THESE DE DOCTORAT EN COTUTELLE :

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE PARIS 6

UNIVERSITE DE TUNIS EL MANAR

Spécialité
CHIMIE ORGANIQUE

Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre – ED 406

Présentée par

Mlle Imen ERRAY

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
ET
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE TUNIS EL MANAR

Sujet de la thèse :

NOUVELLES TRANSFORMATIONS SELECTIVES PAR LES METAUX DE TRANSITION : UTILISATION D'ACCEPTEURS DE MICHAEL FONCTIONNALISES

Dirigée par Pr. Giovanni POLI et Pr. Farhat REZGUI

Date de soutenance : 26 SEPTEMBRE 2014.

Devant le jury composé de :

Mme. Isabelle GILLAIZEAU	Professeur à l'Université d'Orléans.	Rapporteur
Mr. Béchir BEN HASSINE	Professeur à la Faculté des Sciences de Monastir	Rapporteur
Mr. Serge THORIMBERT	Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie	Examinateur
Mr. Najib BEN HAMIDA	Professeur à la Faculté des Sciences de Tunis	Examinateur

Dédicace

Je dédie ce travail à ceux qui m'ont soutenu dans l'ombre, mes parents Béchir et Aïcha, ma grand-mère Jalila, ma sœur Ichraf, Amine et Haifa, sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Je leur dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection pour toute la patience et les sacrifices qu'ils ont convertis pour moi et dont je serai à jamais redevable, et d'avoir porté ce travail à terme représente pour moi aujourd'hui la plus belle des récompenses.

Que tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé en cotutelle au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6 et au Laboratoire de Chimie Organique Structurale à la Faculté des Sciences de Tunis.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissances aux trois personnes qui m'ont encadrée durant ces années de thèse : Monsieur Giovanni POLI, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6 pour m'avoir accueillie dans son laboratoire où j'ai fait des séjours scientifiques fructueux, pour ses précieux conseils, son aide inestimable et sa modestie inégalée ; Monsieur Farhat REZGUI, Professeur à la Faculté des sciences de Tunis et Directeur du Laboratoire de Chimie Organique Structurale pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce travail ainsi que pour toute ma formation scientifique et les conseils qu'il n'a cessé d'apporter tout au long de ce travail; Julie OBLE, Maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie Paris 6 pour m'avoir fait partagé ses nombreuses connaissances et qui m'a souvent donné le courage d'avancer dans mes recherches, notamment en me remotivant lorsque j'en éprouvais le besoin et sans qui cette thèse n'aurait jamais pu être menée à bien.

Mes vifs remerciements s'adressent à Madame Isabelle GILLAIZEAU et à Monsieur Béchir BEN HASSINE qui ont accepté de rapporter cette thèse et je les remercie du temps qu'ils y ont consacré. Je remercie également Monsieur Serge THORIMBERT et Monsieur Najib Ben HAMIDA pour avoir bien voulu faire partie du jury de cette thèse et examiner ce travail.

Merci à mon amie Meriam CHEBBI qui m'a logé chez elle tout au long de mes séjours à Paris et à mon amie Ahlem ABIDI qui m'a beaucoup aidé à réaliser ce travail.

Merci à tous mes camarades du laboratoire à Tunis ainsi que mes camarades du laboratoire à Paris pour leur sympathie et leur bonne humeur.

Et pour finir, merci à toutes les personnes que j'ai oubliées de citer et qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

SOMMAIRE

Introduction générale……11

CHAPITRE I

Allylation de Nucléophiles Carbonés et Hétéroatomiques

Introduction……15

I. Substitution allylique par des nucléophiles carbonés……15

1. Substitution allylique non catalysée……15

2. Substitution allylique catalysée par les métaux de transition……18

a. Catalyse par le palladium……19

b. Catalyse par le ruthénium……22

c. Catalyse par le rhodium……25

II. Allylation de quelques nucléophiles hétéroatomiques ……27

1. Allylation de nucléophiles azotés……27

a. Allylation de nucléophiles azotés non catalysée par les métaux de transition……28

b. Allylation de nucléophiles azotés catalysée par les métaux de transition…29

- La catalyse avec du palladium……29
- La catalyse avec d'autres métaux de transitions ……32

2. Allylation de nucléophiles oxygénés……34

3. Allylation de nucléophiles soufrés……36

Conclusion……39

CHAPITRE II

Réactivité des Adduits de MBH vis-à-vis des Thiols

Introduction……41

I. Réaction des adduits de MBH avec des dérivés soufrés……42

II. La *S*-allylation d'une série de thiols avec une variété d'acétates cycliques de MBH……46

1. Synthèse des acétates cycliques de MBH……47

a. Préparation des 2-(1-hydroxyalkyl)cyclohex-2-én-1-ones……48

b. Acétylation des alcools allyliques cycliques……48
2. Réactivité des acétates cycliques de MBH avec une série de thiols……49
Conclusion……53

CHAPITRE III

Substitution Allylique Pallado-Catalysée d'une Série d'Enaminocétones/Esters

Introduction……55
I. Alkylation allylique des énamines……56
1. Cas des énamines préparées *in-situ*……57
2. Cas des énamines préalablement isolées……60
II. Enaminocétones/esters……63
1. Synthèse d'énaminocétones/esters à partir des dérivés dicarbonylés……63
2. Synthèse d'énaminocétones/esters à partir d'alkynones……66
3. Autres méthodes de synthèse d'énaminocétones/esters……68
4. Préparation des énones **152**……69
III. Réactivité des énaminocétones/esters……71
1. Réaction non catalysées par des métaux de transition……72
2- Réaction catalysées par des métaux de transition……76
a. Réaction catalysée par le Palladium……76
b. Réaction catalysée par le Cuivre……77
c. Réaction catalysée par d'autres métaux de transition……78
IV. Alkylation allylique d'énaminones : conditions thermiques……81
V. Alkylation allylique d'énaminones par micro-ondes……86
1. Optimisation des conditions de la réaction……86
2. Réactivité de diverses énaminocétones/énaminoesters……94
3. Limites de la réaction……98
4. Etude mécanistique de la réaction……99
VI. Extension et perspectives……100
Conclusion……104
Conclusion générale……106
Partie expérimentale……109

ABREVIATIONS

-A-

Ac	: acétyle
acac	: acétylacétonate
Anhy.	: anhydre
aq	: aqueux
Ar	: aryle

-B-

BEMP	: 2-tert-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
Bn	: benzyle
Boc	: *tert*-butoxycarbonyle
brs	: broad singlet (singulet large)
Bu	: butyle
i-Bu	: isobutyle
t-Bu	: tertiobutyle
Bz	: benzoyle

-C-

Cat.	: catalytique
Cbz	: carboxybenzyle
CCM	: chromatographie sur couche mince
Cod	: cycloocta-1,5-diène
Coll.	: collaborateur
Conv.	: conversion
Cot.	: cyclooctatriène
Cp	: cyclopentadiényle

-D-

Δ	: chauffage
DABCO	: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	: dibenzylidèneacétone
dbcot	: dibenzocyclooctatriène
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	: *N*,*N*-diméthylaminopyridine

DMBQ : diméthoxybenzoquinone
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppb : 1,2-bis(diphénylphosphino)butane
2-DPPBA : Acide 2-(diphénylphosphino)benzoïque
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf : 1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène

-E-

Equiv. : équivalent
Et : éthyle
EWG : electron withdrawing group (groupe électro-attracteur)

-G-

GP : groupe partant

-H-

h : heure
HMDS : Hexaméthyldisilazane
HRMS : high-resolution Mass Spectrometry
(Spectrométrie de masse à haute résolution)

-I-

IR : infrarouge

-J-

j : jour
J : constante de couplage

-M-

MBH : Morita-Baylis-Hillman
Me : méthyle
min : minute
mol : mole
MW : Micro-ondes

-P-

Ph	: phényle
Pr	: n-propyle
ppm	: partie par million

-Q-

QA	: quinolinecarboxylato

-R-

Rdt	: rendement
RMN	: résonance magnétique nucléaire

-S-

SM	: spectrométrie de masse
S_N	: substitution nucléophile

-T-

T	: température
t.a.	: température ambiante
TBHP	: tert-butylhydroperoxyde
Tf	: trifluorométhanesulfonyle
Tfa	: trifluoroacétyle
THF	: tétrahydrofurane
TMS	: tétraméthylsilane
Trt	: triphénylméthyle ou trityle
Ts	: tosyle

-U-

U.V	: ultraviolet

Introduction Générale

Jusqu'en 1845, date à laquelle fut créée la première liaison carbone-carbone par Kolbe[1] lors de la synthèse de l'acide acétique, les chimistes pensaient que les composés organiques ne pouvaient être créés que par les organismes vivants. Depuis ce jour, la chimie a été de plus en plus mise à profit pour la synthèse de composés naturels de hautes complexités et difficilement accessibles si l'on considère la rareté des plantes ou des microorganismes à partir desquels le principe actif est extrait.

Dans ce contexte, la reproduction de la nature et plus particulièrement de ses molécules pouvant avoir un intérêt biologique présente un challenge pour le chimiste organicien. En effet, celui-ci possède de nombreux outils de synthèse permettant l'accès aux molécules désirées. Mais, il est toutefois toujours à la recherche de nouvelles voies de synthèse permettant un gain d'argent, d'énergie, de temps et d'atomes. Ainsi, de nos jours, le monde de la chimie se heurte à des contraintes environnementales qui exigent le développement de réactions toujours « plus vertes »[2]. Tout cela pousse le chimiste organicien à trouver de nouvelles stratégies de synthèse de molécules toujours plus complexes à partir de synthons assez simples fonctionnalisés et répondant aux exigences environnementales du 21ème siècle.

Dans la nature, le système allylique est présent dans de nombreuses molécules telles que les alcaloïdes et les stéroïdes, et sa présence est particulièrement fréquente dans les composés terpéniques.[3] Ainsi, les réactions de substitutions allyliques ont été très utilisées pour la synthèse d'huiles essentielles, de la vitamine A et de ses analogues.[4]

Ainsi, nous présentons dans le premier chapitre une étude bibliographique sur la substitution allylique non catalysée et catalysée par les métaux de transitions tout en citant des exemples de réactions d'allylation de nucléophiles carbonés, azotés, oxygénés ou encore soufrés.

[1] Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, *54*, 145-188.
[2] Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green *Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York,* **1998**, p.30.
[3] (a) DeWolfe , R. H.; Young, W. G. *Chem. Rev*. **1956**, *56*, 753–901. (b) Yus, M.; González-Gómez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 7774–7854.
[4] Rogge, B.; Itagaki, Y.; Fishkin, N.; Levi, E.; Rühl, R.; Yi, S. S.; Nakanishi, K.; Hammerling, U. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1536-1540.

L'importance de la réaction d'allylation en synthèse organique nous a encouragé à explorer, dans le cadre de cette thèse, une réaction d'allylation non catalysée et une autre catalysée par un métal de transition. Tout d'abord, les adduits de Morita-Baylis-Hillman, en tant que systèmes allyliques, ont été envisagés puisque ce sont des synthons fonctionnalisés facilement accessibles et largement exploités en synthèse organique grâce à la présence de plusieurs sites réactifs susceptibles de réagir avec divers agents nucléophiles et électrophiles.[5] L'intérêt de ce type de molécules demeure aussi dans leur importance synthétique en tant que précurseurs potentiels de molécules biologiquement actives.[6]

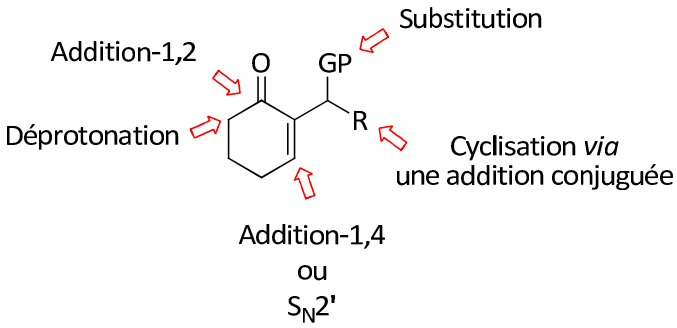


Figure 1

Ainsi, dans la deuxième partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux acétates cycliques de MBH qui seront mis à profit dans les réactions de *S*-allylation d'une série de thiols.

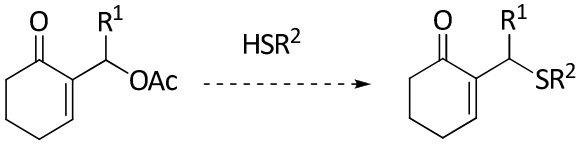


Schéma 1

Le troisième volet de cette thèse portera sur la catalyse organométallique qui en synthèse organique a connu un intérêt croissant depuis les années 70. Plus particulièrement, l'emploi du palladium comme catalyseur a permis la découverte de nouvelles réactions performantes dont certaines d'entre elles ont bouleversé la chimie organique comme par exemple la réaction de Mirozoki-Heck[7] et de Suzuki[8] (Prix Nobel 2010).[9]

[5] Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev*. **2010**, *110*, 5447–5674.
[6] (a) Basavaiah, D.; Rao, P. O.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062. (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892.
[7] Heck, R. F.; Nolley, Jr. J. P. *J. Org. Chem*. **1972**, *37*, 2320–2322. (b) Heck, R. F. *Org. React*. **1982**, *27*, 345-390.

Grâce à l'expertise du laboratoire du Pr. POLI pour la catalyse au palladium, nous décrirons dans la dernière partie du manuscrit une mise au point d'une réaction d'allylation pallado-catalysée d'une série d'énaminocétones, et de son application pour la synthèse de pyrroles. Nous présentons, aussi, son aspect mécanistique et quelques limites de cette nouvelle approche.

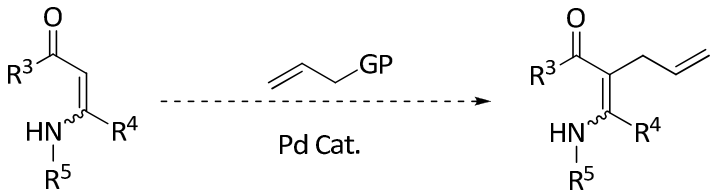


Schéma 2

[8] (a) Miyaura, N.; Yamada, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett*. **1979**, *20*, 3437-3440. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Comm.* **1979**, 866-867.

[9] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html.

Chapitre I

Allylation de Nucléophiles Carbonés et Hétéroatomiques

Introduction

La substitution allylique est une transformation très utile en chimie organique. Actuellement, elle constitue une excellente approche pour la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome permettant la synthèse de molécules organiques complexes.[10] Dans la littérature, plusieurs études sur la substitution allylique catalysée par des métaux de transitions ont été décrites. En revanche, on ne trouve pas beaucoup d'exemples abordant ce type d'allylation en absence de catalyseur.

Ainsi, une brève bibliographie sera présentée concernant d'une part la réaction de substitution allylique en présence de nucléophilse carbonés que ce soit avec ou sans catalyseur métallique, puis d'autre part, l'utilisation de nucléophiles hétéroatomiques dans la substitution allylique.

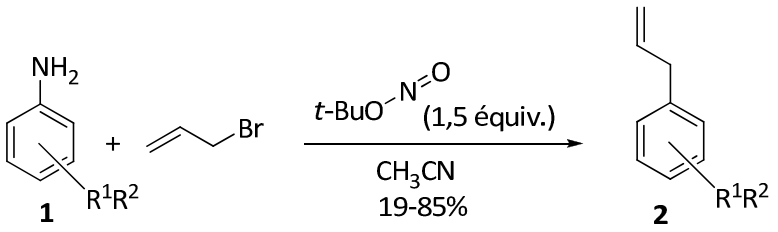
I. Substitution allylique par des nucléophiles carbonés

1. Substitution allylique non catalysée

L'utilisation de métaux de transition et surtout en quantité stœchiométrique présente des contraintes pour le chimiste organicien. En effet, ces métaux sont parfois toxiques, onéreux et difficiles à éliminer.

Ainsi, en 2002, Frejd[11] a décrit la conversion d'une série d'arylamines substituées **1** en produits aromatique allylés **2** à l'aide de la tertiobutylnitrite et un excès de bromure d'allyle (15 équiv) dans l'acétonitrile. Cette réaction débute par une diazotation de l'amine primaire **1** à l'aide de la tertiobutylnitrite, suivie d'une élimination d'une molécule de diazote pour former le radical aryle. Le bromure d'allyle s'additionne à ce dernier *via* une addition radicalaire pour aboutir à l'aryle allylé **2** (Schéma 3).

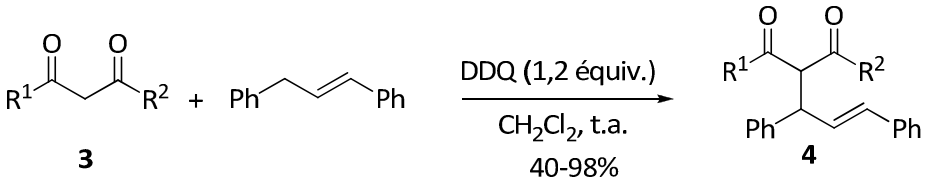
[10] Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2921-2943.
[11] Ek, F.; Axelsson, O.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 6376-6381.



R^1, R^2 = 2-Cl, 4-NO_2/ 2-CF_3, 4-NO_2/ 2-CN, 4-NO_2/ 2-COPh, 4-NO_2/ 2-Br, 5-NO_2
3-NO_2, 4-OMe/ 3-CF_3, 4-NO_2/ 3-COOEt, 5-NO_2/ 4-Br, H/ 4-*t*-butyl, H

Schéma 3

Selon les travaux de Bao[12], la substitution allylique des composés dicabonylés **3** par le 1,3-diphénylpropène peut se faire en présence d'une quantité stœchiométrique de DDQ pour donner, à la fin de la réaction, les produits **4** (Schéma 4). Le mécanisme proposé commence par la formation du complexe **- I -** qui, par l'action du composé dicarbonylé, donne le produit désiré (Schéma 5).



R^1 = Me, Ph, 2-$CH_3C_6H_4$, 3-ClC_6H_4, 3-$CH_3OC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$CH_3OC_6H_4$, furanyl
R^2 = Me, Ph

Schéma 4

[12] Cheng, D.; Bao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1263 – 1266.

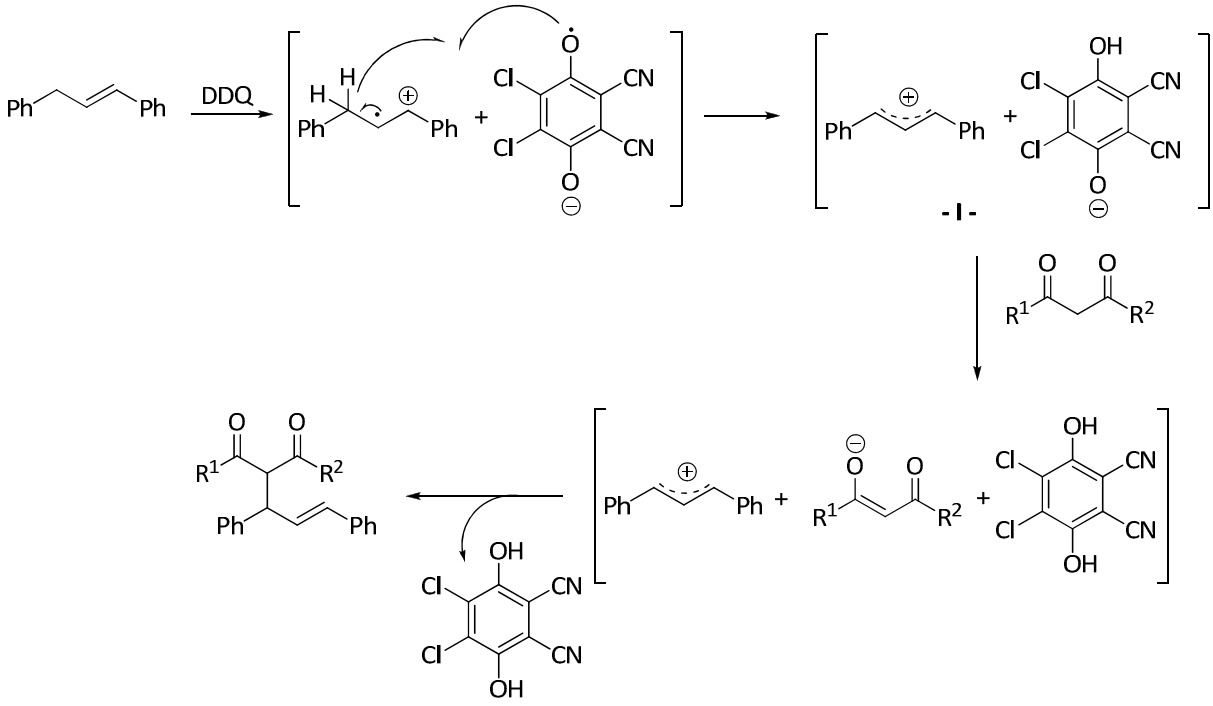


Schéma 5

Wu[13] a rapporté une substitution allylique régiosélective non catalysée entre un réactif de Grignard et les phosphorothioates **5** préparés à partir des éthers allyliques correspondants (Schéma 6).

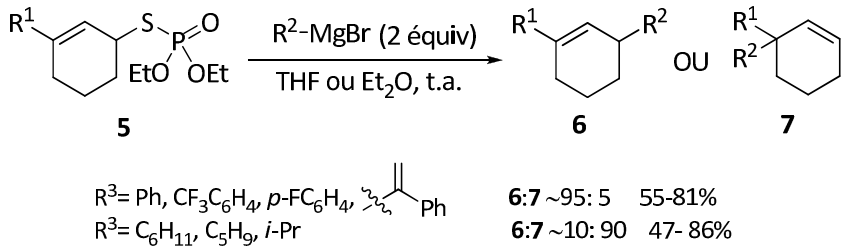


Schéma 6

Le produit **5** réagit avec le réactif de Grignard dans le THF ou Et_2O à la température ambiante et donne majoritairement soit le dérivé cyclohéxenique **6** résultant d'une substitution nucléophile S_N2, soit le composé **7** *via* un mécanisme S_N2'. Dans cette étude, la

[13]Han, X.; Zhang, Y.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 4104-4106.

régiosélectivité est régie essentiellement par l'encombrement stérique du réactif de Grignard et celui du substrat de départ.

2. Substitution allylique catalysée par les métaux de transition

La substitution allylique catalysée par les métaux de transition a fait l'objet de nombreuses études et elle est considérée comme l'une des réactions les plus commodes pour la synthèse de molécules complexes dans la chimie moderne. Ainsi, le mécanisme de cette transformation est reconnu pour la formation des complexes π-allyliques **- II -** qui sont des intermédiaires réactionnels électrophiles relativement mous et très utilisés dans la formation des liaisons C-C et C-Hétéroatome.[14] Généralement, ce type de complexe est obtenu à partir des catalyseurs au Palladium.[15] Mais au cours de ces dernières années, plusieurs autres métaux de transition ont été explorés. Ces intermédiaires π-allyliques présentent deux sites réactifs, ce qui pose des problèmes de régiosélectivité lors de leurs piégeages par un nucléophile (Schéma 7).

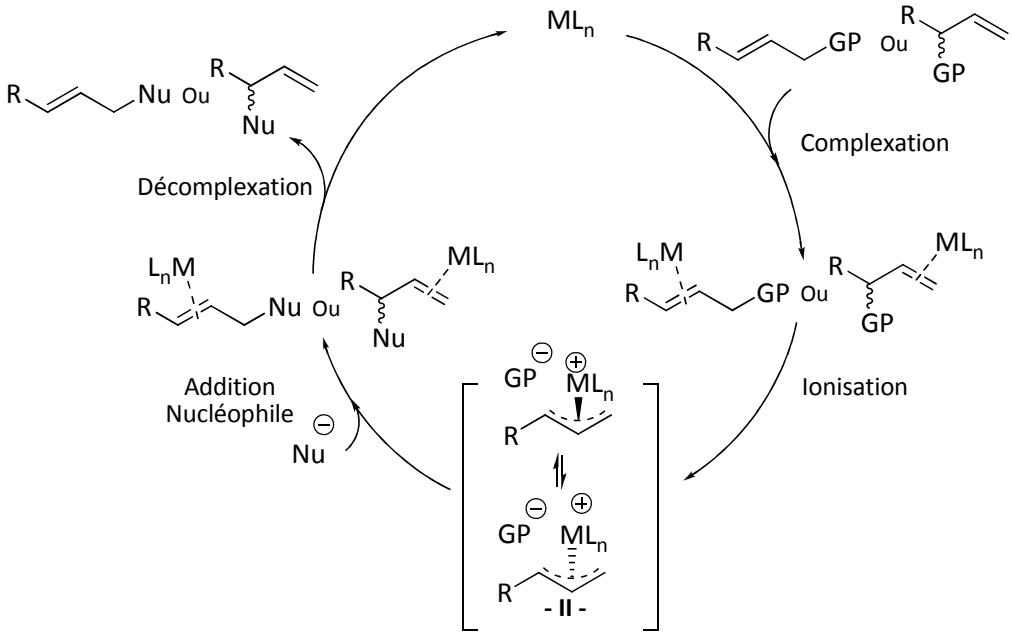


Schéma 7

[14] Trost, B. M.; Crawley, M. *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 2921-2943.
[15] Poli, G.; Prestat, G.; Liron, F.; Kammerer-Penter, C. *Top. Organomet. Chem*. **2011**, *38*, 1-64.

a. Catalyse par le palladium

Le Palladium est le métal le plus répandu dans la catalyse des réactions de substitutions allyliques. En 1965, la première substitution allylique, menée par le palladium en quantité stœchiométrique, a été rapportée par Tsuji, [16] alors qu'en 1977, Trost[17] a décrit la première alkylation allylique catalysée par le palladium. Depuis ce temps là, et durant ces dernières décennies, la réaction Tsuji-Trost (Schéma 8) a connu un développement remarquable dans la chimie organique. Ainsi, dans ce paragraphe, nous citerons quelques exemples de la substitution allylique catalysée par le palladium (Schéma 8).

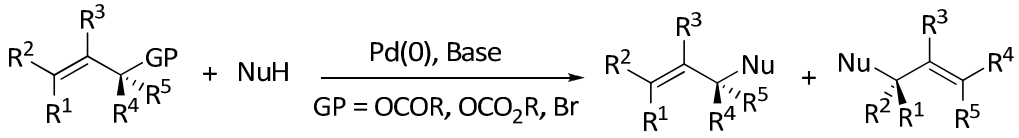


Schéma 8

D'après les travaux de Mori[18], le diphénylallylacétate réagit avec le diméthylmalonate dans le THF en présence d'une base (NaH ou Cs_2CO_3) et une quantité catalytique d'un complexe Pd-Carbène, préparé *in situ* à partir du $Pd_2dba_3.CHCl_3$, de l'imidazolium **8** et de la base. Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C afin d'obtenir le produit final **9a** qui est isolé avec des rendements allant de 98 à 100% (Schéma 9).

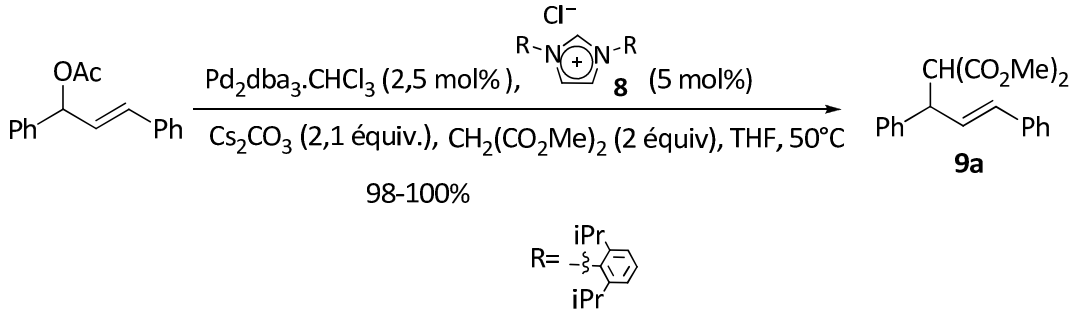


Schéma 9

[16] Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett*. **1965**, *49*, 4387-4388.
[17] Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1977**, *99*, 1649–1651.
[18] Sato, Y.; Yoshino, T.; Mori, M. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 31-33.

Dans le but de préparer des γ-lactames, l'équipe de Poli[19] a réalisé une alkylation allylique intramoléculaire du sulfoxyde **10**. Pour ce faire, ils ont utilisé une source de palladium qui est le $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ avec le dppe comme ligand et KOH comme base dans un solvant biphasique CH_2Cl_2/H_2O, faisant intervenir l'agent de transfert de phase *n*-Bu_4NBr. Le produit de cyclisation a été isolé sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères **11a** et **11b**. La configuration du système allylique du produit de départ **10** n'a pas d'influence sur le ratio diastéréoisomérique (Schéma 10).

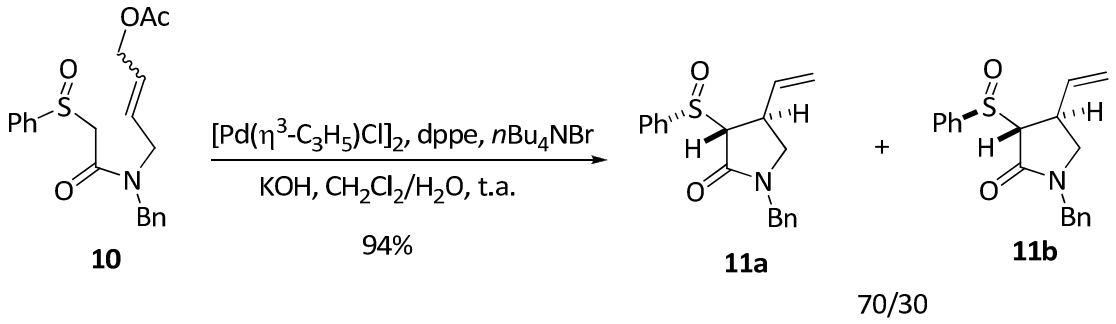
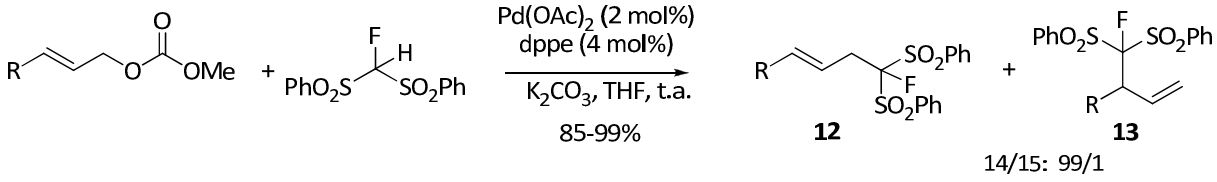


Schéma 10

En 2011, Zhao[20] a développé une méthode de synthèse des composés monofluorés **12** et **13** par le *biais* d'une alkylation allylique du 1-fluoro-bis(phénylsulfonyl)méthane (FBSM) avec une variété de carbonates allyliques linéaires en présence de $Pd(OAc)_2$, du dppe et de K_2CO_3 dans le THF. La réaction, étant hautement régiosélective, donne deux produits avec un ratio de 99/1 en faveur du produit linéaire (Schéma 11).

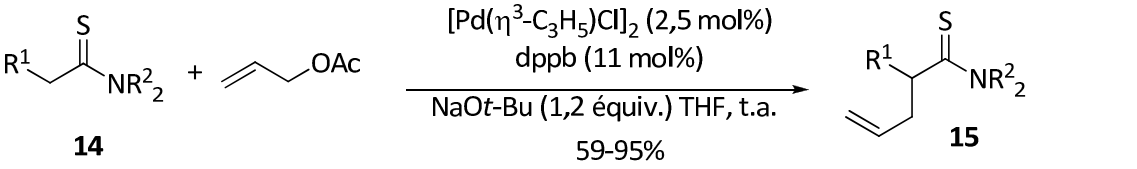


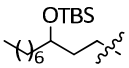
R= Me, Ph, 3-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-thienyl, cyclohexyl, 4-PhC_6H_4

Schéma 31

[19] Vogel, S.; Bantreil, X.; Maitro, G.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1459-1461.
[20] Zhao, X.; Liu, D.; ZHeng, S.; Gao, N. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 665-667.

Zhao et Coll.[21] ont mis au point une méthode de synthèse de la série de thioamides α-allylés **15**. Ils ont noté que le $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ et le dppb étaient le meilleur système catalytique pour réaliser une alkylation allylique des thioamides **14** avec l'allyl acétate en présence NaO*t*-Bu dans le THF. Les produits obtenus ont été isolés avec des rendements allant de bons à excellents (Schéma 12).

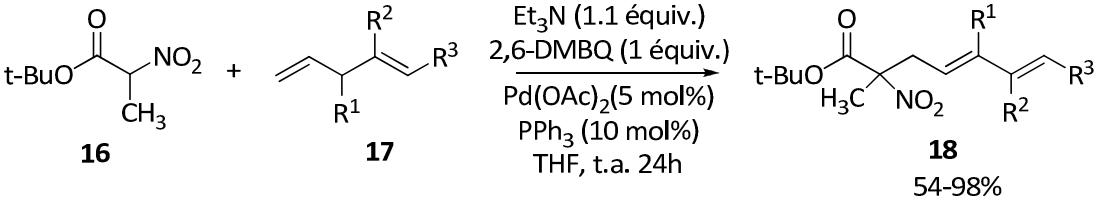


R^1=Me, Ph, Bn, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 1-naphtyl, 1-thiophenyl, $CH_3(CH_2)_5$, $CH_3(CH_2)_7$, 

R^2=Me, Et

Schéma 12

Les complexes π-allyliques peuvent également être formés directement par activation d'un C-H allylique. Récemment, Trost et Coll.[22] ont ainsi décrit une alkylation allylique par catalyse au palladium (II) de quelques 1,4-diènes. L'action du dérivé nitré **16** sur les diènes **17** donne le seul régioisomère **18** par traitement avec du $Pd(OAc)_2$ en présence du PPh_3 (Schéma 13).



R^1= H, CH_3, OBn R^2= H, CH_3 R^3= H, CH_3, Ph, $Si(CH_3)_2Bn$

Schéma 13

[21] Rong, B.; Ding, L.; Yu, H.; Yang, Q.; Liu, X.; Xu, D.; Li, G.; Zhao, B. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 6501-6503.
[22] Trost, B. M.; Hansman, M. M.; Thaisrivongs, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 4950-4953.

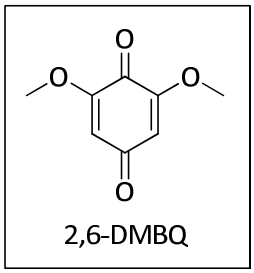


Figure 2

Le mécanisme commence par l'activation de la double liaison du diène par le sel de Pd(II) qui par activation C-H allylique, génère le complexe π-allylique - **III** -. Ce dernier subit une attaque nucléophile et produit l'intermédiaire - **IV** – qui, après une décomplexation, génère le produit d'alkylation allylique. Enfin, l'oxydation du Pd(0) par le 2,6-DMBQ (Figure 2) permet de régénérer le Pd(II) qui sera nécessaire dans le cycle catalytique suivant (Schéma 14).

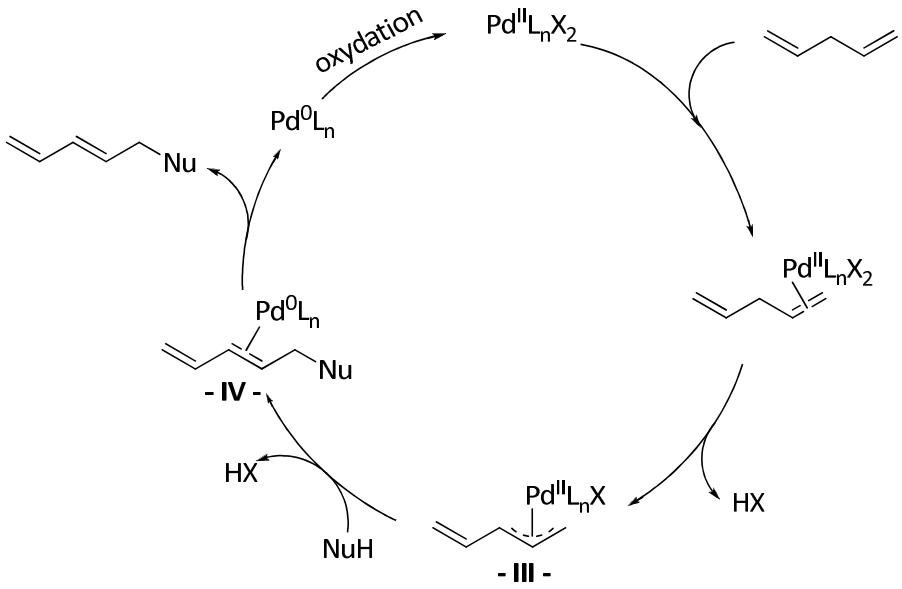


Schéma 14

b. Catalyse par le ruthénium

Au cours de ces dernières années, les catalyseurs à base de ruthénium ont été exploités dans une variété de nouveaux procédés d'activation conduisant à de nouvelles méthodes de synthèse organique telles que la réaction de métathèse. Ainsi, ce métal de transition a été exploré et développé dans les réactions d'allylation que nous allons présenter dans ce qui suit.

L'allylation de quelques dérivés 1,3-dicarbonylés catalysée par le ruthénium a été explorée par Zhang et Coll.[23] L'étude a montré que l'acétylacétate d'éthyle, le malonate de diéthyle et l'acétylacétone réagissent avec les carbonates **19** en présence de 4 mol% de Ru(cod)(cot) (Figure 3) dans la *N*-méthylpipéridine jouant le rôle de solvant, ligand et base. Après 10 h d'agitation à 80°C, deux isomères ont été obtenus **20** et **21** dans un ratio 75/25 et qui sont, respectivement, le résultat d'une α-substitution et d'une γ-substitution (Schéma 15).

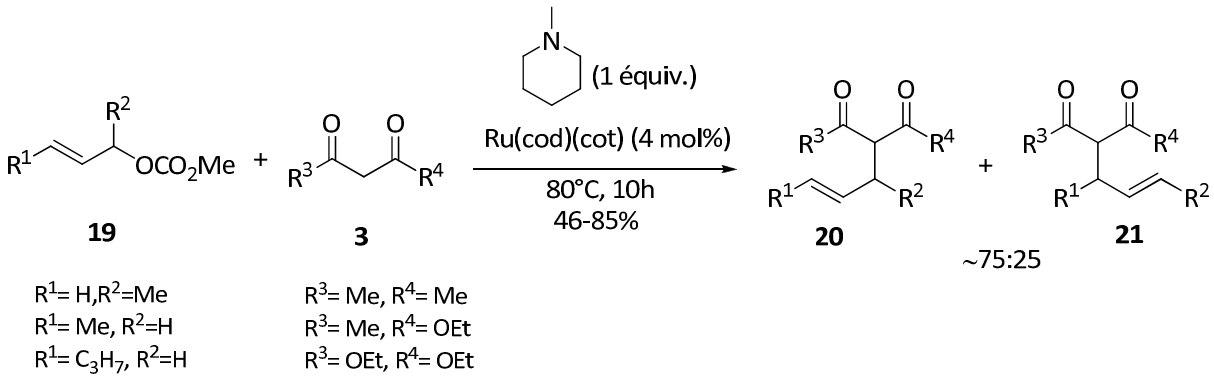


Schéma 15

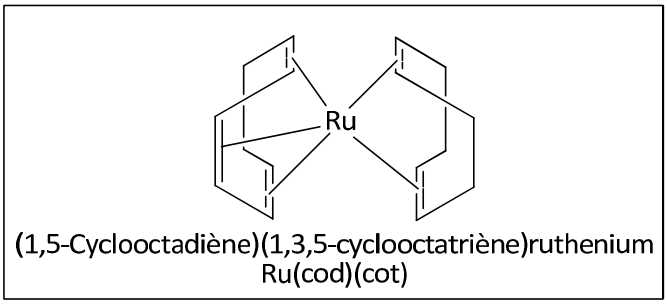
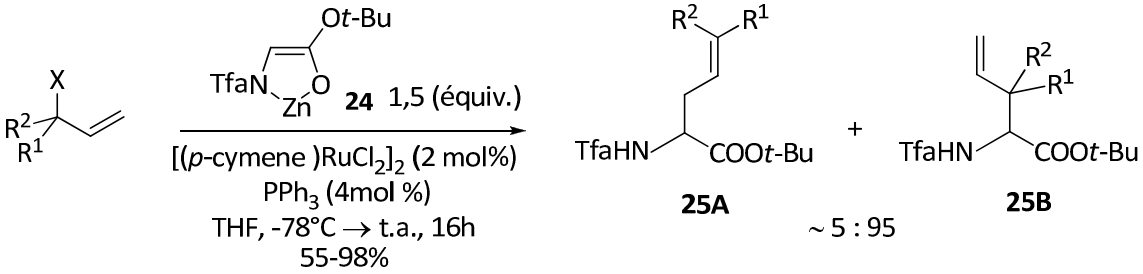


Figure 3

[23] Zhang, S. W.; Mitsudo, T. A.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem*. **1993**, *450*, 197-207.

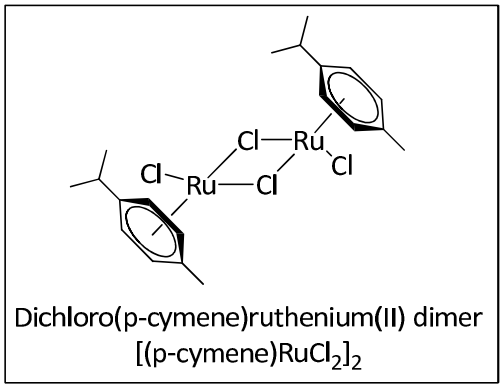
En 2010, Kazmaier[24] a montré la possibilité de réaliser une alkylation allylique regiosélective de l'énolate chélaté[25] **24** à l'aide d'une variété de composés allyliques **22** et **23** en utilisant le $[(p\text{-cymène})RuCl_2]_2$ comme catalyseur (Figure 4) et la PPh_3 comme ligand. Deux produits régioisomères ont été isolés dont le produit ramifié **25B** est majoritaire (Schéma 16).



X= OAc **22**, OBz **23**
Tfa= CF_3CO

R^1= H, Me
R^2= Me, Et, $CH_3(CH_2)_4$, Ar

Schéma 16



Dichloro(p-cymene)ruthenium(II) dimer
$[(p\text{-cymene})RuCl_2]_2$

Figure 4

Un an après, une alkylation allylique régiospécifique de quelques esters allyliques disubstitués a été examinée.[26] Le travail réalisé a confirmé que le $[(p\text{-cymène})RuCl_2]_2$ était le meilleur catalyseur pour substituer les acétates **26a** ou **26b** et le carbonate **19b** avec le carbanion formé à partir du diméthyl méthylmalonate et du NaHMDS dans le toluène. A la fin de la réaction, un mélange de deux régioisomères **27a** et **27b** a été obtenu. La

[24] Bayer, A.; Kazmaier, U. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 4960-4963.
[25] Le chélate est un complexe qui se forme entre un ligand (dit chélateur) et un cation (ou atome) métallique. Le chélate se distingue du simple complexe par le fait que le cation métallique est fixé au chélateur par au moins deux liaisons de coordination définissant un cycle avec le métal, à la manière d'une pince, d'où le nom.
[26] Kawatsura, M.; Sato, M.; Tsuji, H.; Ata, F.; Itoh, T. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 5485-5488.

régiosélectivité de la réaction et les rendements des produits obtenus varient en fonction de la nature des ligands utilisés dans ce travail, à savoir la PPh_3 et le 2-DPPBA (Schéma 17).

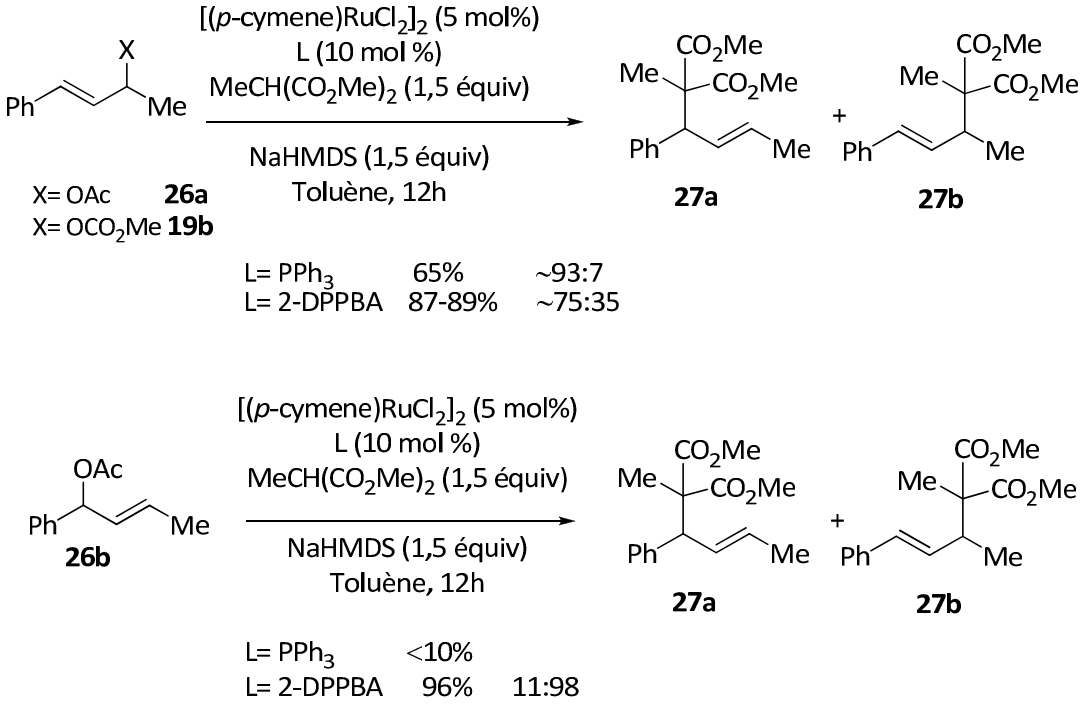


Schéma 17

c. Catalyse par le rhodium

Le rhodium, un métal rare et excessivement cher, s'est avéré être extrêmement utile en raison de sa capacité à catalyser une variété de réactions organique, avec une sélectivité très souvent unique. L'hydrogénation, l'activation de la liaison C-H et de nombreuses autres réactions sont catalysées par ce métal. Depuis une quinzaine d'années, plusieurs équipes de recherche commencent à s'intéresser à la substitution allylique catalysée par le rhodium.

Le traitement du carbonate secondaire **19a** par l'énolate de sodium en présence du catalyseur de Wilkinson $Rh(PPh_3)_3Cl$ et de la triméthylphosphite comme ligand, donne un mélange de régioisomères **28a** et **28b** (42:1).[27] Le même mode opératoire réalisé à partir du carbonate primaire **19c**, donne le même mélange mais avec un ratio différent (2:1) tout en gardant **28a** majoritaire (Schéma 18).

[27] Evans, P. A.; Nelson, J. D. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 5581-5582.

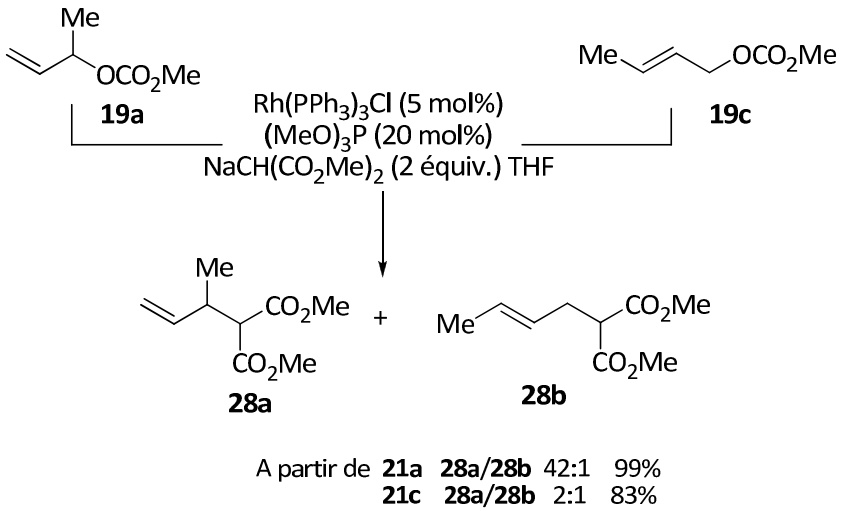


Schéma 18

Ce travail a permis de proposer deux voies possibles pour le mécanisme réactionnel en fonction de l'allyle de départ. En effet, cette étude a prouvé que dans la voie (a) il y a formation du complexe sigma-pi - **V** - qui réagit avec un nucléophile (S_N2') avant qu'il s'isomérise en - **VI** - ($k_2>k_{-1}$) alors que dans la voie (b), l'intermédiaire - **VI** - sera en compétition entre une isomérisation en - **V** - et une substitution par le nucléophile ($k_1>k_3$), ce qui donne un mélange de - **VII** - et - **VIII** - dont - **VII** - est majoritaire (Schéma 19).

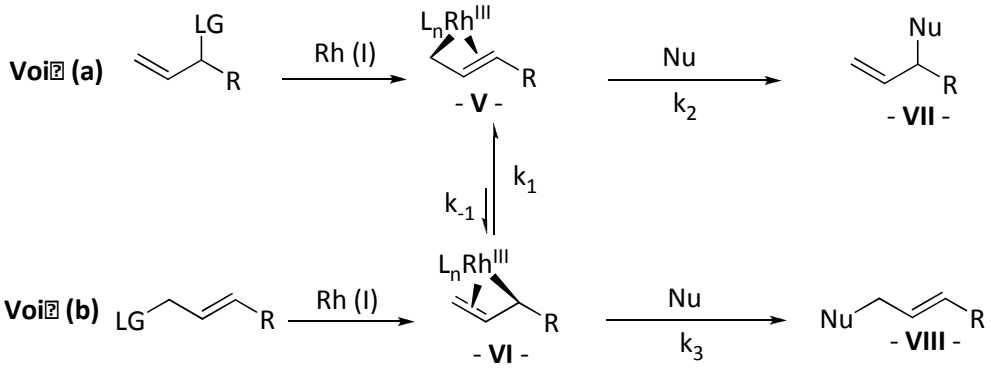


Schéma 19

L'étude d'Evans[28] révèle que l'alkylation allylique des carbonates secondaires avec les malonates **29** se fait en présence du catalyseur de Wilkinson et le trifluoroéthylphosphite comme ligand, alors que le carbonate tertiaire exige l'utilisation de **29** avec le triphényl phosphite. Les deux régioisomères sont isolés avec d'excellents rendements dont le produit

[28] Evans, P. A.; Kennedy, L. J. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 7015-7018.

branché **30** est majoritaire, ce qui est cohérent avec l'étude mécanistique précédente (Schéma 20).

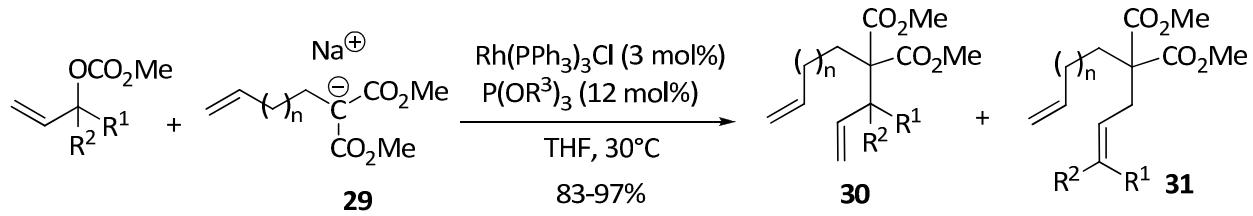


Schéma 20

L'utilisation de $[Rh(CO)_2Cl]_2$, sans ligand, pour l'alkylation d'une grande variété de carbonates allyliques **19** par l'énolate de sodium, donne deux régioisomères **32** et **33**.[29] La réaction procède avec un excellent régio-contrôle qui favorise la substitution du carbone portant le groupe partant et forme majoritairement le produit linéaire **32** (≈ 95:5) (Schéma 21). Comparé aux travaux d'Evans, précédemment décrit, nous avons constaté que l'absence de ligand favorise la formation du produit linéaire alors qu'en présence de ce dernier la réaction conduit au produit branché.

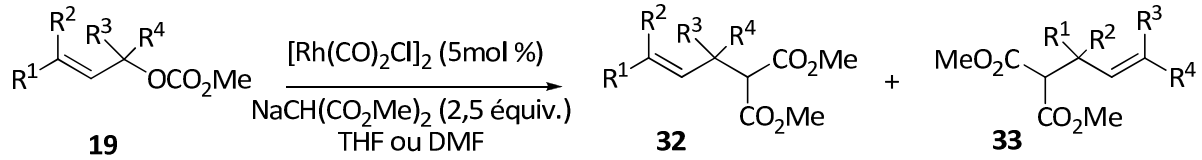


Schéma 21

II. Allylation de quelques nucléophiles hétéroatomiques

1. Allylation de nucléophiles azotés

Les amines allylées sont des synthons importants trouvés dans plusieurs produits naturels.[30] D'où, le développement de méthodes de synthèse faciles et rapides, permettant

[29] Ashfeld, B. L.; Miller, K. A.; Martin, S. F. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 1321-1324.

[30] (a) Rando, R. R.; Bangerter, F. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 6762-6764. (b) Teng, C. Y. P.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 313-316. (c) Kondo, T.; Nakai, H.; Goto, T. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1801-1806.

l'accès à cette famille de molécules, est un défi pour les chimistes organiciens. Ainsi, l'allylation des amines est l'une des voies de synthèse, la plus répandue pour la préparation des amines allylées qui peut être catalysée ou non par des métaux de transitions.

a. Allylation de nucléophiles azotés non catalysée par les métaux de transition

Maffei et Coll.[31] ont décrit une méthode de synthèse facile des β-aminovinylphosphonates à partir du β-acétoxylvinylphosphonate **34** et une variété d'amines dans le THF à température ambiante. Les auteurs ont noté que les amines primaires réagissent sans additif alors que l'utilisation d'amines aromatiques, nécessite un catalyseur comme le DABCO pour donner les produits *N*-allylés (Schéma 22). Le DABCO joue le rôle d'initiateur de réaction lors de l'utilisation d'une amine à caractère nucléophile faible.

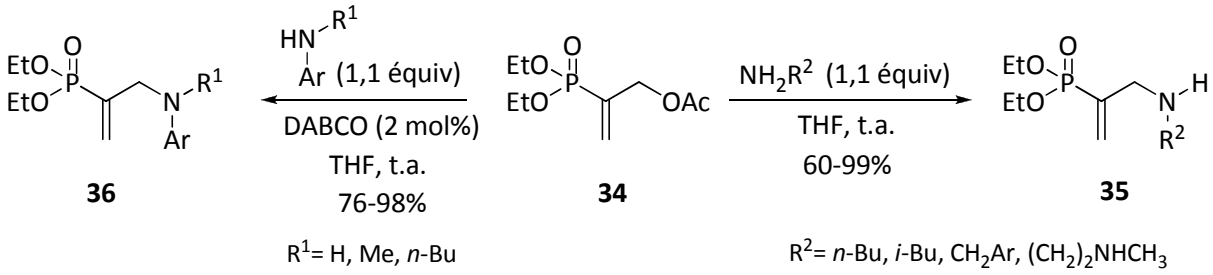
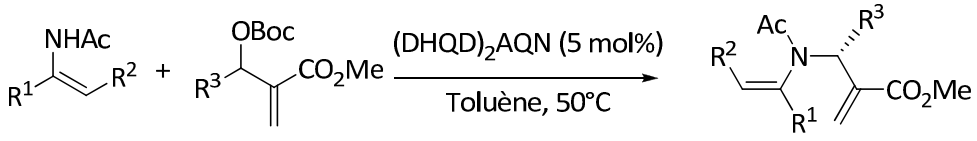


Schéma 22

Chen[32] a également étudié le comportement des énamides *N*-acétylées **37** vis-à-vis d'une série de carbonates issus d'adduit de Morita-Baylis-Hillman **38** dans le THF en présence d'une base de Lewis telle que la dihydroquinidine (anthraquinone-1,4-diyl)diether $(DHQD)_2AQN$ (Figure 5) comme catalyseur. La réaction conduit aux produits de *N*-allylation **39** avec de bons rendements. Il a été noté que l'énantiosélectivité de cette transformation est régie par la nature du dérivé de la quinine mis en jeu dans la réaction (Schéma 23).

[31] Garzon, C.; Attolini, M.; Maffei, M. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 3772-3774.
[32] Huang, J. R.; Cui, H. L.; Lei, J.; Sun, X. H.; Chen, Y. C. *Chem. Comm*. **2011**, *47*, 4784-4786



37 **38** **39**

ee ~85-90%

R^1= Me, Ph, *p*-ClPh, *p*-MeOPh,2-thienyl,COOMe

R^2= H, Me, COOEt, Ph

R^3= Ph, *p*-ClC_6H_4, *m*-ClC_6H_4, *o*-BrC_6H_4, *o*-$NO_2C_6H_4$, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, *m*-MeC_6H_4

Schéma 23

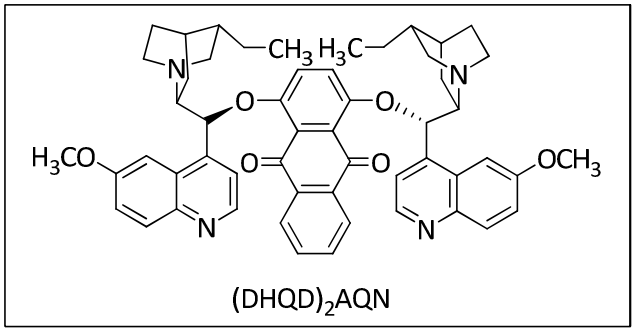
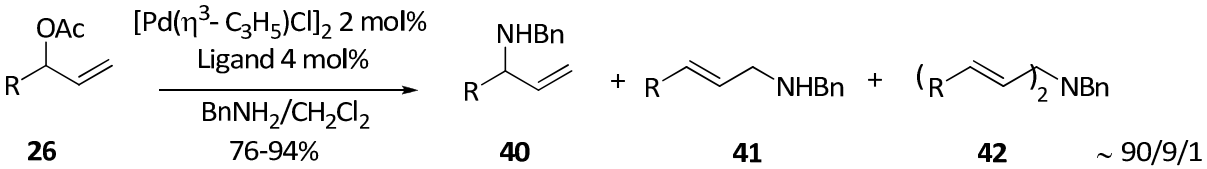


Figure 5

b. Allylation de nucléophiles azotés catalysée par les métaux de transition

- **Catalyse avec du palladium**

Dans le cadre de l'étude sur la régiosélectivité d'une amination allylique, l'équipe de Dai[33] a prouvé que les acétates monosubstitués **26** peuvent réagir avec la benzylamine en présence d'une quantité catalytique de $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ et d'un ligand ferrocène (Figure 6), dans le dichlorométhane. A la fin de la réaction, trois régioisomères ont été isolés dont le majoritaire est le **40** tandis que le produit minoritaire est le **42** issu d'une bis-allylation de l'amine de départ utilisée. En outre cette réaction est énantiosélective et favorise la formation du produit **40** avec un excès énatiomérique allant jusqu'à 98% (Schéma 24).



26 76-94% **40** **41** **42** ~ 90/9/1

R=Me, Ph, 1-naphtyl, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph, 2-thienyl

Schéma 24

[33] You, S. L.; Zhu, X. Z.; Luo, Y. M.; Hou X. L.; Dai, L. X. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 7471-7472.

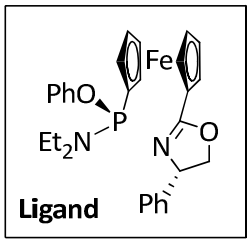


Figure 6

Une étude sur la régiosélectivité de l'allylation de la benzylamine a été rapportée par l'équipe de Tolomelli.[34] Ils ont montré qu'en l'absence de catalyseur, le carbonate **43** réagit avec la benzylamine dans l'acétonitrile pour donner majoritairement le β-amino ester **44** *via* une addition conjuguée suivit d'une élimination, alors qu'en présence d'un catalyseur au palladium, la réaction suit une autre voie et donne majoritairement l'autre amino ester **45** suivant la substitution du carbone portant initialement le groupe partant (Schéma 25).

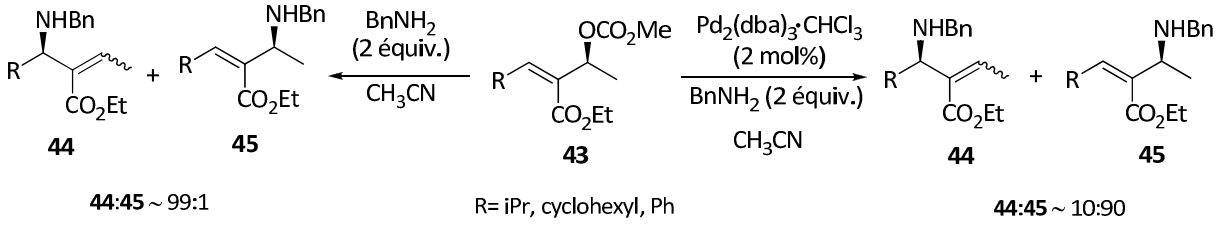


Schéma 25

En 2009, la première amination allylique catalysée par le Palladium utilisant une solution aqueuse d'ammoniaque a été décrite dans le but de préparer des amines primaires.[35] En effet, les acétates **26** comme les carbonates cycliques allyliques **46** peuvent réagir avec l'ammoniaque en solution aqueuse en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ dans le 1,4-dioxane et donnent sélectivement l'amine primaire et une petite quantité de l'amine secondaire correspondante (Schéma 26).

[34] Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Mosconi, E.; Tolomelli, A. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2425-2428.
[35] Takashi, N.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 4200-4201.

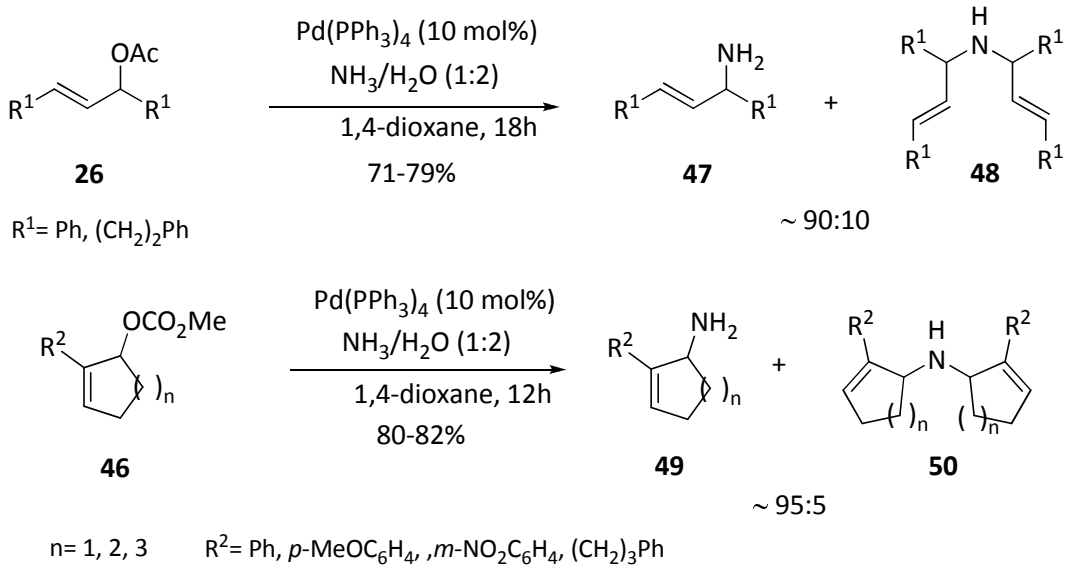


Schéma 26

Enfin en 2013, Itoh[36] a montré que la préparation des composés *N*-allylés fluorés pouvait se faire par le *biais* d'une amination allylique des acétates **51** en présence d'amines, catalysée par un complexe Pd(0). Dans cette réaction, la régiosélectivité est régie par la nature du système catalytique utilisé. En effet, la synthèse des produits γ-substitués **52** nécessite l'utilisation du mélange $Pd(OAc)_2$/dppe alors que la préparation des produits α-substitués **53** exige la présence du mélange [Pd(π-allyl)cod]BF_4/dppf (Schéma 27). Les auteures ont constaté que les deux modes opératoires conduisent au même produit γ-substitué, mais la présence du système catalytique [Pd(π-allyl)cod]BF_4/dppf favorise l'isomérisation en produits α-substitués.

[36] Hirakawa, T.; Kawatsura, M.; Itoh, T. *J. Fluorine Chem*. **2013**, *152*, 62-69.

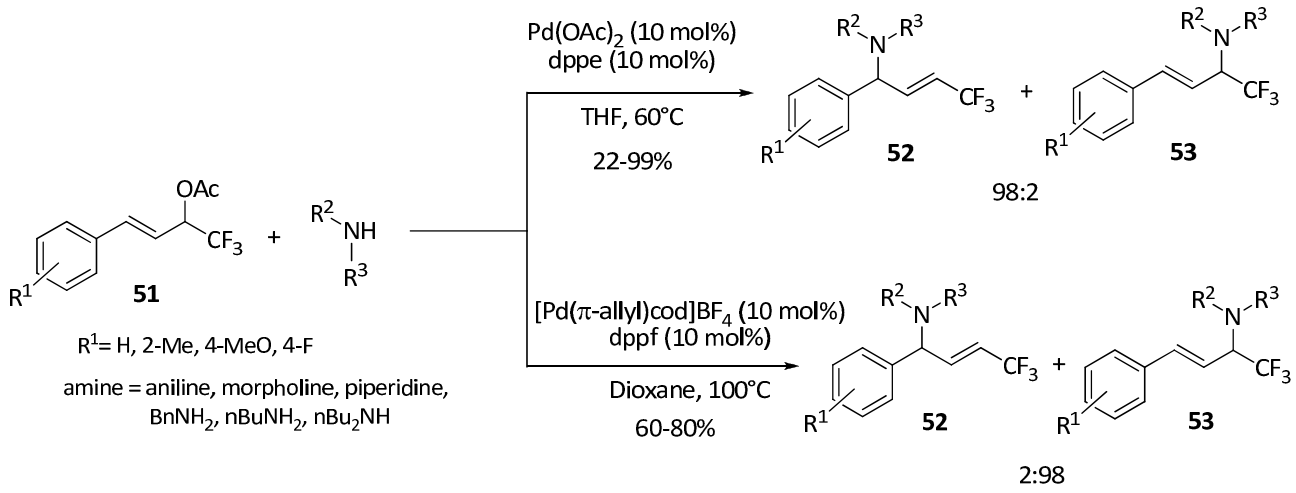


Schéma 27

- **Catalyse avec d'autres métaux de transitions**

La régio- et l'énantiosélectivité de l'alkylation des *o*-aminostyrènes **54**, en présence d'un catalyseur à base d'Iridium, a été explorée par l'équipe de You.[37] Ainsi, les *o*-aminostyrènes **54** réagissent avec les diéthyl phosphates allyliques **55** en présence de $[Ir(dbcot)Cl]_2$ **176** (Figure 7), d'un ligand de type phosphoramidite et K_3PO_4 dans le THF pour conduire à un mélange de trois produits dont le majoritaire est le produit branché énantiopur *N*-allylé **56**, le minoritaire est le produit linéaire *N*-allylé **57** et le troisième **58** est le résultat d'une vinylation allylique (Schéma 28).

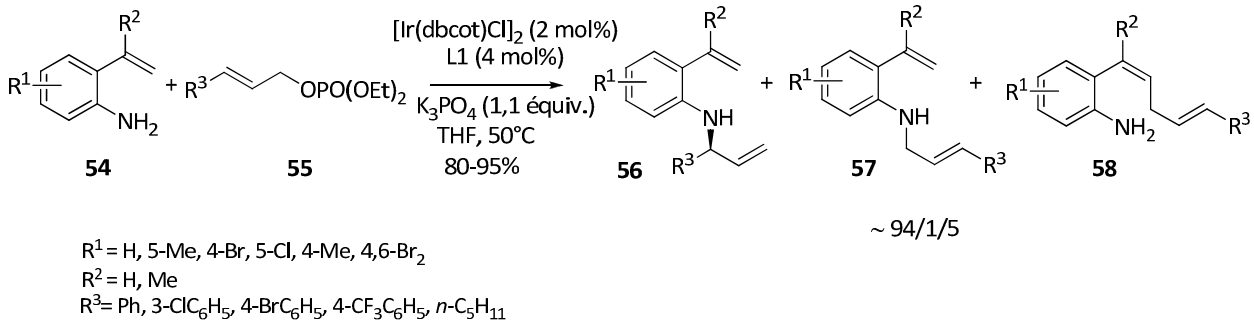


Schéma 28

[37] Ye, K. Y.; He, H.; Liu, W. B.; Dai, L. X.; Helmchen, G.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 19006-19014.

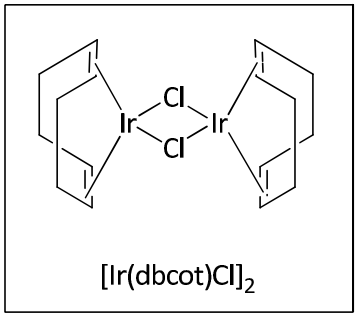


Figure 7

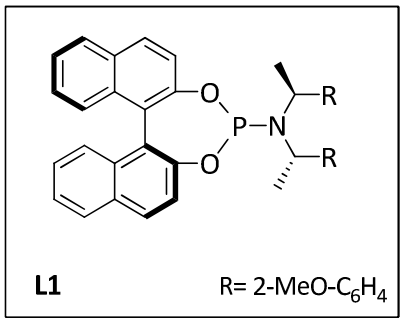
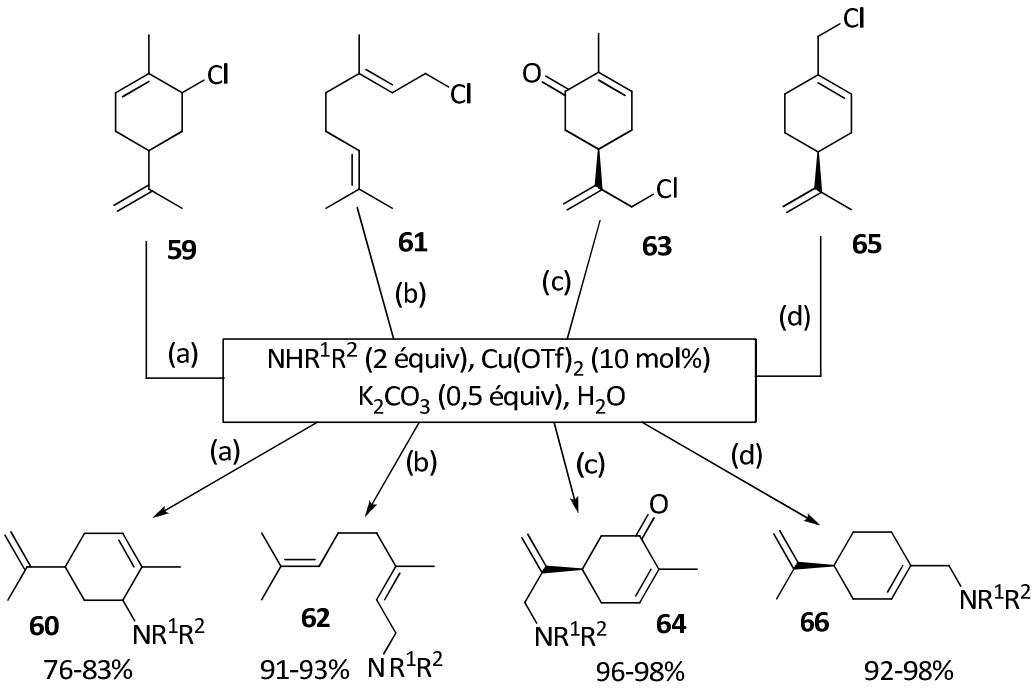


Figure 8

D'autre part, El Firdoussi et Coll.[38] se sont intéressés à l'amination allylique de quelques dérivé de terpènes chlorés en faisant intervenir des amines secondaires telles que la pyrrolidine, la morpholine et la diéthylamine. La réaction catalysée par le cuivre(II) $Cu(OTf)_2$ se fait en présence de K_2CO_3 dans l'eau (Schéma 29). Il est à noter que l'utilisation de ce métal est indispensable pour cette réaction de substitution.



NHR^1R^2= pyrrolidine, morpholine, diethylamine

Schéma 29

[38] Boualy, B.; Harrad, M. A.; El Houssame, S.; El Firdoussi, L.; Ali, M. A.; Karim, A. *Catalysis Comm*. **2012**, *19*, 46-50.

2. Allylation de nucléophiles oxygénés

Comparée à la *N*-allylation et à la *C*-allylation, l'*O*-allylation attire moins d'attention d'une part, en raison du caractère nucléophile faible de l'atome d'oxygène comparé à celui de l'azote et du carbanion stabilisé et d'autre part, pour des problèmes de régiosélectivité. Nous exposons dans ce qui suit des exemples récents de l'*O*-allylation inter- et intramoléculaire.

Lee[39] a décrit l'éthérification allylique pallado-catalysée du cinnamylacétate en faisant intervenir des alcoolates de zinc préparés *in-situ* à partir des alcools primaires et du diéthylzinc. Une variété d'éthers allyliques **67** a été préparée avec de bons rendements. Le même protocole a également été adopté pour la formation des éthers cycliques **69** à partir des hydroxy-acétates **68** (Schéma 30).

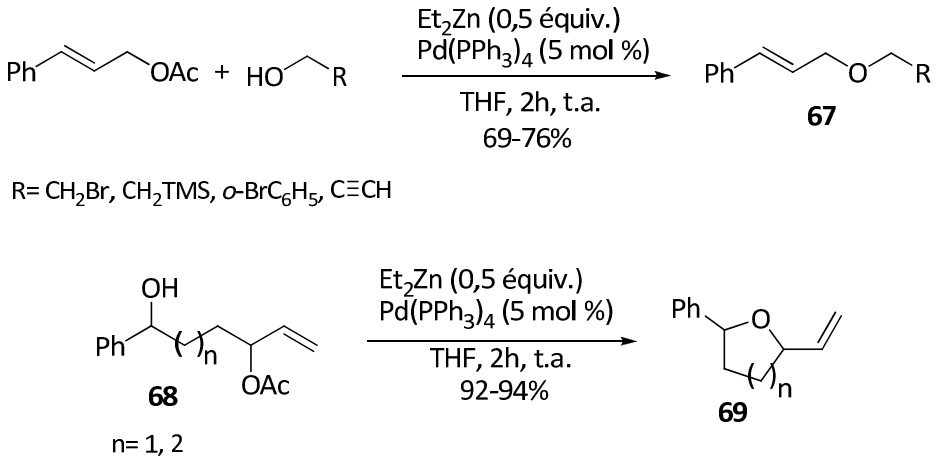


Schéma 30

La substitution allylique des hydroxylamines catalysée par un métal de transition a été élaborée par l'équipe de Takemoto.[40] La présence d'un groupe attracteur sur l'atome d'azote de l'hydroxylamine augmente l'acidité du proton du groupe hydroxyle et diminue le caractère nucléophile de l'atome d'azote. Ainsi, uniquement l'*O*-allylation des hydroxylamines **70** par le carbonate **19d** en présence d'un métal de transition dans l'acétonitrile à 20°C se produit. Dans cette réaction, la nature du métal est responsable de la régiosélectivité de la substitution allyllique. En effet, l'utilisation du $[IrCl(cod)]_2$ donne lieu

[39] Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 4369-4371.
[40] Miyabe, H.; Yoshida, K.; Yamauchi, M.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 2148-2153.

aux produits branchés *O*-allylés **71** alors que $Pd(PPh_3)_4$ favorise la formation des produits *O*-allylés linéaires **72** (Schéma 31).

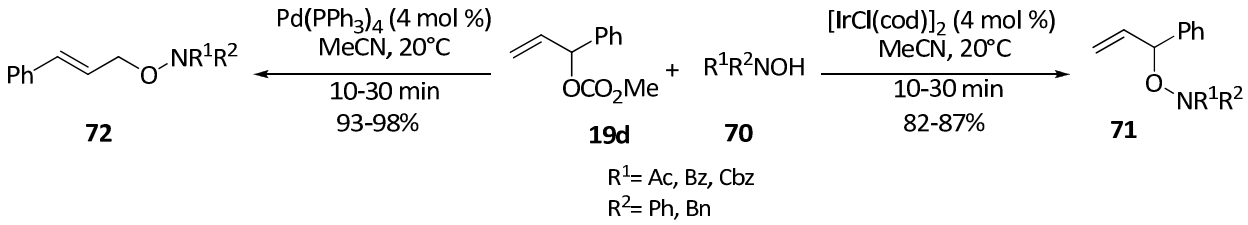


Schéma 31

Schmidt[41] a étudié l'*O*-allylation d'une variété d'esters α-hydroxylés **73** par l'allyle carbonate **74** en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ au reflux de THF. Les rendements de la réaction varient entre 52 et 99% (Schéma 32).

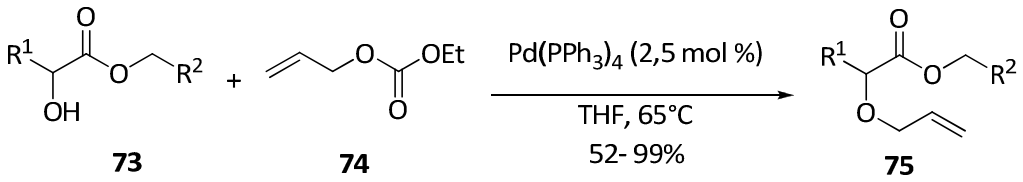


Schéma 32

Récemment, l'équipe de Varma[42] a développé un protocole économique et non polluant pour réaliser l'*O*-allylation d'une série de phénols **76** par les acétates allyliques **77** dans l'eau. Pour ce faire, ils ont préparé un catalyseur hétérogène qui comporte une ferrite [Fe_3O_4], qui joue le rôle de support, et la dopamine qui joue le rôle de ligand du palladium (Figure 9). A la fin de la réaction, les éthers allylés **78** sont obtenus avec de bons rendements. De plus, ce catalyseur est facilement recyclable jusqu'à 5 réactions successives (Schéma 33).

[41] Schmidt, B.; Nave, S. *Adv. Synth. Catal*. **2006**, *348*, 531-537.
[42] Saha, A.; Leazer, J.; Varma, R. S. *Green Chem*. **2012**, *14*, 67-71.

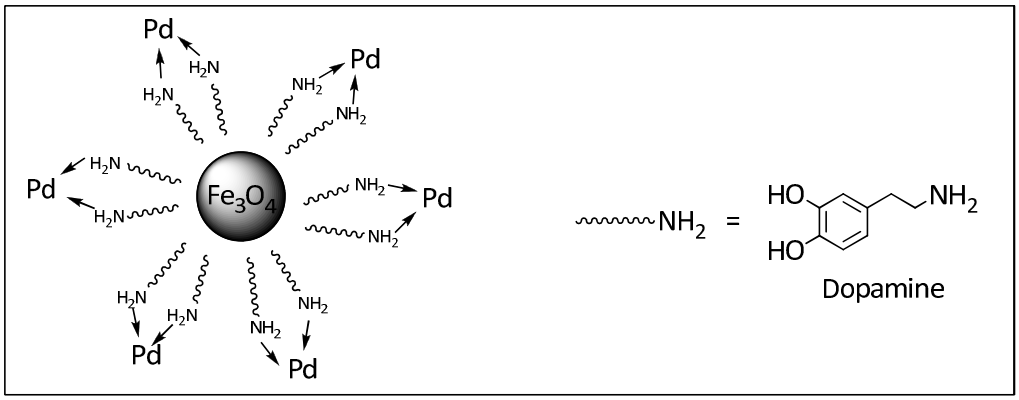
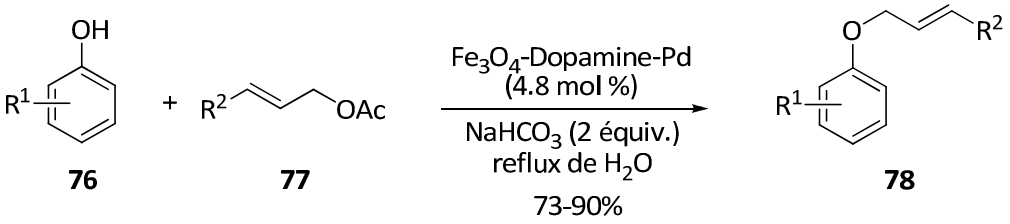


Figure 9



76 **77** **78**

R^1= H, Me, Cl, Br. R^2= H, Ph, *p*-MeC_6H_4, *p*-$OMeC_6H_4$, *o*-ClC_6H_4, *m*-$NO_2C_6H_4$

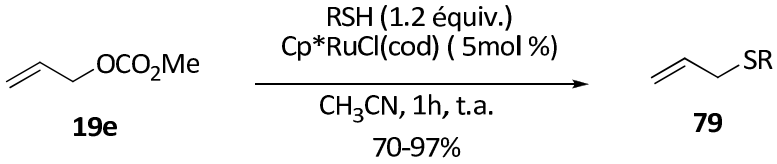
Schéma 33

3. Allylation de nucléophiles soufrés

La substitution allylique de nucléophiles soufrés n'a pas encore été très exploitée. En effet, les produits soufrés sont connus comme étant du poison pour les métaux de transition.[43] Cela a poussé les chimistes à adopter surtout des protocoles non catalysés pour cette famille de réactions.

En 1999, Mitsudo et Coll.[44] ont rapporté la première allylation de thiols catalysée par le ruthénium. Ils ont fait réagir une variété de thiols aliphatiques et aromatiques avec l'allyle carbonate **19e** en présence de Cp*RuCl(cod) dans l'acétonitrile qui joue, à la fois le rôle de ligand et de solvant pour empêcher l'empoisonnement du catalyseur par le thiol. Les produits attendus **79** ont été isolés avec de bons rendements (Schéma 34).

[43] Hegedus, L. L.; McCabe, R. W.; *Catalyst poisoning*; Marcel Dekker : New York, 1984.
[44] Kondo, T.; Morisaki, Y.; Uenoyama, S. Y.; Wada, K.; Mitsudo, T. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 8657-8658.



19e **79**

R= *n*-C_4H_9, *n*-C_8H_{17}, C_6H_{11}, CH_2Ph, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2CO_2Me$

Schéma 34

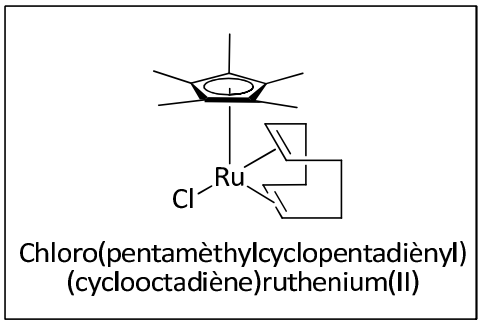
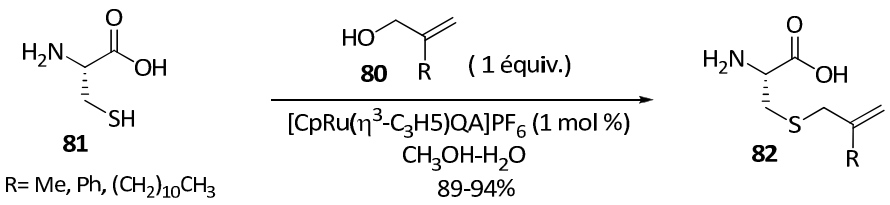


Figure 10

La substitution allylique régiosélective de la cystéine **81** a été ensuite explorée par Kitamura et Coll.[45] Ainsi, la réaction entre ce substrat et les alcools allyliques primaires **80** en présence du complexe π-allylique [CpRu(η^3-C_3H_5)QA]PF_6 dans un mélange H_2O/MeOH (1/1), aboutit exclusivement aux produits *S*-allylés **82** avec d'excellents rendements (Schéma 35).



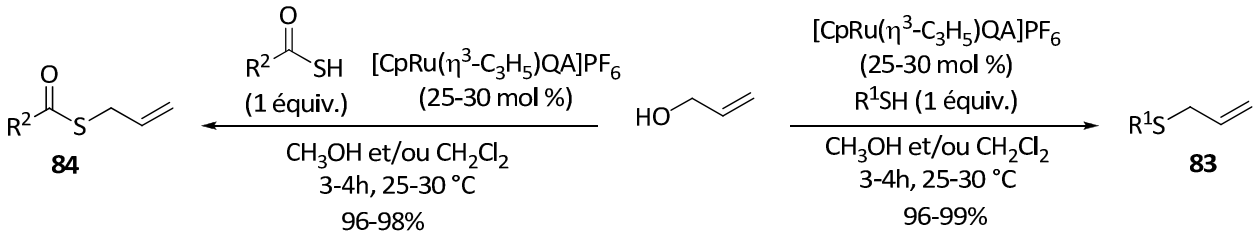
81 **80** **82**

R= Me, Ph, $(CH_2)_{10}CH_3$

Schéma 35

[45] Jaisankar, P.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1894-1897.

Les thiols primaires et les acides *S*-thioïques peuvent, également, être allylés par le prop-2-énol pour donner les dérivés soufrés **83** et **84.**[46] Pour cela, la réaction a été catalysée par le complexe π-allylique $[CpRu(\eta^3\text{-}C_3H_5)QA]PF_6$ (Figure 11). Cependant, malgré tous les travaux effectués, les détails du mécanisme de cette réaction ne sont pas clairs à l'heure actuelle (Schéma 36).



R^2= Me, Ph, $(CH_2)_2Ph$, 4-$MeOC_6H_4$, C_6H_{11}

R^1= Ph, CH_2Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, C_6H_{11}, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2NHCl$

Schéma 36

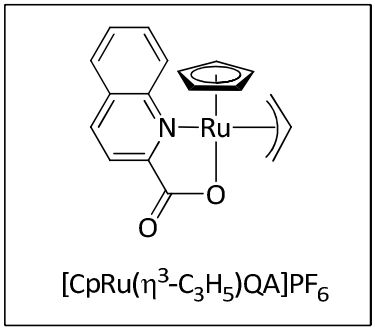
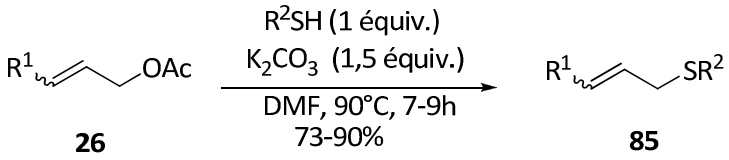


Figure 11

La réaction d'allylation avec des dérivés allyliques disubstitués catalysée par un métal de transition, conduit souvent à un mélange de régioisomères. Pour éviter ce genre de problème, Ranu[47] a transformé une série de thiols en produits linéaires *S*-allylés **85** par réaction en présence des acétates allyliques **26** dans le DMF en utilisant uniquement le K_2CO_3 comme base (Schéma 37).

[46] Tanaka, S.; Pradhan, P. K.; Maegawa, Y.; Kitamura, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3996-3998.
[47] Saha, A.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1902-1905.



R^1= H, Me, Ph, $(CH_2)_5CH_3$, thiophenyl, 4-$MeOC_6H_5$,
R^2= Ph, 4-HOC_6H_4,2-$NH_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, $PhCH_2$, *n*-Bu, $(CH_2)_{11}CH_3$

Schéma 37

Conclusion

L'importance de la substitution allylique des composés nucléophiles a fait de cette réaction le centre d'intérêt de plusieurs équipes de recherche puisqu'elle présente un protocole de synthèse utile d'une variété de molécules organiques complexes. En effet, d'innombrables travaux ont été rapportés sur l'allylation de nucléophiles carbonés, azotés, oxygénés ou encore soufrés. En revanche, on distingue deux types de substitutions allyliques, celles qui ne sont pas catalysées par des métaux de transition et celles qui le sont. Ainsi, le palladium est le métal le plus répandu dans la catalyse de cette transformation, en outre, on trouve des exemples catalysés par d'autres métaux tels que le rhodium, le ruthénium, le cuivre, l'iridium…

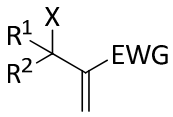
Ce que l'on vient de présenter dans ce chapitre est une étude bibliographique générale pour notre travail qui sera détailler dans ce qui suit et qui porte, en premier temps, sur la *S*-allylation non catalysée de thiols avec des acétates cyclique de MBH et en second lieu, sur l'allylation pallado-catalysée d'une série d'énaminocétones.

Chapitre II

Réactivité des Adduits de MBH vis-à-vis des Thiols

Introduction

Les adduits de Morita-Baylis-Hillman (MBH) sont considérés comme étant d'importants synthons de départ pour la synthèse de composés hétérocycliques et de molécules biologiquement actives.[48] Ces composés à caractère électrophile, possèdent plusieurs sites réactifs qui sont la cible d'attaque de plusieurs types de nucléophiles ce qui engendre des problèmes de régiosélectivités.



EWG = CHO, COR, COOR, CN, SO_2Ph...
X = OH, OAc, halogènes...

Figure 12

La régiosélectivité de ces réactions est régie par plusieurs facteurs tels que la nature du groupe partant qui est souvent un groupe hydroxyle, un groupe acétate ou encore un halogène. Les acétates de MBH sont considérés comme les adduits les plus réactifs vis-à-vis de divers nucléophiles lors des réactions d'additions, de cyclisations et aussi de substitutions. Aussi, la régiosélectivité est conduite par la nature des nucléophiles susceptibles de réagir avec ces adduits de MBH tels que les carbanions stabilisés[49], les amines[50] ou les thiols qui favorisent la formation de liaisons C-S très répandues dans les molécules d'intérêts biologique et pharmaceutique[51].

Ainsi, dans ce chapitre, nous aborderons l'étude réalisée par notre équipe de recherche concernant la mise au point d'une méthode générale de *S*-allylation de différents thiols. Pour cela, nous avons souhaité travailler plus particulièrement sur la

[48] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892; (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev*. **2007**, *36*, 1581-1588; (c) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 4614-4628; (d) Shi, Y. L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, 2905-2916.

[49](a) Xu, J.; Fu, X.; Low, R.; Goh, Y. P.; Jiang, Z.; Tan, C. H. *Chem. Commun*. **2008**, 5526-5528. (b) Mhasni, O.; Rezgui, F. *Tetrahedron* **2010**, *67*, 6322-6326.

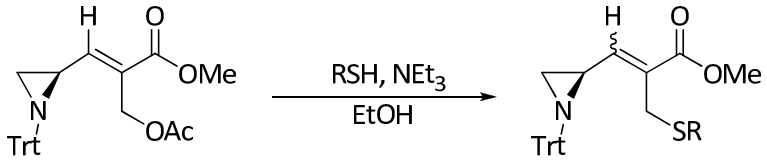
[50](a) Liu, Y. L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedon* **2009**, *65*, 3473-3479. (b)

[51](a) Kanda, Y.; Ashizawa, T.; Kakita, S.; Takahashi, Y.; Kono, M.; Yoshida, M.; Saitoh, Y.; Okabe, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1330-1332. (b) Venuti, M. C.; Young, J. M.; Maloney, P. J.; Johnson, D.; McGreevy, K. *Pharm. Res.* **1989**, *6*, 867-873. (c) Greenlee, M. L.; Laub, J. B.; Balkovec, J. M.; Hammond, M. L.; Hammond, G. G.; Pompliano, D. L.; Epstein-Toney, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 2549-2554.

fonctionnalisation d'adduits de MBH cycliques. En effet, comme nous le verrons ultérieurement, aucune méthode générale n'existait pour fonctionnaliser ces adduits cycliques par un dérivé soufré. En revanche, nous présentons tout d'abord une étude bibliographique sur le comportement des adduits acycliques de MBH vis-à-vis des thiols.

I. Réaction des adduits de MBH avec des dérivés soufrés

L'équipe de Zwanenburg[52] a rapporté la substitution allylique de l'acétate de Morita-Baylis-Hillman (MBH) **86** de configuration (*E*) par une variété de nucléophiles dont le thiophénol et le benzylmercaptan. La réaction se fait dans l'éthanol et en présence de triéthylamine pour donner les produits de substitution S_N2 **87** avec de bons rendements (Schéma 38). Le système conjugué formé à partir de l'alcène et le groupe carbométhoxy forme avec le groupe acétyle en position allylique un intermédiaire cyclique ionique à six chaînons à caractère électrophile qui sera la cible d'une attaque nucléophile.



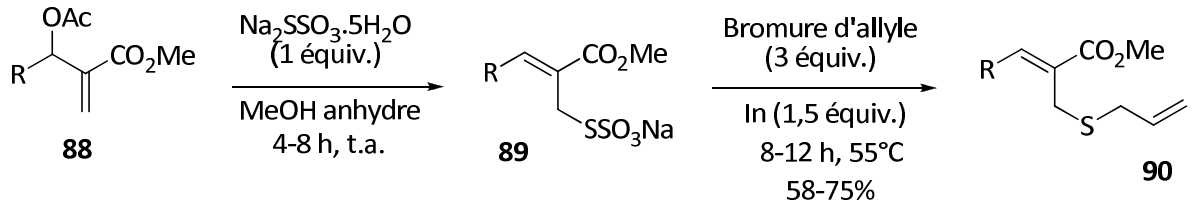
(*E*)-**86** **87**

R= Ph 91% (*Z*)
R= CH_2Ph 89% (*Z*/*E* = 9/5)

Schéma 38

Pour synthétiser, en une seule étape, le produit S-allylés **90**, Zhang[53] a dû préparer l'allylthiosulfate de sodium **89** correspondant par l'action du thiosulfate de sodium pentahydraté sur l'acétate de MBH **88** dans le méthanol anhydre à température ambiante. Une fois cet intermédiaire préparé selon un mécanisme de type S_N2', il réagit ultérieurement en présence d'un excès de bromure d'allyle et d'indium à 55°C. L'introduction de ce métal garantit une excellente régiosélectivité, ainsi, seul le produit *S*-allylé **90** est isolé (Schéma 39).

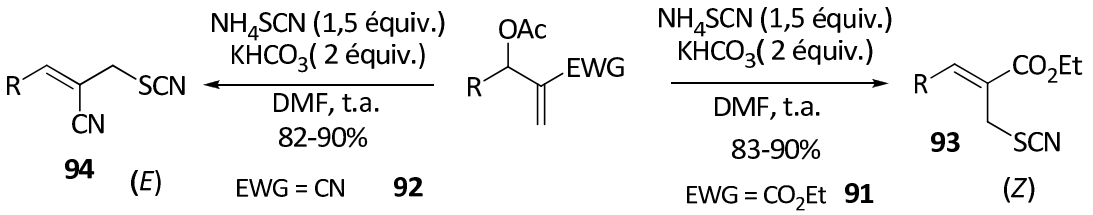
[52] Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 981-984.
[53] Liu, Y.; Xu, X.; Zheng, H.; Xu, D.; Xu, Z.; Zhang, Y. *Synlett* **2006**, *4*, 571-574.



R= Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-Furyl, CH_2CH_2Ph, *n*-C_7H_{15}

Schéma 39

De manière similaire, en 2006, l'équipe de Srihari[54] a étudié la réactivité des adduits de MBH **91** et **92** avec le thiocyanate d'ammonium dans le DMF en présence de $KHCO_3$ comme base. La stéréosélectivité de la double liaison des produits *S*-allylés, obtenus *via* une addition conjuguée suivit d'une élimination, est contrôlée par le groupe électroattracteur EWG. En effet, si ce dernier est un ester, la réaction donne exclusivement le produit (*Z*)-**93** alors que le produit (E)-**94** est obtenu s'il s'agit d'un groupe CN. Cette stéréosélectivité s'explique par la différente gène stérique que peut provoquer le groupe attracteur avec le groupe R de l'intermédiaire avant l'étape de beta élimination (Schéma 40).



R= Ph, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-CNC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-$OMeC_6H_4$,

R= Ph, 4-FC_6H_4, 4-CNC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$PhOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 3-BrC_6H_4, 2-ClC_6H_4, C_5H_{11}, C_2H_5

Schéma 40

Dans le même contexte, Das et Coll.[55] ont développé une synthèse douce et simple d'une variété de produits *S*-allylés à partir d'une série d'acétates de MBH et le benzylthiol en présence d'une quantité catalytique d'un mélange d'une solution aqueuse de NaOH et d'un catalyseur de transfert de phase TBAI (Figure 13) dans le DMSO. Dans l'exemple précédent, les rendements varient entre 73% et 92% avec uniquement les produits issus de la S_N2'. La stéréosélectivité de cette réaction est régie par la nature du groupe électroattracteur EWG présent sur l'adduit de MBH.

[54] Srihari, P.; Singh, A. P.; Jain, R.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2006**, *16*, 2772-2776.
[55] Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K.; Banerjee, *J. Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1274-1276.

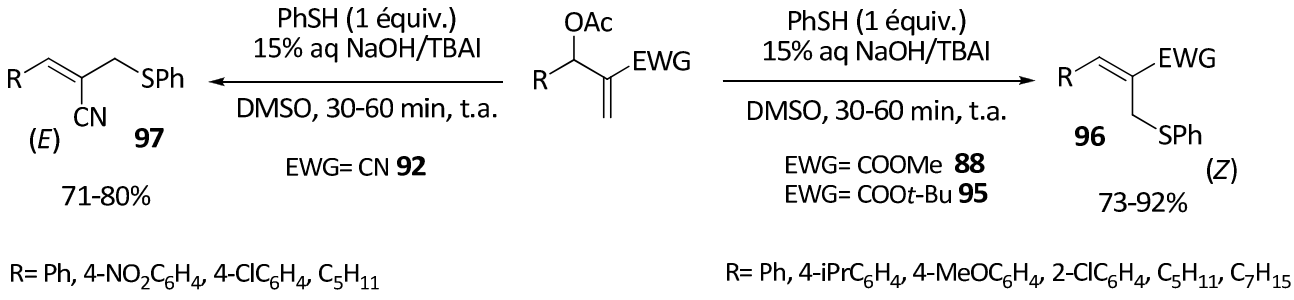


Schéma 41

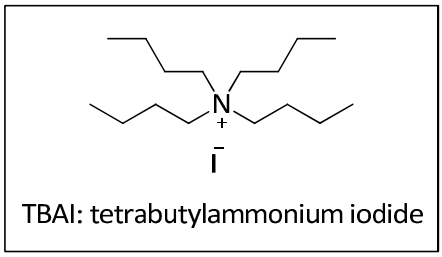


Figure 13

Récemment, une série de thioesters allylés a été préparée *via* une *S*-allylation des *N*-thionoarylmorpholines **100** et une variété de bromures de MBH dans un mélange de gel de silice-eau (Schéma 42).[56] Dans ce cas, la réaction procède par une substitution nucléophile de type S_N2, suivie d'une élimination du sel de bromure de morpholinium pour donner, après hydrolyse, les thioesters allyliques **101** avec d'excellents rendements (Schéma 43).

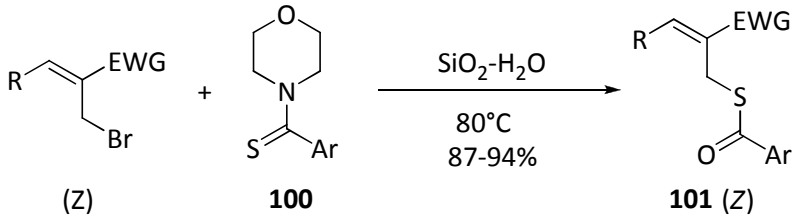


Schéma 42

[56] Patel, R.; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Synthesis* **2011**, *8*, 1261-1266.

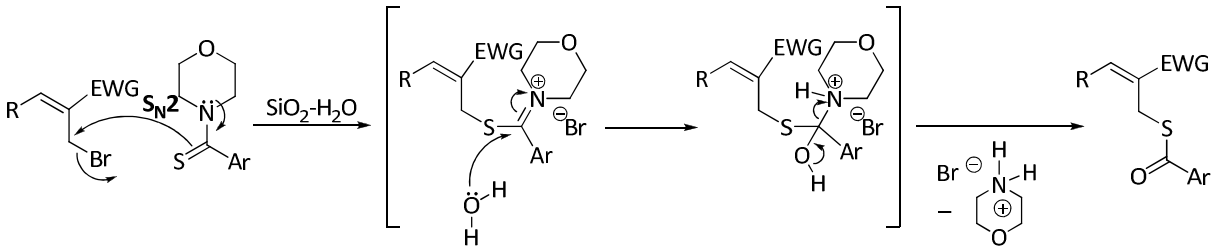
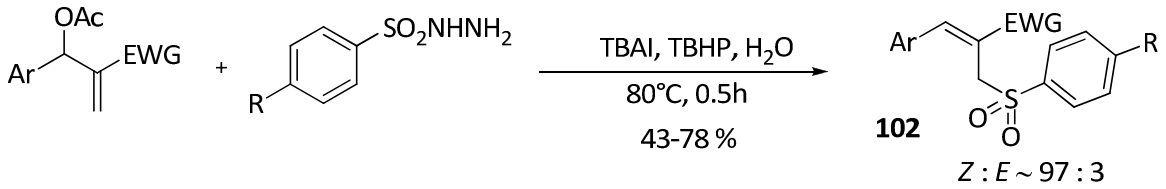


Schéma 43

En 2013, Li[57] a rapporté une méthode de synthèse de quelques sulfones allylées à partir d'acétates de MBH et des sulfonylhydrazines correspondantes. Le protocole implique l'utilisation du système catalytique TBAI-TBHP et de l'eau comme solvant (Schéma 44).

Pour interpréter la formation des composés **102**, un mécanisme radicalaire a été proposé. En effet, la réaction commence par générer les radicaux sulfonyles **A** à partir des sulfonylhydrazides en présence du système catalytique TBAI-TBHP et après libération d'une molécule de diazote. Ces radicaux s'additionnent à l'acétate de MBH pour former le radical **B**. Ensuite, l'élimination du radical acétoxyle donne le produit final **102** (Schéma 45).



EWG= CO_2Me, CO_2Et, CN, CO_2Bu Ar= Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$iPrC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 2-BrC_6H_4, 2-$NO_2C_6H_4$, 2-ClC_6H_4 R= H, Me, Br.

Schéma 44

[57] Li, X.; Xu, X.; Tang, Y. *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 1739-1742.

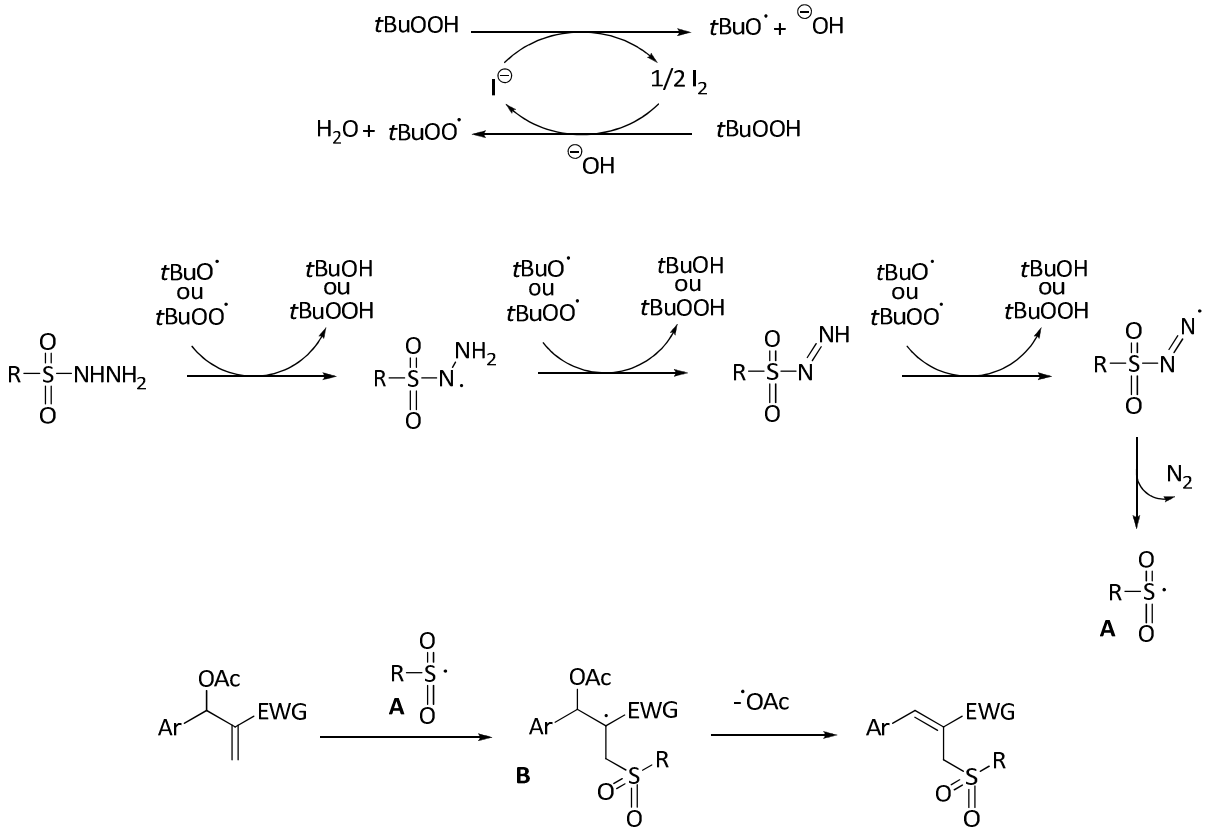


Schéma 45

II. La *S*-allylation d'une série de thiols avec une variété d'acétates cycliques de MBH

Les adduit cycliques de Morita-Baylis-Hillman sont des synthons polyfonctionnels qui sont considérés comme des précurseurs potentiels de nombreuses molécules cibles dans le domaine pharmacologique.[58] Ils présentent plusieurs sites susceptibles de réagir avec diverses espèces électrophiles. Aussi, des espèces nucléophiles pourront être utilisées dans le but de réaliser des additions-1,2 et/ou 1,4 ou encore des substitutions nucléophiles (Figure 14).

[58] (a)Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *German Patent*. 2155113. **1972**. *Chem. Abst*. **1972**, *77*, 341749. (b) Drews, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653. (c) Basavaiah, D.; Rao, P. O.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001. (d) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.

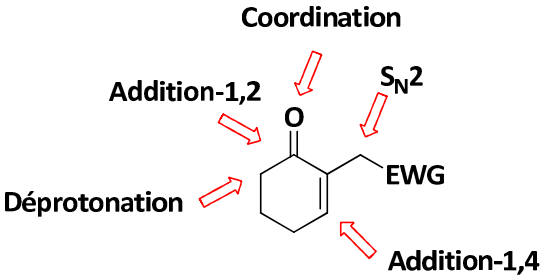


Figure 14

Jusqu'à présent, la *S*-allylation des thiols avec des adduits cycliques de MBH, catalysée ou non catalysée par des métaux de transition, n'a pas suscité beaucoup d'intérêts.[59] Cela a éveillé notre curiosité et nous a poussés à explorer la réactivité des acétates cycliques **105a-c** de MBH en présence d'une série de thiols (Figure 15).

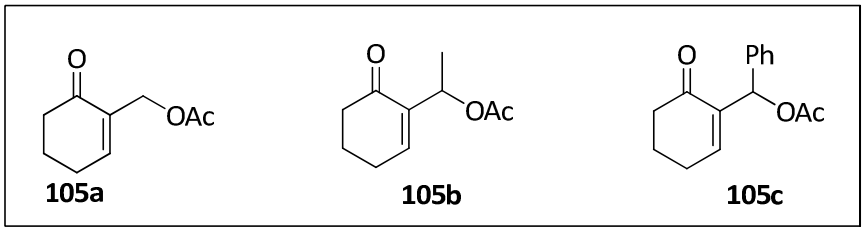
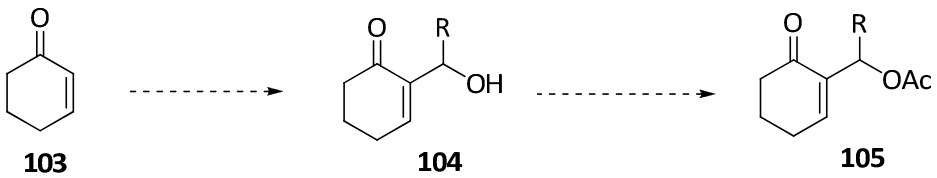


Figure 15

1. Synthèse des acétates cycliques de Morita-Baylis Hillman

Dans un premier temps, nous avons procédé à la préparation des substrats de départs **105a-c**. Leur synthèse se fait en deux étapes dont la première est la formation des alcools correspondants **104,** puis leur acétylation (Schéma 46).



R= H, Me, Ph

Schéma 46

[59]Tamura, R.; Katayama, H.; Watabe, K. I.; Suzuki, H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7557.

a. Préparation des 2-(1-hydroxyalkyl)cyclohex-2-én-1-ones

Les alcools cycliques de MBH ont été préparés à partir des travaux publiés dans la littérature. En effet, la cyclohex-2-én-1-one **103** réagit en présence du formaldéhyde aqueux à 30% et une quantité catalytique de DMAP dans le THF à température ambiante pour donner, après 15h d'agitation, l'α-hydroxyméthylcyclohex-2-én-1-one **104a** (Schéma 47)**.**[60]

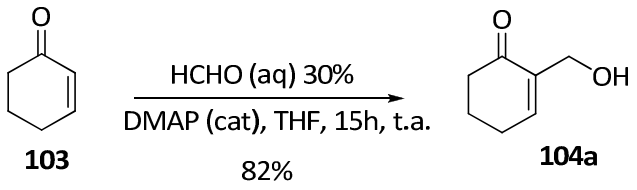


Schéma 47

La réaction de couplage entre l'énone cyclique **103** et l'acétaldéhyde ou le benzaldéhyde, catalysée par l'imidazole dans un mélange $NaHCO_3$-THF à température ambiante, conduit aux alcools **104b-c** avec des rendements satisfaisants (Schéma 48).[61]

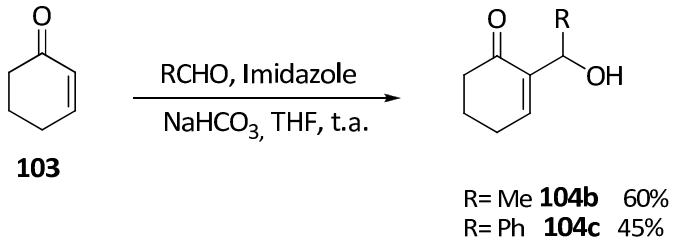
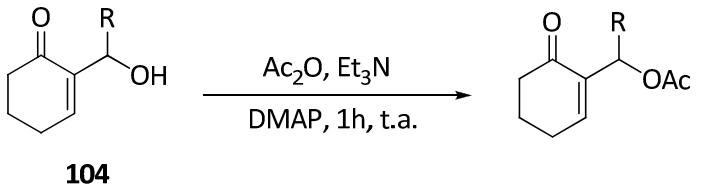


Schéma 48

b. Acétylation des alcools allyliques cycliques

L'acétylation des alcools cycliques **104** se fait en présence d'anhydride acétique, de Et_3N et de DMAP en quantité catalytique, à température ambiante. Les acétates correspondants sont obtenus avec de bons rendements après une heure d'agitation (Schéma 49).[62]

[60] (a) Rezgui, F.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 5965-5966. (b) Gatri, R.; El Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 7835-7836.
[61] Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 555-558.
[62] Rezgui, F.; El Gaied, M. M. *J. S. Chim. Tun*. **1993**, *3*, 293-298.



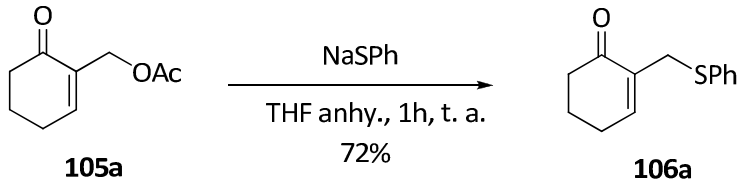
104

R= H **105a** 81%
R= Me **105b** 71%
R= Ph **105c** 70%

Schéma 49

2- Réactivité des acétates cycliques de MBH avec une série de thiols

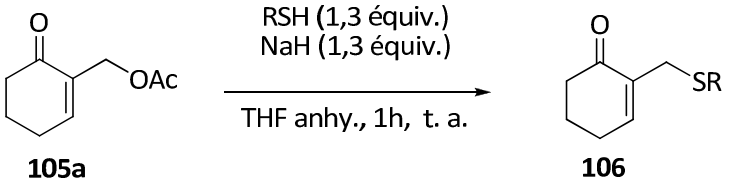
Notre premier essai a été de tester le comportement de l'acétate **105a** vis-à-vis du thiophénol dans le THF. Nous avons noté qu'à température ambiante et même au reflux du THF, la réaction n'évolue pas et le substrat de départ a été totalement récupéré après 8 h d'agitation. Cela peut être interprété par le fait que le thiophénol n'est pas assez nucléophile pour transformer l'acétate **105a** en un produit *S*-allylé. C'est pour cela que nous avons pensé à remplacer le thiophénol par le thiophénolate de sodium qui réagit avec l'acétate de MBH **105a** dans le THF à température ambiante et donne le produit soufré **106a** avec un rendement de 72% (Schéma 50).



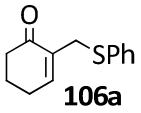
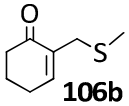
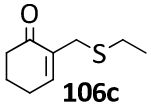
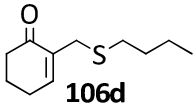
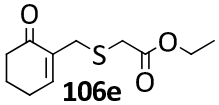
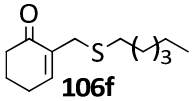
105a **106a**

Schéma 50

Dans le but de mieux explorer cette nouvelle méthode de synthèse, nous avons fait réagir l'adduit de MBH **105a** avec une variété de thiols primaires en présence d'hydrure de sodium dans le THF anhydre à température ambiante. Les résultats de cette étude sont résumés dans le Tableau 1.



105a **106**

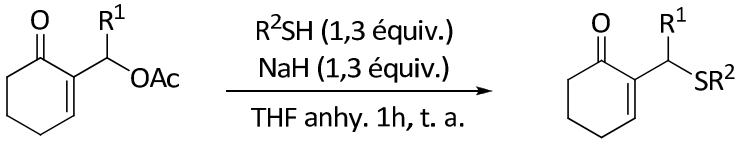
Entrée	R	Produit	Rendement (%)
1	Ph	 **106a**	72
2[(a)]	Me	 **106b**	83
3	Et	 **106c**	61
4	*n*-Bu	 **106d**	63
5	EtO_2CCH_2	 **106e**	73
6	$CH_3(CH_2)_5$	 **106f**	84

(a) La préparation de 171b se fait à partir du thiométhylate de sodium commercial.

Tableau 1

Le protocole commence par la préparation du thiolate de sodium suivie par l'ajout de l'acétate **105a** qui réagit totalement et instantanément donnant un seul régioisomère **106**. Les résultats obtenus montrent bien que l'éthanethiol et le butanethiol sont les substrats les moins réactifs de la série des thiols utilisés (Tableau 1, Entrées 3 et 4), alors que l'hexanethiol et le CH_3SNa donnent les meilleurs rendements (Tableau 1, Entrées 2 et 6). Le 2-mercaptoacétate d'éthyle réagit aussi avec l'acétate **105a** et donne 73% du produit *S*-allylé correspondant (Tableau 1, entrée 5).

Ces résultats intéressants nous ont encouragés à tenter la préparation d'autres produits *S*-allylés à partir des acétates cycliques β'-substitués **105b-c**. Ces derniers réagissent dans les mêmes conditions que précédemment et donnent les dérivés soufrés **107** et **108** avec de très bons rendements.



105b-c

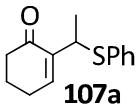
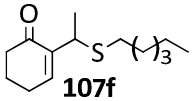
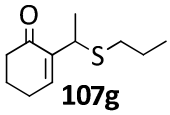
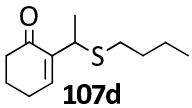
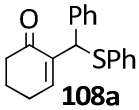
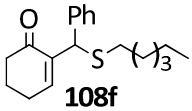
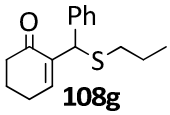
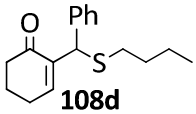
Entrée	R^1	R^2	Produit	Rendement (%)
1	CH_3	Ph	 **107a**	60
2	CH_3	$CH_3(CH_2)_5$	 **107f**	80
3	CH_3	$CH_3(CH_2)_2$	 **107g**	81
4	CH_3	$CH_3(CH_2)_3$	 **107d**	60
5	Ph	Ph	 **108a**	75
6	Ph	$CH_3(CH_2)_5$	 **108f**	97
7	Ph	$CH_3(CH_2)_2$	 **108g**	85
8	Ph	$CH_3(CH_2)_3$	 **108d**	92

Tableau 2

Les résultats consignés sans les tableaux 1 et 2 nous permettent de conclure que la 2-(1-acétoxy-1-phénylméthyl)cyclohex-2-én-1-one **105c** (R^1=Ph) donne les meilleurs rendements. Nous pensons que cela est dû à la formation d'un intermédiaire réactionnel stabilisé par la conjugaison. Par ailleurs, pour la 2-(1-acétoxyéthyl)cyclohex-2-én-1-one, la présence du groupe méthyle en position β' constitue une gène stérique, ce qui explique peut être les rendements modestes obtenus.

Pour mieux comprendre la formation des dérivés soufrés,[63] nous supposons que cette réaction débute par une addition-1,4 du thiolate sur l'acétate de MBH conduisant à un énolate qui après élimination d'ion d'acétate, donne l'intermédiaire réactionnel - **C** -. Une deuxième addition du thiolate sur l'énone soufrée - **C** -, se produit, suivie d'une élimination du thiolate situé dans le cycle pour donner finalement le produit thermodynamique. Il s'agirait donc d'une double addition conjuguée/β-élimination (Schéma 51). En revanche, une substitution nucléophile directe de type S_N2 de l'acétate de MBH par le thiolate pourrait avoir lieu.

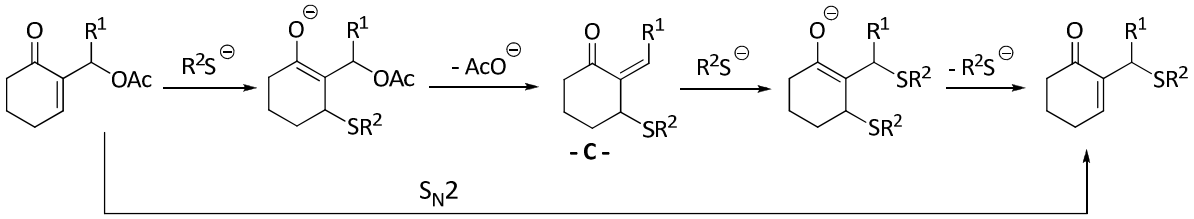


Schéma 51

Ainsi, en vue d'avoir quelques éléments utiles pour confirmer notre hypothèse sur le mécanisme, nous avons envisagé d'isoler l'intermédiaire - **C** -. Pour ce faire, on a choisi de refaire l'entrée 6 du Tableau 1 à -78°C. Malheureusement, la conversion de l'acétate se fait très rapidement au point que nous n'arrivons pas à observer l'énone - **C** -.

Nous avons étendu le domaine d'application de cette méthode de synthèse en utilisant un nucléophile bidenté tel que l'éthanedithiol. En effet, le sel monosodé obtenu à partir de 1 équivalent du dithiol et 1 équivalent de NaH réagit avec l'acétate pour aboutir au produit bicyclique **109**. En revanche, le dérivé disodé conduit *via* deux substitutions nucléophiles intermoléculaires, au dérivé **110** (Schéma 52).

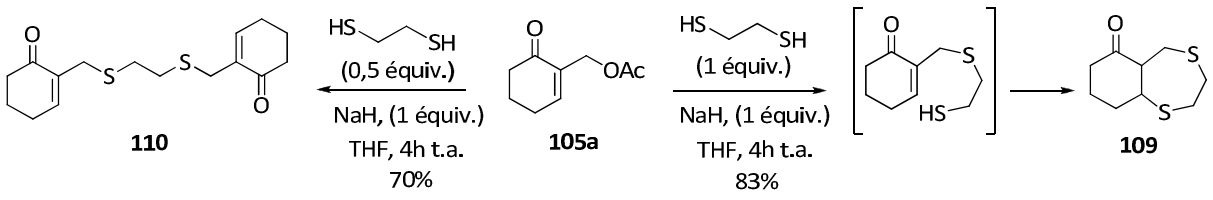


Schéma 52

[63] Tamura, R.; Tamai, S.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 2413-2416.

Conclusion

Un organosulfuré est un composé organique qui comporte au moins un atome de soufre. Ces produits sont très abondants dans la nature et de nombreuse biomolécules en contiennent. En effet, ces composés soufrés peuvent constituer une part très importante des composés aromatisants de certains aliments tels que les crucifères (chou, choux-fleurs, brocoli…) et les alliacés (ail, oignon, échalote, poireau…).

D'où, la synthèse de ces organosulfurés occupe une bonne partie de la synthèse organique et la recherche de nouvelles voies d'accès à cette famille de composés, est toujours indispensable.

Sur cette thématique, nous avons décrit dans ce travail, une *S*-allylation directe, simple et rapide d'une variété de thiols primaires à partir des acétates cycliques de MBH. Nous avons entamé notre étude par la préparation des substrats qui se fait en deux étapes et dont la première est la préparation des alcools cycliques de MBH suivit de leurs acétylation. Ensuite, nous avons étudié le comportement de ces acétates de MBH vis-à-vis d'une série de thiols aliphatiques et aromatiques et en présence de NaH dans le THF. A la fin de la réaction, un seul régioisomère a été isolé avec des rendements allant de bons à excellents. Enfin, nous avons élargi le domaine d'application de cette nouvelle voie de synthèse *via* l'étude du comportement de l'éthanedithiol vis-à-vis de l'acétate **105a**, ce qui nous a permis de proposer deux mécanismes pour cette réaction d'allylation des thiols.

Chapitre III

Substitution Allylique Pallado-Catalysée d'une Série d'Enaminocétones/Esters

Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, au cours de ces dernières décennies, l'alkylation allylique catalysée par du palladium (0) s'impose comme étant une méthode indispensable à la synthèse de nombreux types de molécules organiques à partir d'une grande variante de composés allyliques et de nucléophiles. Dans ce contexte, les énamines ont pu être efficacement utilisées en tant que nucléophiles pour ce type de transformation. En effet, une énamine réagit avec des composés allyliques en présence d'un catalyseur au palladium pour donner l'iminium **- I -** qui, après hydrolyse *in-situ* donne un dérivé carbonylé γ, δ-instauré (Schéma 53).

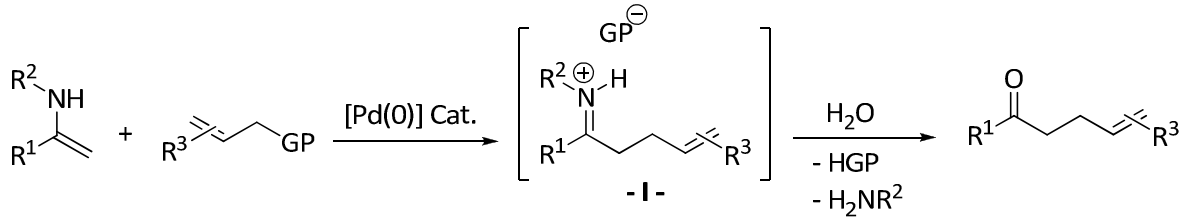


Schéma 53

Ce type d'allylation a été développé sur des énamines préalablement isolées ou formées *in-situ.* Néanmoins, dans aucune des procédures présentées dans la littérature, il y avait conservation de la fonction amine, étant donné l'instabilité de l'iminium - **I** - générée.

Dans un souci d'une chimie plus verte et plus particulièrement économe en atome, nous avons souhaité développer une méthodologie permettant d'alkyler une énamine tout en conservant la fonction amine à la fin de la réaction.

Pour commencer, nous avons supposé qu'une β-énaminone, pourrait se transformer en iminium **- II -** par réaction d'un dérivé allylé en présence d'un catalyseur au palladium (0). Contrairement à l'iminium préparé à partir de l'énamine, l'intermédiaire **- II -** possède maintenant un hydrogène acide en α du groupe carbonyle qui pourrait être déprotoné par une base pour conduire au produit allylé tout en conservant la fonction amine présente dans l'énaminone de départ (Schéma 54).

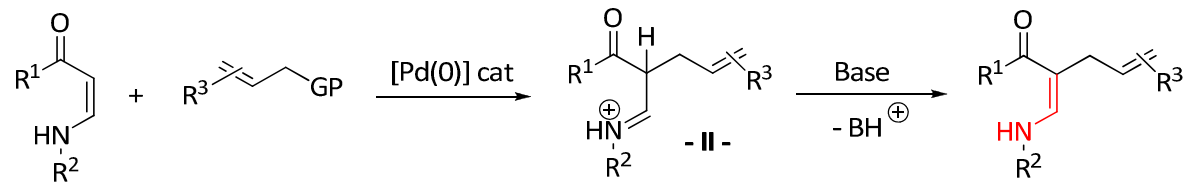


Schéma 54

A cet effet, et en se basant sur cette hypothèse, nous avons mis au point le premier exemple d'alkylation allylique catalysée par du palladium pour une série de β-énaminones. Avant de présenter cette optimisation et les résultats obtenus, nous allons présenter une partie bibliographique sur, d'une part, les exemples récents d'alkylation allylique d'énamines, et d'autre part, la chimie des énaminones.

I. Alkylation allylique des énamines

Le terme « énamine » a été introduit en 1927 par analogie avec les « énols », structurellement similaires.[64] Pendant plusieurs années, les énamines ont été étudiées comme étant des intermédiaires réactionnels et des outils synthétiques pour effectuer la monoalkylation spécifique des cétones et des aldéhydes (Schéma 55). En effet, l'alkylation directe d'un dérivé carbonylé se fait à l'aide d'une base dont la présence dans le milieu réactionnel peut créer des problèmes de régiosélectivité et même provoquer une auto-condensation (très répandue dans le cas des aldehydes). Pour affronter ces problèmes, le dérivé carbonylé peut être alkylé indirectement par le biais d'une alkylation de l'énamine correspondante.

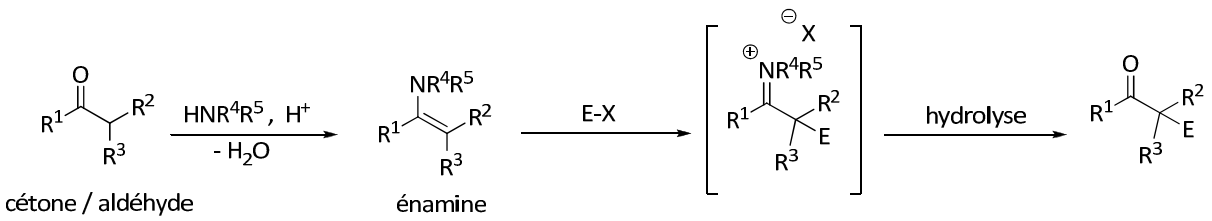


Schéma 55

[64] Wittig, G., Blumental, H., *Chem. Ber*. **1927,** *60*, 1086.

Ces dernières années, et avec le développement de la catalyse avec les métaux de transitions, le potentiel synthétique des énamines n'a fait qu'augmenter. Comme nous allons le voir, ces composés ont particulièrement été utilisés comme intermédiaires lors de l'allylation des dérivés carbonylés par catalyse avec un métal de transition. Nous allons aborder, dans ce qui suit, quelques exemples récents.

1. Cas des énamines préparées *in-situ*

L'alkylation allylique des cétones et des aldéhydes catalysée par le palladium ne peut pas se faire spontanément à cause du faible caractère nucléophile des cétones et des aldéhydes. Pour augmenter leurs réactivités, il est nécessaire de les transformer en intermédiaires plus réactifs tels que les énamines. Ces dernières, n'étant pas très stables à l'air libre et en présence d'humidité, doivent être préparées *in situ*.

L'alkylation allylique des cyclohexénones **111** par l'allylacétate a été décrite par Córdova et Coll.[65] Le protocole met en jeu un système catalytique combiné contenant un catalyseur au Pd(0) à savoir le $Pd(PPh_3)_4$ et une quantité catalytique de pyrrolidine permettant la formation *in-situ* de l'énamine. La réaction se fait en *one-pot* dans le DMSO pour aboutir aux cyclohexanones *α*-allylées **112** (Schéma 56).

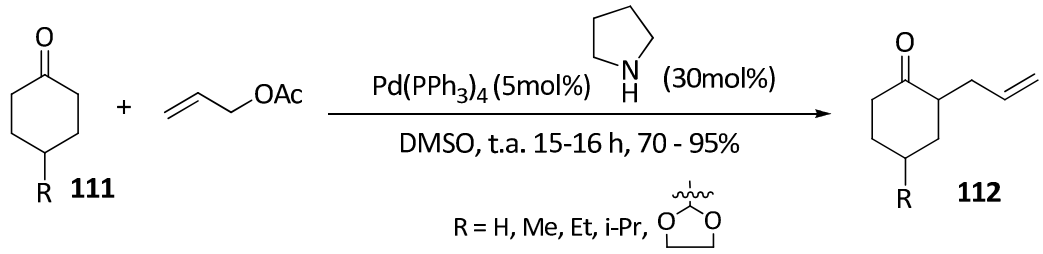


Schéma 56

Le mécanisme de la réaction comprend deux cycles catalytiques **A** et **B** dont un autorise une activation nucléophile et génère une énamine (cycle A), alors que l'autre cycle permet une activation électrophile et forme le complexe au palladium π-allylique (cycle B).

[65] Ibrahem I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 1952-1956.

Une fois que ces deux intermédiaires formés, l'énamine attaque le π-allyle **- III -** pour donner l'iminium **- IV -** qui, après une hydrolyse, fournit la cétone *α*-allylée **112** (Schéma 57).

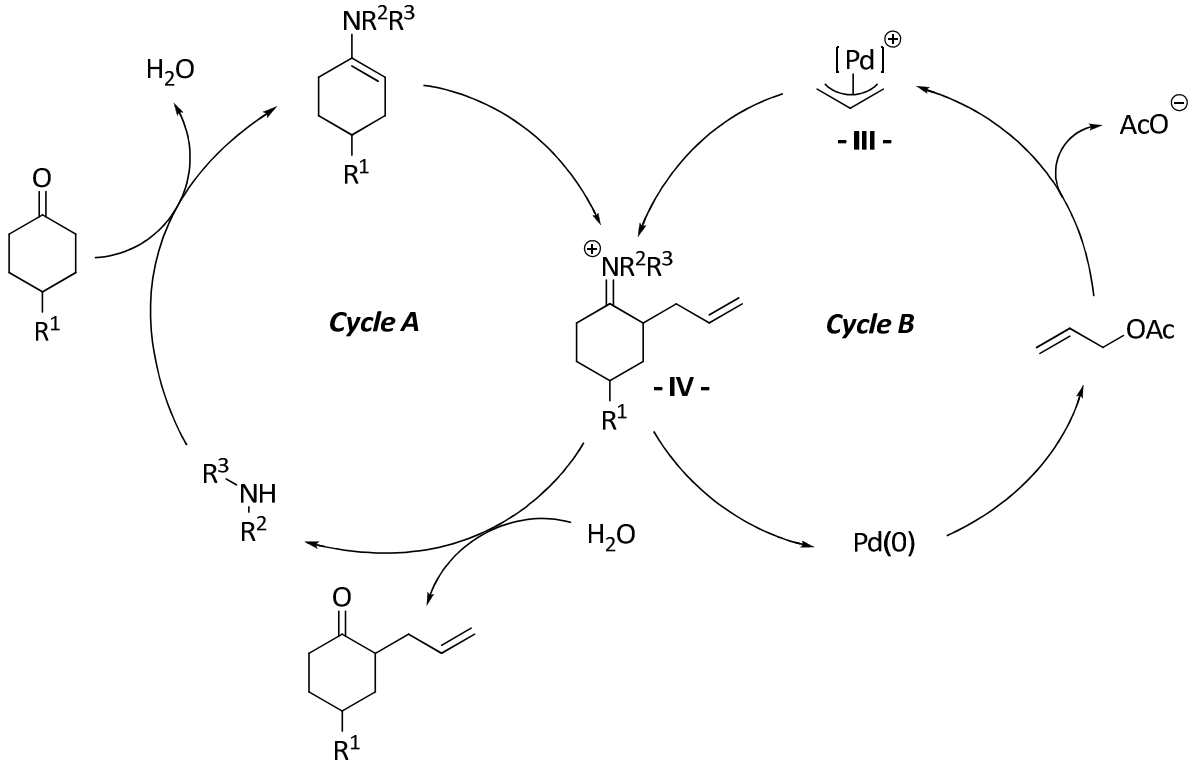


Schéma 57

De façon similaire, l'équipe de Saicic[66] a effectué une allylation intramoléculaire des aldéhydes **113** possédant une chaine allylbromée en présence de Et_3N et du système catalytique précédemment mentionné ($Pd(PPh_3)_4$/ pyrrolidine) dans le THF à température ambiante. Cette réaction permet l'obtention des produits cycliques allylés **114** à cinq et six chainons avec des rendements allant de 60% à 80% (Schéma 58).

[66] Bihelovic, F.; Matovic, R.; Vulovic, B.; Saicic, R. N. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 5063-5066.

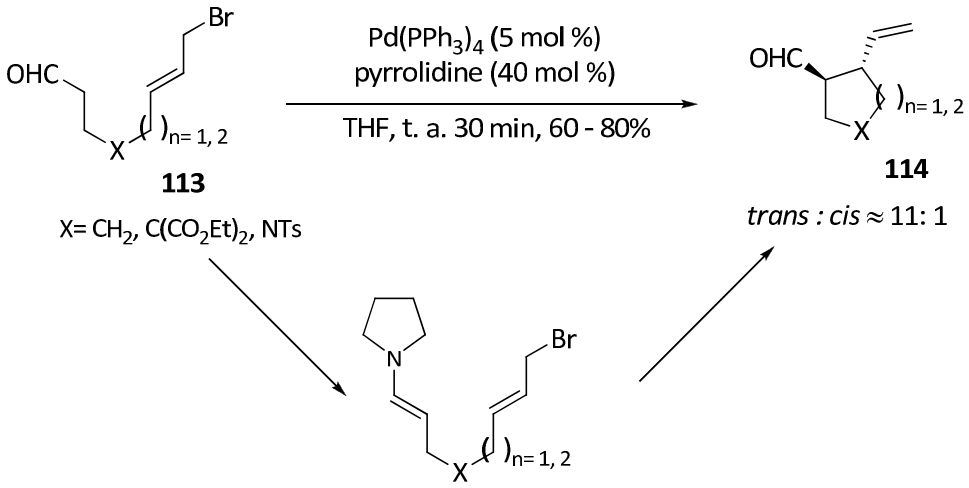


Schéma 58

En 2011, l'alkylation allylique asymétrique d'une série d'aldéhydes **115** par le 1,3-diphénylallylacétate a été développé par l'équipe de Zhang[67]. L'utilisation du système catalytique $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$/**L2** en présence de la pyrrolidine dans le DMSO à température ambiante permet d'obtenir un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères **116** et **117** . L'emploi d'un catalyseur au Pd(II) avec un ligand métallocène, dans cette transformation, garantit une excellente diastéréosélectivité, alors qu'une quantité stœchiométrique de pyrrolidine permet d'augmenter la conversion de la réaction et de réduire le temps de réaction de 48 à 11 heures (Schéma 59).

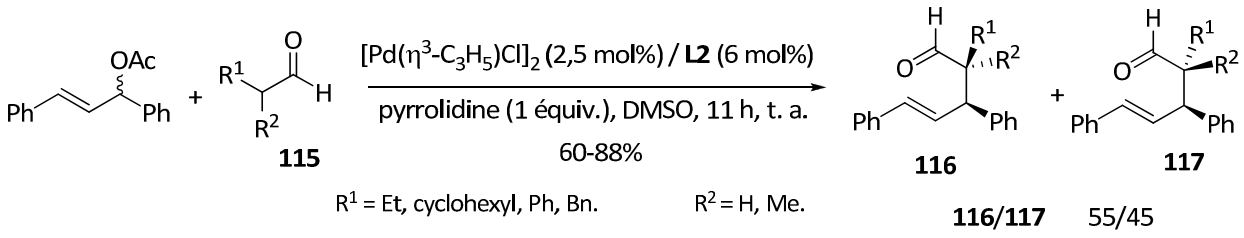


Schéma 59

[67] Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 1871-1875.

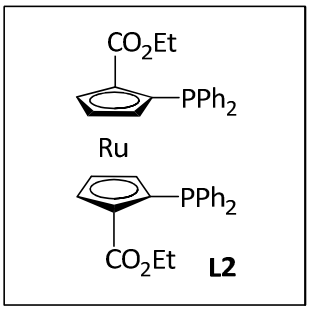
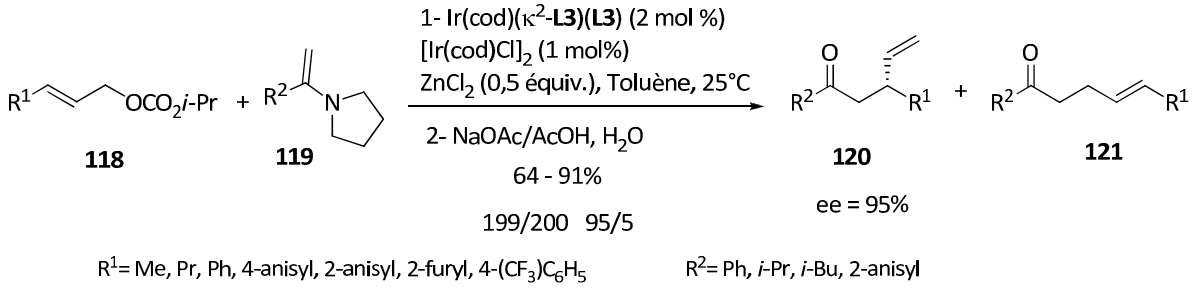


Figure 16

2. Cas des énamines préalablement isolées

Une série de cétones acycliques allylées a été préparée *via* l'allylation d'une variété d'énamines préalablement formées **119** avec les carbonates β-allylés **118**, suivie d'une étape d'hydrolyse.[68] Ce protocole, catalysé par un système catalytique formé de Ir(cod)(κ^2-**L3**)(**L3**) et $[Ir(cod)Cl]_2$, se fait dans le toluène en présence de $ZnCl_2$, permettant de piéger l'isopropanol généré par la décarboxylation du carbonate. Les cétones allylées branchées **120** et linéaires **121**, obtenues à la fin de la réaction, montrent bien que la réaction est régio- et hautement énantiosélective (Schéma 60).



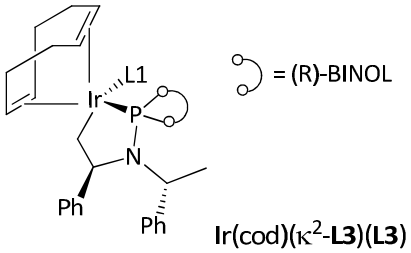


Figure 17

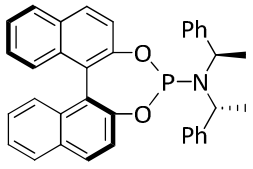


Figure 18

Schéma 60

[68] Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 7720-7721.

D'une façon similaire, l'étude de Zhang[69] a montré que la synthèse de la cétone bicyclique allylée **123** par réaction de l'énamine bicyclique **122** avec le 1,3-diphénylallylacétate, peut être réalisée par le système catalytique $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$ et **L4**. Ainsi, après hydrolyse, un mélange des deux diastéréoisomères **123a** et **123b** est obtenu avec un excellent rendement chimique (Schéma 61).

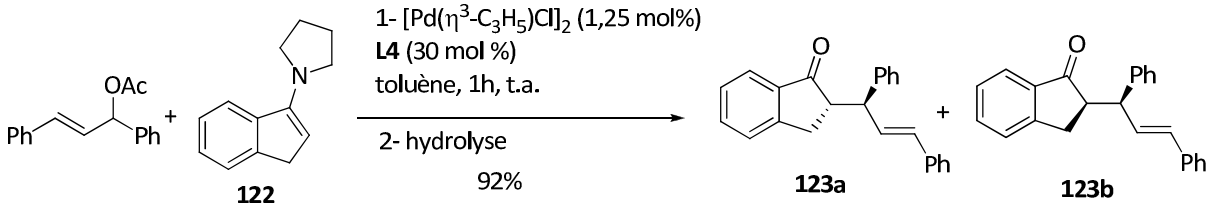


Schéma 61

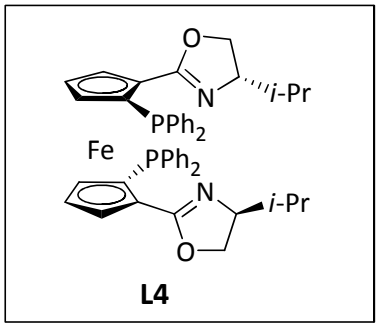


Figure 19

Récemment, en utilisant un système catalytique similaire, la même équipe[70] de recherche a développé une autre méthode d'alkylation allylique de la cyclohexanone **111a** en faisant intervenir une énamine et une amine allylée dont une préparée *in situ* à partir de la cétone cyclique et la pyrrolidine et qui joue le rôle de nucléophile, alors que la β-énamine **124** est utilisée comme substrat électrophile en considérant le groupe amino, impliqué dans une liaison hydrogène, comme un groupe partant (Schéma 62).

[69] Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Liu, Y.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 512-517.
[70] Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 19354-19357.

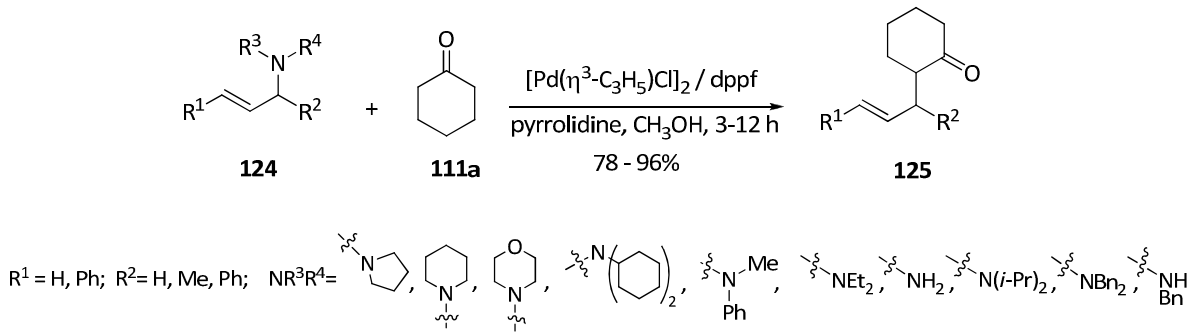


Schéma 62

En effet, le mécanisme de cette réaction implique tout d'abord l'activation de la double liaison de l'amine allylée par le Pd(0). En même temps, une liaison hydrogène se forme entre l'atome d'azote et l'atome d'hydrogène du solvant protique, ce qui provoque le clivage de la liaison C-N et donne le complexe π-allylique. Ce dernier est piégé par le nucléophile de type énamine formée *in situ*. Ensuite, l'hydrolyse de l'iminium permet la formation de la cétone allylée et génère le Pd(0) qui sera engagé dans le cycle catalytique suivant (Schéma 63).

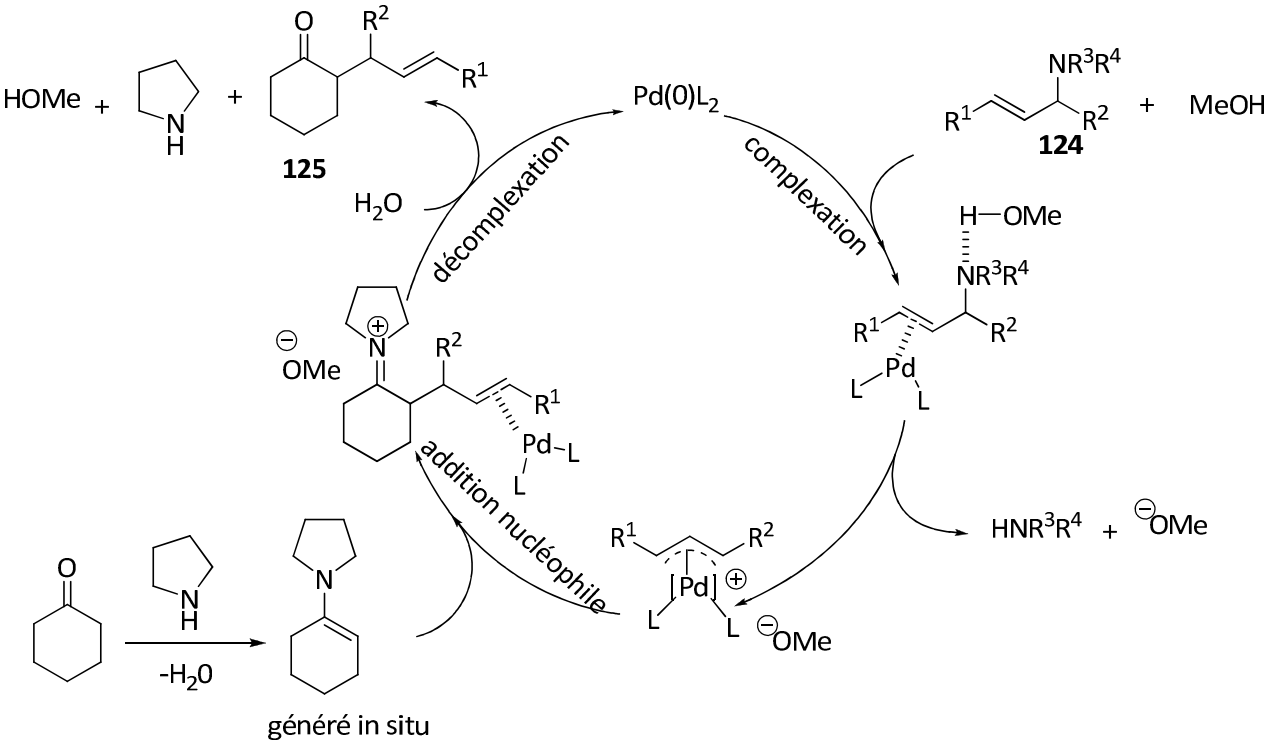


Schéma 63

L'alkylation allylique des énamines est considérée comme étant un protocole indirecte d'alkylation allylique des cétones et des aldéhydes. Vu l'instabilité de cette famille d'amines insaturées, certaines réactions d'allylations d'énamines exigent la préparation de ces substrats *in-situ*. Compte tenu des travaux décrits auparavant, nous avons décidé de réaliser une alkylation allylique d'énamines permettant de conserver la fonction énamine dans les produits allylés. Nous avons pensé que les énaminocétones et les énaminoesters pouvaient être des substrats adéquats pour une telle transformation.

II. Enaminocétones/esters

Dans le cadre de nos travaux de recherche orientés vers l'étude de l'alkylation allylique pallado-catalysée d'une série d'énaminocétones, nous allons présenter, dans un premier temps, les différentes méthodes de synthèse du motif beta-énaminocétone (Figure 20) pris comme substrat, et dans un deuxième temps, citer leurs réactivités découvertes à ce jour.

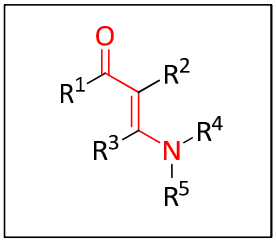
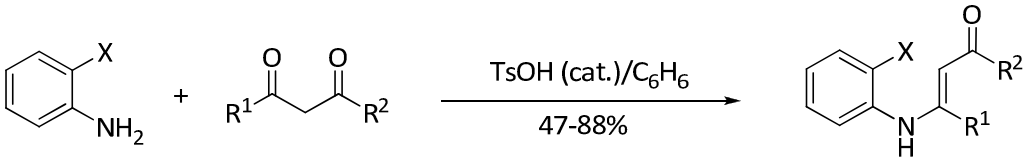


Figure 20

1. Synthèse d'énaminocétones/esters à partir des dérivés dicarbonylés

Les énaminocétones/esters sont très souvent formés par la condensation de dérivés dicarbonylés avec des amines primaires ou secondaires. A la fin de la réaction, un seul produit est obtenu qui est le résultat de l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbone le plus électrophile des deux carbones des groupes carbonyles. Nous citons quelques exemples faisant intervenir différents catalyseurs pour ce type de transformations.

En 1990, une série d'énaminocétones et d'énaminoesters **127** a été préparée par l'équipe de Yamanaka[71] en faisant réagir l'ortho-halo aniline **126** avec les composés dicarbonylés **3** en présence de l'acide *para*toluènesulfonique dans le benzène. D'après le travail publié, la stéréochimie de **127** n'a pas pu être déterminée à l'aide de la RMN bien que l'énone obtenue à la fin de la réaction ne soit pas un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) (Schéma 64).

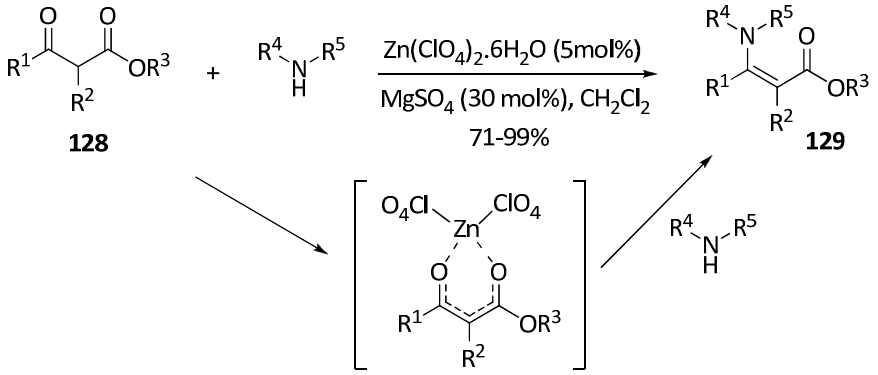


126 **3** **127**

X= Br, I R^1= CH_3, CH_2CO_2Et R^2= CH_3, Ph, OEt

Schéma 64

Plus tard, Bartoli[72] a montré que la condensation directe des amines primaires, secondaires, benzyliques et aromatiques sur les β-cétoesters **128** exige la présence d'une quantité catalytique de perchlorate de zinc et $MgSO_4$ dans le dichlorométhane. Il a noté que le $Zn(ClO_4)_2$ active le β-cétoester pour former un complexe cyclique électrophile. L'amine s'additionne à ce dernier pour donner, à la fin de la réaction, les énaminoesters correspondants **129** (Schéma 65).



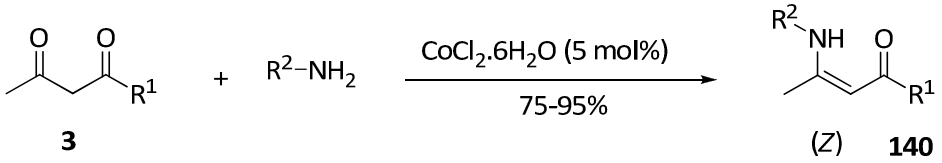
128 **129**

R^1= Me, Et, C_7H_{15}, Ph R^2= H, Me, Cl R^1R^2= -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$- R^3= Et, t-Bu R^4= *n*-Bu, Ph, *p*-OMe-Ph, Bn

Schéma 65

[71] Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo. Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1990**, *3*, 215-218.
[72] Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett* **2004**, *2*, 239-242.

Dans les travaux de Zhang[73], l'utilisation du chlorure de Cobalt $CoCl_2.6H_2O$ en quantité catalytique a permis la transformation des dérivés dicarbonylés **3** en β-énaminocétones/esters en présence d'une variété d'amines primaires. La réaction se fait sans solvant et à température ambiante et aboutit aux produits **140** avec d'excellents rendements (Schéma 66).

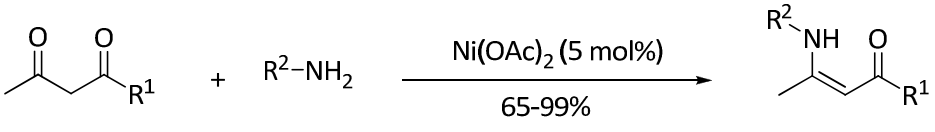


3 (*Z*) **140**

R^1= Me, OMe, OEt, Ph
R^2= $(CH_2)_3CH_3$, C_6H_{11}, $CH_2CH{=}CH_2$, Ph, *o*-Me-C_6H_4, *p*-Me-C_6H_4, *p*-OEt-C_6H_4, *p*-Cl-C_6H_4 2,6-Et_2-C_6H_3

Schéma 66

En 2010, la première énamination des composés β-dicarbonylés **3** menée en présence de l'acide de Lewis $Ni(OAc)_2$ a été décrite par l'équipe de Liu.[74] En effet, l'amine primaire, présente dans le milieu réactionnel, attaque le carbone le plus électrophile des deux groupes carbonyles de la dicétone/du cétoester **3** pour donner les énaminocétones et les énaminoesters **140.** La réaction, étant stéréospecifique, donne exclusivement le produit **140** de configuration (*Z*) et cela peut être expliqué par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène de l'amine et l'oxygène du groupe carbonyle, ce qui stabilise la molécule (Schéma 67).



3 **140**

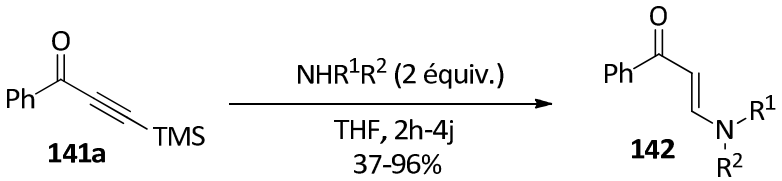
R^1= Me, OMe, OEt, Ph
R^2= $(CH_2)_3CH_3$, *i*-Pr, $CH_2CH{=}CH_2$, C_6H_{11}, Bn, *p*-Me-C_6H_4, *o*-Me-C_6H_4, *p*-OEt-C_6H_4, *p*-Cl-C_6H_4, *p*-NO_2-C_6H_4,

Schéma 67

[73] Zhang, Z. H.; Hu, J. Y. *J. Braz. Chem. Soc*. **2006**, *17*, 1447-1451.
[74] Liu, J. Y.; Cao, G. E.; Xu, W.; Cao, J.; Wang, W. L. *Appl. Organometal. Chem*. **2010**, *24*, 685-691.

2. Synthèse d'énaminocétones/esters à partir d'alkynones

En 1993, la triméthylsilylynone **141a** a été mise à profit dans la synthèse d'une variété d'énaminocétones.[75] En effet, le propargyle silylé **141a** est converti en énaminone **142** en présence d'un excès d'amine primaire ou secondaire dans le THF. L'utilisation d'une alkynone silylée, pour une telle transformation, revient à la stabilité de cette dernière comparée à son homologue non silylé (Schéma 68).



R^1= Me, H R^2= Ph, Bn, OMe, -$COCH_2CH_2CO$-

Schéma 68

Dix ans après, Muller et Coll.[76] ont rapporté un protocole de synthèse des énaminocétones **143** en exploitant l'addition nucléophile d'une série d'amines sur une variété d'alkynones silylées **141**. Ces dernières ont été préparées *in situ via* un couplage de type Sonogashira entre le chlorure de benzoyle et le triméthylsilyléthyne (Schéma 69).

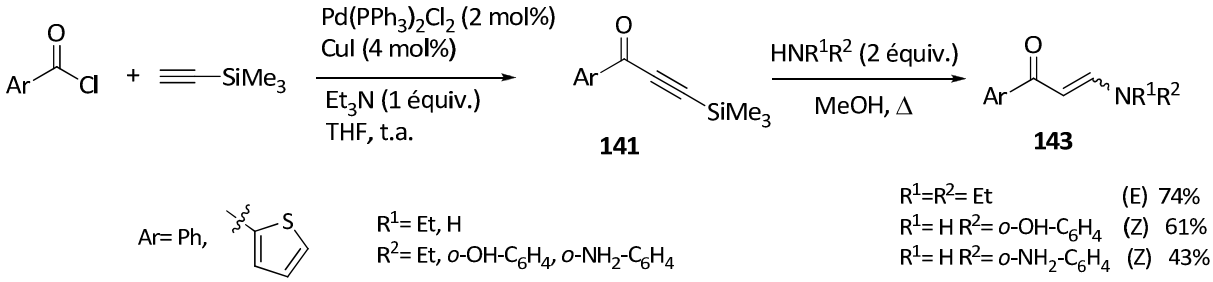
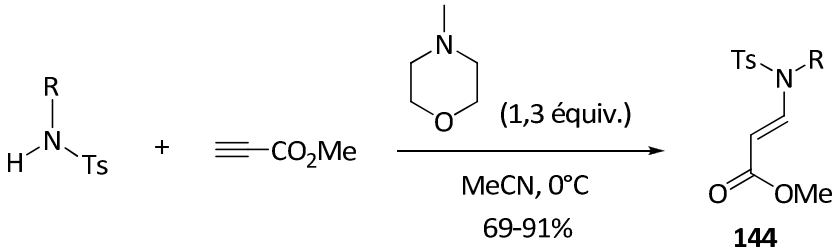


Schéma 69

[75] Bromidge, S. M.; Entwistle, D. A.; Goldstein, J.; Orlek, B. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 487-494.
[76] Karpov, A. S.; Muller, T. J. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451-3454.

Quelques années plus tard, l'équipe de Cossy[77] a fait réagir une série de sulfonamides avec le propiolate de méthyle en présence de la *N*-méthylmorpholine dans l'acétonitrile à 0°C. Les β-énaminoesters **144** correspondants ont été obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) (80 :20) avec des rendements allant jusqu'à 91% (Schéma 70).



R = Bn, $CH_2CH(OMe)_2$, $(CH_2)_2CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$

Schéma 70

En 2012, une série d'aziridines sulfonylées **146** a été utilisée, par Meng[78], dans la synthèse d'une variété d'énaminoesters fonctionnalisés. Le protocole prévoit la réaction entre la sulfonyl aziridine et un ester propiolique **145** en présence d'une quantité stœchiométrique de Et_3N pour aboutir, après 16h de chauffage dans l'acétonitrile, aux produits **147** (Schéma 71).

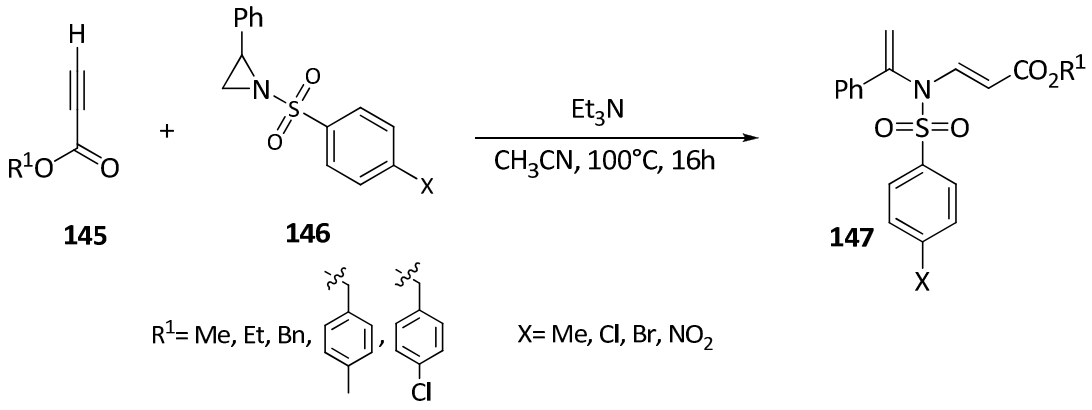


Schéma 71

[77] Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3245-3248.
[78] Meng, L. G.; Wang, L. *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 3242-3244.

Un mécanisme plausible a été proposé pour cette transformation. En effet, la réaction peut être déclenchée par l'addition nucléophile de la Et_3N sur la triple liaison du dérivé propargylique **145** pour donner le zwittérion **- V -**. L'ouverture du cycle de l'aziridine est provoquée par l'attaque nucléophile du zwittérion pour aboutir à l'intermédiaire **- VI -**. Ce dernier subit une addition-1,4 intramoléculaire et génère **- VII A -**. Le transfert d'un proton au sein de **- VII A -** donne l'ylure **- VII B -**. Ces deux derniers génèrent un autre isomère plus stable **- VII C –** qui, après expulsion de la Et_3N, donne le produit bicyclique **- VIII -**. L'énaminoester attendu est obtenu après par cycloreversion [2 + 2] de l'intermédiaire **- VIII-**. Les résultats de cette étude ont montré que la présence de trace d'eau dans le milieu réactionnel joue un rôle très important. Pour démontrer ce mécanisme, plusieurs expériences de marquage au deutérium ont été menées (Schéma 72).[79]

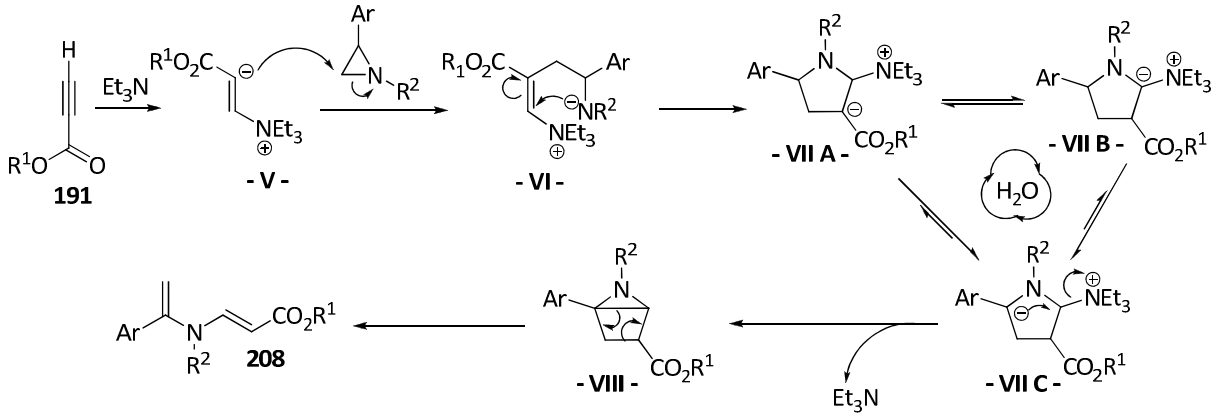


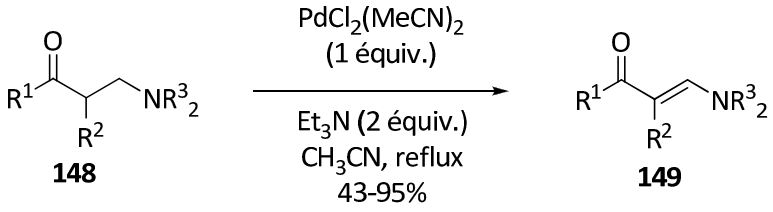
Schéma 72

3. Autres méthodes de synthèse d'énaminocétones/esters

En 1987, Mitsue[80] s'est particulièrement intéressé à la synthèse d'une variété d'énaminones à partir des β-aminocétones **148** et d'un excès de Et_3N en présence d'une quantité stœchiométrique de $PdCl_2(MeCN)_2$ au reflux de l'acétonitrile. La réaction étant stéréospécifique, seul les énaminones **149** de configuration (*E*) ont été isolées (Schéma 73).

[79] (a) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z. X. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 3470-3471. (b) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y.; Li, Y.; Yu, Z. X. *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 4361-4373. (c) Liang, Y.; Liu, S.; Yu, Z. X. Synlett 2009, 905-909. (d) Mercier, E.; Fonovic, B.; Henry, C.; Kwon O.; Dudding, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3617-3620.

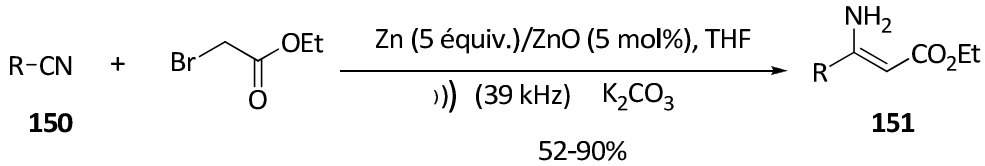
[80] Murahashi, S. I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1987**, *60*, 3285-3290.



R^1= Me, t-Bu, Pr, Ph R^2= H R^1R^2= - $(CH_2)_3$-, - $(CH_2)_4$-, -$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$- R^3= Me, Et

Schéma 73

Dix ans après, la réaction de Blaise et la sonochimie ont été mises à profit dans la préparation des énaminoesters. En effet, l'équipe de Lee[81] a fait réagir le nitrile **150** et le bromoacétate d'éthyle en présence de Zn/ZnO dans le THF. La sonication du mélange réactionnel, suivie de l'ajout d'une solution aqueuse de K_2CO_3, conduit uniquement aux énaminoesters **151** de configuration (*Z*) (Schéma 74).



R= Me, Et, Pr, Bu, Ph, Bn, *o*-BrC_6H_4

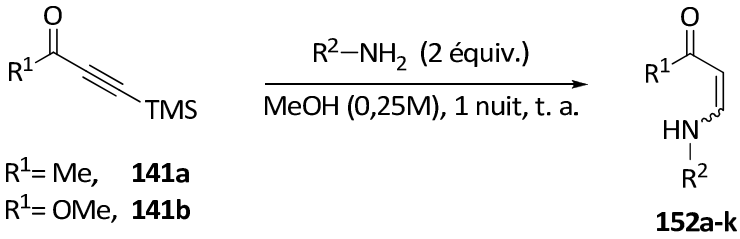
Schéma 74

4-Préparation des énones 152

Au cours de notre étude, et en vue de synthétiser des énaminocétones substituées, nous avons fait appel aux travaux de Bromidge[75] et de Cossy[77], précédemment décrits, afin de préparer une série d'énaminones/esters.

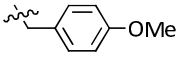
Pour commencer, nous avons fait réagir une variété d'amines primaires aliphatiques et aromatiques avec des ynones/ynoates β-silylés dans le MeOH à température ambiante durant une nuit. Les résultats de cette étude sont résumés dans le Tableau 3.

[81] Lee, A. S. Y.; Cheng, R. Y. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 443-446.



R^1= Me, **141a**
R^1= OMe, **141b**

152a-k

Entrée	Produit	R^1	R^2	*Z/E*	Rendement (%)
1	**152a**	CH_3	*n*-Bu	100/0	62
2	**152b**	CH_3	*t*-Bu	100/0	50
3	**152c**	CH_3	C_6H_{11}	90/10	68
4	**152d**	CH_3	$CH_2CH{=}CH_2$	100/0	57
5	**152e**	CH_3	Ph	80/20	94
6	**152f**	CH_3	Bn	≈60/40	90
7	**152g**	CH_3		90/10	97
8	**152h**	CH_3	Ts	-	Pas de réaction
9	**152i**	CH_3	C(O)Ph	-	Pas de réaction
10	**152j**	CH_3	$CH_2C{\equiv}CH$	90/10	38
11[(a)]	**152k**	OCH_3	Bn	90/10	89

[(a)] *Cette réaction a été réalisée dans le THF (0,25M).*

Tableau 3

Les résultats obtenus montrent que les amines aliphatiques (Entrées 1-4, Entrée 10, Tableau 3), benzyliques (Entrées 6-7, Tableau 3) et aromatique (Entrée 5, Tableau 3) donnent les produits désirés avec de bons rendements, alors que dans ces conditions, le tosylamide (Entrée 8, Tableau 3) et un amide (Entrée 9, Tableau 3) ne permettent pas l'obtention des énaminones correspondantes. En revanche, l'énamioester **152K** a été isolé

avec un rendement de 89%. On note aussi que cette réaction donne majoritairement et parfois exclusivement l'isomère (*Z*) du composé **152** et cela est interprété par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui stabilise la molécule (Figure 21).

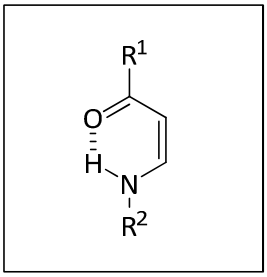


Figure 21

Ainsi, la synthèse de l'énaminophénone **142a** commence par la préparation de l'ynone silylée **141c** *via* une réaction de Sonogashira à partir du chlorure de benzoyle et du triméthylsilyléthyne. Le produit obtenu réagit, en présence d'un excès de la benzylamine dans le méthanol pour donner, à la fin de la réaction, l'énaminone correspondante avec un excellent rendement (Schéma 75).

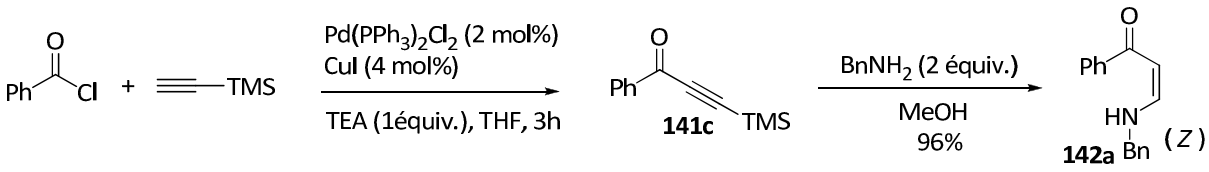


Schéma 75

Nous allons maintenant aborder quelques réactivités récentes de ce type de composés publiés dans la littérature.

III. Réactivité des énaminocétones/esters

Les énaminocétones et les énaminoesters sont très répandus en synthèse organique comme intermédiaires pour la préparation d'une variété d'alcaloïdes ayant des activités

pharmacologiques[82] et biologiques.[83] En particulier, le motif « énaminone » est souvent présent dans la structure d'anticonvulsifs[84] et celle d'antitumoraux.[85]

L'intérêt synthétique de ce type de molécules demeure dans la présence de plusieurs centres réactifs nucléophiles et électrophiles (Figure 22). En effet, les entités nucléophiles peuvent attaquer le carbone du groupe carbonyle et le carbone en position β alors que les entités électrophiles peuvent réagir avec l'oxygène du groupe carbonyle et le carbone en position α. De même, après traitement avec une base, une addition électrophile sur les carbones en positions α', γ ou encore sur l'azote serait possible. Dans ce contexte, des problèmes de régiosélectivité se manifestent.

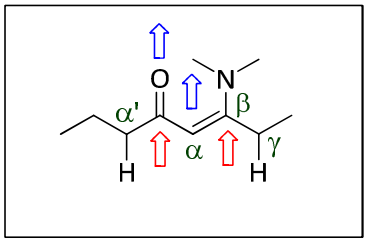


Figure 22

De très nombreux exemples, illustrant la réactivité de cette famille de molécules, sont décrits dans la littérature où on peut distinguer des réactions non catalysées et d'autres catalysées par des métaux de transition. Nous allons présenter une série d'exemples récents.

1. Réactions non catalysées par des métaux de transition

L'utilisation du chlorure de chloroacétyle comme électrophile a permis à l'équipe de Braibante[86] d'étudier la compétition existante entre les deux centres nucléophiles dans les énaminocétones/esters **140** à savoir le carbone en position α du groupe carbonyle et l'azote. Les résultats de ce travail ont montré que la régiosélectivité de cette réaction est régie par le facteur stérique du groupe R^2 sur l'azote et par le facteur électronique du groupe R^1 sur le groupe carbonyle (Schéma 76).

---

[82] (a) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 4628-4641. (b) Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4936-4946.
[83] Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2476-2484.
[84] (a) Scott, K. R.; Edafiogho, I. O.; Richardson, E. L.; Farrar, V. A.; Moore, J. A.; Tietz, E. I.; Hinko, C. N.; Chang, H.; El-Assadi, A.; Nicholson, J. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1947-1955. (b) dannhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U. *J. Prakt. Chem*. **1998**, *340*, 256-263.
[85] Boger, D. L.; Ishizaki, T.; Wysocki, R. J.; Munk, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6461-6463.
[86] Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C. C.; Martins, D. B. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 8079-8081.

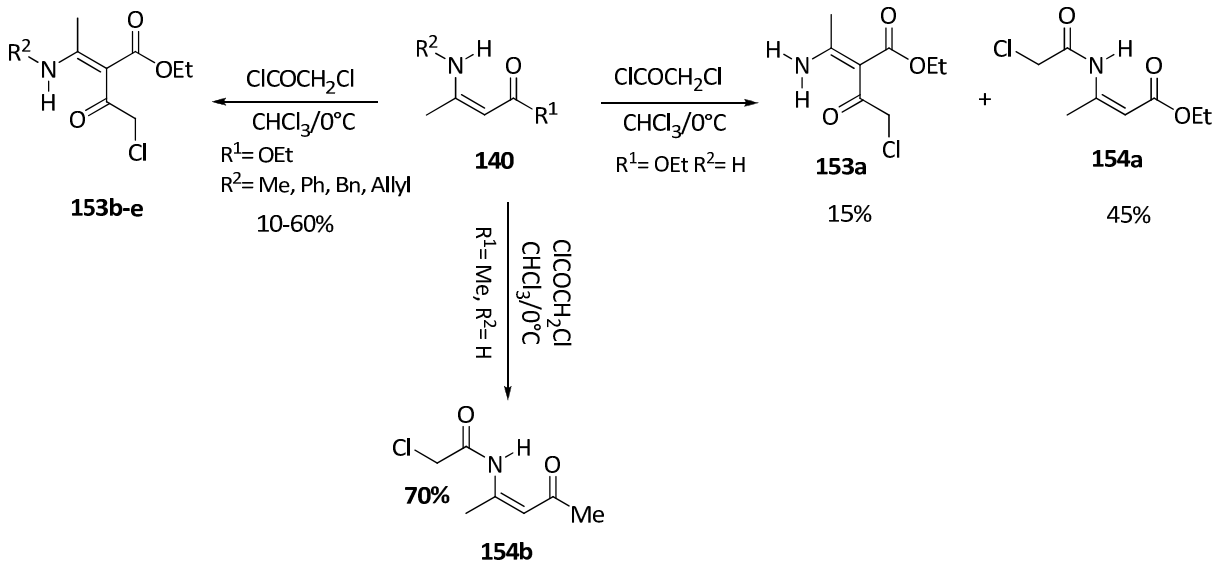


Schéma 76

La 2-pyridone est un motif structural très répandu dans les alcaloïdes dotés d'activités biologiques.[87] L'intérêt de cet hétérocycle en synthèse organique a poussé Rao[88] à développer une synthèse d'une variété de 2-pyridones trisubstituées **156** à partir d'une série d'acétates de Morita-Baylis Hillman **88** et **91** et des énaminoesters **155** en présence de NaH dans le THF (Schéma 77).

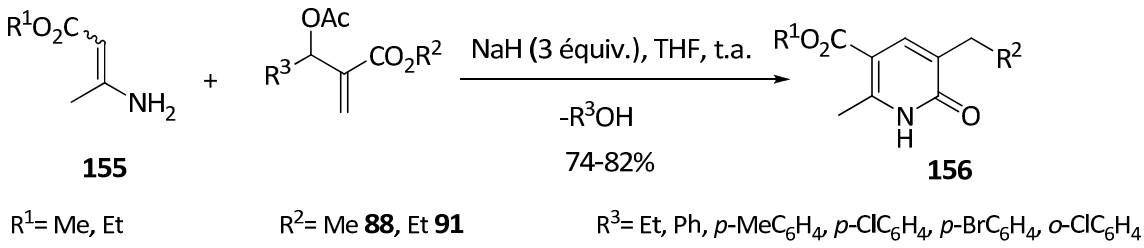


Schéma 77

L'énaminoester **155** génère en présence du NaH un carbanion en position α stabilisé par mésomérie. Ce dernier attaque le carbone en position β de l'acétate de MBH et provoque le départ du groupe acétoxyle pour former l'intermédiaire **- IX -** qui, par la suite, subit une cyclisation intramoléculaire et donne l'intermédiaire **- X -**. La migration de la double liaison à l'intérieur du cycle **- X -** conduit au produit final (Schéma 78).

[87] Balasubramanian, . ; Keay, J. G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1996**, *5*, 246-300.
[88] Ravinder, M.; Sadhu, P. S.; Rao, V. J. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 4229-4232.

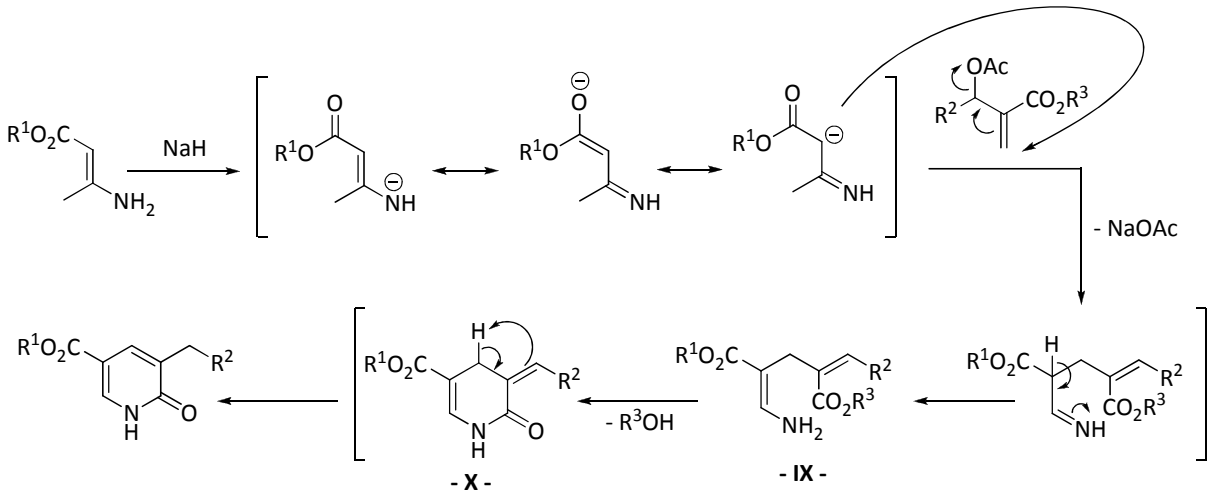


Schéma 78

En 2012, Kanger et Coll.[89] ont développé une nouvelle voie d'accès aux dérivés 1,4-dihydropyridines **159** en faisant réagir des énaminocétones/esters avec des dérivés du cinnamaldéhyde **157** dans le toluène. La réaction, menée par un système catalytique composé d'un dérivé chiral de la proline **158** et de l'acide benzoïque, est énantiosélective (Schéma 79).

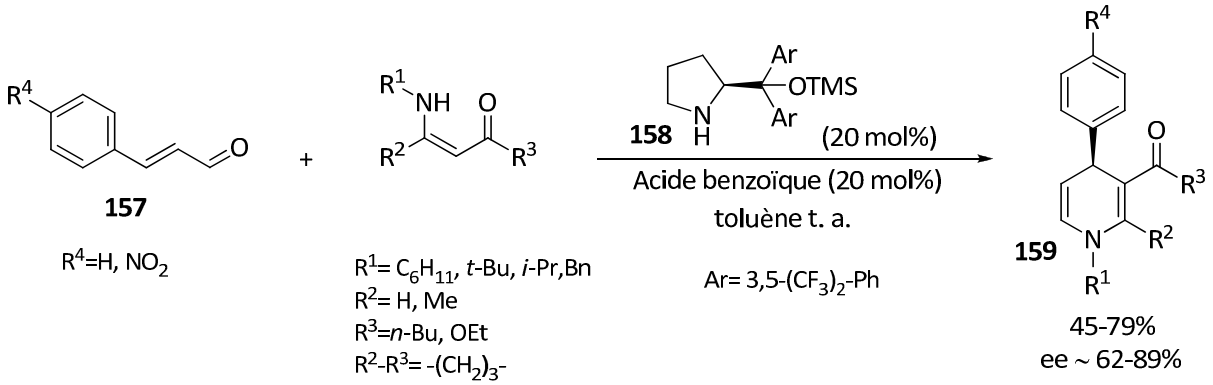


Schéma 79

[89] Noole, A.; Borissova, M.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1538-1545.

Les résultats de ce travail montrent qu'une addition-1,4 du carbone en α de l'énaminocétone/ester sur l'iminium **- XI -** issu de la réaction entre l'aldéhyde et l'amine cyclique, a lieu dans un premier temps conduisant à l'intermédiaire **XIIA**. Puis, un transfert de proton favorise l'équilibre entre les deux intermédiaires **- XIIA -** et **- XIIB -** qui, après hydrolyse, donnent l'aldéhyde **- XIII -**. Ce dernier se cyclise et aboutit à l'iminium **- XIV -**. Enfin, un autre transfert de proton fournit les 1,4-dihydropyridines **159** (Schéma 80).

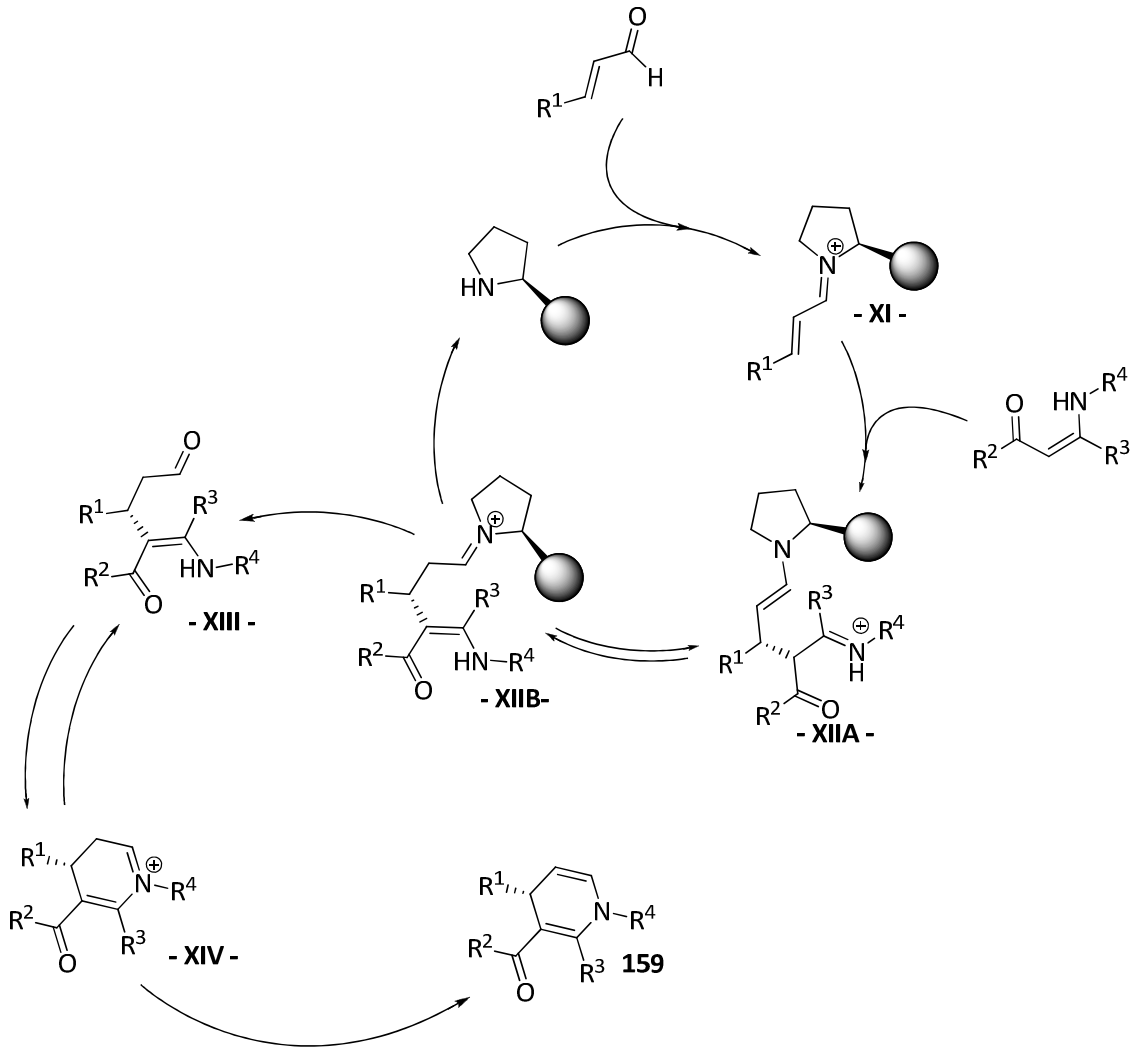


Schéma 80

2. Réactions catalysées par des métaux de transition

a. Réactions catalysées par le Palladium

L'étude de la réactivité de l'énaminone **160**, possédant un phényle 2,6-dibromé ainsi qu'un groupe allyle porté par l'azote, dans les conditions réactionnelles usuelles pour un couplage de Heck, a été décrite par le groupe de Pombo-Villar.[90] Les résultats de ce travail montrent bien que la cyclisation intramoléculaire de cette molécule est régie par la nature du ligand mis en jeu dans la réaction. En effet, une phosphine monodentée conduit à l'indole substitué **161** *via* un couplage de Heck sur l'allyle tandis qu'une phosphine bidentée favorise la formation du produit tétracyclique **162** *via* deux couplages successifs de Heck, un sur l'allyle et le second sur la position α de l'énaminone (Schéma 81).

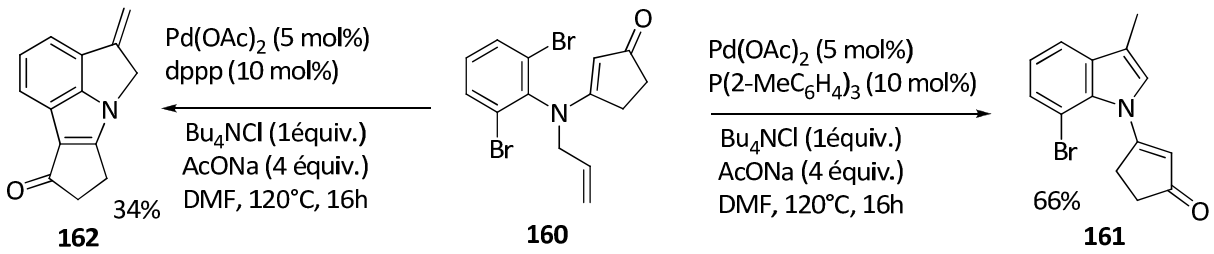


Schéma 81

De la même manière, en 2005, le premier couplage de Suzuki-Miyaura entre l'iodocycloénaminone **163** et l'acide phénylboronique, catalysée par le charbon palladié, a été décrit par Felpin.[91] L'utilisation de Pd(0)/C favorise une arylation douce sans avoir recours aux phosphines tertiaires couramment utilisées comme ligands qui s'oxydent généralement à l'air libre (Schéma 82).

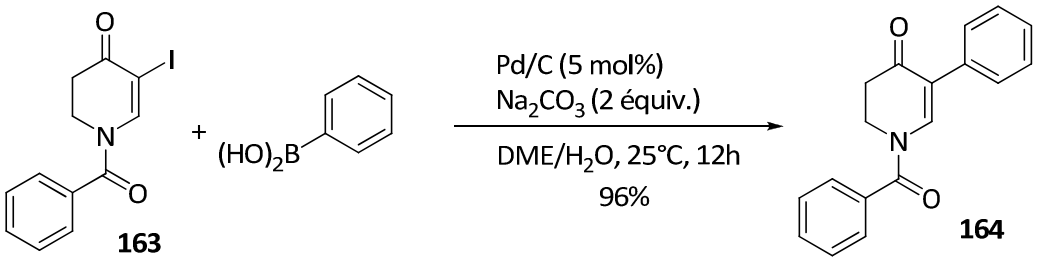


Schéma 82

[90] Sørensen, U.; Pombo-Villar, E. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 82-89.
[91] Felpin, F. X. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 8575-8578.

Enfin, en 2011, Glorius[92] a rapporté une voie d'accès à une variété d'indoles substitués **166** via une cyclisation intramoléculaire d'énaminoesters aromatiques **165**. La réaction, faisant intervenir une C-H activation, est catalysée par le $Pd(OAc)_2$, en présence d'un excès d'oxydant le $Cu(OAc)_2$ et du K_2CO_3 comme base. Les rendements des produits obtenus **166** varient entre 58 et 80% (Schéma 83).

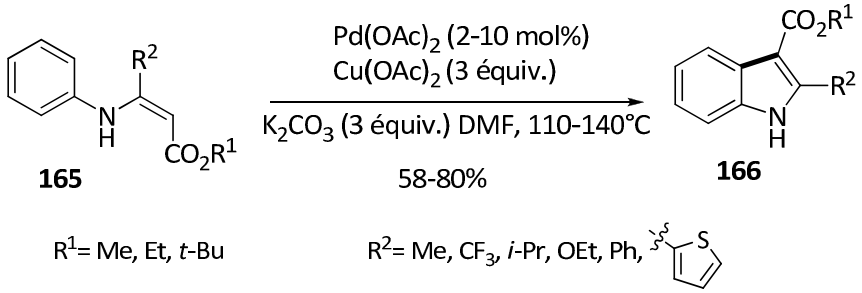


Schéma 83

b. Réactions catalysées par le Cuivre

L'équipe de Jiang[93] a mis au point la préparation des carbazolones **168** à partir d'une cyclisation intramoléculaire d'énaminocétones possédant un aryliodé comme substituant de l'azote **167**, catalysée par le Cu(I). Le protocole décrit fait intervenir le système catalytique CuI/L-Proline en présence de KOH dans le DMSO comme solvant (Schéma 84).

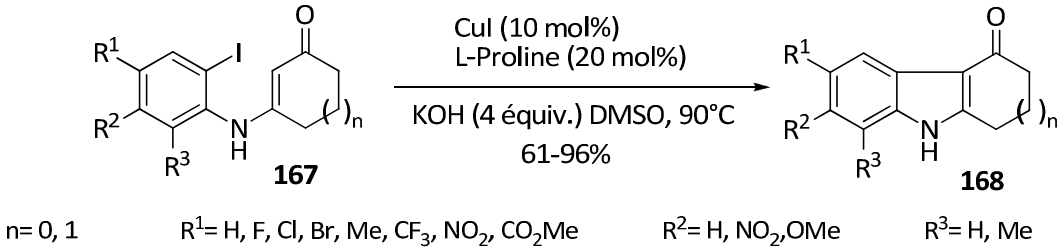
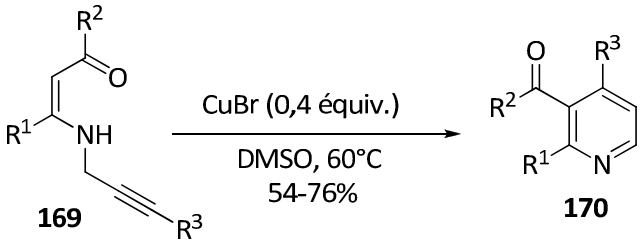


Schéma 84

En revanche, selon les travaux de Cacchi[94], l'énaminocétone *N*-propargylée **169** peut être transformée en pyridines polysubstituées **170** par l'action du bromure de cuivre préalablement recristallisé[95]. La réaction se fait sans ligand, dans le DMSO et à 60°C avec des rendements qui varient entre 54 et 76% (Schéma 85).

[92] Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Würtz, S.; Glorius, F. *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 7298-7303.
[93] Yan, S.; Wu, H.; Wu, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2007**, *17*, 2699-2702.
[94] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2629-2632.
[95] Dieter, R. K.; Silks, L. A.; Fishpaugh, J. R.; Kastner, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679-4692.



R^1= C_5H_{11}, Ph R^2= Ph, p-CNC_6H_4
R^3= H, Ph, *p*-$MeOC_6H_4$, *m*-BrC_6H_4, *p*-$MeCOC_6H_4$, *p*-ClC_6H_4, *p*-MeC_6H_4, *p*-$EtO_2C_6H_4$, *m*-$MeOC_6H_4$

Schéma 85

Le mécanisme proposé débute par l'activation de la triple liaison par le Cu(I) pour former l'intermédiaire **- XV –.** Ce dernier subit une attaque nucléophile intramoléculaire du carbone en α du groupe carbonyle de l'énaminone sur la triple liaison activée pour donner l'intermédiaire cyclique **- XVI -**. Après proto-décupration, le CuBr est régénéré et **- XVII -** est formé. L'aromatisation de **- XVII -** en pyridines substituées **170** n'a pas été détaillée dans les travaux de Cacchi (Schéma 86).[28]

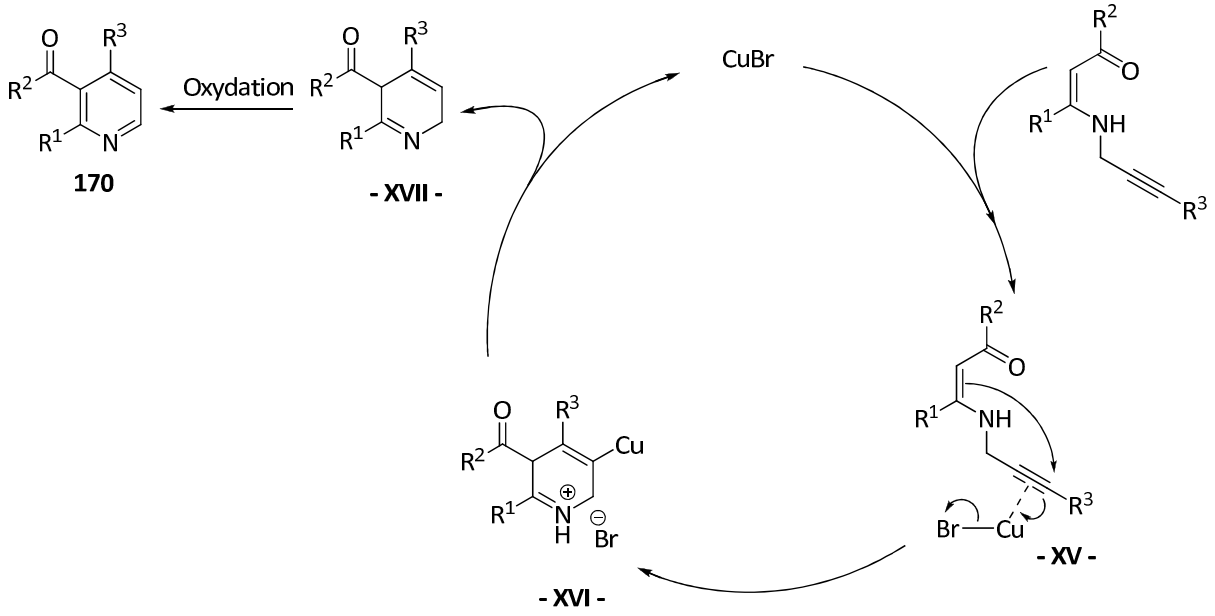
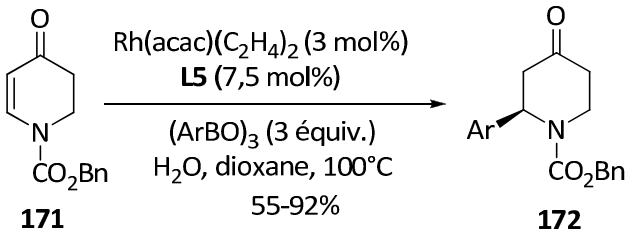


Schéma 86

c. Réactions catalysées par d'autres métaux de transition

Divers métaux de transition, autres que le palladium et le cuivre, ont également été utilisés pour la catalyse de la réaction des énaminocétones/esters, comme le rhodium. En effet, l'arylation de l'énaminocétone cyclique **171** en position β a été régie par le système catalytique Rh(acac)$(C_2H_4)_2$/**L5** en présence d'arylboroxine et d'eau permettant la formation

de l'acide arylboronique *in-situ*.[96] A la fin de la réaction, un seul énantiomère **172** a été isolé avec un rendement qui peut atteindre 92% (Schéma 87).



Ar = Ph, *o*-MeC_6H_4, *m*-MeC_6H_4, *p*-MeC_6H_4, *p*-$MeOC_6H_4$
m, *p*-$(MeO)_2C_6H_4$, *p*-ClC_6H_4, *p*-FC_6H_4,

Schéma 87

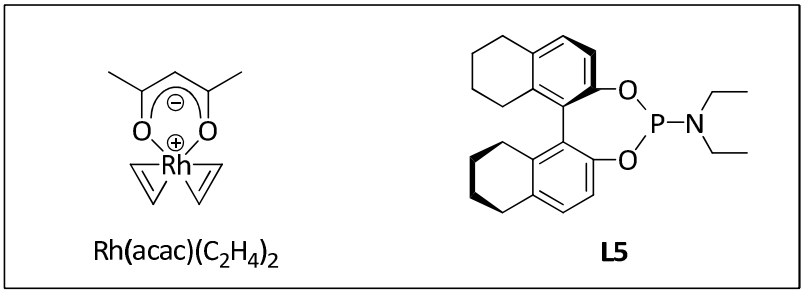
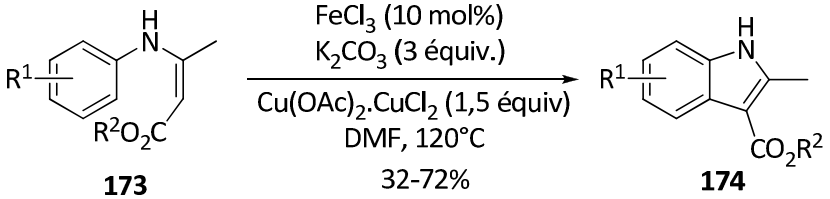


Figure 23

En 2010, Liang[97] s'est particulièrement intéressé au couplage intramoléculaire de l'énaminoester **173**, catalysé par un sel de Fe(III). L'étude montre que la conversion de **173** en indoles **147** se fait en présence d'une quantité catalytique de $FeCl_3$, d'un excès de $Cu(OAc)_2.CuCl_2$ comme oxydant et K_2CO_3 dans le DMF à 120°C (Schéma 88).



R^1= H, p-Me, o-Me, p-MeO, o-MeO, p-Cl, o-Cl, CH_3CO R^2= Me, Et

Schéma 88

[96] Jagt, R. B. C.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2433-2435.
[97] Guan, Z. H.; Yan, Z. Y.; Ren, Z. H.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 2823-2825.

L'équipe de Liang suppose que la présence des deux métaux le Cu(II) et le Fe(III) forment avec l'énaminoester **173** un chélate bimétallique **A1**. Ce dernier, étant très réactif, se cyclise pour former l'intermédiaire **A2,** qui après élimination du proton en α de l'ester et une tautomérisation, donne l'indole **174** (Schéma 89).

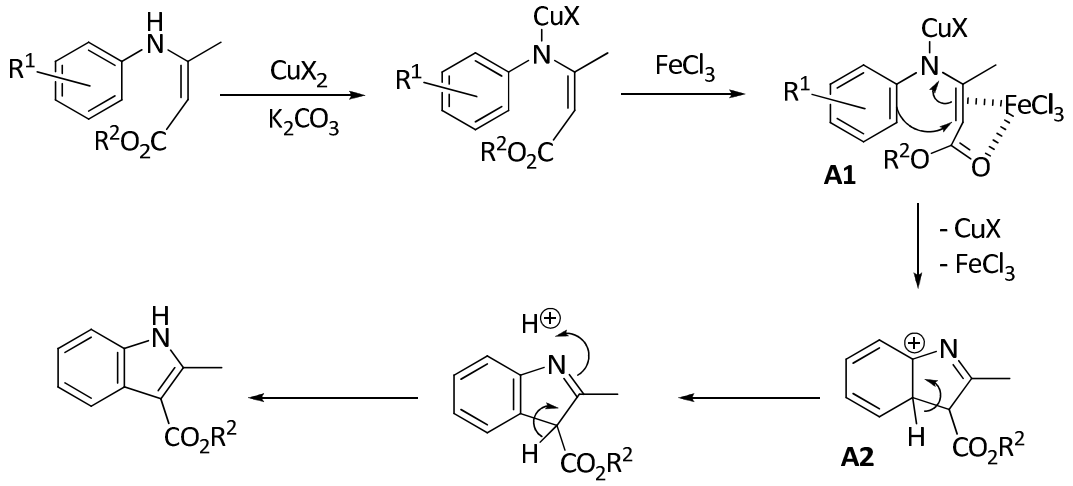


Schéma 89

L'or a été aussi mis à profit, par l'équipe de Hanzawa[98], pour la synthèse d'une variété de pyrroles à partir des énaminocétones *N*-propargylées **175**. Ces dernières conduisent, en présence de [(IP)Au(MeCN)]BF_4 et après un traitement basique, aux pyrroles **176** correspondants. Le catalyseur en Au(I) utilisé dans cette réaction a été préparé à partir de (IPr)AuCl et $AgBF_4$ dans un mélange CH_2Cl_2/MeCN (Schéma 90).

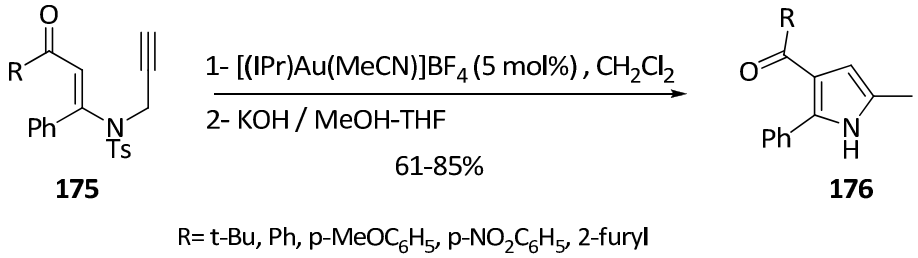


Schéma 90

[98] Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 372-374.

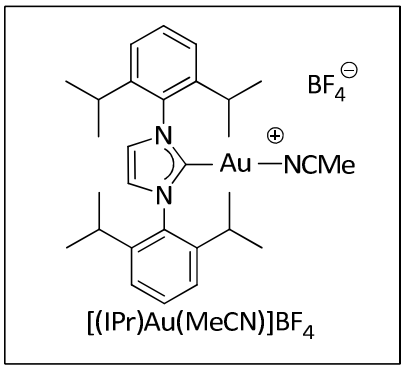


Figure 24

L'activation de la triple liaison de l'énaminone *N*-propargylique par $[Au]^+$ provoque une cyclisation intramoléculaire et donne l'intermédiaire **B1** qui se réarrange et se transforme, après génération de $[Au]^+$, en allényle énaminocétone **B2**. Ensuite, la cyclisation de ce dernier, par l'attaque nucléophile de l'azote sur le carbone sp de l'allène, donne l'intermédiaire **B3** qui, après un traitement basique (KOH/ MeOH), donne les pyrroles **176** (Schéma 91).

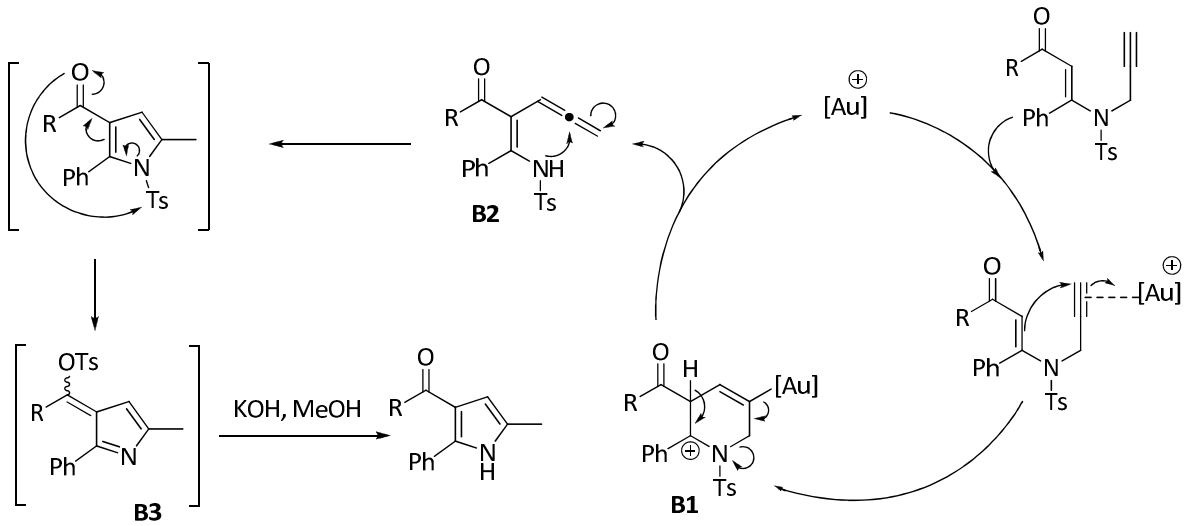


Schéma 91

IV. Alkylation allylique d'énaminones : conditions thermiques

Lors de notre étude bibliographique sur la réactivité des énaminocétones/esters, nous n'avons relevé aucun exemple illustrant l'alkylation allylique de ce type de molécules malgré des exemples d'arylation en position β. Cela nous a encouragés à explorer cette stratégie en synthèse organique.

Pour cela, en considérant les systèmes catalytiques utilisés pour l'allylation des énamines (chapitre I) à savoir le système catalytique palladium(0)/ligand ferrocène couramment utilisé, nous avons pensé à explorer ce système dans notre étude de recherche.

Pour ce faire, nous avons, dans un premier temps, fait réagir l'énaminone **152f** avec l'allylphosphate (1 équiv.) en présence du système catalytique $Pd(OAc)_2$/dppf dans le toluène à 60°C. Après 18 h d'agitation, on a pu observer la formation de l'énaminocétone allylée correspondante **177f** avec 31% de rendement pour une conversion quasi-totale ; le reste semblant être de la dégradation. Etant donné la difficulté à séparer, par purification sur gel de silice, l'énaminone allylée de celle de départ, la conversion et les rendements sont déterminés avec la RMN du proton en utilisant le triméthoxybenzène comme étalon interne (Schéma 92).

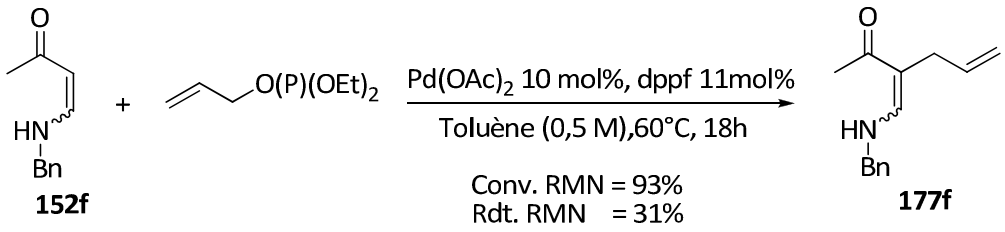
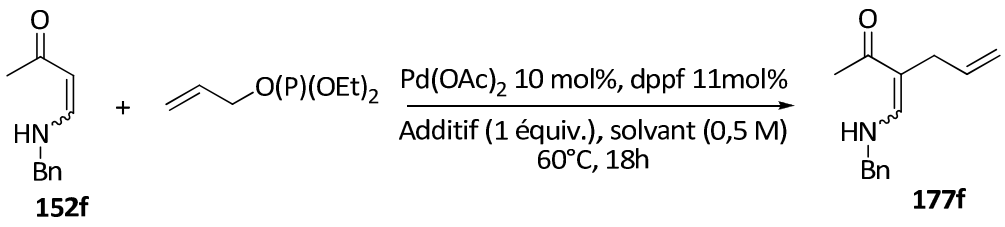


Schéma 92

Ce résultat encourageant nous a amenés à réaliser d'autres essais, en rajoutant des additifs afin de limiter les problèmes de dégradation. Comme pour l'allylation des amines, un iminium intermédiaire est formé, pouvant après déprotonation en α du carbonyle régénérer la fonction énamine. Etant donné l'instabilité de cet iminium, nous avons pensé que, pour éviter les problèmes de dégradation, l'ajout d'additifs basiques pouvant permettre d'augmenter les rendements en produits allylés en favorisant cette déprotonation.

Nous nous sommes tournés vers des bases non nucléophiles et peu basiques pour éviter respectivement l'addition sur un centre électrophile de l'énaminone ou déprotoner l'azote. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 4.



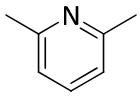
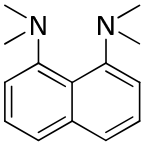
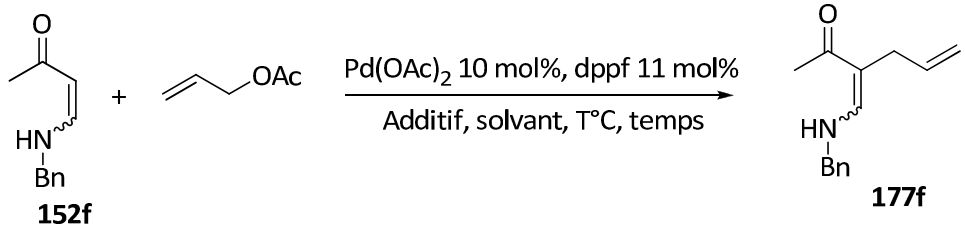
Entrée	Additif	Solvant	Conv. RMN %	Rdt RMN (*Z/E*) %
1	-	Toluène	93	31(65/35)
2	Lutidine 	Toluène	95	50(36/64)
3	Et_3N	Toluène	80	47(38/62)
4	Pyridine	Toluène	100	25(64/36)
5	Proton sponge 	Toluène	90	52(42/58)
6	Proton sponge	DMSO	85	48(48/52)
7	Proton sponge	Toluène distillé	95	44(38/62)
8	Proton sponge	Toluène distillé+une goutte d'eau	92	51(76/24)

Tableau 4

L'utilisation d'une base non nucléophile et peu basique comme la lutidine, la Et_3N, le « proton sponge » et la pyridine (Figure 29) avait donc pour but de piéger l'acide $HOP(O)(OEt)_2$ supposé être formé au cours de la réaction. D'après les résultats obtenus, l'ajout de lutidine ou de Et_3N permet d'améliorer les rendements de la réaction (Entrées 1 *Vs* Entrées 2,3 Tableau 4) ; la pyridine quant à elle, n'a pas d'influence (Tableau 4, entrée 4) et nous avons noté que le proton sponge est l'additif le plus adéquat pour cette transformation (Entrée 5, Tableau 4). De plus, nous avons montré que cette réaction n'est pas sensible à l'humidité puisqu'en travaillant dans le toluène et en présence d'une goutte d'eau, le rendement de la réaction ne change pas (Entrée 5 *Vs* Entrée 8, Tableau 4). De même, cette réaction peut être réalisée dans le DMSO.

En vue d'améliorer davantage le rendement de cette réaction d'allylation, nous avons souhaité utiliser un dérivé allylique plus usuel à savoir l'allylacétate au lieu de l'allylphosphate (Tableau 5).



152f **177f**

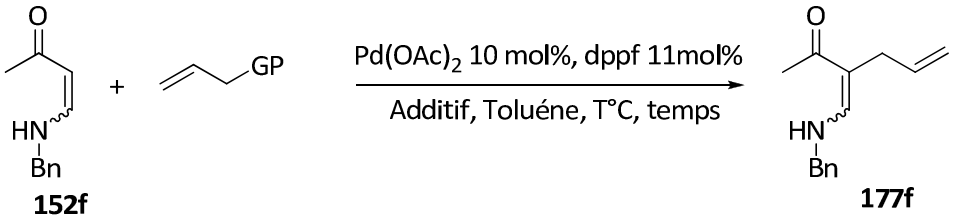
Entrée	Additif (1 équiv.)	solvant	T (°C)	Temps (h)	Conv. RMN %	Rdt RMN (*Z/E*) %
1	-	Toluène	60	18	65	42(55/45)
2	Proton sponge	Toluène	60	18	50	43(37/63)
3	Proton sponge	Toluène	60	24	58	47(40/60)
4	Proton sponge	Toluène	60	2 j	70	Dégradation
5	Proton sponge	Toluène	80	18	95	Dégradation
6	Proton sponge	Toluène	40	65	85	63(54/46)
7	Proton sponge	Toluène	40	88	95	58(50/50)
8	Proton sponge	DMSO	60	18	67	36(66/34)
9	Proton sponge	DMSO	40	88	86	66(55/45)

Tableau 5

Comparé à l'allylphosphate, l'allylacétate conduit à un rendement légèrement meilleur avec ou sans proton sponge mais avec une conversion plus faible (Entrées 1 et 5, Tableau 4 et Entrées 1 et 2, Tableau 5). Ainsi, afin d'augmenter cette conversion, tout en améliorant le rendement, nous avons fait varier le temps et la température de la réaction. Ainsi à 60°C dans le toluène, une augmentation du temps de réaction à 24 heures entraine une légère amélioration (Entrée 3, tableau 5). Malheureusement, une augmentation significative implique la dégradation du milieu (Entrée 4, Tableau 5). Cette dégradation est

également favorisée à des températures plus élevées (Entrée 5, Tableau 5). Néanmoins, après différents essais, nous avons montré qu'une température de 40°C avec un temps de réaction de 65 heures permettent d'avoir le meilleur rendement (Entrée 6, Tableau 5).

A ce stade, nous avons également testé d'autres substrats allyliques tels que l'allylcarbonate, le bromure d'allyle et le chlorure d'allyle.



152f **177f**

Entrée	GP	Additif	T(°C)	Temps (h)	Conv. RMN %	Rdt RMN (*Z/E*) %
1	Cl	-	60	18	10	Dégradation
2	Br	-	60	18	20	6(50/50)
3	OC(O)OMe	-	60	18	95	35(43/57)
4	OC(O)OMe	-	40	65	95	53(43/57)
5	OC(O)OMe	Proton sponge	40	65	90	52(44/56)

Tableau 6

Ce travail nous prouve que les halogénures d'allyles ne permettent pas l'obtention de l'énaminone allylée attendue (Entrées 1 et 2, tableau 6) alors que l'allylcarbonate aboutit au dérivé allylé **177f** mais avec des résultats moins bons que l'allylacétate. En effet, plus de dégradation est signalé que ce soit avec proton sponge (Entrée 6, Tableau 5 *Vs* Entrée 5, Tableau 6) ou en l'absence de ce dernier (Entrée 1, Tableau 5 *Vs* Entrée 3, Tableau 6.)

Pour mieux comprendre l'origine de la dégradation, nous avons testé la stabilité du produit de départ en le mettant tout seul dans le toluène à 40°C. Au bout de 2 jours, la totalité du substrat a été récupéré (Schéma 93, droite).

Ensuite, nous avons soumis cette énaminocétone dans les conditions de la réaction en présence de $Pd(OAc)_2$ et dppf et en l'absence de dérivé allylé. Après 2 jours d'agitation à 40°C, nous avons pu isoler et séparer l'énol **178f** et le produit de départ. D'où nous avons conclut que la dégradation ne provient pas du substrat de départ mais probablement de l'intermédiaire iminium formé après l'allylation comme nous le supposons dés le départ (Schéma 93).

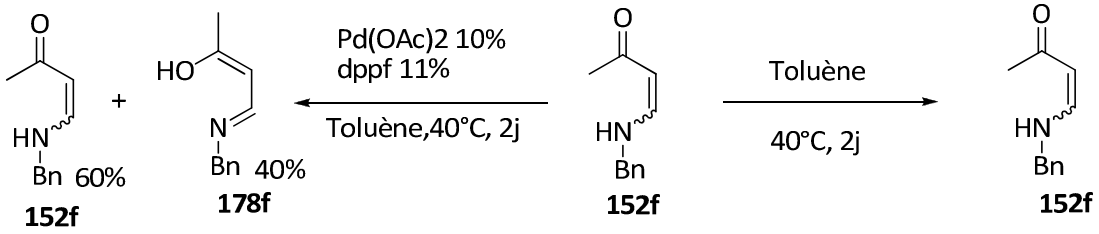


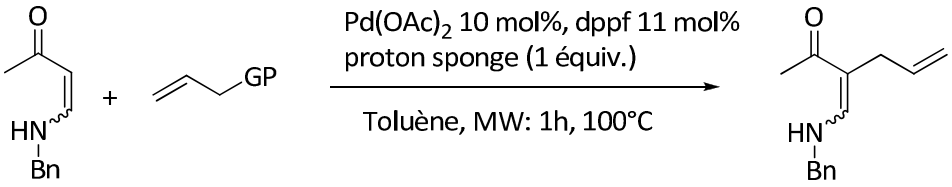
Schéma 93

A ce stade, les meilleurs résultats obtenus sont ceux où la conversion de l'énaminone **152f** en son dérivé allylé **177f** se fait en présence d'allylacétate (1 équiv.), de proton sponge (1 équiv.) et du système catalytique $Pd(OAc)_2$/dppf (10 mol%/11 mol%) dans le toluène à 40°C pendant 65 h. Etant donné que le temps de réaction est extrêmement long, notre premier défi a été de le réduire ce qui nous a amenés à penser au chauffage du milieu réactionnel par micro-ondes.

V. Alkylation allylique d'énaminones par les micro-ondes

1- Optimisation des conditions de la réaction

Pour nos premiers essais aux micro-ondes, nous avons fait réagir l'énaminocetone modèle **152f** avec une série de dérivés allylés, ayant des groupes partants différents, en présence du proton sponge et du système catalytique, précédemment décrit, dans le toluène à 100°C durant 1 h seulement. Le tableau 7 résume les résultats obtenus.



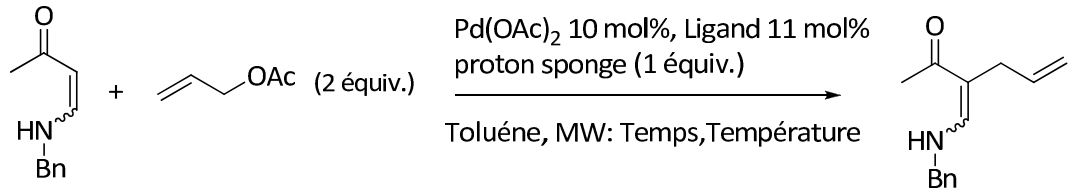
152f **177f**

Entrée	GP (équiv.)	Conversion	Rdt (*Z*/*E*) %
1	$OP(O)(OEt)_2$ (1)	-	Dégradation
2	OC(O)OMe (1)	-	Dégradation
3	OAc (1)	91	68(47/53)
4	OAc (2)	81	72(51/49)

Tableau 7

L'utilisation de l'allylphosphate et l'allylcarbonate pour l'allylation de **152f** *via* un chauffage aux micro-ondes aboutit à la dégradation (Entrée 1 et 2, Tableau 7) alors que l'emploi de 1 équivalent et plus particulièrement de 2 équivalents d'allylacétate améliore le rendement du produit final (Entrée 4 Tableau 7). Ainsi, avec un chauffage aux mico-ondes, nous avons pu augmenter le rendement tout en diminuant le temps de réaction et en limitant la dégradation du milieu.

En revanche, un chauffage prolongé du mélange réactionnel augmente la conversion de la réaction mais pas le rendement (Entrée 1, Tableau 8 *Vs* Entrée 2, Tableau 8), alors qu'un chauffage à 130°C pendant une heure conduit à une conversion totale du produit de départ et donne seulement 41% du produit final avec une conversion totale (Entrée 3, Tableau 8). Jusqu'à présent, d'après les résultats obtenu, il semble que l'utilisation de 2 équivalents d'allylacétate pour l'allylation de l'énaminocétone **152f** avec un chauffage d'une heure aux micro-ondes à 100°C permet d'avoir les meilleurs résultats en produit allylé.



152f **177f**

Entrée	Température (°C)	Temps	Conversion	Rdt (*Z/E*) %
1	100	1h	81	72(51/49)
2	100	1h 30min	92	71(48/52)
3	130	1h	100	41(49/51)

Tableau 8

La nature du ligand est généralement un facteur très important dans l'optimisation de conditions de la réaction lors de processus catalytiques au palladium. En particulier, les ligands bidentés phosphorés sont caractérisés par un angle de morsure qui est défini par l'angle θ formé par les deux atomes de phosphore et le métal.[99] Ainsi, une variété de ligands bidentés, dont des ligands ferrocènes, ayant des angles de morsures différents ont été examinés dans les conditions opératoires avec un chauffage aux micro-ondes. Parmi les ligands ferrocènes examinés, le dppf donne les meilleurs résultats en termes de rendement et de conversion (Entrée 1, Tableau 9 *Vs* Entrées 2-4, Tableau 9). De même l'utilisation du DPEphos ou encore du dppb, avec des angles de morsure quasi-similaire au dppf, donne le produit attendu mais avec des rendements moins bons (Entrées 5 et 6, Tableau 9 *Vs* Entrées 1, Tableau 9).

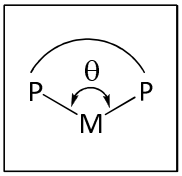
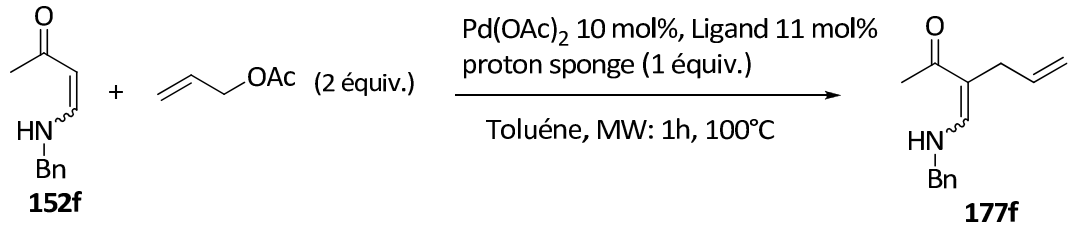


Figure 25

[99] (a) Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res*. **2001**, *34*, 895-904. (b) Raebiger, J. W.; Miedaner, A.; Curtis, C. J.; Miller, S. M.; Anderson, O. P.; DuBois, D. L. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 5502-5514. (c) Dierkes, P.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans*. **1999**, 1519-1529.



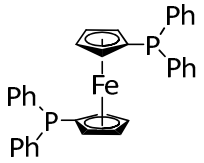
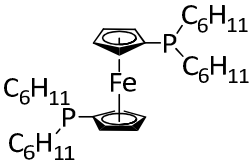
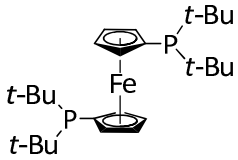
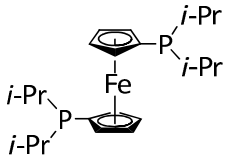
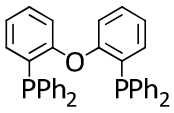
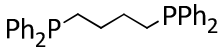
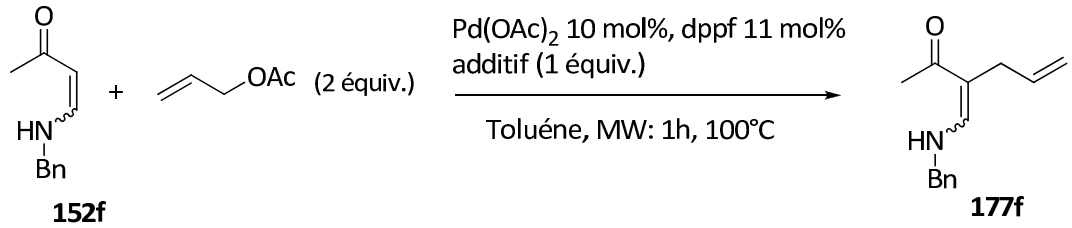
Entrée	Ligand		Conv.	Rdt (*Z*/*E*) %
1	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf)		81	72(51/49)
2	1,1'-Bis(dicyclohexylphosphino)ferrocène		57	29(38/62)
3	1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocène		100	41(68/32)
4	1,1'-Bis(diisopropylphosphino)ferrocène		61	35(34/66)
5	Bis[(2-diphénylphosphino)phényl]éther (DPEPhos)		100	31(71/29)
6	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane (dppb)		73	56(37/63)

Tableau 9

Puis, nous nous sommes proposés d'étudier l'influence d'une variété d'additifs basiques à caractère nucléophile faible comme la lutidine, BEMP et le DBU, mais il s'est avéré que, là encore, le proton sponge est l'additif basique le plus efficace pour l'allylation de l'énaminone **152f** (Tableau 10, entrée 1).



152f **177f**

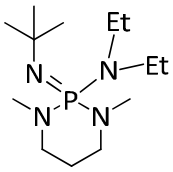
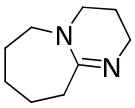
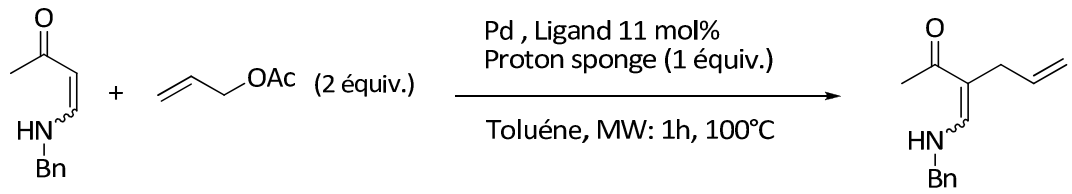
Entrée	Additif	Conversion	Rdt (*Z*/*E*) %
1	Proton sponge	81	72(51/49)
2	Lutidine	68	51(43/57)
3	BEMP 	73	50(60/40)
4	DBU 	67	42(70/30)

Tableau 10

Ensuite, nous avons souhaité faire varier la source de palladium. Pour ce faire, une diversité de catalyseurs a été testée que ce soit le $Pd(OAc)_2$ (Entrée 1, Tableau 11), le dimère $[PdClAllyl]_2$ (Entrée 2, Tableau 11) et le $Pd(dba)_2$ (Entrée 3, Tableau 11) en présence de dppf comme ligand ou bien le $Pd(dppf)Cl_2$ et $Pd(PPh_3)_4$ en absence de ligand. Des résultats bons à modestes ont été obtenus avec tous ces pré-catalyseurs à l'exception du $Pd(dppf)Cl_2$ qui ne donne que de la dégradation. A ce stade, en considérant le rendement, ainsi que la conversion en produit de départ, nous avons décidé d'utiliser pour la suite de notre étude le $Pd(OAc)_2$ comme source de palladium.

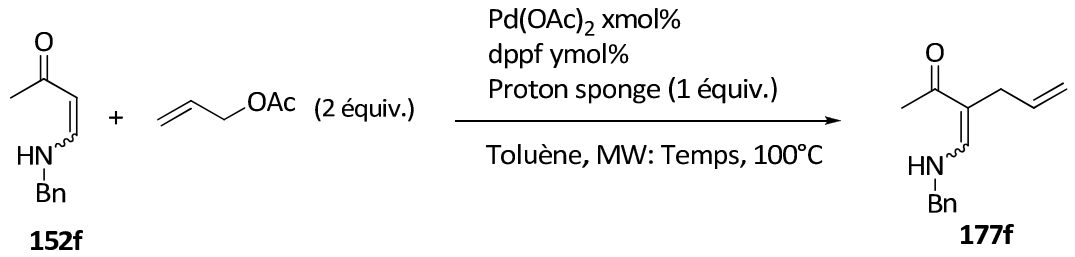


152f **177f**

Entrée	Pd (mol%)	Ligand (mol%)	Conversion	Rdt (*Z/E*) %
1	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (11)	81	72(51/49)
2	$[PdClAllyl]_2$ (5)	dppf (11)	100	53(25/75)
3	$Pd(dba)_2$ (10)	dppf (11)	100	61(43/57)
4	$Pd(dppf)Cl_2$ (10)	-	-	dégradation
5	$Pd(PPh_3)_4$	-	93	72(44/56)

Tableau 11

Compte tenu des coûts élevés du $Pd(OAc)_2$ et du ligand dppf, des essais avec une charge catalytique plus faible ont été réalisés et les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau 12. Dans un premier temps, nous avons remarqué que le rendement de 63% (Entrée 2, Tableau 12) a été obtenu avec 5 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 5.5 mol% de dppf après une heure de chauffage aux mico-ondes à 100°C. En vue d'améliorer ce résultat, un chauffage d'une heure et demie a été effectué (Entrée 3, Tableau 12) mais dans ce cas beaucoup de dégradation a été observée avec néanmoins 34% en produit allylé **177f** formé. Nous avons donc conservé 10 mol% pour la source de palladium et 11 mol% pour le ligand pour la fin de notre étude.

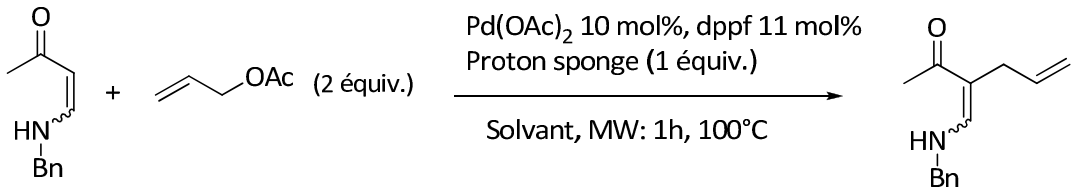


152f **177f**

Entrée	x/y	Temps	Conversion	Rdt (*Z*/*E*) %
1	10/11	1h	81	72(51/49)
2	5/5,5	1h	64	63(55/45)
3	5/5,5	1h 30min	70	34(38/62)

Tableau 12

L'absorption des micro-ondes diffère d'une molécule à une autre et dépend des propriétés intrinsèques de la molécule (masse, polarité, …) et de son environnement. Donc, il nous a semblé indispensable d'explorer l'environnement de notre réaction en examinant une gamme de solvants dont les solvants faiblement polaires aprotiques (dioxane, THF) (Entrées 2 et 6, Tableau 13), des solvants polaires aprotique (DMF, DMSO) (Entrées 3 et 5, Tableau 13) et l'éthanol comme solvant polaire protique (Entrée 4, Tableau 13). A la lumière des résultats obtenus, nous n'avons pas pu améliorer les rendements de la réaction et nous avons donc continué à travailler dans le toluène (Tableau 13).

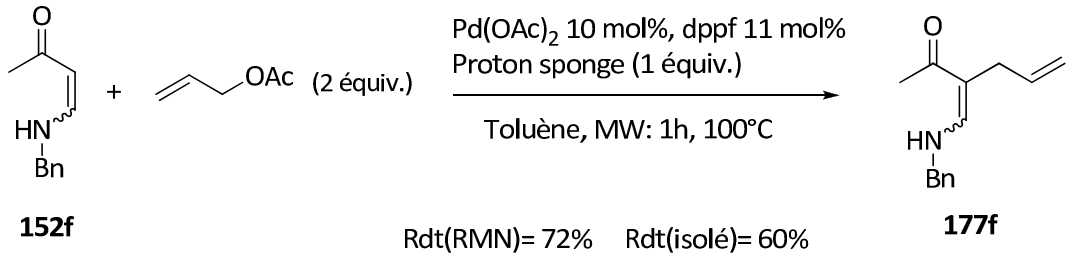


152f **177f**

Entrée	Solvant	Conversion	Rdt (*Z*/*E*) %
1	Toluène	81	72(51/49)
2	Dioxane	98	48(56/44)
3	DMF	62	39(51/49)
4	EtOH	83	33(66/34)
5	DMSO	74	52(63/37)
6	THF	76	38(47/53)

Tableau 13

En résumé de ces différentes optimisations, les meilleures conditions obtenues pour l'allylation palladocatalysée de l'énaminocétone sont l'utilisation de 2 équivalents d'allylacétate, 1 équivalent de proton sponge en présence du système catalytique $Pd(OAc)_2$/dppf (10 mol%/ 11 mol%) dans le toluène durant une heure aux micro-ondes à 100°C. A la fin de la réaction, le produit final **177f** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice et il a été isolé avec un rendement de 60% (Schéma 94).



152f **177f**

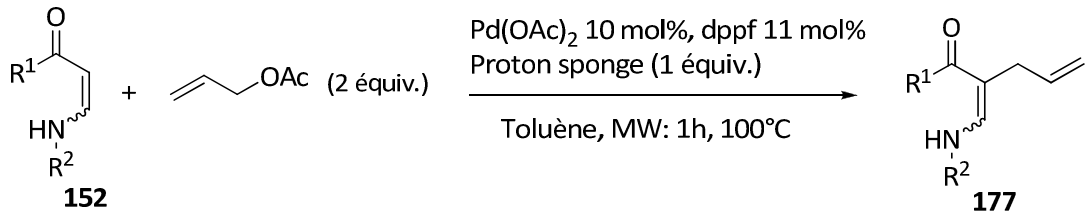
Rdt(RMN)= 72% Rdt(isolé)= 60%

Schéma 94

Avec ces conditions optimales en main, nous avons souhaité explorer l'étendu et les limites de ce protocole d'allylation des énaminocétones/esters.

2. Réactivité de diverses énaminocétones/énaminoesters

Ce protocole d'allylation a donc été appliqué à diverses énaminocétones dans les mêmes conditions opératoires optimisées par un chauffage aux micro-ondes. La présence d'un substituant sur l'azote de l'énaminone tel qu'un benzyle (Entrées 1, 3, Tableau 14), un allyle (Entrée 2, Tableau 14), un cyclohexyle (Entrée 4, Tableau 14), un butyle (Entrée 5, Tableau 14) et même un tertiobutyle (Entrée 6, Tableau 14) beaucoup plus encombrant, conduit aux produits allylés désirés avec des rendements modestes. Seul un substituant propargyle sur l'azote n'a pas permis de réaliser la réaction et nous n'avons observé que des produits de dégradation (Entrée 7, Tableau 14). Enfin, ce protocole s'est également montré efficace avec des énamino-carbonyles moins réactifs comme un énaminoester (Entrée 9, Tableau 14) et une énaminone possédant un phényle sur la cétone (Entrée 8, Tableau 14) et les produits allylés correspondants ont été isolés respectivement avec des rendements de 20 et 57% de rendements. Nous avons constaté que les rendements des produits obtenus, calculés à partir de la RMN du proton avec un étalon interne, sont proches de ceux calculés après purifications sur colonne. La différence entre les deux rendements du même produit pourrait être interprétée par les problèmes liés à la purification sur gel de silice de ce type de composés.



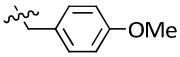
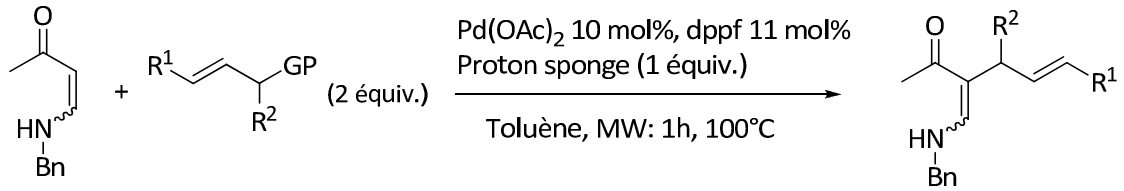
Entrée	Produit	R^1	R^2	Rdt RMN (*Z/E*) %	Rdt isolé (*Z/E*) %
1	**177f**	Me	Bn	72(51/49)	60(63/37)
2	**177d**	Me	$CH_2CH{=}CH_2$	33(54/46)	32(72/28)
3	**177g**	Me		44(63/37)	43(72/28)
4	**177c**	Me	C_6H_{11}	69(60/40)	40(72/28)
5	**177a**	Me	*n*-Bu	48(75/25)	47(75/25)
6	**177b**	Me	*t*-Bu	47(68/32)	34(73/27)
7	**177j**	Me	$CH_2C{\equiv}CH$	Dégradation	-
8	**177l**	Ph	Bn	50(26/74)	57(26/74)
9	**177k**	OMe	Bn	37(54/46)	20(67/33)

Tableau 14

Ensuite, dans le but d'élargir davantage le domaine d'application de cette alkylation allylique de l'énaminone **152**, nous avons examiné le comportement d'une série de dérivés allylés substitués en position 1 et 3. La présence d'un substituant méthyle sur chacune de ces positions de l'allylacétate inhibe la réaction, probablement à cause de problème d'encombrement stérique (Entrée 1, Tableau 15). De même, la présence de substituant alkyle que ce soit un méthyle ou un *n*-propyle sur la position 3 du système allylique, ayant un groupe acétate comme groupe partant, empêche la conversion de l'énaminone en produit allylé correspondant (Entrées 2 et 6, Tableau 15) alors que pour un groupe phosphate, on n'obtient que de la dégradation (Entrées 3 et 7, Tableau 15). Seul, le 1-méthylallylacétate a

permis l'obtention du produit allylé branché avec toutefois un faible rendement de 14% (Entrée 4, Tableau 15) tandis que le dérivé phosphate similaire conduit à de la dégradation.

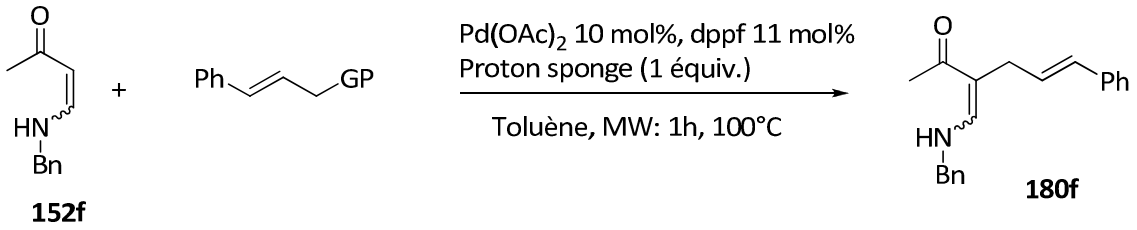


Entrée	R^1	R^2	LG	Rdt isolé (*Z/E*) %
1	Me	Me	OAc	Substrat de départ
2	Me	H	OAc	Substrat de départ
3	Me	H	$OP(O)(OEt)_2$	dégradation
4	H	Me	OAc	14(83/17)
5	H	Me	$OP(O)(OEt)_2$	dégradation
6	*n*-Pr	H	OAc	Substrat de départ
7	*n*-Pr	H	$OP(O)(OEt)_2$	dégradation

Tableau 15

En revanche, les dérivés de type cinnamyle réagissent dans les mêmes conditions décrites précédemment et peuvent transformer l'énaminone **152f** en produit allylé **180f**. Le meilleur résultat est obtenu lors de l'utilisation de 2 équivalents de cinnamylphosphate (Entrée 3, Tableau 16). En effet, le dérivé acétate conduit à des rendements moins bons (Entrée 1 et 2, Tableau 16). Après purification par chromatographie sur gel de silice, le produit attendu **180f** est isolé avec un rendement plus faible que celui déterminé par RMN. En effet, nous avons également isolé 20% de la cétone **181f** (Figure 26), un produit qui s'est formé lors de la purification sur colonne puisque avant la purification, ce dernier n'apparaissait pas dans le spectre RMN du brut. Mais à ce stade, nous n'arrivons pas à expliquer l'apparition de ce produit sur silice (Entrée 3, Tableau 16). La différence de

réactivité entre un allylacétate substitué par un phényle sur la position 3 (Entrée 1, Tableau 16) et allylacétate substitué par un méthyle sur la même position (Entrée 2, Tableau 15), peut être expliquée par la formation d'un intermédiaire π-allylique à partir du cinnamyle plus stable que celui régénéré par son homologue méthylé.



152f **180f**

Entrée	GP (équiv.)	Conv. %	Rdt RMN (*Z/E*) %	Rdt isolé (*Z/E*) %
1	OAc (2)	78	29(55/45)	-
2	OAc (3)	92	43(58/42)	-
3	$OP(O)(OEt)_2$ (2)	92	68(16/84)	42(45/55)

Tableau 16

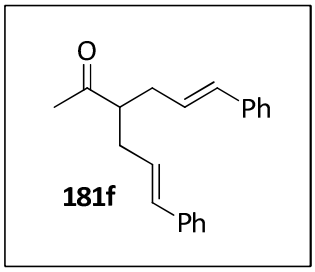


Figure 26

Enfin, nous avons étudié l'effet de la présence d'un substituant en position β de l'énaminone sur le rendement de la réaction d'allylation. Pour cela, nous avons fait réagir l'énaminocétone **140a** β-substituée par un méthyle avec l'allylacétate en présence du $Pd(OAc)_2$ et de dppf dans le toluène à 100°C aux micro-ondes. Après une heure, seulement l'isomère (*Z*) de l'énaminone allylée **177m** attendue, a été isolé avec un rendement de 23% (Schéma 95). Ce rendement est moins bon que celui obtenu avec l'énaminocétone **152** (60%, Tableau 14, entrée 1), homologue non méthylé du composé **140a**.

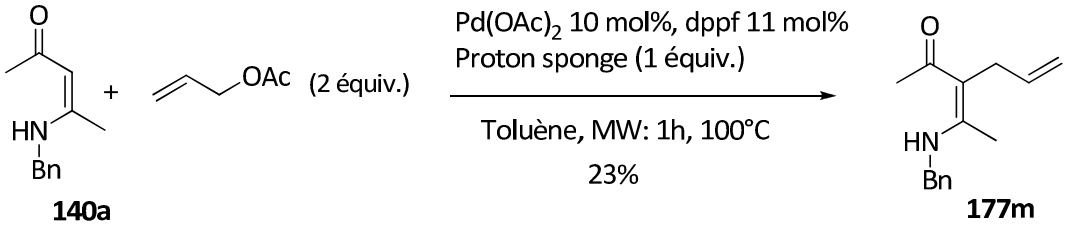


Schéma 95

Après avoir étudié l'étendu de ce protocole d'allylation, nous allons maintenant aborder les limites de cette méthodologie.

3. Limites de la réaction

Dans un premier temps, la réactivité des énaminones secondaires a été étudiée. L'énaminone *N*-allylée, benzylée **152n** a été aussi mise en réaction dans les mêmes conditions opératoires, déjà mentionnées, mais nous n'avons pas observé le produit allylé attendu (Schéma 96).

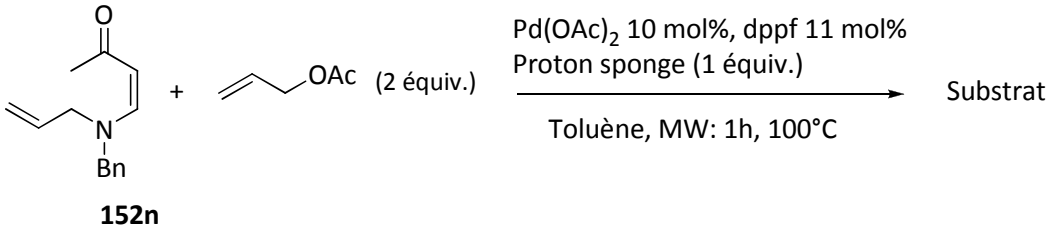


Schéma 96

Dans le but d'étudier l'effet d'un groupe attracteur sur l'atome d'azote, nous avons pensé à explorer le comportement de l'énaminone secondaire *N*-tosylée **152h** de configuration (*Z*) (Schéma 96). Contrairement aux exemples précédemment décrits, une *N*-allylation se produit avec une inversion de configuration et conduit à l'énaminone allylée sur l'azote **177h** de configuration (*E*) avec un rendement de 13%. Il semble donc qu'un groupe électroattracteur inverse la réactivité de l'énaminone en modifiant la nucléophilie relative des centres nucléophiles carbonés et azotés.

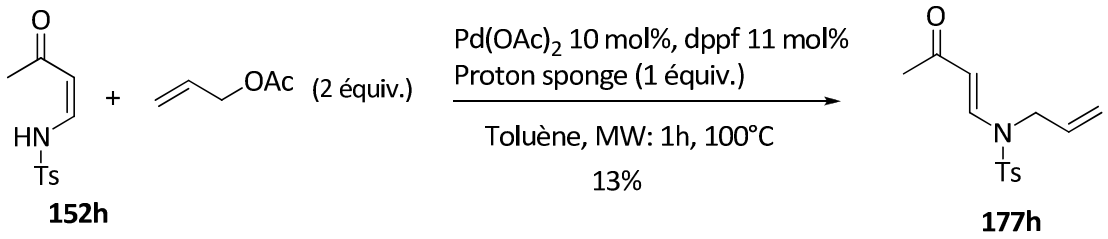


Schéma 96

Toute cette étude nous a permis de proposer un mécanisme pour la réaction d'allylation des énaminocétones/esters.

4. Etude mécanistique de la réaction

Le mécanisme le plus plausible pour cette réaction commence par une addition oxydante du complexe de Pd(0) à l'allylacétate pour aboutir au complexe cationique π-allylique **- C1 -**. Ce dernier est attaqué par le carbone nucléophile en α du groupe carbonyle de l'énaminocétone **152f** et donne un intermédiaire iminium **- C2 -**. Le contre-ion acétate qui se trouve dans le milieu réactionnel arrache le proton en α du groupe carbonyle et génère le produit allylé **177f**. L'acide acétique, libéré dans le milieu réactionnel, peut être piégé par la base proton sponge (Schéma 97).

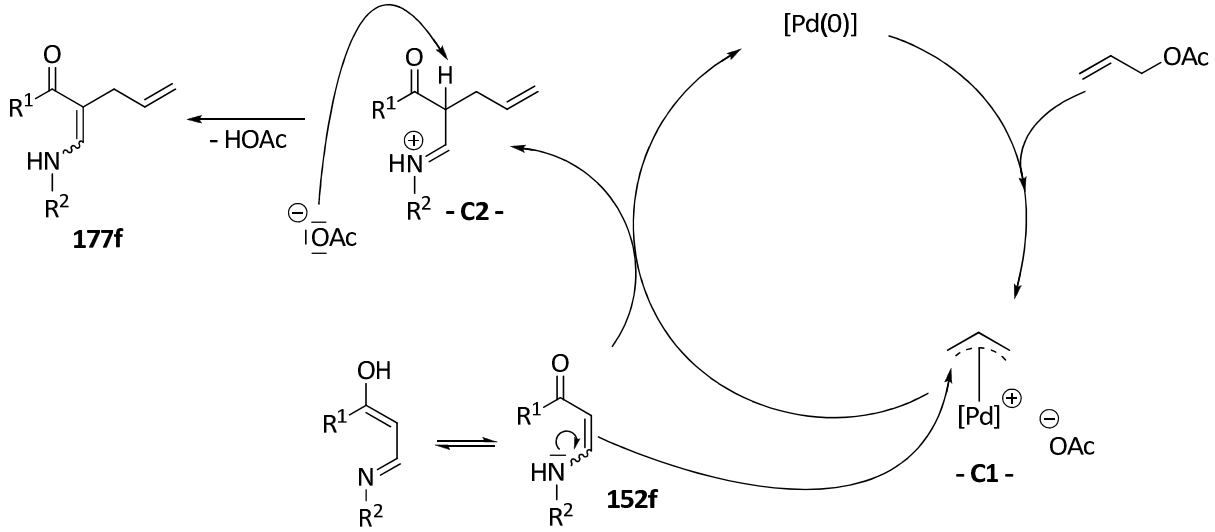


Schéma 97

Néanmoins, un autre mécanisme pourrait être envisagé. En effet, à la place d'une *C*-allylation, une *N*-allylation pourrait avoir lieu, suivie d'un réarrangement sigmatropique de type [3,3] pour mener, à la fin, au produit allylé **177f**.

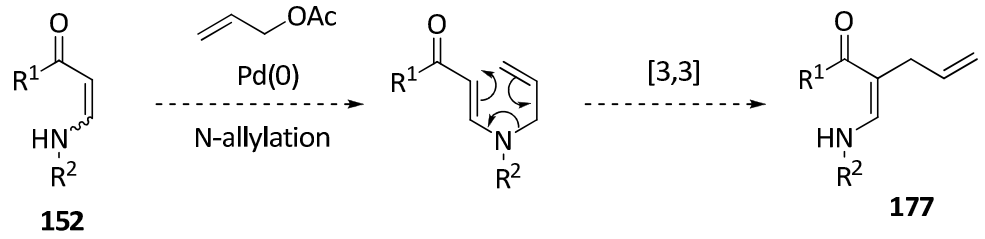


Schéma 98

En vue de déterminer le bon mécanisme réactionnel, nous avons étudié le comportement de l'énaminone *N*-allylée **152n** dans les conditions de la réaction en l'absence d'allylacétate. A la fin de l'expérience, on a remarqué que le substrat de départ n'a pas été consommé. Nous avons, alors, conclu que l'énaminone *N*-allylée **152n** n'est pas l'intermédiaire réactionnel de l'alkylation allylique palladocatalysée. Par conséquent, le premier mécanisme proposé précédemment est le plus probable.

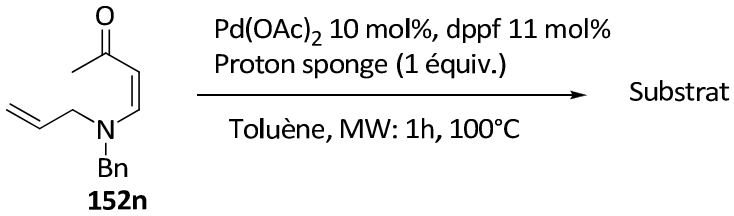


Schéma 99

En conclusion, nous avons développé au laboratoire le premier exemple d'alkylation allylique palladocatalysée d'une série d'énaminocétones avec divers composés allyliques. De plus, l'aspect mécanistique de cette réaction a été exploré.

VI. Extension et perspectives

L'alkylation allylique d'une énaminone catalysée maintenant par du Pd(II) a suscité notre curiosité. Dans la littérature, Georg[100] a rapporté une méthode d'arylation de l'énaminocétone cyclique **182** en faisant réagir cette dernière avec une variété d'aryltrifluoroborates en présence de $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur, de $Cu(OAC)_2$ comme oxydant et de K_2CO_3 comme base dans un mélange de solvant *t*-BuOH/AcOH/DMSO. A la fin de la réaction le produit arylé **183** est isolé avec des rendements allant de 27 à 97% (Schéma 100).

[100] Ge, H.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 3708-3709.

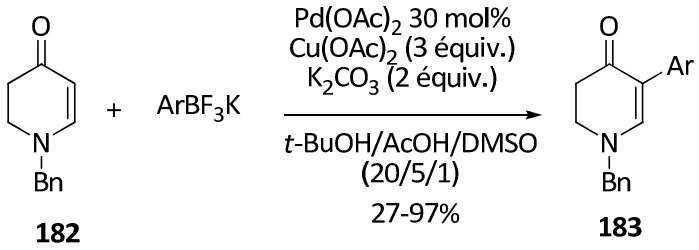


Schéma 100

Le mécanisme de cette transformation débute par une attaque éléctrophile du Pd(II) sur l'énaminone, suivie d'une déprotonation pour former le complexe **D1** avec une molécule d'acide acétique. Ensuite, la présence de l'organométallique ArBF3K dans le milieu réactionnel provoque une transmétallation suivie d'une élimination réductrice du Pd(II) en Pd(0) pour former l'énaminone arylée. Enfin, l'oxydation *in situ* du Pd(0) au Pd (II) par le $Cu(OAc)_2$ complète le cycle catalytique (Schéma 101).

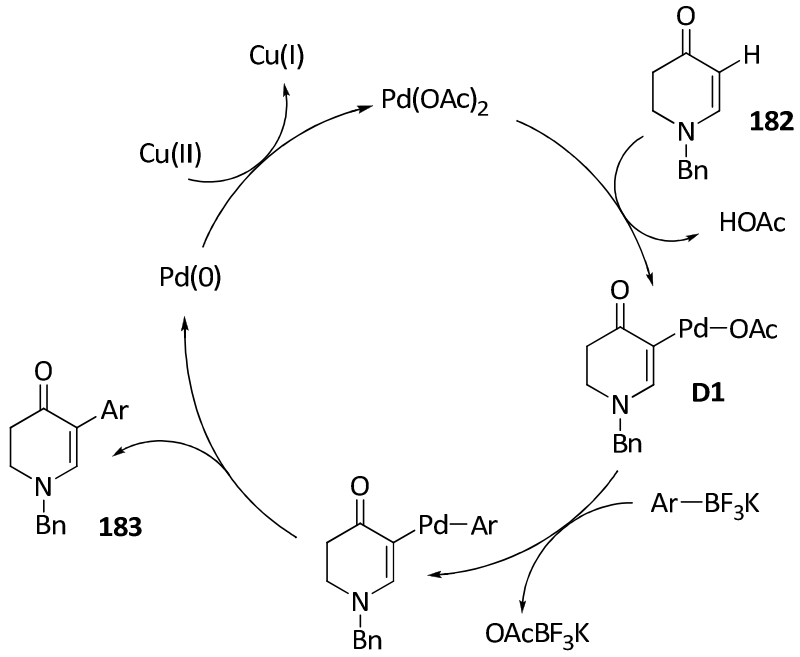


Schéma 101

Ainsi, en s'inspirant du travail décrit précédemment, on a choisi de faire réagir l'énaminone **152f** avec l'allyltrifluoroborate de potassium en présence de $Pd(OAc)_2$, de $Cu(OAc)_2$ et de K_2CO_3 dans un mélange de *t*-BuOH, AcOH et DMSO. Toutefois, après 18 heures d'agitation à 60°C, nous avons obtenu le pyrrole **184f** avec un rendement modeste de 25%.

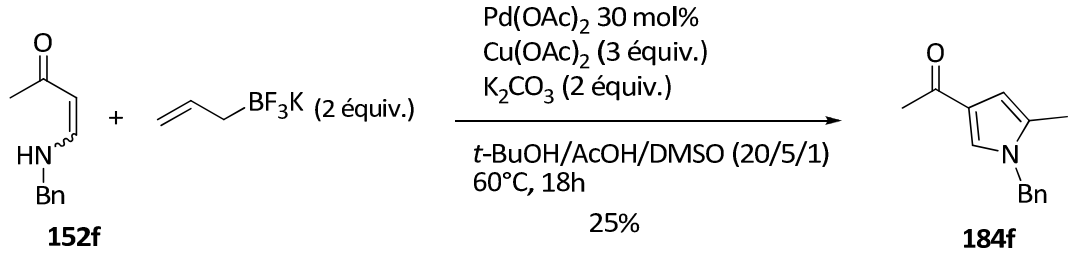


Schéma 102

Pour expliquer la formation exclusive de ce pyrrole **184f**, nous pensons qu'au cours de la réaction, un intermédiaire de type énaminone *C*-allylée est formé. Néanmoins et toujours en présence de Pd(II) dans le milieu, ce dernier se cyclise pour donner le produit final (Schéma 103).

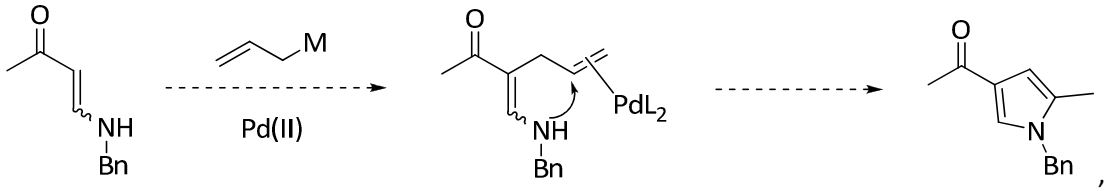


Schéma 103

Afin de comprendre le mécanisme de cette réaction, nous avons testé le comportement des deux énaminones allylées sur le carbone en α du composé **152f** et sur l'azote du substrat **152n** sous les mêmes conditions décrites ci-dessus en l'absence de réactif allylé. L'énaminocétone *C*-allylée **152f** se transforme en pyrrole **184f** (Schéma 104). L'énaminocétone *N*-allylée **152n** se transforme elle aussi en pyrrole mais de structure différente **184n**. Les deux structures ont été identifiées par la RMN du proton et du carbone 13.

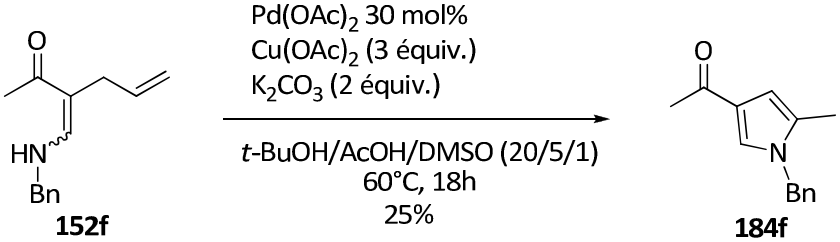


Schéma 104

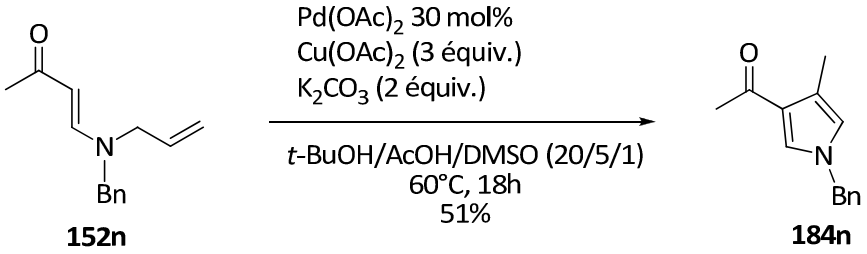


Schéma 105

En se basant sur les résultats obtenus, nous supposons que le mécanisme de cette réaction, proposé dans le schéma 106, commence par la formation du complexe vinyl-palladium **- E1 -** qui, en présence de l'allyltrifluoroborate de potassium, donne, après transmétallation et élimination réductrice, l'énaminone *C*-allylée **152f** non isolée. Du $Pd(OAc)_2$ restant active la double liaison de l'allyle de **152f** et donne le complexe **- E2 -**. Une aminopalladation intramoléculaire se produit pour aboutir au complexe alkylpalladium **- E3 -**, qui après β-élimination et isomérisation, fournit le pyrrole final. Une réoxydation du Pd(0) avec le $Cu(OAc)_2$ se produit pour donner le Pd(II) qui sera nécessaire pour le cycle catalytique suivant.

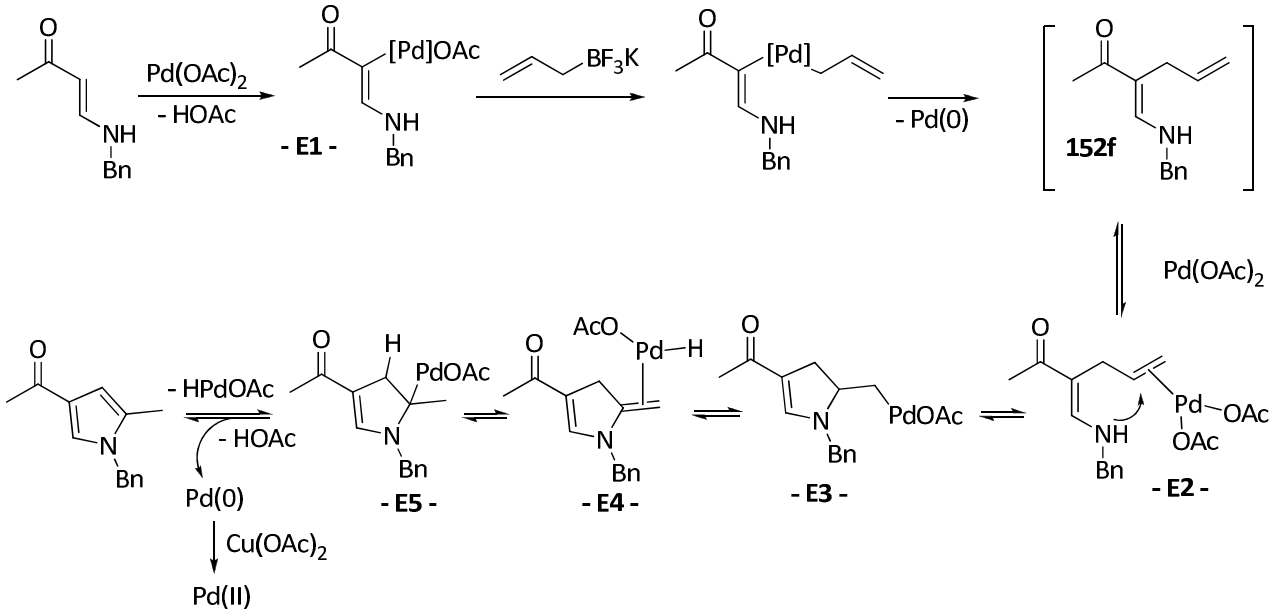


Schéma 106.

Ces premiers essais réalisés au laboratoire s'avèrent très intéressants, ce qui nous incite à envisager une étude approfondie du comportement des énaminocétones/esters en présence d'une source de palladium(II) afin d'optimiser la synthèse de ce type de pyrroles.

Conclusion

Dans cette étude, une série d'énaminocétones a été aisément préparée à partir d'alcynes silylés et d'amines primaires dans le méthanol. La réaction est stéréosélective et donne majoritairement l'énaminocétone de configuration (*Z*).

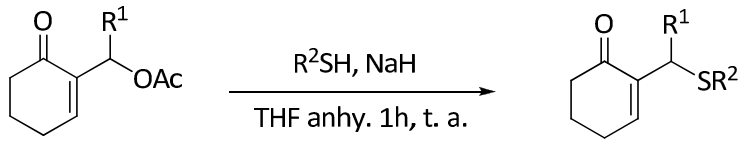
Dans un deuxièmes temps, nous avons réussi à mettre au point la première méthode d'allylation palladocatalysée de l'énaminocétone **152f** avec l'allylacétate. Ce protocole a été ensuite généralisé avec une variété d'énaminocétones et nous avons pu isoler les produits allylés correspondants. Nous avons aussi décrit quelques applications de cette réaction et présenté l'aspect mécanistique de cette dernière.

Enfin, nous avons exposé les premiers travaux réalisés sur la réactivité de l'énaminocétone **152f** en présence de Pd(II) et ceci fera l'objet d'une étude ultérieure.

Conclusion Générale

L'intérêt des composés allyliques réside dans leurs hautes réactivités et la facilité avec laquelle ce type de molécules subissent des réarrangements, des migrations et des substitutions nucléophiles. L'étude de ces réactions d'allylation a fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Dans ce cadre, les travaux de cette thèse se sont articulés autour de deux grandes parties : la première concerne une *S*-allylation non catalysée d'adduits cycliques de MBH et la seconde traite d'une allylation pallado-catalysée d'énaminocétones.

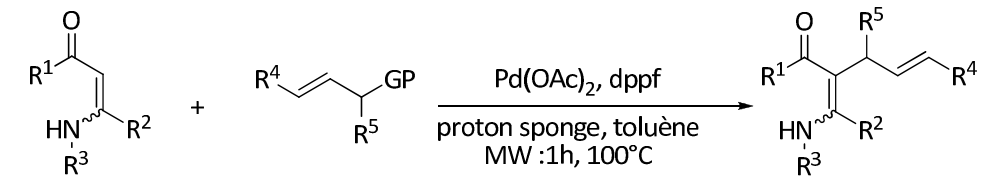
En effet, dans un premier temps, nous avons préparé une série d'acétates cycliques de Morita-Baylis-Hillman qui ont été ultérieurement utilisés dans la synthèse d'une variété de dérivés soufrés *via* une *S*-allylation douce et rapide d'une série de thiols. Ces nouveaux produits ont été isolés avec des rendements satisfaisants allant de 61 à 92%.



R^1=H, Me, Ph R^2= Me, Et, Pr, Bu,C_6H_{13}, Ph, $CH_2C(O)OEt$

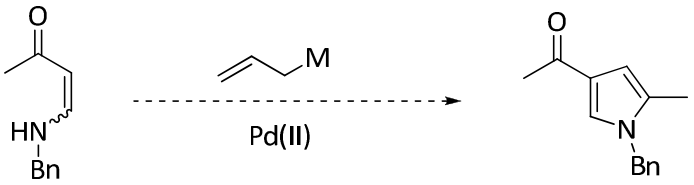
Par la suite, nous avons montré que le comportement de ce type d'acétates cycliques vis-à-vis de l'éthanedithiol, comme nucléophile bidenté, dépend de la quantité de NaH utilisée dans le milieu réactionnel.

La deuxième partie de ce travail a été consacrée à la synthèse d'une série d'énaminocétones à partir d'amines primaires et des ynones β-silylées correspondantes. Puis, une mise au point de l'allylation pallado-catalysée d'une énaminocétone modèle a été réalisée. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence d'un système catalytique $Pd(OAc)_2$/dppf, de proton sponge comme additif dans le toluène à 100°C lors d'un chauffage aux micro-ondes qui nous a permis un gain de temps de réaction considérable (de 65 h à 1 h). Ensuite, cette méthode d'allylation a été étendue à une série d'énaminocétones préparées dans notre laboratoire et pour mieux comprendre ce nouveau protocole, nous avons exploré quelques limites de cette nouvelle approche, et ceci nous a permis de proposer un mécanisme pour cette réaction.



R^1= Me, OMe, Ph R^2= H, Me R^3= Bu, *t*-Bu, C_6H_{11}, CH_2=$CHCH_2$, Bn, Ts, p-$OMeC_6H_4$
R^4 = H, Ph R^5= H, Me GP= OAc, $OP(O)OEt_2$

Enfin, le même procédé réalisé sur l'énaminone modèle en présence de l'allyltrifluoroborate de potassium et d'un catalyseur au Pd(II), a fourni un pyrrole, qui, d'après les premiers essais réalisés, est le résultat d'une *C*-allylation de l'énaminocétone **211f**, suivie d'une aminopalladation intramoléculaire. Cette étude est en cours d'étude au laboratoire.



M= BF_3K, $B(OH)_2$ …

Partie Expérimentale

GENERALITES

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère de gaz inerte (azote ou argon). Les réactions aux micro-ondes ont été réalisées à l'aide d'un appareil Biotage Initiator TM 2.0 en utilisant des flacons Biotage 2-5 mL. L'avancement et la fin des réactions ont été contrôlés soit par chromatographie sur couche mince soit par la RMN du proton. Les CCM sont révélées avec une lampe ultra-violet (λ=254 nm) et avec des solutions révélatrices (permanganate de potassium et vanilline). La chromatographie sur colonne est réalisée avec le gel de silice Fluka 60 (35-70 µm) ou avec le gel de silice Merck Geduran SI 60 (40-63 µm).

Les structures des composés, obtenus après purification, sont identifiées par la résonance magnétique nucléaire mono- et bidimensionnelle. Les spectres de la RMN ^{1}H ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC 300 MHz, Bruker AM 300 MHz ou Bruker AVANCE 400 MHz alors que les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 75 et 100 MHz sur les mêmes appareils. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes : s = singulet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet.

Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Tensor 27 (ATR - Diamond).

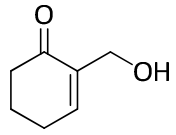
Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été enregistrés à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire (FR 2769) de l'Université Pierre et Marie Curie.

2-Hydroxyméthylcyclohex-2-én-1-one

Mode opératoire

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant, 30 g (1mol) de paraformaldéhyde, 70 mL d'eau distillée et 2.5 mL d'une solution de H_3PO_4 (1N) sont introduits. Le mélange est agité à reflux jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Après refroidissement, 48 g (0.5 mol) de cyclohex-2-én-1-one fraichement distillée, 100 mL de THF et 6.1 g (0,05 mol) de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) sont additionnés.

Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante. Le milieu est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (1.5 M), puis on extrait au dichlométhane (3 x 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage sur Na_2SO_4 et concentration, le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 50/50) fournissant 51 g du composé **104a** pur.



104a

$C_7H_{10}O_2$

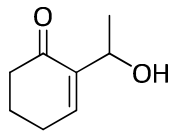
M = 126 g.mol^{-1}

Rdt = 82%; IR ($CHCl_3$): 3580, 1670 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.90 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, *CH_2C$\underline{H}$=*), 4.07 (s, 2H, *C$\underline{H_2}$*OH), 3.83 (s, -*O$\underline{H}$*), 2.67-2.23 (m, 4H, *C$\underline{H_2}$CH=* et *C$\underline{H_2}$CO*), 2.13-1.83 (m, 2H, *CH_2C$\underline{H_2}$$CH_2$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 200.4 (*$\underline{C}$=O*), 146,8 (*$CH_2\underline{CH}$=*), 138.4 (*CO$\underline{C_q}$=*), 60.8 (*$\underline{CH_2}$*OH), 38.2 (*$\underline{CH_2}$CO*), 25.7 (*$\underline{CH_2}$CH=*), 22.8 (*$CH_2\underline{CH_2}CH_2$*); SM (m/z) : 39 (100), 41 (88), 55 (82), 69(82), 97(44), 111 (29), 126 (M^+, 60).

2-(1-Hydroxyéthyl)cyclohex-2-én-1-one

Mode opératoire :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, 4,8 g (0.05 mol) de cyclohex-2-én-1-one, 22 g (0.5 mol) d'acétaldéhyde, 50 mL de THF et 200 mL de $NaHCO_3$ (1M) puis 1.7 g (0.025 mol) d'imidazole sont introduits. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à 25°C. A la fin de la réaction, le milieu est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis extrait plusieurs fois au dichlorométhane (3 x 30mL). Les phases organiques sont combinées, lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 70/30) et conduit à 4.2g du composé **104b**.



104b

$C_8H_{12}O_2$

M = 140 g.mol^{-1}

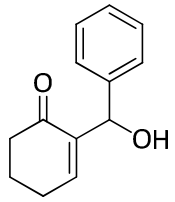
Rdt = 60%; IR ($CHCl_3$): 3500, 1680 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.98 (t, *J = 4,0 Hz*, 1H, *CH_2C<u>H</u>=*), 4.58 (q, *J = 6.4 Hz*, 1H, *C<u>H</u>*OH), 3.48 (s, -*O<u>H</u>*), 2.45-2.38 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>CH=* et *C<u>H$_2$</u>CO*), 2.03-1.94 (m, 2H, *CH_2C<u>H$_2$</u>CH_2*), 1.31 (d, *J = 6,4 Hz*, 3H, *C<u>H$_3$</u>CH*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 200.0 (*<u>C</u>=O*), 144.5(*CH_2<u>CH</u>=*), 131.8 (*CO<u>C$_q$</u>=*), 65.3 (*<u>CH</u>*OH), 38.2 (*<u>CH$_2$</u>CO*), 25.2 (*<u>CH$_2$</u>CH=*), 22.2 (*CH_2<u>CH$_2$</u>CH_2*), 21.8 (*<u>CH$_3$</u>CH*); SM (m/z) : 97(54), 125(100), 140(M^+, 38).

2-(1-Hydroxyphénylméthyl)cyclohex-2-én-1-one

Mode opératoire

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, 4.8 g (0.05 mol) de cyclohex-2-én-1-one, 5.3 g (0.05 mol) de benzaldéhyde sont introduits dans 50 mL de THF avec 200 mL de $NaHCO_3$ (1M) puis 1.7 g (0.025 mol) d'imidazole sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à 25°C. A la fin de la réaction, le milieu est acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis extrait plusieurs fois au dichlorométhane (3x30mL). Les phases organiques sont combinées et lavées avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 70/30) pour fournir 4.5 g de **104c.**



104c

$C_{13}H_{14}O_2$

M = 202 g.mol^{-1}

Rdt = 45%; IR ($CHCl_3$): 3580, 1693, 1493, 1452 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.35-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 6.74 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, $CH_2C\underline{H}$=), 5.54 (s, 1H, $C\underline{H}$OH), 3.50 (s, -$O\underline{H}$), 2.44-2.34 (m, 4H, $C\underline{H_2}CH$= et $C\underline{H_2}CO$), 2.00-1.93 (m, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 200.2 ($\underline{C}$=O), 147.2($CH_2\underline{CH}$=), 141.6(C_{qAr}), 140.9($CO\underline{C_q}$=), 128.1(CH_{Ar}), 127.3(CH_{Ar}), 126.3(CH_{Ar}), 72,1 ($\underline{CH}$OH), 38.4 ($\underline{CH_2}CO$), 25.6 ($\underline{CH_2}CH$=), 22.3 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$); SM (m/z) : 51(19), 77(43), 105(19), 128(26), 201(100), 202(M^+, 51).

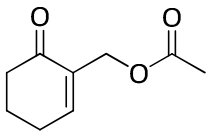
2-(1-Acétoxyalkyl)cyclohex-2-én-1-ones

Mode opératoire général

Dans un ballon tricol rodé équipé d'un réfrigérant surmonté d'une garde désenchante, à 0°C, 50 mmol d'alcool **104**, et 10.2 g (100 mmol) d'anhydride acétique sont introduits. Puis, 10.1 g (100 mmol) de triéthylamine anhydre et 0.12 g (1 mmol) de DMAP sont additionnés.

Après quelques minutes, le bain de glace est retiré. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une demi-heure. A la fin de la réaction, le milieu réactionnel est acidifié à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique (2M) puis extrait plusieurs fois au dichlorométhane (3x30 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques sont combinées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vides. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice (éther-éther de pétrole 50/50) et fournit le composé acétylé désiré.

2-(Acétoxméthyl)cyclohex-2-én-1-one



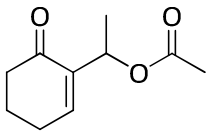
105a

$C_9H_{12}O_3$

M = 168 g.mol^{-1}

Rdt=81% (6.8 g); IR($CHCl_3$) : 1740, 1680 cm^{-1} ; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.82 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, $CH_2\underline{CH}$=), 4.53 (s, 2H, $\underline{CH_2}O$), 2.50-2.16 (m, 4H, $\underline{CH_2}CH$= et $\underline{CH_2}CO$), 2.16-1.76 (m, 2H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 2.00 (s, 3H, $\underline{CH_3}CO$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.6 ($CH_2\underline{C}$=O), 170.4($CH_3\underline{C}O$), 148.4 ($CH_2\underline{CH}$=), 134.5($CO\underline{C_q}$=), 71.4 ($\underline{CH_2}O$), 38.2 ($\underline{CH_2}CO$), 25.6($\underline{CH_2}CH$=), 22.3($CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 20.7 ($\underline{CH_3}CO$).

2-(1-Acétoxéthyl)cyclohex-2-én-1-one



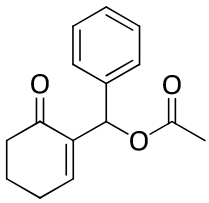
105b

$C_{10}H_{14}O_3$

M = 182 g.mol^{-1}

Rdt = 71% (6.4 g); RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.96 (t, *J= 3.9 Hz*, 1H, *HC*=), 5.72 (q, *J = 6.0 Hz*, 1H, *CH$_3$CH*), 2.46-2.40 (m, 4H, *CH$_2$CO et CH$_2$CH=*), 2.06 (s, 3H, *CH$_3$CO*), 2.02-1.98 (m, 2H, *CH$_2$CH$_2$CO*), 1.32 (d, *J= 6.0 Hz*, 3H, *CH$_3$CH*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.2 (*CH$_2$C=O*), 169.6 (*CH$_3$CO*), 144.5 (*CH$_2$CH=*), 140.0 (*COC$_q$=*), 67.2 (*CHCH$_3$*), 38.5 (*CH$_2$CO*), 25.6(*CH$_2$CH=*), 22.7 (*CH$_2$CH$_2$CH$_2$*), 21.1 (*CH$_3$CO*), 20.4 (*CH$_3$CH*).

2-(acétoxphénylméthyl)cyclohex-2-én-1-one



105c

$C_{15}H_{16}O_3$

M = 244 g.mol^{-1}

Rdt = 70% (8.5 g); IR ($CHCl_3$): 1783, 1673 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.35-7.25 (m, 5H, *H$_{Ar}$*), 6.95 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, *CH$_2$CH=*), 6.73 (s, 1H, *CHPh*), 2.40-2.38 (m, 4H, *CH$_2$CH=* et *CH$_2$CO*), 2.08 (s, 3H, *CH$_3$CO*), 2.05-1.94 (m, 2H, *CH$_2$CH$_2$CH$_2$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 196.8 (CH_2*C=O*), 169.4 (*CH$_3$CO*), 146.0 (*CH$_2$CH=*), 138.7 (*COC$_q$=*), 138.6 (*C$_{qAr}$*), 128.2 (*CH$_{Ar}$*), 127.8

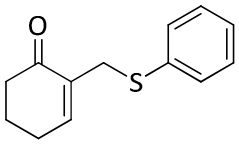
(CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 71.4 ($\underline{CH}Ph$), 38.1 ($\underline{CH_2}CO$), 25.6 ($\underline{CH_2}CH=$), 22.3 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 21.0 ($\underline{CH_3}CO$); SM (m/z) : 77(27), 123(72), 201(100), 244(M^+, 1).

Les 2-((alkylthio)alkyl)cyclohex-2-én-1-ones

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL, à un mélange de 0.32 g (8mmol) de NaH (60%) dans 20mL de THF anhydre à 0°C, 8 mmol de thiol sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min. Ensuite, une solution contenant 6 mmol d'acétate de Baylis-Hillman dans 10 mL de THF anhydre est ajoutée au mélange réactionnel à 0°C. Après une heure d'agitation à température ambiante, 20 mL de dichlorométhane et 10 mL d'eau sont additonnés, puis le milieu est extrait plusieurs fois au dichloroméhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur Na_2SO_4. Enfin, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice.

2-(Phénylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



106a

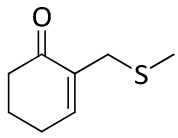
$C_{13}H_{14}OS$

M = 218 $g.mol^{-1}$

Rdt = 72% (0.94 g); IR ($CHCl_3$): 1680, 1590, 1480, 1440 cm^{-1}; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.33–7.00 (m, 5H, $C\underline{H}_{Ar}$), 6.67 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, $CH_2C\underline{H}=$), 3.67–3.53 (m, 2H, $C\underline{H_2}S$), 2.50–1.67 (m, 6H, $C\underline{H_2}C\underline{H_2}C\underline{H_2}$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.6 ($C=O$), 147.3 ($CH_2\underline{CH}=$), 135.8 ($COC_q=$), 134.6 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.4(CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 37.9 ($\underline{CH_2}CO$), 32.2 ($C\underline{H_2}S$), 25.6 ($\underline{CH_2}C=$),

22.5 (*CH$_2$CH$_2$CH$_2$*); MS(EI):*m/z* (%) 53(46), 79(55.4), 81(98), 110(54.5), 185(36.6), 218($C_{13}H_{14}OS$,M^+, 100).

2-(Méthylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



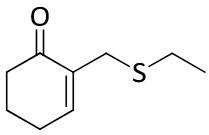
106b

$C_8H_{12}OS$

M = 156 g.mol^{-1}

Rdt = 83% (0.78 g); IR ($CHCl_3$): 1670 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.91 (t, *J =4.0 Hz*, 1H, *CH$_2$CH*=), 3.25 (s, 2H, *CH$_2$S*), 2.48–2.42 (m, 4H, *CH$_2$CH= et CH$_2$CO*), 2.03 (s, 3H, *CH$_3$S*), 2.06–1.98 (m, 2H, *CH$_2$CH$_2$CH$_2$*); RMN ^{13}C (75 MHz,$CDCl_3$): 197.5 (*C=O*), 146.2 (*CH$_2$CH*=), 135.1 (*COC$_q$*=), 37.8 (*CH$_2$CO*), 31.6 (*CH$_2$S*), 25.4 (*CH$_2$CH*=), 22.4 (*CH$_2$CH$_2$CH$_2$*), 15.0 (*CH$_3$S*); MS (EI): *m/z* (%) 53(41), 79(46), 141(38), 156 ($C_8H_{12}OS$, M^+, 100).

2-(Ethylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



106c

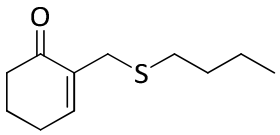
$C_9H_{14}OS$

M = 170 g.mol^{-1}

Rdt = 61% (0.62 g); IR ($CHCl_3$): 1660 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.90 (t, *J =4.0 Hz*, 1H, *CH$_2$CH*=), 3.30 (s, 2H, *C$_q$CH$_2$S*), 2.57-2.53 (m, 6H, *CH$_2$CH=*, *CH$_2$CO* et *CH$_3$CH$_2$S*), 2.20-2.17 (m, 2H, *CH$_2$CH$_2$CH$_2$*), 1.28-1.26 (m, 3H, *CH$_3$CH$_2$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 198.0 (*C=O*), 146.5 (*CH$_2$CH*=), 136.1 (*COC$_q$*=), 38.1 (*CH$_2$CO*), 29.3 (*C$_q$CH$_2$S*), 25.85 (*CH$_2$CH=*), 25.83 (*CH$_3$CH$_2$S*), 22.8

(*$CH_2\underline{CH_2}CH_2$*), 14.2 (*$\underline{CH_3}CH_2$*); MS(EI) : *m/z* (%) 53(52), 82(97), 110(91), 141(100), 170($C_9H_{14}OS$, M^+, 90).

2-(Butylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



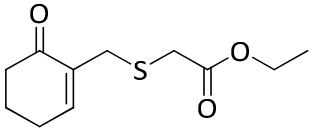
106d

$C_{11}H_{18}OS$

$M = 198\ g.mol^{-1}$

Rdt = 63% (0,75 g); IR ($CHCl_3$): 1662 cm^{-1}; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 6,90 (t, *J = 4,0 Hz*, 1H, *$CH_2\underline{CH}$=*), 3,33 (s, 2H, *$C_qC\underline{H_2}S$*), 2,66–2,33 (m, 6H, *$C\underline{H_2}CH$=*, *$C\underline{H_2}CO$* et *$CH_2C\underline{H_2}S$*), 2,10–1,80 (m, 2H, *$C\underline{H_2}CH_2CO$*), 1,60–1,00 (m, 4H, *$C\underline{H_2}C\underline{H_2}CH_3$*), 0,90 (t, *J = 4,0 Hz*, 3H, *$C\underline{H_3}CH_2$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197,9 (*C=O*), 146,4 (*$CH_2\underline{CH}$=*), 136,1 (*$CO\underline{C_q}$=*), 38,1 (*$\underline{CH_2}CO$*), 31,6 (*$C_q\underline{CH_2}S$*), 31,1 (*$CH_2\underline{CH_2}S$*), 29,8 (*$\underline{CH_2}CH_2S$*) , 25,7 (*$\underline{CH_2}CH$=*), 22,7(*$\underline{CH_2}CH_2CO$*), 21,7 (*$\underline{CH_2}CH_3$*), 13,4 (*$CH_2\underline{CH_3}$*); MS (EI): *m/z* (%) 53(63), 82(97), 110(100), 141(60), 198($C_{11}H_{18}OS$, M^+, 33).

2-(Ethoxycarbonylméthylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



106e

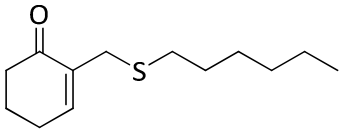
$C_{11}H_{16}O_3S$

$M = 228\ g.mol^{-1}$

Rdt = 73% (0,99 g); IR ($CHCl_3$): 1740, 1725, 1670 cm^{-1}; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.93 (t, *J = 4.1 Hz*, 1H, *$CH_2\underline{CH}$=*), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, *$C\underline{H_2}CH_3$*), 3.40 (s, 2H, *$SC\underline{H_2}CO$*), 3.15 (s, 2H, *$=C_qC\underline{H_2}S$*), 2.67–1.80 (m, 6H, *$C\underline{H_2}CH=$, $C\underline{H_2}CO$* et *$CH_2C\underline{H_2}CH_2$*), 1.27 (t, *J = 7.1 Hz*, 3H, *$CH_2C\underline{H_3}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.8 (*$=C_q\underline{C}=O$*), 170.2 (*$O\underline{C}=O$*), 147.4 (*$CH_2\underline{CH}$=*), 135.1 (*$CO\underline{C_q}$=*),

61.1 ($\underline{CH_2}CH_3$), 38.1 ($CH_2\underline{CH_2}CO$), 33.0 (=$C_q\underline{CH_2}S$ ou $S\underline{CH_2}CO$), 30.2 (=$C_q\underline{CH_2}S$ ou $S\underline{CH_2}CO$), 25.8 ($\underline{CH_2}CH$=), 22.7 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 14.0 ($\underline{CH_3}CH_2$); MS (EI): *m/z* (%) 53(36.0), 79(72.7), 141(100), 182(45.7), 228($C_{11}H_{16}O_3S$, M^+, 20.53).

2-(Hexylthiométhyl)cyclohex-2-én-1-one



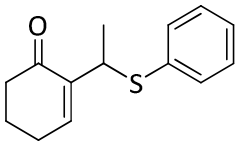
106f

$C_{13}H_{22}OS$

M = 226 g.mol^{-1}

Rdt = 84% (1,14 g); IR: 1673 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.91 (t, *J = 4.2 Hz*, 1H, $CH_2C\underline{H}$=), 3.29 (d, *J = 3.0 Hz*, 2H, $C_qC\underline{H_2}S$), 2.48–2.41 (m, 6H, $C\underline{H_2}CH$=, $C\underline{H_2}CO$ et $CH_2C\underline{H_2}S$), 2.07–1.97 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_2CO$), 1.61–1.52 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_2S$), 1.39–1.25 (m, 6H, $(C\underline{H_2})_3CH_3$), 0.88 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, $C\underline{H_3}CH_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 198.1 (*C=O*), 146.6 ($CH_2\underline{CH}$=), 136.5 ($CO\underline{C_q}$=), 38.4 ($\underline{CH_2}CO$), 32.3 ($C_q\underline{CH_2}S$), 31.5 ($CH_2\underline{CH_2}S$), 30.3 ($\underline{CH_2}$), 29.7 ($\underline{CH_2}$), 28.6 ($\underline{CH_2}$), 26.1($\underline{CH_2}CH$=), 23.0 ($\underline{CH_2}CH_2CO$), 22.8 ($\underline{CH_2}CH_3$), 14.0 ($\underline{CH_3}CH_2$); HRMS *m/z* calculé pour $C_{13}H_{22}OSNa$ $[M+Na]^+$ 249.1289, trouvé 249.1284.

2-(1-(Phénylthio)éthyl)cyclohex-2-én-1-one



107a

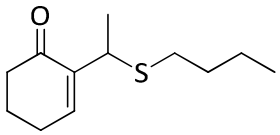
$C_{14}H_{16}OS$

M = 232 g.mol^{-1}

Rdt = 60% (0,83 g); IR: 1670 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.34–7.19 (m, 5H, $C\underline{H}_{Ar}$), 6.85 (t, *J = 3.0 Hz*, 1H, $CH_2C\underline{H}$=), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, $C\underline{H}CH_3$), 2.42 (t, *J = 7.5 Hz*, 2H, $C\underline{H_2}CO$), 2.35–

2.29 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH=$), 1.97–1.9 (m, 2H, $CH_2C\underline{H_2}CH_2$), 1.34 (d, *J = 7.1 Hz*, 3H, $CHC\underline{H_3}$); RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.3 (*C=O*), 145.7 ($CH_2\underline{CH}=$), 140.4 (C_{Ar}) , 135.5 ($COC_q=$), 132.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 39.0 ($\underline{CH}CH_3$), 38.4 ($C\underline{H_2}CO$), 25.9 ($\underline{CH_2}C=$), 22.6 ($CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 20.8 ($CH\underline{CH_3}$); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{16}OSNa$ $[M+Na]^+$ 255.0819, trouvé 255.0814.

2-(1-(Butylthio)éthyl)cyclohex-2-én-1-one



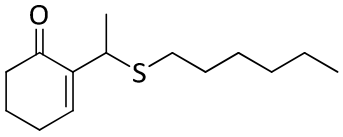
107d

$C_{12}H_{20}OS$

M = 212 g.mol^{-1}

Rdt = 60% (0,76 g); IR: 1672.02 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.03 (t, *J = 4.2 Hz*, 1H, $CH_2C\underline{H}=$), 4.04 (q, *J = 7.0 Hz*, 1H, $C\underline{H}CH_3$), 2.49–2.42 (m, 6H, $C\underline{H_2}CH=$, $C\underline{H_2}CO$ et $C\underline{H_2}S$), 2.04–1.97 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_2CO$), 1.56–1.51 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_2S$), 1.43–1.39 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 1.34 (d, *J = 7.0 Hz*, 3H, $CHC\underline{H_3}$), 0.89 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, $CH_2C\underline{H_3}$); RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.8 (C=O), 145.2 ($CH_2\underline{CH}=$), 141.8 ($CO\underline{C_q}=$), 38.9 ($\underline{CH_2}CO$), 35.8 ($\underline{CH}CH_3$), 31.6 ($\underline{CH_2}S$), 31.2 ($\underline{CH_2}CH_2S$), 26.1 ($\underline{CH_2}CH=$), 22.8 ($\underline{CH_2}CH_2CO$), 22.1 ($\underline{CH_2}CH_3$), 21.7 ($\underline{CH_3}CH$), 13.7 ($\underline{CH_3}CH_2$); HRMS *m/z* calculé pour $C_{12}H_{20}OSNa$ $[M+Na]^+$ 235.1133, trouvé 235.1127.

2-(1-(Hexylthio)éthyl)cyclohex-2-én-1-one



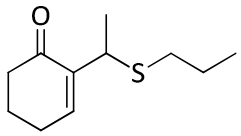
107f

$C_{14}H_{24}OS$

M = 240 g.mol^{-1}

Rdt = 80% (1,15 g); IR: 1674 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.03 (t, *J = 4.2 Hz*, 1H, *CH_2C<u>H</u>=*), 4.05 (q, *J = 7.1 Hz*, 1H, *C<u>H</u>CH_3*), 2.48–2.41 (m, 6H, *C<u>H_2</u>CH=*, *C<u>H_2</u>CO* et *C<u>H_2</u>S*), 2.04–1.95 (m, 2H, *C<u>H_2</u>CH_2CO*), 1.59–1.49 (m, 2H, *C<u>H_2</u>CH_2S*), 1.37–1.24 (m, 6H, *(C<u>H_2</u>)$_3$$CH_3$*), 1.33 (d, *J = 7.0 Hz*, 3H, *C<u>H_3</u>CH*), 0.88 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, *C<u>H_3</u>CH_2*); RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.5 (*C=O*), 144.9 (*CH_2<u>CH</u>=*), 142.0 (*CO<u>C_q</u>=*), 38.6 (*<u>CH_2</u>CO*), 36.0 (*<u>CH</u>CH_3*), 31.7 (*<u>CH_2</u>S*), 31.5 (*<u>CH_2</u>CH_2S*), 29.6 (*<u>CH_2</u>*), 28.67(*<u>CH_2</u>*), 26.1 (*<u>CH_2</u>CH=*), 22.9 (*<u>CH_2</u>CH_2CO*), 22.5 (*<u>CH_2</u>CH_3*), 21.5(*<u>CH_3</u>CH*), 14.0 (*<u>CH_3</u>CH_2*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{24}OSNa$ $[M+Na]^+$ 263.1445, trouvé 263.1440.

2-(1-(Propylthio)éthyl)cyclohex-2-én-1-one



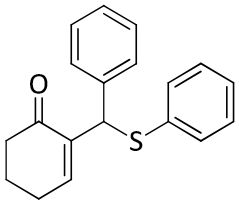
107g

$C_{11}H_{18}OS$

M = 198 $g.mol^{-1}$

Rdt = 81% (0,96 g); IR: 1670 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.07 (t, *J = 4.2 Hz*, 1H, *CH_2C<u>H</u>=*), 4.02 (q, *J = 7.0 Hz*, 1H, *C<u>H</u>CH_3*), 2.49–2.39 (m, 6H, *C<u>H_2</u>CH=***,** *C<u>H_2</u>CO* et *C<u>H_2</u>S*), 2.04–1.95 (m, 2H, *C<u>H_2</u>CH_2CO*), 1.61–1.51 (m, 2H, *C<u>H_2</u>CH_2S*), 1.35 (d, *J = 7.0 Hz*, 3H, *CHC<u>H_3</u>*), 0.96 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, *CH_2C<u>H_3</u>*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.7 (*C=O*), 145.1 (*CH_2<u>CH</u>=*), 141.8 (*CO<u>C_q</u>=*), 38.6 (*<u>CH_2</u>CO*), 35.8 (*<u>CH</u>CH_3*), 33.6 (*<u>CH_2</u>S*), 26.1 (*<u>CH_2</u>CH=*), 22.9 (*<u>CH_2</u>CH_2CO*), 22.8 (*<u>CH_2</u>CH_3*), 21.4 (*<u>CH_3</u>CH*), 13.58 (*<u>CH_3</u>CH_2*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{18}OSNa$ $[M+Na]^+$ 221.0976, trouvé 221.0971.

2-((1-Phénylthio)benzyl)cyclohex-2-én-1-one



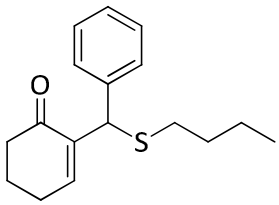
108a

$C_{19}H_{18}OS$

M = 294 g.mol^{-1}

Rdt = 75% (1,32 g); IR: 1671.04 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.38–7.08 (m, 11H, *CH_2C<u>H</u>=* et *C<u>H</u>$_{Ar}$*), 5.69 (s, 1H, *C<u>H</u>Ph*), 2.40–2.29 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>CH=* et *C<u>H$_2$</u>CO*), 1.91–1.82 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH_2CO*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.0 (*C=O*), 148.1 (*CH_2<u>C</u>H=*), 139.9 (*COC_q=* ou *C_{Ar}*), 138.9 (*COC_q=* ou *C_{Ar}*), 134.7 (*C_{qAr}*), 132.7(*CH_{Ar}*), 129.9(*CH_{Ar}*), 129.5(*CH_{Ar}*), 128.8(*CH_{Ar}*), 128.5(*CH_{Ar}*), 126.4(*CH_{Ar}*), 48.6 (*<u>C</u>HPh*), 38.2 *(C<u>H$_2$</u>CO)*, 26.0 (*<u>C</u>H$_2$CH=)*, 22.0 (*C<u>H$_2$</u>CH_2CO*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{19}H_{18}OSNa$ $[M + Na]^+$ 317.0976, trouvé 317.0971.

2-(1-(Butylthio)benzyl)cyclohex-2-én-1-one



108d

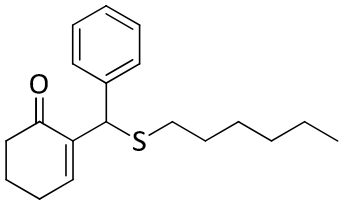
$C_{17}H_{22}OS$

M = 274 g.mol^{-1}

Rdt = 92% (1,51 g); IR: 1673.58 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.40–7.19 (m, 5H, *C<u>H</u>$_{Ar}$*), 7.12 (t, *J = 4.2 Hz*, 1H, *CH_2C<u>H</u>=*), 5.22 (s, 1H, *C<u>H</u>Ph*), 2.43–2.33 (m, 6H, *C<u>H$_2$</u>CH=*, *C<u>H$_2$</u>CO* et *C<u>H$_2$</u>S*), 2.00–1.88 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH_2CO*), 1.54–1.46 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH_2S*), 1.37–1.30 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH_3*), 0.85 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, *CH_2C<u>H$_3$</u>*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.2 (C=O), 147.3 (*CH_2<u>C</u>H=*), 143.0

(*CO<u>C_q</u>=*), 140.0 (*C_{qAr}*), 128.3 (*CH_{Ar}*), 128.2 (*CH_{Ar}*), 127.9 (*CH_{Ar}*), 45.5 (*<u>CH</u>Ph*), 38.4 (*<u>CH₂</u>CO*), 32.0 (*<u>CH₂</u>S*), 31.1 (*<u>CH₂</u>CH₂S)*, 26.1(*<u>CH₂</u>CH=*), 22.6 (*C<u>H₂</u>CH₂CO*), 21.9(*<u>CH₂</u>CH₃*), 13.6(*<u>CH₃</u>CH₂*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{17}H_{22}OSNa$ $[M+Na]^+$ 297.1289, trouvé 297.1284.

2-(1-(Hexylthio)benzyl)cyclohex-2-én-1-one



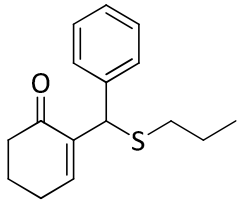
108f

$C_{19}H_{26}OS$

$M = 302\ g.mol^{-1}$

Rdt = 97% (1,75 g); IR: 1674.91 cm^{-1}; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.39–7.16 (m, 5H, *C<u>H</u>_{Ar}*), 7.11 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, *CH₂C<u>H</u>=*), 5.22 (s, 1H, *C<u>H</u>Ph*), 2.40–2.32 (m, 6H, *C<u>H₂</u>CH=*, *C<u>H₂</u>CO* et *C<u>H₂</u>S*), 1.95–1.89 (m, 2H, *C<u>H₂</u>CH₂CO*), 1.54–1.47 (m, 2H, *C<u>H₂</u>CH₂S*), 1.33–1.20 (m, 6H, *(C<u>H₂</u>)₃CH₃*), 0.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, *CH₂C<u>H₃</u>*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.0 (*C=O*), 147.2 (*CH₂<u>CH</u>=*), 142.7(*CO<u>C_q</u>= ou C_{Ar}*), 141.0 (*CO<u>C_q</u>= ou C_{Ar}*), 128.4 (*CH_{Ar}*), 128.3 (*CH_{Ar}*), 126.9(*CH_{Ar}*), 45.5 (*<u>CH</u>Ph*), 38.3 (*<u>CH₂</u>CO*), 32.4 (*<u>CH₂</u>S*), 31.3 (*<u>CH₂</u>CH₂S*), 29.4 (*<u>CH₂</u>*), 29.2 (*<u>CH₂</u>*), 26.1 (*<u>CH₂</u>CH=*), 22.6 (*<u>CH₂</u>CH₂CO*), 22.5 (*<u>CH₂</u>CH₃*), 13.6 (*<u>CH₃</u>CH₂*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{19}H_{26}OSNa$ $[M+Na]^+$ 325.1602, trouvé 325.1597.

2-(1-(Propylthio)benzyl)cyclohex-2-én-1-one



108g

$C_{16}H_{20}OS$

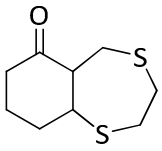
$M = 260\ g.mol^{-1}$

Rdt = 85% (1.32 g); IR: 1672.02 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7.40–7.18 (m, 5H, *C<u>H</u>$_{Ar}$*), 7.12 (t, *J = 4.0 Hz*, 1H, *CH$_2$C<u>H</u>=*), 5.22 (s, 1H, *C<u>H</u>Ph*), 2.44–2.31 (m, 6H, *C<u>H$_2$</u>CH=*, *C<u>H$_2$</u>CO* et *C<u>H$_2$</u>S*), 1.99–1.89 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH$_2$CO*), 1.58–1.49 (m, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH$_2$S*), 0.92 (t, *J = 7.5 Hz*, 3H, *CH$_2$C<u>H$_3$</u>*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.1 (*C=O*), 147.3 (*CH$_2$<u>C</u>H=*), 142.7 (*CO<u>C$_q$</u>=* ou *C$_{Ar}$*), 139.9 (*CO<u>C$_q$</u>=* ou *C$_{Ar}$*), 128.3 (*CH$_{Ar}$*), 128.2 (*CH$_{Ar}$*), 127.9 (*CH$_{Ar}$*), 45.4 (*<u>C</u>HPh*), 38.4 (*<u>C</u>H$_2$CO*), 32.1 (*<u>C</u>H$_2$S*), 26.1 (*<u>C</u>H$_2$CH=)*, 22.9 (*<u>C</u>H$_2$CH$_2$CO)*, 22.8 (*<u>C</u>H$_2$CH$_3$*), 13.5 (*<u>C</u>H$_3$CH$_2$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{16}H_{20}OSNa$ $[M+Na]^+$ 283.1133, trouvé 283.1127.

2,5-Dithia-bicyclo[5.4.0]undécan-8-one

Mode opératoire

Dans un ballon de 50 mL, 0.24 g (6 mmol) de NaH (60%) dans 15mL de THF anhydre sont introduits. Puis, à 0°C et sous atmosphère d'azote, 0.5 mL (6 mmol) d'éthane 1,2-dithiol sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min. Ensuite, une solution contenant 1 g (6 mmol) de 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one dans 10 mL de THF anhydre est additionnée au mélange réactionnel à 0°C. Après une nuit d'agitation à température ambiante, 20 mL de dichlorométhane et 10 mL d'eau sont additionnés, puis le mélange est extrait plusieurs fois au dichlorométhane (3 x 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice (éther/ éther de pétrole 50/50) fournissant 1 g de **109**.



109

$C_9H_{14}OS_2$

M = 202 $g.mol^{-1}$

Rdt = 83%; IR ($CHCl_3$): 1710, 1410 cm^{-1}; RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$*)*: 4.26–2.74 (m, 8H, *CHC<u>H$_2$</u>S*, *C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>S*, *C<u>H</u>C<u>H</u>S*), 2.43–2.23 (m, 6H, *C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>C<u>H$_2$</u>CO*); RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 208.9 (*C=O*),

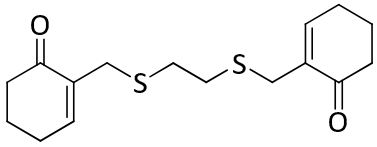
55.1(*CH*CHCO), 49.8 (*CH*CO), 39.2 (*CH_2*CO), 39.1 (*CH_2*), 36.8 (*CH_2*), 33.1 (*CH_2*), 32.8 (*CH_2*CHCH), 22.8(*CH_2CH_2*CO); MS (EI) *m/s*: 97 (22.3), 110 (54.1), 174 (16.9), 202 ($C_9H_{14}OS_2$, M^+, 100).

2,2-((Ethane-1,2-diyl(disulfanyl)diméthyl)dicyclohex-2-én-1-one

---

Mode opératoire

Dans un ballon de 50 mL, 0.24 g (6 mmol) de NaH dans 15mL de THF anhydre sont introduits. Puis, à 0°C et sous atmosphère d'azote, 0.25 mL (3 mmol) d'éthane 1,2-dithiol sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 min. Ensuite, une solution contenant 1 g (6 mmol) de 2-(acétoxyméthyl)cyclohex-2-én-1-one dans 10 mL de THF anhydre est additionnée au mélange réactionnel à 0°C. Après une nuit d'agitation à température ambiante, 20 mL de dichlorométhane et 10 mL d'eau sont additionnés, puis le mélange est extrait plusieurs fois au dichlorométhane (3 x 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique de silice (éther/ éther de pétrole 50/50) pour fournir 1.3 g de **110**.



110

$C_{16}H_{22}O_2S_2$

$M = 310\ g.mol^{-1}$

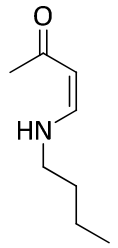
Rdt = 70%; IR ($CHCl_3$): 1710, 1670, 1420 cm^{-1}; RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 6.94 (t, *J = 4.2 Hz*, 2H, *2x CH_2CH=*), 3.32 (d, *J = 3.0 Hz*, 4H, *2x $C_q$$CH_2$S*), 2.67 (s, 4H, *S$CH_2$$CH_2$*), 2.49–2.42 (m, 8H, *2x CH_2CH=*, *2x CH_2CO*), 2.04–1.99 (m, 4H, *2x $CH_2$$CH_2$$CH_2$*); RMN^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 198.0 (*2x C=O*), 147.3 (*2x CH_2CH=*), 136.0(*2x C_q=CH*), 38.3(*2x CH_2CO*), 31.9 (*2x $C_q$$CH_2$S*), 30.0 (*S$CH_2$$CH_2$*), 26.0 (*2x CH_2CH=*), 22.9 (*2x $CH_2$$CH_2$$CH_2$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{16}H_{22}O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$ 333.0959, trouvé 333.0953.

Les énaminocétones\esters

Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL, 1.23 mL (7.5 mmol) de 4-(trimethylsilyl)-3-butyn-2-one et 30 mL de méthanol sont introduits. A 0°C, 15 mmol d'une amine primaire sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité durant une nuit à température ambiante. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit est purifié sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane: 40/60) pour obtenir l'énaminocétone attendue.

(Z)-4-(Butylamino)but-3-én-2-one



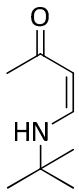
152a

$C_8H_{15}NO$

M = 141 g.mol^{-1}

Rdt = 62 % (0.655 g); IR : 3566, 2360, 1646 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz $CDCl_3$): 9.85 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 6.67 (dd, *J= 15.0*, *9.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH*), 4.50 (d, *J= 9.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO*), 3.21 (q, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>NH*), 2.07 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO*), 145-138 (m, 2H, *<u>CH$_2$</u>CH$_2$NH*), 1.29-1.20 (m, 2H, *<u>CH$_2$</u>CH$_3$*), 0.96 (t, *J= 7.5* Hz, 3H, *C<u>H$_3$</u>CH$_2$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 197.2 (*C=O*), 152.6 (*NH<u>CH</u>=*), 93.4 (*=<u>CH</u>CO*), 48.8 (*<u>CH$_2$</u>NH*), 33.1 (*<u>CH$_2$</u>CH$_2$*), 28.9 (*<u>CH$_3$</u>CO*), 19.7 (*<u>CH$_2$</u>CH$_3$*), 13.7 (*CH$_2$<u>CH$_3$</u>*); HRMS *m/z* calculé pour $C_8H_{15}NONa$ $[M+Na]^+$: 164.1051; trouvé: 164.1043.

(Z)-4-(tert-Butylamino)but-3-én-2-one



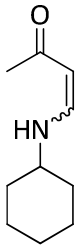
152b

$C_8H_{15}NO$

M = 141 g.mol^{-1}

Rdt = 50 % (0.528 g); IR : 3566, 2360, 1716 cm^{-1}; RMN^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 10.02 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 6.70 (dd, *J= 13.3*, *7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH*), 4.88 (d, *J= 7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO*), 1.92 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO*), 1.17 (s, 9H, *<u>t-Bu</u>NH*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 196.9 (*C=O*), 148.1 (*NH<u>CH</u>=*), 93.4 (*=<u>CH</u>CO*), 51.8 (*C$_{(q)tBu}$*), 30.0 *(3x CH$_{3(tBu)}$)*, 28.9 (*<u>CH</u>$_3$CO*); HRMS *m/z* calculé pour $C_8H_{15}NONa$ $[M+Na]^+$: 164.1051; trouvé: 164.1055.

4-(Cyclohexylamino)but-3-én-2-one



152c

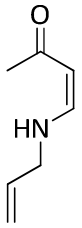
$C_{10}H_{17}NO$

M = 167 g.mol^{-1}

Rdt = 68 % (0.851 g); ratio (*Z/E*): 90/10; IR : 3566, 2929, 2355, 1646 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9.91 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.50-7.45 (m, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.74 (dd, *J= 12.9*, *7.3 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.29 (d, *J= 13.2 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 4.98 (d, *J= 7.3 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 4.63 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 3.19-9.17 (m, 1H, *HNC<u>H</u>$_{(E)}$*), 3.07-3.05 (m, 1H, *HNC<u>H</u>$_{(Z)}$*), 2.12 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(E)}$*), 2.06 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(Z)}$*), 1.64-1.28 (m, 20H, *CH$_{2\ cyl(Z+E)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : (uniquement

l'isomère *Z* est obsérvé) 197.0 (*C=O*), 150.5 (*NHCH=*), 93.3 (*=CHCO*), 57.1 (*NHCH*), 34.1 (CH_2), 28.9 (CH_3CO), 25.2 (CH_2), 24.6 (CH_2); HRMS *m/z* calculé pour $C_{10}H_{17}NOH$ $[M+H]^+$: 168,1383; trouvé: 168,1388.

(Z)-4-(allylamino)but-3-én-2-one



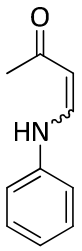
152d

$C_7H_{11}NO$

M = 125 g.mol^{-1}

Rdt = 57% (0. 535 g); IR : 3545, 2360, 1716 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 9.67 (brs, 1H, *NH*), 6.50 (dd, *J= 12.7*, *7.4 Hz*, 1H, *=CHNH*), 5.99-5.67 (m, 1H, *CH=CH$_2$*), 5.12-5.03 (m, 2H, *CH$_2$=CH*), 4.67 (d, *J=7.4 Hz*, 1H, *=CHCO*), 3.69-3.65 (m, 2H, *NHCH$_2$*), 1.94 (s, 3H, *CH$_3$CO*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.7 (*C=O*), 152.3 (*NHCH=*), 134.4 (*CH=CH$_2$*), 116.9 (*CH$_2$=CH*), 94.3 (*=CHCO*), 50.8 (*NHCH$_2$*), 29.1 (*CH$_3$CO*); HRMS *m/z* calculé pour $C_7H_{11}NONa$ $[M+Na]^+$: 148.0738; trouvé : 148.0733.

4-(Phénylamino)but-3-én-2-one



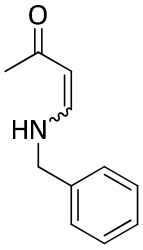
152e

$C_{10}H_{11}NO$

M = 161 g.mol^{-1}

Rdt = 94 % (1.13 g); ratio (*Z/E*)= 80/20; IR : 2360, 1641 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz $CDCl_3$): 11.60 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.95-7.89 (m, *1H*, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 8.36-7.32 (m, 5H, *H$_{Ar(E+Z)}$*), 7.25 (dd, *J= 12.3*, *7.8 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH $_{(Z)}$*), 7.09-7.04 (m, 5H, *H$_{Ar(E+Z)}$*), 5.70 (d, *J= 13.1 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 5.32 (d, *J= 7.8 Hz*, 1H*, =C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 2.22 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 2.18 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (uniquement l'isomére *Z* est observé) 198.9 (*C=O*), 143.0 (*NHC<u>H</u>=*), 140.4 (*C$_{(q)\ Ar}$*), 129.7 (*CH$_{Ar}$*), 123.4 (*CH$_{Ar}$*), 116.1 (*CH$_{Ar}$*), 97.4 (*=C<u>H</u>CO*), 29.6 (*C<u>H$_3$</u>CO*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{10}H_{11}NONa$ $[M+Na]^+$: 184,0738; trouvé : 184,0740.

4-(Benzylamino)but-3-én-2-one



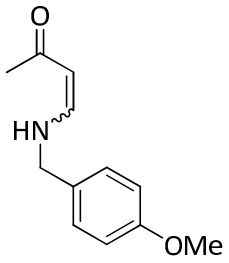
152f

$C_{11}H_{13}NO$

M = 175 g.mol^{-1}

Rdt = 90% (1.18 g); ratio (*Z/E*)= 60/40; IR : 3254, 3030, 1637 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 9.95 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.47 (dd, *J= 13.1*, *8.3 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 7.25-7.13 (m, 10H, *H$_{Ar(E+Z)}$*), 6.61 (dd, *J= 12.7*, *7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH $_{(Z)}$*), 5.68 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 5.19 (d, *J= 13.2 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 4.96 (d, *J= 7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 4.26 (d, *J= 6.2 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(Z)}$*), 4.14 (d, *J= 5.5 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(E)}$*), 1.98 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 1.96 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.8 (*C=O$_{(Z)}$*), 196.2 (*C=O$_{(E)}$*), 152.4 *(=<u>CH</u>NH$_{(Z+E)}$*), 138.0 (*C$_{(q)Ar}$*), 128.9 (*CH$_{Ar}$*), 128.8 (*CH$_{Ar}$*), 127.8 (*CH$_{Ar}$*), 127.7 (*CH$_{Ar}$*), 127.5 (*CH$_{Ar}$*), 127.1 (*CH$_{Ar}$*), 94.5 *(=<u>CH</u>CO$_{(Z+E)}$*), 52.4 (*NH<u>CH$_{2(Z+E)}$</u>*), 29.1 (*<u>CH$_3$</u>CO$_{(Z)}$*), 27.0 (*<u>CH$_3$</u>CO$_{(E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{13}NONa$ $[M+Na]^+$: 198.0895; trouvé : 198.0887.

4-(4-Méthoxybenzylamino)but-3-én-2-one



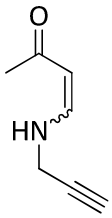
152g

$C_{12}H_{15}NO_2$

M = 205 g.mol^{-1}

Rdt = 97 % (1.5 g); ratio (*Z/E*)= 90/10; IR :3566, 2360, 1637 cm^{-1}; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 10.02 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.57 (dd, *J = 13.2*, *8.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 7.19-7.16 (m, 4H, *H$_{Ar(E+Z)}$*), 6.90-6.87 (m, 4H, *H$_{Ar(E+Z)}$*), 6.71 (dd, *J= 12.7*, *7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.60 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 5.32 (d, *J= 13.2 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 5.05 (d, *J= 7.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 4.31 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ar$_{(Z)}$*), 4.18 (d, *J= 5.4 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ar$_{(E)}$*), 3.80 (s, 6H, *C<u>H$_3$</u>OAr$_{(Z+E)}$*), 2.11 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 2.07 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): (uniquement l'isomère *Z* est observé) 197.6 (*C=O*), 159.2 (*C$_{(q)Ar}$*), 152.1 (*NH<u>CH</u>=*), 129.9 (*C$_{(q)Ar}$*), 128.5 (*CH$_{Ar}$*), 114.2 (*CH$_{Ar}$*), 94.3 (*=<u>CH</u>CO*), 55.3 (*<u>CH$_3$</u>O)*, 51.9 (*NH<u>CH$_2$</u>*), 29.0 (*<u>CH$_3$</u>CO*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{12}H_{15}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 228.100; trouvé : 228.0987.

4-(Prop-2-ynylamino)but-3-én-2-one



152j

C_7H_9NO

M = 123 g.mol^{-1}

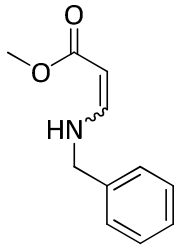
Les données sont en accord avec la littérature (Winkler, J. D.; Ragains, J. R. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4031-4033).

Rdt = 38% (0.35 g); ratio (*Z/E*)= 90/10; IR : 3545, 3033, 2360, 1647 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 9.56 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.29 (dd, *J= 13.3*, *7.8 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 7.29 (dd, *J= 12.4*, *7.7 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.12 (d, *J= 13.3 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 4.90 (d, *J= 7.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 3.79-3.77 (m, 2H, *NHC<u>H</u>$_{2(Z)}$*), 3.68-3.65 (m, 2H, *NHC<u>H</u>$_{2(E)}$*), 2.19 (t, *J= 2.5 Hz*, 1H, *<u>H</u>CΞC$_{(Z)}$*), 2.14 (t, *J= 2.5 Hz*, 1H, *<u>H</u>CΞC$_{(E)}$*), 1.94 (s, 3H, *CH$_3$CO$_{(E)}$*), 1.87 (s, 3H, *CH$_3$CO$_{(Z)}$*). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) (uniquement l'isomére *Z* est observé) : 198.2 (*C=O*), 150.1 *(=<u>CH</u>NH*), 96.4 (*=<u>CH</u>CO*), 78.6(*<u>CH</u>ΞC*), 73.6 (*CHΞ<u>C</u>*), 37.2 (*<u>CH$_2$</u>NH*), 29.1(*<u>CH$_3$</u>CO*).

Méthyl 3-(benzylamino)acrylate

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL, 0.9 mL (10 mmol) de méthyl 3-(trimethylsilyl)propiolate et 40 mL de THF anhydre sont introduit. Puis, à 0°C 1.1 mL (10 mmol) de benzylamine sont additionnés. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous vide et le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 10/90) conduisant à 1.7 g de **152k**.



152k

$C_{11}H_{13}NO_2$

M = 191 $g.mol^{-1}$

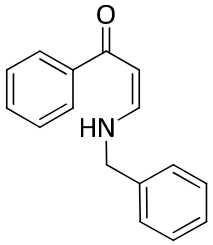
Rdt = 89 %; ratio(Z/E)= 90/10; IR : 3566, 2321, 1616 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.54-7.47 (dd, *J = 13.3* , *8.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 7.26-7.16 (m, 10H, *H$_{Ar\ (E+Z)}$*), 6.61 (dd, *J= 13.1* , *8.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH $_{(Z)}$*), 5.02 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 4.74 (d, *J= 13.3 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(E)}$*), 4.48 (d, *J= 8.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO$_{(Z)}$*), 4.26 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(Z)}$*), 4.12 (d, *J= 5.4*

Hz, 2H, *C<u>H₂</u>Ph_(E)*), 3.58 (s, 3H, *C<u>H₃</u>O_(E)*), 3.57 (s, 3H, *C<u>H₃</u>O_(Z)*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): (uniquement l'isomère *(Z)* est observé) 171.1 (*C=O*), 152.2 (*NH<u>CH</u>=*), 138.6 (*C_{(q)Ar}*), 128.8 (*CH_{Ar}*), 127.6 (*CH_{Ar}*), 127.1 (*CH_{Ar}*), 82.6 (*=<u>CH</u>CO*), 52.2 (*NH<u>CH₂</u>*), 50.2 (*<u>CH₃</u>O)*. HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{13}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 214.0844; trouvé: 214.0830.

(Z)-3-(Benzylamino)-1-phénylprop-2-én-1-one

Mode opératoire

Dans un ballon de 25 mL, 28 mg (0.04 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 11 mg (0.08 mmol) de CuI et 10 mL de THF (0.2M) sont introduits. Puis, sous atmosphère d'argon, 0.27 mL (2 mmol) de Et_3N, 0.23 mL (2 mmol) de chlorure de benzoyle et 0.28 mL (2 mmol) de triméthylsilyléthyne sont additionnés. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite et concentré sous vide. Ensuite, le brut obtenu est dilué dans 6 mL de méthanol (0.3 M) puis, 0.44 mL (4 mmol) de benzylamine sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit, concentré sous vide et purifié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 10/90) pour fournir 0.455 g de **142a**.

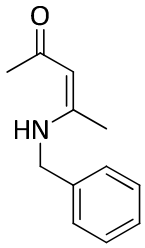


142a
$C_{16}H_{15}NO$
M = 237 g.mol^{-1}

Rdt = 96 %; IR : 3566, 2360, 1634 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 10.63 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 7.92-7.90 (m, 2H, *C<u>H</u>_{Ar}*), 7.48-7.31 (m, 8H, *C<u>H</u>_{Ar}*), 7.06 (dd, *J= 12.7*, *7.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH*), 5.80 (d, *J= 7.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>CO*), 4.48 (d, *J= 6.1 Hz*, 2H, *C<u>H₂</u>Ph*); RMN ^{13}C(101 MHz, $CDCl_3$): 190.2 (*C=O*), 154.1 (*NH<u>CH</u>=*), 139.7 (*C_{(q)Ar}*), 137.8 (*C_{(q)Ar}*), 131.0 (*CH_{Ar}*), 128.9 *(CH_{Ar}*), 128.3 (*CH_{Ar}*), 127.8 (*CH_{Ar}*), 127.3 (*CH_{Ar}*), 127.1 (*CH_{Ar}*), 90.7 (*=<u>CH</u>CO*), 52.7 (*NH<u>CH₂</u>*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{16}H_{15}NONa$ $[M+Na]^+$: 260.1051; trouvé : 260.1048.

(Z)-4-(Benzylamino)pent-3-én-2-one

Dans un ballon de 25 mL, 0.51 mL (5 mmol) d'acétylacétone et 29 mg (0.25 mmol) de L-proline sont introduits. Ensuite, 0.545 mL (5 mmol) de benzylamine sont additionnés. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est purifié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 10/90) fournissant 0.9 g de **140a**. Les données sont en accord avec la littérature (Gholap, A. R.; Chakor, N. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2006**, *245*, 37- 46).



140a

$C_{12}H_{15}NO$

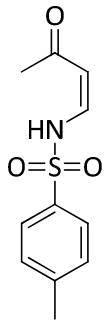
M = 189 g.mol^{-1}

Rdt = 95 %; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 11.19 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 7.38-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.07 (s, 1H, *=C<u>H</u>CO*), 4.47 (d, *J= 6.4 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph*), 2.06 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO*), 1.93 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CH=*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 196.4 (*C=O*), 163.0 (*NH<u>C</u>=*), 138.0 ($C_{(q)Ar}$), 128.8 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 96.9 (*=<u>CH</u>CO*), 46.7 (*NH<u>CH$_2$</u>*), 28.9 (*<u>CH$_3$</u>CO*), 18.9 (*<u>CH$_3$</u>CH=*).

(Z)-4-(tosylamino)but-3-én-2-one

Dans un ballon de 25 mL, 0.15 mL (2 mmol) de but-3-yn-2-ol, 0.4 g (2 mmol) de TsN_3, 0.11 g (0.1 mmol) de 2-aminophénol et 2 mL de chloroforme sont introduits. Ensuite, 0.04 g (0.2 mmol) de $Cu(OAc)_2.H_2O$ sont ajoutés. A la fin de la réaction, le brut réactionnel est filtré sur silice, concentré sous vide et purifié sur colonne pour donner 420 mg du triazole correspondant. Puis, dans un tube scellé (pour micro-ondes), 0.051 g (0.066 mmol) de $Rh_2(oct)_4$, 0.35 g (1.31 mmol) du triazole obtenu, fraichement préparé, et 26 mL de

chloroforme sont introduits. Après 15 minutes aux micro-ondes à 140°C, le mélange réactionnel est concentré puis purifié sur colonne pour donner 0.16 g de **152h.**



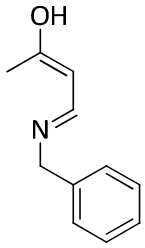
152h
$C_{11}H_{13}NO_3S$
M = 239 g.mol^{-1}

Les données sont en accord avec la littérature (Miura, T.; Funakoshi, Y.; Morimoto, M.; Biyajima, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 17440-17443.)

Rdt = 51 %; IR : 2965, 2899, 1633, 1484, 1100 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 11.40 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 7.76 (d, *J= 8.4 Hz*, 2H, *CH_{Ts}*), 7.35 (d, *J= 8.1 Hz*, 2H, *CH_{Ts}*), 6.98 (d, *J= 8.1 Hz*, 1H, *=<u>CH</u>NH*), 5.50 (d, *J= 8.4 Hz*, 1H, *=<u>CH</u>CO*), 2.46 (s, *3*H, *$CH_{3(Ts)}$*), 2.17 (s, *3*H, *<u>CH_3</u>CO*).

4-(Benzylimino)but-2-én-2-ol

Dans un tube scellé, 13 mg (0.057 mmol) de $Pd(OAc)_2$ et 35 mg (0.063 mmol) de dppf, sont dissous dans 0.5 mL de toluène. Puis, sous atmosphère d'argon, une solution 0.1 g (0.57 mmol) d'énaminocétone **152f** dans 0.5 mL de toluène est ajoutée au milieu réactionnel. Après deux jours d'agitation à 40°C, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice. Puis, le brut réactionnel est concentré sous vide et purifié sur une colonne de gel de silice pour donner 0.04 g de **178f.**



178f

$C_{11}H_{13}NO$

M = 175 g.mol^{-1}

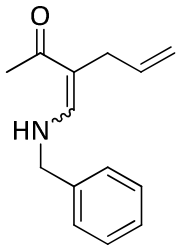
Rdt = 40 % ;IR : 3023, 2960, 1605, 1405 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.21 (m, 4H, *CH_{Ar}*), 7.15-7.11 (m, 1H, *CH_{Ar}*), 6.76 (d, *J= 6 Hz*, 1H, *C_q=C<u>H</u>*), 4.76 (d, *J= 6 Hz*, 1H,*N=C<u>H</u>*), 4.50 (s, 2H, *<u>CH_2</u>Ph*), 1.74 (s, 3H, *CH_3*); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 176.3 (*=C_q*), 157.0 (*C_q=<u>CH</u>*), 141.2 (*C_{qAr}*), 128.2 (*CH_{Ar}*), 127.3 (*CH_{Ar}*), 126.5 (*CH_{Ar}*), 93.6 (*N=<u>CH</u>*), 58.1 (*<u>CH_2</u>Ph*), 24.3 (*CH_3*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{14}NO$ $[M+H]^+$: 176.1075; trouvé : 176.1065.

Allylation des énaminocétones\esters avec l'allylacétate

Mode opératoire général

Dans un tube scellé (pour micro-ondes), 13 mg (0.057 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 35 mg (0.063 mmol) de dppf, 0.12g (0.57 mmol) de proton sponge sont dissous dans 0.5 mL de toluène. Puis, sous atmosphère d'argon, 0.12 mL (1.14 mmol) d'allylacétate sont additionnés. Après 5 minutes d'agitation, une solution d'énaminocétone (0.57 mmol) dans 0.5 mL de toluène est ajoutée au milieu réactionnel. Après une heure d'agitation à 100°C aux micro-ondes, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice. Puis, le brut réactionnel est concentré sous vide et purifié sur une colonne de gel de silice.

3-((Benzylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



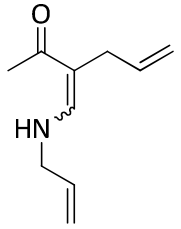
177f

$C_{14}H_{17}NO$

M = 215 g.mol^{-1}

Rdt = 60 % (74 mg); ratio(*Z/E*)= 63/37; IR : 3272, 3030, 2920, 1638 cm^{-1} ; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 10.24 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.42-7.25 (m, 11H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$+ C<u>H</u>$_{Ar(Z+E)}$*), 6.66 (d, *J= 12.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.94-5.71 (m, 2H, *<u>H</u>C=CH$_{2(Z+E)}$*), 5.10-4.99 (m, 4H, *HC=C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 4.43 (d, *J= 5.9 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(E)}$*), 4.39 (d, *J= 6.1 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(Z)}$*), 3.12 (dt, *J = 6.0, 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 2.94 (dt, *J = 5.8, 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.22 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 2.13 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*);RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 198.2 (*C=O$_{(Z)}$*), 194.2 (*C=O$_{(E)}$*), 153.0 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 149.5 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.6 (*C$_{q\ Ar}$*), 138.5 (*C$_{(q)\ Ar}$*), 138.4 (*<u>HC</u>=CH$_{2(Z)}$*), 136.0 (*<u>HC</u>=CH$_{2(E)}$*), 128.9 (*CH$_{Ar}$*), 128.8 (*CH$_{Ar}$*), 127.8 (*CH$_{Ar}$*), 127.6 (*CH$_{Ar}$*), 127.0 (*CH$_{Ar}$*), 126.9 (*CH$_{Ar}$*), 114.8 (*HC=<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 114.6 (*HC=<u>CH$_2$</u>$_{(E)}$*), 102.8 (*C$_{(q)}$CO$_{(Z+E)}$*), 52.5 (*NH<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 52.2 (*NH<u>CH$_2$</u>$_{(E)}$*), 35.6 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 28.0 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 27.6 (*<u>CH$_3$</u>CO$_{(Z)}$*), 24.4 (*<u>CH$_3$</u>CO$_{(E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{17}NONa$ $[M+Na]^+$: 238,1208; trouvé: 238,1204.

3-((Allylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



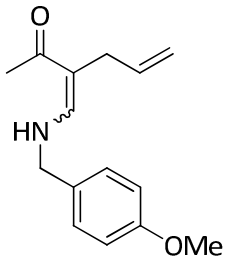
177d

$C_{10}H_{15}NO$

M = 165 g.mol^{-1}

Rdt = 32 % (30 mg); ratio (*Z/E*)= 72/28; IR : 3309, 2366, 1647 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400M Hz, $CDCl_3$): 9.86 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.20 (d, *J= 13.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.48 (d, *J= 12.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.85-5.62 (m, 4H, *<u>H</u>C=CH$_{2(Z+E)}$*), 5.17-4.91 (m, 8H, *HC=C<u>H</u>$_{2(Z+E)}$*), 4.61 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 3.76-3.69 (m, 4H, *HNC<u>H</u>$_{2(Z+E)}$*), 3.00 (dt, *J= 6.0*, *1.8 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$CH=CH$_{2(E)}$*), 2.84 (dt, *J= 5.7*, *1.7 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.21 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(E)}$*), 2.02 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 198.0 (*C=O$_{(Z)}$*), 194.1 (*C=O$_{(E)}$*), 153.0 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 149.4 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.6 (*<u>HC</u>=CH$_{2(Z)}$*), 136.0 (*<u>HC</u>=CH$_{2(E)}$*), 134.9 (*<u>HC</u>=CH$_{2(E)}$*), 134.8 (*<u>HC</u>=CH$_{2(Z)}$*), 116.7 (*CH=<u>CH</u>$_{2(E)}$*), 116.5 (*CH=<u>CH</u>$_{2(Z)}$*), 114.7 (*CH=<u>CH</u>$_{2(Z)}$*), 114.5 (*CH=<u>CH</u>$_{2(E)}$*), 109.5 (*=C$_{(q)\ (E)}$*), 102.6 *(=C$_{(q)\ (Z)}$*), 50.8 (*HN<u>CH</u>$_{2(Z)}$*), 50.5 (*HN<u>CH</u>$_{2(E)}$*), 35.5 (*<u>CH</u>$_2$CH=CH$_{2(Z)}$*), 28.0 (*<u>CH</u>$_2$CH=CH$_{2(E)}$*), 27.4 (*<u>CH</u>$_3$CO$_{(Z)}$*), 24.2 (*<u>CH</u>$_3$CO$_{(E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{10}H_{15}NONa$ $[M+Na]^+$: 188,1051; trouvé : 188,1050.

3-((4-Méthoxybenzylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



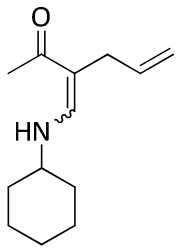
177g

$C_{15}H_{19}NO_2$

M = 245 $g.mol^{-1}$

Rdt = 43% (60 mg); ratio(*Z/E*)= 72/28; IR : 3309, 2930, 1645 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300M Hz, $CDCl_3$): 10.08 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.30 (d, *J= 13.6 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 7.10-6.77 (m, 8H, *H$_{Ar(Z+E)}$*), 6.55 (d, *J= 12.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.83-5.59 (m, 2H, *<u>H</u>C=CH$_{2(Z+E)}$*), 5.97-4.90 (m, 4H, *HC=C<u>H</u>$_{2(Z+E)}$*), 4.25 (d, *J= 5.8 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$Ph$_{(E)}$*), 4.22 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$Ph$_{(Z)}$*), 3.73 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$O$_{(E)}$*), 3.71 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$O$_{(Z)}$*), 2.99 (dt, *J = 5.9*, *1.6 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$CH=CH$_{2(E)}$*), 2.83 (dt, *J = 5.8*, *1.6 Hz*, 2H, *C<u>H</u>$_2$CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.11 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(E)}$*), 2.01 (s, 3H, *C<u>H</u>$_3$CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 198.1 (*C=O$_{(Z)}$*), 194.2 (*C=O$_{(E)}$*), 159.2 (*C$_{(q)Ar(E)}$*), 159.0 (*C$_{(q)Ar(Z)}$*), 152.9 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 149.4 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.6 *(<u>HC</u>=CH$_{2(Z)}$*), 135.9 *(<u>HC</u>=CH$_{2(E)}$*), 130.4 (*C$_{(q)Ar(Z)}$*), 130.2 (*C$_{(q)Ar(E)}$*), 128.4 *(CH$_{Ar}$)*, 128.3 (*CH$_{Ar}$*), 114.7 *(HC=<u>CH</u>$_{2(Z)}$)*, 114.6 *(HC=<u>CH</u>$_{2(E)}$)*, 114.2 *(CH$_{Ar}$)*, 114.1 *(CH$_{Ar}$)*, 102.6 (*=<u>C</u>$_{(q)}$CO$_{(Z+E)}$*), 55.3 *(<u>CH</u>$_3$O$_{(Z+E)}$)*, 52.0 *(<u>CH</u>$_2$Ph$_{(Z\ ou\ E)}$)*, 51.8 *(<u>CH</u>$_2$Ph$_{(Z\ ou\ E)}$)*, 35.6 (*<u>CH</u>$_2$CH=CH$_{2(Z)}$*), 29.7 (*<u>CH</u>$_2$CH=CH$_{2(E)}$*), 28.0 (*<u>CH</u>$_3$CO$_{(Z)}$*), 27.5 (*<u>CH</u>$_3$CO$_{(E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{15}H_{19}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 268,1313; trouvé: 268,1300.

3-((Cyclohexylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



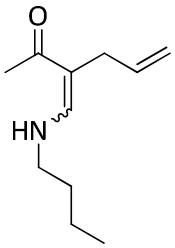
177c

$C_{13}H_{21}NO$

$M = 207\ g.mol^{-1}$

Rdt = 40 % (47 mg); ratio (*Z/E*)= 72/28; IR : 3649, 2929, 1645 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$): 10.00 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.32 (d, *J= 14.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.58 (d, *J= 12.7 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.83-5.58 (m, 2H, *C<u>H</u>=CH$_{2(Z+E)}$*), 4.97-4.89 (m, 4H, *CH=C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 4.56 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 3.04-2.91 (m, 2H, *C<u>H</u>NH$_{(Z+E)}$*), 2.89 (dt, *J= 6.1, 1.7 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 2.82 (dt, *J= 5.8, 1.4 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.11 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(E)}$*), 2.00 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(Z)}$*), 1.86-1.78 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 1.70-1.63 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 1.56-1.18 (m, 12H, *C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 197.2 (*C=O$_{(Z)}$*), 193.7 (*C=O$_{(E)}$*), 151.5 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 147.9 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.7 (*<u>CH</u>=CH$_{2(Z)}$*), 136.2 (*<u>CH</u>=CH$_{2(E)}$*), 114.5 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 114.3 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(E)}$*), 101.5 (*=C$_{(q)}$CO$_{(Z+E)}$*), 57.1 (*<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 56.6 (*<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 35.6 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 34.4 (*CH$_2$*), 34.2 (*CH$_2$*), 29.7 (*CH$_2$*), 29.6 (*CH$_2$*), 29.3 (*CH$_2$*), 28.0 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 27.3 (*COCH$_{3(E)}$*), 25.3 (*CH$_2$*), 25.2 (*CH$_2$*), 24.5 (*COCH$_{3(Z)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{13}H_{21}NO_2H$ $[M+H]^+$: 208,1701; trouvé : 208,1694.

3-((Butylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



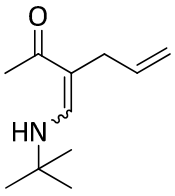
177a

$C_{11}H_{19}NO$

M = 181 g.mol^{-1}

Rdt = 47 % (48 mg); ratio (*Z/E*)= 75/25; IR : 2927, 2359, 1636 cm^{-1}; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.92 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.22 (d, *J= 13.6 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.50 (d, *J= 12.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.82-5.72 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(Z)}$*), 5.69-5.62 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(E)}$*), 4.97-4.91 (m, 4H, *CH=C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 4.48 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(E)}$*), 3.15-3.07 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>NH$_{(Z+E)}$*), 2.98 (dt, *J= 6.0 , 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 2.82 (dt, *J= 5.8 , 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.12 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(E)}$*), 2.00 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(Z)}$*), 1.49-1.42 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u> $_{(Z+E)}$*), 1.35-1.24 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u> $_{(Z+E)}$*), 0.89-0.83 (m, 6H, *C<u>H$_3$</u> $_{(Z+E)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 197.5 (*C=O$_{(Z)}$*), 193.8 (*C=O$_{(E)}$*), 153.5 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 149.7 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.7 r((*<u>CH</u>=CH$_{2(Z)}$*), 136.3 (*<u>CH</u>=CH$_{2(E)}$*), 114.5 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 114.3 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(E)}$*), 101.7 (*=C$_{(q)(Z+E)}$*), 48.7 (*<u>CH$_2$</u>NH$_{(Z)}$*), 48.4 (*<u>CH$_2$</u>NH$_{(E)}$*), 35.5 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 33.4 (*CH$_{2(E)}$*), 33.7 (*CH$_{2(Z)}$*), 28.0 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 27.3 (*CO<u>CH$_3$</u>$_{(Z)}$*), 24.2 *(CO<u>CH$_3$</u>$_{(E)}$*), 19.7 (*<u>CH$_2$</u>CH$_{3(Z+E)}$*), 13.6 (*<u>CH$_3$</u>$_{(Z+E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{19}NONa$ $[M+Na]^+$: 204,1364; trouvé : 204,1355.

3-((tert-Butylamino)méthylène)hex-5-én-2-one



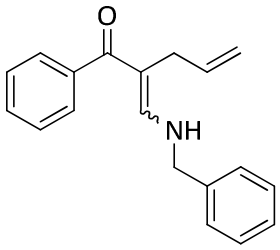
177b

$C_{11}H_{19}NO$

M = 181 g.mol^{-1}

Rdt = 34 % (35 mg); ratio (*Z/E*)= 73/27; IR : 3308, 2969, 1638 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 10.25 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.42 (d, *J= 14.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.67 (d, *J= 13.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.82-5.73 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(Z)}$*), 5.69-5.59 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(E)}$*), 4.96-4.91 (m, 4H, *CH=C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 2.98 (dt, *J= 6.1, 1.7 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 2.84 (dt, *J= 5.9, 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 2.13 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(E)}$*), 2.00 (s, 3H, *COC<u>H$_3$</u>$_{(Z)}$*), 1.22 (s, 9H, 3x *CH$_{3(t\text{-}Bu)(E)}$*) 1.21 (s, 9H, 3x *CH$_{3(t\text{-}Bu)(Z)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 197.1 (*C=O$_{(Z)}$*), 193.8 (*C=O$_{(E)}$*), 148.9 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 144.9 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 138.8 (*<u>CH</u>=CH$_{2(Z)}$*), 136.2 (*<u>CH</u>=CH$_{2(E)}$*), 114.5 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 114.3 (*CH=<u>CH$_2$</u>$_{(E)}$*), 101.6 (*CO<u>C</u>$_{q(Z+E)}$*), 52.03 (*NH<u>C</u>$_{(q)(E)}$*), 51.6 (*NH<u>C</u>$_{(q)(Z)}$*), 35.8 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*), 30.3 (3x *CH$_{3(t\text{-}Bu)(E)}$*), 30.1 (3x *CH$_{3(t\text{-}Bu)(Z)}$*), 29.7 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 27.4 (*CO<u>CH$_3$</u>$_{(Z)}$*), 24.2 (*CO<u>CH$_3$</u>$_{(E)}$*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{11}H_{19}NONa$ $[M+Na]^+$: 204,1364; trouvé: 204,1363.

2-((Benzylamino)méthylène)-1-phénylpent-4-én-1-one



177l

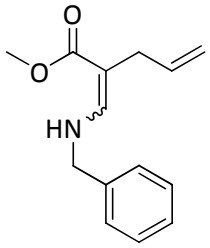
$C_{19}H_{19}NO$

M = 277 $g.mol^{-1}$

Rdt = 57%, (90 mg); ratio(*Z/E*)= 26/74; IR : 3292, 1634 cm^{-1} ; RMN ^{1}H (400 MHz $CDCl_3$): 10.70 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.38-7.09 (m, 20H, *<u>H</u>$_{Ar(E+Z)}$*); 7.01 (d, *J= 13.6 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$*), 6.83 (d, *J= 12.5 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 5.83-5.65 (m, 2H, *<u>H</u>C=CH$_{2(Z+E)}$*), 5.10 (brs, 1H, *NH$_{(E)}$*), 5.06-4.83 (m, 4H, *HC=C<u>H$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 4.38 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(Z)}$*), 4.20 (d, *J = 5.9 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>Ph$_{(E)}$*), 3.17 (d, *J = 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(E)}$*), 2.87 (d, *J=5.9 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CH$_{2(Z)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 195.7 (*C=O$_{(Z)}$*), 194.4 (*C=O$_{(E)}$*), 156.1 (*=<u>CH</u>NH$_{(Z)}$*), 153.9 (*=<u>CH</u>NH$_{(E)}$*), 142.1 (*C$_{(q)Ar(Z)}$*), 140.9 (*C$_{(q)Ar(E)}$*), 139.2 (*<u>H</u>C=CH$_{2(Z)}$*), 138.1 (*C$_{(q)Ar(E)}$*), 137.9 (*C$_{(q)Ar(Z)}$*), 136.1 (*<u>H</u>C=CH$_{2(E)}$*), 129.5 (*CH$_{Ar}$*), 129.1 (*CH$_{Ar}$*), 128.9 (*CH$_{Ar}$*), 128.8 (*CH$_{Ar}$*), 128.4 (*CH$_{Ar}$*), 127.9 (*CH$_{Ar}$*), 127.8 (*CH$_{Ar}$*), 127.2 (*CH$_{Ar}$*), 126.9 (*CH$_{Ar}$*), 126.7 (*CH$_{Ar}$*), 114.9 (*HC=<u>CH$_2$</u>$_{(Z+E)}$*), 109.0 (*=<u>C</u>$_{(q)}$CO$_{(E)}$*), 101.9 (*=<u>C</u>$_{(q)}$CO$_{(Z)}$*), 52.9 (*NH<u>CH$_2$</u>$_{(Z)}$*), 52.3

(*NH<u>CH_{2(E)}</u>*), 35.1 (*C<u>H₂</u>CH=CH_{2(Z)}*), 28.5 (*C<u>H₂</u>CH=CH_{2(E)}*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{19}H_{19}NONa$ $[M+Na]^+$: 300,1364; trouvé : 300,1360.

Méthyl 2-((benzylamino)méthylène)pent-4-énoate



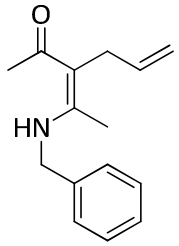
177k

$C_{14}H_{17}NO_2$

M = 231 g.mol^{-1}

Rdt = 20 % (26 mg); ratio (*Z/E*)= 67/33; IR : 3649, 3337, 2918, 1671 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (brs, 1H, *N<u>H</u>_(Z)*), 7.44 (d, *J= 13.6 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH_(E)*), 7.26-7.14 (m, 10H, *H_{Ar(Z+E)}*), 6.54 (d, *J= 12.9 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH_(Z)*), 5.84-5.65 (m, 2H, *C<u>H</u>=CH_{2(Z+E)}*), 5.01-4.85 (m, 4H, *CH=C<u>H₂</u>_(Z+E)*), 4.27(d, *J= 6.1 Hz*, 4H, *C<u>H₂</u>NH_(Z+E)*), 3.61 (s, 6H, *C<u>H₃</u>OCO_(Z+E)*), 2.95 (d, *J= 5.7 Hz*, 2H, *C<u>H₂</u>CH=CH_{2(E)}*), 2.78 (d, *J= 6.2 Hz*, 2H, *C<u>H₂</u>CH=CH_{2(Z)}*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 170.6 (*C=O_(Z)*), 169.4 (*C=O_(E)*), 151.5 (*=<u>CH</u>NH_(Z)*), 147.8 (*=<u>CH</u>NH_(E)*), 139.0 (*C_{(q)Ar(Z+E)}*), 138.8 (*<u>CH</u>=CH_{2(E)}*), 138.6 (*<u>CH</u>=CH_{2(Z)}*), 128.8 (*CH_{Ar}*), 128.7 (*CH_{Ar}*), 127.7 (*CH_{Ar}*), 127.5 (*CH_{Ar}*), 127.0 (*CH_{Ar}*), 126.9 (*CH_{Ar}*), 114.6 (*CH=<u>CH₂</u>_(Z)*), 114.2 (*CH=<u>CH₂</u>_(E)*), 95.9 (*C_(q)CO_(E)*), 92.8 (*C_(q)CO_(Z)*), 52.2 (*<u>CH₂</u>NH_(Z+E)*), 51.0 (*O<u>CH₃</u>_(E)*), 50.52 (*O<u>CH₃</u>_(Z)*), 33.9 (*<u>CH₂</u>CH=CH_{2(Z)}*), 29.2 (*<u>CH₂</u>CH=CH_{2(E)}*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{17}NO_2Na$ $[M+Na]^+$: 254,1157; trouvé : 254,1158.

(Z)-3-(1-(Benzylamino)éthylidène)hex-5-én-2-one



177m

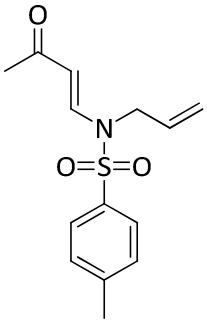
$C_{15}H_{19}NO$

M = 229 g.mol^{-1}

Les données sont en accord avec la littérature (Ferraz, H. M. C.; Oliveira, E. O.; Payret-Arrua, M. E.; Brandt C. A. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 7357-7359).

Rdt = 23 % (30 mg); IR : 3566, 2924, 2356, 1647 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400M Hz, $CDCl_3$): 12.39 (brs, 1H, *N<u>H</u>*), 7.29-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 5.86-5.73 (m, 1H, *<u>CH</u>=CH$_2$*), 4.96-5.89 (m, 2H, *CH=<u>CH$_2$</u>*), 4.41 (d, *J=6.1 Hz*, 2H, *<u>CH$_2$</u>NH*), 2.94 (dt, *J= 5.0, 2.0 Hz*, 2H, *<u>CH$_2$</u>CH=CH$_2$*), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.84 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 195.72 (C=O), 163.33 (*=<u>C$_{(q)}$</u>NH*), 138.36 ($C_{(q)Ar}$), 137.50 (*<u>HC</u>=CH$_{2(Z)}$*), 128.80 (CH_{Ar}), 127.32 (CH_{Ar}), 126.74 (CH_{Ar}), 114.08 (*HC=<u>CH$_2$</u>*), 101.04 (*<u>C$_{(q)}$</u>CO*), 47.12 (*NH<u>CH$_2$</u>*), 32.94 (*<u>CH$_2$</u>CH=CH$_2$*), 27.79 (*<u>CH$_3$</u>CO*), 14.91 (*<u>CH$_3$</u>C$_{(q)}$=*).

(E)-N-allyl-4-méthyl-N-(3-oxobut-1-ényl)benzènesulfonamide



177h

$C_{14}H_{17}NO_3S$

M = 279 g.mol^{-1}

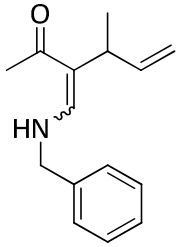
Rdt = 13% (20 mg); IR : 1684, 1619, 1583, 1164; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.97 (d, *J = 14.0 Hz*, 1H, *=CHNH*), 7.27 (d, *J = 8.0 Hz*, 2H, *=CH$_{Ts}$*), 7.64 (d, *J= 8Hz*, 2H, *=CH$_{Ts}$*), 5.54-5.44 (m, 1H, *CH=CH$_2$*), 5.39 (d, *J= 14.2 Hz*, 1H, *=CHCO*), 5.12-5.06 (m, 2H, *CH=CH$_2$*), 4.01 (dt, *J= 5.6 , 1.5 Hz*, 2H, *=CHCH$_2$*), 2.37 (s, 3H, *COCH$_3$*), 2.16 (s, 3H, *CH$_{3Ts}$*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 196.6 (*C=O*), 145.1 (*C$_{qAr}$*), 141.2(*=CHN*), 135.3 (*C$_{qAr}$*), 130.2 (*CH$_{Ar}$*), 129.9 (*CH$_{Ar}$*), 129.7 (*CH$_{Ar}$*), 127.3 (*CH$_{Ar}$*), 126.5 (*CH$_{Ar}$*), 118.9 (*CH=CH$_2$*), 109.0 (*=CHCO*), 48.3 (*=CHCH$_2$*), 27.6 (*COCH$_3$*), 21.6 (*CH$_{3Ts}$*). HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{17}NNaO_3S$ $[M+Na]^+$: 302,0827; trouvé : 302,0836.

Allylation des énaminocétones\esters avec d'autres dérivés allylés

Mode opératoire général

Dans un tube scellé (pour micro-ondes), on introduit 13 mg (0.057 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 35 mg (0.063 mmol) de dppf, 0.12 g (0.57 mmol) de proton sponge sont dissous dans 0.5 mL de toluène. Puis, sous atmosphère d'argon, 1.14 mmol de dérivé allylé sont additionnés. Après 5 minutes d'agitation, une solution de l'énaminocétone **152f** (1 g, 0.57 mmol) dans 0.5 mL de toluène est additionnée au mélange réactionnel. Après une heure d'agitation à 100°C aux micro-ondes, le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice. Puis, le brut réactionnel est concentré sous vide et purifié sur une colonne de gel de silice.

3-((Benzylamino)méthylène)-4-méthylhex-5-én-2-one



179a

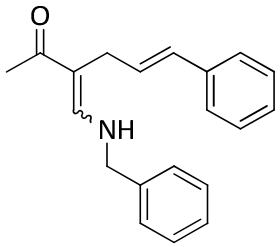
$C_{15}H_{19}NO$

$M = 229\ g.mol^{-1}$

Le dérivé allylé utilisé pour synthétiser **179f** est le 1-méthylallylacétate (produit commercial).

Rdt = 14 %; ratio (*Z/E*)= 83/17; IR (cm^{-1}) ; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 10.32 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.32-7.14 (m, 11H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$+ H$_{Ar(Z+E)}$*), 6.69 (d, *J= 12.0 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 6.03-5.96 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(E)}$*), 5.85-5.77 (m, 1H, *C<u>H</u>=CH$_{2(Z)}$*), 5.08-5.03 (m, 2H, *CH=C<u>H$_2$</u>$_{(E)}$*), 4.96-4.90 (m, 2H, *CH=CH$_{2(Z)}$*), 4.31 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>NH$_{(Z)}$*), 4.26 (d, *J= 6.0 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>NH$_{(E)}$*), 3.92-3.89 (m, 1H, *C<u>H</u>CH$_{3(E)}$*), 3.22-3.15 (m, 1H, *C<u>H</u>CH$_{3(Z)}$*), 2.12 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 2.09 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*), 1.12 (d, *J= 7.2 Hz*, 3H, *C<u>H$_3$</u>CH$_{(Z)}$*), 1.10 (d, *J= 6.8 Hz*, 3H, *C<u>H$_3$</u>CH$_{(E)}$*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) *on obsérve uniquement l'isomère (Z)* : 197.8 (*C=O*), 151.7 *(=<u>CH</u>NH*), 143.8 (*<u>CH</u>=CH$_2$*), 138.4 (*<u>C$_{(q)Ar}$</u>*), 128.7 (*CH$_{Ar}$*), 127.5 (*CH$_{Ar}$*), 126.9 (*CH$_{Ar}$*), 112.5 (*CH=<u>CH$_2$</u>*), 108.7(*<u>C$_{(q)}$</u>CO*), 52.7 (*<u>CH$_2$</u>NH*), 36.9 (*<u>CH</u>CH$_3$*), 27.2 (*CO<u>CH$_3$</u>*), 20.5 (*CH<u>CH$_3$</u>*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{15}H_{19}NONa$ $[M+Na]^+$: 252,1364; trouvé: 252,1366.

3-((Benzylamino)méthylène)-6-phénylhex-5-én-2-one



180f

$C_{20}H_{21}NO$

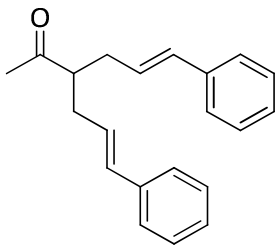
M = 291 $g.mol^{-1}$

Le dérivé allylé utilisé pour synthétiser **180f** est le *(E)*-cinnamyl diéthyl phosphate préparé a partir de Murahashi, S. I.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem*. **1989**, *54*, 3292-3303.

Rdt = 42 % (70 mg); ratio 45/55; IR : 3648, 3024, 2923, 1706 cm^{-1}; RMN ^{1}H (400 MHz , $CDCl_3$): 10.17 (brs, 1H, *N<u>H</u>$_{(Z)}$*), 7.34-7.10 (m, 21H, *=C<u>H</u>NH$_{(E)}$+ H$_{Ar(Z+E)}$*), 6.62 (d, *J= 12.4 Hz*, 1H, *=C<u>H</u>NH$_{(Z)}$*), 6.32-6.27 (m, 2H, *CH=C<u>H</u>Ph$_{(Z+E)}$*), 6.19-6.12 (m, 1H, *C<u>H</u>=CHPh$_{(Z)}$*), 6.09-6.02 (m, 1H, *C<u>H</u>=CHPh$_{(E)}$*), 4.32-4.30 (m, 4H, *C<u>H$_2$</u>NH$_{(Z+E)}$*), 3.17 (dd, *J= 6.2, 1.6 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CHPh$_{(E)}$*), 3.01 (dd, *J= 5.9, 1.5 Hz*, 2H, *C<u>H$_2$</u>CH=CHPh$_{(Z)}$*), 2.15 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(E)}$*), 2.07 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO$_{(Z)}$*); RMN ^{13}C

(101 MHz, $CDCl_3$): 198.2 (*C=O*$_{(Z)}$), 194.2 (*C=O*$_{(E)}$), 153.0 (*=CHNH*$_{(Z)}$), 149.4 (*=CHNH*$_{(E)}$), 138.4 (*C*$_{(q)Ar(Z+E)}$), 137.5 (*C*$_{(q)Ar(Z+E)}$), 130.0 (*CH=CHPh*$_{(Z)}$), 129.9 (*CH=CHPh*$_{(Z+E)}$), 128.9 (*CH*$_{Ar}$), 128.8 (*CH*$_{Ar}$), 128.5 (*CH*$_{Ar}$), 128.5 (*CH*$_{Ar}$), 127.9 (*CH=CHPh*$_{(E)}$), 127.6 (*CH*$_{Ar}$), 127.4 (*CH*$_{Ar}$), 127.1 (*CH*$_{Ar}$), 126.9 (*CH*$_{Ar}$), 126.1 (*CH*$_{Ar}$), 103.0 (*C*$_{(q)}$*CO*$_{(Z+E)}$), 52.5 (*CH$_2$NH*$_{(Z)}$), 52.3 (*CH$_2$NH*$_{(E)}$), 34.8 (*CH$_2$CH=CH*$_{(Z)}$), 27.7 (*CH$_3$CO*$_{(Z)}$*), 27.1* (*CH$_2$CH=CH*$_{(E)}$), 24.4 (*CH$_3$CO*$_{(E)}$); HRMS *m/z* calculé pour $C_{20}H_{21}NONa$ $[M+Na]^+$: 314,1521; trouvé: 314,1520.

(E)-3-Cinnamyl-6-phénylhex-5-én-2-one



181g

$C_{21}H_{22}O$

M = 290 g.mol^{-1}

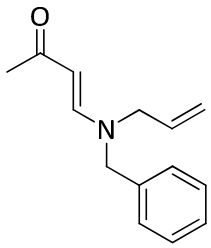
Rdt= 20% (33 mg); RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) : 7.27-7.10(m, 10H, *H*$_{Ar}$), 6.35 (d, *J= 15.7 Hz*, 2H, *PhCH=* et *PhCH=*), 6.05 (dt, *J = 15.7*, *7.2 Hz*, 2H, *CH$_2$CH=* et *CH$_2$CH=*), 2.75-2.68 (m,1H, *CHCO*), 2.53-2.28 (m, 4H, *2x CH$_2$CH*) , 2.10 (s, 3H, *CH$_3$CO*); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : 211.1 (*C=O*), 137.2 (*2x C*$_{qAr}$), 132.4 (*2x CH=CHPh*$_{(Z)}$), 128.6 (*2x CH*$_{Ar}$), 127.3 (*2x CH*$_{Ar}$), 126.9 (*2x CH=CHPh*), 126.1 (*2x CH*$_{Ar}$), 52.7 (*CHCO*), 34.5 (*2x CH$_2$*), 30.0 (*CH$_3$CO*); HRMS m/z calculé pour $C_{21}H_{22}NONa$ $[M+Na]^+$: 313,1568; trouvé: 313,1515.

(E)-4-(Allyl(benzyl)amino)but-3-én-2-one

Mode opératoire

Dans un ballon de 25 mL, 0.075 g (1.87 mmol) de NaH (60%) dans 9 mL de THF anhydre (0.2M) sont introduits. Ensuite, 0.3 g (1.7 mmol) de l'énaminone **152f** est additionnée. Après 5 minutes d'agitation, 0.16 mL (1.87 mmol) de bromure d'allyle est ajouté et le milieu est agité durant une nuit. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est

purifié sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 20/80) fournissant 0.146 g de **152n**.



152n
$C_{14}H_{17}NO$
M = 215 g.mol^{-1}

Rdt = 40 %; IR : 1657, 1599, 1356 cm^{-1}; RMN ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 325K) : 7.64 (d, *J= 13.0 Hz*, 1H, *=CHNH*), 7.35-7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 5.77-5.67 (m, 1H, CH_2=CH), 5.25-5.12 (m, 3H, *COCH=* et CH_2=*CH*), 4.35 (s, 2H, *PhC*H_2*N*), 3.73 (d, *J = 5.6 Hz*, 2H, CH_2*CH=*), 2.08 (s, 3H, CH_3*CO*); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, 325K) : 195.4 (*C=O*), 151.6 (*=CHN*), 135,9 (C_{qAr}=), 128.7 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.4(CH_{Ar}), 118.2 (=CH_2), 97.8 (=*CHCO*), 53.7 (bonde large CH_2NCH_2) 28.1(CH_3CO); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{17}NONa$ $[M+Na]^+$: 238,1208; trouvé : 238,1205.

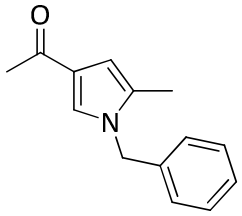
Les Pyrroles

1-(1-Benzyl-5-méthyl-1H-pyrrol-3-yl)éthanone

Mode opératoire

Dans un tube scellé, et sous atmosphère d'argon, 0.038 g (0.17 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 0.31 g (1.71 mmol) de $Cu(OAc)_2$, 0.16 g (1.14 mmol) de K_2CO_3 et 6 mL d'une solution de tBuOH/AcOH/DMSO 20/5/1 (4.6/ 1.2/ 0.2 mL) sont introduits. Ensuite, 0.1 g (0.57 mmol) de l'énaminocétone **152f** est additionné. Après 5 min d'agitation, la température est augmentée à 60°C et 0.17 g (1.14 mmol) de l'allyltrifluoroborate est ajouté par petites portions à raison de 0.017 g (0.114 mmol) toutes les 30 min. A la fin de la réaction, 20mL d'acétate d'éthyle et 2.5 g de K_2CO_3 sont additionnés. Le mélange est agité pendant 5 min

puis filtré sur gel de silice. Ensuite, le brut réactionnel est concentré sous vide et purifié sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 40/60) fournissant 30 mg de **184f**.



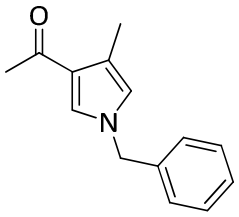
184f
$C_{14}H_{15}NO$
M = 213 g.mol^{-1}

Rdt = 25%; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.38-7.27 (m, 4H, 3x *C<u>H</u>$_{Ar}$* et *NC<u>H</u>=*), 7.07-7.05 (m, 2H, 2x *C<u>H</u>$_{Ar}$*), 6.40-6.39 (m, 1H, *C<u>H</u>=C$_q$CH$_3$*), 5.05 (s, 2H, *C<u>H$_2$</u>N*), 2.39 (s, 3H, *C<u>H$_3$</u>CO*), 2.15 (d, *J= 0.9 H*z, 3H, *C<u>H$_3$</u>C$_q$=*); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 193.43 (*C=O*), 136.69 (*C$_{qAr}$*), 130.81 (*CH=<u>C$_q$</u>CH$_3$*), 128.96 (*CH$_{Ar}$*), 127.88 (*CH$_{Ar}$*), 126.54 (*CH$_{Ar}$*), 126.34 (*N<u>CH</u>=*), 124.93 (*=<u>C$_q$</u>CO*), 107.87 (*<u>CH</u>=C$_q$CH$_3$*), 51.03(*<u>CH$_2$</u>N*), 26.93 (*<u>CH$_3$</u>CO*), 11.95(*<u>CH$_3$</u>C=*); HRMS *m/z* calculé pour $C_{14}H_{15}NOH$ $[M+H]^+$: 214,1232; trouvé : 214,1226.

1-(1-Benzyl-4-méthyl-1H-pyrrol-3-yl)éthanone

Mode opératoire

Dans un tube scellé, et sous atmosphère d'argon, 0.015 g (0.07 mmol) de $Pd(OAc)_2$, 0.12 g (0.69 mmol) de $Cu(OAc)_2$, 0.063 g (0.46 mmol) de K_2CO_3 dans 2.5 mL d'une solution de tBuOH/AcOH/DMSO 20/5/1 (1.9/0.48/0.12 mL) sont introduits. Ensuite, 0.05 g (0.23 mmol) de l'énaminocétone **152f** sont additionnés. A la fin de la réaction, 20 mL d'acétate d'éthyle et 2.5 g de K_2CO_3 sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 5 min puis filtré sur gel de silice. Ensuite, le brut réactionnel est concentré et purifié sur une colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 40/60) fournissant 25 mg de **184n.**



184n

$C_{14}H_{15}NO$

$M = 213\ g.mol^{-1}$

Rdt = 51%; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.40-7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 7.25 (d, *J = 2.3 Hz*, 1H, $\underline{CH}$=*CCO*), 7.18-7.16 (m, 2H, H_{Ar}), 6.45- 6.44 (m, 1H, CH_3C=$C\underline{H}$), 5.02 (s, 2H, $C\underline{H_2}N$), 2.38 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO$), 2.31(d, *J= 0.6 Hz*, 3H, $C\underline{H_3}C$=); RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) : 193.92 (*C=O*), 136.71 (C_{qAr}), 128.94 (CH_{Ar}), 128.15 (CH_{Ar}), 127.64 (CH_{Ar}), 127.25 (N$\underline{CH}$=*CCO*), 124.21 (=$\underline{C_q}CO$), 121.73 ($CH_3\underline{C_q}$=), 121.58 (CH_3C=$\underline{CH}$), 53.67 ($\underline{CH_2}N$), 27.84 ($\underline{CH_3}CO$), 12.32 ($\underline{CH_3}C_q$=).