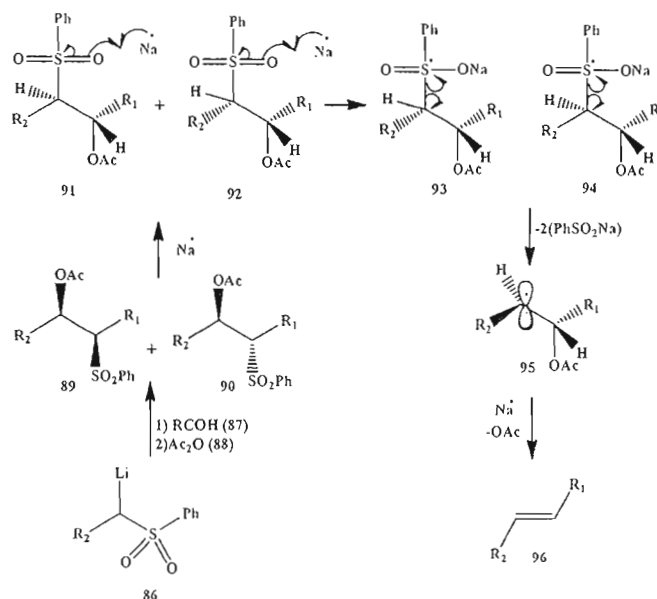


Schéma 1.15 : Stéréosélectivité dans le cas d'une réaction de Julia

1.3.6 Oléfination via un réarrangement du type Meyer-Schuster

La présente alternative d'oléfination est une méthode peu connue mais suffisamment efficace pour attirer l'attention des chercheurs. Elle a été utilisée pour transformer des alcools propargyliques **99** en esters α,β -insaturés **105**.

L'alcool propargylique **99** peut se former suite à une réaction d'addition au carbonyle de l'éthoxyacétylène déprotonné **98** sur la cétone **97**. L'activation de l'alcool propargylique via un milieu acide pourrait donner naissance à un allène **102**. Une tautomérisation sur **102** permet d'avoir l'ester α,β -insaturé **105**. D'après la publication, la formation de l'ester α,β -insaturé **Z** est due à un recouvrement orbitalaire favorable entre le carboxylate en formation d'une part, et le cycle aromatique d'autre part. Le facteur stérique peut jouer un rôle important dans ce cas. On peut penser que si la formation de l'alcène est sous contrôle thermodynamique, la préférence pour l'isomère **Z** s'explique par l'encombrement stérique légèrement inférieur du côté du cycle aromatique comparé au cycle aliphatique. (**Schéma 1.16**)³⁸

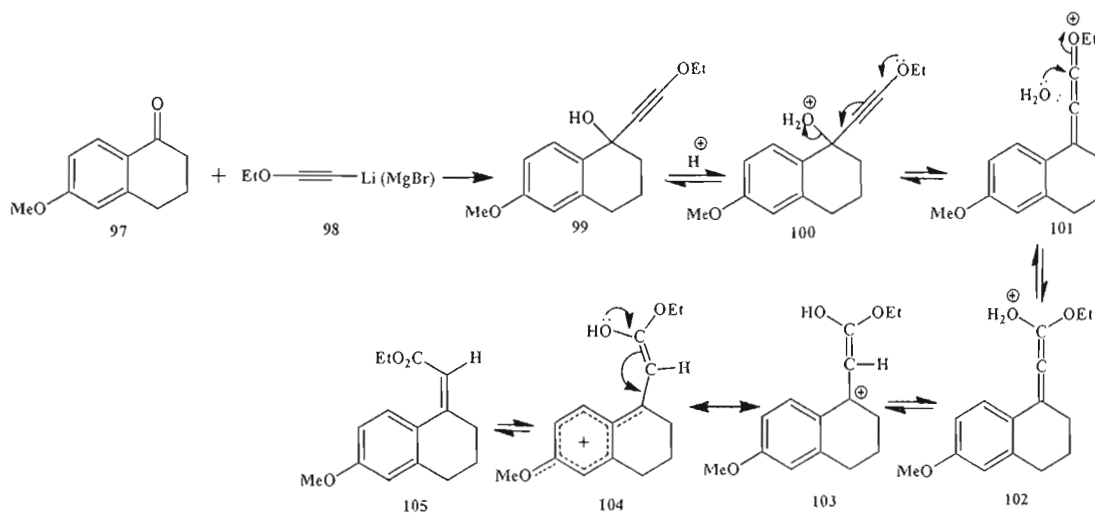


Schéma 1.16 : Formation d'un ester α,β -insaturé via l'addition d'éthoxyacétylène et le réarrangement de Meyer-Schuster

1.4 Méthodologie proposée : nouvelle méthode d'oléfination pour la synthèse de cétones α,β -insaturées

La synthèse d'esters α,β -insaturés en utilisant l'alcool propargylique comme substrat de départ et l'eau (H_2O) comme entité nucléophile, nous a donné l'idée de tenter la synthèse de cétones α,β -insaturées **108** via la même méthode d'oléfination mais en injectant des entités nucléophiles carbonées au lieu de l'eau. Si la transformation de l'alcool propargylique en ester α,β -insaturé est un réarrangement de type Meyer-Schuster l'addition d'autres entités nucléophiles (NuH) constitue formellement une substitution nucléophile conjuguée. (**Schéma 1.17**)

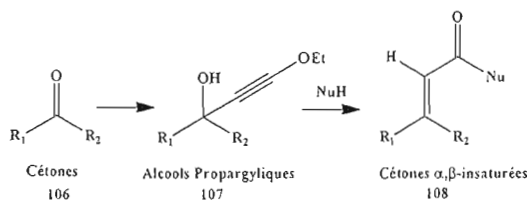


Schéma 1.17 : Formation de cétones α,β-insaturées via l'addition d'éthoxyacétylène à des cétones, suivie d'une substitution C-nucléophile conjuguée

La diversité des cétones de départ et des entités nucléophiles ajoutées nous donne accès à plusieurs cétones α,β-insaturées. Des chalcones (cétones α,β-insaturées aromatiques) peuvent se former si l'entité nucléophile ajoutée et un des groupement de la cétone (R₁ ou R₂) sont aromatiques.

1.4.1 Synthèse des alcools propargyliques

Pour la première partie de projet, suite à une déprotonation de l'éthoxyacétylène **109** via une base forte, une réaction d'addition sur les dérivés carbonylés **106** peut avoir lieu pour donner naissance à des alcools propargyliques **107**.³⁹ Dans cette partie, on va essayer de varier les cétones de départ **106** afin d'obtenir différents alcools propargyliques **107**. (Schéma 1.18)

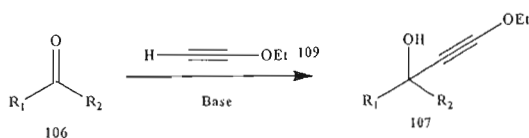


Schéma 1.18 : Formation des alcools propargyliques via une réaction d'addition de l'éthoxyacétylène à des cétones.

1.4.2 Formation de cétones α,β -insaturés de type chalcones

Pour la deuxième partie du projet, on va essayer d'ajouter des entités nucléophiles aromatiques et par conséquent tenter la formation des cétones α,β -insaturées **108** (chalcones). Les entités nucléophiles doivent être riches en électrons pour faciliter l'attaque. L'activation des alcools propargyliques via un catalyseur acide doit se faire dans un milieu absolument anhydre afin d'éviter la formation de l'ester α,β -insaturé et par conséquent favoriser la formation des chalcones désirées. (Schéma 1.19)

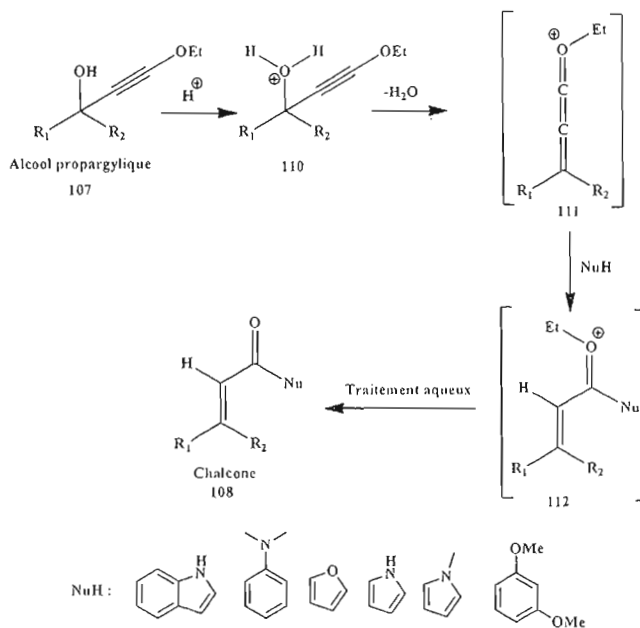


Schéma 1.19 : Formation des chalcones via l'addition des différentes entités nucléophiles aromatiques.

1.5 Les objectifs

Tel que décrit dans la méthodologie, le premier objectif sera la formation d'alcools propargyliques selon une réaction d'addition de l'éthoxyacétylène déprotonné sur divers dérivés carbonylés, par exemple : l'acétophénone, la benzophénone et la 4,4'-diméthoxybenzophénone. Comme second objectif, pour générer des composés chalcones, on tentera de faire réagir, avec des alcools propargyliques, plusieurs entités nucléophiles aromatiques, comme par exemple : l'indole, le pyrrole, le *N*-méthylpyrrole, le furanne, le 1,3-diméthoxybenzène et la *N,N*-diméthylaniline. Le défi est de favoriser une substitution conjuguée de nucléophiles carbonés via un mécanisme apparenté au réarrangement de Meyer-Schuster, tout en évitant le réarrangement formel, qui consiste en une substitution par l'eau. Il va de soi que les conditions idéales pour réaliser la substitution nucléophile conjuguée seront différentes de celles utilisées pour former l'ester α,β -insaturé. Il faudra donc éviter, ou même piéger l'eau qui se forme à l'intérieur du milieu réactionnel à partir de l'alcool propargylique.

CHAPITRE II
ÉTUDE D'UNE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE CONJUGUÉE VIA UN
MÉCANISME APPARENTÉ AU RÉARRANGEMENT DU MEYER-SCHUSTER

2.1 Formation des alcools propargyliques

Tel que mentionné dans l'introduction, la première partie de ce projet consiste à synthétiser des alcools propargyliques pour pouvoir les utiliser par la suite comme intermédiaires dans la synthèse de composés α,β -insaturés. Plusieurs cétones ont été utilisées comme substrats de départ. Nos premières tentatives ont porté sur l'utilisation de l'acétophénone **54**. Le *n*-BuLi a été utilisé comme base pour déprotonner l'éthoxyacétylène **109** pour donner un rendement de 68% en alcool propargylique **113** alors que l'utilisation d'un réactif de Grignard a donné un résultat similaire de 76%. (Schéma 2.1)

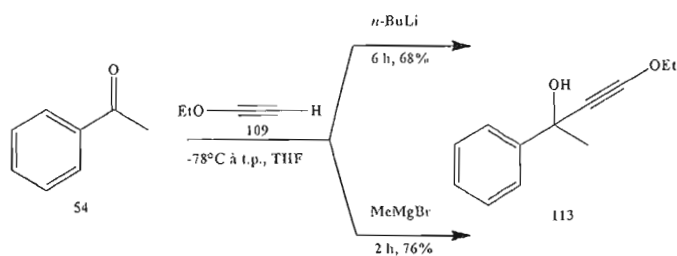


Schéma 2.1 : Formation d'un alcool propargylique à partir de l'acétophénone

Après avoir synthétisé l'alcool propargylique à base d'acétophénone **113**, d'autres alcools propargyliques ont été préparés à partir de différentes benzophénones **114a** ($R=H$), **114b** ($R=OMe$) et **114c** ($R=NMe_2$). (Schéma 2.2)

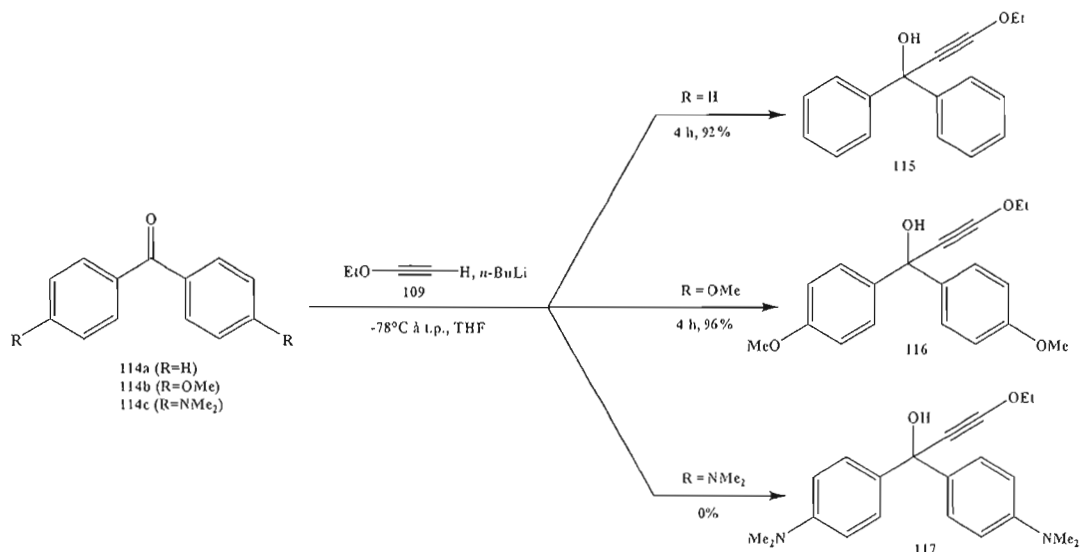


Schéma 2.2 : Formation des alcools propargyliques à base de benzophénone

Les alcools propargyliques **115** et **116** préparés respectivement à partir de la benzophénone **114a** et de la 4,4'-diméthoxy benzophénone **114b** ont été obtenus avec des très bons rendements (92% et 96%). Par contre l'utilisation de *N,N*-diméthylaminobenzophénone **114c** comme cétone de départ n'a pas permis d'obtenir d'alcool propargylique **117**. Ceci peut être expliqué par l'effet donneur mésomère des groupes amine, ce qui rend le carbonyle très riche en électrons, donc très peu réactif.

Il aurait été bon ici d'utiliser à l'inverse des cétones pauvres en électrons comme 4,4'-dichlorobenzophénone ou 4,4'-dinitrobenzophénone pour favoriser la formation des alcools propargyliques avec des bons rendements. Ces essais pourront être faits dans une étude future.

2.2 Substitution nucléophile conjuguée et synthèse des cétones

2.2.1 Choix de l'agent d'activation

Afin d'empêcher la formation des molécules d'eau à l'intérieur du milieu réactionnel, qui mène préférentiellement à la formation des esters α,β -insaturés via le réarrangement de Meyer-Schuster, il a fallu trouver une méthode qui favorise la substitution nucléophile conjuguée avec les entités nucléophiles carbonées qui nous intéressent.

2.2.1.1 Formation de composés α,β -insaturés en utilisant le mésylate comme groupement partant

L'activation de l'alcool **113** via mésylation était notre première idée pour favoriser des substitutions nucléophiles conjuguées. Sauf que cette méthode s'est avérée inefficace puisque le mésylate **118** est instable et se dégradait rapidement en esters α,β -insaturés **119** et **120**. En effet, plusieurs entités nucléophiles ont été utilisées mais l'ester α,β -insaturé a été obtenu comme produit majoritaire. Ceci n'a permis la formation des cétones α,β -insaturées **121** et **122** qu'avec un rendement faible, en utilisant l'indole comme entité nucléophile. (Schéma 2.3)

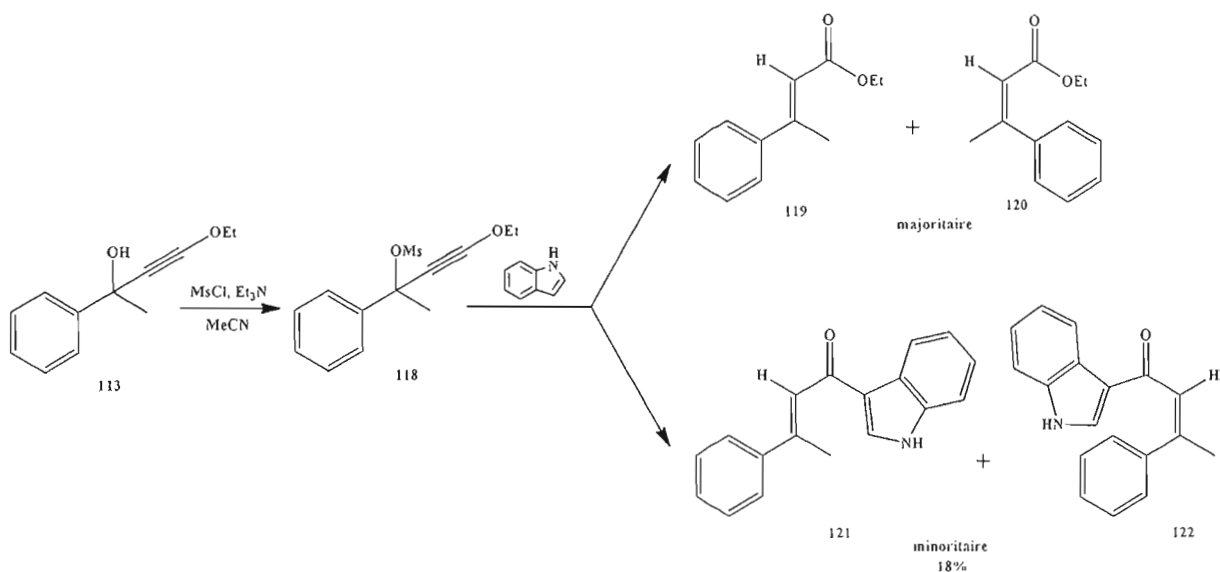


Schéma 2.3 : Formation de cétones α,β -insaturées via mésylation de l'alcool propargylique

2.2.1.2 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'acide para-toluènesulfonique (APTS) comme catalyseur

L'utilisation de l'acide para-toluènesulfonique (APTS) comme catalyseur acide et l'indole comme entité nucléophile a donné un meilleur rendement (38%) que celui obtenu via mésylation (18%). Il est à noter que l'alcool propargylique de départ a complètement réagi, les produits majoritaires étant les esters α,β -insaturés 119 et 120. (Schéma 2.4)

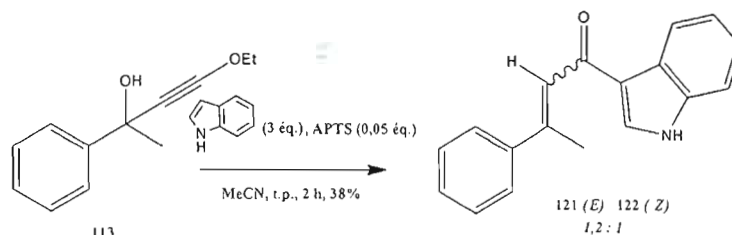


Schéma 2.4 : Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'APTS comme catalyseur

Au point de vue mécanistique, lorsque l'APTS a été utilisé pour protoner l'alcool propargylique **113** en formant l'oxonium **123** avec une molécule d'eau comme groupement partant, l'indole a réagi pour former un allène **126**. Un traitement sur gel de silice favorise l'insertion d'une molécule d'eau et la formation de l'hémiacétal **128**. L'éjection d'une molécule d'éthanol favorise enfin la formation des cétones α,β -insaturées **121** et **122**. (Schéma 2.5)

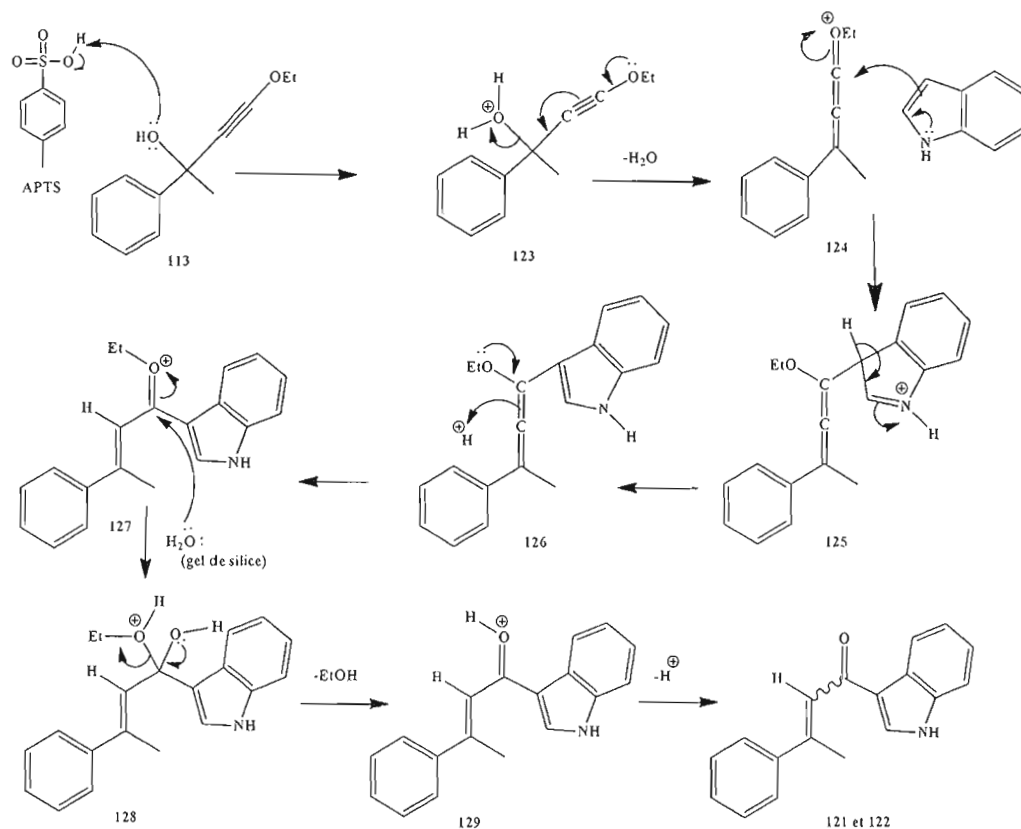


Schéma 2.5 : Mécanisme d'une substitution nucléophile conjuguée en utilisant l'indole comme entité nucléophile et l'APTS comme catalyseur

2.2.1.3 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant l'anhydride phosphorique (P_2O_5) comme catalyseur

Les résultats obtenus avec APTS étaient encourageants mais le rendement demeure décevant. Il devenait clair qu'on aurait avantage à piéger l'eau produite à partir de l'alcool propargylique et ainsi éviter la formation de l'ester α,β -insaturé.

De manière à optimiser la formation des cétones α,β -insaturées, le P_2O_5 a été utilisé comme catalyseur acide. On sait que l'anhydride phosphorique peut jouer son

rôle comme acide ainsi que le rôle de desséchant. En effet, il réagit instantanément avec les molécules d'eau en formant l'acide phosphorique (H_3PO_4)⁴⁰. L'utilisation de l'indole comme entité nucléophile et le P_2O_5 comme catalyseur acide a donné un rendement de 40% des cétones **121** et **122** à partir de l'alcool propargylique à base d'acétophénone **113**. (Schéma 2.6)

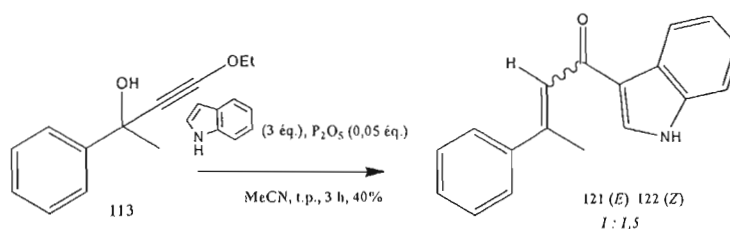


Schéma 2.6 : Formation de cétones α,β -insaturées via P_2O_5 comme catalyseur

Mécanistiquement, l'activation de l'alcool propargylique avec P_2O_5 est similaire à celle réalisée avec APTS. Sauf que, le P_2O_5 favoriserait l'acide métaphosphorique **131** comme groupe partant. (Schéma 2.7)

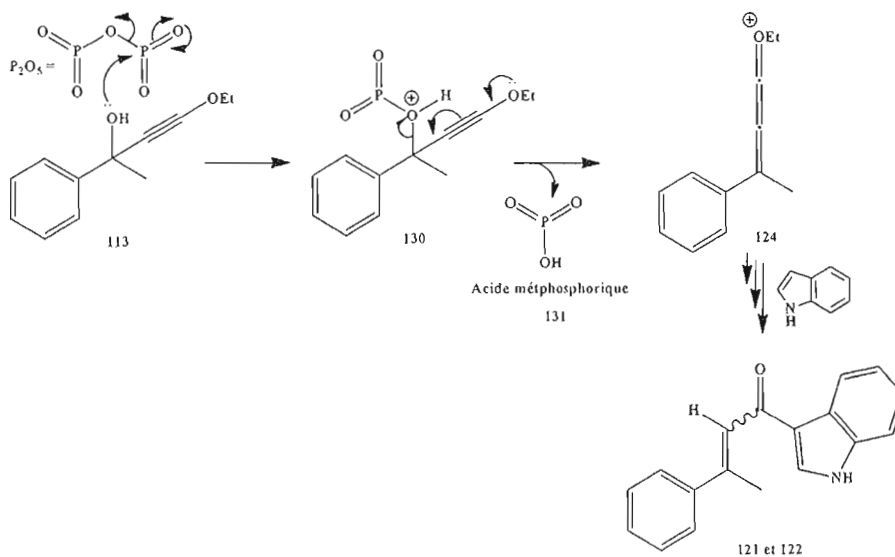
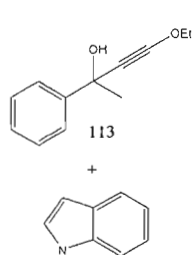
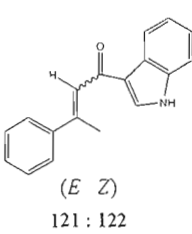


Schéma 2.7 : Mécanisme de l'activation de l'alcool propargylique **113** avec P_2O_5 comme catalyseur

Afin d'optimiser les rendements des cétones α,β -insaturées obtenues (**121** et **122**) en utilisant le P_2O_5 comme catalyseur, des essais avec différentes quantités de catalyseur (0,2 et 1 équivalent; entrées 1 et 2) ont été effectués. Les résultats obtenus ont été relativement proches en termes de rendement. Le fait de piéger l'eau avec P_2O_5 n'a donc pas permis d'éviter la formation majoritaire (environ 60%) d'esters α,β -insaturés **119** et **120**. La vitesse de la réaction augmente avec la quantité de catalyseur ajoutée. (**Tableau 2.1**)

Tableau 2.1 : Formation des chalcones hétérocycliques **121** et **122** à partir de l'alcool **113** et de l'indole, en utilisant différentes quantités de catalyseur (P_2O_5)

Entrée	Réactifs	Quantité de P_2O_5	Durée	Ratio (<i>E</i> : <i>Z</i>)	Rend. (%)	Composé obtenu
1	 <chem>CCOC#CC(O)(c1ccccc1)c2ccccc2</chem> (113) + <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem> (indole)	0,05 éq.	3 h	(1 : 1,5)	40	 (E : Z) 121 : 122
2		0,2 éq.	45 min	(1 : 1,8)	38	
3		1 éq.	25 min	(1 : 1,9)	42	

Jusqu'à maintenant l'APTS et le P_2O_5 comme catalyseurs semblent équivalents en termes de rendement.

2.2.1.4 Formation de cétones α,β -insaturées en utilisant le chlorure ferrique anhydre ($FeCl_3$) comme catalyseur

L'alcool propargylique **113** peut être activé avec d'autres catalyseurs acides et la liste de ceux-ci pourrait être longue. À titre d'exemple, certains groupes de

recherche ont utilisé le chlorure ferrique, un acide de Lewis pour activer l'alcool propargylique **132** et ainsi stimuler une substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique et donner le composé **133**. (Schéma 2.8)⁴¹

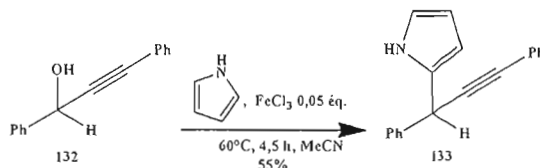


Schéma 2.8 : Substitution nucléophile directe avec le chlorure ferrique comme catalyseur

En s'appuyant sur le résultat indiqué ci-dessus, le chlorure ferrique a été utilisé avec la même quantité (0,05 équivalent) pour favoriser la substitution nucléophile conjuguée en utilisant toujours l'indole comme entité nucléophile. L'activation assez douce de l'alcool propargylique avec FeCl_3 a donné 72% comme rendement du produit final, ce qui constitue une nette amélioration, comparé avec l'activation par P_2O_5 et APTS (38% et 40%). (Schéma 2.9)

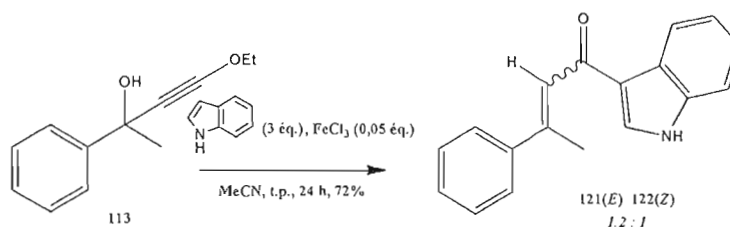


Schéma 2.9 : Substitution conjuguée avec l'indole comme nucléophile et le chlorure ferrique comme catalyseur

Par voie mécanistique, l'activation de l'alcool propargylique avec FeCl_3 reste semblable à celles appliquées avec APTS et P_2O_5 . Le FeCl_3 est un acide de Lewis qui possède une lacune électronique, ce qui la rend susceptible d'accepter un doublet d'électrons. (Schéma 2.10)

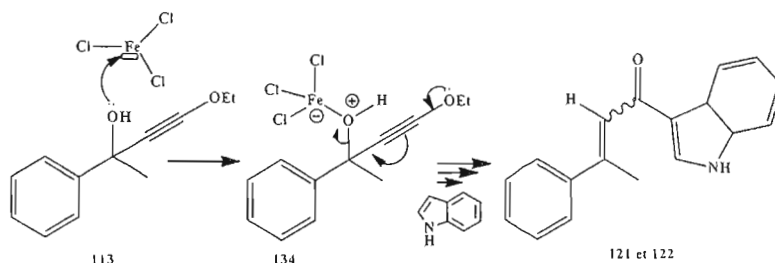


Schéma 2.10 : Mécanisme de l'activation de l'alcool propargylique **113** avec FeCl₃ comme catalyseur

2.2.2 Utilisation des différentes entités nucléophiles pour appliquer la substitution nucléophile conjuguée

2.2.2.1 Utilisation de l'alcool propargylique à base d'acétophénone

Après avoir fixé le choix des catalyseurs qui peuvent être utilisés pour la présente méthode, des entités nucléophiles aromatiques ont été ajoutées (**Schéma 2.11**). Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 2.2**

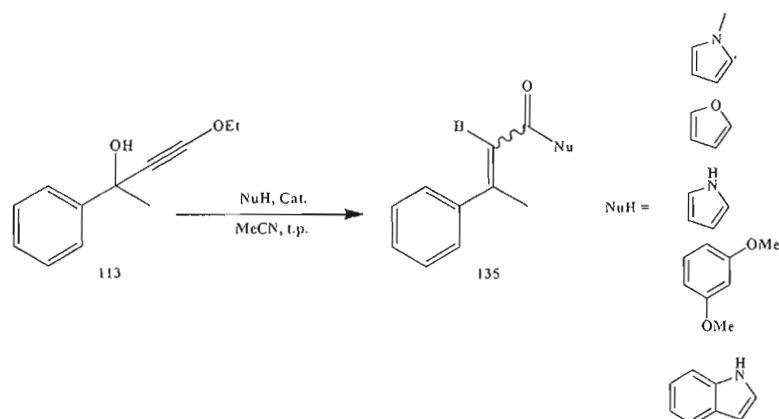


Schéma 2.11 : Applications des substitutions nucléophiles conjuguées via l'alcool propargylique à base d'acétophénone

La ligne 1 du **tableau 2.2** décrit la formation de l'ester α,β -insaturé en utilisant l'eau comme entité nucléophile, ceci a donné un rendement de 56%. Les lignes 2, 3 et 4 montre la formation d'une cétone α,β -insaturée en utilisant l'indole comme entité nucléophile avec trois types de catalyseurs. Les résultats obtenus en utilisant le P_2O_5 et l'APTS ont été similaires, le meilleur résultat a été obtenu avec $FeCl_3$ (72%). Les durées des réactions ainsi que les ratios varient selon le type de catalyseur utilisé. L'utilisation du furane comme nucléophile (lignes 5, 6 et 7) a donné un faible rendement de 15% en utilisant le catalyseur APTS tandis qu'avec P_2O_5 , le rendement a été de 46%, le $FeCl_3$ a donné un rendement de 56%. Le *N*-méthylpyrrole (lignes 8, 9 et 10) a donné un rendement de 23% en utilisant l'APTS comme catalyseur, les résultats obtenus avec P_2O_5 et $FeCl_3$ ont été relativement proches (60% et 67%). Les rendements obtenus avec le 1,3-diméthoxybenzène (lignes 11, 12 et 13) ont été faibles. L'APTS a donné un rendement de 9%, le résultat a été un peu meilleur avec P_2O_5 (24%). Le $FeCl_3$ a donné un rendement relativement meilleur de 38%, ceci prouve encore une fois que le $FeCl_3$ fonctionne mieux que le P_2O_5 et l'APTS.

D'après la CCM, toutes les réactions ont été arrêtées après la disparition totale de l'alcool propargylique de départ **113** et les seuls produits ont été l'ester α,β -insaturé plus les chalcones désirées. Il est à noter que lorsque du dichlorométhane a été utilisé comme solvant, les rendements obtenus ont été plus faibles à ceux obtenus avec l'acétonitrile. L'utilisation des entités nucléophiles possédant un caractère basique comme l'indole et le *N*-méthylpyrrole a donné respectivement des bons rendements. L'activation des alcools propargyliques avec P_2O_5 est meilleure que celle avec APTS, ceci est remarquable pour tous les produits obtenus sauf celui avec l'indole comme entité nucléophile où les rendements sont semblables.

L'utilisation d'un acide de Lewis représente une méthode douce et efficace pour activer les alcools propargyliques, les rendements obtenus avec FeCl_3 comme catalyseur ont été les plus élevés.

Les cétones α,β -insaturées (chalcones) ont été obtenues avec différents ratio E/Z ; ceci est dû à la variation des catalyseurs et les durées des réactions. L'étape durant laquelle la stéréosélectivité se joue est la protonation de l'allène **142**. Par hypothèse, l'utilisation d'un acide encombré pourrait induire la formation rapide de produit cinétique Z **143**, tandis que l'utilisation d'un acide peu encombré favoriserait la formation de stéréoisomère E **144** comme produit thermodynamique. (Schéma 2.12).

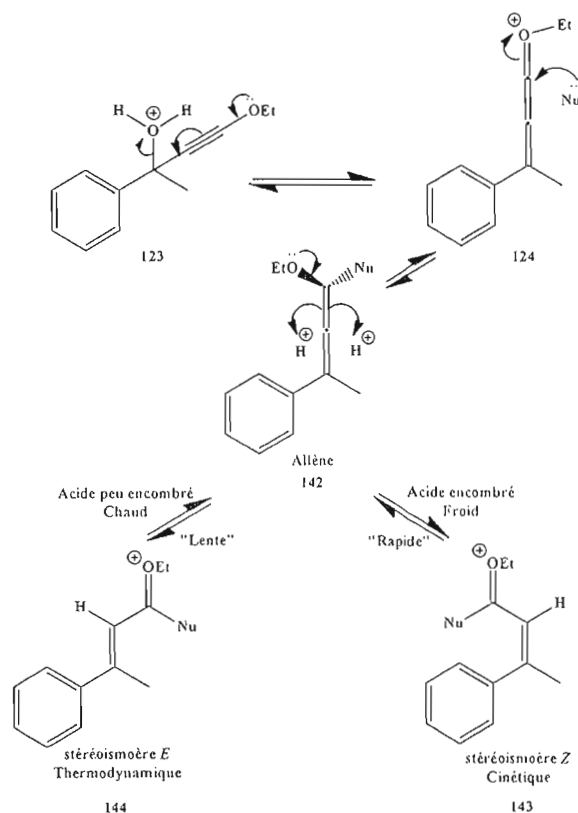


Schéma 2.12 : Conditions et étapes qui influencent la stéréosélectivité

Pour la plupart des produits obtenus, le diastéréoisomère *E* est majoritaire par rapport à celui *Z*, ce qui s'accorde bien avec l'encombrement stérique plus élevé des isomères *Z* en théorie.

2.2.2.2 Distinction entre les deux diastéréoisomères *Z* et *E* via l'effet nOe

Afin de distinguer entre les deux diastéréoisomères *Z* et *E*, trois expériences de RMN¹H nOe ont été effectuées sur les diastéréoisomères **138** et **139**. Généralement, l'effet nOe consiste à irradier par exemple un proton A, par conséquent, on peut provoquer une variation d'intensité du signal relatif à un ou plusieurs protons de la même molécule, spatialement voisins de A. Le transfert d'intensité réalisé met en jeu la relaxation dipôle-dipôle spin-réseau intramoléculaire⁴², cette méthode est utilisée pour différencier des diastéréoisomères. L'effet nOe est observable à une distance inférieure à 4 Å.⁴³

Pour la première expérience, les protons (2), du groupe méthyle de l'isomère *Z* **139**, ont été irradiés. On remarque bien que les protons relativement proches dans l'espace (1) et (3) ont été affectés. (**Figure 2.1**)

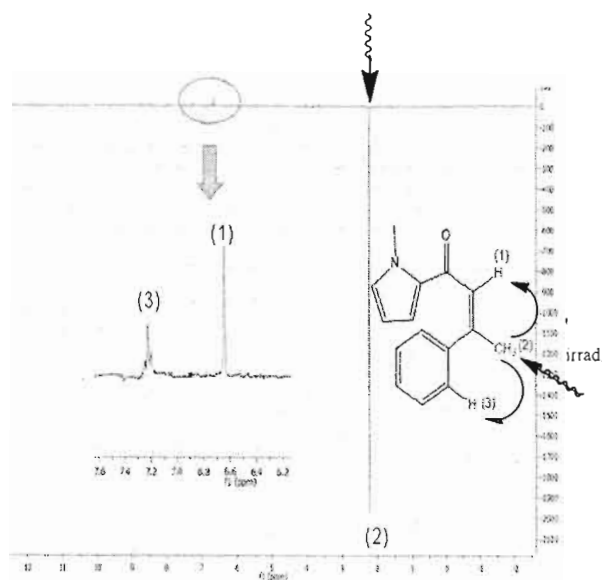


Figure 2.1 : Effets nOe observés par irradiation du proton (2) à 2,25 ppm de l'isomère Z **139**

Pour la deuxième expérience, les protons (1) et (2) de l'isomère *E* **138** ont été irradiés. On remarque que les protons voisins (3) et (4) ont été affectés. (**Figure 2.2**)

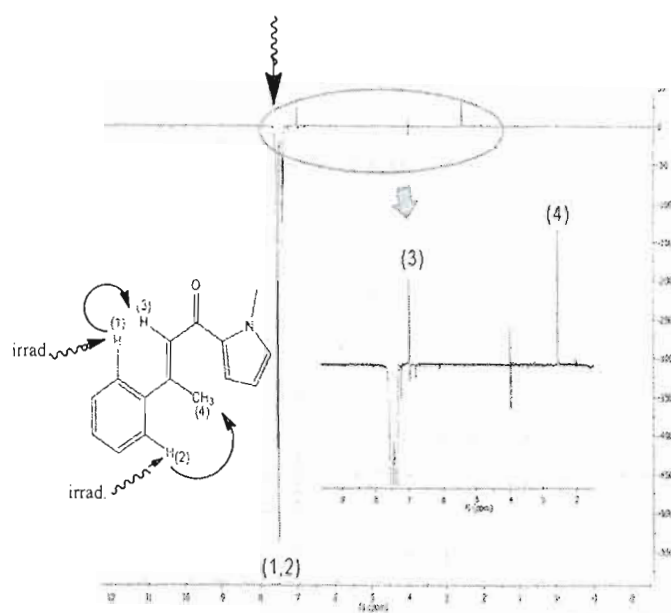


Figure 2.2 : Effets nOe observés par irradiation des protons (1) et (2) à 7,55 ppm de l'isomère *E* 138

Afin d'irradier d'une façon sélective, une deuxième expérience pour l'isomère *E* a été effectuée. Les protons (4), du groupe méthyle, ont été irradiés. Les protons (1), (2) et (3) ont été affectés, ce qui correspond bien au diastéréoisomère *E* 138. (Figure 2.3)

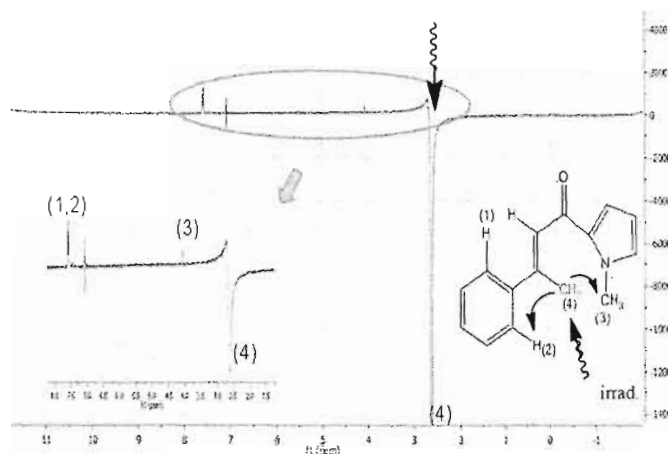


Figure 2.3 : Effets nOe observés par irradiation du proton (4) à 2,6 ppm de l'isomère *E* 138

Par analogie avec des spectres RMN¹H, on a réussi à différencier entre les diastéréoisomères des autres composés obtenus.

2.2.2.3 Utilisation des alcools propargyliques à base de benzophénone comme intermédiaires

Après avoir constaté que le chlorure ferrique est un meilleur catalyseur que l'acide paratoluène sulfonique (APTS) et l'anhydride phosphorique (P₂O₅), différents alcools propargyliques **145** à base de benzophénones ont été utilisés afin de généraliser cette nouvelle méthode d'oléfination. (**Schéma 2.13**) Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 2.3**.

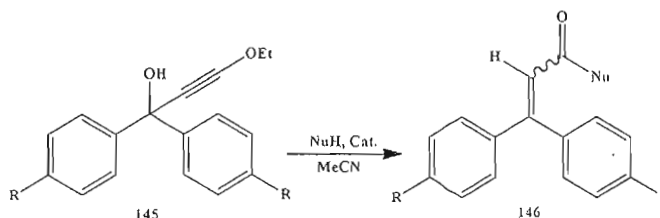


Schéma 2.13 : Applications des substitutions nucléophiles conjuguées via des alcools propargyliques à base de benzophénone

Tableau 2.3 : Formation de composés α,β -insaturés en utilisant différentes entités nucléophiles et les alcools propargyliques **115** ($R=H$) et **116** ($R=OMe$).

Entrée	Entité NuH	Composés obtenus	Temp.	Cat. 0,05 éq.	Durée / Rendement	
					($R=H$)	($R=OMe$)
1	H ₂ O		t.p.	HCl	20 min 147 (96%)	15 min 148 (99%)
2			t.p.	FeCl ₃	1 h 149 (58%)	30 min 150 (25%)
3			t.p.	FeCl ₃	22 h 151 (81%)	24 h 152 (83%)
4			t.p.	FeCl ₃	23 h 153 (84%)	24 h 154 (90%)
5			Reflux (85°C)	FeCl ₃	27 h 155 (25%)	18 h 156 (34%)
6			t.p.	FeCl ₃	23 h 157 + 158 (85%)	20 h 159 + 160 (87%)

($R=H$) ; **157:158** = 5:1
($R=MeO$) ; **159:160** = 13:1

La ligne 1 du **tableau 2.3** décrit la formation des esters α,β -insaturés, via le réarrangement de Meyer-Schuster, de façon quantitative (96% et 99%). La ligne 2 montre la formation des cétones α,β -insaturées en utilisant le furane comme entité nucléophile. Les rendements obtenus ont été de 58% et 25% en utilisant respectivement l'alcool propargylique à base de benzophénone et à base de 4,4'-diméthoxybenzophénone. Il est à noter que le reste du substrat de départ a été transformé en ester α,β -insaturé. Afin d'optimiser le rendement de la chalcone **150**, plusieurs tentatives ont été faites mais le rendement demeure décevant. En utilisant l'indole (ligne 3) comme entité nucléophile, les composés **151** et **152** ont été obtenus avec des excellents rendements (81% et 83%). Le *N*-méthylpyrrole (ligne 4) a été utilisé comme entité nucléophile et les rendements ont été excellents (84% et 90%). Malgré que la *N,N*-diméthylaniline (ligne 5) soit riche en électrons, le rendement a été faible. On peut supposer que la *N,N*-diméthylaniline joue son rôle comme une base pour neutraliser le catalyseur acide, diminuant ainsi sa capacité à agir comme un nucléophile. Par conséquent, des essais avec différentes quantités de catalyseur ont été réalisés mais les rendements obtenus ont été toujours faibles. Il est à noter que cette réaction a été laissée pendant des heures à température de la pièce. Par contre, l'alcool propargylique de départ n'a pas réagi (test par CCM), c'est pour cela la solution a été chauffée à reflux. En utilisant le pyrrole (ligne 6) comme entité nucléophile, on a remarqué la formation de deux régioisomères. La régiochimie a été vérifiée par analogie avec des composés similaires dans la littérature via le spectre RMN¹H.⁴⁴

L'intermédiaire de Wheland **165** formé lors de l'attaque en position 3 ne possède que deux formes de résonances versus trois lorsque l'attaque se produit en position 2, c'est donc l'intermédiaire de Wheland **161** le moins énergétique qui est formé préférentiellement conduisant au produit majoritaire. (**Schéma 2.14**)

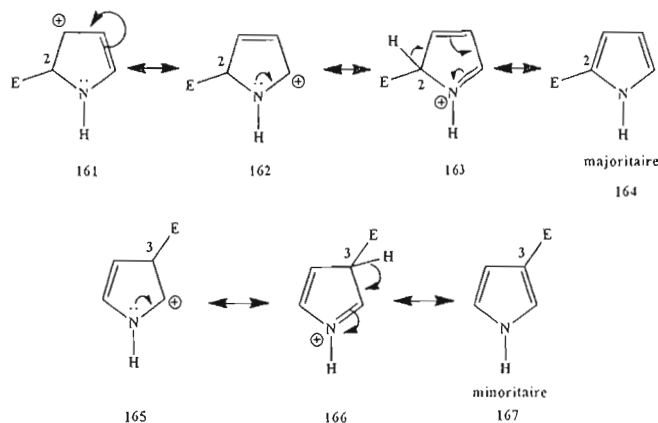


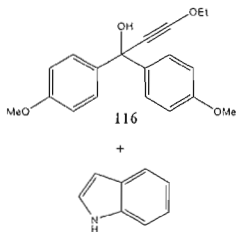
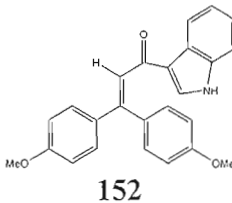
Schéma 2.14 : Formes limites mésomères favorisant la position 2 de pyrrole comme position la plus réactive.

De façon globale, les résultats ont été meilleurs à partir des alcools dérivés de benzophénones que ceux obtenus avec l'alcool propargylique à base d'acétophénone comme intermédiaire. Par conséquent, on peut présumer que plus le carbocation intermédiaire (issu du départ du groupe hydroxyle) est stabilisé par résonance, plus l'alcool propargylique est facile à activer et de là, plus les rendements des chalcones obtenues sont meilleurs. Ceci est soutenu par les résultats obtenus en utilisant l'alcool propargylique à base de 4,4'-diméthoxybenzophénone comme intermédiaire. L'indole, le pyrrole et le *N*-méthylpyrrole ont donné des très bons rendements en produit final, ceci prouve que ces entités, riches en électrons, possèdent un bon caractère nucléophile. Il est à noter que, d'après les CCM, toutes les réactions ont été arrêtées après la disparition totale des alcools propargyliques **115** et **116**. Les seuls produits observés étaient les chalcones désirées ainsi que les esters α,β -insaturés issus du réarrangement de Meyer-Schuster.

Afin d'accélérer les réactions, des tentatives avec différentes quantités de catalyseur ont été effectuées. Les réactions ont été plus rapides en utilisant 0,2 équivalent (1h, tableau 2.4, ligne 2) et 1 équivalent (30 min, ligne 3) de FeCl_3 que

lors de l'expérience où seul 0,05 équivalent (24h, ligne 1) fut utilisé. Ceci est dû à la formation, aussi plus rapide, de l'ester α,β -insaturé. (**Tableau 2.4**)

Tableau 2.4 : Formation d'une chalcone hétérocyclique **152** à partir de l'alcool **116** et l'indole, en utilisant des différentes quantités de catalyseur (FeCl_3).

Entrée	Réactifs	Quantité de FeCl_3	Durée	Rend. (%)	Composé obtenu
1		0,05 éq.	24 h	85	
2		0,2 éq.	1 h	67	
3		1 éq	30 min	62	

En conclusion, l'utilisation des entités nucléophiles comme le furanne, l'indole et le pyrrole nous a permis d'avoir différentes chalcones hétérocycliques.

CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE

Des études synthétiques en vue de préparer des cétones α,β -insaturées de type chalcones ont été effectuées.

Dans la première partie, on s'est intéressé à la formation des alcools propargyliques **113**, **115** et **116**. On a vu que tels alcools ont pu être préparés par addition de l'éthoxyacétylène, déprotoné, à des acétophénones et des benzophénones, avec différents substrats, avec de très bons rendements. Une limite de la méthode est apparue avec la 4,4'-bis(diméthylamino)benzophénone, qui semble trop riche en électrons, donc peu réactive.

La deuxième partie du projet consistait à utiliser les alcools déjà synthétisés comme précurseurs pour former des composés α,β -insaturés, et plus précisément, des cétones α,β -insaturées. Pour favoriser la substitution nucléophile conjuguée nécessaire à la formation des cétones, des catalyseurs acides ont été ajoutés. L'acide de Lewis (FeCl_3) a été le meilleur catalyseur jusqu'à maintenant, mais d'autres acides (APTS) ou l'anhydride phosphorique (P_2O_5) fonctionnent également. Par conséquent, des chalcones ont été obtenues.

Des expériences de RMN¹H nOe ont été effectuées pour distinguer entre les deux diastéréoisomères *E* et *Z* qui se forment suite à l'activation des alcools propargyliques à base d'acétophénone.

La méthode développée est très « économique en atomes », en ce sens que les atomes de carbone utilisés sont tous conservés dans le produit final, à part le butane (du butyllithium) et l'éthanol (de l'éthoxyacétylène), ce qui constitue en fait une méthode relativement verte, parce que générant peu de résidus. Cela contraste avec

les méthodes d'oléfination telles que Wittig, Peterson, Julia et le couplage de Stille, par exemple, qui génèrent des quantités appréciables de résidus, souvent toxiques et persistants.

D'autre part, les points faibles de la présente méthode sont le coût exorbitant de l'éthoxyacétylène et la faible stéréosélectivité *Z/E* des alcènes formés.

Comme travaux futurs pour ce projet, on pourrait optimiser la formation des alcools propargyliques et former une grande diversité de ces alcools en utilisant plusieurs types de cétones et aldéhydes, aromatiques et aliphatiques. De plus, on pourrait trouver une méthode pour former diverses cétones α,β -insaturées à partir d'autres nucléophiles carbonés (ex : éthers d'énol) et essayer d'autres catalyseurs acides pour optimiser l'obtention des cétones α,β -insaturées. De plus, des efforts devront être déployés pour mieux comprendre l'origine de la sélectivité *Z/E*, variable en fonction des conditions de réaction. De cette façon on pourra peut-être optimiser la formation sélective de l'un ou l'autre des isomères géométriques, lorsque pertinent.

Finalement, les deux objectifs pour ce projet ont été accomplis et plusieurs chalcones hétérocycliques ont été obtenues. L'application de cette méthode pour synthétiser des chalcones (naturelles et nouvelles) est présentement en cours. (Figure 3.1)

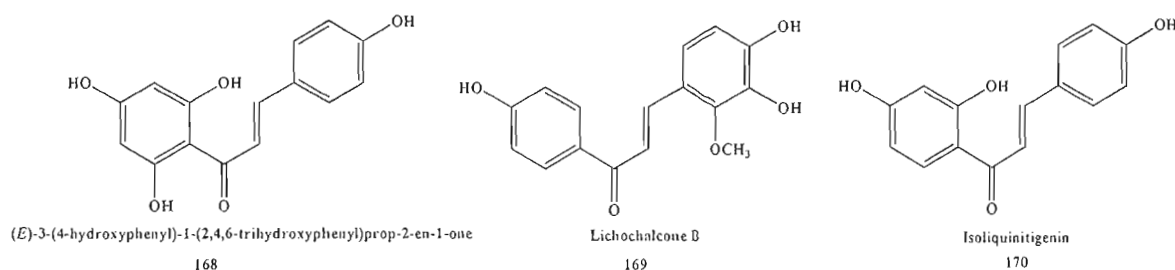


Figure 3.1 : Chalcones d'intérêt

ANNEXE-PARTIE EXPÉRIMENTALE

A.1. Généralités

Les solvants utilisés lors des réactions ont été préalablement distillés sous atmosphère contrôlée d'azote. Les réactions se sont déroulées dans des ballons secs sous atmosphère d'azote (*Liquid Carbonic, grade 4,8*). Tous les réactifs chimiques et solvants employés lors des expériences étaient de grade *ACS reagent* ou *HPLC*. Les réactifs commerciaux ont été généralement achetés chez *Sigma-Aldrich* ou chez *Acros Organics*.

Les solvants utilisés, comme le tétrahydrofurane (THF) a été pris en utilisant un appareil de purification des solvants (*MB-SPS*) tandis que l'acétonitrile (MeCN) a été séché avec du CaH_2 et ensuite distillé sous atmosphère d'azote.

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) utilisant des plaques de gel de silice commerciales sur aluminium (gel de silice *60 F₂₅₄, Merck KGaA*, 0,25 mm d'épaisseur sur support d'aluminium). Les chromatogrammes obtenus ont été visualisés avec deux méthodes. La première est d'exposer la plaque sous une lampe ultraviolette de 254 nm (Modèle *UVG-11, Mineralight*). La deuxième méthode est l'utilisation d'un révélateur chimique adéquat suivi de chauffage avec le séchoir. Pour la plupart des molécules étudiées dans ce projet, le révélateur KMnO_4 alcalin, préparé en mélangeant 1,0 g de permanganate de potassium, 2,0 g carbonate de potassium et 100 mL d'eau, a été utilisé. Certaines molécules difficilement visibles avec le KMnO_4 ont plutôt été visualisées avec un révélateur de CAM, préparé en mélangeant 2,6 g de molybdate d'ammonium, 1,0 g de sulfate cérique, 90 mL d'eau et 10 mL d'acide sulfurique concentré.

Les produits bruts ont été purifiés par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice (granulométrie : 40-63 μm). Les solvants employés pour la chromatographie étaient de qualité *ACS Reagent* ou *HPLC* et n'ont pas été distillés

avant leur utilisation. Ces solvants ont été évaporés à l'aide d'un évaporateur rotatif *Heidolph Laborota 4000 efficient* utilisé sous pression réduite, produite par une pompe.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire, RMN¹H et RMN¹³C, ont été enregistrés avec un appareil *Varian*, modèle *Gemini 300BB* (ceux du proton ont été enregistrés à une fréquence de 300 MHz et ceux du carbone-13, à 75 MHz). Les déplacements chimiques des protons se réfèrent au signal résiduel (dû à la deutération incomplète) du solvant comme standard interne : le CHCl₃ résiduel à 7,27 ppm dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) et à 2,49 ppm dans le diméthylsulfoxyde deutéré. Les déplacements chimiques des carbones se réfèrent au signal du solvant comme standard interne : le chloroforme deutéré (CDCl₃) à 77,0 ppm et du diméthylsulfoxyde deutéré à 39,52 ppm. Des analyses spéciales ont été réalisées, lorsque nécessaires, basées sur la spectroscopie de corrélation des protons (COSY) et sur l'effet nucléaire *Overhauser* (nOe).

Les codes suivants ont été utilisés pour les données spectrales: en RMN¹H : s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, sex = sextuplet, m = multiplet, dd = doublet de doublets, dq = doublet de quadruplet, dqd = doublet de quadruplets de doublets, dt = doublet de triplets, dtd = doublet de triplets de doublet, *J* = constante de couplage, δ = déplacement chimique (en ppm); en RMN¹³C : CH = groupement méthyne, CH₂ = groupement méthylène, CH₃ = groupement méthyle, C = carbone quaternaire; en IRTF : (fo) = bande de forte intensité, (m) = bande de moyenne intensité et (f) = bande de faible intensité, (l) = bande large, (tl) = bande très large.

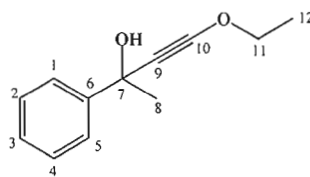
Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil ESI-TOF (*Agilent*) en mode d'ionisation positif avec l'acide formique comme agent de protonation.

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (IRTF) ont été enregistrés sur un appareil *Nicolet 6700 FTIR /SMART iTR* (Technique ATR/Cristal diamant).

Les points de fusion des solides obtenus ont été enregistrés avec un appareil *Electrothermal (Barnstead International, model 12010)*.

A.2. Modes opératoires et caractérisations

4-Éthoxy-2-phénylbut-3-yn-2-ol (**113**)



113

À 0°C, sous azote, une solution d'éthoxyacétylène 40% dans l'hexane (240 μ L, 1 mmol) a été dissoute dans du THF anhydre (2,5 mL), le bromure de méthylmagnésium (0,4 mL, 1 mmol) en solution dans le THF (0,4 mL) a été ajouté. Après 15 min d'agitation, le ballon a été retiré de la glace, permettant au milieu réactionnel de réchauffer à t.p. pendant 35 min. La solution a été refroidie encore une fois à 0°C, l'acétophénone (60 μ L, 0,5 mmol) en solution dans 1 mL de THF a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 1 h. Après quoi, une solution de chlorure d'ammonium NH_4Cl saturée (1 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait 3 fois avec AcOEt . Les phases organiques combinées ont été séchées avec du MgSO_4 et évaporées sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (80 : 20) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **113** (72,5 mg, 76 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Masse moléculaire : 190,24 g/mole

R_f = 0,42 (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

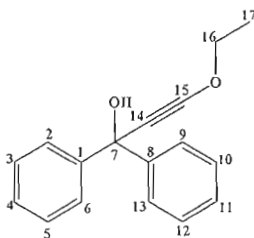
IRTF (cm^{-1}): 3320 (l, OH); 2261 (m, $\text{C}\equiv\text{C}$); 1496 (f, $\text{C}=\text{C}$); 1202 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,69–7,65 (m, 2H, H_{aro}); 7,39–7,28 (m, 3H, H_{aro}); 4,15 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{11}); 2,25 (sl, 1H, OH); 1,75 (s, 3H, H_8); 1,4 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 146,8 (C_{aro} , C_6); 128,1 (CH_{aro} , $\text{C}_{4,2}$); 127,3 (CH_{aro} , C_3); 124,9 (CH_{aro} , $\text{C}_{1,5}$); 93,9 (C, C_{10}); 74,7 (C, C_9); 70,0 (C_q , C_7); 42,4 (CH_2 , C_{11}); 34,1 (CH_3 , C_8); 14,4 (CH_3 , C_{12}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 191,1067; trouvée: 191,1065 (déviaton: 0,9 ppm).

3-Éthoxy-1,1-diphénylprop-2-yn-1-ol (115)



115

À -78°C , sous azote, une solution d'éthoxyacétylène 40% dans l'hexane (0,24 mL, 1 mmol) a été dissoute dans du THF anhydre (3 mL), le *n*-BuLi (0,4 mL, 1 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Après 5 min d'agitation, la solution a été chauffée à 0°C ($-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$: 1 h) pendant 30 min, le ballon a été remis à -78°C et la benzophénone (91,1 mg, 0,5 mmol) a été ajoutée, la solution a été chauffée à t.p. ($-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.p.}$: 1 h). Le mélange a été agité pendant 1,5 h. Après quoi, une solution de chlorure d'ammonium NH_4Cl saturée (1 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO_4 et

éaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (75 : 25) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **115** (117 mg, 92 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{17}H_{16}O_2$

Masse moléculaire : 252,33 g/mole

$R_f = 0,24$ (Silice, Hex: AcOEt (90 : 10))

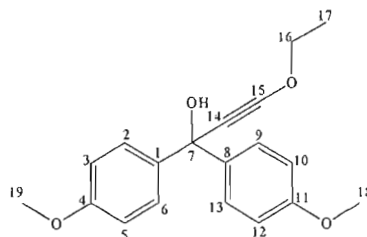
IRTF (cm^{-1}): 3538 (f, OH); 2261 (m, $C\equiv C$); 1580 (f, $C=C$); 1268 (m, C-O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,7–7,6 (m, 4H, H_{aro}); 7,4–7,2 (m, 6H, H_{aro}); 4,2 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{16}); 2,7 (sl, 1H, OH); 1,4 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146,1 (C_{aro} , $C_{1,8}$); 128,0; 127,3; 125,9 (CH_{aro} , $C_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13}$); 96,0; 74,8; 74,4 (C, $C_{7,14,15}$); 42,1 (CH_2 , C_{16}); 14,4 (CH_3 , C_{17}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{17}H_{17}O_2^+$ ($M+H$) $^+$: 253,1223; trouvée: 253,1228 (déviatiion: 1,85 ppm).

3-Éthoxy-1,1-bis(4-méthoxyphényl)prop-2-yn-1-ol (116)



116

À -78°C , sous azote, une solution d'éthoxyacétylène 40% dans l'hexane (0,48 mL, 2 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (5 mL), le *n*-BuLi (0,8 mL, 2 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Après 5 min d'agitation, la solution a été chauffée à 0°C ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$: 1 h) pendant 30 min, le ballon a été remis à -78°C et le 4,4'-diméthoxybenzophénone (242,27 mg, 1 mmol) a été ajouté, la température a été montée à t.p. ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.p.}$: 1 h). Le mélange a été agité pendant 1 h. Après quoi, une solution de chlorure d'ammonium NH_4Cl saturée (2 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait 3 fois avec AcOEt. Les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO_4 et évaporée sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (75 : 25) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **116** (299,1 mg, 96 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Masse moléculaire : 312,36 g/mole

$R_f = 0,53$ (Silice, Hex: AcOEt (70: 30))

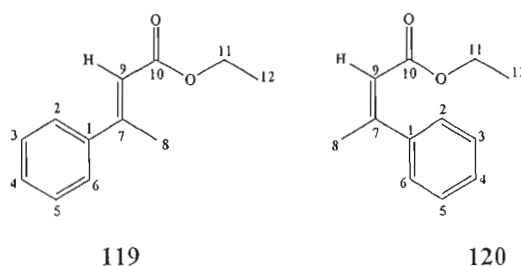
IRTF (cm^{-1}): 3460 (l, OH); 2250 (m, $\text{C}\equiv\text{C}$); 1502 (m, $\text{C}=\text{C}$); 1243 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,5 (d.d, 4H, $J = 6,9$; 1,8 Hz, H_{aro}); δ 6,85 (d.d, 4H, $J = 6,9$; 1,8 Hz, H_{aro}); 4,2 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{16}); 3,8 (s, 6H, $\text{H}_{18,19}$); 2,6 (sl, 1H, OH); 1,4 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 158,6 (C_{aro} , $\text{C}_{4,11}$); 138,5 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 127,2; 113,3 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,5,6,9,10,12,13}$); 95,7; 74,7; 73,7 (C, $\text{C}_{7,14,15}$); 55,1 (CH_2 , C_{16}); 42,4 (CH_3 , $\text{C}_{18,19}$); 14,4 (CH_3 , C_{17}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{19}H_{21}O_4^+$ ($M+H$)⁺: 313,1428; trouvée: 313,1434 (déviations: 1,93 ppm).

(E)-3-phénylbut-2-énoate d'éthyle(119) et (Z)-3-phénylbut-2-énoate d'éthyle(120)



À t.p., l'alcool propargylique **113** (104 mg, 0,54 mmol) a été dissous dans du EtOH 95% (3 mL) suivi par l'ajout de HCl (0,54 mL, 0,82 mmol). Après 2 h, une solution saturée de bicarbonate de sodium $NaHCO_3$ (1 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait 3 fois avec AcOEt. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (75 : 25) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **119** (26,5 mg, 25 %) et le composé **120** (31,9 mg, 30 %) ont été obtenus sous la forme d'une huile transparente avec un ratio(*E* : *Z*)= (1 : 1,2), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{12}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 190,24 g/mole

R_f = 0,6 (isomère *Z*) et 0,76 (isomère *E*) (Silice, Hex: AcOEt (85 : 15))

Caractérisation du (*E*)- 3-phénylbut-2-énoate d'éthyle (119)

IRTF (cm^{-1}): 1710 (fo, C=O); 1630 (m, C=C); 1271 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52–7,46 (m, 3H, H_{aro}); 7,40–7,35 (m, 2H, H_{aro}); 6,15 (q, 1H, $J = 1,2$ Hz, H_9); 4,23 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{11}); 2,57 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz, H_8); 1,33 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,8 (C, C_{10}); 155,4 (C, C_7); 142,2 (C_{aro} , C_1); 128,9; 128,4; 126,3 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6}$); 117,2 (CH, C_9); 59,8 (CH_2 , C_{11}); 17,9 (CH_3 , C_8); 14,3 (CH_3 , C_{12}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 191,1067; trouvée: 191,1061 (déviaton: 2,78 ppm).

Caractérisation du (*Z*)- 3-phénylbut-2-énoate d'éthyle (120)

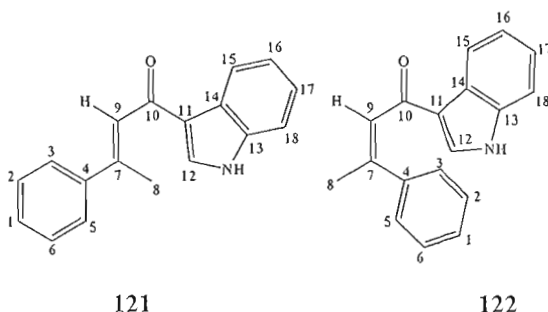
IRTF (cm^{-1}): 1725 (fo, C=O); 1690 (m, C=C) ; 1228 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,4–7,3 (m, 3H, H_{aro}); 7,25–7,18 (m, 2H, H_{aro}); 5,92 (q, 1H, $J = 1,5$ Hz, H_9); 4,02 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz, H_{11}); 2,2 (d, 3H, $J = 0,9$ Hz, H_8); 1,1 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{12}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 165,9 (C, C_{10}); 155,3 (C, C_7); 140,8 (C_{aro} , C_1); 127,8; 127,7; 126,8 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6}$); 117,7 (CH, C_9); 59,7 (CH_2 , C_{11}); 27,1 (CH_3 , C_8); 13,9 (CH_3 , C_{12}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{12}H_{15}O_2^+$ ($M+H$)⁺: 191,1067; trouvée: 191,1062 (déviations: 2,21 ppm).

(E)-1-(1H-indol-3-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (121) et (Z)-1-(1H-indol-3-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (122)



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **113** (26.63 mg, 0,140 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (0,7 mL) suivi par l'ajout d'indole (49,19 mg, 0,419 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1,13 mg, 0,007 mmol) a été ajouté. Après 24 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (60 : 40) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **121** (14,3 mg, 39 %) et le composé **122** (11,9 mg, 33%) ont été obtenus respectivement sous la forme d'une poudre blanche et une poudre brune avec un ratio(*E* : *Z*)= (1,2 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{18}H_{15}NO$

Masse moléculaire : 261,12 g/mole

R_f = 0,1 (isomère *Z*) et 0,2 (isomère *E*) (Silice, Hex: AcOEt (85 : 15))

Pf = 150-151°C (isomère *Z*) et 155-156°C (isomère *E*)

Caractérisation du (*E*)-1-(1H-indol-3-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (121)

IRTF (cm^{-1}): 3212 (l, N-H); 1630 (fo, C=O); 1572(fo, C=C).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,9 (sl, 1H, N-H); 8,5 (m, 1H, H_{aro} (indole)); 7,86 (dd, 1H, $J = 3; 1,5\text{Hz}$, H_{aro} (indole)); 7,5 (m, 1H, H_{aro} (indole)); 7,4–7,2 (m, 7H, H_{aro}); 7,01 (m, 1H, H_9); 2,6 (s, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 187,7 (C, C_{10}); 151,7 (C, C_7); 143,1 (C_{aro} , C_4); 136,4 (CH_{aro} , C_{12}); 130,9 (C_{aro} , C_{13}); 128,6; 128,5; 126,4 (CH_{aro} , $\text{C}_{1,2,3,5,6}$); 125,8 (C_{aro} , C_{11}); 123,8; 123,7; 122,6 (CH_{aro} , $\text{C}_{15,16,17}$); 122,5 (C_{aro} , C_{14}); 120,2 (CH, C_9); 111,4 (CH_{aro} , C_{18}); 18,6 (CH_3 , C_8).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 262,1226; trouvée: 262,1229 (déviaton: 0,89 ppm).

Caractérisation du (*Z*)-1-(1H-indol-3-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (122)

IRTF (cm^{-1}): 3200 (l, N-H); 1620 (fo, C=O); 1593(fo, C=C).

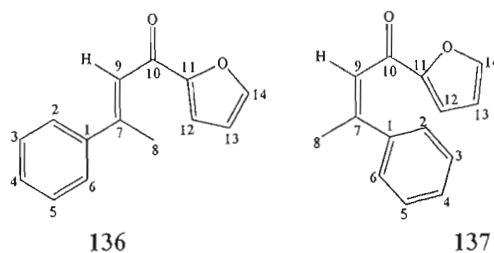
RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 11,9 (sl, 1H, N-H); 8,2 (s, 1H, H_{aro} (indole)); 8,1 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$, H_{aro} (indole)); 7,4 (d, 1H, $J = 8,1\text{ Hz}$, H_{aro} (indole)); 7,3–7,05 (m, 7H, H_{aro}); 6,85 (m, 1H, H_9); 2,2 (s, 3H, H_8).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ 186,3 (C, C_{10}); 147,5 (C, C_7); 141,3 (C_{aro} , C_4); 136,6 (CH_{aro} , C_{12}); 134,2 (C_{aro} , C_{13}); 127,7; 127,3; 127,1 (CH_{aro} , $\text{C}_{1,2,3,5,6}$); 125,5 (C_{aro} ,

C_{11}) ; 125,3; 122,7; 121,5 (CH_{aro} , $C_{15,16,17}$); 121,4 (C_{aro} , C_{14}); 117,4 (CH , C_9); 112,0 (CH_{aro} , C_{18}); 26,2 (CH_3 , C_8).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{18}H_{16}NO^+$ ($M+H$)⁺: 262,1226; trouvée: 262,123 (déviaton: 1,24 ppm).

(E)-1-(Furan-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (136) et (Z)-1-(Furan-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (137)



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **113** (62 mg, 0,32 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (2 mL) suivi par l'ajout de furane distillé (70 μ L, 0,98 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (2,63 mg, 0,016 mmol) a été ajouté. Après 45 min, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (75 : 25) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **136** (25,7 mg, 38%) et le composé **137** (12,8 mg, 19%) ont été obtenus respectivement sous la forme d'une huile brune et une huile jaune avec un ratio(*E* : *Z*)= (2 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{14}H_{12}O_2$

Masse moléculaire : 212,24 g/mole

R_f = 0,46 (isomère *Z*) et 0,56 (isomère *E*) (Silice, Hex: AcOEt (85 : 15))

Caractérisation du (*E*)-1-(furan-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (136)

IRTF (cm⁻¹): 1603 (fo, C=O); 1600 (fo, C=C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (d.d, 1H, *J* = 1,8; 0,9 Hz, **H_{aro}**(furanne)); 7,62–7,57 (m, 2H, **H_{aro}**(benzène)); 7,48–7,41 (m, 3H, **H_{aro}**(benzène)); 7,26 (d.d, 1H, *J* = 3,3; 0,6 Hz, **H_{aro}**(furanne)); 7,15 (q, 1H, *J* = 1,2 Hz, **H₉**); 6,58 (d.d, 1H, *J* = 3,6; 1,8 Hz, **H_{aro}**(furanne)); 2,71 (d, 3H, *J* = 1,2 Hz, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179,3 (C, **C₁₀**); 156,5 (C, **C₇**); 154,6 (C_{aro}, **C₁₁**); 145,8 (CH_{aro}, **C₁₄**); 142,7 (C_{aro}, **C₁**); 129,2; 128,5; 126,5; 120,3(CH_{aro}, **C_{2,3,4,5,6,12}**); 116,4 (CH, **C₉**); 112,2 (CH_{aro}, **C₁₃**); 18,8 (CH₃, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₁₄H₁₃O₂⁺ (M+H)⁺: 213,091; trouvée: 213,0912 (déviation: 1,14 ppm).

Caractérisation du (*Z*)-1-(furan-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (137)

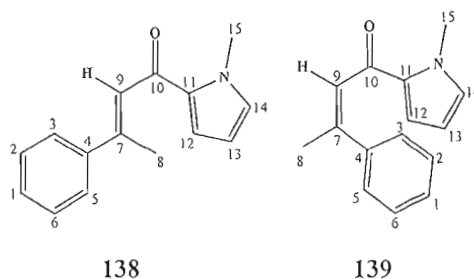
IRTF (cm⁻¹): 1658 (fo, C=O); 1597 (fo, C=C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (m, 1H, **H_{aro}**(furanne)); 7,36–7,23 (m, 5H, **H_{aro}**(benzène)); 7,07 (d.d, 1H, *J* = 3; 0,6 Hz, **H_{aro}**(furanne)); 6,75 (s, 1H, **H₉**); 6,46 (m, 1H, **H_{aro}**(furanne)); 2,3 (s, 3H, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 179,2 (C, **C₁₀**); 154,7 (C, **C₇**); 153,7 (C_{aro}, **C₁₁**); 145,9 (CH_{aro}, **C₁₄**); 140,7 (C_{aro}, **C₁**); 128,0; 127,9; 127,1; 121,9(CH_{aro}, **C_{2,3,4,5,6,12}**); 117,2 (CH, **C₉**); 112,1 (CH_{aro}, **C₁₃**); 27,3 (CH₃, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{14}H_{13}O_2^+$ ($M+H$)⁺ : 213,091; trouvée: 213,091 (déviations: 0,1 ppm).

(E)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (138) et (Z)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (139)



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **113** (54 mg, 0,28 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1,4 mL) suivi par l'ajout de *N*-méthylpyrrole (80 μ L, 0,85 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (2,25 mg, 0,014 mmol) a été ajouté. Après 20 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **138** (31,6 mg, 50 %) et le composé **139** (10,6 mg, 17 %) ont été obtenus respectivement sous la forme d'un cristal brun et une poudre rose avec un ratio(*E* : *Z*)= (3 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{15}H_{15}NO$

Masse moléculaire : 225,29 g/mole

R_f = 0,46 (isomère *Z*) et 0,61 (isomère *E*) (Silice, Hex: AcOEt (90 : 10))

Pf = 37-38°C (isomère *Z*) et 50-51°C (isomère *E*)

Caractérisation du (*E*)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one(138)

IRTF (cm⁻¹): 1631 (fo,C=O); 1597 (fo, C=C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 2H, **H_{aro}**(benzène)); 7,45–7,35 (m, 3H, **H_{aro}**(benzène)); 7,03 (s, 1H, **H₉**); 7,01–6,99 (m, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 6,83 (s, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 6,15 (m, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 4,04 (s, 3H, **H₁₅**); 2,6 (s, 3H, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 182,3 (C, **C₁₀**); 152,2 (C, **C₇**); 143,2; 132,9 (**C_{aro}**, **C_{4,11}**); 130,9; 128,6; 128,5; 126,4; 123,3 (**CH_{aro}**, **C_{1,2,3,5,6,12,14}**); 118,5 (**CH**, **C₉**); 107,8 (**CH_{aro}**, **C₁₃**); 37,8 (**CH₃**, **C₁₅**); 18,4 (**CH₃**, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₁₅H₁₆NO⁺ (M+H)⁺: 226,1226; trouvée: 226,1223 (déviaton: 1,35 ppm).

Caractérisation du(*Z*)-1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (139)

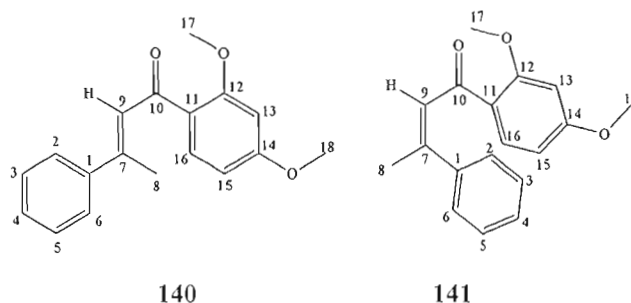
IRTF (cm⁻¹): 1642 (m,C=O); 1600 (m, C=C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36–7,22 (m, 5H, **H_{aro}**(benzène)); 6,96–6,93 (m, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 6,75 (s, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 6,69 (s, 1H, **H₉**); 6,1 (m, 1H, **H_{aro}**(pyrrole)); 3,85 (s, 3H, **H₁₅**); 2,25 (s, 3H, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 182,1 (C, **C₁₀**); 150,4 (C, **C₇**); 141,3; 132,0 (**C_{aro}**, **C_{4,11}**); 130,7; 127,9; 127,5; 127,1; 124,5 (**CH_{aro}**, **C_{1,2,3,5,6,12,14}**); 119,3 (**CH**, **C₉**); 107,7 (**CH_{aro}**, **C₁₃**); 37,4 (**CH₃**, **C₁₅**); 26,8 (**CH₃**, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{15}H_{16}NO^+$ ($M+H$)⁺ : 226,1226; trouvée: 226,1222 (déviations: 1,83 ppm).

(E)-1-(2,4-Diméthoxyphényl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (140) et **(Z)-1-(2,4-Diméthoxyphényl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (141)**



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **113** (95,8 mg, 0,5 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (3 mL) suivi par l'ajout de 1,3-diméthoxybenzène (1,06 mL, 1,51 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (4 mg, 0,02 mmol) a été ajouté. Après 2 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (75 : 25) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **140** (49,8 mg, 35 %) et le composé **141** (4,2 mg, 3 %) ont été obtenus sous la forme d'une huile jaune avec un ratio(*E* : *Z*) = (12 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{18}H_{18}O_3$

Masse moléculaire : 282,13 g/mole

R_f = 0,23 (isomère *Z*) et 0,36 (isomère *E*) (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

Caractérisation du (*E*)-1-(2,4-Diméthoxyphényl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (140)

IRTF (cm⁻¹): 1598 (fo, C=O); 1271 (fo, C-O); 1209(fo, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, **H_{aro}**); 7,56 (d.d, 2H, *J* = 7,8; 1,5 Hz, **H_{aro}**); 7,45–7,33 (m, 3H, **H_{aro}**); 7,15 (q, 1H, *J* = 1,2 Hz, **H₉**); 6,59–6,54 (d.d, 1H, *J* = 8,5; 2,4 Hz, **H_{aro}**); 6,49 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, **H_{aro}**); 3,89 (s, 6H, **H_{17,18}**); 2,58 (d, 3H, *J* = 1,2 Hz, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 191,4 (C, **C₁₀**); 163,9; 160,1 (**C_{aro}**, **C_{12,14}**); 151,3 (C, **C₇**); 143,3 (**C_{aro}**, **C₁**); 132,8; 128,6; 128,4 (**CH_{aro}**, **C_{3,4,5,16}**); 126,9 (**C_{aro}**, **C₁₁**); 126,5 (**CH_{aro}**, **C_{2,6}**); 123,6 (CH, **C₉**); 105,1; 98,6 (**CH_{aro}**, **C_{13,15}**); 55,7; 55,5 (**CH₃**, **C_{17,18}**); 18,6 (**CH₃**, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour C₁₈H₁₉O₃⁺ (M+H)⁺: 283,1329; trouvée: 283,1322 (déviaton: 2,21 ppm).

Caractérisation du (*Z*)-1-(2,4-Diméthoxyphényl)-3-phénylbut-2-èn-1-one (141)

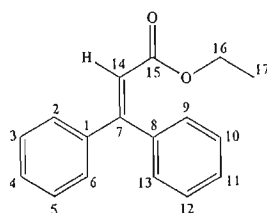
IRTF (cm⁻¹): 1597 (fo, C=O); 1256 (fo, C-O); 1209(fo, C-O).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, **H_{aro}**); 7,25–7,15 (m, 5H, **H_{aro}**); 6,65 (q, 1H, *J* = 1,2 Hz, **H₉**); 6,44–6,38 (d.d, 1H, *J* = 8,5; 2,4 Hz, **H_{aro}**); 6,32 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, **H_{aro}**); 3,85 (s, 6H, **H_{17,18}**); 2,25 (d, 3H, *J* = 1,2 Hz, **H₈**).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 191,9 (C, **C₁₀**); 163,8; 160,1 (**C_{aro}**, **C_{12,14}**); 150,0 (C, **C₇**); 141,2 (**C_{aro}**, **C₁**); 132,9; 128,2; 127,8 (**CH_{aro}**, **C_{3,4,5,16}**); 127,4 (**C_{aro}**, **C₁₁**); 127,3 (**CH_{aro}**, **C_{2,6}**); 122,6 (CH, **C₉**); 104,7; 98,3 (**CH_{aro}**, **C_{13,15}**); 55,6; 55,4 (**CH₃**, **C_{17,18}**); 26,6 (**CH₃**, **C₈**).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{18}H_{19}O_3^+$ (M+H) $^+$: 283,1329; trouvée: 283,1328 (déviaton: 0,2 ppm).

3,3-diphénylacrylate d'éthyle (147)



147

À t.p., l'alcool propargylique **115** (36,7 mg, 0,14 mmol) a été dissous dans de l'éthanol 95 % (0,7 mL) suivi par l'ajout de HCl 1M(0,14 mL, 0,14 mmol). Après 20 min, une solution saturée de bicarbonate de sodium $NaHCO_3$ (1 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec AcOEt. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (80 : 20) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **147** (33,7 mg, 96 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{17}H_{16}O_2$

Masse moléculaire : 252,31 g/mole

R_f = 0,54 (Silice, Hex: AcOEt (90 : 10))

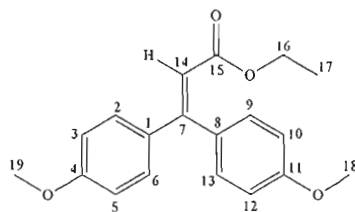
IRTF (cm^{-1}): 1721 (fo, C=O); 1692 (m, C=C) ; 1262 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46–7,3 (m, 8H, H_{aro}); 7,26–7,20 (m, 2H, H_{aro}); 6,38 (s, 1H, H_{14}); 4,05 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H_{16}); 1,1 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 166,1 (C, C_{15}); 156,4 (C, C_7); 140,8; 139,0 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 129,3; 129,1; 128,3; 128,2; 128,1; 127,8 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13}$); 117,5 (CH , C_{14}); 60,0 (CH_2 , C_{16}); 13,9 (CH_3 , C_{17}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 253,1223; trouvée: 253,1217 (déviaton: 2,48 ppm).

Éthyl 3,3-bis(4-méthoxyphényl)acrylate (**148**)



148

À t.p., l'alcool propargylique **116** (21,18 mg, 0,07 mmol) a été dissous dans du EtOH 95% (1 mL) suivi par l'ajout de HCl (70 μL , 0,07 mmol). Après 15 min, une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO_3 (0,5 mL) a été ajoutée et le mélange a été extrait avec AcOEt. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (80 : 20) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **148** (21,18 mg, 99 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{19}H_{20}O_4$

Masse moléculaire : 312,36 g/mole

$R_f = 0,65$ (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

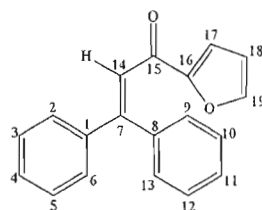
IRTF (cm^{-1}): 1711 (f, C=O); 1597 (m, C=C) ; 1244 (fo, C-O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro}); 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro}); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro}); 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro}) ; 6,2 (s, 1H, H_{14}); 4,1 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{16}); 3,85 (s, 3H, H_{18}); 3,82(s, 3H, H_{19}); 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H_{17}).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166,3 (C, C_{15}) ; 160,7; 159,6 (C_{aro} , $C_{4,11}$); 156,3 (C, C_7) ; 133,8; 131,2 (C_{aro} , $C_{1,8}$); 130,8; 129,9 (CH_{aro} , $C_{2,6,9,13}$); 114,9(CH , C_{14}) ; 113,6; 113,2 (CH_{aro} , $C_{3,5,10,12}$); 59,8 (CH_2 , C_{16}) ; 55,3 (CH_3 , $C_{18,19}$) ; 14,1 (CH_3 , C_{17}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{19}H_{21}O_4^+$ ($M+H$) $^+$: 313,1434; trouvée: 313,1429 (déviaton: 1,66 ppm).

1-(Furan-2-yl)-3,3-diphénylprop-2-èn-1-one (149)



149

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **115** (31,5 mg, 0,12 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1 mL) suivi par l'ajout de furane distillé (26 μ L, 0,37 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1 mg, 0,006mmol) a été ajouté. Après 1 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (80 : 20) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **149** (19,8 mg, 58 %) a été obtenu sous la forme d'une poudre jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{19}H_{14}O_2$

Masse moléculaire : 274,31 g/mole

R_f = 0,53 (Silice, Hex: AcOEt (85 : 15))

Pf = 105-106°C

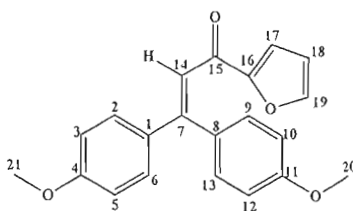
IRTF (cm^{-1}): 1643 (m, C=O); 1590 (m, C=C).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (m, 1H, H_{aro} (furanne)); 7,43–7,33 (m, 8H, H_{aro} (benzène)); 7,29–7,23 (m, 2H, H_{aro} (benzène)); 7,19 (s, 1H, H_{14}); 7,15 (d.d, 1H, J = 3,4; 0,7 Hz, H_{aro} (furanne)); 6,5 (m, 1H, H_{aro} (furanne)).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178,8 (C, C_{15}); 156,3 (C, C_7); 154,1 (C_{aro} , C_{16}); 146,0 (CH_{aro} , C_{19}); 141,4; 138,9 (C_{aro} , $C_{1,8}$); 129,5; 129,5; 128,6; 128,4; 128,3; 127,9 (CH_{aro} , $C_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13}$); 121,3 (CH_{aro} , C_{17}); 117,2 (CH, C_{14}); 112,3 (CH_{aro} , C_{18}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{19}H_{15}O_2^+$ ($M+H$) $^+$: 275,1067; trouvée: 275,1067 (déviaton: 0,32 ppm).

1-(Furan-2-yl)-3,3-bis(4-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-one (150)



150

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **116** (66 mg, 0,21 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1 mL) suivi par l'ajout de furane distillé (44 μ L, 0,63 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1,7 mg, 0,01 mmol) a été ajouté. Après 30 min, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (70 : 30) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **150** (18 mg, 25 %) a été obtenu sous la forme d'une huile brune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{21}H_{18}O_4$

Masse moléculaire : 334,37 g/mole

R_f = 0,44 (Silice, Hex: AcOEt (80 :20))

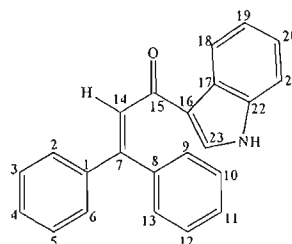
IRTF (cm^{-1}): 1603 (m, C=O); 1580 (m, C=C); 1246 (fo, C-O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (m, 1H, H_{aro} (furanne)); 7,26 (d.d, 2H, J = 6,9; 2,1 Hz, H_{aro} (benzène)); 7,1 (d.d, 2H, J = 6,9; 2,1 Hz, H_{aro} (benzène)); 7,05 (d, 1H, J = 3,3 Hz, H_{aro} (furanne)); 6,99 (s, 1H, H_{14}); 6,83–6,77 (m, 4H, H_{aro} (benzène)); 6,42 (m, 1H, H_{aro} (furanne)); 3,77 (s, 3H, H_{20}); 3,76 (s, 3H, H_{21}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 178,9 (C, C_{15}); 161,1; 159,9 (C_{aro} , $\text{C}_{4,11}$); 156,4 (C, C_7); 154,3 (C_{aro} , C_{16}); 146,0 (CH_{aro} , C_{19}); 134,3; 131,5 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 130,6; 128,7; 118,6 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,6,9,13,17}$); 116,7 (CH, C_{14}); 113,7; 113,3 (CH_{aro} , $\text{C}_{3,5,10,12}$); 112,2 (CH_{aro} , C_{18}); 55,4 (CH_3 , C_{20}); 55,2 (CH_3 , C_{21}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 335,1278; trouvée: 335,1274 (déviations: 1,28 ppm).

1-(1H-indol-3-yl)-3,3-diphénylprop-2-èn-1-one (151)



151

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **115** (28,3 mg, 0,11 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1 mL) suivi par l'ajout de l'indole (39,3 mg, 0,33 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (0,9mg, 0,005mmol) a été ajouté. Après 22 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (60 : 40) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **151** (29,2 mg, 81 %) a été obtenu sous la forme d'une poudre rouille, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$

Masse moléculaire : 323,39 g/mole

$R_f = 0,16$ (Silice, Hex: AcOEt (90 : 10))

Pf = 195-196°C

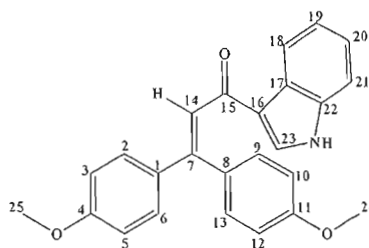
IRTF (cm^{-1}): 3150 (l, N-H); 1625 (fo, C=O); 1566 (m, C=C).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,7 (sl, 1H, N-H); 8,4 (m, 1H, H_{aro} (indole)); 7,8 (d, 1H, $J = 3$ Hz, H_{aro}); 7,41–7,34 (m, 6H, H_{aro}); 7,29–7,23 (m, 7H, H_{aro}); 7,07 (s, 1H, H_{14}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 187,5 (C, C_{15}); 151,7 (C, C_7); 142,1; 139,4 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 136,2 (CH_{aro} , C_{23}); 131,9 (C_{aro} , C_{22}); 129,7; 128,9; 128,5; 128,36; 128,1; 128,0 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13}$); 125,7 (C_{aro} , C_{16}); 125,6; 123,7; 122,6 (CH_{aro} , $\text{C}_{18,19,20}$); 122,5 (C_{aro} , C_{17}); 119,0 (CH, C_{14}); 111,0 (CH_{aro} , C_{21}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324,1383; trouvée: 324,1384 (déviaton: 0,2 ppm).

1-(1H-indol-3-yl)-3,3-bis(4-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-one (152)



152

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **116** (45,1 mg, 0,14 mmol) a été dissoute dans du MeCN distillé (1 mL) suivi par l'ajout de l'indole (33,7 mg, 0,28 mmol).

Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1,2 mg, 0,007 mmol) a été ajouté. Après 24 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (80 : 20) gradient à (50 : 50) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **152** (46 mg, 83 %) a été obtenu sous la forme d'une poudre orangé, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{25}H_{21}NO_3$

Masse moléculaire : 383,44 g/mole

$R_f = 0,17$ (Silice, Hex: AcOEt (65 : 35))

Pf = 192-193°C

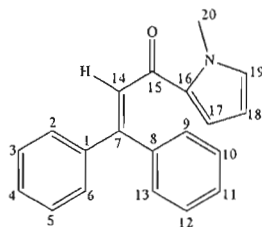
IRTF (cm^{-1}): 1603 (m, C=O); 1547 (fo, C=C); 1246 (fo, C-O).

RMN 1H (300 MHz, DMSO): δ 11,9 (sl, 1H, N-H); 8,36 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, H_{aro} (indole)); 8,12 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{aro} (indole)); 7,43 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_{aro} (indole)); 7,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 7,21–7,05 (m, 5H, H_{14} et H_{aro}); 6,95 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 3,78 (s, 3H, H_{24}); 3,75 (s, 3H, H_{25}).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ 185,9 (C, C_{15}); 159,9; 158,7 (C_{aro} , $C_{4,11}$); 149,7 (C, C_7); 136,6; 134,2 (C_{aro} , $C_{1,8}$); 134,1(CH_{aro} , C_{23}); 131,9 (C_{aro} , C_{22}); 130,8; 129,7 (CH_{aro} , $C_{2,6,9,13}$); 125,6 (C_{aro} , C_{16}); 123,1; 122,7(CH_{aro} , $C_{18,19,20}$); 121,4 (C_{aro} , C_{17}); 118,0 (CH, C_{14}); 113,7; 113,2; 112,0 (CH_{aro} , $C_{3,5,10,12,21}$); 55,2 (CH_3 , C_{24}); 55,0 (CH_3 , C_{25}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{25}H_{22}NO_3^+$ (M+H) $^+$: 384,1594; trouvée: 384,1595 (déviaton: 0,18 ppm).

1-(1-Méthyl-1H-pyrrol-2-yl)-3,3-diphénylprop-2-èn-1-one (153)



153

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **115** (30 mg, 0,12 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (0,6 mL) suivi par l'ajout de *N*-méthylpyrrole (0,03 mL, 0,36 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1 mg, 0,006 mmol) a été ajouté. Après 23 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (95 : 5) gradient à (70 : 30) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **153** (28,9 mg, 84 %) a été obtenu sous la forme d'une huile jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : C₂₀H₁₇NO

Masse moléculaire : 287,36 g/mole

R_f = 0,41 (Silice, Hex: AcOEt (90 : 10))

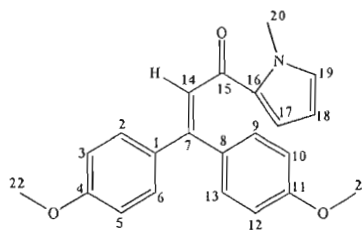
IRTF (cm⁻¹): 1639 (m, C=O); 1638 (m, C=C).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42–7,33 (m, 8H, H_{aro}(benzène)); 7,27–7,22 (m, 2H, H_{aro}(benzène)); 7,12 (s, 1H, H₁₄); 7,0 (d.d, 1H, *J* = 4,2; 2,7 Hz, H_{aro}(pyrrole)); 6,8 (t, 1H, *J* = 1,8 Hz, H_{aro}(pyrrole)); 6,12 (d.d, 1H, *J* = 4,2; 2,7 Hz, H_{aro}(pyrrole)); 3,9 (s, 3H, H₂₀).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 181,6 (C, C_{15}); 152,8 (C, C_7); 142,0; 139,5; 132,4 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8,16}$); 130,9; 129,5; 128,9; 128,4; 128,3, 127,95; 127,92 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,19}$); 124,7 (CH_{aro} , C_{17}); 119,4 (CH, C_{14}) ; 107,9 (CH_{aro} , C_{18}) ; 37,5 (CH_3 , C_{20}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 288,1383; trouvée: 288,1382 (déviaton: 0,45 ppm).

3,3-bis(4-méthoxyphényl)-1-(1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl)prop-2-èn-1-one (154)



154

À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **116** (87 mg, 0,28 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (2 mL) suivi par l'ajout de *N*-méthylpyrrole (50 μL , 0,56 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1,2 mg, 0,007 mmol) a été ajouté. Après 24 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (70 : 30) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **154** (87,7 mg, 90 %) a été obtenu sous la forme d'une poudre jaune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Masse moléculaire : 347,41 g/mole

$R_f = 0,25$ (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

Pf = 129-130°C

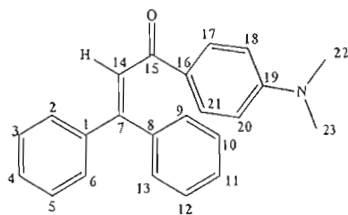
IRTF (cm^{-1}): 1631 (fo, C=O); 1604 (fo, C=C) ; 1249 (fo, C-O); 1232 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (d.d, 2H, $J = 6,6; 2,1$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 7,18 (d.d, 2H, $J = 6,6; 2,1$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 7,01 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{pyrrole})$); 7,0 (s, 1H, H_{14}); 6,87 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 6,78 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{pyrrole})$); 6,1 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{pyrrole})$); 3,9 (s, 3H, H_{20}); 3,84 (s, 3H, H_{21}); 3,83 (s, 3H, H_{22}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 181,7 (C, C_{15}) ; 160,3; 159,3 (C_{aro} , $\text{C}_{4,11}$); 152,8 (C, C_7); 135,0; 132,6; 131,8 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8,16}$); 131,2; 130,7; 130,1; 122,3 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,6,9,13,17,19}$); 118,8 (CH, C_{14}) ; 113,6; 113,3 (CH_{aro} , $\text{C}_{3,5,10,12}$); 107,8 (CH_{aro} , C_{18}) ; 55,3 (CH_3 , C_{21}); 55,1 (CH_3 , C_{22}); 37,5 (CH_3 , C_{20}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348,1594; trouvée: 348,159 (déviaton: 1,17 ppm).

1-(4-(Diméthylamino)phényl)-3,3-diphénylprop-2-èn-1-one (155)



155

Sous azote, de l'alcool propargylique **115** (98,1 mg, 0,39 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (2 mL) suivi par l'ajout de *N,N*-diméthylaniline distillé (0,15 mL, 1,16 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (3 mg, 0,02 mmol) a été ajouté. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 27 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (65 : 35) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **155** (31,2 mg, 25 %) a été obtenu sous la forme d'une poudre orangé, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{23}H_{21}NO$

Masse moléculaire : 327,42 g/mole

R_f = 0,41 (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

Pf = 151-152°C

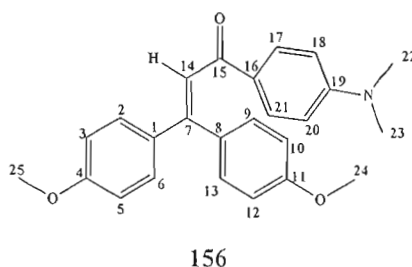
IRTF (cm^{-1}): 1586 (fo, C=O); 1575 (m, C=C).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,9 (d.d, 2H, J = 7,2; 2 Hz, H_{aro} (aniline)); 7,40–7,35 (m, 5H, H_{aro} (benzène)); 7,30–7,19 (m, 5H, H_{aro} (benzène)); 7,11 (s, 1H, H_{14}); 6,6 (d.d, 2H, J = 7,2; 2 Hz, H_{aro} (aniline)); 3,05 (s, 6H, $H_{22,23}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 190,7 (C, C_{15}); 153,2 (C_{aro} , C_{19}); 151,9 (C_{aro} , C_7); 141,9; 139,4(C_{aro} , $C_{1,8}$); 131,1; 129,6; 128,7; 128,4; 128,3; 127,95(CH_{aro} , $C_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,17,21}$); 127,92 (C_{aro} , C_{16}); 125,1 (CH, C_{14}); 110,6 (CH_{aro} , $C_{18,20}$); 40,0 (CH_3 , $C_{22,23}$).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{23}H_{22}NO^+$ ($M+H$)⁺: 328,1696; trouvée: 328,1693 (déviaton: 0,84 ppm).

1-(4-(Diméthylamino)phényl)-3,3-bis(4-méthoxyphényl)prop-2-èn-1-one (156)



Sous azote, de l'alcool propargylique **116** (78 mg, 0,25 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1 mL) suivi par l'ajout de *N,N*-diméthylaniline distillé (60 μ L, 0,49 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (4 mg, 0,025mmol) a été ajouté.

Le mélange a été chauffé à reflux pendant 18 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (60 : 40) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **156** (32,1 mg, 34 %) a été obtenu sous la forme d'une huile brune, dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{25}H_{25}NO_3$

Masse moléculaire : 387,47 g/mole

R_f = 0,2 (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

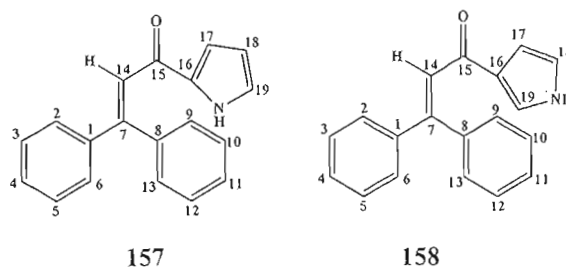
IRTF (cm^{-1}): 1590 (fo, C=O); 1502 (m, C=C); 1274 (fo, C=O); 1244 (fo, C=O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H, $J = 9$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{aniline})$); 7,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 6,99 (s, 1H, H_{14}); 6,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 6,81 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{benzène})$); 6,62 (d, 2H, $J = 9$ Hz, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{aniline})$); 3,8 (s, 3H, H_{24}); 3,8 (s, 3H, H_{25}); 3,05 (s, 6H, $\text{H}_{22,23}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 190,7 (C, C_{15}); 160,3; 159,4 (C_{aro} , $\text{C}_{4,11}$); 153,2 (C_{aro} , C_{19}); 152,1 (C, C_7); 134,9; 131,9 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 131,2; 131,0; 130,0 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,6,9,13,17,21}$); 126,6 (C_{aro} , C_{16}); 122,6 (CH, C_{14}); 113,6; 113,3; 110,6 (CH_{aro} , $\text{C}_{3,5,10,12,18,20}$); 55,3 (CH_3 , C_{24}); 55,1 (CH_3 , C_{25}); 40,0 (CH_3 , $\text{C}_{22,23}$).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 388,1907; trouvée: 388,1904 (déviaton: 0,85 ppm).

3,3-Diphényl-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-èn-1-one (157) et 3,3-Diphényl-1-(1H-pyrrol-3-yl)prop-2-èn-1-one (158)



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **115** (79,1 mg, 0,31 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (2 mL) suivi par l'ajout de pyrrole (60 μL , 0,94 mmol). Après

quoi, le trichlorure de fer(III) (2,5 mg, 0,015 mmol) a été ajouté. Après 23 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (70 : 30) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **157** (60,5 mg, 71 %) et le composé **158** (12,1 mg, 14 %) ont été obtenus respectivement sous la forme d'une poudre grise et une poudre vert-foncé avec un ratio (**157** : **158**) = (5 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{19}H_{15}NO$

Masse moléculaire : 273,33 g/mole

R_f = 0,44 (**157**) et 0,17 (**158**) (Silice, Hex: AcOEt (80 : 20))

Pf = 190-191°C (**157**) et 165-166°C (**158**)

Caractérisation du 3,3-Diphényl-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-èn-1-one (**157**)

IRTF (cm^{-1}): 3228 (l, N-H) ; 1640 (fo, C=O); 1582 (m, C=C).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,25 (sl, 1H, N-H); 7,39 (sl, 8H, H_{aro} (benzène)); 7,28 (m, 2H, H_{aro} (benzène)); 7,19 (s, 1H, H_{14}) ; 7,0 (m, 1H, H_{aro} (pyrrole)) ; 6,8 (m, 1H, H_{aro} (pyrrole)) ; 6,26 (d.d, 1H, J = 5,7; 2,4 Hz, H_{aro} (pyrrole)).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179,5 (C, C_{15}) ; 154,9 (C_{aro} , C_7) ; 141,8; 139,7 (C_{aro} , $C_{1,8}$); 133,7 (C_{aro} , C_{16}) ; 129,5; 129,3; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 125,5; 121,9 (CH_{aro} , $C_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,17,19}$); 116,3 (CH, C_{14}) ; 110,5 (CH_{aro} , C_{18}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{19}H_{16}NO^+$ (M+H) $^+$: 274,1226; trouvée: 274,1227 (déviaton: 0,13 ppm).

Caractérisation du 3,3-Diphényl-1-(1H-pyrrol-3-yl)prop-2-èn-1-one (158)

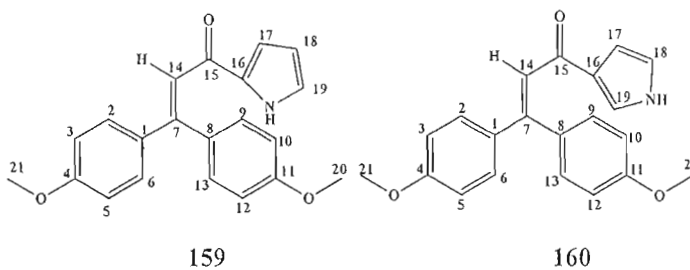
IRTF (cm^{-1}): 3250 (l, N-H) ; 1630 (fo, C=O); 1588 (fo, C=C).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (sl, 1H, N-H); 7,41–7,20 (m, 11H, H_{aro}); 7,02 (s, 1H, H_{14}); 6,73–6,69 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{pyrrole})$); 6,68–6,64 (m, 1H, $\text{H}_{\text{aro}}(\text{pyrrole})$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 186,8 (C, C_{15}); 152,7 (C_{aro} , C_7); 141,9; 139,5 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 129,6; 128,9; 128,5; 128,3; 128,0; 127,9; 127,2 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,19}$); 124,8 (C_{aro} , C_{16}); 123,9 (CH_{aro} , C_{18}); 119,3 (CH, C_{14}); 109,0 (CH_{aro} , C_{17}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 274,1226; trouvée: 274,1227 (déviaton: 0,09 ppm).

3,3-bis(4-Méthoxyphényl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-èn-1-one (159) et 3,3-bis(4-Méthoxyphényl)-1-(1H-pyrrol-3-yl)prop-2-èn-1-one (160)



À t.p., sous azote, l'alcool propargylique **116** (70,2 mg, 0,22 mmol) a été dissous dans du MeCN distillé (1,2 mL) suivi par l'ajout de pyrrole (0,03 mL, 0,45 mmol). Après quoi, le trichlorure de fer(III) (1,8 mg, 0,011 mmol) a été ajouté. Après 20 h, le solvant a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur

colonne (silice, Hex : AcOEt (90 : 10) gradient à (60 : 40) comme éluant). Après évaporation des solvants, le composé **159** (61,1 mg, 81%) et **160** (4,7 mg, 6 %) ont été obtenus respectivement sous la forme d'une poudre jaune-verte et un cristal noir avec un ratio (**159** : **160**) = (13 : 1), dont la pureté a été confirmée par spectroscopie RMN et par CCM.

Formule moléculaire : $C_{21}H_{19}NO_3$

Masse moléculaire : 333,38 g/mole

R_f = 0,42 (**159**) et 0,16 (**160**) (Silice, Hex: AcOEt (70 :30))

Pf = 157-158°C (**159**) et 56-57°C (**160**)

Caractérisation du 3,3-bis(4-Méthoxyphényl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-èn-1-one (**159**)

IRTF (cm^{-1}): 3220 (l, N-H); 1639 (m, C=O); 1579 (fo, C=C); 1250 (fo, C-O); 1241 (fo, C-O).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,1 (sl, 1H, N-H); 7,32 (d.d, 2H, J = 6,9; 1,8 Hz, $H_{aro}(\text{benzène})$); 7,22 (d.d, 2H, J = 6,9; 1,8 Hz, $H_{aro}(\text{benzène})$); 7,06 (s, 1H, H_{14}); 6,98 (m, 1H, $H_{aro}(\text{pyrrole})$); 6,91 (d, 4H, J = 8,7 Hz, $H_{aro}(\text{benzène})$); 6,84 (m, 1H, $H_{aro}(\text{pyrrole})$); 6,26 (d.d, 1H, J = 6; 2,4 Hz, $H_{aro}(\text{pyrrole})$); 3,85 (s, 6H, $H_{20,21}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 179,5 (C, C_{15}); 160,6; 159,2 (C_{aro} , $C_{4,11}$); 154,7 (C, C_7); 134,7; 134,1; 131,9 (C_{aro} , $C_{1,8,16}$); 131,3; 130,2; 124,9; 119,6 (CH_{aro} , $C_{2,6,9,13,17,19}$); 115,6 (CH, C_{14}); 113,7; 113,2; 110,4 (CH_{aro} , $C_{3,5,10,12,18}$); 55,3 (CH_3 , C_{20}); 55,2 (CH_3 , C_{21}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $C_{21}H_{20}NO_3^+$ ($M+H$) $^+$: 334,1438; trouvée: 334,1437 (déviaton: 0,23 ppm).

Caractérisation du 3,3-bis (4-Méthoxyphényl)-1-(1H-pyrrol-3-yl) prop-2-èn-1-One (160)

IRTF (cm^{-1}): 3250 (l, N-H) ; 1603 (fo, C=O); 1580 (m, C=C) ; 1242 (fo, C-O).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,7 (sl, 1H, N-H); 7,4 (s, 1H, H_{aro} (pyrrole)); 7,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 7,2 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 6,9 (s, 1H, H_{14}); 6,88 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)) ; 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{aro} (benzène)); 6,72 (m, 1H, H_{aro} (pyrrole)); 6,7 (m, 1H, H_{aro} (pyrrole)) ; 3,84 (s, 3H, H_{20}) ; 3,8 (s, 3H, H_{21}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 186,7 (C, C_{15}); 160,4; 159,5 (C_{aro} , $\text{C}_{4,11}$); 152,7 (C, C_7); 134,9; 131,9 (C_{aro} , $\text{C}_{1,8}$); 131,3; 130,1; 127,6 (CH_{aro} , $\text{C}_{2,6,9,13,19}$); 123,6 (C_{aro} , C_{16}); 122,4 (CH_{aro} , C_{18}); 119,2 (CH, C_{14}); 113,7; 113,3; 109,1 (CH_{aro} , $\text{C}_{3,5,10,12,17}$); 55,3 (CH_3 , C_{20}); 55,1 (CH_3 , C_{21}).

SMHR : ESI-TOF (mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ (M+H) $^+$: 334,1438; trouvée: 334,1445 (déviaton: 2,28 ppm).

RÉFÉRENCES

- ¹ Voir <http://www.wildspecies.ca/wildspecies2010/results-vascular.cfm?lang=f>; page consultée le 23 août 2011.
- ² Ghedira, K. *Phytothérapie* **2005**, 4, 162-169.
- ³ Jeong, G.; Lee, S.; Jeong, S.; Kim, Y.; Kim, E. *Int. Immunopharmacol.* **2009**, 9, 1374
- ⁴ Voir <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=204>; page consultée le 2 novembre 2011.
- ⁵ Felgines, C.; Texier, O.; Morand, C.; Manach, C.; Scalbert, A.; Régerat, F.; Rémésy, C. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2000**, 279, 1148.
- ⁶ Voir <http://www.i-dietetique.com/?action=articles&id=6092>; page consultée le 2 novembre 2011.
- ⁷ (a) Polkowski, K.; Mazurek, A. P. *Acta Pol. Pharma.* **2000**, 57 (2), 135; (b) Polkowski, K. et al *Cancer Lett.* **2004**, 203, 59.
- ⁸ Shirley, B. W. *Trends in Plant Sci.* **1996**, 1 (11), 377.
- ⁹ Smith, M. A.; Neumann, R. M.; Webb, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 5, 425.
- ¹⁰ Haraguchi, H.; Ishikawa, H.; Mizutani, K.; Tamura, Y.; Kinoshita, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 339.
- ¹¹ Hua, Z. S.; Luo, J. G.; Wang, X. B.; Wang, J. S.; Kong, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2728.
- ¹² Wu, X.; Wilairat, P. et Go, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 12, 2299.
- ¹³ Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E. et Khan, S. *R. J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2813.
- ¹⁴ Hsieh, H.; Lee, T.; Wang, J. et Lin, C. *Pharm. Res.* **1998**, 15, 39.
- ¹⁵ Boeck, P.; Bandeira Falcao, C.A.; Leal, P.C.; Yunes, R.A.; Filho, V.C.; Torres-Santos, E.C.; Rossi-Bergmann, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1538.
- ¹⁶ Rajendra Prasad, Y.; Praveen Kumar, P.; Ravi Kumar, P. et Srinivasa Rao, A. *E.-J. Chem.* **2008**, 5, 144.
- ¹⁷ Vogel, S.; Ohmayer, S.; Brunner, G.; Heilmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4286.
- ¹⁸ (a) Claisen, L.; Claparede, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2460; (b) Schmidt, J. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1459.
- ¹⁹ Dhar, D. N.; Lal, J. B. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1159.
- ²⁰ Koneni, Sashidhara, V.; Jammikuntla, Rosaiah, N. et Abdhel, K. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2288.
- ²¹ Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkour, Y.; Ronaldo, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5359.
- ²² Braun, R. U.; Ansorge, M.; Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 9081.
- ²³ Wadsworth, William, S. *Organic Reactions* **1977**, 25, 214.
- ²⁴ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1954**, 87, 1318.

- ²⁵ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780.
- ²⁶ Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833.
- ²⁷ Baigrie, L. M.; Cox, R. A.; Slebocka-Tilk, H.; Tencer, M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (12), 3641.
- ²⁸ (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. T. *Chimie organique avancée, Tome 2. Réaction et synthèse, Troisième édition*, Page 58; (b) Stiles, M.; Wolf, D.; Hudson, G. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 628.
- ²⁹ Blackburn, L.; Kanno, H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 115.
- ³⁰ Voir http://perso.numericable.fr/chimorga/Niveau_M1/phospho/phospho.php; page consultée le 7 novembre 2011.
- ³¹ Konno, T.; Takehana, T.; Mishima, M.; Ishihara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3545.
- ³² Kojima, S.; Fukuzaki, T.; Yamakawa, A.; Marai, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3917.
- ³³ (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780; (b) Hudrlik, P. F.; Agwaramgbo, E. L. O.; Hudrlik, A. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5613. (c) Voir <http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/carbod.htm>; page consultée le 7 novembre 2011.
- ³⁴ Barrett, A. G. M.; Flygare, J. A.; Hill, J. M.; Wallace, E. M. *Org. Synth.* **1998**, Coll. Vol. 9, 580.
- ³⁵ Kocienski, P. J.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 1045.
- ³⁶ Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194.
- ³⁷ Voir <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/julia-olefination.shtml>; page consultée le 7 novembre 2011.
- ³⁸ Tankard, M. H. et Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1973**, 615.
- ³⁹ Douglas, A. E.; Gregory, B. D.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 4027.
- ⁴⁰ Wiberg, E.; Wiberg, N. *Inorganic chemistry*, Academic Press, **2001**, Page: 719.
- ⁴¹ Zhan, Z.; Yu, J.; Liu, H.; Cui, Y.; Yang, R.; Yang, W.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8298.
- ⁴² Overhauser, Albert, W. *Phys. Rev.* **1953**, 92, 411.
- ⁴³ Ple, G.; Grousu, I.; Mager, S.; Darabantu, M. *Résonance magnétique nucléaire appliquée à l'analyse structurale de composés organique* **1999**, 10.
- ⁴⁴ (a) Ushakov, A. I.; Afonin, A. V.; Voronov, V. K.; Stepanova, Z. V.; Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39(9), 1318-1324; (b) Gogan, N. J.; McDonald, R.; Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Can. J. Chem.* **1986**, 67, 43.