

Développement d'une méthodologie basée sur une cycloaddition-[4+2]  
entre une cyanosulfone et un cyclohexadiène puis de son réarrangement  
en vue d'une synthèse d'alcaloïdes de la famille des cylindricines

Projet réalisé par  
Pascal Joly

Dans le cadre d'un stage T-0

Laboratoire du professeur Claude Spino  
Université de Sherbrooke

Mai-Août 2006

## **Tables des matières**

Introduction.....	2
Définition du projet.....	3
Résultats et discussion.....	4
Conclusion.....	15
Caractérisation.....	17
Annexes.....	28
Références.....	31

## **Index des schémas**

Schéma 1.....	3
Schéma 2.....	3
Schéma 3.....	4
Schéma 4.....	5
Schéma 5.....	6
Schéma 6.....	6
Schéma 7.....	7
Schéma 8.....	8
Schéma 9.....	9
Schéma 10.....	9
Schéma 11.....	10
Schéma 12.....	11
Schéma 13.....	12
Schéma 14.....	13
Schéma 15.....	13
Schéma 16.....	14
Schéma 17.....	14

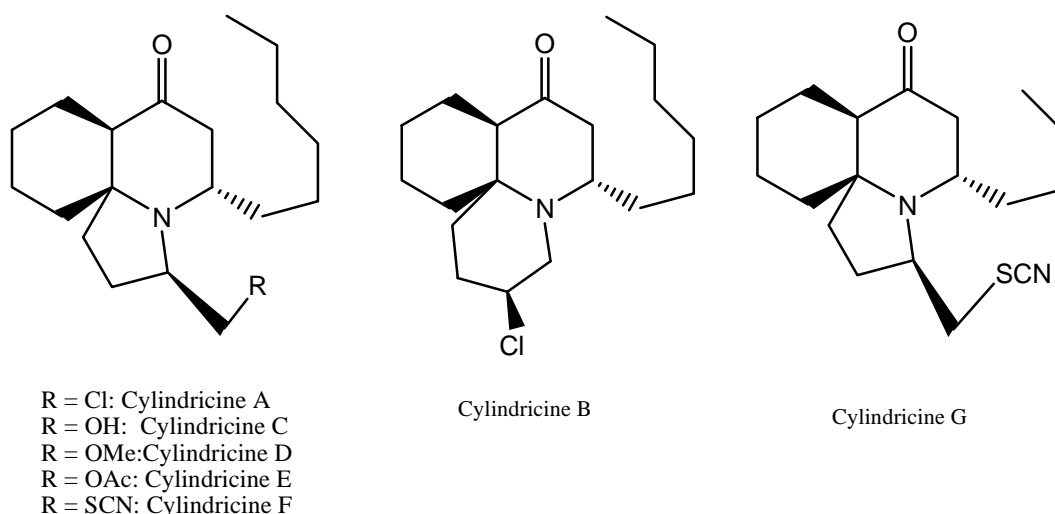
## **Index des figures et tableaux**

Figure 1.....	2
Tableau 1.....	11

## Introduction

Les molécules faisant partie de la famille des cylindricines sont des alcaloïdes ayant un très vaste éventail d'activités biologiques et pharmacologiques telles des propriétés anticancéreuses, une activité antibiotiques contre la *E. Coli* et la *S. Aureus* ainsi qu'un soutien important dans la réparation de l'ADN<sup>1</sup>. Plusieurs cylindricines existent (A-K) et elles ont été isolées d'une plante marine : *Clavelina cylindrica*.

**Figure 1<sup>2</sup>** : Alcaloïdes faisant parties de la famille des cylindricines

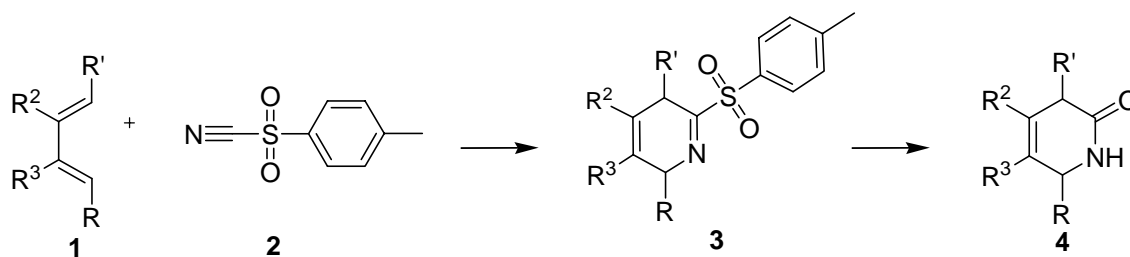


De nombreuses synthèses totales de ces molécules tricycliques existent dans la littérature<sup>3</sup> et c'est par une stratégie d'approche toute différente que ce projet pourrait éventuellement devenir une nouvelle voie synthétique. Tout d'abord, la réaction de Diels-Alder est une réaction primaire dans ce projet, car elle constitue une manière simple et efficace de former des lactames qui sont d'un usage très courant dans le monde pharmaceutique (les bêta-lactames sont la presque totalité des antibiotiques prescrits, comme la pénicilline). Le réarrangement des dérivés chlorés associés à certaines de ces lactames est la seconde réaction à l'étude lors de ce projet et pourrait éventuellement devenir une étape clé dans la possible synthèse d'une cylindricine.

## Définition du projet

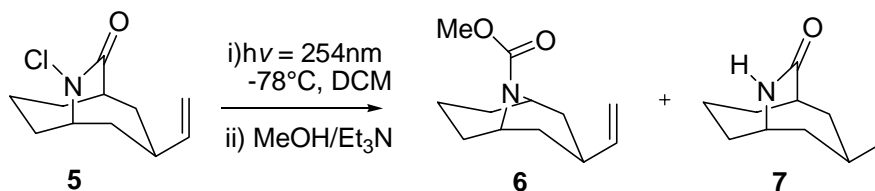
Afin d'atteindre le but éventuel de ce projet qui est la synthèse totale des alcaloïdes de la famille des cylindricines, il est important de distinguer les deux parties qu'il comporte puis, d'en réunir les informations. La première vise à étudier la réaction de Diels-Alder de type [4+2] entre une cyanosulfone comme diénophile et un cyclohexadiène pour ainsi former une lactame telle qu'illustré au **Schéma 1**. Il y a peu d'exemples de cette réaction de cycloaddition avec le substrat cyanosulfoné dans la littérature et c'est d'abord en évaluant sa réactivité avec différents diènes que nous pourrions déterminer s'il est possible d'utiliser ce diénophile pour la fabrication de lactames prédisposées à être réarrangées.

**Schéma 1**



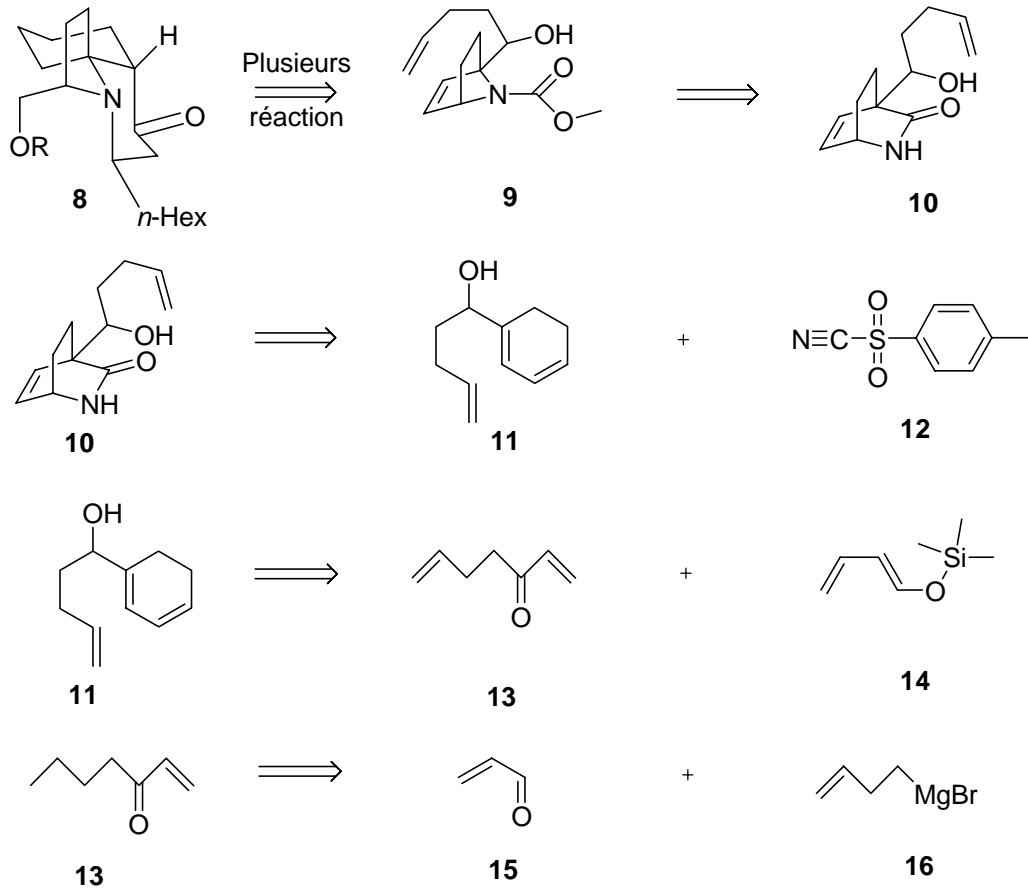
Les *N*-chlorolactames utilisées dans la seconde partie du projet seront fabriquées à partir des lactames obtenues lors de la précédente étude. En effet, cette deuxième étude cible le réarrangement de ces *N*-chlorolactames, tout récemment découvert par le groupe du professeur Jean Lessard<sup>4</sup> et représenté sur le **Schéma 2** suivant :

**Schéma 2**



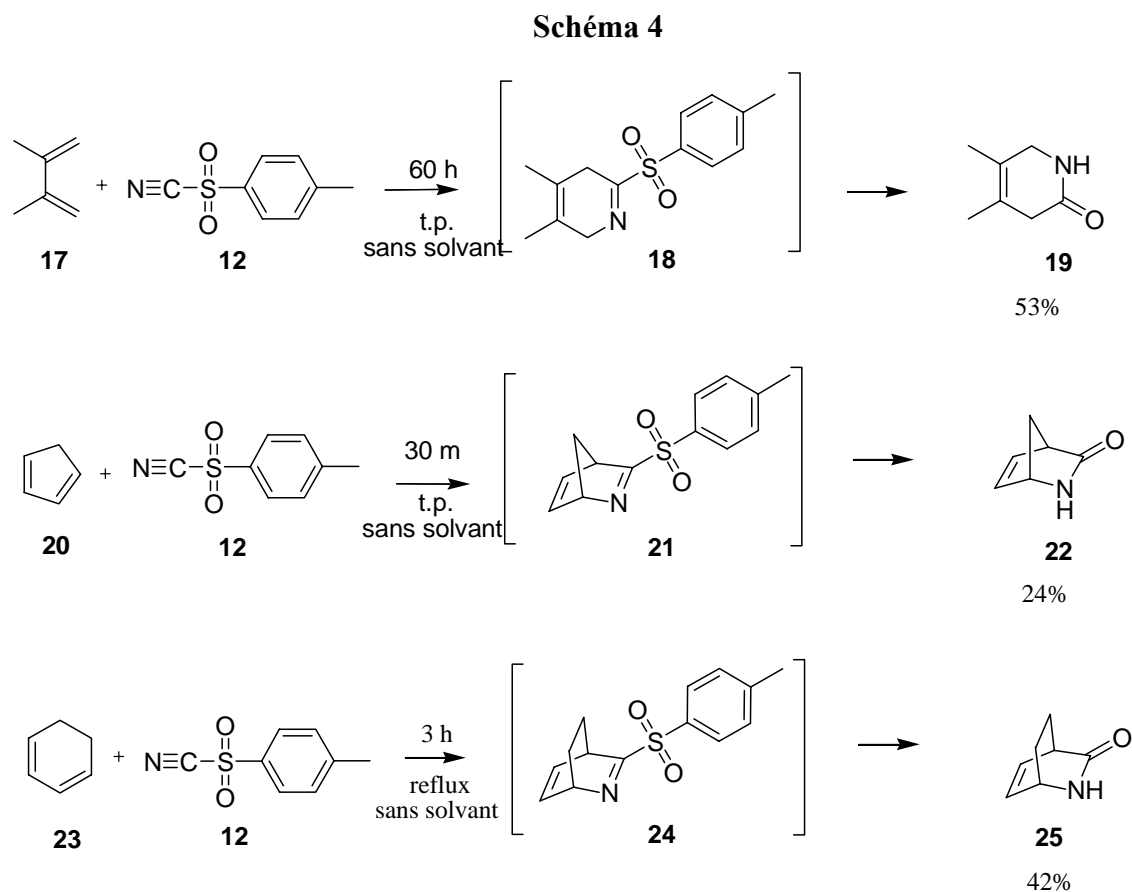
Bref, il suffit d'approfondir et de découvrir les généralités de ces deux réactions à l'étude pour par la suite, en réunir les informations pour élaborer la rétrosynthèse illustrée d'une cylindricine au **Schéma 3**.

### Schéma 3



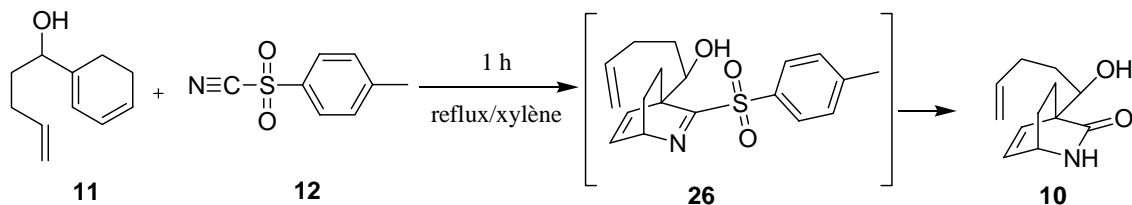
## Résultats et discussion

En premier lieu, la réaction de Diels-Alder en employant la cyanosulfone comme diénophile a d'abord été évaluée sur différents diènes, comme le montre le schéma suivant :



Les deux premières réactions illustrées sur le **Schéma 4** ont été effectuées afin de vérifier si les résultats antérieurs décrits dans la littérature<sup>5</sup> étaient reproductibles. Après avoir obtenu les mêmes résultats ainsi que des rendements similaires à ceux décrits dans la littérature, la troisième réaction illustrée a pu être effectuée. C'est celle qui nous intéresse le plus, car le diène utilisé dans cette réaction possède une fonctionnalité semblable à la molécule **10** de la réaction illustrée précédemment au **Schéma 3**, dans la rétrosynthèse envisagée vers les cylindricines. Cette réaction de Diels-Alder est une étape clé de cette synthèse car elle est une voie simple afin d'obtenir des lactames.

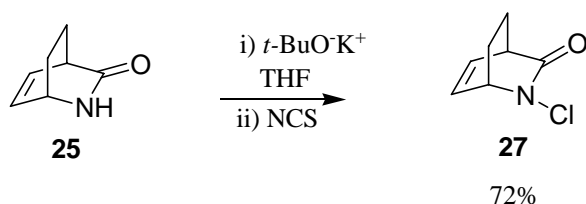
### Schéma 5



Les molécules entre crochets sont des intermédiaires formés mais qui, dans la majorité des cas, n'ont pas pu être isolées, probablement du à une légère présence d'eau dans la réaction qui venait hydrolyser l'intermédiaire. Par contre, pour la seconde réaction du **Schéma 4**, la molécule **22** a pu être isolée. Pour passer du produit sulfoné à l'amide, un traitement acide a été nécessaire afin d'hydrolyser jusqu'à la lactame.

Une fois les réactions de cycloaddition-[4+2] évaluées avec la molécule portant la fonctionnalité désirée **11**, la seconde étude du projet sur les réarrangement des *N*-chlorolactames a pu débuter. Tout d'abord, il a fallu transformer les lactames obtenues précédemment en *N*-chlorolactames. Pour ce faire, le *N*-chlorosuccinimide a été utilisé car ce produit chlore de façon sélective l'azote sans toucher à la liaison double, car l'amide est l'endroit le plus électrophile à cause du carbonyle en alpha qui est électroattracteur. Donc, en contrôlant la stoechiométrie de la réaction, il est possible de chlorer l'azote sans toucher à la double liaison, tel qu'illustré au **Schéma 5**. En effet, cette sélectivité de la chloration est très importante, car c'est de cette façon qu'il est possible d'obtenir les *N*-chlorolactames, qui sont le sujet du réarrangement à l'étude.

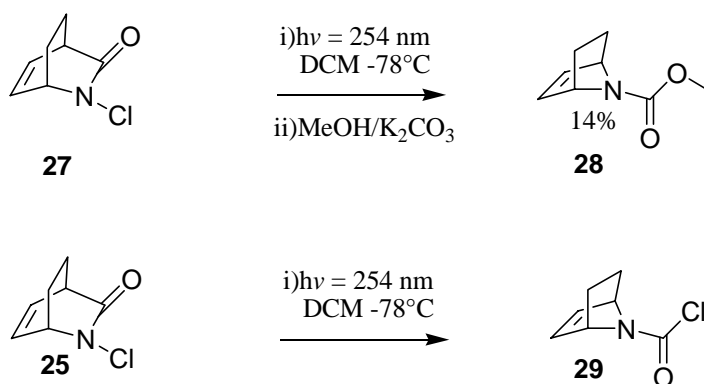
### Schéma 6



Ayant maintenant les *N*-chlorolactames en main, leur réarrangement est possible et ceci se fait sous irradiation avec une longueur d'onde de 254 nm, tel qu'illustré au **Schéma 7**. Il

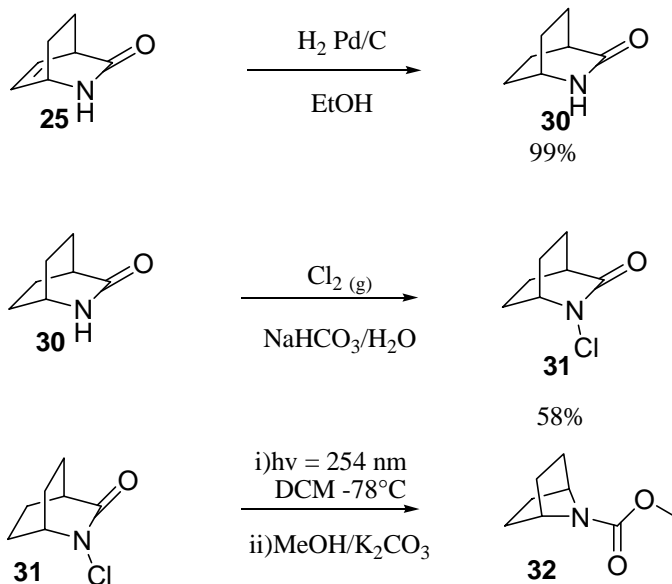
faut par contre noter qu'au **Schéma 6**, le rôle du traitement au carbonate de potassium et méthanol ne sert qu'à transformer le chlorure de carbamoyle produit lors du réarrangement en carbamate plus stable<sup>3</sup> **28**. La molécule réarrangée portant le chlore, le chlorure de carbamoyle, est peu stable car ce dernier, tout comme le carbonyle est un groupement électroattracteur. Ceci crée un lien N-Cl faible et une charge partielle positive plus prononcée sur le carbone, ce qui facilite la substitution nucléophile dans le méthanol.

### Schéma 7



Le rendement et la propreté de la réaction était plutôt faible, la même réaction a été répétée en hydrogérant la double liaison. Le **Schéma 8** illustre qu'en modifiant la molécule de cette façon, l'atome de chlore ne peut alors réagir avec la double liaison pendant le réarrangement, ce qui devrait augmenter la sélectivité de la réaction en faveur du produit désiré. N'ayant plus l'obstacle de la double liaison pour la chloration du nouveau substrat, une méthode qui consistait à faire buller du chlore gazeux en excès en solution a été utilisée.

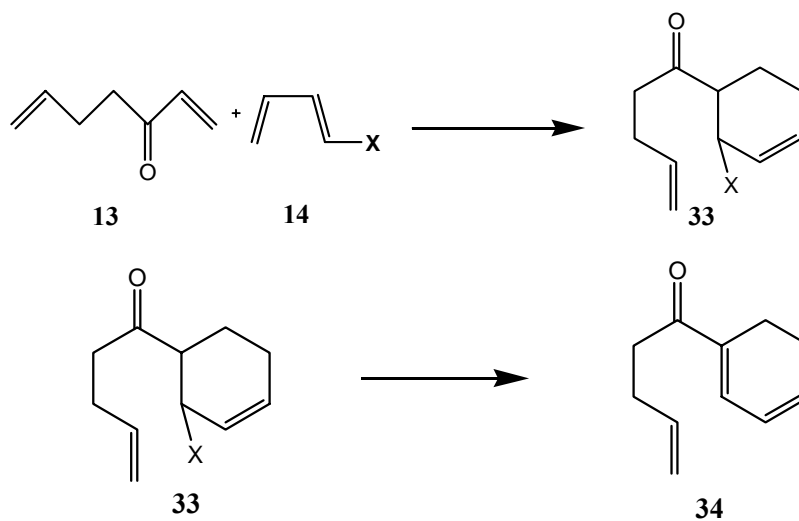
### Schéma 8



Tel que prévu, le réarrangement sans la double liaison est plus propre et donne un meilleur rendement de 29%. Bref, ayant effectué les évaluations nécessaires au projet concernant la cycloaddition de type [4+2] et le réarrangement de *N*-chlorolactames, il est possible d'établir un début de synthèse pouvant mener à une cylindricine afin d'évaluer si ces études établies précédemment sont valides et viables avec les nouvelles fonctionnalités présentes sur notre substrat.

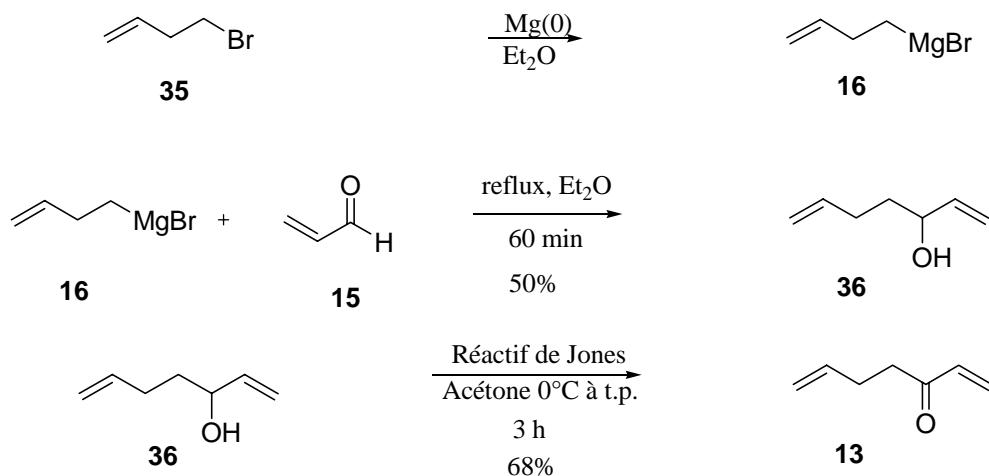
En regardant la réaction de Diels-Alder à l'étude au **Schéma 5**, nous distinguons le diénophile **12**, commercialement disponible, ainsi que le cyclohexadiène **11**. Ce dernier a du être synthétisé pour vérifier que la réaction fonctionne telle qu'étudiée. Tout d'abord, le fragment principal servant de diène à la réaction de Diels-Alder à l'étude **11** pourrait être synthétisé en employant une cycloaddition [4+2] afin de former le cyclohexadiène désiré. Le **Schéma 9** illustre que le cyclohexadiène utilisé sera le produit du diénophile **13** et d'un diène portant un groupement **X** pouvant être éliminé facilement. Une fois le produit de cette cycloaddition obtenu, il ne restera qu'à éliminer le groupement **X** pour obtenir un précurseur du cyclohexadiène **11**.

### Schéma 9



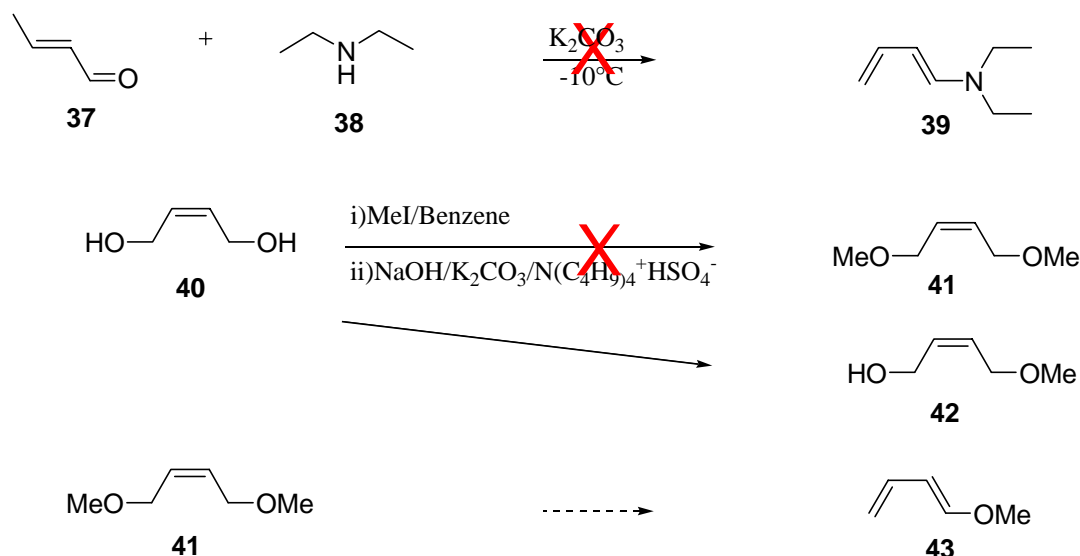
Avant d'élaborer la stratégie visant à former le diène portant le groupement **X** voulu, il fallu débiter la synthèse. La séquence a commencée par la réaction entre l'acroléine et le magnésien obtenu du 4-bromobut-1-ène. Il n'a resté qu'à oxyder le substrat obtenu **36** pour former le diénophile de la réaction de Diels-Alder formant le cyclohexadiène **13**.

### Schéma 10



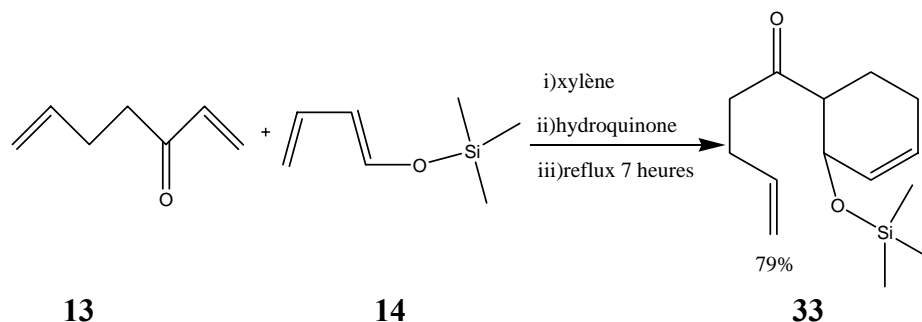
Une fois le diénophile **13** obtenu, il fallait fabriquer le diène **14** ainsi que de trouver les conditions appropriées afin de former la lactame par le Diels-Alder. Ce dernier permettra de conduire à la formation du lactame désirée. Le **Schéma 11** démontre que plusieurs diènes ont été envisagés dû au bon groupement partant qu'il possédait. Tout d'abord, nous pensions obtenir la (*E*)-*N,N*-diéthylbuta-1,3-diène-1-amine **39** à partir du (*E*)-but-2-enal **37** et du diéthylamine **38**. Seule de la décomposition a été obtenue. Le (*E*)-1-méthoxybuta-1,3-diène **43** a été envisagé comme diène. Ce produit serait obtenu par la méthylation du (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol **40** puis, par l'élimination d'un groupe méthoxy. La méthylation de **40** n'a pas donné **41** mais le produit **42**, soit le produit monométhylé. De plus, sa purification adéquate n'a pas pu être faite dus aux nombreux produits de décompositions.

**Schéma 11**



L'approche d'un diène par voie synthétique a été abandonnée afin de se concentrer sur les étapes plus déterminantes du projet. Un diène commercial a alors été choisi : le ((*E*)-buta-1,3-dienyloxy)triméthylsilane **14**. Les premiers essais du Diels-Alder avec ce produit ont été fait en employant de près les conditions de la littérature<sup>6</sup> utilisant des substrats semblables pour le même type de réaction. Le **Schéma 12** démontre les résultats obtenus, sans aucune optimisation.

### Schéma 12

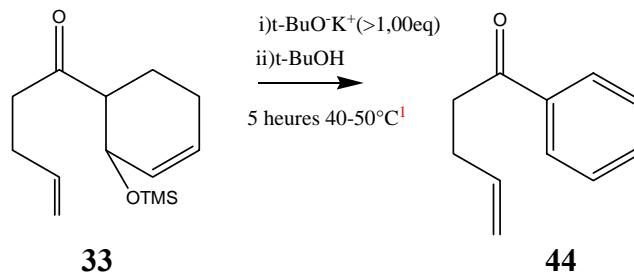


Arrivé à ce stade de la synthèse, le reste sembla simple à résoudre : une élimination du groupement triméthylsilyloxy suivie d'une réduction et le diène **33** pour le Diels-Alder de l'étape visée était prêt. Premièrement, la synthèse de **34** a été très difficile dû à l'obtention de son dérivé aromatisé **44**. Après une étude approfondie de cette étape de la synthèse, deux facteurs ont été mis en cause. Tout d'abord, nous avons postulé que le produit semblait s'oxyder à l'oxygène de l'air ambiant. Après de nombreux essais tels que montrés au **Tableau 1** où l'on contrôlait ce facteur en effectuant les réactions sous argon, ainsi qu'en laissant un échantillon du diène désiré à l'air ambiant plusieurs heures sans aucune trace d'aromaticité; le nombre d'équivalent de base ainsi que la durée de la réaction devait être en cause.

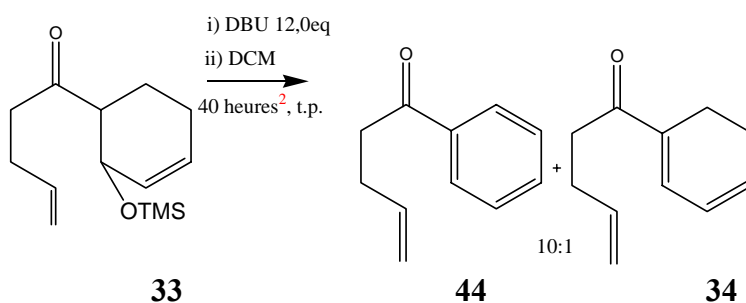
**Tableau 1** : Résultats de plusieurs conditions d'élimination -OTMS pour le produit **33**.

Essai	Base utilisée	Solvant	éq	Temps (h)	Rapport entre les produits obtenus	
					cyclohexadiène	aromatique
1	DBU	DCM	12,0	40,0	1	10
2	DBU	DCM	6,0	26,0	1	1
3	DBU	DCM	1,0	24,0	Aucune réaction	
4	DBU	DMF/reflux	6,0	1,0	décomposition	
5	MeONa	MeOH	3,0	24,0	Aucune réaction	
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	3,0	24,0	Aucune réaction	
7	t-BuOK	THF	3,0	5,0	0	1
8	t-BuOK	THF	0,98	0,8	1	0

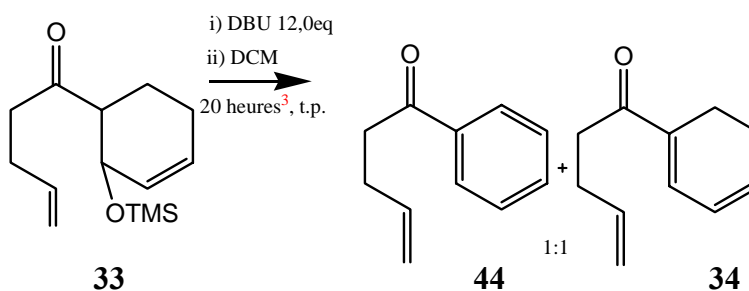
### Schéma 13



<sup>1</sup> réaction terminée



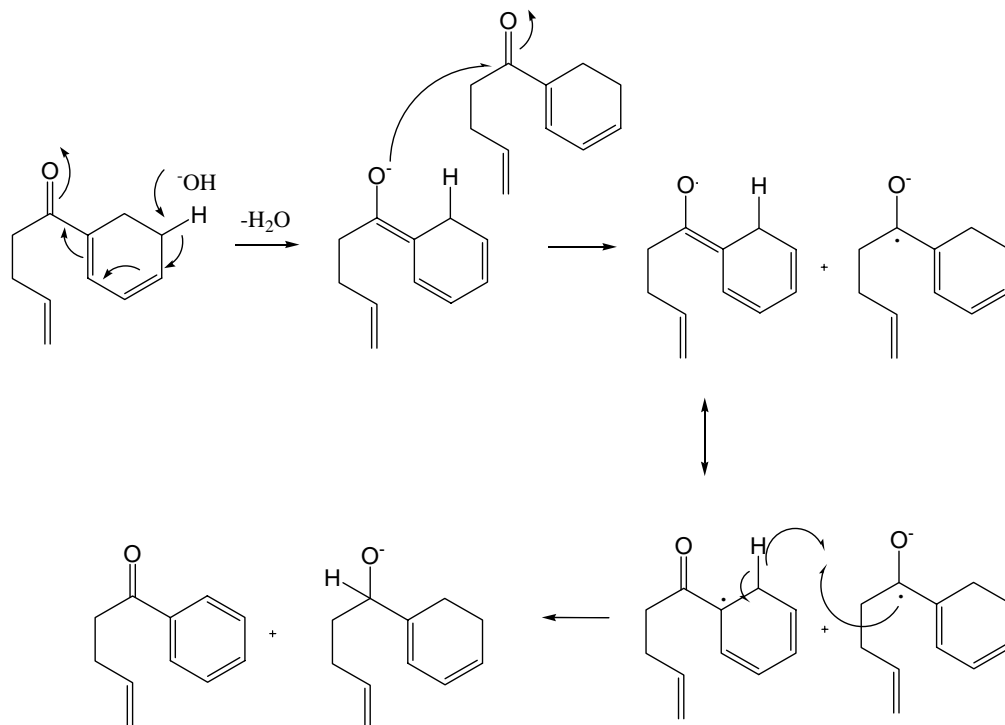
<sup>2</sup> réaction non terminée



<sup>3</sup> réaction non terminée

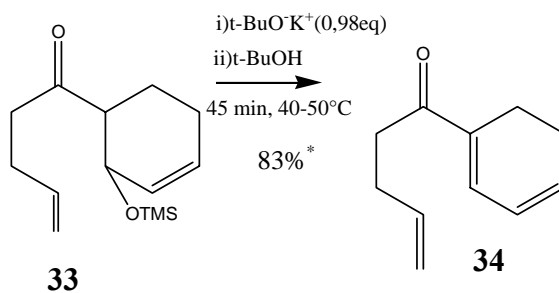
D'après les résultats, nous avons conclu que ce problème était causé par une réaction de réduction causée par un excès de base (Schéma 14). Une fois éliminé, le diène peut s'énoliser avec l'excès de base et il réagit avec une molécule de substrat initial pour former le radical anion. L'énolate réagit avec le radical anion pour former le produit aromatisé et des produits secondaires qui n'ont pu être identifiés.

### Schéma 14

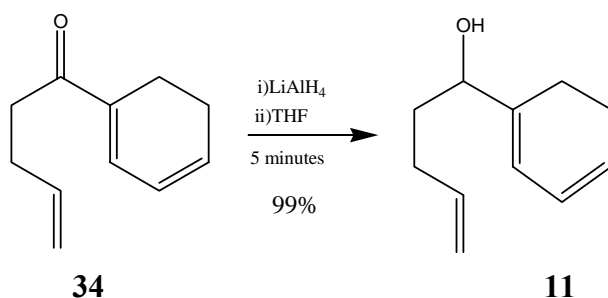


Bref, en employant moins qu'un équivalent de base, il a été possible d'obtenir le diène désiré avec un rendement de 83% (**X**). Une fois ce problème résolu, la réduction du substrat s'est faite de façon propre et presque quantitative (**Y**).

### Schéma 15

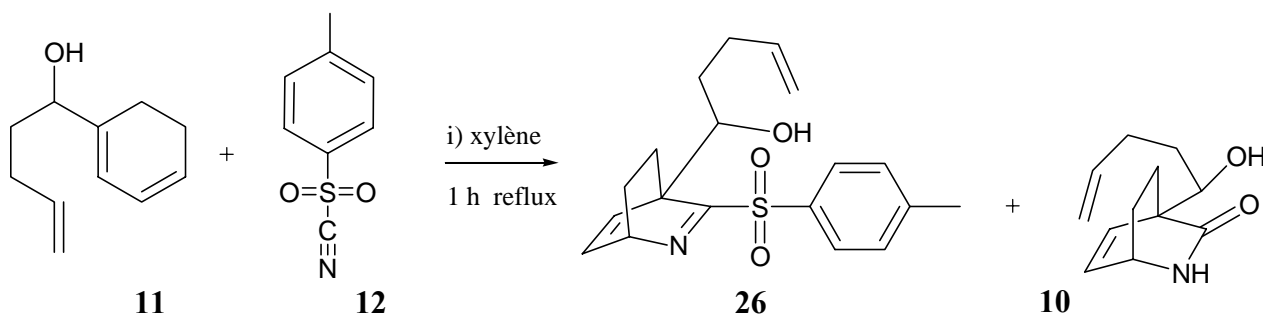


\*Ce rendement est basé sur la récupération du produit de départ.



La réaction au **Schéma 16** illustre les produits désirés obtenus à plusieurs reprises, dans les mêmes conditions: à reflux dans le xylène. Les produits n'ont pu être isolés et purifiés. En effet, une fois la réaction terminée, le spectre RMN  $^1\text{H}$  semblait contenir les signaux caractéristiques aux deux molécules attendues. La présence de ces produits a pu être confirmée par GC-MS ainsi que par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . De plus, une fois que le produit était séparé par chromatographie sur gel de silice, puis de la décomposition était obtenue.

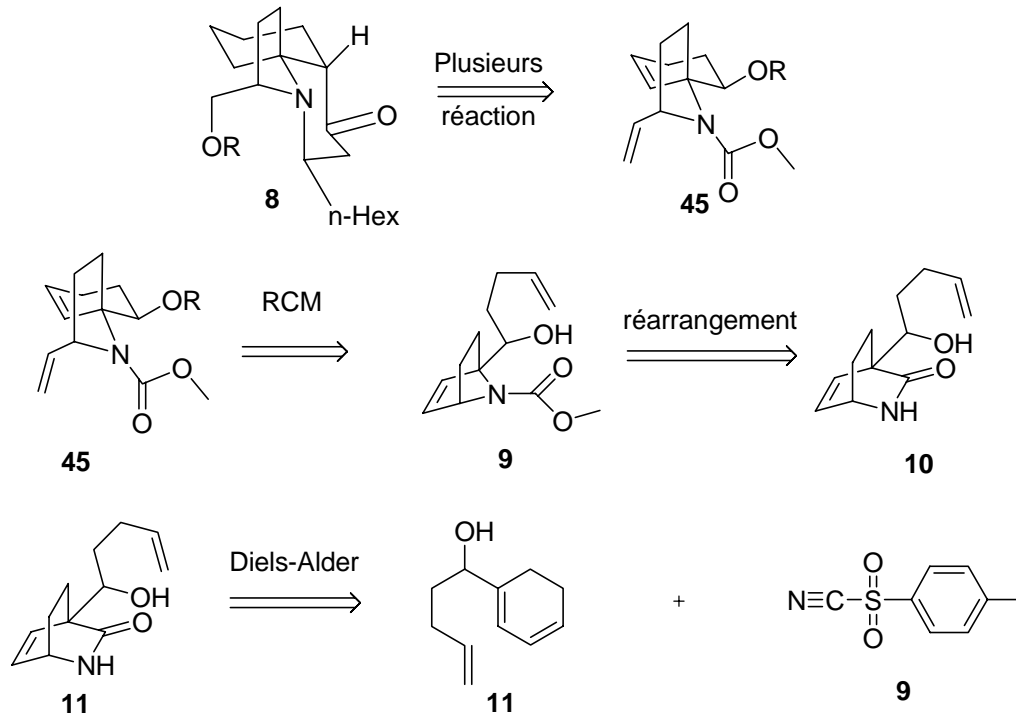
**Schéma 16**



### Perspectives d'avenir

Une fois le dérivé chloré de la chlorolactame **10** obtenue du Diels-Alder, le produit pourrait être réarrangé selon les conditions standard de réarrangement. Ensuite, une métathèse complètera le deuxième cycle de la molécule **7** pour finalement, obtenir une molécule dont le squelette ressemble de près à une cylindricine.

### Schéma 17



Par la suite, il serait très intéressant d'effectuer des essais en changeant une certaine fonctionnalité sur le diène avant le réarrangement, par exemple en remplaçant la partie alcool par un méthoxy ou par tert-butyloxy. Dans le premier cas, le groupement méthoxy rendrait le diène plus riche, ce qui favoriserait la sélectivité de la réaction car le diénophile qui est utilisé est pauvre. Dans le cas du second groupement, il serait intéressant d'étudier l'influence de l'encombrement sur la réaction.

### Conclusions :

Finalement, ce projet consistant à trouver une nouvelle voie de synthèse viable pour les cylindricines par réarrangement de *N*-chlorolactames obtenues via une cycloaddition-[4+2] avec un diénophile cyanosulfoné promet beaucoup. En effet, en appliquant la méthodologie sur des molécules semblables ayant moins de fonctionnalités, il a été possible d'obtenir par le début d'une synthèse, le produit de Diels-Alder et son dérivé qui pourrait

par la suite, être réarrangé pour donner suite à une synthèse vers la famille des cylindricines.

La séquence permettant de se rendre jusqu'à cette cylindricine serait déterminée tout au long de la suite du projet. En effet, cette nouvelle voie de synthèse totale semble être très prometteuse. Bref, une fois que la réaction de Diels-Alder permettant la formation de la lactame et le réarrangement de son dérivé chloré seront optimisés il sera possible d'effectuer cette synthèse pour approfondir nos connaissances sur les propriétés pharmacologiques de ces alcaloïdes. Bref, peut-être qu'un jour les cylindricines seront davantage utilisées, vues leurs propriétés pharmacologiques et biologiques très intéressantes.

### **Remerciements :**

Tout d'abord, je remercie le Pr Claude Spino de m'avoir accepté dans son laboratoire durant cet été afin d'effectuer un stage T-0. Par la suite, j'aimerais aussi remercier Dana Winter pour sa grande générosité en ce qui attrait a ses nombreuses connaissances et surtout, de son temps. Finalement, j'aimerais sincèrement remercier tous les autres étudiants gradués du laboratoire car je ne peux imaginer un jour de mes quatre mois de stage où l'un d'eux ne m'a pas conseillé ou appris quelque chose. Merci beaucoup à Claude, Dana, Marc-André, Stéphane, Jasmin, Joannie, Stéphanie, Patrice, Francis, Amélie, David, François, Luc, Alexandre et Christine.

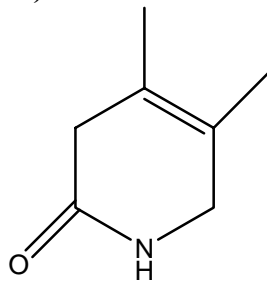
## **Partie expérimentale :**

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm) 60 F-250 (Merck). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4$  ou dans une solution de PMA, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-240 mesh).

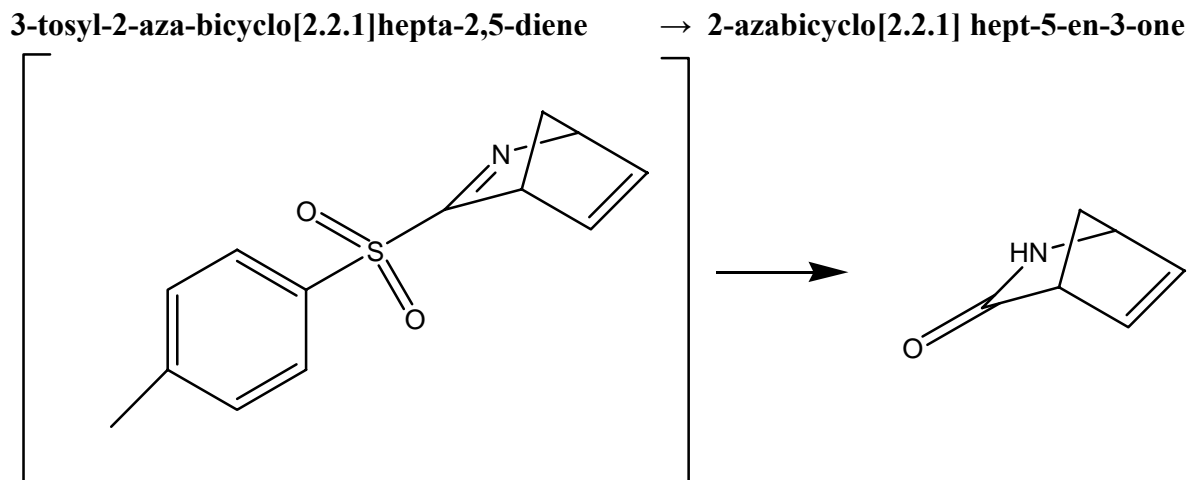
Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2F.]

**1,6-dihydro-4,5-dimethylpyridin-2(3H)-one**



Référence : *Rec.Travaux Chim. Pays-Bas*, 92(1973), 1343-1354

Le 1-(cyanosulfonyl)-4-méthylbenzene (1.0586 g, 5.842 mmol) a été ajouté à 20.0 mL (176,8 mmol, 30,3 eq) de 2,3-diméthyl-1,3-butadiène. Le mélange réactionnel a été agité pendant 65 heures à température ambiante sous argon. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (1:3). Un solide blanc (478 mg, 53%) a été obtenu. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.34 (bs, 1H), 3.81 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.65 (s, 6H).

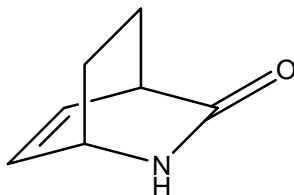


Référence : *J.O.C. Vol.39, No.4, 1974*

Le 1-(cyanosulfonyl)-4-méthylbenzène (119 mg, 0.6539 mmol) a été ajouté à 2.0 ml de 1,3-cyclopentadiène. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à température ambiante sous argon. Le mélange<sup>1</sup> a été ensuite évaporé sous pression réduite puis dissout dans 0.80 mL d'acide acétique glacial et enfin versé dans 10 mL d'eau à environ 0°C et neutralisé avec une solution d'hydroxyde de sodium (2.0 M) pour finalement être extrait avec du dichlorométhane (3 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu (huile jaune) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1:3). Un solide blanc (17 mg, 24%) a été obtenu. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **5** δ (ppm) 2.04 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 2.48 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.20-7.90 (m, 4H). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **6** δ (ppm) 2.20 (dt, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz), 2.39 (d de quint, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz), 3.20 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.60-6.90 (m, 2H), 6.20 (bs, 1H).

<sup>1</sup> Produit cyanosulfoné isolé, obtenu en RMN <sup>1</sup>H, mais non caractérisé.

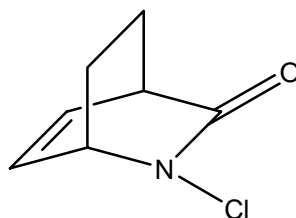
## 2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-en-3-one



Référence : *Nuclosides and Nucleotides*, 15(1-3), 631-647 (1996)

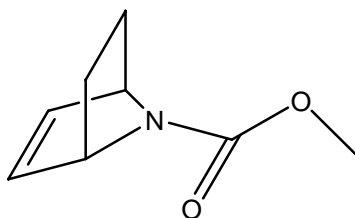
Le 1-(cyanosulfonyl)-4-méthylbenzène (57 mg, 0.3151 mmol) a été ajouté à 0.5 ml (5,248mmol, 16,7 eq) de 1,3-cyclohexadiène. Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 hrs à reflux sous argon. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu (huile brune) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3:1). Un solide blanc (17 mg, 42%) a été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.37 (bs, 1H), 6.42 (dd, 1H,  $J_1 = 9.6$  Hz), 6.36 (dd, 1H,  $J_1 = 9.6$  Hz) 4.28 (bs, 1H), 3.35 (bs, 1H), 1.74-1.98 (m, 2H), 1.47 (bs, 2H).

***N*-chloro-2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-en-3-one**



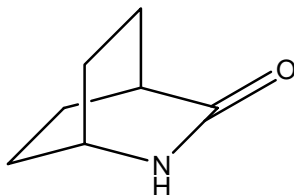
À température ambiante et sous argon, le tert-butoxide de potassium (96 mg, 0.8575 mmol) a été ajouté à une solution de 2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-én-3-one (88 mg, 0.7146 mmol) dans 5 ml ml de tétrahydrofurane et laissée sous agitation pendant 10 min. Par la suite, le *N*-chlorosuccinimide (191 mg, 1,072 mmol) a été ajouté au mélange réactionnel pour une période de 30 min à température ambiante. Le mélange a été ensuite extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3:1). Un solide blanc (82 mg, 72%) a été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.45 (td,  $J_1=6.1$  Hz,  $J_2=1.1$  Hz, 1H), 6.35 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 3.55 (dd,  $J_1 = 5.5$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, 1H)

### 7-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene



Dans une cellule, une solution de **N-chloro-2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-en-3-one** dans le dichlorométhane anhydre (81,6 mg / 35,0 ml) est mis sous rayonnement UV à une longueur de 254 nm à -78°C pendant 3 heures. Par la suite, une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH (350mg / 7,05 ml) est ajouté à la solution dans un ballon sous agitation a température ambiante pendant 12 heures. Le mélange a été ensuite extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de pentane et d'éther (9 :1 à 0:1). Un solide blanc (11,4 mg, 14%) a été obtenu. . **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.89 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.10 (bs, 2H).

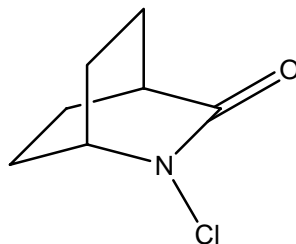
## 2-azabicyclo [2.2.2] heptan-3-one



Référence Journal; Werner; Ricca; JACSAT; J. Am. Chem. Soc.; 80; 1958; 2733, 2736.

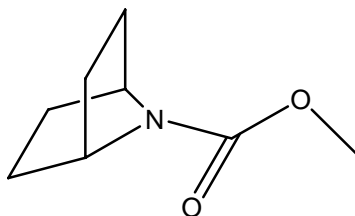
À température ambiante et sous argon, environ 5-10 mg de palladium sur charbon activé (5%) a été ajouté à une solution de 2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-én-3-one (115 mg, 0.9338 mmol) dans 10 ml d'éthanol et laissée sous agitation pendant 3 hrs. Par la suite, le mélange réactionnel a été filtré in vacuo à travers une couche de celite puis a été évaporé sous pression réduite. Un solide blanc (117 mg, 100%) a été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.94 (bs, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.40-1.75 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 178.8 (s), 47.1 (d), 37.5 (d), 27.4 (t), 64.1 (t), 23.8 (t). **SMHR** calculée pour C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO: 125.0841, trouvée: 125.0844.]

### N-chloro-2-azabicyclo [2.2.2] heptan-3-one



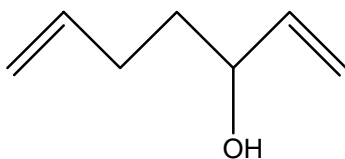
À température ambiante, du chlore gazeux a été bullé rapidement dans une solution sous agitation de 2-azabicyclo [2.2.2] heptan-3-one (117 mg, 0.9347 mmol) dans 19.7 ml d'eau pendant 5 min puis lentement 40 min. tétrahydrofurane et laissée sous agitation pendant 10 min. Le mélange réactionnel a été ensuite extrait avec du dichlorométhane (3 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées sous pression réduite à travers une couche de silice et évaporées sous pression réduite. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3:1). Un solide blanc (86 mg, 58%) a été obtenu. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.84 (bs, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.121.61 (m, 6H).

### 7-carbomethoxy-7-azabicyclo[2.2.1]heptane



Dans une cellule, une solution de ***N*-chloro-2-azabicyclo [2.2.2] hept-5-en-3-one** dans le dichlorométhane anhydre (81,6 mg / 35,0 ml) est mis sous rayonnement UV à une longueur de 254 nm à -78°C pendant 3 heures. Par la suite, une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH (350mg / 7,05 ml) est ajouté à la solution dans un ballon sous agitation a température ambiante pendant 12 heures. Le mélange a été ensuite extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le mélange a été ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de pentane et d'éther (9 :1 à 0:1). Un solide blanc (11,4 mg, 14%) a été obtenu.

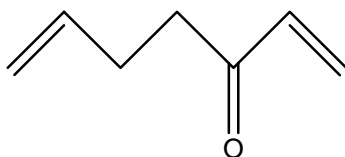
### Hepta-1,6-dien-3-ol



Référence : *J.A.C.S*, 95 :17, 1973

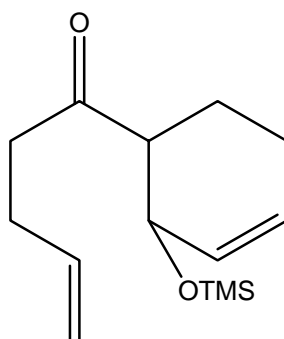
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.84 (bs, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.121.61 (m, 6H). Rendement obtenu : 50 %

### Hepta-1,6-dien-3-one



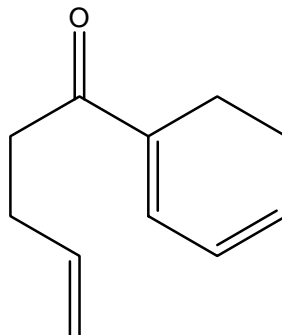
Référence : *J.A.C.S*, 95 :17, 1973

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.84 (bs, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 2H), 2.121.61 (m, 6H). Rendement obtenu : 68 %

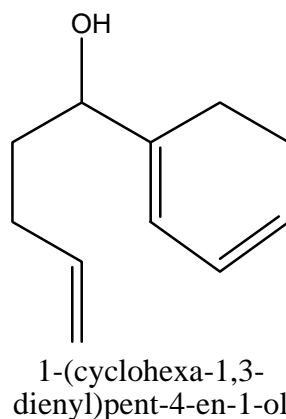


Du 1-triméthylsilyloxy-1,3-butadiene (3.33 mL, 19.29 mmol) a été ajouté à une solution sous agitation de hepta-1,6-dién-3-one \* (1.0005g, 8.76 mmol) et d'hydroquinone (50 mg) dans 7 mL de *m*-xylène puis porté à reflux sous argon pendant 7 heures. Le mélange réactionnel a par la suite été évaporé sous pression réduite après avoir été coévaporé avec du toluène. Le produit brut obtenu (huile rougeâtre) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éther et de pentane (1:9). Une huile incolore (1.7390 g, 79%) a été obtenue. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.50-5.88 (m, 3H), 4.90-5.10 (m, 2H), 4.52 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 1.50-2.75 (m, 9H), 0.07 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 212.3\* (s), 210.2 (s), 137.5 (d), 130.7 (d), 127.9 (d), 114.7(t), 69.1\* (d), 65.5 (d), 54.2\* (d), 52.9 (d), 43.0\* (t), 39.7 (t), 27.3 (t), 25.0 (t), 17.9 (t), 0.3 (q).

### 1-(cyclohexa-1,3-dienyl)pent-4-en-1-one



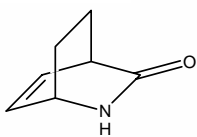
Du 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene 98% (1.1 mL, 7.355 mmol) a été ajouté à une solution en agitation sous argon du produit **33** (308 mg, 1.221 mmol) dans 4.5 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel a été agité 26 heures à température ambiante et par la suite été évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu (huile rougeâtre) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éther et de pentane (1:9). Une huile incolore (59.3 mg, 30%) a été obtenue. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.89 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.17-6.25 (m, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 5.83 (ddt, 1H, *J* = Hz, *J* = Hz, *J* = Hz), 4.92-5.07 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.31-2.46 (m, 4H), 2.17-2.27 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 199.9(s), 133.6 (d), 135.7 (s), 135.0 (d), 133.0 (d), 124.0 (d), 115.0 (d), 36.1 (t), 28.7 (t), 22.0 (t), 19.5 (t).



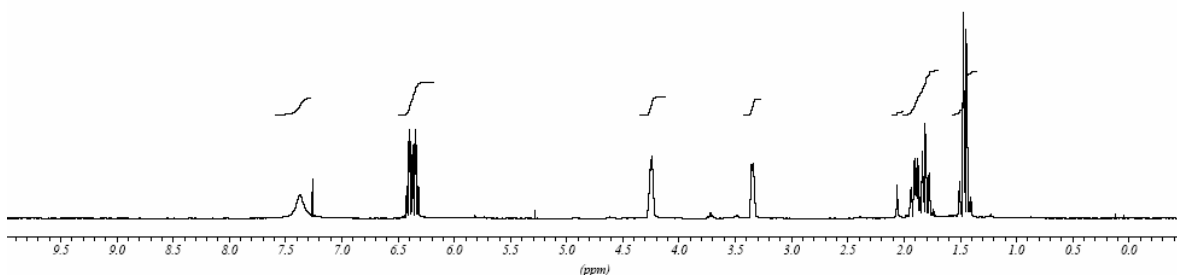
Du lithium aluminium hydride (7.3 mg, 0.1821 mmol) a été ajouté à une solution sous argon 1-(cyclohexa-1,3-dienyl)-pent-4-en-1-one (59.0 mg, 0.364 mmol) dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre sous agitation pendant 30 min. Le mélange a été extrait avec de l'éther diéthylique (3 × 10 mL) et avec 2 portions de chlorure d'ammonium. Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (373 mg, 68%) a été obtenu. Le mélange réactionnel a par la suite été évaporé sous pression réduite (toluène). Le produit brut obtenu (huile rougeâtre) a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éther et de pentane (1:9). Une huile incolore (1.7390 g, 81%) a été obtenue. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.74-5.95 (m, 4H), 4.94-5.85 (m, 2H), 4.13 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.00-2.27 (m, 7H), 1.66 (quad, 2H, *J* = 6 Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140.6 (s), 138.3 (s), 126.1 (d), 124.1 (d), 119.6 (d), 114.8 (d), 75.0 (d), 33.8 (t), 30.0 (t), 22.8 (t), 21.8 (t).

## Annexe

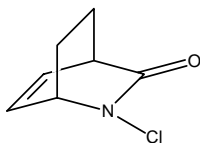
PJ-01-45P



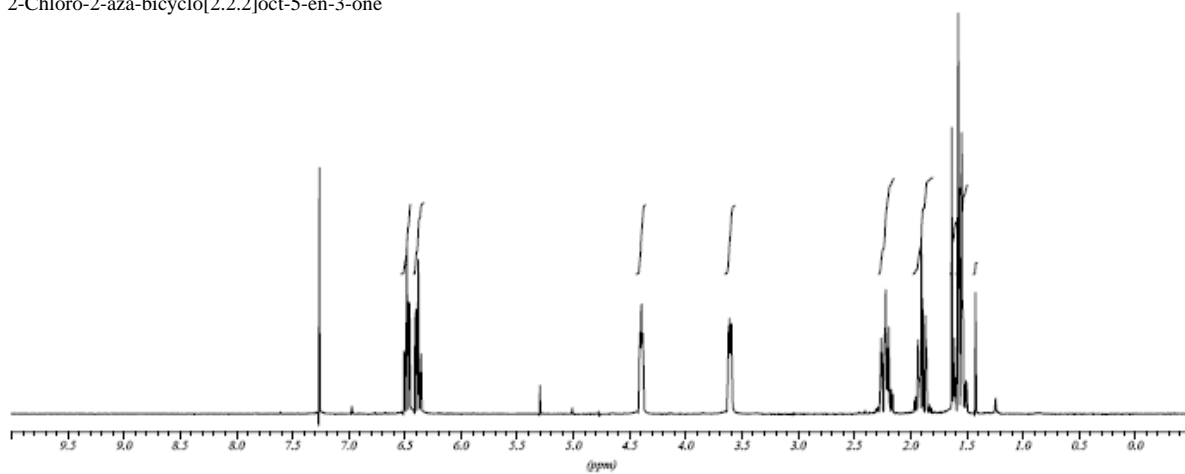
2-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one



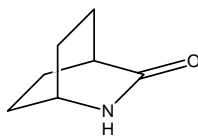
PJ-01-111P



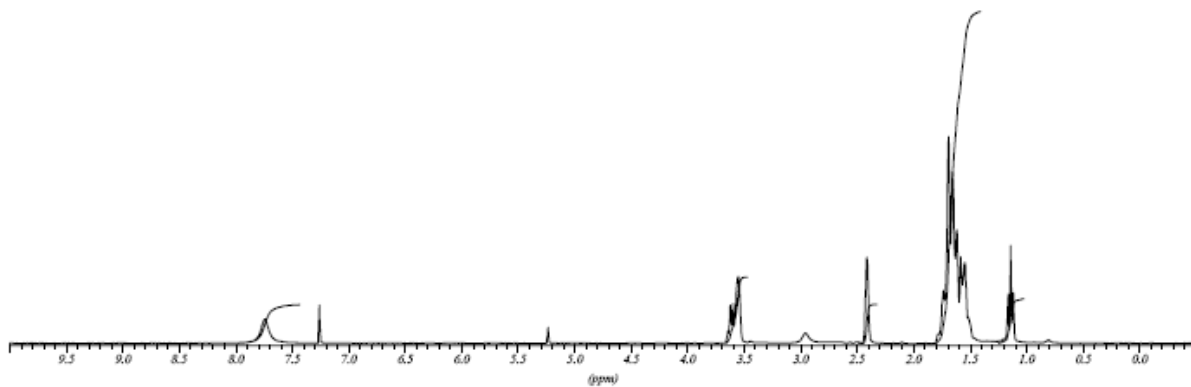
2-Chloro-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one



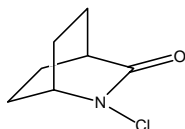
PJ-01-135P



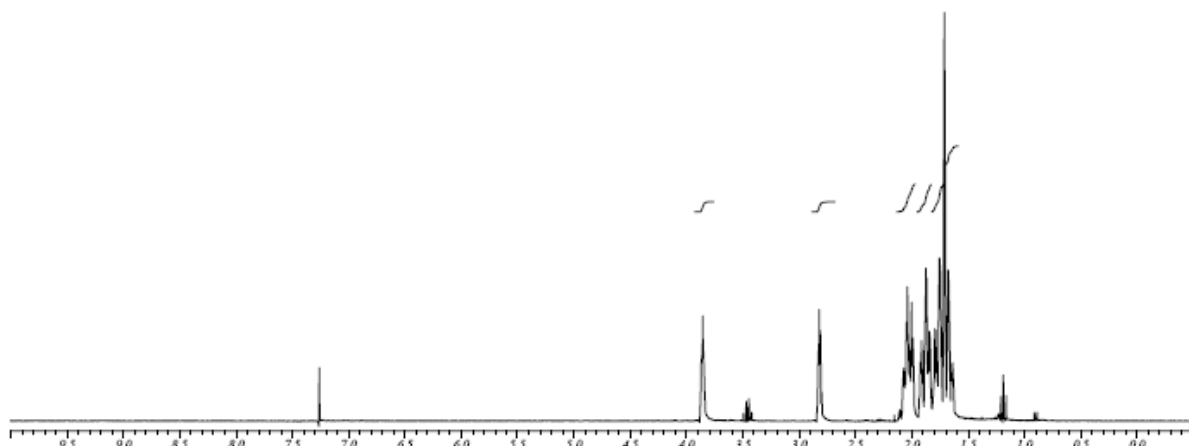
2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-one



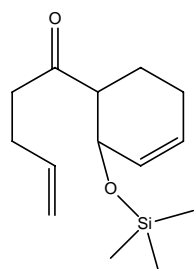
PJ-01-149P



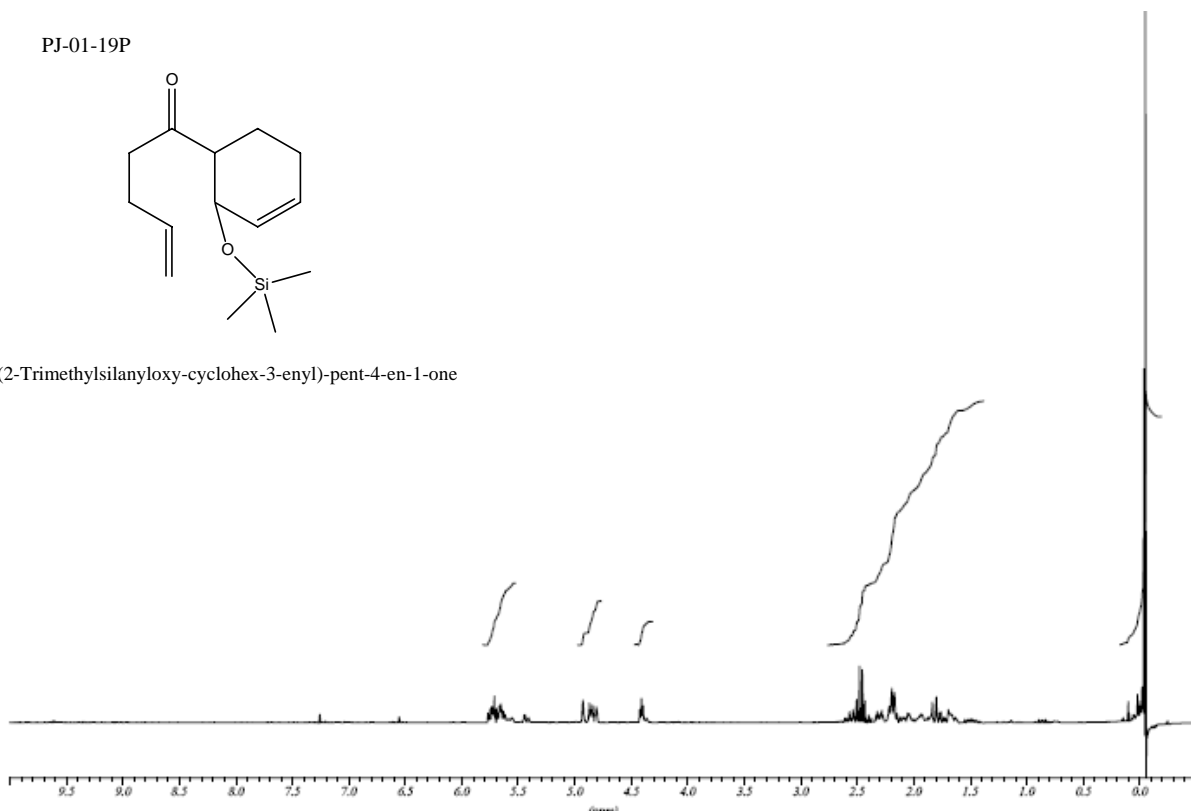
2-Chloro-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-one



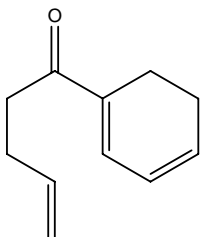
PJ-01-19P



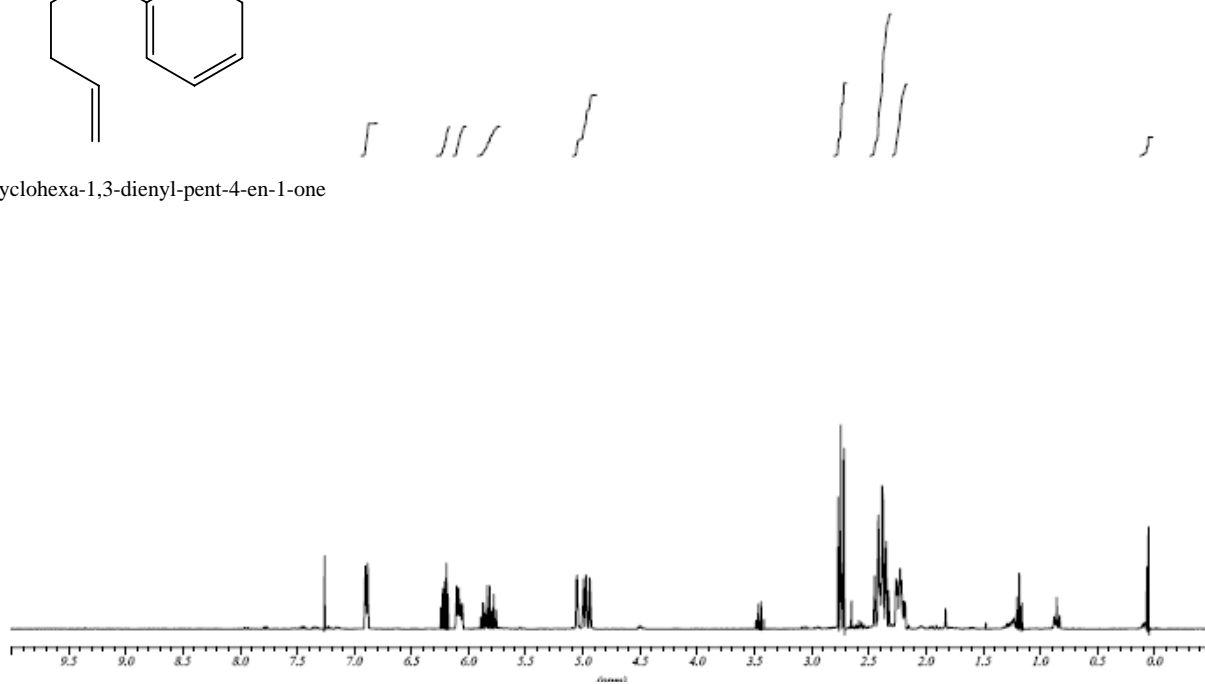
1-(2-Trimethylsilyloxy-cyclohex-3-enyl)-pent-4-en-1-one



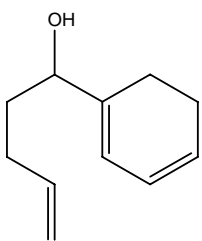
PJ-01-39P



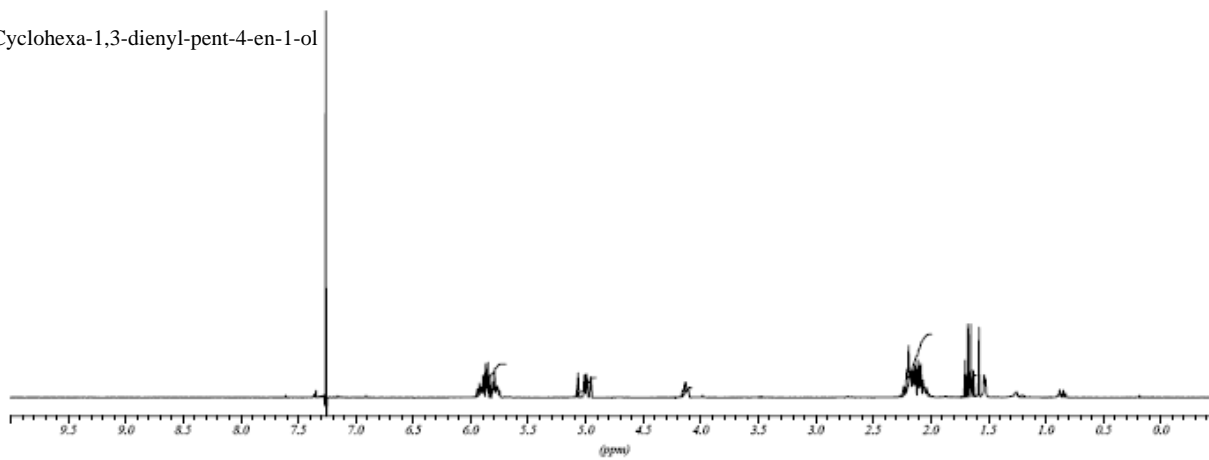
1-Cyclohexa-1,3-dienyl-pent-4-en-1-one



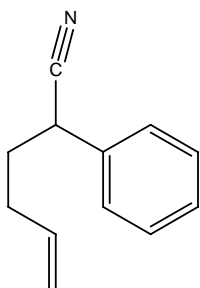
PJ-01-07P



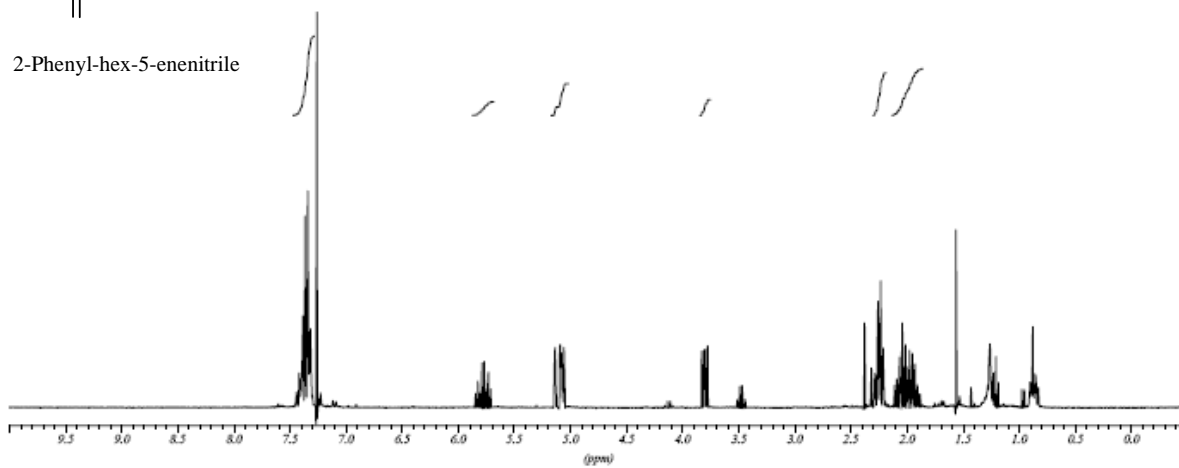
1-Cyclohexa-1,3-dienyl-pent-4-en-1-ol



PJ-01-??P



2-Phenyl-hex-5-enenitrile



- 
- <sup>1</sup> Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* 2003; **5**(24); 4599-4602
- <sup>2</sup> Liu, J. F.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*; 1999; **64**(22); 8263-8266
- <sup>3</sup> <sup>3</sup> *Org. Lett.*; (Letter); 2003; 5(24); 4599-4602
- <sup>4</sup> A. Drouin,; J. Lessard, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 4285-4288
- <sup>5</sup> PAPERS
- <sup>6</sup> S.M. Makin; *J.O.C. USSR*, 1983, **19**(4) 640-645