



HAL
open science

Elaboration de bibliothèques de molécules structurellement diversifiées à partir du squelette de l'acide kojique par des méthodes de synthèse micro-ondes et de flux continu

Ludovic Leleu

► To cite this version:

Ludovic Leleu. Elaboration de bibliothèques de molécules structurellement diversifiées à partir du squelette de l'acide kojique par des méthodes de synthèse micro-ondes et de flux continu. Autre. Université Paris sciences et lettres, 2017. Français. NNT : 2017PSLEEC005 . tel-01807666

HAL Id: tel-01807666

<https://pastel.hal.science/tel-01807666>

Submitted on 5 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

de l'Université de recherche Paris Sciences et Lettres
PSL Research University

Préparée à l'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE
CHIMIE DE PARIS

Elaboration de bibliothèques de molécules structurellement diversifiées à partir du squelette de l'acide kojique par des méthodes de synthèse micro-ondes et de flux continu

Ecole doctorale n°406

CHIMIE MOLECULAIRE DE PARIS CENTRE

Spécialité CHIMIE MOLECULAIRE

Soutenue par Ludovic LELEU
Le 03 NOVEMBRE 2017

Dirigée par **Christian GIRARD**

COMPOSITION DU JURY :

M. SCHIMDT Frédéric
Institut Curie, Président du jury

M. RENARD Pierre-Yves
Université de Rouen, Rapporteur

Mme. DRAYE Micheline
Université de Savoie Mont Blanc,
Rapporteur

Mme. SPANEDDA Maria-Vittoria
Université de Strasbourg, Membre du jury

M. DE SOUZA Rodrigo
Université Fédérale de Rio de Janeiro,
Membre du jury

M. GIRARD Christian
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de
Paris, Membre du jury



A mes parents

Remerciements

Je souhaite pour commencer remercier particulièrement mon directeur de thèse, Dr Christian Girard, pour m'avoir guidé tout au long de cette thèse, pour son soutien sans faille, pour m'avoir poussé dans les moments difficiles (surtout vers la fin) et pour ses nombreux conseils prodigués.

Je voudrai remercier chaleureusement l'ensemble de l'UTCBS, et spécialement l'équipe SEISAD, pour m'avoir si bien accueilli au sein du laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette thèse dans de très bonnes conditions. J'adresse un remerciement tout particulier au directeur de l'équipe, Dr Fethi Bedioui et les autres membres du laboratoire, Pr Anne Varenne, Dr Sophie Griveau, Dr Mathieu Lazerges, Dr Cyrine Slim et le Dr Fanny d'Orlyé. Je ne sais comment exprimer ma gratitude pour le Dr Bich-Thuy Doan, qui m'a maintes fois aidé pour le spectromètre RMN et qui m'a transmis beaucoup de ses connaissances en RMN.

Mes plus gros remerciements sont pour le Dr Camille Lescot, qui a supporté la lecture des premiers jets de mon manuscrit et qui en a corrigé une grande partie. Je ne la remercierai jamais assez de m'avoir poussé comme elle l'a fait au début de ma rédaction. Sa bonne humeur et son humour au bureau restera à jamais.

Je voudrai également remercier l'Institut de Recherche de Chimie Paris, et en particulier Eleonora Menicacci et le Pr. Carlo Adamo de l'équipe Chimie Théorique et Modélisation, qui ont effectué les modélisations moléculaires de mes composés. Je souhaite également remercier ma collègue, le Dr. Johanne Seguin de l'équipe 2 de l'UTCBS pour m'avoir aidé lors des tests biologiques et Marie-Noëlle Rager qui m'a beaucoup aidé lors d'analyse de spectres RMN.

Je souhaite remercier les membres de mon jury de thèse, le Pr Pierre-Yves Renard, le Pr Michelle Draye, le Dr Frédéric Schmidt, le Dr Maria-Vittoria Spanedda et le Pr Rodrigo de Souza pour avoir accepté d'être mes rapporteurs et membres du jury.

Je souhaite également remercier Paris Sciences et Lettres (PSL) pour avoir financé cette thèse pendant 3 ans et le labex MiChem pour m'avoir octroyé un financement de 3 mois permettant mon voyage à Rio de Janeiro au Brésil. Je remercie chaleureusement le Pr. Rodrigo de Souza du laboratoire BossGroup de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir permis de découvrir les subtilités du flux continu.

Je remercie toutes les personnes avec lesquels on a passé de supers moments au laboratoire, Vanessa, Gregory, Raja, Camille (Cacabis), Damaris, Abed, Marcelo, Amandine, Gonzalo (Gonzalito), Paul (Popo), Benoît (Beubeu), William, Anderson, Jérémie, Samantha, Raquel, Huong, Geoffrey, Menel, Laura (Lolo) et Laura (Lala) et Julien.

Je tiens à remercier mes deux compagnons de thèse, François-Xavier alias FX (Alias Grande Patate, alias Fixou, alias Fixette) et Caroline (alias Cacaro) qui ont survécu avec moi durant ces trois ans et qui m'ont supporté tout ce temps. Ces trois ans auraient été bien triste sans votre compagnie, sans votre bonne humeur et sans vos remarques sur les nordistes.

Pour finir, je voudrai remercier toute ma famille, et spécialement mon frère Mickaël et ma sœur Laëtitia pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté dans les moments difficiles.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	7
CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART AUTOUR DES CYCLOADDITIONS [5+2] ET METHODES UTILISEES	14
I. ACCES AUX MOLECULES A SEPT CHAINONS	15
A. <i>Les cycles à sept chaînons dans les produits naturels.....</i>	<i>15</i>
B. <i>Méthodes usuelles de synthèse des cycles à sept chaînons par cycloadditions ...</i>	<i>17</i>
II. FORMATIONS DE PYRILIUM DANS LES CYCLOADDITIONS [5 + 2].....	20
A. <i>Cycloadditions au départ d'une β-pyranone.....</i>	<i>21</i>
1. Cycloaddition à partir d'un epoxyde, précurseur de β-pyranone.....	21
2. Cycloaddition à partir d'une β-pyranone, clivage d'un groupement partant ..	22
B. <i>Cycloadditions [5+2] avec formation préalable du pyriliium à partir d'une γ-pyranone</i>	<i>24</i>
C. <i>Cycloadditions au départ d'une γ-pyranone activées par chauffage thermique..</i>	<i>29</i>
1. Présentation du concept et premières synthèses	29
2. Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire : effet de la taille de la chaîne alkyle et de la nature du dipolarophile	30
3. Optimisation de cycloadditions [5 + 2] : gain en efficacité et en stéréospécificité	32
a. Modification du groupement allylique pour l'amélioration de l'efficacité ..	32
b. Modification du groupement allylique pour l'amélioration de la stéréochimie	34
D. <i>Utilisation de la cycloaddition [5 + 2] en synthèse totale</i>	<i>35</i>
1. Synthèse du phorbol ou de phorboïdes	35
a. A partir d'une β-pyranone	35
b. A partir d'une γ-pyranone	37
2. Synthèse totale de la colchicine	39
E. <i>Ouverture sur la réaction tandem [5 + 2]/[4 + 2].....</i>	<i>40</i>
III. REACTIONS SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES.....	43
A. <i>Concept des irradiations micro-ondes</i>	<i>43</i>
B. <i>Principe de synthèse sous irradiation micro-ondes.....</i>	<i>45</i>
C. <i>Synthèse d'hétérocycles par irradiation micro-ondes.....</i>	<i>50</i>
1. Les cycloadditions [5 + 2].....	50
2. Les cycloadditions [4 + 2] de type Diels-Alder	50
3. Les cycloadditions de Huisgen 1,3-dipolaire.....	54
IV. SYNTHÈSE EN FLUX CONTINU	57
A. <i>Principe de synthèse en flux continu.....</i>	<i>57</i>
B. <i>Réactions de Diels-Alder en flux continu à hautes températures</i>	<i>62</i>

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS DES CYCLOADDITS ET TRANSPOSITION AUX METHODOLOGIES DE FLUX CONTINU 65

I.	PRESENTATION DE L'OBJECTIF ET DESCRIPTION DES SYNTHÈSES UTILISÉES.....	66
A.	<i>Objectif général : formation d'oxabicycles et oxatricycles et méthodes d'accès</i> .66	
1.	Présentation des composés finaux cibles et description des réactions envisagées	66
2.	Alkylations de l'acide kojique	68
a.	Réaction de Mitsunobu appliquée sur un dérivé d'acide kojique	68
b.	Protection et activation préliminaire en vue de l'élaboration des alcynes précurseurs	70
II.	ELABORATION DES ALCYNES PRÉCURSEURS PAR VOIE CLASSIQUE.....	73
A.	<i>Stratégies de synthèse</i>	73
B.	<i>Essai d'alkylation de pyranones par des alcynes fonctionnalisés</i>	73
C.	<i>Alkylation directe des dérivés de pyranone</i>	77
D.	<i>Synthèse des alcynes : obtention des précurseurs de cycloadditions</i>	83
III.	TRANSPOSITION AUX METHODOLOGIES EN FLUX CONTINU.....	85
A.	<i>Protection de fonction alcool en flux continu</i>	86
1.	Méthodologie employant une base non supportée	86
2.	Méthodologie employant une base supportée	88
B.	<i>Transposition des alkylations en flux continu</i>	89
1.	Alkylations en deux étapes	90
a.	Etude en fonction de la base employée	90
b.	Etude en fonction de la température	93
c.	Changement du groupement partant.....	94
d.	Etude du remplacement de la base supportée par la base similaire non supportée.....	96
e.	Essais de purification des molécules alkylées en flux continu	97
2.	Alkylation sur une seule étape	100

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSES DES ADDUITS PAR CYCLOADDITION [5 + 2] ET CYCLOADDITION TANDEM [5 + 2]/ [4+2] SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES ET EN FLUX CONTINU 102

I.	STRATÉGIES DE SYNTHÈSE ET METHODOLOGIES EMPLOYÉES	103
II.	SYNTHÈSES PAR CYCLOADDITION [5 + 2] ET CYLOADDITION TANDEM [5 + 2]/ [4 + 2] SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES	105
A.	<i>Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire appliquée aux dérivés d'acide kojique sous irradiation micro-ondes</i>	105
1.	Détermination des conditions optimales sous irradiation micro-ondes.....	105
a.	Description de la méthodologie utilisée	105
b.	Recherche des conditions optimales pour la cycloaddition [5 + 2]	107
c.	Utilisation de réacteur en carbure de silicium.....	114
2.	Comparaison entre les synthèses sous irradiation micro-ondes et les synthèses en tube scellé sous chauffage thermique classique	115
a.	Résultats pour les synthèses en tube scellé	115
b.	Comparaison des avantages et inconvénients de chaque technique	116
3.	Cycloaddition [5 + 2] avec utilisation d'alcynes substitués identiques.....	117
4.	Cycloaddition [5 + 2] sur des alcynes où les groupements fonctionnels sont différents.....	119

B.	<i>Réaction de Diels-Alder sous irradiation micro-ondes</i>	121
1.	Enjeux de la réaction	121
a.	La régiospécificité	121
b.	La stéréosélectivité	123
2.	Résultats des réactions de Diels-Alder	125
a.	Avec l'utilisation d'un diène symétrique	125
b.	Avec l'utilisation d'un diène dissymétrique	129
1)	Méthode n'employant pas de déprotection des groupements silylés ..	129
2)	Méthode avec déprotection immédiate des groupements silylés après réaction	133
C.	<i>Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2]</i>	136
1.	Utilisation d'un diène symétrique et d'un diénophile avec substituants identiques	136
a.	Par réaction sous irradiation micro-ondes	136
b.	Par réaction en tube scellé et comparaison avec les réactions sous irradiation micro-ondes	136
c.	Synthèses des cycloadduits 119x	137
2.	Avec l'utilisation d'un diène symétrique et d'un diénophile possédant des substituants différents	138
III.	TRANSPOSITION DES SYNTHÈSES PAR CYCLOADDITION [5 + 2] ET CYCLOADDITION TANDEM [5 + 2]/[4 + 2] EN FLUX CONTINU	139
A.	<i>Dispositifs utilisés et paramètres impliqués</i>	139
B.	<i>Résultats de cycloadditions [5 + 2] en flux continu</i>	141
1.	Recherche des conditions optimales avec le dispositif (A)	141
a.	Utilisation de différents BPRs et de températures	141
b.	Utilisation du BPR adéquat	145
c.	Synthèses d'adduits [5 + 2] et d'adduits [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu	147
2.	Utilisation du dispositif (B)	149
a.	Recherche de conditions stables et synthèse du cycloadduit 118d	149
b.	Cycloadditions [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu avec le dispositif (B)	151
IV.	DEPROTECTION DES ETHERS SILYLE EN VUE DES TESTS BIOLOGIQUES	154
A.	<i>Déprotection des groupements OTBS</i>	154
B.	<i>Tests MTT et inhibition de la production de la mélanine</i>	155
	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	157
	PARTIE EXPERIMENTALE	159
	BIBLIOGRAPHIE	200

Abréviations

A	A-15	Amberlyst-15
	A-21	Amberlyst-21
	A-21.CuI	Amberlyst-21 Iodure de Cuivre
	Ac	Acétyl
	Ac ₂ O	Anhydride acétique
	ACN	Acétonitrile
	Anh.	Anhydre
	Ar	Argon
B	Bn	Benzyle
	BPR	Régulateur de pression en amont
	Bu	Butyl
	Bz	Benzoyl
C	CCM	Chromatographie sur couche mince
	CuAAC	Cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre
D	Δ	Chauffage
	1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DCM	Dichlorométhane
	DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
	DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
	DMAD	Acétylène dicarboxylate de diméthyle
	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
	DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	DOS	Synthèse orientée vers la diversité

E	éq.	Equivalent
	ESI +	Ionisation par électrospray en mode positif
	Et	Ethyl
	Et ₃ N	Triéthylamine
	EtOAc	Acétate d'éthyle
	EtOH	Ethanol
F	F	Température de fusion
G	GP	Groupe protecteur
H	Hept	Heptane
	HPLC	Chromatographie liquide haute performance
I	IR	Infrarouge
L	LCMS	Chromatographie liquide – Spectroscopie de Masse
M	M	mol.l ⁻¹
	<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
	Me	Méthyl
	MeOH	Méthanol
	MeOTf	Triflate de méthyle
	MO	Micro-ondes
	MS	Spectroscopie de masse
N	NBS	N-Bromosuccinimide
O	Oct	Octanoate
P	PBu ₃	Tributylphosphine
	Ph	Phényl
	PPh ₃	Triphénylphosphine
	<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolyl

Q	QP-BZA	Quadrapure benzylamine
	QP-Tu	Quadrapure thiourée
R	RMN	Résonance magnétique nucléaire
	R _f	Retention factor = Facteur de rétention
S	S _N 2	Substitution nucléophile de type 2
T	TA	Température ambiante
	TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
	TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
	<i>t</i> -BuLi	<i>Tert</i> -butyllithium
	t _{eff}	Temps effectif de résidence
	THF	Tétrahydrofurane
	TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
	TOS	Synthèse orienté vers la cible
	t _{théo}	Temps théorique de résidence

Introduction générale

Les petites molécules, et en particulier les petits hétérocycles de masse inférieure à 1500 Da, font généralement référence à des composés oralement biodisponibles.¹ Ces molécules peuvent interagir avec les macromolécules biologiques de manière sélective et dose-dépendante. Ces capacités à interagir font de l'étude biologique avec ces composés des outils puissants pour la manipulation de systèmes biologiques.² C'est pourquoi la conception de petits hétérocycles possédant ces caractéristiques est un défi majeur. Quand la cible biologique et le design de ses ligands sont identifiés, il est alors aisé d'entreprendre leurs synthèses.³ Cependant, lorsque la structure des ligands ou leurs modes d'interaction sont inconnus, alors la conception de ces cibles devient impossible. Il est alors judicieux de fabriquer une bibliothèque diversifiée de molécules sans à priori et de tester l'ensemble des composés sur la cible particulière ou une gamme de cibles prédéfinie ou non.

L'élaboration des composés d'une bibliothèque peut se faire suivant plusieurs approches de synthèse. Celles-ci sont généralement réduites à trois méthodologies : la première est la synthèse orientée vers une cible (Target-Oriented Synthesis, TOS), la seconde est la synthèse combinatoire et la dernière est la synthèse orientée vers la diversité (Diversity Oriented Synthesis, DOS). Schreiber⁴ fut le premier à introduire ce dernier concept de chimie en 2000. Ce terme fut introduit pour différencier les molécules d'une bibliothèque (ou les composés seuls) synthétisées pour leurs interactions envers des protéines-cibles présélectionnées (TOS) et les bibliothèques destinées à identifier en même temps les protéines-cibles et leurs ligands. Les bibliothèques provenant de cette méthodologie doivent donc posséder un haut niveau de diversité structurale pour répondre au mieux à la recherche de ligands susceptibles d'interagir avec ces protéines-cibles peu connues.

La synthèse orientée vers la diversité a pour but une diversification à chaque étape de synthèse de la structure du squelette des composés à partir d'un composé unique comme le montre la Figure 1 suivante. Cette stratégie utilise le concept où un produit de départ unique est converti en une collection de petites molécules structurellement très diversifiées.

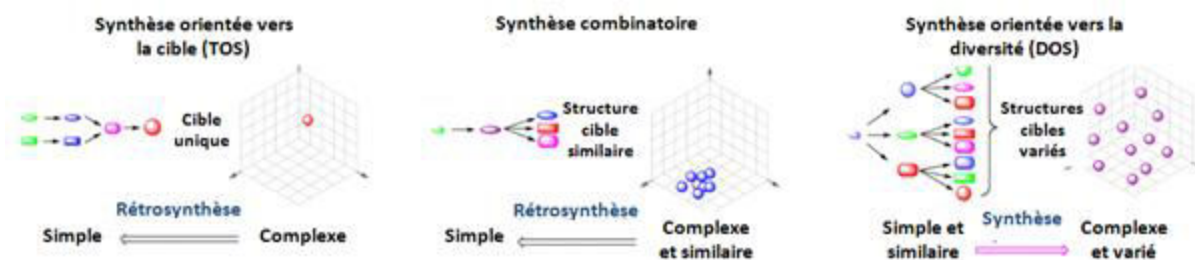


Figure 1: Stratégies et buts impliqués dans les concepts de la synthèse orientée vers la cible (TOS), de la synthèse combinatoire et de la synthèse orientée vers la diversité (DOS). Les deux premières approches utilisent des analyses rétrosynthétiques pour concevoir les molécules-cibles alors que la DOS utilise le concept « d'analyse synthétique prévisionnelle » pour élaborer des bibliothèques occupant une large région de l'espace chimique. (adapté de Spring⁵)

Le schéma suivant représente un exemple de réactions effectuées par Schreiber^{2,6} utilisant une méthodologie DOS (Schéma 1).

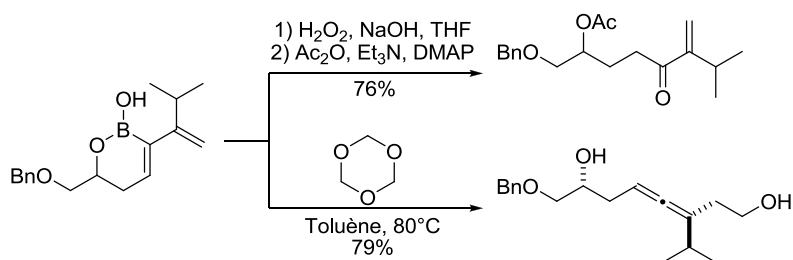


Schéma 1: Exemple de réactions par DOS ; utilisation de deux procédures distinctes par l'emploi de différents réactifs sur un substrat de départ commun en vue de la synthèse de deux molécules de squelettes distincts⁶

Dans cet exemple, Schreiber utilise un acide vinylboronique cyclique comme substrat de départ afin de synthétiser par deux procédures distinctes un γ -hydroxy-énone d'une part et un allène trisubstitué d'autre part.

Contrairement à la DOS, la synthèse orientée vers la cible (TOS) a pour but d'atteindre une cible particulière par une ou plusieurs synthèses multi-étapes. La synthèse de n'importe quel produit naturel peut correspondre à cette méthodologie, comme la synthèse totale du paclitaxel (Taxol) effectuée par Nicolaou⁷ en 1994 par exemple. Enfin, la synthèse combinatoire est l'emploi d'un produit de départ unique afin de synthétiser des composés finaux de structures proches et dans un espace chimique restreint. Ce concept fut introduit par Merrifield⁸ en 1963 pour la synthèse de peptides en phase solide. Il est possible de citer pour cette méthode les synthèses de polypeptides effectuées par Lam.⁹ Il a entrepris la

synthèse sur phase solide de di et tripeptides avec l'emploi de 3 acides aminés différents, la leucine, la thréonine et l'alanine (Schéma 2). La résine utilisée est d'abord divisée en 3 lots et chaque acide aminé est introduit dans ces 3 lots. Les 3 combinaisons obtenues sont ensuite réunies en un seul lot puis celui-ci est redivisé en 3 nouveaux lots où un acide aminé est ajouté dans chaque lot. 9 lots sont obtenus par ce procédé et l'opération de mélange/redivision est renouvelée. Il est ainsi obtenu 27 combinaisons de peptides différents.

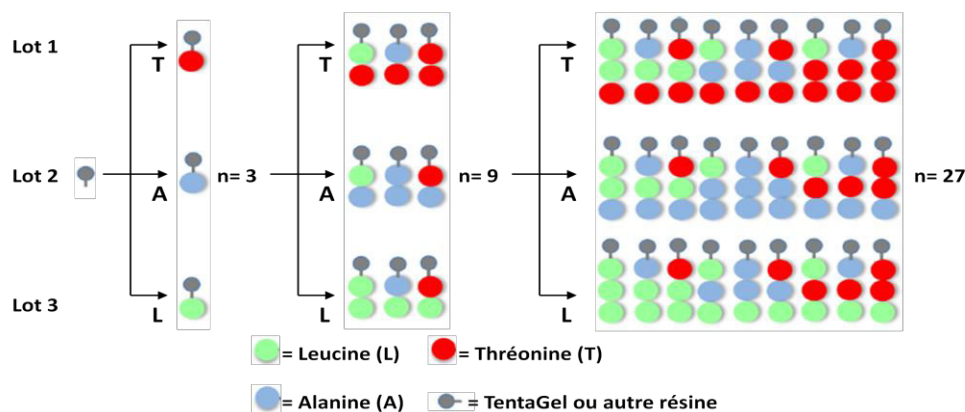


Schéma 2: Bibliothèque de molécules synthétisée par Lam⁹ par méthode de séparation/recombinaison de peptides avec la leucine, la thréonine et l'alanine

La synthèse combinatoire et la TOS utilisent une approche de rétrosynthèse où les structures finales peuvent être décomposées en éléments de base simples et commerciaux (Figure 1).

Pour effectuer une comparaison de la diversité relative des bibliothèques de molécules, Spring^{5,10} a proposé de considérer la diversité moléculaire comme un spectre (Figure 2). La première extrémité gauche de ce spectre correspond à un point unique occupé par un composé unique dans l'espace chimique (TOS) et l'autre extrémité correspond à l'ensemble de l'espace chimique. On remarque les bibliothèques DOS occupent plus d'espace que la bibliothèque combinatoire et sont donc bien plus diversifiées.

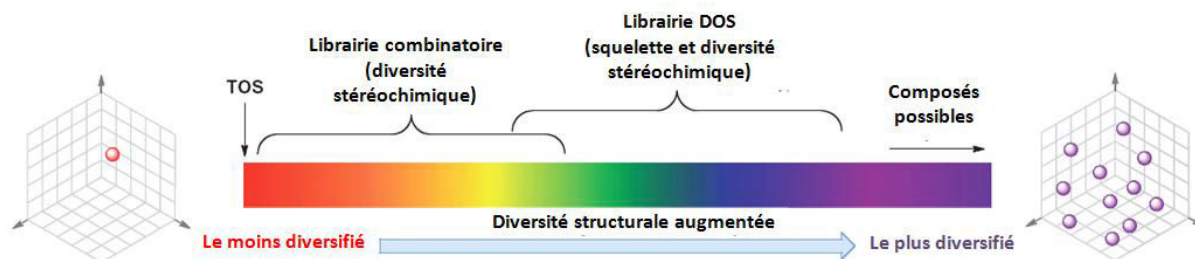


Figure 2: « Spectre de diversité moléculaire » où la diversité peut être perçue comme un spectre allant de la TOS vers la synthèse de toutes les entités moléculaires possibles. (adapté de Spring^{5,10})

La méthode utilisée dans ce manuscrit sera plutôt considérée comme se rapprochant plus de la DOS pour la synthèse des bibliothèques de molécules. Pour l'utiliser, une molécule de départ est nécessaire et notre choix s'est porté sur l'acide kojique (**1**).

L'acide kojique (**1**) (5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)pyran-4-one, Schéma 3) est un hétérocycle de la famille des pyranones. Ce candidat est une molécule de choix pour la synthèse orientée vers la diversité. En effet, la diversité de ses groupements chimiques, avec un énol en position 5,6, une cétone en position 4, un méthylènehydroxyle en position 2 ou encore la présence de l'oxygène intracyclique en position 1, et la conjugaison de ses liaisons permettent d'effectuer des réactions chimiques et d'introduire des groupements fonctionnels dans des positions spécifiques.

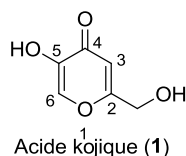


Schéma 3: Structure de l'acide kojique

Il fut découvert par K. Saito en 1907 et est principalement obtenu comme sous produit lors de la fermentation du riz et il est également produit comme antibiotique par des souches de champignons et bactéries tels que *Aspergillus oryzae*.^{11,12} Il est par ailleurs principalement utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme agent contre l'hyperpigmentation en mélanine provoquant un blanchissement de la peau ou encore pour la dépigmentation après un coup de soleil¹³⁻¹⁵ Il intervient dans le cycle catalytique de la biosynthèse de la mélanine¹⁶⁻¹⁸ en tant que qu'inhibiteur de la tyrosinase. Il est à l'heure actuelle l'inhibiteur de la tyrosinase le plus étudié à ce jour.^{19,20}

De nombreux groupes ont essayé d'accroître avec succès l'effet d'inhibition par modification de la position 2 de l'acide kojique (Figure 3).^{21,22}

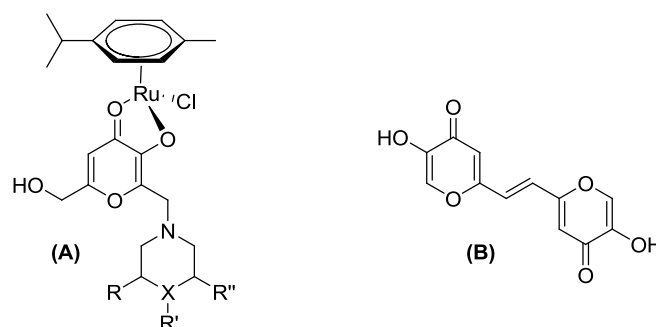


Figure 3: Structures chimiques de deux dérivés d'acide kojique synthétiques comme inhibiteur de la tyrosinase¹⁹

Les deux structures présentes ci-dessus montrent une amélioration de l'inhibition de tyrosinase. C'est le cas notamment pour le complexe de ruthénium **(A)** synthétisé par Kasser²³ qui a également montré une activité anticancéreuse, ou du composé **(B)** résultant de la formation d'une liaison éthylène entre deux squelettes d'acide kojique.²⁴ La synthèse des dérivés d'acide kojique synthétiques possédant une meilleure inhibition de la tyrosinase se font en majorité par extension de la position 2 de l'acide kojique mais peu d'exemples concernent des modifications du reste du squelette.

Néanmoins, sans qu'il y ait potentiellement une activité biologique, des modifications « simples » ont été réalisées sur l'acide kojique à travers le temps. Le schéma suivant présente quelques modifications en fonction des positions sur l'hétérocycle (Schéma 4). L'amination de la position 1 peut être effectuée pour conduire à des dérivés de type pyridine. Dans cet exemple, la position 2 a également été modifiée pour y introduire un peptide.²⁵ D'autres exemples peuvent être cités pour cette position 2, comme la mise en place d'un pont éthylénique entre deux squelettes d'acide kojique²⁴ ou encore la modification de l'alcool en amide,²⁶ celle-ci étant accompagnée par la formation d'une imine sur la cétone.

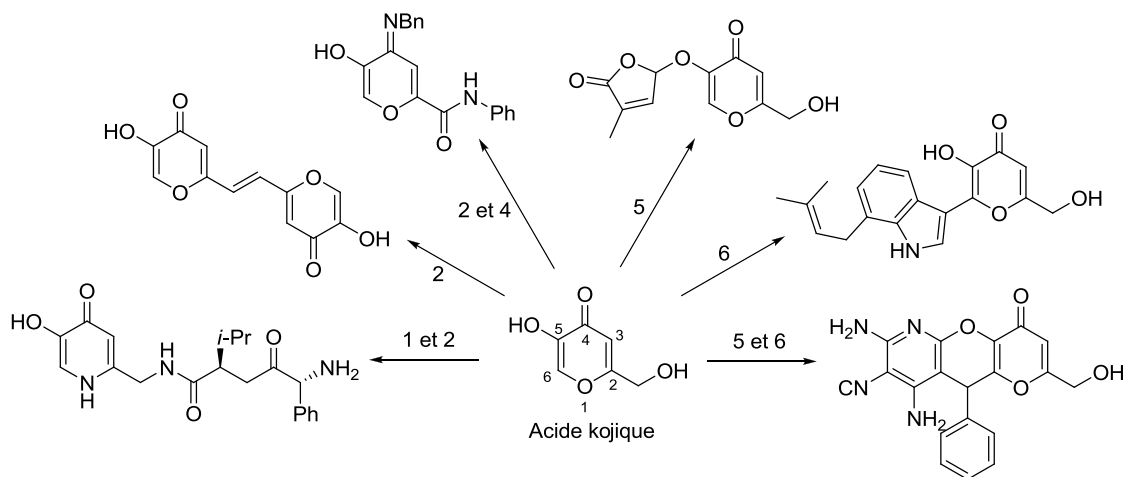


Schéma 4: Modifications possibles des fonctions chimiques de l'acide kojique suivant leur position sur l'hétérocycle

L'alcool 5 est l'un des groupements les plus facilement modifiable de par l'acidité de son proton et il est ainsi possible d'introduire une lactone.²⁷ Un réarrangement de Claisen entre les positions 5 et 6 conduit à l'incorporation d'un indole²⁸ en position 6 formant un indolylkojate. Le dernier exemple présenté ici est un produit provenant d'une réaction à 3 composantes (3C) entre un aldéhyde, un aminotricarbonitrile et l'acide kojique conduisant au dérivé de type pyranopyridine,²⁹ modifiant ainsi les positions 5 et 6 de l'acide kojique.

Cette série d'exemples montrent des modifications « simples » et rapides mais peu d'exemples existent tirant parti du cycle pyranone lui-même pour accéder à la diversité. C'est l'un des défis de ces travaux de doctorat. Les modifications du squelette pourront se faire notamment par fonctionnalisation de la position 2 de l'acide kojique. Il est ensuite envisagé d'effectuer des réactions de cycloadditions [5 + 2] et de réactions tandem intramoléculaire [5 + 2]/[4 + 2] inédites (Schéma 5) sur ces molécules fonctionnalisées par l'utilisation de nouveaux procédés de synthèse par micro-ondes et en flux continu. Ces cycloadditions conduiront à l'obtention de plusieurs bibliothèques dont des tricycles et tétracycles substitués. Ces approches correspondent ainsi à une méthodologie de type DOS.

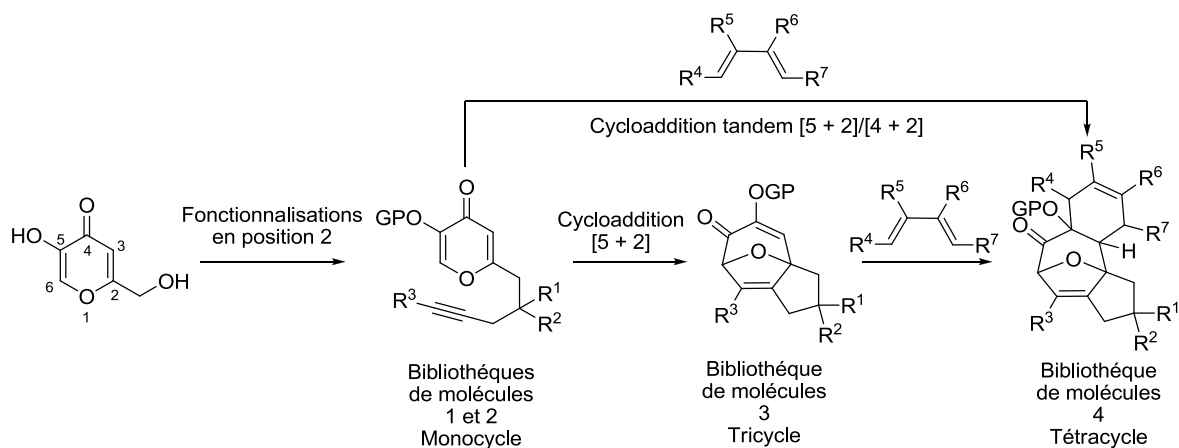


Schéma 5: Approches de synthèse pour l'accès aux différentes bibliothèques de molécules

Ce manuscrit sera présenté en quatre parties. La première concernera l'état de l'art de des cycloadditions $[5 + 2]$ et les méthodes utilisées pour effectuer cette réaction. Ensuite, le second chapitre sera consacré aux synthèses des précurseurs alcynes de cycloadduits $[5 + 2]$ effectuées par des méthodes classiques et des méthodologies en flux continu. Le dernier chapitre sera consacré aux résultats et discussions autour des synthèses d'adduits par cycloadditions $[5 + 2]$ et tandem $[5 + 2]/[4 + 2]$ par voie classique, sous irradiation micro-ondes et en flux continu. Enfin ce manuscrit se terminera par la partie expérimentale et la bibliographie.

Chapitre 1 : Etat de l'art autour des cycloadditions [5+2] et méthodes utilisées

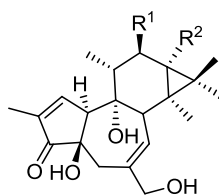
I. Accès aux molécules à sept chaîons

A. Les cycles à sept chaîons dans les produits naturels

La conception et la synthèse d'hétérocycles sont des enjeux importants dans la synthèse moderne. De nombreuses publications montrent la synthèse de ces hétérocycles et leurs implications associées dans divers processus biologiques.

C'est notamment le cas pour certains hétérocycles, et en particulier ceux à sept chaîons naturels et biologiquement actifs tels que les guaïanes et pseudoguaïanes sesquiterpéniques³⁰, les troponoïdes³¹ ainsi que des diterpéniques.^{32,33} Ces composés naturels ont de nombreuses applications en pharmacologie. Dans la littérature, on peut trouver un nombre important de cycles à sept atomes possédant des propriétés biologiques. Nous en verrons ici seulement quelques exemples particuliers possédant différentes activités.

Le premier produit naturel décrit ici est le phorbol (Figure 4). Le phorbol, issu d'une plante, le *Croton tiglium*, est un composé organique de la classe des tiglianes appartenant à la famille des terpènes. Ses dérivés ester, dont un en particulier connu sous le nom phorbol 12-myristate-13-acétate, est décrit pour être un promoteur tumoral. Un promoteur tumoral est une molécule qui active et amplifie la prolifération tumorale. Autrement dit, ce promoteur est particulièrement utile lors de la mise en place de tests biologiques pour augmenter la division cellulaire tumorale. Le phorbol a cette capacité par activation notamment de la protéine kinase C³⁴.



$R^1 = R^2 = H$, **Phorbol**

$R^1 = C_{13}H_{27}CO_2$, $R^2 = CO_2Me$, **Phorbol 12-myristate-13-acétate**

Figure 4: Structure du phorbol et du phorbol 12-myristate-13-acétate

Certains cycles à sept chaîons possèdent également des propriétés anti-tumorales. Dans la famille des lactones sesquiterpéniques, l'hélénaline par exemple (Figure 5), produit naturel issu de l'*Arnica montana*, a en particulier une activité anti-leucémique et anti-inflammatoire³⁵.

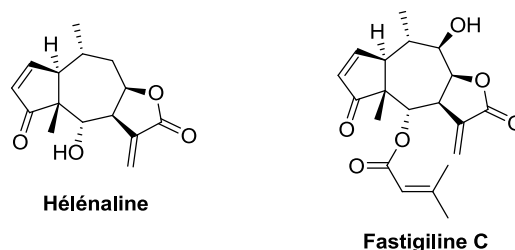


Figure 5: Structures de l'héliénaline et de la fastigiline C

De la même famille chimique que son analogue précédent, la fastigiline C, isolée de *Gaillardia fastigiata* par Herz³⁶ et du *Raileya multiradiata* par Pettit,³⁷ a montré une activité cytotoxique et antinéoplasique.

C'est également le cas de certains dérivés comme les tropolones, dont quelques exemples sont présentés ci-dessous (Figure 6).

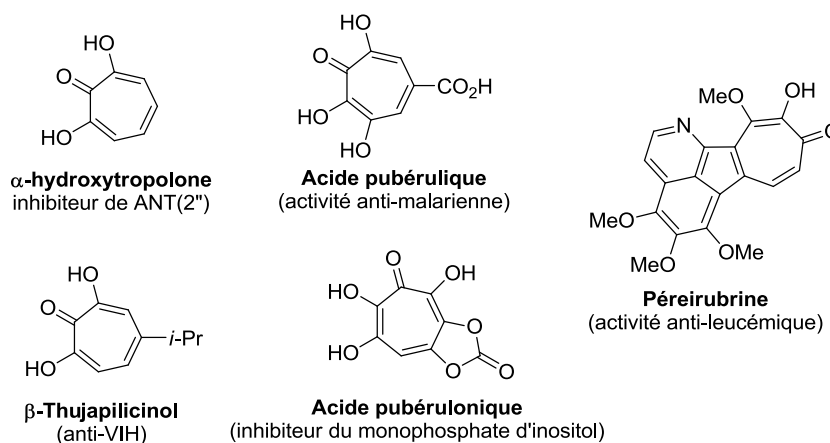


Figure 6: Exemples d' α -hydroxytropolones naturels bioactifs

Cette famille possède un squelette principal à sept atomes qui a la particularité de présenter des groupements hydroxyles en α de la cétone sur le cycle aromatique. Ces composés ont suscité un certain attrait dans l'industrie pharmaceutique.³⁸⁻⁴⁰

En effet, ces structures de la famille des troponoïdes possèdent un grand éventail d'activités biologiques, comme par exemple des activités anti-fongiques et anti-tumorales ou

encore anti-malarienne.⁴¹ Les études relatives de leurs activités biologiques^{42,43} montrent qu'un éventail de modifications mineures sur ces cycles permet d'améliorer les activités préexistantes parfois de manière significative.

Une description succincte de ces molécules montre ainsi le large éventail d'activités biologiques potentielles concernant ces dérivés et c'est pourquoi il est nécessaire d'étudier leurs méthodes d'élaborations, en particulier *via* les cycloadditions.

B. Méthodes usuelles de synthèse des cycles à sept chaînons par cycloadditions

La présence des cycles à sept atomes est courante dans les molécules naturelles. Leurs méthodes de synthèses sont variées et il est possible de les regrouper en grandes catégories de réactions. Parmi ces stratégies, on peut noter en particulier la méthodologies des cycloadditions⁴⁴ (Schéma 6).

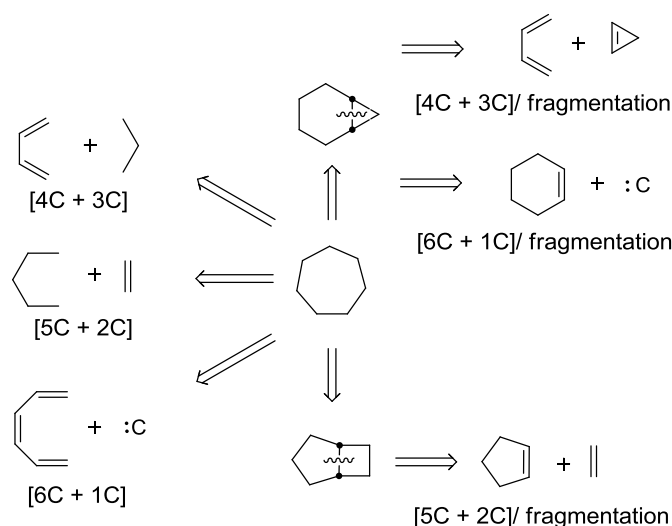


Schéma 6: Stratégies possible de cycloadditions pour la préparation des cycles carbonés à sept chaînons

De façon générale, trois processus de cycloadditions [xC + yC] sont envisagés pour la synthèse des cycles à sept chaînons. Dans la partie gauche du Schéma 6 se trouvent les stratégies impliquant une seule étape tandis que les méthodes situées sur la droite sont des processus effectués en deux étapes.

L'approche initiale par réaction [4C + 3C] ([4 + 3]) peut-être effectuée ainsi par deux méthodologies distinctes, une réaction de cycloaddition entre un 1,3-diène et un équivalent de type cation allyle conduisant au cycloadduit à sept chaînons en une seule étape. La

seconde méthode est une cyclisation [4 + 3] conduisant à un bicyclic suivi d'une fragmentation de la liaison cyclopropanique interne permettant l'expansion de cycle.

De la même manière, un second processus de cycloaddition consiste à effectuer une cyclisation [6 + 1], également divisible en deux méthodologies. La première est une réaction entre un système 1,3,5-triène et un composé de type carbénoïde menant au squelette voulu. La seconde passe quant à elle par la cycloaddition entre un dérivé de type cyclohexène et une espèce équivalente à un carbénoïde, qui mène à un bicycloheptane. Il est obtenu par le même processus de fragmentation que pour la [4 + 3] le cycle à sept carbones.

Enfin le dernier processus engage une cycloaddition [5 + 2], soit par cyclisation en une seule étape entre une espèce à cinq atomes de type $4\pi-5C^+$ et une oléfine (qui peut-être également un alcyne), soit par cycloaddition [5 + 2] suivi d'une fragmentation de la liaison interne du bicyclic.

Quelques exemples sont présentés ci-après concernant seulement les cycloadditions [6 + 1]. Cette réaction peut-être utilisée en employant deux méthodes. Tout d'abord, un dérivé bicycloheptane préalablement formé peut réagir *via* une réaction de type [6+1]/fragmentation. Evans^{45,46} emploie cette méthodologie pour effectuer la synthèse de la colchicine (Schéma 7).

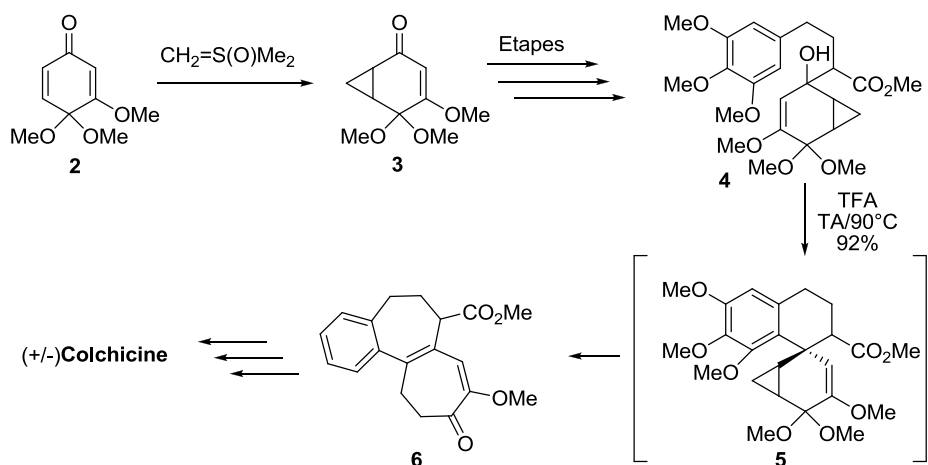


Schéma 7: Synthèses des intermédiaires de la colchicine par cycloaddition [6 + 1] puis par fragmentation^{45,46}

La cyclopropanation de la quinone mono-acétal **2** conduisant à l'intermédiaire bicycloheptane clé **3** mène au précurseur **4** où celui-ci en présence d'un acide fort se cyclise pour donner le composé **5**. L'exposition prolongée à un milieu acide permet la migration de l'aryle donnant ainsi un système dihydrotropolone **6**.

Comme évoqué précédemment, une seconde méthodologie, utilisée par Mander,⁴⁷ emploie également une cycloaddition [6 + 1] (Schéma 8).

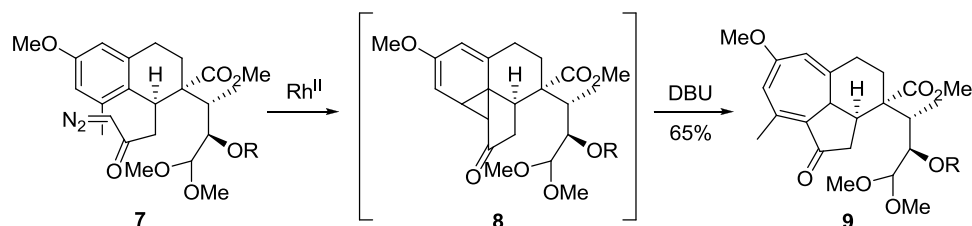


Schéma 8: Synthèse du composé **8** par cycloaddition [6 + 1]

Elle met en jeu un système 1,3,5-triène en présence d'une espèce de type diazocétone, précurseur de carbénoïde. Les deux entités réactives sont ici présentes sur le même composé **7**, ce qui implique une cycloaddition intramoléculaire. Cette réaction effectuée en présence d'un catalyseur au rhodium ($\text{Rh}_2(\text{mandélate})_2$), conduit dès lors à l'adduit intermédiaire **8** instable. En présence de base (DBU), celui-ci converge vers la formation du cycloheptatriène **9**. Celui-ci est par la suite utilisé pour la synthèse de la (+)-harringtonoline, qui possède une activité antinéoplasique et antivirale.⁴⁸

Un autre exemple provenant des travaux de Metz⁴⁹ emploie cette méthodologie (Schéma 9) pour effectuer une réaction CCCC (Carbene Cyclisation Cycloaddition Cascade).

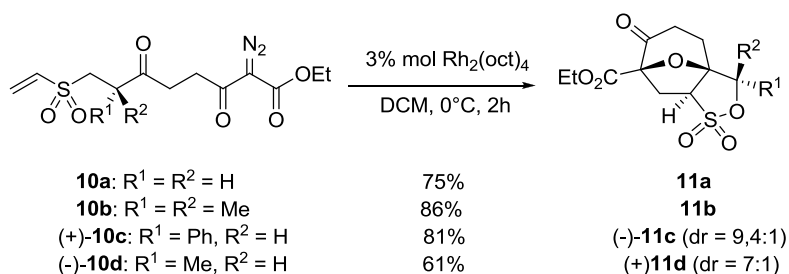


Schéma 9: Synthèses des sulfonates cyclique **11a-d**

Les auteurs utilisent ce procédé pour obtenir en particulier des oxybicycles possédant le motif sulfonate intracyclique **11a-d** à partir des vinylsulfonates linéaires **10a-d**, avec de bons rendements (de 61 à 86%) et une bonne diastéréosélectivité.

Au-delà de l'utilisation des différentes cycloadditions évoquées précédemment pour la synthèse des cycles à sept chaîons, il existe d'autres méthodes de synthèse utilisées notamment dans les travaux de Takahashi, qui réalise des cyclisations à partir de bromoheptatriènes⁵⁰ (Schéma 10).

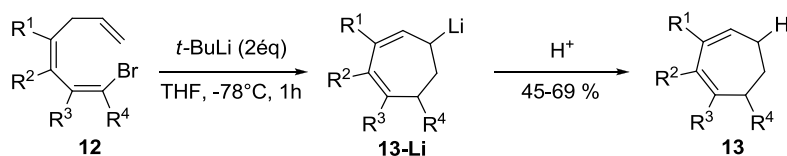


Schéma 10: Cyclisation 7-*endo* des dérivés bromoheptatriènes **12** par carbolithiation

Après les synthèses conduisant aux dérivés **12** diversement substitués, les échanges halogène-métal de ces bromoheptatriènes **12** sont effectués par l'utilisation de *t*-BuLi à froid suivi des cyclisations pour l'obtention des lithiens correspondant **13-Li**. Un traitement acide suffit à conduire aux carbocycles **13**.

Toutefois, les cycloadditions [5 + 2] font partie des méthodes les plus efficaces pour obtenir ces systèmes cycliques à sept chaîons. Le chapitre suivant sera consacré à la description de ces différentes méthodologies.

II. Formations de pyrilium dans les cycloadditions [5 + 2]

En synthèse organique, la cycloaddition conduisant à l'obtention d'architectures polycycliques, a fait l'objet de nombreuses investigations, notamment car elle permet l'accès en très peu d'étapes à différents types de dérivés complexes hautement substitués et en particulier aux structures à sept chaîons.

L'une de ces méthodes d'élaboration de cycles à sept chaîons est la réaction de cycloaddition [5 + 2] ou cycloaddition zwitterionique pyrilium-(alcène/alcyne). Deux types de pyranone peuvent être envisagés pour la préparation de ces hétérocycles, tels que les β - ou γ -pyranones (Schéma 11).

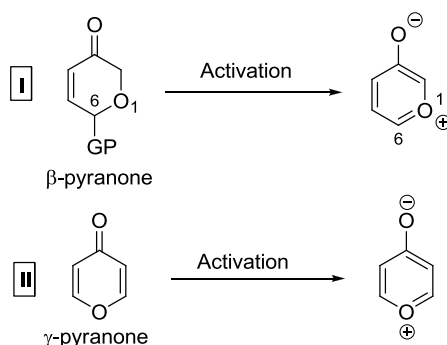


Schéma 11: Génération d'ylures d'oxypyryliums à partir d'une pyran-3-one (I) et à partir d'une pyran-4-one (II)

Deux méthodologies distinctes sont employées pour l'utilisation de la γ -pyranone partant directement de celle-ci sans activation préalable ou en formant le pyrylium intermédiaire. Pour commencer, la méthode mettant en jeu la β -pyranone sera explicitée.

A. Cycloadditions au départ d'une β -pyranone

Pour cette cycloaddition, il est nécessaire qu'un groupement soit présent en position 6 de la β -pyranone pour l'activation de la molécule, soit un groupement partant tel qu'un acétate en alpha de l'éther, soit un précurseur d'oxonium, comme un époxyde, pour la formation du zwitterion.

1. Cycloaddition à partir d'un époxyde, précurseur de β -pyranone

Décrite par de nombreux groupes et résumée dans la revue de Singh,⁵¹ une des premières synthèses rapportée par Ullman⁵² (Schéma 12) montre l'activation par photolyse, ou par thermolyse, d'une époxyindanone **14** conduisant à l'espèce intermédiaire, un oxyde de benzopyrylium **15**, qui va réagir par cycloaddition [5+2] avec d'une part le norbornadiène et d'autre part avec le acétylène dicarboxylate de diéthyle, pour donner respectivement les composés **16** et **17**.

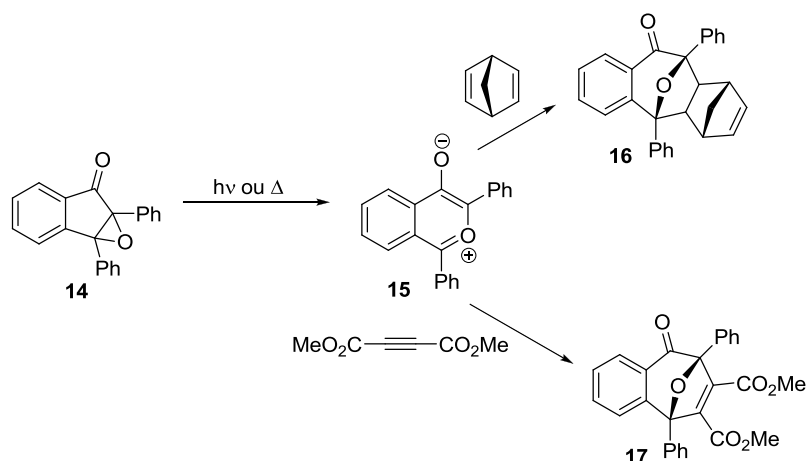


Schéma 12: Synthèse de cycloadduits à partir d'un époxyde décrite par Ullman⁵²

Dès lors, de nombreux exemples ont suivi dans la littérature.^{53,54} Une autre voie de synthèse pour la formation de cycloadduits est possible, mettant en jeu cette fois des dérivés de type β -pyranone déjà présents sur le réactif de départ.

2. Cycloaddition à partir d'une β -pyranone, clivage d'un groupement partant

Cette voie de synthèse passe par la scission d'un groupement acétate sur un hémiacétal cyclique en position 6 (Schéma 13).

Dans le cas ci-après, Sammes^{55,56} a investigué ce type de réaction, intramoléculaire et intermoléculaire, et a obtenu de bons résultats, avec respectivement 60 et 88% de rendement pour les composés **20** et **23**. La première étape de synthèse de ces composés est la formation intermédiaire des zwitterions **19** et **22** en milieu basique (triéthylamine) par l'élimination des acétates.

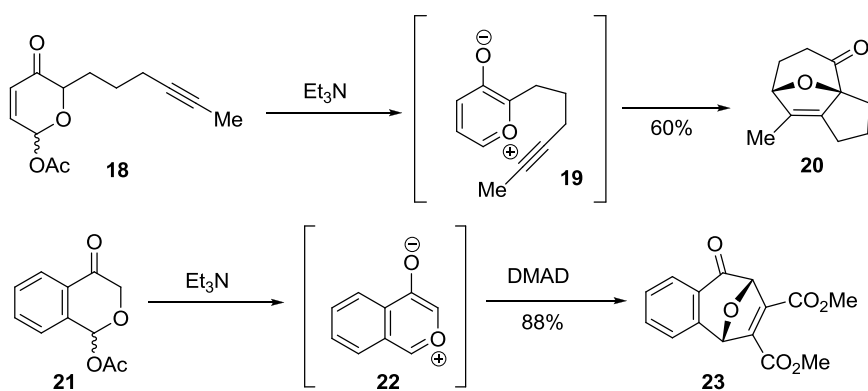


Schéma 13: Exemple de cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire et intermoléculaire à partir d'une β -pyrone et d'un alcyne^{55,56}

D'autres réactions de ce type ont été décrites, permettant l'obtention de cycloadduits oxy-pontés comme par exemple celles réalisées par Potts⁵⁷ ou encore Nilsen.⁵⁸

L'étude de ces réactions a été étendue par la suite, avec la mise en jeu des concepts de synthèse moderne, et notamment avec l'introduction de méthodologies énantiosélectives parmi les nombreux exemples décrits. On peut notamment citer les travaux de Trivedi^{59,60} ou de Mascarenas,^{61,62} qui proposent une méthode innovante de synthèse d'un adduit oxabicyclique chiral. Dans cet exemple l'introduction d'un auxiliaire chiral, le *p*-toluène sulfoxyde présent sur l'alcène *E* terminal, induit par la suite la diastéréodifférenciation lors de la cycloaddition (Schéma 14).

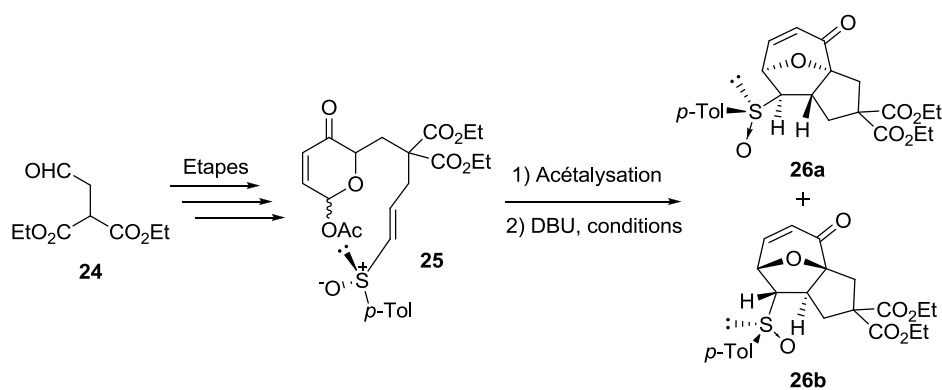


Schéma 14: Synthèse diastéréosélective des adduits **26a** et **26b**

Après formation du précurseur **25** en 5 étapes à partir de l'aldéhyde **24**, la cyclisation dipolaire intramoléculaire conduisant à l'obtention des adduits **26a** et **26b** a été réalisée permettant une discrimination diastéréosélective entre les composés **26a** et **26b**, qui varie en fonction du solvant utilisé, de la température et du temps de réaction (Tableau 1).

Tableau 1: Etude de conditions réactionnelles pour la cycloaddition de la molécule **25**

Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (min)	Rapport 26a : 26b	Rendement (%)
1	CH ₃ CN	20	5	85 :15	77
2	CH ₃ CN	0	5	85 :15	75
3	CH ₃ CN	-30	90	88 :12	82
4	DMF	0	15	85 :15	72
5	CH ₂ Cl ₂	-30	150	100 :0	78
6	Toluène	-30	180	100 :0	86
7	Toluène	0	60	100 :0	81

Les premiers tests entrepris pour cette cycloaddition [5 + 2] concernent la variation de la température dans l'acétonitrile (Entrées 1 à 3). La diminution de la température, de 20°C à -30°C, s'accompagne de l'augmentation du temps de réaction de 5 à 90 minutes, nécessaire à l'obtention d'une conversion « totale » du produit de départ **25**, tandis qu'une légère augmentation du rapport diastéréomérique **26a:26b** de 85 : 15 à 88 : 12 a été obtenue.

La suite de l'étude a été consacrée au changement de solvant, important pour la diastéréosélectivité. L'utilisation de DMF à 0°C (Entrée 4) n'a pas montré de meilleurs résultats que précédemment, diminuant même le rendement à 72%. Toutefois l'emploi du diéthyléther à -30°C (Entrée 8) montre une augmentation de la quantité de l'adduit **26a** par rapport à **26b** à 96 :4 en gardant un rendement équivalent de 80%. Une sélectivité totale envers le bicyclic **26a** a été obtenu pour l'utilisation du dichlorométhane et du toluène à -30°C (Entrées 5 et 6), avec néanmoins un meilleur rendement pour le second solvant (86%). Un dernier test d'augmentation de température dans le toluène (de -30°C à 0°C) à des fins de réduction du temps réactionnel (respectivement 180 et 60 min) (Entrée 7) n'a pas abouti dûe à la baisse de 5% du rendement final.

Après avoir décrit ces méthodes employant la β -pyranone, les processus engageant la formation intermédiaire du γ -pyrilium seront évoqués.

B. Cycloadditions [5+2] avec formation préalable du pyrilium à partir d'une γ -pyranone

Pour la synthèse des pyriliums intermédiaires, une stratégie consiste à utiliser un sel de triflate (comme le triflate de méthyle MeOTf) en présence d'une γ -pyranone comme l'acide kojique **1** ou un analogue comme l'allomaltol **27a** ou encore l'acide chlorokoïjique **27b** afin d'accéder aux composés souhaités en un minimum d'étapes (Schéma 15). Murelli³⁸⁻⁴⁰ utilise cette méthodologie pour effectuer la synthèse de tropolones (Schéma 15).

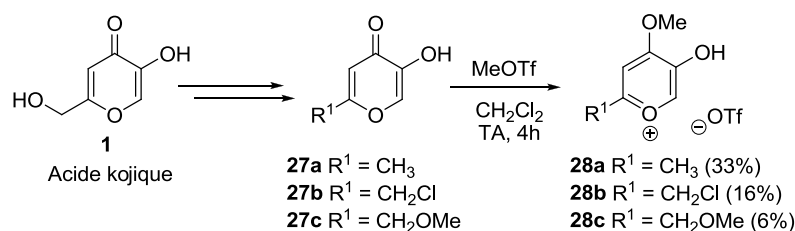


Schéma 15: Activation par le triflate de méthyle des dérivés de pyranones **27a-c**

Ainsi, il a été montré qu'une « activation » des pyrones **27a-c** par MeOTf, conduisant aux sels correspondants **28a-c**, est une méthode alternative pour la formation de ces ylures de pyrilium. En effet, l'ajout de MeOTf à température ambiante induit leur formation, avec l'obtention après purification de rendements de 6 à 33%, suivant les substituants. Ces synthèses sont peu efficaces à cause de la présence de l'alcool secondaire non protégé.

Par la suite plusieurs facteurs provoquant une réduction significative des rendements de cycloaddition ont été évoqués (Schéma 16).

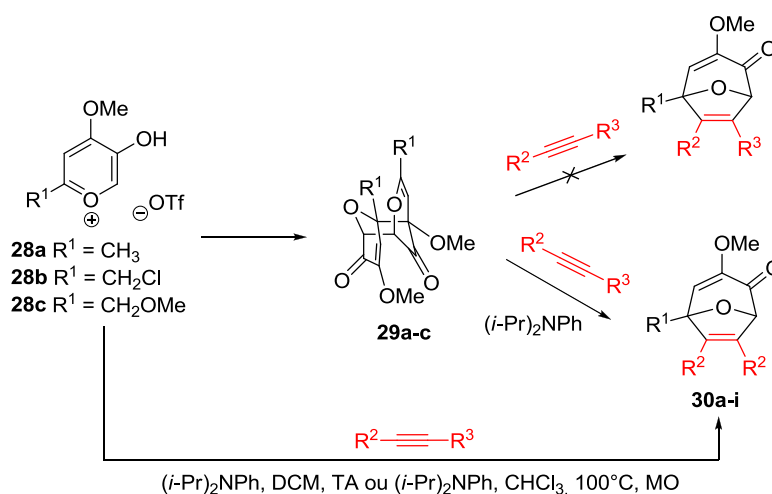


Schéma 16: Préparation des cycloadduits **30a-i** via les [5 + 2] dipolaires

Les premières tentatives de synthèse à partir des dérivés **28a-c** pour obtenir directement les molécules **30a-i** ont échoué. Après prospection, il a été constaté que ces molécules dimérisent pour former les composés **29a-c**, qui en tant que tel ne peuvent réagir avec les alcynes voulus. La suite de l'étude montre que la présence de base permet l'inversion du processus et ainsi de reformer les ylures **28a-c** qui peuvent ensuite réagir.

De plus, il est nécessaire d'employer une base encombrée du type di-isopropylaniline, qui n'induit pas de déméthylation. En effet, les auteurs ont remarqué que l'utilisation d'une base moins encombrée comme la diméthylaniline ou la triéthylamine sur ces ylures induit ce phénomène de déméthylation en position γ , et aucune réaction ne peut avoir lieu par la suite.

Cette méthode est intéressante car elle propose une utilisation des micro-ondes qui améliore ici de façon significative les rendements tout en diminuant dans certains cas de façon drastique les temps de réaction. A titre d'exemple, on peut citer la cyclisation dipolaire

entre l'oxydopyriliium **28b** et l'alcyne vrai où $R^2 = \text{COMe}$ et $R^3 = \text{H}$. Dans ce cas, le produit **30b** est obtenu avec un rendement de 95% après 5 min d'irradiation micro-ondes, alors qu'un rendement de seulement 44% après 70 h de réaction est obtenu avec un chauffage classique.

Néanmoins deux limitations pratiques sont évoquées. La première est une utilisation quasi systématique de vingt équivalents d'alcyne par rapport à l'oxydopyriliium, les cycloadduits étant obtenus avec des rendements plus faibles si la quantité d'alcyne est réduite. La seconde limitation concerne la nature des groupements R^2 et R^3 des alcynes. Ces fonctionnalités sont déterminantes pour l'efficacité de la réaction. En effet, la présence de substituants encombrés stériquement et/ou électro-donneurs semble diminuer les rendements obtenus (32% pour $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ et $R^3 = \text{Me}$, 57% pour $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$).

L'optimisation de ces cyclisations faite, la dernière étape de cette séquence réactionnelle est l'ouverture de cycle de façon contrôlée donnant accès aux tropolones. La stratégie employée ici est l'utilisation de trichlorure de bore à froid (Schéma 17).

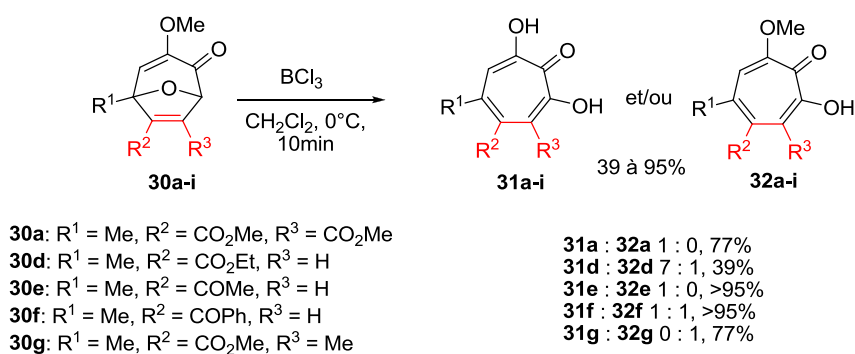


Schéma 17: Synthèse et accès aux tropolones **31a-i** ou **32a-i**

Une analyse rapide des résultats obtenus montre que malgré un résultat moyen concernant un seul mélange de dérivés **31d** : **32d** (39%), les tropolones sont obtenues avec des rendements de 77 à 95% pour quatre exemples. Toutefois, suivant les substituants R^2 et R^3 , deux types de tropolones différentes sont obtenues. Pour les exemples mettant en jeu les molécules **30d**, **30e** et **30f** où le substituant R^2 est électro-attracteur, une tendance se dessine pour l'obtention du dérivé non méthylé, même si un mélange 1 : 1 est obtenu dans le cas de l'ouverture du cycle **30f**.

Si R^3 est un électro-donneur comme pour le dérivé **30g** ($R^3 = \text{Me}$), il est alors obtenu la tropolone méthylée **32g** exclusivement (77%). A l'inverse, pour le produit de départ **30a** si R^3 est un électro-attracteur ($R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$), seule la tropolone **31a** est obtenu avec 77% de rendement.

Ce phénomène est explicable par deux mécanismes proposés imputant le substituant R^3 qu'il soit électro-donneur dans un cas ou électro-attracteur dans l'autre (Schéma 18).

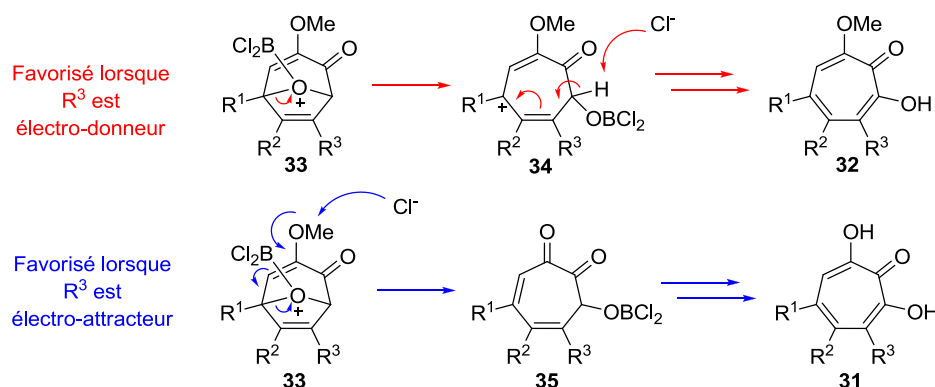


Schéma 18: Mécanismes proposés pour la formation des tropolones **31a-i** et **32a-i** lorsque R^3 est électro-donneur ou électro-attracteur

Dans le premier cas lorsque R^3 est électro-donneur comme un méthyle (**32g**), après ouverture de l'oxy-pont **33**, l'ion allylique formé est stabilisé par ce groupement R^3 et l'ion chlorure attaque préférentiellement l'hydrogène du carbone portant le dichlorométhoxyborane du composé **34**. Cela induit la formation finale de la structure générale **32**. Dans le second cas, le groupement électro-attracteur R^3 déstabiliserait l'ion allylique **34**, ce qui implique un passage préférentiel par le deuxième mécanisme. Ainsi, l'ion chlorure déméthyle le méthoxy préférentiellement, qui permet la formation de la dicétone $-\alpha,\beta$ **35** conduisant à la tropolone **31**.

Le passage par un pyrilium intermédiaire a été utilisé également pour la synthèse totale du phorbol décrite par Wender.^{63,64} Deux axes d'étude sont en jeu pour l'amélioration de ces synthèses : le premier concerne évidemment l'augmentation des rendements obtenus et le second concerne le caractère stéréospécifique de la réaction. Une méthode alternative a en effet été décrite pour la formation de ce type de γ -pyrilium consistant à activer la formation de l'ylure correspondant par un triflate de méthyle, méthode semblable à celle explicitée précédemment par Murelli.

La méthodologie part du postulat que la réaction est dépendante du transfert du groupement silylé (TBS) lorsque celui-ci est effectué sans activation à l'aide de sel de triflate (Schéma 19).

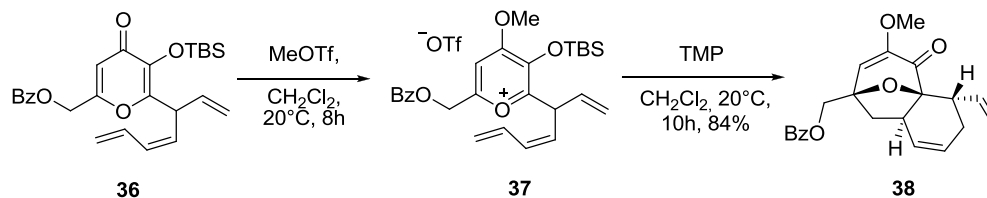


Schéma 19: Cycloaddition [5 + 2] utilisant la méthode d'activation par MeOTf

Il est alors envisagé de méthyler la cétone en premier lieu par le MeOTf, provoquant ainsi la formation de sel de pyrilium **37** correspondant, puis de désilyler cet ylure par la TMP (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine) et ainsi enclencher la cyclisation menant au cycloadduit correspondant **38**, avec un rendement global sur les deux étapes de 84%. Il s'agit donc d'une méthode alternative efficace mais la présence du méthoxyle change la réactivité future comparativement à un éther d'énol silylé.

Une optimisation similaire a été réalisée dans les mêmes conditions concernant un ylure de pyrilium non protégé, sans groupement labile et encombrant comme le TBS,^{64,65} donnant des résultats et des rendements semblables à ceux décrits auparavant. Cela montre qu'il n'est pas nécessaire de déprotéger l'éther d'énol au préalable avant la cycloaddition [5 + 2] pour ce type de synthèse.

L'activation par ajout de sels n'est cependant pas la méthode la plus courante dans la littérature. En effet, les études autour de l'application des hautes températures sur les processus de cycloadditions [5 + 2] sont parmi les plus décrits et ces travaux seront explicités dans la section suivante.

C. Cycloadditions au départ d'une γ -pyranone activées par chauffage thermique

1. Présentation du concept et premières synthèses

La réaction de cycloaddition [5 + 2], intramoléculaire ou intermoléculaire, met en jeu une γ -pyranone (pyranone-1,4) telle qu'un dérivé d'acide kojique **39** ou **42** (Schéma 20).

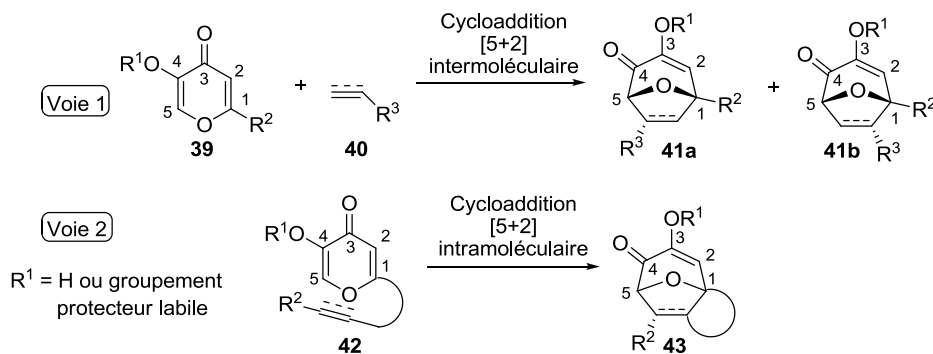


Schéma 20: Réaction générale de cycloaddition [5 + 2] intermoléculaire (Voie 1) et intramoléculaire (voie 2) entre un dérivé d'acide kojique et un alcène/alcyne

Cet hétérocycle possède un système α -hydroxy-cétone en position 3,4 de la molécule impliquant un transfert du groupement présent sur l'alcool vers la cétone. Ce groupement est un proton ou tout groupement protecteur labile tel que TMS ou TBDMS, par exemple, pour la formation du pyrilium. Il réagit avec un alcène/alcyne **40**, substitué ou non, qui permet l'obtention des cycloadduits correspondants **41a** et **41b** par réaction intermoléculaire (voie 1), ou l'obtention du composé **43** par réaction intramoléculaire (voie 2) à partir du précurseur **42** si l'alcène/alcyne est déjà présent sur la structure. Cette deuxième voie est d'autant plus remarquable qu'elle donne l'accès à un tricyclic oxy-ponté en une seule étape à partir d'un seul cycle.

Un des exemples initialement étudiés par Woods⁶⁶ en 1952 et par Hurd⁶⁷ en 1959 impliquait la synthèse du cycloadduit **48** (Schéma 21) par réaction de l'acide kojique **1** et de l'acrylonitrile (**44**).

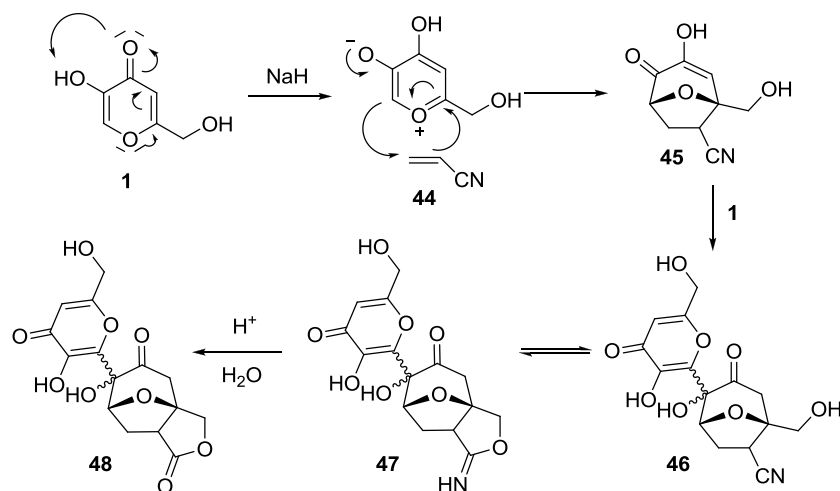


Schéma 21: Mécanisme proposé de formation du cycloadduit final **48**

Cette réaction a cependant été décrite sans pour autant élucider son mécanisme de formation dans un premier temps. Par la suite, un mécanisme réactionnel de formation de ces composés a été proposé par Volkmann⁶⁸ (Schéma 21). Il a été spéculé qu'à une température suffisamment haute (reflux du benzène dans ce cas), la réaction entre l'acide kojique (**1**) et l'acrylonitrile (**44**) (alcène activé) en présence de NaH donne en premier lieu le cycloadduit **45**, suivi d'une addition nucléophile d'une deuxième pyranone **1** conduisant aux composés **46** et **47**, puis par hydrolyse acide de l'hétérocycle final **48**. Il est suggéré que le transfert d'hydrogène entre la cétone et l'alcool est une étape essentielle dans ce processus de synthèse. Toutefois, aucune étude concernant la stéréospécificité n'a été réalisée et ce n'est que quelques années plus tard que ces travaux ont été menés.

2. Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire : effet de la taille de la chaîne alkyle et de la nature du dipolarophile

Les réactions [5 + 2] permettant l'accès rapide à des structures bicycliques hautement fonctionnalisées ont fait l'objet de nombreuses études, notamment à partir des années 90. Un des premiers à introduire et à définir le concept d'addition de type I ou II concernant les [5 + 2] *via* une γ -pyranone (Schéma 22), Garst,⁶⁹ a très largement étudié ces synthèses.

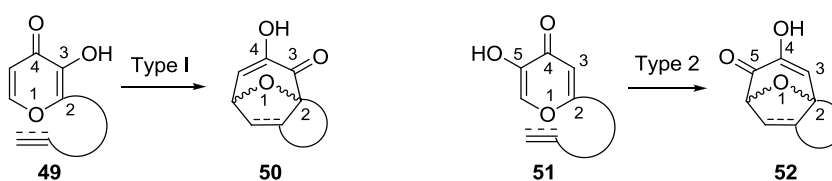


Schéma 22: Réaction générale de cycloaddition [5 + 2] de type I et II

L'addition de type I a été définie comme la cycloaddition de dérivés **49** de type maltol. Celui-ci possède un système α -hydroxycétone 3,4 et une chaîne fonctionnelle en position 2. L'adduit généré **50** a ainsi la particularité d'avoir la cétone directement adjacente au nouveau cycle formé et adjacente aux substituants en tête de pont du bicyclic formé. Au contraire de la cycloaddition de type 1, celle de type 2 possède un système α -hydroxycétone se trouvant en position 5,4. Elle est effectuée à partir de l'hétérocycle **51** de type acide kojique conduisant à l'adduit **52**, la cétone se trouvant dans donc cette fois à l'opposé du cycle formé et opposée aux substituants en tête de pont du bicyclic formé

Garst s'est concentré spécifiquement lors de ses travaux sur la synthèse de type 2, importante pour l'approche de la synthèse de la colchicine qu'il entreprendra par la suite.⁷⁰ Au cours de ces travaux (Schéma 23), le premier paramètre étudié a été le nombre de carbones précédant le groupement vinyle.

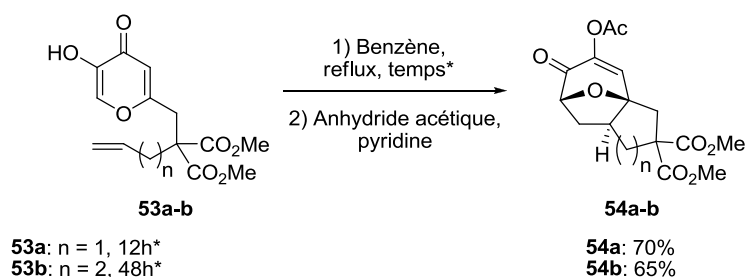


Schéma 23: Etude de synthèses [5 + 2] en fonction du nombre de carbones de l'allyle par Garst

La modification du nombre de carbones présents sur la chaîne portant le groupement vinyle, variant de 3 (n = 1, molécule **53a**) à 4 (n = 2, molécule **53b**), conduit à la formation des cycloadduits **54a** et **54b** respectivement. Il a été montré que la formation du carbocycle à cinq chaînons est plus aisée que celui contenant six atomes, de part la différence du temps de réaction nécessaire (12h par rapport à 48h) et à l'obtention de rendement similaire, 70% pour **54a** et 65% pour **54b**.

Le second paramètre étudié ici est la réactivité du dipolarophile, c'est-à-dire la comparaison entre un alcène non activé et un alcyne non activé (Schéma 24).

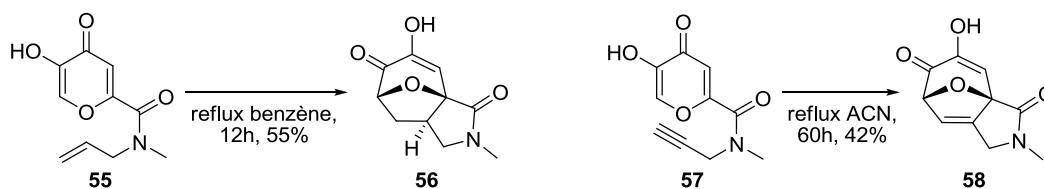


Schéma 24: Etude comparative entre la réactivité d'un alcène **55** et d'un alcyne **57** en cycloaddition [5 + 2]

Il a été constaté alors que l'alcène **55** conduisant au cycloadduit **56** dans ces conditions était plus réactif que l'alcyne **57** menant au polycycle **58**. En effet un rendement de 42% pour l'adduit **58** est obtenu, avec un temps de réaction cinq fois supérieur pour l'alcyne tandis que la cycloaddition de l'alcène **55** menant à l'adduit **56** a pour rendement 55%. Les solvants utilisés ne sont certes pas identiques, avec des points d'ébullition similaires qui sont de 81,6°C pour l'acétonitrile et de 80,1°C pour le benzène mais leur emploi montrent bien la différence de réactivité entre l'alcyne **57** et l'alcène **56**. Par ailleurs ce type de cyclisation intramoléculaire (de la molécule **57** à **58**) ayant pour finalité la création d'un cycle à 5 chaînons est un des rares exemples décrit au départ d'un alcyne. Ces études ont permis à Garst de réaliser la synthèse de la colchicine, décrite plus précisément dans la section 2.

Au-delà de l'effet de longueur de chaîne ou de la nature du dipolarophile, d'autres travaux ont porté sur le gain en efficacité et en stéréospécificité par introduction de groupements améliorant ces paramètres.

3. Optimisation de cycloadditions [5 + 2] : gain en efficacité et en stéréospécificité

a. Modification du groupement allylique pour l'amélioration de l'efficacité

D'autres voies ont été étudiées comme la fonctionnalisation du groupement allyle, attaché de façon temporaire par une connexion labile facilitant la cyclisation dipolaire ultérieure. De plus, cette connexion temporaire facilite l'accès à des oxamonocycle *via* une cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire après ouverture, nécessaire à l'obtention de certains types de dérivés comme les tropolones ou troponoïdes fonctionnalisés précédemment décrits. C'est le cas notamment lorsqu'il s'agit des synthèses de précurseurs arborant un groupement thioéther, sulfoxyde ou encore sulfone.⁷¹⁻⁷⁵

Dans le premier de ces essais (Schéma 25), Mascarenãs a tout d'abord introduit un thio-éther par chloration de l'alcool primaire de l'acide kojique, la protection de la fonction alcool secondaire par un TBS (molécule **27b**) suivie de la substitution du chlore par l'allylthiolprop-2-ènethiol.

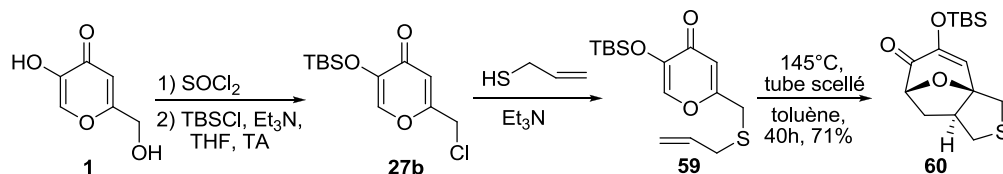


Schéma 25: Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire de type 2 mettant en jeu un allyl-thioéther **60**

Il a ainsi examiné la cycloaddition intramoléculaire de type 2 du précurseur **59** requise pour atteindre la formation de l'adduit **60**. D'après les résultats obtenus, il est nécessaire d'induire une température élevée de 145°C en tube scellé avec un temps de réaction long de 40h pour atteindre un rendement de 71%.

Dans un second temps, la cycloaddition intramoléculaire de type 1 (Schéma 26) a également été effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles que pour l'essai précédent.

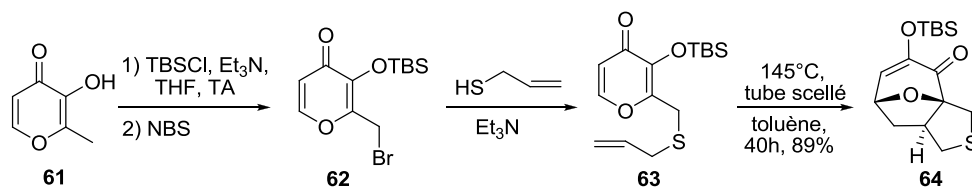


Schéma 26: Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire de type 1 mettant en jeu un allyl-thioéther **63**

Après modification du composé **61** par protection de l'alcool puis par bromation de la position 2, l'allylthiol est introduit menant au précurseur **63**. La cycloaddition [5+2] de type 1 effectué sur ce précurseur conduit au bicycle **64** cette fois-ci avec un rendement de 89%. Par comparaison, la cyclisation de type 1 est donc un peu plus efficace que celle de type 2. Il semble ainsi que la position du groupement allyle sur l'hétérocycle par rapport à l'éther d'énol silylé (position 1,2 pour la cycloaddition de type 1 et position 1,4 pour celle impliquant un processus de type 2) ait vraisemblablement une incidence non négligeable sur l'efficacité de la réaction.

b. Modification du groupement allylique pour l'amélioration de la stéréochimie

Pour essayer d'induire une stéréospécificité, Mascarenäs a également introduit un groupement pouvant agir comme auxiliaire chiral de manière à contrôler l'information de chiralité des trois nouveaux centres stéréogènes ainsi formés⁷⁴ (Schéma 27).

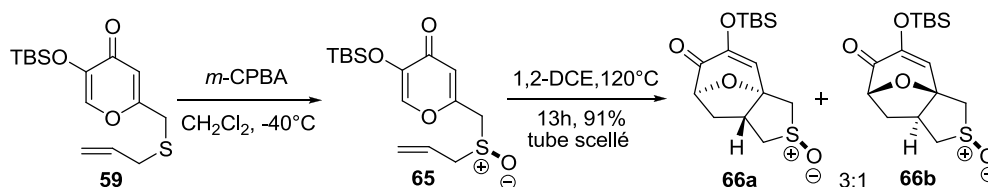


Schéma 27: Cycloaddition dipolaire [5 + 2] induisant une stéréospécificité par l'introduction d'un sulfoxyde

C'est pourquoi le thioéther **59** est oxydé par l'acide *m*-chloroperbenzoïque à -40°C pour donner le sulfoxyde **65** et cette espèce est alors impliquée dans une cycloaddition [5 + 2]. Après analyses RMN, un mélange des deux diastéréoisomères **66a** et **66b** est obtenu dans des proportions 3 : 1 en faveur de l'adduit **66a**. Cette voie d'accès montre ainsi que ce type de synthèse permet de discriminer en proportion relative un des diastéréoisomère.

Les auteurs suggèrent l'effet important de la nature du solvant dans cette réaction. En effet 91% de rendement avec un rapport 3 :1 est obtenu dans le 1,2-dichlorométhane tandis que seulement 40% et 45% de rendement sont obtenus dans le toluène et l'acétonitrile respectivement. Toutefois de meilleurs ratios de diastéréoisomères, qui sont respectivement de 3,5 :1 et de 4,3 :1 pour ces solvants, sont améliorés. De plus, l'introduction d'un sulfoxyde permet d'abaisser la température nécessaire à ce type de cyclisation ainsi que les temps de réaction.

L'essai de cycloaddition [5 + 2] de la sulfone **67**, provenant de la suroxydation du thioéther **59** (Schéma 28) confirme qu'une température de 90°C est suffisante pour obtenir le cycloadduits **68** en 18h avec un rendement de 91%.

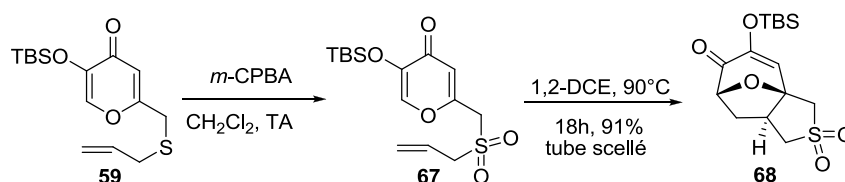


Schéma 28: Cycloaddition dipolaire [5 + 2] induisant une stéréospécificité par l'introduction d'une sulfone

Ces résultats sont explicables par deux phénomènes différents. D'une part, l'effet Thorpe-Ingold,^{76,77} c'est-à-dire l'augmentation du degré d'oxydation du soufre, provoquerait un repliement du groupement allyle vers la pyranone, facilitant la réaction et permettant de diminuer la température. D'autre part, lors de l'état de transition de la cycloaddition de **65** à **66a/66b**, une gêne stérique serait présente entre l'oxygène de l'hétérocycle et l'oxygène du sulfoxyde s'ils se situent dans la même direction. Cet encombrement n'est cependant pas suffisant pour accéder exclusivement au diastéréoisomère **66a**, d'où ce rapport 3 :1.

Ces diverses méthodologies ont montré dès lors toute l'efficacité et la possible stéréospécificité de ces cycloadditions. Cette réaction peut être mise en valeur également dans le cadre de synthèses totales, que nous allons étudier à présent.

D. Utilisation de la cycloaddition [5 + 2] en synthèse totale

1. Synthèse du phorbol ou de phorboïdes

a. A partir d'une β-pyranone

L'utilisation des cycloadditions [5 + 2] s'inscrit de façon importante dans l'élaboration d'intermédiaires réactionnels. En effet, comme évoqué précédemment, la conception de polycycles en une seule étape, conduisant dans certains cas à des molécules d'intérêt, est un atout majeur en synthèse totale.

Dans les années 90, l'équipe de Wender^{32,33} décrit la première synthèse totale du phorbol (Schéma 29), cette molécule étant décrite dans la section précédente A.

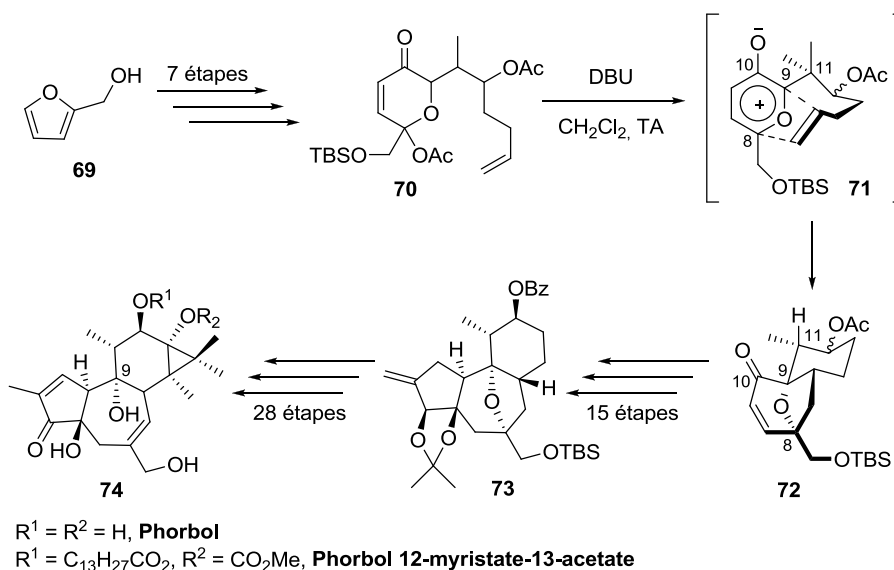


Schéma 29: Première synthèse totale du phorbol *via* une β -pyranone et exemple de son dérivé ester

Cette synthèse totale, effectuée en cinquante et une étapes, a comme étape-clé une réaction de cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire, en l'occurrence entre un hémiacétal et un alcène présents sur la β -pyranone **70**, permettant la formation du squelette principal **72** du précurseur du phorbol.

Prenant comme produit de départ l'alcool furfurylique (**69**), le précurseur **70** est obtenu en 7 étapes avec un rendement global de 53%. L'étape suivante est la réaction de cycloaddition [5 + 2], effectuée soit par chauffage à 150°C dans l'acétonitrile, soit en présence d'une base (DBU) dans le dichlorométhane à température ambiante.

D'un point de vue mécanistique, cette étape clé permet d'introduire de façon spécifique la stéréochimie. En effet le modèle de l'état de transition **71** montre une conformation chaise optimale minimisant les interactions stériques entre le méthyle porté par le carbone C11 en position équatoriale et l'oxygène en C10. Par conséquent le cycloadduit **72** est formé et enfin le phorbol **74** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) final après quarante trois étapes, sans changement de configuration du carbone C9.

b. A partir d'une γ -pyranone

Peu de temps après, un second précurseur du phorbol **81** a été synthétisé par le même groupe⁶³ mais cette fois-ci en changeant complètement les premières étapes de synthèse (Schéma 30).

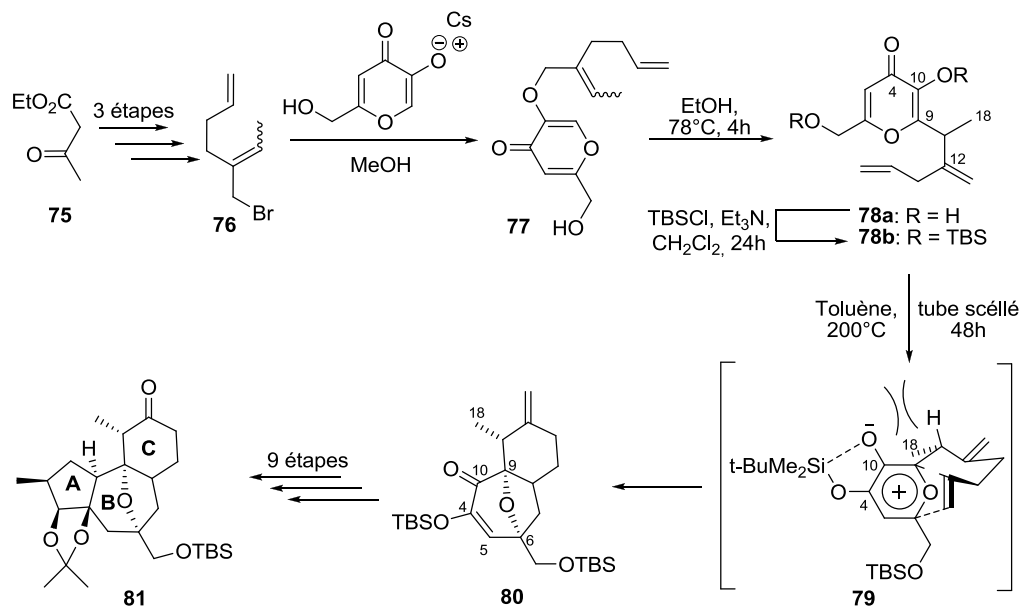


Schéma 30: Second exemple de synthèse d'un précurseur de phorbol *via* une γ -pyranone

Il a été proposé d'effectuer la synthèse de la partie contenant l'alcène en trois étapes en premier lieu à partir de l'acétoacétate d'éthyle (**75**) pour l'obtention du bromure allylique **76** (62%). Dans un second temps, celui-ci est additionné sur une solution méthanolique de kojate de césium pour donner l'éther allylique correspondant **77**. Le précurseur **78b**, nécessaire à la cycloaddition-clé, est produit en deux étapes, tout d'abord par réarrangement de Claisen au reflux de l'éthanol pendant 4h conduisant à la formation du pyrone-alcène **78a**, puis par protection des alcools sous forme d'éthers silylés (-OTBS). Une nouvelle fois, l'étape-clé engage ici une cycloaddition intramoléculaire [5 + 2] entre la partie γ -pyranone et l'alcène préalablement introduit mais les conditions réactionnelles sont très différentes du cas précédent.

Tout d'abord, les auteurs ont constaté qu'il était nécessaire de se placer à une température élevée de 200°C durant un long temps de réaction de 48h, d'où l'utilisation d'un tube scellé, et le choix du toluène comme solvant pour sa stabilité à hautes températures.

Ce changement de conditions opératoires est imputable à l'état de transition spécifique à cette réaction, impliquant notamment le transfert du groupement porté par le l'oxygène en C10 vers celui en C4, en l'occurrence le TBS (Schéma 31). Ce transfert nécessite une grande énergie pour être initié, ce qui implique une haute température.⁷⁸ Si dans ce cas précis, le temps ou la température est diminué(e), alors il est observé une baisse significative du rendement.

Un changement de groupement migratoire a été envisagé, comme son remplacement par un groupement méthoxyle, acyle ou un simple hydrogène. Cependant, une absence de réaction pour le cas du méthoxyle ou une décroissance très significative du rendement pour l'acyle ou l'hydrogène seul a été observée. Il a ainsi été spéculé qu'une implication dans l'état de transition d'un silicate pentacoordiné (Schéma 31) facilite le transfert de celui-ci.

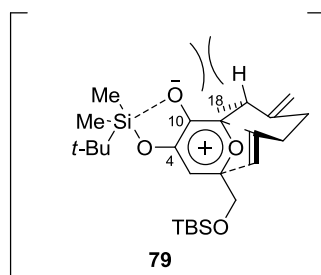


Schéma 31: Etat de transition **79** passant par un silicate pentacoordiné

C'est pourquoi la nature et la labilité de ce groupement migratoire est très importante dans ce type de synthèse, et le TBDMS semble être un des meilleurs compromis entre l'efficacité de cette réaction et la fonction première de protecteur du groupe protecteur. En ce qui concerne la stéréochimie, il a été observé que celle-ci est également contrôlable car l'état de transition envisagé ici montre la formation d'une conformation chaise, impliquant la répulsion entre le méthyle porté par le carbone C18 et l'oxygène porté par C10 qui provoque un basculement de l'alcène vers l'avant et entraîne donc la formation du pont éther vers l'arrière pour donner le seul cycloadduit **80** (Schéma 30).

Après le succès de la création des cycles **B** et **C**, il est important de noter que cette méthodologie, impliquant la présence d'un système α,β -céto-énol en position 10,4 résultant de cette réaction, permet la formation du troisième cycle (cycle **C**) indispensable pour la formation du phorbol. En effet, par incorporation d'un groupement allylique en position 10,

puis par modifications successives des positions 4 et 5 stéréo-contrôlées, une annélation de cycle est effectuée et, ainsi le squelette principal du produit naturel est obtenu.

Cette méthodologie, avec seulement 15 étapes, montre tout l'intérêt de l'utilisation des γ -pyranones telles que l'acide kojique dans la création de molécules d'intérêt. D'autres synthèses totales ont pu être étudiées, comme celle de la colchicine.

2. Synthèse totale de la colchicine

La colchicine est un alcaloïde tricyclique de la famille des colchiques, présent dans les plantes du genre *Colchicum*. Ce dérivé, bien que toxique à moyenne dose, est utilisé de nos jours à faible dose comme médicament pour le traitement de pathologies précises telles que l'arthrite goutteuse ou encore certaines péricardites. Il est également utilisé en thérapie du cancer comme agent antimitotique.

A nouveau, l'équipe de Garst⁷⁰ a envisagé la synthèse totale de ce produit, où l'étape-clé est également ici une cyclisation dipolaire [5 + 2]. Comme le montre le schéma rétrosynthétique de la colchicine (Schéma 32), les grandes étapes de formation de celle-ci incluent l'allylation de différents dérivés d'acide kojique fonctionnalisés (molécules **82**) permettant l'accès par cycloaddition [5 + 2] aux cycloadduits correspondants (molécules **83**). Enfin l'ouverture du pont éther permet l'obtention de la molécule cible **84**.

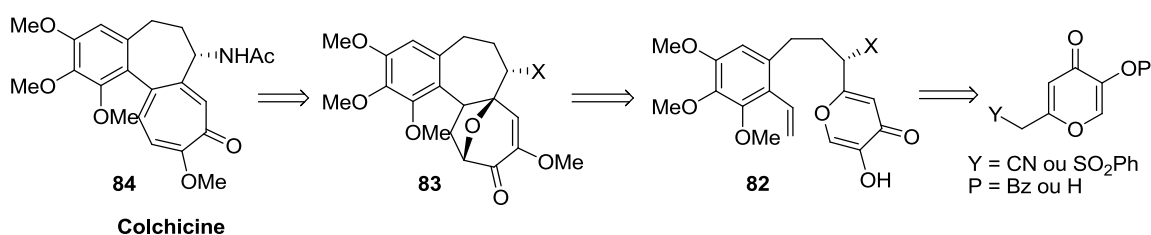


Schéma 32: Rétrosynthèse de la colchicine par Garst

Contrairement à tous les exemples vus précédemment qui concernaient la formation de cycles à cinq et six chaînons accolés aux cycles sept atomes, cette voie synthétique aborde la création d'un nouveau cycle à sept atomes, ce qui montre la diversité apportée par ce type de réaction.

Ces cycloadditions sont donc très intéressantes en synthèse totale et peuvent être appliquées à des synthèses en cascade.

E. Ouverture sur la réaction tandem [5 + 2]/[4 + 2]

Les réactions tandem sont définies comme une suite d'un minimum de deux réactions successives ou en cascade, ce qui signifie que la ou les molécule(s) intermédiaire(s) obtenue(s) n'est/ne sont pas isolée(s). Cela peut-être nécessaire au vu de la réactivité immédiate de l'espèce intermédiaire, soit par choix. Ces processus en cascade impliquent qu'à chaque étape de la séquence réactionnelle, la réaction suivante a lieu spontanément si les conditions nécessaires sont réunies. Dans certaines réactions, la formation de sous-produits entraîne une baisse de rendements par réaction secondaire de ces sous-produits et ce phénomène est minimisé lors des réactions en cascade car peu de produits secondaires sont formés en général lors des étapes intermédiaires.

Dans le cas de la cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2], la seconde cycloaddition mise en jeu ici est une réaction de Diels-Alder. Décrite en premier lieu par l'équipe de Mascarenãs,⁷⁹ cette double cyclisation successive intramoléculaire puis intermoléculaire permet la création en une seule étape d'un tricycle oxy-ponté à partir d'un hétérocycle, menant à des adduits hautement fonctionnalisés tel que **88a-b** (Schéma 33).

Un exemple de ce type de séquence est présenté ci-après. Le dérivé d'acide kojique **1** formé en 3 étapes réagit avec un diène **86a-b** *via* cette double cycloaddition pour former les adduits correspondant **88a-b**, sans purification des adduits intermédiaires **87a-b**.

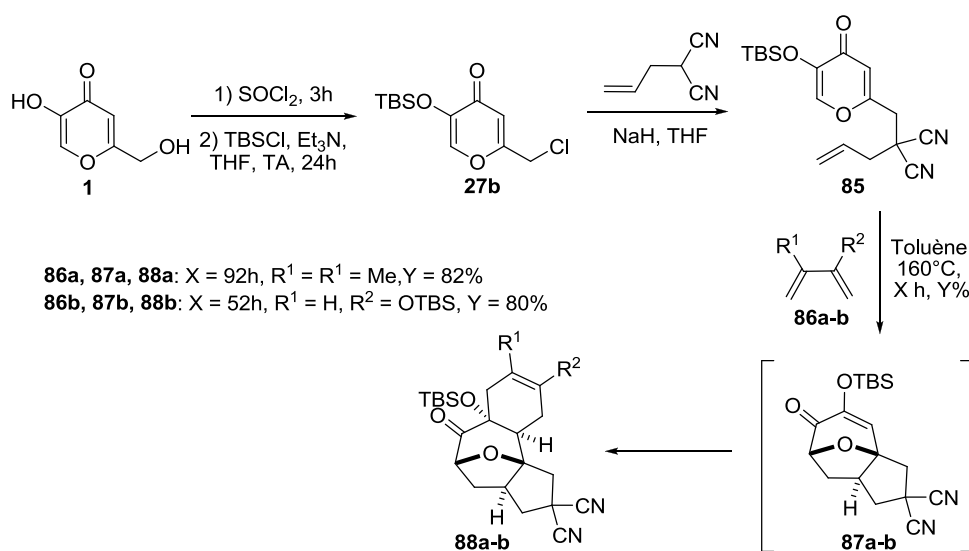


Schéma 33: Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] "one pot" à partir du dérivé d'acide kojique **85**

En termes de conditions opératoires, il est toujours nécessaire d'induire une température élevée de 160 °C, la partie allyle n'étant pas activée, durant un temps variant de 52h à 96h pour conduire à des rendements de 80 et 82% en tube scellé. L'étude de la stéréochimie relative obtenue montre systématiquement l'obtention de cette configuration spatiale relative, le pont éther étant opposé au groupement silylé OTBS et à l'hydrogène formé lors de la seconde étape par réaction de Diels-Alder. Cependant, aucun groupement n'est présent sur l'alcène pour empêcher la formation d'un mélange racémique de deux énantiomères constitué par exemple le produit **88a** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$), la première de ces cyclisations ne discriminant pas l'un des deux énantiomères **87a'** et **87a''** (Schéma 34).

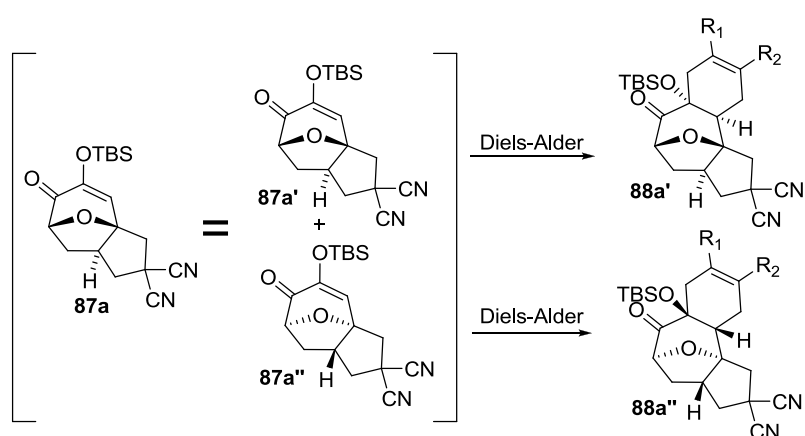


Schéma 34: Configurations spatiales lors des deux cycloadditions étudiées

Concernant plus spécifiquement la cyclisation de Diels-Alder, l'utilisation d'un diène dissymétrique **86b** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OTBS}$) conduit au mélange d'énantiomères **88b** (Schéma 35) et entraîne la formation exclusive de l'adduit **88b**, les auteurs n'obtenant pas le tétracycle **89**.

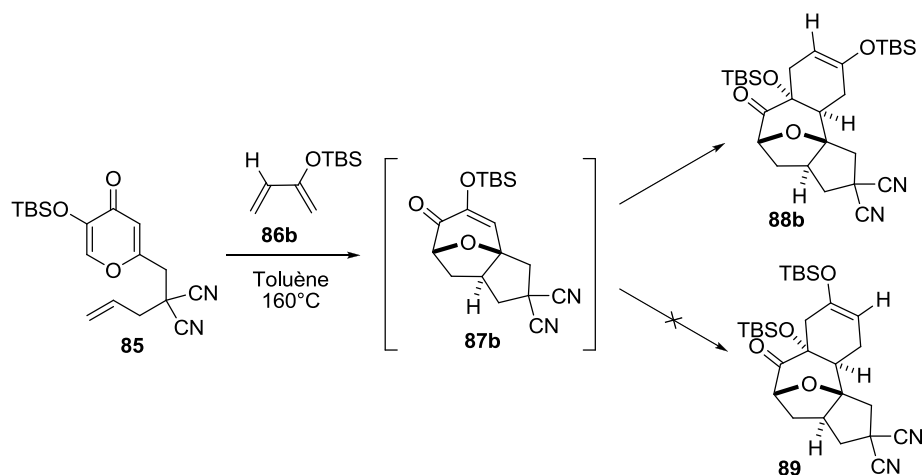


Schéma 35: Réaction tandem [5 + 2]/[4 + 2] régiosélective conduisant au dérivé **88b**

L'obtention de cet adduit est explicable par la gêne stérique entre les deux éthers silylés si R¹ est OTBS. Une étude parallèle concernant cette fois un dérivé du maltol **62** a également été réalisée (Schéma 36) et les résultats sont similaires à l'étude précédente concernant le régiocontrôle et la stéréochimie obtenue. Toutefois, comme observé auparavant et comparativement au dérivé d'acide kojique, les temps réactionnels sont bien moindres, 30h au lieu de 52 à 96h, ce qui montre une plus grande réactivité avec ce type de pyranone.

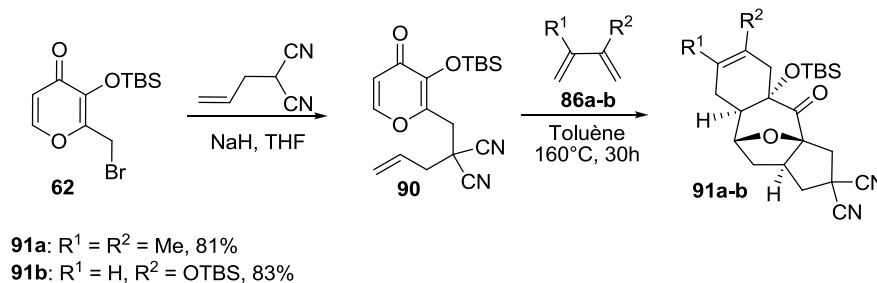


Schéma 36: Cycloadditions [5 + 2]/[4 + 2] "one pot" à partir d'un dérivé de maltol

La plupart des réactions que nous venons de voir sont réalisées par méthodes de chauffage en conditions dites classiques. On remarque que les temps de réaction sont longs avec des températures élevées très supérieures à 90°C en tube scellé. C'est pourquoi la perspective d'utilisation de micro-ondes et/ou de technologies en flux continu apparaît très intéressante dans ce contexte.

Il sera abordé dès à présent les approches de synthèse faisant l'objet de ce travail de doctorat. Pour ce faire dans un premier temps, nous allons alors évoquer l'apport de l'irradiation micro-ondes, puis l'utilisation de systèmes fluidiques pour certaines réactions de cycloadditions notamment.

III. Réactions sous irradiation micro-ondes

A. Concept des irradiations micro-ondes

La très grande majorité des réactions chimiques dans les laboratoires de recherche sont réalisées en employant des procédés de synthèse dits « classiques », c'est-à-dire en utilisant de la verrerie de laboratoire de type ballon et l'utilisation de moyens de chauffage tel que les bains d'huile, de sable ou métallique. Mais depuis plusieurs décennies, de nombreux laboratoires s'emploient à améliorer les procédés de synthèse existants ; en optimisant les conditions réactionnelles, ou en utilisant des procédés de chauffage et de réaction innovants.

Concernant les réactions spécifiques nécessitant une grande augmentation de la température, l'utilisation de bains d'huile, de sable ou de plaque chauffante est limitée par le point d'ébullition du solvant utilisé. Autrement dit, une réaction nécessitant une température supérieure à 150°C a la contrainte d'utiliser des solvants à haut point d'ébullition tels que le DMSO (195°C) par exemple.

Ces méthodes classiques de chauffage ont l'inconvénient d'induire un mauvais transfert d'énergie entre la source, le contenant (ballon, etc.) et le milieu réactionnel. Il en résulte ainsi souvent une différence non négligeable entre la température souhaitée et la température réelle du milieu réactionnel comparativement au chauffage par micro-ondes (Figure 4).⁸⁰

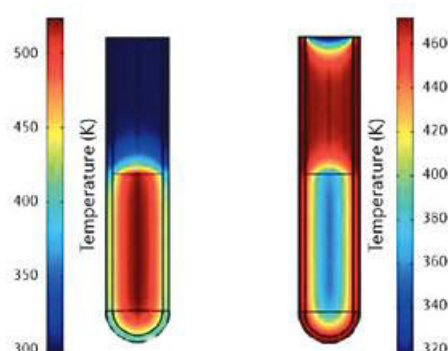


Figure 7: Comparaison entre les gradients de température au sein du réacteur en micro-ondes (à gauche) et en chauffage par bain d'huile (à droite).

Comme on peut le voir sur la partie droite de cette figure, un gradient de température est présent dans la solution chauffée avec un bain d'huile, où seulement la solution sur les parois est chauffée en premier lieu. Au cœur de la solution, une température inférieure de 100°C subsiste, ce qui veut dire que la température de la partie centrale de la solution est nettement inférieure à la température induite. Pour le réacteur de gauche, on constate que toute la solution est à la même température et cela implique que les radiations micro-ondes permettent l'augmentation de température uniformément sur tout le volume de la solution.

De plus, un autre problème d'ordre pratique peut intervenir lorsque les réactions sont conduites dans une verrerie classique, tel qu'une augmentation de la pression, ce qui nécessite un contrôle de celle-ci. Il est alors intéressant d'envisager d'autres méthodes de chauffage avec l'utilisation de matériel spécifique comme les tubes scellés. La synthèse sous irradiation micro-ondes est l'une de ces solutions.

En effet, depuis la première introduction de ce concept en synthèse organique par les groupes de Gedye et Giguère/Majetich,^{81,82} qui utilisaient des réacteurs micro-ondes de type domestique, bon nombre de groupes se sont employés à transférer leur méthodologie de synthèse à des procédés assistés par micro-ondes. Sont alors apparus depuis les années 2000 des appareillages dédiés spécifiquement aux applications de synthèse, possédant des faisceaux micro-ondes focalisés, comme par exemple des appareillages CEM®, Biotage® ou encore Anton-Paar®^a.

Pensés pour la synthèse, ces appareils permettent l'utilisation de réacteurs fermés et scellés. Ceci donne l'avantage de pouvoir contrôler plusieurs paramètres-clés tels que la pression du système, sa température, l'intensité de l'irradiation et le mode d'irradiation. Dès lors, la synthèse est beaucoup moins dépendante de la température d'ébullition du solvant. En effet, il est possible d'utiliser température plus élevée que le point d'ébullition du solvant utilisé, en prenant en compte les limitations techniques du réacteur micro-onde. Cependant, tous ces instruments ont des limites de puissance et de contrôle. On peut citer par exemple que la grande majorité des appareils sont limités à 20 bars de pression, 300°C et une puissance maximale délivrée de 400 Watts.

^a www.biotage.com; www.anton-paar.com; www.cem.com

B. Principe de synthèse sous irradiation micro-ondes

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques possédant une fréquence comprise entre 0,3 et 300 GHz. De nos jours, tous les systèmes micro-ondes domestiques ou dédiés à la synthèse organique opèrent à la fréquence de 2,45 GHz (correspondant à une longueur d'onde de 12,24 cm) pour ainsi éviter des interférences avec les systèmes de télécommunication (type RADAR) et les radiofréquences utilisées dans la téléphonie. L'énergie d'un photon micro-onde correspondant à cette fréquence est de 0,0016 eV et à cette énergie, il n'est pas possible de rompre une liaison chimique. C'est pourquoi les ondes micro-ondes ne peuvent induire des réactions chimiques en elles-mêmes.^{83,84}

L'intérêt du chauffage par irradiation micro-ondes est la production efficace du chauffage interne par couplage direct entre les ondes et des molécules présentes au sein du milieu réactionnel par les effets de chauffage diélectrique micro-onde. Etant électromagnétique, l'onde micro-onde possède ainsi deux composantes : une composante électrique et une magnétique. Mais seule la composante électrique d'un champ électromagnétique cause un échauffement lors de l'irradiation. Par ailleurs, il existe deux principaux mécanismes induisant l'élévation de température : la polarisation dipolaire et la conduction ionique.⁸⁵⁻⁸⁷ D'une part, les dipôles (par exemples les molécules de solvant, les réactifs présents) vont être affectés par la polarisation dipolaire tandis que les particules chargées (généralement des ions) vont être soumis à la conduction ionique.

Techniquement lors d'une irradiation à des fréquences micro-ondes (Schéma 37), les dipôles et les espèces ioniques présents dans l'échantillon s'alignent sur le champ électrique appliqué.

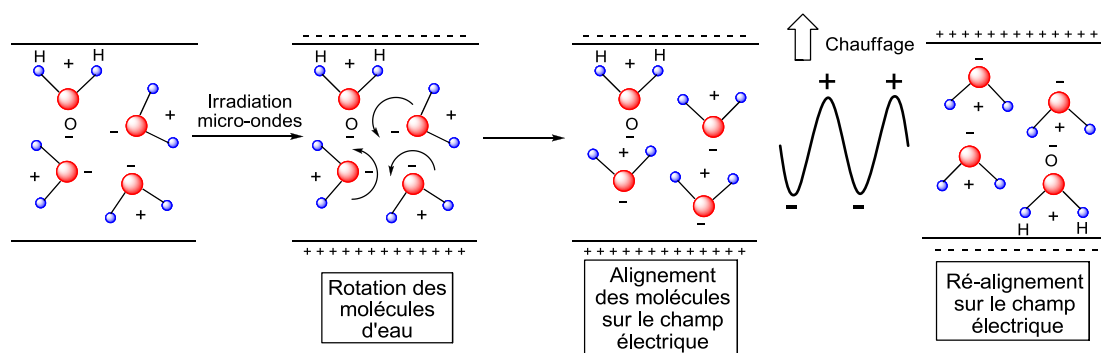


Schéma 37: Principe de l'alignement suivant un champ électrique (micro-ondes) appliqué à l'eau

Par exemple, pour des molécules d'eau, l'application d'un champ micro-ondes va provoquer une rotation de ces molécules qui viennent s'aligner sur le pôle électrique de signe contraire. C'est pourquoi la charge partielle négative présente sur les oxygènes s'aligne avec le pôle positif de l'onde appliquée.

Une série d'oscillations de ce champ va provoquer une oscillation similaire des espèces. Ces réalignements provoquent une perte d'énergie sous forme de chaleur, d'une part dues aux frictions des molécules entre elles (et le solvant) et d'autre part par perte diélectrique. Cette traduction d'énergie en chaleur par un matériel ou une espèce chimique est un processus directement relié à la capacité de la matrice à se réaligner sur la fréquence appliquée. Il est à noter que si le dipôle n'a pas suffisamment de temps pour se réaligner ou se réoriente trop rapidement par rapport au champ appliqué, alors il n'y a pas de dissipation d'énergie dans le milieu, et il n'y a donc pas de chauffage. La fréquence de 2,45 GHz appliquée dans les systèmes micro-ondes se situe entre ces deux limites et donne par conséquent aux dipôles le temps nécessaire de se réaligner.⁸⁸

La chaleur produite pendant ce processus est évaluée par le facteur de dissipation, aussi appelé tangente de perte ou $\tan \delta$. Ce $\tan \delta$ correspond plus spécifiquement à la capacité d'un matériel à convertir l'énergie électromagnétique en chaleur à une fréquence donnée et la température obtenue est ainsi évaluée par cette tangente de perte. Mathématiquement, $\tan \delta$ est le rapport entre la perte diélectrique ϵ'' (facteur de perte), définie comme la quantité d'énergie micro-onde perdue par l'échantillon par dissipation de chaleur et la constante diélectrique ϵ' (permittivité relative), définie comme la capacité d'une molécule à être polarisée par un champ électrique et à stocker les charges électriques, $\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$. Lorsqu'un solvant organique est utilisé pour ce type de synthèse, celui-ci est classé dans l'une des 3 catégories :

- si $\tan \delta > 0,5$, alors ce solvant est classé comme ayant un niveau d'absorbance élevé et ainsi il restitue au système par la suite une grande quantité de chaleur, ce qui signifie que la température du mélange augmentera très vite. On peut citer par exemple l'éthylène glycol (1,350), l'éthanol (0,941) ou encore le diméthylsulfoxyde (DMSO) (0,825).⁸⁹⁻⁹¹

- si $0,1 < \tan \delta < 0,5$, alors le niveau d'absorbance du solvant est moyen, ce qui se traduit par une élévation moyenne de la température par rapport à des solvants ayant un haut

niveau d'absorbance. De nombreux solvants sont présents dans ce groupe comme le 1,2-dichlorobenzène (0,280), le diméthylformamide (DMF) (0,161) ou encore l'eau (0,123).⁸⁹⁻⁹¹

- si $\tan \delta < 0,1$, alors ce solvant est considéré comme ayant un bas niveau, ce qui signifie que celui-ci participera peu à l'élévation de température. Parmi eux, on trouve comme exemple des hydrocarbures de type toluène (0,04), hexane (0,02) ou encore le dichlorométhane (0,042) ou le chloroforme (0,091).⁸⁹⁻⁹¹

Tableau 2: Facteur de perte $\tan \delta$ de différents solvants

Solvant	Tan δ	Solvant	Tan δ	Solvant	Tan δ
Ethylène glycol	1,350	2-Butanol	0,447	Chloroforme	0,091
Ethanol	0,941	1,2-Dichlorobenzene	0,280	Acétonitrile	0,062
DMSO	0,825	NMP	0,275	Acétate d'éthyle	0,059
2-propanol	0,799	Acide acétique	0,174	Acétone	0,054
Acide formique	0,722	DMF	0,161	THF	0,047
Méthanol	0,659	1,2-Dichloroéthane	0,127	DCM	0,042
Nitrobenzène	0,589	Eau	0,123	Toluène	0,040
1-butanol	0,571	Chlorobenzene	0,101	Hexane	0,020

Le chauffage d'une réaction repose sur trois paramètres. Le premier est une élévation de température par chauffage du solvant. Pour cela, il est nécessaire que le facteur de perte soit au moins supérieur à 0.1. Le second cas est une élévation de température due à l'irradiation des réactifs dans un solvant transparent ($\tan \delta < 0.1$) ou sans solvant. On utilise un solvant transparent en synthèse micro-ondes pour deux raisons : éviter les réactions parasites avec les réactifs d'une part, et d'autre part limiter la dégradation du solvant à haute température, comme c'est le cas avec le DMF (supérieure à 150°C), qui se dégrade en diméthylamine et en acide acétique et parfois une provoque une production de monoxyde de carbone.

Une dernière manière d'augmenter la température est l'utilisation d'éléments chauffant passifs. En effet dans certains cas, la température souhaitée n'est soit pas atteignable par l'irradiation seule du solvant ou des réactifs, soit la montée vers cette température est lente

et nécessite plusieurs dizaines de minutes. Une première solution est l'ajout de liquide ou solide ionique au mélange réactionnel. L'ajout d'un liquide ionique, tel que 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate ([bmim]PF₆) possédant une forte absorption des micro-ondes et donc une forte restitution de chaleur au milieu, a été particulièrement étudié ces dernières années. Depuis la première introduction de ce type de réaction par Ley en 2001,⁹² les liquides ioniques ont été très largement utilisés,⁹³⁻⁹⁷ dont un exemple est donné ci-après⁹⁸ (Schéma 38).

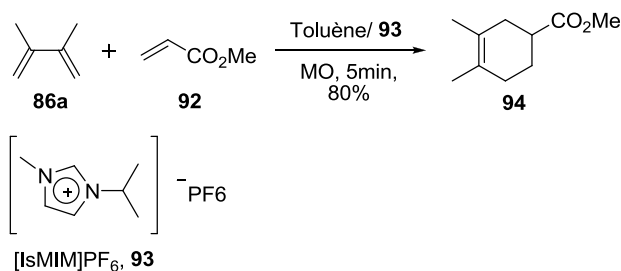


Schéma 38: Exemple de synthèse sous irradiation micro-ondes utilisant un liquide ionique, le [IsMIM]PF₆ 93

Dans cet exemple décrit par Leadbeater, les auteurs utilisent un liquide ionique, le [IsMIM]PF₆ (93), dans le toluène pour effectuer une réaction de Diels-Alder entre le butadiène 86a et l'acrylate de méthyle (92) pour obtenir le carboxylate correspondant 94. Il est à noter que cette réaction n'est pas effectuée en fonction de la température mais en fonction de la pression du réacteur micro-onde à 300 bars et une puissance délivrée fixe de 100 W. Cela veut donc dire que si la pression reste constamment sous les 300 bars, la puissance délivrée sera constamment de 100 W. Un rendement de 80% est obtenu pour le composé 94 dans ces conditions.

Plus généralement, les liquides ioniques ont la particularité de changer complètement les profils de température des réactions et sont thermiquement très stable. Leadbeater et Torenius⁹⁸ ont déterminé qu'une petite quantité de ces liquides (0.1 mmol par ml de solvant) suffit à augmenter drastiquement la température. De plus, beaucoup de liquides ioniques sont non-miscibles avec la plupart des solvants organiques, ce qui facilite d'une part le traitement des bruts réactionnels, mais permet aussi leur relatif recyclage.

L'utilisation de solide inorganique peut-être également envisagé. Il peut s'agir d'ajout direct de poudre dans le milieu, d'ajout d'un élément cylindrique ou d'utiliser un réacteur spécifique, constitué par exemple de carbure de silicium.⁹⁹⁻¹⁰² Ce matériau absorbe de façon

intense les ondes micro-ondes et est inerte envers les réactifs contenu dans ce réacteur. En ce qui concerne spécifiquement les éléments en carbure de silicium, deux stratégies sont envisageables : l'utilisation des réacteurs en carbure de silicium d'une part (b) ou l'ajout à la solution à l'intérieur d'un réacteur micro-ondes classique en Pyrex d'un cylindre de carbure de silicium (a) (Figure 8).

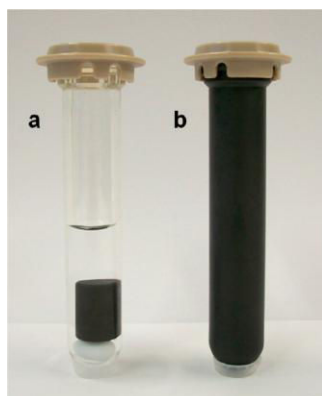


Figure 8: (a) Réacteur micro-ondes de type Pyrex de 10 ml contenant un agitateur magnétique et un cylindre d'élément passif chauffant de carbure de silicium (SiC). (b) Réacteur micro-ondes constitué uniquement de SiC

Le dernier point abordé ici est la réduction de l'énergie délivrée par un système micro-ondes pour chauffer une réaction¹⁰³ (Figure 9).

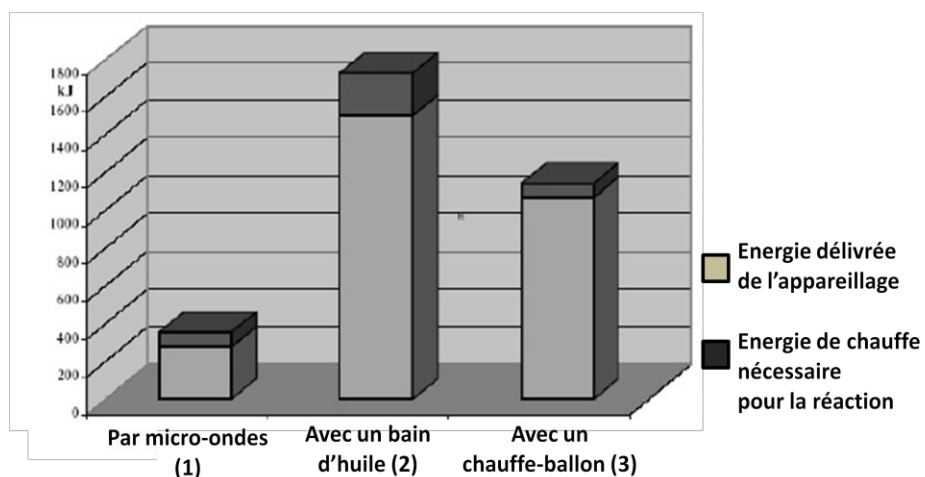


Figure 9: Consommation énergétique d'une synthèse sous irradiation micro-ondes (1), classique en ballon avec un bain d'huile (2) et classique avec un chauffe-ballon (3)

Comme le montre les graphiques ci-dessous, l'énergie délivrée par un appareillage micro-ondes pour une réaction donnée (100 kJ environ, (1)) est largement inférieure en comparaison avec une réaction effectuée par chauffage classique en bain d'huile (1800 kJ environ, (2)) ou avec une réaction effectuée dans un chauffe-ballon (1200 kJ environ, (3)). De plus, la différence entre l'énergie totale délivrée et l'énergie nécessaire pour la réaction est plus grande pour une réaction classique en bain d'huile (200 kJ environ) que pour un chauffage par micro-ondes (inférieure à 50 kJ), ce qui implique la possibilité d'effectuer des réactions secondaires de plus grande énergie que celle de la réaction souhaitée. Cette constatation apporte donc un intérêt particulier à l'utilisation des micro-ondes en synthèse organique.

Après avoir abordé les aspects théoriques des réactions sous irradiation micro-ondes, nous allons voir à présent les applications des micro-ondes aux synthèses d'hétérocycles.

C. Synthèse d'hétérocycles par irradiation micro-ondes

Les synthèses d'hétérocycles par réaction de cyclocondensation se prêtent particulièrement à un chauffage sous irradiation micro-ondes, car elles nécessitent dans de nombreux cas de hautes températures et des temps de réaction longs (plusieurs heures à plusieurs jours). L'usage des micro-ondes, permettant d'obtenir très rapidement ces conditions spécifiques, est donc un avantage non négligeable dans ce cas.

Une grande variété de réactions chimiques ont ainsi été développées dans ces conditions, dont cycloadditions en particulier.

1. Les cycloadditions [5 + 2]

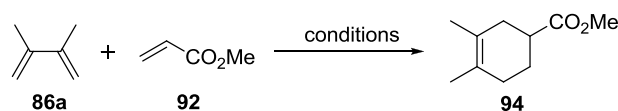
Les cycloadditions de type [5 + 2] effectuées *via* une irradiation micro-onde sont rares dans la littérature, un seul exemple ayant été décrit, qui est abordé dans la section Chapitre 1, section II. B.

2. Les cycloadditions [4 + 2] de type Diels-Alder

Les cycloadduits résultant de la réaction de Diels-Alder sont ceux qui ont connu le plus d'investigations et d'intérêt dans le cadre de réactions sous irradiation micro-ondes. En effet dans la littérature, ces réactions sont décrites sous haute température,¹⁰⁴ en particulier avec

l'utilisation de diènes ou diénophiles non activés.⁹⁸

Dans un de ces exemples présenté ci-après (Schéma 39), la cycloaddition [4 + 2] entre le acrylate de méthyle (**92**) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) avait été étudiée au préalable sans utilisation de micro-ondes.⁹⁸



Conditions:

- 1) Xylène ou Toluène, 18-24 h, 9-90%
- 2) Benzène, AlCl₃, 5 h, 73%
- 3) Toluène, MO, [IsMIM]PF₆, 5 min, 80%

Schéma 39: Etudes de conditions opératoires pour la synthèse de l'acrylate **94**

Comme le montre ce schéma, la réaction sans ajout de catalyseur de Lewis nécessite au minimum 18h au reflux du solvant utilisé, pour donner un maximum de 90% de rendement. L'utilisation d'un catalyseur de Lewis (AlCl₃) dans le benzène, nécessite un chauffage à 50-60°C pendant cinq heures pour donner 74% de rendement en chauffage classique.¹⁰⁵ Cette réaction effectuée pendant cinq minutes sous irradiation micro-ondes dans le toluène conduit à l'obtention du composé **94** avec 80% de rendement, ce qui montre l'apport de cette technique avec un liquide ionique.

Un autre exemple peut être décrit, qui montre que certaines réactions de Diels-Alder sont lentes et nécessitent un long temps de chauffage et en particulier sur des dérivés de chromone. On peut citer les synthèses réalisées par Hsung¹⁰⁶, qui décrit les réactions du chromone **95** comme diénophiles, avec différents diènes, comme par exemple le 1-méthoxy-1,3-butadiène (**96**) ou en encore avec le 2-méthoxycyclohexa-1,3-diène (**98**) (Schéma 40).

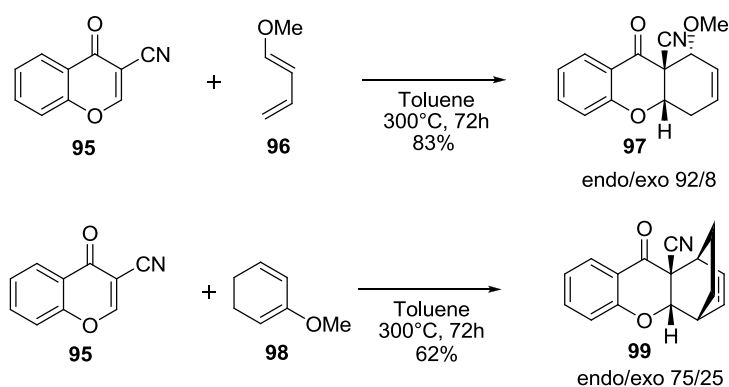


Schéma 40: Réaction de cycloaddition [4 + 2] de dérivés de 3-cyanochromone¹⁰⁶

Ces exemples sont très intéressants car ils montrent les conditions typiques d'une cycloaddition [4 + 2] : utilisation d'un bain de sable chauffé entre 180°C et 300°C suivant les réactifs utilisés pendant 10h à 120h, suivant l'ajout d'acide de Lewis ou non (TiCl₄). D'après les résultats obtenus et comme attendu, les temps de réaction sont très longs avec des températures très élevées, les rendements allant de 18 à 84%. C'est pourquoi l'irradiation micro-onde est intéressante dans ce cas car elle permettrait de réduire considérablement le temps de réaction et de diminuer la température d'une part, et potentiellement de supprimer l'ajout d'un catalyseur si celui-ci n'est pas nécessaire pour d'autres réactions.

Pour considérer l'impact réel de l'apport des micro-ondes dans les synthèses de ce type, il est essentiel de comparer des temps de réaction entre le chauffage conventionnel d'une part, et les irradiations micro-ondes d'autre part. Le groupe de Berlan¹⁰⁷ a dans ce sens étudié la cycloaddition [4 + 2] entre le diméthylbutadiène **86a** et la méthylvinylcétone (**100**) (Schéma 41) conduisant au cycloadduit **101**.

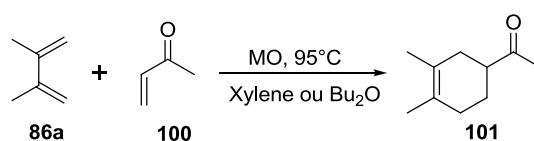


Schéma 41: Réaction de Diels-Alder entre le 2,3-diméthylbutadiène et la méthylvinylcétone conduisant à l'adduit **101**

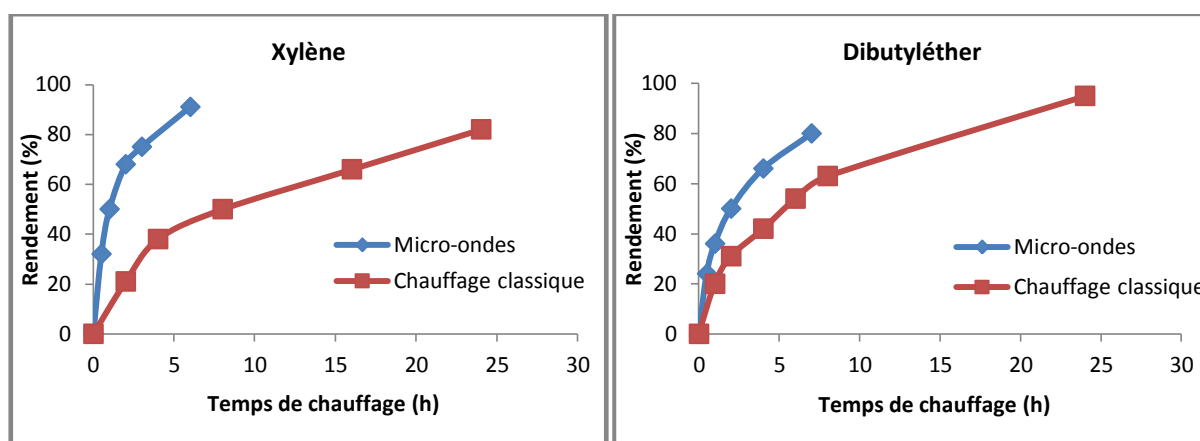


Figure 10: Courbes de comparaison entre le pourcentage de conversion et la durée de réaction pour un chauffage classique et sous irradiation micro-ondes de deux solvants apolaire (xylène) et légèrement polaire (dibutyléther)¹⁰⁷

D'après la Figure 10, on remarque que les cinétiques de réaction sont plus grandes dans le cas d'une irradiation micro-onde pour les deux solvants par rapport à un chauffage classique. En effet, dans le xylène en irradiation micro-ondes, quand la réaction a atteint un

taux de conversion de plus de 90% en 6 heures, la courbe du chauffage classique montre que le taux de conversion est seulement d'environ 50%. Il atteint 80% au bout de 25 heures. Il en est de même en ce qui concerne le dibutyléther comme solvant. Quand une conversion de 80% sous MO est atteinte, elle est seulement de 60% environ par la voie de chauffage classique et il faut chauffer 16 heures pour atteindre la même conversion. D'après ces résultats, la réaction est donc beaucoup plus rapide sous MO à la même température qu'avec un chauffage classique.

Les synthèses sous MO peuvent s'inscrire dans le contexte de « chimie verte » introduit au début des années 90, en particulier pour des réactions sans solvant : Trost¹⁰⁸ a par exemple effectué la réaction de Diels-Alder entre un diène cyclique non substitué **103** et le diénophile **102** (Schéma 42).

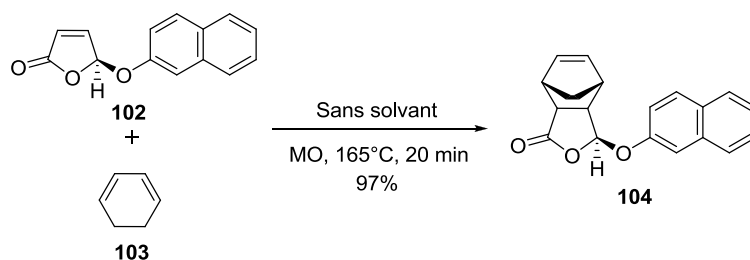


Schéma 42: Exemple de cycloaddition [4 + 2] entre cyclohex-1,3-diène **103** et le diénophile **102**

Dans cet exemple, les auteurs utilisent dix équivalents de diène **103** par rapport au diénophile **102**, pour à la fois accélérer la réaction et compenser la non-introduction de solvant. Après avoir optimisé la réaction dans des conditions classiques de chauffage (150°C, 24h, 68%), de meilleures conditions ont été obtenues sous irradiation micro-ondes, c'est-à-dire en premier lieu une irradiation à 150°C pendant soixante minutes, optimisée par la suite à vingt minutes à 165°C pour un rendement de 97% en faveur de l'adduit **104**.

Ces résultats sont à comparer avec les travaux de Feringa¹⁰⁹ où le même type de réaction est effectué, mais en synthèse classique (Schéma 43).

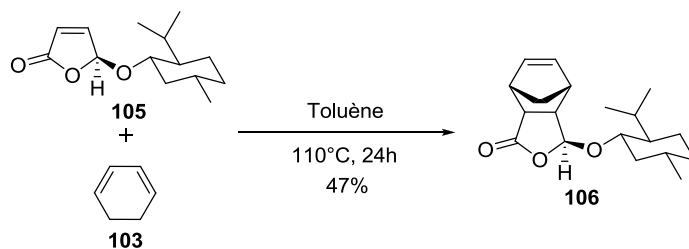


Schéma 43: Synthèse de dérivé de type buténolide chiral **106** par réaction de Diels-Alder¹⁰⁹

Ces réactions sont les premières à posséder une haute sélectivité *endo* et une très bonne diastéréosélectivité, avec des dérivés de type buténolide et en particulier le (5*R*)-menthyloxy-2(5*H*)-furanone (**105**) et différents diènes. Ces réactions conduisent à l'obtention de cycloadduits correspondants de type **106** avec des rendements isolés allant de 44 à 77% suivant les diènes (47% avec le cyclohex-1,3-diène **103**). Ces réactions types se font avec un chauffage au point d'ébullition du solvant, le benzène ou le toluène, pendant 24 heures et un excès diastéréoisomérique de plus de 97% a été obtenu avec un excès énantiomérique de plus de 99% dans cet exemple.

La comparaison entre les synthèses de Trost et Feringa nous montre que l'apport des micro-ondes permet une augmentation rapide de la température induite dans le système, ce qui réduit le temps de réaction de 24 heures à 60 minutes (20 minutes si elle est effectuée à 165°C, mais aucun comparatif n'est possible à 165°C en chauffage classique).

D'autres cycloadditions ont été développées avec l'utilisation de cette méthodologie micro-onde, et en particulier l'accès rapide à des adduits 1,2,3-triazole.

3. Les cycloadditions de Huisgen 1,3-dipolaire

Les cycloadditions 1,3-dipolaire de Huisgen, autrement appelées réactions de chimie click dans le cas de l'utilisation de catalyseur au cuivre, mettent en jeu la cycloaddition d'un dérivé de type azoture R-N₃ avec un groupement de type alcyne. Il s'agit d'un moyen rapide et efficace de former des hétérocycles de type 1,2,3-triazole, orientés de façon *cis* ou *trans* suivant le catalyseur utilisé.¹¹⁰

La particularité de ces composés est qu'un grand nombre d'entre eux sont biologiquement actifs, ce qui apporte un intérêt notoire à l'élaboration de ces entités.¹¹¹⁻¹¹³ De plus, un autre intérêt majeur de ces cyclisations est la réunion covalente de deux entités

distinctes en une étape, pouvant servir par exemple à connecter une molécule d'intérêt avec un traceur radioactif.¹¹⁴ Il est possible de trouver un grand nombre de ces réactions utilisant les irradiations micro-onde comme méthode de synthèse, toutefois, seuls certains exemples atypiques seront évoqués ici.

Le premier d'entre eux est une réaction dipolaire de Huisgen intramoléculaire en conditions thermiques classiques non catalysable au Cu(I) aboutissant à la création d'un tétracycle dont le motif 1,2,3-triazole est inclut dans le cycle à 8 chaînons¹¹⁵ (Schéma 44).

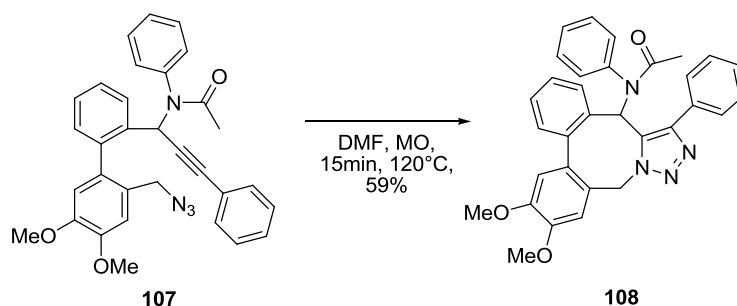
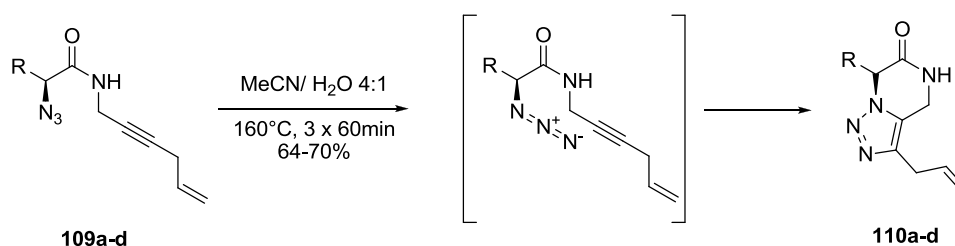


Schéma 44: Cycloaddition dipolaire [3 + 2] intramoléculaire conduisant au polycycle **108**

Cette réaction permet de créer en effet deux cycles simultanément. Le premier est le cycle à huit chaînons accolé au triazole formé, la formation de celui-ci entraînant la fermeture du premier. Douze tétracycles ont été produits par cette méthode, portant différents substituants, avec des rendements de 43 à 59%, un seul exemple n'ayant pas abouti.

Un autre exemple qui montre la formation d'un bicycle en une seule étape a été décrit par Taddei.¹¹⁶ (Schéma 45)



- 109a:** R = PhCH₂, 65%, 70% ee
109b: R = CH₃, 64%, > 95% ee
109c: R = (CH₃)₂CH, 65%, > 95% ee
109d: R = (CH₃)CHCH₂, 70%, > 95% ee

Schéma 45: Synthèse des triazoles **110a-d** par cycloaddition de Huisgen

Une série de cycloadditions [5 + 2] entre des azotures chiraux **109a-d** et un alcyne intramoléculaire ont été effectuées dans l'acétonitrile en présence d'eau (20%). Un seul

cycle d'irradiation micro-ondes de 60 min a montré une conversion de seulement 30% à 160°C. C'est pourquoi trois cycles sont nécessaires pour atteindre une conversion de 80%, donnant des rendements isolés entre 64 et 70% pour les composés **109a-d**. Le calcul des excès énantiomériques montre aussi que la présence d'un substituant de type phénylalanine pour la molécule **109a** donne finalement un excès énantiomérique de 70%. Une racémisation de cette position a en effet lieu pendant le processus de chauffage. Néanmoins peu de racémisation (> 95% ee) est observable lorsque le substituant R est une chaîne alkyle (molécules **109b-d**). De plus, il est intéressant de noter que cette réaction n'a pas lieu lorsqu'elle est conduite en tube scellé dans un bain d'huile dans les mêmes conditions opératoires, le substrat étant dégradé avant la formation du cycle triazole.

Comme le montrent les différents exemples ci-dessus, les irradiation micro-ondes permettent une diminution des temps de réaction et plus généralement une amélioration de l'ensemble des conditions opératoires et sont parfois cruciales pour l'obtention des cycloadduits souhaités. Une autre technologie comme celle du flux continu peut également apporter de nombreux avantages en synthèse de cycloadduits, comme nous allons le voir à présent.

IV. Synthèse en flux continu

La synthèse en flux continu s'est récemment développée dans le monde de la chimie, en microréacteurs (du microlitre à quelques centaines de microlitres), soit en réacteurs tubulaires de plus grande taille, supérieur au millilitre. En effet, les synthèses effectuées par cette méthode présentent de nombreux avantages que ce soit au niveau sécurité qu'au niveau des résultats obtenus, comparativement aux synthèses dites classiques¹¹⁷⁻¹²⁷ malgré quelques controverses.¹²⁸

A. Principe de synthèse en flux continu

Pour commencer, plusieurs conditions sont nécessaires pour la transposition d'une réaction en conditions classiques vers le flux continu, ou en conditions sous irradiation micro-ondes vers le flux continu. Les réactifs ou tout produit (solvant, catalyseurs, réactifs supportés) utilisés doivent pouvoir être introduits sans risque de réaction avec les matériaux utilisés en flux. C'est le cas notamment de matériaux de type Téflon (PTFE) pour des températures entre -80°C et 125°C environ ou encore des tubes en métal de type acier inoxydable capable de supporter des gammes de température supérieures à plusieurs centaines de degrés, utilisés en particulier dans nos laboratoires.

La synthèse en flux continu consiste à injecter au moins deux fluides dans un système fluide à une température donnée pendant un temps donné (Schéma 46).

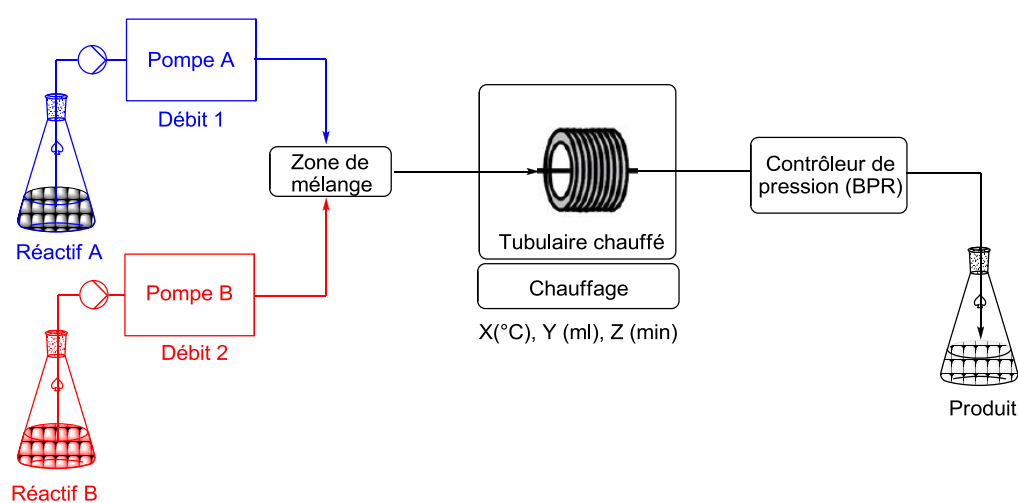


Schéma 46: Système schématique de réaction en flux continu à haute température/pression

Une pompe A va venir injecter à un débit 1 un réactif A qui va venir au contact d'un second réactif B injecté par une pompe B à un débit 2 dans un système en T ou en Y, qui est appelé zone de mixage ou de mélange. Après le passage dans cette zone de mixage, le mélange réactionnel va circuler dans le tubulaire et suivant le temps nécessaire à la réaction, restera un temps Z dans le réacteur de volume à une température X. Le temps Z sera fonction des débits appliqués aux pompes A et B, tout deux cumulatifs donnant un débit 3. Si la réaction nécessite une haute température, l'ajout d'un contrôleur de pression (BPR : Back Pressure Regulator) en aval du système peut être nécessaire. Cela veut donc dire que tous les paramètres clés de la synthèse sont contrôlables, ce qui n'est pas le cas dans un système classique. On peut citer en particulier le contrôle de la pression, facilement modulable *via* un BPR ajustable.

Le transfert de chaleur dans un système classique entre l'appareillage délivrant la chaleur et la solution à chauffer est souvent long et fastidieux. En effet, si une valeur est appliquée au système, la température finale dans la solution est inférieure à cause de la dissipation de chaleur à travers le verre.

En flux continu, ce transfert de chaleur et le mélange du milieu est plus efficace à l'intérieur du réacteur, considéré comme meilleur qu'un mélange par agitateur magnétique,¹²⁹ ce qui entraîne un meilleur échange de chaleur (Figure 11 et Figure 12). Si l'on prend comme exemple un microréacteur, on remarque que la température est très rapidement identique au sein des premiers millimètres parcourus par le mélange de liquide.

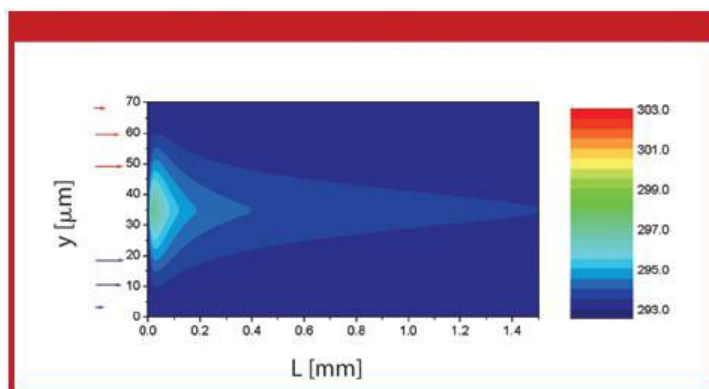


Figure 11: Distribution de chaleur dans un microréacteur (L est la longueur du tube et y est le diamètre interne du tube)^{b,c}

^b <http://www.pharmtech.com/using-microreactors-chemical-synthesis-batch-process-versus-continuous-flow>

Il est en est de même pour le mélange réactionnel. Dans la Figure 12 suivante, le mélange est comparé à une gamme de couleur. Si chacun des deux réactifs correspondent au bleu et au violet et que le mélange homogène correspond au vert, alors on remarque que la solution résultante devient très rapidement homogène.

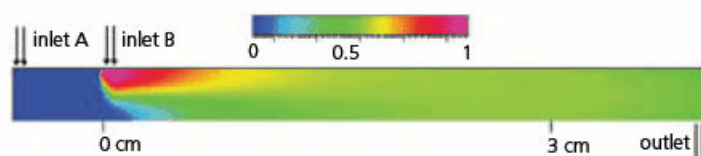


Figure 12 : Efficacité du mélange dans un microréacteur^{2,3}

Un meilleur ratio surface de contact/volume du mélange, est un des avantages du flux continu comparativement aux réactions en ballon. Pour illustrer ceci, si on considère la surface d'une sphère contenant 10 ml (de diamètre de 3 cm), le rapport surface/volume correspondant sera d'environ 280 m^{-1} . Si on considère cette fois la surface d'un tube de 1 mm de diamètre contenant 10 ml, ce rapport surface/volume sera cette fois de 4.000 m^{-1} . Il en résulte ainsi un meilleur transfert de masse et de chaleur.

La température est par ailleurs beaucoup plus précise et contrôlable au sein de ces systèmes fluidiques que pour des réactions classiques. Cela a pour conséquence de limiter potentiellement la formation de produits secondaires indésirables (Figure 13) et d'opérer un contrôle thermodynamique d'une réaction.

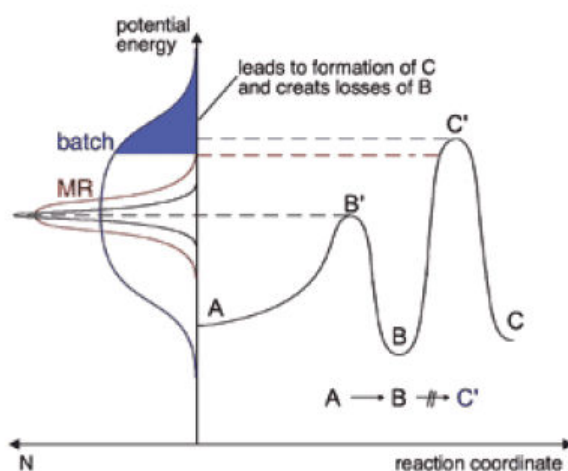


Figure 13: Température de contrôle en microréacteur versus en ballon, améliorant la qualité des produits obtenus par la suppression de réactions secondaires¹³⁰

^c www.sigmaaldrich.com/technical-documents

Si une réaction conduit le réactif A vers la formation du produit B avec une certaine quantité d'énergie d'activation entraînant la formation de l'état de transition B', alors l'énergie fournie par le microréacteur sera restreinte autour de cette énergie d'activation. Néanmoins, si l'énergie délivrée est supérieure, alors une réaction secondaire de A vers l'intermédiaire C' nécessitant une énergie d'activation plus grande que pour la formation de B' peut avoir lieu et provoquer la formation de C. L'apport de ce surplus d'énergie est largement favorisé lors d'une réaction en ballon que pour une réaction en microréacteur.

D'autres avantages de l'utilisation de ce type de réacteur ressortent : étant en système fermé, la sécurité des manipulations est renforcée en cas d'utilisation de matière dangereuse ou sensible, comme par exemple des liquides inflammables à l'air ambiant (t-BuLi, MeLi...) ou encore de catalyseur se dégradant à l'air ou l'oxygène ambiant (catalyseur au ruthénium, au rhodium...). De plus, un flux constant implique qu'à un point donné du système, peu de réactif est présent, et élimine le risque des points de surchauffe à l'intérieur du système. La sécurité est également accrue dans le cas de réactions où un dégagement gazeux a lieu, risque éliminé en connectant un régulateur de pression.

Un autre avantage est la possibilité de former des intermédiaires réactionnels instables pouvant réagir par la suite dans le système, parfois impossible dans un système classique. De plus, il a été observé dans le cas de nombreuses réactions une augmentation de la cinétique, due notamment aux échanges de masses plus rapides.

Un dernier avantage considérable lié au flux continu est la possibilité de monter en échelle (scale-up), permettant de passer d'un engagement du milligramme au gramme, voire au kilogramme, sans développement supplémentaire, par l'injection d'un plus grand volume de produit de départ. Ce point est intéressant pour les réactions effectuées au sein de groupes pharmaceutiques où la synthèse de médicaments nécessite la fabrication de molécules à l'échelle du kilogramme.

Le Schéma 46 est représentatif d'un système très simple à seulement deux réactifs. Il est possible d'ajouter en série ou en parallèle d'autres composantes comme l'ajout d'un troisième réactif par exemple, ou encore l'introduction d'un catalyseur supporté.

L'exemple suivant décrit par Ley^{131,132} montre une réaction en flux continu d'un triazole où les deux étapes sont effectuées sans interruption et les purifications intermédiaires sont réalisées avec l'utilisation de réactifs supportés et de piègeurs afin d'obtenir le triazole **113** (Schéma 47).

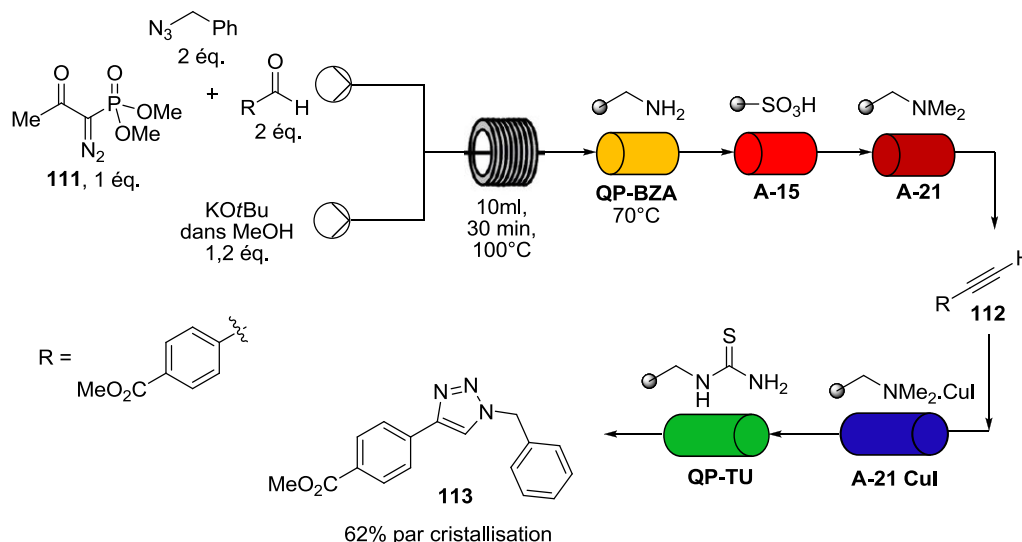


Schéma 47: Synthèse en flux continu du triazole **113** décrit par Ley¹³¹

La première étape est la formation de l'alcyne **112** par réaction en milieu basique (*tert*-butanolate de potassium dans le méthanol) entre l'aldéhyde et le réactif de Bestmann-Ohira¹³³ **111**. Ces deux réactifs sont injectés par la même voie avec l'azoture de benzyle, celui-ci ne réagissant qu'ultérieurement par réaction de Huisgen catalysée au cuivre avec l'alcyne formé. Pour éliminer les excès de réactifs et les sous produits, les auteurs emploient pour commencer la résine Quadrapure-benzylamine (**QP-NH₂**), qui supprime l'excès d'aldéhyde. L'utilisation de l'Amberlyst 15 (**A-15** acide sulfonique) au sein d'une cartouche permet quant à elle d'éliminer le restant de base et les résidus phosphoriques protonés. Enfin, l'Amberlyst-21 (**A-21**) élimine du milieu les résidus acides pour donner l'acétylène pur **112**. Cet alcyne va réagir à l'aide d'un catalyseur supporté au cuivre, l'Amberlyst **A-21-CuI**¹³⁴⁻¹⁴⁰ avec l'azoture préalablement injecté pour former le triazole correspondant **113**, le cuivre qui pourrait être relargué suite à la réaction est piégé par la Quadrapure-thiourée (**QP-TU**). Ce procédé permet d'obtenir, après recristallisation, le triazole pur **113** avec un rendement isolé de 62%.

B. Réactions de Diels-Alder en flux continu à hautes températures

Les systèmes fluidiques se sont démocratisés durant les vingt dernières années. De nombreux groupes ont tenté avec succès la transposition de leurs synthèses en flux continu. Ces transpositions concernent tout type de réaction. Il est en effet possible de trouver beaucoup d'exemples, de la fonctionnalisation de molécules aux cycloadditions, en passant par la catalyse organométallique. Chaque cas nécessite la conception et l'utilisation d'appareillages divers et variés. Nous verrons plus particulièrement le cas de cycloadditions, et notamment celles impliquant des réactions de Diels-Alder.

Contrairement aux exemples des synthèses sous irradiation micro-ondes, les réactions de Diels-Alder ont été assez peu étudiées en chimie de flux. Néanmoins il est possible de trouver plusieurs exemples de ce type de synthèse, et leur optimisation par l'utilisation du flux continu montre tout l'intérêt de cette technique. Ces exemples vont être décrits de manière non-exhaustive ci-après.

Un premier exemple est une cycloaddition [4 + 2] mettant en jeu un diène peu activé, le 2,2-diméthyl-1,3-butadiène (**111**) et un diénophile activé, l'acrylonitrile (**44**), a été décrite par le groupe de Kappe^{141,142} (Schéma 48).

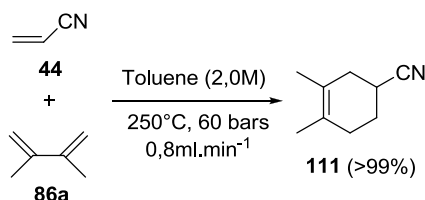


Schéma 48: Synthèse en flux continu du 4-cyano-1,2-diméthylcyclohex-1-ène (**111**) sous hautes pressions et hautes températures

Cette réaction, sous irradiation micro-ondes, a pour résultat après optimisation des conditions un rendement de 99% après 20 min à 240°C ou après 10 min à 250°C dans le toluène. Pour transposer cette réaction en flux continu, les auteurs utilisent un réacteur tubulaire en acier inoxydable de 4 ml. Lorsque celle-ci est effectuée à 250°C, le temps de résidence a pu être divisé par deux par rapport à la réaction à 240°C, c'est-à-dire 5 min avec un débit de 0,8 ml.min⁻¹, donnant un rendement global quasiment quantitatif.

On peut citer également la synthèse proposée par Porta¹⁴³ qui a étudié la réaction de Diels-Alder entre l'aldéhyde cinnamique (**112**) et le cyclopentadiène (**113**) avec obtention

d'un mélange de cycloadduits **114a** et **114b**, qui correspond à un mélange *endo/exo*, caractéristique de cette réaction (Schéma 49).

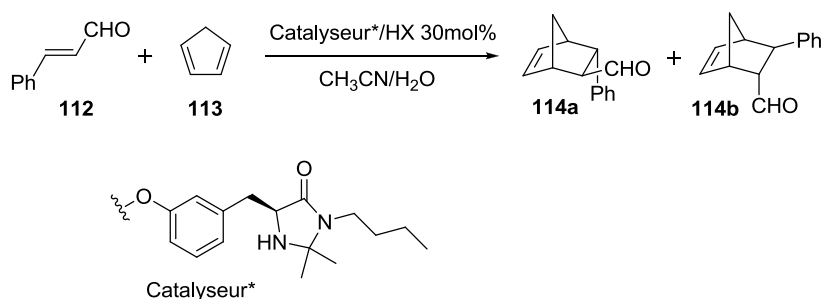


Schéma 49: Réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène (**113**) et l'aldéhyde cinnamique (**112**) conduisant aux deux adduits **114a** et **114b**

Cette réaction est réalisée en présence d'un catalyseur supporté (analogue du catalyseur de MacMillan¹⁴⁴) en présence d'un additif acide (HX = HBF₄ ou TFA) à température ambiante. Tous les paramètres de la réaction ont été évalués, donnant lieu à une étude complète. Le catalyseur chiral a été testé sous différentes formes, immobilisé directement sur silice ou greffé par réaction 1,3-dipolaire de Huisgen. Des débits différents ont été étudiés également ainsi que différents temps de résidence dans la colonne de catalyseur supporté.

Les résultats obtenus sont significatifs car en comparant les résultats issus des expériences en ballons et en flux continu, les temps de réaction sont réduits deux à cinq fois suivant le catalyseur, l'additif acide ou le temps de contact choisi. Néanmoins cette voie n'est pas énantiosélective car le ratio des formes *exo* et *endo* avoisine dans la plupart des cas 50/50. Même si une discrimination des formes *endo/exo* n'a pas été obtenue dans ce cas, la réduction du temps de réaction est néanmoins importante et montre une nouvelle fois l'intérêt du flux continu.

Un dernier exemple présenté ici est une réaction plus complexe car il s'agit d'une réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse suivi d'une rétro-Diels-Alder, décrite par Martin¹²⁹ (Schéma 50).

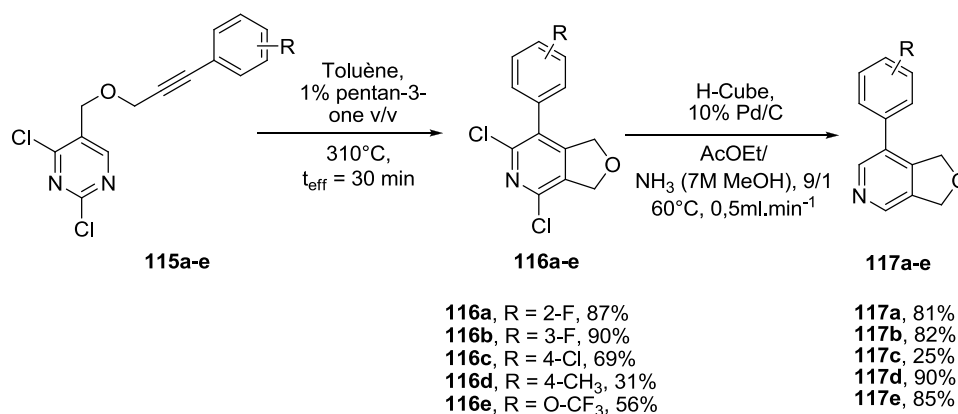


Schéma 50: Synthèses des dérivés d'aryl pyridines **117a-e**

Le premier point évoqué par les auteurs ici est l'expansion du solvant (le toluène) lors de cette réaction, dont l'évaluation a été estimée à 37% à 310°C. C'est pourquoi le temps effectif de résidence des composés au sein du tubulaire chauffé et le temps théorique calculé par le débit d'injection en fonction du volume du tubulaire est différent. Pour un temps théorique de résidence de 41 min environ, le temps effectif de résidence est de 30 min seulement, même si un régulateur de pression de 750 psi (52 bars environ) est placé en aval du système de chauffage. Ce point est important car il va permettre l'explication du comportement des réactions décrites par la suite dans ce manuscrit. Cette réaction est d'autant plus atypique qu'elle est effectuée en utilisant du matériel de chromatographie en phase gazeuse, en particulier le four ainsi que le tubulaire de réaction qui est de 51 ml.

Les auteurs obtiennent lors de la première étape (Schéma 50), c'est-à-dire le double processus hétéro-Diels-Alder/ rétro-Diels-Alder intramoléculaire, la formation des dérivés **116a-e** à partir des dichloropyrimidines **115a-e** avec des rendements isolés allant de 31 à 90% suivant la substitution des cycles. La seconde étape correspondant au clivage des liaisons carbone-chlore présents sur les pyridines **116a-e** est réalisée par hydrogénation en flux continu. Pour cela, l'hydrogène est délivré dans le système par un H-Cube possédant une colonne de Pd/C supporté. Ces réactions sont ainsi effectuées à 60°C dans un mélange acétate d'éthyle/ammoniaque (7M dans le méthanol) et les pyridines correspondantes **117a-e** sont obtenues avec des rendements de 25 à 90%.

Après avoir décrit quelques exemples de cycloadditions en flux continu, nous allons à présent aborder l'objet principal de cette thèse, qui est la synthèse de dérivés polycyclés à partir de l'acide kojique par différentes méthodologies.

Chapitre 2 : Synthèse de précurseurs des cycloadduits et transposition aux méthodologies de flux continu

Ce chapitre sera consacré à l'élaboration des précurseurs de départ des cycloadditions envisagées, par voie classique ainsi qu'à leur transposition en conditions de flux continu. Pour se faire, les séquences réactionnelles choisies pour atteindre les précurseurs alcynes seront définies et présentées en premier lieu puis nous verrons les synthèses pour atteindre la formation de ces précurseurs et enfin, l'étude de ces réactions en flux continu sera exposée.

I. Présentation de l'objectif et description des synthèses utilisées

A. Objectif général : formation d'oxabicycles et oxatricycles et méthodes d'accès

1. Présentation des composés finaux cibles et description des réactions envisagées

L'objectif principal est tout d'abord de mettre en place un protocole de synthèse classique rapide et efficace menant à la formation de nouveaux polycycles fonctionnalisés. Ces nouvelles molécules pourront être étudiées préliminairement pour leur activité biologique. Ces polycycles (Schéma 51) sont définis comme les adduits généraux **118x** et **119x**.

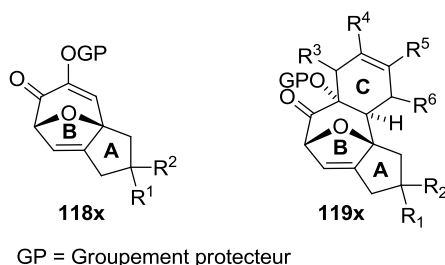


Schéma 51: Oxacycles généraux cibles **118x** et **119x**

Ces molécules peuvent contenir une multitude de fonctions différentes (de R^1 à R^6) et celles-ci seront définies par la suite en fonction des travaux décrits. De plus, le nombre de carbones contenu par le cycle **A** (en rouge) peut varier en fonction des alcynes introduits, même si seuls les cycles à cinq chaînons seront étudiés ici. Les diverses stratégies mises en place pour effectuer ces transformations ont pour objectif de minimiser le nombre d'étapes intermédiaires, à partir de l'acide kojique jusqu'aux composés finaux. C'est pourquoi il est impératif d'accéder d'abord aux alcynes **123x** (Schéma 52) *via* des protocoles pratiques et efficaces.

Avant la mise en place de ces cyclisations, il est alors nécessaire de modifier le produit de départ. Comme le montre la synthèse multi-étapes ci-dessous (Schéma 52) résumant les approches envisagées, l'acide kojique est modifié par deux méthodes choisies au préalable. La première est une double réaction séquentielle Mitsunobu-alkylation (Voie 1) d'une part et la seconde est une double alkylation séquentielle en milieu basique d'autre part (Voie 2).

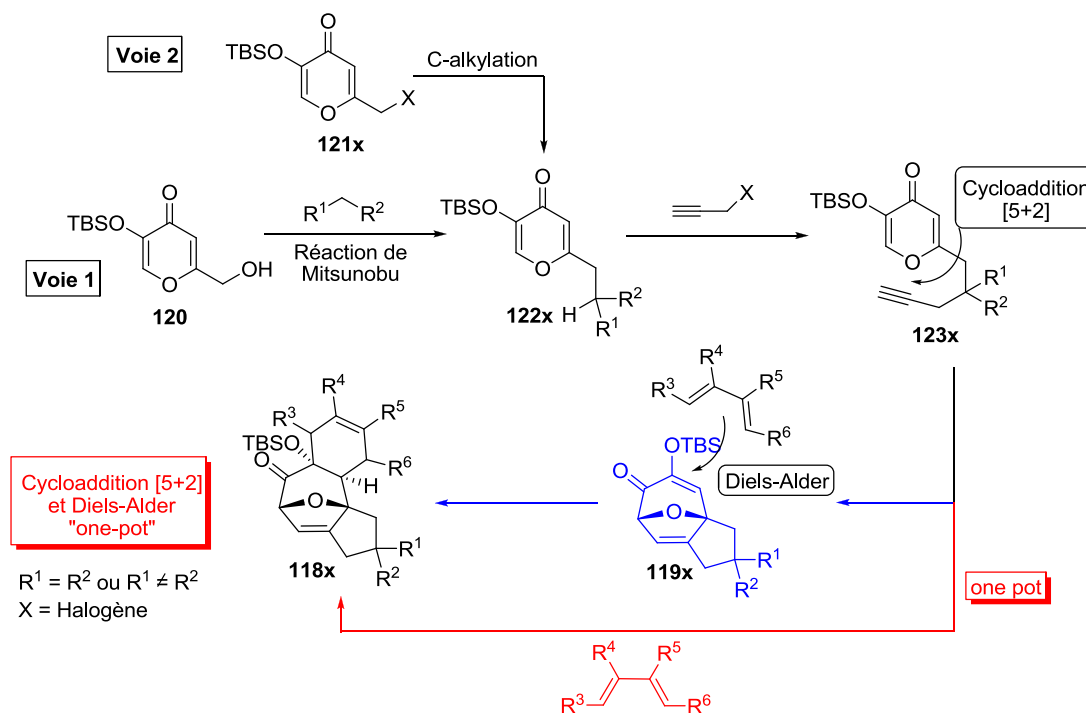


Schéma 52: Séquence réactionnelle détaillant les voies d'accès aux cycles souhaités **118x** et **119x**

Les précurseurs **123x** sont ainsi obtenus et peuvent être engagés pour générer les cycloadduits **118x** et **119x**. A partir de là, deux voies à nouveau peuvent être envisagées : une réaction séquentielle, *via* une cycloaddition [5 + 2] mène à la molécule générale **118x** puis par réaction avec un diène *via* la cyclisation de Diels-Alder conduit quant à elle à l'obtention de l'adduit général **119x**.

Une seconde voie *via* une réaction tandem [5 + 2]/[4 + 2] est également envisagée permettant ainsi l'accès direct au cycloadduit **119x**, sans traitement ni purification du composé intermédiaire **118x**.

2. Alkylations de l'acide kojique

a. Réaction de Mitsunobu appliquée sur un dérivé d'acide kojique

La première voie envisagée pour accéder aux alcynes est la réaction de Mitsunobu^{145,146} (Schéma 53). Cette synthèse, usuellement décrite pour l'accès à l'inversion de la configuration d'un alcool menant ainsi à l'inversion de la chiralité, a été décrite a de maintes reprises.¹⁴⁷ Plus généralement, cette méthode conduit à la substitution nucléophile *via* une S_N2 de l'alcool activé par un groupement suffisamment nucléophile comme par exemple, dans le cas qui intéresse, un pro-acide. Un pro-acide est une molécule possédant un groupement méthylène dont les hydrogènes ont la particularité d'être acides de par la présence de groupements électro-attracteurs adjacents.

Cette méthode a pour avantage de permettre l'accès en seulement deux étapes à une première molécule alkylée, comparativement à la seconde méthodologie décrite par la suite où une étape supplémentaire est nécessaire pour aboutir au même résultat théorique, et c'est pourquoi elle sera envisagée en premier lieu.

La première étape de cette méthodologie est la protection de l'éther d'énol (Schéma 53). Une alkylation par voie classique sur ce composé **122x** conduit finalement au précurseur des cycloadditions suivantes **123x**.

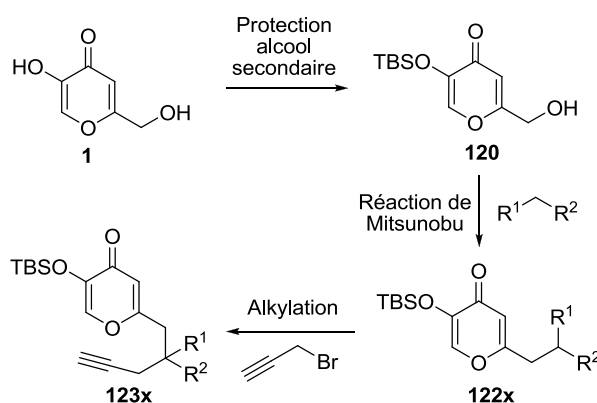


Schéma 53: Séquence réactionnelle d'accès aux alcynes **123x** *via* la réaction de Mitsunobu

La première étape est donc une protection de la fonction alcool (Schéma 54), ici *via* l'utilisation d'un TBSCl en milieu basique (Et_3N) en présence d'1% de DMAP. Cette protection courante a cependant le désavantage de générer dans une moindre mesure la silylation du deuxième alcool (primaire) ou des deux alcools à la fois.

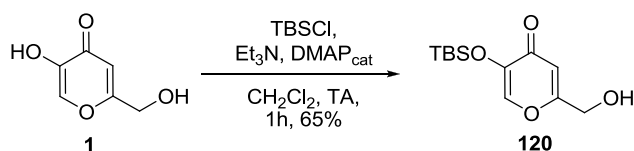


Schéma 54: Réaction de protecteur de l'alcool secondaire par un TBDMS

C'est pourquoi il est important de jouer sur les conditions opératoires, limitant l'obtention des protections non souhaitées. Classiquement, l'utilisation de ce protocole requiert de 1,2 à 1,3 équivalents de TBSCl en milieu basique durant 24 heures. Cependant après optimisation, un équivalent suffit durant 1 heure pour obtenir l'acide kojique protégé avec un rendement maximal de 65% après purification.

La seconde étape mise en jeu ici est la réaction de Mitsunobu. Le premier essai de synthèse du dérivé **122a** a été réalisé avec des conditions classiques (Schéma 55) PPh₃/DEAD azodicarboxylate de diéthyle en conditions anhydres (THF) à froid (0°C).

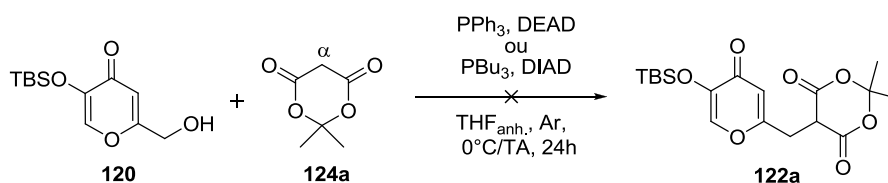


Schéma 55: Essai de synthèse du dérivé d'acide kojique **122a**

Cette étape met en jeu le dérivé protégé **120** en présence d'un nucléophile, ici l'acide de Meldrum (**124a**) (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione) agissant en tant que pro-acide dont le pKa des protons en position α est de 4,97. Cependant dans ces conditions, après 24h d'agitation, aucun dérivé **122a** n'a été observé en suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) ainsi qu'en RMN ¹H du brut réactionnel après traitement. Après étude RMN, il a été confirmé la présence des produits de départ **120** et **124a**. Un second essai dans les mêmes conditions a été tenté, sans plus de succès, confirmant les résultats précédemment obtenus.

D'autres conditions, considérées comme meilleures pour ce type de réaction, ont été utilisées telles que l'emploi d'une phosphine moins encombrée et plus réactive, la tributylphosphine PBU₃ et un autre azodicarboxylate, le DIAD (diisopropylazodicarboxylate) en gardant cependant les mêmes conditions opératoires (THF anhydre, 0°C/TA, 24h). Cependant, aucun produit final n'a pu être obtenu à nouveau.

Deux derniers essais ont été réalisés en remplaçant le nucléophile par le pentan-2,4-dione (**124b**) et le malononitrile (**124c**) (Schéma 56).

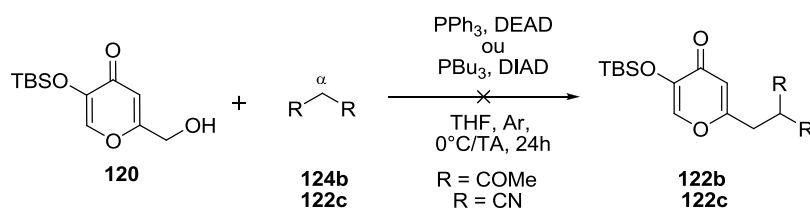


Schéma 56: Tests de réactivité entre l'acide kojique protégé **120** et les pro-acides **124b-c** par réaction de Mitsunobu

La pentan-2,4-dione (**124b**) possède un système 1,3-dicétone rendant les protons en position α acides, avec un pKa d'environ 9.^d Ces protons sont moins acides que ceux de l'acide de Meldrum mais le sont suffisamment pour effectuer la réaction. Cette dicétone possède de plus un squelette non cyclique et est donc moins contraint stériquement. Le malononitrile (**124c**) est quant à lui de nature très différente chimiquement mais possède néanmoins des protons relativement acides en position α dont le pKa est de 11, ce qui en fait un bon candidat également pour cette réaction. Néanmoins, aucun résultat n'a été obtenu quant à l'obtention des dérivés **122b** ou **122c**.

Aucune explication n'a été trouvée pour ces échecs et aucune investigation supplémentaire n'a été engagée. En effet, la seconde voie prévue pour l'accès à ces molécules avait été identifiée au préalable et il a été préféré d'étudier cette autre voie avant d'effectuer d'autres tests plus poussés pour ces réactions de Mitsunobu.

b. Protection et activation préliminaire en vue de l'élaboration des alcynes précurseurs

Après l'échec des réactions de la première voie, nous nous sommes intéressés à la seconde méthodologie. Cette méthodologie consiste à parvenir aux alcynes prévus par l'intermédiaire de quatre réactions séquentielles. Les deux premières sont la chloration de l'alcool primaire suivi de la protection de l'alcool secondaire (Schéma 57).

^d www.mch.estranky.sk/file/24/pka_tables.pdf

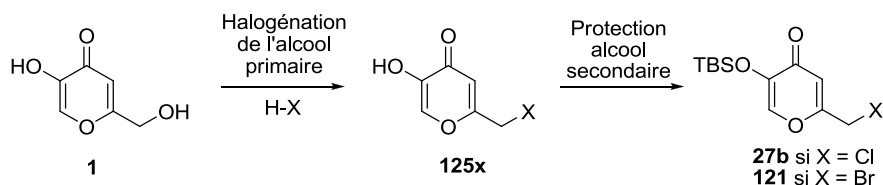


Schéma 57: Etapes des différentes modifications nécessaires avant les alkylations

Cette séquence réactionnelle débute par une substitution de l'alcool primaire par un groupement partant tel qu'un chlore ou un brome permettant les alkylations suivantes. La seconde étape est la protection de la fonction alcool restante.¹⁴⁸ Il a été choisi ici un groupe silylé TBS, suffisamment résistant pour ne pas se déprotéger rapidement dans des conditions normales de température et de pression dû à sa position céto-énolique, au contraire d'un groupement silylé tel que TMS. De plus, le choix de celui-ci n'est pas anodin car, comme décrit dans le premier chapitre, ce groupement participe au processus de cycloaddition [5 + 2] par son transfert de la position alcool vers la cétone (Chapitre 1, II.D.1.b).

Deux halogénations sont possibles quant à l'élaboration des premiers dérivés halogénés. La première envisagée est la chloration de l'acide kojique effectuée dans le chlorure de thionyle, utilisé à la fois comme solvant et réactif, adapté d'une méthodologie pré-existante¹⁴⁹. Après traitement, est obtenu le dérivé chloré correspondant **125a** (Schéma 58) avec un rendement quasi-quantitatif.

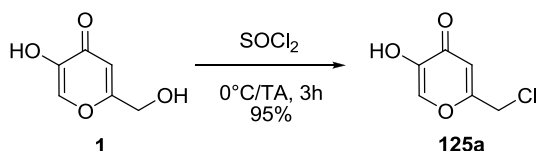


Schéma 58: Chloration de l'acide kojique (**1**) pour l'obtention du l'acide chlorokojique (**125a**)

La seconde halogénéation est une bromation de l'acide kojique (**1**) (Schéma 59), effectué ici en « conditions douces ». Pour se faire, l'acide kojique (**1**) est agité dans un mélange HBr/acide acétique pendant 24h à 70°C et après traitement est obtenu le composé correspondant **125b** avec un rendement de 51%.

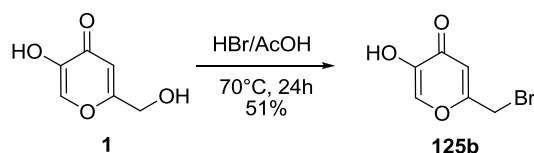


Schéma 59: Bromation de l'alcool primaire de l'acide kojique (1)

Cette méthodologie est plus contraignante de part son chauffage, de son temps de réaction ainsi que du rendement final obtenu par rapport à la chloration mais son obtention est importante car généralement, les substitutions nucléophile en milieu basique prévues par la suite sont plus aisés lorsque le brome est le groupement.

L'étape suivante de la séquence est la protection de la fonction alcool de l'énol en milieu basique (Schéma 60).



Schéma 60: Synthèse des éthers d'énol silylés 27b et 121

N'ayant plus l'alcool primaire, la contrainte précédente qui consiste à favoriser la protection sélective de l'alcool secondaire (section a) n'est désormais plus à prendre en considération. C'est pourquoi un excès de TBSCl peut-être utilisé (1,1 équivalent) en présence des dérivés d'acide kojique 125a et 125b, de triéthylamine (1,5 équivalent) et de diméthylaminopyridine en quantité catalytique dans le THF à température ambiante conduisant à la synthèse des dérivés fonctionnalisés 27b et 121, avec des rendements respectifs de 90 et 72%.

Dès lors, les synthèses préliminaires de ces composés réalisées, leurs alkylations par divers molécules seront étudiées dans la suite de ce manuscrit.

II. Elaboration des alcynes précurseurs par voie classique

A. Stratégies de synthèse

Une des méthodes classiques d'alkylation de molécules est d'utiliser des conditions basiques fortes. L'emploi de bases possédant un pKa suffisamment élevé pour déprotoner des positions pro-acides de molécules, c'est-à-dire des pKa compris entre 5 et 16 environ, est ainsi déterminant dans cette stratégie. Deux voies de synthèse sont alors possibles (Schéma 61).

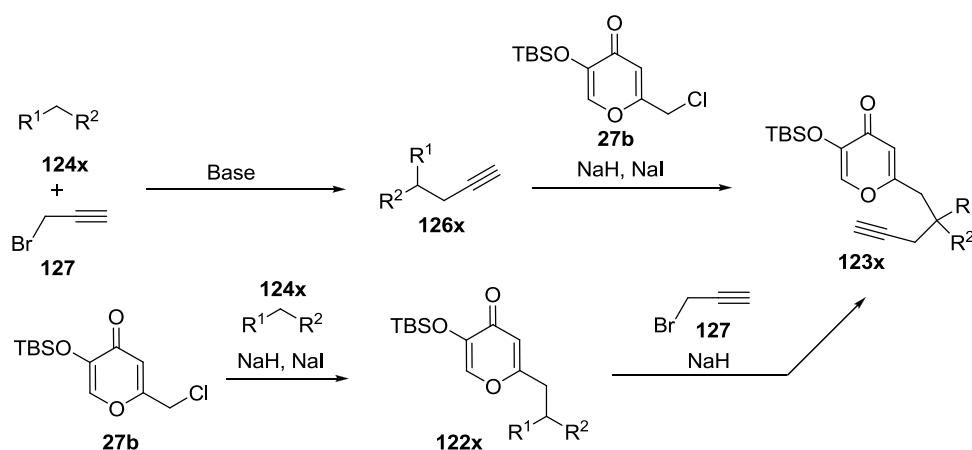


Schéma 61: Séquences réactionnelles envisagées pour la synthèse de la série d'alcynes **123x**

La première approche montre la fonctionnalisation initiale des dérivés pro-acides **124x** par le bromure de propargyle (**127**) en milieu basique et les alcynes **124x** ainsi obtenus sont additionnés à la pyranone **27b** de départ synthétisée au préalable, toujours en milieu basique. La seconde approche est quant à elle une double alkylation successive de ce même dérivé **27b**, d'abord en utilisant les pro-acides **124x** puis avec le bromure de propargyle (**127**).

B. Essai d'alkylation de pyranones par des alcynes fonctionnalisés

La première voie d'accès à la série d'alcynes **124x** (Schéma 62) consiste à synthétiser par réaction en conditions basiques fortes employant de l'hydrure de sodium et les alcynes préalablement fonctionnalisés **126x**, c'est-à-dire possédant déjà les groupes R^1 et R^2 , comme l'indique le schéma ci-dessous. Cette méthode a l'avantage d'être effectuée en une seule étape à partir du dérivé d'acide kojique **27b**.

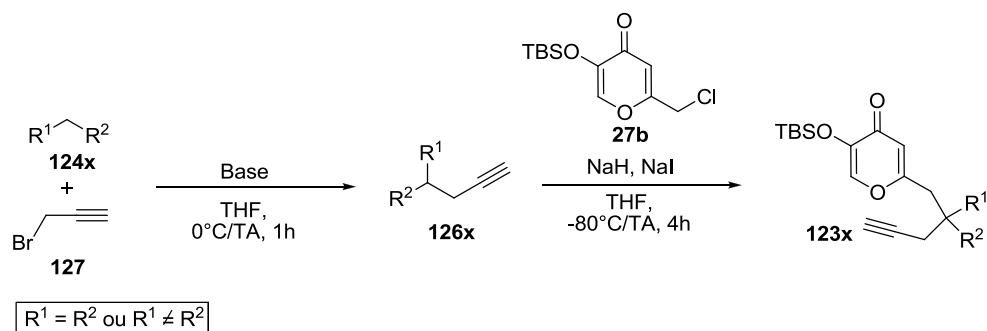


Schéma 62: Première stratégie envisagée pour accéder aux alcynes **123x**

La propargylation directe des dérivés d'acide kojique n'ayant jamais été réalisée, des protocoles expérimentaux concernant l'allylation de ces composés ont été pris comme modèles et modifiés le cas échéant.

L'un d'entre eux est celui décrit par Mascarenãs.⁷¹ Leur stratégie est de réaliser d'abord l'allylation du malononitrile par le bromure d'allyle pour l'obtention de l'allylmalononitrile (**128**). Ce malononitrile est ensuite déprotoné en conditions classiques d'alkylations, c'est-à-dire par l'emploi de base forte (Schéma 63), pour réagir avec le dérivé d'acide kojique **27b**.

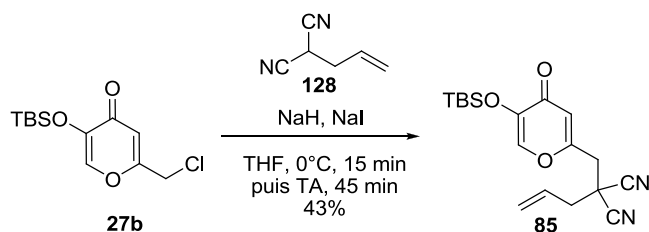
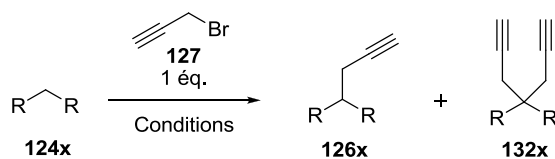


Schéma 63: Alkylation de l'acide chlorokojique protégé **27b** par l'allylmalononitrile (**128**)

Néanmoins, les auteurs obtiennent un rendement de seulement 35 % après purification, optimisé à 43% par l'ajout d'iodure de sodium NaI. La première substitution d'halogénure, du chlore par l'iode, a en effet pour but de faciliter la seconde substitution intermoléculaire entreprise par l'anion de l'allylmalononitrile, l'iode étant un meilleur groupement partant.

Pour conduire ces synthèses à terme, il est nécessaire d'effectuer initialement la préparation des dérivés propargyliques **126x** correspondants. Cependant, l'obtention de ces produits est très fastidieuse. Les premières études sont réalisées en prenant comme pro-acides l'acide de Meldrum ainsi que le malononitrile. Se basant sur la même méthodologie, les dérivés propargyliques ont été formés avec différents groupements fonctionnels R^1 et R^2 (Tableau 3) où dans ces cas, $R^1 = R^2$.

Tableau 3 : Résultats des alkylations des dérivés (R)₂CH₂



Entrée	Pro-acide utilisé (124x)	Base	Solvant	Température	Temps (h)	Rapport 126x : 132x
1	Acide de Meldrum (124a)	K ₂ CO ₃	Acétone	TA	24	0 : 100
2	Acide de Meldrum (124a)	Cs ₂ CO ₃	Acétone	TA	24	0 : 100
3	Acide de Meldrum (124a)	DIPEA	Acétone	TA	24	0 : 100
4	Malononitrile (124c)	Cs ₂ CO ₃	Acétone	TA	24	45 : 55
5	Malononitrile (124c)	Cs ₂ CO ₃	Acétone	60°C	24	45 : 55
6	Malononitrile (124c)	<i>t</i> -BuOK	Isopropanol	0°C	1	49 : 51

Concernant l'acide de Meldrum, trois tentatives de synthèse ont été menées avec des conditions basiques différentes (Entrées 1, 2 et 3). L'emploi de sels carbonate fait partie des premiers tests pour la formation du mono-alcyne dont le pKa d'environ 10 est suffisant pour la déprotonation de l'acide de Meldrum. L'usage du carbonate de potassium (Entrée 1), dans un premier temps dans l'acétone à température ambiante ne conduit pas au composé souhaité mais à la formation exclusive du produit de double propargylation. Ensuite le remplacement du contre ion potassium par le césium (Entrée 2), plus encombrant, a été envisagé, l'encombrement permettant de défavoriser une double attaque nucléophile. Néanmoins, cette réaction a montré de nouveau la formation seule de la double alkylation. Un dernier essai avec l'utilisation d'une base encombrée, la diisopropyléthylamine (DIPEA) (Entrée 3) dans les mêmes conditions, n'a pas donné lieu à un changement de proportion en faveur du mono-alcyne.

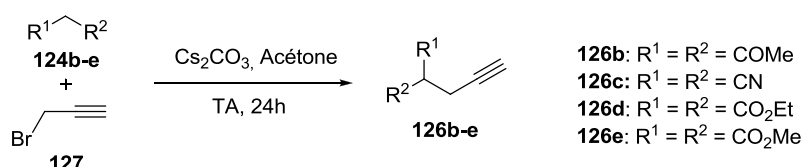
Après trois tests infructueux, l'acide de Meldrum a été remplacé par le malononitrile dont le pKa est proche de 9. Trois réactions ont été réalisées dans des conditions différentes. Les

deux premières reprennent l'utilisation de Cs_2CO_3 dans l'acétone à température ambiante (Entrée 4) ou à 60°C (Entrée 5) et dans les deux cas, sont obtenus un mélange de mono et de di alcyne(s) dans des proportions quasi-équivalentes, de 45 : 55 respectivement. Le changement de base pour le *t*-BuOK et de solvant pour l'isopropanol (Entrée 6) n'a amélioré les proportions obtenues (49 : 51).

Il a donc été nécessaire ensuite de séparer ces produits mais cette séparation est fastidieuse par une colonne chromatographique où les rapports frontaux sont de même ordre pour les trois composés. Il est également difficile d'utiliser un dispositif de distillation, car ces molécules ont une température d'ébullition voisine autour de 200°C . Malgré ces difficultés, une distillation a conduit à l'obtention de 20% du composé mono-propargylé **126c**.

Pour compléter la série d'obtention de propargyles précurseurs, les synthèses impliquant d'autres pro-acides tels que le malonate de diéthyle, le malonate de diméthyle ainsi que le pentane-2,4-dione (Tableau 4) ont été réalisées en présence de Cs_2CO_3 dans l'acétone pendant 24h.

Tableau 4: Résultats pour la mono-propargylation des différents pro-acides **124b-e**



Entrée	Pro-acide utilisé (124x)	Mono-propargyle obtenu 132x	Rendement isolé (%)
1	Pentane-2,4-dione (124b)	126b	18
2	Malononitrile (124c)	126c	20
3	Malonate de diéthyle (124d)	126d	17
4	Malonate de diméthyle (124e)	126e	15

Les mono-propargyles sont ainsi obtenus avec des rendements isolés médiocres, de 18% pour le dérivé **126b**, 20% pour le composé **126c**, 17 % pour le mono-propargyl-malonate de diéthyle **126d** et 15% pour la molécule **126e**.

Après obtention de ces résultats sur une partie des pro-acides, la préparation d'autres mono-propargyles n'a pas été envisagée. En effet, la double réaction séquentielle pourrait donner de meilleurs résultats.

C. Alkylation directe des dérivés de pyranone

Les mono-alkylations des alcynes ne donnant pas de résultats très probants, la seconde voie de synthèse a été envisagée. Cette séquence est la double alkylation successive de l'acide chlorokoïque protégé par un TBS **27b** (Schéma 64).

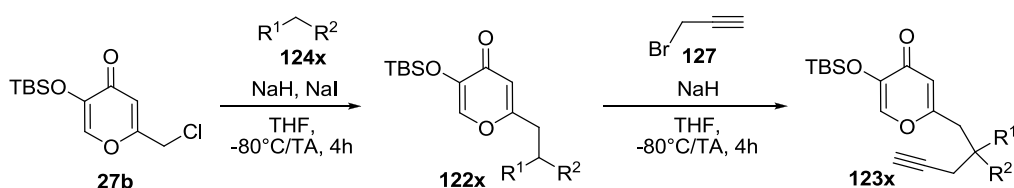


Schéma 64: Seconde voie de synthèse pour l'obtention des dérivés **123x**

La première synthèse étudiée est la formation de la molécule **122a**, correspondant à l'addition de l'acide de Meldrum sur **27b**. Pour ce faire, des conditions classiques à froid à environ -80°C, correspondant à un bain d'acétate d'éthyle-azote liquide, sont appliquées. Dès lors, l'ajout de la pyranone au goutte-à-goutte dans le THF anhydre toujours à froid, ainsi que l'ajout de l'iodure de sodium NaI, accélérant la substitution, mène théoriquement au mono-alkyle **122a**. Néanmoins, après agitation de 4 heures à température ambiante, aucun dérivé **122a** n'est visible en CCM ainsi qu'en RMN ¹H, le brut réactionnel ne contenant que du produit de départ **27b**.

C'est pourquoi un pro-acide semblable, ayant cependant un pKa plus élevé de 12, le malonate de diéthyle (**124d**) (Schéma 65), a été testé dans les mêmes conditions réactionnelles.

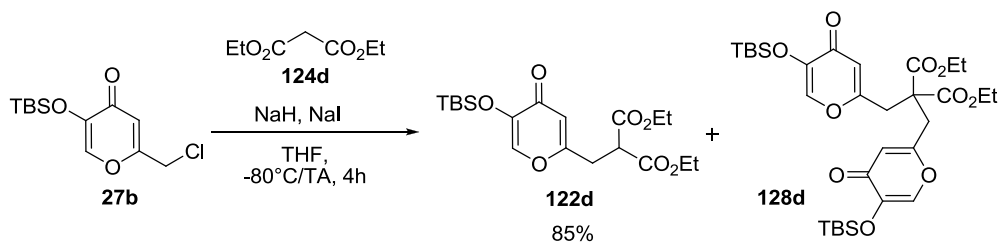


Schéma 65: Synthèse du composé **122d**

Une conversion quasi complète du produit de départ est alors obtenue. Après examen du brut réactionnel en RMN ^1H , il a été observé la formation en majorité du dérivé mono-alkyle souhaité **122d** mais également de la forme déprotégé du produit de départ en quantité très minoritaire (environ 4%). De plus, une analyse LC-MS révèle la formation du produit **128d** correspondant à l'alkylation de **122d** par le produit de départ **27b** (Schéma 66), la quantité observée étant d'environ 5% du brut réactionnel.

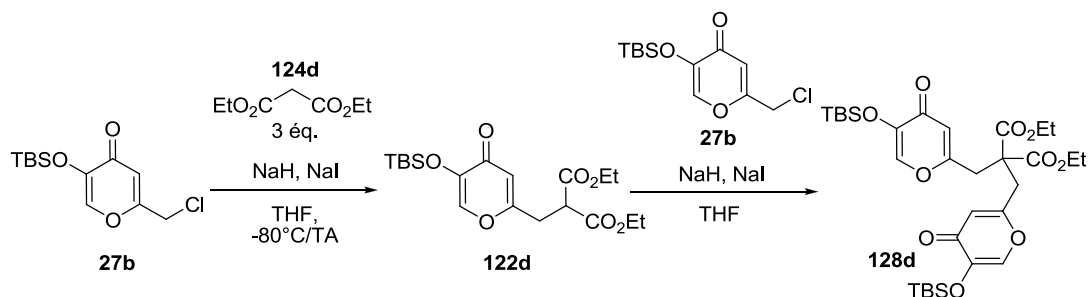


Schéma 66: Réaction secondaire entre le composé **122d** et la pyranone de départ **27b**

Après purification, le composé **122d** est obtenu avec un rendement isolé maximal de 85%. En effet, en CCM, le mono-alkyle **122d** a un rapport frontal légèrement inférieur au malonate de diéthyle (**124d**) de départ, ce qui entraîne une perte de produit lors de la séparation sur colonne chromatographique.

L'utilisation du dérivé d'acide kojique bromé **121** (Schéma 67) supprimant en théorie l'emploi de l'iodure de sodium n'a pas montré de meilleurs résultats, avec un rendement de 69% obtenu pour le composé **122d**.

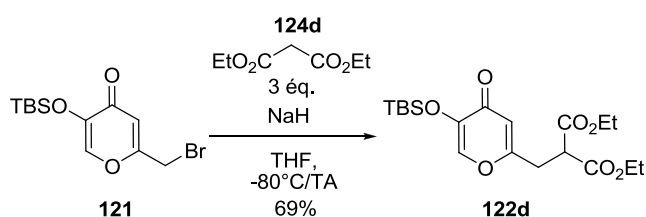


Schéma 67: Synthèse de la molécule **122d** par l'utilisation d'un dérivé d'acide kojique bromé **121**

C'est pourquoi les réactions suivantes seront entreprises au départ du composé **27b**. Les alkylations suivantes ont alors été effectués et plusieurs composés ont été synthétisés, avec plus ou moins de succès. En effet, la seconde synthèse entreprise concernant l'utilisation du malononitrile **124c** a montré des résultats modérés avec un rendement isolé de 66% (Schéma 68).

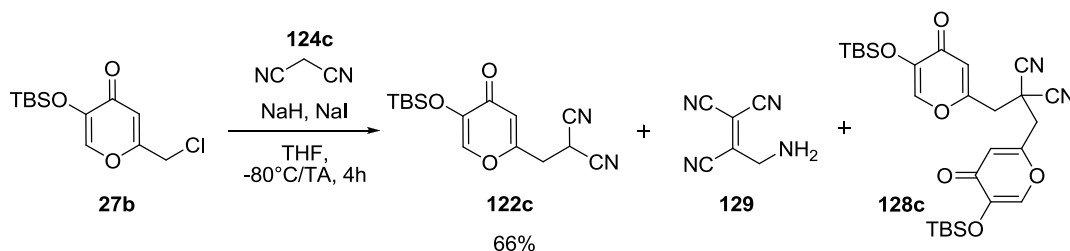


Schéma 68: Produits obtenus après la réaction d'alkylation du dérivé **27b** par le malononitrile (**124c**)

En effet, en réaction secondaire une molécule de malononitrile peut s'ajouter sur une seconde molécule de malononitrile (**124c**) en milieu basique pour former le 2-amino-1,1,3-tricyanopropène correspondant (**129**)¹⁵⁰ (Schéma 69).

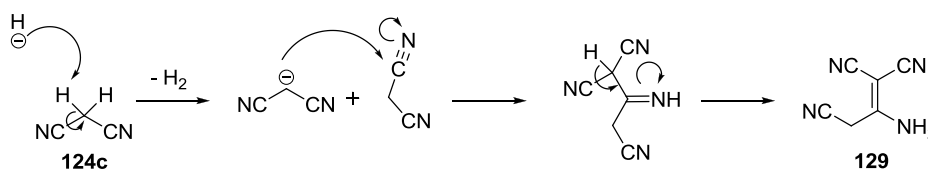


Schéma 69: Mécanisme de formation du dimère **129** en conditions basiques à partir de **124c**

Lors de l'étape de déprotonation, si les conditions réactionnelles ne sont pas maîtrisées et que la température est remontée trop rapidement, cette dimérisation est très favorisée. Cette réaction secondaire entraîne d'autant plus une perte de rendement qu'elle consomme deux molécules de nucléophile **124c**.

D'autre part, si la base n'est pas consommée en grande majorité avant l'ajout de l'acide chlorokojique protégé **27b**, une autre réaction secondaire se produit et entraîne la formation du composé **128c** (Schéma 68), comme pour la formation du composé **128d**, qui représente l'addition du dérivé dinitrile **122c** déprotoné sur une molécule de produit de départ **27b**. La formation de ce produit secondaire **128c** a également été confirmée en LC-MS ainsi qu'en RMN ¹H.

Plusieurs essais ont ainsi été menés avec obtention de rendements isolés divers, de 32 à 66%. Le produit secondaire **129** peut être facilement éliminé par filtration. Cependant, il est nécessaire d'effectuer une séparation par chromatographie sur colonne pour séparer la pyranone **124c** correspondante du reste des composés du brut réactionnel comprenant les produits de départ et le second produit secondaire obtenu **128c**.

Cette même séquence réactionnelle a été transposée à la synthèse de dérivés, portant des groupements R différents. Les résultats de ces synthèses sont résumés ci-dessous (Schéma 70).

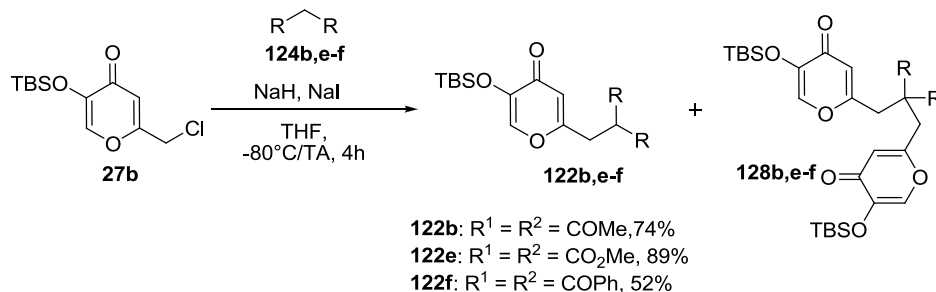


Schéma 70: Résultats des synthèses des dérivés **122b,e-f**

On remarque qu'en employant un pro-acide avec un groupement R = CO₂Me correspondant à un ester méthylique, le rendement isolé de 89% pour **122e** est similaire à celui obtenu avec un ester éthylique **122d**. L'utilisation de groupement cétone, pour les dérivés **122b** (COMe) et **122f** (COPh), donne de bons résultats également avec des rendements de 74% et 52% respectivement. Aucune dimérisation des pro-acides n'a été constaté donnant lieu aux produits secondaires de type propène **129**. Néanmoins, il subsiste toujours l'alkylation entre les mono-alkyles formés **122b,e-f** et le produit de départ **27b** qui conduit aux produits secondaires **128b,e-f**.

La stratégie suivante est d'introduire les groupements fonctionnels R diversifiés où R¹ et R² sont différents. Cependant, il est nécessaire que ces groupements restent électro-attracteurs pour que les protons en alpha soient suffisamment acides. C'est pourquoi groupements fonctionnels de type ester, cétone ou nitrile seront considérés.

Cinq dérivés de ce type sont alors synthétisés par la méthode d'alkylation précédemment décrite. Cette méthode d'alkylation n'est pas une méthode énantiosélective, ce qui implique que les mono-alkyles obtenus sont des mélanges racémiques (Schéma 71).

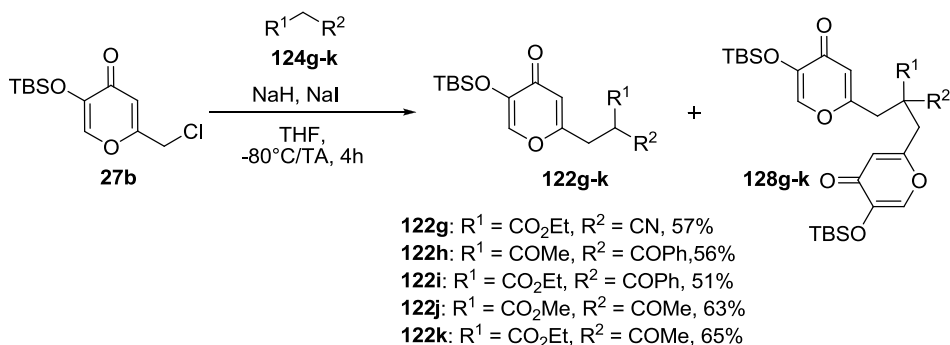


Schéma 71: Série de synthèses pour l'obtention des composés **122g-k**

Il est obtenu ainsi cinq dérivés différents **122g-k**, avec des rendements de 51 à 65%. Lorsque R² = CPh pour les mono-alkyles **122h** et **122i**, les rendements sont de respectivement 56 et 51%. Ceci est probablement dû à un plus grand encombrement stérique du groupement cétophénone -CPh. En effet lorsqu'on emploie R¹ = ester et R² = méthylcétone comme les composés **122j** et **122k**, de meilleurs rendements sont obtenus, avec respectivement 63 et 65%.

En ce qui concerne le dérivé **128g** avec R¹ = CO₂Et et R² = CN, le rendement obtenu de 57% est explicable par une dimérisation du produit de départ **124g** par le même mécanisme que la dimérisation des deux molécules de malonitrile (**124c**) précédemment évoquée (Schéma 72).

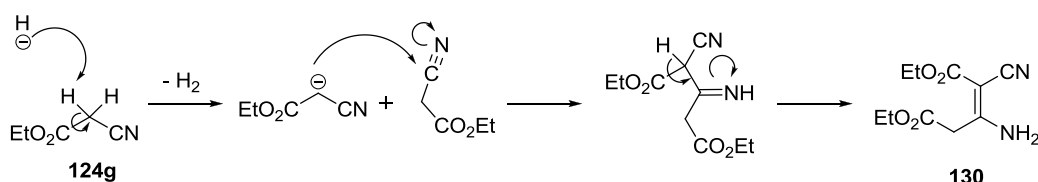


Schéma 72: Mécanisme de formation du dimère **130** en conditions basiques

Le mécanisme de formation du diéthyl-3-amino-2-cyanopent-2-ènedioate (**130**) implique l'addition du pro-acide déprotoné sur un deuxième nitrile **124g** aboutissant à la formation de cette énamine **130**.

En dernier lieu, la formation des produits secondaires **128g-k** semble plus importante et participe de ce fait à la diminution des rendements observés. En effet, le chromatogramme du brut réactionnel pour le composé **122g** (Figure 14) montre deux produits, avec une proportion de 83% pour le premier et de 17% pour le second.

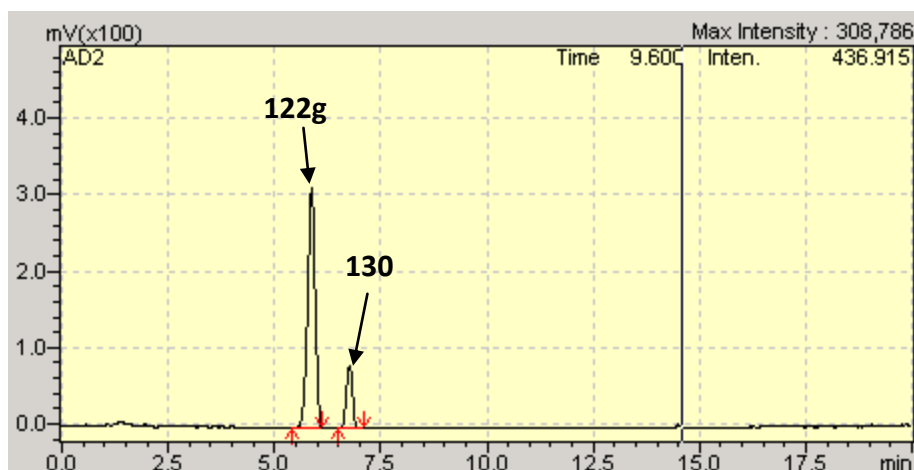


Figure 14: Courbe de chromatographie liquide le brut réactionnel contenant le composé **126g**

Les spectres de masse associés aux deux composés séparés en LC, correspondant respectivement à la Figure 15 pour le premier composé **122g** et à la Figure 16 pour le second composé **130**, montrent la composition des produits du mélange.

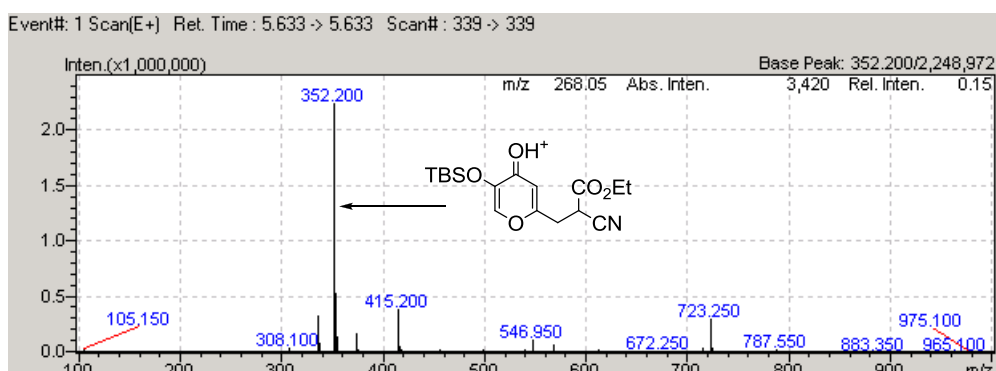


Figure 15: Spectre de masse en mode ESI+ du premier produit en LC

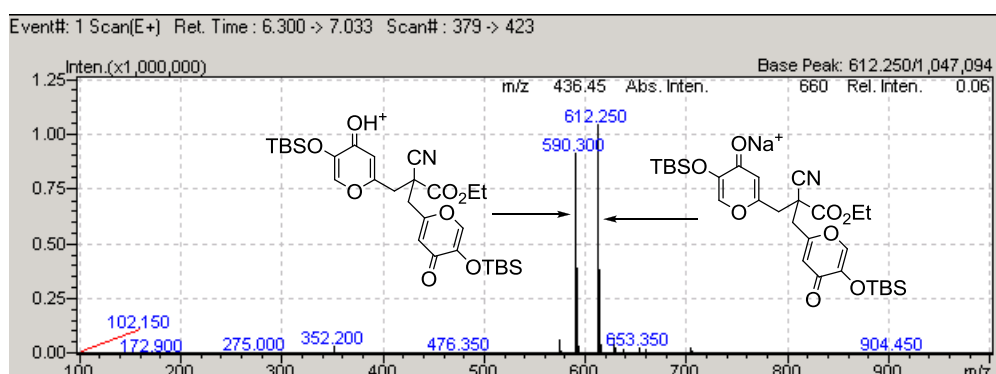


Figure 16: Spectre de masse en mode ESI+ du second produit en LC

Après obtention des mono-alkylés envisagés **122b-k**, nous allons à présent décrire la synthèse des alcynes cibles essentiels pour les cycloadditions [5 + 2].

D. Synthèse des alcynes : obtention des précurseurs de cycloadditions

La synthèse des alcynes précurseurs est basée sur une méthodologie similaire à celle de l'introduction des premiers groupements pro-acides.

La première réaction a été réalisée en utilisant le bromure de propargyle (**127**) comme alkylant sur le dérivé **122d** pour conduire au précurseur alcyne correspondant **123d** (Schéma 73).

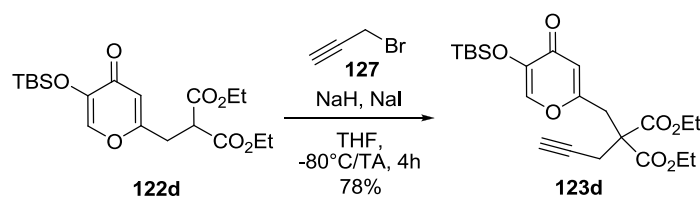


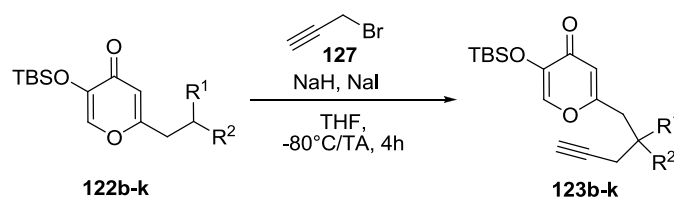
Schéma 73: Alkylation du dérivé d'acide kojique **122d** par le bromure de propargyle (**127**)

Lors de cette synthèse, 1,1 équivalent d'iodure de sodium a été ajouté pour faciliter l'addition du composé **122d** déprotoné sur le propargyle, malgré la présence du brome initial considéré comme bon groupement partant pour ce type d'alkylation.

L'alcyne **123d** a ainsi été obtenu avec un rendement isolé de 78%. Lors de cette réaction, aucun produit secondaire n'a été observé. Cependant, l'analyse du brut réactionnel a montré la présence du produit de départ **122d** n'ayant pas réagi ainsi que le produit de scission de l'éther d'énol silylé. Aucune investigation supplémentaire n'a été réalisée pour déterminer si cette déprotection provenait de la température ou du traitement.

L'utilisation de cette méthodologie a permis la synthèse de neuf autres alcynes **123d-k** (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats des synthèses menant aux dérivés alcyne **123b-k**



Entrée	Molécule 123x	Substituant R ₁	Substituant R ₂	Rendement isolé (%)
1	123b	COMe	COMe	45
2	123c	CN	CN	77
3	123d	CO ₂ Et	CO ₂ Et	78
4	123e	CO ₂ Me	CO ₂ Me	73
5	123f	COPh	COPh	0
6	123g	CO ₂ Et	CN	72
7	123h	COMe	COPh	62
8	123i	CO ₂ Et	COPh	53
9	123j	CO ₂ Me	COMe	71
10	123k	CO ₂ Et	COMe	85

Les alcyne **123c-e**, **123g** et **123j-k** (Entrées 2-4, 6, 9-10) sont ainsi obtenus avec des rendements isolés allant de 73 à 85%. Concernant spécifiquement la synthèse du dérivé dinitrile **123c** (Entrée 1), aucune réaction secondaire n'est observée, alors que cela avait été le cas pour la synthèse de **122c** (Schéma 68).

On remarque que généralement, lorsque R¹ et/ou R² sont des cétones, le rendement correspondant de la réaction diminue, pour les composés **123b**, **123h** et **123i** (Entrée 1, 7 et 8), et en particulier quand le groupement cétophénone COPh est présent. De plus, l'alcyne **123f** (Entrée 5), n'a pas été obtenu. En effet, l'encombrement stérique créé par les deux groupements cétophénone ne permet pas la substitution nucléophile de l'espèce **122f** déprotonée sur le bromure de propargyle (**127**), même après chauffage à 50°C du mélange réactionnel.

Dès lors les alcyne obtenus, la transposition de ces synthèses en flux continu a été effectuée.

III. Transposition aux méthodologies en flux continu

La transposition de ces synthèses en flux continu demande un changement radical de méthodologie par rapport aux réactions entreprises précédemment. Par exemple lors de la seconde étape où a lieu la protection du dérivé d'acide kojique par le TBSCl, qui requiert l'utilisation de triéthylamine en présence de diméthylaminopyridine dans le THF, ne peut pas être transposé telle quelle dans des appareillages de milli-flux continu. En effet, la formation du produit de protection implique la réaction acido-basique entre l'alcoolate formé et la triéthylamine. Ce processus entraîne la formation de sel de chlorure de triéthylammonium, insoluble dans le THF, qui précipite. La présence de solide dans les tubes de 0,6 à 1 mm de diamètre utilisés dans nos laboratoires entraîne systématiquement une obstruction et ainsi un arrêt de l'écoulement. Il est ainsi nécessaire de trouver des méthodes alternatives pour la synthèse en flux continu

Ce changement de méthodologie passe par l'utilisation de réactifs supportés, essentielle pour le bon déroulement des manipulations. La séquence réactionnelle initiale débute avec la chloration de l'acide kojique avec l'utilisation de chlorure de thionyle (section b). Cette chloration est quasi-quantitative et le produit de chloration **125a** est obtenu en peu de temps (3h) (Schéma 74).

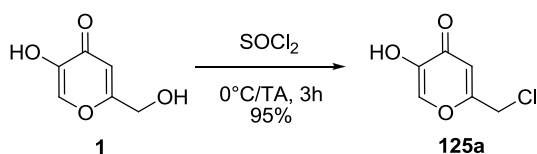


Schéma 74 : Chloration de l'acide kojique (**1**) pour l'obtention du l'acide chlorokojique **125a**

Dans les conditions opératoires, le chlorure de thionyle est utilisé ici comme réactif et solvant. Cependant, l'acide chlorokojique est peu soluble dans ce solvant et précipite dès sa formation. Le produit étant obtenu rapidement et le traitement peu contraignant, la transposition de cette réaction n'est ainsi pas nécessaire et c'est pourquoi il a été choisi de ne pas la transposer en flux continu.

A. Protection de fonction alcool en flux continu

1. Méthodologie employant une base non supportée

C'est ainsi que la première transposition en flux continu concerne la protection de la fonction alcool par un TBS. En général, une des conditions préliminaire de ce type de synthèse est la rapidité de la réaction. En effet, plus une réaction est rapide et plus celle-ci sera efficace en flux. Le débit pourra être élevé et la quantité produite sera de ce fait plus grande.

Pour cette réaction, il est nécessaire d'utiliser d'une base. Le pKa doit être suffisamment élevé pour que le déprotonation conduisant à l'alcoolate soit la plus rapide possible. Les stratégies décrites dans la littérature impliquent soit l'utilisation d'une base liquide qui sera éliminée par un réactif supporté, soit l'utilisation d'une base supportée sur une résine. Ces deux stratégies seront étudiées ci-après.

Le choix des bases utilisées s'est porté sur deux bases en particulier, la TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène) et la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) (Figure 17).

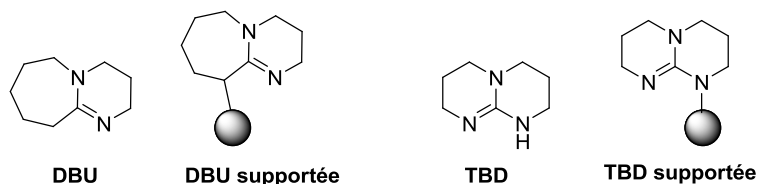


Figure 17: Structure de la DBU, de la DBU supportée, de la TBD et de la TBD supportée

Ces bases sont adaptées à ces manipulations pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elles possèdent des pKa relativement élevés, de 12 pour le DBU et de 20,8 pour la TBD dans le THF, plus élevés que la triéthylamine par exemple. Ensuite, leurs équivalents sous forme de bases supportées sont commerciaux ou de préparation facile, en particulier la résine polystyrène-TBD ou encore la résine RASTA-TBD.^{151,152}

Les premiers tests effectués pour une possible utilisation de ces bases ont été faits en synthèse classique. Pour ce faire, la triéthylamine et la diméthylaminopyridine ont d'abord été remplacés par la DBU (Schéma 75).

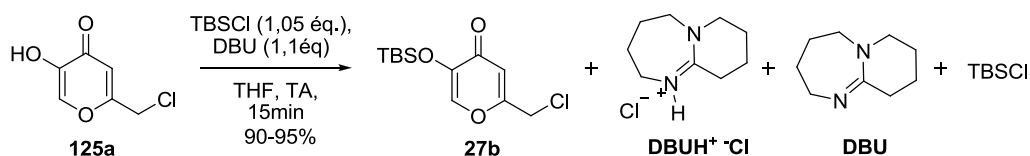


Schéma 75: Réaction de la silylation de l'alcool avec l'utilisation de DBU

Le dérivé d'acide kojique **27b** a ainsi été obtenu seulement quinze minutes de part l'utilisation de la DBU avec des conversions totales en CCM au bout de cette durée. Ce constat est le même avec l'utilisation de la TBD. Un traitement classique par lavage aqueux puis une purification par colonne chromatographique donne des rendements équivalents de 90% pour la réaction employant la DBU et de 95% pour celle avec la TBD. Néanmoins, la difficulté ici est de transposer ce traitement en flux continu.

Lors de la réaction, 1,1 équivalent de base ainsi que 1,05 équivalent de TBSCl sont nécessaires, ce qui veut dire qu'il est nécessaire d'éliminer la base n'ayant pas réagi, ainsi que le sel de base. L'élimination de l'excès de TBSCl ne sera pas évoquée car le peu restant dans la solution n'est pas contraignant pour la suite des synthèses. De plus, les sels de base formés ne sont pas solubles dans le THF, ce qui n'est pas compatible avec le flux continu.

Pour résoudre ces différentes problématiques, il a été envisagé deux solutions : l'utilisation d'une résine éliminant les réactifs ainsi que le changement de solvant. C'est pourquoi le THF a été remplacé par le dichlorométhane dans lequel les sels de DBU et de TBD sont solubles.

La résine de type Amberlyst 15 (**A-15**) possédant des fonctions acide sulfonique a été utilisée pour éliminer la base n'ayant pas réagi. (Schéma 76).

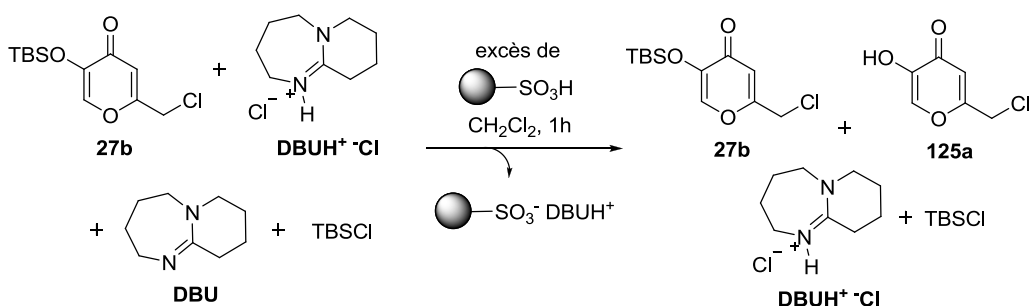


Schéma 76: Essai d'élimination des réactifs par une résine acide sulfonique **A-15**

Cependant la RMN du proton de la solution après ce traitement montre une plus grande proportion du produit de déprotection **125a** après traitement et suggère que cette résine par son caractère acide entraîne une déprotection partielle du produit silylé formé **27b**. Cette expérience montre également la quasi-absence d'élimination du milieu du sel de base.

Après ces résultats non concluants, des synthèses ont été réalisées avec l'utilisation des bases supportées.

2. Méthodologie employant une base supportée

Deux bases supportées commerciales sous forme de billes de polymère, la résine DBU (1,4 mmol.g⁻¹) et la résine TBD (2,6 mmol.g⁻¹), ont été utilisées (Schéma 77) dans un dispositif de flux continu. Ces bases seront utilisées dans une colonne Omnifit[®] d'un volume de 4,105 ml munie de frittés aux extrémités et les quantités introduites correspondent à deux équivalents par rapport à l'acide chlorokojique **125a**.

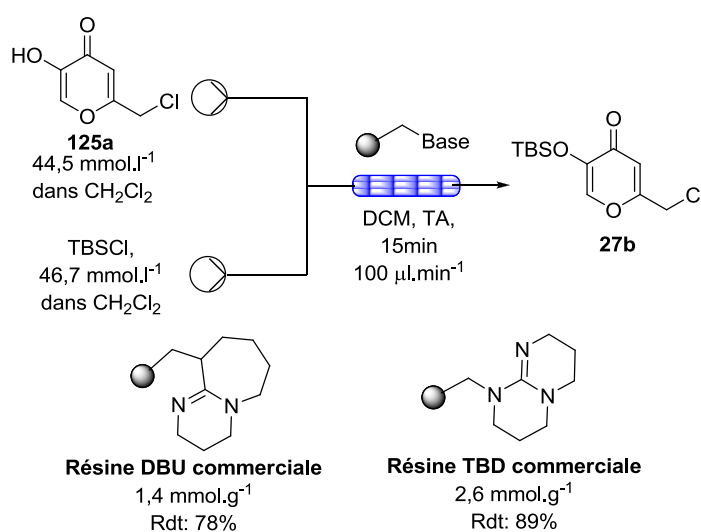


Schéma 77: Résultats des protections conduisant au dérivé **27b** utilisant deux bases supportées en flux continu

La molécule **27b** a ainsi pu être obtenue dans ces conditions, avec des rendements isolés de 78% concernant la résine DBU, de 89% pour la résine TBD à un débit de 400. On remarque qu'un meilleur résultat est obtenu lors de l'utilisation de résine TBD comparativement à la résine DBU. De plus, l'avantage principal de cette méthode est que la résine est insoluble dans le milieu réactionnel. L'acide chlorokojique protégé **27b** est alors obtenu sans purifications supplémentaires. Le TBSCl restant n'est pas contraignant pour la suite des manipulations.

La photo suivante montre le dispositif utilisé pour effectuer cette réaction (Figure 18).

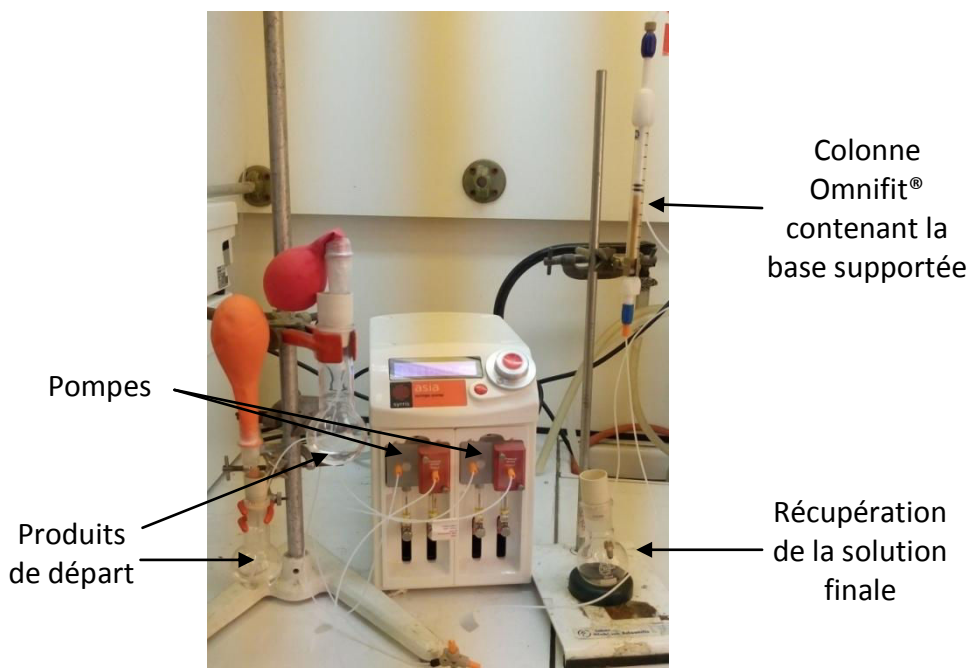


Figure 18: Photo du dispositif utilisé pour la protection de la fonction alcool

B. Transposition des alkylations en flux continu

L'étape suivante est la transposition en flux continu des alkylations. Les conditions classiques utilisées, qui sont l'emploi d'hydrure de sodium dans le THF en présence d'iodure de sodium, ne sont pas transposables directement. L'hydrure de sodium n'est en effet pas soluble dans le solvant. Pour pallier cette limitation, il est alors possible d'envisager son conditionnement dans une colonne Omnifit® d'un volume maximal de 4,105 ml, ou bien l'utilisation d'hydrure supporté. La seconde limitation est la formation de chlorure de sodium après réaction, peu soluble dans le solvant employé. L'emploi d'iodure de sodium est également incompatible pour les mêmes raisons de solubilités. Enfin, le dégagement de dihydrogène peut constituer un dernier obstacle, même si la mise en place d'un système fermé à l'aide d'un régulateur de pression éliminerait ce problème.

Pour pallier à l'ensemble de ces limitations, d'autres paramètres seront alors étudiés pour remplacer les réactifs. La méthodologie et le cheminement amenant à la bonne réalisation de ces synthèses seront expliqués ci-après.

1. Alkylations en deux étapes

a. Etude en fonction de la base employée

Les réactions d'alkylations en flux continu sont basées sur le même principe qu'en synthèse classique, c'est-à-dire l'utilisation d'une base forte capable de déprotoner les pro-acides permettant la substitution nucléophile (sections C et D). La transposition directe n'étant cependant pas envisagée, toutes les conditions réactionnelles sont à déterminer.

La première voie envisagée pour accéder aux alcynes précurseurs en flux continu est une méthodologie passant par deux étapes successives décrites ci-après (Schéma 78).

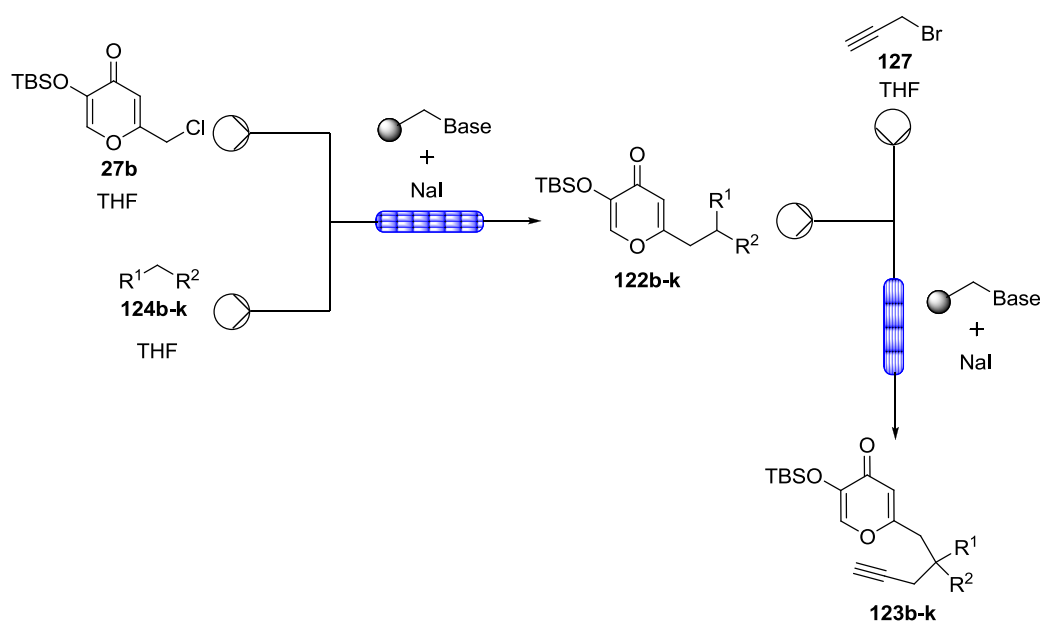


Schéma 78: Première méthodologie envisagée pour accéder aux alcynes **123b-k** en flux continu

L'ensemble des processus de réaction ont eu lieu au sein d'une colonne avec frittés dans laquelle les réactifs solides sont piégés. L'emploi d'une base supportée est privilégiée de par ses avantages pratiques. Aucun traitement n'est nécessaire pour l'éliminer du brut réactionnel, ainsi que son possible recyclage pour la régénérer justifiant d'autant plus son utilisation.

Concernant le choix de la base supportée, la difficulté est de trouver une base suffisamment forte pour remplacer l'hydrure de sodium. C'est pourquoi deux bases supportées ont été envisagées: la TDB supportée et la DBU supportée. De plus, la réaction de substitution nucléophile est plus rapide avec la présence d'iodure de sodium. L'option

d'utiliser un iodure supporté n'a pas été retenue et nous avons opté pour un mélange de base supportée-iodure de sodium dans la colonne de réaction.

Les premières conditions ont été fixées et les études ont été effectuées à partir de ces paramètres préliminaires. La première base choisie est la DBU supportée, dont le pKa se situe au alentour de 12. Un excès de cette base supportée, supérieur à quatre équivalents, a été placé dans la colonne Omnifit® en présence d'un excès de NaI (cinq équivalents). Les quantités de base et d'iodure seront gardées pour l'ensemble des différents tests. Les deux solutions de réactifs sont ensuite injectées dans la colonne à l'aide d'un connecteur trois voies, et le débit d'injection est calculé en fonction du volume libre de la colonne pour un temps de séjour donné.

Le premier essai effectué est l'alkylation du composé **27b** par le malononitrile (**124c**) (Schéma 79) pour lequel les résultats obtenus en synthèse classique étaient de 66%.

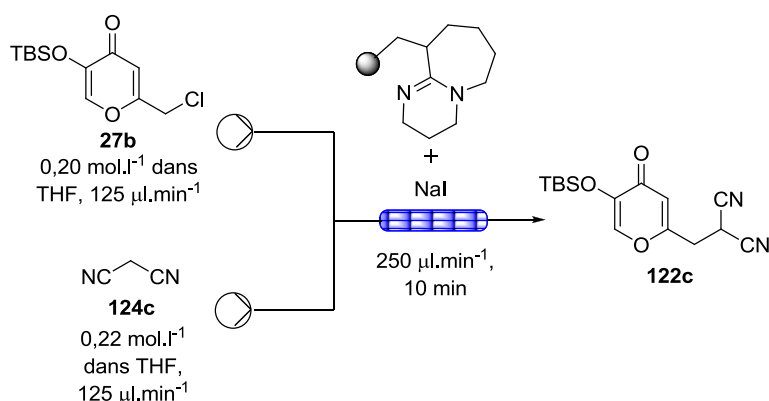


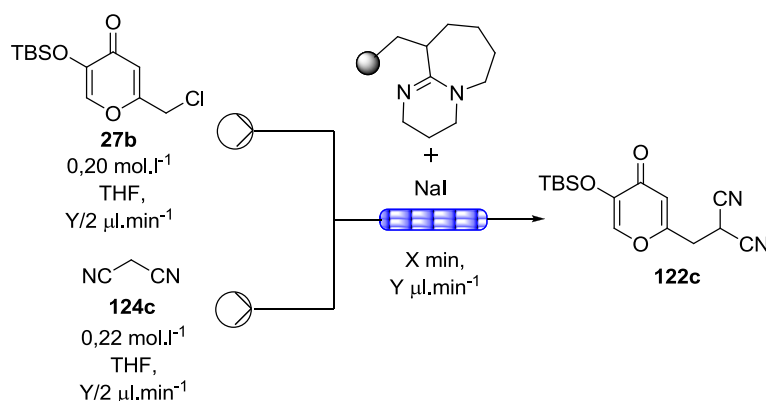
Schéma 79: Essai d'alkylation entre le composé **27b** et le malononitrile (**124c**)

Pour se faire, il est nécessaire de connaître le volume libre à dans la colonne. Une injection de THF seul permet de connaître ce volume par observation du remplissage de la colonne. Ce volume est de 2,5 ml après l'introduction de 2 mmol de DBU supportée (0,91g), et de 2 mmol de NaI correspondant à cinq équivalents de réactifs par rapport au dérivé silylé **27b**. Le volume de liquide maximal de la colonne étant connu, il est alors possible de calculer le débit adéquat permettant un temps de contact de la solution avec les réactifs supportés et solides. Le temps de contact a été fixé à 10 minutes pour commencer, ce qui correspond à un débit total de 250 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$, correspondant ainsi à un débit de 125 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pour l'injection de chaque réactif.

L'étude des résultats préliminaires de cette réaction en RMN ^1H montre l'absence de composés alkylés **122c**, seuls les réactifs de départ étant retrouvés. Ces résultats nous ont conduits à augmenter le temps de contact entre les réactifs présents dans les solutions injectés et la base supportée.

C'est pourquoi le second temps a été fixé à 30 minutes et un nouvel essai a été réalisé avec cette fois un débit de $41.7 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pour chaque réactif injecté, ce qui en résulte un débit total de $83,4 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ (Tableau 6, Entrée 1).

Tableau 6 : Résultats des tests de temps de contact entre les réactifs injectés et la base supportée



Entrée	Temps de résidence X (min)	Débit total utilisé Y ($\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$)	Conversion RMN (%)
1	30	83,2	0
2	60	41,6	0
3	120	20,8	0
4	180	13,8	0
5	240	10,4	trace

Néanmoins, aucun composé final **122c** n'a été observé avec ces paramètres et malgré l'augmentation du temps de résidence jusqu'à 240 minutes des réactifs au sein de la colonne (Entrées 2-5), seules quelques traces de **122c** ont été observées. Une augmentation supplémentaire du temps de contact n'a pas été envisagée car la diminution conséquente du débit pour chaque réactif injecté n'apporterait pas de bénéfice à la transposition en flux continu.

C'est pourquoi la base supportée DBU a ainsi été remplacée par la base supportée TBD, qui possède un pKa plus élevé de 22 et donc plus susceptible d'être efficace lors de la déprotonation. Le premier essai effectué avec cette seconde base reprend les conditions précédentes en fixant le débit total à $146,6 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$, correspondant à 15 minutes de contact (Schéma 80).

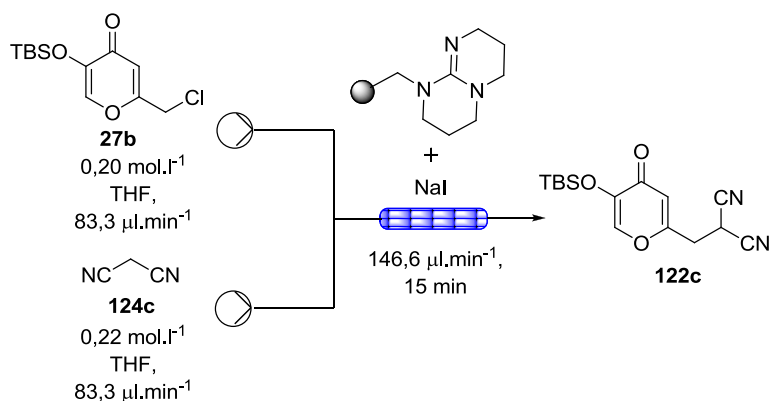


Schéma 80: Nouvel essai d'alkylation avec l'utilisation de la TBD supportée

Néanmoins, ce temps de résidence n'est pas suffisant car seulement une trace du composé **122c** a pu être détectée en RMN ^1H . C'est pourquoi comme lors l'étude précédente, plusieurs temps de résidence ont été étudiés, d'une heure à quatre heures. Les résultats de ces réactions ne montrent guère d'amélioration du taux de conversion de **126c**. La conversion maximale RMN a été obtenue pour quatre heures de temps de contact avec 7%. Nous avons donc décidé de modifier un autre paramètre pouvant jouer sur la cinétique, qui est la température.

b. Etude en fonction de la température

Les précédentes réactions ont été effectuées à température ambiante dans le tétrahydrofurane et c'est pourquoi une augmentation de la température à 50°C a été effectuée pour un temps de résidence de quatre heures. Une amélioration sensible du taux de conversion a alors pu être observé avec une conversion de 10%, mais toujours très insuffisant.

Les résultats jusqu'ici montrent que même avec un long temps de contact et une augmentation de température, les conditions appliquées ne sont assez efficaces pour permettre l'obtention du produit final avec de bonnes conversions du produit de départ.

Plusieurs théories à ce stade ont alors été évoquées. La première est que le produit de départ contenant le chlorure comme groupement partant n'effectue pas assez rapidement, ou pas du tout, l'échange d'halogénure avec l'iodure au sein de la colonne pour entreprendre la substitution nucléophile suivante. La seconde théorie concerne la base supportée : un plus faible pKa ou un trop grand encombrement stérique de la base ne permettrait pas la déprotonation rapide des pro-acides et donc ne permettent pas la substitution nucléophile.

Pour vérifier la première théorie dans un premier temps, l'acide kojique iodé protégé sera mis en réaction dans les mêmes conditions de flux décrites précédemment.

c. Changement du groupement partant

La réaction dite de Finkelstein¹⁵³ (Schéma 81) implique la substitution du chlorure par l'iodure et permet l'obtention de l'iodure **131**.¹⁵⁴

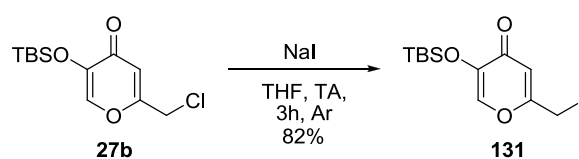


Schéma 81: Iodation de l'acide chlorokojique protégé **27b**

Cette réaction produit par ailleurs un produit secondaire, correspondant au clivage de l'iodure, formé après exposition à la lumière ou à température ambiante et favorisé dans l'acétone et le chloroforme. Elle nécessite une attention particulière à son élaboration et à son stockage.¹⁵⁴ Un rendement isolé de 82% est obtenu en faveur du dérivé iodé **131** après purification.

De nouvelles études en flux continu ont été faites en utilisant donc ce composé **131**, éliminant ainsi la présence de NaI dans la colonne contenant dès lors exclusivement la base supportée. La synthèse suivante a alors été effectuée entre le dérivé d'acide kojique **131** et le malononitrile (**124c**) avec un temps de contact d'une heure correspondant à un débit de 41,6 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ (Schéma 82).

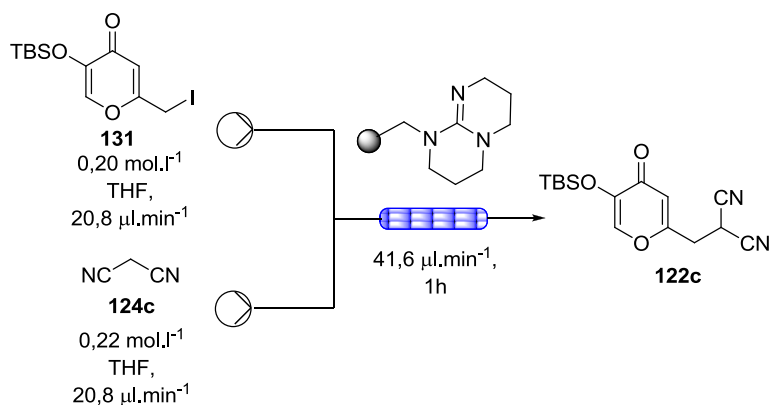
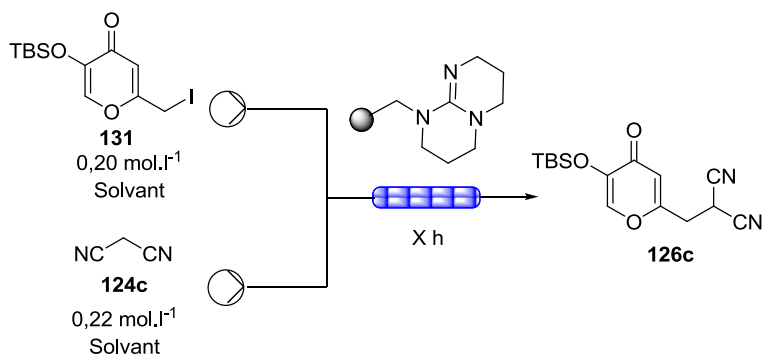


Schéma 82: Réaction de substitution nucléophile entre la molécule **131** et le malononitrile (**124c**)

Les résultats associés à cette réaction sont légèrement meilleurs que précédemment avec une conversion en 1 heure de 10% du produit de départ en faveur du dinitrile **122c** (Tableau 7, Entrée 1). Cependant, une augmentation du temps réactionnel n'a pas permis d'augmenter significativement les conversions, avec l'obtention maximale de 19% après 4 heures (Entrée 2). Pour essayer d'améliorer ces taux de conversion, un changement de solvant a été effectué pour étudier son influence et les résultats sont présentés dans le tableau ci-après (Tableau 7).

Tableau 7 : Etude de réactivité pour l'obtention de la molécule **122c** en fonction du solvant utilisé



Entrée	Solvant utilisé	Temps de résidence X (h)	Conversion RMN (%)
1	THF	1	10
2	THF	4	15
3	CH ₂ Cl ₂	1	11
4	CH ₂ Cl ₂	4	16
5	DMF	1	trace
6	DMF	4	trace

D'après ce tableau, on remarque que l'utilisation du dichlorométhane, pour des temps de 1 heure et de 4 heures (Entrées 3-4) ne change pas les conversions RMN obtenues. D'autre part, l'emploi de DMF semble particulièrement inapproprié (Entrées 5 et 6) car seules des traces de composé **122c** sont présentes dans le brut réactionnel.

La conversion obtenue par la substitution du chlorure par l'iodure est donc légèrement améliorée mais n'est pas significatif. Cela veut donc dire que ce changement est bénéfique mais pas suffisant. Il se pose alors le problème de l'utilisation de la base supportée. En effet, si l'emploi de TBD seule et non supportée sur une résine polymérique améliore la conversion, alors l'immobilisation de la base provoque soit une baisse de la capacité à déprotoner les pro-acides soit une baisse de son pKa ou soit un encombrement stérique et diminue ainsi les taux de conversion obtenus.

d. Etude du remplacement de la base supportée par la base similaire non supportée

L'utilisation d'une base non supportée implique un changement de méthodologie. Si la réaction n'a plus lieu au sein de la colonne, l'utilisation d'un réacteur tubulaire en lieu et place de cette colonne, pour revenir vers des conditions homogènes, est nécessaire.

Lors de la réaction suivante, un tubulaire de 16 ml est mis en place et une troisième voie d'injection est ajoutée permettant l'introduction dans le système de la solution de TBD dans le dichlorométhane (Schéma 83). En effet, les ammoniums iodés de la TBD ne sont pas solubles dans le THF et il est donc nécessaire de le remplacer par le dichlorométhane.

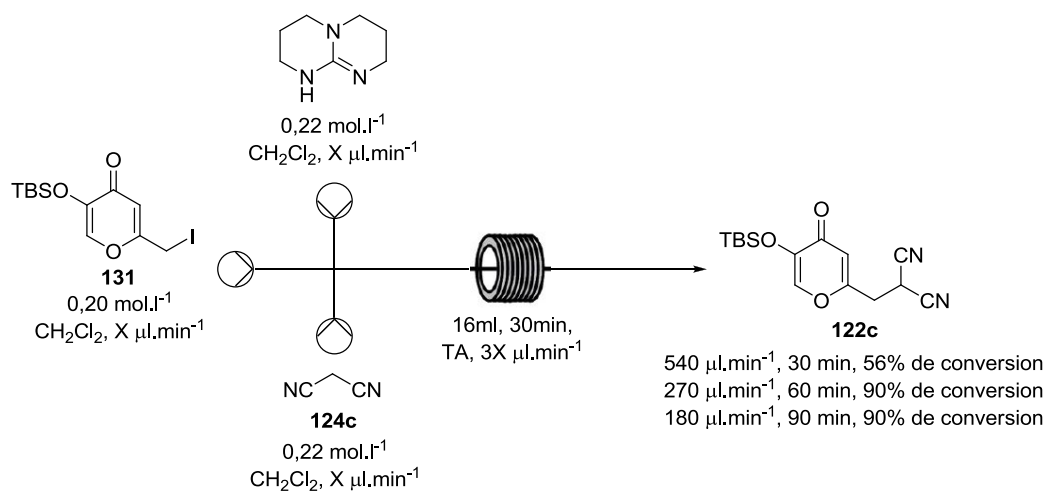


Schéma 83: Réaction d'alkylation entre le dérivé iodé **131** et le malononitrile (**124c**) en flux continu avec l'utilisation d'une solution de TBD

Cette première réaction montre une meilleure efficacité de la substitution nucléophile, avec l'obtention d'une conversion RMN de 56% du produit de départ **131** en faveur du mono-alkyle **122c**. Par la suite, l'augmentation du temps de réaction dans le tubulaire de 30 minutes à 1 heure a permis d'atteindre une conversion de 90%. Une augmentation supplémentaire du temps de réaction jusqu'à 90 minutes n'a pas permis d'améliorer encore la conversion.

Ces meilleurs résultats permettent alors l'étude de l'élimination des réactifs utilisés en vu de l'accès au composé purifié. En effet, le brut réactionnel contient la molécule-cible **122c** mais également le sel de base protonée ($\text{TBDH}^+ \text{I}^-$), l'excédent de TBD utilisée, l'excès de malononitrile (**124c**) et le reste de produit de départ **131**.

e. Essais de purification des molécules alkylées en flux continu

La stratégie est d'éliminer ces réactifs/produits non souhaités en aval tubulaire de réaction, par l'ajout de réactifs supportés ou non. La première stratégie consiste à éliminer le produit de départ **131** n'ayant pas réagi, et quatre réactifs supportés ont été testés pour cela: le premier contenant un motif amine (1^{ère} voie), le second contenant un motif thioéthylamine (2^{ème} voie), le troisième contenant un motif éthylène diamine (3^{ème} voie) et enfin le dernier contenant un motif tris-(2-aminoéthyl)amine (4^{ème} voie) (Schéma 84). Ces réactions ont été effectuées en ballon pour des tests en parallèle.

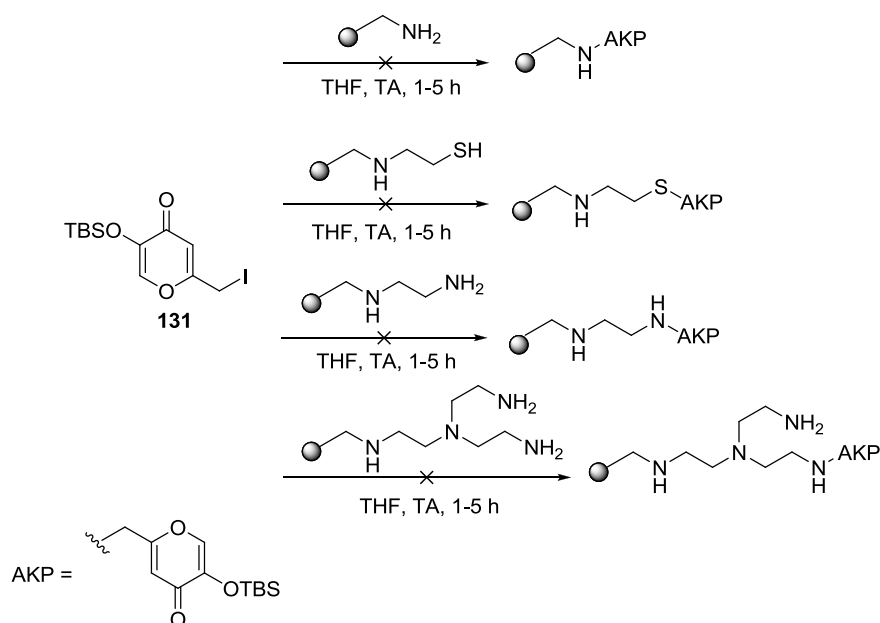


Schéma 84: Essais de substitution nucléophile de différentes résines sur le composé iodé **131**

Les résultats de ces réactions ne sont cependant pas concluants car après cinq heures, le brut réactionnel recueilli après filtration des billes de polymères montre la présence dans les quatre cas du produit de départ, dans des quantités similaires à celles engagées. La conversion la plus complète du produit de départ est donc requise si l'on veut s'affranchir d'un traitement potentiel par colonne chromatographique. Cependant la conversion maximale atteinte est de 90% (section III.B.1.d., ce qui implique qu'une purification sera nécessaire pour éliminer le produit de départ.

Le second produit à soustraire est le malononitrile restant sans pour autant éliminer le produit d'alkylation **122c**. Le pKa du proton en α des esters de **122c** est approximativement le même que les protons du malononitrile. Ceci implique qu'une discrimination par le choix d'une base ayant un pKa situé entre les deux valeurs de pKa est difficile. L'encombrement stérique du produit **122c** par rapport au malononitrile pourrait permettre une différenciation. Néanmoins, les synthèses précédentes incluant l'utilisation des bases TBD supportée et de DBU supportée n'ont pas montré de retenue des pro-acides par ces bases, ce qui implique que leur élimination par un réactif supporté n'est pas réalisable à ce stade.

Enfin, le dernier composé à éliminer est la base protonée et la base n'ayant pas réagit. La base protonée est un sel (formé avec l'ion iodure) et possède ainsi à priori une migration nulle sur gel de silice dans un système de solvant précis. Le gel de silice a la particularité d'être sensiblement acide, ce qui implique que l'introduction d'une base suffisamment forte provoque sa protonation, et sa migration devient elle aussi à priori nulle. Cette particularité permet ainsi d'envisager l'ajout de silice en aval du réacteur tubulaire (Schéma 85).

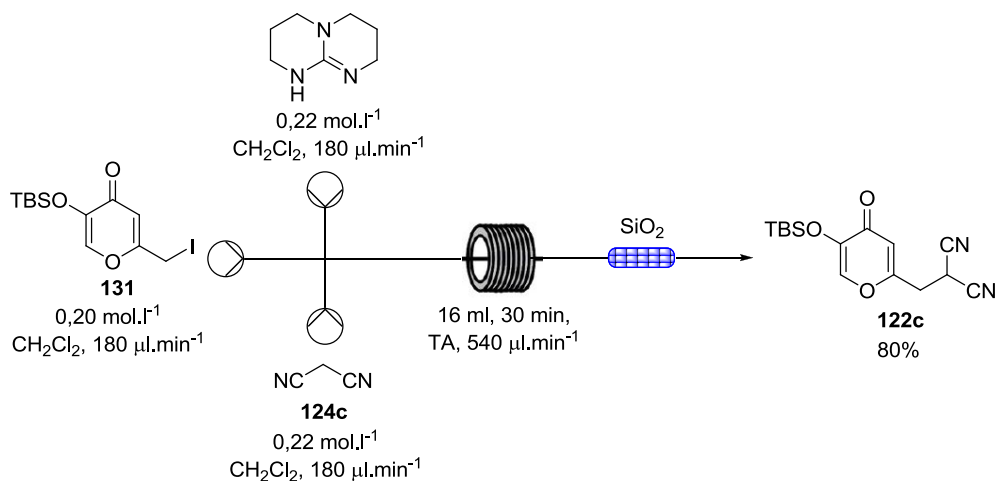


Schéma 85: Réaction en flux continu incluant une colonne de silice pour l'obtention du produit **122c**

L'ajout d'une colonne de silice permet en effet de supprimer les dérivés basiques du système en flux dans le dichlorométhane. Cette élimination facilite une éventuelle purification ultérieure. Après la fin de l'injection des réactifs (22 minutes) et l'injection pendant 2 heures de DCM pur, aucune base n'est présente dans le milieu, ce qui montre l'efficacité de ce système et on obtient facilement la molécule **122c** avec 80% de rendement après purification. Cependant, une légère migration est visible à l'intérieur de la colonne de silice, ce qui suggère que le rapport frontal de ces éléments basiques n'est finalement pas nul. Cette constatation implique que si on veut effectuer la montée en échelle de cette synthèse, alors il est soit nécessaire de changer la colonne de silice en cours de synthèse (synthèse à grande échelle par exemple), soit de mettre en place au départ une colonne avec un volume plus grand.

La méthodologie en deux étapes est inappropriée pour ce type de séquence réactionnelle car le manque de purification après la première alkylation impacte la seconde alkylation, si une purification par colonne chromatographique n'est pas effectuée. Le dérivé pro-acide qui n'est pas éliminé intervient dans la seconde réaction et provoque l'obtention de deux produits, à savoir le propargylmalononitrile ainsi que dipropargylmalononitrile (Schéma 86). Cette synthèse a en effet été effectuée en reprenant le brut réactionnel après la première étape sans purification supplémentaire et a été mise en réaction avec le bromure de propargyle et les résultats sont visibles dans le schéma ci-après.

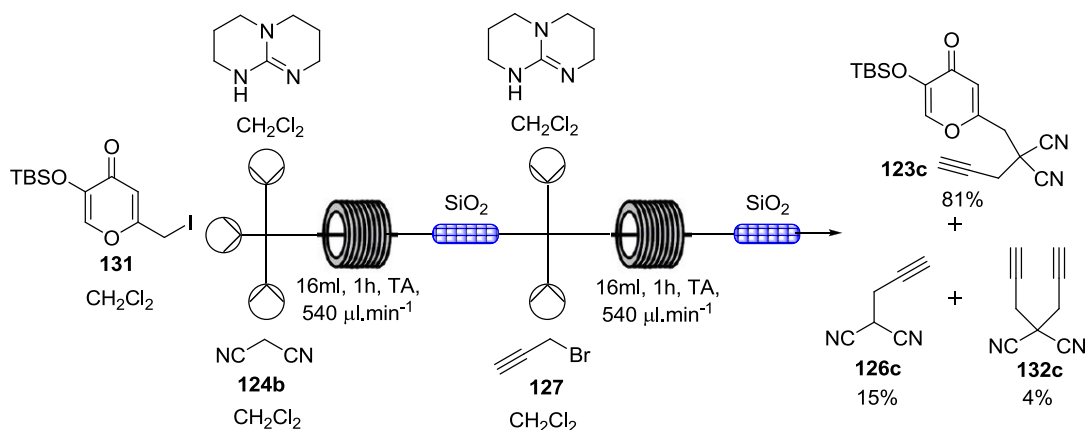


Schéma 86: Synthèse en flux continu sur deux étapes conduisant à l'alcyne **123c** et aux produits secondaires **126c** et **132c**

Les résultats de cette synthèse, qui a malgré tout été testée, montrent en effet l'obtention du produit **123b** mais également de la mono propargylation **126c** et de la double propargylation **132c** du malononitrile. Le bromure de propargyle (**127**) est introduit à hauteur de 1,1 équivalent par rapport au produit de départ **131** si l'on considère que l'alkylation de la première étape a une conversion quantitative. La fraction présente pour le produit **123c** est de seulement 81% en proportion tandis que le reste est un mélange mono/di propargyle malononitrile à hauteur de 15% pour **126c** et 4% **132c**. La minimisation pour l'obtention des sous produits peut être envisagée en effectuant l'alkylation avec l'alcyne préalablement formé.

C'est pourquoi les travaux réalisés auparavant seront adaptés à une méthodologie en une seule étape.

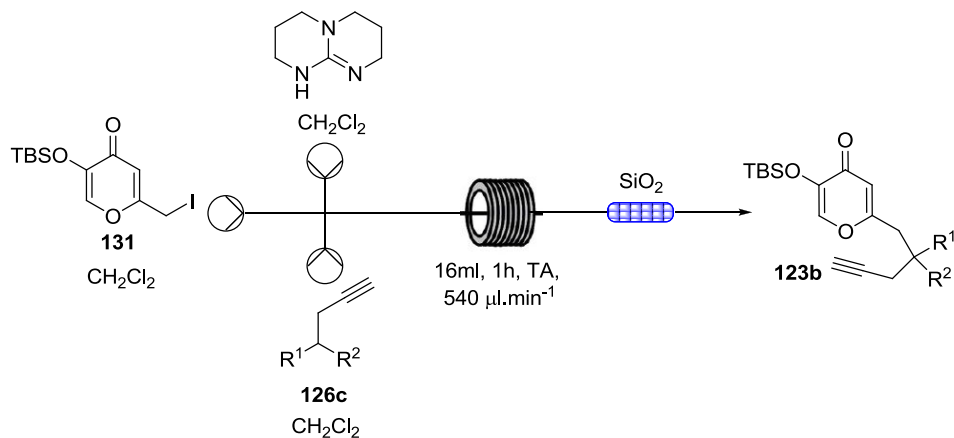
2. Alkylation sur une seule étape

La méthodologie d'alkylation en une seule étape nécessite la synthèse des dérivés propargyliques étudiés dans la partie B. Après obtention des alcynes fonctionnalisés, la stratégie reprend la même méthodologie que pour l'alkylation en deux étapes en remplaçant le malononitrile par son dérivé alcyne.

Le premier essai conduit à l'obtention du dérivé **123c** avec une conversion RMN de 90% (Tableau 8, Entrée 2). Néanmoins, un peu de produit de départ **131** qui n'a pas réagi est présent, et donc également le composé **126c**. La purification par colonne chromatographique donne un rendement isolé pour **123c** de 80%. Seule l'utilisation des autres alcynes

préalablement synthétisés, c'est-à-dire les alcynes **126b,d-e**, sera évoqué ici et les résultats sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 8).

Tableau 8: Résultats des synthèses des alcynes **123b-e**



Entrée	Groupements fonctionnels	Conversion RMN (%)	Rendements isolés (%)
1	123b : $R^1 = R^2 = \text{COMe}$	65	51
2	123c : $R^1 = R^2 = \text{CN}$	90	80
3	123d : $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$	90	87
4	123e : $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$	91	88

On remarque que les meilleurs résultats sont obtenus pour des composés possédant des groupements esters éthyliques ou méthyliques respectivement pour les composés **123d** et **123e** (Entrée 3 et 4). Les conversions pour ces deux réactions sont de 90 et 91% avec des rendements isolés obtenus de respectivement 87 et 88%. Enfin, la réaction où les groupements fonctionnels R^1 et R^2 sont des méthylcétones (Entrée 1) est moins efficace comme attendu, avec l'obtention de 65% de conversion pour l'alkyne **123a** pour un rendement isolé de 51%.

C'est ainsi que la série des alcynes a pu être synthétisé par le biais du flux continu avec une bonne efficacité. Les problèmes de purification des composés au sein du flux est toutefois un obstacle non négligeable pour la réalisation à plus grande échelle, et nécessiterait des études plus approfondies. Tous les alcynes décrits de ce chapitre seront utilisés pour effectuer les cycloadditions [5 + 2], étape-clé de ces travaux de thèse.

Chapitre 3 : Synthèses des adduits par cycloaddition [5+2] et cycloaddition tandem [5+2]/[4+2] sous irradiation micro-ondes et en flux continu

I. Stratégies de synthèse et méthodologies employées

L'accès général aux hétérocycles **122** peut se faire par deux voies de synthèse applicables pour les deux méthodologies utilisées ; en flux continu et sous irradiation micro-ondes (Schéma 87).

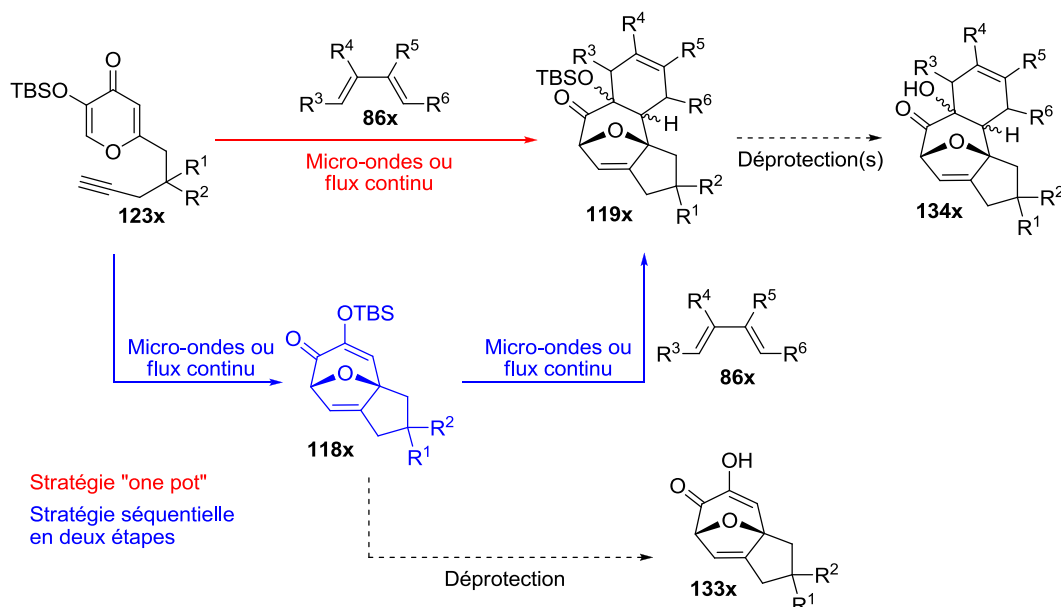


Schéma 87: Stratégies de synthèse pour accéder aux différents polycycles **118x**, **119x**, **133x** et **134x**

La première voie de synthèse (stratégie séquentielle) débute par la réaction d'un précurseur alcyne tel que **123x** pour accéder au cycloadduit **118x** par réaction de cycloaddition [5 + 2]. L'étude de cette cyclisation intramoléculaire [5 + 2] se fait suivant plusieurs critères ; la température induite au système, les effets des substituents R^1 et R^2 sur la vitesse de formation des adduits respectifs ou encore l'effet de ces substituents sur la stéréochimie relative. Les adduits **118x** obtenus sont susceptibles de réagir en tant que diénophile par réaction de Diels-Alder avec un diène **86x** substitué conduisant aux adduits **119x**. Les études autour de cette synthèse vont permettre de spécifier la régiosélectivité de cette cyclisation [4 + 2] envers l'un ou l'autre des alcènes présents sur le tricyclic ponté **118x**. De plus, la stéréochimie et/ou la configuration relative obtenue pour les différents cycloadduits sera l'un des points étudiés lors de ces travaux, lorsqu'un diène symétrique ou dissymétrique sera utilisé. L'accès à ces cycloadduits **119x** se fera également par une stratégie de synthèse en une seule étape (stratégie « one pot », Schéma 87) où le produit de départ, l'alcyne **123x**, est converti directement en tétracycle ponté **119x**.

Les dernières étapes, après obtention des cycloadduits, consisteront à effectuer les déprotections des groupements éthers d'énol silylés, en vue de tests biologiques *in vitro* tels que des tests de toxicité ou d'inhibition de la production de mélanine.

Il est à noter que la formation de ces cycloadduits entraîne l'obtention des deux énantiomères, c'est-à-dire possédant la conformation du pont éther vers le haut (les adduits **118x'** et **119x'**) et vers le bas (les adduits **118x''** et **119x''**) (Schéma 88).

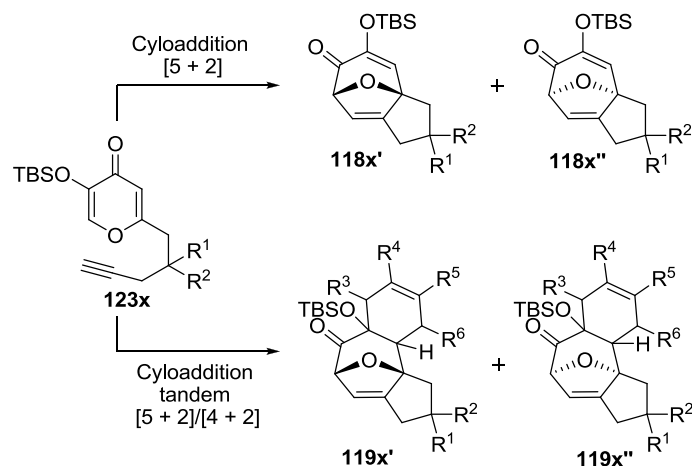


Schéma 88: Cycloaddition [5 + 2] conduisant aux deux adduits **118x'**, **118x''**, **119x'** et **119x''**

Par formalisme et par soucis de simplification, lors de toutes les études entreprises, seul la configuration du cycloadduit **118x'** ou **119x'** sera évoquée et explicitée mais les réactions incluent le mélange des deux énantiomères. Ce point est également valable pour les cycloadduits obtenu après réaction de Diels-Alder, et après réaction de déprotection des éthers d'énol silylé.

La première partie de ce chapitre sera d'abord consacrée à l'étude des réactions sous irradiation micro-ondes. Ces synthèses concerneront les trois processus étudiés, c'est-à-dire la formation seule des adduits [5 + 2] effectuées à partir des alcynes précurseurs préalablement synthétisés, les réactions de Diels-Alder effectuées sur les adduits ainsi obtenus et enfin les réactions tandem [5 + 2]/ [4 + 2]. La seconde partie de ce chapitre concernera la transposition des synthèses sous irradiation micro-ondes en flux continu et la partie finale sera consacrée aux tests biologiques préliminaires.

II. Synthèses par cycloaddition [5 + 2] et cyloaddition tandem [5 + 2]/ [4 + 2] sous irradiation micro-ondes

A. Cycloaddition [5 + 2] intramoléculaire appliquée aux dérivés d'acide kojique sous irradiation micro-ondes

1. Détermination des conditions optimales sous irradiation micro-ondes

a. Description de la méthodologie utilisée

Le réacteur micro-onde utilisé est un appareil CEM® Discover 300 capable de délivrer une puissance maximale de 300 W. Plusieurs méthodologies sont possibles pour l'application des micro-ondes au sein du réacteur.

La première méthode est appelée méthode « dynamique » où tous les paramètres de l'irradiation sont contrôlables. Le premier paramètre est la température induite au sein du réacteur, le second la pression maximale admise pour la réaction ou pour la limite maximale de l'appareillage et le troisième puissance maximale délivrée par le magnétron. Dans certains cas, une énergie donnée trop grande provoque une altération chimique des molécules du milieu.

La puissance délivrée permet de contrôler la température car quand celle-ci est atteinte, alors l'énergie micro-onde transmise au mélange va s'adapter et diminuer en conséquence pour la stabiliser pendant le temps d'irradiation prédéfini. Si la température n'est pas atteinte rapidement, il est possible de mettre en place une rampe de montée en température. Une fois la température atteinte, le cycle de rampe s'arrête et la méthodologie commence.

De plus il est possible d'intégrer plusieurs lignes de paramètres au sein de la même méthodologie. Par exemple, un mélange réactionnel peut être irradié pour atteindre une température X_a °C pendant un temps Y_a puis refroidi et être à nouveau irradié avec comme limite une nouvelle température X_b °C pendant un temps Y_b .

Cette méthode est à comparer avec les autres méthodes moins adaptées à notre réaction. En effet, il est possible d'utiliser la méthode « cycle de puissance », où l'énergie délivrée est continue (par exemple, 300 W en permanence). Une fois la température souhaitée atteinte, l'irradiation s'arrête pour reprendre quand la température diminue trop fortement avec la même puissance. L'inconvénient de cette méthode est qu'une irradiation

spontanée de 300 W peut provoquer un dépassement important de la température. La méthode « puissance fixe » est également une alternative mais celle-ci consiste uniquement à une irradiation continue fixe pendant un temps où la température n'est plus un paramètre de contrôle de la réaction mais simplement de sécurité.

La méthode dynamique a alors été privilégiée de par ses nombreux paramètres de contrôle. Dans notre cas, une température élevée est requise, ce qui nécessite une forte puissance au départ (plusieurs minutes d'irradiation au maximum de la puissance, 300 W) puis cette puissance va diminuer pour stabiliser cette température à la valeur fixée. De plus, cette méthode permet également le contrôle secondaire de la pression au sein du réacteur. L'exemple suivant permet d'illustrer ces contrôles. (Figure 19)

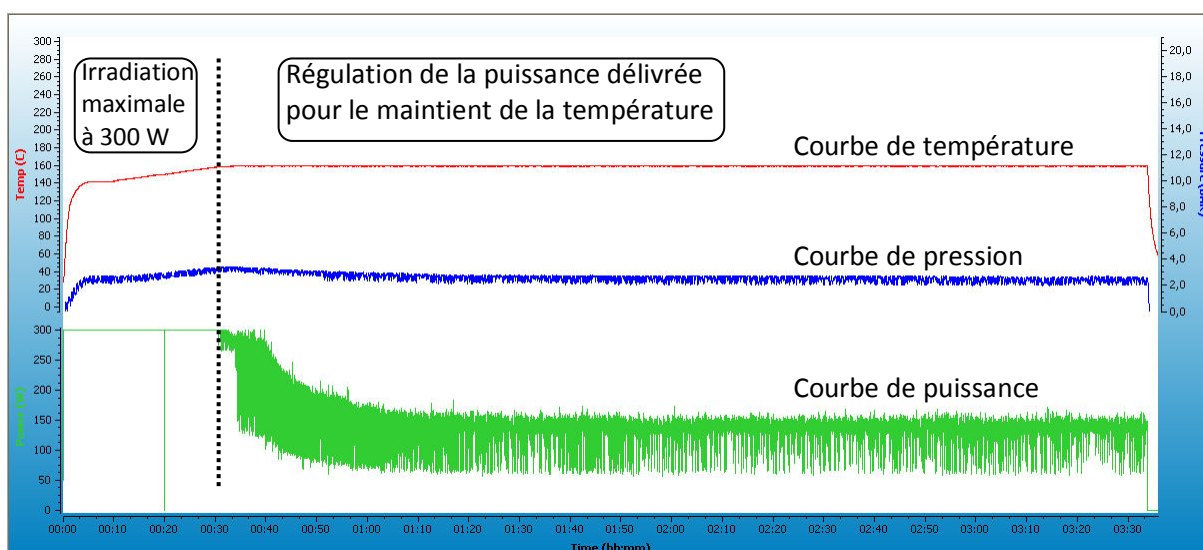


Figure 19: Exemple de profil d'irradiation micro-ondes en fonction de trois paramètres : la puissance délivrée en fonction du temps d'irradiation (en vert) ; La pression obtenue en fonction du temps (en bleu) et la température en fonction temps (en rouge)

Dans cet exemple, une température de 160 °C a été imposée au système. C'est pourquoi une irradiation nécessaire de 300 W a été appliquée pendant environ trente minutes pour atteindre cette température. Pour pallier cet inconvénient, un temps de rampe a été mis en place. Puis la puissance s'adapte en diminuant progressivement pour se stabiliser à environ 150 W délivrés permettant donc le maintien de cette température lors du reste du cycle d'irradiation.

Par la suite, la durée d'irradiation donnée pour une réaction sous micro-ondes ne représente pas la durée totale d'irradiation mais la durée d'irradiation pendant laquelle la

réaction est soumise à la température souhaitée. Le temps de rampe pendant lequel la température croît pour atteindre le seuil imposé n'est pas pris en compte, même si celle-ci est différente d'une température imposée à une autre. Celui-ci sera spécifié le cas échéant s'il est important.

b. Recherche des conditions optimales pour la cycloaddition [5 + 2]

La mise en place d'un protocole efficace de la méthode de synthèse sous irradiation micro-ondes est le premier élément à résoudre pour effectuer les synthèses des cycloadduits. Ce protocole a pour données initiales celles utilisées dans deux exemples de réactions effectuées par Mascareñas^{71,79} où est induit une température de 160°C par méthodologie de réaction classique en tube scellé dans le toluène. Il a été choisi en premier lieu de ne pas ajouter d'additif pour aider l'élévation de température dans les réactions entreprises lors de toute l'étude des synthèses sous irradiation micro-ondes (Réaction 3).

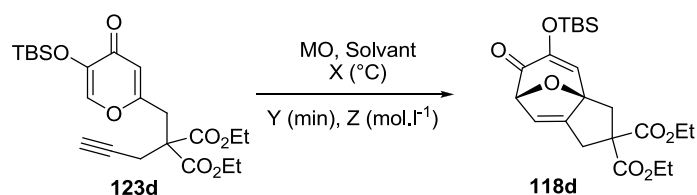
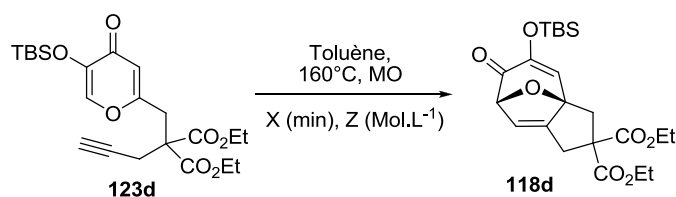


Schéma 89: Réaction générale et données étudiées pour la synthèse du dérivé 118d

Par similarité, l'étude nous concernant débute avec la conservation de paramètres réactionnels utilisés par Mascareñas (chapitre 1, II.E, Schéma 33) tels que l'utilisation du toluène, la température de 160 °C. Le temps de réaction est quant à lui diminué, de 30 minutes à 180 minutes. Différentes molarités (de 0,01 M à 0,1 M) ont également été étudiées lors de ces premiers travaux (Tableau 9). Ce paramètre est le facteur essentiel qui permet d'atteindre la température fixée. On peut noter également que les tubes micro-onde utilisés sont de type Pyrex et ce pour toutes les réactions suivantes.

Tableau 9: Etude de la réaction [5 + 2] en fonction du temps d'irradiation et de la concentration



Entrée	Concentration Z (mol.l ⁻¹)	Température de consigne (°C)	Température atteinte (°C)	Durée d'irradiation X (min)	Conversion RMN (%)
1	0,01	160	154	30	X
2	0,05	160	156	30	X
3	0,1	160	160	20	X
4	0,1	160	160	60	X
5	0,1	160	160	180	Trace (<5)

Aucune conversion du produit de départ **123d** n'a été obtenue en utilisant de faibles concentrations (Entrées 1 et 2), et la température n'a pas atteint 160 °C dans les deux premiers cas.

Une augmentation de la concentration en réactif de 0,01 mol.l⁻¹ à 0,1 mol.l⁻¹ avec un temps de chauffage de 20 minutes (Entrée 3) a permis d'atteindre la température fixée à 160 °C au bout de 45 minutes environ, ce temps étant similaire pour les entrées 4 et 5. Néanmoins, aucune conversion en RMN n'a été observée en faveur du cycloadduit **118d**. L'augmentation du temps réactionnel à une heure et trois heures d'irradiation (Entrées 4 et 5) n'a pas permis d'améliorer significativement la conversion du produit de départ, même si une petite quantité de produit est présent dans le brut réactionnel (inférieure à 5%).

A ce stade, il est soit nécessaire d'augmenter encore le temps d'irradiation pour une meilleure conversion que celle de l'entrée 5 soit de changer un autre paramètre réactionnel. L'utilisation du toluène avec ces quantités de réactifs ne permet pas, avec cette température, d'accéder à un taux de conversion correct.

Le toluène possède un faible facteur de dissipation tan δ égale à 0,04, correspondant ainsi à une très basse capacité d'absorption et de dissipation de l'énergie, et ne permet pas

d'élever la température suffisamment pour atteindre le paramètre de chauffage initial de 160 °C pour les deux premières réactions.^{<http://biotage.com/literature>} Le graphique suivant montre l'évolution de la température du toluène sans réactif sous irradiation micro-ondes pendant 2 heures et 20 minutes (Figure 20).

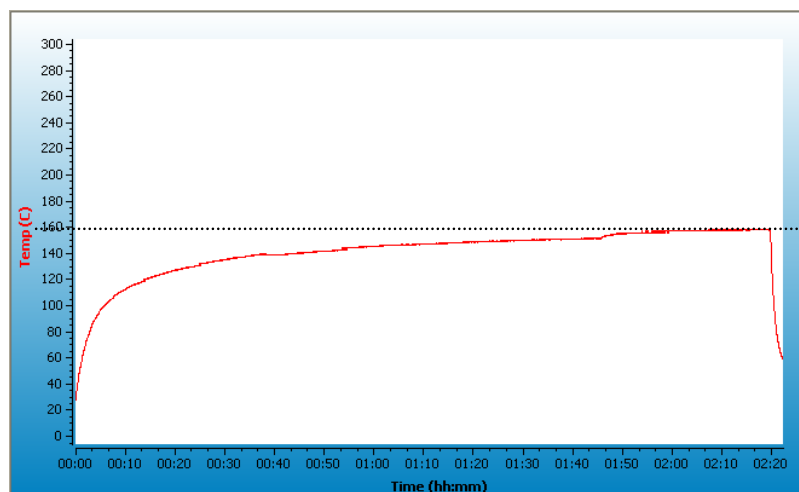


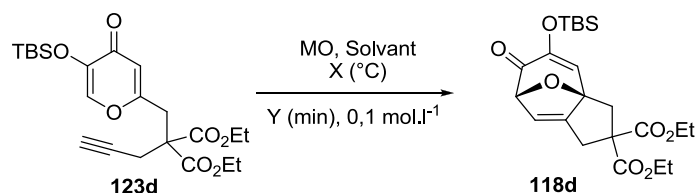
Figure 20: Courbe de température du toluène seul sous irradiation micro-ondes

Ce graphique confirme que même après plus de deux heures d'irradiation, la température n'atteint que 157 °C. C'est donc que l'alcyne **123d** et/ou le cycloadduit formé **118d** permet l'élévation de température. Ce qui veut dire qu'il est pertinent d'augmenter la quantité de réactif ou de changer le solvant.

Le solvant est ainsi le paramètre suivant à être étudié. En effet, si on introduit un solvant plus polaire, et par conséquent plus à même d'augmenter drastiquement le chauffage, nous pourrions nous affranchir de longue montée en température et il sera possible d'élever la température. Néanmoins, l'utilisation d'un solvant neutre envers les réactifs à haute température est requise ainsi qu'une pression limite de 20 bars, ce qui élimine les solvants les plus polaires comme le méthanol ou l'éthanol où une pression supérieure à cette limite est obtenue après 180°C. C'est pourquoi trois solvants ont été testés, le tétrahydrofur ($\tan \delta = 0,047$), le diméthylformamide ($\tan \delta = 0,161$) ainsi que l'acétonitrile ($\tan \delta = 0,062$). Même si le facteur de dissipation pour le THF est très proche de celui du toluène, un effet de solvation est possible et envisagé, permettant une conversion plus rapide.

Les différentes réactions avec l'utilisation du DMF et du THF sont résumées dans le tableau ci après en conservant la molarité de la solution à 0,1 mol.l⁻¹. (Tableau 10)

Tableau 10: Tests de changement de solvant pour les cycloadditions [5 + 2] en fonction de la température et du temps de réaction à 0,1 M



Entrée	Solvant	Température de consigne X (°C)	Température atteinte (°C)	Temps d'irradiation Y (h)	Conversion RMN (%)
1	THF	160	160	1	X
2	THF	180	163	1	X
3	DMF	160	160	1	X
4	DMF	180	180	3	Dégradation + trace (<5%)
5	DMF	200	200	1	Dégradation

Comme on peut le voir, le changement du toluène pour le THF n'améliore pas la conversion RMN en cycloadduit **118d** (Entrée 1) et il ne permet pas non plus d'élever la température à plus de 163 °C même avec une température de consigne de 180 °C (Entrée 2). Aucune conversion en cycloadduit n'a pu être observée avec ce solvant.

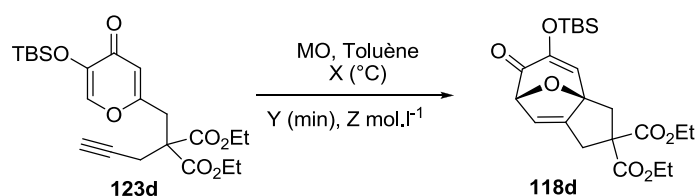
Pour le DMF, à une température de consigne similaire au THF de 160 °C, aucune conversion en RMN n'est obtenue (Entrée 3) mais lorsque le temps et la température d'irradiation sont augmentés de 160 à 180 °C, et de 1 à 3 heures respectivement (Entrée 4), la consommation de l'alcyne de départ est totale mais aucune trace du composé **118d** n'est visible. Aucune autre investigation n'a permis de déterminer la(es) structure(s) du(es) produit(s) obtenu(s) par cette réaction mais un test final en augmentant une nouvelle fois la température à 200 °C (Entrée 5) et en diminuant le temps réactionnel à 1 heure n'a pas permis d'obtenir une conversion en produit souhaité **118d**.

C'est pourquoi un retour au toluène initial a été effectué et une nouvelle augmentation de la concentration en réactif à 0,2 mol.l⁻¹ dans la solution a été réalisée en conservant la température à 180 °C. Dès lors, après 6 h de réaction, une conversion de 49% est obtenue en

faveur du cycloadduit **118c**. La température et le solvant semblent être les facteurs prépondérants et déterminants dans la rapidité et l'efficacité de cette réaction. En effet, le passage à 180 °C provoque une augmentation significative de la conversion, même si le temps de réaction par rapport à une irradiation à 160 °C a été multiplié.

Une nouvelle série de réactions avec changement de la concentration, du temps de réaction ainsi que de la température a été réalisée. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11 suivant.

Tableau 11: Schéma de la synthèse et résultats des conversions et rendements isolés obtenus en fonction de la concentration, la température et de la durée d'irradiation



Entrée	Concentration en produit de départ Z (mol.l ⁻¹)	Température de consigne X (°C)	Température atteinte (°C)	Durée d'irradiation Y (h)	Conversion RMN (%)	Rendement isolé (%)
1	0,2	180	180	6	62	X
2	0,2	190	186	6	79	X
3	0,3	190	190	1	88	X
4	0,3	190	190	3	93	79
5	0,3	190	190	6	97	85
6	0,3	200	198	6	89	79
7	0,4	190	190	6	95	85

D'après ce tableau pour les entrées 1 et 2, des conversions de 62 et 79% sont obtenues pour les réactions engageant une concentration de 0,2 mol.l⁻¹ avec des températures correspondantes de respectivement 180 et 190 °C. Ces résultats préliminaires confortent l'idée de l'augmentation de température pour une meilleure conversion mais cette concentration n'est pas suffisante pour atteindre une température imposée de 190 °C car la valeur maximale atteinte est de 186°C au bout de six heures où une puissance de 300 W a été délivrée en continu durant tout le processus (Entrée 2).

De plus, ce n'est qu'après 1 heure et 15 minutes de rampe qu'une température de 180 °C est atteinte pour les entrées 1 et 2. Une augmentation supplémentaire de la concentration est donc nécessaire pour atteindre la température minimale de 190°C.

C'est ainsi que la concentration est portée à 0,3 mol.l⁻¹ en conservant les autres paramètres fixes (Entrée 6). La conversion est alors quasi-totale avec une valeur de 97% où seulement un résidu de produit de départ est encore visible et le rendement isolé associé à cette réaction est de 85%. Pour suivre l'évolution de la conversion en cycloadduit, deux autres réactions avec modification du temps d'irradiation (Entrées 3 et 4), de 1 et 3 heures, ont été effectuées, et les conversions obtenues sont de 88 et 93% respectivement. Cela veut donc dire que la conversion d'une grande partie du produit de départ est rapide dans la première heure d'irradiation. Néanmoins, le restant d'alcyne de départ non encore converti est consommé très lentement par la suite.

Une augmentation supplémentaire de la température à 200 °C durant un même temps d'irradiation de 6 h (Entrée 6) ne montre pas d'amélioration de la conversion, qui est de 89%. Ce résultat montre la limite de l'hypothèse que l'efficacité est meilleure avec l'utilisation d'une température au-delà de 190 °C, pour ces synthèses sous irradiation micro-ondes. Après analyse de la RMN ¹H du brut réactionnel, il semblerait qu'une dégradation du cycloadduit se produise à 200 °C pendant 6 heures (Figure 21).

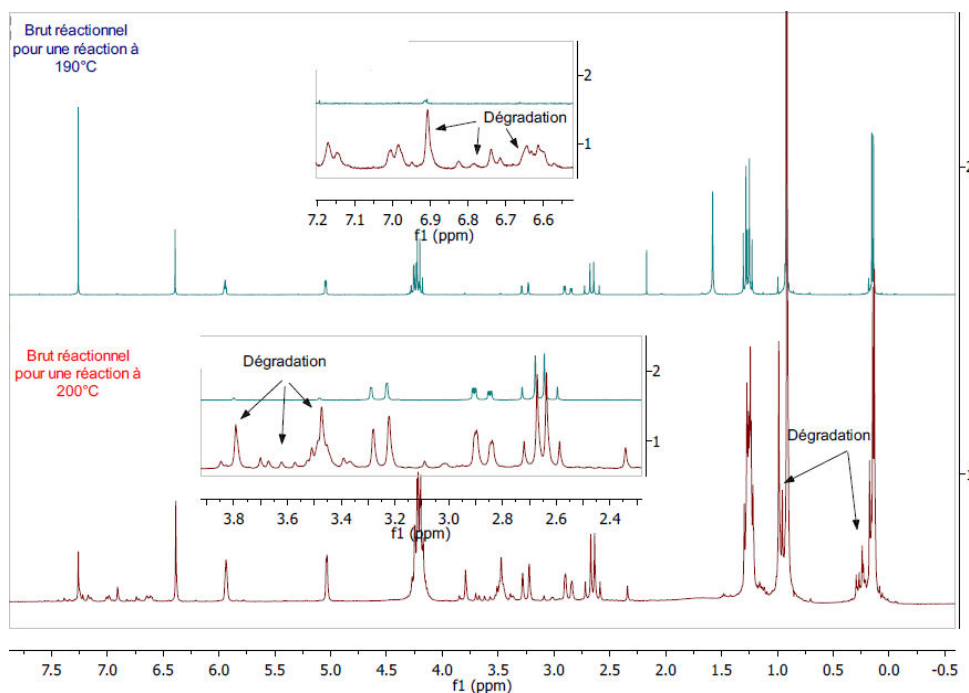


Figure 21: Comparaison du spectre RMN ¹H entre une réaction conduite à 190 °C (Spectre bleu) pendant 6 h et une réaction conduite à 200 °C pendant 6 h (Spectre rouge)

En effet, comme nous pouvons le voir avec la comparaison entre les spectres RMN du proton d'une réaction à 190°C (Spectre bleu) et d'une réaction à 200°C (Spectre rouge), une multitude de signaux ne correspondant pas au cycloadduit **118d** situés en particulier entre 2,4 et 3,6 ppm et entre 6,6 et 7,2 ppm montre une dégradation partielle du cycloadduit. C'est pourquoi la température de 190°C a été conservée pour la suite.

Un dernier essai d'augmentation de la concentration à 0,4 mol.l⁻¹ (Entrée 7) n'a pas montré de meilleurs résultats pour la conversion en cycloadduit, avec l'obtention d'une conversion et d'un rendement isolé respectifs de 95% et de 85%. Les conditions optimales sont alors obtenues pour la cycloaddition de l'alcyne **123d** (Schéma 90).

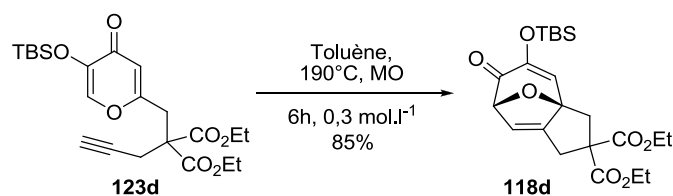


Schéma 90: Cycloaddition de l'alcyne sous irradiation micro-ondes avec les meilleures conditions obtenues

Après avoir obtenues les conditions optimales, une étude en modélisation moléculaire^e a été réalisée pour visualiser la molécule dans l'espace (Schéma 91).

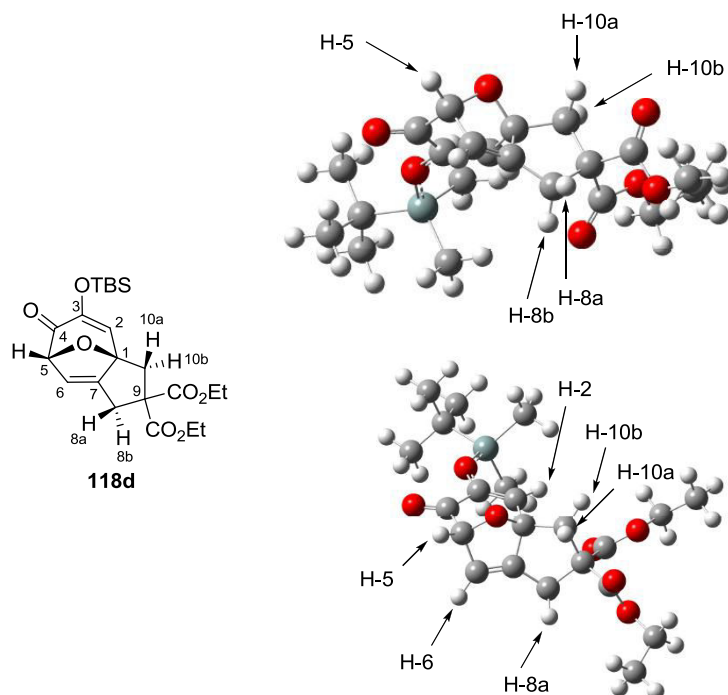


Schéma 91: Représentations schématisées du cycloadduit **118d** (à gauche) et spatiales effectuées par modélisation moléculaire avec la méthode B3LYP/6-31 + G(d) opt. fréq. (à droite) et numérotation du cycloadduit **118d**

D'après ces images, on remarque que le proton H-5 est dirigé dans la même direction que le pont étheré, vers le haut ainsi que sa forme concave sur sa face α .

La prochaine étape est de comparer les conditions micro-ondes utilisant une verrerie de type pyrex à des conditions micro-ondes avec utilisation de tube en carbure de silicium SiC. Le type de chauffage sera ainsi modifié.

c. Utilisation de réacteur en carbure de silicium

L'emploi de ce matériau nécessite qu'il soit utilisé dans un appareillage adéquat, c'est-à-dire dans un appareil micro-ondes Anton-Paar de 300 W qui possède une fonctionnalité adaptée pour ces réacteurs. Si la puissance délivrée est trop importante, alors la température augmentera très largement au-dessus de la valeur souhaitée. L'utilisation de cette verrerie est possible avec un autre appareil micro-ondes mais il est nécessaire au

^e Les modélisations moléculaires ont été effectuées par Mme Eleonora Menicacci du Laboratoire de l'Institut de Recherche de Chimie Paris IRCP, Equipe Chimie Théorique et Modélisation du Pr C. Adamo à l'ENSCP.

préalable de limiter la puissance d'irradiation de l'appareillage. Ces réactions ont été réalisées au sein du laboratoire BossGroup du Pr. De Souza à l'Université Fédérale de Rio de Janeiro.

La montée en température en utilisant des réacteurs en SiC se fait par irradiation du matériau et non pas par la participation par rotation des molécules polaires au sein du milieu. C'est pourquoi il est intéressant de comparer les résultats entre les réacteurs en pyrex et SiC. Il a été vu précédemment que l'augmentation de température de 190°C à 200°C provoquait une dégradation du milieu réactionnel. C'est pourquoi une augmentation possible de la température à 250°C nous conforterait dans cette constatation et une réaction à cette température a été effectuée (Schéma 92).

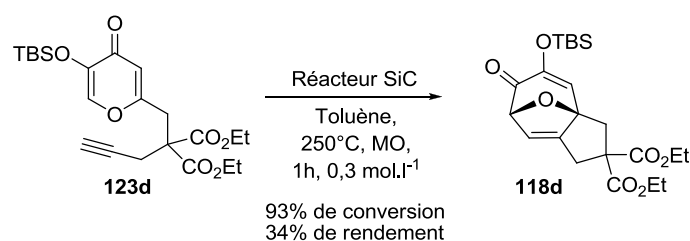


Schéma 92: Cycloaddition de l'alcyne sous irradiation micro-ondes avec les meilleures conditions obtenues

Cette réaction conduite pendant 1 h à 250 °C a montré une consommation de 93% du produit de départ mais le brut réactionnel ne contient que 34% du cycloadduit **118d**. La grande majorité du produit obtenu est le produit de déprotection de l'éther d'énol silylé de l'alcyne **123d** et le reste est du produit de départ **123d**. Cela suggère qu'à une trop grande température, la déprotection est majoritaire et que la cycloaddition [5 + 2] sans groupement OTBS ne se produit pas puisqu'aucun cycloadduit déprotégé n'est présent.

La prochaine étape est alors de comparer ces conditions micro-ondes à des conditions de température et des durées de chauffage similaires mais cette fois en tube scellé.

2. Comparaison entre les synthèses sous irradiation micro-ondes et les synthèses en tube scellé sous chauffage thermique classique

a. Résultats pour les synthèses en tube scellé

La comparaison avec les synthèses en tube scellé est nécessaire pour la pertinence de l'usage des micro-ondes. C'est pourquoi les deux réactions suivantes ont pour but

d'effectuer cette comparaison. Elles ont été effectuées à 190°C avec une durée de 2 et 6 heures dans un bain d'huile en conservant la concentration de la réaction à 0,3 mol.l⁻¹ en utilisant un réacteur en Pyrex fermé par une capsule, identique à ceux utilisés pour les réactions micro-ondes (Schéma 93).

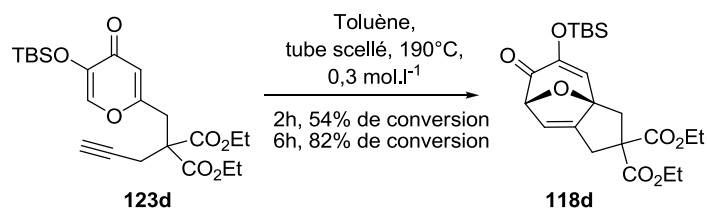


Schéma 93: Réaction de cycloaddition [5 + 2] sur l'alcyne 123d en tube scellé avec variation du temps de réaction

Pour une durée de chauffage de 2 heures, la conversion obtenue est de 54% en cycloadduit tandis que sous irradiation micro-ondes, la conversion est de 88% au bout de seulement 1 heure, ou 2 heures et 15 minutes si le temps de rampe est pris en compte. La tendance se confirme quand le temps de réaction est de 6h avec l'obtention de 82% de conversion en cycloadduit en tube scellé tandis que l'obtention est quasi-totale en synthèse sous irradiation micro-ondes. On a alors un gain significatif en conversion en faveur de la méthode micro-onde, ce qui montre la pertinence de leur utilisation.

b. Comparaison des avantages et inconvénients de chaque technique

L'avantage premier est donc que le gain de conversion pour des réactions sous irradiation micro-ondes pour des mêmes durées de réaction par rapport aux réactions en tube scellé. Le temps pour une conversion totale en cycloadduit par micro-ondes est certes long (6 h) pour ce type de technique mais si une conversion non totale est tolérée, ce temps peut être réduit à 1 h pour 88% en conversion, ce qui devient plus acceptable pour l'utilisation de cet appareillage.

Le second avantage est la sécurité de la manipulation. En effet, le chauffage d'un tube scellé nécessite ainsi l'utilisation d'un bain d'huile à une température de 190°C, ce qui entraîne potentiellement des problèmes de polymérisation de l'huile de silicone si une huile adaptée n'est pas utilisée, ainsi que l'ébullition de celle-ci ou encore des projections d'huile. De plus, la température de la plaque atteint plus de 300°C pour maintenir une température constante de 190°C de l'huile. Ces problèmes sont alors supprimés par l'utilisation d'un

réacteur micro-ondes. Enfin, l'application des micro-ondes permet une réduction de la consommation en énergie, inférieure pour une durée équivalente par rapport l'utilisation d'un bain d'huile sur une plaque chauffante classique (Chapitre 1, III.B.).

Après la synthèse du premier cycloadduit [5 + 2] **118d** et la comparaison entre les deux techniques utilisées, des études de modélisation vont être explicités ci-après.

La prochaine phase d'étude est d'effectuer, suivant les mêmes conditions optimales préalables, ces réactions avec l'utilisation d'alcynes possédant d'autres substitutions que les esters éthyliques.

3. Cycloaddition [5 + 2] avec utilisation d'alcynes substitués identiques

Les réactions engageant les alcynes diversement substitués sont alors entreprises avec l'utilisation des paramètres précédents.

Le premier exemple est l'utilisation de l'alcyne ayant les groupements fonctionnels nitrile (Schéma 94).

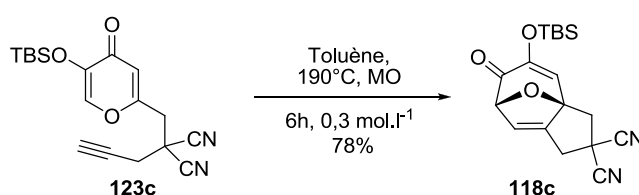


Schéma 94: Cycloaddition de l'alcyne **123c** sous irradiation micro-ondes conservant les paramètres précédemment obtenus

Après l'étude du profil micro-onde de cette réaction, la température maximale est de 188 °C où la concentration en alcyne de départ est de 0,3 mol.l⁻¹, ce qui confirme que la nature des substituants a un impact sur la vitesse de montée en température. Le cycloadduit **118c** est obtenu dans un premier essai avec un rendement de 49% avec l'utilisation des mêmes paramètres de réaction. Des réactions similaires conservant les mêmes paramètres donnent de meilleurs résultats, avec l'obtention de respectivement 57% et 78% de rendement. Après prospection, les deux premières réactions ont été effectuées avec le même lot de produit de départ et la troisième avec un second lot synthétisé. Le premier lot contient après analyse RMN 4% de produit désilylé due à une déprotection spontanée, ce qui a pour conséquence de diminuer le rendement.

La cycloaddition a ensuite été effectuée sur un troisième alcyne possédant d'autres groupements fonctionnels identiques, deux méthylcétone correspondant à l'alcyne **123b** conduisant au cycloadduit **118b** (Schéma 95).

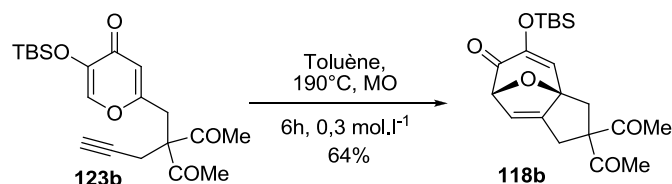


Schéma 95: Cycloaddition de l'alcyne **123b** possédant les substituants méthylcétone et conduisant à l'adduit **118b**

Des réactions ont été conduites avec ce dérivé alcyne pour donner le cycloadduit correspondant **118b** avec des rendements isolés de 64% au maximum, toujours en utilisant les conditions préalablement appliqués, avec une concentration de 0,3 mol.l⁻¹ et une température appliquée de 190°C. Néanmoins, le mélange réactionnel a eu pour température maximale 179°C. Ces plafonds de température expliquent alors les rendements isolés obtenus, moindres par rapport aux précédents résultats concernant les dérivés nitrile et ester éthylique.

Une dernière cycloaddition sur un alcyne ayant deux substituants identiques a été conduite pour l'alcyne **123e** (Schéma 96).

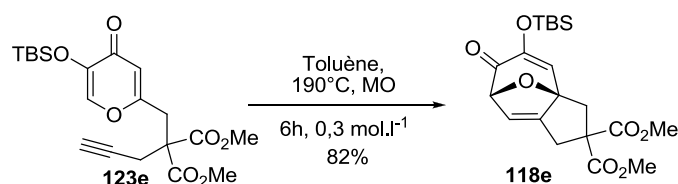


Schéma 96: Cycloaddition de l'alcyne **123e** possédant les substituants méthylester et conduisant à l'adduit **118e**

Le rendement isolé obtenu pour cette réaction est de 82%, ce qui correspond à un rendement équivalent obtenu pour les autres réactions de ce type avec les esters éthyliques.

La prochaine étude consiste à réaliser de la même manière les cycloadditions [5 + 2] mais cette fois sur des alcynes possédant des substituants R¹ et R² différents.

4. Cycloaddition [5 + 2] sur des alcynes où les groupements fonctionnels sont différents

Nous allons voir à présent la cycloaddition [5 + 2] sur un alcyne portant un groupement nitrile et un groupement ester éthylique. Cette cycloaddition a été réalisée pour déterminer si une discrimination entre l'un des deux diastéréoisomères est possible (Schéma 97).

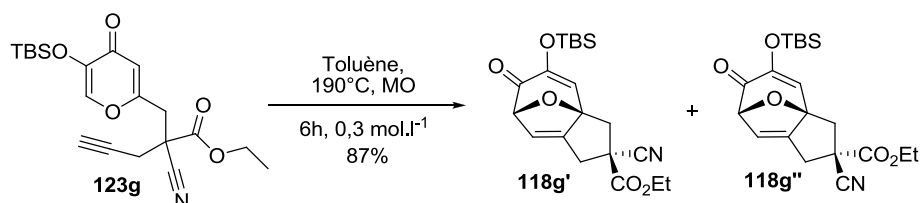


Schéma 97: Cycloaddition [5 + 2] du dérivé **123g** conduisant aux deux adduits **118g'** et **118g''**

Les résultats obtenus montrent en effet un rapport diastéréoisomérique de 1,4 : 1 en faveur de l'un des deux diastéréoisomères, le rendement global de la réaction étant de 87%. Cependant, une colonne chromatographique sur gel de silice n'a pas permis la séparation des deux espèces et donc n'a pas permis la caractérisation du diastéréoisomère majoritaire. Cela prouve néanmoins qu'une discrimination diastéréoisomérique est potentiellement possible par le changement de groupe fonctionnel, même si le rapport est proche et probablement non significatif. Le remplacement du groupement nitrile par un groupe phénylcétone (molécule **123i**) pourrait accentuer ce phénomène (Schéma 98).

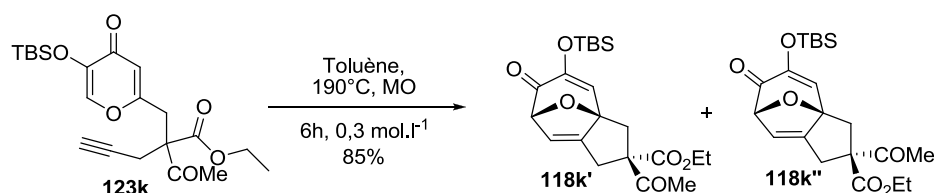


Schéma 98: Cycloaddition [5 + 2] de l'alkyne **123k** possédant comme substituant COMe et CO₂Et et conduisant aux deux adduits **118k'** et **118k''**

Cependant, l'obtention des deux diastéréoisomères **118k'** et **118k''** dans un rapport de 1 : 1, n'entraînant ainsi aucune diastéréosélectivité, avec un rendement après purification pour les deux composés de 86%, ces deux composés n'étant pas séparés sur colonne chromatographique.

La réaction suivante a pour réactif de départ la molécule **123j** où l'ester éthylique a été substitué par un ester méthylique pour vérifier si la suppression d'un carbone sur l'ester peut faire varier la diastéréosélectivité ou confirmer les résultats précédents (Schéma 99).

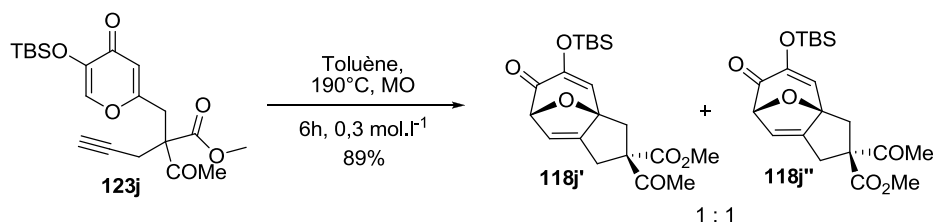


Schéma 99: Cycloaddition [5 + 2] de l'alcyne **123j** possédant comme substituant COMe et CO₂Me et conduisant aux deux adduits **118j'** et **118j''**

Les résultats obtenus pour le rapport entre **118j'** et **118j''** sont de 1 : 1 comme pour l'exemple précédent et les deux molécules sont également inséparable sur colonne chromatographique. Le rendement isolé pour ces deux composés est 89%

Une troisième réaction en remplaçant cette fois le méthylcétone par un groupement acétophénone a été conduite (Schéma 100).

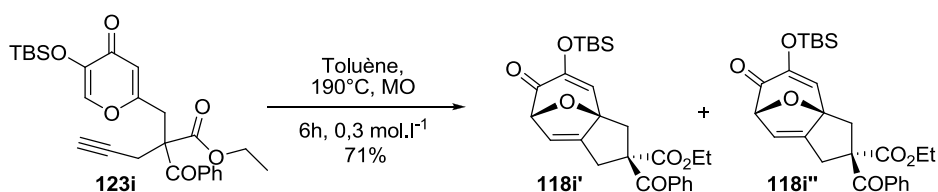


Schéma 100: Cycloaddition [5+2] de l'alcyne **123i** conduisant au mélange d'adduits **118i'** et **118i''**

Les résultats associés à cette réaction sont de l'ordre des résultats précédents, avec l'obtention d'un rapport entre les deux diastéréoisomères de 1,2 : 1 par RMN du proton. Cette fois-ci, les deux composés **118i'** et **118i''** ont pu être en partie séparé par chromatographie. Le rendement total de cette réaction associant les trois fractions obtenues est de 71%. La séparation a conduit à la possibilité d'analyse de chaque diastéréoisomère et donc à l'attribution des spectres RMN. Néanmoins, les RMN NOESY n'ont pu aboutir à la détermination des configurations des deux groupements fonctionnels avec exactitude.

Après avoir effectué les cycloadditions [5 + 2] à partir des alcynes, on peut conclure que celles-ci, effectuées par voie micro-ondes, sont efficaces avec des rendements supérieurs à 64 % et proches des 80% pour la grande majorité de celle-ci. Ces réactions nécessitent que

peu de temps par rapport aux synthèses classiques en tube scellé par chauffage traditionnel. En effet, on constate qu'un temps de 6 h suffit à l'élaboration des adduits [5 + 2] par rapport aux 52 h minimum que prend une cycloaddition en tube scellé effectuée par Mascareñas, même si celui-ci engage dans la réaction un alcène. L'application des micro-ondes permet ainsi l'augmentation des températures appliquées et de réduire considérablement le temps de réaction. La mise en œuvre de ces réactions est aisée car elles ne nécessitent qu'un appareil micro-ondes et cet équipement réduit les risques liés à la sécurité des réactions à hautes températures, qu'il est possible de rencontrer avec l'utilisation d'un bain d'huile.

Les prochaines réactions explicitées seront les réactions de Diels-Alder [4 + 2], effectuées sur les cycloadduits [5 + 2] synthétisés ici.

B. Réaction de Diels-Alder sous irradiation micro-ondes

1. Enjeux de la réaction

a. La régiospécificité

L'application de la réaction de Diels-Alder sur un cycloadduit général **118x** engendre deux problématiques potentielles. En effet, ces cycloadduits possèdent deux alcènes qui sont, dans la réaction de Diels-Alder, considérés comme des diénophiles. Le premier de ces alcènes n'a que des substituants alkyles ou hydrogène (Alcène 1, Schéma 101) considérés comme électro-donneurs, encombrants et est contraint stériquement de part sa position après la cycloaddition précédente, en tête de pont, c'est-à-dire qu'il se trouve dans les cycles à sept et à cinq chaînons.

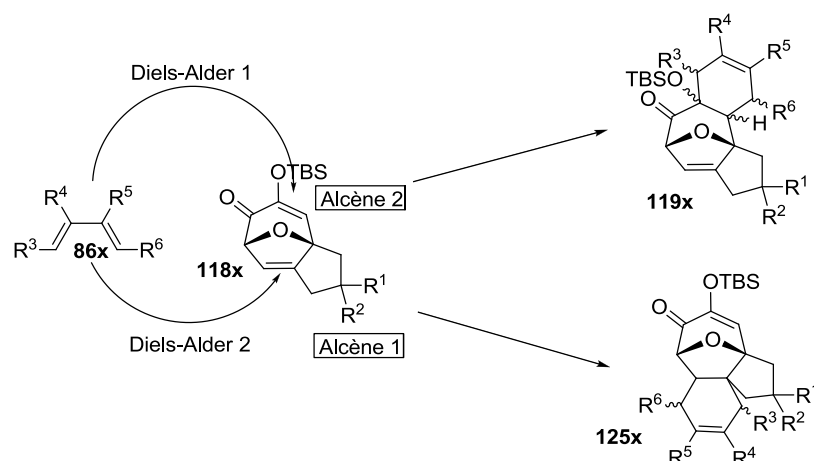


Schéma 101: Composés obtenus par les deux réactions de Diels-Alder possibles sur le cycloadduit **118x**

L'autre alcène (Alcène 2, Schéma 101) est quant à lui au milieu du cycle principal et possède un groupement éther d'énol silylé (-OTBS). Il est accessible stériquement et est conjugué à la cétone, ce qui le rend pauvre électroniquement.

L'enjeu de la première étude sera ainsi de déterminer si l'une des doubles liaisons est totalement favorisée ou si un mélange des deux produits **119x** et **120x** composent le milieu réactionnel (Schéma 101).

Une première hypothèse est que la réaction de Diels-Alder serait spécifique sur une seule position sur l'alcène 2. Cette hypothèse vient de l'encombrement de l'alcène 1 et que l'alcène 2 est plus activé pour cette réaction grâce au groupement OTBS.

Par ailleurs, il sera utilisé deux diènes, qui sont d'une part un diène symétrique le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène (**86a**) et un diène dissymétrique **86c**, le 1-méthoxy-3-(triméthylsilyloxy)-1,3-butadiène (Diène de Danieshefsky, Schéma 102), possédant des groupements méthoxyle et éther d'énol silylé (-OTMS).

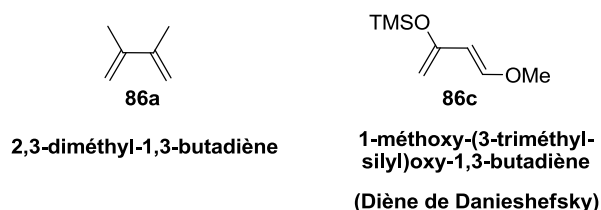


Schéma 102: Structures des deux diènes **86a** et **86c** utilisés pour la réaction de Diels-Alder

Après avoir décrit les molécules utilisées pour cette réaction de Diels-Alder, l'aspect régiosélectivité de cette cyclisation et les éventuels problèmes engendrés vont être abordés à présent.

b. La stéréosélectivité

Le second paramètre de l'étude est ainsi de déterminer la stéréosélectivité de la réaction. En effet, comme pour certaines réactions de Diels-Alder, il est possible d'avoir des adduits par l'approche sur la face α et des adduits provenant de l'approche sur la face β . Le schéma suivant correspond à description des cycloadduits théoriques pouvant être obtenus lors d'une réaction de Diels-Alder avec le diène **86x** (Schéma 103) sur l'alcène 2 du composé **118x**.

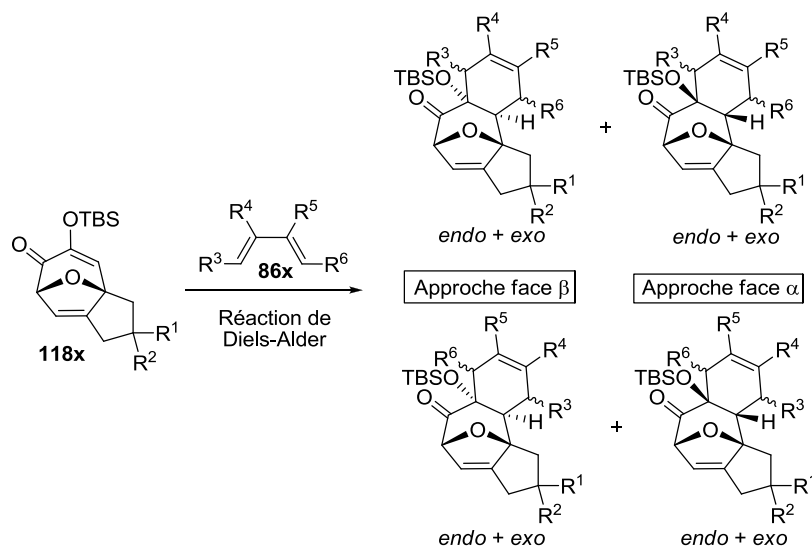


Schéma 103: Cycloadduits théoriques produits lors de la réaction de Diels-Alder par sélectivité faciale entre le diène **86x** et le diénophile **118x**

Ce schéma montre les différents cycloadduits possibles, deux obtenus par réaction sur la face β et deux produits par réaction sur la face α . De plus, il faut également considérer que si les substituants n'effectuent pas de liaison orbitale secondaire avec des groupements présents sur le diénophile et si aucun encombrement stérique n'interfère avec l'approche du diène, alors quatre produits potentiels pour l'approche face β peuvent être produits en comptant les formes *endo/exo* ainsi que quatre produits pour l'approche face α , ce qui porte à huit le nombre de molécules potentiellement obtenues. On peut noter que les composés *endo* sont généralement produits par les recouvrements orbitaux et que les produits *exo* sont généralement thermodynamiquement plus stables.

Lors de l'utilisation du diméthylbutadiène **86a**, seuls deux composés peuvent être produits en théorie, les adduits **119x'** et **119x''** (Schéma 104) résultat de l'approche d'une face ou d'une autre de la molécule.

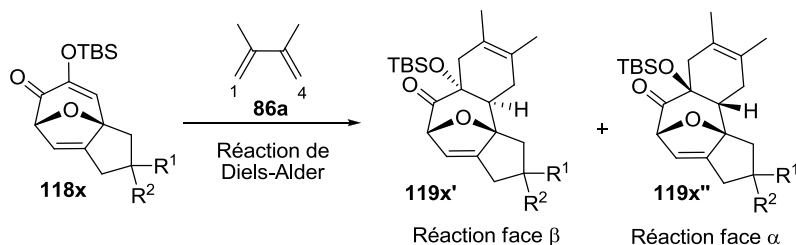


Schéma 104: Cycloadduits possibles **119x'** et **119x''** avec l'utilisation du diène **86a** et de cycloadduit **118x**

En effet, seule une approche par la face β et une seule approche par la face α peuvent être obtenues car R³ et R⁶, en position 1 et 4, sont tous deux des hydrogènes. De plus, les composés *endo* et *exo* ne peuvent être distingués de par la présence de groupements similaires en position 1 et 4 du diène **86a**.

Cependant, lors de l'approche du diène sur le diénophile durant l'état de transition, la structure présumée du diénophile suggérerait que le diène ne s'approche que d'une seule manière par la face β , c'est-à-dire du côté convexe de la molécule formant ainsi le cycloadduit **119x'**. L'approche par la face α , du côté concave, semble donc exclue, du fait de l'encombrement stérique dû à la présence du cycle possédant les groupements R¹ et R² (Schéma 105).

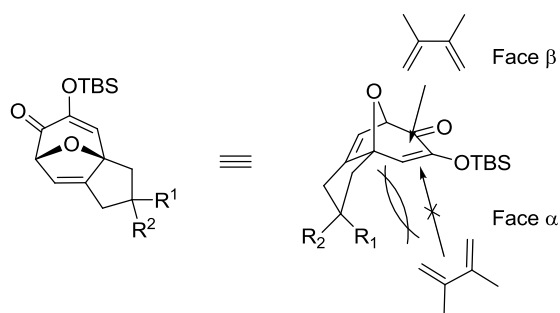


Schéma 105: Approche théorique du diène sur le diénophile pour la réaction de Diels-Alder entre le diène **86a** et le diénophile **118x**

Concernant l'utilisation du diène de Danieshefsky, d'autres composés peuvent être produits suivant l'encombrement créé par les groupements méthoxyle et éther d'énol silylé présents sur le diène (Schéma 106).

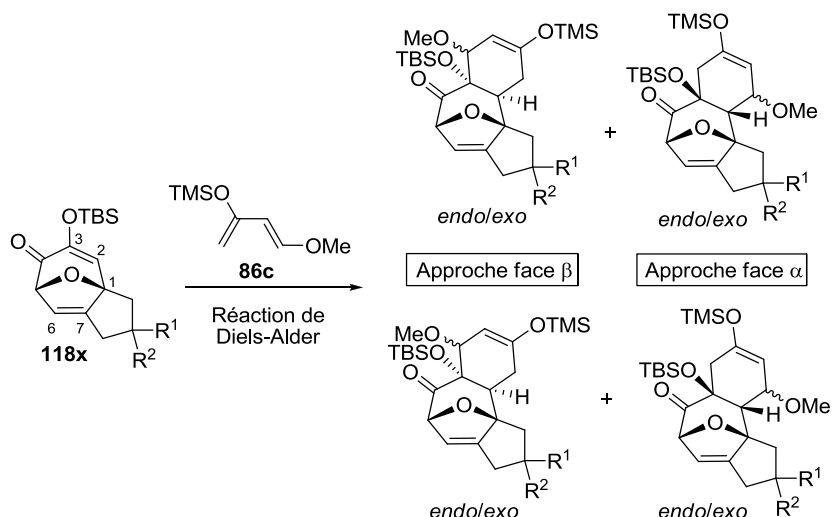


Schéma 106: Cycloadduits théoriques formés par réaction de Diels-Alder entre le cycloadduit **118x** et le diène de Danieshefsky **86c**

Cependant, il est probable que certains cycloadduits soient défavorisés, en particulier à cause du groupement –OTBS induisant une orientation du diénophile pendant l'état de transition ainsi que par recouvrement des orbitales HOMO/LUMO. De plus, lors de la cycloaddition [5 + 2], le pont éther peut se trouver vers le haut ou vers le bas, ce qui mène à l'obtention des deux configurations en quantité égale, quelque soit les substituants R^1 ou R^2 . C'est ainsi qu'il sera présenté ci-après les résultats obtenus pour ces réactions de Diels-Alder.

2. Résultats des réactions de Diels-Alder

a. Avec l'utilisation d'un diène symétrique

La première cyclisation de Diels-Alder concerne la réaction entre un diène symétrique et un cycloadduit [5 + 2] possédant comme substituants des esters éthyliques CO_2Et . Ayant pour objectif final les cycloadditions tandem [5 + 2]/[4 + 2], une partie des conditions réactionnelles utilisées lors des cyclisations [5 + 2] précédentes (6h, 190 °C) ont été utilisées mais en réduisant le temps de la réaction par deux. L'objectif de cette diminution est de savoir si la réaction nécessite autant de temps de chauffage que pour la cycloaddition [5 + 2] pour obtenir de bonnes conversions et de bons rendements. Si ce n'est pas le cas, une augmentation du temps réactionnel sera ainsi nécessaire.

C'est ainsi que cette première réaction guidera donc le reste des réactions. Elle consiste à faire réagir le diène **86a** avec le diénophile **118d** pendant 3h à 190°C sous irradiations micro-ondes (Schéma 107).

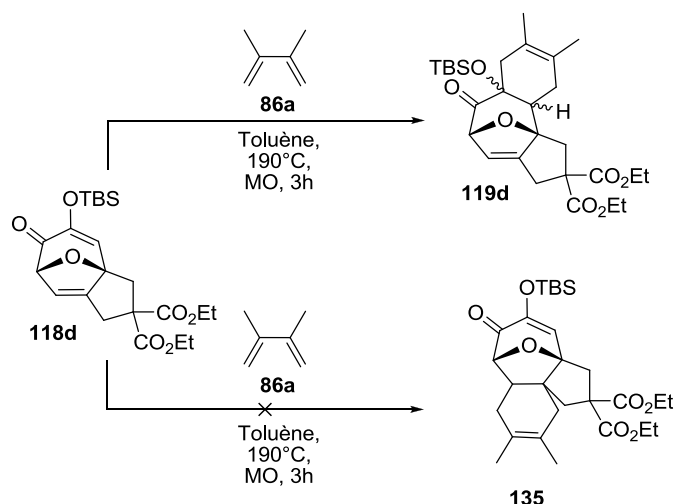


Schéma 107: Réaction de Diels-Alder entre la cycloadduit **118d** et le diméthylbutadiène (**86a**) conduisant au cycloadduit [4 + 2] **119d** et non au cycloadduit **135**

Les résultats de cette cycloaddition sont significatifs, avec l'obtention du cycloadduit **119d** avec un rendement isolé obtenu de 70%, malgré des conditions moins « longues » que pour la cyclisation [5 + 2]. De plus, l'autre adduit théoriquement possible, c'est-à-dire l'adduit **135**, n'est pas obtenu. La réaction de cycloaddition [4 + 2] dans ces conditions est donc régiosélective d'un seul alcène.

De plus, concernant la stéréochimie, une étude en RMN par une expérience NOESY et une étude en modélisation moléculaire suggèrent les configurations spatiales des protons illustrées ci-dessous (structure schématique et spatiale et numérotation sur le Schéma 108).

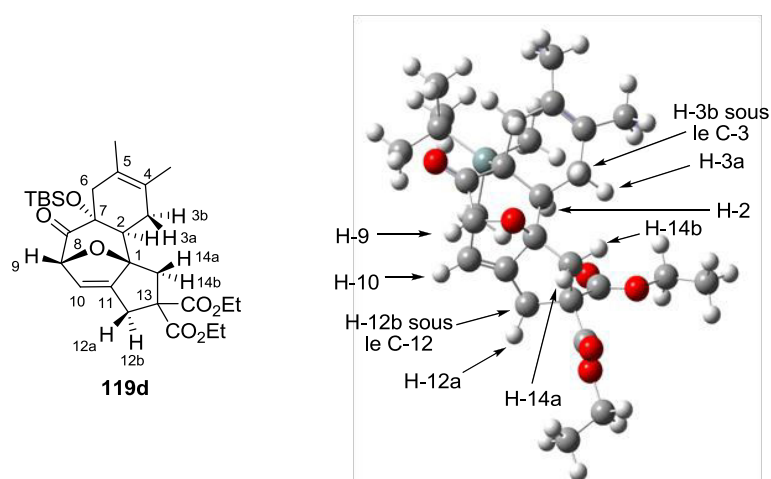


Schéma 108: Structure schématique (à gauche), spatiale effectuée par modélisation moléculaire avec la méthode B3LYP/6-31 + G(d) opt. fréq. (à droite) et numérotation du cycloadduit **119d**

Sur la structure spatiale du Schéma 108, nous remarquons que le proton H-9 pointe dans la même direction vers le haut que le pont étheré. Par conséquent, la liaison entre C-9 et H-9 a été représenté vers le haut sur le schéma de droite. On remarque également les orientations des protons H-12a et H-12b, des protons H-14a et H-14b ainsi que du proton H-2. C'est pourquoi il est possible de prédire une certaine proximité spatiale entre H-2 et H-14b et entre H-2 et H-12b

Ces positions spatiales sont confirmées sur le spectre NOESY (Figure 22). En effet, une tache de corrélation est visible entre le même proton H-12b et le proton H-2, entre le proton H-2 le *tert*-butyle du TBS et ainsi qu'entre H-12b et le *t*-butyle du TBS, ce qui suggère cette fois que le proton H-2 et des protons du TBS sont orientés également vers le bas. On peut identifier également le proton 14b vers le bas par la corrélation entre H-2 et H-14b. Enfin, aucune corrélation entre le proton H-9 et le *t*-Bu n'est observée. Cette étude confirme l'approche du diène par la face β et confirme les positions des protons du Schéma 108.

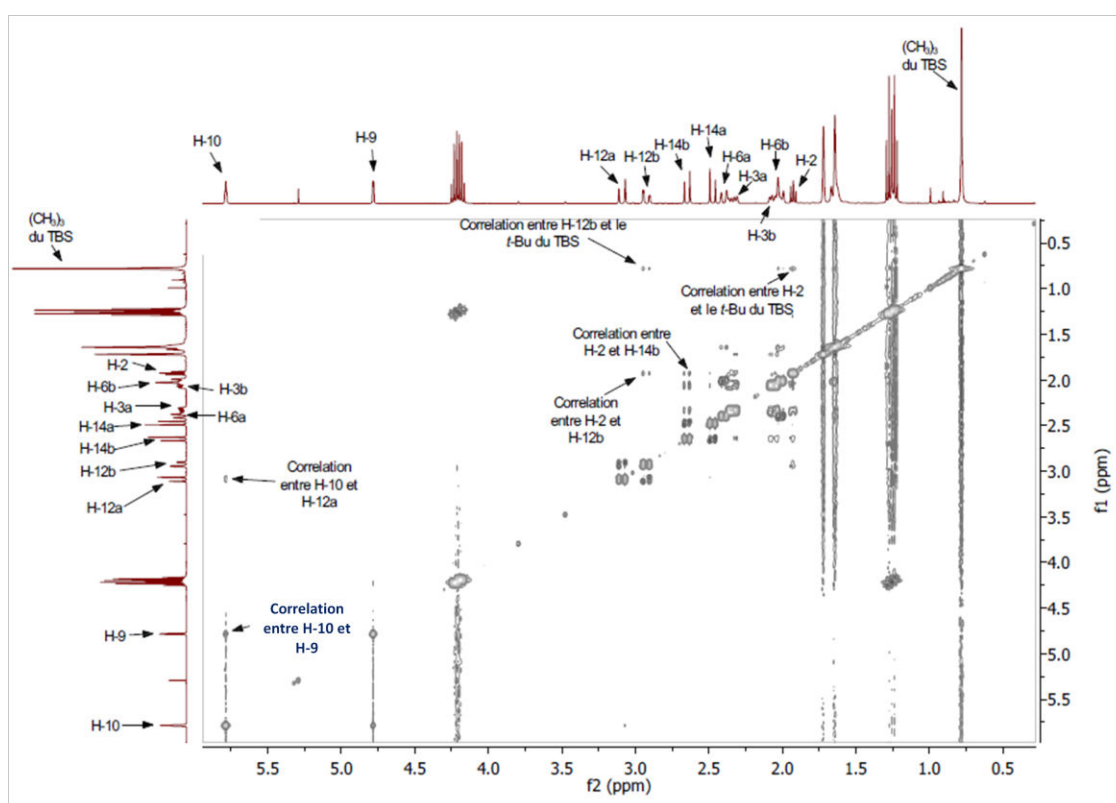


Figure 22: RMN NOESY de la molécule **119d** montrant les taches de corrélation importante pour l'attribution de la stéréochimie relative

Ce résultat est confirmé par les réactions suivantes qui concernent les molécules portant les groupements fonctionnels nitrile **118c** et les groupements fonctionnels nitrile et ester éthylique **118g** (Schéma 109).

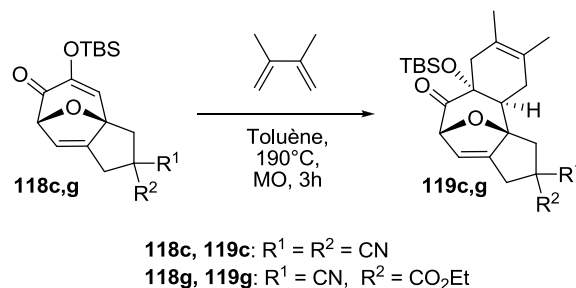


Schéma 109: Réactions de cycloaddition [4 + 2] entre le butadiène **86a** et les dérivés **118c** et **118g**

Des rendements de 78% pour l'adduit **119c** et de 87% pour le cycloadduit **119g** sont obtenus. De plus, l'étude par RMN montre l'obtention exclusive dans une configuration spatiale opposée entre le pont éther et les groupements éther d'énol silylé et hydrogène. Ceci est explicable par deux phénomènes : le premier déjà évoqué est l'encombrement provoqué par le cycle à 5 chaînons portant R¹ et R² et le second est un encombrement supplémentaire dû à l'éther d'énol silylé (Schéma 110).

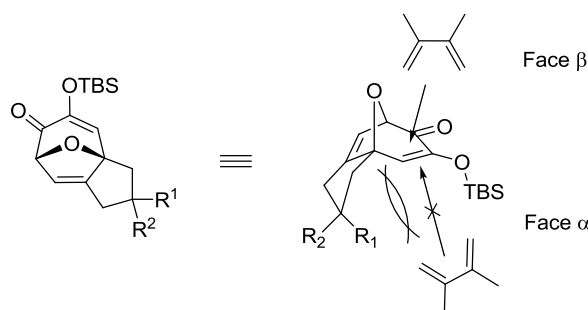


Schéma 110: Approche du diène par la face β sur le diénophile pour la réaction de Diels-Alder entre le diène **86a** et le diénophile **118x**

C'est ainsi que l'on obtient deux diastéréoisomères pour le dérivé **119g**. Cependant, ces diastéréoisomères n'ont pu être séparés par colonne chromatographique, ce qui implique que les structures spatiales de ces isomères n'ont pu être déterminées avec précision.

La substitution du groupement nitrile par le groupement le phénylcétone a conduit également à l'obtention de deux diastéréoisomères dans des proportions proches (1,2 : 1 par RMN ¹H, Schéma 111).

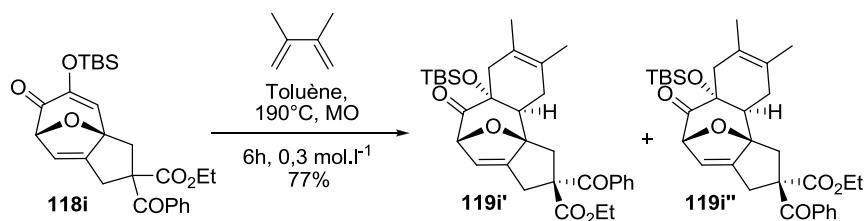


Schéma 111 : Cycloaddition [4 + 2] entre l'adduit [5 + 2] **118i** et le diméthylbutadiène **86a**

Pour cette réaction, la conversion est similaire aux précédents exemples et le rendement est de 77%. De plus cette fois-ci, les deux composés sont séparables en partie par chromatographie sur gel de silice, où une fraction pure de chaque diastéréoisomère a pu être isolée. Cependant, aucune étude en RMN NOESY n'a permis d'indiquer quelle fraction correspondait à une configuration ou l'autre.

C'est ainsi qu'une seule configuration principale est obtenue avec l'utilisation du diméthylbutadiène, c'est-à-dire l'adduit résultant de la réaction par la face β avec. L'utilisation d'un second diène, dissymétrique, est un nouveau challenge.

b. Avec l'utilisation d'un diène dissymétrique

1) Méthode n'employant pas de déprotection des groupements silylés

Cette étude concerne la réaction de Diels-Alder avec cette fois l'utilisation du diène de Danieshefsky, dissymétrique, pour évaluer l'impact des substituants présents sur ce diène sur la stéréochimie (Schéma 112). Cette réaction met en jeu le composé **118d**, considéré dans cette cycloaddition de Diels-Alder comme diénophile, avec le diène de Danieshefsky **86c**.

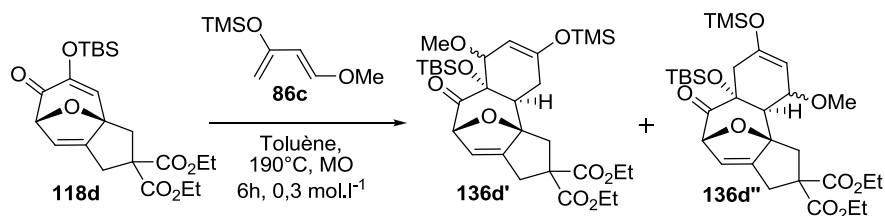


Schéma 112: Réaction de Diels-Alder entre le cycloadduit **118d** et le diène de Danieshefsky conduisant en théorie au tricycle ponté **136d'** et **136d''**

Dans cette première réaction, le brut réactionnel montre la présence d'un seul polycycle, qui est à priori soit le produit **136d'** ou **136d''**. La purification sur colonne chromatographique, au départ pour éliminer principalement l'excès de diène **86c** n'ayant pas réagi ainsi

que du produit de Diels-Alder entre deux molécules de diène **86c**, a provoqué l'apparition d'un second composé, provenant de la dégradation du produit obtenu.

Néanmoins, une fraction contenant peu de produit secondaire (noté comme pic de produit secondaire dans la NOESY suivante, Figure 23) a permis les analyses RMN COSY et NOESY. Le premier postulat est que, comme auparavant avec l'utilisation du 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**), les groupements –OTBS et proton en position 2 et 7 sont dirigés dans le sens opposé au pont éther dirigé vers l'avant (Schéma 113), ce postulat étant vérifiable en RMN.

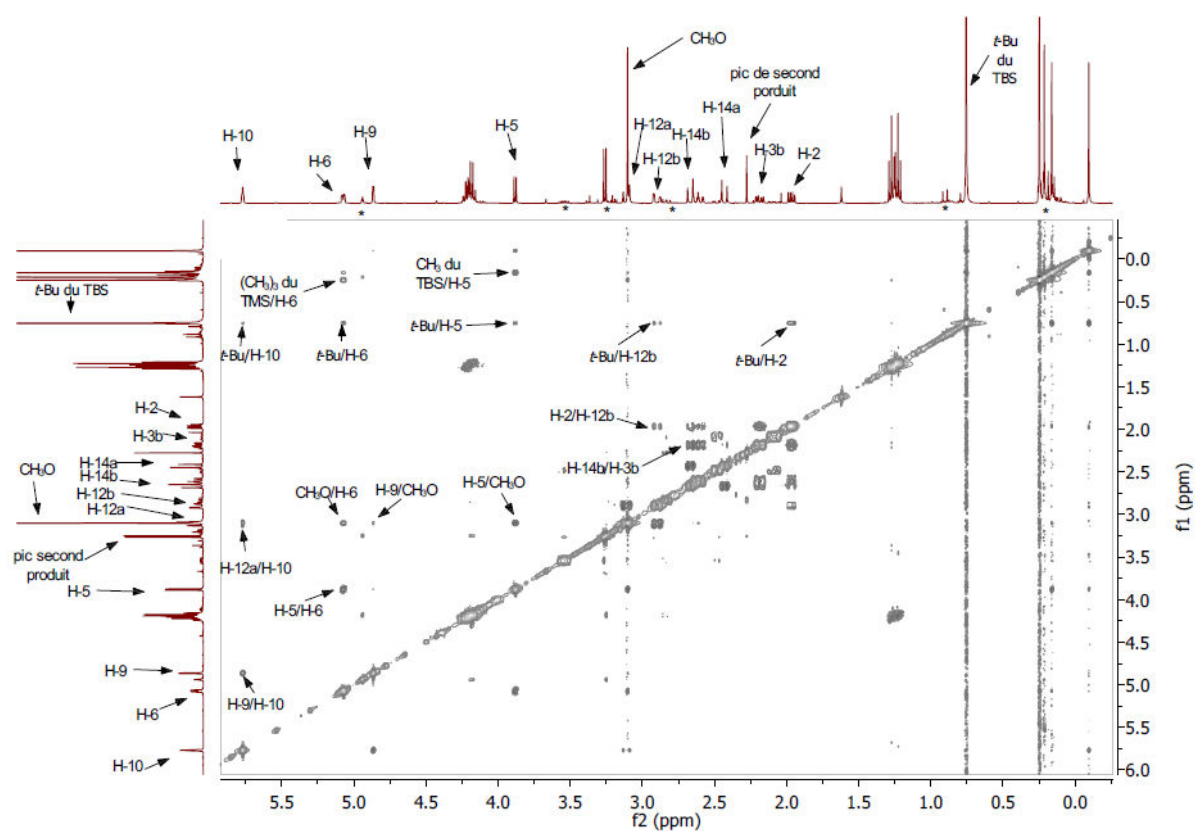


Figure 23 : RMN NOESY de la molécule **137d'** montrant les taches de corrélations importantes pour la détermination de la stéréochimie (* sont des signaux de produit secondaire)

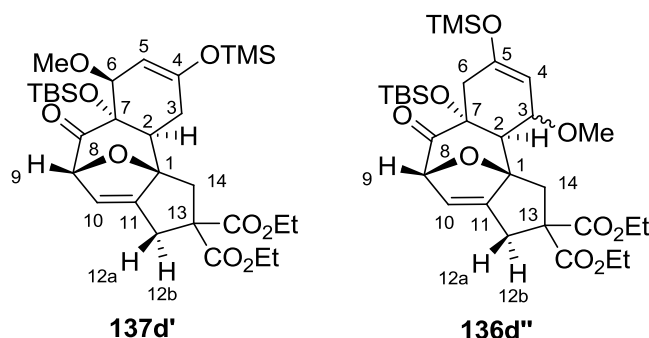


Schéma 113: Structure initiale de **137d** étudiée en RMN pour déterminer la position des divers groupements du tricycle ponté tel que le méthoxyle, le groupement -OTMS et la stéréochimie des positions 2 et 7

Pour le polycycle **137d'**, la COSY a révélé la présence de taches de corrélation entre le proton situé en position 2 et deux protons immédiatement adjacents à lui, ce qui suggère que deux protons sont situés en position 3. Ceci permet la détermination de la position du groupement méthoxyle, qui est ainsi en position 6 et placerait donc le groupement -OTMS en position 4.

La NOESY confirme quant à elle d'une part la stéréochimie présumée des positions 2 et 7 par rapport au pont éther par une tache de corrélation entre un proton qui se situerait vers le bas de la position 12, c'est-à-dire H-12b, et le *t*-Bu du TBS. Deux autres taches de corrélation entre H-2 et H-12b ainsi qu'entre le *t*-Bu et H-2 confirme que ces trois positions sont dirigés dans la même direction. Une tache de corrélation est également visible entre H-6 et le *t*-Bu mais aucune entre le *t*-Bu et le méthoxyle OMe. Enfin, il est possible de voir une dernière tache de corrélation entre le méthyle du méthoxyle en position 6 et le proton 9, suggérant ainsi que ces deux groupements sont dirigés vers la même direction.

Le produit de dégradation observé en RMN montre la présence de la majorité de tous les signaux du polycycle **136d'** mais sans le signal correspondant au TMS, ce qui suggère la déprotection pendant la colonne chromatographique de ce groupe protecteur. En effet, cet éther d'énol est instable en conditions légèrement acide que constitue la silice de la colonne chromatographique (Schéma 114).

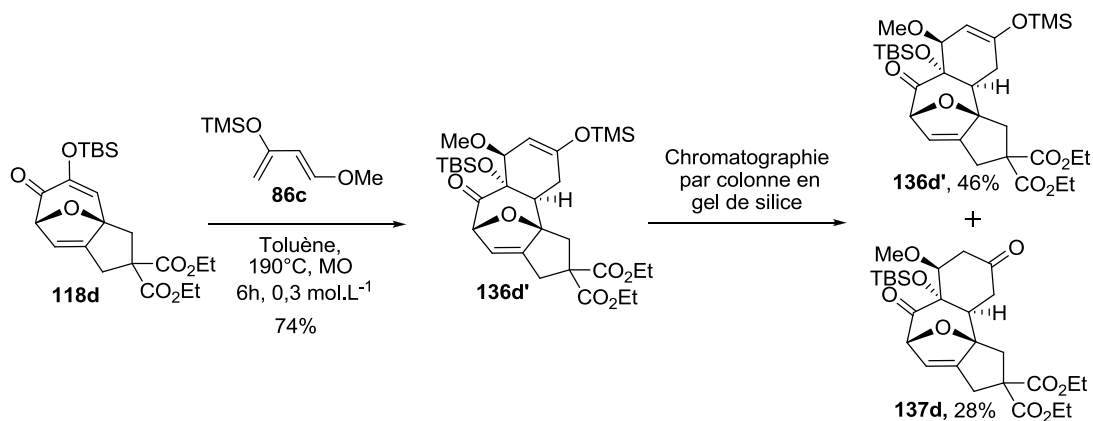


Schéma 114: Produits obtenus après réaction de Diels-Alder entre le cycloadduit **118c** et le diène de Danieshefsky conduisant aux tricycles ponté **136d'** et **137d** après passage sur colonne chromatographique

Enfin, le rendement obtenu, calcul effectué par la somme de la conversion du composé **136d'** en **137d** et du composé **136d'**) est de 74%. C'est ainsi que ces études RMN montre la formation du composé **136d'** et non du composé **136d''**. Une partie du produit **136d'** est ensuite convertit en composé **137d**.

Une seconde réaction employant cette fois-ci le cycloadduit **118c**, avec les substituants nitrile, a été réalisée dans les mêmes conditions (Schéma 115).

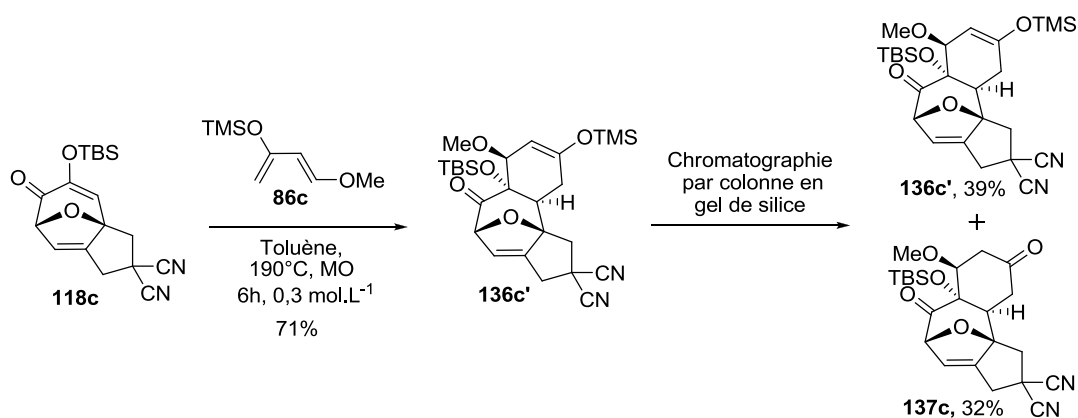


Schéma 115: Produits obtenus après réaction de Diels-Alder entre le cycloadduit **118c** et le diène de Danieshefsky conduisant aux tricycles ponté **136c'** et **137c** après passage sur colonne chromatographique

Le brut réactionnel montre la présence d'un seul polycycle, qui est le produit **136c'**. La purification sur colonne chromatographique, a produit la même déprotection du TMS que pour les esters éthyliques. C'est pourquoi une seconde stratégie a été employée, reprenant

la même méthodologie mais en effectuant la déprotection immédiate des éthers silylés du brut réactionnel après la réaction de Diels-Alder.

2) Méthode avec déprotection immédiate des groupements silylés après réaction

L'utilisation du diène de Danieshefsky provoque des problèmes de déprotection évidente visible lors des réactions précédentes du –OTMS après réaction de Diels-Alder pour les polycycles **136c'** et **136d'**.

L'objectif étant d'accéder aux cycloadduits finaux sans présence des groupes protecteurs des alcools, il a alors été décidé d'effectuer la déprotection des éthers d'énol silylés sur le brut réactionnel contenant le cycloadduit **136d'** par l'action du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) (Schéma 116).

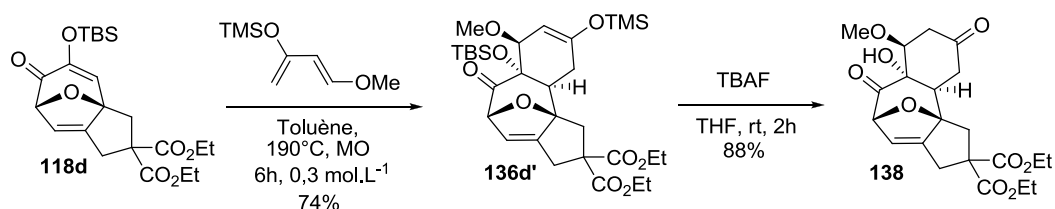


Schéma 116: Réaction de Diels-Alder entre le cycloadduit **118d** et le diène de Danieshefsky suivi de la déprotection des éthers d'énol silylé conduisant au tricyclic **138**

Après le traitement par lavage aqueux, il est alors obtenu un brut réactionnel contenant le cycloadduit **138**. Après purification par colonne chromatographique, celui-ci est obtenu (Schéma 116) et la structure a été confirmée par RMN (Figure 24).

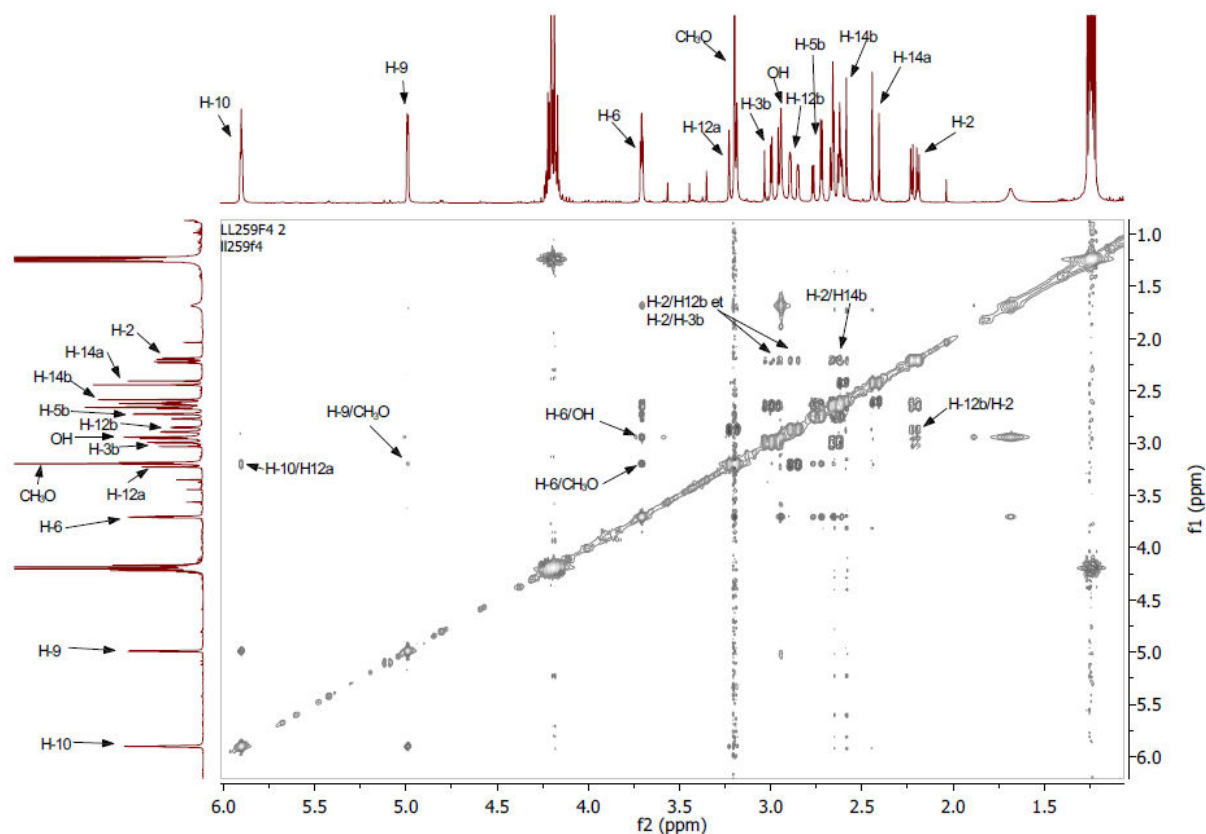


Figure 24: RMN NOESY de la molécule **138** montrant les taches de corrélation en vue de l'attribution des protons

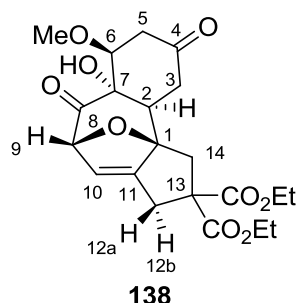


Schéma 117: Structure de la molécule **137d** et numérotation pour l'attribution en RMN

La structure envisagée pour le polycycle **138** correspond à la structure du Schéma 117. L'expérience RMN DEPT 135 montre la présence de quatre carbones négatifs, correspondant ainsi à quatre CH_2 . Cette observation est confirmée par la corrélation 2D proton-carbone en HSQC montrant huit protons appartenant à 4 carbones deux à deux. De plus, la COSY a révélé la présence de taches de corrélation entre le proton situé en position 2 et deux protons immédiatement adjacents à lui, ce qui suggère que deux protons sont situés en position 3. Ceci entraîne de fait une confirmation supplémentaire de la position du

groupement méthoxyle, qui est ainsi en position 6 et placerait ainsi le groupement –OTMS, avant déprotection, en position 4 comme nous l'avons déterminé précédemment.

La NOESY confirme la stéréochimie présumée des positions 2 et 7 par rapport au pont éther par une tache de corrélation entre un proton qui se situerait vers le bas de la position 12, c'est-à-dire H-12b, et le *t*-Bu du TBS. Deux autres taches de corrélation entre H-2 et H-12b ainsi qu'entre le *t*-Bu et H-2 confirment que ces trois positions sont dirigés vers la même direction. Enfin, il est possible de voir une dernière tache de corrélation entre le méthyle du méthoxyle en position 6 et le proton 9, suggérant ainsi que ces deux groupements sont également dirigés vers la même direction.

Les cycloadditions [4 + 2] entre le diène de Danieshefsky et des cycloadduits [5 + 2] possédant des substituants différents (par exemple, un nitrile et un ester éthylique) n'ont pas été envisagées de part l'ajout d'un carbone asymétrique de plus qui complexifierait d'autant plus les bruts réactionnels et les purifications futures et ne permettant pas l'obtention de structures diastéréoisomériquement pures.

Après avoir étudié les réactions de Diels-Alder à partir des cycloadduits [5 + 2] préformés, les réactions tandem [5 + 2] vont être évoquées dès à présent et leur comparaison en termes de conversion et de rendement seront évaluées.

C. Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2]

1. Utilisation d'un diène symétrique et d'un diénophile avec substituants identiques

a. Par réaction sous irradiation micro-ondes

L'étude suivante est la formation en une seule réaction tandem de la cycloaddition [5 + 2] et de la réaction de Diels-Alder. Comme pour les exemples précédents, l'alcyne de départ a été choisi avec pour substituants les esters éthyliques, où une plus rapide montée en température jusqu'à 190 °C a lieu sous irradiation micro-ondes (Schéma 118).

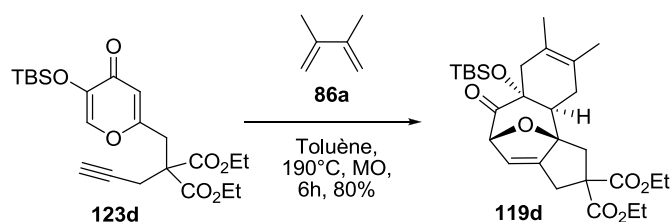
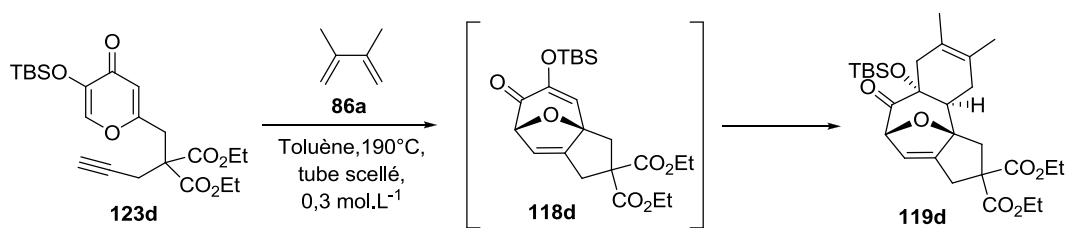


Schéma 118: Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123d** et le diméthylbutadiène **86a**

Le premier résultat de cette cycloaddition, lancée dans les mêmes conditions que pour la cycloaddition [5 + 2] seule, a conduit à l'obtention du cycloadduit-cible avec une conversion de 97% et un rendement isolé de 81%. Si l'on compare le rendement des deux réactions successives et de la réaction tandem, le gain en rendement est de l'ordre de 12% (69% de rendement après deux réactions en séquentiel). Cette réaction est alors intéressante à entreprendre si l'on veut accéder directement à ce cycloadduit.

b. Par réaction en tube scellé et comparaison avec les réactions sous irradiation micro-ondes

De même que pour les cycloadditions [5 + 2] seules, ces réactions tandem [5 + 2]/[4 + 2] ont également été effectuées en tube scellé pour apporter une comparaison avec les synthèses sous irradiation micro-ondes, entre l'adduit **118d** et le diméthylbutadiène **86a** (Schéma 119).



2h, 53% de conversion, 5% de cycloadduit **118d**, 48% d'adduit **119d**
 6h, 84% de conversion, 3% de cycloadduit **118d**, 81% d'adduit **119d**

Schéma 119: Réaction de cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123d** et le diène **86a** en tube scellé avec variation du temps de réaction

Pour un temps de réaction de 6 h, on remarque que la conversion en RMN n'est que de 84%, comparée aux 97% de la réaction sous irradiation micro-ondes. On remarque de plus que la quasi-totalité du produit de départ converti est en faveur du de l'adduit **119d** (81 des 84%). Une expérience supplémentaire avec réduction du temps de réaction à 2h (53% de conversion dont 48% pour l'adduit **119d** et 5% pour l'adduit **118d**) confirme que lorsque la première cycloaddition [5 + 2] a lieu, la réaction de Diels-Alder suivante se produit immédiatement, confirmant ainsi que la seconde réaction est plus rapide que la première.

Après confirmation de ces résultats, les synthèses suivantes ont pour objet l'élaboration par réaction tandem des cycloadduits **119x** possédant divers substituants.

c. Synthèses des cycloadduits **119x**

L'élaboration des différents cycloadduits [5 + 2]/[4 + 2] débute par la réaction suivante qui reprend les paramètres réactionnels identiques, c'est-à-dire la même température ainsi que le même temps d'irradiation en utilisant l'alcyne **123c** possédant les groupements nitriles comme substituants (Schéma 120).

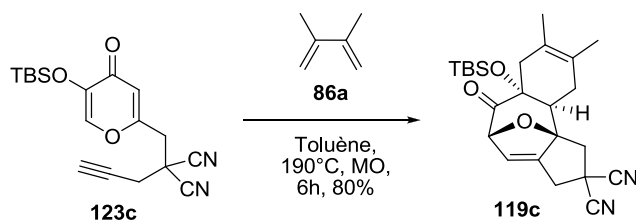


Schéma 120: Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123c** et le diméthylbutadiène **86a** pour l'accès au tricyclic ponté **119c**

Les résultats pour la conversion de **123c** en **119c** sont probants, avec l'obtention de 98% de conversion du produit de départ en RMN ^1H . Le rendement isolé de 79% est également meilleur que pour la réaction en deux étapes, qui est de 55%.

2. Avec l'utilisation d'un diène symétrique et d'un diénophile possédant des substituants différents

Deux alcyne possédant des substituants différents ont été engagés dans la réaction de cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2]. Ces deux alcyne sont les alcyne **123g** et **123i**.

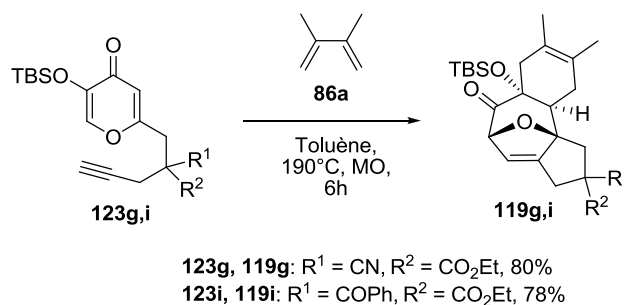


Schéma 121: Cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123g,i** et le diméthylbutadiène **86a** pour l'accès au tricycle ponté **119g,i**

Les résultats pour ces réactions sont de l'ordre de ceux obtenus pour des substituants identiques, avec l'obtention de 96 et 95 % de conversion et de rendements isolés de 80 et 78 % respectivement pour les tétracycles **119i** et **119g** avec des proportions en diastéréoisomères similaires aux précédents résultats. Les substituants n'ont ainsi aucune incidence sur la cycloaddition [5 + 2], la réaction de Diels-Alder ou sur la cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2].

Pour conclure cette partie, les réactions de Diels-Alder ont été effectuées sur les adduits [5 + 2] et de bons résultats ont été obtenus, avec des rendements supérieurs à 71% à partir de ces adduits [5 + 2]. Ces synthèses montrent une excellente régiospécificité, de par l'unique approche par la face β . De plus, nous avons montré que les résultats sont meilleurs pour l'obtention des adduits [5 + 2]/[4 + 2] avec un gain de rendement significatif par la méthodologie employant la réaction en cascade par rapport à une approche séquentielle en deux étapes. L'utilisation d'irradiation sous micro-ondes pour la synthèse de ces composés convient pour ce type de réaction et la mise en œuvre des manipulations est, de même que pour les cycloadditions [5 + 2], aisément réalisable.

La prochaine méthodologie ci-après consiste à transposer ces réactions sous irradiations micro-ondes aux réactions en flux continu.

III. Transposition des synthèses par cycloaddition [5 + 2] et cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu

A. Dispositifs utilisés et paramètres impliqués

Une partie de ces synthèses ont fait l'objet d'une collaboration avec le laboratoire BOSS Group (Biocatalysis and Organic Synthesis Group) de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro (UFRJ) sous la direction du Pr. Rodrigo de Souza financée par le labex MiChem.

La transposition en flux continu est un axe d'étude majeur pour les réactions de cycloadditions [5 + 2] et tandem [5 + 2]/[4 + 2] car ce type de synthèse peut permettre de descendre drastiquement en temps de réaction. La transposition nécessite plusieurs études car de nombreux paramètres entre en jeu, et en particulier pour cette réaction qui nécessite de hautes températures. Ces paramètres sont ainsi la température, la pression, la durée de réaction et le débit appliqué (donc la vitesse du milieu réactionnel dans le système).

Les deux dispositifs utilisés sont les suivants (Figure 25). Les changements entre ces deux dispositifs consistent au changement du volume du réacteur tubulaire utilisé (1,8 ml pour le premier, 2,5 ml pour le second) et le BPR utilisé (1-7 bars pour le premier, 0-20 bars pour le second). Cette différence est importante car des résultats différents sont obtenus entre les deux dispositifs. La tolérance maximale de pression pour l'utilisation des pompes d'injection est de vingt bars.

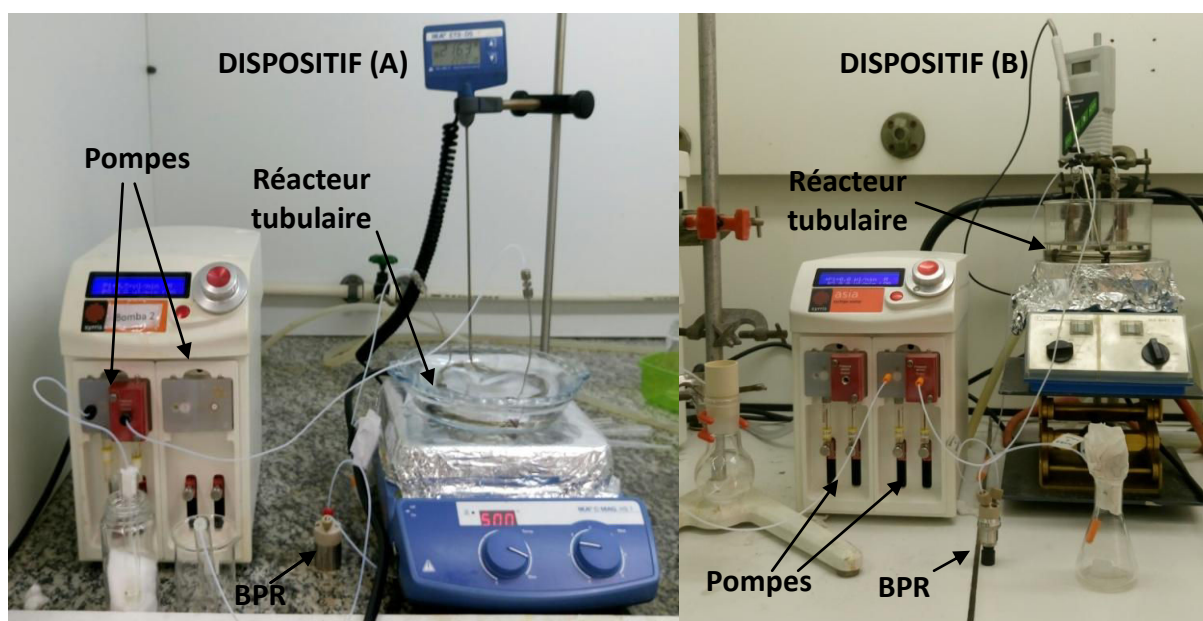


Figure 25: Photo des dispositifs utilisés pour les cycloadditions en flux continu avec un réacteur tubulaire en métal de 1,8 ml (photo de gauche) pour le dispositif (A) et un réacteur en métal de 2,5 ml (photo de droite) pour le dispositif (B)

Pour débiter avec ce type de système, il faut au préalable choisir les appareillages adéquats. Le premier est le système de régulation de pression (BPR). Celui-ci ne sert pas à connaître la pression dans le système mais à appliquer une résistance plus grande que la pression au sein du système. Si celui-ci n'est pas introduit, la pression sera minimale et permettra au solvant d'entrer en ébullition et empêchera le contrôle du temps de résidence. L'augmentation de la pression induite dans le système permet donc d'augmenter la température d'ébullition du toluène et contribue à supprimer ou à limiter l'ébullition. Par exemple, à pression atmosphérique, la température d'ébullition du toluène est 110 °C mais une pression induite de 10 bars augmente ce point d'ébullition à 202°C. Le débit d'injection induit également cette pression.

Les synthèses effectuées sous irradiation micro-ondes affichent sur l'appareillage une pression d'environ 6 bars pour 190°C et de 10 bars pour 250°C (SiC). De surcroît, si une augmentation de température se produit, alors la pression ne va que croître, ce qui signifie que le BPR choisit doit être en théorie d'un minimum de 10 bars. C'est pourquoi quatre types de BPR ont été utilisés au fur et à mesure des réactions (Figure 26).



Figure 26: Photos des différents BPR utilisés (de gauche à droite): BPR Asia® 1-20 bars modulable (1); BPR HPLC de 69 bars maximum sans modulation (2), BPR de « bouteille de gaz » de 1-35 bars modulable (3); BPRs HPLC de 1-7 bars ou 1-20 bars modulable (4).

Le deuxième paramètre lié à l'appareillage étudié est le volume du réacteur tubulaire. Deux réacteurs tubulaires ont été utilisés lors des différentes manipulations, avec des volumes de respectivement 1,8 ml pour le dispositif **(A)** et de 2,5 ml pour le dispositif **(B)** (Figure 25). Ces deux volumes ont été testés pour savoir si l'augmentation du débit était susceptible de modifier la conversion en cycloadduit.

B. Résultats de cycloadditions [5 + 2] en flux continu

1. Recherche des conditions optimales avec le dispositif (A)

a. Utilisation de différents BPRs et de températures

Pour la mise en place d'un protocole fiable et reproductible effectué lors des réactions de cycloadditions [5 + 2], deux alcynes de départ, l'alcyne **123d** et **123e** ont été choisis pour effectuer la série de réactions permettant d'atteindre cet objectif.

Cette étude débute ainsi par la synthèse du dérivé **118d**. Pour ce faire, l'alcyne **123d** est injecté dans un réacteur tubulaire considéré au départ de 1,8 ml à un débit de $7,5 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pour un temps de résidence théorique ($t_{\text{théo}}$) de quatre heures et avec l'utilisation d'un BPR Asia®(BPR **(1)**, Figure 26) réglé à huit bars (Schéma 122). La concentration en alcyne pour les cycloadditions [5 + 2] ou tandem [5 + 2]/[4 + 2] sera pour toutes les réactions entreprises de $0,3 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$.

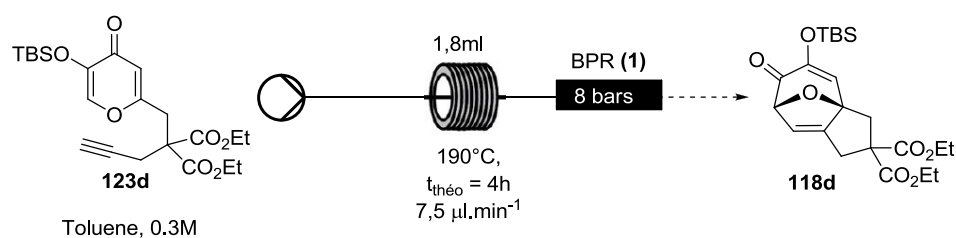


Schéma 122: Première réaction de cycloaddition [5 + 2] en flux continu à 190°C avec l'utilisation du BPR Asia **(1)** et avec un débit de $7,5 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$

Cette réaction n'a cependant pas conduit à des résultats exploitables dus à l'obstruction du BPR entraînant d'une part à une surpression du système, pression supérieure donc à 20 bars et d'autre part à une fuite au niveau de ce même BPR, cette fuite n'étant pas suffisante pour diminuer la pression sous ces 20 bars.

C'est pourquoi un autre BPR a été utilisé par la suite, en l'occurrence le BPR **(2)** de 69 bars non modulable (BPR **(2)**, Figure 26 et Schéma 123).

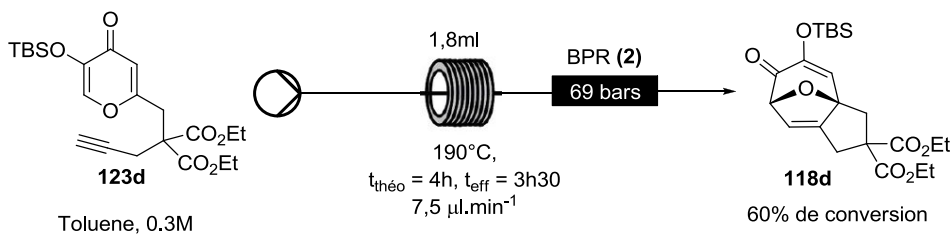


Schéma 123: Réaction de cycloaddition [5 + 2] en flux continu à 190°C avec l'utilisation du BPR Asia (2) et avec un débit de 7,5 µl.min⁻¹

La réaction a ainsi été reconduite en conservant tous les mêmes paramètres réactionnels. Un temps de résidence effectif dans le système (t_{eff}) de 3h30 a été observé au lieu de 4h. Cette différence de temps implique soit une erreur sur le volume du réacteur, soit la défaillance du BPR, même si les temps prévu et observé sont assez proches. C'est pourquoi ce volume a été vérifié par l'injection d'une solution de phénolphthaléine en milieu basique (solution violette) à température ambiante, confirmant un volume de réacteur de 1,8 ml.

De plus, il est possible de voir des bulles dans le solvant à travers le tube en PTFE entre la sortie du réacteur tubulaire métallique et le BPR, suggérant que le celui-ci n'effectue pas correctement son rôle de régulateur. Si c'était le cas, aucune bulle ne devrait se former dans le système sous pression. Néanmoins, ce système est conservé pour la suite des synthèses car le temps de résidence reste très proche de la théorie. En ce qui concerne conversion du produit de départ, il a été observé une conversion de seulement 60% en RMN, ce qui est peu par rapport aux réactions vues précédemment utilisant les micro-ondes durant le même temps.

Une augmentation de température a été ensuite réalisée pour vérifier les résultats de la réaction à 190 °C et tenter de les améliorer. Elle a été augmentée à 210 °C et elle est accompagnée par une diminution du temps de résidence à 3 heures (section b (Schéma 124)).

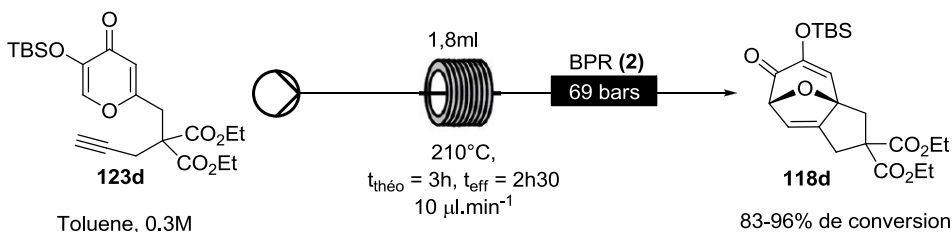


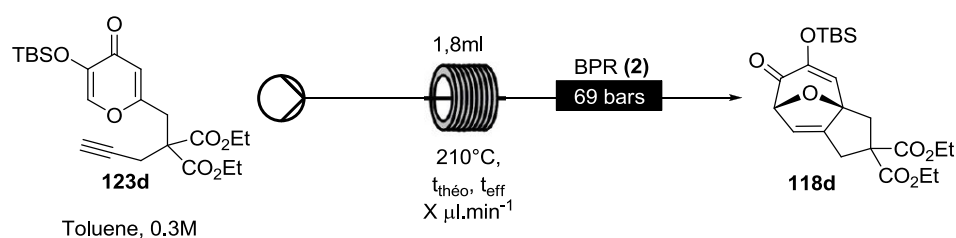
Schéma 124: Cycloaddition en flux continu à 210 °C avec l'utilisation du BPR (2) de 69 bars et avec un débit de 10 µl.min⁻¹

Etonnamment, nous ne retrouvons pas de signaux attribuables à la dégradation tel qu'observés à 200 °C pour la réaction sous irradiation micro-ondes (Section II.A.1.b). Cette donnée implique la dégradation du milieu réactionnel en conditions micro-ondes mais pas en conditions flux continu aux températures situées entre à 200 et 210°C.

Le temps effectif de résidence n'est quant à lui de 2 heures et 30 minutes au lieu de 3 heures théorique. Deux réactions dans ces conditions ont donné des conversions de 83 et 96%, ce qui montre que le système n'est pas totalement reproductible.

Nous avons ensuite étudié cette réaction à 250°C avec une variation du temps de réaction et donc des débits entre 18 minutes et 1 heure. Le tableau suivant (Tableau 12) compile les données recueillies pour ces réactions concernant les temps de théoriques et effectifs ainsi que les conversions du produit de départ et en adduit ciblé **118d**.

Tableau 12: Réactions de cycloaddition [5 + 2] à 250°C avec variations de temps de résidence et conversions



Entrée	Débit X ($\mu\text{l}.\text{min}^{-1}$)	Temps théorique (min)	Temps effectif (min)	Consommation en l'alcyne (%)	Conversion en adduit 118d (%)
1	30	60	30	100	40
2	60	30	22	100	63
3	100	18	16	70	67

On remarque l'inconstance des temps de résidence effectifs pour ces trois réactions. En effet, pour une durée théorique de 60 minutes, le mélange réactionnel n'est resté que seulement 30 minutes au sein du réacteur (Entrée 1). De plus, on remarque que certes la conversion est de 100% pour l'alcyne de départ, mais la conversion en résultant pour le cycloadduit **118d** n'est que de 40% en RMN, le reste étant indéterminé (produit de dégradation). Le même constat est possible pour une durée de réaction de 30 minutes (Entrée 2). En effet, le temps effectif est de seulement 22 min pour une conversion totale de l'alcyne, conduisant à seulement 63% en adduit **118d**.

Une dernière diminution du temps de résidence pourrait réduire la quantité de produit non souhaité. C'est pourquoi le temps de réaction de cette cycloaddition a encore été diminué à 18 minutes ($t_{\text{eff}} = 16$ min, Entrée 3). Cette diminution a entraîné le changement de la composition du brut réactionnel, où la consommation de l'alcyne est de 70%, dont 67% de conversion en cycloadduit **118d**.

La dernière réaction a été reconduite dans les mêmes conditions en recueillant des fractions de 100 μl à intervalle régulier pour la suivre en CCM (Schéma 125).

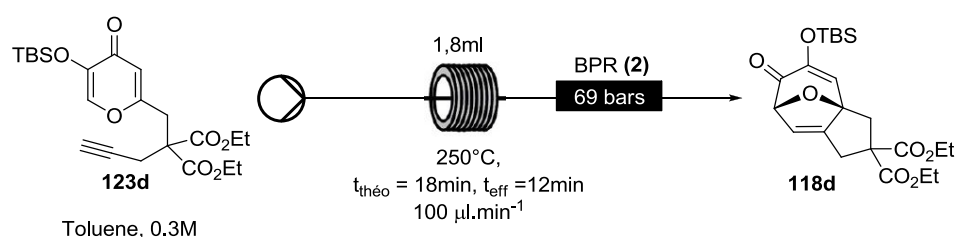


Schéma 125: Cycloaddition en flux continu à 250 °C avec l'utilisation du BPR de 69 bars et avec un débit de 100 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$

Le temps de résidence effectif a encore diminué pour atteindre 12 minutes et la CCM de toutes les fractions montrent la présence de produit de départ **123d** dans les six premières fractions recueillies mais pas dans les fractions suivantes, celles-ci contenant que le cycloadduit souhaité et de la décomposition jusqu'à la fin de la réaction. Le fait que le produit de départ soit dans le tiers des fractions et que les temps effectifs de résidence dans le réacteur tubulaire soit inconstant et toujours plus faible que le temps théorique montre que ces systèmes ne sont pas adaptés à cette réaction dû dans une première hypothèse au BPR **(2)** utilisé et donc que les premières fractions n'y restent pas assez longtemps.

C'est pourquoi le BPR de 69 bars a été remplacé par un BPR de 1-35 bars (BPR **(3)**, Figure 26). La diminution de la température semble également nécessaire au vu de la dégradation observée à 250 °C. Une nouvelle réaction à 230 °C avec un temps théorique de trente minutes a alors été conduite (Schéma 126).

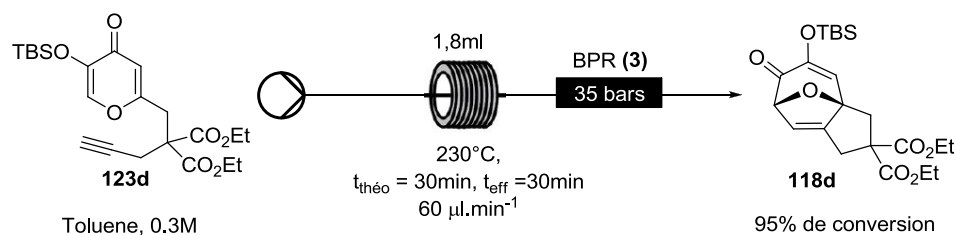


Schéma 126: Cycloaddition de **123d** en flux continu à 230°C avec l'utilisation du BPR (3) de 35 bars et avec un débit de 60 $\mu l \cdot min^{-1}$

La conversion en cycloadduit **118d** est très bonne avec 95%. Cependant, le volume de la chambre interne du BPR étant très grand (2-3 ml) par rapport au volume injecté (2 ml). Ceci implique que tout le milieu réactionnel peut être stocké dans cette chambre. L'injection par la suite de solvant provoque une dilution constante du milieu dans la chambre au fur et à mesure, où une petite quantité de milieu sort régulièrement. Le problème est qu'après quatre heures d'injection de solvant, du brut réactionnel continue de sortir du BPR. Ce BPR n'est donc clairement pas indiqué pour ce type de système.

b. Utilisation du BPR adéquat

Une dernière solution est de remplacer ce BPR par un BPR HPLC de 1-7 bars (BPR (4), Figure 26) d'un volume interne de l'ordre de 5 μl , solution envisagée en dernier recours du fait de la faible capacité à résister à une plus grande pression en théorie. N'ayant plus d'alcyne **123d** disponible, l'alcyne **123e**, correspondant au diester méthylique du produit précédent, a été utilisé pour effectuer les prochaines réactions pour l'obtention des meilleures conditions en flux continu.

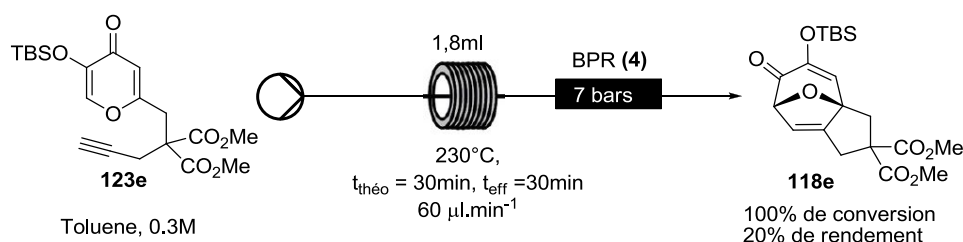


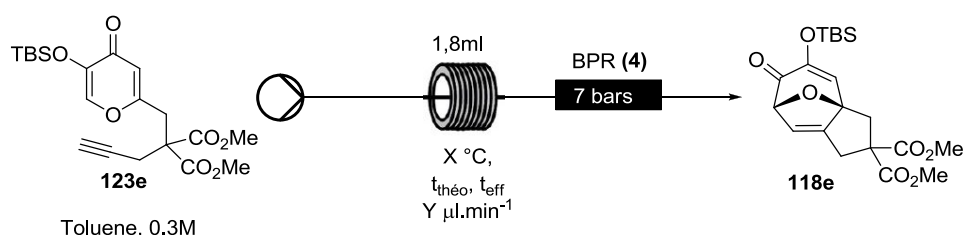
Schéma 127: Cycloaddition de **123e** en flux continu à 230 °C avec l'utilisation du BPR (4) HPLC de 7 bars et avec un débit de 60 $\mu l \cdot min^{-1}$

Pour une réaction de 30 minutes théorique à 230°C, un temps effectif de 30 minutes a été observé et le système ne montre pas de bulles avant le BPR. Ce résultat est étonnant au vu de la « faible résistance » théorique de ce BPR. On suppose ainsi qu'un système adéquat et fiable a ainsi été trouvé, à confirmer avec les prochaines réactions. Cependant la conversion

est totale du produit de départ mais il a été obtenu seulement 20% de conversion d'adduit souhaité pour cette réaction. Ce résultat est incohérent par rapport à la réaction précédente à 250°C durant un même temps. La répétition de cette réaction a répondu à ce résultat lorsque le réacteur tubulaire s'est bouché pendant la réaction. Il a été découvert une accumulation de produit de dégradation à l'intérieur du réacteur tubulaire, due à la répétition des réactions à 250°C et à 230°C. Ces températures ont provoqué la formation de plus de produit de dégradation que visible dans les bruts réactionnels suite à leur absence de sortie du réacteur.

Après la désobstruction et le lavage complet du système, il a été décidé de reprendre depuis le début la recherche des conditions optimales pour la cycloaddition [5 + 2]. Les réactions suivantes reprennent donc des conditions de température plus basses à partir de 210°C. Ces réactions ont été réalisées en fonction de la température, du débit de milieu réactionnel et du temps de réaction (Tableau 13).

Tableau 13: Résultats des cycloadditions [5 + 2] en fonction de la température, du débit et du temps de réaction montrant les conversions et les rendements obtenus



Entrée	Température X (°C)	Débit Y (µl.min ⁻¹)	T _{théo} (min)	T _{théo} après correction (min)	T _{eff} (min)	Conversion de l'alcyne (%)	Rendement isolé (%)
1	210	30.0	60	38	39	X	X
2	220	30.0	60	38	42	82	72
3	220	15.0	120	77	81	84	82
4	220	9.2	120	120	121	96	95
5	220	8,2	140	140	145	96	95

Une première réaction (Entrée 1) où ont été sélectionnés une température de 210°C et un débit de 30 µl.min⁻¹ n'a pas donné de résultat concret, où la CCM a montré par l'intensité de la tache une grande majorité de produit de départ mais aucune dégradation n'a été constatée. De plus, le temps effectif de résidence constatée de 39 minutes est inférieur au

temps théorique prévu de soixante minutes. Une seconde réaction à 220°C (Entrée 2) avec un débit de 30 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ et donc ainsi la conservation du temps de réaction d'une heure a confirmé le problème du temps de résidence effectif dans le réacteur de 42 minutes, très inférieur aux 60 minutes souhaitées. Pour cette réaction, une conversion RMN de 82% et un rendement isolé de 72% ont été constatés. Un dernier test (Entrée 3) avec un temps de réaction de 2 heures théorique et un débit de 15 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ a confirmé cette différence flagrante entre les temps $t_{\text{théo}}$ et t_{eff} , avec $t_{\text{théo}}$ de 2 heures et t_{eff} de 81 minutes. De plus, pour une réaction deux fois plus longue que pour l'entrée 2, une augmentation de conversion de seulement 2% est constatée même si le rendement après purification est supérieur de 10% et est de 82%.

Ces trois résultats montrent qu'il subsiste un problème de temps de résidence souhaité dans le réacteur. Le volume du tubulaire étant vérifié deux fois et confirmé à 1,8 ml, l'explication pourrait provenir de l'expansion du toluène aux températures de 210°C et 220°C couplé à un faible BPR ne limitant pas assez dans l'hypothèse de l'expansion du solvant. Le calcul sur les trois réactions (Entrée 1, 2 et 3) entre les temps théoriques et les temps effectifs constatés montre une différence de 33%. Un temps théorique corrigé a ainsi été introduit dans le Tableau 13 pour montrer la différence entre les nouveaux temps théoriques de résidence et les temps effectifs de résidence.

Deux dernières réactions (Entrée 4 et 5) ont été effectués en prenant en compte les nouveaux temps, avec variation en conséquence du débit d'injection. Pour la première (Entrée 4), avec une température de 220°C pendant deux heures à un débit de 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$, une conversion RMN de 96% et un rendement isolé de 95% ont été constatés. Une augmentation de vingt minutes du temps de réaction (Entrée 5) n'a pas entraîné l'obtention d'une meilleure conversion et de rendement (96 et 95% également). Il est à noter que les temps $t_{\text{théo}}$ et t_{eff} correspondent maintenant après la rectification préalable.

c. Synthèses d'adduits [5 + 2] et d'adduits [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu

Après l'obtention de conditions stables et reproductibles, des réactions de cycloaddition [5 + 2] et tandem [5 + 2]/[4 + 2] ont ainsi été effectuées. Seuls quelques exemples ont été réalisés par manque de temps au sein du laboratoire brésilien d'accueil. Ces réactions ont

été effectuées à 220°C pendant deux heures à un débit de 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ et ont mis en jeu les alcynes **123d**, **123e** et **123k** (Schéma 128).

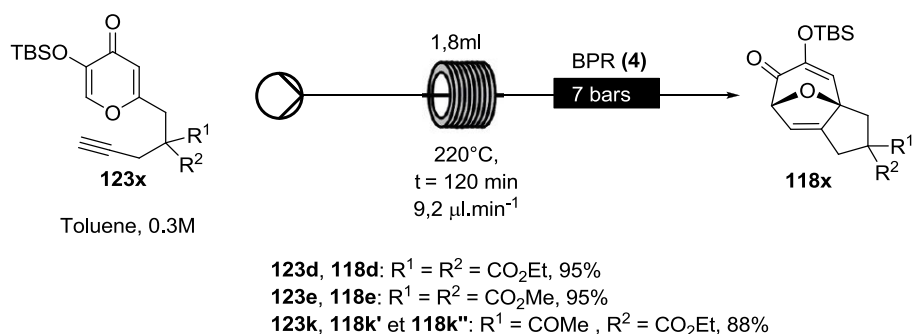


Schéma 128: Réactions de cycloaddition [5 + 2] des alcynes **123d**, **123e** et **123k** en flux continu pour l'obtention des adduits **118d**, **118e** et au mélange **118k'**/**118k''**

Ces réactions ont montré de très bons résultats, avec l'obtention de rendements de 95% en adduit **118d**, 95% pour l'adduit **118e** et 88% pour le mélange d'adduits **118k'** et **118k''**, qui n'ont pas été séparés par colonne sur gel de silice. Par comparaison avec une méthodologie reprenant des paramètres identiques en tube scellé, il est obtenu pour la synthèse de l'adduit **118d** une conversion de 92% avec un rendement isolé de 87%. Sous irradiation micro-ondes, cette réaction est effectuée pendant 6 heures à 190°C pour un rendement de 85%.

Une seule réaction tandem [5 + 2]/[4 + 2] a été réalisée avec ce système, où l'alcyne **123d** est mise en jeu avec le diméthylbutadiène **86a** pour conduire à au tétracycle ponté **119d** (Schéma 87).

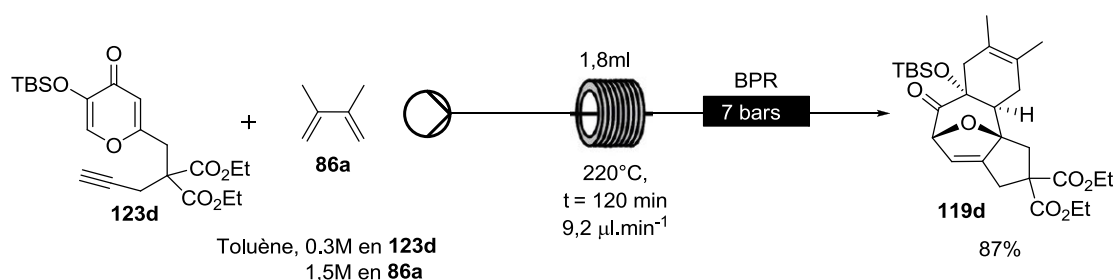


Schéma 129: Réaction de cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] de l'alcyne **123d** en flux continu pour conduisant à l'adduit **119d**

Cette réaction a conduit à l'obtention du composé **119d** avec un rendement isolé de 87%, rendement similaire aux seules réactions de cyclisation [5 + 2] du Schéma 128. Cette réaction effectuée sous irradiation micro-ondes donne l'adduit **119d** avec un rendement de 70% après 6 heures à 190°C.

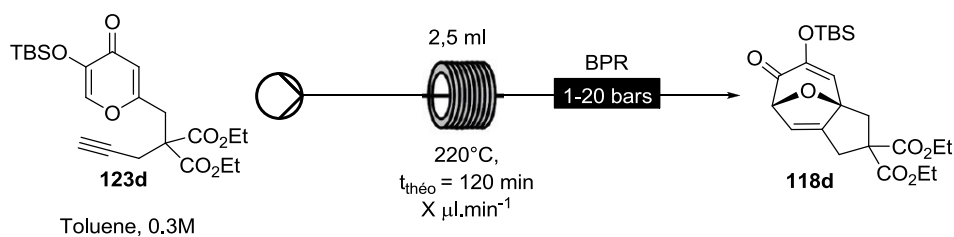
2. Utilisation du dispositif (B)

a. Recherche de conditions stables et synthèse du cycloadduit 118d

Le dispositif (B) a été utilisé pour vérifier si une augmentation du volume du réacteur tubulaire à 2,4 ml peut entraîner, avec une augmentation du débit d'injection, un changement sur la conversion en cycloadduit. Le problème majeur de ce changement de dispositif est que le second BPR HPLC utilisé possède une résistance différente du premier, de 1 à 20 bars alors qu'il était de 1 à 7 bars précédemment. Ces deux BPRs sont modulables via une molette mais il n'est pas possible de connaître la valeur exacte de la pression induite dans le système. En effet, la mise en place d'un manomètre spécialement conçu pour se fixer sur des tubes de petites tailles (tubes 1/16" de 1 mm de diamètre) n'est pas possible, n'ayant pas le matériel spécifique. C'est pourquoi une modulation manuelle de ce BPR pour le dispositif (B) est nécessaire pour retrouver les conditions de pression similaires à ceux du dispositif (A).

La valeur du BPR a d'abord été fixée aléatoirement, puisqu'il n'est possible de connaître cette valeur qu'avec un manomètre adapté, par modulation manuelle de celui-ci et la réaction de cycloaddition [5 + 2] a été conduite avec l'alcyne **123d** à 220°C en modulant la pression du BPR (Tableau 14).

Tableau 14: Résultats des cycloadditions [5 + 2] en fonction du débit, de la pression et du temps de réaction théorique et effectif montrant les conversions en cycloadduit **118d**



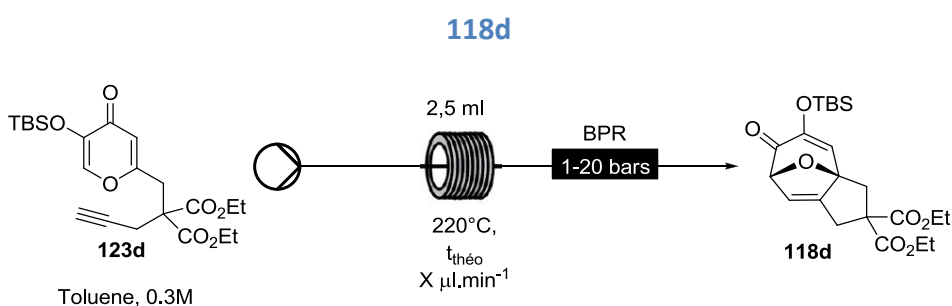
Entrée	Débit X (μl.min ⁻¹)	Pression	T _{théo} (min)	T _{eff} (min)	Conversion (%)
1	20,1	P1	120	60	96
2	20,1	P1	120	45	80
3	20,1	P2	120	110	99
4	20,1	P2	120	112	99
5	20,1	P2	120	112	99

D'après ce tableau, pour l'entrée 1, on remarque qu'à un débit de 20,1 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ et une pression P1 les temps théorique de réaction $t_{\text{théo}}$ et effectif t_{eff} sont très différents, avec une seulement 60 minutes de résidence dans le tubulaire au lieu de 2 heures. Ce constat est d'autant plus flagrant avec les résultats de l'entrée 2 dans les mêmes conditions où un temps de résidence de seulement 45 minutes a été observé. La conversion observée pour l'entrée 1 est de 96%, ce qui laisse entrevoir une possible diminution du temps réactionnel. Avec quinze minutes de moins, la conversion diminue à 80%.

La pression du BPR a ainsi été élevée P2 et une nouvelle réaction a été effectuée au même débit (Entrée 3) conduisant à un temps de résidence effectif de 110 minutes pour 2 heures théoriques de réaction pour une conversion RMN de 99%. Cette réaction a été conduite trois fois (Entrées 3, 4 et 5) pour des résultats similaires, ce qui montre l'obtention d'un système potentiellement fiable et reproductible. Néanmoins, lors de plusieurs réactions à cette pression P2, une surpression des pompes d'injection (limitée à 20 bars) entraînant un arrêt de l'injection est survenue, ce qui montre que la pression du BPR ne peut pas être augmentée davantage.

C'est ainsi que le débit de la réaction a été modifié pour essayer de réduire le temps de réaction et de conserver une conversion en cycloadduit proche de 99%. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 15 suivant.

Tableau 15 : Résultats des cycloadditions [5 + 2] en fonction du débit et du temps de réaction théorique et effectif montrant les conversions et les rendements en cycloadduit



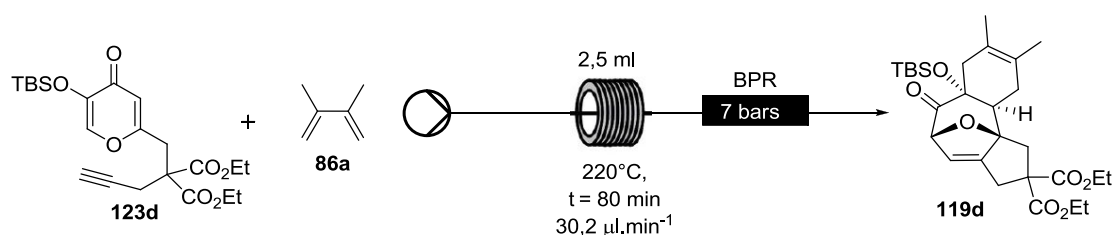
Entrée	Débit X ($\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$)	$T_{\text{théo}}$ (min)	T_{eff} (min)	Conversion (%)	Rendement (%)
1	35,2	70	68	97	X
2	30,2	80	77	99	88
3 (échelle au gramme)	30,2	80	79	99	91

On remarque tout d'abord que, pour les trois entrées, les temps $t_{\text{théo}}$ et t_{eff} correspondent et que le système est stable. Ensuite, la réduction du temps de réaction de deux heures à 70 minutes (Entrée 1, débit de $35,2 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$) a montrée une bonne conversion en adduit **118d** de 97%. Une dernière augmentation du temps de réaction à 80 minutes (Entrée 2) améliore cette conversion à 99% avec un rendement isolé de 89%. La réaction de l'entrée 3 constitue une montée en échelle au gramme effectuée en utilisant 2,7 mmol (1,18 g) d'alcyne **123d** dans un volume de 9 ml ($0,3 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) a montré des résultats similaires avec l'obtention au même temps effectif de résidence de 80 minutes. Le produit est obtenu en 6 heures et 20 minutes au total avec une conversion quantitative et un rendement isolé de 91%.

La prochaine étape consiste à transposer cette méthodologie aux réactions tandem [5 + 2]/[4 + 2] où seront engagés l'alcyne **123d** avec les deux diènes **86a** et **86c**.

b. Cycloadditions [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu avec le dispositif (B)

Avec le dispositif (B), la première cycloaddition tandem a été réalisée en prenant tout d'abord la concentration en diène **86a** tel que précédemment ($1,5 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$, 5 équivalent dans le toluène) puis une réduction de cette concentration a été effectuée pour atteindre $0,6 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ (2 équivalents) (Schéma 130) pour fins de comparaison. On peut noter que les deux réactifs sont introduits par la même pompe d'injection



- 1) Toluène, $0,3 \text{ M}$ en **123d**, $1,5 \text{ M}$ en **86a**, 98% de conversion, 90% de rendement
- 2) Toluène, $0,3 \text{ M}$ en **123d**, $0,6 \text{ M}$ en **86a**, 99% de conversion, 89% de rendement

Schéma 130: Réactions de cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123d** et le diène **86a** en flux continu avec le dispositif (B) avec variation de la concentration en diène **86a**

On remarque la diminution du nombre d'équivalent en diène **86a** n'affecte pas les conversions et les rendements obtenus. Ces rendements isolés obtenus (98% pour la réaction 1), 99% pour la réaction 2)) montrent ainsi que la réaction conduisant à l'adduit

119d n'est pas dépendante du nombre d'équivalent en diène dans ces conditions réactionnelles.

Un second exemple met en jeu l'alcyne **123d** avec le diène de Danieshefsky **86c** où le brut réactionnel contenant **137d'** a été engagé directement sans purification ni analyse intermédiaire dans une réaction de déprotection des éthers silylés de part l'instabilité relative de cet adduit à température ambiante et plus particulièrement lors de la purification sur colonne chromatographique (Schéma 131).

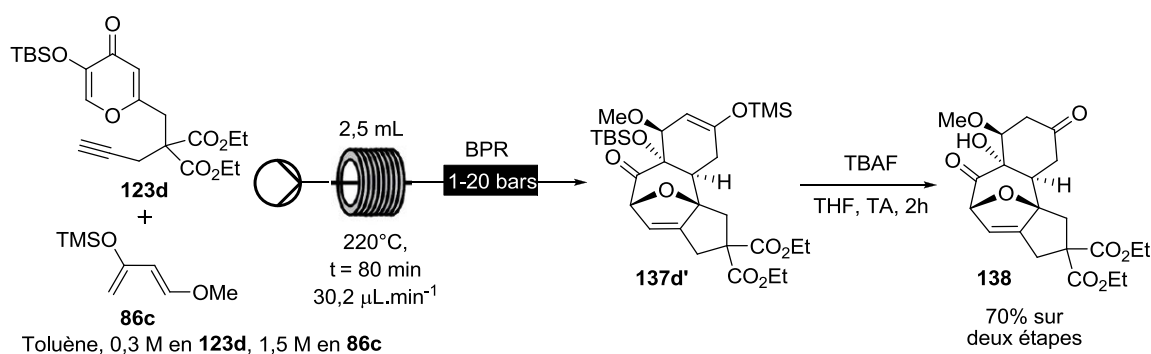


Schéma 131: Réactions de cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] entre l'alcyne **123d** et le diène de Danieshefsky **86c** en flux continu avec le dispositif (B)

Après purification, l'adduit **138** a été obtenu avec un rendement de 70%, la stéréochimie étant confirmé comme auparavant. La seconde étape n'a pas été transposée en flux continu car un test d'injection de la solution de TBAF dans le THF a bien été essayé après la réaction tandem mais le relatif faible débit d'injection ne permet pas un bon mélange des deux solutions de THF et de toluène à l'intérieur du deuxième réacteur tubulaire, entraînant ainsi une faible déprotection complète (c'est-à-dire des deux éthers d'énols) de l'adduit protégé **137d'**. Cette étape a donc été effectuée en ballon.

En conclusion de cette partie, les diverses réactions de cycloadditions, [5 + 2] et tandem [5 + 2]/[4 + 2] ont ainsi été transposées et réalisées avec succès en flux continu pour la synthèse d'une partie des molécules. Les temps de réaction ont été diminués en employant le flux continu (120 minutes pour le dispositif (A), 80 minutes pour le dispositif (B)) par rapport aux méthodes employant les irradiations sous micro-ondes (6 heures) ainsi que les réactions par chauffage classique en tube scellé (conversion et rendement inférieurs en comparaison). Ces diminutions de temps sont particulièrement prononcées en comparaison avec les ceux appliquées par Mascareñas (56 heures). De plus, les rendements obtenus sont

très bons pour la majorité des réactions entreprises. La montée en échelle a montré les mêmes taux de conversion et de rendement isolé que pour une synthèse à petite échelle, ce qui montre la possibilité de fabrication d'une grande quantité de ces molécules.

La mise en œuvre de tels dispositifs peut s'avérer ardue de par l'acquisition parfois laborieuse des conditions optimales de synthèse (BPR, température). Néanmoins, dès que le dispositif est optimal et fiable, il est facile d'effectuer et de reproduire ce type réaction.

Les molécules étant obtenues, certaines d'entre elles vont être évaluées pour leurs activités biologiques et c'est l'objet de la suite de ce manuscrit.

IV. Déprotection des éthers silylé en vue des tests biologiques

A. Déprotection des groupements OTBS

En vue de tests biologiques simples sur quelques dérivés synthétisés, la déprotection des groupements OTBS est nécessaire au vu des possibles interactions entre les alcools présents sur les différents composés et les cibles biologiques. Une méthodologie simple de déprotection avec l'utilisation de TBAF à température ambiante (comme utilisée lors de la synthèse du composé **138**) a été mise en place pour la série de déprotections présentées ci-après.

Par manque de temps, seuls les composés possédant les substituants ester éthylique ont été évalués et leurs déprotections effectués. Quatre composés ont alors été déprotégés pour effectuer ces tests (Schéma 132) sur l'ensemble d'une série des produits de synthèse de différentes structures.

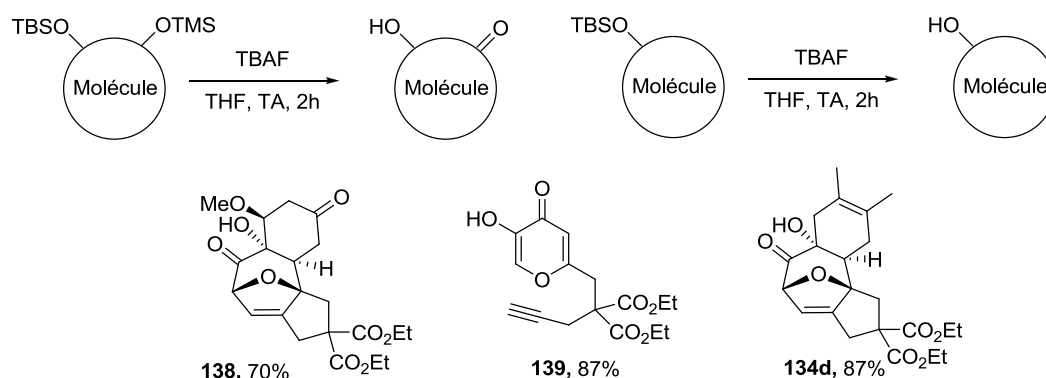


Schéma 132: Molécules obtenus **138**, **139** et **134d** après la déprotection de(s) groupement(s) protecteur(s)

Les déprotections des groupements OTBS sont rapides (deux heures) et les traitements consistant à un lavage aqueux puis à une purification sur colonne chromatographique sont rapides et efficaces. Les rendements associés à ces réactions vont de 70 à 92%. Pour la molécule **138**, la déprotection a lieu immédiatement après la cycloaddition tandem [5 + 2]/[4 + 2] comme décrit dans la section b.

Dès lors que les déprotections ont été effectuées avec succès, les premiers tests biologiques ont été réalisés et les résultats seront présentés ci-après.

B. Tests MTT et inhibition de la production de la mélanine

Le test de MTT consiste à incuber avec les composés un nombre de cellules pendant un laps de temps et d'ajouter le sel de tétrazolium MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium). L'anneau de tétrazolium qu'il contient est réduit, par la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes actives, en formazan.

Les dérivés possédant encore les groupements protecteurs OTBS ainsi que leur équivalent déprotégé ont été testés avec ce réactif sans conduire pour autant à des résultats concrets. En effet, l'ajout des composés avec une concentration maximale de $200 \mu\text{mol.l}^{-1}$ dans a montré une absorbance supérieure à 1, ce qui suggère que les composés n'ont aucun effet sur la mortalité des cellules à ces concentrations données, et ce pour la totalité des dérivés testés. Ces différents tests ont été effectués sur deux types de cellules cancéreuses de souris, cellules de mélanome murin B16F10 et des cellules cancéreuses du colon de souris CT26. Cette observation n'est cependant pas en accord avec des résultats issus de la littérature obtenus par ce procédé pour l'acide kojique où, par exemple, une IC_{50} de $30,61 \mu\text{M}$ a été obtenu par le groupe de Kim.²⁴

Le test suivant consiste à évaluer le taux d'inhibition de la production de mélanine dans le milieu de culture par les cellules B16. Pour ce faire, il est nécessaire d'utiliser d'une part un milieu de culture blanc contrairement aux tests MTT et c'est pourquoi un milieu de culture modifié DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) a été choisi. De plus, l'ajout d'une hormone de stimulation de la production de mélanine (α -MSH, α -melanin stimulating hormone) à une concentration de 5nM est également nécessaire pour avoir suffisamment de mélanine produite dans le milieu. Pour effectuer ce test, la méthodologie de Jung¹⁵⁵ a été employée où 10^5 cellules sont incubés avec l' α -MSH dans le DMSO et les divers composés avec une concentration de $20 \mu\text{M}$. Après cinq jours d'incubation, 100 μl de milieu de culture en triplicata sont mis dans une plaque 96 puits et l'absorbance est lu à 450 nm. Après comparaison avec une gamme de concentration en mélanine, les résultats sont décrits dans la figure suivante (Figure 26).

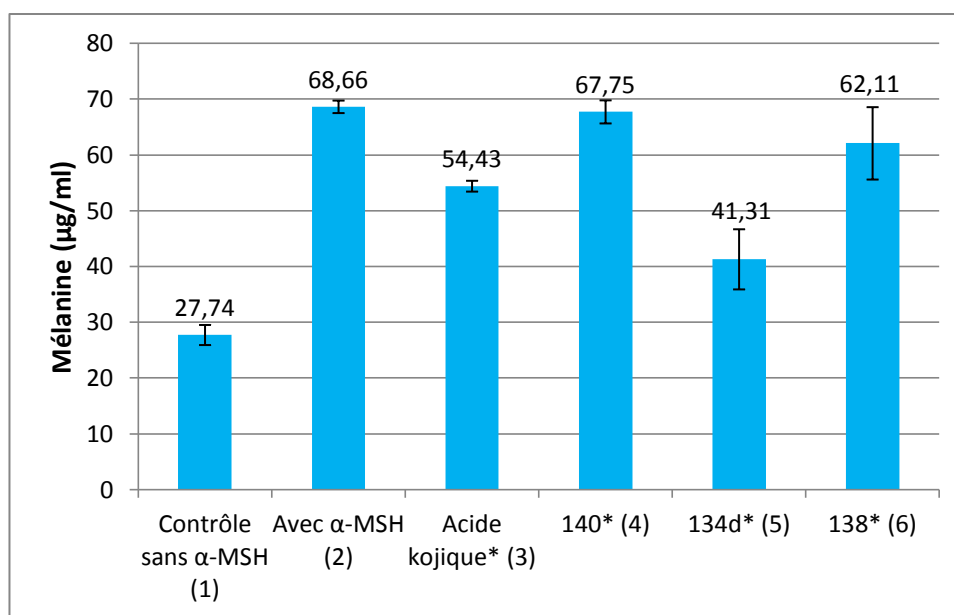


Figure 27: Diagramme représentatif de la production de mélanine ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) pour le contrôle (1), en présence d' α -MSH sans composé (2), avec l'acide kojique (3), avec la molécule **140** (4), avec le composé **134d** (5) et avec le dérivé **138** (6). *en présence d' α -MSH

Les résultats montrent ainsi une production 2,5 fois supérieure de mélanine extracellulaire entre le contrôle (1) et en présence d' α -MSH. Ensuite, nous remarquons une réduction de la production de mélanine de 21% en présence d'acide kojique (3) et une réduction de 40% en présence de la molécule **134d** par rapport au diagramme (2). On ne remarque cependant pas d'inhibition de la production en mélanine pour les milieux extracellulaires contenant les dérivés **140** (4) et **138** (6).

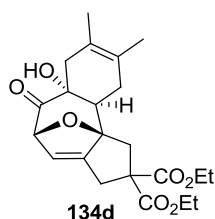


Schéma 133: Structure du composé **134d**

Ces résultats préliminaires montrent ainsi la réduction de la quantité de mélanine produite pour le composé **134d**. Pour vérifier si la réduction de cette quantité serait provoquée par la diminution de l'activité de la tyrosinase, il serait nécessaire d'effectuer des tests de mesures de l'activité de la tyrosinase pour les cellules de mélanome B16F10 par conversion de la quantité de L-DOPA en dopachrome, manipulations à suivre ultérieurement.

Conclusion générale et perspectives

Ce travail de thèse avait pour but de synthétiser plusieurs petites bibliothèques de molécules de nouvelles classes de molécules. Pour les fabriquer, nous avons choisi de débiter avec l'acide kojique comme produit de départ et l'ensemble des molécules d'une étape à partir de la première alkylation constituent chacune de ces petites bibliothèques. Les groupements fonctionnels introduits sur différents dérivés d'acide kojique sont des groupements électro-attracteurs pour la bonne conduite des synthèses.

La synthèse des premières molécules alkylées a conduit à l'obtention d'une bibliothèque de 10 composés alcynes **122x** par voie classique de synthèse. La transposition de ces réactions en flux continu n'a pas complètement abouti en raison du manque de conditions optimales obtenues pour la purification en flux continu des bruts réactionnels de molécules **122x**.

La synthèse par méthode classique des dérivés alcynes **123x**, précurseurs des réactions de cycloadditions [5 + 2] et tandem [5 + 2]/Diels-Alder, à partir des molécules **122x**, a quant à elle conduit à l'obtention de 9 composés par voie classique. La transposition de ces réactions en flux continu a abouti pour 4 de ces exemples. Cependant les essais de purification en flux continu n'ayant pas été efficace, les purifications classiques ont dû être effectuées.

Parmi les 9 alcynes obtenus, 7 ont conduit à l'obtention de nouveaux cycloadduits [5 + 2] **118x**. Une nouvelle méthode a été employée pour l'élaboration de ces polycycles par l'utilisation des réactions sous irradiations micro-ondes. Cette méthodologie est plus efficace et plus rapide que par voie de synthèse classique en tube scellé, tout en réduisant les inconvénients. La transposition en flux continu, effectuée sur quelques exemples, a été réalisée avec succès et améliore d'autant plus l'efficacité de ces réactions par rapport aux deux autres méthodologies, malgré une mise en œuvre difficile.

Les réactions de Diels-Alder effectuées sur ces adduits [5 + 2] **118x** ont montré une régiospécificité totale par l'approche β face quelque soit le diène utilisé. L'emploi de la méthodologie micro-ondes a permis l'obtention de 6 nouveaux cycloadduits **119x** avec une excellente efficacité et la transposition en flux continu a également été réalisée avec succès, améliorant encore l'efficacité de la réaction. L'obtention de ces polycycles est d'autant

meilleure avec l'utilisation d'une méthodologie employant une réaction en cascade à partir de les alcynes précurseurs, quelque soit la méthode de synthèse employée. Cependant, la valeur de la pression au sein du système en flux continu reste inconnue à ce jour et la connexion d'un manomètre spécifique résoudrait ce problème. Enfin, pour compléter ce travail de doctorat, la synthèse du reste des adduits [5 + 2] et des adduits [5 + 2]/[4 + 2] sera à effectuer.

La déprotection des adduits finaux a en dernier lieu été réalisée sur trois exemples et a permis d'effectuer les premiers tests biologiques, qui ont montrée une toxicité faible sur les cellules cancéreuses mais un potentiel effet bénéfique sur la réduction de la production de mélanine pour un exemple. Néanmoins, beaucoup d'autres tests biologiques restent à être effectués pour confirmer ces résultats.

De plus, pour amener plus de diversité structurale dans les bibliothèques de molécules obtenues, on pourrait envisager par exemple la réduction des doubles liaisons des alcènes en liaisons saturées par hydrogénation en flux continu^{117,129}. Un autre axe d'étude pourrait correspondre à la réduction des cétones en alcool par des enzymes immobilisées spécifiques ou à l'hydrolyse des esters¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ en flux continu sur tous les composés obtenus afin d'obtenir un/des isomère(s) spécifique(s). Les alcools obtenus protégés par un groupement protecteur, effectuées avant les cycloadditions de cette thèse, pourrait conduire d'une part à l'obtention d'un seul diastéréoisomère lors des cycloadditions [5 + 2] et tandem [5 + 2]/[4 + 2], et d'autre part à apporter encore plus de diversité structurale.

Ces travaux se feront en collaboration avec le Pr de Souza et certaines études ont déjà été entreprises pour compléter ce travail initial de doctorat.

Partie Expérimentale

Toutes les réactions sensibles à l'humidité et à l'air ont été effectuées sous atmosphère d'argon et le cas échéant avec le matériel séché au préalable dans une étuve.

Toutes les réactions suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques en gel de silice 60 F₂₅₄ (Sigma-Aldrich) et de plaques en gel d'oxyde d'aluminium 60 F₂₅₄ (Merck) et la révélation effectuée soit avec une lampe UV ($\lambda = 254\text{nm}$) ou soit par pulvérisation d'une solution de permanganate de potassium ou d'acide phosphomolybdique suivi d'un chauffage par décapeur thermique. Les colonnes chromatographiques ont été effectuées avec un gel de silice 60 (40-63 μm) et les procédures incluent l'évaporation post-colonne sous pression réduite.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Bruker Ultrashield 300 et d'un spectromètre Bruker Ultrashield 300WB où les fréquences correspondantes sont de 300 MHz pour l'atome de ¹H et 75 MHz pour l'atome de ¹³C, ou d'un spectromètre Bruker Ultrashield 400 où les fréquences sont respectivement de 400 MHz pour l'atome de ¹H et 100 MHz pour l'atome de ¹³C. Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) sur l'échelle delta. Les pics résiduels des solvants deutérés ont été utilisés comme références ; CDCl₃ : 7,26 ppm pour la RMN ¹H et 77,16 ppm pour la RMN ¹³C, DMSO-*d*₆ : 2,50 ppm pour la RMN ¹H et 39,52 ppm pour la RMN ¹³C. Les abréviations suivantes ont été utilisées : s, singulet ; bs, singulet large ; d, doublet ; dd, doublet de doublet ; ddd, doublet de doublet de doublet ; t, triplet ; td, triplet de doublet ; q, quadruplet ; m, multiplet.

Les spectres infrarouges ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre infrarouge Jasco FT/IR-4100 équipé d'un diamant ATR et les longueurs d'ondes maximales d'absorbance (ν_{max}) sont définies en cm^{-1} .

Les analyses LC-MS ont été effectuées à l'aide d'un appareillage Shimadzu LCMS-2010 A équipé d'un détecteur UV Diode SPD-M10 (lampe D₂ & W, scannat de 190 à 600 nm), d'un détecteur de masse LCMS-2010 A (ESI+ et ESI-) et d'un détecteur à dispersion de lumière ELSD-LT. La colonne utilisée est une colonne analytique Waters Sunfire (C8, phase inverse, l = 53 mm, d.i. = 7 mm). Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sans dégazement préalable et les éluants sont des mélanges eau/acide formique 0,1% et acétonitrile/acide formique 0,1%. Le signal est traité et analysé sur un ordinateur équipé d'un logiciel LC-MS Solution®. Les

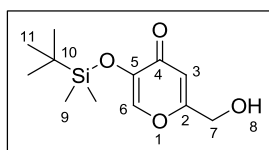
résultats sont reportés en minutes pour la chromatographie liquide et en m/z pour les pics de masse correspondant et les ions parents sont notés $[M + H]^+$ ainsi que $[M + Na]^+$.

Les réactions sous irradiation micro-ondes ont été effectuées avec un réacteur CEM Discover 300, utilisé en mode « dynamique », capable de délivrer une puissance maximale de 300 W.

Les réactions en flux continu ont été conduites avec des appareils Syrris de la gamme Asia dont deux pompes à seringues de volumes 0,1-0,05 ml ou 0,5-0,25 ml, un contrôleur de pression 0-20 bars, un réacteur chauffant tubulaire d'une capacité de 16 ml. Les colonnes Omnifit utilisées en flux continu ont une capacité maximale de 4,105 ml. Lorsque le contrôleur de pression Syrris n'est pas utilisable, un contrôleur de pression Vici JP-BPR1 de type HPLC de 1-20 bars a été utilisé.

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal IA9300 à point de fusion digital.

Les réactifs sont utilisés sans purification préalable sauf indiqué dans le cas contraire dans le protocole expérimental. Le dichlorométhane, le toluène, le diéthyléther ainsi que le tétrahydrofurane ont été purifiés par une machine à solvant Innovative Technology Pure Solv à colonnes de suppression d'eau et d'oxygène. Les autres solvants de qualité synthèse sont utilisés sans purification supplémentaire. Les procédures d'extraction ont été effectuées en utilisant des solvants non distillés et toutes les solutions aqueuses utilisées sont saturées.

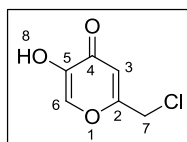
5-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-2-hydroxyméthylpyran-4-one (120):

L'acide kojique (**1**) (142 mg, 1,00 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 10 ml de dichlorométhane sous argon puis à cette solution est ajoutée la triéthylamine (0,114 ml, 85,4 mg, 1,50 mmol, 1,5 éq.), la DMAP (0,001 mmol, 1,00 mg) ainsi que le TBSCl (151 mg, 1,00 mmol, 1,5 éq.). La solution est agitée à température ambiante pendant 1h. Celle-ci est alors lavée avec 10 ml d'une solution de NaHSO₄ aq. 5%. Après agitation et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec trois fois 10 ml de DCM. Après réunification des phases organiques, celle-ci est séchée, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors purifié par colonne chromatographique en gel de silice (Eluant: AcOEt/CH₂Cl₂ 6/4, R_f = 0,51). Un liquide incolore est obtenu (166,0 mg, 65% de rendement).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,21 (s, 6H, H9) ; 0,95 (s, 9H, H11) ; 4,47 (s, 2H, H7) ; 6,47 (s, 1H, H3) ; 7,65 (s, 1H, H6) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -5,39 (C9) ; 18,33 (C10) ; 26,01 (C11) ; 61,46 (C7) ; 108,77 (C3) ; 136,94 (C5) ; 145,50 (C2) ; 168,73 (C6) ; 174,30 (C4) ppm.

MS (ESI+): *m/z* calculé pour C₁₂H₂₀O₃Si 256,11, trouvé [M+H]⁺ 257,15.

2-Chlorométhyl-5-hydroxypyran-4-one (125a):

L'acide kojique (**1**) (3,00 g, 21,1 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans du chlorure de thionyle (10,7 ml, 17,6 g, 148 mmol, 7,0 éq.). La solution est alors agitée 3h à température ambiante. 10 ml d'heptane sont ajoutés, le solide résultant est filtré et lavé avec trois fois 10 ml d'heptane. Après séchage, un solide beige est obtenu avec un rendement de 92%. Le solide peut être utilisé sans purification supplémentaire ou après recristallisation dans l'isopropanol (3,11 g, 78% de rendement).

F = 166,0-167,6°C

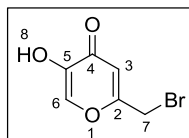
FTIR (ATR): ν 3219 (ν_{OH}) ; 3043 (ν_{C-H}) ; 2097 ; 1727 (ν_{C=O}) ; 1615 (ν_{C=C}) ; 1475 (δ_{CH₂}) ; 789 (ν_{C-Cl}) cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 4,66 (s, 2H, H7) ; 6,56 (s, 1H, H3) ; 8,13 (s, 1H, H7) ; 9,00 (bs, 1H, H8) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 26,03 (C7) ; 108,77 (C3) ; 136,94 (C2) ; 145,54 (C6) ; 168,75 (C5) ; 174,30 (C4) ppm.

MS (ESI+): *m/z* calculé pour C₆H₅ClO₃ 159,99, trouvé [M+H]⁺ 161,1.

2-Bromométhyl-5-hydroxypyran-4-one (125b):



Dans un ballon de 25 ml muni d'un agitateur magnétique, est introduit l'acide kojique (**1**) (3,00 g, 21,1 mmol, 1,0 éq.) et est ajouté à goutte-à-goutte une solution de HBr 33% massique dans l'acide acétique (7,330 ml, 10,3 g, 42,2 mmol, 2,0 éq.). La solution est alors chauffée à 70°C et agitée durant 24h. Après retour à TA, de l'eau glacée (10 ml.mmol⁻¹) sont ajoutés dans le mélange réactionnel et celui-ci est agité 10 min. Le précipité est filtré et est lavé avec 3 fois avec de l'eau (10 ml.mmol⁻¹). Le solide est alors dissous dans de l'acétate d'éthyle (10 ml.mmol⁻¹) et est séché avec du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et est obtenu un solide marron clair (2,210 g, 51% de rendement).

F = 165,0-166,2°C

FTIR (ATR): ν (cm⁻¹) 3226 (ν_{OH}) ; 3013 (ν_{C-H}) ; 1726 (ν_{C=O}) ; 1615 (ν_{C=C}) ; 1475 (δ_{CH2}) ; 1329 (ν_{C-O}) ; 741 (ν_{C-Br}) cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 4,55 (s, 2H, H7) ; 6,58 (s, 1H, H3) ; 8,12 (s, 1H, H6) ; 9,32 (bs, 1H, H8) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ 27,92 (C7) ; 113,10 (C3) ; 140,14 (C2) ; 146,05 (C6) ; 162,14 (C5) ; 173,76 (C4) ppm.

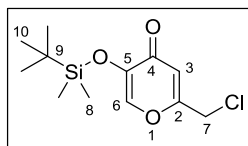
MS (ESI +): *m/z* calculé pour C₆H₅BrO₃ 203,94 et 205,94, trouvé pour [M+H]⁺ 204,00 et 206,1.

Procédure générale 1: protection de l'acide chlorokojique (125a) et de l'acide bromokojique (125b) par le TBSCl:

L'acide kojique halogéné (1,0 éq.) est dissous dans le THF (10 ml.mmol⁻¹) pour sous atmosphère d'argon puis la triéthylamine (1,5 éq.), la DMAP (0,01 éq.) et le TBSCl (1,1 éq.) sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant 24h. Le solvant est évaporé sous pressions réduites et le dichlorométhane (10 ml.mmol⁻¹) est ajoutée dans le

brut réactionnel. Le mélange est lavé avec d'abord une solution à 0,3N d'HCl aq. ($10 \text{ ml} \cdot \text{mmol}^{-1}$) puis avec une solution de NaHCO_3 aq. Saturée ($10 \text{ ml} \cdot \text{mmol}^{-1}$). La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pressions réduites. Le brut obtenu est purifié par colonne chromatographique en gel de silice.

5-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-2-chlorométhylpyran-4-one (**27b**)



- **Synthèse en ballon:** En accord avec la procédure générale 1, la réaction entre l'acide chlorokojique (1,00 g, 6,23 mmol, 1,0 éq.) et le TBSCl (1,03 g, 6,85 mmol, 1,05 éq.) dans le THF en présence de triéthylamine (1,26 ml, 0,944 g, 9,34 mmol, 1,5 éq.) et de DMAP (6,00 mg, 0,06 mmol, 0,01 éq.) a conduit au composé **27b** après purification sur colonne chromatographique en gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt, v/v 7/3, $R_f = 0,49$). Une huile visqueuse incolore est obtenue (1,50 g, 88% de rendement).
- **Synthèse en flux continu:** A l'aide d'un raccord trois voies, une solution de $4,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ d'acide chlorokojique **125a** (100 mg, 0,623 mmol, 1,0 éq.) dans 14 ml de dichlorométhane et une solution de $4,67 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ de TBSCl (97,2 mg, 0,654 mmol, 1,05 éq.) dans 14 ml de dichlorométhane sont injectées à un débit de $200 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ dans une colonne Omnifit® contenant un large excès de base supportée. Le temps de résidence à l'intérieur de la colonne est de 15 min. Après injection des deux solutions, 100 ml dichlorométhane est injecté jusqu'à récupération complète du brut réactionnel et le brut réactionnel est évaporé sous pressions réduites. Une huile visqueuse incolore est alors obtenue avec les rendements ci-dessous:
 - 75% de rendement (128 mg) avec l'utilisation de la base supportée DBU commerciale ($1,4\text{-}2,2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, 100-200 Mesh, 1,4 g)
 - 89% de rendement (152 mg) avec l'utilisation de la base supportée TBD commerciale ($2,6 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, 1,4 g)

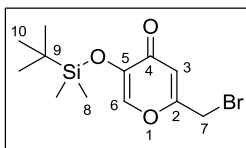
FTIR (ATR): ν 3084 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1618 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1294 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 1232 ; 787 ($\nu_{\text{C-Cl}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,23 (s, 6H, H8) ; 0,96 (s, 9H, H10) ; 4,31 (s, 2H, H7) ; 6,44 (s, 1H, H3) ; 7,68 (s, H6, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,5 (C8) ; 18,4 (C9) ; 25,6 (C10) ; 40,9 (C7) ; 114,9 (C3) ; 144,2 (C5) ; 145,8 (C2) ; 166,1 (C6) ; 175,21 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClO}_3\text{Si}$ 274,08, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,1.

2-bromométhyl-5-(tert-butylidiméthylsilyl)oxypyran-4-one (121):



En accord avec la procédure générale 1, la réaction entre l'acide bromokojique **125a** (1,00 g, 4,88 mmol, 1,0 éq.) et le TBSCl (0,810 g, 6,37 mmol, 1,3 éq.) dans le THF (50 ml) en présence de triéthylamine (0,990 ml, 0,742 g, 7,32 mmol, 1,5 éq.) et de DMAP (4,00 mg, 0,040 mmol, 0,01 éq.) a conduit au composé **121** après purification sur colonne chromatographique en gel de silice (Eluant: Hept/AcOEt, v/v 5/5, $R_f = 0,88$). Une huile visqueuse incolore est obtenue (1,12 g, 72% de rendement)

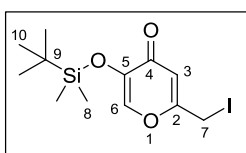
FTIR (ATR): ν 3140 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1615 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 753 ($\nu_{\text{C-Br}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,23 (s, 6H, H8) ; 0,95 (s, 9H, H10) ; 4,30 (s, 2H, H7) ; 6,44 (s, 9H, H3) ; 7,68 (s, 1H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -1,2 (C8) ; 18,7 (C9) ; 26,0 (C10) ; 38,3 (C7) ; 116,2 (C3) ; 144,6 (C5) ; 145,1 (C2) ; 166,3 (C6) ; 174,2 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_3\text{Si}$ 318,03 et 320,03, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,0 et 321,1.

5-(tert-butylidiméthylsilyl)oxy-2-iodométhylpyran-4-one (131):



Le composé **27b** (1,00 g, 3,64 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 36 ml de THF anhydre puis l'iodure de sodium NaI (0,660 g, 4,37 mmol, 1,2 éq.) est ajouté et le mélange est agité 2h à température ambiante. Il est ensuite filtré et 20 ml d'une solution aqueuse saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ est ajouté au filtrat recueilli ainsi que 50 ml de dichlorométhane. Après séparation des phases, la phase organique est lavée avec 2 fois 50 ml d'une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Après réunion des phases organiques, celles-ci sont séchées, filtrées et évaporées

sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash (Eluant: AcOEt/heptane, 3/7, $R_f = 0,42$) est un solide beige est obtenu (0,93 g, 70% de rendement)

$F = 50,5-51,6^\circ\text{C}$.

FTIR (ATR): ν (cm^{-1}) 3140 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1651 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1616 ($\nu_{\text{C=C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,23 (s, 6H, H8) ; 0,95 (s, 9H, H10) ; 4,11 (s, 2H, H7) ; 6,39 (s, 9H, H3) ; 7,65 (s, 1H, H6) ppm.

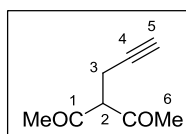
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,5 (C8) ; 18,4 (C9) ; 25,6 (C10) ; 35,6 (C7) ; 114,8 (C3) ; 144,1 (C5) ; 144,8 (C2) ; 166,1 (C6) ; 175,21 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$ 366,01, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,00.

Procédure générale 2: Alkylation des pro-acides **124b-e** par le bromure de propargyle (**127**):

Le pro-acide (3,0 éq.) est introduit dans de l'acétone (10 ml.mmol^{-1}) puis le carbonate de césium est ajouté (4,0 éq.) suivi du bromure de propargyle (80% en volume dans le toluène) (1,0 éq.). La réaction est agitée pendant 24h à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pressions réduites et du dichlorométhane (30 ml.mmol^{-1}) ainsi que de l'eau (30 ml.mmol^{-1}) sont ajoutés. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec trois fois avec du dichlorométhane (15 ml.mmol^{-1}). La réunion des phases organique est séchée avec du MgSO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel obtenu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

3-propargylpentane-2,4-dione (**126b**):

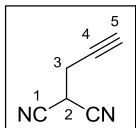


En accord avec la procédure générale 2, le pentan-2,4-dione (**124b**) (3,06 ml, 3,00 g, 30,0 mmol, 3,0 éq.) réagit avec le bromure de propargyle (**127**) (1,11 ml, 1,48 g, 10,0 mmol, 1,0 éq.) en présence de carbonate de césium (13,0 g, 40,0 mmol, 4,0 éq.) pour donner une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Hept/AcOEt, 9/1, $R_f = 0,76$) (0,25 g, 18% de rendement).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 2,03 (t, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 1H, H5) ; 2,25 (s, 6H, H6) ; 2,69 (m, 2H, H3) ; 3,85 (t, $J = 18,1\text{Hz}$, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 14,45 (C3) ; 29,33 (C6) ; 29,41 (C6) ; 68,70 (C4) ; 70,79 (C5) ; 86,13 (C2) ; 202,18 (C1) ; 202,63 (C1) ppm.

2-propargylmalononitrile (**126c**):

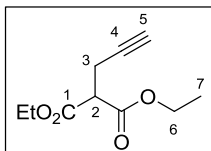


En accord avec la procédure générale 2, le malononitrile (**124c**) (3,96 g, 60,0 mmol, 3,0 éq.) réagit avec le bromure de propargyle (**127**) (2,23 ml, 2,97 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) en présence de carbonate de césium (26,1 g, 80,0 mmol, 4,0 éq.) pour donner une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Hept/AcOEt, 8/2, $R_f = 0,62$) (0,420 g, 20% de rendement).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 2,40 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H, H5) ; 2,95 (dd, $J = 2,6$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H, H3) ; 3,96 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 21,71 (C3) ; 22,92 (C2) ; 74,87 (C4) ; 75,14 (C5) ; 111,57 (C1) ppm.

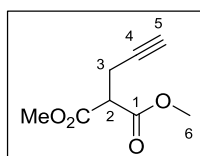
2-propargylmalonate de diéthyle (**126d**):



En accord avec la procédure générale 2, le malonate de diéthyle (**124d**) (8,56 ml, 9,03 g, 60,0 mmol, 3,0 éq.) réagit avec le bromure de propargyle (**127**) (2,23 ml, 2,98 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) en présence de carbonate de césium (26,1 g, 80,0 mmol, 4,0 éq.) pour donner une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Hept/AcOEt, 8/2, $R_f = 0,74$) (0,670 g, 17% de rendement).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, H7) ; 2,01 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H, H5) ; 2,78 (dd, $J = 7,6$ Hz, 2H, H3) ; 3,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H2) ; 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 14,0 (C7) ; 18,4 (C3) ; 51,1 (C6) ; 61,8 (C4) ; 70,3 (C5) ; 80,0 (C2) ; 167,8 (C1) ppm.

2-propargylmalonate de diéthyle (126e):

En accord avec la procédure générale 2, le malonate de diméthyle (**124d**) (10,3 ml, 11,9 g, 90,0 mmol, 3,0 éq.) réagit avec le bromure de propargyle (**127**) (3,34 ml, 3,86 g, 30,0 mmol, 1,0 éq.) en présence de carbonate de césium (39,1 g, 120 mmol, 4,0 éq.) pour donner une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Hept/AcOEt, 7/3, $R_f = 0,54$) (0,770 g, 15% de rendement)

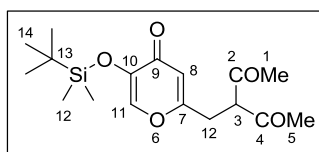
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 2,02 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H5) ; 2,79 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 2H, H3) ; 3,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H2) ; 3,77 (s, 6H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ 18,3 (C3) ; 50,7 (C3) ; 52,6 (C2) ; 70,4 (C4) ; 79,6 (C5) ; 168,1 (C1) ppm.

Procédure générale 3 : Alkylation de l'acide chlorokojoïque protégé 27b avec les pro-acides 124b-k :

Le pro-acide **124x** (3,0 éq.) est dissous/dilué dans du THF anhydre (10 ml.mmol $^{-1}$). Cette solution est ajoutée au goutte-à-goutte à une solution d'hydrure de sodium (95%) (3,0 éq.) du THF anhydre (10 ml.mmol $^{-1}$) plongée dans un bain à -84°C d'acétate d'éthyle. Cette solution est agitée 10 min à cette température puis celle-ci est progressivement remontée à température ambiante jusqu'à disparition complète du solide résiduel. Le mélange est plongé à -84°C puis l'iodure de sodium est ajouté au mélange réactionnel (1,1 éq.) ainsi que le composé **27b** ou le composé **121** (1,0 éq.) dissous dans du THF anhydre (10 ml.mmol $^{-1}$) au goutte-à-goutte. Le mélange est agité 10 min à -84°C puis 4h à température ambiante. De la saumure (10 ml.mmol $^{-1}$) est ajouté au mélange. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l' Et_2O (10 ml.mmol $^{-1}$). Après réunification des phases organiques, celles-ci sont séchées avec du MgSO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

3-[10-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-pyran-9-one-3-méthyl]pentan-2,4-dione (122b):



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le pentan-2,4-dione (**124b**) (0,890 ml, 0,872 g, 8,73 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (0,800 g, 2,91 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,219 g, 8,73 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (0,480 g, 3,20 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,16$) (0,728 g, 74% de rendement).

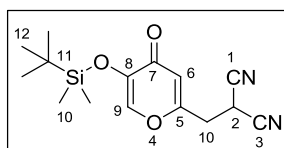
FTIR (ATR): ν 3140 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1735 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1699 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1629 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1380 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 801 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,21 (s, 6H, H12) ; 0,93 (s, 9H, H14) ; 2,08 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H3) ; 2,20 (s, 6H, H1 et H5) ; 2,75 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H, H12) ; 6,30 (s, 1H, H8) ; 7,51 (s, 1H, H11) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,36 (C12) ; 18,66 (C13) ; 25,78 (C14) ; 29,26 (C1 et C5) ; 33,38 (C12) ; 49,62 (C3) ; 114,66 (C8) ; 143,98 (C10) ; 144,61 (C7) ; 163,81 (C11) ; 175,48 (C9) ; 197,22 (C2) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Si}$ 338,16, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,10.

2-[8-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy-pyran-7-one-2-méthyl]malononitrile (122c) :



- En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le malononitrile (1,08 g, 16,4 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (1,50 g, 5,46 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (552 mg, 21,8 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (0,900 g, 6,00 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 $R_f = 0,43$) (1,10 g, 66% de rendement).
- **Synthèse flux continu:** Dans 3 ballons séparés de 5 ml sont dissous respectivement le composé iodé **131** (293 mg, 0,800 mmol, 1,0 éq.) dans 4 ml de DCM, le malononitrile (**124c**) (58,0 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) dans 4 ml de DCM et le TBD (122 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) dans 4 ml de DCM. Chacune de ces solutions sous argon sont injectées à $180 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans le réacteur tubulaire de 16 ml suivi d'une colonne Omnifit de 4,105 ml totalement remplie de SiO_2 à l'aide d'un connecteur à 3 voies. Après 22 min d'injection,

du DCM (64,8 ml) seul est injecté par les 3 voies à $180 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 120 min. La solution en aval est recueillie et est évaporée sous pression réduite. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 $R_f = 0,43$), une huile jaunâtre est obtenue (195 mg, 80% de rendement).

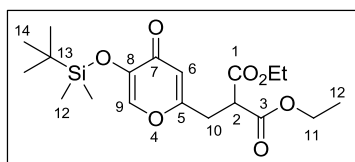
FTIR (ATR): ν 3083 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2198 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) ; 1627 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1621 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1310 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 889 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,23 (s, 6H, H10) ; 0,95 (s, 9H, H12) ; 3,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H10) ; 4,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H2) ; 6,40 (s, 1H, H6) ; 7,69 (s, 1H, H9) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,28 (C10) ; 18,64 (C11) ; 25,73 (C12) ; 34,97 (C10) ; 39,46 (C2) ; 113,23 (C6) ; 117,74 (C1 et C3) ; 144,67 (C8) ; 145,96 (C5) ; 157,57 (C9) ; 174,76 (C7) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 304,12, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,15.

2-[8-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-7-one-2-méthyl]malonate d'éthyle (122d) :



- En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le malonate de diéthyle **124d** (1,17 ml, 1,23 g, 7,64 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (700 mg, 2,55 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (183 mg, 7,64 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (420 mg, 2,80 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,40$) (863 mg, 85% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le malonate de diéthyle **124d** (1,17 ml, 1,23 g, 7,64 mmol, 3,0 éq.) le dérivé d'acide kojique bromé **121** (813 mg, 2,50 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (183 mg, 7,64 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (420 mg, 2,80 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,40$) (863 mg, 85% de rendement).

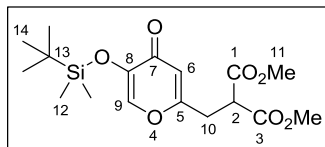
FTIR (ATR): ν 3230 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1735 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1649 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1618 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1380 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 788 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 6H, H12) ; 0,94 (s, 9H, H14) ; 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, H12) ; 3,11 (d, H7, 2H, $J = 7,5$ Hz, 2H, H10) ; 3,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H2) ; 4,21 (m, $J = 7,2$ Hz, 4H, H11) ; 6,22 (s, 1H, H6) ; 7,60 (s, 1H, H9) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,36 (C12) ; 14,16 (C12) ; 18,64 (C13) ; 25,75 (C14) ; 32,48 (C10) ; 49,60 (C2) ; 62,19 (C11) ; 114,65 (C6) ; 144,11 (C8) ; 145,45 (C5) ; 163,79 (C9) ; 167,87 (C3) ; 175,41 (C7) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₁₉H₃₀O₇Si 398,18, trouvé pour [M+H]⁺ 399,00.

2-[8-(tert-butylidiméthylsilyl)oxypyran-7-one-2-méthyl]malonate de méthyle (122e) :



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le malonate de diméthyle (**124e**) (2,55 ml, 2,95 g, 21,84 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (2,00 g, 7,28 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (552 mg, 21,8 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (1,20 g, 8,01 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 R_f = 0,37) (2,40 g, 89% de rendement).

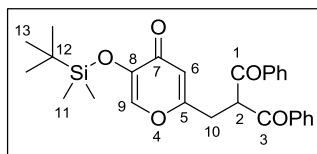
FTIR (ATR): ν 3236 (ν_{C-H}) ; 1701 (ν_{C=O} ester) ; 1648 (ν_{C=O}) ; 1625 (ν_{C=C}) ; 1342 (ν_{C-O}) ; 787 (ν_{C-C}) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,21 (s, 6H, H12) ; 0,93 (s, 9H, H14) ; 3,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H10) ; 3,75 (s, 6H, H11) ; 3,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H2) ; 6,20 (s, 1H, H6) ; 7,59 (s, 1H, H9) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,21 (C12) ; 18,23 (C13) ; 25,75 (C14) ; 29,02 (C11) ; 32,48 (C10) ; 49,53 (C2) ; 114,99 (C6) ; 143,96 (C8) ; 145,65 (C5) ; 163,80 (C9) ; 167,86 (C1) ; 176,07 (C7) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₁₇H₂₆O₇Si 370,15, trouvé pour [M+H]⁺ 371,2.

2-[8-(tert-butylidiméthylsilyl)oxypyran-7-one-2-méthyl]-1,3-diphényl-1,3-dione (122f):



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le 1,3-diphénylpropan-1,3-dione (**124f**) (2,45 g, 10,92 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (1,00 g, 3,64 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,276 g, 10,92 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (0,60 g, 4,00 mmol, 1,2 éq.) a conduit à un solide blanc après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 R_f = 0,31) (0,88 g, 52% de rendement).

F = 102,3-102,9°C

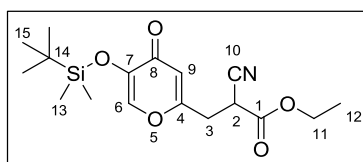
FTIR (ATR): ν 3426 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 3215 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1681 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1648 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1636 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1379 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 789 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,17 (s, 6H, H11) ; 0,92 (s, 9H, H13) ; 3,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, H10) ; 5,61 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, H2) ; 6,23 (s, 1H, H6) ; 7,43-7,48 (m, 4H, HAr) ; 7,51 (s, 1H, H9) ; 7,56-7,61 (m, 2H, HAr) ; 7,91-7,93 (m, 4H, HAr) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,22 (C11) ; 18,65 (C12) ; 25,76 (C13) ; 32,51 (C10) ; 49,49 (C2) ; 114,66 (C6) ; 128,87 (CAr) ; 129,09 (CAr) ; 134,15 (CAr) ; 135,52 (CAr) ; 143,85 (C8) ; 145,55 (C5) ; 163,62 (C9) ; 175,42 (C7) ; 196,57 (C1 et C3) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$ 462,19, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,10.

3-[7-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-8-one)-2-cyanoacétate d'éthyle (122g) :



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le cyanoacétate d'éthyle (**124g**) (2,20 ml, 2,34 g, 20,7 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (1,90 g, 6,90 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,545 mg, 20,7 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (1,24 g, 7,59 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,29$) (1,38 g, 57 % de rendement).

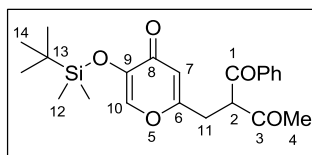
FTIR (ATR): ν 3086 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2198 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1636 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1366 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 788 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,22 (s, 6H, H13) ; 0,94 (s, 9H, H15) ; 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, H12) ; 3,06-3,23 (m, 2H, H3) ; 3,87 (m, 1H, H2) ; 4,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H, H11) ; 6,30 (s, 1H, H9) ; 7,64 (s, 1H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,33 (C13) ; 14,11 (C12) ; 18,64 (C14) ; 25,74 (C15) ; 33,32 (C3) ; 35,30 (C2) ; 63,79 (C11) ; 115,66 (C9) ; 118,96 (C10) 144,25 (C7) ; 145,78 (C4) ; 160,88 (C6) ; 164,43 (C1) ; 175,11 (C6) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Si}$ 351,15, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,20.

2-[9-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-8-one]-2-méthyl-3-méthyl-2-phényl-1,3-dione (122h):



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le 3-méthyl-2-phényl-1,3-dione (**124h**) (5,31 g, 32,7 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (3,00 g, 10,92 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,827 g, 32,76 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (1,80 g, 12,0 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 4/6 $R_f = 0,40$) (2,45 g, 56% de rendement).

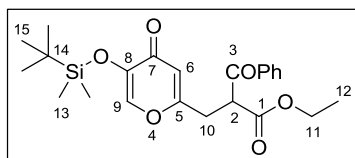
FTIR (ATR): ν 3421 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 3201 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1655 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1649 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1636 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1422 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 786 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,18 (s, 3H, H12); 0,19 (s, 3H, H12); 0,92 (s, 9H, H14); 2,16 (s, 3H, H4); 3,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, H11); 4,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H2); 6,19 (s, 1H, H7) ; 7,40-7,66 (m, 4H, HAr et H10); 7,95-7,98 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,18 (C12); 18,66 (C13) ; 25,76 (C14) ; 29,63 (C4) ; 32,51 (C11) ; 49,49 (C2) ; 114,66 (C7) ; 128,94 (CAr) ; 129,09 (CAr) ; 134,16 (CAr) ; 135,63 (CAr) ; 143,58 (C9) ; 145,57 (C6) ; 163,52 (C10) ; 175,43 (C8) ; 193,52 (C1 ou C3) ; 194,56 (C1 ou C3) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$ 400,17, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,20.

2-benzoyl-2-[8-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-7-one-2-méthyl]propanoate d'éthyle (122i):



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre le benzoylacétate d'éthyle (**124i**) (3,40 ml, 3,76 g, 19,7 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (1,80 g, 6,55 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,497 g, 19,65 mmol, 3,0 éq.) et de NaI (1,18 g, 7,86 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,44$) (1,44 g, 51% de rendement).

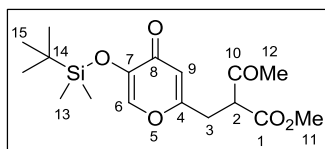
FTIR (ATR): ν 3419 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 3231 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1759 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1649 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1621 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1432 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 789 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,18 (s, 3H, H13) ; 0,19 (s, 3H, H13) ; 0,92 (s, 9H, H15) ; 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H12) ; 3,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H10) ; 4,13 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, H11) ; 4,71 (t, $J = 7,5$ Hz, H2) ; 6,22 (s, 1H, H6) ; 7,45-7,51 (m, 2H, HAr) ; 7,55 (s, 1H, H9) ; 7,58-7,63 (m, 1H, HAr) ; 7,97-8,01 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,38 (C13) ; 14,06 (C12) ; 18,61 (C14) ; 25,73 (C15) ; 32,52 (C10) ; 51,63 (C2) ; 62,22 (C11) ; 114,75 (C6) ; 128,86 (CAr) ; 128,99 (CAr) ; 134,12 (CAr) ; 135,66 (CAr) ; 144,02 (C8) ; 145,40 (C5) ; 164,21 (C9) ; 168,26 (C1) ; 175,36 (C7) ; 193,05 (C3) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$ 430,18, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,20.

2-acétyl-3-[7-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-8-one-2-méthyl]propanoate de méthyle (122j) :



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre l'acétoacétate de méthyle (**124j**) (1,77 ml, 1,81 g, 16,4 mmol, 3,0 éq.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (1,50 g, 5,46 mmol, 1,0 éq.) en présence de NaH (0,414 g, 16,4 mmol,) et de NaI (0,98 g, 6,55 mmol, 1,2 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 4/6 $R_f = 0,41$) (1,22 g, 63% de rendement).

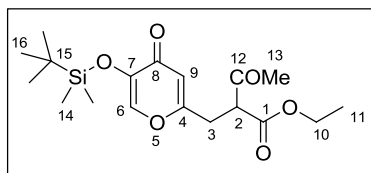
FTIR (ATR): ν 3217 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1662 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1638 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1618 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1361 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 789 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,21 (s, 3H, H13) ; 0,21 (s, 3H, H13) ; 0,93 (s, 9H, H15) ; 2,29 (s, 3H, H12) ; 3,05 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, H2) ; 3,74 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, H3) ; 3,75 (s, 3H, H11) ; 6,18 (s, 1H, H9) ; 7,58 (s, 1H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,18 (C13) ; 18,66 (C14) ; 25,76 (C15) ; 29,28 (C12) ; 29,81 (C11) ; 32,23 (C3) ; 49,89 (C2) ; 114,63 (C9) ; 143,69 (C4) ; 145,21 (C7) ; 163,12 (C6) ; 168,65 (C1) ; 175,46 (C8) ; 193,73 (C10) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Si}$ 354,15, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,10.

2-acétyl-3-[7-(tert-butyldiméthylsilyl)oxy-pyran-8-one-2-méthyl]propanoate d'éthyle (122k):



En accord avec la procédure générale 3, la réaction entre l'acétoacétate d'éthyle (**124k**) (2,76 ml, 2,84 g, 21,8 mmol, 3,0 équ.) et le dérivé d'acide kojique **27b** (2,00 g, 7,28 mmol, 1,0 équ.) en présence de NaH (0,552 g, 21,8 mmol,) et de NaI (1,31 g, 8,74 mmol, 1,2 équ.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 3/7 $R_f = 0,48$) (1,74 g, 65% de rendement).

FTIR (ATR): ν 3218 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1736 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1663 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1635 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1614 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1342 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 788 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,21 (s, 6H, H14) ; 0,94 (s, 9H, H16) ; 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H11) ; 2,29 (s, 3H, H13) ; 3,05 (m, 2H, H3) ; 3,84 (m, 1H, H2) ; 6,18 (s, 1H, H9) ; 7,58 (s, 1H, H6) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,35 (C14) ; 14,22 (C11) ; 18,59 (C15) ; 25,75 (C16) ; 28,99 (C13) ; 32,36 (C3) ; 48,84 (C2) ; 62,29 (C10) ; 114,72 (C9) ; 144,13 (C4) ; 145,39 (C7) ; 163,77 (C6) ; 167,40 (C1) ; 175,49 (C8) ; 194,02 (C12) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$ 378,17, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,20.

Procédure générale 4 : Réaction entre les dérivés alkylés 122x avec le bromure de propargyle (127) :

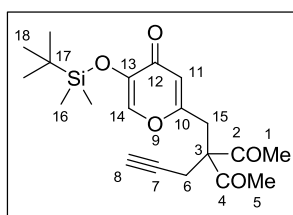
Le dérivé d'acide kojique **122x** (1 équ.) est dissous dans du THF anhydre (10 ml.mmol $^{-1}$). Cette solution est ajoutée au goutte-à-goutte à une solution d'hydrure de sodium (1,1 équ.) dans 50 ml de THF anhydre plongée dans un bain à -84°C d'acétate d'éthyle et d'azote liquide. Cette solution est agitée 10 min à -84°C puis la température est progressivement remontée à TA jusqu'à disparition complète du solide résiduel. Le mélange est redescendu à -84°C puis l'iodure de sodium est ajouté au mélange réactionnel (1,1 équ.) ainsi que le bromure de propargyle **127** (1,5 équ.) dissous dans du THF anhydre (10 ml.mmol $^{-1}$) au goutte-à-goutte. Le mélange est agité 10 min à -84°C puis 4h à température ambiante. De la saumure est ajoutée au mélange et après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l' Et_2O (10 ml.mmol $^{-1}$). Après réunification des phases organiques, celles-ci sont séchées,

filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

Procédure générale 5: Réaction entre le dérivé iodé 131 et les alcynes 126x en flux continu:

Dans 3 ballons séparés de 5 ml sont dissous respectivement le composé iodé **131** (0,80 mmol, 1 éq.) dans 4 ml de DCM, l'alcyne (**126x**) (0,88 mmol, 1,1 éq.) dans 4 ml de DCM et le TBD (0,88 mmol, 1,1 éq.) dans 4 ml de DCM. Chacune de ces solutions sous argon sont injectées à $90 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans le réacteur tubulaire de 16 ml suivi d'une colonne Omnifit de 4,105 ml totalement remplie de SiO_2 à l'aide d'un connecteur à 3 voies. Après 44 min d'injection, du DCM seul (64,8 ml) est injecté par les 3 voies à $90 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 240 min. La solution en aval est recueillie, évaporée sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

3-[13-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]pyran-12-one-3-méthyl]-3-(prop-2-ynyl)pentane-2,4-dione (123b**):**



- En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122b**) (0,50 g, 1,48 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,247 ml, 0,330 g, 2,22 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (41,0 mg, 1,63 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (0,244 g, 1,63 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 $R_f = 0,58$) (0,251 g, 45% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 5, l'injection des trois réactifs iodé **131** (293 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.), alcyne (**126b**) (122 mg, 0,88 mmol, 1,1 éq.) et TBD (122 mg, 0,88 mmol,) injectés à $90 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ chacun dans le réacteur tubulaire de 16 ml a conduit à l'obtention d'une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant : AcOEt/Heptane 5/5 $R_f = 0,58$) (154 mg, 51% de rendement).

FTIR (ATR): ν 3286 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2975 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2101 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$) ; 1663 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1629 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1605 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1256 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 789 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

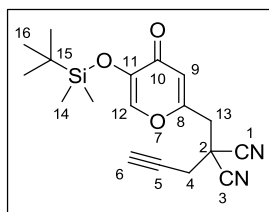
RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,24 (s, 6H, H16) ; 0,96 (s, 9H, H18); 2,08 (t, J = 2,4 Hz, 1H, H8) ; 2,20 (s, 6H, H1 et H5) ; 2,75 (d, J = 2,4 Hz, 2H, H6); 3,30 (s, 2H, H15); 6,30 (s, 1H, H11); 7,51 (s, 1H, H14) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,38 (C16) ; 18,53 (C17) ; 25,54 (C18) ; 28,53 (C1 et C5) ; 34,89 (C15) ; 52,63 (C3) ; 73,12 (C7) ; 77,31 (C8) ; 112,25 (C11) ; 144,55 (C10) ; 146,05 (C13) ; 157,39 (C14) ; 174,86 (C12) ; 192,26 (C4 et C2) ppm.

FTIR (ATR): ν (cm⁻¹) 2975 ; 2769 ; 1734 ; 1631 ; 1605 ; 1256 ; 1203 ; 1200 ; 789.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₂₀H₂₈O₅Si 376,17, trouvé pour [M+H]⁺ 377,20.

2-[11-(tert-butyldiméthylsilyl)oxypyran-10-one-2-méthyl]-2-(prop-2-ynyl)malonitrile (123c):



- En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122c**) (0,50 g, 1,64 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,274 ml, 0,366 g, 2,46 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (0,046 g, 1,81 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (0,270 g, 1,81 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile orangée après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 R_f = 0,50) (0,432 g, 77% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 5, l'injection des trois réactifs iodé **131** (293 mg, 0,80 mmol, 1,0 éq.), alcyne (**126c**) (92,0 mg, 0,88 mmol, 1,1 éq.) et TBD (122 mg, 0,88 mmol, 1,1 éq.) injectés à 90 µl.min⁻¹ chacun dans le réacteur tubulaire de 16 ml a conduit à l'obtention d'une huile orangée après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 R_f = 0,50) (219 mg, 80% de rendement).

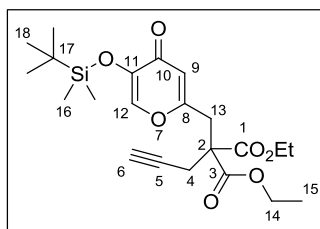
FTIR (ATR): ν 3279 (ν_{≡C-H}) ; 2930 (ν_{=C-H}) ; 2237 (ν_{C≡N}) ; 2165 (ν_{C≡C}) ; 1654 (ν_{C=O}) ; 1593 (ν_{C=C}) ; 1286 (ν_{C-O}) ; 787 (ν_{C-C}) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,24 (s, 6H, H14) ; 0,96 (s, 9H, H16) ; 2,49 (t, 2,7 Hz, 1H, H6) ; 3,01 (d, J = 2,7 Hz, 2H, H4) ; 3,28 (s, 2H, H13) ; 6,46 (s, 1H, H9) ; 7,74 (s, 1H, H12) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,28 (C14) ; 18,64 (C15) ; 25,73 (C16) ; 28,60 (C4) ; 34,97 (C2) ; 39,46 (C13) ; 73,72 (C5 ou C6) ; 77,36 (C5 ou C6) ; 113,23 (C9) ; 117,74 (C1 et C3) ; 144,67 (C11) ; 146,18 (C8) ; 157,57 (C12) ; 174,76 (C10) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{18}H_{22}N_2O_3Si$ 342,14, trouvé pour $[M+H]^+$ 343,10.

2-[11-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxyppyran-10-one-2-méthyl]-2-(prop-2-ynyl)malonate d'éthyle (123d):



- En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122d**) (2,69 g, 6,75 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,900 ml, 1,20 g, 10,1 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (0,187 g, 7,43 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (1,11 g, 7,43 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,61$) (2,30 g, 78% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 5, l'injection des trois réactifs iodé **131** (293 mg, 0,800 mmol, 1,0 éq.), alcyne (**126d**) (174 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) et TBD (122 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) injectés à $90 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ chacun dans le réacteur tubulaire de 16 ml a conduit à l'obtention d'une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,61$) (304 mg, 87% de rendement).

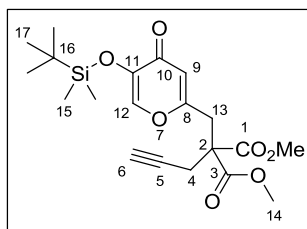
FTIR (ATR): ν 3285 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2931 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2165 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$) ; 1740 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1647 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1623 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1278 ($\nu_{\text{C-O}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 6H, 16) ; 0,94 (s, 9H, H18) ; 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, H15) ; 2,09 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H6) ; 2,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H, H4) ; 3,29 (s, 2H, H13) ; 4,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H, H14) ; 6,30 (s, 1H, H9) ; 7,55 (s, 1H, H12) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,32 (C16) ; 14,13 (C15) ; 18,62 (C17) ; 22,97 (C4) ; 25,74 (C18) ; 35,89 (C13) ; 56,17 (C2) ; 62,42 (C14) ; 72,64 (C6) ; 78,18 (C5) ; 116,60 (C9) ; 144,11 (C11) ; 145,61 (C8) ; 162,73 (C12) ; 168,76 (C1) ; 175,30 (C10) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{22}H_{32}O_7Si$ 436,19, trouvé pour $[M+H]^+$ 437,20.

2-[11-(tert-butyldiméthylsilyl)oxy-pyran-10-one-2-méthyl]-2-(prop-2-ynyl)malonate de méthyle (123e):



- En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122e**) (2,50 g, 6,75 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,900 ml, 1,20 g, 10,1 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (0,187 g, 7,43 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (1,11 g, 7,43 mmol, 1,1 éq.) a conduit à huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,61$) (2,01 g, 73% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 5, l'injection des trois réactifs iodé **131** (293 mg, 0,800 mmol, 1,0 éq.), alcyne (**126e**) (150 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) et TBD (122 mg, 0,880 mmol, 1,1 éq.) injectés à $90 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ chacun dans le réacteur tubulaire de 16 ml a conduit à l'obtention d'une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,61$) (286 mg, 88% de rendement).

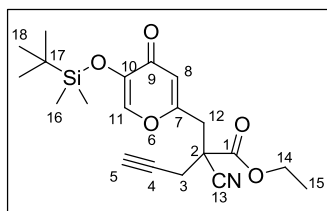
FTIR (ATR): ν 3282 ($\nu_{\text{E-C-H}}$) ; 2929 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2170 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$) ; 1735 ($\nu_{\text{C=O ester}}$) ; 1654 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1637 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1278 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 790 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 6H, H15) ; 0,94 (s, 9H, H17) ; 2,09 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H6) ; 2,81 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H, H4) ; 3,29 (s, 2H, H13) ; 3,77 (s, 6H, H14) ; 6,29 (s, 1H, H9) ; 7,56 (s, 1H, H12) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,35 (C15) ; 18,66 (C16) ; 23,31 (C4) ; 25,69 (C17) ; 32,79 (C14) ; 39,49 (C13) ; 52,38 (C2) ; 73,52 (C5) ; 77,28 (C6) ; 113,33 (C9) ; 144,42 (C8) ; 146,26 (C11) ; 163,82 (C12) ; 166,84 (C3) ; 174,72 (C10) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Si}$ 408,16, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,20.

2-[11-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-10-one-2-méthyl]-2-cyanopent-4-ynoate d'éthyle (122g):



En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122g**) (1,20 g, 3,41 mmol, 1,0 équ.) et le bromure de propargyle **127** (0,570 ml, 0,761 g, 5,12 mmol, 1,5 équ.) en présence de NaH (99,0 mg, 3,76 mmol, 1,1 équ.) et de NaI (0,560 g, 3,76 mmol, 1,1 équ.) a conduit à un solide blanc après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 5/5 $R_f = 0,55$) (0,952 g, 72% de rendement).

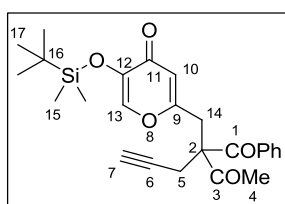
FTIR (ATR): ν 3281 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2948 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2238 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) ; 2196 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$) ; 1739 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1620 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1279 ($\nu_{\text{C-O}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 3H, H16) ; 0,23 (s, 3H, H16) ; 0,95 (s, 9H, H18) ; 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, H15) ; 2,29 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H5) ; 2,86 (m, $J = 2,7$ Hz, 2H, H3) ; 3,19 (s, 2H, H12) ; 4,31 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H, H14) ; 6,33 (s, 1H, H8) ; 7,65 (s, 1H, H11) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,32 (C16) ; -4,31 (C16) ; 14,14 (C15) ; 18,64 (C17) ; 25,74 (C18) ; 27,09 (C3) ; 38,75 (C12) ; 46,84 (C2) ; 64,07 (C14) ; 74,51 (C6) ; 75,91 (C5) ; 116,77 (C13) ; 116,83 (C8) ; 144,38 (C7) ; 145,90 (C10) ; 160,14 (C11) ; 166,17 (C1) ; 175,04 (C9) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Si}$ 389,17, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,20.

2-[12-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-11-one-2-méthyl]-1-phényl-3-(prop-2-ynyl)butane-1,4-dione (123h) :



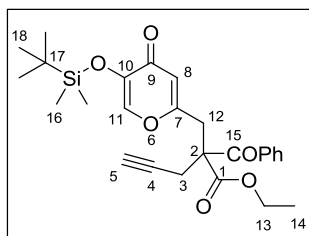
En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122h**) (1,12 g, 2,80 mmol, 1,0 équ.) et le bromure de propargyle **127** (0,470 ml, 0,627 g, 4,19 mmol, 1,5 équ.) en présence de NaH (78,0 mg, 3,08 mmol, 1,1 équ.) et de NaI (0,460 g, 3,08 mmol, 1,1 équ.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,66$) (0,76 g, 62% de rendement).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,17 (s, 3H, H15) ; 0,19 (s, 3H, H15) ; 0,92 (s, 9H, H17) ; 2,16 (s, 3H, H4) ; 3,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, H5) ; 4,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, H7) ; 6,19 (s, 1H, H10) ; 7,38-7,74 (m, 4H, HAr et H10) ; 7,95-7,98 (m, 2H, H13) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,28 (C15) ; 18,57 (C16) ; 23,91 (C5) ; 25,77 (C17) ; 29,05 (C4) ; 36,82 (C14) ; 59,69 (C2) ; 73,25 (C6) ; 78,52 (C7) ; 116,83 (C10) ; 128,44 (CAr) ; 128,88 (CAr) ; 133,47 (CAr) ; 135,25 (CAr) ; 144,13 (C9) ; 145,51 (C12) ; 160,01 (C13) ; 175,23 (C11) ; 191,26 (C1) ; 193,61 (C3) ppm.

MS (ESI +): *m/z* calculé pour C₂₅H₃₀O₅Si 438,19, trouvé pour [M+H]⁺ 409,10.

2-benzoyl-2-[10-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]pyran-9-one-2-méthyl]pent-4-ynoate d'éthyle (123i):



En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (122i) (2,00 g, 4,64 mmol, 1,0 équ.) et le bromure de propargyle 127 (0,720 ml, 0,961 g, 6,41 mmol, 1,5 équ.) en présence de NaH (0,119 g, 4,70 mmol, 1,1 équ.) et de NaI (0,710 g, 4,70 mmol, 1,1 équ.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 6/4 *R_f* = 0,70) (1,15 g, 53% de rendement).

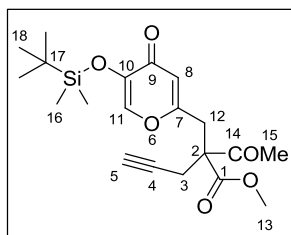
FTIR (ATR): ν 3121 (ν_{EC-H}) ; 2906 (ν_{C-H}) ; 2182 (ν_{C≡C}) ; 1737 (ν_{C=O ester}) ; 1663 (ν_{C=O cétone}) ; 1654 (ν_{C=O}) ; 1636(ν_{C=C}) ; 1221 (ν_{C-O}) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,20 (s, 3H, H16) ; 0,21 (s, 3H, H16) ; 0,92 (s, 9H, H18) ; 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H14) ; 2,09 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H, H5) ; 2,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H, H3) ; 3,45 (s, 2H, H12) ; 4,19 (m, *J* = 7,2 Hz, 2H, H13) ; 6,25 (s, 1H, H8) ; 7,41-7,47 (m, 2H, HAr) ; 7,47 (s, 1H, H11) ; 7,54-7,59 (m, 1H, HAr) ; 7,79-7,82 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,32 (C16) ; 13,92 (C14) ; 18,62 (C17) ; 22,82 (C3) ; 25,75 (C18) ; 36,90 (C12) ; 59,70 (C2) ; 62,64 (C13) ; 73,37 (C4) ; 78,09 (C5) ; 116,80 (C8) ; 128,43 (CAr) ; 128,96 (CAr) ; 133,41 (CAr) ; 135,24 (CAr) ; 144,11 (C10) ; 145,55 (C7) ; 162,74 (C11) ; 170,69 (C1) ; 175,23 (C9) ; 193,67 (C15) ppm.

MS (ESI +): *m/z* calculé pour C₂₆H₃₂O₆Si 468,20, trouvé pour [M+H]⁺ 469,15.

2-acétyl-2-[10-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-9-one-2-méthyl]pent-4-ynoate de méthyle (123j):



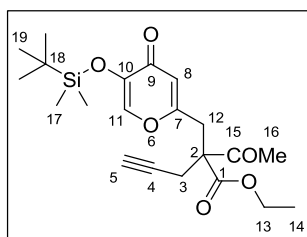
En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122j**) (0,25 g, 0,71 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,118 ml, 0,158 g, 1,06 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (0,02 g, 0,78 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (0,12 g, 0,78 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 6/4 $R_f = 0,63$) (0,198 g, 71% de rendement).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 6H, H16) ; 0,94 (s, 9H, H18) ; 2,09 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H5) ; 2,23 (s, 3H, H15) ; 2,77 (m, $J = 2,7$ Hz, 2H, H3) ; 3,19 (d, $J_{12-12} = 15,0$ Hz, 1H, H12) ; 3,30 (d, $J_{12-12} = 15,0$ Hz, 1H, H7) ; 3,78 (s, 2H, H12) ; 6,29 (s, 1H, H8) ; 7,54 (s, 1H, H11) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,41 (C16) ; 16,21 (C13) ; 18,57 (C17) ; 22,83 (C3) ; 25,77 (C18) ; 29,06 (C15) ; 36,84 (C12) ; 59,22 (C2) ; 73,21 (C4) ; 77,66 (C5) ; 116,88 (C8) ; 143,79 (C10) ; 145,49 (C7) ; 163,63 (C11) ; 172,59 (C1) ; 175,23 (C9) ; 192,97 (C14) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$ 392,17, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,05.

2-acétyl-2-[10-(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxypyran-9-one-2-méthyl]pent-4-ynoate d'éthyle (123k):



En accord avec la procédure générale 4, la réaction entre le composé (**122k**) (1,00 g, 2,71 mmol, 1,0 éq.) et le bromure de propargyle **127** (0,45 ml, 0,601 g, 4,07 mmol, 1,5 éq.) en présence de NaH (72,0 mg, 2,99 mmol, 1,1 éq.) et de NaI (0,45 g, 2,99 mmol, 1,1 éq.) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: AcOEt/Heptane 7/3 $R_f = 0,66$) (0,936 g, 85% de rendement).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,22 (s, 6H, H17) ; 0,94 (s, 9H, H19) ; 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H14) ; 2,09 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H, H5) ; 2,23 (s, 3H, H16) ; 2,76 (m, $J = 2,7$ Hz, 2H, H3) ; 3,19 (d, $J_{12-12} =$

15,0 Hz, 1H, H12) ; 3,30 (d, $J_{12-12} = 15,0$ Hz, 1H, H12) ; 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13) ; 6,30 (s, 1H, H8) ; 7,53 (s, 1H, H11) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,27 (C17) ; 14,21 (C14) ; 18,64 (C18) ; 20,20 (C3) ; 25,69 (C19) ; 38,73 (C12) ; 46,96 (C2) ; 64,00 (C13) ; 74,52 (C4) ; 75,92 (C5) ; 116,79 (C8) ; 144,21 (C10) ; 145,81 (C7) ; 160,11 (C11) ; 167,17 (C1) ; 175,04 (C9) ; 194,52 (C15) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$ 406,18, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,20.

Procédure générale 6: Synthèses des cycloadduits [5 + 2] sous irradiation micro-ondes:

L'alcyne **123x** (0,60 mmol) est dissous dans 2 ml de toluène dans un réacteur micro-onde de 10 ml. Cette solution est irradiée sous irradiation micro-ondes à 300 W en mode puissance dynamique à 190°C pendant 6h sous agitation rapide. Après refroidissement de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

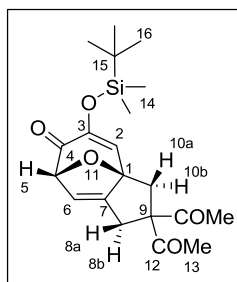
Procédure générale 7: Synthèses des cycloadduits [5 + 2] en flux continu avec le dispositif (A):

L'alcyne **123x** (0,60 mmol) est dissous dans 2 ml de toluène et cette solution est injectée à 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans un réacteur tubulaire de 1,8 ml muni d'un BPR de 7 bars chauffé à 220°C pendant 120 min. A la fin de l'injection du réactif, du toluène (2 ml) est injecté à 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 150 min. Après récupération de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

Procédure générale 8: Synthèses des cycloadduits [5 + 2] en flux continu avec le dispositif (B):

L'alcyne **123x** (0,60 mmol) est dissous dans 2 ml de toluène et cette solution est injectée à 30,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans un réacteur tubulaire de 1,8 ml muni d'un BPR de 1-20 bars chauffé à 220°C pendant 80 min. A la fin de l'injection, du toluène (3,6 ml) est injecté à 30,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 120 min. Après récupération de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9,9-di(méthylcarbonyl)-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0.^{1,7}]undéca-2,6-diène (118b):



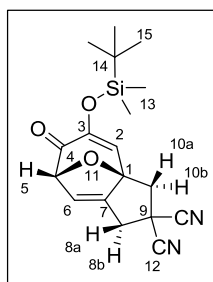
En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123b** (226 mg, 0,600 mmol) à 190°C a conduit à une huile visqueuse jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,37$) (145 mg, 64% de rendement).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,14 (s, 3H, H14) ; 0,14 (s, 3H, H14) ; 0,92 (s, 9H, H16) ; 2,14 (s, 3H, H13) ; 2,15 (s, 3H, H13) ; 2,43 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b,) ; 2,65 (ddd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-5} = 2,7$ Hz, $J_{8a-8b} = 17,4$ Hz, 1H, H8a) ; 2,78 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 3,35 (dd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-8b} = 17,4$ Hz, 1H, H8b) ; 5,01 (dd, $J_{5-8a} = 0,9$ Hz et $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H5) ; 5,94 (td, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz et $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H6) ; 6,27 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,57 (C14) ; -4,45 (C14) ; 18,54 (C15) ; 25,70 (C16) ; 26,42 (C13) ; 26,45 (C13) ; 29,11 (C8) ; 36,87 (C10) ; 61,44 (C9) ; 92,85 (C5) ; 93,72 (C7) ; 118,54 (C6) ; 129,05 (C2) ; 142,19 (C3) ; 159,15 (C1) ; 191,43 (C4) ; 202,87 (C12) ; 202,95 (C12) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₂₀H₂₈O₅Si 376,17, trouvé pour [M+H]⁺ 377,15.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9,9-dicyano-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0.^{1,7}]undéca-2,6-diène (118c) :



En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123c** (205 mg, 0,600 mmol) à 190°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant : Heptane/AcOEt 7/3 v/v, $R_f = 0,45$) (160 mg, 78% de rendement).

F = 113,2-114,0°C

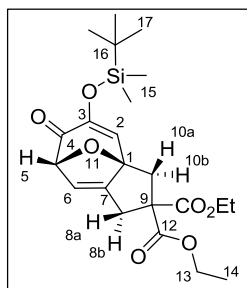
FTIR (ATR): ν 2964 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2186 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) ; 1698 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1609 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1264 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 869 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,16 (s, 3H, H13) ; 0,17 (s, 3H, H13) ; 0,93 (s, 9H, H15) ; 2,71 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,93 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 3,11 (ddd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-5} = 2,7$ Hz, $J_{8a-8b} = 16,2$ Hz, 1H, H8a) ; 3,41 (dd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-8b} = 16,2$ Hz, 1H, H8b) ; 5,14 (dd, $J_{5-8a} = 0,9$ Hz et $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H5) ; 6,39 (m, 2H, H6 et H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,39 (C13) ; -4,25 (C13) ; 18,53 (C14) ; 25,65 (C15) ; 34,83 (C8) ; 39,36 (C10) ; 66,21 (C9) ; 94,02 (C5) ; 94,41 (C7) ; 113,09 (C6) ; 117,61 (C12) ; 130,15 (C2) ; 144,80 (C3) ; 157,40 (C1) ; 192,08 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ 342,14, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,15.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9,9-di(éthoxycarbonyl)-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0. 1,7]undéca-2,6-diène (118d) :



- En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol) à 190°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluent: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,50$) (223 mg, 85% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 7, la réaction en flux continu de l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol) à 220°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluent: Heptane/AcOEt 7/3 v/v, $R_f = 0,50$) (223 mg, 85% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 8, la réaction en flux continu de l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol) à 220°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluent: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,50$) (251 mg, 95% de rendement).

F = 110,2-110,8°C

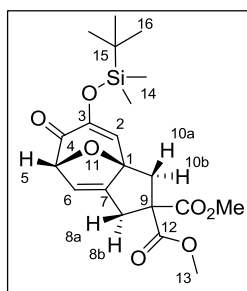
FTIR (ATR): ν 2931 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1729 ($\nu_{\text{C=O ester}}$); 1707 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1609 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1262 ($\nu_{\text{C-O}}$); 869 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,14 (s, 3H, H15); 0,15 (s, 3H, H15); 0,92 (s, 9H, H17); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H14); 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H14); 2,62 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b); 2,70 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b); 2,87 (ddd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-5} = 2,7$ Hz, $J_{8a-8b} = 17,7$ Hz, 1H, H8a); 3,26 (dd, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz, $J_{8a-8b} = 17,7$ Hz, 1H, H8b); 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13); 4,24 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13); 5,04 (dd, $J_{5-8a} = 0,9$ Hz et $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H5); 5,95 (td, $J_{8a-6} = 1,2$ Hz et $J_{H5-H6} = 2,4$ Hz, 1H, H6); 6,39 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,57 (C15); -4,47 (C15); 14,14 (C14); 14,17 (C14); 18,53 (C16); 25,71 (C17); 31,99 (C8); 39,88 (C10); 62,28 (C13); 62,39 (C13); 63,45 (C9); 93,29 (C5); 94,22 (C7); 118,35 (C6); 129,39 (C2); 143,35 (C3); 159,80 (C1); 170,45 (C12); 171,09 (C12); 191,66 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Si}$ 436,19, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,20.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9,9-di(méthoxycarbonyl)4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0.^{1,7}]undéca-2,6-diène (118e) :



- En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123e** (262 mg, 0,600 mmol) à 190°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,49$) (208 mg, 85% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 7, la réaction en flux continu de l'alcyne **123e** (262 mg 0,600 mmol) à 220°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,49$) (234 mg, 95% de rendement).

F = 109,1-109,9°C

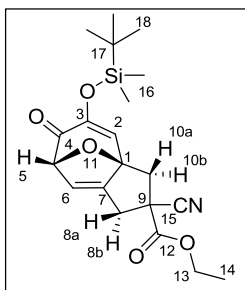
FTIR (ATR): ν 2927 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1737 ($\nu_{\text{C=O ester}}$); 1683 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1611 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1261 ($\nu_{\text{C-O}}$); 819 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,14 (s, 3H, H14) ; 0,15 (s, 3H, H14) ; 0,92 (s, 9H, H16) ; 2,68 (m, 2H, H10a et H10b) ; 2,88 (d, $J_{H8a-H8b} = 17,4$ Hz, 1H, H8a) ; 3,28 (d, $J_{8a-8b} = 17,4$ Hz, 1H, H8b) ; 3,76 (s, 3H, H3) ; 3,79 (s, 3H, H3) ; 5,05 (d, $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H5) ; 5,96 (d, $J_{5-6} = 2,4$ Hz, 1H, H6) ; 6,37 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,56 (C14) ; -4,45 (C14) ; 18,59 (C9) ; 25,69 (C16) ; 32,15 (C8) ; 39,80 (C10) ; 48,53 (C13) ; 62,85 (C9) ; 93,32 (C5) ; 94,21 (C7) ; 118,37 (C6) ; 129,40 (C2) ; 143,36 (C3) ; 159,89 (C1) ; 171,15 (C12) ; 171,49 (C12) ; 191,64 (C4) ppm.

MS (ESI +): *m/z* calculé pour C₂₀H₂₈O₇Si 408,16, trouvé pour [M+H]⁺ 409,20.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9-cyano-9-(éthoxycarbonyl)-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0.^{1,7}]undéca-2,6-diène (118g):



En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123g** (234 mg, 0,600 mmol) à 190°C a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 *R_f* = 0,43) (203 mg, 87% de rendement).

Un rapport diastéréoisomérique de 1,4 : 1 a été obtenu:

FTIR (ATR): ν 2931 (ν_{C-H}) ; 2896 (ν_{C-H}) ; 2251 (ν_{C≡N}) ; 1729 (ν_{C=O ester}) ; 1698 (ν_{C=O}) ; 1610 (ν_{C=C}) ; 1261 (ν_{C-O}) cm⁻¹.

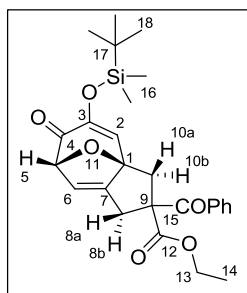
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,15 (s, 3H, H16) ; 0,16 (s, 3H, H16) ; 0,16 (s, 3H, H16) ; 0,18 (s, 3H, H16) ; 0,92 (s, 9H, H18) ; 0,94 (s, 9H, H18) ; 1,349 (t, $J_{11-12} = 7,2$ Hz, 3H, H14) ; 1,378 (t, $J_{11-12} = 7,2$ Hz, 3H, H14) ; 2,63 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,64 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,71 (d, $J_{10a-10b} = 15,6$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,73 (d, $J_{10a-10b} = 15,6$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,96 (ddd, $J_{8a-8b} = 15,9$ Hz, $J_{8a-6} = 3,0$ Hz, $J_{8a5} = 1,2$ Hz, 1H, H8a) ; 3,01 (ddd, 1H, $J_{8a-8b} = 15,9$ Hz, $J_{8a-6} = 3,0$ Hz, $J_{8a-5} = 1,2$ Hz, 1H, H8a) ; 3,15 (d, $J_{8a-8b} = 16,2$ Hz, 1H, H8b) ; 3,31 (d, $J_{8a-8b} = 16,2$ Hz, 1H, H8b) ; 4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13) ; 4,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13) ; 5,11 (dd, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{5-8a} = 0,9$ Hz, 1H, H5) ; 5,12 (dd,

$J_{5-6} = 2,7 \text{ Hz}$, $J_{5-8a} = 0,9 \text{ Hz}$, 1H, H5) ; 6,04 (td, $J_{5-6} = 2,7 \text{ Hz}$, $J_{6-8a} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H6) ; 6,22 (td, $J_{5-6} = 2,7 \text{ Hz}$, $J_{6-8a} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H6) ; 6,32 (s, 1H, H2) ; 6,55 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ -4,57 (C16) ; -4,55 (C16) ; -4,46 (C16) ; -4,45 (C16) ; 14,07 (C14) ; 14,11 (C14) ; 18,52 (C17) ; 18,53 (C17) ; 25,66 (C18) ; 25,68 (C18) ; 33,94 (C8) ; 36,14 (C8) ; 42,06 (C10) ; 42,73 (C10) ; 50,03 (C9) ; 50,20 (C9) ; 63,94 (C13) ; 63,98 (C13) ; 92,66 (C5) ; 93,23 (C5) ; 94,27 (C7) ; 94,32 (C7) ; 119,22 (C6) ; 119,75 (C6) ; 119,91 (C15) ; 121,83 (C15) ; 127,64 (C2) ; 128,44 (C2) ; 143,75 (C3) ; 143,76 (C3) ; 157,26 (C1) ; 157,67 (C1) ; 167,28 (C12) ; 167,92 (C12) ; 190,90 (C4) ; 191,07 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Si}$ 389,17, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390,20.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9-(éthoxycarbonyl)-9-(phénylcarbonyl)-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0. 1,7]undéca-2,6-diène (118i):



En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123i** (281 mg, 0,600 mmol) a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 6/4 $R_f = 0,61$ et $0,58$) (200 mg, 71% de rendement).

1^{er} diastéréoisomère séparé:

FTIR (ATR): ν 3032 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 2937 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2901 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1725 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1698 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1609 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1263 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 869 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,15 (s, 3H, H16) ; 0,17 (s, 3H, H16) ; 0,93 (s, 9H, H18) ; 1,04 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H, H14) ; 2,74 (d, $J = 14,7 \text{ Hz}$, 1H, H10a ou H10b) ; 2,86 (d, $J = 14,7 \text{ Hz}$, 1H, H10a ou H10b) ; 2,97 (ddd, $J_{8a-8b} = 17,7 \text{ Hz}$, $J_{8a-6} = 3,0 \text{ Hz}$, $J_{8a-5} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H8a) ; 3,49 (d, $J_{8a-8b} = 17,7 \text{ Hz}$, 1H, H8b) ; 4,14 (m, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H, H13) ; 5,04 (dd, $J_{5-6} = 2,7 \text{ Hz}$, $J_{5-8a} = 0,9 \text{ Hz}$, 1H, H5) ; 5,91 (td, $J_{5-6} = 2,7 \text{ Hz}$, $J_{6-8a} = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, H6) ; 6,51 (s, 1H, H2) ; 7,40-7,58 (m, 3H, HAr) ; 7-80-7,91 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,60 (C16) ; -4,49 (C16) ; 13,83 (C17) ; 18,51 (C17) ; 25,70 (C18) ; 31,75 (C8) ; 40,08 (C10) ; 62,45 (C13) ; 67,21 (C9) ; 93,55 (C5) ; 94,54 (C7) ; 117,86 (C6) ;

128,84 (CAr) ; 129,00 (CAr) ; 129,56 (C2) ; 133,44 (CAr) ; 143,26 (C3) ; 159,82 (C1) ; 173,24 (C12) ; 191,63 (C15) ; 193,03 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{26}H_{32}O_6Si$ 468,20, trouvé pour $[M+H]^+$ 469,20.

2^{ème} diastéréoisomère séparé:

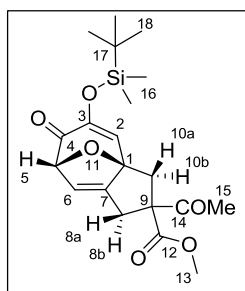
FTIR (ATR): ν 3031 (ν_{C-H} aromatique) ; 2936 (ν_{C-H}) ; 2901 (ν_{C-H}) ; 1725 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1717 ($\nu_{C=O}$ cétone) ; 1674 ($\nu_{C=O}$) ; 1609 ($\nu_{C=C}$) ; 1264 (ν_{C-O}) ; 869 (ν_{C-C}) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 0,12 (s, 3H, H16) ; 0,13 (s, 3H, H16) ; 0,90 (s, 9H, H18) ; 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H14) ; 2,66 (d, $J_{10a-10b} = 14,4$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,93 (d, $J_{10a-10b} = 14,4$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 3,10 (ddd, $J_{8a-8b} = 18,0$ Hz, $J_{8a-6} = 2,7$ Hz, $J_{8a-5} = 1,2$ Hz, 1H, H8a) ; 3,36 (d, $J_{8a-8b} = 18,0$ Hz, 1H, H8b) ; 4,11 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, H13) ; 5,09 (dd, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{5-8a} = 0,9$ Hz, 1H, H5) ; 5,95 (td, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{6-8a} = 1,2$ Hz, 1H, H6) ; 6,40 (s, 1H, H2) ; 7,43-7,48 (m, 2H, HAr) ; 7,54-7,60 (m, 1H, HAr) ; 7,83-7,88 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75MHz): δ -4,53 (C16) ; -4,43 (C16) ; 13,87 (C14) ; 18,56 (C17) ; 25,60 (C18) ; 25,76 (C18) ; 31,93 (C8) ; 39,91 (C10) ; 62,43 (C13) ; 67,57 (C9) ; 93,66 (C5) ; 94,49 (C7) ; 118,00 (C6) ; 128,25 (CAr) ; 128,43 (CAr) ; 133,73 (C2) ; 134,25 (CAr) ; 143,28 (C3) ; 159,94 (C1) ; 172,64 (C12) ; 191,77 (C15) ; 194,17 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{26}H_{32}O_6Si$ 468,20, trouvé pour $[M+H]^+$ 469,20.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9-(méthoxycarbonyl)-9-(méthylcarbonyl)-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0.^{1,7}]undéca-2,6-diène (118j):



En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123j** (236 mg, 0,600 mmol) a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,44$) (210 mg, 89% de rendement).

Un rapport diastéréoisomérique de 1 : 1 a été obtenu:

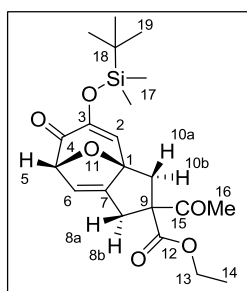
FTIR (ATR): ν 2941 (ν_{C-H}) ; 2912 (ν_{C-H}) ; 1731 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1717 ($\nu_{C=O}$ cétone) ; 1656 ($\nu_{C=O}$) ; 1610 ($\nu_{C=C}$) ; 1221 (ν_{C-O}) ; 870 (ν_{C-C}) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0,13 (s, 3H, H16) ; 0,14 (s, 3H, H16) ; 0,14 (s, 3H, H16) ; 0,15 (s, 3H, H16) ; 0,91 (s, 9H, H18) ; 0,92 (s, 9H, H18) ; 2,19 (s, 3H, H15) ; 2,20 (s, 3H, H15) ; 2,48 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,58 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,64 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,70 (d, $J_{10a-10b} = 14,7$ Hz, 1H, H10a ou H10b) ; 2,74 (ddd, $J_{8a-8b} = 17,4$ Hz, $J_{8a-6} = 2,7$ Hz, $J_{8a-5} = 1,2$ Hz, 1H, H8a) ; 2,80 (ddd, $J_{8a-8b} = 17,4$ Hz, $J_{8a-6} = 2,7$ Hz, $J_{8a-5} = 1,2$ Hz, 1H, H8a) ; 3,21 (dd, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{5-8a} = 1,2$ Hz, 1H, H5) ; 3,25 (dd, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{5-8a} = 1,2$ Hz, 1H, H5) ; 3,77 (s, 3H, H15) ; 3,79 (s, 3H, H15) ; 5,02 (dd, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{5-8a} = 1,2$ Hz, 2H, H5) ; 5,92 (td, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{6-8a} = 1,2$ Hz, 1H, H6) ; 5,95 (td, $J_{5-6} = 2,7$ Hz, $J_{6-8a} = 1,2$ Hz, 1H, H6) ; 6,29 (s, 1H, H2) ; 6,38 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75MHz): δ -4,57 (C16) ; -4,47 (C16) ; 18,52 (C17) ; 25,69 (C18) ; 26,18 (C15) ; 26,30 (C15) ; 30,09 (C10) ; 30,92 (C10) ; 38,21 (C8) ; 38,61 (C8) ; 53,44 (C13) ; 69,81 (C9) ; 69,95 (C9) ; 92,66 (C5) ; 93,27 (C5) ; 93,90 (C7) ; 94,16 (C7) ; 118,28 (C6) ; 118,59 (C6) ; 129,10 (C2) ; 129,31 (C2) ; 143,33 (C3) ; 143,39 (C3) ; 159,39 (C1) ; 159,52 (C1) ; 171,89 (C12) ; 172,17 (C12) ; 191,53 (C14) ; 200,67 (C4) ; 201,36 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{20}H_{28}O_6Si$ 392,17, trouvé pour $[M+H]^+$ 393,20.

(1S*,5R*)-3-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-9-(éthoxycarbonyl)-9-méthylcarbonyl-4-oxo-11-oxatricyclo-[5.3.1.0. 1,7]undéca-2,6-diène (118k):



- En accord avec la procédure générale 6, la réaction sous irradiation micro-ondes de l'alcyne **123k** (244 mg, 0,600 mmol) a conduit à un solide jaunâtre après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,43$) (207 mg, 85% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 7, la réaction en flux continu de l'alcyne **123k** (244 mg, 0,600 mmol) a conduit à une huile visqueuse jaunâtre après purification par

colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,43$) (215 mg, 88% de rendement).

Deux diastéréoisomères sont présents sans détermination de leur proportion.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz): δ 0,14 (s, 6H, H17) ; 0,15 (s, 6H, H17) ; 0,92 (s, 18H, H19) ; 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, H14) ; 2,19 (s, 3H, H16) ; 2,20 (s, 3H, H16) ; 2,44-2,83 (m, 4H, H10a et H10b) ; 3,18-3,75 (m, 4H, H8a et H8b) ; 4,24 (m, 4H, H13) ; 5,03 (m, 2H, H5) ; 5,91 (m, 1H, H6) ; 5,9 (m, 2H, H6) ; 6,30 (s, 1H, H2) ; 6,39 (s, 1H, H2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz): δ -4,58 (C17) ; -4,47 (C17) ; 14,15 (C14) ; 18,53 (C18) ; 25,81 (C19) ; 26,12 (C19) ; 26,23 (C19) ; 29,99 (C16) ; 30,58 (C8) ; 38,57 (C10) ; 62,47 (C13) ; 70,01 (C9) ; 70,08 (C9) ; 93,00 (C5) ; 93,35 (C5) ; 93,96 (C7) ; 94,26 (C7) ; 118,16 (C6) ; 118,51 (C6) ; 129,15 (C2) ; 129,37 (C2) ; 143,40 (C3) ; 159,54 (C1) ; 171,35 (C12) ; 171,70 (C12) ; 191,17 (C15) ; 191,58 (C15) ; 200,70 (C4) ; 201,51 (C4) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$ 406,18, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,15.

Procédure générale 9: Synthèses des cycloadduits [5 + 2]/[4 + 2] sous irradiation micro-ondes:

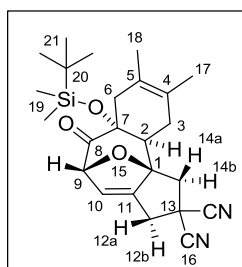
Le cycloadduit **118x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) ou l'alcyne **123x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 2 ml de toluène dans un réacteur micro-onde de 10 ml puis est ajouté le diène (**86x**) (3,00 mmol, 5,0 éq.). Cette solution est irradiée sous irradiation micro-ondes en mode puissance dynamique à 190°C pendant 6h. Après refroidissement de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

Procédure générale 10: Synthèses des cycloadduits [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu avec le dispositif (A):

L'adduit **118x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) ou l'alcyne **123x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 2 ml de toluène avec le diène (**86x**) (3,00 mmol, 5,0 éq.) et cette solution est injectée à 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans un réacteur tubulaire de 1,8 ml muni d'un BPR de 7 bars chauffé à 220°C pendant 120 min. A la fin de l'injection du réactif, du toluène (1,4 ml) est injecté à 9,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 150 min. Après récupération de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

Procédure générale 11: Synthèses des cycloadduits [5 + 2]/[4 + 2] en flux continu avec le dispositif (B):

L'adduit **118x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) ou l'alcyne **123x** (0,600 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 2 ml de toluène avec le diène (**86x**) (3,00 mmol, 5,0 éq.) et cette solution est injectée à 30,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ dans un réacteur tubulaire de 2,5 ml muni d'un BPR de 1-20 bars chauffé à 220°C pendant 80 min. A la fin de l'injection, du toluène (3,6 ml) est injecté à 30,2 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 120 min. Après récupération de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-7-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-13,13-dicyano-4,5-diméthyl-8-oxo-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0.^{1,11}.0^{2,7}]pentadéca-4,10-diène (119c):

- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'adduit **118c** (205 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à un huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluent: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,60$) (199 mg, 78% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'alcyne **123c** (205 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluent: Heptane/AcOEt 7/3 v/v, $R_f = 0,60$) (204 mg, 80% de rendement).

FTIR (ATR): ν 2989 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2902 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2123 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) ; 1687 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1654 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1573 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1244 ($\nu_{\text{C-O}}$) cm^{-1} .

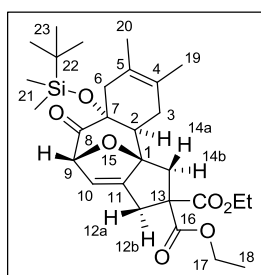
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ -0,06 (s, 3H, H19) ; 0,16 (s, 3H, H19) ; 0,79 (s, 9H, H21) ; 1,65 (s, 3H, H17) ; 1,73 (s, 3H, H18) ; 1,98-2,11 (m, 3H, H3 et 2 H6) ; 2,41 (dd, $J_{2-3} = 6,9$ Hz, 1H, H2) ; 2,49 (d, $J_{3-3} = 14,7$ Hz, 1H, H3) ; 2,68 (d, $J_{14a-14b} = 14,7$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,74 (d, $J_{14b-14a} = 14,7$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 3,01 (ddd, $J_{12a-12b} = 15,6$ Hz, $J_{12a-10} = 2,4$ Hz,

$J_{12a-9} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 3,33 (d, $J_{12b-12a} = 15,6$ Hz, H12b, 1H) ; 4,84 (dd, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, $J_{9-14a} = 0,9$ Hz, 1H, H9) ; 6,23 (td, $J_{10-9} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) : δ -3,21 (C19) ; -2,32 (C19) ; 18,41 (C20) ; 18,97 (C17 ou C18) ; 19,13 (C17 ou C18) ; 25,78 (C21) ; 31,99 (C6) ; 34,21 (C13) ; 37,38 (C12) ; 41,73 (C3) ; 43,34 (C14) ; 49,17 (C2) ; 80,44 (C7) ; 90,44 (C9) ; 95,79 (C11) ; 115,36 (C16) ; 115,43 (C16) ; 124,73 (C4 ou C5) ; 127,00 (C10) ; 127,27 (C4 ou C5) ; 150,28 (C1) ; 200,48 (C8).

MS (ESI +): m/z calculé pour C₂₄H₃₂N₂O₃Si 424,22, trouvé pour [M+H]⁺ 425,15.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-7-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-13,13-di(éthoxycarbonyl)-4,5-diméthyl-8-oxo-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0.^{1,11}.0^{2,7}]pentadéca-4,10-diène (119d):



- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,62$) (249 mg, 80% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'adduit **118d** (262 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,62$) (218 mg, 70% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 10, la réaction en flux continu entre l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,62$) (271 mg, 87% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 11, la réaction en flux continu entre l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne

chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,62$) (280 mg, 90% de rendement).

- En accord avec la procédure générale 11, la réaction en flux continu entre l'alcyne **123d** (262 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,140 ml, 0,101 g, 1,20 mmol, 2 éq.) a conduit à une huile orange après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,62$) (277 mg, 89% de rendement).

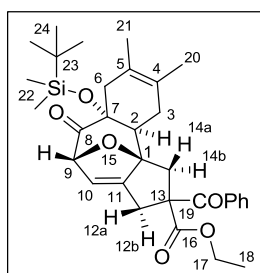
FTIR (ATR): ν 2987 (ν_{C-H}); 2916 (ν_{C-H}); 1698 ($\nu_{C=O}$ ester); 1641 ($\nu_{C=O}$); 1583 ($\nu_{C=C}$); 1245 (ν_{C-O}); 834 (ν_{C-C}) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ -0,08 (s, 3H, H21); 0,15 (s, 3H, H21); 0,79 (s, 9H, H23); 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18); 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18); 1,65 (s, 3H, H19); 1,73 (s, 3H, H20); 1,93 (t, $J_{2-3} = 6,9$ Hz, 1H, H2); 2,01 (d, $J_{6-6} = 14,0$ Hz, 1H, H6); 2,06 (dd, $J_{3-3} = 15,2$ Hz, $J_{3-2} = 6,4$ Hz, 1H, H3); 2,33 (dd, $J_{3-3} = 15,2$ Hz, $J_{3-2} = 7,2$ Hz, 1H, H3); 2,40 (d, $J_{6-6} = 14,0$ Hz, 1H, H6); 2,48 (d, $J_{14a-14b} = 14,4$ Hz, 1H, H14b); 2,65 (d, $J_{14a-14b} = 14,4$ Hz, 1H, H14a); 2,93 (ddd, $J_{12a-12b} = 17,2$ Hz, $J_{12a-10} = 2,7$ Hz, $J_{12a-9} = 0,9$ Hz, 1H, H12a); 3,10 (d, $J_{12b-12a} = 17,2$ Hz, 1H, H12b); 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17); 4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17); 4,79 (dd, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, $J_{9-10} = 0,9$ Hz, 1H, H9); 5,79 (td, $J_{10-9} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 1,2$ Hz, 1H, H10) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ -3,31 (C21); -2,52 (C21); 14,14 (C18); 14,18 (C18); 18,49 (C22); 18,97 (C19 ou C20); 19,21 (C19 ou C20); 25,83 (C23); 31,44 (C12); 32,09 (C6); 38,75 (C14); 42,60 (C3); 47,85 (C2); 61,64 (C13); 62,15 (C17); 62,27 (C17); 80,93 (C7); 90,65 (C9); 97,09 (C11); 120,77 (C10); 124,48 (C4 ou C5); 127,28 (C4 ou C5); 155,63 (C1); 170,80 (C16); 171,28 (C16); 202,74 (C8) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{28}H_{42}O_7Si$ 518,27, trouvé pour $[M+H]^+$ 519,20.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-7-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-13-(éthoxycarbonyl)-4,5-diméthyl-8-oxo-13-(phénylcarbonyl)-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0. 1,11 .0 2,7]pentadéca-4,10-diène (119i):



- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'alcyne **123i** (281 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**)

(0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à 3 fractions d'huiles orangées après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,63$ et $0,60$) (258 mg, 78% de rendement après réunion des 3 masses).

- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'adduit **118i** (281 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à 3 fractions d'huiles orangées après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,63$ et $0,60$) (254 mg, 77% de rendement après réunion des masses).

1^{er} diastéréoisomère séparé :

FTIR (ATR): ν 3076 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 2941 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2912 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1679 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1649 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1583 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1234 ($\nu_{\text{C-O}}$) ; 796 ($\nu_{\text{C-C}}$) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ -0,05 (s, 3H, H22) ; 0,17 (s, 3H, H22) ; 0,82 (s, 9H, H24) ; 1,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18) ; 1,66 (s, 3H, H20) ; 1,74 (s, 3H, H21) ; 2,00-2,13 (m, 3H, H2, H3 et H6) ; 2,33-2,45 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,66 (d, $J_{14a-14b} = 14,7$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,76 (d, $J_{14a-14b} = 14,7$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 3,06 (ddd, $J_{12a-12b} = 17,1$ Hz, $J_{12a-10} = 2,7$ Hz, $J_{12a-9} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 3,28 (d, $J_{12a-12b} = 17,1$ Hz, 1H, H12b) ; 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 4,81 (dd, $J_{9-10} = 2,4$ Hz, $J_{9-10} = 0,9$ Hz, 1H, H9) ; 5,76 (td, $J_{10-9} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ; 7,41-7,47 (m, 2H, HAr) ; 7,52-7,58 (m, 1H, HAr) ; 7,80-7,84 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ -3,27 (C22) ; -2,53 (C22) ; 13,92 (C18) ; 18,55 (C23) ; 19,06 (C20 ou C21) ; 19,26 (C20 ou C21) ; 25,90 (C24) ; 31,25 (C12) ; 32,22 (C6) ; 38,71 (C14) ; 42,79 (C3) ; 47,74 (C2) ; 62,37 (C17) ; 81,18 (C7) ; 90,85 (C9) ; 97,26 (C11) ; 120,49 (C10) ; 124,49 (C4 ou C5) ; 126,87 (C4 ou C5) ; 128,84 (CAr) ; 129,04 (CAr) ; 133,37 (CAr) ; 155,58 (C1) ; 173,36 (C16) ; 193,37 (C19) ; 203,00 (C8) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₃₂H₄₂O₆Si 550,28, trouvé pour [M+H]⁺ 551,20.

2^{ème} diastéréoisomère séparé:

FTIR (ATR): ν 3075 ($\nu_{\text{C-H}}$ aromatique) ; 2939 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2911 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 1666 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1641 ($\nu_{\text{C=O}}$ cétone) ; 1572 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1234 ($\nu_{\text{C-O}}$) cm^{-1} .

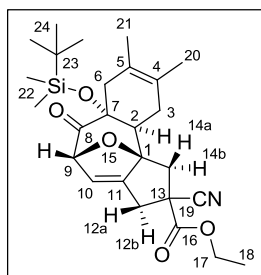
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ -0,09 (s, 3H, H22) ; 0,12 (s, 3H, H22) ; 0,74 (s, 9H, H24) ; 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H18) ; 1,63 (s, 3H, H20) ; 1,67 (s, 3H, H21) ; 1,84 (t, $J_{2-3} = 7,5$ Hz, 1H, H2) ; 1,93-2,05 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,27 (dd, $J_{3-3} = 15,3$ Hz, $J_{3-2} = 7,5$ Hz, 1H, H3) ; 2,39 (d, $J_{6-6} = 14,4$ Hz, 1H, H6) ; 2,64 (d, $J_{14a-14b} = 14,4$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,78 (d, $J_{14a-14b} = 14,4$ Hz, 1H, H14a ou

H14b) ; 3,08 (d, $J_{12a-12b} = 17,4$ Hz, 1H, H12b) ; 3,24 (ddd, $J_{12a-12b} = 17,4$ Hz, $J_{12a-10} = 2,7$ Hz, $J_{12a-9} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 4,08 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 4,83 (dd, $J_{9-10} = 2,4$ Hz, $J_{9-10} = 0,9$ Hz, 1H, H9) ; 5,82 (td, $J_{10-9} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ; 7,42-7,48 (m, 2H, HAr) ; 7,54-7,30 (m, 1H, HAr) ; 7,83-7,87 (m, 2H, HAr) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ -3,29 (C22) ; -2,52 (C22) ; 13,83 (C18) ; 18,44 (C23) ; 18,86 (C20 ou C21) ; 19,16 (C20 ou C21) ; 25,79 (C24) ; 31,55 (C12) ; 32,04 (C6) ; 38,84 (C14) ; 42,53 (C3) ; 47,71 (C2) ; 62,24 (C17) ; 80,92 (C7) ; 90,85 (C9) ; 91,71 (C11) ; 120,55 (C10) ; 124,31 (C4 ou C5) ; 127,34 (C4 ou C5) ; 128,89 (CAr) ; 128,98 (CAr) ; 133,48 (CAr) ; 155,48 (C1) ; 172,80 (C16) ; 194,39 (C19) ; 202,77 (C8) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$ 550,28, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551,20.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-7-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-13-cyano-13-(éthoxycarbonyl)-4,5-diméthyl-8-oxo-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0. 1,11 .0 2,7]pentadéca-4,10-diène (119g):



- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'alcyne **123g** (234 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orangée après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,61$ et 0,62) (226 mg, 80% de rendement).
- En accord avec la procédure générale 9, la réaction sous irradiation micro-ondes entre l'adduit **118g** (234 mg, 0,600 mmol, 1,0 éq.) et le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (**86a**) (0,340 ml, 0,246 g, 3,00 mmol, 5,0 éq.) a conduit à une huile orangée après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 7/3 $R_f = 0,61$ et 0,62) (246 mg, 87% de rendement).

Un rapport diastéréoisomérique de 1,4 : 1 a été observé:

FTIR (ATR): ν 2949 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2911 ($\nu_{\text{C-H}}$) ; 2121 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$) ; 1723 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester) ; 1639 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1589 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1235 ($\nu_{\text{C-O}}$) cm^{-1} .

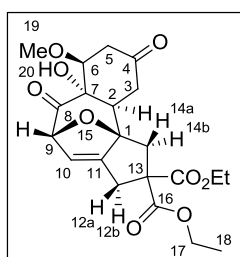
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ -0,06 (s, 3H, H22) ; -0,07 (s, 3H, H22) ; 0,15 (s, 3H, H22) ; 0,16 (s, 3H, H22) ; 0,78 (s, 9H, H24) ; 0,80 (s, 9H, H24) ; 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18) ; 1,37 (t, $J = 7,2$

Hz, 3H, H18) ; 1,64 (s, 3H, H20) ; 1,66 (s, 3H, H20) ; 1,71 (s, 3H, H21) ; 1,74 (s, 3H, H21) ; 1,99-2,14 (m, 2H, H3 et H6) ; 1,96-2,05 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,22 (t, $J_{2-3} = 7,2$ Hz, 1H, H2) ; 2,27-2,39 (m, 1H, H2) ; 2,42-2,47 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,40-2,42 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,45 (d, $J_{14a-14b} = 14,1$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,52 (d, $J_{14a-14b} = 14,1$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,58 (d, $J_{14a-14b} = 14,1$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,64 (d, $J_{14a-14b} = 14,1$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,93 (ddd, $J_{12a-12b} = 15,3$ Hz, $J_{9-12b} = 2,7$ Hz, $J_{12b-10} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 2,93 (ddd, $J_{12a-12b} = 17,4$ Hz, $J_{9-12b} = 2,4$ Hz, $J_{12b-10} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 3,07 (d, $J_{12a-12b} = 15,3$ Hz, 1H, H12b) ; 3,26 (d, $J_{12a-12b} = 17,4$ Hz, 1H, H12b) ; 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 4,33 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 4,81 (dd, $J_{9-12a} = 0,9$ Hz, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, 1H, H9) ; 4,85 (dd, $J_{9-12a} = 0,9$ Hz, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, 1H, H9) ; 5,88 (td, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ; 6,11 (td, $J_{9-10} = 2,7$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) : δ -3,25 (C22) ; -3,21 (C22) ; -2,43 (C22) ; -2,39 (C22) ; 14,14 (C17) ; 14,13 (C17) ; 14,42 (C20 ou C21) ; 14,48 (C20 ou C21) ; 18,93 (C23) ; 18,96 (C23) ; 19,14 (20 ou C21) ; 19,21 (C20 ou C21) ; 25,80 (C24) ; 25,86 (C24) ; 31,98 (C12) ; 32,02 (C12) ; 35,49 (C6) ; 35,56 (C6) ; 42,08 (C3) ; 42,10 (C3) ; 48,80 (C2) ; 48,90 (C2) ; 63,84 (C17) ; 63,99 (C17) ; 80,43 (C7) ; 80,51 (C7) ; 90,02 (C9) ; 90,26 (C9) ; 95,98 (C11) ; 96,14 (C11) ; 119,52 (C19) ; 119,53 (C19) ; 124,63 (C4 ou C5) ; 124,65 (C4 ou C5) ; 124,71 (C10) ; 124,74 (C10) ; 127,94 (C4 ou C5) ; 127,99 (C4 ou C5) ; 152,97 (C1) ; 153,08 (C1) ; 168,11 (C18) ; 168,26 (C18) ; 201,36 (C8) ; 201,61 (C8) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour C₂₆H₃₇NO₅Si 471,24, trouvé pour [M+H]⁺ 472,20.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-13,13-di(éthoxycarbonyl)-6-méthoxy-4,8-dioxo-7-oxy-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0.^{1,11}.0.^{2,7}]pentadéca-10-ène-13,13-dicarboxylate d'éthyle (138):



L'adduit **118d** (131 mg, 0,300 mmol, 1,0 éq.) est dissous dans 1 ml de toluène dans un réacteur micro-onde de 10 ml puis est ajouté le 1-méthoxy-3-(triméthylsilyl)oxy-1,3-butadiène (**86a**) (0,300 ml, 0,266 g, 1,50 mmol, 5,0 éq.). Cette solution est irradiée sous irradiation micro-ondes en mode puissance dynamique à 190°C sous haute agitation pendant 6h (1h 15 min de rampe, méthode A) ou est injectée à 30,2 $\mu\text{l}.\text{min}^{-1}$ dans un

réacteur tubulaire de 2,5 ml muni d'un BPR de 1-20 bars chauffé à 220°C pendant 80 min (méthode B). Après récupération de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite et 2,00 ml de THF sont ajoutés ainsi que 1,20 ml d'une solution de TBAF à 1M dans le THF (1,20 mmol). Le mélange réactionnel est agité 2h à TA puis il est versé dans 20 ml de saumure et il est ajouté 15 ml d'Et₂O. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 15 ml d'Et₂O. Après réunion des phases organiques, séchage avec Na₂SO₄, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 4/6 R_f = 0,57) (82 mg, 65% de rendement par la méthode A et 88 mg, 70% de rendement par la méthode B).

FTIR (ATR): ν 2978 ($\nu_{\text{C-H}}$); 2924 ($\nu_{\text{C-H}}$); 1731 ($\nu_{\text{C=O}}$ ester); 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1583 ($\nu_{\text{C=C}}$); 1243 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1177 ($\nu_{\text{CH}_3\text{-O-C}}$) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18); 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18); 2,21 (dd, $J_{2-3b} = 5,2$ Hz, $J_{2-3a} = 13,6$ Hz, 1H, H2); 2,43 (d, $J_{14a-14b} = 14,8$ Hz, 1H, H14a); 2,60 (d, $J_{14a-14b} = 14,8$ Hz, 1H, H14b); 2,61-2,67 (m, 2H, H3a et H5b); 2,72 (dd, $J_{5a-6} = 3,2$ Hz, $J_{5a-5b} = 18,4$ Hz, 1H, H5a); 2,87 (ddd, $J_{12a-9} = 1,2$ Hz, $J_{12a-10} = 2,7$ Hz, $J_{12a-12b} = 17,2$ Hz, 1H, H12a); 2,94 (s, 1H, H20); 3,00 (dd, $J_{3b-3a} = 16,4$ Hz, $J_{3b-2} = 5,2$ Hz, 1H, H3b); 3,20 (s, 3H, H19); 3,21 (d, $J_{12b-12a} = 17,2$ Hz, 1H, H12b); 3,71 (dt, $J_{6-5a} = 3,2$ Hz et $J_{6-5b} = 2,4$ Hz, 1H, H6); 4,20 (m, $J = 7,2$ Hz, 4H, H17); 4,99 (dd, $J_{9-12a} = 0,9$ Hz, $J_{9-10} = 2,4$ Hz, 1H, H9); 5,90 (td, $J_{10-9} = 2,4$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14,12 (C18); 31,33 (C12); 37,54 (C5); 38,09 (C14); 38,69 (C3); 42,12 (C2); 57,45 (C19); 61,21 (C13); 62,30 (C17); 62,51 (C17); 76,04 (C7); 82,96 (C6); 90,88 (C9); 95,68 (C11); 121,74 (C10); 155,15 (C1); 170,48 (C16); 170,96 (C16); 205,31 (C8); 209,31 (C4) ppm.

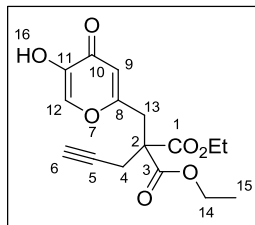
MS (ESI +): m/z calculé pour C₂₁H₂₆O₉ 422,16, trouvé pour [M+H]⁺ 423,10.

Procédure générale 12: Déprotection des éthers d'énols silylés:

L'éther d'énol silylé (1,0 éq.) est dilué dans du THF (10 ml.mmol⁻¹) et une solution de TBAF à 1M dans le THF (2,0 éq.) est ajoutée. La solution résultante est agitée à TA pendant 2h puis elle est versée dans la saumure (10 ml.mmol⁻¹) et sont ajoutés de l'Et₂O (10 ml.mmol⁻¹). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec l'Et₂O (10 ml.mmol⁻¹) et après réunion des phases organiques, séchage avec Na₂SO₄, filtration et évaporation du

solvant sous pressions réduites, le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice

2-(11-hydroxypyran-10-one-2-méthyl)-2-(prop-2-ynyl)malonate d'éthyle (139):



En accord avec la procédure générale 12, la déprotection du cycloadduit **123d** (300 mg, 0,690 mmol) a conduit à un solide blanc après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 5/5 $R_f = 0,41$) (193 mg, 87% de rendement).

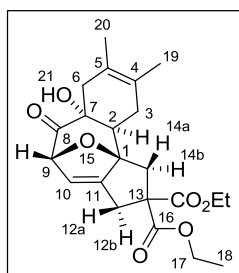
FTIR (ATR): ν 3295 (ν_{OH}) ; 2947 (ν_{C-H}) ; 2931 (ν_{C-H}) ; 1728 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1650 ($\nu_{C=O}$) ; 1620 ($\nu_{C=C}$) ; 1227 (ν_{C-O}) ; 870 (ν_{C-C}) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1,27 (t, 6H, H15) ; 1,68 (s, 1H, H16) ; 2,10 (t, $J_{11-9} = 2,7$ Hz, 1H, H6) ; 2,80 (d, $J_{9-11} = 2,7$ Hz, 2H, H4) ; 3,34 (s, 2H, H13) ; 4,24 (m, $J = 7,2$ Hz, 4H, H14) ; 6,43 (s, 1H, H9) ; 7,73 (s, 1H, H12) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) : δ 14,17 (C15) ; 22,69 (C4) ; 32,48 (C13) ; 49,60 (C2) ; 62,19 (C14) ; 73,26 (C5) ; 78,02 (C6) ; 114,53 (C9) ; 144,21 (C11) ; 145,28 (C8) ; 162,99 (C12) ; 167,63 (C1 et C3) ; 175,44 (C10) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $C_{16}H_{18}O_7$ 322,11, trouvé pour $[M+H]^+$ 322,00.

(1S*,2S*,7R*,9R*)-13,13-di(éthoxycarbonyl)-7-hydroxy-4,5-diméthyl-8-oxo-15-oxatétracyclo-[7.5.1.0. 1,11 .0 2,7]pentadéca-4,10-diène (134d):



En accord avec la procédure générale 12, la déprotection du cycloadduit **119d** (156 mg, 0,300 mmol) a conduit à une huile incolore après purification par colonne chromatographique sur gel de silice (Eluant: Heptane/AcOEt 4/6 $R_f = 0,66$) (106 mg, 87% de rendement).

FTIR (ATR): ν 3476 (ν_{OH}) ; 2986 (ν_{C-H}) ; 2923 (ν_{C-H}) ; 1725 ($\nu_{C=O}$ ester) ; 1622 ($\nu_{C=C}$) ; 1269 (ν_{C-O}) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18) ; 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H18) ; 1,72 (s, 3H, H19) ; 1,79 (s, 3H, H20) ; 1,85-1,93 (m, 2H, H2 et H3) ; 2,04-2,14 (m, 1H, H6) ; 2,31-2,38 (m, 2H, H3 et H6) ; 2,42 (d, $J_{14a-14b} = 14,7$ Hz, 1H, H14a ou H14b) ; 2,75 (d, $J_{14a-14b} = 14,7$ Hz, 1H, H14b ou H14a) ; 2,92 (ddd, $J_{12a-12b} = 17,4$ Hz, $J_{12a-10} = 2,4$ Hz, $J_{12a-9} = 0,9$ Hz, 1H, H12a) ; 2,97 (s, 1H, H21) ; 3,11 (d, $J_{12b-12a} = 17,4$ Hz, 1H, H12b) ; 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 4,22 (m, $J = 7,2$ Hz, 2H, H17) ; 5,00 (dd, $J_{9-10} = 2,4$ Hz, $J_{9-10} = 0,9$ Hz, 1H, H9) ; 5,83 (td, $J_{10-9} = 2,4$ Hz, $J_{10-12a} = 0,9$ Hz, 1H, H10) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 14,14 (C18) ; 14,19 (C18) ; 19,16 (C19 ou C20) ; 19,66 (C19 ou C20) ; 31,03 (C12) ; 31,93 (C6) ; 38,09 (C14) ; 43,68 (C3) ; 45,30 (C2) ; 61,51 (C13) ; 62,34 (C17) ; 62,82 (C17) ; 79,37 (C7) ; 89,91 (C9) ; 97,24 (C11) ; 120,64 (C10) ; 124,74 (C4 ou C5) ; 126,70 (C4 ou C5) ; 156,23 (C1) ; 170,77 (C16) ; 206,06 (C8) ppm.

MS (ESI +): m/z calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_7$ 404,18, trouvé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,25.

Procédure générale pour effectuer le test MTT :

Les cellules B16F10 de mélanome murin en suspension sont mises dans une plaque 96 puits (10^3 cellules par puit) et elles sont incubées 24h à 37°C avec 5% de CO_2 pour permettre leur adhérence. Le second jour, chaque composé est ajouté dans les puits pour atteindre la concentration souhaité. Les cellules sont ainsi incubées 24h à 37°C dans l'incubateur à CO_2 . Après incubation, le milieu de culture est retiré et sont ajoutés dans chaque puit 100 μl d'une solution de MTT à $0,50 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ dilué dans du milieu de culture. Après incubation à 37°C pendant 2h, un précipité bleu visible à l'œil nu est présent. Le milieu de culture est retiré et sont ajoutés 100 μl de DMSO et après 10 min d'agitation, la plaque est lue à 562 nm.

Procédure générale pour la quantification de la mélanine:

La procédure suivante est adapté de celle de Jung.¹⁵⁵ Les cellules B16F10 de mélanome murin sont introduits dans une plaque 6 puits avec une densité de 10^5 cellules par puit dans un milieu de culture blanc modifié DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium). Elles sont ensuite incubés 24h à 37°C dans un incubateur avec une atmosphère de 5% en CO_2 . Ensuite les cellules sont stimulées avec une solution de $\alpha\text{-MSH}$ (10 nM) dans le DSMO après ajout des composés testés. Après 120h d'incubation, 3 fois 100 μl de milieu de culture sont prélevés et mis dans une plaque 96 puits. Les quantités de mélanine sont mesurées par absorbance à 4005 nm en comparaison avec une gamme de mélanine synthétique.

Bibliographie

- (1) Stockwell, B. R. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 116.
- (2) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *46*.
- (3) Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74.
- (4) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964.
- (5) Spandl, R. J.; Díaz-Gavilán, M.; O'Connell, K. M. G.; Thomas, G. L.; Spring, D. R. *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129.
- (6) Micalizio, G.; Schreiber, S. *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 3272.
- (7) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.
- (8) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- (9) Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hersh, E. M.; Hruby, V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp, R. J. *Nature* **1991**, *354*, 82.
- (10) Spandl, R. J.; Bender, A.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149.
- (11) Brtko, J.; Rondahl, L.; Ficková, M.; Hudecová, D.; Eybl, V.; Uher, M. *Cent. Eur. J. Public Health* **2004**, *12*, 16.
- (12) Burdock, G. A.; Soni, M. G.; Carabin, I. G. *Reg. Tox. Pharm.* **2001**, *33*, 80.
- (13) Briganti, S.; Camera, E.; Picardo, M. *Pigment Cell Res.* **2003**, *16*, 101.
- (14) Parvez, S.; Kang, M.; Chung, H. S.; Bae, H. *Phytother. Res.* **2007**, *805*.
- (15) Khan, M. T. H. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2277.
- (16) Chang, T. S. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *2440*.
- (17) Kim, Y. J.; Uyama, H. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *1707*.
- (18) Seo, S. Y.; Sharma, V. K.; Sharma, N. J. *Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2837.
- (19) Aytémir M. D.; G., K. In *Tech* **1996**, *1*.
- (20) Bentley, R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1046.
- (21) Rho, H. S.; Ahn, S. M.; Yoo, D. S.; Kim, M. K.; Cho, D. H.; Cho, J. Y. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6569.
- (22) Noh, J. M.; Kwak, S. Y.; Kim, D. H.; Lee, Y. S. *Biopolymers* **2007**, *88*, 300.
- (23) Kasser, J. H.; Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. a.; Arion, V. B.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 875.
- (24) Lee, Y. S.; Park, J. H.; Kim, M. H.; Seo, S. H.; Kim, H. J. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 111.
- (25) Zhao, D. Y.; Zhang, M. X.; Dong, X. W.; Hu, Y. Z.; Dai, X. Y.; Wei, X.; Hider, R. C.; Zhang, J. C.; Zhou, T. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3103.
- (26) Farard, J.; Logé, C.; Pfeiffer, B.; Lesur, B.; Duflos, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5729.
- (27) Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19*, 5006.
- (28) Xiong, X.; Pirrung, M. C. *Org. Lett.* **2008**, *1*, 4.
- (29) Xing-Jun T., Wei; Wen-Juan H., S.-J. T. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *3*, 3.
- (30) Tanis, S. P.; Robinson, E. D.; McMills, M. C.; Watt, W. J. *Am. Chem. SOC* **1992**, *114*, 8349.
- (31) Takaya, H.; Hayakawa, Y.; Makino, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *1778*.
- (32) Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger Jr., J. D.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8957.
- (33) Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8954.

- (34) Blumberg, P. M. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1.
- (35) Hall, I. H.; Williams, W. L.; Chaney, S. G.; Gilbert, C. J.; Holbrook, D. J.; Muraoka, O.; Kiyokawa, H.; Lee, K. H. *J. Pharm. Sci.* **1985**, *74*, 250.
- (36) Herz, W.; Rajappa, S.; Roy, S. K.; Schmid, J. J.; Mirrington, R. N. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1907.
- (37) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Gust, D.; Herald, D. L.; Vanell, L. D. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 1092.
- (38) Meck, C.; Mohd, N.; Murelli, R. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5988.
- (39) Williams, Y. D.; Meck, C.; Mohd, N.; Murelli, R. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11707.
- (40) D'Erasmus, M. P.; Meck, C.; Lewis, C. A.; Murelli, R. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3744.
- (41) Iwatsuki, M.; Takada, S.; Mori, M.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Nonaka, K.; Masuma, R.; Otaguro, K.; Shiomi, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2011**, *64*, 183.
- (42) Meck, C.; D'Erasmus, M. P.; Hirsch, D. R.; Murelli, R. P. *Med. Chem. Comm* **2014**, *5*, 842.
- (43) Nakagawa, Y.; Tayama, K. *Chem. Biol. Interact.* **1998**, *116*, 45.
- (44) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 3438.
- (45) Evans, D. A.; Hart, D. J.; Koelsch, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4593.
- (46) Evans, D. A.; Tanis, S. P.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813.
- (47) Frey, B.; Wells, A. P.; Roden, F.; Au, T. D.; Hockless, D. C.; Willis, A. C.; Mander, L. N. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 819.
- (48) Zhang, H. J.; Hu, L.; Ma, Z.; Li, R.; Zhang, Z.; Tao, C.; Cheng, B.; Li, Y.; Wang, H.; Zhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11638.
- (49) Shi, B.; Merten, S.; Wong, D. K. Y.; Chu, J. C. â. K.; Liu, L. L.; Lam, S. K.; Jäger, A.; Wong, W. T.; Chiu, P.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3128.
- (50) Kanno, K. ichiro; Igarashi, E.; Mizukami, Y.; Nakajima, K.; Song, Z.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6217.
- (51) Singh, V.; Murali Krishna, U.; Vikrant; Trivedi, G. K.; Vikrant; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3405.
- (52) Ullman, E. F.; Milks, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1315.
- (53) Zimmerman, H. E.; Simkin, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1847.
- (54) Lown, J. W.; Matsumoto, K. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3443.
- (55) Sammes, P. G.; Street, L. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1056, 1056.
- (56) Sammes, P. G.; Whitby, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 195.
- (57) Potts, K. T.; Elliott, A. J.; Storm, M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3838.
- (58) Nilsen, B. P.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1976**, *30b*, 619.
- (59) Krishna, U. M.; Srikanth, G. S.; Trivedi, G. K.; Deodhar, K. D. *Synlett* **2003**, *15*, 2383.
- (60) Krishna, U. M.; Deodhar, K. D.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4829.
- (61) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3683.
- (62) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9780.
- (63) Wender Paul A., M. F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *9*, 4956.
- (64) Wender, P.; Mascarenas, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *11*, 6267.
- (65) Wender, P. A.; Mascarenas, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2115.
- (66) Woods, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *11*, 3959.
- (67) Hurd, C.; Sims, R.; Trofimenko, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *3*.
- (68) Volkmann, R. A.; Weeks, P. D.; Kulha, D. E.; Whipple, E. B.; Chmurny, G. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3976.
- (69) Garst, M.; McBride, B.; III, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1675.

- (70) McBride, B.; Garst, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2839.
- (71) Rumbo, A.; Castedo, L.; Mourino, A.; Mascarenas, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5585.
- (72) Rumbo, A.; Mourino, A.; Castedo, L.; Mascarenas, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6114.
- (73) Mascareñas, J. L.; Pérez, I.; Rumbo, A.; Castedo, L. *Synlett* **1997**, *1*, 81.
- (74) Rumbo, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5885.
- (75) Ramon, J.; Rumbo, A.; Castedo, L.; Mascarenas, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4560.
- (76) Parrill, A. L.; Dolata, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7319.
- (77) Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224.
- (78) Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5480.
- (79) Rodríguez, J. R.; Rumbo, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 966.
- (80) Schanche, J.-S. *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 291.
- (81) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- (82) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
- (83) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Michael, D.; Mingos, P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*.
- (84) Michael, D.; Mingos, P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1.
- (85) Stass, D. V.; Woodward, J. R.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLaughlan, K. A. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *329*, 15.
- (86) Timmel, C. R.; Hore, P. J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *257*, 401.
- (87) Woodward, J. R.; Jackson, R. J.; Timmel, C. R.; Hore, P. J.; McLaughlan, K. A. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *272*, 376.
- (88) Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403.
- (89) Kappe, C. O. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
- (90) Oliver Kappe, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.
- (91) Hayes, B. L. *Microwave synthesis : chemistry at the speed of light*; CEM Pub, 2002.
- (92) Ley, S. V.; Leach, A. G.; Storer, R. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 358.
- (93) Martínez-Palou, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 252.
- (94) Hoffmann, J.; Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Wasserscheid, P. *Green Chem.* **2003**, *5*, 296.
- (95) Van der Eycken, E.; Appukkuttan, P.; De Borggraeve, W.; Dehaen, W.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7904.
- (96) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9136.
- (97) Shieh, W. C.; Lozanov, M.; Repi??, O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6943.
- (98) Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3145.
- (99) Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4651.
- (100) Kappe, C. O.; Damm, M. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 5.
- (101) Obermayer, D.; Gutmann, B.; Oliver Kappe, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 8321.
- (102) Gutmann, B.; Obermayer, D.; Reichart, B.; Prekodravac, B.; Irfan, M.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12182.
- (103) Rosatelli, E. Green Chemistry and Microwave Assisted Synthesis: From Theory to Practices <https://fr.slideshare.net/classe4ach/via-microwaves-university-lesson> (accessed Sep 5, 2017).
- (104) Ohkata, K.; Lee, Y.; Utsumi, Y.; Ishimaru, K.; Akiba, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5052.
- (105) Inukai, T.; Kasai, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3567.
- (106) Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7904.
- (107) Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefeuvre, S.; Marchand, C.; Marchand, B. C. *Tetrahedron Lett.*

- 1991, 32, 2363.
- (108) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9328.
- (109) De Jong, J. C.; Van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1247.
- (110) Pineiro, M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *European J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 5287.
- (111) Kolb, C. H.; Sharpless, B. K. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128.
- (112) Sawa, M.; Hsu, T.-L.; Itoh, T.; Sugiyama, M.; Hanson, S. R.; Vogt, P. K.; Wong, C.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103, 12371.
- (113) Vocadlo, D. J.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, 43, 5338.
- (114) Da Costa Branquinho, E.; Becker, G.; Bouteiller, C.; Jean, L.; Renard, P.-Y.; Zimmer, L. *Nucl. Med. Biol.* **2013**, 40, 554.
- (115) Mont, N.; Mehta, V. P.; Appukkuttan, P.; Beryozkina, T.; Toppet, S.; Hecke, K. Van; Meervelt, L. Van; Voet, A.; Demaeyer, M.; Eycken, E. Van Der. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7509.
- (116) Balducci, E.; Bellucci, L.; Petricci, E.; Taddei, M.; Tafi, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1314.
- (117) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, 15, 1456.
- (118) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, 14, 38.
- (119) Ley, S. V. *Chem. Rec.* **2012**, 12, 378.
- (120) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synt. Cat.* **2012**, 7.
- (121) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4062.
- (122) Wiles, C.; Watts, P. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 6512.
- (123) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4583.
- (124) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Molecular Diversity.* **2011**, 613.
- (125) Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5010.
- (126) Wiles, C.; Watts, P. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1593.
- (127) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, T. D. *Chem. Rev.* **2007**, 2300.
- (128) Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 2478.
- (129) Martin, R. E.; Lenz, M.; Alzieu, T.; Aebi, J. D.; Forzy, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6703.
- (130) Kockmann, N.; Gottsponer, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7470.
- (131) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4017.
- (132) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, 1, 675.
- (133) Wijtmans, M.; De Graaf, C.; De Kloe, G.; Istyastono, E. P.; Smit, J.; Lim, H.; Boonnak, R.; Nijmeijer, S.; Smits, R. A.; Jongejan, A.; Zuiderveld, O.; De Esch, I. J. P.; Leurs, R. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1693.
- (134) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.
- (135) Jllalia, I.; Beauvineau, C.; Beauvière, S.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvineau, A.; Khaba, E.; Herscovici, J.; Meganem, F.; Girard, C. *Molecules* **2010**, 15, 3087.
- (136) Jllalia, I.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C. *Molecules* **2009**, 14, 528.
- (137) Elamari, H.; Jllalia, I.; Louet, C.; Herscovici, J.; Meganem, F.; Girard, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21, 1179.
- (138) Elamari, H.; Slimi, R.; Chabot, G. G.; Quentin, L.; Scherman, D.; Girard, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 60, 360.

- (139) Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 658.
- (140) Slimi, R.; Kalhor-Monfared, S.; Plancq, B.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4339.
- (141) Razzaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *European J. Org. Chem.* **2009**, *3*, 1321.
- (142) Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4651.
- (143) Porta, R.; Benaglia, M.; Chiroli, V.; Coccia, F.; Puglisi, A. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 381.
- (144) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- (145) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- (146) Wada, M.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1279.
- (147) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
- (148) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006.
- (149) Maloney, P. R.; Khan, P.; Hedrick, M.; Gosalia, P.; Milewski, M.; Li, L.; Roth, G. P.; Sergienko, E.; Suyama, E.; Sugarman, E.; Nguyen, K.; Mehta, A.; Vasile, S.; Su, Y.; Stonich, D.; Nguyen, H.; Zeng, F. Y.; Novo, A. M.; Vicchiarelli, M.; Diwan, J.; Chung, T. D. Y.; Smith, L. H.; Pinkerton, A. B. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6656.
- (150) Mittelbach, M. *Monatshefte für Chemie* **1985**, *116*, 689.
- (151) Bonollo, S.; Lanari, D.; Angelini, T.; Pizzo, F.; Marrocchi, A.; Vaccaro, L. *J. Catal.* **2012**, *285*, 216.
- (152) Alonzi, M.; Bracciale, M. P.; Broggi, A.; Lanari, D.; Marrocchi, A.; Santarelli, M. L.; Vaccaro, L. *J. Catal.* **2014**, *309*, 260.
- (153) Finkelstein, H. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1910**, *43*, 1528.
- (154) Uher, M.; Szymonska, J.; Korenova, A.; Tomasik, P. *Monat. Chem.* **2000**, *131*, 301.
- (155) Thanigaimalai, P.; Lee, K. C.; Bang, S. C.; Lee, J. H.; Yun, C. Y.; Roh, E.; Hwang, B. Y.; Kim, Y.; Jung, S. H. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18*, 1555.
- (156) Lopes, R. O.; Grimm, S.; Ribeiro, J. B.; Leal, I. C. R.; Miranda, L. S. M.; De Souzae, R. O. M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 550.
- (157) de Souza, S. P.; Bassut, J.; Marquez, H. V.; Junior, I. I.; Miranda, L. S. M.; Huang, Y.; Mackenzie, G.; Boa, A. N.; de Souza, R. O. M. A. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3130.
- (158) de Miranda, A. S.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 372.
- (159) De Miranda, A. S.; Simon, R. C.; Grischek, B.; De Paula, G. C.; Horta, B. A. C.; De Miranda, L. S. M.; Kroutil, W.; Kappe, C. O.; De Souza, R. O. M. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 984.

Résumé

La synthèse et les tests biologiques de nouvelles molécules, et en particulier les petits hétérocycles, sont importants pour la découverte de nouveaux médicaments. Durant ces travaux de doctorat, nous avons essayé de synthétiser plusieurs petites bibliothèques de nouveaux hétérocycles à partir de l'acide kojique et en utilisant des procédés de synthèse innovants.

La première bibliothèque élaborée correspond à la mono-alkylation de dérivés d'acide kojique par l'introduction de groupements fonctionnels électro-attracteurs. Les molécules de la seconde bibliothèque contiennent comme principal motif un alcyne vrai par l'introduction de cette fonction sur les mono-alkylés précédents. Cette étape permet l'accès à des composés précurseurs des deux réactions-clés de cette thèse. Ces réactions correspondent aux cycloadditions intramoléculaires [5 + 2] de pyranone alcyne et aux cycloadditions intramoléculaires tandem [5 + 2]/[4 + 2] à partir d'une pyranone alcyne et d'un diène. Les motifs élaborés *in fine* sont de type polycycle oxy-ponté avec un alcène intracyclique.

Ces deux cycloadditions, nécessitant de très hautes températures, sont chronophages et énergivores en synthèse classique en ballon et leurs transpositions à des méthodologies micro-ondes et de flux continu permettent de réduire considérablement le temps de réaction, comme il est décrit dans ce manuscrit. Les temps sont ainsi réduits de plusieurs jours à entre 2 et 6 heures par ces deux procédés. D'autres avantages sont inhérents à des procédés, comme l'automatisation des synthèses ou à la montée en échelle.

Mots Clés

Dérivés d'acide kojique, cycloaddition [5+2], cycloaddition tandem [5+2]/[4+2], flux continu, micro-ondes.

Abstract

Synthesis and biological tests of new molecules, and particularly small heterocycles, are important for the discovery of new medicines. During this PhD work, we tried to synthesize several libraries of small heterocycles from kojic acid and using innovative synthesis processes.

The first synthesized library is corresponding to the mono-alkylation of kojic acid derivatives by electron withdrawing functional groups introduction. The second library of molecules has a terminal alkyne as the main pattern by the introduction of that function onto previous mono-alkylated compounds. This step enables the precursor compounds' access of two key reactions of this PhD. These reactions are corresponding to intramolecular pyranone alkyne [5 + 2] cycloadditions and intramolecular tandem [5 + 2]/[4 + 2] from a pyranone alkyne and a diene. Produced patterns are oxa-bridge polycycles with an intracyclic alkene.

These two cycloadditions, needing high temperature, are time consuming in classic organic chemistry and their transpositions into microwave and continuous-flow methodologies give the opportunity to reduce the reaction time, as it is described in this manuscript. Reaction times are reduced from several days to between 2 and 6 hours with these two processes. These one have other advantages, like the synthesis automation or the scale-up.

Keywords

Kojic acid derivatives, [5+2] cycloaddition, [5+2]/[4+2] tandem cycloaddition, continuous-flow, microwave.