

Vers la synthèse totale de la paulitine

Frédérique Royer

▶ **To cite this version:**

Frédérique Royer. Vers la synthèse totale de la paulitine. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2004. Français. NNT : . pastel-00000949

HAL Id: pastel-00000949
https://pastel.hal.science/pastel-00000949

Submitted on 8 Feb 2012

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.

POLYTECHNIQUE

ENSTA

Thèse de Doctorat
Spécialité : Chimie organique

Présentée par

Frédérique ROYER

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

Vers la synthèse totale de la paulitine

Soutenue le 8 octobre 2004 devant le jury composé de :

MM.	Ange PANCRAZI	Président
	Cyrille KOUKLOVSKY	Rapporteur
	Jacques LEBRETON	Rapporteur
	Laurent EL KAIM	Examinateur
Melle	Laurence GRIMAUD	Examinateur

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique de l'Unité de Chimie et Procédés de l'Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées, dirigé par le Docteur Laurent El Kaïm. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueillie dans son équipe malgré mes piètres résultats à son examen de chimie radicalaire, pour m'avoir toujours soutenue et avoir accepté de signer les premières commandes de catalyseur alors que nous n'avions que très peu de résultats encourageants.

Je remercie les Professeurs C. Kouklovsky et J. Lebreton pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en tenant le rôle de rapporteur, ainsi que le Docteur A. Pancrazi pour avoir accepté de présider ce jury.

Toute ma gratitude revient ensuite au Docteur Laurence Grimaud qui m'a encadrée durant ces trois années. Je la remercie pour ses conseils et sa très grande disponibilité. Je la remercie également pour son soutien inconditionnel (« il n'y a aucun stress !!! ») et la confiance qu'elle m'a toujours témoignée.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai travaillé dans ce laboratoire. La vie au labo n'est pas toujours rose et il faut composer avec les humeurs de chacun, il y a des grands moments de joie et de complicité, et des moments plus difficiles, une sorte de « loft story » perpétuel… la prochaine qui sort, c'est moi et je souhaite bon courage et bonne chance à tous ceux qui restent.

Le projet était ambitieux, nous avons rencontré beaucoup de déconvenues et ce, jusqu'aux derniers instants (3 août 2004, le manuscrit est bouclé et envoyé depuis une semaine, nous découvrons que la structure de la paulitine est erronée), malgré cela, nous avons réussi à maintenir le cap et je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont soutenue dans ces moments difficiles. Ceux qui ont débarqué en pleine après-midi avec des paniers repas (merci papa, merci maman !), ceux qui ont explosé leurs forfaits de téléphone (merci Julie ! merci Jakal !), ceux qui m'ont envoyé jusqu'à un mail à la minute 8h/jour et 5j/semaine (merci Math ! merci Marjo ! merci Chacha !), celle avec qui j'ai vécu de difficiles visions barcelonaises (merci Emilie !), celle qui m'a aidée pour toutes les tâches ingrates alors qu'elle a plein d'autres choses bien plus importantes à faire dans son labo (merci Elise !) et tous les autres à qui j'ai déjà exprimé ma gratitude et que je ne préfère pas entreprendre de lister ici de peur d'en oublier.

Enfin, en vrac et de préférence dans le désordre, je remercie : la piscine municipale de Vicq-sur-Gartempe et ses heureux propriétaires, les gens du bar et les soirées de l'ENSTA (j'ai un faible personnel pour les soirées playa, mais la dernière soirée Babaquiche reste tout de même mythique), les cocktails aspirine/vitamine C, la sangria, la Smirnoff ice et la Brugs chaude, mon cher ordinateur qui a tenu bon et que je n'ai pas eu à redémarrer une seule fois pendant toute ma phase de rédaction, la piscine de la plaine qui m'a permis de battre mon record personnel de 500 m nage libre, le groupe Bénabar dont la musique m'a tenu compagnie tout l'été et les défis du mercredi.

Liste des abréviations

AcOH	acide acétique
ADMET	*Acyclic Diene Metathesis*
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
All	allyle
APTS	acide *para*-toluènesulfonique
ar.	aromatique
Bn	benzyle
Bz	benzoate
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CM	*Cross Metathesis*
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAl-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPT	diisopropyltartrate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(*1H*)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
e.d.	excès diastéréoisomérique
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
E.P.	éther de pétrole
HMDS	1,1,1,3,3,3-héxaméthyldisalazane
imid.	imidazole
I.R.	infra-rouge
LDA	diisopropylamidure de lithium
PCC	chlorochromate de pyridinium
PMB	*para*-méthoxybenzyle

OAc	acétate
RCEYM	*Ring Closing Enyne Metathesis*
RCM	*Ring Closing Metathesis*
Rdt	rendement
Rf	facteur de rétention
Rfx	reflux
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROM	*Ring Opening Metathesis*
ROMP	*Ring Opening Metathesis Polymerization*
sat.	saturé(e)
T. A.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAT	tétrabutylammonium de diphényltrifluorosilicate
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
TBHP	*tert*-butylhydroperoxyde
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyle
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	*N,N,N'*-triméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
U.V.	ultra-violet

Table des matières

Chapitre I : La Paulitine 1

I. Découverte de la paulitine 1
II. Activité Biologique 2
III. Les lactones sesquiterpéniques 2
IV. La protéine Ras 3
V. La paulitine 5
VI. Plan de la présentation 6

Chapitre II : Premières approches synthétiques 8

I. Stratégie de synthèse initiale 8
II. Voie de « Ghosez » 12
III. Voie « époxydation asymétrique » 17
IV. Voie « Mukaiyama vinylogue » 23
V. Voie « métathèse » 25

Chapitre III : Bibliographie : la métathèse 28

I. Principe 28
II. Les catalyseurs carbéniques 29
III. Mécanisme 34
IV. La métathèse ényne 34

Chapitre IV : Etude méthodologique de la métathèse tandem 57

I. Introduction 57
II. Premiers essais 60
III. Choix et préparation d'un composé modèle 63
IV. Mise au point de la réaction tandem 64
V. Approche mécanistique 68
VI. Extension de la réaction 74

Chapitre V : Etude méthodologique sur l'étape de lactonisation 86

I. Objectif 86
II. Etude de la déprotection 87
III. Etude des réactions d'isomérisation et de lactonisation 91

Chapitre VI : Application à la synthèse de la paulitine **94**

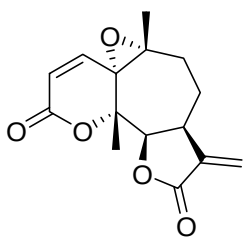
I. Rétrosynthèse 94
II. Préparation de l'ényne précurseur 95
III. Analyse des contraintes 104
IV. Nouvelle stratégie : séquence tandem intramoléculaire 107
V. Nouvelle voie de synthèse 110
VI. Influence du centre propargylique quaternaire 115

Conclusion **122**

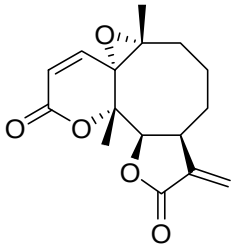
Partie expérimentale **126**

ERRATUM

La paulitine est une lactone sesquiterpénique tricyclique isolée à trois reprises de plantes appartenant à la famille *Ambrosia*. Ce travail de thèse est basé sur la structure proposée dans la publication la plus récente (Cordell, A. *Pharm. Biol.* **1999**, *37*, 165-168). Malheureusement, celle-ci est erronnée puisque les auteurs proposent un tricycle 6-8-5 alors qu'il s'agit plus exactement d'un tricycle 6-7-5.



Paulitine



Structure proposée
par Cordell *et al*

Nous nous sommes rendus compte de cette erreur peu de temps après la rédaction de ce manuscrit, c'est pourquoi l'ensemble des travaux présentés par la suite font uniquement mention d'un cycle à 8 chaînons.

Chapitre I

La paulitine

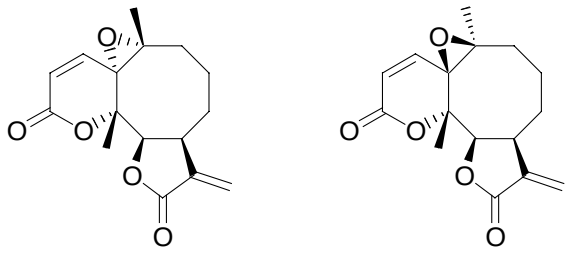
I. Découverte de la paulitine

La paulitine est un produit naturel de la famille des lactones sesquiterpéniques. Elle a été isolée et identifiée en 1979 de l'*Ambrosia dumosa*,[1] puis en 1980 de l'*Ambrosia cumanensis*,[2] et plus récemment en 1999 des feuilles de l'*Ambrosia artemisaefolia L.*[3] (schéma 1) qui appartient à la famille des Asteraceae. Cette plante est utilisée depuis longtemps au Brésil en médecine traditionnelle pour soulager les maux d'estomac.



Schéma 1 : L'Ambroisie (*Ambrosia artemisiaefolia L.)*

L'extraction continue de 4,5 kg de feuilles lyophilisées de *A. artemisaefolia* par du méthanol à température ambiante a permis, après séparation par chromatographies successives, d'isoler 13,9 mg de paulitine et 18,6 mg d'isopaulitine. Les structures des produits purs furent déterminées par analyses RMN et spectrométrie de masse et comparaison avec les données existantes (schéma 2).[4]



Paulitine *Isopaulitine*

Schéma 2 : Structures de la paulitine et de l'isopaulitine

[1] Seaman, F. C. ; Mabry, T. J. *Rev. Latinoam Quim.* **1979**, *10*, 85-86. La paulitine est alors décrite sous le nom de dumosine.

[2] Borges Del Castillo, J. ; Ferrero, M. T. M. ; Ramon, J. L. M. ; Rigau, C. P. ; Vazquez Bueno, P. *Boletin de la Sociedad Quimica del Peru.* **1979**, *45*, 53-57. C'est dans cette publication que la dumosine prend le nom de paulitine.

[3] David, J. P. ; Santos, A. J. ; Guedes, M. L. ; David J. M. ; Chai, H.-B. , Pezzuto, J. M. ; Angerhofer, C. K. ; Cordell, G. A. *Pharm. Biol.* **1999**, *37*, 165-168.

[4] (a) Borges Del Castillo, J. ; Ferrero, M. T. M. ; Ramon, J. L. M. ; Rodriguez, F. L. ; Bueno, P. V. *Anal. Quim.* **1981**, *77*, 52-55 ; (b) Borges Del Castillo, J. ; Ferrero, M. T. M. ; Rodriguez, F. L. ; Bueno, P. V. ; Nathan, P. J. *Org. Magn. Reson.* **1981**, *17*, 232-234 et référence [1].

II. Activité biologique

L'activité antimalariale ainsi que la cytotoxicité de la paulitine et de l'isopaulitine ont été évaluées contre le *Plasmodium falciparum* et en présence de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines en utilisant les protocoles établis.[5] Les résultats les plus significatifs sont obtenus pour la paulitine ; son isomère, l'isopaulitine, n'a aucune activité intéressante. C'est ainsi que la paulitine révèle une IC_{50} de 7,0 $\mu g.L^{-1}$ en présence d'un clone du *Plasmodium falciparum* sensible à la chloroquine et de 6,4 $\mu g.L^{-1}$ dans le cas d'un clone résistant à la chloroquine. Son évaluation cytotoxique montre enfin que la paulitine présente une activité antitumorale intéressante ; les meilleures activités sont obtenues dans les cas de cancers humains du poumon (IC_{50} = 5,8 $\mu g.L^{-1}$) et du colon (IC_{50} = 2,9 $\mu g.L^{-1}$).

La réactivité des α-méthylène-γ-lactones insaturées avec les thiols et les amines, en particulier la cystéine,[6] est bien établie et peut suggérer que la cytotoxicité des lactones sesquiterpéniques résulte de l'alkylation des centres nucléophiles de systèmes biologiques. Mais les γ-lactones α,β-insaturées endocycliques réagissent lentement avec la cystéine et certains adduits sont même inertes. La cytotoxicité de la paulitine est donc également à associer à la présence d'autres groupements fonctionnels ainsi qu'à leur distribution spatiale. Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'isopaulitine est dépourvue d'activité.

III. Les lactones sesquiterpéniques

Les espèces membres du genre *Artemisia* poussent partout dans le monde et sont très utilisées comme plantes médicinales.[7] En particulier, on peut citer l'artémisinine, isolée de l'*Artemisia annua* L., très connue surtout comme agent anti-malarial (schéma 3).[8] Parmi les composés naturels isolés de ces plantes, un grand nombre sont des lactones sesquiterpéniques.

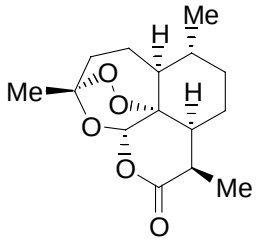


Schéma 3 : Structure de l'artémisine

[5] Likhitwitayawuld, K. ; Angerhofer, C. K. ; Cordell, G. A. ; Pezzuto, J. M. ; Ruangrungsi, N. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 30-38.

[6] (a) Kupchan, S. M. ; Fessler, D. C. ; Eakin, M. A. ; Giacobbe, T. J. *Science* **1970**, *168*, 366-367 ; (b) Kupchan, S. M. ; Eakin, M. A. ; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1153 ; (c) Lee, K.-H. ; Ibuka, T. ; Kim, S.-H. ; Vestal, B. R. ; Hall, J. H. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 812-816.

[7] Marco, J. A. ; Barbera, D. *Studies in Natural Products Synthesis* ; Atta-ur-Rahman, Ed. ; Elsevier : Amsterdam, **1990**, 201-265.

[8] (a) Haynes, R. K. ; Vonwiller, S. C. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 73-79 ; (b) Klayman, D. L. *Science* **1985**, *228*, 1049-1055.

Les lactones sesquiterpéniques sont décrites comme ayant un large domaine d'activité biologique[9] et plus de 2500 structures différentes ont été identifiées à ce jour.[10] Ces composés sont souvent associés à des propriétés d'inhibition de la Farnésyl Protéine Transférase (FPTase).[11] C'est notamment la cas de l'artéminolide[12] extraite des feuilles de l'*Artemisia sylvatica* Maxim (Compositae) (schéma 4).[13]

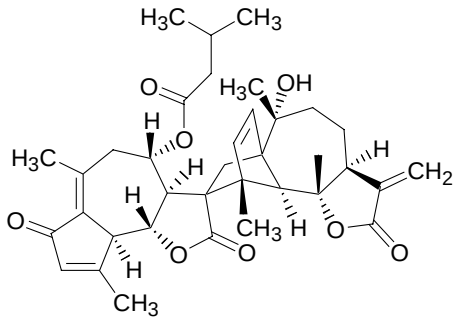


Schéma 4 : Structure de l'artéminolide

IV. La protéine Ras

La protéine Ras[14] et les protéines apparentées ont la particularité de se lier au GTP.[15] Elles fonctionnent tels des interrupteurs moléculaires entre un état actif impliquant le GTP et un état inactif impliquant le GDP. Ces protéines régulent un grand nombre de réactions cellulaires différentes mais peuvent néanmoins être classées en deux catégories principales : les protéines-signal impliquées dans les processus de communication intercellulaire, et les protéines qui agissent comme facteurs de transport en régulant la livraison de matériel entre les divers compartiments cellulaires.

---

[9] (a) Robles, M. ; Arregulin, M. ; West, J. ; Rodriguez, E. *Planta Med.* **1995**, *61*, 199-203 ; (b) Lee, K. H. ; Ibuka, T. ; Furukawa, H. ; Kozuka, M. ; Wu, R. Y. ; Hall, I. H. ; Huang, H. C. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *68*, 1050-1056.

[10] Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 483-504.

[11] Lee, S.-H. ; Kang, H.-M. ; Song, H.-C. ; Lee, H. ; Lee, U. C. ; Son, K.-H. ; Kim, S.-H. ; Kwon, B.-M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4711-4715.

[12] Lee, S.-H. ; Kim, M.-J. ; Bok, S. H. ; Lee, H. ; Kwon, B.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7111-7113.

[13] (a) Robles, M. ; Aregullin, M. ; West, J. Rodriguez, E. *Planta Med.* **1995**, *61*, 99-103 ; (b) Picman, A. K. *Biochem. System. Ecol.* **1986**, *14*, 255-281.

[14] Wittinghofer, A. ; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4192-4214.

[15] Le système GDP / GTP (guanosine di- / tri-phosphate) est un coenzyme transporteur d'énergie de structure très voisine de celle du coenzyme ADP / ATP (adénosine di- / tri-phosphate). L'hydrolyse de ses liaisons riches en énergie libère les mêmes quantités de chaleur que celles de l'ATP. Le GTP peut aussi transférer sur un substrat une partie de sa structure : il peut être donneur ou accepteur de phosphate pour la synthèse du glucose, donneur de GMP dans le métabolisme des oses et même donneur de GDP dans l'activation mitochondriale des acides gras.

La protéine Ras étant l'oncogène[16] le plus fréquemment impliqué dans les cancers humains – des gènes résultants de la mutation de la Ras ont été retrouvés dans plus de 30% des cas – , elle est considérée depuis longtemps comme une cible attractive pour le développement de nouvelles thérapies contre le cancer.[17] Il s'agit donc d'interagir avec les effecteurs et les récepteurs de la protéine Ras ou bien lors de l'implication de cette dernière dans les étapes de modification post-traductionnelle. La voie la plus prometteuse et la plus avancée pour inhiber la protéine Ras dans la cellule est l'inhibition de l'enzyme farnésyl transférase, responsable de la fixation d'un groupe isoprényle lipophile à l'extrémité *C*-terminale du résidu cystéine de la protéine Ras mature,[18] processus vital pour le bon fonctionnement de cette dernière (schéma 5).

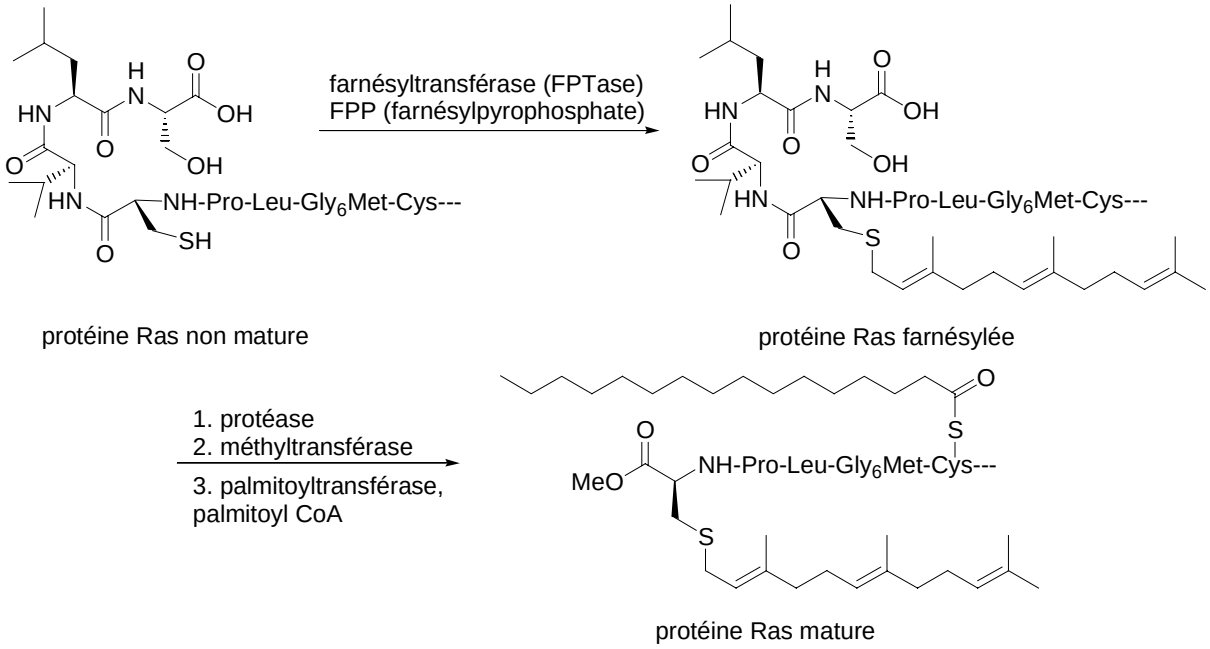


Schéma 5 : Farnésylation de la protéine Ras

Cette étape de farnésylation est un processus obligatoire avant l'ancrage dans la membrane plasmatique indispensable à l'activité de la protéine comme, par exemple, la prolifération des cellules ou la cancérogénèse.[19] Même si les inhibiteurs de la FPTase sont non toxiques pour les cellules normales, leur efficacité et leur mécanisme ne sont toujours pas parfaitement compris. Des travaux relativement récents ont ainsi montré que des inhibiteurs

[16] Un proto-oncogène est un gène impliqué dans le contrôle de la division cellulaire ; il est inactif dans une cellule normale. Une altération de sa séquence le transforme en oncogène, responsable d'une prolifération cellulaire excessive, d'où la formation de tumeurs.

[17] Barbacid, M. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 779-827.

[18] (a) Gibbs, J. B. *Cell* **1991**, *65*, 1-4 et références citées ; (b) Reiss, Y. ; Goldstein, J. L. ; Seabra, M. C. ; Casey, P. J. ; Brown, M. S. *Cell* **1990**, *62*, 81-88.

[19] (a) Kato, K. ; Cox, A. D. ; Hisaka, M. M. ; Graham, S. M. ; Buss, J. E. ; Der, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 6403-6407 ; (b) Casey, P. J. ; Solski, P. A. ; Der, C. J. ; Buss, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 8323-8327.

spécifiques de la FPTase pourraient être intéressants comme *leads* chimiques pour développer des agents thérapeutiques efficaces dans le traitement des cancers.[20] Un grand nombre d'inhibiteurs de la FPTase synthétiques ont été reportés ces dernières années,[21] mais très peu d'exemples de produits naturels ont été décrits.[22] Ainsi, la paulitine apparaît comme une cible synthétique intéressante étant donné son potentiel thérapeutique, d'autant qu'à ce jour, aucune synthèse de la paulitine n'a été réalisée.

V. La paulitine

Les lactones sesquiterpéniques les plus courantes présentent des systèmes tricycliques 5-7-5 dont un des cycles est une γ-butyrolactone dans un grand nombre de molécules. C'est le cas notamment des guaianolides qui ont fait récemment l'objet de nombreuses publications (schéma 6).[23]

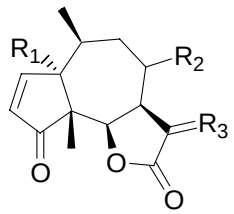


Schéma 6 : Structure générale des guaianolides

Parmi les guaianolides, on peut citer deux familles représentatives de cette classe de composés. D'une part, les américanolides[24] dont certains montrent une activité intéressante face aux lignées cellulaires impliquées dans les cancers du colon chez l'humain ; d'autre part, les guanacastépènes[25] doués de puissantes propriétés antibactériennes (schéma 7).

---

[20] (a) Leonard, D. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971-2990 et références internes ; (b) Gibbs, J. B. ; Oliff, A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 143-166 ; (c) Cox, A. D. ; Der, C. J. *Biochim. Biophy. Acta* **1997**, *1333*, F51-F71.

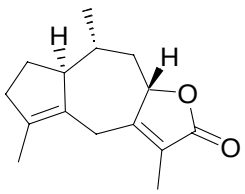
[21] Sebti, S. M. ; Hamilton, A. D. *DDT* **1999**, *3*, 26-33.

[22] (a) Kwon, B. M. ; Cho, Y. K. ; Lee, S. H. ; Nam, J. Y. ; Bok, S. H. ; Chun, S. K. ; Kim, J. A. ; Lee, I. R. ; *Planta Med.* **1996**, *62*, 183-184 ; (b) Kwon, B. M. ; Lee, S. H. ; Kim, K. S. ; Lee, I. R. ; Lee, U. C. ; Hong, S. H. ; Bok, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 971-974 ; (c) Lee, S. H. ; Kim, M. J. ; Bok, S.-H. ; Lee, H. ; Kwon, B. M. ; Shin, J. H. ; Seo, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7111-7113.

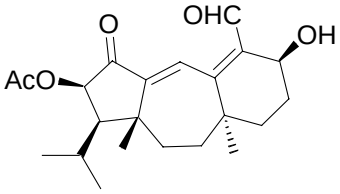
[23] (a) Dudley, G. B. ; Tan, D. ; Kim, G. ; Transki, J. M. ; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6789-6791 ; (b) Dudley, G. B. ; Daniskefsky, S .J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2933-2402 ; (c) Snider, B. B. ; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 569-572 ; (d) Deak, H. L. ; Stokes, S. S. ; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5152-5153 ; (e) Carrol, G. L. ; Allan, A. K. ; Schwaeb, M. K. ; Little, R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2531-2534 ; (f) Ravi Kumar, J. S. ; O'Sullivan, M. F. ; Reisman, S. E. ; Hulford, C. A. ; Ovaska, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1939-1941.

[24] (a) Rodriguez, A. D. ; Boulanger, A. ; Martinez, J. R. ; Huang, S. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 451-455 ; (b) Rodriguez, A. D. ; Boulanger, A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 207-211.

[25] Brady, S. F. ; Singh, M. P. ; Janso, J. E. ; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116-2117.



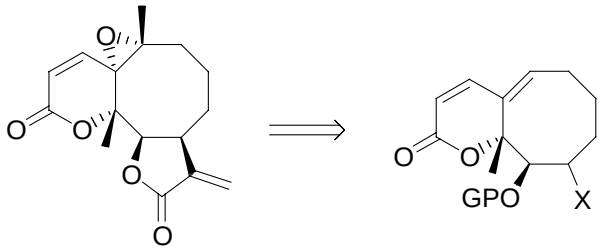
Americanolide D



Guanacastépène A

Schéma 7 : Structure de l'américanolide D et du guanacastépène A

La paulitine, quant à elle, a la particularité d'être composée d'un squelette tricyclique 6-8-5 dont le cycle à 6 est une lactone α,β-insaturée et le cycle à 5, une γ-butyrolactone. Au cours de ce travail, nous nous focaliserons sur la synthèse du squelette bicyclique 6-8 (schéma 8).



Paulitine

Schéma 8 : Squelette 6-8 de la paulitine

VI. Plan de la présentation

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à évaluer la viabilité de plusieurs voies de synthèse pour la préparation de la paulitine. Nous avons tout d'abord exploré une voie basée sur la synthèse du cycle à 8 par métathèse des oléfines. Lors de l'exploration de cette voie, nous avons rencontré de nombreux problèmes notamment concernant la synthèse des précurseurs. Nous présenterons succinctement les résultats émanant de cette première voie de synthèse.

Nous nous sommes ensuite attachés à élaborer une nouvelle approche et pour cela, avons effectué diverses études préliminaires afin de déterminer quelle stratégie avait le plus de chances d'aboutir.

La voie de synthèse retenue, reposant sur une réaction de métathèse tandem intermoléculaire ène-yne-ène, nous a conduit à effectuer une étude méthodologique poussée sur cette réaction. C'est pourquoi nous ferons, dans une troisième partie, un rappel bibliographique sur la métathèse ényne puis, nous présenterons les résultats obtenus pour la mise au point de cette réaction tandem.

Parallèlement à ce travail, nous avons débuté une autre étude méthodologique complémentaire concernant la mise en place de la lactone à 6 chaînons. Nous en présenterons ici les résultats préliminaires.

Enfin, nous avons tenté d'appliquer les résultats obtenus au cours de ces études à la synthèse de la paulitine et avons donc engagé la préparation des précurseurs énynes correspondants. C'est ce que nous verrons dans une dernière partie. Nous verrons également comment cette voie de synthèse nous a amenés à proposer un mécanisme pour la réaction de métathèse alcène-alcyne.

Chapitre II

Premières approches synthétiques

I. Stratégie de synthèse initiale

1. Analyse rétrosynthétique

Le projet initial pour réaliser la synthèse de la paulitine reposait sur les déconnexions suivantes (schéma 9) :

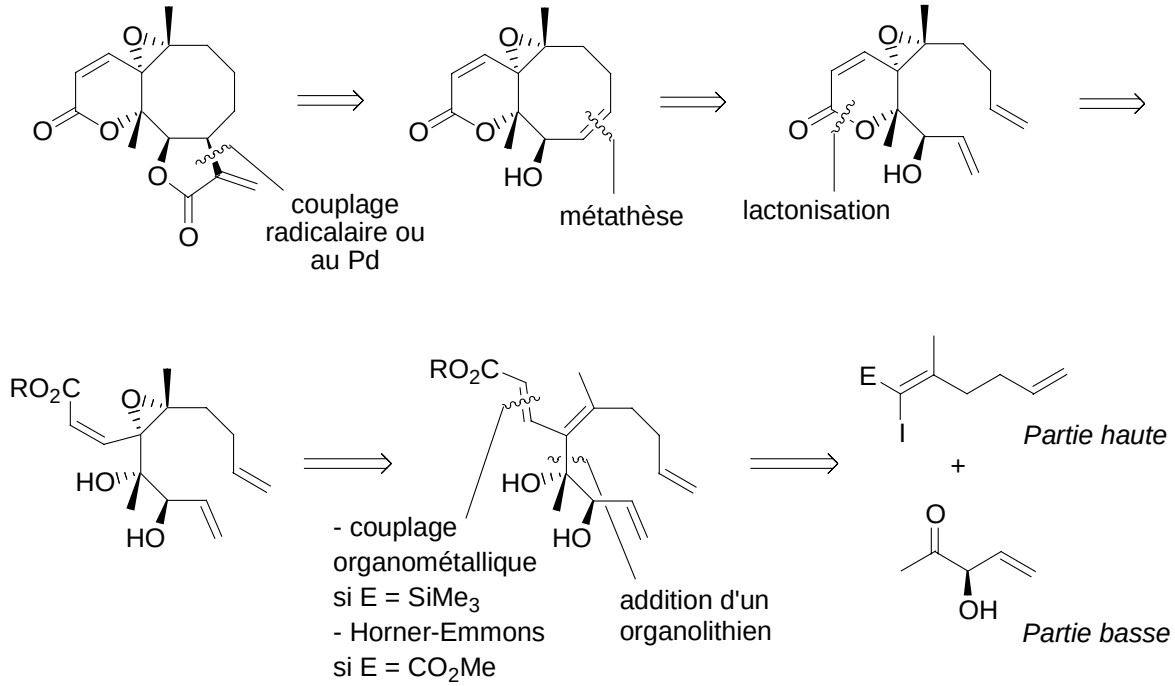


Schéma 9 : Analyse rétrosynthétique de la paulitine

Cette rétrosynthèse implique la formation de la γ-butyrolactone sur un cycle à 8 chaînons, lui-même obtenu par une réaction de métathèse cyclisante des oléfines, la lactone α,β-insaturée étant déjà mise en place. Cette dernière résulterait de la lactonisation du précurseur correspondant où l'ester vinylique aurait été introduit, soit par couplage organométallique, soit par réaction d'Horner-Emmons. Enfin, le diène dihydroxylé proviendrait de l'addition d'un organolithien (partie haute de la molécule) sur un dérivé carbonylé (partie basse).

Cette synthèse permet d'aborder, outre les étapes classiques, trois points de méthodologie intéressants. La fermeture du cycle à 8 par réaction de métathèse[26] constituerait une première étape difficile, la formation de tels cycles n'étant pas un processus favorable.

La synthèse du fragment γ-butyrolactone constitue un deuxième point important car ce type de motif est présent dans de nombreuses molécules biologiquement actives. La lactone peut être obtenue par une réaction d'estérification suivie d'un couplage par voie radicalaire sur la double liaison créée par la réaction de métathèse. Ce radical pourrait provenir soit d'un

[26] Cette étude s'appuie sur les travaux réalisés au laboratoire du DCSO de l'Ecole Polytechnique par Joëlle Prunet et son équipe dans le cadre de la synthèse du cycle à 8 du taxol. Voir : Bourgeois, D. ; Pancrazi, A. ; Ricard, L. ; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 725-728.

iodure vinylique conduisant directement au produit attendu (voie A), soit d'un ester sélénié permettant, après réaction de Wittig, d'aboutir au dérivé méthylène *exo* attendu ou à un analogue selon l'ylure utilisé (voie B) (schéma 10).

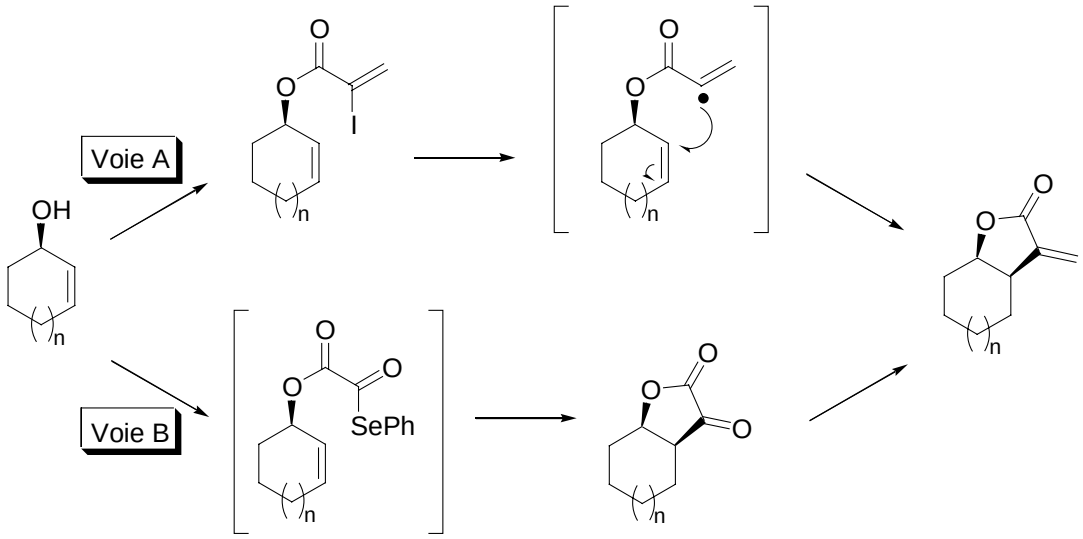


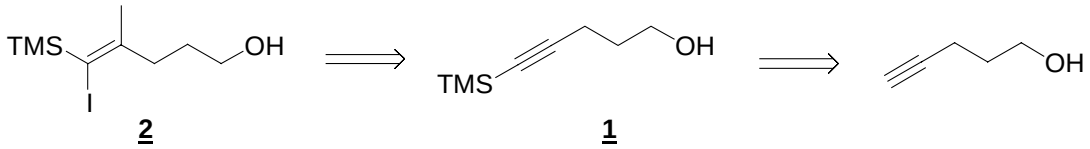
Schéma 10 : Synthèse de la γ-butyrolactone

Mais avant cela, le point de départ de cette étude consiste en la construction des deux fragments nécessaires au premier couplage de la synthèse.

2. Synthèse des parties haute et basse

2.1. *Synthèse de la partie haute*

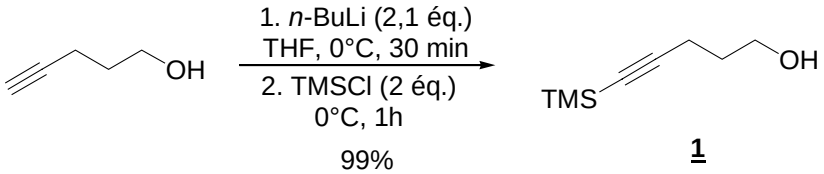
La partie haute du précurseur de la paulitine serait préparée par méthylzirconation suivie d'un piégeage à l'iode, du pent-4-yn-1-ol commercial dont l'alcyne aurait été préalablement protégé par un groupement silylé (schéma 11).



2 **1**

Schéma 11 : Rétrosynthèse de la partie haute

Ainsi, le piégeage du dianion, résultant de l'action du *n*-butyllithium sur le pent-4-yn-1-ol, par le triméthylchlorosilane fraîchement distillé conduit à l'alcyne protégé **1** avec un rendement de 99% (schéma 12).



1

Schéma 12 : Protection du pent-4-yn-1-ol

La réaction de méthylzirconation est réalisée selon le protocole de Negishi,[27] dans lequel l'isomérisation thermique du vinylalane est suivie d'une iodolyse (schéma 13). Negishi a montré que la substitution de l'alcyne par un groupement silylé accélérait l'étape d'isomérisation et élargissait le champ d'application de la réaction.

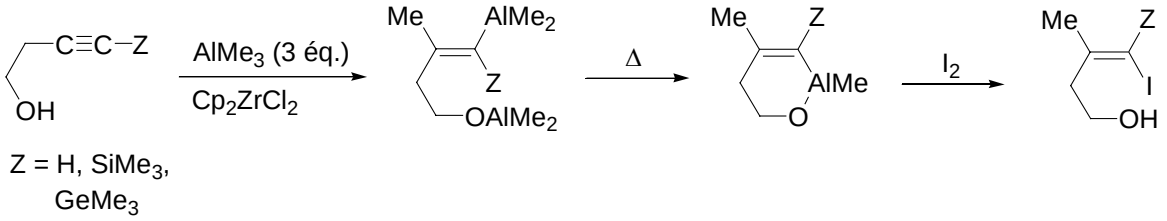


Schéma 13 : Réaction de méthylzirconation

Cette réaction s'est révélée très difficile à mettre en œuvre et les résultats, très peu reproductibles. En effet, lorsque la réaction est effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 4 jours, seuls des produits de dégradation sont obtenus après tentative de purification sur silice. Pourtant, la réaction est parfaitement décrite sur ce même substrat, et la littérature préconise un temps de réaction de 3 heures pour obtenir un rendement de 59%.

La réaction est alors à nouveau mise en œuvre dans le 1,2-dichloroéthane, avec un nouveau lot de dérivé du zirconium[28] mais les résultats obtenus sont tout aussi décevants. Le chauffage du milieu réactionnel afin de favoriser l'étape d'isomérisation *Z* / *E*, avant et après iodolyse, ne conduit à nouveau qu'à des produits de dégradation : les produits formés semblant, en outre, particulièrement instables sur silice.

Après de nombreuses mises au point expérimentales, le vinyliodé **2** attendu est enfin isolé avec un rendement de 36% (schéma 14).

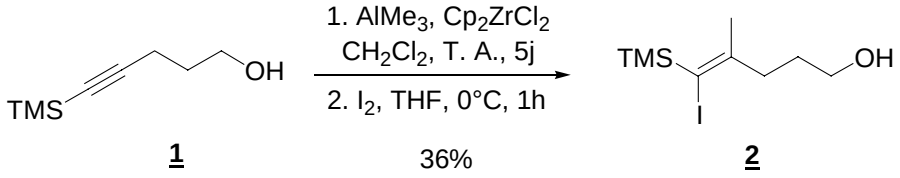


Schéma 14 : Synthèse du vinyliodé **2**

Pour cela, le zirconocène et le triméthylaluminium sont préalablement agités en solution dans le dichlorométhane pendant 1 heure afin de former le complexe bimétallique « Zr-Al » indispensable au bon fonctionnement de la réaction. A cette condition, on observe, lors de l'iodolyse, la décoloration de la solution d'iode dans le THF au fur et à mesure de son

[27] Ma, S. ; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 784-785.

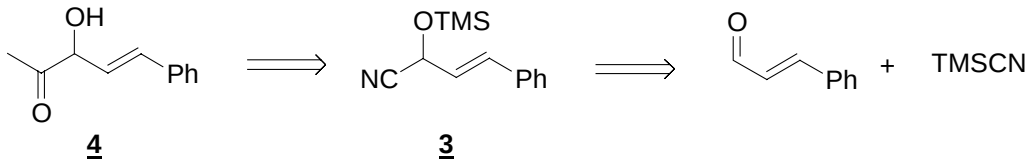
[28] Un essai a également été réalisé sur l'hex-1-yne pour vérifier la qualité du zirconocène employé. Le vinyliodé est obtenu avec un rendement non optimisé de 75% ; le réactif utilisé n'est donc pas responsable des résultats observés.

ajout, montrant que l'iode est bien piégé dans le milieu. Enfin, le brut réactionnel est purifié par simple filtration rapide sur silice afin d'éviter, autant que possible, les problèmes de décomposition sur colonne chromatographique.

Pour justifier le faible rendement obtenu, deux explications peuvent être avancées : d'une part, l'instabilité, lors de l'étape de purification, du produit iodé formé ; d'autre part, l'iodolyse partielle du vinylalane. Malheureusement, nous n'avons pas plus d'arguments pour expliquer la différence de rendement entre nos résultats et ceux obtenus par Negishi.[29] En outre, ce résultat n'a pu vraiment être reproduit de manière fiable et cette réaction s'est révélée trop limitante pour pouvoir décemment poursuivre dans cette voie.

2.2. *Synthèse de la partie basse*

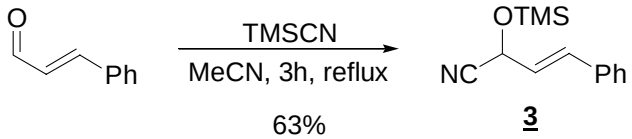
En parallèle à la tentative de mise au point de la méthylzirconation, des travaux ont été commencés quant à la synthèse de la partie basse de la molécule. Elle pourrait être obtenue par méthylation de la cyanhydrine silylée **3** résultant de l'addition du cyanure de triméthylsilyle sur le *trans*-cinnamaldéhyde (schéma 15).



4 **3**

Schéma 15 : Rétrosynthèse de la partie basse

C'est ainsi que le *trans*-cinnamaldéhyde est converti en la cyanhydrine silylée correspondante. Cette réaction est réalisée par addition de cyanure de triméthylsilyle sur l'aldéhyde au reflux de l'acétonitrile[30] et permet d'obtenir le produit attendu **3** avec un rendement de 63% (schéma 16).



3

Schéma 16 : Préparation de la cyanhydrine **3**

L'alkylation de la cyanhydrine **3** est effectuée par addition du méthyllithium en présence de 10% d'iodure de cuivre suivie d'une hydrolyse acide (schéma 17).[31]

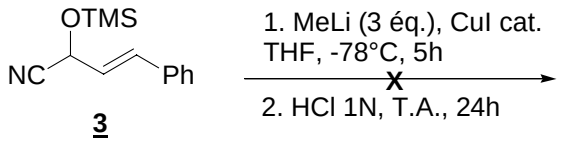
---

[29] Ce problème de manque de reproductibilié a d'ailleurs été récemment décrit par Marshall dans le cadre de la synthèse totale de la bafilomycine C_2, où le vinyliodé est préparé par réaction de méthylzirconation. Voir : Marshall, J. A. ; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733-740.

[30] Les conditions utilisées sont celles décrites par Trehan *et al*, voir : Manju, K. ; Trehan, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1995**, 2383. Ce protocole présente l'avantage de ne nécessiter aucun catalyseur et le traitement de la réaction consiste en une simple évaporation du solvant et du TMSCN en excès.

[31] Körner, S. ; Bryant-Friedrich, A. ; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1559-1564.

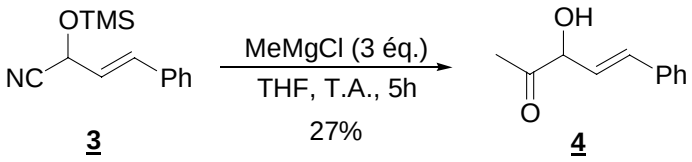
Malheureusement, ces conditions ne permettent pas d'obtenir la méthylcétone désirée et le produit de départ est totalement dégradé.



3

Schéma 17 : Alkylation de la cyanhydrine **3**

L'addition d'un organomagnésien est alors envisagée afin d'introduire le méthyle manquant.[32] Ainsi, le traitement de la cyanhydrine par du chlorure de méthylmagnésium permet d'obtenir, après hydrolyse, la méthylcétone attendue **4** avec un rendement modeste de 27% (schéma 18).



3 **4**

Schéma 18 : Alkylation de la cyanhydrine **3**

Cette réaction n'a pas été optimisée du fait des piètres résultats obtenus pour la synthèse de la partie haute de la molécule. Nous avons préféré nous orienter vers une nouvelle voie de synthèse.

II. Voie de « Ghosez »

1. Méthodologie de Ghosez

La deuxième voie de synthèse envisagée pour le précurseur de la métathèse cyclisante repose sur une méthodologie développée par Ghosez et son équipe pour la synthèse de δ-lactones α,β-insaturées.[33] Cette méthode utilise le 3-phénylsulfonyl*ortho*propionate de méthyle, réactif de type homoénolate peu onéreux et pratique, qui a été employé pour la synthèse de cyclopentanones et de buténolides.[34]

Ghosez et ses collaborateurs ont ainsi démontré que le dérivé lithié de ce composé pouvait réagir avec des époxydes[35] à température ambiante pour conduire, après traitement acide, aux esters β-hydroxylés correspondants en mélange avec une quantité variable de

---

[32] Krepski, L. R. ; Heilmann, S. M. ; Rasmussen, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4075-4078.

[33] Carretero, J. C. ; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059-2062.

[34] Carretero, J. C. ; De Lombaert, S. ; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2135-2138.

[35] L'ouverture des époxydes par des carbanions α-sulfonylés a été initialement décrite par Julia, voir : Julia, M. ; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 513-518.

lactone. Le traitement de ce mélange par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique permet de le convertir totalement en lactone qui peut être isolée par chromatographie sur colonne. Le traitement du brut réactionnel par une base telle que la triéthylamine ou le DBU permet de transformer l'ester en la lactone insaturée correspondante (schéma 19). Les rendements obtenus, sans purification des intermédiaires, sont bons pour les époxydes monosubstitués (55-82%) mais diminuent nettement dans le cas d'époxydes disubstitués, stériquement plus encombrés (31-35%).

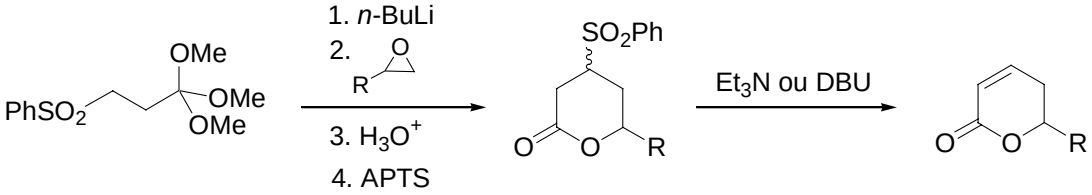


Schéma 19 : Méthodologie de Ghosez pour la préparation de lactones α,β-insaturées

Cette méthodologie a déjà été appliquée avec succès en synthèse. Elle a, par exemple, été utilisée pour la synthèse totale du (+)-goniodiol par l'équipe de Goré (schéma 20).[36]

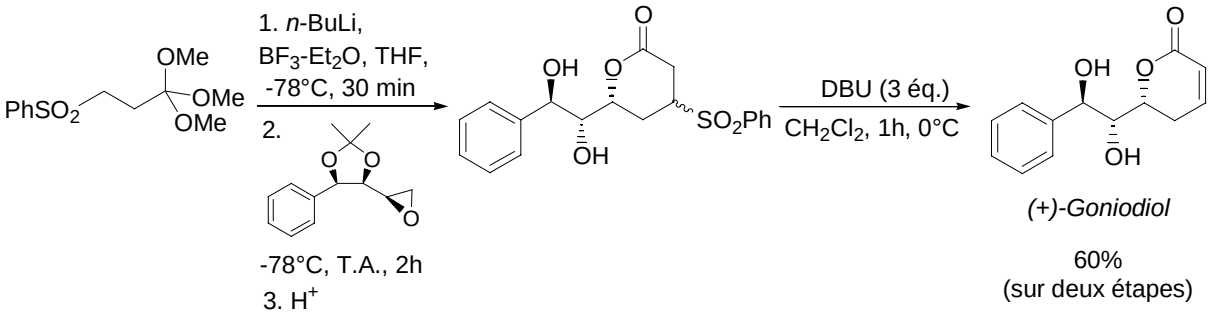


Schéma 20 : Synthèse du (+)-goniodiol

La lactone α,β-insaturée de ce produit naturel a ainsi pu être préparée par addition de l'ester sulfonylé sur l'époxyde correspondant. Cette réaction a permis d'obtenir le (+)-goniodiol avec un rendement de 60% à partir de l'époxyde optiquement actif.

2. Application à la synthèse de la paulitine

Cette méthodologie a donc été envisagée comme une étape-clé potentielle pour la synthèse de la paulitine. Ainsi, un nouveau schéma rétrosynthétique a été élaboré (schéma 21). Dans cette nouvelle voie, le précurseur du cycle à 8 proviendrait d'un couplage de Stille entre la lactone α,β-insaturée-γ-stannylée et le vinyliodé *Z* correspondant.

[36] (a) Survivet, J.-P. ; Goré, J. ; Vatèle, J. *Tetrahedron*, **1996**, *37*, 371-374 ; (b) Survivet, J.-P. ; Goré, J. ; Vatèle, J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4877-14890.

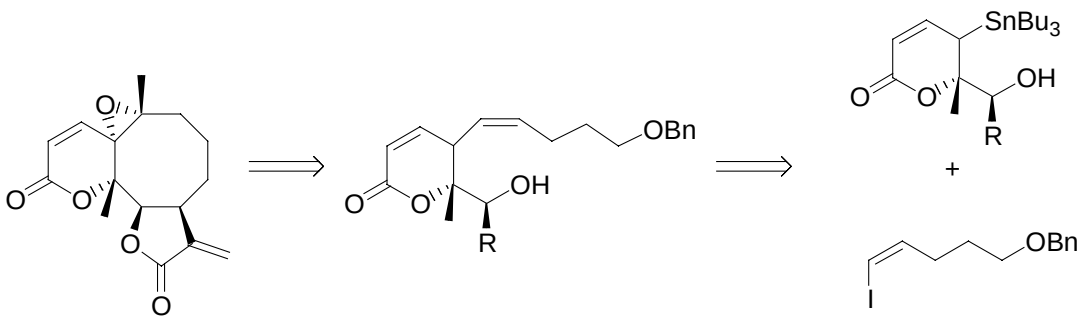


Schéma 21 : Rétrosynthèse de la paulitine

La lactone α,β-insaturée serait préalablement formée selon la méthodologie décrite précédemment à partir d'un époxyde correctement fonctionnalisé en vue de l'introduction finale de la γ-butyrolactone de la paulitine (schéma 22).

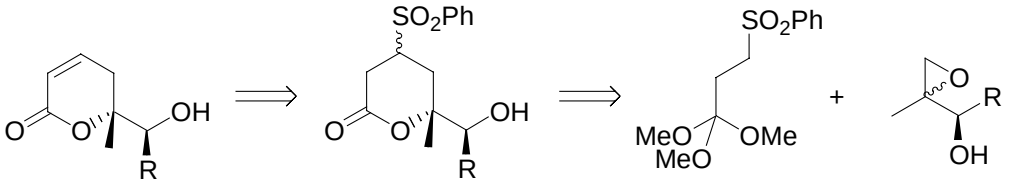


Schéma 22 : Rétrosynthèse de la γ-butyrolactone

L'époxyde utilisé pourrait être obtenu par méthylstannylcupration de l'alcyne correspondant,[37] lui-même produit de l'addition du triméthylsilylacétylure sur l'aldéhyde dérivé du 1,3-propanediol monobenzylé (schéma 23).

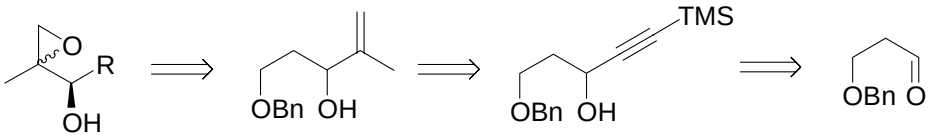


Schéma 23 : Rétrosynthèse de l'époxyde

Le vinyliodé partenaire du couplage de Stille, quant à lui, serait obtenu à partir du pentynol protégé par une séquence hydroalumination / iodation (schéma 24).[38]

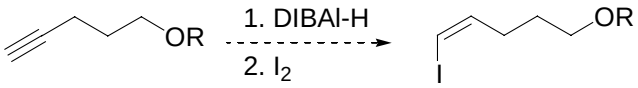


Schéma 24 : Préparation du vinyliodé

---

[37] (a) Betzer, J.-F. ; Pancrazi, A. *Synlett* **1998**, 1129-1131 ; (b) Betzer, J.-F. ; Pancrazi, A. *Synthesis* **1999**, 629-634.

[38] Les auteurs décrivent cette réaction sur le butynol. L'alcène iodé *E* est obtenu majoritairement et le rendement global de la réaction est de 85%. La protection de la fonction alcool sous forme d'éther de *tert*-butyle permet d'inverser la stéréochimie de la réaction et d'obtenir l'isomère *Z* de manière prépondérante. Voir : Chong, J. M. ; Heuft, M. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14243-14250.

Afin de tester la validité de cette voie de synthèse, nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à la mise en œuvre de la synthèse de lactones α,β-insaturées à partir de l'époxyde du styrène. Pour cela, nous avons d'abord préparé le 3-toluylsulfonyl *ortho*propionate de méthyle en suivant le protocole décrit dans la littérature (schéma 25).[39] Le sulfinate de sodium[40] est additionné sur l'acrylonitrile en présence d'acide acétique au reflux de l'eau pendant 15 heures. Le produit attendu **5** est obtenu avec un rendement de 82%. Le groupement nitrile est protégé sous forme de triacétal par réaction avec le méthanol en présence de chlorure d'acétyle à 4°C pendant 45 heures, puis agitation à température ambiante dans le méthanol pendant 72 heures et, enfin, traitement basique par une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 2N à température ambiante pendant 4 heures. Le composé sulfonylé **6** attendu est obtenu avec un rendement de 30%.

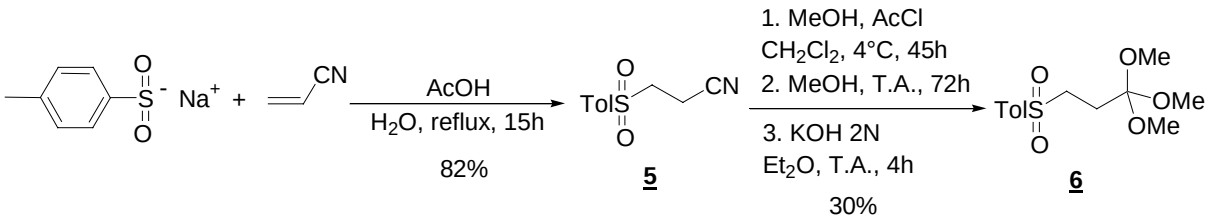


Schéma 25 : Préparation du 3-toluylsulfonyl *ortho*propionate de méthyle

Le composé sulfonylé **6** est alors déprotoné par le *n*-butyllithium en présence de BF_3-Et_2O dans le THF puis l'époxyde du styrène est additionné. L'acétal est alors hydrolysé par chauffage à 50°C pendant 3 heures en présence d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 3M. La lactone sulfonylée **7** obtenue est enfin convertie en lactone α,β-insaturée correspondante par traitement avec 3 équivalents de DBU à 0°C dans le dichlorométhane. La lactone **8** est obtenue avec un rendement de 15% (schéma 26).

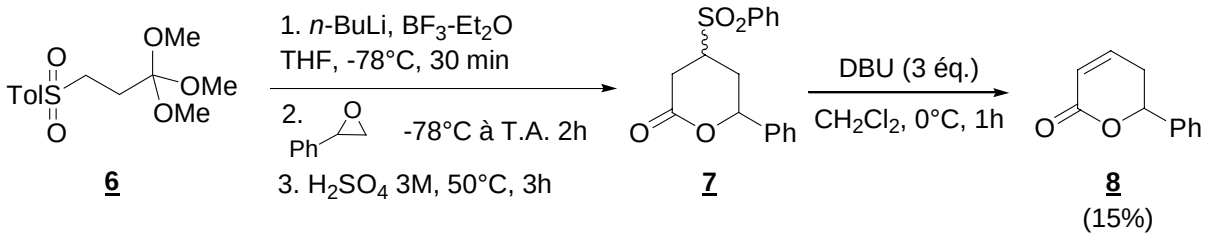


Schéma 26 : Préparation de la lactone α,β-insaturée **8**

Ce résultat est quelque peu décevant compte-tenu des résultats annoncés dans la littérature.

Parallèlement à cette étude, la synthèse de l'époxyde précurseur de la paulitine a été amorcée. Dans cette optique, le propanediol a été protégé sous forme d'un benzylidène acétal

---

[39] De Lombaert, S. ; Nemery, I. ; Roekens, B. ; Carretero, J. C. ; Kimmel, T. ; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5099-5102.

[40] Pour des raisons pratiques de disponibilité au laboratoire, la réaction est menée avec le tosylate de sodium plutôt que sur l'analogue phényle.

par réaction avec le benzaldéhyde fraîchement distillé en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique au reflux du toluène dans un montage de type Dean-Stark. L'acétal **9** est obtenu avec un rendement brut quasi-quantitatif (99%) et une pureté suffisante pour s'affranchir d'une étape de purification. L'acétal **9** est alors réduit par de l'hydrure de diisobutylaluminium dans le dichlorométhane pour conduire au diol monobenzylé **10** avec un rendement brut de 94% (schéma 27).

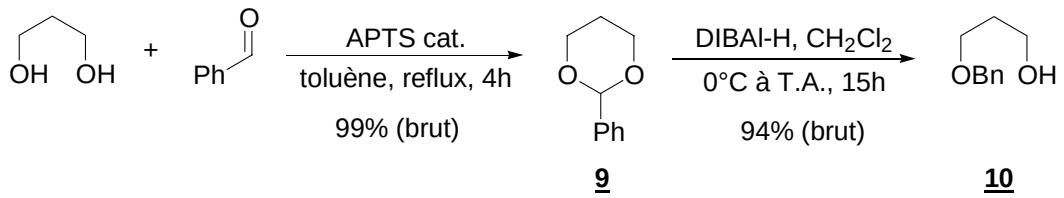


Schéma 27 : Préparation du diol monobenzylé **10**

L'alcool **10** est ensuite oxydé en aldéhyde dans les conditions de Swern avec un rendement brut de 99% ; aucune purification n'est réalisée car le produit obtenu **11** se révèle instable sur silice. L'addition du triméthylsilylacétylure sur l'aldéhyde **11** conduit au produit attendu **12** avec un rendement de 30%. Une quantité non négligeable (20 à 30%) de produit débenzylé **12'** a également été isolée au cours de la purification (schéma 28). Cette déprotection a probablement eu lieu durant l'étape d'oxydation.

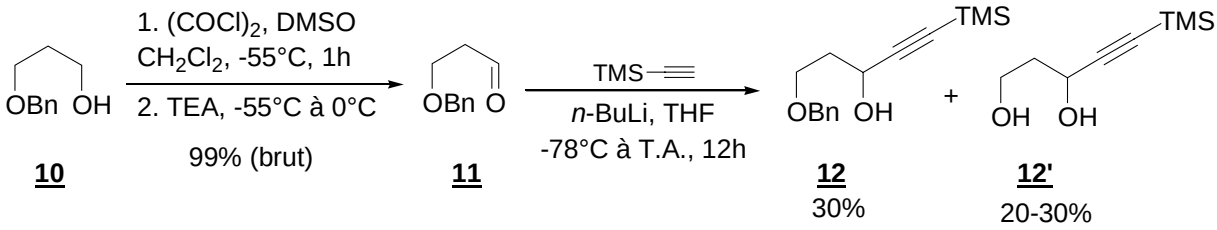


Schéma 28 : Préparation du composé **12**

L'introduction de chlorure de cérium dans le milieu permet de générer l'anion cerié du triméthylsilylacétylène. Dans ce cas, le rendement est légèrement supérieur puisque le produit d'addition **12** est obtenu avec un rendement de 40 % (schéma 29).

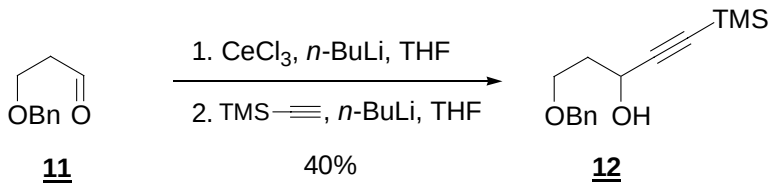


Schéma 29 : Addition de l'anion cérié

L'obtention d'un rendement modeste pour cette étape d'addition, couplée au faible rendement obtenu pour la préparation de la lactone, nous a fait renoncer à une étude plus poussée de cette voie. Nous nous sommes donc tournés vers une troisième voie de synthèse possible pour la paulitine.

III. Voie « époxydation asymétrique »

Afin de synthétiser la lactone α,β-insaturée, une seconde voie, basée sur la transestérification d'un ester α,β-insaturé chiral, a été envisagée. Cet ester pourrait être obtenu à partir de l'alcyne correspondant par hydrogénation catalytique en présence de catalyseur de Lindlar. L'alcyne proviendrait, quant à lui, de l'ouverture d'un époxyde asymétrique correctement fonctionnalisé (schéma 30).

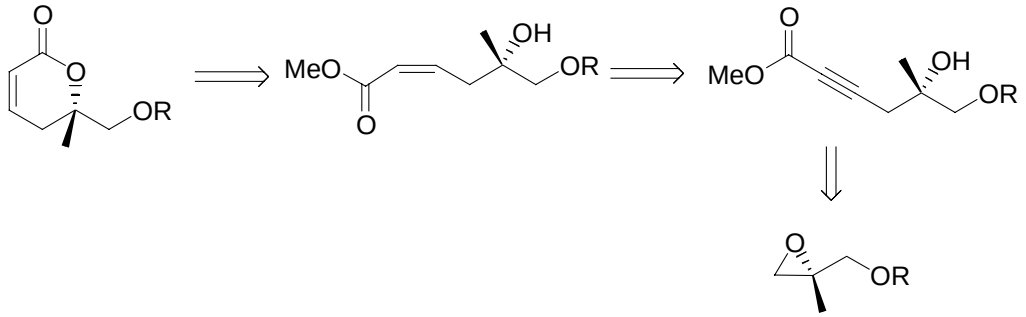


Schéma 30 : Rétrosynthèse de la lactone α,β-insaturée asymétrique

La synthèse de l'époxyde asymétrique pourrait se faire par époxydation de Sharpless de l'alcool allylique correspondant puis protection de l'époxyalcool obtenu (schéma 31).

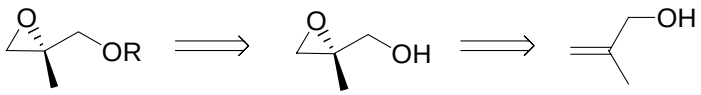
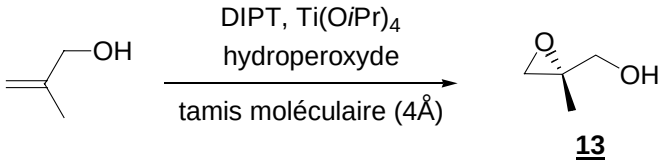


Schéma 31 : Rétrosynthèse de l'époxyde asymétrique

1. Epoxydation de Sharpless

Dans un premier temps, nous nous sommes donc employés à préparer l'époxyde chiral à partir d'une époxydation de Sharpless.[41]

La mise au point de conditions viables pour la synthèse du méthylglycidol **13** par une réaction d'époxydation asymétrique n'a pas été tâche facile. Le tableau suivant récapitule les différents essais réalisés (tableau 1).



[41] Katsuki, T. ; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

Type de proportions	Peroxyde utilisé	Température et temps	Etape de réduction	Traitement	Rapport époxyde/alcool
stœchiométrique	TBHP	-20°C, 12h	Me_2S	*N*-méthyl éthanolamine	—
stœchiométrique	TBHP	-20°C, 12h	Me_2S	Sulfate de sodium	—
Catalytique	cumène	-5°C, 5h -20°C, 12h	—	Acide citrique	½
Catalytique	cumène	-5°C, 2h -20°C, 36h	Me_2S	Acide citrique	½
Catalytique	TBHP	-20°C, 48h	—	30% NaOH dans NaCl sat.	—
Catalytique	TBHP	-20°C, 60h	Me_2S	—	—
Catalytique	TBHP	-20°C, 48h	—	30% Na_2SO_3 dans NaCl sat.	—
Catalytique	cumène	-20°C, 48h	Me_2S	Acide citrique	1/3
catalytique	cumène	-20°C, 96h	Me_2S	Acide citrique	1/6

Tableau 1 : Conditions réactionnelles pour l'époxydation asymétrique de Sharpless

1.1. Choix des proportions

Lors des premiers essais réalisés, les réactifs étaient introduits en proportions stoechiométriques (1 éq. de $Ti(OiPr)_4$, 1 éq. de tartrate, 1 éq. d'alcool et 2 éq. d'hydroperoxyde). De telles conditions ne nous ont pas permis de former l'époxyde **13** attendu. Toutefois, l'emploi de conditions catalytiques avec 5% de tétraisopropoxyde de titane et 6% d'hydroperoxyde nous a permis, pour la première fois, d'isoler l'époxyde chiral **13**.

1.2. Importance de l'hydroperoxyde

Nous avons tout d'abord utilisé le *tert*-butylhydroperoxyde (TBHP) comme oxydant mais ce réactif n'a jamais permis la formation de l'époxyde. Notre choix s'est alors orienté vers l'hydroperoxyde de cumène, connu pour réagir plus rapidement que le TBHP.[42] Les résultats ont alors été plus encourageants puisque la formation de l'époxyde **13** a été mise en évidence par RMN. Cependant, la purification de ce produit s'avère extrêmement délicate car il n'est pas visible à l'U.V. alors que le cumène l'est. De plus, ce dernier se retrouve présent dans la majorité des fractions issues de la chromatographie. L'hydroperoxyde de cumène semble donc l'oxydant de choix pour réaliser cette époxydation mais la purification reste problématique.

[42] Gao, Y. ; Hanson, M. H. ; Klunder, J. M. ; Ko, S. Y. ; Masamune, H. ; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

1.3. Conditions réactionnelles

Dans les conditions classiques où le mélange réactionnel est laissé à –20°C durant une nuit,[43] toutes les tentatives d'époxydation ont échoué. La diminution du temps de réaction (4h) n'a pas donné plus de résultats. Il a, au contraire, fallu utiliser des temps de réaction beaucoup plus longs afin d'obtenir des résultats intéressants. Ainsi, après 36 heures de réaction, le rapport époxyde formé / alcool de départ est de 1 / 2.

1.4. Importance du traitement réducteur

L'hydroperoxyde étant en excès dans le milieu réactionnel, il doit être éliminé en fin de réaction afin, notamment, de s'affranchir de tout risque d'explosion (à l'évaporateur rotatif par exemple). De plus, lors de l'étape suivante de protection, réalisée sur le brut d'époxydation, l'hydroperoxyde se protège plus efficacement que le méthylglycidol. Un traitement réducteur effectué en fin de réaction à l'aide de diméthylsulfure permet d'éviter ce genre de problème,[44] l'excès de ce dernier étant éliminé par distillation du brut réactionnel.

1.5. Importance du traitement non aqueux

Pour ce type de réaction, un traitement aqueux est indispensable pour réaliser l'hydrolyse du complexe de titane. Toutefois, le méthylglycidol est un composé hydrophile et très volatil. De ce fait, les solutions aqueuses utilisées sont saturées de sel afin de minimiser les pertes en produit synthétisé pendant les lavages. Différents traitements (*N*-méthyldiéthanolamine, acide citrique, solution saturée en hydroxyde de sodium[45] ou en sulfite de sodium[46]) ont été utilisés mais nous n'avons pas pu conclure quant à leur efficacité respective. L'emploi d'acide citrique permet cependant l'extraction la moins difficile.

1.6. Conditions retenues

Les conditions retenues pour la préparation du méthylglycidol consistent donc en l'emploi d'hydroperoxyde de cumène en proportions catalytiques à –20°C pendant une nuit. L'excès de peroxyde est alors réduit par traitement au diméthylsulfure. Après distillation du brut réactionnel pour éliminer l'excès de réducteur, le milieu est traité par une solution aqueuse saturée d'acide citrique. Le méthylglycidol **13** est ainsi obtenu dans un rapport de 1 / 2 avec l'alcool allylique de départ (schéma 32).

---

[43] Tanner, D. ; Somfai, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5985-5990.

[44] Katsuki, L. ; Martin, V. S. *Organic Reactions*, **1996**, *48*, 67-76.

[45] Shao, H. ; Zhu, Q. ; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790-791.

[46] Dung, J. S. ; Armstrong, R. W. ; Anderson, O. P. ; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3592-3594.

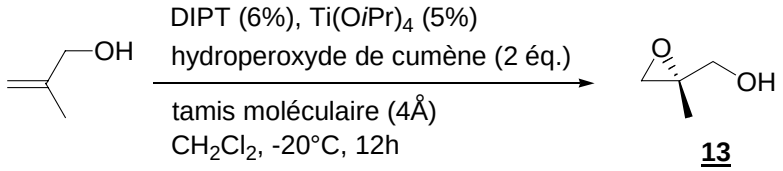


Schéma 32 : Préparation du méthylglycidol

2. Protection de l'époxyalcool **13**

La protection de l'alcool libre de l'époxyde **13** est indispensable pour le bon déroulement de l'étape suivante et afin de rendre le composé moins volatil.

Le brut réactionnel de l'époxydation est traité dans les conditions classiques d'introduction d'un groupement silylé sur un alcool (TBSCl, imidazole, DMF) mais aucun produit de silylation n'a pu être isolé (schéma 33).

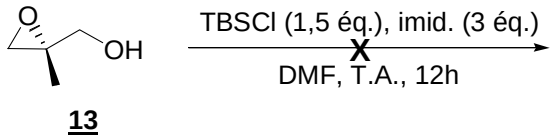


Schéma 33 : Protection de l'époxyalcool **13**

La réaction est alors réalisée par traitement au *tert*-butyldiméthylchlorosilane en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane pendant 2,5 heures à température ambiante.[47] L'époxyalcool **14** est ainsi obtenu avec un rendement de 7% à partir de l'alcool allylique de départ (schéma 34).

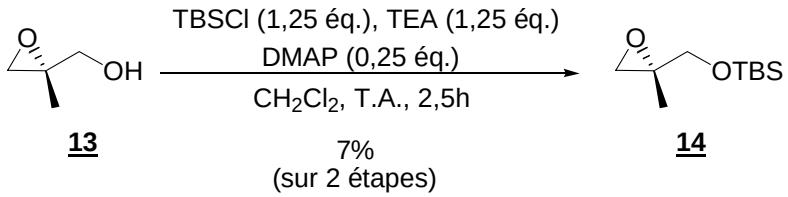


Schéma 34 : Silylation de l'époxyalcool **13**

L'étape de purification du produit **14** reste difficile car il n'est pas visible à l'U.V. Afin de résoudre ce problème, le groupe *tert*-butyldiméthylsilyle est remplacé par un groupe contenant des aromatiques : le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle. Ce dernier est introduit par la méthode décrite précédemment pour le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. L'époxyde protégé **15** est ainsi obtenu avec un rendement de 13% sur deux étapes (schéma 35).

[47] Chaudhary, S. K. ; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 99-102.

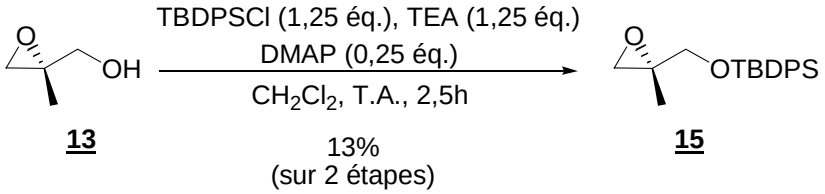


Schéma 35 : Silylation de l'époxyalcool **13**

3. Ouverture de l'époxyde

L'ouverture de l'époxyde est réalisée par addition d'un alcynure en présence d'un acide de Lewis. En effet, ce dernier peut favoriser la réaction de deux façons. D'une part, il peut aider la formation de l'alcynure grâce au passage par un intermédiaire de type boronate, d'autre part, il peut faciliter l'ouverture de l'époxyde en se complexant à l'atome d'oxygène.[48]

La réaction est tout d'abord effectuée sur l'époxyde protégé **14**. L'alcynure du méthylpropiolate est formé à -78°C par action du *n*-butyllithium. Cette réaction s'avère très sensible et nécessite une manipulation très méticuleuse : la température doit être attentivement contrôlée et maintenue soigneusement à -80°C, et l'addition du *n*-butyllithium faite le plus lentement possible. L'acide de Lewis (BF_3-Et_2O) est ensuite introduit dans le milieu et enfin, l'époxyde **14**, en solution dans l'éther, peut être ajouté. L'ester **16** attendu est ainsi obtenu avec un rendement modeste de 13% (schéma 36).

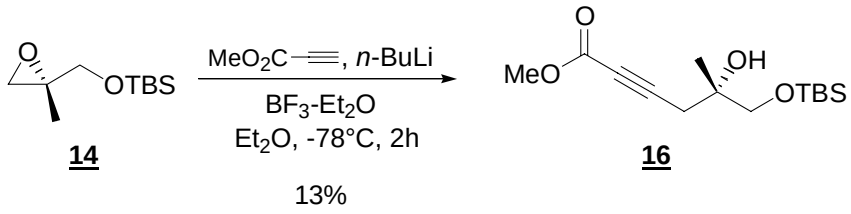


Schéma 36 : Ouverture de l'époxyde **14** par le propiolate de méthyle

La même réaction réalisée sur l'époxyalcool protégé par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle **15** n'a pas permis d'isoler le produit désiré ; seules des traces d'ester ont pu être identifiées par RMN. De même, la réaction menée sur le méthylglycidol commercial protégé par un groupement *para*-méthoxybenzoate ne donne aucun résultat. Le BF_3-Et_2O peut être remplacé par le triméthylaluminium. Dans ce cas, le produit attendu est obtenu à l'état de traces lorsque le mélange est laissé remonter doucement à température ambiante et agité ainsi, pendant 4 jours.

Les différents essais réalisés sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 2) :

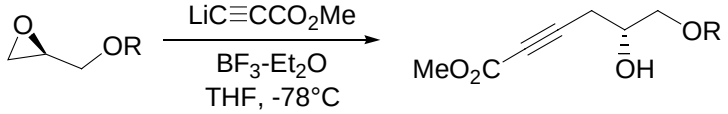
[48] Hart, H. ; Lerner, L. R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32,* 2669-2673.

Groupe protecteur	Acide de Lewis	Solvant	Conditions opératoires	Rendement
TBS	BF_3-Et_2O	THF	-78°C, 2h	13%
TBDPS	BF_3-Et_2O	THF	-78°C, 2h puis T.A. 12h	traces
p-méthoxybenzoate	BF_3-Et_2O	THF	-78°C, 2h	__
p-méthoxybenzoate	$AlMe_3$	toluène	-78°C, 2h ; 0°C 12h puis T.A. 4j	__

Tableau 2 : Réactions d'ouverture des époxydes

Le groupe protecteur s'avère donc un facteur déterminant lors de l'ouverture de l'époxyde. En effet, si l'alcool est protégé sous la forme d'un éther silylé, l'ouverture semble possible, même si le rendement est très faible. Par contre, celle-ci se révèle impossible en présence d'un groupe *para*-méthoxybenzoate, probablement en raison de la compétition entre les deux sites d'attaque du nucléophile.

Cette réaction d'addition d'un propiolate est connue sur l'analogue non-méthylé de cet époxyde. Ainsi, les auteurs décrivent cette réaction sur le ®-glycidol protégé sous forme d'éther silylé ou de *para*-méthoxybenzoate avec des rendements de 65 et 72% respectivement (schéma 37).[49]



R = TBS (65%)
R = PMBz (72%)

Schéma 37 : Addition du propiolate de méthyle sur le glycidol

C'est pourquoi nous avons été quelque peu surpris d'obtenir de si mauvais résultats sur le méthylglycidol et nous en avons conclu que la présence du méthyle devait modifier considérablement la réactivité de l'époxyde.

Dans l'étude de cette voie, nous nous sommes donc heurtés d'une part à des difficultés pour la préparation de l'époxyalcool, notamment pour des problèmes de purification dus à sa volatilité et à son hydrophilie. D'autre part, nous avons été confrontés à des problèmes pour la réaction d'ouverture de cet époxyde, probablement en raison de la présence du méthyle sur l'époxyde. Ces difficultés nous ont donc conduits à abandonner cette voie et à envisager une nouvelle stratégie de synthèse.

[49] Maguire, R. J. ; Munt, S. P. ; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 2853-2863.

IV Voie « Mukaiyama vinylogue »

Cette voie de synthèse est de nouveau basée sur une étape-clé régissant la formation de la lactone. Cette stratégie, décrite et développée par Campagne et son équipe,[50] repose sur une réaction d'aldolisation asymétrique de type Mukaiyama-vinylogue entre un diénolate γ-substitué et un aldéhyde. Cette réaction est catalysée par le complexe CuF-(*S*)-tolBINAP développé par Carreira[51] (schéma 38). Elle présente l'avantage de permettre le contrôle de la stéréochimie de la synthèse lors de cette étape par une catalyse asymétrique.

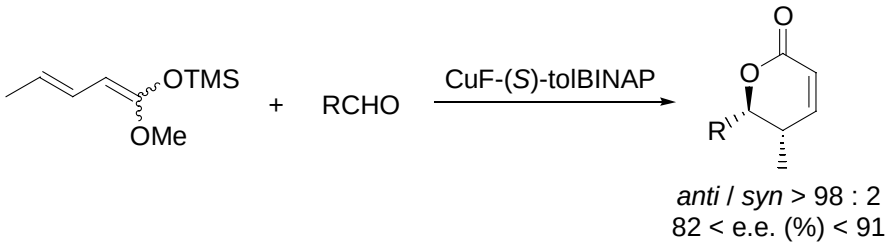


Schéma 38 : Aldolisation asymétrique de type Mukaiyama-vinylogue

Cette méthode a ainsi pu être appliquée à la préparation de la lactone de Prelog-Djerassi (schéma 39).

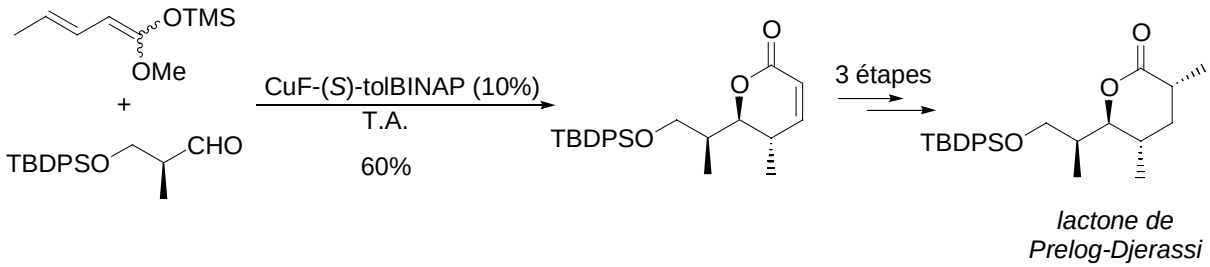


Schéma 39 : Synthèse de la lactone de Prelog-Djerassi

Appliquer cette méthode à la synthèse de la paulitine nécessitait d'évaluer l'efficacité de cette réaction sur des méthylcétones (schéma 40). En effet, cette dernière n'a été appliquée que sur des aldéhydes.

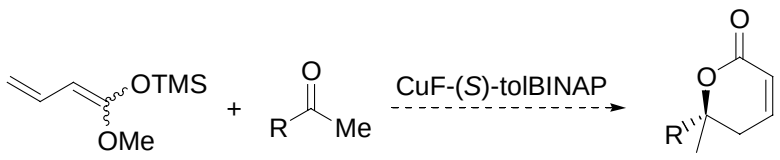


Schéma 40 : Application de la réaction de Mukaiyama-vinylogue aux méthylcétones

---

[50] Bluet, G. ; Bazán-Tejeda, B. ; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807-3810.

[51] (S)-tolBINAP est l'abréviation acceptée pour le (*S*)-(-)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphtyl, dérivé diphosphine commercial. Voir : (a) Krüger, J. ; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837-838 ; (b) Pagenkopf, B. L. ; Krüger, J. ; Stojanovic, A. ; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3124-3126.

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à la préparation du diénolate à partir du protocole publié dans la littérature.[52] Toutefois, cette entreprise s'est révélée très délicate. Le suivi méticuleux de la procédure décrite n'a jamais permis d'isoler le diénolate attendu. Jean-Marc Campagne, qui nous a confirmé que cette préparation nécessitait un certain « tour de main », nous a alors cordialement invités à venir réaliser cette synthèse dans son laboratoire. Ainsi, le diénolate a pu être préparé à partir du crotonate d'éthyle en solution dans le THF sur lequel vient réagir le diisopropylamidure de lithium en présence de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(*1H*)-pyrimidinone (DMPU). Le triméthylchlorosilane fraîchement distillé est alors additionné au pousse-seringue sur 15 à 20 minutes. Le solvant est évaporé à froid et le résidu est repris dans le pentane avant d'être filtré sur fritté. Le brut réactionnel est alors précautionneusement distillé à l'aide d'un Kugelrohr en veillant à ce que la température ne dépasse pas 45°C. On obtient ainsi 66% de diénolate **17**, sous forme d'une huile incolore, qui doit être utilisé le plus rapidement possible ou conservé au congélateur sous atmosphère inerte (schéma 41).

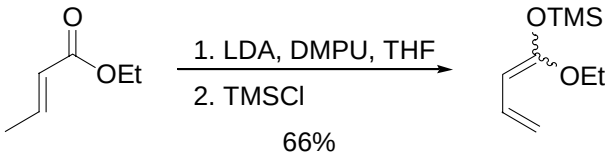


Schéma 41 : Préparation du dièNolate **17**

La réaction d'aldolisation de type Mukaiyama vinylogue est, dans un premier temps, réalisée sur le benzaldéhyde. Le catalyseur CuF-(*S*)-tolBINAP est préparé par complexation de triflate de cuivre (II), préalablement séché sous vide, par le (*S*)-tolBINAP dans le THF. Le benzaldéhyde, filtré rapidement sur alumine est alors additionné en présence de 20% de tétrabutylammonium de diphényltrifluorosilicate (TBAT) et 1,5 équivalents de diénolate **17**. La lactone α,β-insaturée attendue est ainsi obtenue avec un rendement de 79% (schéma 42).

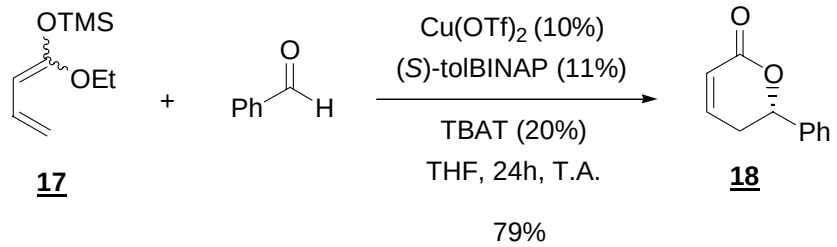


Schéma 42 : Réaction d'aldolisation entre le dièNolate **17** et le benzaldéhyde

La même réaction est alors mise en œuvre sur une cétone test, la benzylacétone, avec le CuF-®-tolBINAP comme catalyseur, afin que la lactone formée acquiert la configuration

[52] Bluet, G. ; Campagne, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4293-4298.

souhaitée pour la paulitine. Malheureusement, cette expérience ne nous a pas permis d'isoler la lactone α,β-insaturée attendue (schéma 43).

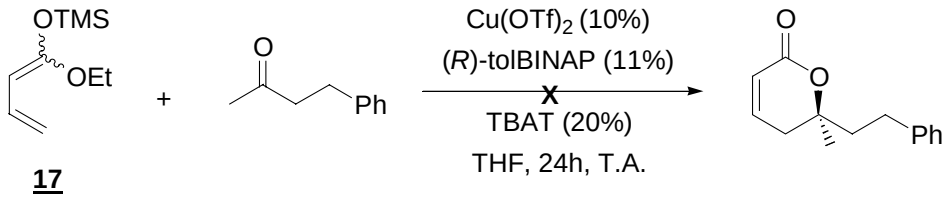


Schéma 43 : Réaction entre le diénolate **17** et la benzylacétone

Toutefois, l'équipe de Jean-Marc Campagne a, de son côté, fait des tentatives de réaction d'aldolisation de type Mukaiyama-vinylogue sur des méthylcétones et a obtenu des résultats intéressants, étendant ainsi le champ d'application de cette réaction. Cependant, les rendements obtenus sur les cétones sont beaucoup plus faibles qu'avec les aldéhydes. Cette réaction n'était donc, une fois de plus, pas viable comme réaction de base pour une synthèse totale bien qu'elle permette de contrôler la stéréochimie de la synthèse par une simple étape de catalyse asymétrique. Nous avons donc renoncé à cette voie.

Les quatre stratégies présentées dans ce chapitre n'ont malheureusement donné aucun résultat suffisamment satisfaisant lors des études préliminaires pour pouvoir raisonnablement être mises en œuvre dans le cadre de la synthèse totale de la paulitine. Nous avons alors changé de stratégie et envisagé une synthèse débutant par la construction du cycle à 8 avant la formation de la lactone α,β-insaturée.

V. Voie « Métathèse »

La rétrosynthèse retenue pour la paulitine est la suivante (schéma 44) :

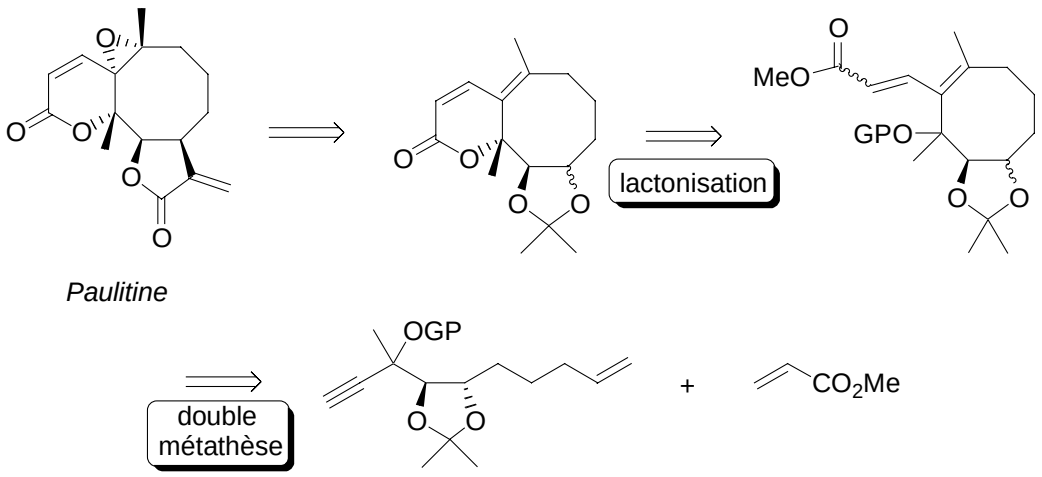


Schéma 44 : Rétrosynthèse de la paulitine

La stéréochimie sera contrôlée lors de la synthèse du précurseur du cycle carboné. Cette rétrosynthèse s'appuie sur deux étapes-clé. Le cycle à 6 serait formé par une réaction de lactonisation alors que le cycle à 8 proviendrait, quant à lui, d'une réaction de métathèse tandem conduisant au cycle diénique correctement fonctionnalisé en vue de la lactonisation.

Parmi les synthèses de lactones sesquiterpéniques décrites dans la littérature, une approche voisine de la nôtre a été récemment publiée dans la littérature. Ainsi, la synthèse du guanacastépène A (schéma 45), composé diterpénique tricyclique 5-7-6, a été réalisée par Issam Hanna et son équipe, en se basant sur une réaction de métathèse tandem ène-yne-ène d'un composé diényne.[53] Il s'agit ici d'un processus tandem purement intramoléculaire.

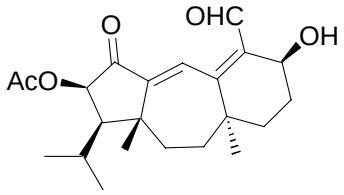


Schéma 45 : Structure du guanacastépène A

Le guanacastépène A a été isolé d'un champignon du Costa Rica et a montré une excellente activité contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et la *Enterococcis faecalis* résistante à la vancomycine. Cette activité en fait un bon candidat pour le développement de nouveaux composés antibactériens et il est vite devenu la cible synthétique de nombreux groupes. La première synthèse totale de ce composé fut décrite par Danishefsky[54] en 2002, suivie de près par la publication d'une synthèse totale formelle par le groupe de Snider.[55] Contrairement à ces deux synthèses où l'introduction du cycle à 6 se fait sur le cycle à 7 préalablement formé, la synthèse proposée par I. Hanna permet la construction du bicycle 6- 7 en une seule étape avec un rendement de 82% (schéma 46).

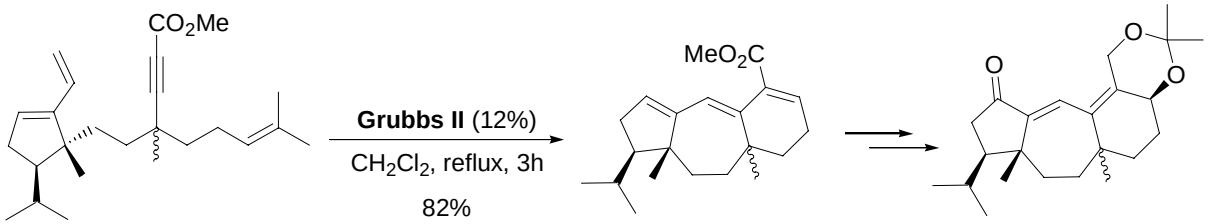


Schéma 46 : Synthèse du guanacastépène A

L'enjeu de la rétrosynthèse que nous proposons réside donc dans la mise au point de la réaction de métathèse tandem puisque lorsque nous avons commencé ce travail aucun

---

[53] (a) Boyer, F.-D. ; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7469-7472 ; (b) Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

[54] (a) Tan, D. S. ; Dudley, G. B. ; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2185-2188 ; (b) Lin, S. ; Dudley, G. B. ; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2188-2191.

[55] Shi, B. ; Hawryluk, N. A. ; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030-1042.

processus tandem RCM (« *Ring-Closing Metathesis* ») ényne / métathèse croisée diène-alcène n'avait été publié. De plus, la construction des cycles à 8 n'est pas chose facile et, comme nous le verrons plus loin dans ce manuscrit, peu d'exemples de fermeture de ces cycles par métathèse ényne sont décrits.

Chapitre III

Bibliographie : la métathèse

I. Principe

La métathèse est une redistribution statistique des fragments méthyléniques de différents alcènes catalysée par des carbènes de métaux de transition. La métathèse des oléfines est connue depuis plus de 40 ans dans la chimie des polymères[56], elle a très vite trouvé des applications industrielles. Depuis une bonne dizaine d'années, grâce au développement de nouveaux catalyseurs, elle est devenue un outil puissant pour la synthèse organique. Il existe quatre types de réactions de métathèse des oléfines (schéma 47).[57]

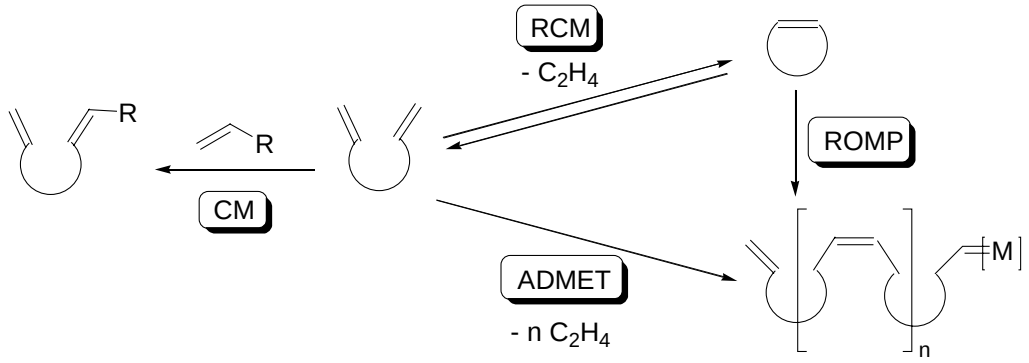


Schéma 47 : Les différents types de métathèse

La métathèse permet d'une part la préparation de polymères :

- soit directement à partir de diènes acycliques *via* l'ADMET : « Acyclic Diene Metathesis »,
- soit par ouverture de cycles *via* la ROMP : « Ring Opening Metathesis Polymerization ».

D'autre part, elle peut être appliquée à la préparation d'oléfines fonctionnalisées. La réaction peut alors être :

- soit intermoléculaire, on parle alors de métathèse croisée, notée CM : « Cross Metathesis ». Cette réaction très intéressante se révèle parfois difficilement maîtrisable du fait du manque de sélectivité des couplages alcène-alcène et de la difficulté à contrôler la stéréochimie de la réaction (schéma 48),

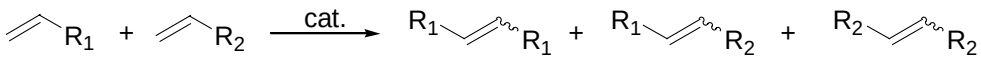


Schéma 48 : Métathèse croisée

- soit intramoléculaire *via* la RCM, « Ring Closing Metathesis » : réaction de cyclisation à partir de composés diéniques. Cette réaction a montré un fort potentiel d'application en synthèse organique.

[56] Ivin, K. J. ; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization* Academic Press, San Diego, **1997**.

[57] Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, *3012-3043*.

La métathèse croisée (CM) a trouvé de nombreuses applications industrielles dont le très connu « *Shell Higher Olefin Process* » (SHOP),[58] le procédé « *Further Exploitation of Advanced Shell Technology* » (FEAST) et le « *Philips Triolefin Process* ».[59] Elle est cependant moins largement employée en laboratoire car moins favorable entropiquement que la métathèse cyclisante (RCM).

La métathèse des oléfines et son application en synthèse organique ont fait l'objet de nombreuses revues.[60] Elle est désormais couramment employée en synthèse totale. Citons comme exemple, l'emploi de la RCM pour la synthèse de la roséophiline. Le précurseur de ce produit naturel est obtenu avec un rendement de 90% par macrocylisation du produit diènique correspondant grâce à une réaction de métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs I (schéma 49).[61]

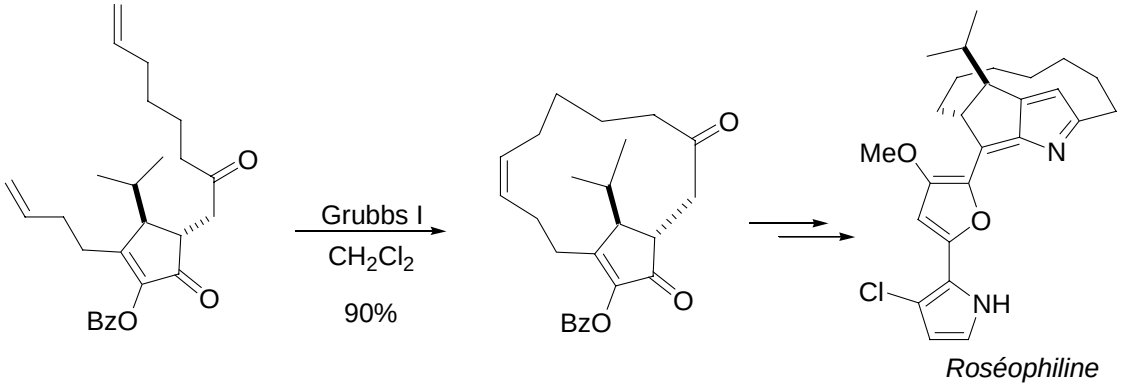


Schéma 49 : Synthèse de la roséophiline

II. Les catalyseurs carbéniques

La plus grande avancée dans la réaction de métathèse a été réalisée après le développement des catalyseurs carbéniques à base de ruthénium de type Grubbs dont la tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels permet un plus vaste domaine d'applications. Ces catalyseurs sont, en outre, faciles à utiliser, notamment en comparaison avec les catalyseurs de Schrock[62] au molybdène qui doivent être manipulés en boîte à gants tant ils sont sensibles à l'air et à l'eau. Les catalyseurs de Schrock s'avèrent cependant très

---

[58] (a) Freitas, E. R. ; Gum, C. R. *Chem. Eng. Prod.* **1979**, *75*, 73-76 ; (b) Shell International Chemical Company, *SHOP-Linear Alpha Olefins* (Company Publication), **1982**.

[59] Philips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232.

[60] Pour des revues récentes sur la métathèse des oléfines, voir : (a) Connon, S. J. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923 ; (b) Trnka, T. M. ; Grubbs, R. H. *Acc.Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 ; (c) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565-1604 ; (d) Roy, R. Das, S. K. ; *Chem. Commun.* **2000**, *4*, 519-529.

[61] Fürstner, A. ; Gastner, T. ; Weintritt, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361-2366.

[62] (a) Schrock, R. R. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 1-36 ; (b) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141-8153.

utiles pour la métathèse de substrats comprenant des atomes de soufre[63] ou de phosphore peu compatibles avec les catalyseurs au ruthénium (schéma 50).

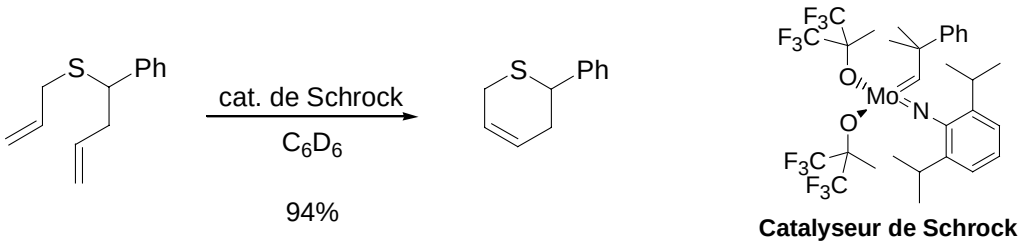


Schéma 50 : Métathèse de composés soufrés catalysée par le catalyseur de Schrock

Plus récemment, Fürstner a développé l'utilisation des complexes au molybdène pour la catalyse des métathèses yne-yne.[64] Le catalyseur est formé *in situ* à partir du complexe $Mo[N(t\text{-}Bu)(Ar)]_3$ (Ar = 3,5-diméthylphényl) activé par du dichlorométhane à 80°C dans le toluène ce qui permet la métathèse croisée yne-yne d'alcynes fonctionnalisés avec de bons rendements (schéma 51).

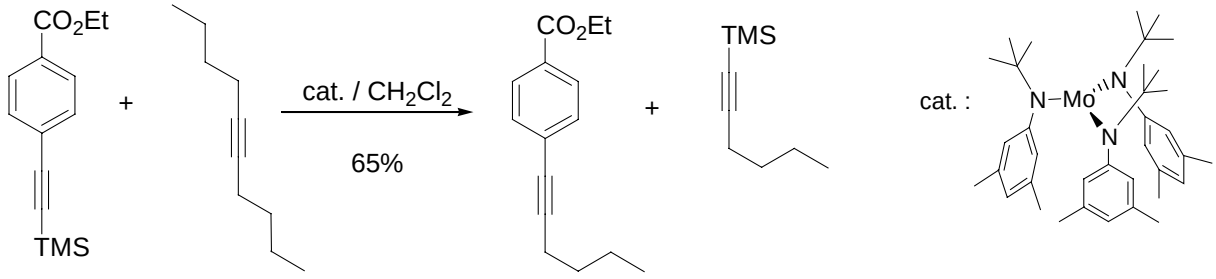


Schéma 51 : Métathèse yne-yne catalysée par un complexe du molybdène

La plupart des applications récentes de la métathèse en synthèse utilise les catalyseurs carbéniques à base de ruthénium. Ces catalyseurs présentent l'avantage d'être aisément accessibles, faciles à utiliser et tolérants vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels.

Grubbs a isolé le premier carbène stable du ruthénium pour la métathèse en 1992. [65] Ce catalyseur est peu actif mais a été vite amélioré en remplaçant la triphénylphosphine par la tricyclohexylphosphine pour donner un catalyseur[66] qui a très vite montré son efficacité pour la catalyse de RCM.[67] En 1995, Grubbs a développé un catalyseur très voisin noté **Grubbs I**[68]

---

[63] Cette différence de tolérance peut être expliquée par un effet « *mismatch* » entre le centre métallique au Mo (VI) « dur » et le groupement soufré ou phosphoré « mou ». Voir : (a) Shon, Y.-S. ; Lee, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283-1286 ; (b) Armstrong, S. K. ; Christie, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9379-9376 ; (c) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perk. Trans 1* **1998**, 371-388.

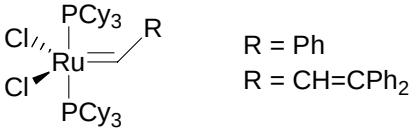
[64] Fürstner, A. ; Mathes, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 221-223.

[65] Nguyen, S. T. ; Johnson, L. K. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

[66] Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859.

[67] Fu, G. C. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

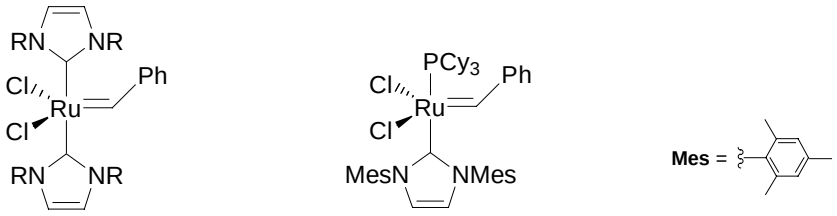
(schéma 52), légèrement plus stable et plus facile à préparer à partir de $Cl_2Ru(PPh_3)_3$ et de phényldiazométhane, puis par échange de phosphine. Ces catalyseurs sont désormais appelés catalyseurs de Grubbs de première génération.



Grubbs I

Schéma 52 Catalyseurs de première génération

L'utilisation de ligands carbéniques de type *N*-hétérocyclique a permis de développer les catalyseurs de Grubbs de deuxième génération palliant ainsi à la faible stabilité thermique et à l'activité réduite des catalyseurs de première génération. Les ligands utilisés sont des carbènes d'Arduengo.[69] Ces carbènes, de type imidazolylidène, en plus de leur encombrement important, sont d'excellents σ–donneurs et très peu π-accepteurs. Ils ne confèrent donc pas au complexe le caractère électrophile des carbènes de Fischer et ce sont des ligands stables même dans des conditions très oxydantes ou à très haute température. Herrmann est le premier à avoir utilisé ce type de carbène pour préparer de nouveaux catalyseurs tout d'abord à base de palladium pour faire des couplages de Heck[70] puis, en 1998, à base de ruthénium pour la catalyse de réaction de métathèse (schéma 53).[71]



Herrmann
R = Cy, *i*-Pr

Nolan

Schéma 53 : Catalyseurs de deuxième génération

C'est Nolan qui a eu l'idée de n'utiliser qu'un seul de ces ligands donnant ainsi naissance à un catalyseur bien plus actif où le *bis*-mésitylimidazol-2-ylidène (IMes) déplace la tricyclohexylphosphine sur le catalyseur de Grubbs. Nolan propose une synthèse « *one-pot* » à

---

[68] (a) Schwab, P. ; France, M. B. ; Ziller, J. W. ; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041 ; (b) Schwab, P. ; Grubbs, R. H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

[69] Arduengo III A. J. ; Harlow, R. L. ; Kline, M. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4180-4182.

[70] Herrmann, W. A. ; Elison, M. ; Fischer, J. ; Köcher, C. ; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371-2374.

[71] Weskamp, T. ; Schattenmann, W. C. ; Spiegler, M. ; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1998**, *37*, 2490-2493.

partir du sel d'imidazolium correspondant et de catalyseur de **Grubbs I**, où l'imidazol-2-ylidène formé est piégé *in situ* (schéma 54).[72]

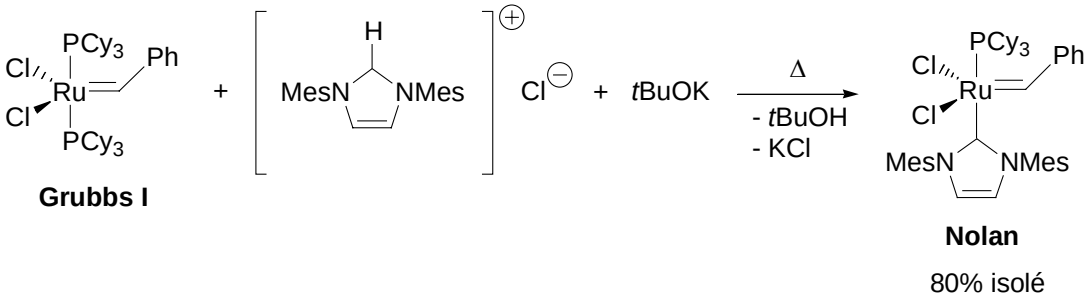
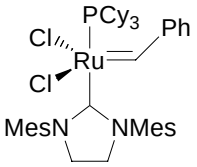


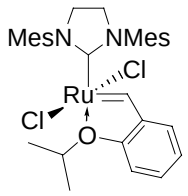
Schéma 54 : Préparation du catalyseur de Nolan

Grubbs développa peu après un catalyseur similaire, noté **Grubbs II**, dans lequel l'hétérocycle est insaturé.[73] Il est plus difficile à obtenir et légèrement moins stable que le catalyseur de Nolan. Ces catalyseurs sont très actifs et montrent une tolérance exceptionnelle vis-à-vis de nombreux groupements polaires tels que les esters, les amides, les cétones, les aldéhydes et même les acides et l'eau.

Plus récemment, Hoveyda[74] ainsi que Blechert[75] ont décrit un nouveau catalyseur dépourvu de ligand phosphino (schéma 55) qui présente la particularité d'être stable sur silice et donc de pouvoir être récupéré après chromatographie sur colonne du brut réactionnel.[76]



Grubbs II



Hoveyda

Schéma 55 : Catalyseurs de deuxième génération

---

[72] Jafarpour, L. ; Nolan, S. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 2055-2057.

[73] Scholl, M. ; Ding, S. , Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

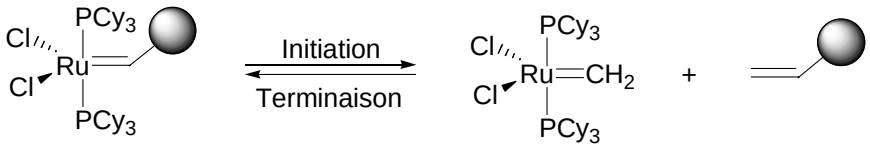
[74] (a) Kingsbury, J. S. ; Harrity, J. P. A. ; Bonitatebus Jr., P. J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799 ; (b) Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Gray, B. L. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3186-3186 ; (c) Van Veldhuizen, J. J. ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.

[75] Gessler, S. ; Randl, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

[76] Pour une revue récente sur ces catalyseurs, voir Hoveyda, A. H. ; Gillingham, D. G. ; Van Veldhuizen, J. J. ; Kataoka, K. ; Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Harrity, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23. Par ailleurs, pour une comparaison des données cinétiques entre les catalyseurs de Grubbs II et de Hoveyda, voir : Love, J. A. ; Sanford, M. S. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109. Pour les derniers développements sur ce type de catalyseur, voir : (a) Buschmann, N. ; Wakamatsu, H. ; Blechert, S. *Synlett* **2004**, *4*, 667-670 ; (b) Grela, K. ; Harutyunan, S. ; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038-4040 ; (c) Michrowska, A. ; Bujok, R. ; Harutyunan, S. ; Sashuk, V. ; Dolgonos, G. ; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc* **2004.** ASAP.

Ces catalyseurs de deuxième génération sont très faciles à manipuler et compatibles avec un grand nombre de fonctions chimiques[77] et sont aussi actifs, voire plus actifs, que le catalyseur de Schrock. En particulier, ils permettent la formation de doubles liaisons tétrasubstituées, ce qui n'était pas réalisable avec les catalyseurs de première génération. Ils sont, en outre, très stables puisqu'ils peuvent être stockés sur la paillasse pendant des mois. Enfin, les catalyseurs de **Grubbs II** et d'**Hoveyda** sont désormais commerciaux.

Le développement récent de catalyseurs supportés permet l'immobilisation du catalyseur de **Grubbs I** sur un polymère fonctionnalisé par des unités PCy_2.[78] Plus récemment, Barret et al inventèrent le concept du catalyseur boomerang, dans lequel le carbène est le groupe d'ancrage du support solide.[79] Le précatalyseur carbénique devient soluble pendant la réaction et se fixe à nouveau sur le polymère en fin de réaction (schéma 56).



Précatalyseur Catalyseur

Schéma 56 : Catalyseur supporté

Les catalyseurs de **Grubbs II** et d'**Hoveyda** ont été greffés à de nombreux supports, tels que des dendrimères,[80] des sol-gels monolithiques,[81] des résines de type polyéthylène glycol solubles,[82] des polymères de type polystyrène réticulé insolubles,[83] et d'autres polymères[84] comme des résines de polyacrylamides polyéthylènes glycols (PEGA-NH_2) ou de polystyrènes butyldiéthylsilylés (PS-DES).[85] Hoveyda et Schrock élaborèrent également une version supportée sur polymère du catalyseur de Schrock, qui donne d'excellents excès énantiomériques en métathèse cyclisante asymétrique (ARCM) et dans les réactions AROM / CM.[86] Les catalyseurs supportés sont en général un peu moins actifs que les complexes

---

[77] Chao, W. ; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2505-2507.

[78] Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *197*, 195-200.

[79] Ahmed, M. ; Barrett, A. G. M. ; Braddock, C. D. ; Cramp, S. M. ; Procopiou, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657-8662. Pour un autre exemple, voir Jafarpour, L. ; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4075-4078.

[80] Garber, S. B. ; Kingsbury, J. S. ; Gray, B. L. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

[81] Kingsbury, J. S. ; Garber, S. B. ; Giftos, J. M. ; Gray, B. L. ; Okamoto, M. M. ; Farrer, R. A. ; Fourkas, J. T. ; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4251-4256.

[82] Yao, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3896-3898.

[83] (a) Dowden, J. ; Savović, J. *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 37-38 ; (b) Randl, S. ; Buschmann, N. ; Connon, S. J. ; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 1547-1550.

[84] Connon, S. J. ; Dunne, A. D. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835-3838.

[85] (a) Connon, S. J. ; Blechert, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873-1876 ; (b) Grela, K. ; Tryznowsky, M. ; Beniek, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9055-9059.

[86] Hultzsch, K. C. ; Jernelius, J. A. ; Hoveyda, A. H. ; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 589-593.

correspondants non supportés mais peuvent être recyclés plusieurs fois, jusqu'à 7 ou 8 fois pour les meilleurs systèmes catalytiques.

III. Mécanisme

Le mécanisme communément accepté pour la réaction de métathèse a été établi par Chauvin[87] en 1970 (schéma 57). Il s'agit d'une séquence de cycloaddition / rétrocycloaddition [2+2] impliquant intermédiairement des métallacyclobutanes. Chaque étape est réversible. Il est donc nécessaire de déplacer ces équilibres en faveur de la formation des produits, en jouant par exemple sur des facteurs entropiques comme le dégagement d'éthylène.

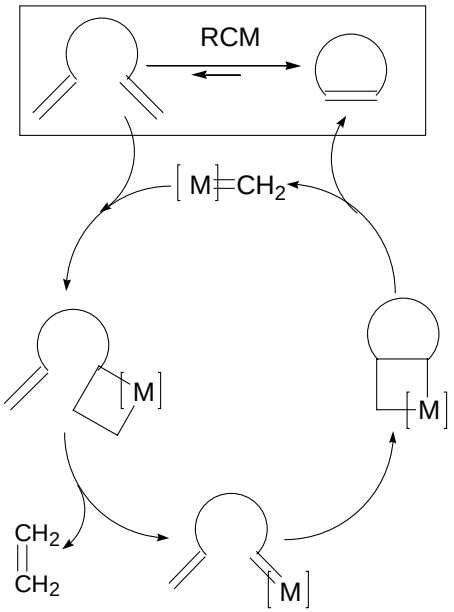


Schéma 57 : Mécanisme de Chauvin pour la métathèse des oléfines

IV. La métathèse ényne

La réaction de métathèse peut également avoir lieu entre un alcène et un alcyne, on parle alors de métathèse ényne.[88] Elle permet la formation de 1,3-diènes qui constituent des intermédiaires très intéressants en synthèse organique, pour des réactions de Diels-Alder par exemple. Le processus peut être intra- ou intermoléculaire (schéma 58).

---

[87] Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176. Ce mécanisme, proposé par Chauvin en 1970, a pu être confirmé par Schrock grâce à l'obtenition d'une structure R.X. d'un métallacyclobutane de tungstène, voir : Schrock, R. R. ; De Pue, R. T. ; Feldman, J. ; Schaverien, C. J. ; Dewan, J. C. ; Liu, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423-1435.

[88] Pour une revue récente sur la métathèse ényne, voir : Diver, S. T. ; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382. Voir aussi : (a) Mori, M. *Top. Organomet. Chem.* **1998,** *1*, 133-154 ; (b) Storm Poulsen, C. ; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18.

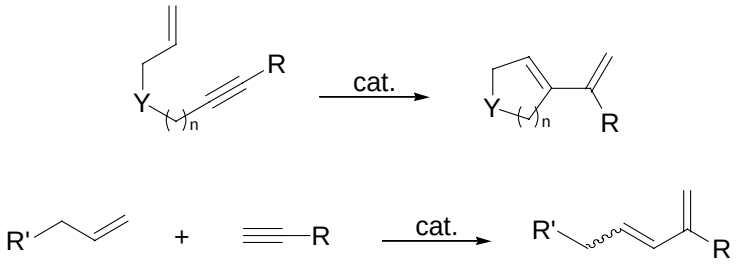


Schéma 58 : Métathèses énynes intra- et intermoléculaire

Cette réaction présente deux intérêts majeurs. D'une part, elle est dite « économique en atomes »[89] puisque le résidu alkylidène de l'alcène migre sur la partie alcyne. D'autre part, la formation d'un 1,3-diène permet un gain d'enthalpie qui constitue la force motrice de la réaction. La métathèse ényne peut être catalysée par des carbènes métalliques ou par des sels métalliques.

1. Historique

La métathèse ényne a été découverte lors de l'étude de l'effet des alcynes sur la ROMP d'alcènes. Les premières investigations ont été menées par Katz et al.[90] Ils montrèrent que la présence de phénylacétylène était nécessaire à la polymérisation d'alcènes cycliques catalysée par des complexes carbonylés du tungstène (schéma 59). Il est probable que le phénylacétylène permette l'initiation de la réaction.

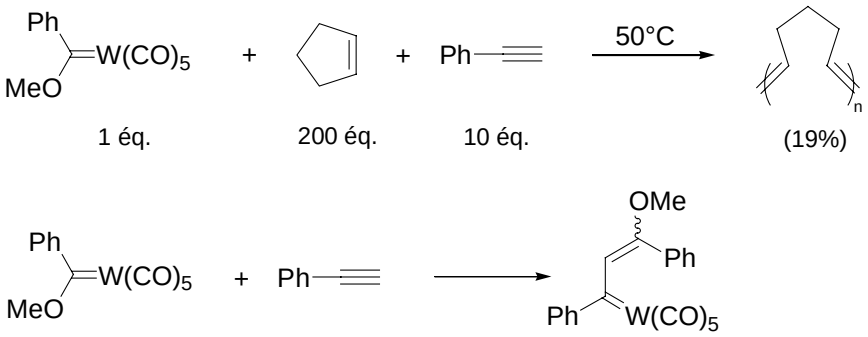


Schéma 59 : Travaux de Katz sur la ROMP

Katz et Sivavec reportèrent par la suite une RCM ényne catalysée par un complexe carbénique de type carbène de Fischer pour former un phénanthrène vinylique (schéma 60).[91] Ces résultats ont permis de montrer que les conditions de réaction des ROMP dans le domaine des polymères pouvaient être appliquées à la synthèse de petites molécules pour donner des réactions de RCM.

---

[89] Concept défini par Trost : Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

[90] (a) Katz, T. J. ; Lee, S. J. ; Nair, M. ; Savage, E. B. *J. Am. Chem. Soc* **1980**, *102*, 7940-7942 ; (b) Katz, T. J. ; Savage, E. B. ; Lee, S. J. ; Nair, M. *J. Am. Chem. Soc* **1980**, *102*, 7942-7944.

[91] Katz, T. J. ; Sivavec, T. A. M. *J. Am. Chem. Soc* **1985**, *107*, 737-738.

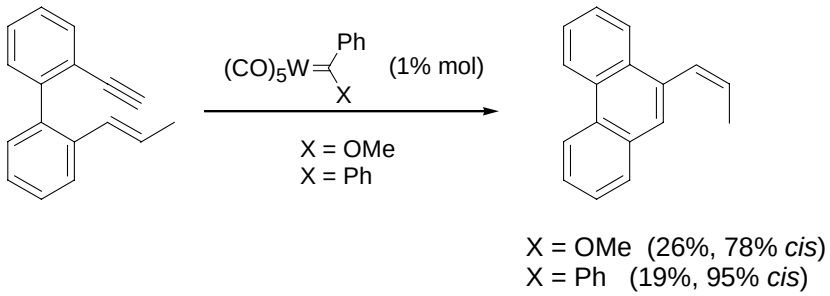


Schéma 60 : Première métathèse ényne

2. Métathèse ényne catalysée par des sels métalliques

Quelques années après la découverte de la métathèse ényne par Katz, Trost et son groupe[92] développèrent la réaction de cycloisomérisation des énynes en utilisant des sels de palladium (II) ou de platine (II). La réorganisation des liaisons est ici initiée par un système catalytique très simple (le plus souvent $PtCl_2$ ou $PdCl_2$) et procède vraisemblablement selon le mécanisme représenté sur le schéma 61.[93] La réaction est amorcée par une double coordination du métal sur l'ényne puis un métallacyclopentène est formé. L'élimination réductrice du métal conduit alors à un cyclobutène qui, par ouverture selon un processus électrocyclique, permet de former le 1,3-diène attendu. Cette hypothèse mécanistique est confortée par l'obtention de cyclobutènes dans certains cas.

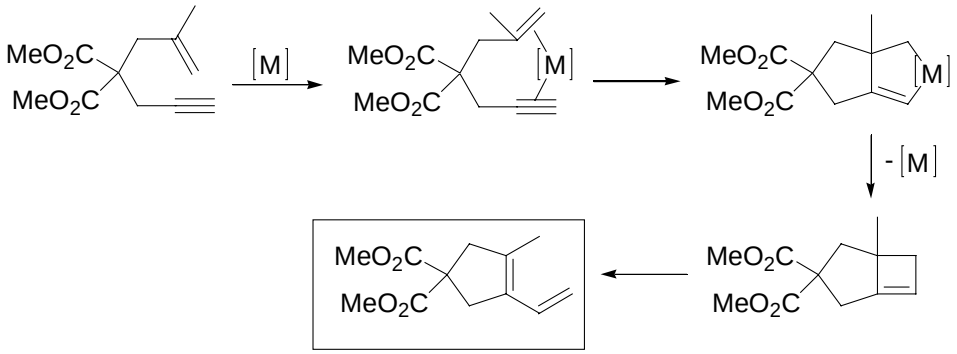


Schéma 61 : Mécanisme de la métathèse ényne catalysée par des sels métalliques

Les travaux de Murai montrèrent très vite le grand intérêt de chlorure de platine (II) pour la métathèse ényne. La cyclisation, qui a lieu dans des conditions très douces, est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels dont la présence d'halogènes en position acétylénique ou vinylique (schéma 62).[94]

---

[92] (a) Trost, B. M. ; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636-1638 ; (b) Trost, B. M. ; Trost, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3647-3651 ; (c) Trost, B. M. ; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc* **1991**, *113*, 1850-1852 ; (d) Trost, B. M. ; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, 824-832 ; (e) Trost, B. M. ; Yanai, M. ; Hoogsteen, K *J. Am. Chem. Soc* **1993**, *115*, 5294-5295 ; (f) Trost, B. M. ; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1085-1137.

[93] Pour une revue récente, voir : Aubert, C. ; Buisine, O. ; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2003**, *102*, 813-834.

[94] Chatani, N. ; Furukawa, N. Sakurai, H ; Murai, S. *Organometallics*, **1996**, *15*, 901-903.

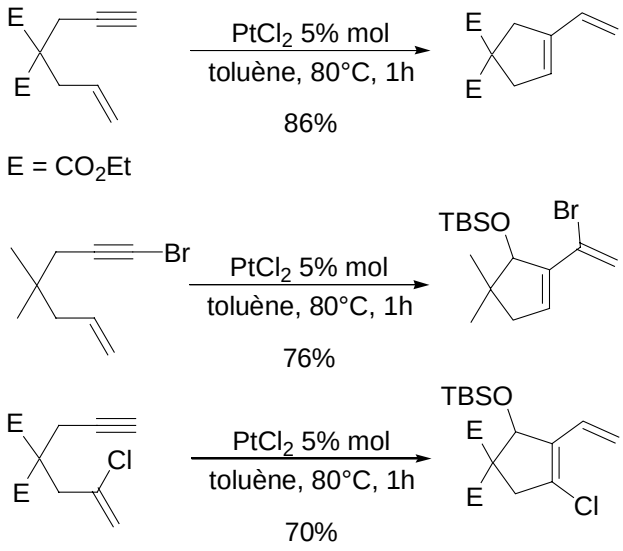
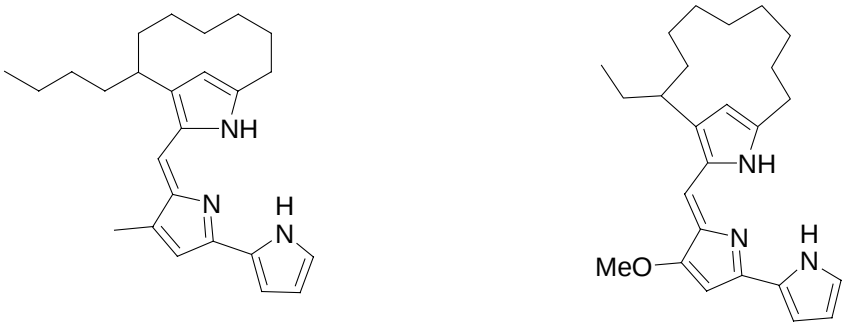


Schéma 62 : Exemples de métathèses énynes catalysées par des sels métalliques

Fürstner et ses collaborateurs utilisèrent la métathèse ényne catalysée par les sels de platine II comme étape clé de la formation des systèmes cycliques de type cyclophane que l'on trouve dans la streptorubine B et la métacycloprodigiosine (schéma 63).[95]



Streptorubine B *Métacycloprodigiosine*

Schéma 63 : Structures de la streptorubine B et de la métacycloprodigiosine

La formation du système cyclique de la streptorubine directement à partir de l'alcyne terminal correspondant conduit à un mélange complexe. L'introduction d'un groupement butanoyle permet d'améliorer la réaction de métathèse utilisant les sels de platine simples tels que $PtCl_2$, $PtCl_4$ ou $PtBr_4$ (schéma 64).

[95] Fürstner, A. ; Szillat, H. ; Gabor, B. ; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314.

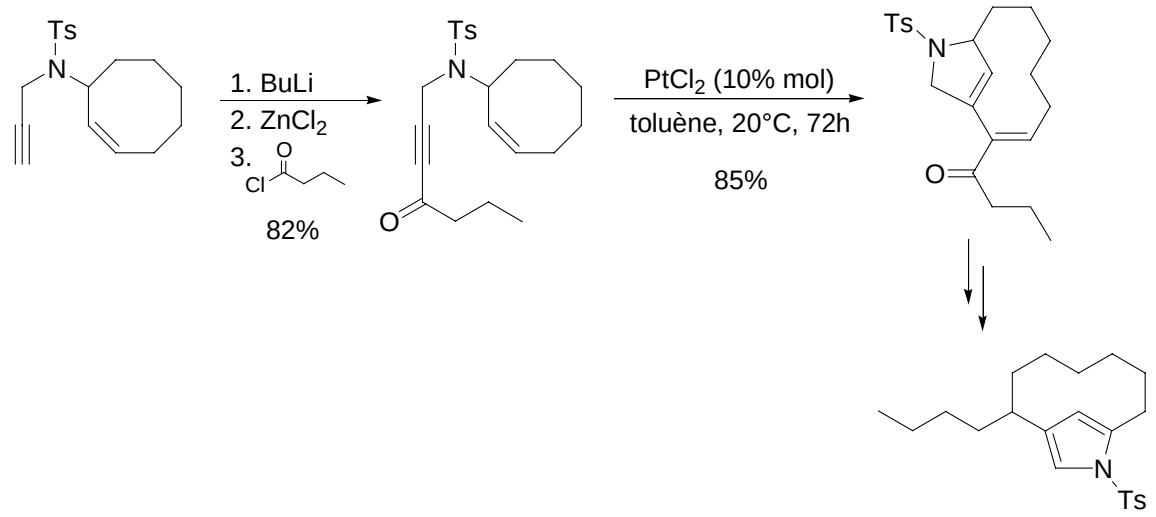


Schéma 64 : Synthèse de la streptorubine B

Une stratégie similaire a été utilisée pour convertir l'ényne correctement fonctionnalisé en le système cyclique de la métacycloprodigiosine (schéma 65).

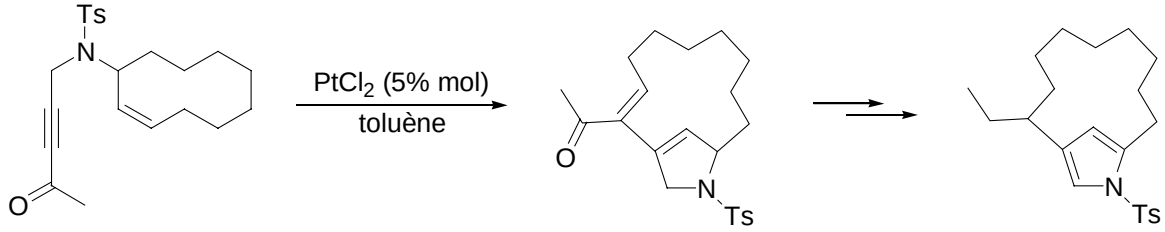


Schéma 65 : Synthèse de la métacycloprodigiosine

Ces sels métalliques se révèlent donc des outils simples et puissants pouvant être appliqués en synthèse totale dans des réactions de métathèse ényne.

3. La métathèse ényne catalysée par les complexes carbéniques du ruthénium

3.1. Premières études de Mori et de Grubbs

Les catalyseurs carbéniques à base de ruthénium furent développés pour la métathèse d'alcènes mais montrèrent vite leur efficacité pour la métathèse ényne. Les catalyseurs de Grubbs de première et de deuxième génération, ainsi que le catalyseur d'Hoveyda se sont vite avérés des catalyseurs de choix pour ce type de réaction.

Ainsi, au début des années 90, deux grandes études sur la métathèse ényne furent menées.

La première réaction de métathèse ényne catalysée par un complexe carbénique du ruthénium fut décrite en 1994 par Kinoshita et Mori.[96] Ils montrèrent que des hétérocycles à 5, 6 ou 7 chaînons pouvaient être obtenus par RCM ényne en présence du catalyseur de Grubbs de première génération (schéma 66).

[96] Kinoshita, A ; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1022.

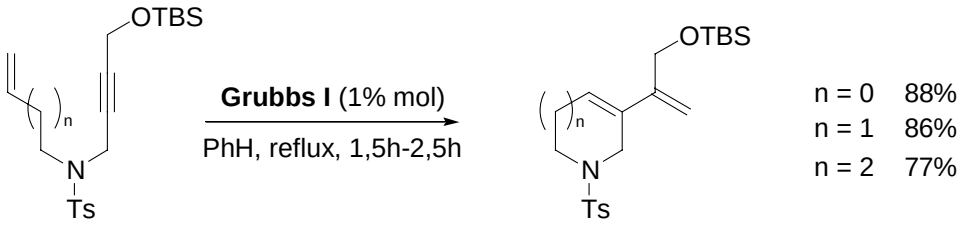


Schéma 66 : Premiers exemples de métathèse ényne de Mori

Mori et Kinoshita démontrèrent que les alcynes terminaux conduisaient à des taux de conversion plus faibles que les alcynes substitués (schéma 67).

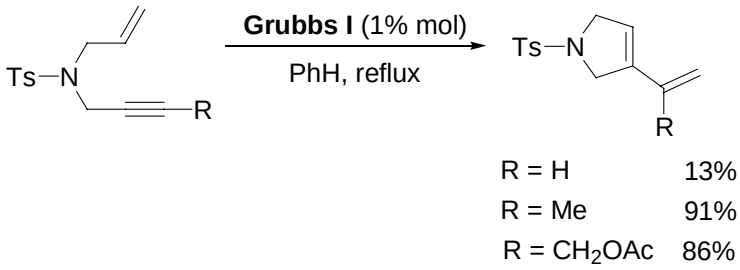


Schéma 67 : Influence du degré de substitution de l'alcyne

Il semblerait que, dans le cas de la réaction des alcynes vrais, le diène formé complexe le catalyseur et l'empêche ainsi de propager la réaction (schéma 68).

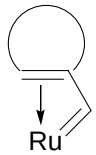


Schéma 68 : Complexation du catalyseur par le diène

Lorsque l'alcyne est substitué, cette complexation n'a vraisemblablement pas lieu et les diènes attendus sont obtenus avec de bien meilleurs rendements. Les auteurs montrèrent également que les alcynes substitués par des esters, dérivés de type propiolate, ou des groupements silylés, dérivés du triméthylsilylacétylène, donnaient des résultats médiocres (schéma 69).

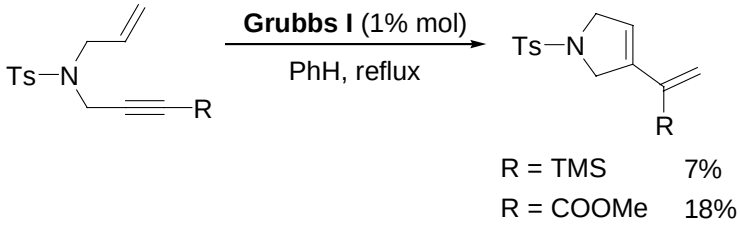


Schéma 69 : Substitution de l'alcyne par des groupements silylés ou par des esters

Par ailleurs, afin de déterminer si le catalyseur au ruthénium réagissait d'abord avec la partie alcène ou la partie alcyne, un composé diényne a été évalué comme substrat pour la métathèse (schéma 70).

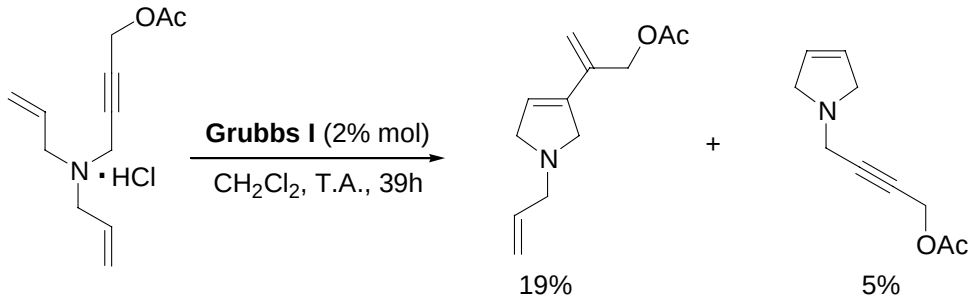


Schéma 70 : Compétition alcène / alcyne dans la RCM

Le diène résultant de la RCM alcène-alcyne est obtenu en quantité supérieure au produit de la RCM alcène-alcène ce qui semble suggérer que la RCM alcène-alcyne est la plus rapide. Les auteurs interprètent ce résultat comme la preuve d'une réactivité supérieure de l'espèce carbénique $Ru=CH_2$ avec le fragment alcyne qu'avec le fragment alcène.

La même année, Grubbs[97] publia la réaction de métathèse d'un diényne utilisant le même catalyseur. Il s'agit d'une réaction tandem où le produit résultant de la métathèse ényne réagit avec le deuxième fragment alcène de la molécule afin de former un bicycle (schéma 71).

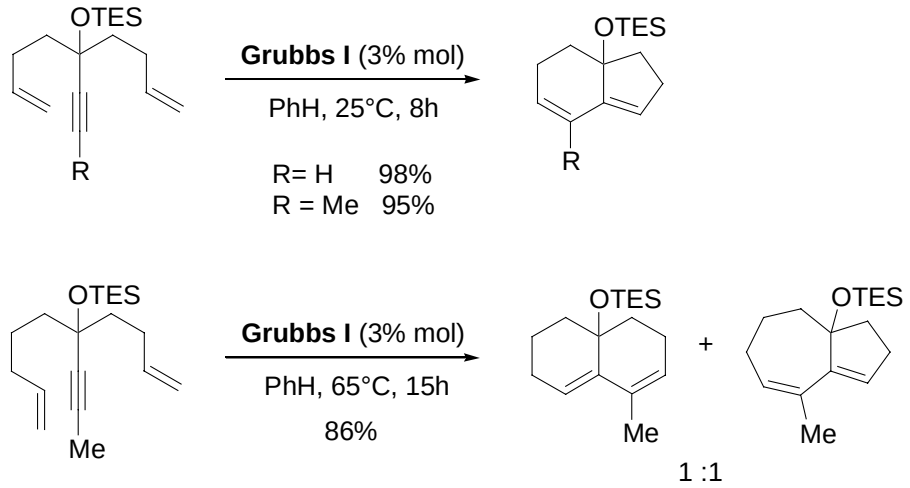


Schéma 71 : Premiers travaux de Grubbs sur la métathèse ényne

Grubbs[98] propose pour cette réaction que l'attaque du catalyseur ait lieu sur un des fragments éthyléniques du diényne (schéma 72).

---

[97] Kim, S.-H. ; Bowden, N. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802.

[98] (a) Trnka, T. M. ; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 ; (b) Sanford M. S. ; Love J. A. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc* **2001**, *123*, 6543-6554 ; (c) Sanford M. S. ; Ulman, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*

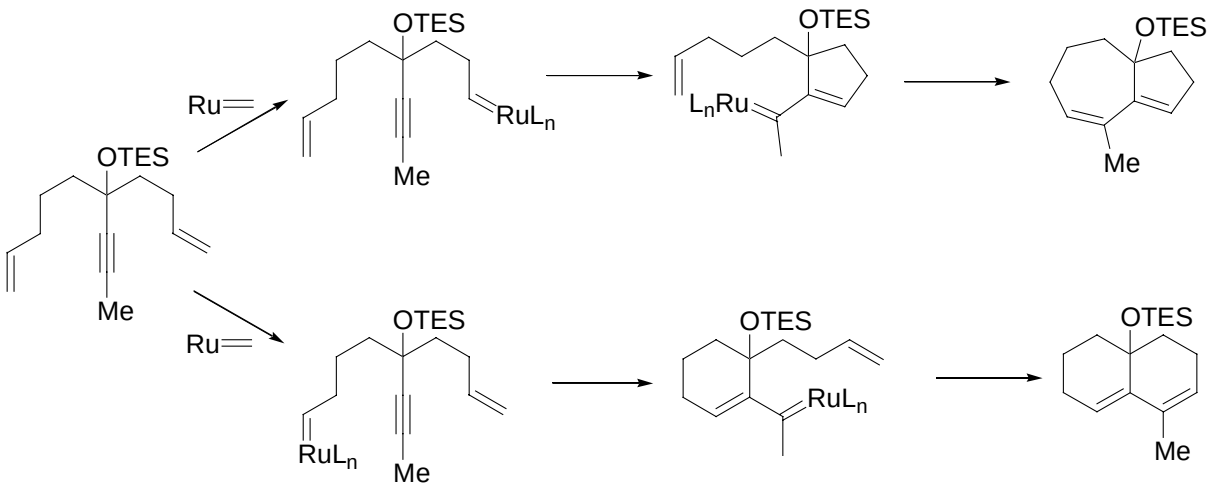


Schéma 72 : Mécanisme proposé par Grubbs

Contrairement au mécanisme de la métathèse des oléfines qui est parfaitement admis, le mécanisme de la métathèse ényne n'est pas parfaitement résolu et deux versions coexistent selon le site initial de fixation du catalyseur au ruthénium. En effet, l'attaque du catalyseur est décrite ici par Grubbs en premier lieu sur la partie alcène de la molécule mais elle peut être envisagée également sur la partie alcyne comme le suggère Mori et son équipe. Depuis ces premiers résultats contradictoires, aucun mécanisme n'a, à ce jour, fait l'unanimité.

3.2. Considérations mécanistiques

En effet, deux voies mécanistiques possibles sont envisageables selon que l'espèce catalytique active [Ru]=CH_2, générée après le premier cycle catalytique, attaque d'abord l'alcène ou l'alcyne (schéma 73). S'il y a d'abord réaction avec la partie alcène de l'ényne, une série de cycloadditions et de rétrocycloadditions [2+2] peut être envisagée pour produire le 1,3-diène (**voie I**). Par contre, si la réaction commence sur la partie alcyne de l'ényne, deux métallacycles peuvent être formés selon la régiosélectivité de l'attaque de l'espèce catalytique. Une série analogue de cycloadditions et de rétrocycloadditions [2+2] peut ainsi conduire à deux 1,3-diènes différents (**voies IIa** et **voie IIb**).

2001, *123*, 749-750 ; (d) Trnka, T. M. ; Morgan, J. P. ; Sanford, M. S. ; Wilhelm, T. E. ; Scholl, M. ; Choi, T.-L. ; Ding, S. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc* **2003**, *125*, 2546-2558.

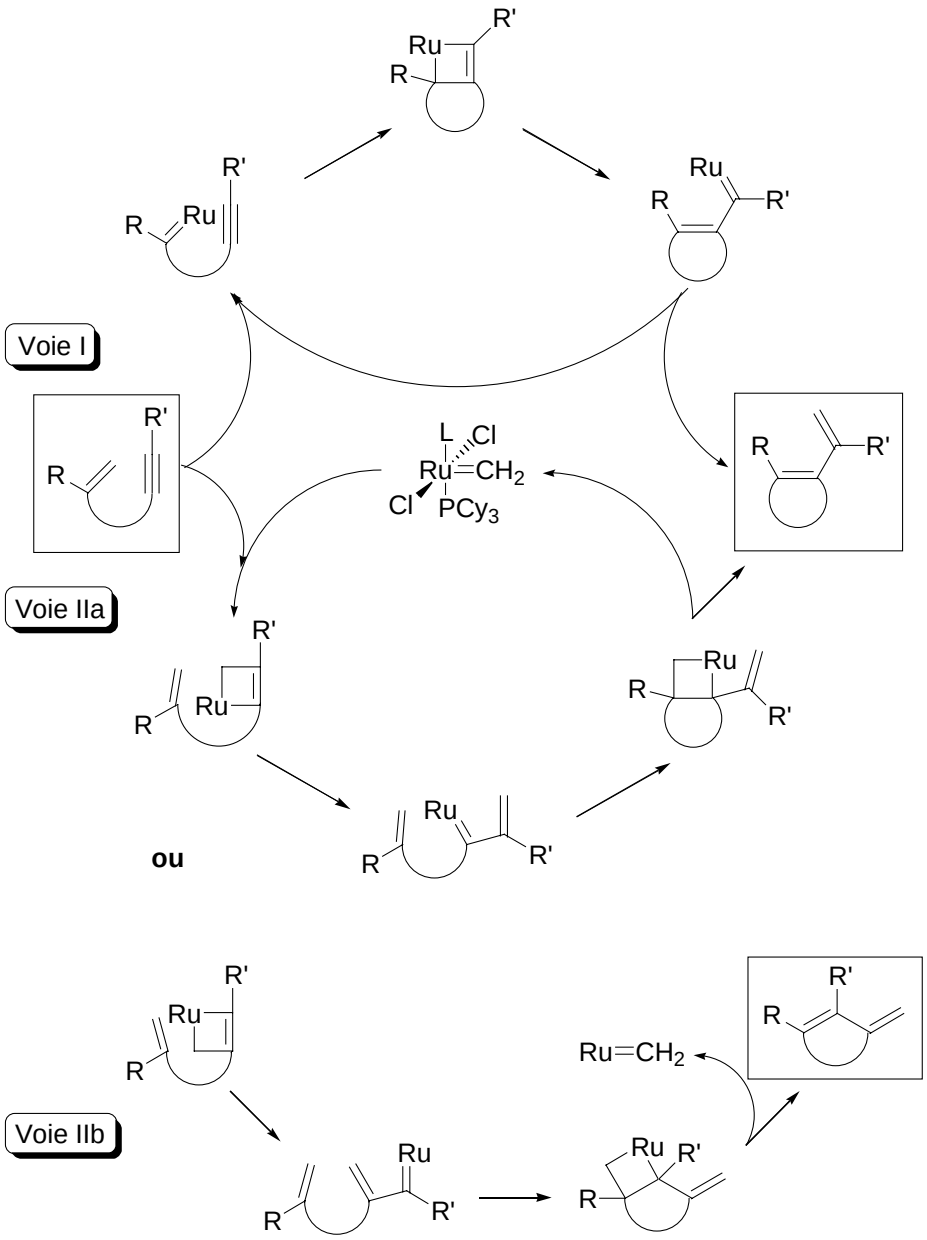


Schéma 73 : Différents mécanismes envisageables pour la métathèse ényne

Il est à noter que la **voie IIa** conduit au même produit diénique que la voie alcène (**voie I**). Il est alors très difficile de trancher entre la **voie I** et la **voie IIb**. Dans certains cas, comme nous le verrons plus loin, l'obtention de certains produits ne peut s'expliquer que par le mécanisme **IIb**.

Alors que les études de Mori[96] et de Blechert[99] suugèrent l'existence d'un mécanisme impliquant un intermédiaire de type méthylidène commençant donc par l'alcyne (**voie II**), deux autres groupes ont réussi à mettre en évidence un mécanisme commençant par l'alcène (**voie I**) grâce à des expériences RMN.

---

[99] Preuve établie dans le cas de réactions de métathèse ényne intermoléculaires explicitées plus loin dans ce manuscrit : Stragies, R ; Schuster, M. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518-2520.

La première étude RMN a été réalisée par Hoye et al sur un substrat de type propiolate (schéma 74).[100]

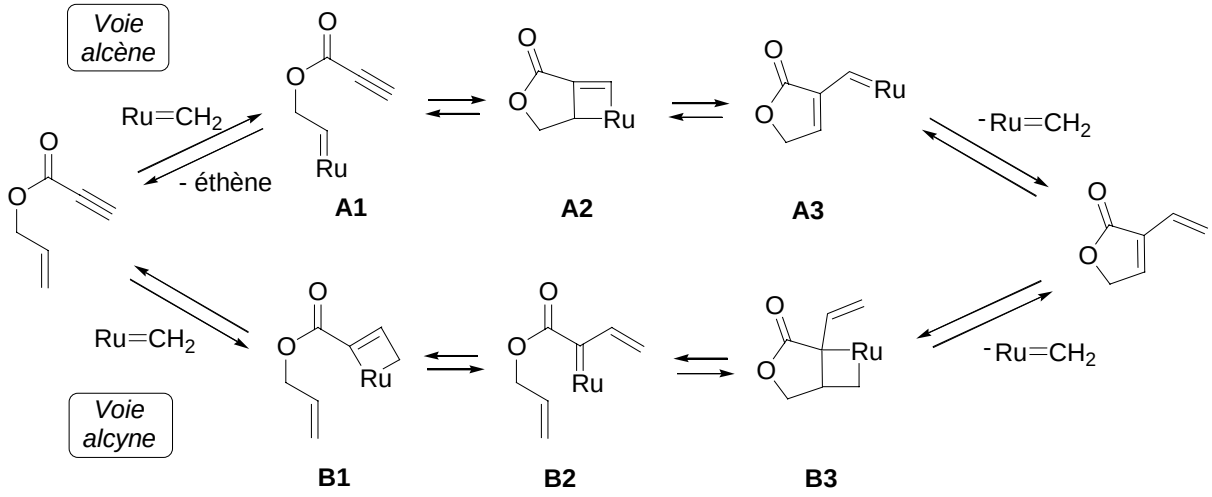


Schéma 74 : Travaux de Hoye et al

Le suivi RMN de cette réaction montre l'apparition de nouveaux protons carbéniques attribués aux deux carbènes (**A1** et **A3**) résultant de l'attaque du catalyseur sur l'alcène (**voie I**). L'auteur n'exclut cependant pas totalement l'existence simultanée d'un mécanisme commençant par l'alcyne (**voie II**) puisque le carbène (**B2**) produit dans cette voie n'a pas de proton carbénique et ne peut donc pas être observé par RMN. Cependant, l'attaque du catalyseur sur l'alcyne, appauvri en électrons par la présence de l'ester, est probablement défavorisée dans ce cas. Kozmin et ses collaborateurs sont arrivés à des conclusions similaires en s'appuyant, eux aussi, sur des études RMN lors de la cyclisation par métathèse d'un ényne dont la triple liaison est substituée par un groupement silylé, qui, après désilylation, conduit à l'énone correspondante (schéma 75).[101]

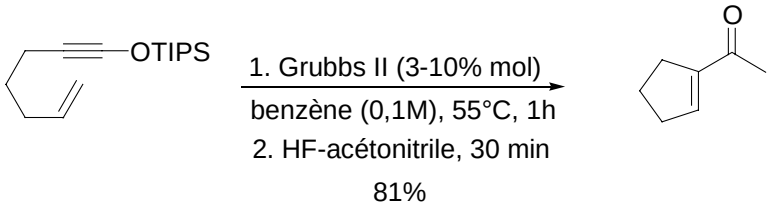


Schéma 75 : Travaux de Kozmin

Le spectre RMN ^{1}H de l'ényne **A** (schéma 76) en présence de catalyseur de Grubbs II montre toujours le pic du carbène du catalyseur (δ = 19,61 ppm), même après chauffage à reflux du benzène deutéré.

---

[100] Hoye, T. R. ; Donaldson, S. M. ; Vos, T. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279.

[101] Schramm, M. P. ; Reddy, D. S. ; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274-4277.

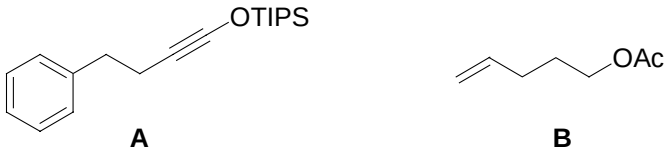


Schéma 76 : Substrats utilisés dans les études RMN de Kozmin

Par contre, l'oléfine **B** en présence de catalyseur de Grubbs II conduit immédiatement à l'apparition d'un nouveau signal correspondant à un nouveau carbène (δ = 18,35 ppm). Ce même signal est observé lors du mélange des trois composés **A**, **B** et le catalyseur, en plus de la disparition progressive du signal du carbène initial du catalyseur. Les auteurs concluent que le catalyseur a une plus grande affinité pour l'alcène, suggérant un mécanisme commençant par la double liaison lors de la cyclisation ényne.

Dans l'état actuel des connaissances, il semble donc que les **voies I** et **II** soient toutes les deux impliquées dans la métathèse ényne. La **voie I** est privilégiée dans le cas où l'alcène est monosubstitué. Néanmoins, les alcènes *gem*-disubstitués sont connus pour réagir plus lentement dans les réactions de métathèse des oléfines[102] et dans ce cas, il est probable que la réaction commence par l'alcyne et donc que les **voies IIa** et **IIb** prédominent.

3.3. Influence du degré de substitution des substrats de métathèse ényne

La réaction de métathèse ényne est très sensible aux degrés de substitution de l'alcène mais aussi de l'alcyne. Fürstner[103] décrit la métathèse d'un ényne dont l'alcène terminal est monosubstitué. La réaction de cet ényne avec 1% de catalyseur de Grubbs II à 80°C dans le toluène pendant 1,5 heures conduit à la formation du diène correspondant avec 89% de rendement (schéma 77).

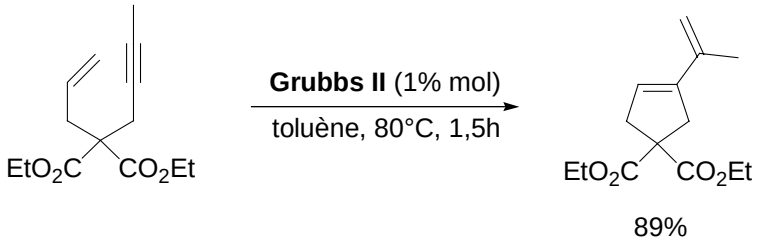


Schéma 77 : Influence de la substitution de l'alcyne

Aucun autre cycle isomère n'est formé et le cycle à 5 obtenu peut provenir, soit d'un mécanisme de type **voie I**, soit de la **voie IIb**. Récemment, Mori[104] décrit la réaction de l'analogue méthylé de ce composé, dans les mêmes conditions, avec 5% de catalyseur de Grubbs II. La réaction dure alors 5 heures et conduit à la formation d'un mélange équimolaire

---

[102] Kim, S. H. ; Zuercher, W. J. ; Bowden, N. B. ; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073-1081.

[103] Fürstner, A. ; Ackermann, L. ; Gabor, B. ; Goddard, R. ; Lehmann, C. W. ; Mynott, R. ; Stelzer, F. ; Thiel, O. R. *Chemistry-Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.

[104] Kitamura, T. ; Sato, Y. ; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344,* 678-693.

de deux diènes cycliques isomères. De plus, de faibles quantités du dérivé cyclopropanique sont également isolées (schéma 78).

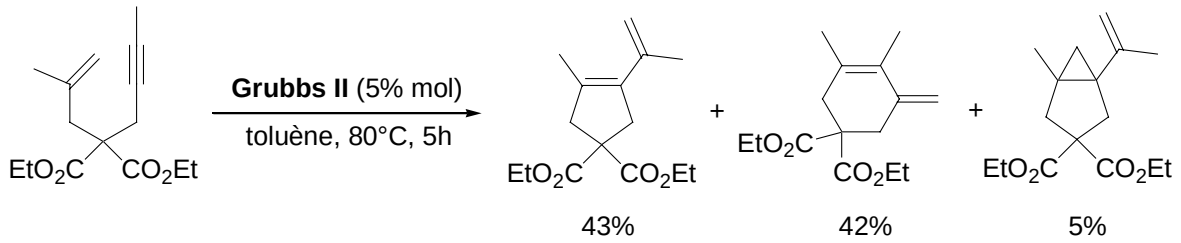


Schéma 78 : Influence de la substitution de l'alcène

L'obtention d'un mélange cycle à 5 et cycle à 6 permet de mettre en évidence la régiochimie d'attaque du carbène méthylidène-ruthénium. En effet, comme évoqués précédemment, deux cas sont envisageables : soit le ruthénium se fixe sur le carbone interne de la triple liaison (**voie IIa**) ce qui conduira au cycle à 5, soit le ruthénium se fixe sur le carbone extérieur de la triple liaison (**voie IIb**) pour générer le cycle à 6 (schéma 79). Le dérivé cyclopropanique provient probablement de l'élimination réductrice du ruthénium dans l'intermédiaire métallacyclobutane (**voie IIc**).

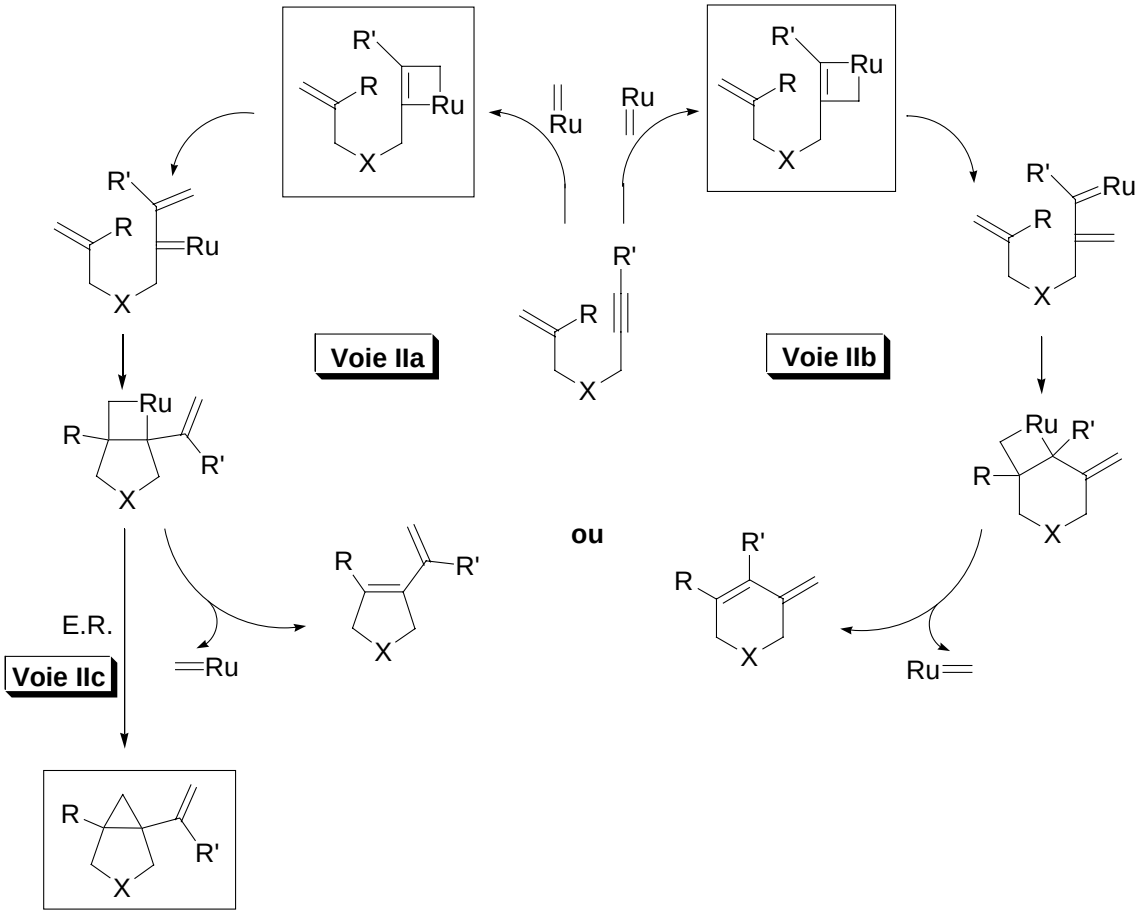


Schéma 79 : Régiochimie de la fixation du ruthénium sur l'alcyne

Cette variation dans la distribution des produits, observée depuis à plusieurs reprises toujours dans le cas d'alcènes substitués, confirme l'hypothèse d'un mécanisme commençant par l'alcyne dans le cas d'alcènes encombrés. En effet, un mécanisme commençant par l'alcène ne peut conduire qu'au cycle à 5. Si l'alcène est trop encombré, le catalyseur ne peut s'y fixer et préfère alors attaquer sur la partie alcyne de la molécule : deux régioisomères sont alors envisageables conduisant au mélange cycle à 5 / cycle à 6.

Un exemple similaire a été décrit par Grubbs[97] lors de l'étude de la cyclisation des diénynes (schéma 80).

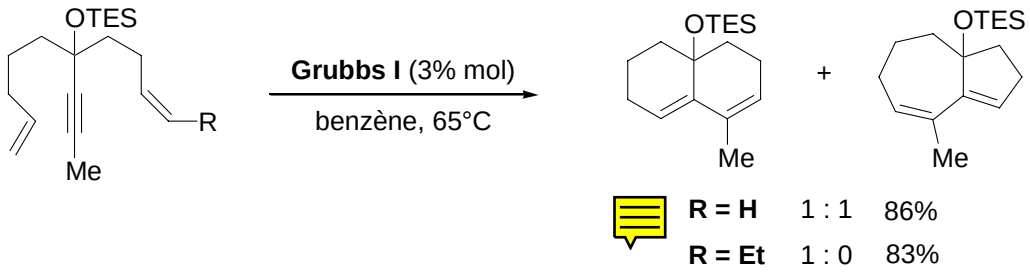


Schéma 80 : Influence de la substitution de l'alcène sur la RCM de diénynes

Dans le cas où les deux alcènes sont terminaux, un mélange équimolaire des bicycles [6,6] et [7,5] est obtenu alors que si un des alcènes est substitué par un groupement éthyle, seul le bicycle [6,6] est obtenu.

Il semble donc que, même si le mécanisme de la métathèse ényne, n'est pas parfaitement maîtrisé, deux versions coexistent. Plusieurs exemples viennent ainsi confirmer l'orientation différente de l'attaque du catalyseur selon le degré de substitution de la partie oléfinique du substrat.[105]

4. Réaction ényne intermoléculaire

Blechert et son équipe[106] furent les premiers à décrire la métathèse ényne en version intermoléculaire. Ils montrèrent que cette réaction, « économique en atome », s'avère étonnamment efficace et sélective comparée à la version oléfinique.[107] Cependant, cette réaction est peu régiosélective dans le cas d'alcynes dissymétriques[108]. La réaction de divers dérivés propargyliques avec deux à trois équivalents d'alcène a permis de préparer, par métathèse croisée, une série de 1,3-diènes avec de très bons rendements (schéma 81).

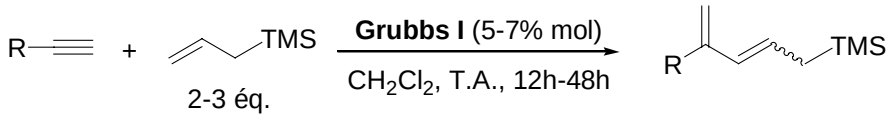
---

[105] (a) Zuercher, W. J. ; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291-4298 ; (b) Codesido, E. M. ; Castedo, L. ; Granja, J. R. ; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1483-1486 ; (c) Huang, J. ; Xiong, H. ; Hsung, R. P. ; Rameshkumar, C. ; Mulder, J. A. ; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417-2420.

[106] Stragies, R ; Schuster, M. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518-2520.

[107] La métathèse croisée des oléfines est plus difficile à mettre en œuvre car il faut réussir à favoriser la formation du produit en évitant l'homocouplage, voir : (a) Blackwell, H. E. ; O'Leavy, D. J. ; Chatterjee, A. K. ; Washenfelder, R. A. ; Bussmann, D. A. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58-71 ; (b) Chatterjee, A. K. ; Choi, T.-L. ; Sanders, D. P. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *5*, 11360-11370.

[108] Stragies, R. ; Voigtmann, U. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5465-5468.



	Rdt	*E* / *Z*
R = CH_2OTHP	81%	1 : 1
R = CH_2OAc	90%	1 : 1
R = $CH(CH_3)OAc$	63%	3 : 1
R = CH_2OCO_2Me	89%	1 : 1

Schéma 81 : Travaux de Blechert sur la métathèse ényne intermoléculaire

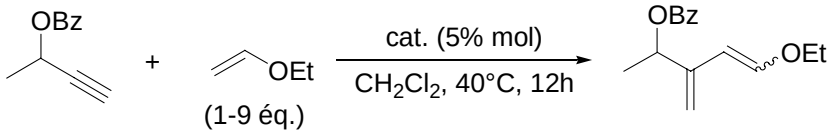
Dans la plupart des cas, la réaction n'est pas stéréosélective : les diènes sont obtenus en mélange 1 : 1 d'isomères *E* / *Z* sauf pour le diène où R = $CH(CH_3)OAc$ pour lequel le rapport *E* / *Z* est de 3 : 1. Si l'alcène et l'alcyne sont en proportions stœchiométriques, les rendements de la réaction sont plus faibles. Il est intéressant de constater que la formation du produit de dimérisation de l'alcène issu de la réaction d'homocouplage a lieu seulement en très faible quantité. Cette observation permet aux auteurs de conclure que le catalyseur se fixe préférentiellement sur l'alcyne. Il est probable que si le catalyseur se fixait préférentiellement sur l'alcène, plus de produit d'homocouplage serait formé, d'autant que l'alcène est en excès dans le milieu. Par ailleurs, Blechert et ses collaborateurs ont montré que le catalyseur de Schrock à base de molybdène, dans les mêmes conditions, conduisait à la polymérisation de l'alcène (dans le cas d'une oléfine cyclique).

Cette réaction de métathèse croisée ène-yne a pu être mise en œuvre avec divers alcènes. Les substrats comportant des groupements alcools non protégés réagissent mais avec des rendements faibles. Les alcynes et les alcènes non terminaux restent inertes avec le catalyseur de Grubbs I mais il a été montré récemment[109] que la réaction était possible en utilisant le catalyseur de Grubbs II, plus réactif.

Ainsi, Diver et son équipe, lors de la description de la réaction de métathèse croisée entre une série d'alcynes et des éthers d'énols, montrent que les catalyseurs de Grubbs II et d'Hoveyda donnent des rendements quasi-quantitatifs alors que l'utilisation du catalyseur de Grubbs I donne seulement des traces de produit (schéma 82).[110]

[109] (a) Smulik, J. A. ; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2271-2274 ; (b) Mori, M. ; Tonogaki, K. Nishiguchi, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 224-226 ; (c) Tonogaki, K. ; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2235-2238.

[110] Giessert, A. J. ; Snyder, L. ; Markham, J ; Diver, S. T. ; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1793-1796.

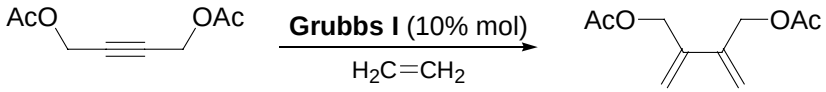


E / *Z* : 1,7 : 1

	Rendement
Grubbs II	99%
Hoveyda	99%
Grubbs I	—

Schéma 82 : Importance du choix du catalyseur

Mori et ses collaborateurs[111] ont découvert que l'éthylène pouvait être utilisé comme partenaire alcène dans la réaction intermoléculaire de métathèse croisée ényne. Ainsi, sous atmosphère d'éthylène, la réaction d'alcynes non terminaux, effectuée en présence de catalyseur de Grubbs I conduit à des composés de type butadiènes disubstitués avec de bons rendements (schéma 83).



71%

Schéma 83 : Métathèse intermoléculaire entre un alcyne et l'éthylène

5. Utilisation de l'éthylène dans les réactions de métathèse ényne

Mori et ses collaborateurs démontrèrent également que l'éthylène gazeux permet de favoriser la RCM ényne : dans ces réactions intramoléculaires, l'éthylène n'est pas incorporé dans les produits formés.[112] Comme nous l'avons vu précédemment, la RCM des alcènes-alcynes terminaux produit souvent les diènes correspondants avec de faibles rendements, ce qui est probablement dû au passage par un carbène vinylique stable et inerte vis-à-vis de toute autre réaction de métathèse (schéma 84). Mori suggère que l'utilisation d'éthylène permet de régénérer le carbène méthylénique, forme active du catalyseur et de libérer le diène attendu.

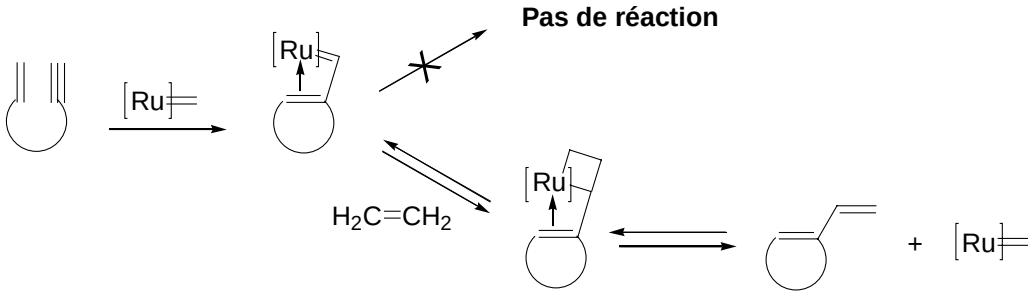


Schéma 84 : Influence de la présence d'éthylène sur la RCM ényne

[111] Kinoshita, A. ; Sakakibara, N. ; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388-12389.

[112] Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.

Grubbs et son équipe[113] ont identifié un peu plus tard un carbène vinylique coordiné inefficace en métathèse et ont montré que la manipulation sous atmosphère d'éthylène permettait de régénérer les espèces Ru=CH_2 actives, confirmant ainsi l'hypothèse de Mori.

L'éthylène permettrait donc de maintenir une concentration plus importante d'espèces actives du catalyseur et réduirait la part d'espèces inactives, ce qui permet de diminuer les temps de réaction, mais aussi d'obtenir des rendements supérieurs. L'efficacité de cette technique a été démontrée pour la synthèse de cycles à 5, 6 ou 7 membres (schéma 85).[112]

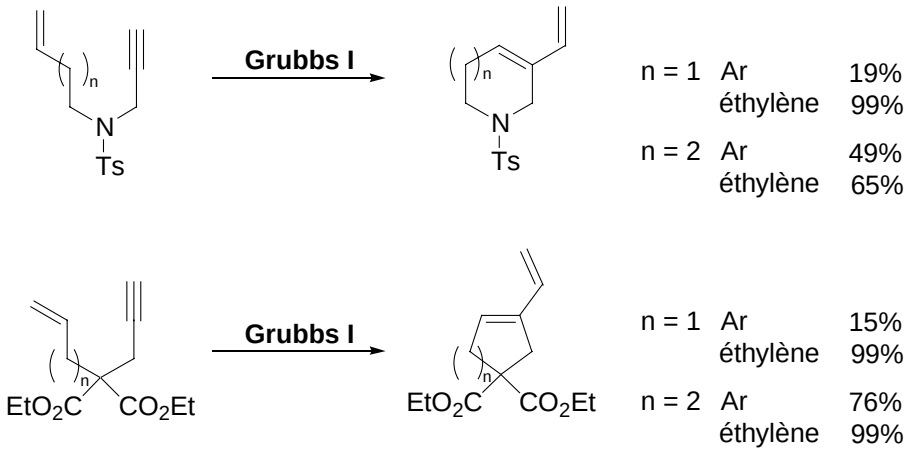


Schéma 85 : Influence de l'utilisation d'éthylène sur les rendement de RCM énynes

6. Métathèse des cycles moyens

La paulitine comportant un cycle à 8 chaînons que nous envisageons de construire par métathèse, il était nécessaire d'évaluer l'enjeu de la formation des cycles moyens, et plus particulièrement des cycles à 8 par ce type de réaction.

6.1. Aspect thermodynamique

Le cyclooctane est un cycle relativement tendu – tension évaluée à 5,18 kJ.mol^{-1} / CH_2) – , mais très "souple" : il en existe une dizaine de conformations possibles. La tension des cycles de taille moyenne s'explique par la présence de fortes interactions transannulaires, interactions qui diminuent dès que la taille du cycle est supérieure à 10 chaînons. Dans la série des cyclisations des ω-bromoalcanoates de sodium par substitution de type S_N2 du carboxylate sur l'halogénoalcane, la réaction du 7-bromooctanoate est parmi les plus lentes, avec la formation du cycle à 9 équivalent.[114] Ceci est dû à une enthalpie d'activation très élevée, maximale dans le cas du cycle à 8. La présence de carbones hybridés sp^2 ou d'hétéroatomes diminue cette tension de façon considérable. Le cyclooctène est ainsi un peu moins tendu que le cyclooctane (il peut d'ailleurs exister sous forme de deux isomères, *Z* ou

[113] Trnka, T. M. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 3845-3847.

[114] Eliel, E. L. ; Wilen, S. H., Stéréochimie des Composés Organiques, *Tec. & Doc.*, **1996**.

E). L'entropie d'activation décroît lorsque la taille du cycle formé augmente, l'enthalpie libre d'activation est donc maximale pour les cycles à 8.

Ainsi, il apparaît que la formation de cycles à 8 n'est pas un processus favorable.[115] Les cyclooctènes ont pu être synthétisés par RCM en jouant sur différents paramètres (hétéroatomes, effet Thorpe-Ingold…) favorisant la cyclisation. Ces cycles sont, par contre, d'excellents candidats pour les réactions de polymérisation par ROMP.[116]

Le dégagement d'éthylène lors de la réaction de métathèse d'un α,ω-diène permet de déplacer l'équilibre vers la formation du produit de cyclisation, ou de polymérisation. De manière générale, pour favoriser la cyclisation par rapport à la polymérisation, on peut diminuer la concentration en monomère (facteur entropique), et augmenter la température (l'enthalpie de la ROMP est négative).

Fürstner décrit ainsi la préparation du premier cycle à 8 carboné accolé à un cycle carboné à 5 chaînons catalysée par un carbène au molybdène avec un rendement de 92%, après déprotection de la fonction alcool (schéma 86).[117]

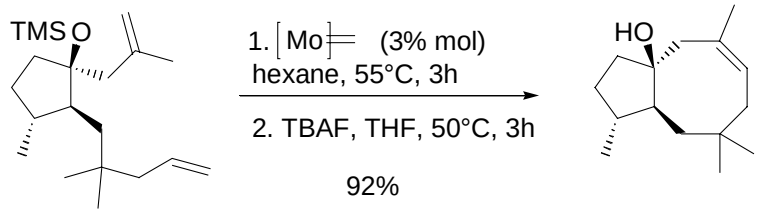


Schéma 86 : Synthèse d'un cycle à 8 catalysé par un complexe carbénique au molybdène

La formation de cyclooctènes catalysée par les carbènes de ruthénium a pu être réalisée par la suite. Ainsi, Paquette rapporte la synthèse d'un cycle carboné à 8 chaînons en présence de catalyseur de Grubbs I. La réaction est effectuée avec un rendement de 60% (schéma 87).[118]

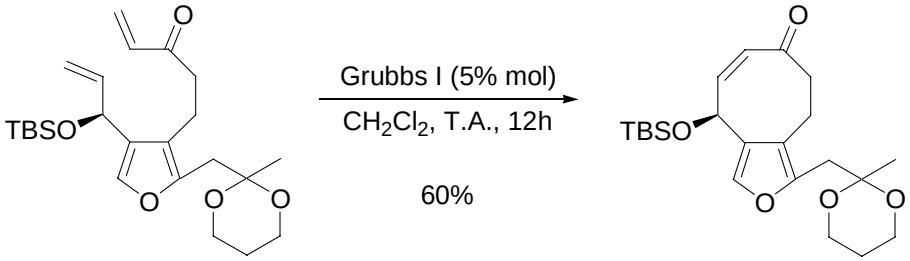


Schéma 87 : Synthèse d'un cycle à 8 carboné catalysée par le catalyseur de Grubbs I

---

[115] Illuminati, G. ; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95-102.

[116] Ivin, K. J. ; Mol, J. C., Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization, *Acad. Press*, **1997**.

[117] Fürstner, A. ; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746-8749.

[118] Paquette, L. A. ; Schloss, L. D. ; Efremov, I. ; Fabris, F. ; Gallou, F. ; Méndez-Andino, J. ; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.

6.2. Fonctions nécessaires – Fonctions compatibles

L'introduction de contraintes conformationnelles dans le substrat de départ permet de diminuer, d'une part, la variation d'enthalpie de la réaction,[119] et, d'autre part, son entropie d'activation (rapprochement des chaînes).

Ainsi, la présence de substituants, en particulier de substituants géminaux, permet de faciliter la cyclisation par effet Thorpe-Ingold. Ainsi, Forbes décrit la formation de carbocycles à 7 chaînons sans solvant[120] avec d'excellents rendements (schéma 88).[121]

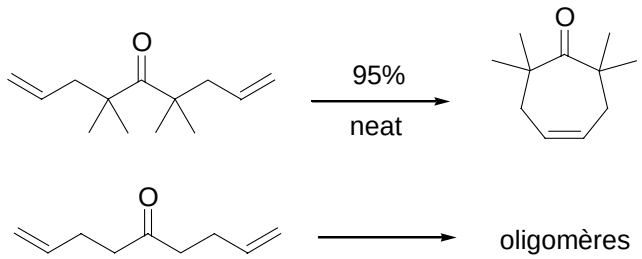
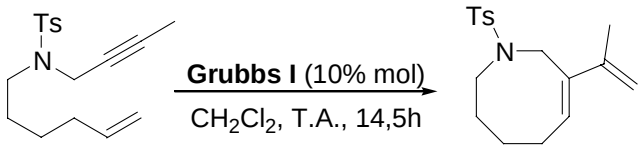


Schéma 88 : Influence de l'effet Thorpe-Ingold sur la RCM de cycles moyens

Ici, le produit cyclique comportant deux carbones substitués par un *gem*-diméthyle est stabilisé de 41,8 kJ.mol^{-1} par rapport au produit de départ acyclique, alors que le produit non substitué est déstabilisé de 12,5 kJ.mol^{-1}. Cependant, l'excès de substituants peut, dans certains cas, créer des interactions transannulaires importantes entre les substituants axiaux.

Bien que la diminution d'entropie soit défavorable dans la synthèse des cycles à 8 chaînons, la RCM ényne a pu être utilisée pour préparer ces systèmes. La synthèse des cycles à 8 a été réalisée à partir d'énynes comportant au moins un hétéroatome ou un cycle aromatique afin de restreindre les libertés conformationnelles dans le substrat de départ, et donc de réduire la barrière d'activation de l'état de transition en diminuant l'entropie d'activation. De plus, les systèmes monocycliques à 8 chaînons contenant un seul hétéroatome sont formés avec de faibles rendements (schéma 89).[122,123]



11%

Schéma 89 : Synthèse de cycle à 8 par métathèse ényne

[119] Les interactions gauches présentes alors dans le produit acyclique peuvent équilibrer la tension du cycle formé, si bien que le bilan thermodynamique de la cyclisation devient favorable.

[120] La haute dilution n'est importante que dans quelques cas litigieux, et, inversement, il est possible d'effectuer des RCM "faciles" sans solvant, et sans obtenir aucun produit d'ADMET.

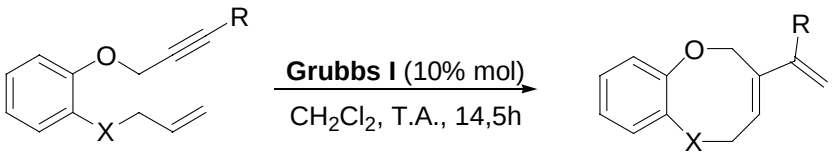
[121] Forbes, M. D. E. ; Patton, J. T. ; Meyers, T. L. ; Maynard, H. D. ; Smith Jr. D. W. ; Schulz, G. R. ; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10978-10980.

[122] Mori, M. ; Kitamura, T. ; Sato, Y. *Synthesis* **2001**, 654-664.

[123] Mori, M. ; Kitamura, T. ; Satakibara, N. ; Sato, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 543-545.

L'introduction d'éléments de contraintes supplémentaires tels qu'un cycle aromatique ou un autre hétéroatome sont nécessaires pour réaliser la synthèse des cycles à 8 avec de meilleurs résultats. Ces réactions exigent souvent des temps de réaction très longs.

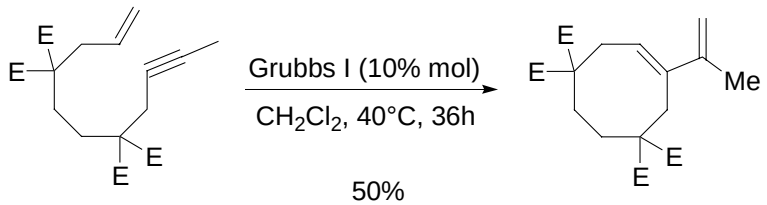
Néanmoins, il apparaît que l'incorporation d'un deuxième hétéroatome facilite la RCM en aidant les chaînes à se rapprocher et donne ainsi de meilleurs rendements avec des temps de réaction moindres (schéma 90).



R = CH_2OAc, X = O (7j, 49%)
R = CH_3, X = O (50h, 61%)
R = CH_3, X = NTs (24h, 84%)

Schéma 90 : Influence du nombre d'hétéroatomes sur la RCM ényne des cycles à 8

Mori a cependant pu décrire la synthèse d'un cycle carboné à 8 chaînons comportant deux centres quaternaires substitués chacun par deux esters *tert*-butyliques.[122] Le cycle à 8 attendu est obtenu avec un rendement de 50% avec 10% de catalyseur de Grubbs I après 36 heures de réaction à reflux du dichlorométhane (schéma 91).



E = CO_2t-Bu

Schéma 91 : Synthèse d'un cycle à 8 carboné par RCM ényne

La même année, Issam Hanna a lui aussi décrit la préparation d'un cycle carboné à 8 chaînons grâce à une métathèse tandem d'un composé diényne en présence de 10% de catalyseur de Grubbs II.[124] Il est intéressant de noter que le précurseur de ce cycle présente un groupement acétonide et un ou deux éthers silylés encombrés comme groupes protecteurs des fonctions alcools de la molécule ; ceci montre bien la nécessité d'avoir de fortes contraintes pour faciliter la cyclisation. La réaction sur l'analogue dont la fonction alcool propargylique est libre conduit à un rendement plus faible (schéma 92).

[124] Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095-3098.

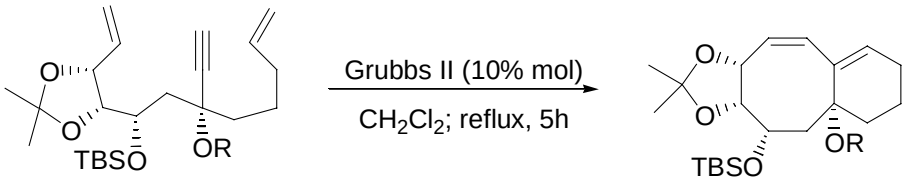


Schéma 92 : Préparation d'un cycle à 8 carboné par métathèse tandem de diényne

Et plus récemment, une équipe espagnole a utilisé une séquence tandem semblable à celle décrite précédemment afin de préparer le squelette des taxostéroïdes qui sont une nouvelle classe de composés présentant le système carbocyclique A-B des taxanes et les cycles C et D du squelette des stéroïdes.[125] La cyclisation s'effectue en présence de catalyseur de Grubbs de première génération et fournit le système polycyclique attendu avec un rendement de 80% (schéma 93).

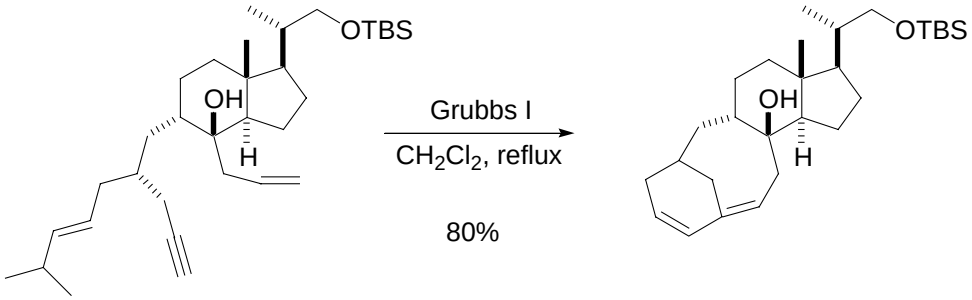


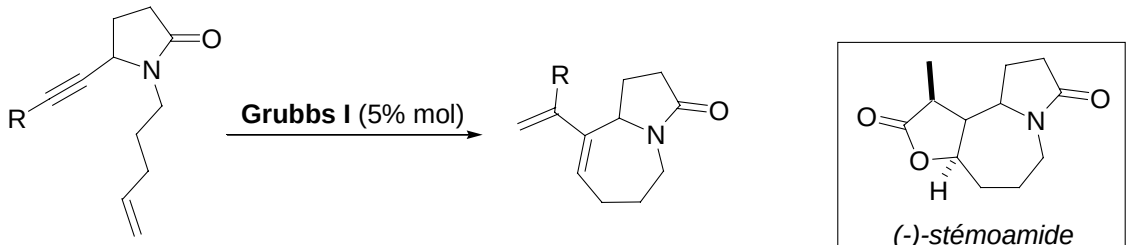
Schéma 93 : Synthèse du squelette des taxostéroïdes par métathèse tandem

7. Application de la métathèse ényne à la synthèse de produits naturels

La métathèse ényne a été utilisée pour la première fois lors de la première synthèse du (-)-stémoamide (schéma 94).[126] La formation de l'azabicycle [5,7] précurseur du stémoamide a été réalisée par une RCM avec un rendement de 73% dans le benzène à 50°C. Le stémoamide est ainsi obtenu en 14 étapes à partir de l'acide (-)-pyroglutamique avec un rendement global de 9%.

[125] Garcia-Fandiño, R. ; Codesido, E. M. ; Sobarzo-Sánchez, E. ; Castedo, L. ; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193-196.

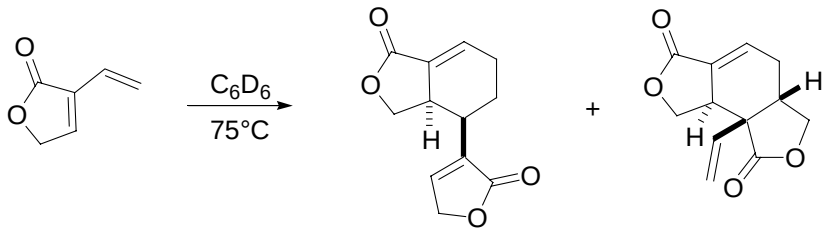
[126] (a) Kinoshita, A. ; Mori, M. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 287-299 ; (b) Kinoshita, A. ; Mori, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8356-8357.



R = Me	PhH, 50°C, 11h	73%
R = CO_2Me	CH_2Cl_2, T.A., 5h	87%

Schéma 94 : Synthèse de l'azabicyle précurseur du (-)-stémoamide

La synthèse totale du différolide a été réalisée par une RCM ényne afin de produire le buténolide vinylique qui dimérise spontanément pour former le différolide (schéma 95).[100] La métathèse doit être réalisée avec des concentrations d'ényne importantes afin d'obtenir de meilleurs taux de conversion. Le buténolide vinylique est ainsi obtenu avec un rendement de 40%. Celui-ci dimérise rapidement par réaction de Diels-Alder dans le benzène à 75°C en présence de traces de bleu de méthylène afin d'inhiber toute réaction de polymérisation radicalaire et conduit au dimère naturel avec un rendement de 89%.



Différolide (89%) (11%)

Schéma 95 : Synthèse du différolide

Plus récemment, Shair et ses collaborateurs utilisèrent la RCM ényne pour former les deux macrocycles précurseurs de la réaction biomimétique de Diels-Alder transannulaire impliquée dans la synthèse totale de la (-)-longithorone A (schéma 96).[127]

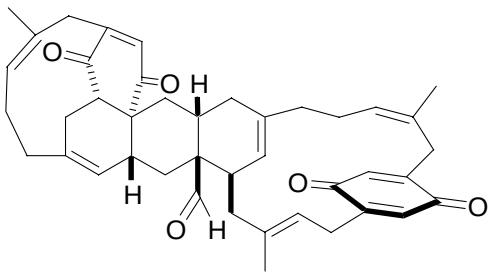


Schéma 96 : Structure de la (-)-longithorone A

[127] Layton, M. E. ; Morales, C. A. ; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*,773-775.

L'ényne **A** réagit dans les conditions de métathèse, sous atmosphère d'éthylène, selon un mode *endo*[128] pour donner un mélange inséparable dans un rapport 2,2 : 1 de paracyclophane **B** et de triène **C**. L'élimination du groupe silylé protecteur du phénol permet la séparation de ce mélange et l'isolation du produit cyclisé **D** avec un bon rendement sur deux étapes (42%). Le deuxième fragment de la longithorone est obtenu par macro-RCM ényne de **E**. La macrocyclisation se fait là encore en mode *endo* et le produit **F** est obtenu avec un rendement de 31%. Après quelques aménagements fonctionnels, les deux paracyclophanes **D** et **F** sont assemblés *via* une réaction de Diels-Alder pour former la longithorone (schéma 97).

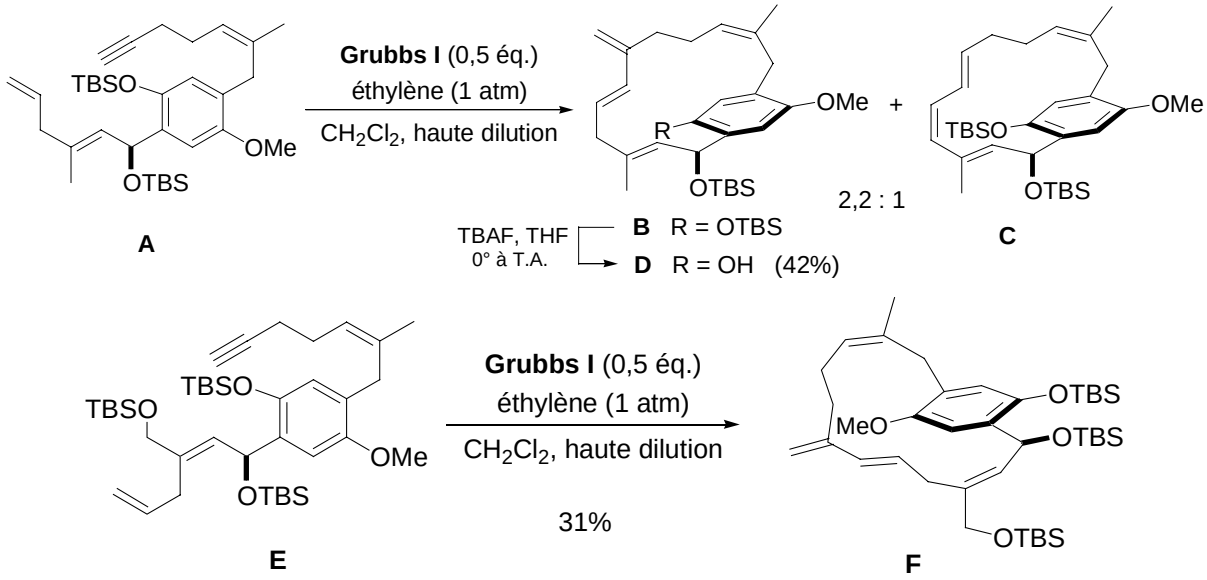


Schéma 97 : Préparation des précurseurs **D** et **F** de la (-)-longithorone A

On peut évoquer, en outre, la synthèse totale du guanacastépène A réalisée par I. Hanna[129] via une réaction de métathèse tandem à partir d'un composé diénique que nous avons déjà détaillée précédemment.

Une méthodologie comparable a été appliquée récemment à la synthèse totale de la (+)-viroallosecurinine.[130] L'étape-clé de cette synthèse repose sur la métathèse tandem d'un composé diényne catalysée par 1% du dérivé nitro du catalyseur d'Hoveyda pour conduire au tricycle précurseur du produit naturel avec un rendement de 80% (schéma 98).

---

[128] Hansen, E. C. ; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9582-9583.

[129] Voir page 26 de ce manuscrit : (a) Boyer, F.-D. ; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7469-7472 ; (b) Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

[130] Honda, T. ; Namiki, H. ; Watanabe, M. ; Mizutani, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5211-5213.

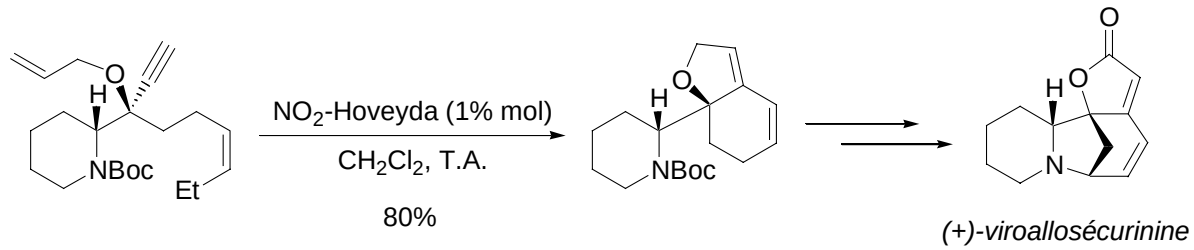


Schéma 98 : Synthèse de la (+)-viroallosécurinine

La métathèse ényne se révèle donc bien être un outil puissant pour la synthèse de motifs 1,3-diènes. Cette réaction a connu un réel essor surtout depuis le développement des catalyseurs de deuxième génération à base de ruthénium. La métathèse ényne est toutefois sensible à l'encombrement des positions alcyne et alcène et demande dans certains cas, l'ajustement des conditions réactionnelles (temps de réaction, température, présence d'éthylène).

Chapitre IV

Etude méthodologique de la métathèse tandem

Cette étude a donné lieu à publication : Royer, F. ; Vilain, C. El Kaïm, L. ; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2007-2009.

I. Introduction

Les réactions de métathèse tandem sont connues depuis les débuts de la métathèse ényne : ainsi Grubbs décrit, dès 1994, la construction de bicycles à partir de composés diéniques.[131] Nous avons choisi d'utiliser une cascade de réactions de ce type comme étape-clé de notre stratégie de synthèse de la paulitine. En effet, le squelette de la paulitine présente un cycle à 8 chaînons accolé à une lactone α,β-insaturée à 6 chaînons. La lactone proviendrait de l'ester correspondant (schéma 99).

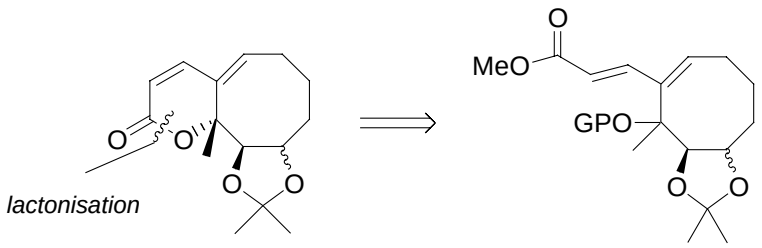


Schéma 99 : Rétrosynthèse de la lactone α,β-insaturée de la paulitine

Dans un premier temps, la réaction envisagée pour construire le cycle à 8 impliquait le transfert du groupe ester de l'alcène de l'ényne vers le diène (schéma 100).

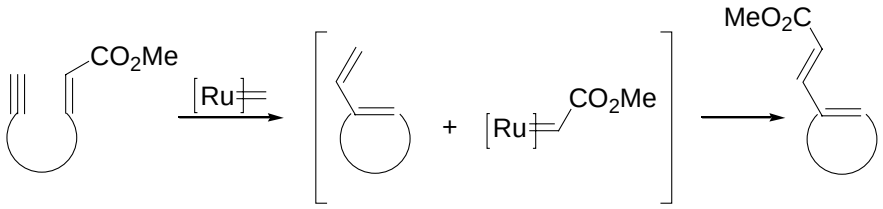


Schéma 100 : Métathèse ényne avec transfert du groupe ester

Mais des résultats décrits dans la littérature nous ont montré que cette stratégie avait peu de chance d'aboutir. En effet, Mori[132] montre qu'un substrat ényne dont l'alcène est substitué par un ester méthylique sous atmosphère d'éthylène conduit, de manière surprenante, au produit de métathèse croisée éthylène-alcyne, les processus intramoléculaires étant pourtant des processus plus favorables que les processus intermoléculaires (schéma 101).

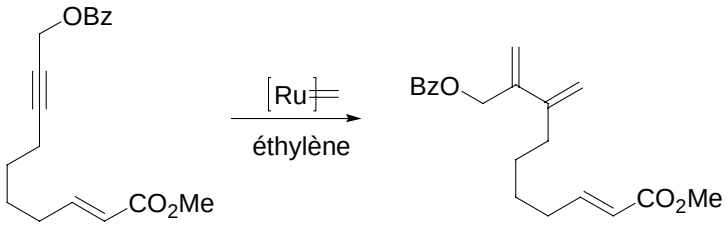


Schéma 101 : Travaux de Mori sur un ényne comportant un ester vinylique

---

[131] Pour des détails sur ces réactions, se reporter au chapitre de bibliographie sur la métathèse, page 40.

[132] Kinoshita, A. ; Sakakibara, N. ; Mori, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8155-8167.

L'introduction de ce groupement ester pourrait par contre être réalisée par une métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et le cycle à 8 diénique correspondant. Ce dernier pourrait provenir d'une réaction de cyclisation RCEYM « *Ring Closure Enyne Metathesis* » à partir d'un précurseur ényne correctement fonctionnalisé et judicieusement protégé afin d'être compatible avec les conditions réactionnelles de la métathèse (schéma 102).

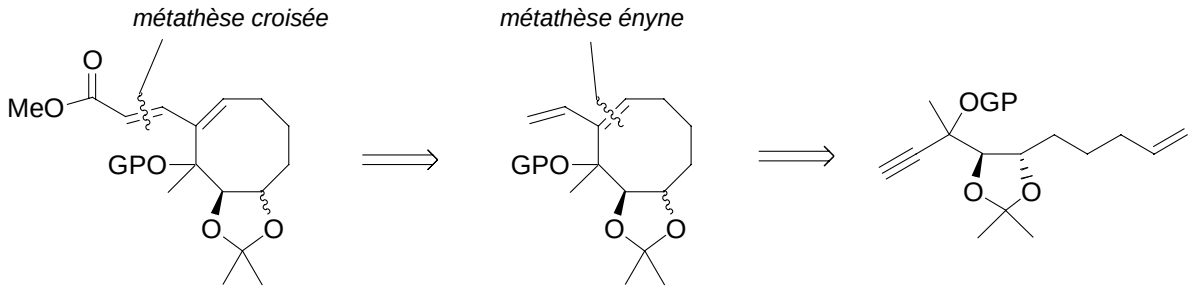


Schéma 102 : Rétrosynthèse de la double métathèse

Cette séquence impliquant deux réactions de métathèse consécutives, idéalement réalisées « *one-pot* », nous est apparue comme une méthode élégante et prometteuse pour préparer le cycle à 8 correctement fonctionnalisé en vue de l'étape de lactonisation.

Le problème majeur résidait dans l'étape de métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et un composé 1,3-diénique. En effet, lorsque nous avons commencé ce travail aucun exemple de réaction de métathèse croisée impliquant un 1,3-diène n'avait été décrit, seuls des exemples de métathèse impliquant un diène en version intramoléculaire avait été publiés.[133]

Blechert et son équipe[134], fin 2002, rapportèrent le premier exemple de métathèse croisée sur un composé butadiénique. Leur étude portait sur une séquence de métathèse en cascade CM / ROM / RCM (schéma 103).

[133] (a) Dvorak, C. A. ; Schmitz, W. D. ; Poon, D. J. ; Pryde, D. C. ; Lawson, J. P. ; Amos, R. A. ; Meyers, A. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664-1666 ; (b) Smulik, J. A. ; Diver, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 171-174 ; (c) Garbaccio, R. M. ; Stachel, S. J. ; Baeschlin, D. K. ; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903-10908 ; (d) Bach, T. ; Lemarchand, A. *Synlett* **2002**, 1302-1304 ; (e) Wagner, J. ; France, J. ; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9255-9260.

[134] Randl, S. ; Lucas, N. ; Connon, S. J. ; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 631-633.

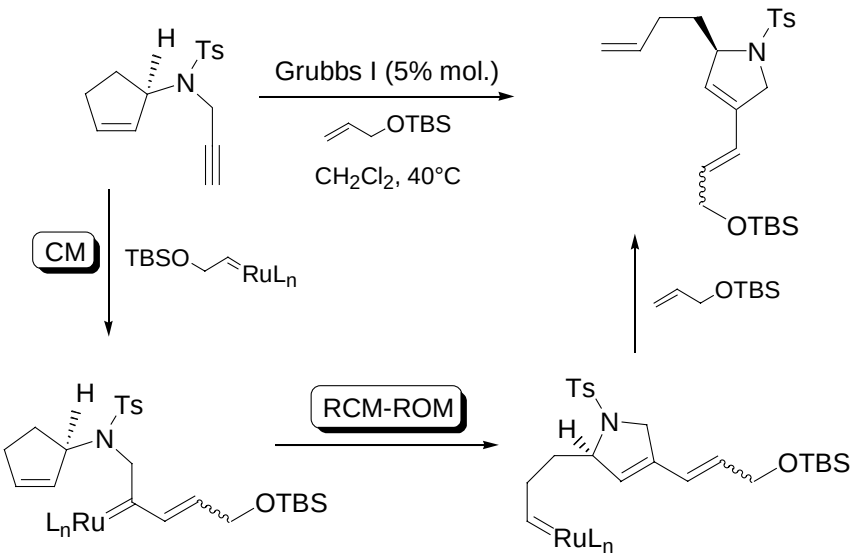


Schéma 103 : Séquence CM-RCM-ROM de Blechert

Les 1,3-diènes sont des substrats stables, autant sur le plan cinétique que thermodynamique, dans ce type de conditions réactionnelles. Blechert fut le premier à montrer la faisabilité des réactions de métathèse croisée sur un 1,3-diène. Cette réaction ne fait pas l'objet d'une étude complète, elle est simplement mentionnée dans une note de bas de page.

Cette observation a été réalisée lors de la métathèse croisée d'un alcène avec la méthylvinylcétone. Les auteurs mentionnent que l'utilisation d'un excès de méthylvinylcétone conduit au produit de double métathèse (schéma 104). Ce produit n'est pas obtenu en présence de catalyseur de Grubbs I ou lors de l'emploi d'un autre alcène tel que l'allyl-*tert*-butyldiméthylsilane.

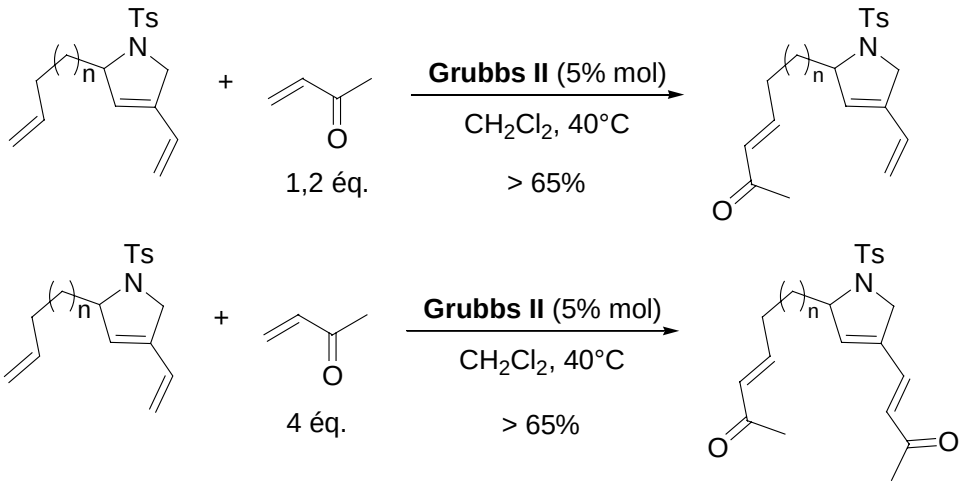


Schéma 104 : Compétition alcène / diène en métathèse croisée

Cette réaction n'avait pas été publiée lorsque nous avons élaboré la rétrosynthèse de la paulitine. Nous avons donc réalisé une étude méthodologique préalable afin de valider le processus tandem RCM ényne / CM diène-ène choisi comme étape-clé de la synthèse.

II. Premiers essais

Les premiers essais ont nécessité la préparation de divers composés de type ényne.

Nous avons tout d'abord synthétisé un composé dérivé de la 5-hexèn-2-one. Pour cela, le triméthylsilylacétylure est additionné à la méthylcétone, puis l'alcool **19** obtenu est protégé par un groupement acétate. Cette protection, lorsqu'elle est effectuée dans des conditions classiques avec de l'anhydride acétique et du chlorure d'acétyle en présence d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans la pyridine, conduit à l'alcool protégé attendu **20** avec un rendement de seulement 39% (schéma 105).

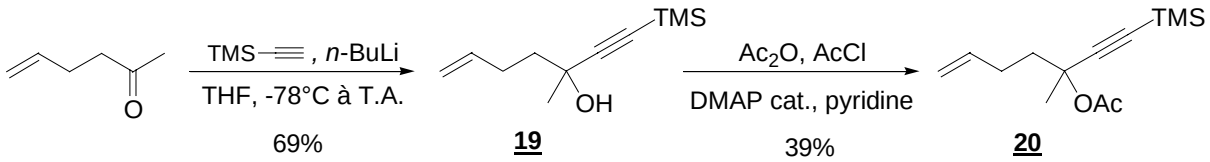


Schéma 105 : Préparation de l'alcool protégé **20**

Le traitement de ce même alcool **19** par du *n*-butyllithium dans le THF puis piégeage interne de l'alcoolate formé par de l'anhydride acétique conduit à l'alcool protégé **20** avec un rendement à peine meilleur de 42% (schéma 106).

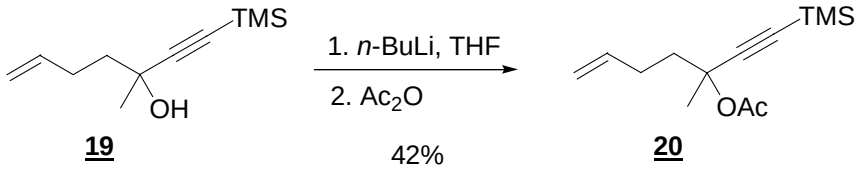


Schéma 106 : Protection de l'alcool **19**

L'alcyne est enfin déprotégé par traitement par du fluorure de *tert*-butylammonium pour donner l'ényne attendu **21** avec un rendement de 53% (schéma 107).

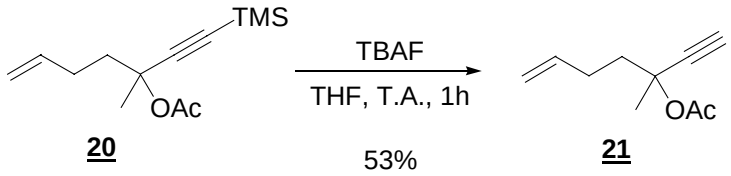


Schéma 107 : Déprotection de l'alcyne **20**

La mise en réaction de ce composé **21** avec 3 équivalents d'acrylate de méthyle et 5% de catalyseur de Grubbs II ou d'Hoveyda ne nous a pas permis d'isoler de produit de métathèse (schéma 108).[135]

[135] Nous verrons par la suite que l'acétate n'est peut-être pas un groupe protecteur de choix dans notre cas.

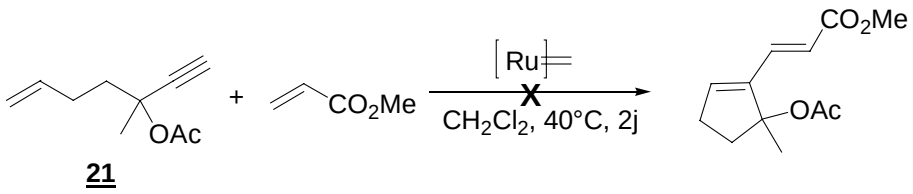


Schéma 108 : Essai de métathèse tandem

Suite à ce premier échec, nous nous sommes tournés vers un deuxième substrat préparé à partir du pent-4-yn-1-ol dont la fonction alcyne est protégée par un groupement triméthylsilyle **1** que nous avions utilisé au tout début de notre travail sur la première voie de synthèse. L'alcool **1** est tout d'abord oxydé dans les conditions de Swern puis l'aldéhyde obtenu **22** est *C*-allylé par réaction avec le bromure d'allyle en présence de zinc, activé par sonication, dans un mélange NH_4Cl / THF (1 : 1) (schéma 109). Le produit **23** est ainsi obtenu avec un rendement de 53% sur deux étapes.

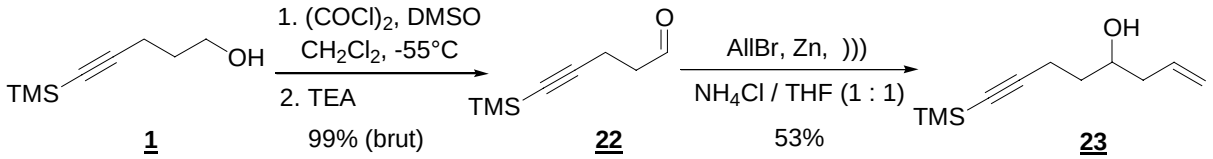


Schéma 109 : Préparation de l'alcool **23**

L'alcool allylique **23** a été obtenu par une deuxième méthode impliquant une réaction avec du bromure d'allyle en présence de samarium et d'une quantité catalytique d'iode. Cette réaction nécessite un suivi méticuleux du protocole expérimental,[136] mais conduit au produit attendu **23** avec un excellent rendement (98%) sans aucune étape de purification (schéma 110).

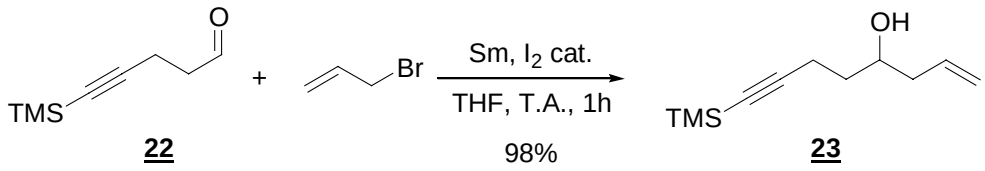


Schéma 110 : *C*-allylation de l'aldéhyde **22**

L' alcool **23** est ensuite protégé sous forme d'éther silylé puis l'alcyne est déprotégé en présence de carbonate de potassium dans le méthanol (schéma 111). Le produit **25** obtenu s'est avéré très volatil et peu stable sur silice, il doit donc être manipulé et purifié avec précautions. L'ényne **25** est finalement obtenu avec un rendement global de 22% sur 4 étapes.

[136] Baon, M. K. ; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 187-189.

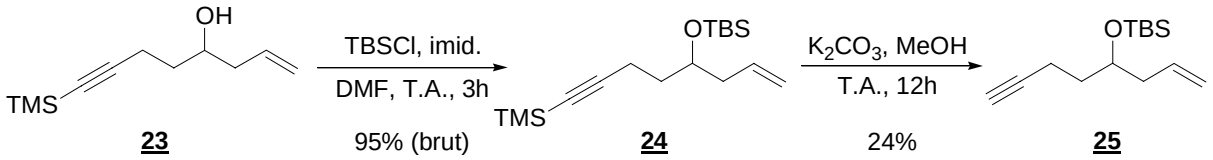


Schéma 111 : Préparation de l'ényne **25**

La mise en réaction de ce substrat ényne avec 3 équivalents d'acrylate de méthyle en présence de 5% de catalyseur d'Hoveyda n'a pas non plus permis d'obtenir de produit de cyclisation (schéma 112).

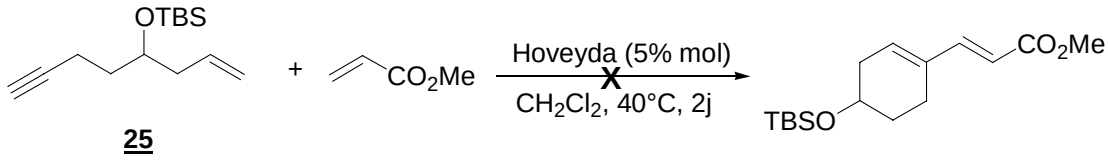


Schéma 112 : Essai de métathèse tandem

Face à ce nouvel échec, nous avons choisi d'utiliser un substrat dont la simple cyclisation par métathèse ényne a déjà été décrite.[137] Cet ényne carboné présente un centre quaternaire substitué par deux groupements esters éthyliques, qui favorisent la cyclisation du substrat par effet Thorpe-Ingold. La réaction de ce produit avec trois équivalents d'acrylate de méthyle en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda fournit le diène terminal **26** issu de la simple cyclisation ényne avec un rendement de 26% après 6 jours de réaction. Aucun produit résultant du couplage avec l'acrylate de méthyle n'a pu être isolé. Par contre, on observe la formation du dimère **27** résultant de la métathèse croisée du diène terminal **26** avec lui-même avec un rendement de 16% (schéma 113).

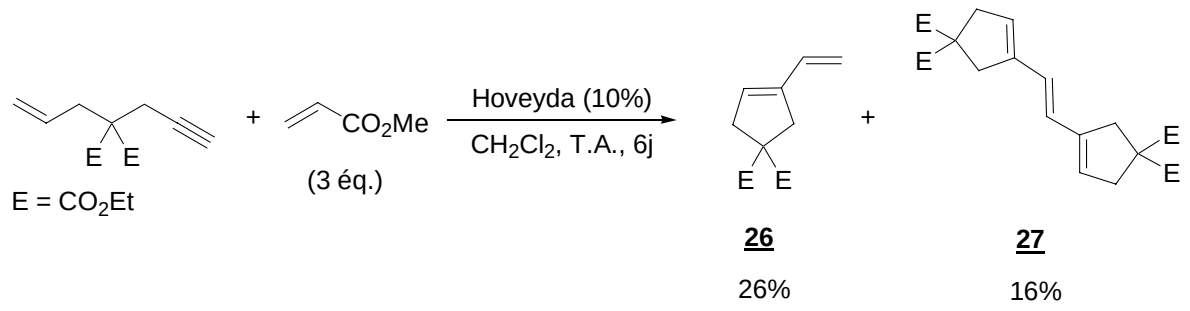


Schéma 113 : Métathèse d'un ényne *gem*-disubstitué par des groupements esters

La formation de ce dimère nous a quelque peu surpris et est probablement due à un temps de réaction très long.[138] Ce résultat apporte néanmoins une preuve que le complexe ne

[137] Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.

[138] L'homocouplage par métathèse croisée du diène résultant de la cyclisation par métathèse ényne a déjà été observé, voir : Mori, M. ; Kuzuba, Y. ; Kitamura, T. ; Sato, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3855-3858.

reste pas emprisonné par le diène[139] et qu'il peut réagir à nouveau en métathèse *via* le carbène diénique. Les diènes sont donc des partenaires de métathèse croisée potentiels.

Face à ces constatations, nous avons élaboré un substrat modèle.

III. Choix et préparation d'un composé modèle

Le substrat **31** a ainsi été choisi comme composé modèle pour évaluer la faisabilité de la réaction de métathèse tandem. Il présente un maximum d'atouts pouvant favoriser sa cyclisation (schéma 114).

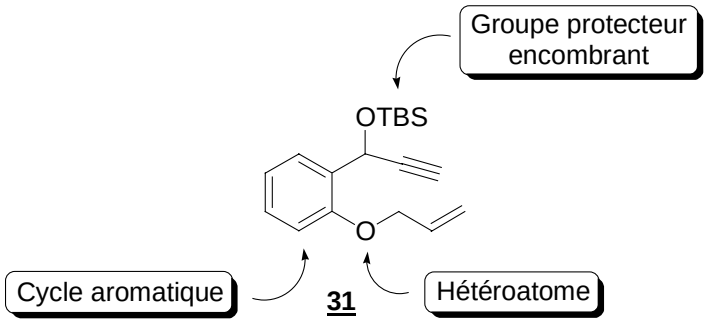


Schéma 114 : Choix du composé modèle

Nous avons ainsi choisi un composé constitué d'un cycle aromatique et d'un éther silylé encombrant qui rapprochent la chaîne alcène de la chaîne alcyne en rigidifiant l'édifice, diminuant ainsi l'entropie d'activation de la réaction, ainsi qu'un hétéroatome qui permet de diminuer l'enthalpie d'activation en minimisant les contraintes. Ce composé est préparé à partir du salicylaldéhyde commercial (schéma 115).

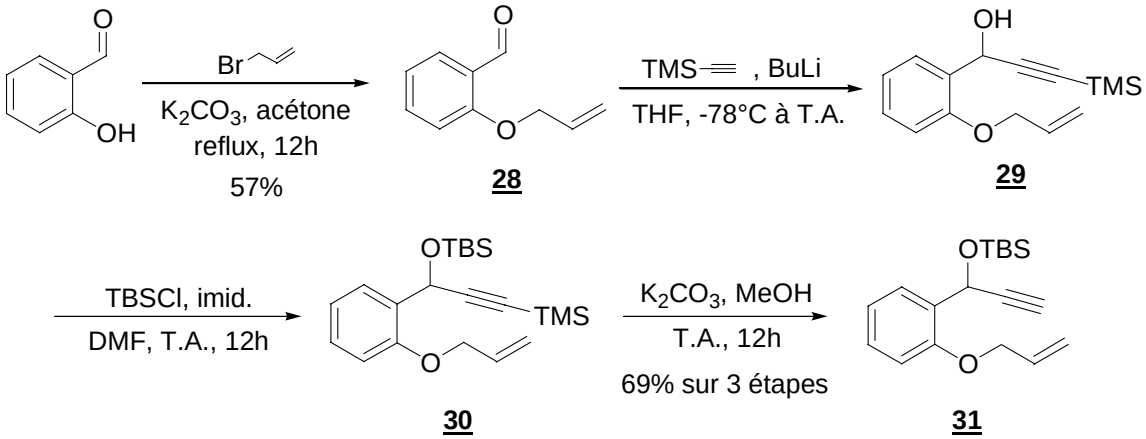


Schéma 115 : Préparation du composé modèle

Le salicylaldéhyde est d'abord *O*-allylé par du bromure d'allyle en présence de carbonate de potassium puis le triméthylsilylacétylure est additionné sur l'aldéhyde. L'alcool

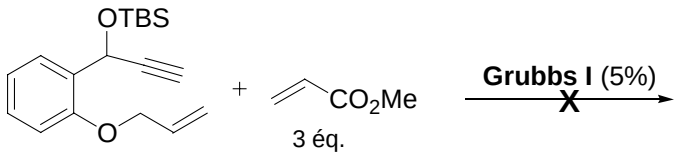
[139] C'est la raison couramment invoquée pour justifier l'emploi d'éthylène pour améliorer les rendements des réactions de métathèse ényne, voir Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.

29 brut est protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et l'alcyne vrai est obtenu par déprotection en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. Le substrat **31** est ainsi préparé en quatre étapes avec un rendement global de 40%.

IV. Mise au point de la réaction tandem

Les différentes expériences de métathèse sont réalisées dans des tubes de Schlenck. Le milieu réactionnel est systématiquement dégazé par une double séquence congélation sous argon / décongélation sous vide avant l'introduction du catalyseur afin d'obtenir un milieu parfaitement inerte. Bien que les catalyseurs de seconde génération ne soient pas très sensibles aux traces d'eau et d'oxygène,[140] il est tout de même préférable, dans tous les cas, de prendre ce genre de précautions, les carbènes intermédiaires pouvant, eux, être plus sensibles.[141]

Dans un premier temps, la réaction est effectuée en présence de 5% de catalyseur de Grubbs de première génération à température ambiante dans le dichlorométhane avec trois équivalents d'acrylate de méthyle mais dans ces conditions, l'ényne de départ **31** est récupéré intact (schéma 116).



31

Schéma 116 : Essai de métathèse en présence de catalyseur de Grubbs I

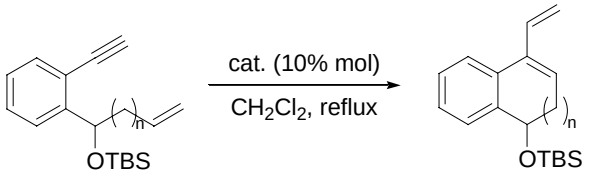
Dans un deuxième temps, la réaction est réalisée en utilisant 5% de catalyseur de Nolan dans le dichlorométhane à température ambiante avec trois équivalents d'acrylate de méthyle. Le produit de simple métathèse ényne **32**[142] est alors formé avec un rendement quantitatif ; la métathèse croisée n'a pas lieu. La réaction effectuée dans les mêmes conditions

---

[140] School, M. ; Ding, S. ; Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

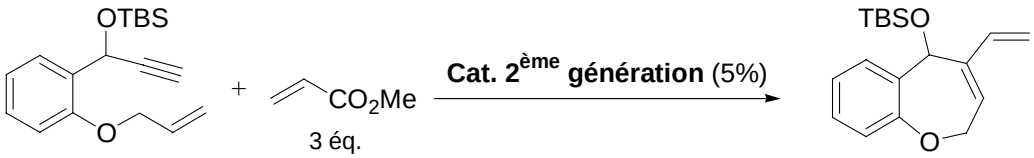
[141] Hong, S. H. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.

[142] Une réaction très similaire de simple cyclisation ène-yne a été décrite récemment. L'ényne est mis en réaction avec 10% de catalyseur de Grubbs I ou 5% de catalyseur de Grubbs II pour conduire au diène terminal attendu avec un très bon rendement.



Voir Rosillo, M. ; Dominguez, G. ; Casarrubios, L. ; Amador, L. ; Péres-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084-2093.

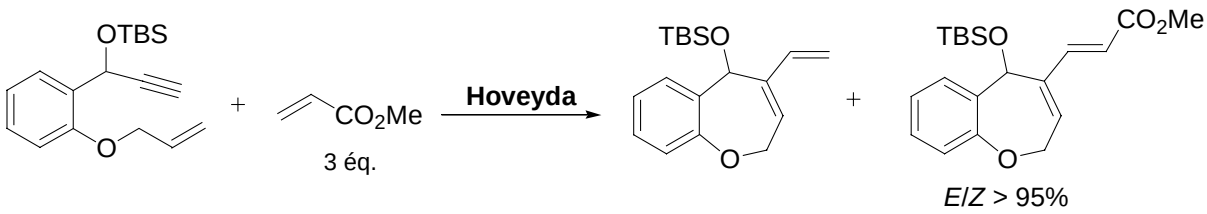
en présence de 5% de catalyseur de Grubbs de deuxième génération conduit au même résultat. La réaction est alors étudiée en faisant varier les conditions de solvant et de température, comme le chauffage à 80°C dans le toluène. Toutefois, quelles que soient les conditions réactionnelles, seul le diène **32** est obtenu (schéma 117).



31 **32**

Schéma 117 : Métathèse en présence de catalyseur de deuxième génération

En revanche, l'utilisation de 5% de catalyseur d'Hoveyda dans le dichlorométhane à température ambiante permet d'observer, après plusieurs jours de réaction, la formation du produit attendu **33**. Celui-ci est alors obtenu en mélange avec le produit de simple cyclisation **32** dans un rapport 80 : 20. Il est isolé avec un rendement de 50% au bout de 5 jours de réaction à température ambiante, ce temps de réaction pouvant être réduit à 48 heures si le milieu réactionnel est chauffé à 40°C. En outre, l'utilisation d'une charge plus importante de catalyseur (10%) permet d'obtenir uniquement le produit désiré **33** avec 67% de rendement. Le catalyseur d'Hoveyda est connu pour être plus robuste, c'est-à-dire moins sensible aux conditions réactionnelles et aux groupements fonctionnels présents sur les substrats, même s'il peut parfois se révéler moins favorable cinétiquement.[143] Toutefois, il s'agit là d'un des rares exemples de mise en évidence d'une différence importante entre les catalyseurs de Grubbs II et d'Hoveyda (schéma 118).



31 **32** **33**

Schéma 118 : Utilisation du catalyseur d'Hoveyda

L'ensemble des conditions testées et les résultats correspondants sont récapitulés dans le tableau suivant (tableau 3) :

[143] Love, J. A. ; Sanford, M. S. ; Day, M. .W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.

Catalyseur	Solvant	Température	Temps de réaction	Rapport **33**/**32** (Rdt)
Nolan ou Grubbs II (5% mol)	CH_2Cl_2	T.A.	5 jours	0 : 100 (100%)
	CH_2Cl_2	40°C	48 h	0 : 100 (100%)
	Toluène	80°C	48 h	0 : 100 (100%)
Grubbs I (5% mol)	CH_2Cl_2	T.A.	5 jours	—
Hoveyda (5% mol)	CH_2Cl_2	T.A.	5 jours	80 : 20 (50%)
	CH_2Cl_2	40°C	48 h	80 : 20 (50%)
Hoveyda (10% mol)	CH_2Cl_2	40°C	12 h	100 : 0 (67%)

Tableau 3

Lors de temps de chauffage prolongés, on observe une réaction d'homocouplage de l'acrylate de méthyle, ce dernier étant en excès dans le milieu (3 équivalents). Cependant, la réaction de métathèse croisée de l'acrylate de méthyle avec lui-même n'est pas un processus favorable. La réaction d'homocouplage peut donc être aisément évitée en limitant les temps de réaction à une douzaine d'heure.[144] En effet, Grubbs a démontré que le carbène β-carbonylé [Ru]=CH(CO)R, intermédiaire très instable,[145] n'était pas impliqué dans le déroulement de la métathèse croisée[146] et que la dimérisation de l'acrylate de méthyle nécessitait de travailler avec des concentrations élevées.[147]

Par ailleurs, le produit d'homocouplage s'avère inséparable du produit attendu. C'est un problème récurrent dans les réactions de métathèse qui peuvent donner des rendements élevés mais qui, dans certains cas moins favorables, conduisent à des mélanges de produits, le plus souvent inséparables, puisque les fonctions qui réagissent et les fonctions formées ont des polarités voisines.

D'après le spectre RMN du brut réactionnel, la conversion de l'ényne de départ est totale et le diène **33** apparaît seulement pollué par quelques traces de catalyseur. Toutefois, le rendement de la réaction n'est que de 67%.

---

[144] Si on arrête la réaction trop tôt, au bout de 2 heures par exemple, on obtient un mélange entre le diène terminal **32** et le diène attendu **33**.

[145] Il a été démontré que les complexes carbène-ester se décomposent en quelques heures à température ambiante, contrairement au catalyseur de Grubbs II dont il provient. Voir : Ulman, M. ; Belderrain, T. R. ; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 4689-4692.

[146] Les faibles taux de conversion en le carbène-ester correspondant, couplés à l'instabilité de ce dernier, suggèrent que les carbènes β-carbonylés ne sont pas responsables de la formation des produits de couplage. Ces hypothèses ont été étayées par des expériences RMN menées sous atmosphère d'azote avec 20 équivalents d'oléfine fonctionnalisée pour un équivalent de catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane deutéré. Après 1 heure à 45°C, la réaction du catalyseur et de l'acrylate de méthyle conduit à la formation de moins de 7% de carbène-ester, qui se décompose rapidement (4 heures). Voir : Chatterjee, A. K. ; Morgan, J. P. ; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3787.

[147] Choi, T.-L. ; Lee, C. W. ; Chaterjee, A.. K. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418.

Par purification sur colonne de silice, le rendement n'a jamais dépassé 50%. Les meilleurs rendements sont obtenus lorsque la purification est effectuée sur plaque préparative. Ces problèmes de purification sont sans doute dus à la présence de catalyseur résiduel et de ses produits de dégradation[148] qui complexent le diène ou isomérisent,[149] voire détruisent, le produit formé soit pendant la réaction, soit pendant la purification.

Des problèmes similaires ont été rencontrés par Aggarwal et son équipe[150] lors de la RCM ényne illustrée ci-dessous (schéma 119). En effet, lorsque cette réaction est réalisée avec du catalyseur de Grubbs II, le tropane attendu est obtenu avec un rendement très faible.

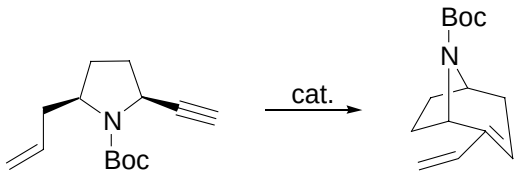


Schéma 119 : Travaux d'Aggarwal

Afin de déterminer s'il s'agissait d'un problème durant la purification du produit (la présence de catalyseur actif peut être à l'origine de réaction de dimérisation du diène obtenu) ou d'un problème ayant lieu au cours de la réaction (réactions concurrentes de polymérisation par ROMP ou ADMET), la réaction est suivie par GC-MS avec standard interne. Cette analyse permet de mettre en évidence une accumulation de produit attendu jusqu'à atteindre un niveau stable suivie d'une lente diminution de cette concentration. Cette observation suggère donc que le catalyseur détruit le produit formé au cours de la réaction.[151] L'utilisation de catalyseur de Grubbs I permet de contourner ce problème et d'obtenir le diène désiré avec un excellent rendement (86%). Cet exemple permet de montrer que les catalyseurs de première génération s'avèrent parfois plus efficaces que les catalyseurs plus récents.[152]

La littérature propose plusieurs méthodes pour éliminer l'excès de catalyseur. Ainsi, Grubbs[153] rapporte une méthode de conversion des dérivés du ruthénium en complexes

---

[148] Plusieurs tentatives ont été réalisées pour récupérer le catalyseur d'Hoveyda lors des étapes de purification par chromatographie sur colonne de silice, mais nous avons constaté qu'il était systématiquement pollué, nous empêchant de le réutiliser comme catalyseur.

[149] Hong, S. H. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.

[150] Aggarwal, V. K. ; Astle, C. J. ; Rogers-Evans M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469-1471.

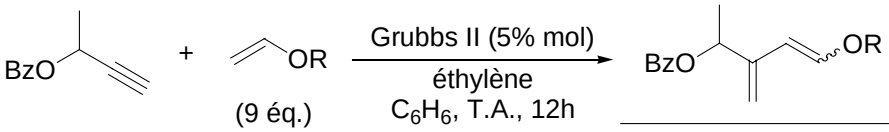
[151] L'analyse GC-MS du milieu réactionnnel révèle uniquement la présence d'ényne de départ et de diène attendu, les co-produits éventuellement formés sont certainement non volatils. Les auteurs spéculent que l'espèce catalytique active convertit le diène attendu en son homodimère non volatil.

[152] Pour d'autres exemples récents illustrant la supériorité des catalyseurs de première génération, voir : (a) Fürstner, A. ; Thiel, O. R. ; Ackermann, L. ; Schanz, H.-J. ; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207 ; (b) Boiteau, J. ; Van de Weghe, P. ; Eustache, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2737-2740 ; (c) Fürstner, A. ; Guth, O. ; Düffels, A. ; Seidel, G. ; Liebl, M. ; Gabor, B. ; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820 ; (d) Clark, J. S. ; Elustondo, F. ; Trevitt, G. P. ; Boyall, D. ; Robertson, J. ; Blake, A. J. ; Wilson, C. ; Stammen, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973-1982 ; (e) Poulsen, C. S. ; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441-4449.

[153] Maynard, H. D. ; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137-4140.

phosphine-ruthénium solubles dans l'eau. Paquette et son groupe[154] utilisent, eux, l'oxydation des espèces du ruthénium par le tétraacétate de plomb. Georg et al[155] traitent les résidus de catalyseur par du diméthylsulfoxyde ou de l'oxyde de triphénylphosphine. Ces méthodes présentent l'inconvénient d'utiliser des réactifs à la fois coûteux et toxiques, et qui peuvent s'avérer non compatibles avec les produits formés. Enfin, Kim et son équipe[156] proposent une méthode efficace beaucoup plus simple qui consiste en une filtration rapide sur silice et / ou une complexation sur du charbon actif. La mise en œuvre de cette dernière méthode avant purification sur silice n'a cependant pas permis d'améliorer le rendement de la réaction.

La métathèse ényne intermoléculaire est décrite comme étant très peu stéréosélective. Ainsi, Diver décrit récemment la métathèse croisée, sous atmosphère d'éthylène, d'alcynes avec différents éthers d'énol et observe bien qu'il n'y a aucun contrôle de la stéréosélectivité lors de la réaction (schéma 120).



R	Rdt	*E / Z*
Bz	89%	1 : 1
TBS	91%	1,6 : 1
t-Bu	89%	1,3 : 1

Schéma 120 : Travaux de Diver

Cependant, dans notre cas, le produit de métathèse croisée **33** est obtenu uniquement sous la forme du diastéréoisomère de configuration *E*, seul isomère visible par RMN. Le *ratio E* / *Z* est donc supérieur à 95 : 5. Ceci peut s'expliquer par une géométrie plus favorable à la conjugaison dans le cas de l'isomère *E*.

V. Approche mécanistique

Bien que la métathèse ényne soit de plus en plus utilisée en synthèse organique, son mécanisme fait encore l'objet de nombreuses discussions. Comme évoqué dans le chapitre précédent, la controverse porte sur le site initial de réaction du catalyseur. En effet, il peut venir se greffer soit sur la partie alcène, soit sur la partie alcyne. Ainsi, pour cette réaction de double métathèse, plusieurs mécanismes sont envisageables (schéma 121). La réaction initiale entre le ruthénium et l'acrylate de méthyle est très improbable, cet alcène pauvre en électrons étant beaucoup trop désactivé[157] vis-à-vis de la cycloaddition [2+2].

---

[154] Paquette, L. A. ; Schloss, J. D. ; Efremov, I. ; Fabris, F. ; Gallou, F. ; Mendez-Andino, J. ; Yang, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259-1261.

[155] Ahn, Y. M. ; Yang, K. L. ; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411-1413.

[156] Cho, J. H. ; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531-533.

[157] Ulman, M. ; Belderrain, T. R. ; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4689-4693.

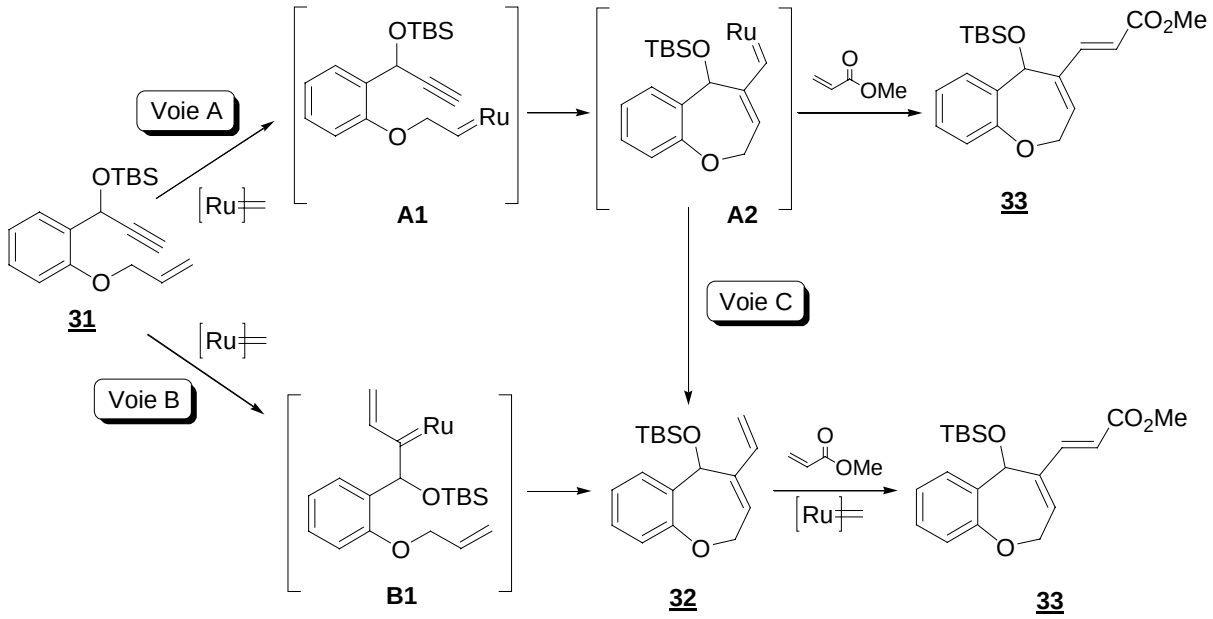


Schéma 121 : Différentes voies mécanistiques possibles

Un premier mécanisme possible implique la fixation initiale du catalyseur sur le fragment éthylénique de l'ényne **31** (voie A). Le carbène obtenu **A1** réagit alors avec l'alcyne pour former le carbène vinylique du ruthénium **A2**. Cet intermédiaire diénique peut alors réagir avec l'acrylate de méthyle par réaction de métathèse croisée pour former le produit final **33**. En effet, étant donné l'excès d'acrylate de méthyle dans le milieu, cette dernière réaction apparaît comme la plus probable.

L'intermédiaire diénique **A2** peut réagir avec une deuxième molécule d'alcène **31** pour libérer le diène **32** et régénérer ainsi le méthylidène-carbène. Cette réaction, quoique moins probable pour des questions de concentration, est électroniquement favorable. Le composé **33** résulterait alors de la métathèse croisée entre le diène **32** et l'acrylate de méthyle qui interviendrait dans un second temps (voie C).

Un deuxième mécanisme envisageable implique d'abord l'attaque du ruthénium sur la partie alcyne du composé **31** pour donner le carbène vinylique **B1** (voie B). Dans ce cas, la cyclisation intramoléculaire a lieu avec la partie alcène générant le diène **32**. Ce dernier peut à son tour réagir par métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle pour former le diène fonctionnalisé **33**.

Un mécanisme analogue à celui décrit précédemment dans lequel le ruthénium viendrait se fixer sur le carbone externe de la triple liaison (voie B'), comme l'a décrit Mori pour les alcynes non terminaux,[158] a vite été écarté car il en résulterait un cycle à 8 chaînons comprenant une double liaison exocyclique, que nous n'avons jamais observé (schéma 122).

[158] Kitamura, T. ; Sato, Y. ; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678-683.

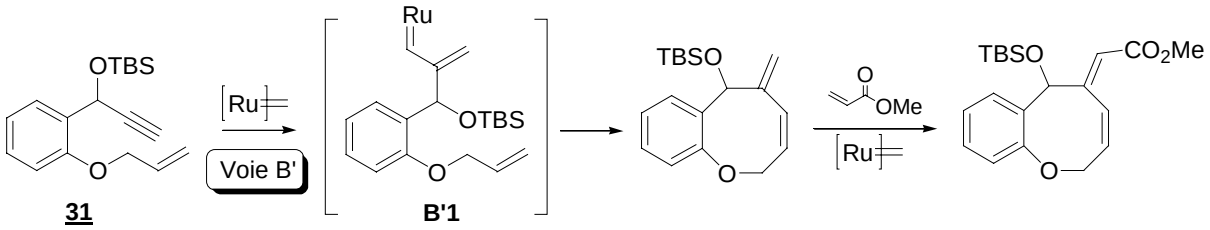


Schéma 122 : Voie B'

Des calculs effectués par Grubbs en série oléfinique montrent que la fixation du ruthénium en interne, conduisant à un carbène plus encombré de type **B1**, est plus favorable.[159]

L'obtention du diène **32** lorsque la réaction est arrêtée trop tôt ou lorsque le catalyseur n'est pas introduit en quantité suffisante (5%) tend à privilégier un mécanisme de type B ou C. Les résultats décrits dans la littérature couplés aux études complémentaires que nous allons détailler ci-après suggèrent qu'un mécanisme commençant par l'alcyne (voie B) est beaucoup plus probable.

Nous avons par ailleurs montré que le diène **32**, mis en présence de 3 équivalents d'acrylate de méthyle et de 10% de catalyseur dans le dichlorométhane à 40°C, conduit au produit attendu **33** (schéma 123). Il s'agit bien là de la preuve que les 1,3-diènes sont de bons partenaires de métathèse croisée dans les réactions mettant en jeu des oléfines pauvres en électrons.

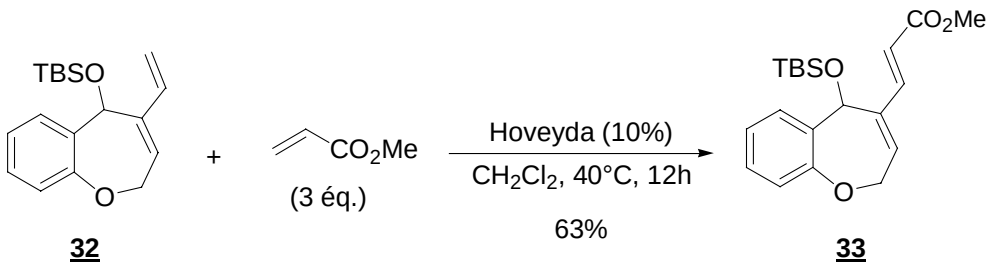
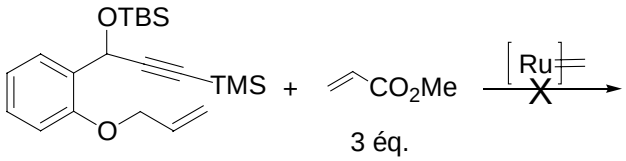


Schéma 123 : Métathèse croisée diène-alcène

Des essais complémentaires de métathèse ont été menés afin de trancher quant à l'attaque du catalyseur sur l'alcène ou sur l'alcyne.

Ainsi, si on fait réagir l'ényne **30** avec trois équivalents d'acrylate de méthyle et 10% de catalyseur d'Hoveyda, aucun nouveau produit de métathèse n'est observé (schéma 124). Le plus surprenant est que la partie alcène ne réagisse pas, pas même en métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle.

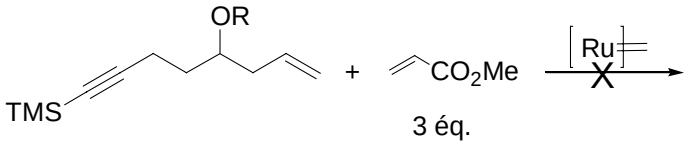
[159] Ulman, M. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2484-2489.



30

Schéma 124 : Essai de métathèse de l'ényne silylé **30**

Des observations similaires ont pu être effectuées sur les énynes **34** et **24** pour lesquels nous souhaitions fonctionnaliser la partie alcène. Là encore, aucun produit de métathèse ényne, ni même de métathèse croisée, n'a pu être mis en évidence : les produits de départ sont récupérés intacts (schéma 125).



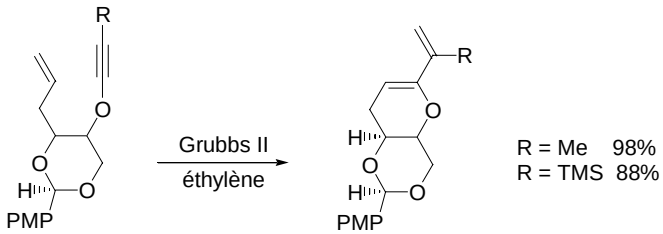
R = Ac **34**
R = TBS **24**

Schéma 125 : Essais de métathèse des substrats **34** et **24**

Ces non-résultats laissent à penser que le catalyseur aurait plutôt tendance à venir se fixer sur la triple liaison plutôt que sur la double ; mais que le carbène ainsi formé ne serait pas assez réactif pour pouvoir donner lieu à une réaction de métathèse ényne.[160] De toute évidence, le catalyseur ne remplit pas ses fonctions. Celui-ci est donc emprisonné ou inhibé, et la seule modification par rapport aux conditions précédentes est la présence du groupe silylé sur l'alcyne. Il se peut donc qu'il n'y ait même pas formation du carbène mais juste complexation du catalyseur sur la triple liaison et qu'un tel système ne puisse évoluer. La complexation du catalyseur par l'alcyne a, en effet, pu être mise en évidence précédemment par Chang.[161] Cette observation a été réalisée lors du développement de la réaction de métathèse croisée d'un ényne conjugué et d'une oléfine. Ainsi, lorsque le 4-phényl-1-butèn-3-yne est mis en réaction avec l'allyltriméthylsilane en présence de catalyseur de Grubbs de première ou de deuxième génération, aucune réaction n'a lieu. Il faut utiliser un catalyseur au

---

[160] Ce résultat est d'autant plus surprenant que la métathèse cyclisante ényne (RCEYM) où l'alcyne est substitué par un groupement triméthylsilyle a déjà été décrite , voir : Clark, J. S. ; Elustondo, F. ; Trevitt, G. P. ; Boyall, D. ; Robertson, J. ; Black, A. J. ; Wilson, C. ; Stammen, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973-1982.



L'encombrement n'apparaît donc pas forcément comme un facteur limitant pour ce type de réaction.

[161] Kang, B. ; Kim, D.-H. ; Do, Y. ; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041-3043.

ruthénium *bis*-pyridine, plus encombré, pour que la réaction soit possible et ainsi obtenir le produit attendu avec un rendement de 60% (schéma 126).

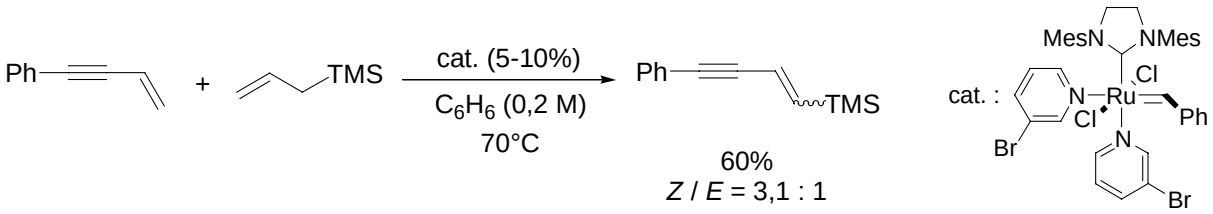


Schéma 126 : Travaux de Chang

L'absence de réaction lors de l'utilisation des catalyseurs de Grubbs de première et deuxième génération a pu être expliquée par l'existence d'une forte complexation entre la triple liaison et le ruthénium. Cette hypothèse a été confirmée par spectroscopie infra-rouge. En effet, lorsque l'ényne conjugué est mis en présence du catalyseur de Grubbs II, la bande d'élongation de la triple liaison se déplace progressivement de 2217 cm^{-1} à 2151 cm^{-1} au fur et à mesure de l'addition du catalyseur, ce qui correspond bien à un affaiblissement de la triple liaison dû à une complexation sur le métal.[162] Cette observation est confirmée par RMN ^1H puisque, lors de l'addition de l'ényne conjugué sur le catalyseur, un pic correspondant à un nouveau carbène stable apparaît sur le spectre proton.[163]

Afin de voir s'il était possible de différencier les positions alcène et alcyne vis-à-vis de la métathèse croisée, nous avons décidé de synthétiser un ényne qui ne pourrait pas cycliser. Le substrat choisi **39**[164] peut donner lieu à trois produits différents en fonction du site de réaction du catalyseur (schéma 127).

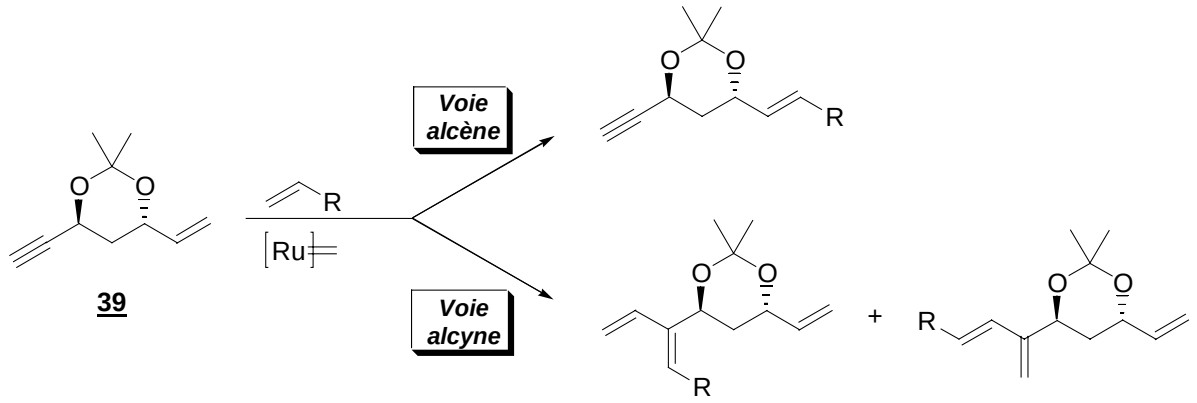


Schéma 127 : Produits possibles résultant de la métathèse de l'ényne **39**

[162] La bande d'élongation initiale de la triple liaison disparaît totalement après l'addition de 0,5 équivalent de catalyseur suggèrant que deux alcynes viennent se coordiner sur le centre métallique.

[163] Au fur et à mesure de l'addition de l'ényne (1 équivalent) au catalyseur de Grubbs II en solution dans le dichlorométhane deutéré, le pic initial du carbène (18,99 ppm) disparaît progressivement du spectre RMN ^1H et, après 2 heures à 40°C, seul un nouveau pic (18,29 ppm, singulet) est observé.

[164] Ce substrat a été évalué vis-à-vis de la métathèse ényne par Jacques-Alexis Funel au laboratoire DCSO à l'Ecole Polytechnique au cours de son travail de thèse. Il a ainsi pu mettre en évidence l'incapacité de cyclisation d'un tel substrat dans les conditions classiques de métathèse ényne.

Le composé **39** est préparé en six étapes avec un rendement global de 2%. Le diol intermédiaire **38** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères dans le rapport 2 : 1. Ces deux diastéréoisomères sont séparables par chromatographie et l'acétonide est ainsi réalisé à partir du diol *anti*. L'acétonide a pour rôle de rigidifier la structure et donc d'empêcher la réaction de cyclisation (RCEYM) (schéma 128).

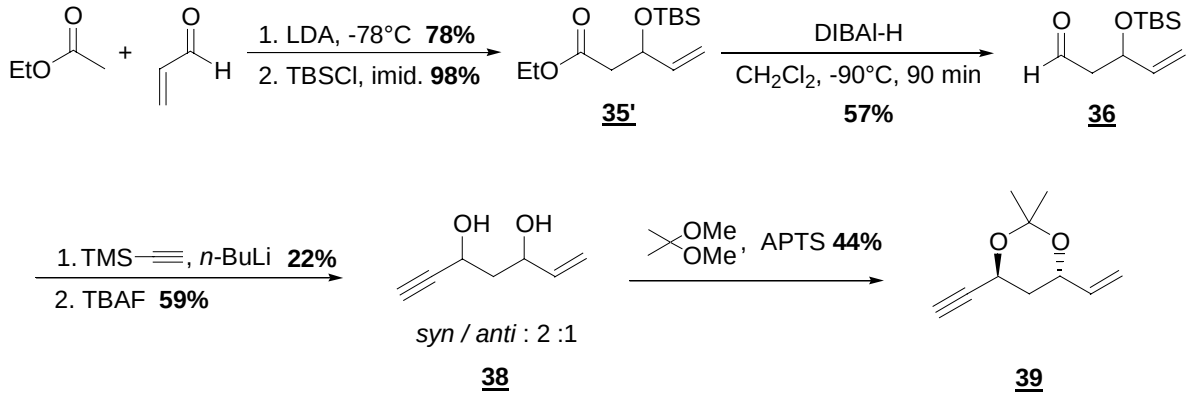


Schéma 128 : Préparation de l'ényne non cyclisable **39**

L'ényne **39** est alors mis en réaction avec un équivalent d'allyltriméthylsilane en présence de catalyseur d'Hoveyda. La réaction est tout d'abord réalisée en tube RMN. Un suivi régulier par des expériences DEPT en RMN ^{13}C montre que le CH_2 éthylénique de l'alcène terminal (δ = 116,6 ppm) ne bouge pas et qu'il apparaît, dans la même zone de déplacements chimiques, deux autres pics (δ = 112,4 et 109,8 ppm) correspondant également à des CH_2 éthyléniques. Ces deux nouveaux systèmes éthyléniques sont attribués aux éthyléniques terminaux des diènes **40** et **41** résultant du couplage entre l'allyltriméthylsilane et la partie alcyne de l'ényne **39** (schéma 129).

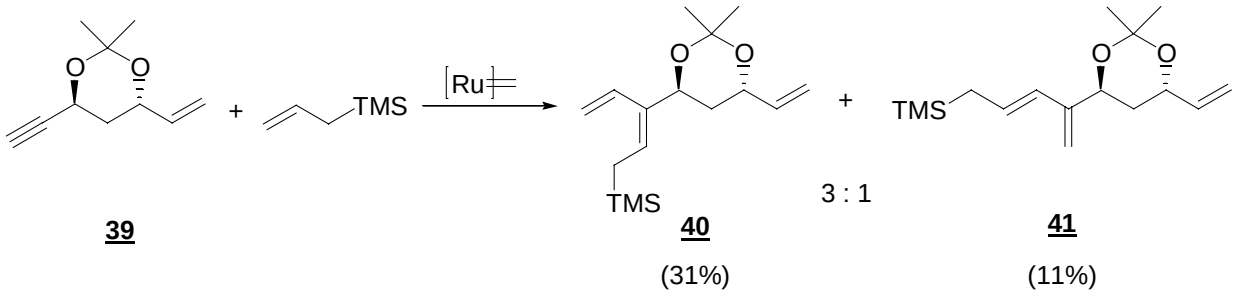


Schéma 129 : Métathèse de l'ényne **39**

Lorsque la réaction est menée sur plus grande échelle en chauffant l'ényne **39** au reflux du dichlorométhane en présence d'un équivalent d'allyltriméthylsilane et de 1% de catalyseur d'Hoveyda, les produits **40** et **41** sont isolés.[165] La réaction est très rapide (moins

[165] Les rendements obtenus ne sont pas très bons. Cette réaction est fortement accélérée en présence d'éthylène. En effet, nous avons montré que sous atmoshphère d'éthylène, le catalyseur d'Hoveyda est consommé en trente minutes environ (disparition du signal à 16 ppm en RMN ^1H). Toutefois, afin de déterminer la régiosélectivité du couplage entre l'alcyne et l'allyltriméthylsilane, il est nécessaire d'éviter d'utiliser l'éthylène. Ce dernier

d'une heure). Il n'y aucune trace de produit de la réaction entre le fragment éthylénique de l'ényne et l'allyltriméthylsilane, et aucun produit d'homocouplage alcène-alcène n'est formé. Ce résultat semble confirmer que le fragment alcyne est le site le plus réactif de l'ényne vis-à-vis de la métathèse. Cela conforte l'hypothèse selon laquelle le carbène attaque tout d'abord la triple liaison. Les dienes **40** et **41** sont obtenus dans un rapport 3 : 1 ce qui coïncide bien avec les calculs de Grubbs suggérant que le ruthénium préfère se fixer en interne sur la triple liaison.[159]

Ces travaux nous ont donc permis la mise au point d'une nouvelle séquence tandem de métathèse ène-yne-ène. Nous avons pu mettre en évidence que la réaction s'effectuait par passage par le diène **32** qui subissait ensuite une métathèse croisée avec l'oléfine présente dans le milieu. De plus, tous nos résultats convergent en faveur d'un mécanisme commençant par l'alcyne (voie B) (schéma 130).

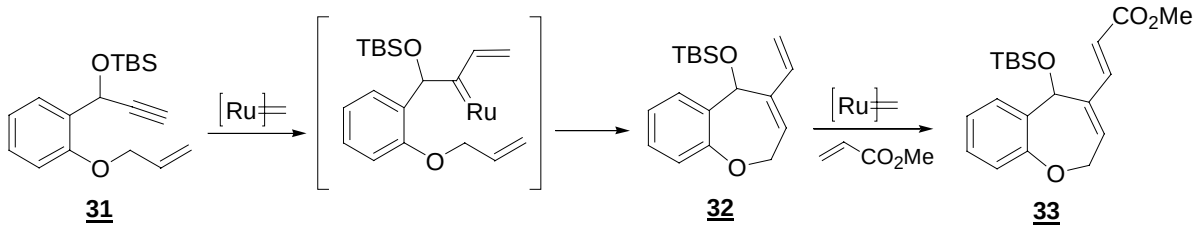


Schéma 130 : Mécanisme proposé pour la métathèse tandem

VI. Extension de la réaction

Une fois mises au point les conditions réactionnelles pour la réaction de double métathèse, la réaction a été appliquée à d'autres systèmes énynes-alcènes.

1. Application à d'autres alcènes

La réaction s'avère efficace avec des alcènes pauvres en électrons. Ainsi, avec l'acroléine ou la méthylvinylcétone, des rendements comparables à celui obtenu avec l'acrylate de méthyle sont obtenus (schéma 131). En effet, les produits **42** et **43** sont isolés avec des rendements de 65 et 68% respectivement.

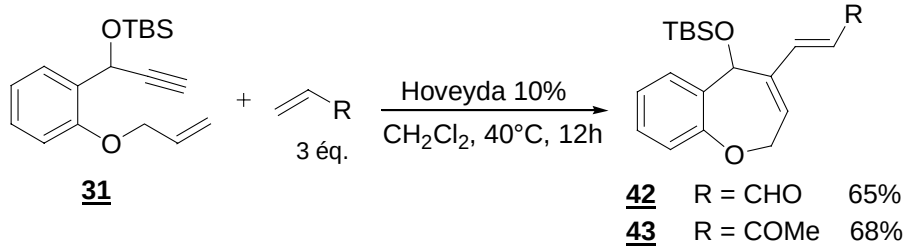
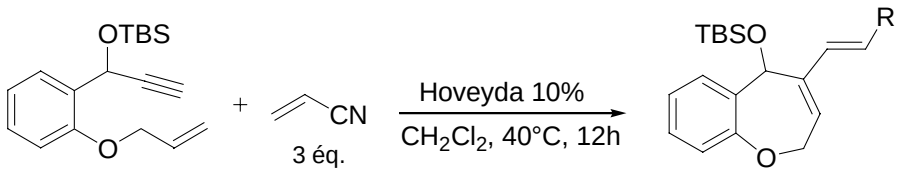


Schéma 131 : Réactions avec les alcènes pauvres en électrons

conduirait rapidement au 1,3-diène correspondant mais il serait impossible de savoir si les produits **40** et **41** résultent du couplage alcyne-allylsilane ou diène-allylsilane.

L'acrylonitrile, quant à lui, n'a pas permis d'obtenir la réaction de métathèse croisée. Dans ce cas, le produit de simple cyclisation ényne est obtenu avec un rendement de 50% (schéma 132). L'acrylonitrile est connu pour ne pas toujours donner de bons résultats en métathèse croisée.[166] En effet, la complexation du ruthénium par la fonction nitrile peut s'avérer gênante. Dans certains cas, il est nécessaire de recourir à l'utilisation du catalyseur de Schrock pour pallier à ce problème.[167] Dans le cas présent, il est probable que la faible réactivité du carbène vinylique intermédiaire ainsi que des problèmes de coordination du groupement nitrile empêchent cette réaction de couplage.

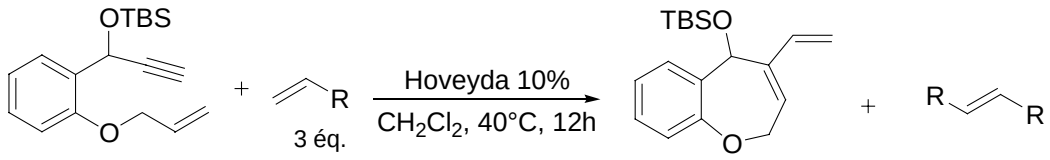


31

32 R = H 50%
R = CN 0%

Schéma 132 : Réaction avec l'acrylonitrile

Par contre, les alcènes riches en électrons, de type allyltriméthylsilane ou styrène, ne permettent pas d'isoler de produits de couplage. On obtient seulement un mélange inséparable du produit de cyclisation simple de l'ényne et du produit éthylénique résultant de l'homocouplage de l'alcène de départ sous forme d'un mélange inséparable (schéma 133).



31 **32**

$R = CH_2Si(CH_3)_3$ 2 : 3
R = Ph 1 : 0

Schéma 133 : Métathèse tandem avec les alcènes riches en électrons

Ces résultats sont cohérents avec les résultats observés par Blechert lors de son étude de la réaction tandem CM / ROM / RCM et sa note de bas de page concernant la métathèse croisée entre un composé butadiénique et la méthylvinylcétone ; cette réaction s'étant révélée impossible avec l'allyl-*tert*-butyldiméthylsilane.

De tels résultats peuvent s'expliquer par la différence de régiochimie lors de l'addition du ruthénium-carbène vinylique sur l'alcène en fonction de la nature de ce dernier (schéma 134). En effet, la polarité des carbènes de ruthénium est, contrairement à ce qu'un

---

[166] (a) Randl, S. ; Gessler, S. ; Wakamatsu, H. ; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 430-432 ; (b) Love, J. A. ; Morgan, J. P. ; Trnka, T. M. ; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035-4037 ; (c) Vernall, A. J. ; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93-105.

[167] Crowe, W. E. ; Goldberg, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162-5163.

raisonnement intuitif permet de conclure, difficile à établir dans les catalyseurs de Grubbs et d'Hoveyda. Celle-ci dépend, en effet, des ligands présents sur le métal et varie très probablement d'un intermédiaire à l'autre. On peut donc imaginer que, dans le cas des alcènes pauvres, le ruthénium se fixe préférentiellement sur le carbone non substitué de l'alcène conduisant au diène substitué après la rétrocycloaddition [2+2] alors que dans le cas des alcènes riches, le ruthénium préfère se fixer sur le carbone interne de la double liaison conduisant à un dérivé butadiènique terminal : la substitution ne peut avoir lieu dans ce cas.

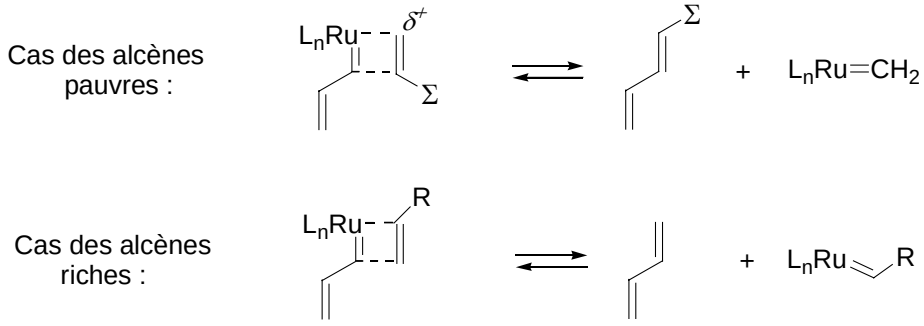


Schéma 134 : Régiochimie de l'attaque du carbène vinylique

Ce n'est là qu'une explication possible et des calculs rigoureux devraient permettre de conclure quant à la polarité de la liaison carbène vinylique-ruthénium.

2. Application à des énynes dérivés de **31**

Afin d'étendre le champ de la réaction, elle a été appliquée à d'autres énynes. L'analogue carboné **47** du composé modèle a donc été préparé. Il est synthétisé à partir de l'*ortho*-tolualdéhyde qui est sélectivement *C*-allylé en utilisant les conditions de Comins (schéma 135).[168]

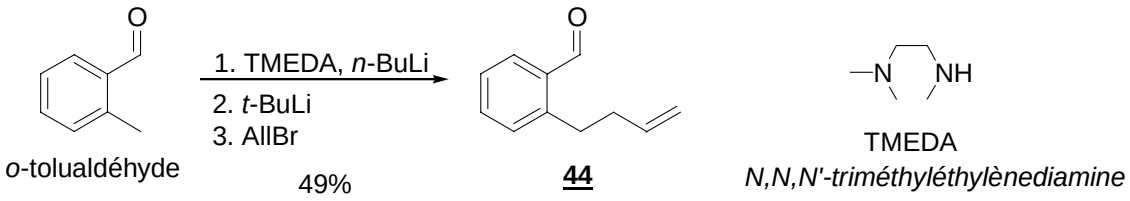


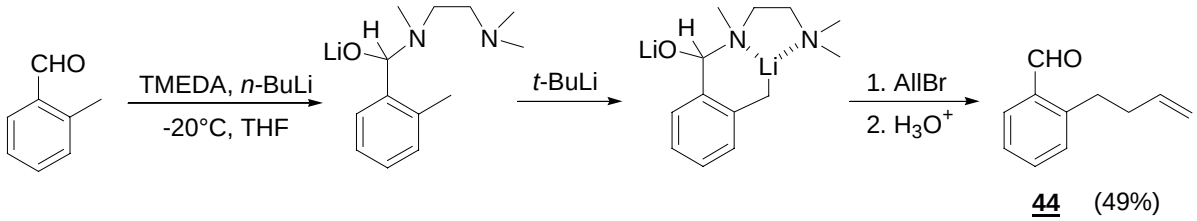
Schéma 135 : *C*-allylation du l'*o*-tolualdéhyde

Comins[169] a en effet montré que les aldéhydes aromatiques pouvaient être protégés sous forme d'α-amino alcoxydes pour permettre l'*ortho*-lithiation du substrat par un excès de *n*-butyllithium. La protection s'effectue par l'addition de dialkylamidures de lithium sur les

[168] Comins, D. L. ; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078-1083.

[169] Comins, D. L. ; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4213-4216.

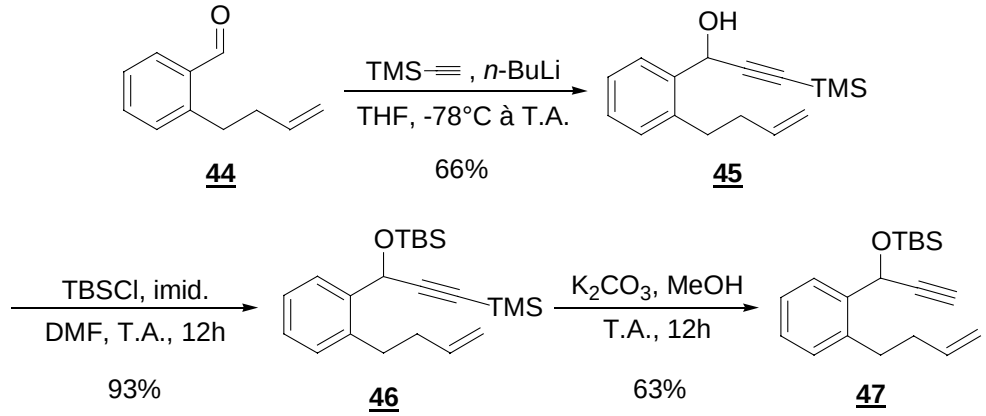
aldéhydes aromatiques. L'utilisation de la *N,N,N'*-triméthyléthylènediamine (TMEDA)[170] permet de travailler à basse température et d'obtenir des vitesses de réaction élevées. Cette augmentation de la vitesse est très probablement due à une assistance intramoléculaire de la TMEDA lors de la métallation en position benzylique. Le dianion ainsi formé peut alors être allylé sélectivement sur la position carbonée, l'aldéhyde étant ensuite libéré lors du traitement aqueux et légèrement acide du mélange réactionnel (schéma 136).



44 (49%)

Schéma 136 : Mécanisme de la réaction d'allylation

Le triméthylsilylacétylure est ensuite additionné sur l'aldéhyde **44** avec un rendement de 66%. L'alcool obtenu **45** est protégé sous forme d'éther silylé puis la triple liaison déprotégée par traitement au carbonate de potassium dans le méthanol. Le composé **47** est préparé en quatre étapes avec un rendement global de 19% (schéma 137).



44 66% **45**

93% **46** 63% **47**

Schéma 137 : Préparation de l'ényne carboné **47**

De même, l'analogue azoté **51** du composé modèle a été synthétisé à partir de l'alcool dérivé de l'acide anthranilique protégé. L'azote est protégé par un groupement tosyle afin d'être parfaitement compatible avec la réaction de métathèse. L'aminoalcool subit tout d'abord une réaction de *N*-allylation en présence de bromure d'allyle et de carbonate de potassium. L'alcool **48** est oxydé par du chlorochromate de pyridinium et le triméthylsilylacétylure est additionné sur l'aldéhyde correspondant. Enfin, la fonction hydroxyle est protégée par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et la triple liaison

[170] Il est bien connu que la *N,N,N'*-triméthyléthylènediamine accélère les réactions de métallation. Voir Wakefield, B. J. "*The Chemistry of Organolithium Compounds*" ; Pergamon Press : New York, 1994.

déprotégée comme précédemment. Le composé **51** est préparé en quatre étapes avec un rendement global de 14% (schéma 138).

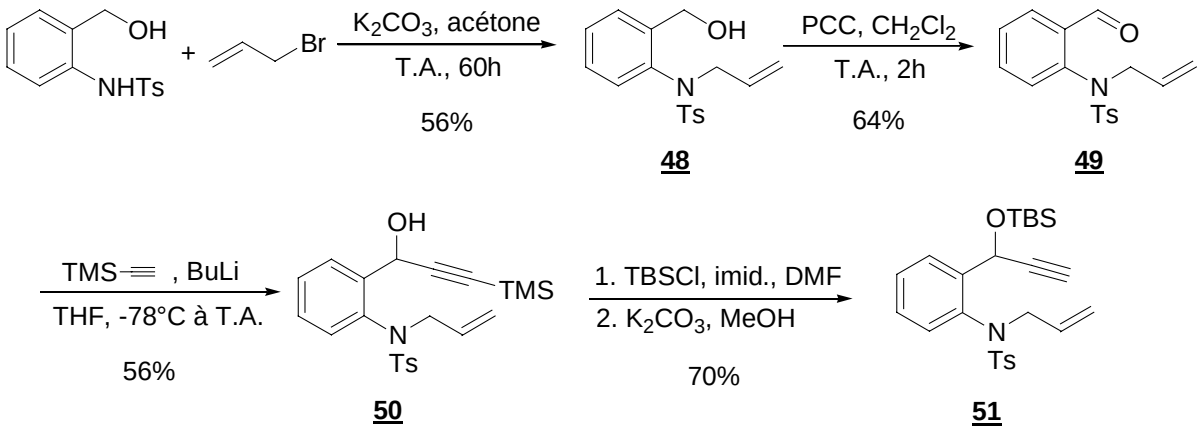
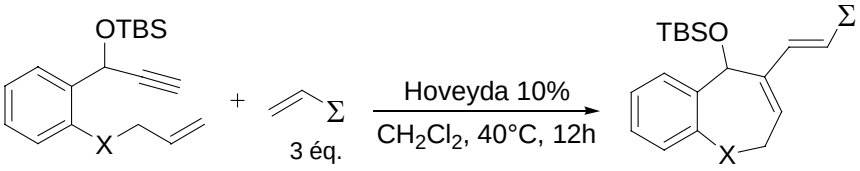


Schéma 138 : Préparation de l'ényne azoté **51**

Disposant de ces deux nouveaux substrats énynes, nous avons pu tester la réaction de métathèse tandem en séries carbonée et azotée dans les conditions mises au point précédemment. Les énynes **47** et **51** sont chauffés à 40°C dans le dichlorométhane pendant 12 heures en présence de trois équivalents d'une oléfine pauvre en électrons et 10% de catalyseur d'Hoveyda après dégazage préalable du milieu. Les produits cyclisés et couplés **52** à **55** attendus sont alors obtenus avec de bons rendements (tableau 4).



Enyne	X	Σ	Produit	Rendement
47	CH_2	CO_2Me	**52**	88%
		COMe	**53**	73%
		CHO	**54**	61%
51	NTs	CO_2Me	**55**	64%

Tableau 4

3. Application à d'autres énynes

Nous sommes ensuite revenus à des substrats ne possédant pas de fortes contraintes pour la cyclisation comme ceux que nous avions utilisés dans un premier temps.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à deux énynes préparés respectivement à partir du diphénylacétaldéhyde et du 4-biphénylcarboxaldéhyde. Ces aldéhydes sont dans un premier temps *C*-allylés par réaction avec le bromure d'allyle en présence de zinc activé par sonication, puis les alcools **56** et **57** obtenus sont *O*-propargylés pour conduire aux énynes **58**

et **59** avec des rendements globaux de 34% et 30% respectivement sur deux étapes (schéma 139).

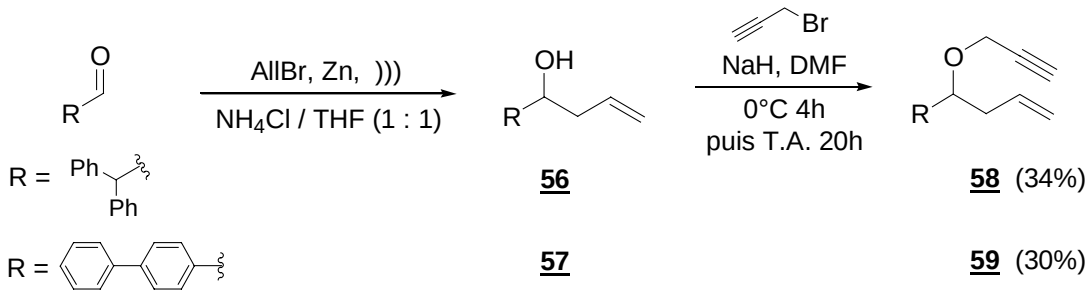


Schéma 139 : Préparation des énynes **58** et **59**

Ces deux substrats **58** et **59** sont alors tour à tour mis en réaction avec 3 équivalents d'acrylate de méthyle et 10% de catalyseur d'Hoveyda à 40°C dans le dichlorométhane mais aucun produit de cyclisation ou de métathèse croisée n'est formé, même après plusieurs jours de réaction (schéma 140).[171]

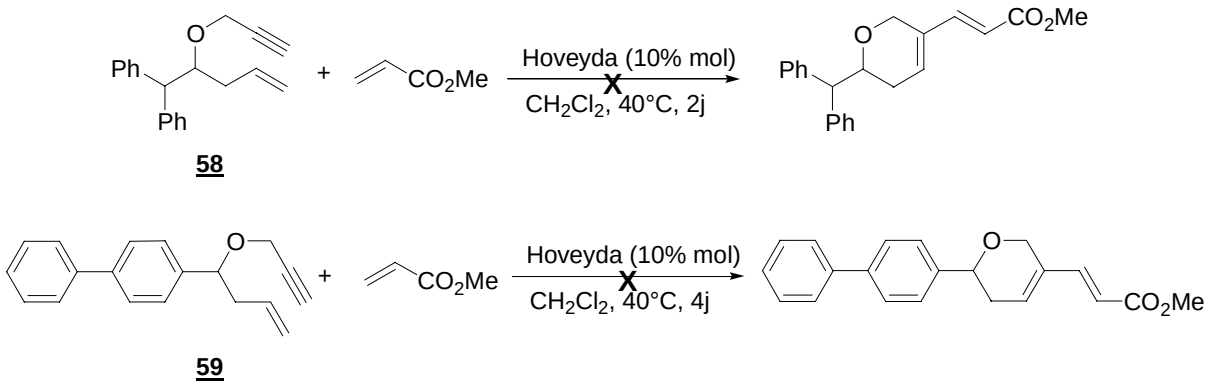


Schéma 140 : Réactions de métathèse des énynes **58** et **59**

Malheureusement, nous n'avons pas d'explications pour justifier l'absence de réaction de ces substrats, le plus surprenant est que nous n'avons même pas observé de simple cyclisation.

4. Cas des alcynes non terminaux

Les essais effectués sur des énynes dont le fragment alcyne est substitué par un groupe alkyle ont montré que l'encombrement de cette position était un paramètre sensible de la réaction. C'est ainsi que nous avons préparé un nouvel ényne à partir de la *N*-tosylallylamine propargylée par traitement par de l'hydrure de sodium à 0°C dans le DMF en présence de bromure de propargyle. L'alcyne **60** obtenu est ensuite alkylé par traitement au *n*-butyllithium

[171] Ce type d'éther ényne a récemment été publié comme substrat pour une réaction tandem mais les auteurs montrent la nécessité d'utiliser une version modifiée du catalyseur d'Hoveyda (substitué par un groupe nitro) afin d'obtenir des résultats satisfaisants. Voir : Honda, T. ; Namiki, Kaneda, K. ; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87-89.

puis addition de 10 équivalents d'iodure de méthyle. Le produit attendu **61** est obtenu avec un rendement de 39% sur deux étapes (schéma 141).

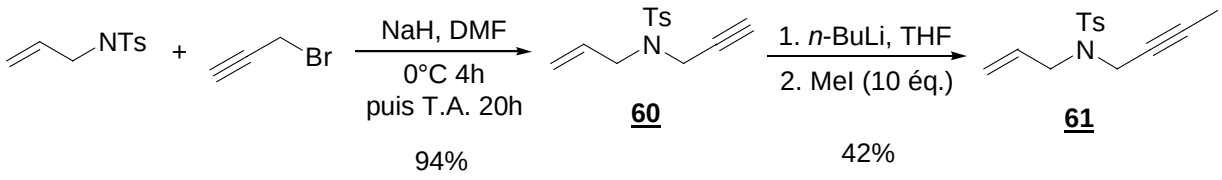


Schéma 141 : Préparation de l'ényne méthylé **61**

Dans ces conditions, l'ényne méthylé **61** conduit seulement au diène **62**. Ce produit résulte de la simple métathèse cyclisante ényne ; la métathèse croisée n'a pas lieu (schéma 142).

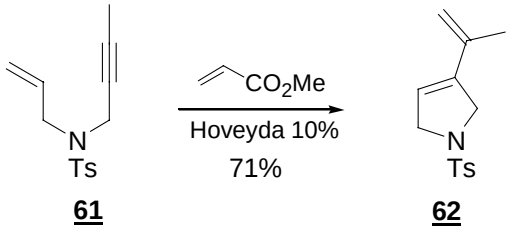


Schéma 142 : Métathèse de l'ényne **61**

Ce résultat est cohérent avec les arguments de Mori concernant le fait que les alcynes substitués ne nécessitent pas d'éthylène pour réaliser des réactions de métathèse. En effet, Mori explique que l'encombrement stérique permet au ruthénium de ne pas rester fixé sur le carbène dièniques intermédiaire instable.[172] Il est probable que le carbène vinylique soit difficile à faire en présence d'un substituant en position α.

En conclusion, ces travaux nous ont permis de développer une nouvelle réaction de double métathèse « *one-pot* » impliquant une cyclisation par métathèse ényne puis une métathèse croisée entre un diène cyclique et un alcène pauvre en électrons.[173]

Les résultats observés au cours de cette étude méthodologique nous permettent de proposer un mécanisme pour cette réaction. Le catalyseur viendrait en premier lieu attaquer la triple liaison afin d'effectuer la cyclisation ényne, puis le diène formé intermédiairement réagirait par métathèse croisée avec le partenaire alcène pour donner le produit attendu (schéma 143).

---

[172] Mori décrit la cyclisation ényne de substrat avec un rendement de 91% alors que l'analogue non méthylé cyclise avec seulement 36% de rendement. Voir : Kinoshita, A. ; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1022.

[173] Royer, F. ; Vilain, C. , El Kaïm, L. ; Grimaud L. *Org. Lett*. **2003**, *5*, 2007-2009.

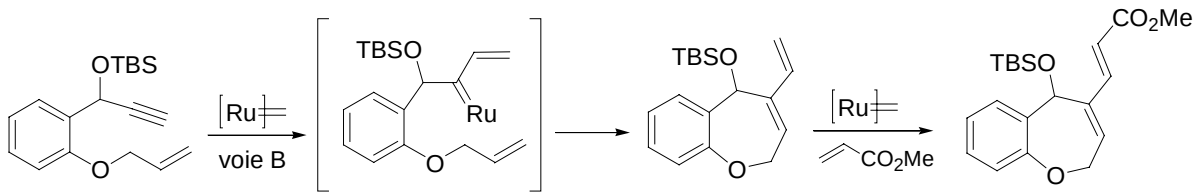


Schéma 143 : Mécanisme proposé pour la réaction de métathèse tandem

Cette réaction est sélective et permet d'obtenir l'alcène *E* très majoritairement. Suivant la nomenclature établie par G. Poli, cette réaction est qualifiée de réaction pseudo-domino.[174]

De plus, ce travail nous a permis de démontrer que les diènes étaient de bons partenaires pour les métathèses croisées mettant en jeu des oléfines pauvres en électrons (schéma 144).

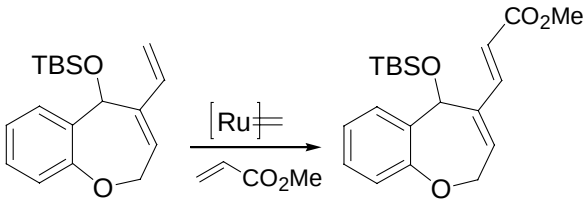
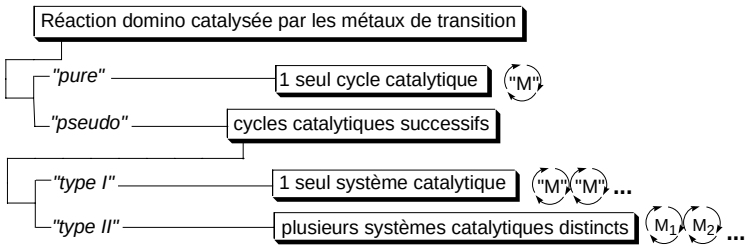


Schéma 144 : Métathèse croisée diène-alcène

Ce résultat montre que le ruthénium ne reste pas systématiquement fixé sur le diène l'empêchant de réagir comme ce qui a été suggéré par le passé.[175]

---

[174] Poli, G. ; Giambastani, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9456-9459. Poli explique que d'après la définition donnée par Tietze (voir Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136) : *"a domino reaction is a process involving two or more bond-forming transformations which take place under the same reaction conditions without additional reagents and catalysts, and in which the subsequent reactions result as a consequence of the functionality formed in the previous step"*. (une réaction domino est un procédé impliquant au moins deux créations de liaisons qui ont lieu dans les mêmes conditions réactionnelles sans addition d'autre réactif ou catalyseur et dans lequel les réactions successives sont la conséquence de la nouvelle fonctionnalité formée dans l'étape précédente). Cependant, lorsque la réaction domino est catalysée par les métaux de transition, plusieurs catégories de procédés peuvent être distinguées. Le procédé peut, soit impliquer un seul cycle catalytique entretenu par un seul système catalytique ("M") et impliquant plusieurs transformations distinctes catalysées par les métaux de transition, soit être composé de plusieurs cycles catalytiques successifs et indépendants, chacun impliquant une seule réaction catalytique. On parle alors de réaction domino ou pseudo-domino respectivement. Dans les réactions pseudo-domino, il est également possible d'envisager deux types de procédés : les procédés pseudo-domino de type I impliquant un seul système catalytique ("M") et les procédés pseudo-domino de type II impliquant des systèmes catalytiques distincts ("M_1, $M_{2...}$").



[175] On rappelle ici que divers auteurs suggèrent que la conduite de réactions de métathèse ényne sous atmosphère d'éthylène permet d'améliorer les rendements en réalisant la décomplexation du carbène du ruthénium par le diène.

Jusqu'à cette étude, seul Blechert avait évoqué la possibilité d'utiliser les dièmes comme partenaire pour des métathèses croisées dans une note de bas de page. C'est la première fois que les dièmes sont réellement mis en évidence comme étant des partenaires potentiels pour les réactions de métathèse croisée.

Ces résultats ont d'ailleurs été suivis de près par la publication d'autres travaux confirmant que les dièmes sont de bons partenaires de métathèse croisée. Ainsi, Snapper décrit la métathèse croisée d'alcynes avec une oléfine en présence d'éthylène pour former des composés butadiéniques substitués.[176] Les auteurs démontrent le passage par un intermédiaire de type dième terminal issu de la réaction de métathèse ényne entre l'alcyne et l'éthylène ; ce dième peut réagir dans un deuxième temps avec l'oléfine présente dans le milieu pour conduire au produit attendu de stéréochimie *E* (schéma 145).

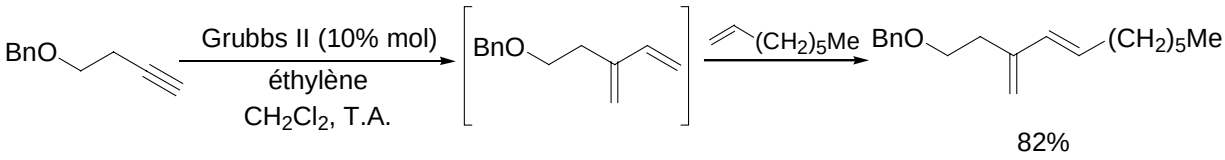


Schéma 145 : Travaux de Snapper

Les auteurs soulignent que la stéréoselectivité observée est inhérente à la réaction de métathèse croisée dième-ène. En effet, lorsque le dième terminal intermédiaire est mis en réaction avec l'oct-1-ène en présence de 10% de catalyseur de Grubbs II sous atmosphère d'éthylène, le dième fonctionnalisé de configuration *E* est obtenu sélectivement avec un rendement de 88% (schéma 146).

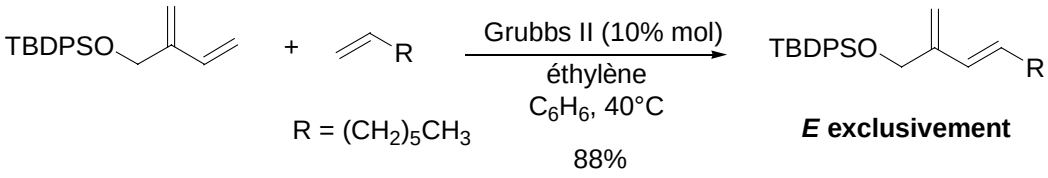


Schéma 146 : Stéréoselectivité de la réaction de métathèse croisée dième-alcène

En outre, si un mélange *Z* / *E* de dième est mis réaction avec l'oct-1-ène en présence de 10% de catalyseur sous atmosphère d'éthylène, il y a isomérisation du mélange en faveur du stéréosiomère *E* obtenu exclusivement (schéma 147).

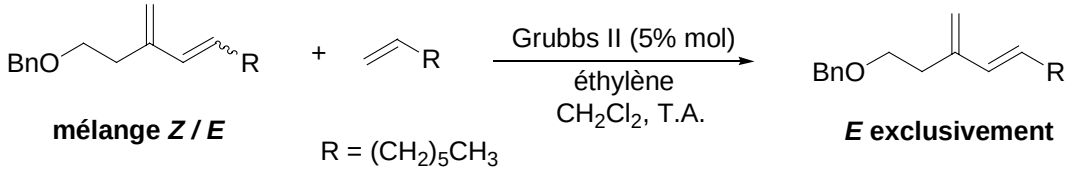
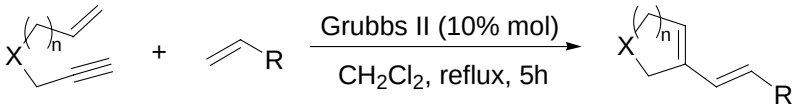


Schéma 147 : Stéréoselectivité de la réaction de métathèse croisée dième-alcène

[176] Lee, H..-Y. ; Kim, B. G. ; Snapper, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1855-1858.

Le stéréoselectivité de la réaction tandem RCM ényne / CM semble donc bien régie par la formation intermédiaire du diène terminal.

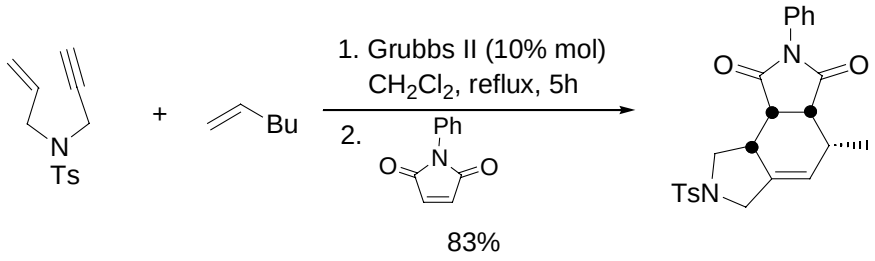
De même, Lee et son équipe décrivent une séquence tandem parfaitement comparable à la nôtre mais avec des alcènes riches et à laquelle s'ajoute une réaction de Diels-Alder.[177] L'ényne est mis en réaction avec 5 équivalents d'oléfine en présence de 10% de catalyseur de Grubbs II pour conduire au diène fonctionnalisé avec de bons rendements variant de 65 à 93% (schéma 148).



X = NTs, $C(CO_2Me)$ 65-93%
n = 1, 2
R = Bu, $(CH_2)_2COCH_3$, Ph, Bn, $(CH_2)_2OBz$, $(CH_2)_2Br$, CH_2TMS

Schéma 148 : Travaux de Lee

Les auteurs isolent, eux aussi, le diène terminal intermédiaire lorsque la conversion n'est pas totale. Ils démontrent également que lorsqu'un dienophile est additionné au milieu réactionnel en début de réaction, le produit de Diels-Alder majoritaire correspond au couplage du dienophile avec le diène terminal. C'est pourquoi, le dienophile doit être ajouté en fin de réaction afin d'obtenir proprement le produit fonctionnalisé attendu avec un rendement de 83% (schéma 149).



83%

Schéma 149 : Séquence tandem RCM / CM / Diels-Alder

Plus récemment, une séquence RCM ényne / métathèse croisée diène-oléfine a été utilisée en synthèse totale. Ainsi, les auteurs décrivent la cyclisation d'un ényne en présence de 5% de catalyseur de Grubbs II pour donner le 1,3-diène correspondant avec un rendement de 84%. Ce diène est ensuite mis en réaction avec 2 équivalents de méthylvinylcétone en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda pour former le diène fonctionnalisé précurseur de l'érogorgiaène avec un rendement de 74% (schéma 150).[178]

[177] Lee, H.-Y. ; Kim. H. Y. ; Tae, H. ; Kim, B. G. ; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, *19*, 3439-3442.

[178] Cesati, R. R. ; De Armas, J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 96-101.

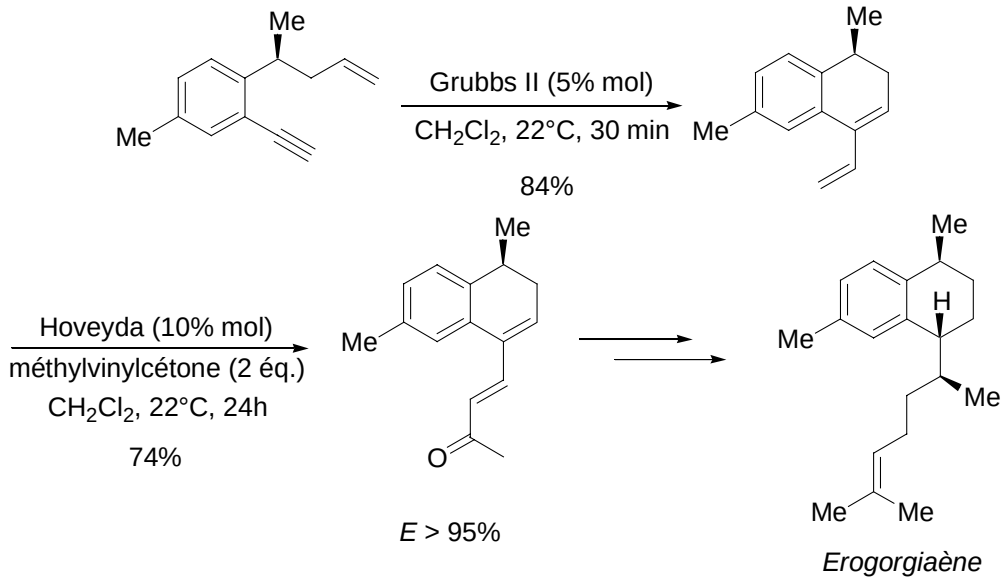


Schéma 150 : Synthèse de l'erogorgiaène

A nouveau dans cet exemple, la stéréosélectivité de la réaction de métathèse croisée sur un diène est en faveur de l'isomère *E* (*E* / *Z* > 95 : 5). Les auteurs soulignent, en outre, la nécessité d'utiliser le catalyseur d'Hoveyda pour la métathèse croisée de diène ; cette dernière s'avère beaucoup moins efficace (rendement inférieur à 20%) avec le catalyseur de Grubbs II qui catalyse la réaction initiale de cyclisation ényne. De plus, la séquence s'avère beaucoup plus efficace si elle est réalisée en deux temps. En effet, le taux de conversion du substrat n'est que de 20% si la réaction est effectuée « *one-pot* » en présence de catalyseur d'Hoveyda et de méthylvinylcétone.

Enfin, la séquence RCM ényne / CM diène-alcène a tout récemment été appliquée à des substrats énynes comportant une fonction sulfonamide (schéma 151).[179]

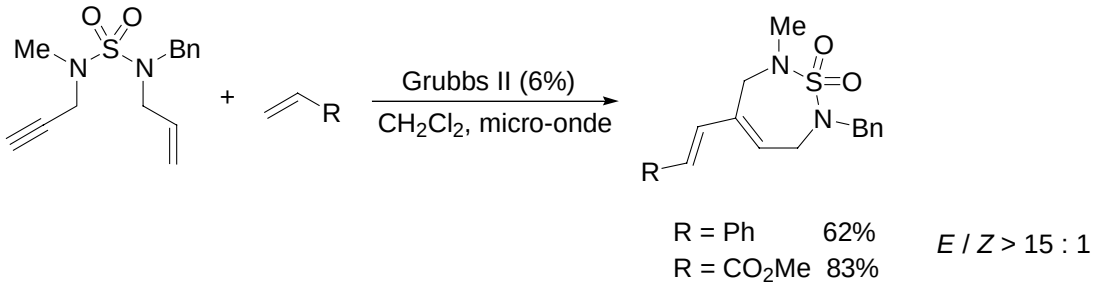


Schéma 151 : Métathèse tandem RCM / CM

La métathèse croisée est réalisée avec l'acrylate de méthyle aussi bien qu'avec le styrène et la réaction s'avère, une fois de plus, hautement stéréosélective puisque l'isomère *E* est obtenu très majoritairement (*E* : *Z* > 15 : 1). Il est à noter que, lors de l'ajustement des conditions réactionnelles, les auteurs ont pu observer, dans les cas les moins favorables, la formation du produit d'homocouplage du diène par métathèse croisée (schéma 152).

[179] Salim, S. ; Bellingham, R. K. ; Brown, R. C. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 800-806.

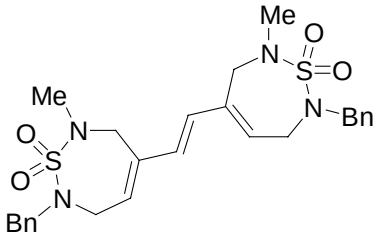


Schéma 152 : Produit d'homocouplage du diène

Ces résultats récents de processus tandem RCM ényne / CM diène-alcène comportent des exemples qui s'étaient soldés par des échecs avec nos conditions réactionnelles. Il apparaît donc important de souligner que, malgré son attrait actuel, la métathèse ényne reste difficile à maîtriser et que chaque substrat nécessite une optimisation (catalyseur, solvant…).

Chapitre V

Etude méthodologique sur l'étape de lactonisation

I. Objectif

La deuxième étape-clé de la rétrosynthèse de la paulitine, après la réaction de métathèse tandem, consiste en une étape de lactonisation (schéma 153).

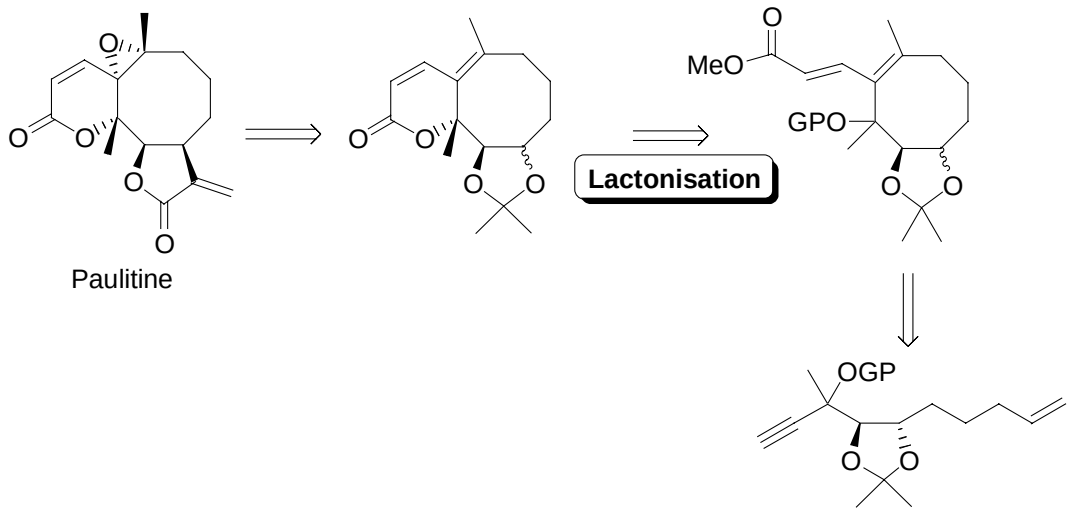


Schéma 153 : Schéma rétrosynthétique de la paulitine

En effet, la mise au point de la réaction de métathèse tandem sur un composé modèle nous a permis de construire un diène cyclique à 7 chaînons obtenu quasi-exclusivement sous la forme de l'isomère *E* (seul isomère observable en RMN), plus stable (schéma 154).

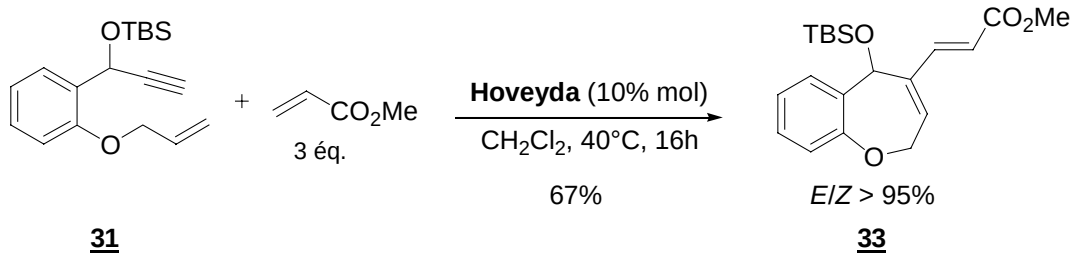


Schéma 154 : Réaction de métathèse tandem

La construction du bicycle **65** précurseur de la paulitine à partir du composé diénique **33** nécessite donc 3 étapes : déprotection, isomérisation et lactonisation (schéma 155).

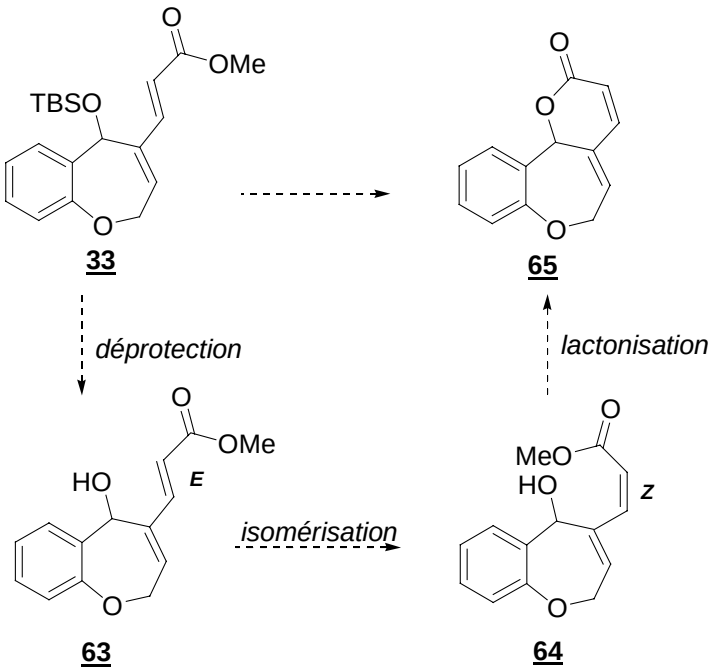


Schéma 155 : Séquence déprotection / isomérisation / lactonisation

L'étape d'isomérisation doit permettre à l'alcène d'acquérir une géométrie favorable pour l'étape finale de cyclisation. L'isomère *Z* étant beaucoup moins stable, la lactonisation doit avoir lieu dans le milieu réactionnel pour pouvoir déplacer l'équilibre en faveur de cet isomère : la lactonisation est la condition *sine qua non* au succès de l'isomérisation (schéma 156).

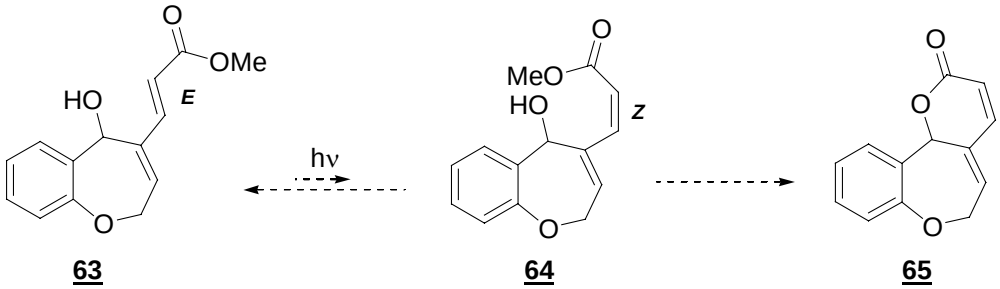
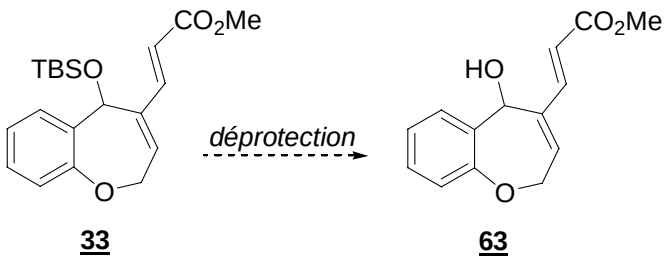


Schéma 156 : Isomérisation / Lactonisation

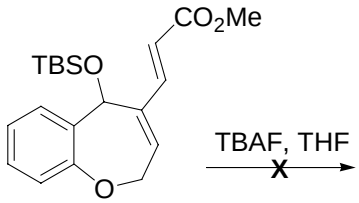
II. Etude de la déprotection



1. En présence d'ions fluorures

Une méthode classique de déprotection des éthers silylés repose sur l'utilisation des ions fluorures.[180] En effet, la liaison Si-F étant une des liaisons les plus fortes rencontrées en chimie organique avec son énergie de liaison voisine de 840 $kJ.mol^{-1}$, l'introduction d'ions fluorures dans le milieu permet de rompre les liaisons Si-O dont l'énergie est de l'ordre de 530 $kJ.mol^{-1}$.

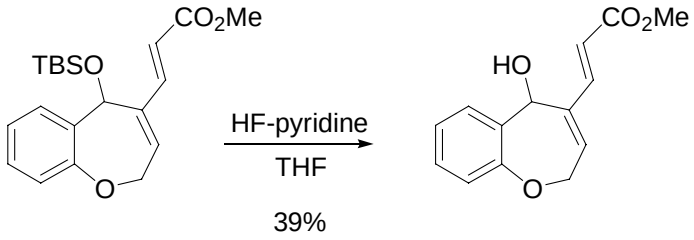
L'utilisation de TBAF 1M dans le THF ou de TBAF hydraté à température ambiante, avec des temps de réaction variant de 1 à 24 heures, n'a pas permis d'isoler l'alcool attendu. Seuls des produits de dégradation ont été obtenus (schéma 157).



33

Schéma 157 : Déprotection par le TBAF

Par contre, l'utilisation d'une solution HF-pyridine 30% en quantité catalytique dans le THF permet d'obtenir le produit déprotégé attendu **63** avec un rendement de 39% (schéma 158). Ce rendement modeste s'explique probablement par la dureté des conditions réactionnelles, conduisant également à de nombreux produits de dégradation.



33 **63**

Schéma 158 : Déprotection par HF-pyridine 30%

2. En milieu acide

L'utilisation de conditions acides pour cette déprotection est une alternative bien connue dans la littérature.

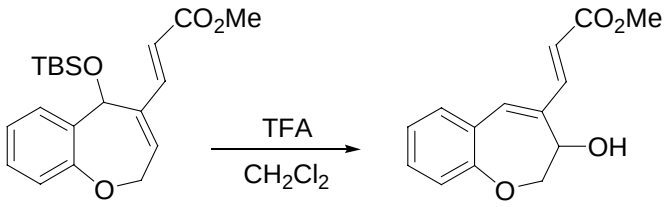
Un premier essai est réalisé en ajoutant à l'éther silylé **33** un mélange acide acétique / eau / THF (1 : 4 : 9). Malheureusement, même après 96 heures d'agitation à température ambiante, le produit de départ reste intact.

---

[180] Pour toutes les méthodes classiques de déprotection voir : *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Green, T. W. ; Wuts, P. G. M.

L'utilisation d'un acide de Lewis, tel que BF_3-Et_2O, à 0°C ou à température ambiante, n'a conduit qu'à des produits de dégradation.

Le composé **33** en solution dans le dichlorométhane est traité par un mélange acide trifluoroacétique / eau (9 : 1). Cette expérience conduit une fois de plus à des produits de dégradation. Cependant, en l'absence d'eau, un produit **66** est obtenu avec un rendement de 67% (schéma 159). Il s'agit de l'alcool isomère du produit attendu.

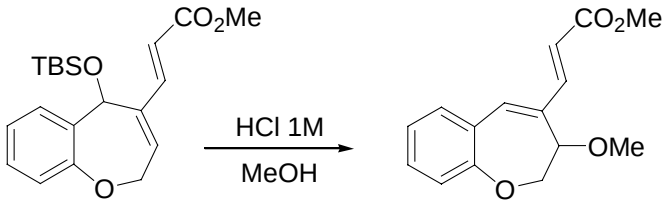


33 67% **66**

Schéma 159 : Déprotection par l'acide trifluoroacétique

Cette isomérisation est probablement due à l'évolution de la molécule vers un système fortement conjugué du fait de la présence, dans ce modèle, d'un cycle aromatique. Ce type de conjugaison ne pouvant exister dans la paulitine, cette isomérisation parasite ne représente donc pas, *a priori,* un obstacle à notre synthèse. Les études de lactonisation peuvent donc être menées sur ce nouveau substrat **66**. Nous avons toutefois poursuivi cette étude afin de voir si des conditions encore plus douces pouvaient permettre d'obtenir le produit souhaité.

L'utilisation d'acide chlorhydrique 1M dans le méthanol pendant 12 heures à température ambiante conduit au produit **67**. Il s'agit de l'éther méthylique de l'alcool isomère **66** obtenu précédemment (schéma 160).



33 **67**

Schéma 160 : Déprotection par l'acide chlorhydrique 1M dans le méthanol

La substitution du TBSOH se fait avec migration de la double liaison du cycle à 7 selon un mécanisme de type S_N2' conduisant à l'éther méthylique **67** (schéma 161).

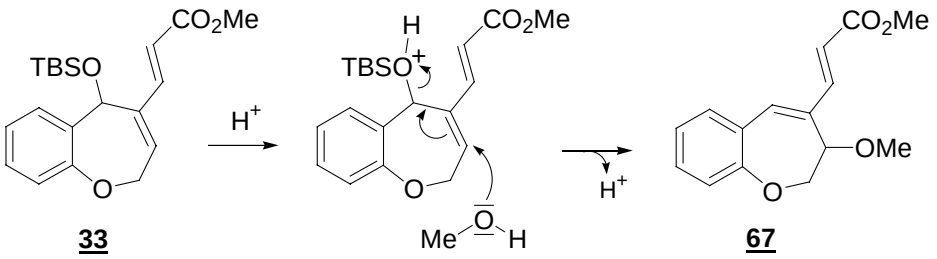


Schéma 161 : Mécanisme expliquant l'isomérisation observée

Le remplacement du méthanol par le *tert*-butanol, trop encombré pour s'additionner sur le cycle, permet de n'obtenir que le produit déprotégé isomérisé **67** avec un rendement de 45% mais nécessite des temps de réaction très longs, de l'ordre de plusieurs jours.

Seule l'utilisation d'acide 1M dans le THF[181] en 12 heures à température ambiante nous a permis de former l'alcool désiré **63** avec un rendement de 60% en mélange avec 20% de produit isomérisé **66** (schéma 162). Ces deux produits ayant des polarités bien différentes, ils ont pu être séparés par chromatographie sur silice.

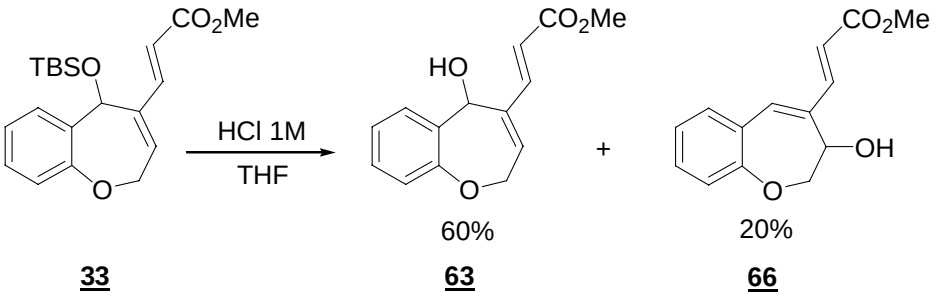


Schéma 162 : Déprotection par l'acide chlorhydrique 1M dans le THF

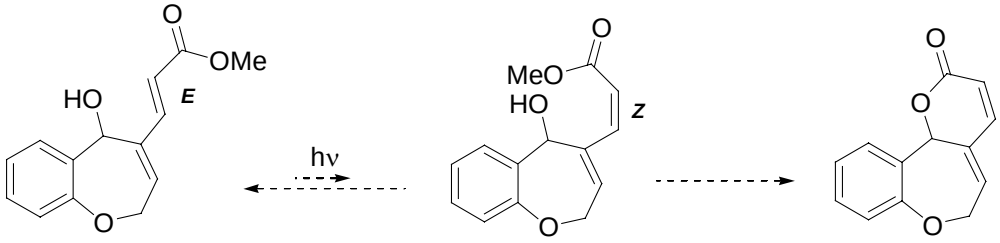
L'ensemble des conditions testées pour cette étape de déprotection de l'éther silylé **33** est récapitulé dans le tableau 5. La méthode la plus douce et la plus efficace semble être la dernière : traitement par l'acide chlorhydrique 1M dans le THF et ce protocole sera donc retenu pour la synthèse.

[181] L'utilisation d'acide chlorhydrique concentré en quantité catalytique dans le THF n'a conduit qu'à des produits de dégradation.

Conditions de déprotection	**Produit obtenu**
TBAF, THF	—
HF-pyridine, THF	Produit déprotégé (**63** : 39%)
AcOH / THF / H_2O (1 : 4 : 9)	Départ (**33**)
BF_3-Et_2O, CH_2Cl_2	—
TFA / H_2O (9 : 1), CH_2Cl_2	—
TFA, CH_2Cl_2	Isomérisation (**66** : 67%)
HCl 1M, MeOH	Isomérisation et éthérification (**67**)
HCl 1M, *t*-BuOH	Isomérisation (**66** : 45%)
HCl 1M, THF	Produit déprotégé (**63** : 60%) + isomérisation (**66** : 20%)

Tableau 5

III. Etude des réactions d'isomérisation et de lactonisation



63 **64** **65**

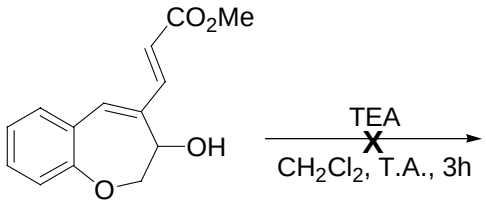
1. En milieu basique

Une fois la déprotection mise au point, nous nous sommes intéressés aux étapes d'isomérisation et de lactonisation des substrats déprotégés **63** et **66**.

L'utilisation de méthanolate de sodium dans le méthanol au reflux[182] conduit à la dégradation du substrat de départ.

La triéthylamine est connue pour isomériser les alcènes conjugués *via* une séquence d'addition-élimination et entraîner la lactonisation. Mais après 3 heures d'agitation à température ambiante, l'alcool **66** est récupéré intact (schéma 163).

[182] Hon, Y.-S. ; Liu, Y.-M. ; Hsieh, C.-H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837-4860.



66

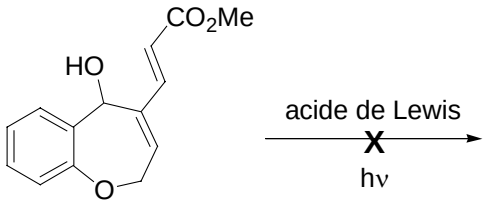
Schéma 163 : Essai d'isomérisation en conditions basiques

D'autres conditions basiques ont été testées telles que le traitement de l'alcool **63** par du DABCO dans le toluène pendant 24 heures mais aucune réaction n'a été observée dans ces conditions.

2. Par photochimie

L'isomérisation par une irradiation photochimique sous U.V. (λ = 254 nm) a alors été envisagée. L'alcool **63** est donc placé dans un réacteur photochimique pendant 4 heures en présence d'un acide de Lewis,[183] Et_2AlCl, afin de favoriser la lactonisation. Malheureusement, ces conditions conduisent à la dégradation du produit de départ.

Des résultats analogues sont obtenus en remplaçant l'acide de Lewis par une quantité catalytique d'iode (schéma 164).



63

Schéma 164 : Isomérisation sous irradiation photochimique

Toutefois, il n'est pas évident de conclure au sujet de ces essais car le réacteur photochimique employé était de taille disproportionnée par rapport aux faibles quantités de substrat sur lesquelles nous travaillions. Ceci conduisait très souvent à une évaporation rapide du solvant et donc à la décomposition thermique du produit de départ.

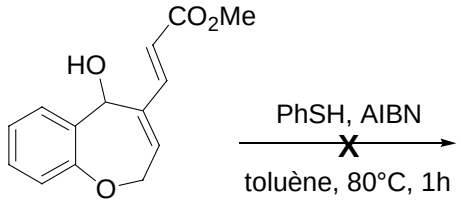
De même, la tentative de déprotection / isomérisation / lactonisation « *one-pot* » n'a pas permis de conclure, toujours à cause du problème de taille du réacteur. Cet essai « *one-pot* » a été envisagé afin de limiter les problèmes de sensibilité des substrats **33** et **63** qui, très souvent, donnent lieu à des produits de dégradation. Mais le traitement du composé **33** par de l'acide trifluoroacétique sous irradiation photochimique n'a conduit qu'à la décomposition du produit de départ.

---

[183] Ces conditions ont été utilisées pour isomériser des esters buténoïques et dièneoïques conjugués, voir : Lewis, F. D. ; Howard, D. K. ; Barancyk, S. V. ; Oxman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3016-3018.

3. Par réaction radicalaire

L'emploi d'une quantité catalytique de thiophénol en présence d'un initiateur de radicaux permet d'additionner de manière réversible un radical $PhS^{\bullet}$ sur une double liaison et de réaliser une isomérisation. L'alcool **63** est donc chauffé pendant 1 heure à 80°C dans le toluène en présence de quantités catalytiques de thiophénol et d'AIBN. Malheureusement, cet essai n'a conduit qu'à des produits d'additions multiples du radical $PhS^{\bullet}$ sur les insaturations de la molécule (schéma 165).



63

Schéma 165 : Isomérisation par réaction radicalaire

Les différentes conditions testées sont récapitulées dans le tableau 6 ci-après.

Conditions réactionnelles	**Résultat**
MeONa, MeOH, 60°C	Dégradation
TEA, CH_2Cl_2	Produit de départ
DABCO, toluène	Produit de départ
U.V., Et_2AlCl, CH_2Cl_2	Dégradation
U.V., CH_2Cl_2	Dégradation
U.V., I_2 10%, CH_2Cl_2	Dégradation
I_2 10%, CH_2Cl_2	Produit de départ
PhSH cat., AIBN cat., toluène, 80°C	Dégradation

Tableau 6

Aucune condition n'a pour le moment permis de réaliser cette séquence d'isomérisation / lactonisation. Les substrats de départ se sont révélés très sensibles donc les conditions employées doivent être très douces. De plus, le réacteur photochimique utilisé n'avait pas les dimensions optimales pour une étude plus rigoureuse et ces essais doivent être à nouveau mis en œuvre dans un réacteur de taille adaptée afin de pouvoir conclure quant à la viabilité de telles conditions.

Chapitre VI

Application à la synthèse de la paulitine

I. Rétrosynthèse

La rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de la paulitine et explicitée dans le chapitre d'introduction repose naturellement sur la réaction de métathèse tandem mise au point au laboratoire (schéma 166).

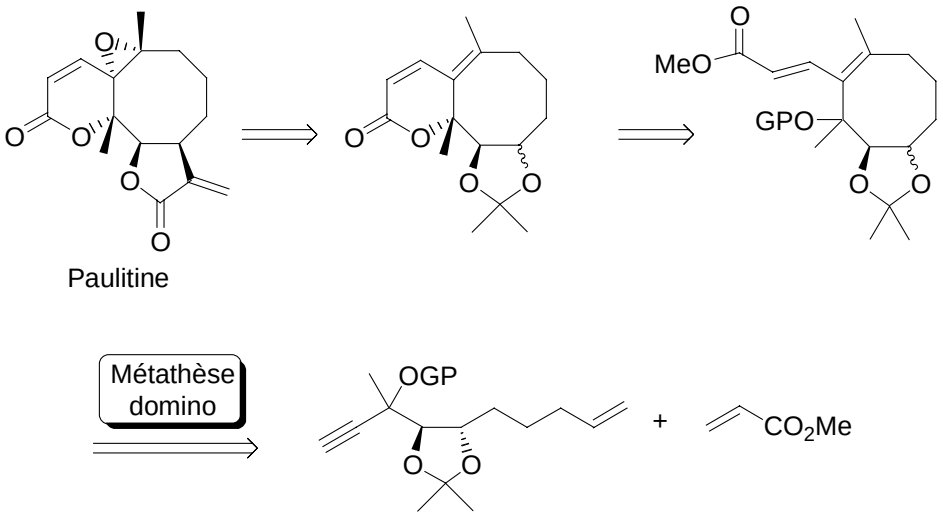


Schéma 166 : Rétrosynthèse de la paulitine

Cette perspective nécessite, dans un premier temps, la préparation de l'ényne précurseur de la double réaction de métathèse. Les principales étapes de la rétrosynthèse imaginée pour cette synthèse sont représentées sur le schéma 167.

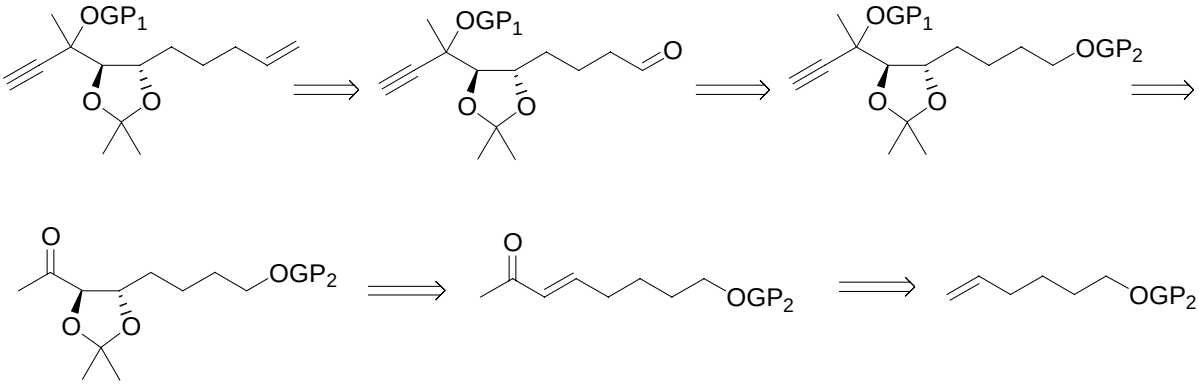


Schéma 167 : Rétrosynthèse de l'ényne précurseur de la paulitine

L'oléfine terminale de l'ényne serait introduite tardivement par une réaction de Wittig sur l'aldéhyde correspondant. Cet aldéhyde proviendrait de l'oxydation de l'alcool primaire déprotégé. Le fragment alcyne serait introduit par addition du triméthylsilylacétylure sur la méthylcétone correspondante. Afin d'assurer le contrôle des centres stéréogènes, il sera important, à cette étape, de pouvoir orienter l'attaque nucléophile par un effet Cram-chélate. L'acétonide serait mis en place sur le diol, lui-même obtenu par dihydroxylation asymétrique

de l'énone correspondante. Cette dernière résulterait, quant à elle, de la métathèse croisée entre l'hex-5-èn-1-ol protégé et la méthylvinylcétone.

II. Préparation de l'ényne précurseur

1. Préparation du diol **70**

La synthèse de l'ényne précurseur est effectuée à partir de l'hex-5-èn-1-ol commercial (schéma 168).

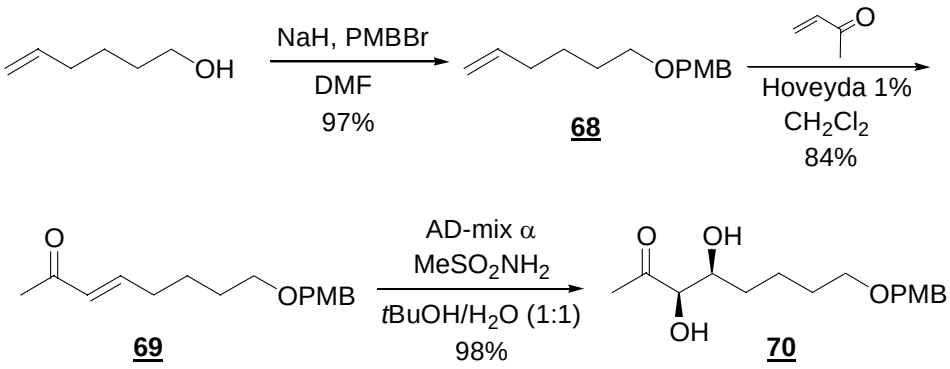


Schéma 168 : Préparation du diol **70**

L'hex-5-èn-1-ol est d'abord protégé sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle avec un rendement de 97%. Une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone permet de mettre en place l'énone **68**. L'utilisation de 1 à 2% de catalyseur de Grubbs II ou de catalyseur de Nolan à reflux du dichlorométhane pendant trois à quatre jours n'a donné que des rendements de l'ordre de 45%. Par contre, 1% de catalyseur d'Hoveyda suffit pour obtenir, par chauffage à 40°C pendant seize heures, l'énone **69** avec un rendement de 84% après purification par chromatographie sur colonne.

Cette énone **69** subit alors une dihydroxylation asymétrique de Sharpless[184] par traitement à l'AD-mix α. La double liaison de l'énone **69** étant appauvrie par la proximité de la cétone, la réaction est effectuée en présence d'un équivalent de méthanesulfonamide, vraisemblablement afin de favoriser l'hydrolyse du complexe oléfine-osmium-ligand chiral.[185] Cette réaction de dihydroxylation a nécessité l'ajustement des conditions expérimentales. En effet, lors des premiers essais, la réaction ne dépassait pas un taux de conversion de 50%. Cependant, lorsque après traitement (extraction à l'acétate d'éthyle puis lavage à l'eau), le brut réactionnel de dihydroxylation était à nouveau traité par de l'AD-mix, le diol **70** était obtenu avec un rendement quasi-quantitatif. Cette observation nous a amenés à penser que le traitement aqueux avait probablement une influence sur la composition du brut réactionnel de la métathèse. Ainsi, si l'énone obtenue après métathèse croisée est reprise dans un solvant

---

[184] Jacobsen, E. N. ; Markó, L. ; Mungall, W. S. ; Schröder, G. ; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.

[185] Sharpless, K. B. ; Amberg, W. ; Bennani, Y. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

organique, tel que l'éther diéthylique, et lavée plusieurs fois à l'eau avant d'être mise en réaction dans les conditions de dihydroxylation asymétrique, la conversion est totale. Le diol **70** est obtenu avec un rendement de 98 %. Nous pensons que la présence de traces de complexes du ruthénium résiduels inhibent l'activité de l'AD-mix.[186] Le lavage à l'eau permet de s'affranchir de ce problème.

L'ajout de sels d'europium optiquement purs dans le tube RMN permet de montrer que le *ratio* d'énantiomères est d'environ 5 : 1. Nous ne nous sommes pas préoccupés de déterminer ce *ratio* avec plus de précision afin de nous concentrer sur la viabilité de la voie de synthèse choisie.

2. Acétalisation

Le diol obtenu **70** est alors protégé sous forme d'acétonide. Pour cela, il est mis en solution dans le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (schéma 169).

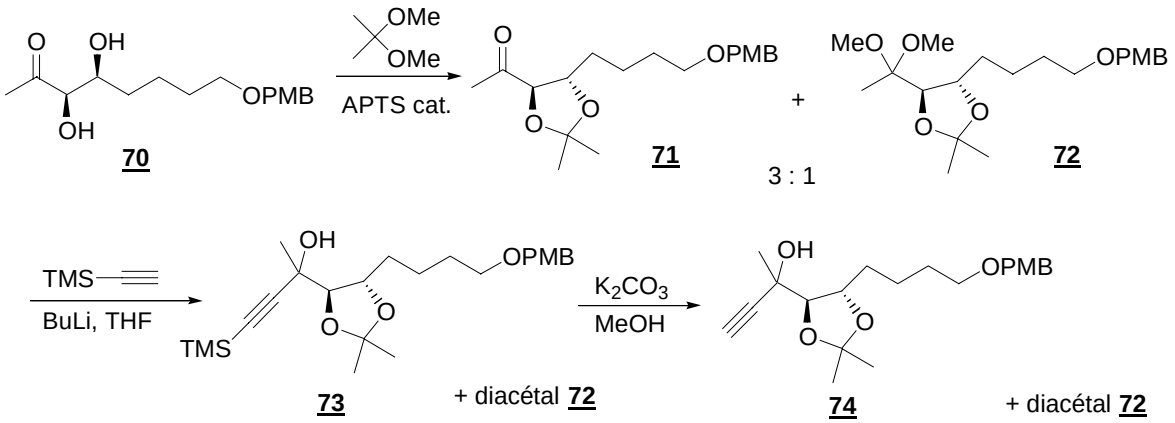


Schéma 169 : Acétalisation du diol **70**

Malheureusement, ces conditions d'acétalisation conduisent à un mélange inséparable d'acétonide **71** et de diacétal **72** dans un rapport de 3 : 1. Ce dernier résulte de l'acétalisation concomitante du diol et de la méthylcétone. Le mélange est tout de même soumis à l'addition du triméthylsilylacétylène préalablement déprotoné par le *n*-butyllithium. L'addition de l'acétylure conduit à un mélange inséparable de produit attendu **73** et du diacétal parasite **72**. Après traitement par du carbonate de potassium dans le méthanol, l'alcyne vrai **74** et le diacétal **72** sont enfin séparés sur gel de silice. La structure du diacétal **72** a pu ainsi être confirmée, notamment par analyse RMN.

Le diacétal **72** peut alors être reconverti en diol **70** par hydrolyse en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans un mélange THF / H_2O (10 : 1) (schéma 170).

[186] Etant donné que le complexe $K_3Fe(CN)_6$ est très stable, le ruthénium agit plus probablement sur l'osmium par un processus redox.

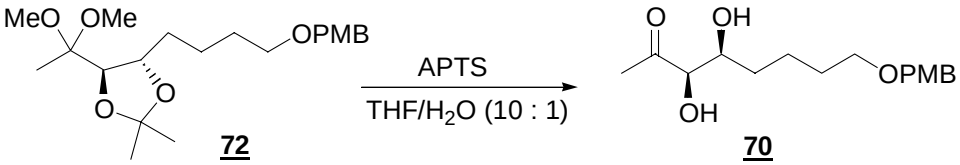


Schéma 170 : Hydrolyse du diacétal

Afin de s'affranchir de ce problème de diacétalisation, la protection est réalisée dans l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique. L'acétal **71** est alors obtenu avec un rendement de 61% (schéma 171).

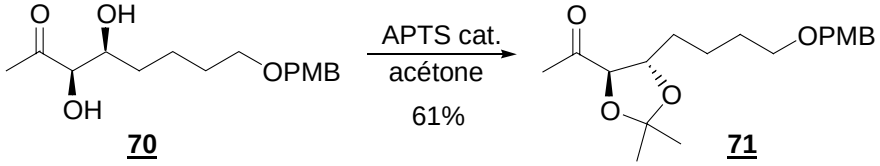


Schéma 171 : Acétalisation du diol **70**

3. Addition de l'acétylure

L'addition de l'acétylure sur la méthylcétone doit être maîtrisée afin d'assurer le contrôle de la stéréosélectivité au cours de la synthèse de la paulitine. L'addition d'un acide de Lewis pourrait permettre d'induire un contrôle de la stéréochimie du centre quaternaire selon un effet Cram-chélate.[187] L'addition d'un réactif de Grignard pourrait permettre d'obtenir un effet comparable par chélation du métal entre l'oxygène du carbonyle et celui de l'acétonide, bloquant ainsi la conformation de la molécule. L'attaque nucléophile devrait se faire alors préférentiellement sur la face la moins encombrée : les deux atomes d'oxygène se retrouvent donc en position *anti* (schéma 172).

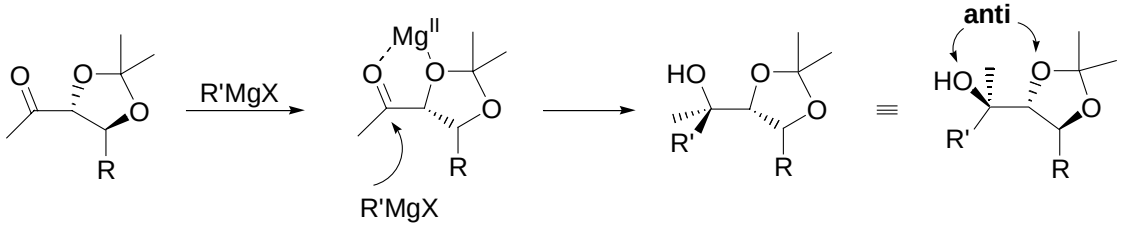


Schéma 172 : Effet Cram-chélate lors de l'addition d'un organomagnésien

Un premier essai a été réalisé sur une petite quantité de produit : à une solution de bromure d'éthylmagnésium dans le tétrahydrofurane est ajouté le triméthylsilylacétylène à –78°C puis le milieu est agité trente minutes à 0°C pour former l'alcynure. Le mélange est refroidi à nouveau à –78°C pour permettre l'addition de la méthylcétone en solution dans le THF. Après un lent retour à température ambiante, le milieu est « *quenché* » par l'anhydride

[187] Gaul, J. ; Njardarson, J. T. ; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042-6043.

acétique. Malheureusement, dans ces conditions, l'alcynure ne s'est pas formé. On obtient, toutefois, un mélange de deux diastéréoisomères résultant de l'addition de l'éthyle sur la cétone dans un *ratio* 1,2 / 1 (schéma 173).

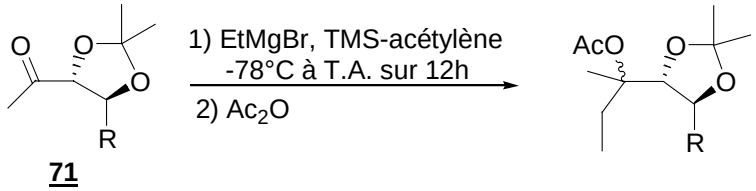


Schéma 173 : Addition nucléophile sur la méthylcétone **71**

L'addition de l'alcynure est alors réalisée par l'intermédiaire d'un organolithien et conduit au produit attendu **75** avec 50% de rendement (schéma 174).

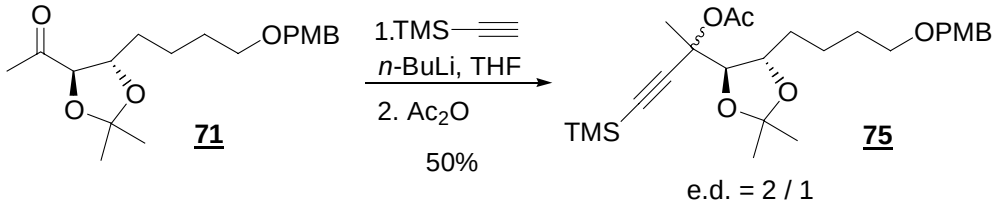


Schéma 174 : Addition de l'alcynure lithié sur la méthylcétone **71**

Dans ce cas, le rapport diastéréoisomérique est de 2 : 1 d'après la RMN. L'addition d'un acide de Lewis dans le milieu tel que le bromure de magnésium ou le chlorure de zinc ne permet pas d'améliorer ce rapport. On observe que le rapport diminue quand on passe du lithium au magnésium : on peut raisonnablement penser que dans le cas du lithien, c'est l'isomère *syn* qui est majoritaire. Toutefois, ce ne sont là que des déductions réalisées à partir des premiers résultats obtenus. Etant donné le faible contrôle de la sélectivité observé lors de ces premières tentatives, nous avons poursuivi la synthèse en additionnant l'acétylure de lithium. Cette étape nécessitera une étude ultérieure plus approfondie.

Quelles que soient les conditions opératoires, le rendement de l'addition reste moyen et le piégeage de l'alcool tertiaire partiel : on isole une quantité non négligeable de l'alcool intermédiaire **73**. Cet alcool **73** est donc protégé ultérieurement par piégeage de l'alcoolate, formé par l'action du *n*-butyllithium, avec l'anhydride acétique. L'alcool protégé **75** est alors obtenu avec un rendement de 62% (schéma 175).

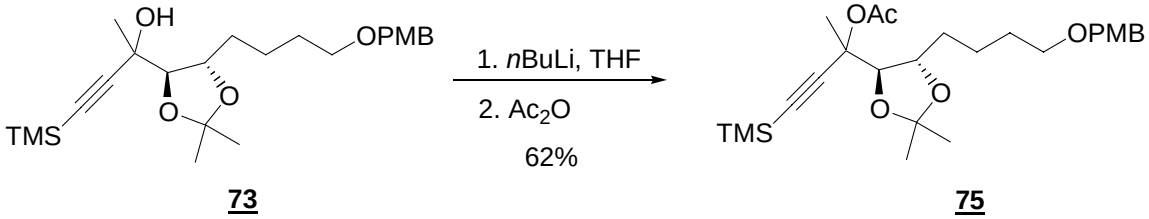


Schéma 175 : Protection de l'alcool **73**

La fonction alcool primaire est alors libérée par oxydation au DDQ. L'alcool **76** est oxydé en aldéhyde selon les conditions de Swern. L'aldéhyde **77**, obtenu avec un rendement de 80% sur deux étapes, est converti en alcène terminal **78** par réaction de Wittig avec un rendement de 39% ; ce faible rendement est probablement dû à l'instabilité de l'ylure (schéma 176).

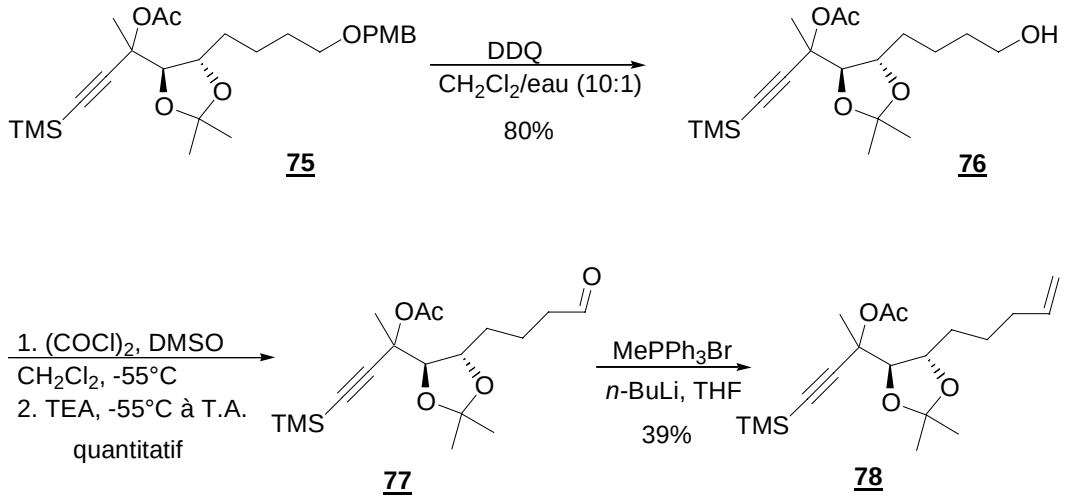
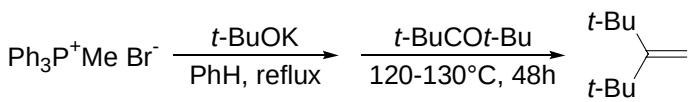


Schéma 176 : Préparation du composé **78**

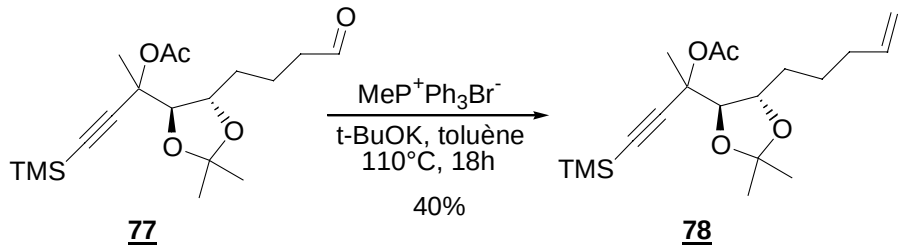
Cette réaction de Wittig est particulièrement difficile à maîtriser. En effet, elle nécessite dans un premier temps que le bromure de méthyltriphénylphosphonium soit bien sec ; c'est pourquoi, il est au préalable séché sous vide à 110°C pendant 24 heures. Classiquement, la déprotonation est effectuée avec du *n*-butyllithium, additionné à -78°C. Le mélange est alors remonté à 0°C pour former l'anion : la solution vire au rouge et ne doit pas être laissée plus de 15 minutes à cette température pour éviter qu'il y ait dégradation. L'aldéhyde, en solution dans le THF, peut alors être ajouté. Cette méthode ne conduit au produit attendu qu'avec de faibles rendements (39%), même avec 6 équivalents d'ylure. La déprotonation du sel de phosphonium peut également être réalisée par du *tert*-butanolate de potassium.[188] Le bromure de méthyltriphénylphosphonium et le *tert*-butanolate de potassium en solution dans le toluène sont portés à reflux pendant 15 minutes, puis l'aldéhyde est additionné. Le mélange ainsi obtenu est alors chauffé 18 heures à 110°C (schéma 177).

---

[188] Drury Caine in « *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* » Leo A. Paquette, Ed. Wiley, pp 4188-4195. Bien que l'utilisation de *t*-BuOK pour générer des ylures non stabilisés à partir des sels de phosphonium correspondants soit rare, cette base s'est cependant révélée comme le réactif de choix pour la formation du méthylènephosphorane pour les réactions de Wittig des cétones encombrées. Fitjer, L. ; Quabeck, U. *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 855-864.



La même réaction, utilisant les conditions NaH/DMSO pour générer l'ylure, ne permet pas de former le 1,1-di-*t*-butyléthylène. Abruscato, G. J. ; Binder, R. G. ; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1787-1790.

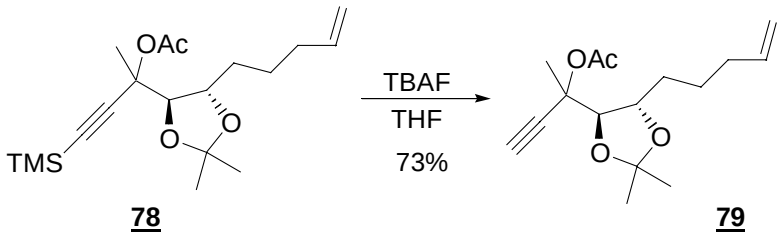


77 **78**

Schéma 177 : Réaction de Wittig

Malheureusement, même avec ces nouvelles conditions, le rendement obtenu par cette méthode ne dépasse pas 40%.

Enfin, l'alcyne **78** est déprotégé avec un rendement de 73% par traitement au fluorure de tétrabutylammonium. On obtient ainsi l'ényne attendu **79** avec un rendement global de 9% sur 9 étapes (schéma 178).

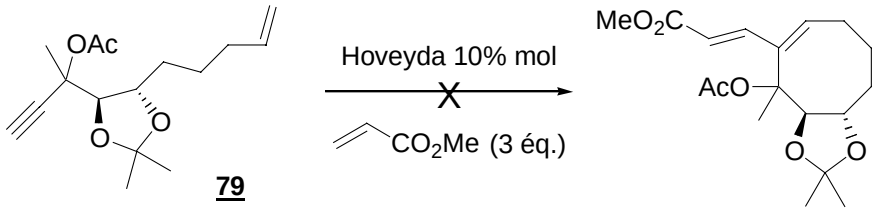


78 **79**

Schéma 178 : Déprotection de l'alcyne

4. Essai de cyclisation

L'ényne **79** est alors mis en réaction avec trois équivalents d'acrylate de méthyle et 10% de catalyseur d'Hoveyda à 40°C dans le dichlorométhane selon les conditions préalablement mises au point au laboratoire. Malheureusement, même après plusieurs jours de réaction, le produit de départ reste inerte ; aucun nouveau produit n'est formé (schéma 179).

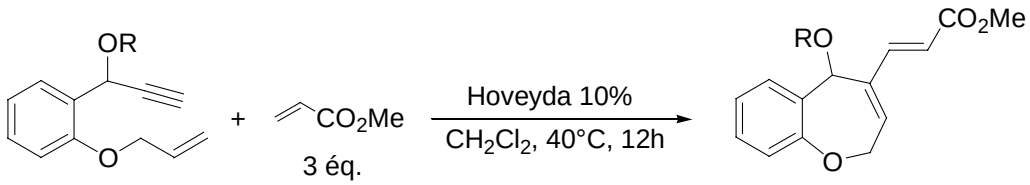


79

Schéma 179 : Réaction de métathèse de l'ényne **79**

Pour expliquer l'absence de réaction, plusieurs raisons peuvent être invoquées. La première est le choix du groupe protecteur acétate. Il peut être remis en cause même si celui-ci est souvent décrit comme groupe protecteur de choix pour effectuer des réactions de RCM et

de CM.[189] En effet, nous avons repris l'étude sur le composé modèle en introduisant un groupe acétate en position propargylique. On observe alors que le rendement de la réaction domino passe de 64% lorsque l'alcool est protégé par un éther de *tert*-butylidiméthylsilyle à seulement 16% avec un acétate (schéma 180).



R = TBS **31**
R = Ac **80**

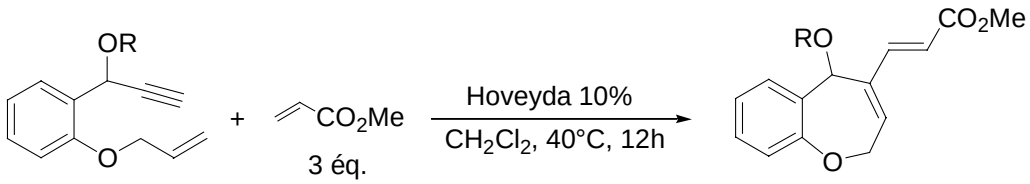
33 R = TBS 68%
81 R = Ac 16%

Schéma 180 : Influence du groupement protecteur de l'alcool sur la métathèse tandem

Ce résultat montre bien que le groupement acétate semble défavoriser la réaction de métathèse. Il est possible que le ruthénium reste complexé entre le groupe acétate et le diène empêchant ainsi le cycle catalytique de tourner.

Toutefois, les tentatives de protection de l'alcool dans des conditions classiques par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle ont échoué. En effet, ce groupement très encombrant est très difficile à introduire sur un alcool tertiaire.

Nous avons donc envisagé d'introduire un groupement triméthylsilyle moins encombrant. Cependant, le composé modèle ainsi protégé a fourni le produit résultant de la double métathèse avec seulement 11% de rendement (schéma 181). Seuls des produits de dégradation sont obtenus comme co-produits.



R = TMS **82**
R = OH **83**

84 R = TMS 11%
85 R = OH —

Schéma 181 : Influence du groupement protecteur de l'alcool sur la métathèse tandem

Nous pensons que la position benzylique de l'éther silylé rend le groupe triméthylsilyle relativement labile entraînant ainsi une déprotection partielle de l'hydroxyle pendant la réaction. La présence d'un hydroxyle libre inhibe probablement le catalyseur conduisant à un rendement médiocre. En effet, lorsque la réaction est menée sur le composé modèle avec l'alcool non protégé, seul le produit de départ est récupéré après 12 heures de chauffage.

---

[189] (a) Hyldtoft, L. ; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444-8452 ; (b) Jørgensen, M. ; Iversen, E. H. ; Poulsen, A. L. ; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4630-4634.

Malgré ces résultats, la protection de l'alcool sous forme d'éther de triméthylsilyle nous semblait une alternative intéressante pour la voie de synthèse, l'éther silylé étant tertiaire et donc plus robuste.

5. Remplacement de l'acétate par un TMS

Afin de préparer ce nouvel ényne, le triméthylsilylacétylure est additionné sur l'acétonide **71** (schéma 182). L'alcyne **73** est déprotégé avec un rendement de 84% par traitement au carbonate de potassium dans le méthanol puis l'alcool **74** est protégé par le triméthylchlorosilane en présence de 1,5 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans le diméthylformamide. L'éther silylé **86** est obtenu avec un rendement de 84%.

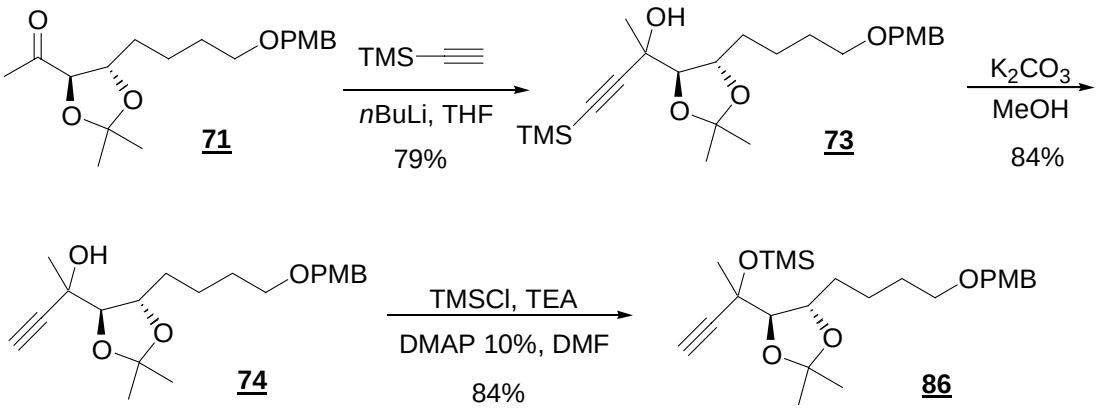


Schéma 182 : Préparation du composé **86**

Après déprotection de l'éther *para*-méthoxybenzylique par le DDQ, l'alcool primaire est oxydé en aldéhyde dans les conditions de Swern puis ce dernier est converti en alcène terminal par réaction de Wittig avec l'ylure correspondant. On obtient l'ényne désiré **88** avec un rendement global de 22% sur 10 étapes (schéma 183).

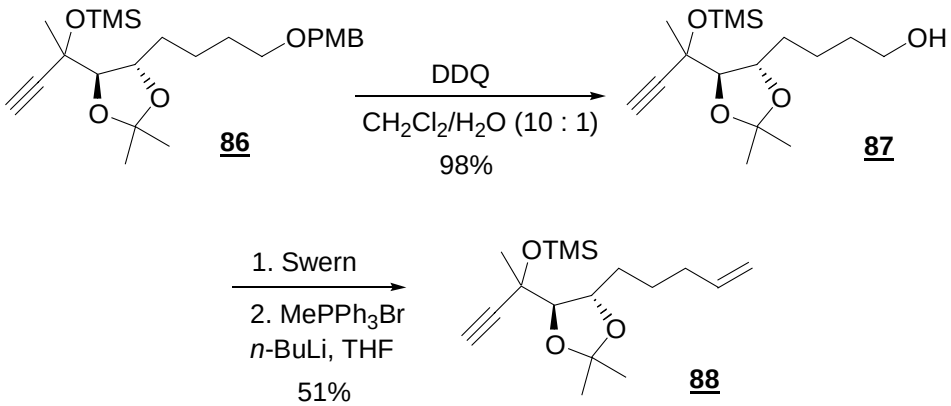
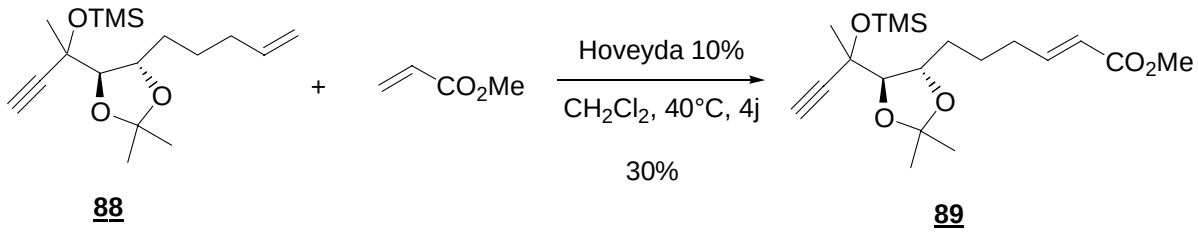


Schéma 183 : Préparation de l'ényne **88**

6. Réaction de métathèse

La réaction de cet ényne avec trois équivalents d'acrylate de méthyle en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda dans le dichlorométhane à 40°C ne permet pas d'isoler le cycle à huit attendu, même après plusieurs jours de réaction. Pour la première fois, le produit résultant de la simple métathèse croisée entre l'alcène du composé **88** et l'acrylate de méthyle est obtenu avec un rendement de 30% (schéma 184).



88 **89**

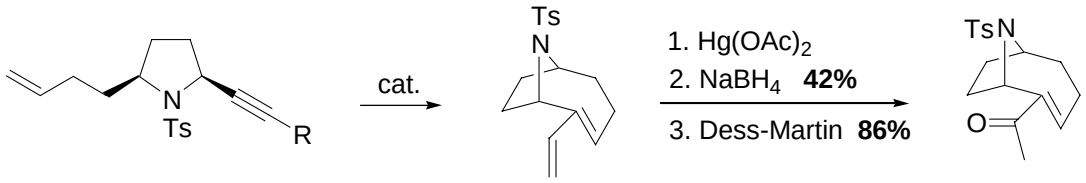
Schéma 184 : Réaction de métathèse de l'ényne **88**

L'obtention de ce seul produit est assez étonnante car elle suggère que le processus intermoléculaire est favorisé par rapport à l'intramoléculaire. En effet, si le mécanisme proposé par Grubbs est exact, il est difficile d'imaginer que l'obtention de ce produit soit plus favorable que la cyclisation. Cette non-cyclisation peut avoir deux origines. La première est que la molécule ne peut cycliser en raison de contraintes géométriques trop fortes. La seconde est que le carbène métallique, gêné par l'encombrement de la position propargylique, ne peut attaquer la triple liaison. Une complexation par cette dernière diminue très probablement l'efficacité de la métathèse croisée alcène-acrylate, ce qui explique le rendement médiocre de cette réaction.

Tout récemment, Mori décrit un résultat surprenant obtenu lors de la synthèse de la *N*-tosylanatoxine-*a* dont le cycle à 8 ponté est obtenu par métathèse ényne.[190] En effet, si l'alcyne est terminal, les rendements obtenus, avec ou sans éthylène et ce, quel que soit le catalyseur employé, sont très médiocres. Par contre, si l'alcyne est silylé la cyclisation a lieu avec un excellent rendement (schéma 185). Ce résultat est étonnant car la substitution de l'alcyne par un groupement silylé s'est montré défavorable jusqu'à présent.[191] Il est à noter que le produit obtenu au cours de cette réaction n'est pas le vinyl silane attendu mais le dérivé désilylé correspondant.

[190] Mori, M. ; Tomita, T. ; Kita, Y. ; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397-4399.

[191] Voir page 39 de ce manuscrit.

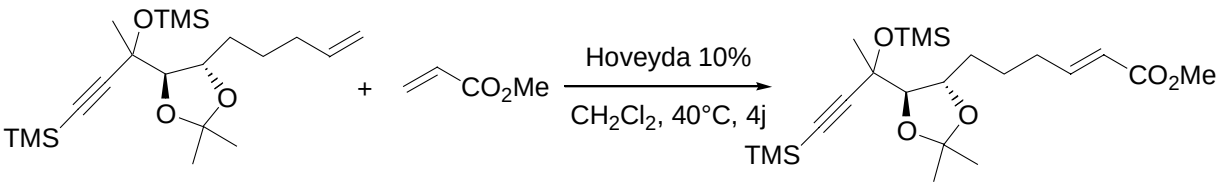


N-tosylanatoxine-a

R = H	Grubbs I, CH_2Cl_2, éthylène	15%
	Grubbs II, CH_2Cl_2, reflux, éthylène	7%
R = TMS	Grubbs II, CH_2Cl_2, reflux, argon	**85%**

Schéma 185 : Synthèse de la *N*-tosylanatoxine-a

Forts de ce résultat, nous avons souhaité l'appliquer à notre synthèse. Nous avons donc tenté la cyclisation de l'ényne silylé **90** en présence de trois équivalents d'acrylate de méthyle et 10% de catalyseur d'Hoveyda (schéma 186). Malheureusement, comme dans le cas de l'ényne non silylé **88**, on obtient le produit **91** résultant de la métathèse croisée entre la double liaison du composé **90** et l'acrylate de méthyle.



90 **91**

Schéma 186 : Métathèse de l'ényne **90**

III. Analyse des contraintes

Parmi les raisons qui peuvent expliquer ces échecs, on ne peut exclure un mauvais choix de groupe protecteur de l'alcool en position propargylique. Toutefois, la présence de contraintes fortes telles que la rigidité du système due à l'acétonide est peut-être la cause de nos problèmes. Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre de bibliographie sur la métathèse, la construction des cycles à huit n'est pas une entreprise facile du fait de fortes interactions transannulaires. La protection du diol sous forme d'acétonide implique peut-être une géométrie défavorable pour la réaction de cyclisation.

1. Taille du cycle

Les cycles à 7 étant plus faciles à obtenir nous avons tenté de valider notre stratégie en synthétisant un 1,7-ényne et l'évaluant pour la réaction de métathèse tandem mise au point précédemment (schéma 187).

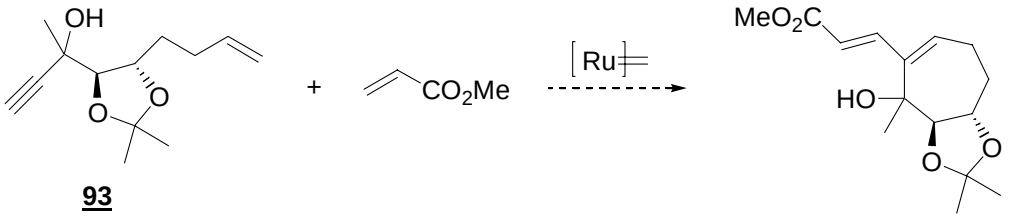


Schéma 187 : Formation d'un cycle à 7

Cet ényne **93** est préparé à partir du diol **92**. L'alcool primaire est déshydraté selon les conditions de Grieco.[192] Le dérivé sélénié intermédiaire est formé par substitution de l'alcool en présence de tributylphosphine et du cyanure de sélénium correspondant, puis l'oxydation par du periodate de sodium permet d'obtenir l'alcène **93** (schéma 188).[193]

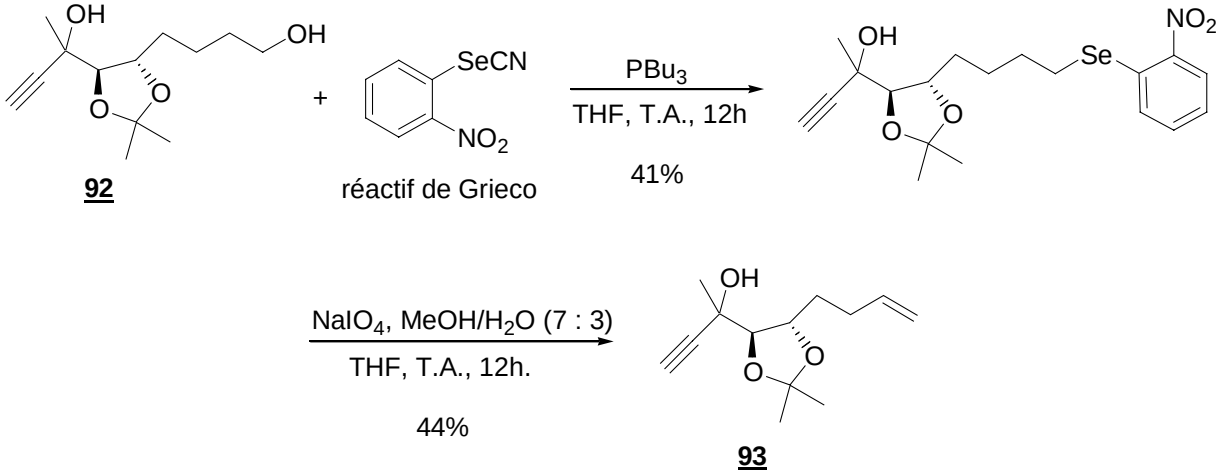


Schéma 188 : Préparation de l'ényne **93** précurseur du cycle à 7

Cet ényne présente un alcool libre qui peut s'avérer défavorable pour les réactions de métathèse, comme nous l'avons vu précédemment.[194] Cependant, étant donné les faibles quantités de produit dont nous disposions, nous avons tout de même tenté un essai de métathèse. L'ényne **93** obtenu est mis en réaction avec trois équivalents d'acrylate de méthyle en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda. Après 16 heures d'agitation à 40°C dans le dichlorométhane, aucun nouveau produit ne s'est formé (schéma 189).

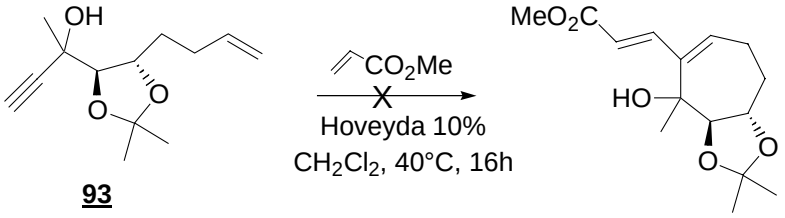


Schéma 189 : Réaction de métathèse de l'ényne **93**

---

[192] Grieco, P. A. ; Gilman, S. ; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.

[193] Giraud, L. ; Huber, V. ; Jenny, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11899-11906.

[194] Des métathèses croisées avec des alcools allyliques libres ont cepdendant déjà été décrites, ce paramètre n'est donc pas fondamental, voir : Cossy, J. ; Bouzbouz, S. ; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 327-332.

Il est difficile de conclure quant à l'échec de cette réaction. Toutefois, l'absence de cyclisation peut provenir de trop fortes contraintes géométriques dues aux groupements protecteurs. Pourtant ces derniers avaient été choisis à partir des résultats concernant la synthèse des cyclooctènes publiés par Issam Hanna.[195]

2. Protection du diol

Le choix de l'acétonide comme groupe protecteur pour le diol semblait un choix judicieux. Il est à la fois simple à introduire et à éliminer, et il est connu pour être compatible avec la métathèse.[196] Cependant, devant les difficultés rencontrées pour cycliser l'ényne, nous nous sommes interrogés sur la validité de ce choix. En effet, l'acétonide impose des contraintes géométriques qui gênent peut-être la cyclisation. C'est pourquoi nous avons protégé le diol sous forme d'éthers silylés (schéma 190).

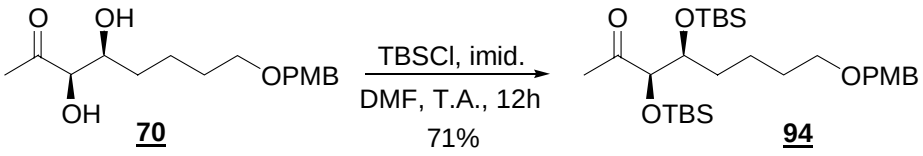


Schéma 190 : Silylation du diol **70**

L'addition de triméthylsilylacétylure sur la méthylcétone **94** conduit au mélange **95** et **95'**. En effet, l'addition du nucléophile s'accompagne de la migration partielle d'un groupement silylé vers l'alcool tertiaire formé (schéma 191).

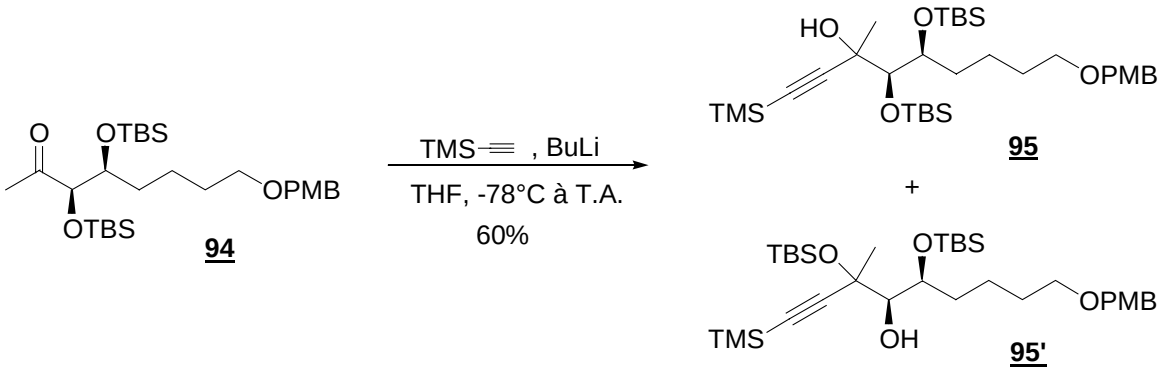


Schéma 191 : Addition du triméthylacytélure à la méthylcétone **94**

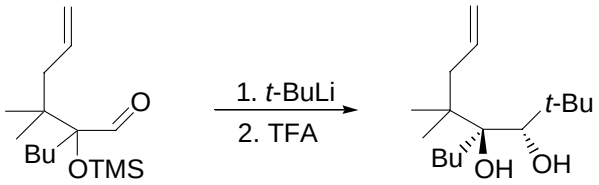
Une migration comparable a été observée par Damien Bourgeois lors de la synthèse du cycle B du taxol.[197] Il avait remarqué que cette migration permettait d'avoir un bon contrôle de la diastéréosélectivité lors de l'addition d'un lithien sur un aldéhyde α-alcoxylé (schéma 192).

---

[195] Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095-3098.

[196] Bourgeois, D. ; Mahuteau, J. ; Pancrazi, A. ; Nolan, S. ; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869-882.

[197] Bourgeois, D. ; Maiti, G. ; Pancrazi, A. ; Prunet, J. *Synlett* **2000**, 323-326.



90%
anti / syn : 4,5 : 1

Schéma 192 : Contrôle de la stéréosélectivité par migration d'un groupe silylé

Malheureusement, il s'est avéré impossible de séparer les deux régioisomères **95** et **95'**. Il est de plus très difficile d'évaluer les proportions de ce mélange comprenant les deux diastéréoisomères de chaque régioisomère. Ce mélange est alors traité par du carbonate de potassium dans le méthanol afin de libérer l'alcyne avant d'être mis en réaction avec du triméthylchlorosilane en présence de 1,5 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine afin de protéger l'alcool libre. On obtient alors un mélange de régioisomères di- et trisilylés (schéma 193).

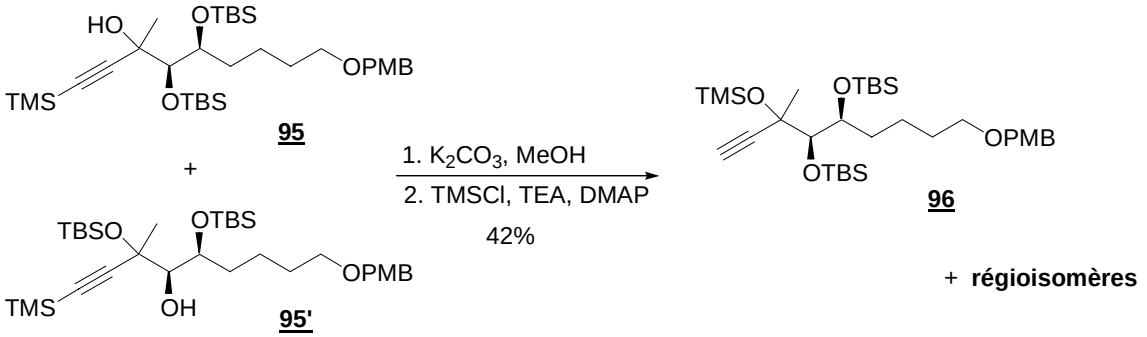


Schéma 193 : Préparation du composé **96**

Le mélange – inséparable et inquantifiable – est trop complexe pour pouvoir poursuivre la synthèse.

Il est donc difficile de conclure, à ce stade, quant au rôle de l'acétonide dans cette voie. Nous avons donc tenté de conclure cette voie de synthèse en réalisant une réaction tandem semblable à celle utilisée par Hanna et ses collaborateurs pour la synthèse du guanacastépène.[198]

IV. Nouvelle stratégie : séquence tandem intramoléculaire

Afin de forcer la cyclisation, nous avons tenté une réaction tandem intramoléculaire semblable à celle proposée dans la littérature.[199]

---

[198] Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

[199] (a) Choi, T.-L. ; Grubbs , R. H. *Chem. Commun. (Cambridge)* **2001**, 2648-2649 ; (b) Honda, T. ; Namiki, H. ; Kaneda, K. ; Mizutani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 87-89.

1. Schéma rétrosynthétique

Le nouvelle voie de synthèse envisagée repose sur une approche intramoléculaire pour la cyclisation. Le schéma rétrosynthétique est représenté sur le schéma 194.

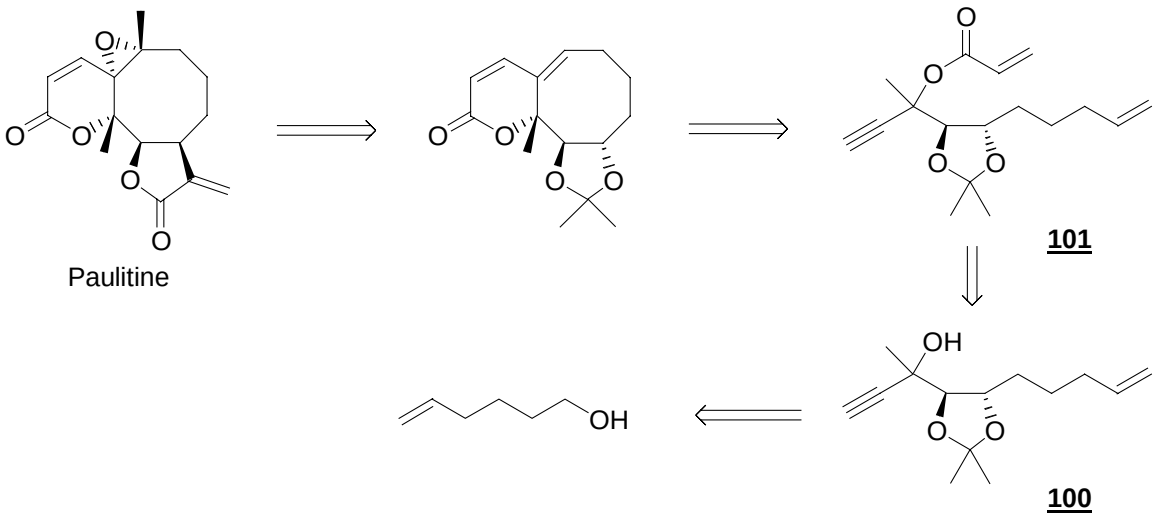


Schéma 194 : Rétrosynthèse de la paulitine

Dans ce nouveau schéma, la paulitine proviendrait de la mise en place de la γ–butyrolactone à partir d'un bicycle intermédiaire. Ce bicycle serait obtenu par double réaction de métathèse cyclisante intramoléculaire à partir du composé **101**. Cet intermédiaire de synthèse **101** serait préparé à partir de l'alcool **100** que nous avons déjà synthétisé comme précurseur des voies de synthèse précédentes à partir de l'hex-5-én-1-ol.

2. Etude préliminaire

Afin de tester la viabilité de notre nouvelle voie de synthèse, des expériences préalables ont été mises en œuvre sur un composé modèle. Pour cela, le 2,2-diméthylpenténal commercial a été fonctionnalisé par addition nucléophile du triméthylsilylacétylure puis déprotection de l'alcyne terminal par traitement au carbonate de potassium dans le méthanol. L'ényne **97** est obtenu avec un rendement de 69% sur deux étapes (schéma 195).

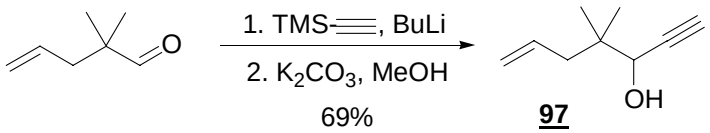
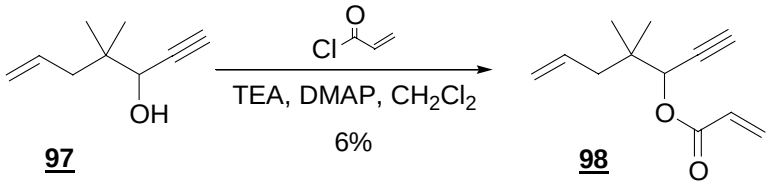


Schéma 195 : Préparation de l'ényne **97**

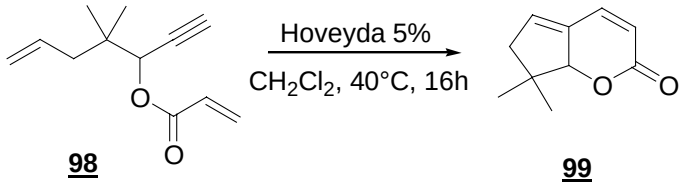
A l'alcool **97**, en solution dans le dichlorométhane en présence de trois équivalents de triéthylamine et de 1,2 équivalents de 4-diméthylaminopyridine, est donc additionné lentement le chlorure d'acryloyle à 0°C. Après purification sur colonne chromatographique, le produit **98** est isolé avec seulement 6% de rendement (schéma 196).



97 **98**

Schéma 196 : Préparation du diényne **98**

Ce faible rendement nous permet néanmoins d'essayer de reproduire le résultat obtenu dans la littérature.[200] Ainsi, le diényne **98** est mis en solution dans le dichlorométhane avec 5% de catalyseur d'Hoveyda (schéma 197). Après 16h d'agitation, le bicycle **99** est le produit largement majoritaire par analyse RMN ; tout le diényne **98** a réagi.



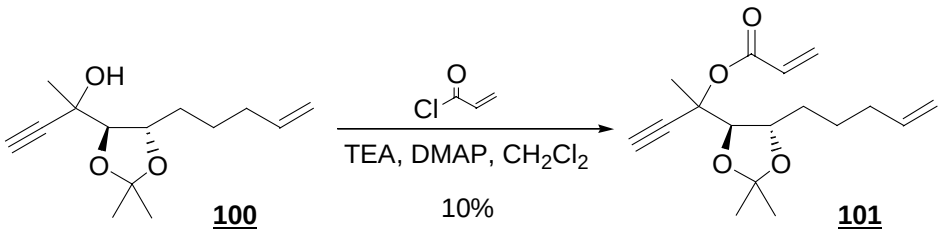
98 **99**

Schéma 197 : RCM tandem du diényne **98**

Disposant de ce résultat encourageant, nous l'avons appliqué à la synthèse de la paulitine.

3. Application à la synthèse de la paulitine

L'ényne **100** porteur d'un alcool libre est couplé avec le chlorure d'acryloyle en présence de trois équivalents de triéthylamine et 1,2 équivalents de 4-diméthylaminopyridine. On obtient le diényne **101** avec un rendement de 10% (schéma 198).

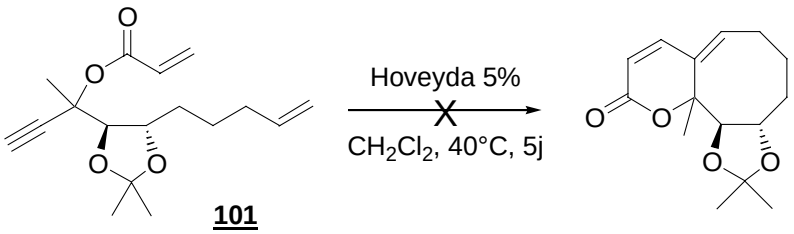


100 **101**

Schéma 198 : Préparation du diényne **101**

L'ényne **101** est alors mis en solution dans le dichlorométhane en présence de 5% de catalyseur d'Hoveyda. Après cinq jours d'agitation à 40°C, aucune cyclisation n'a eu lieu : le produit de départ reste intact et seuls des produits de dégradation du catalyseur sont observés (schéma 199).

[200] La préparation de ce produit est déjà décrite dans la littérature par Grubbs : Choi, T.-L. ; Grubbs , R. H. *Chem. Commun. (Cambridge)* **2001**, 2648-2649.



101

Schéma 199 : Métathèse du composé **101**

Cette nouvelle absence de réaction nous amène une fois de plus à soulever le problème de la contrainte géométrique imposée par l'acétonide en position homopropargylique.

Devant ce nouvel échec, nous avons donc tenté de synthétiser un ényne moins fonctionnalisé afin d'éviter d'utiliser un groupe protecteur cyclique en position homopropargylique visiblement gênant pour cette étape-clé.

V. Nouvelle voie de synthèse

1. Schéma rétrosynthétique

Cette nouvelle stratégie reste basée sur la double réaction de métathèse développée au laboratoire, mais l'ényne précurseur possède un groupe hydroxyle en moins (schéma 200).

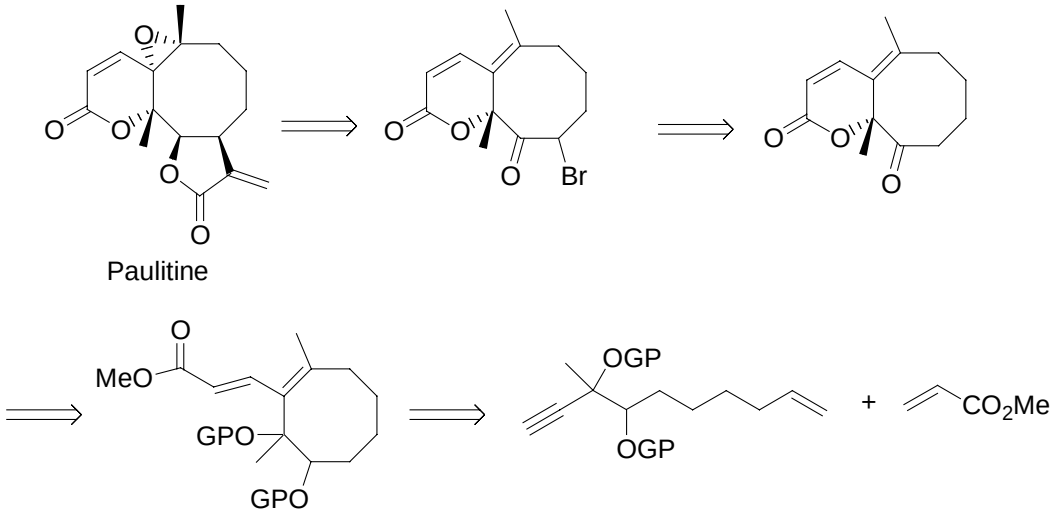


Schéma 200 : Rétrosynthèse de la paulitine

La paulitine pourrait provenir d'une cétone α-bromée précurseur de la γ-butyrolactone. La cétone bicyclique serait obtenue par lactonisation puis oxydation de l'alcool libre. Le cycle à huit chaînons serait, quant à lui, issu de la cyclisation et de la fonctionnalisation par la réaction de double métathèse de l'ényne correspondant.

2. Préparation de l'ényne précurseur

La synthèse de l'ényne précurseur de cette nouvelle voie repose sur une addition d'un dithiane,[201] équivalent d'anion d'acyle, sur une ω-énone.

Dans ce but, nous avons donc préparé dans un premier temps le 2-méthyl-1,3-dithiane (schéma 201). Il est obtenu par réaction entre le propane-1,3-dithiol et l'acétaldéhyde en présence de BF_3-Et_2O dans le dichlorométhane.[202] On obtient 35% de produit **102** pur après une première distillation du brut réactionnel.

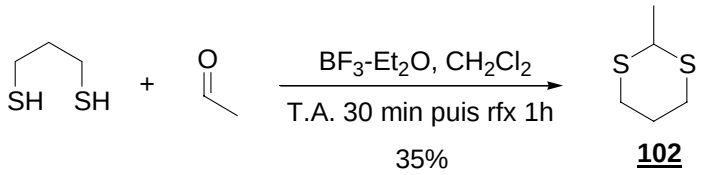


Schéma 201 : Préparation du 2-méthyl-1,3-dithiane **102**

Par ailleurs, nous avons préparé l'hepténa**l 103** par réduction contrôlée de l'hepténoate d'éthyle. Pour cela, l'ester de départ est traité par l'hydrure de diisobutylaluminium à –90°C dans le dichlorométhane pendant deux heures.

Le 2-méthyl-1,3-dithiane **102**, déprotoné à –20°C par le *n*-butyllithium, est additionné sur l'hepténa**l 103** (schéma 202). Après purification, l'alcool **104** est obtenu avec un rendement de 62% à partir de l'hepténoate d'éthyle.

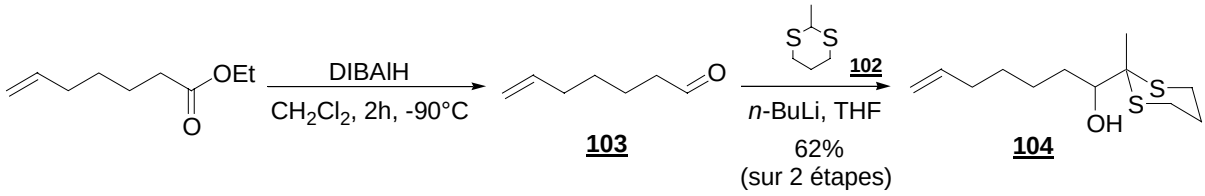


Schéma 202 : Préparation de l'acool **104**

L'alcool **104** obtenu doit être protégé avant hydrolyse du dithiane. L'introduction d'un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle par réaction avec 1,5 équivalents de *tert*-butyldiméthylchlorosilane et 3 équivalents d'imidazole s'est avérée impossible. En effet, malgré l'apparition d'un nouveau produit lors du suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince, seul le produit de départ est isolé après traitement (schéma 203).

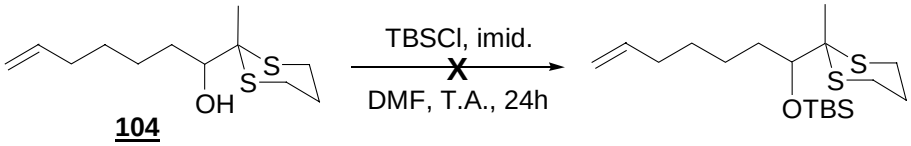


Schéma 203 : Protection de l'acool **104**

[201] Seebach, D. ; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40,* 231-237.

[202] Asmus, K. D. ; Bahnemann, D. ; Fischer, C. H. ; Vetwisch, D *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5322-5325.

Nous pensons qu'un des atomes de soufre joue le rôle de nucléophile vis-à-vis du silicium. C'est pourquoi nous espérions que l'introduction d'un excès de *tert*-butyldiméthylchlorosilane permettrait d'effectuer la protection souhaitée. Malheureusement, la réaction menée avec trois équivalents de TBSCl, ne donne pas de meilleurs résultats. L'alcool est peut-être particulièrement encombré du fait de la présence d'un carbone quaternaire en α et le groupe *tert*-butyldiméthylsilyle, étant très volumineux, est peut-être difficile à introduire dans cette position.

Les conditions couramment[203] décrites dans la littérature pour introduire de tels groupes protecteurs sur ce type de composé font généralement référence aux conditions habituelles de formation des éthers silylés : TBSCl, Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2 ou TBSCl, DMF, imidazole. Toutefois, il est possible que le soufre plus nucléophile que l'oxygène réagisse sur le dérivé silylé mais que le produit ainsi formé ne puisse évoluer en l'absence d'un autre nucléophile dans le milieu. Le produit de départ **104** est alors régénéré lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel (schéma 204). Ce ne sont là que des suppositions car nous n'avons jamais pu isoler un tel intermédiaire.



Schéma 204 : Echec de la protection de l'alcool **104**

Ainsi, vraisemblablement pour des problèmes similaires, Nicolaou et ses collaborateurs[204] rapportent une réaction de protection de l'alcool en passant par l'alcoolate plus nucléophile que les fonctions thioéthers. L'alcool **104** est protégé en présence d'hydrure de sodium et de triflate de triéthylsilyle (schéma 205). Dans ces conditions, le produit **105** attendu est obtenu avec un rendement de 94 %.

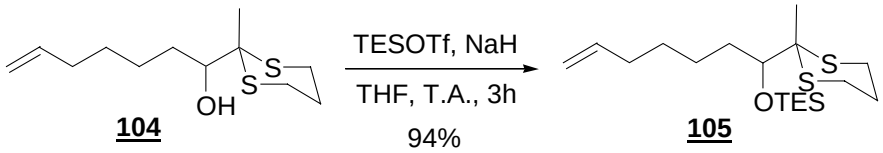
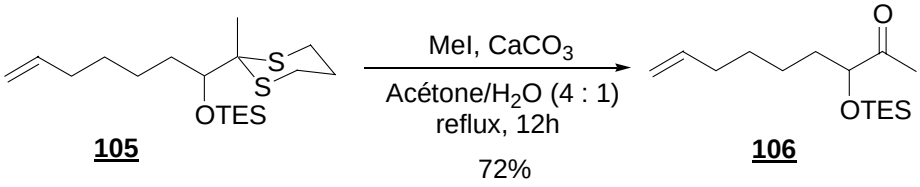


Schéma 205 : Protection de l'alcool **104**

[203] Nagano, H. ; Ohkouchi, H. ; Yajima, T. *Tetrahdron* **2003**, *59*, 3649-3663.

[204] Nicolaou, K. C. ; Baran, P. S. ; Zhong, Y.-L. ; Fong, K. C. ; Choi, H.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2190-2201.

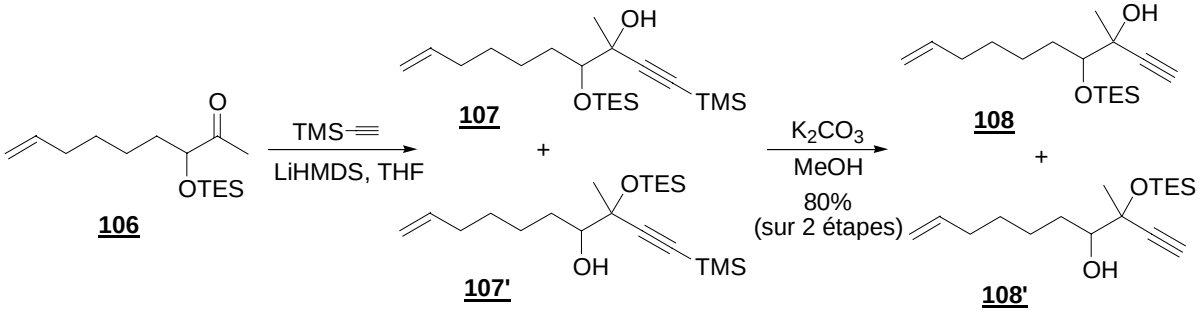
Le dithiane **105**, traité[205] par cent équivalents d'iodure de méthyle en présence de dix équivalents de carbonate de calcium dans un mélange acétone / eau (4 : 1), conduit, après douze heures de reflux, à la méthylcétone **106** avec un rendement de 72% (schéma 206).



105 **106**

Schéma 206 : Hydrolyse du dithiane

L'addition du triméthylsilylacétylure conduit à un mélange inséparable et inquantifiable de diastéréoisomères et de régioisomères **107** et **107'** (schéma 207). En effet, comme précédemment, l'addition a lieu avec migration partielle de l'éther silylé de l'alcool secondaire vers l'alcool tertiaire. Cette migration est une contrainte en terme de purification et de quantification des rendements mais elle présente également deux avantages. Elle permet, d'une part, la protection *in situ* de l'alcool tertiaire, position souvent difficile à protéger et, d'autre part, elle offre la possibilité de contrôler la diastéréosélectivité de la réaction comme évoqué précédemment.[197]



106 **107** **107'** **108** **108'**

Schéma 207 : Synthèse des régioisomères **108** et **108'**

Le mélange inséparable des régioisomères **107** et **107'** est traité par du carbonate de potassium dans le méthanol afin de libérer l'alcyne terminal. Les énynes régioisomères **108** et **108'** sont obtenus sous forme de mélange inséparable avec un rendement de 80% sur deux étapes.

Le mélange de **108** et **108'** est finalement protégé entièrement par traitement au triéthylsilylchlorosilane en présence d'imidazole dans le diméthylformamide. Le diol diprotégé **109** est obtenu avec un rendement de 53% (schéma 208).

[205] Han, C.-H. ; DiTullio, D. ; Wang, Y.-F. ; Sih, C. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1253-1258.

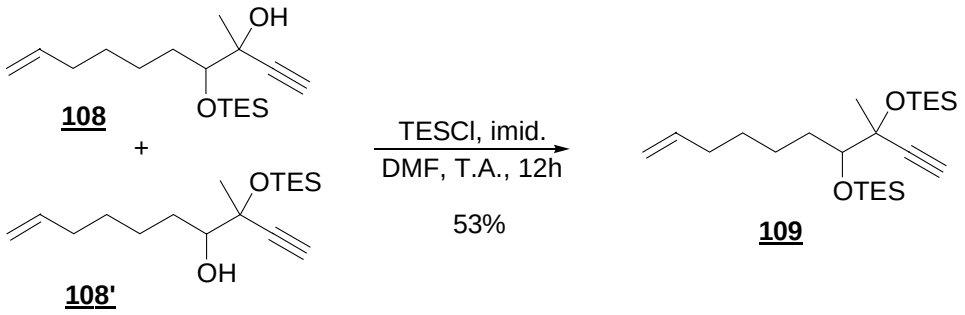


Schéma 208 : Préparation de l'ényne **109**

Etant donnée la facilité d'introduction du groupement protecteur, on peut raisonnablement penser que le mélange des régioisomères **108** et **108'** est en faveur de l'isomère **108'** (mélange des deux diastéréoisomères) confirmant ainsi la migration du groupe TES au cours de l'addition de l'acétylure.

3. Réaction de métathèse

L'ényne **109** est mis en réaction avec trois équivalents d'acrylate de méthyle et 10% de catalyseur d'Hoveyda. La réaction est suivie par RMN. Après quatre jours d'agitation à 40°C dans le dichlorométhane, on isole 20% de produit de départ et 30% de produit de couplage **110** entre l'alcène de l'ényne **109** et l'acrylate de méthyle (schéma 209).

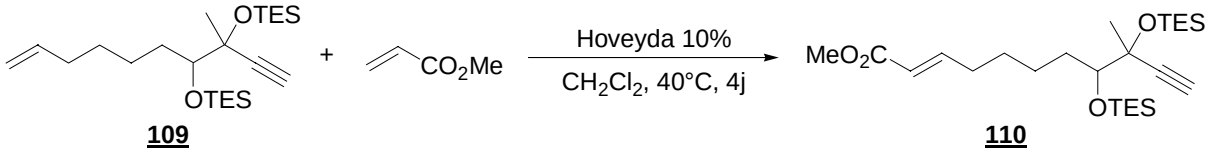


Schéma 209 : Métathèse de l'ényne **109**

Ce résultat permet tout d'abord de conclure que l'acétonide n'était probablement pas responsable de nos échecs dans la voie précédente. Une fois de plus, il semble étonnant que le processus intermoléculaire soit privilégié sur l'intramoléculaire. Cette observation semble, de plus, contredire les hypothèses que nous avions faites concernant le mécanisme de métathèse ényne. En effet, l'obtention du produit **110** semble suggérer que le carbène du ruthénium réagit tout d'abord avec l'alcène terminal et non avec l'alcyne. Ces constatations expérimentales nous ont donc amenés à affiner notre proposition de mécanisme. Il se peut, en effet, que la présence d'un carbone quaternaire en position propargylique encombre fortement l'alcyne et oriente donc l'attaque du catalyseur sur l'alcène. Si cette hypothèse s'avère exacte, elle pourrait permettre d'expliquer pourquoi Grubbs, en se basant sur ses composés diénynes (schéma 210), propose plutôt un mécanisme commençant par l'alcène.

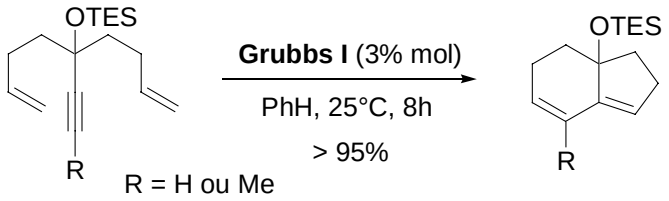


Schéma 210 : Travaux de Grubbs sur les métathèses de diénynes

En effet, les exemples utilisés pour appuyer sa proposition de mécanisme présentent tous une position propargylique quaternaire, ce qui n'est pas le cas de Mori par exemple.

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes donc tout particulièrement intéressés à démontrer le rôle de la substitution en position propargylique.

VI. Influence du centre propargylique quaternaire

Afin d'évaluer l'impact de cette contrainte sur la cyclisation par métathèse ényne, nous sommes revenus sur le composé modèle. Il s'agit donc de synthétiser un analogue de ce composé qui comporterait désormais un centre propargylique quaternaire afin de pouvoir l'évaluer comme substrat pour la double métathèse (schéma 211).

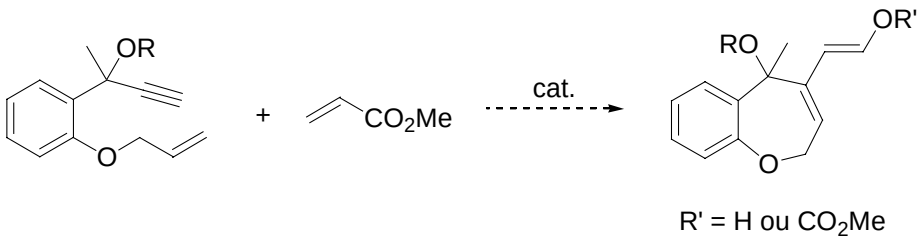


Schéma 211 : Métathèse de l'analogue méthylé du composé modèle

Le *O*-allylsalicylaldéhyde **28** est alkylé par le méthyllithium pour former l'alcool secondaire **111** avec un rendement de 78%. L'alcool **111** est oxydé en cétone correspondante par du chlorochromate de pyridinium. Le triméthylsilylacétylure peut alors être additionné sur la méthylcétone **112** obtenue, l'alcoolate intermédiaire étant piégé *in situ* par l'anhydride acétique. Enfin, l'alcyne terminal est déprotégé en présence d'ions fluorures. On isole ainsi le composé **114** comportant un carbone quaternaire en position propargylique avec un rendement de 4% sur quatre étapes (schéma 212).

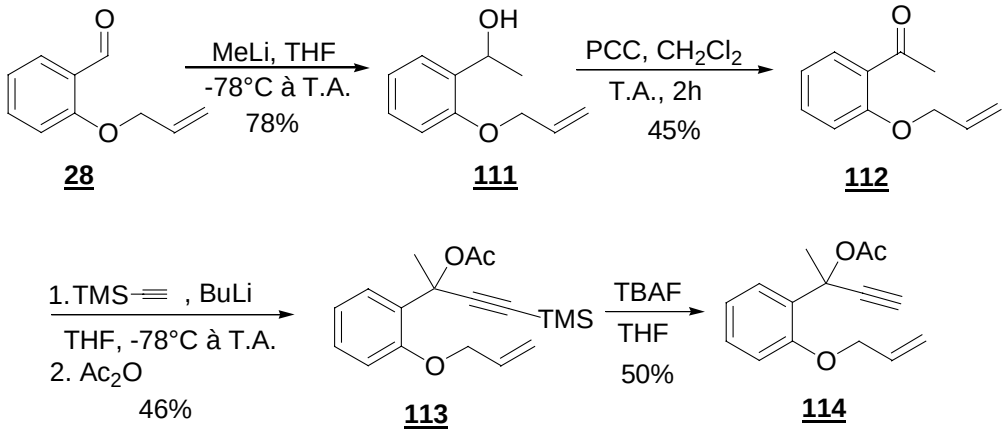


Schéma 212 : Préparation de l'ényne **114**

Cet ényne **114**[206] est mis en réaction avec trois équivalents d'acrylate de méthyle en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda. Une fois de plus, aucun produit de cyclisation n'a pu être observé (schéma 213).

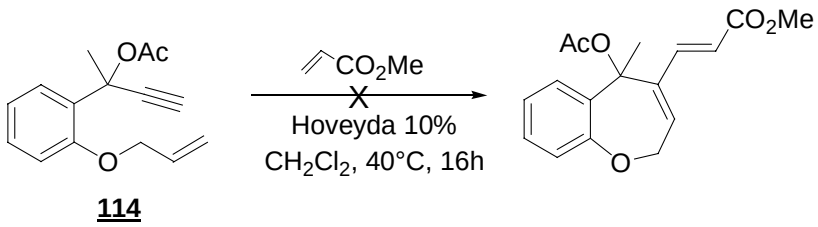


Schéma 213 : Métathèse de l'ényne **114**

Il semble donc que l'encombrement de la position propargylique ait une réelle influence sur la réaction de métathèse ényne. Le fait que l'on n'observe pas de dimère de l'alcène ni même de produit résultant de la métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et l'oléfine nous confortent dans l'idée que le carbène du ruthénium réagit d'abord avec l'alcyne. Ainsi, dans le cas où le centre propargylique est quaternaire, le fragment alcyne de la molécule se retrouve trop encombré pour qu'il y ait réaction avec le catalyseur et la cyclisation n'a pas lieu.

Afin de tester la validité de cette hypothèse, nous avons décidé de préparer un précurseur de la paulitine non méthylé en position C-10a (schéma 214).

[206] Nous avons vu que la protection de l'alcool en position propargylique par un groupement acétate faisait chuter les rendements. Mais cet alcool étant tertiaire, l'introduction d'un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle s'est révélée impossible ; quant à l'utilisation du groupement triméthylsilyle, elle a conduit à de mauvais rendements comparables avec ceux obtenus avec l'acétate sur le composé modèle.

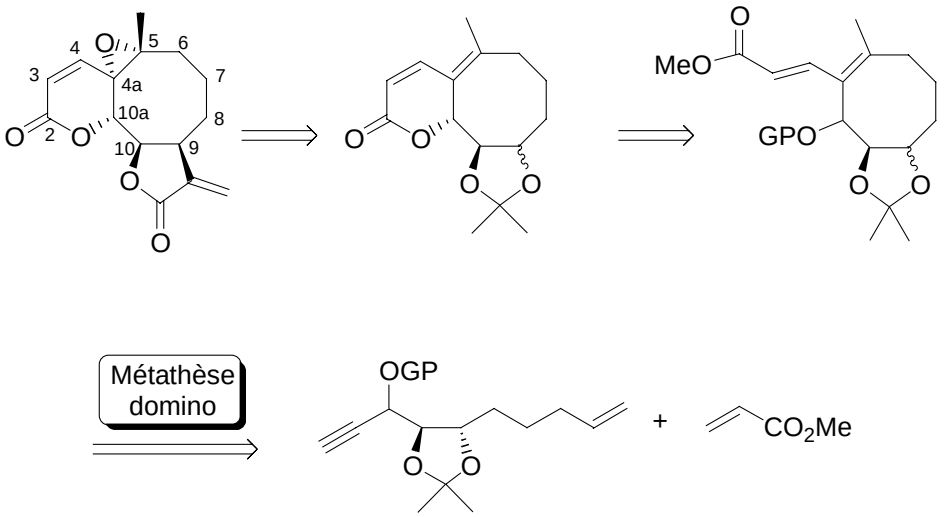


Schéma 214 : Rétrosynthèse de la paulitine

1. Voie « amide de Weinreb »

Il est donc nécessaire de préparer un nouveau précurseur de métathèse ényne dont le centre propargylique est tertiaire. Cet ényne peut être préparé *via* un intermédiaire de type amide de Weinreb (schéma 215). Ce dernier pourrait être réduit en aldéhyde qui, après addition nucléophile du triméthylsilylacétylure puis aménagements fonctionnels classiques, pourrait conduire à un ényne précurseur de la réaction de métathèse domino.

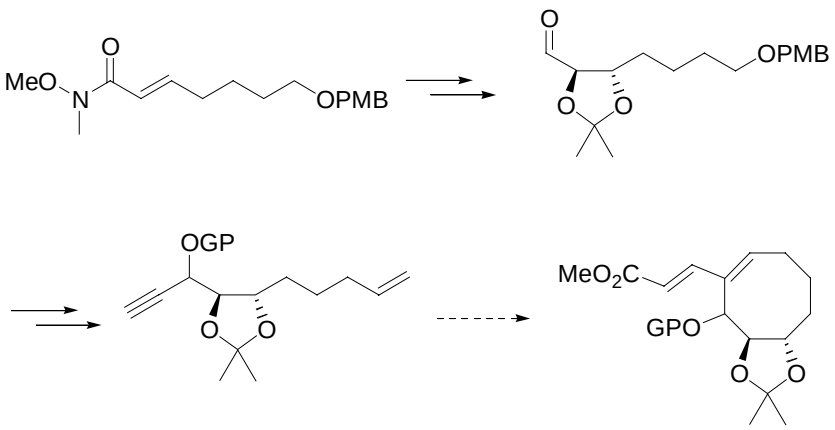


Schéma 215 : Voie « amide de Weinreb »

Pour cela, nous avons préparé l'amide de Weinreb[207] par réaction du chlorhydrate commercial avec le chlorure d'acryloyle en présence de pyridine dans le chloroforme fraîchement distillé (schéma 216). Le produit attendu **115** est obtenu avec un rendement de 40%.

[207] Corminboeuf, O. ; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735-1738.

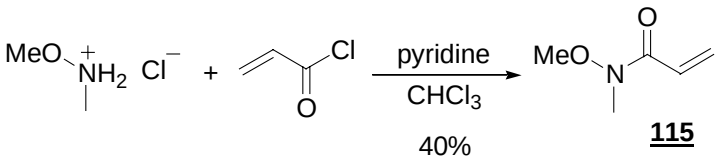
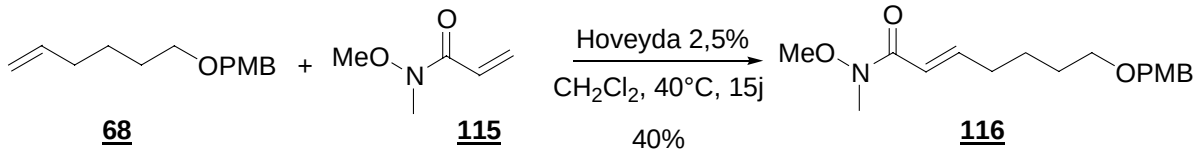


Schéma 216 : Préparation de l'amide de Weinreb

L'amide de Weinreb **115** est alors couplé à l'hexénol protégé **68** par réaction de métathèse croisée avec 2,5% de catalyseur de Hoveyda. Mais au bout de quinze jours d'agitation à 40°C dans le dichlorométhane, moins de 40% de produit de couplage **116** sont isolés (schéma 217).



68 **115** **116**

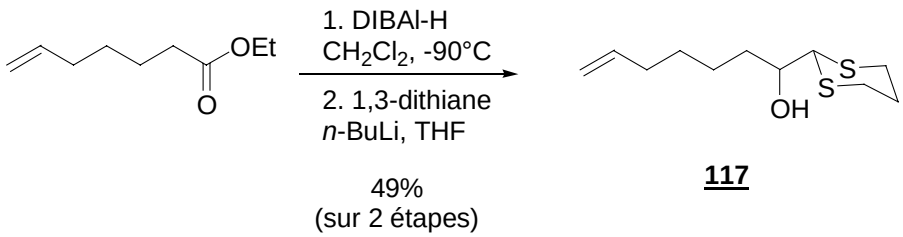
Schéma 217 : Préparation du composé **116**

La difficulté rencontrée pour synthétiser l'amide **116** ne nous a pas permis d'aller au bout de cette synthèse.

2. Voie « dithiane »

Une dernière voie de synthèse a été rapidement mise en œuvre afin de préparer un ényne non méthylé. L'ensemble des manipulations a été réalisé sur petite échelle sans souci d'optimisation afin de parvenir assez vite à une conclusion.

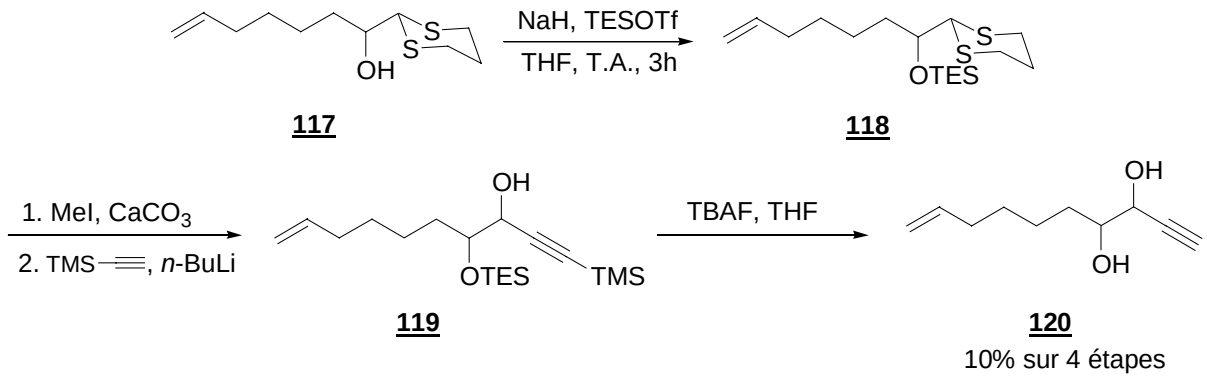
C'est ainsi que nous avons additionné le 1,3-dithiane sur l'hepténal **103** afin d'obtenir le composé **117**, analogue *des*méthyle du composé **104**, avec 49% de rendement sur deux étapes (schéma 218).



117

Schéma 218 : Préparation du composé **117**

La suite de la synthèse suit exactement les mêmes étapes que précédemment et permettent d'obtenir le diol **120** avec un rendement de 10% sur 4 étapes (schéma 219).

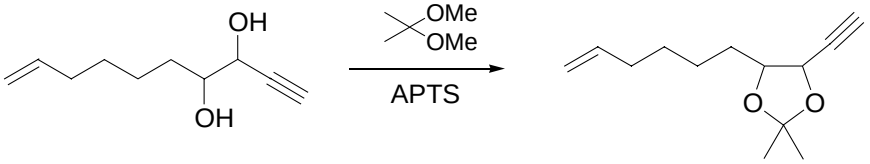


117 **118** **119** **120**

10% sur 4 étapes

Schéma 219 : Préparation du diol **120**

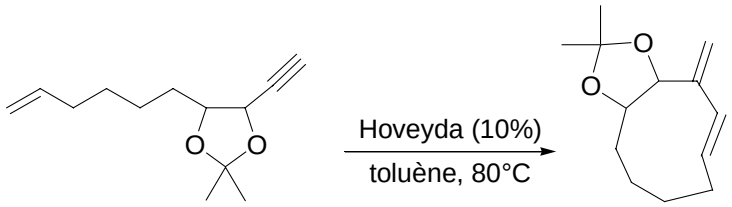
Le diol **120** est ensuite protégé sous forme d'acétonide dans le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique pour fournir l'ényne attendu **121** (schéma 220).



120 **121**

Schéma 220 : Préparation de l'ényne **121**

L'ényne **121** est alors mis en réaction avec 10% de catalyseur d'Hoveyda. On observe alors la formation du cycle à 9 chaînons **122** résultant de la RCM ényne avec un rendement non optimisé de 17% (schéma 221). Etant donnée la constante de couplage (J = 16 Hz), il semble que la double liaison endocyclique soit de configuration *E*.



121 **122**

Schéma 221 : Métathèse de l'ényne **121**

L'obtention du cycle à 9 provient de la fixation du ruthénium du côté le moins encombré de l'alcyne, contrairement à ce qui est observé dans le plus grand nombre de cas (schéma 222).

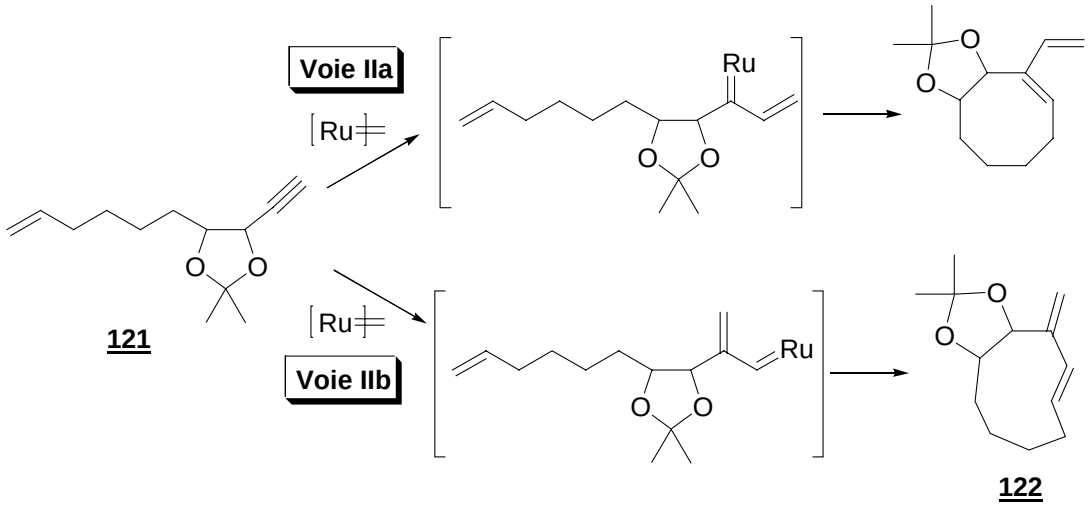


Schéma 222 : Régiochimie de la fixation du catalyseur

Même si le produit formé n'est pas le produit attendu, ce résultat est tout de même fort encourageant et montre bien l'influence de la substitution en position propargylique. En effet, tous les essais effectués sur des alcynes encombrés en position propargylique n'ont pas permis d'isoler de produit de cyclisation. Par contre, ce dernier exemple, dans lequel la position propargylique est simplement tertiaire, conduit à un produit cyclisé.

Ce résultat confirme en outre la forte probabilité d'un mécanisme commençant par l'attaque du ruthénium sur l'alcyne. Le produit **122** ne peut provenir en effet que de la voie IIb. De plus, nous avons montré que si la position propargylique est trop encombrée, le ruthénium ne peut pas venir réagir avec la triple liaison et la réaction de cyclisation ényne n'a pas lieu, alors que si cette position est tertiaire, l'attaque du catalyseur peut se faire et la réaction a lieu. Manifestement, la présence de l'acétonide en position propargylique ne semble pas gêner la cyclisation, contrairement à ce qui a été constaté dans le cas des acétonides homopropargyliques. L'utilisation d'autres groupes protecteurs cycliques, moins rigides de type silyloxènes, ou non cycliques mais encombrants de type éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, est actuellement à l'étude afin de mieux comprendre l'obtention de ce diène cyclique *trans*.

En conclusion, les différentes voies testées n'ont pas donné les résultats attendus dans l'objectif de la synthèse totale de la paulitine. Par contre, les différents résultats obtenus nous ont permis de mettre en évidence que la taille du cycle et les groupements protecteurs n'étaient pas les facteurs les plus influents pour la cyclisation par métathèse ényne alors que la substitution en position propargylique apparaît comme une réelle contrainte pour la RCM. Ainsi, si cette position est quaternaire, la réaction n'a pas lieu et on obtient plutôt le produit de métathèse croisée entre la partie alcène du substrat et l'acrylate de méthyle. Ce produit est obtenu avec un faible rendement montrant que cette réaction est néanmoins peu favorable. Il est possible que le ruthénium se fixe partiellement sur la triple liaison et y reste complexé ou alors que la réaction se fasse par fixation du ruthénium sur l'acrylate de méthyle conduisant à un carbène décrit comme très instable. Une attaque du carbène sur la partie alcène de l'ényne

semble peu probable. En effet, dans cette éventualité, il est surprenant de ne pas observer de produit de cyclisation étant donné les conditions de haute dilution utilisées (essais effectués sur 20 mg environ pour 1 mL de solvant). La métathèse cyclisante a cependant lieu dans les cas où le centre propargylique est tertiaire. Ce résultat nous permet en outre de confirmer l'hypothèse d'un mécanisme débutant par l'alcyne pour les raisons invoquées dans le paragraphe précédent.

Conclusion

Conclusion

Au cours de ce travail de thèse, nous avons tenté de développer une première approche synthétique de la paulitine. Pour cela, plusieurs voies de synthèse ont été explorées concernant la synthèse du bicycle 6-8 par une réaction de métathèse cyclisante des oléfines. Malheureusement, les différentes tentatives de préparation des précurseurs se sont avérés inefficaces (schéma 223).

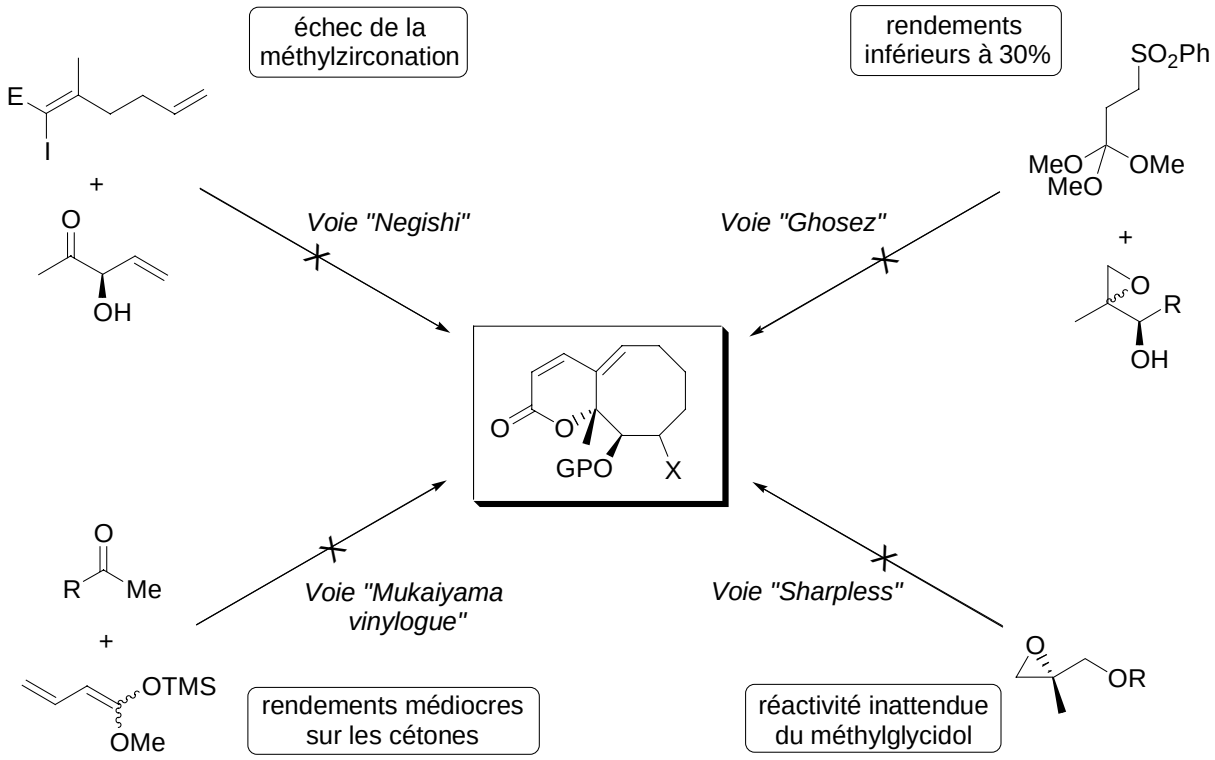


Schéma 223 : Premières approches synthétiques

Une nouvelle rétrosynthèse, basée sur la formation du système bicyclique 8-6 par une réaction tandem RCM ényne / CM diène-acrylate de méthyle, nous a amenés à réaliser une étude méthodologique approfondie sur cette séquence. Pour cela, nous avons mis au point les conditions expérimentales permettant de réaliser cette cascade. Ainsi, nous avons montré que seul le catalyseur d'Hoveyda permettait de réaliser cette double réaction de métathèse ; les autres catalyseurs de deuxième génération ne conduisant qu'à la formation du produit de simple cyclisation. De plus, nous avons mis en évidence la nécessité d'utiliser une charge relativement importante de catalyseur (10%) afin que la réaction soit totale (schéma 224).

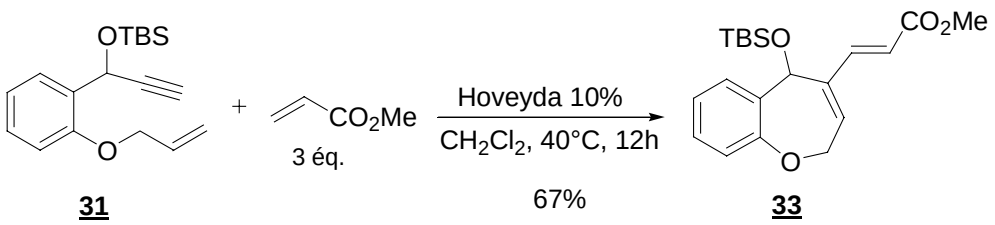
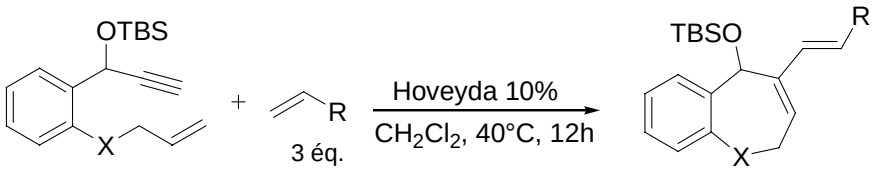


Schéma 224 : Réaction tandem RCM ényne / CM diène-alcène

Le produit attendu est alors formé avec un rendement de 67% et la réaction se révèle hautement stéréosélective puisque seul l'isomère *E* est observé en RMN.

L'extension de la réaction nous a ensuite permis de montrer que la séquence était applicable à l'acroléine et à la méthylvinylcétone pour lesquelles on obtient des rendements de 61% à 88% (schéma 225). Par contre, les alcènes riches en électrons ne permettent pas d'obtenir le produit de couplage, seul le produit de simple cyclisation est isolé dans ce cas.



X = O	R =	CO_2Me	67%
		CHO	68%
		COMe	65%
X = CH_2	R =	CO_2Me	88%
		CHO	68%
		COMe	61%
X = NTs	R =	CO_2Me	64%

Schéma 225 : Extension de la réaction

Nous avons proposé un mécanisme pour cette réaction, basé sur l'attaque initiale du catalyseur sur la partie alcyne du substrat, et non sur la partie alcène comme le suggèrent certains auteurs. En effet, les résultats obtenus lors de cette étude semblent clairement démontrer ce point. En outre, l'isolation du diène intermédiaire résultant de la RCEYM prouve qu'il s'agit d'un processus en cascade constitué de deux cycles catalytiques distincts (schéma 226).

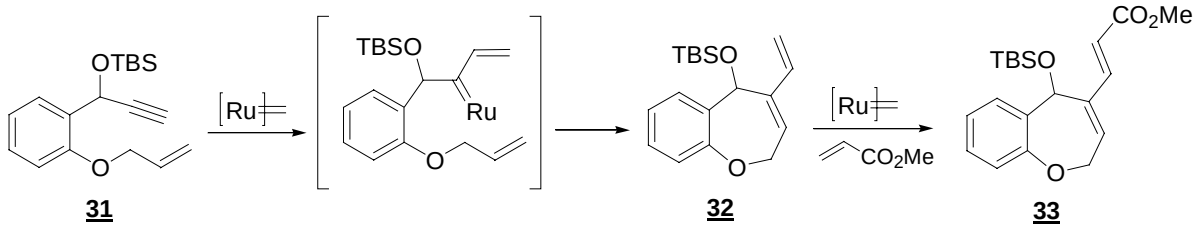


Schéma 226 : Mécanisme proposé pour la réaction tandem

Ainsi, ces résultats nous ont permis de démontrer que les diènes étaient des partenaires potentiels pour les réactions de métathèse croisée, ce type de réaction n'ayant fait l'objet d'aucune étude approfondie jusqu'alors.

Nous avons également réalisé une étude méthodologique concernant l'étape de lactonisation nécessaire à la synthèse de la paulitine. Cette étape nécessite, en effet, de mettre au point les conditions réactionnelles pour une séquence déprotection / isomérisation / lactonisation en vue d'obtenir le bicycle 6-8 de la paulitine (schéma 227).

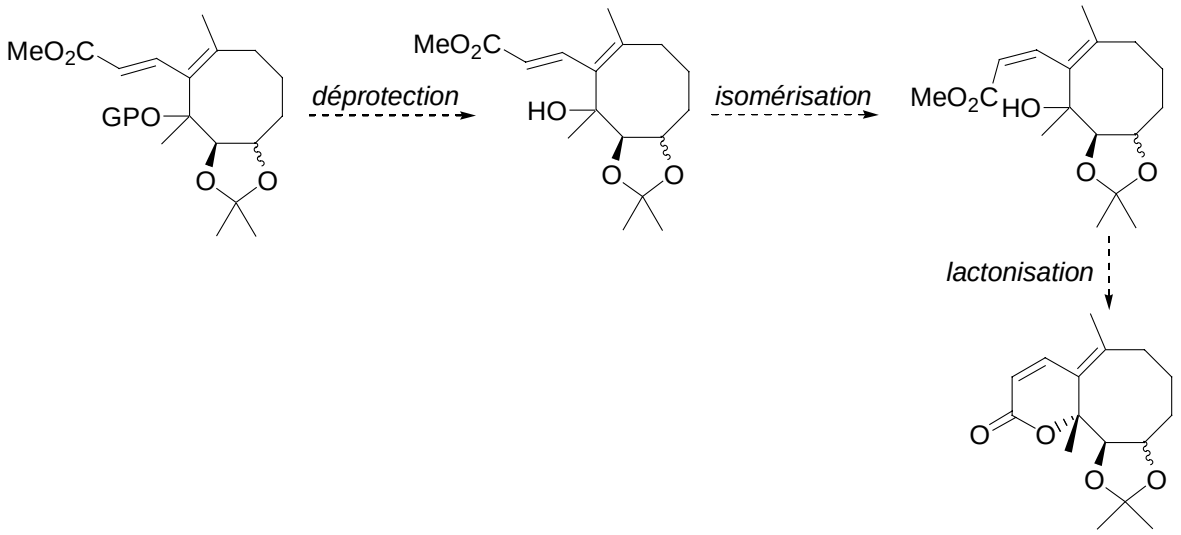


Schéma 227 : Séquence déprotection / isomérisation / lactonisation

Nous avons ainsi pu montrer, sur un composé modèle, que les conditions les plus efficaces pour la déprotection de l'éther silylé impliquent le traitement du substrat par de l'acide chlorhydrique 1M dans le THF (schéma 228).

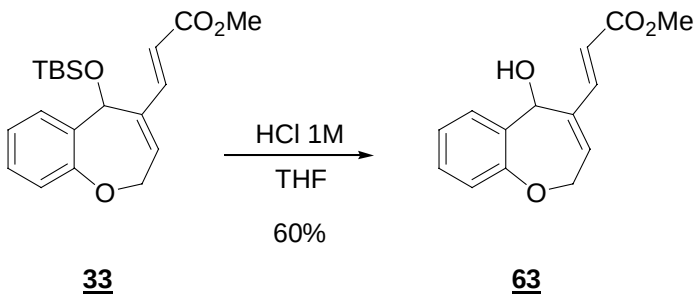


Schéma 228 : Déprotection de l'alcool

Les différentes tentatives pour réaliser la séquence isomérisation / lactonisation n'ont suite pas donné de résultats satisfaisants et, à ce jour, aucun protocole expérimental viable ne peut être proposé pour cette étape.

Enfin, nous avons repris les résultats obtenus au cours de ces différents travaux en vue de la synthèse de la paulitine. Nous avons préparé différents précurseurs afin d'évaluer leur potentiel quant à la réaction tandem ène-yne-ène (schéma 229).

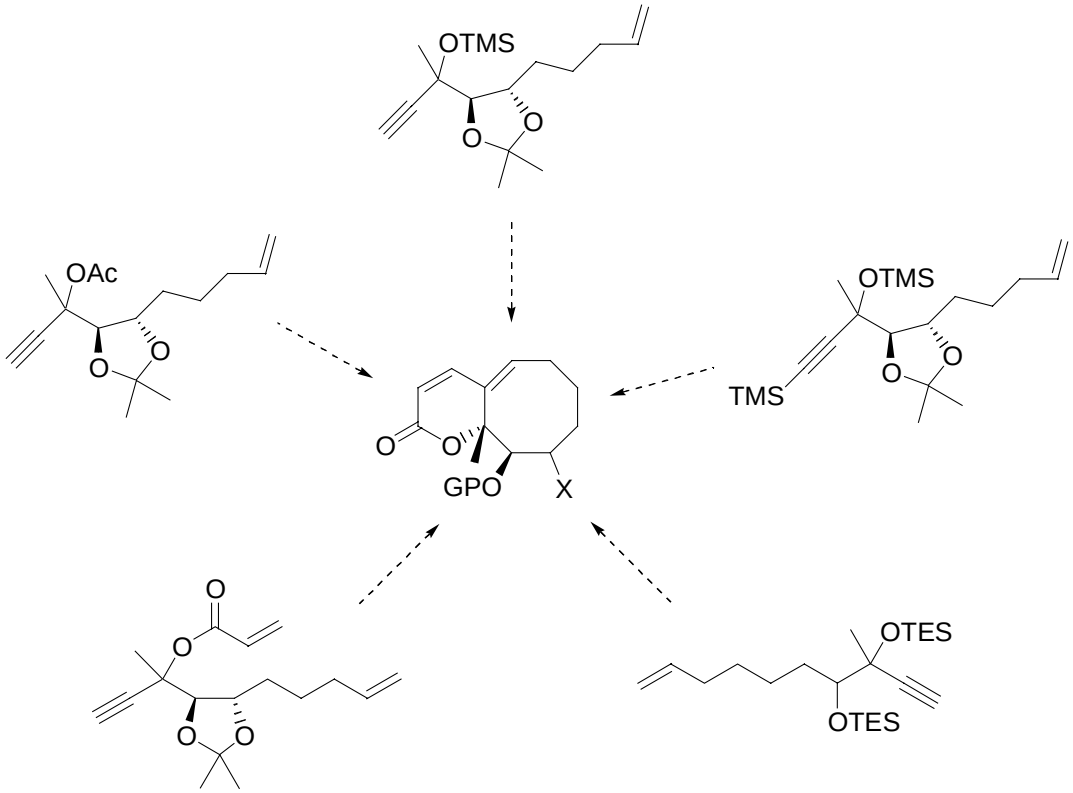


Schéma 229 : Différents essais de métathèse tandem

Les difficultés rencontrées laissent penser que l'encombrement en position propargylique joue un rôle important dans l'orientation de l'attaque initiale du carbène de ruthénium.

Pour étayer cette hypothèse, nous avons réalisé la synthèse d'un précurseur *des*méthyle. Ce dernier a permis la préparation d'un cycle à 9 chaînons dont la double liaison endocyclique est de configuration *E* (schéma 230).

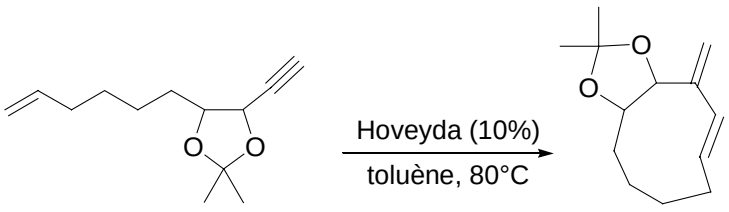


Schéma 230 : Préparation du cycle à 9

Nous pensons que le cycle à 9 est la conséquence de contraintes géométriques fortes. L'optimisation des groupes protecteurs devrait permettre d'obtenir le cyclooctène attendu, dans le but de poursuivre la synthèse de la paulitine.

Partie expérimentale

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

1. Appareillage et techniques analytiques

Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Brucker Avance 400 MHz fonctionnant respectivement à des fréquences de 400 et 100,6 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et déterminés en prenant le solvant deutérié comme référence pour le ^{13}C et le solvant résiduel non deutérié pour le ^{1}H. Les constantes de couplage, notées *J*, sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les couplages observés : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet. L'abréviation C_q est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989 avec introduction directe (ID) ou par chromatographie sen phase gazeuse (GC). La méthode d'ionisation utilisée est soit l'impact électronique (EI), soit l'ionisation chimique positive à l'ammoniac (ICP NH_3). Seuls les pics principaux sont mentionnés.[208]

Les masses haute résolution ont été effectuées par le laboratoire d'analyse de l'ENS Ulm.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Brücker IFS 66 à partir des composés purs ou en solution dans le dichlorométhane.[209]

Les microanalyses ont été réalisées par le service central d'analyse du CNRS de l'ICSN de Gif-sur-Yvette.

2. Chromatographies

Les chromatographies flash ont été réalisées en utilisant de la silice Matrex 60 (35-70μm). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type $60F_{254}$ (Merck) et éventuellement révélées au CAM (Ceric Ammonium Molybdate) qui est une solution oxydante préparée à base d'eau, de sulfate de cérium, de molybdate d'ammonium ($Mo_6O_7(NH_4)_{24}$) et d'acide sulfurique. Les chromatographies sur plaques préparatives ont été réalisées en utilisant des plaques de gel de silice de type $60F_{254}$ (Merck) de 1 mm d'épaisseur.

---

[208] Certains spectres peuvent présentés des écarts par rapport aux pics attendus pour des problèmes de calibrage.

[209] De nombreux soucis divers et variés (source H.S., cellule cassée, achat de nouveau matériel, réquisition pour expérience par nos voisins du génie des procédés) nous ont empêchés de réaliser rigoureusement toutes les analyses IR de nos produits et nous nous en excusons ici.

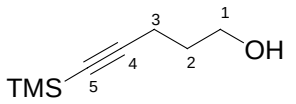
3. Purification des solvants et conditions expérimentales usuelles

Toutes les réactions sont réalisées sous atmosphère inerte (argon), avec des solvants fraîchement distillés. Le THF, l'éther diéthylique et le toluène ont été distillés sur sodium en présence de benzophénone. Le dichlorométhane, le DMF, la triéthylamine et la pyridine ont été distillés sur hydrure de calcium. Les réactifs et les solvants ont été introduits grâce à des seringues purgées.

Procédure générale pour la réaction de métathèse tandem

La réaction est réalisée dans un tube de Schlenck équipé d'un réfrigérant. L'ényne et l'alcène (3 éq.) sont mis en solution dans le dichlorométhane (0,04M). Le milieu est dégazé deux fois par une séquence congélation sous argon / décongélation sous vide et le catalyseur est ajouté. Après 16 heures d'agitation à 40°C, le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther/éther de pétrole (5 : 95)).

5-Triméthylsilylpent-4-yn-1-ol <u>1</u>[210]



$C_8H_{16}OSi$
M = 156,10 g.mol^{-1}

A 1 g de pent-4-yn-1-ol (11,9 mmol, 1,1 mL) en solution dans 50 mL de THF, sont additionnés, à –78°C, 10 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 25,0 mmol, 2,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le milieu est à nouveau refroidi à –78°C afin de permettre l'ajout de 3 mL de triméthylchlorosilane fraîchement distillé (23,8 mmol, 2 éq.). Après 1 heure d'agitation à 0°C, le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 20%), 1,83 g de pentynol silylé **<u>1</u>** sont isolés sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 99%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

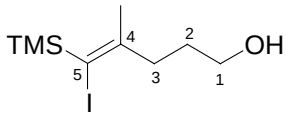
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,21 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,71 (tt, *J* = 6,2 ; 7,0 Hz, 2H, H-2), 2,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-3), 3,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -0,1, 0,2, 0,7 ($Si(CH_3)_3$), 16,6 (C-3), 31,7 (C-2), 61,3 (C-1), 85,0 (C-5), 107,3 (C-4).

IR 3340, 2170 cm^{-1}.

[210] Davison, E. C. ; Forbes, I. T. ; Holmes, A. B. ; Warner, J. A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11601-11624.

5-Iodo-4-méthyl-5-triméthylsilylpent-4-èn-1-ol 2[211]



$C_9H_{19}IOSi$
M = 298,02 g.mol^{-1}

4,8 mL de triméthylaluminium (2M dans l'heptane, 9,63 mmol, 3 éq.) sont additionnés goutte-à-goutte à 937,3 mg de complexe Cp_2ZrCl_2 (3,21 mmol, 1 éq.) en suspension dans 6 mL de dichlorométhane. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'alcool **1** (500 mg, 3,21 mmol) en solution dans 6 mL de dichlorométhane est ajouté. Après 5 jours d'agitation à température ambiante, 977,7 mg d'iode (3,85 mmol, 1,2 éq.) en solution dans 6 mL de THF sont ajoutés goutte-à-goutte à –78°C, puis 10 mL d'une solution aqueuse saturée de K_2CO_3 sont ajoutés précautionneusement à 0°C. L'agitation est poursuivie 1 heure à 0°C puis le mélange réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 10%), 68,2 mg de vinyl iodé **2** sont isolés sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 6%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 10%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,30 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,45 (s large, 1H, OH), 1,60-1,74 (m, 2H, H-2), 1,98 (s, 3H, CH_3), 2,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-3), 3,64 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H-1).

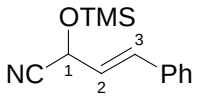
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 2,1 ($Si(CH_3)_3$), 22,2 (CH_3), 30,6 (C-2), 44,2 (C-3), 62,7 (C-1), 105,9 (C-5), 155,2 (C-4).

IR 3332, 1588 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 298 (M^+), 236.

[211] Ma, S. ; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 784-785.

4-Phényl-2-triméthylsilyloxybut-3-ène nitrile 3[212]



$C_{13}H_{17}NOSi$
$M = 231{,}11\ g.mol^{-1}$

100 mg de *trans*-cinnamaldéhyde (0,76 mmol, 95 µL) et 106 µL de cyanure de triméthylsilyle (0,80 mmol, 1,05 éq.) sont mis en solution dans 1,5 mL d'acétonitrile. Le milieu est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est évaporé sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 30%), 119,6 mg de cyanhydrine silylée **3** sont isolés sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 68%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

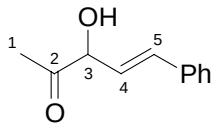
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,27 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 5,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H-1), 6,22 (dd, *J* = 15,7 ; 6,0 Hz, 1H, H-2), 6,82 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H-3), 7,30-7,41 (m, 3H, H-ar.), 7,42-7,44 (m, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,3 ($Si(CH_3)_3$), 62,7 (C-1), 118,8 (CN), 124,0 (C-2), 127,4 (2C-ar.), 129,2 (2C-ar.), 129,5 (C-ar.), 134,4 (C-3), 135,6 (C_q-ar.).

MS (EI) *m/z* 205 (M^+ - CN), 158 (M^+ - TMS), 131 (M^+ - TMSCN).

[212] Kuse, M. ; Isobe, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2629-2640.

3-Hydroxy-5-phénylpent-4-èn-2-one 4



$C_{11}H_{12}O_2$
M = 176,08 g.mol^{-1}

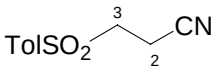
81 µL de chlorure de méthylmagnésium (3M dans le THF, 0,24 mmol, 1,1 éq.) sont additionnés précautionneusement à 50 mg de cyanhydrine silylée **3** (0,22 mmol, 1 éq.) en solution dans 3 mL de THF. La réaction est suivie par CCM. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 2,2 équivalents de chlorure de méthylmagnésium (0,48 mmol, 162 µL) sont rajoutés et l'agitation est poursuivie 2 heures. Le milieu est alors hydrolysé à 0°C par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (gradient d'éluant : Et_2O / E.P. 10% à 50%), 10,5 mg de méthylcétone **4** sont isolés sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 27%.

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,38 (s, 3H, H-1), 4,50 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-3), 6,27 (dd, *J* = 15,9 ; 6,4 Hz, 1H, H-4), 6,57 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-5), 7,22-7,46 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 31,3 (C-1), 72,3 (C-3), 126,8 (2C-ar.), 128,1 (C-4), 129,0 (3C-ar.), 134,2 (C-5), 136,2 (C_q.-ar.), 204,4 (C=O).

3-Tosylpropionitrile 5



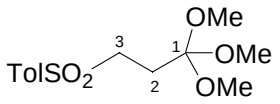
$C_{10}H_{11}NO_2S$
M = 209,05 g.mol^{-1}

250 mg d'acrylonitrile (4,71 mmol, 306 µL) et 925 mg de tosylate de sodium (5,18 mmol, 1,1 éq.) sont mis en solution dans 25 mL d'eau en présence de 300 µL d'acide acétique (5,18 mmol, 1,1 éq.). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 heures. Le milieu est alors dilué à l'éther. La phase organique est décantée et lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous pression réduite. 806,4 mg de produit **5** sont ainsi obtenus avec un rendement de 82% et une pureté suffisante pour ne pas nécessiter d'étape de purification.

Rf = 0,5 (E.P. / Et_2O / Et_2O : 5 / 4 / 1)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H, CH_3), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-2), 3,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-ar.), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-ar.).

3-Tosyl-*ortho*-propionate de méthyle 6



$C_{13}H_{20}O_5S$
M = 288,10 g.mol^{-1}

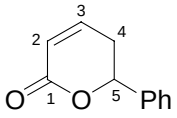
A 500 mg de composé **5** (2,39 mmol) en solution dans 10 mL de dichlorométhane, sont additionnés successivement, à 0°C, 203 µL de méthanol (5,02 mmol, 2,1 éq.) et 187 µL de chlorure d'acétyle (2,63 mmol, 1,1 éq.) en présence de 300 µL d'acide acétique (5,18 mmol, 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis laissé 45 heures à 4°C au réfrigérateur. Le mélange est alors concentré sous pression réduite puis mis en solution dans 10 mL de méthanol et agité ainsi 72 heures à température ambiante. 5 mL d'une solution aqueuse de KOH 2N sont alors ajoutés. Le milieu est agité 4 heures à température ambiante avant d'être extrait à l'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. 209,1 mg de produit **6** sont obtenus avec un rendement de 30% et une pureté suffisante pour ne pas nécessiter d'étape de purification.

Rf = 0,8 (E.P. / Et_2O / EtOH : 5 / 4 / 1)

RMN ^{1}H (MeOD, 400 MHz) δ 2,09 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-2), 2,48 (s, 3H, CH_3), 3,17 (s, 9H, $3OCH_3$), 3,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-3), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H-ar.), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C (MeOD, 100,6 MHz) δ 22,0 (CH_3), 25,8 (C-2), 50,3 ($3OCH_3$), 52,4 (C-3), 116,0 (C-1), 129,6 (2C-ar.), 131,6 (2C-ar.), 137,5 (C_q-ar.), 147,1 (C_q-ar.).

6-phényl-5,6-dihydropyran-2-one 8[213]



$C_{11}H_{10}O_2$
M = 174,07 g.mol^{-1}

606 µL de *n*-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 0,97 mmol, 1,01 éq.) sont ajoutés, à -78°C, à 200 mg du composé **6** (0,96 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité ainsi pendant 30 minutes puis 124 µL de BF_3-Et_2O (0,97 mmol, 1,01 éq.) sont additionnés. Après 5 minutes d'agitation supplémentaire, 56 µL d'époxyde du styrène (0,48 mmol, 0,5 éq.) sont ajoutés. Après 1 heure d'agitation à –78°C, le mélange est laissé remonter à température ambiante et agité ainsi pendant 2 heures. 3 mL d'une solution aqueuse d'H_2SO_4 3N sont alors ajoutés et le milieu est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué par 10 mL d'eau puis extrait avec 3 x 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. 127,6 mg de lactone **7** sont obtenus.

A 127,6 mg de la lactone brute **7** (0,39 mmol) en solution dans 3 mL de dichlorométhane, 173 µL de DBU (1,16 mmol, 3 éq.) sont additionnés à 0°C. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis, après retour à température ambiante, filtré sur silice. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 30%), 10 mg de lactone insaturée **8** sont isolés avec un rendement de 15% sur deux étapes.

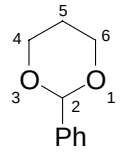
Rf = 0,1 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,60-2,68 (m, 2H, H-4), 5,48 (dd, *J* = 11,0 ; 5,0 Hz, 1H, H-5), 6,15 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H-2), 6,96-7,00 (m, 1H, H-3), 7,34-7,43 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 31,6 (C-4), 79,2 (C-5), 121,6 (C-2), 126,0 (C-ar.), 128,5 (2C-ar.), 128,6 (2C-ar.), 138,4 (C-3), 145,0 (C_q-ar.), 164,1 (C=O).

[213] Carretero, J. C. ; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *19*, 2059-2062.

2-phényl-1,3-dioxane 9[214]



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164,08 g.mol^{-1}

1 g de propane-1,3-diol (13,14 mmol, 1 éq., 950 µL) et 1,34 mL de benzaldéhyde (13,14 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 70 mL de toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans un montage de type Dean-Stark. Le mélange est chauffé à reflux et l'azéotrope eau-toluène lentement distillé pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. 245 mg d'acétal **9** (99%) sont ainsi obtenus avec une pureté suffisante pour s'affranchir d'une étape de purification.

Rf = 0,7 (Et_2O / E.P. 40%)

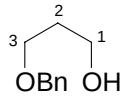
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,46 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H, H-5), 2,22-2,31 (m, 1H, H-5), 3,98-4,07 (m, 2H, H-4 et H-6), 4,27-4,35 (m, 2H, H-4 et H-6), 5,54 (s, 1H, H-2), 7,34-7,44 (m, 3H, H-ar.), 7,50-7,54 (m, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,9 (C-5), 69,1 (C-4 et C-6), 100,9 (C-2), 126,2 (2C-ar.), 127,9 (2C-ar.), 128,8 (C-ar.), 139,4 (C_q-ar.).

MS (EI) *m/z* 164 (M^+), 163, 105, 87, 77.

[214] Bartels, B. ; Hunter, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6756-6765.

3-Benzyloxypropan-1-ol <u>10</u>[215]



$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166,10 g.mol^{-1}

A 1 g d'acétal (5,32 mmol) en solution dans 20 mL de dichlorométhane sont additionnés, à 0°C, 7,98 mL de DIBAl-H 1M dans le toluène (7,98 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est laissé remonter à température ambiante et agité ainsi pendant 15 heures. L'excès de DIBAl-H est hydrolysé par addition d'acétate d'éthyle puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de tartrate de di-potassium. Après 2 heures d'agitation, le mélange est extrait à l'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 950,7 mg de l'alcool **<u>10</u>** (94%) sont ainsi obtenus avec une pureté suffisante pour s'affranchir d'une étape de purification.

Rf = 0,1 (Et_2O / E.P. 40%)

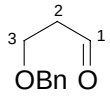
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,89 (tt, *J* = 5,8 ; 5,7 Hz, 2H, H-2), 2,35 (s large, 1H, OH), 3,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, H-1), 3,80 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, H-3), 4,55 (s, 2H, OCH_2Ph), 7,31-7,40 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 29,7 (C-2), 57,3 (C-1), 68,4 (C-3), 72,5 (OCH_2Ph), 127,7 (3C-ar.), 128,4 (2C-ar.), 137,9 (C_q-ar.).

MS (EI) *m/z* 166 (M^+), 98, 79.

[215] Kotsuki, H. ; Ushio, Y. ; Yoshimura, N. ; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2594-2596.

3-Benzyloxypropanal <u>11</u>



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164,08 g.mol^{-1}

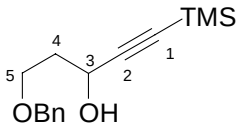
130 µL de chlorure d'oxalyle (1,58 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 7 mL de dichlorométhane à –55°C et 188 µL de DMSO (2,64 mmol, 2 éq.) sont ajoutés. Après 10 minutes d'agitation, 250 mg de propanediol monobenzylé **<u>10</u>** (1,32 mmol, 1 éq.) en solution dans 3 mL de dichlorométhane sont additionnés goutte-à-goutte. Le mélange est ainsi agité 1 heure à -55°C puis 917 µL de triéthylamine (6,58 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 5 minutes à –55°C, le mélange est laissé remonter à température ambiante. Le mélange est ensuite dilué par addition de dichlorométhane avant d'être hydrolysé à l'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 933,8 mg de l'aldéhyde **<u>11</u>** brut (99%) sont ainsi obtenus. Cet aldéhyde se révèle très instable et est donc utilisé rapidement et sans étape de purification pour la suite de la synthèse.

Rf = 0,6 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H-2), 3,82 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, H-3), 4,55 (s, 2H, OCH_2Ph), 7,28-7,40 (m, 5H, H-ar.), 9,82 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 44,4 (C-2), 64,6 (C-3), 73,1 (OCH_2Ph), 127,7 (C-ar.), 128,4 (2C-ar.), 128,8 (2C-ar.), 137,8 (C_q-ar.), 200,9 (C=O).

5-Benzyloxy-1-triméthylsilylpentyn-3-ol 12



$C_{15}H_{22}O_2Si$
M = 262,14 g.mol^{-1}

653 mg de chlorure de cérium anhydre (2,65 mmol, 2,5 éq.), préalablement séchés sous vide à 110°C, sont mis en solution dans 3 mL de THF. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à 0°C et 1,66 mL de *n*-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 2,65 mmol, 2,5 éq.) sont additionnés.

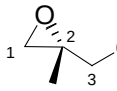
Par ailleurs, 151 µL de triméthylsilylacétylène (1,06 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 3 mL de THF et la solution est refroidie à –78°C afin de permettre l'ajout de 730 µL de *n*-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 1,17 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est laissé remonter à 0°C pendant 30 minutes pour permettre la formation de l'acétylure. Ce dernier est alors canulé sur la solution de chlorure de cérium. Le mélange est refroidi à –78°C, puis 200 mg d'aldéhyde **11** (1,06 mmol, 1 éq.) en solution dans 1,5 mL de THF sont ajoutés. Le milieu réactionnel est alors laissé revenir à température ambiante sur 1 heure puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 5%), 113 mg du composé **12** sont isolés sous la forme d'une huile jaune avec un rendement de 40%.

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,19 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,98-2,01 (m, 1H, H-4), 2,08-2,14 (m, 1H, H-4), 3,70 (ddd, *J* = 9,4 ; 8,3 ; 4,0 Hz, 1H, H-5), 3,88 (ddd, *J* = 9,4 ; 5,8 ; 4,5 Hz, 1H, H-5), 4,56 (s, 2H, OCH_2Ph), 4,62 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-3), 7,30-7,41 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,3 ($Si(CH_3)_3$), 29,8 (C-4), 62,3 (C-3), 68,2 (C-5), 73,8 (OCH_2Ph), 89,8 (C-1), 106,4 (C-2), 128,1 (3C-ar.), 128,9 (2C-ar.), 137,2 (C_q-ar.).

(*S*)-1-*tert*-Butyldiméthylsilyloxy-2-méthylglycidol 14



$C_{10}H_{22}O_2Si$
M = 202,14 g.mol^{-1}

71 mg de di-isopropyltartrate (0,31 mmol, 6,1%) et 300 mg de tamis moléculaire 4Å sont mis en solution dans 15 mL de dichlorométhane. 70 µL d'isopropoxyde de titane (0,24 mmol, 4,8%) sont ajoutés. Le milieu est refroidi à –30°C pour permettre l'addition de 425 µL de 2-méthylprop-2-èn-1-ol (5 mmol, 1 éq.). Le milieu est agité 25 minutes à –25°C et 1,8 mL d'hydroperoxyde de cumène (10 mmol, 2 éq.) sont additionnés goutte-à-goutte grâce à une ampoule à brome. Le mélange est alors laissé au congélateur à –20°C pendant 48 heures. 3 mL de diméthylsulfure sont ensuite additionnés et le mélange est laissé à nouveau au congélateur pendant 12 heures.

L'excès de diméthylsulfure est alors distillé puis 50 mg d'acide citrique monohydraté (0,5 mmol, 5%) dissous dans 10 mL d'un mélange acétone / éther (10 : 90) sont ajoutés à –5°C. Le mélange est laissé revenir à température ambiante sur 30 minutes avant d'être filtré sur silice. Le milieu est alors concentré sous pression réduite. 2,75 g d'époxyde **13** brut sont ainsi obtenus et utilisés sans purification ultérieure dans la suite de la synthsèe.

10 mmol (théorique) de (*R*)-méthylglycidol **13** (2,02 g, 1 éq.) brut sont mis en solution dans 70 mL de dichlorométhane. 1,7 mL de triéthylamine (12,5 mmol, 1,25 éq.), 305 g de DMAP (2,5 mmol, 0,25 éq.) et 1,88 g de TBSCl (12,5 mmol, 1,25 éq.) sont succesivement additionnés. Le mélange réactionnel est ainsi agité 2,5 heures à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé par addition de 20 mL d'eau. Après 20 minutes d'agitation supplémentaires, la phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane (3 x 15 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice avec un gradient d'éluant éther / éther de pétrole 0 : 100, 5 : 95 puis 10 : 90, 169,8 mg d'époxyde protégé **14** sont isolés avec un rendement de 7% sur deux étapes.

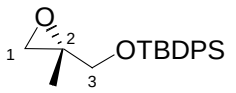
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,11 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,36 (s, 3H, CH_3), 2,61 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 5,0 Hz, 1H, H-1), 2,77 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 5,0 Hz, 1H, H-1), 2,77 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 6,1 Hz, 1H, H-3), 3,63 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 6,1 Hz, 1H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -5,0 ($SiCH_3$), -3,2 ($SiCH_3$), 18,4 (CH_3), 18,7 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,1 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 52,0 (C-1), 57,5 (C-2), 66,9 (C-3).

IR 2971, 2942, 1100 cm^{-1}.

MS (CPV, BPX5, ICP NH_3) *m/z* 220 ($M + NH_4^+$), 203 ($M + H^+$), 185, 133, 89

(*S*)-1-*tert*-Butyldiphénylsilyloxy-2-méthylglycidol 15



$C_{20}H_{26}O_2Si$
M = 326,17 g.mol^{-1}

5 mmol (théorique) de (*R*)-méthylglycidol **13** (1,01 g, 1 éq.) brut sont mis en solution dans 30 mL de dichlorométhane. 870 µL de triéthylamine (6,25 mmol, 1,25 éq.), 152 g de DMAP (1,25 mmol, 0,25 éq.) et 1,6 g de TBDPSCl (6,25 mmol, 1,25 éq.) sont succesivement additionnés. Le mélange réactionnel est ainsi agité 2,5 heures à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé par addition de 10 mL d'eau. Après 20 minutes d'agitation supplémentaire, la phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : éther / éther de pétrole 5%), 151 mg d'époxyde protégé **15** sont isolés avec un rendement de 13% sur deux étapes.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

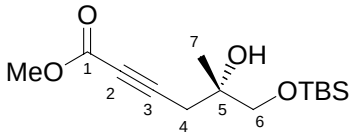
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,04 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,35 (s, 3H, CH_3), 2,61 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 5,0 Hz, 1H, H-1), 2,74 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 5,0 Hz, 1H, H-1), 3,71 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 1,7 Hz, 1H, H-3), 3,72 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 1,7 Hz, 1H, H-3), 7,28-7,74 (m, 10H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 18,6 (CH_3), 20,5 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 27,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 52,0 (C-1), 57,4 (C-2), 67,5 (C-3), 128,9 (C-ar.), 129,4 (C-ar.), 133,7 ($C_{q.}$-ar.), 135,9 (C-ar.).

IR 2975, 2952, 2863, 1120 cm^{-1}.

MS (CPV, BPX5, ICP NH_3) *m/z* 343 ($M + NH_4^+ - H^+$), 326 (M^+), 308, 256, 196.

(*S*)-1-*tert*-butyldiphénylsilyloxy-2-méthylglycidol <u>16</u>



$C_{14}H_{26}O_4Si$
M = 286,16 g.mol^{-1}

56 µL de propiolate de méthyle (0,63 mmol, 1,5 éq.) sont mis en solution dans 2 mL d'éther. 390 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,63 mmol, 1,5 éq.) sont ajoutés goutte-à-goutte à –78°C et le milieu réactionnel est agité ainsi pendant 30 minutes. 77 µL de BF_3-Et_2O (0,63 mmol, 1,5 éq.) sont alors additionnés. L'agitation est poursuivie 20 minutes avant d'introduire 85 mg d'époxyde **<u>14</u>** (0,42 mmol, 1 éq.) en solution dans 1 mL d'éther. Après 2 heures d'agitation en maintenant méticuleusement la température à –78°C, le milieu est hydrolysé par addition de 1 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Le mélange est laissé revenir à température ambiante. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther (3 x 2 mL). Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : éther / éther de pétrole 10%), 16 mg de composé **<u>16</u>** sont isolés avec un rendement de 13%.

Rf = 0,6 (Et_2O / E.P. 40%)

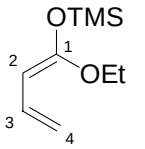
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,09 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,26 (s, 3H, CH_3), 1,55 (s, 1H, OH), 2,56 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 4,7 Hz, 1H, H-4), 2,58 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 4,7 Hz, 1H, H-4), 3,42 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 9,7 Hz, 1H, H-6), 3,58 (d, $J_{A\text{-}B}$ = 9,7 Hz, 1H, H-6), 3,76 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -5,1 ($Si(CH_3)_2$), 18,6 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 23,2 (C-7), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 29,4 (C-4), 53,7 (OCH_3), 69,2 (C-6), 72,2 (C-5), 72,4 (C-3), 86,4 (C-2), 152,2 (C=O).

IR 2981, 2926, 2851, 1111 cm^{-1}.

MS (ID, ICP NH_3) *m/z* 303 ($M + NH_4^+ - H^+$), 279, 237, 221, 189, 136, 120.

(1-Ethoxy-1,3-diènyloxy)-triméthylsilane 17



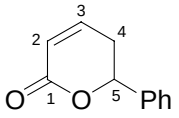
$C_9H_{18}O_2Si$

M = 186,11 g.mol^{-1}

A 1,5 mL de diisopropylamine (11 mmol, 1,1 éq.) en solution dans 20 mL de THF sont ajoutés, goutte-à-goutte à –78°C, 7 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 11 mmol, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, la solution est à nouveau refroidie à -78°C afin de permettre l'addition, goutte-à-goutte en 5 minutes, de 1,4 mL de DMPU (11 mmol, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, 1,24 mL de crotonate d'éthyle (10 mmol, 1 éq.) sont lentement ajoutés. Le milieu est ainsi agité 30 minutes puis 2 mL de TMSCl fraîchement distillé (16 mmol, 1,6 éq.) en solution dans 2 mL de THF sont additionnés sur une période de 15 à 20 minutes à l'aide d'un pousse-seringue. Le mélange réactionnel est alors laissé remonter à température ambiante et agité ainsi pendant 2 heures. Le THF est alors évaporé à froid et le résidu est repris dans le pentane avant d'être filtré sur fritté et concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est alors distillé sous vide (2 mmHg) à l'aide d'un Kugel-Rohr en veillant à ce que la température ne dépasse pas 45°C, ce qui permet d'obtenir 1,22 g de diènolate **17** pur avec un rendement de 66%.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,25 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 3,82 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 4,47 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-4*cis*), 4,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-2), 4,84 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H, H-4*trans*), 6,49-6,55 (m, 1H, H-3).

6-Phényl-5,6-dihydropyran-2-one <u>18</u>



$C_{11}H_{10}O_2$
$M = 174,07\ g.mol^{-1}$

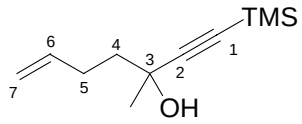
9 mg de triflate de cuivre (0,025 mmol, 10%), préalablement séchés sous vide à 110°C jusqu'à l'obtention d'une couleur bleu glacier, et 19 mg de complexe (*S*)-TolBINAP (0,028 mmol, 11%) sont mis en solution dans 4 mL de THF. Après 15 minutes d'agitation, 28 mg de TBAT (0,05 mmol, 20%) en solution dans 1 mL de THF sont additionnés. 70 mg de diènolate **<u>17</u>** (0,375 mmol, 1,5 éq.), pesés sous argon, sont additionnés goutte-à-goutte rapidement puis 27 µL de benzaldéhyde (0,25 mmol, 1 éq.), préalablement filtré sur alumine, sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. Le milieu est alors concentré sous vide puis purifié par chromatographie sur plaque préparative. Le produit obtenu sous forme d'une poudre blanche est recristallisé dans l'heptane. 34 mg de lactone α,β-insaturée **<u>18</u>** sont ainsi isolés avec un rendement de 79%.

Rf = 0,1 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,60-2,68 (m, 2H, H-4), 5,48 (dd, *J* = 11,0 ; 5,0 Hz, 1H, H-5), 6,15 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H-2), 6,96-7,00 (m, 1H, H-3), 7,34-7,43 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 31,6 (C-4), 79,2 (C-5), 121,6 (C-2), 126,0 (C-ar.), 128,5 (2C-ar.), 128,6 (2C-ar.), 138,4 (C-3), 145,0 (C_q-ar.), 164,1 (C=O).

3-Méthyl-1-triméthylsilylhept-6-èn-1-yn-3-ol <u>19</u>



$C_{11}H_{20}OSi$
M = 196,13 g.mol^{-1}

346 µL de triméthylsilylacétylène (2,45 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 3 mL de THF. Le mélange est refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 1,53 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 2,45 mmol, 1,2 éq.). Le milieu est ainsi agité à température ambiante pendant 30 minutes puis est à nouveau refroidi à –78°C. 200 mg de 5-hexèn-2-one (236 µL, 2,04 mmol, 1 éq.) en solution dans 1 mL de THF sont alors ajoutés et le milieu est laissé lentement revenir à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. 275,9 mg d'alcool **<u>19</u>** sont obtenus avec une pureté suffisante pour ne pas nécessiter d'étape de purification.

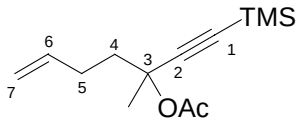
Rf = 0,8 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,19 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,49 (s, 3H, CH_3), 1,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H-4), 2,03 (s large, 1H, OH), 2,27-2,33 (m, 2H, H-5), 4,98 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,08 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,85-5,94 (m, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,4 ($Si(CH_3)_3$), 29,7 (CH_3), 30,3 (C-5), 42,9 (C-4), 68,8 (C-3), 88,2 (C-1), 109,5 (C-2), 115,3 (C-7), 138,9 (C-6).

MS (ICP NH_3) *m/z* 196 (M^+), 179, 163.

Acétate de 1-méthyl-1-triméthylsilyléthynylpent-4-ènyle <u>20</u>



$C_{13}H_{22}O_2Si$
M = 238,14 g.mol^{-1}

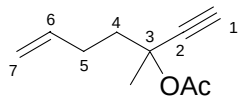
351 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,56 mmol, 1,1 éq.) sont additionnés goutte-à-goutte à 100 mg d'alcool **<u>19</u>** (0,51 mmol, 1 éq.) en solution dans 3 mL de THF à -78°C. Après 30 minutes d'agitation, 53 µL d'anhydride acétique distillé (0,56 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés. Le milieu est alors laissé remonter très lentement à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 2 : 98), 50,4 mg d'alcool acétylé **<u>20</u>** sont isolés avec un rendement de 42%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,69 (s, 3H, CH_3), 1,87 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H, H-4), 2,04 (s, 3H, $COCH_3$), 2,25-2,27 (m, 2H, H-5), 4,99 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,07 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,80-5,91 (m, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,4 ($Si(CH_3)_3$), 22,4 (CH_3), 26,9 (**C**H_3CO), 29,1 (C-5), 41,0 (C-4), 75,6 (C-3), 90,2 (C-1), 105,6 (C-2), 115,2 (C-7), 138,3 (C-6), 169,5 (C=O).

Acétate de 1-éthynyl-1-méthylpent-4-ènyle 21



$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166,10 g.mol^{-1}

21

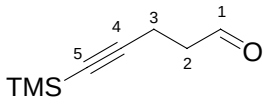
A 150 mg du composé **20** (0,42 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF sont additionnés 420 µL de TBAF (1M dans le THF, 0,42 mmol, 1 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 5%), 37,0 mg d'ényne **21** sont isolés avec un rendement de 53%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,71 (s, 3H, CH_3), 1,86-1,96 (m, 1H, H-4), 2,01-2,10 (m, 1H, H-4), 2,05 (s, 3H, $COCH_3$), 2,24-2,31 (m, 2H, H-5), 2,59 (s, 1H, H-1), 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,07 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,85 (ddt, *J* = 17,2 ; 10,2 ; 6,5 Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,9 (CH_3), 24,4 (CO**C**H_3), 28,0 (C-5), 38,8 (C-4), 76,9 (C-3), 77,8 (C-1), 85,2 (C-2), 114,7 (C-7), 135,1 (C-6), 167,3 (C=O).

5-triméthylsilylpent-4-ynal 22[216]



$C_8H_{14}O_2Si$
M = 154,08 g.mol^{-1}

336 µL de chlorure d'oxalyle (3,8 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 17 mL de dichlorométhane à –55°C et 454 µL de DMSO (6,4 mmol, 2 éq.) sont ajoutés. Après 10 minutes d'agitation, 500 mg de pentynol silylé **1** (3,8 mmol, 1 éq.) en solution dans 6 mL de dichlorométhane sont additionnés goutte-à-goutte. Le mélange est ainsi agité 1 heure à -55°C puis 2,23 mL de triéthylamine (16,0 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 5 minutes à –55°C, le mélange est laissé remonter à température ambiante. Le mélange est ensuite dilué par addition de dichlorométhane avant d'être hydrolysé à l'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 487,9 mg de l'aldéhyde **22** brut (99%) sont ainsi obtenus. Cet aldéhyde se révèle très instable et est donc utilisé rapidement et sans étape de purification pour la suite de la synthèse.

Rf = 0,6 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,47 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,52-2,57 (m, 2H, H-2), 2,65-2,70 (m, 2H, H-3), 9,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, CHO).

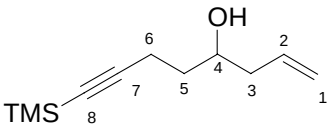
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,5 ($Si(CH_3)_3$), 13,5 (C-3), 42,9 (C-2), 85,2 (C-5), 107,8 (C-4), 200,9 (CHO).

IR 1730, 962 cm^{-1}.

MS (EI) *m/z* 154 (M^+); 137, 121.

[216] Cruciani, P. ; Stammler, R. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2699-2708.

8-triméthylsilyloct-1-èn-7-yn-4-ol <u>23</u>



$C_{11}H_{20}OSi$
M = 196,36 g.mol^{-1}

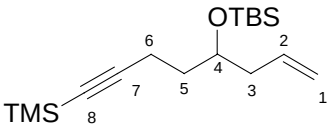
150 mg de samarium (1,0 mmol, 2 éq.) et 13 mg d'iode (0,05 mmol, 10%) sont introduits sous argon dans un tube de Schlenk. Le mélange est chauffé à la flamme afin de sublimer l'iode et que ce dernier se complexe sur le samarium. 4 mL de THF, préalablement dégazé deux fois par une séquence congélation sous argon / décongélation sous vide, sont alors canulés sur le mélange Sm / I_2. 87 µL de bromure d'allyle (1 mmol, 2 éq.) sont additionnés goutte-à-goutte et le mélange réactionnel est agité vigoureusement 5 minutes environ jusqu'à l'obtention d'une coloration violette / noire. 77 mg d'aldéhyde **<u>22</u>** (0,5 mmol, 1 éq.) peuvent alors être ajoutés. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est hydrolysé par addition de 2 mL d'une solution aqueuse de HCl 0,1M. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 96 mg d'alcool **<u>23</u>** (98%) sont alors obtenus avec une pureté très satisfaisante, ne nécessitant pas d'étape de purification.

Rf = 0,6 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,15 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,64-1,71 (m, 2H, H-5), 2,11-2,29 (m, 2H, H-3), 2,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-6), 3,78-3,82 (m, 1H, H-4), 5,13 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,17 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,79-5,88 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,5 ($Si(CH_3)_3$), 16,9 (C-6), 35,6 (C-5), 42,2 (C-3), 70,4 (C-4), 85,0 (C-8), 107,2 (C-7), 119,7 (C-1), 134,9 (C-2).

4-*tert*-butyldiméthylsilyloxy-8-triméthylsilyloct-1-èn-7-yne 24



$C_{17}H_{34}OSi_2$
M = 310,21 g.mol^{-1}

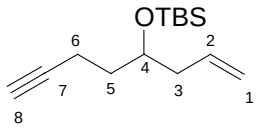
A 46,4 mg d'alcool **23** (0,24 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de DMF sont additionnés successivement 48,3 mg d'imidazole (0,72 mmol, 3 éq.) et 53,5 mg de TBSCl (0,36 mmol, 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le TBSCl en excès est détruit par ajout de 1 mL de méthanol. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est dilué à l'éther puis hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 70,7 mg d'alcool silylé **24** (95%) sont alors obtenus avec une pureté suffisante pour que le produit puisse être utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,02 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,15 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0,89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,57-1,62 (m, 2H, H-5), 2,22-2,31 (m, 4H, H-3 et H-6), 3,87-3,92 (m, 1H, H-4), 5,03 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,21 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,81-5,89 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,3 ($SiCH_3$), -4,0 ($SiCH_3$), 0,5 ($Si(CH_3)_3$), 16,6 (C-6), 18,5 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,3 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 35,7 (C-5), 42,2 (C-3), 70,7 (C-4), 85,2 (C-8), 107,4 (C-7), 117,4 (C-1), 135,2 (C-2).

4-*tert*-Butyldiméthylsilyloxyoct-1-èn-7-yne <u>25</u>



$C_{14}H_{26}OSi$
$M = 238,18\ g.mol^{-1}$

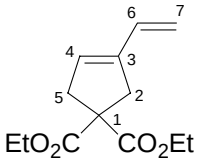
38,9 mg du composé **<u>24</u>** (0,13 mmol) sont mis en solution dans 3 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 5%), 40,2 mg d'ényne **<u>25</u>** sont isolés avec un rendement de 42%. Ce produit se révèle très volatil et peu stable, il doit donc être purifié et manipulé avec grande précaution.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,09 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,51-1,77 (m, 2H, H-5), 2,00 (s, 1H, H-8), 2,16-2,25 (m, 2H, H-6), 2,34-2,41 (m, 2H, H-3), 3,79-3,87 (m, 1H, H-4), 5,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,20 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,91 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -5,7 ($Si(CH_3)_2$), 18,1 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 18,7 (C-6), 25,8 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 36,4 (C-5), 42,0 (C-3), 69,3 (C-4), 76,6 (C-8), 83,6 (C-7), 118,4 (C-1), 136,8 (C-2).

3-Vinyl-3-cyclopentèn-1,1-dicarboxylate de diéthyle <u>26</u>[217]



$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238,12 g.mol^{-1}

50 mg de hept-6-èn-1-yn-4,4-dicarboxylate de diéthyle (0,22 mmol) sont mis en solution dans 4 mL de dichlorométhane dans un tube de Schlenck. Le milieu est dégazé sous argon puis 13 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,022 mmol, 10%) sont additionnés. Après 18h d'agitation à 40°C, le solvant est évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther / éther de pétrole 20%), le produit **<u>26</u>** (26 mg, 53%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, $2CH_2C\mathbf{H}_3$), 3,03 (s large, 2H, H-2), 3,11 (s large, 2H, H-5), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, $2C\mathbf{H}_2CH_3$), 5,07-5,14 (m, 2H, H-7), 5,59 (t, *J* = 17,7 Hz, 1H, H-4), 6,43-6,53 (m, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 14,4 ($2CH_2\mathbf{C}H_3$), 39,5 (C-2), 41,2 (C-5), 59,1 (C-1), 62,0 ($2\mathbf{C}H_2CH_3$), 115,5 (C-7), 127,3 (C-4), 132,9 (C-6), 140,4 (C-3), 172,4 (2C=O).

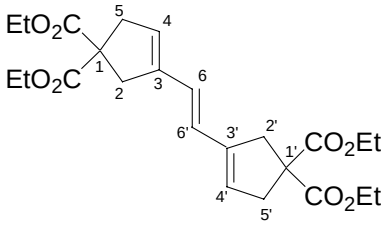
IR 3094, 3056, 2986, 2940, 2910, 1734, 1647, 1598, 1390, 1181 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 239 ($M + H^+$), 223, 213, 187, 181, 172.

Anal. calculé pour $C_{13}H_{18}O_4$: C : 65,53 ; H : 7, 61. Trouvé : C : 65,44 ; H : 7,63.

[217] Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998,** *63*, 6082-6083.

Dimère du 3-vinyl-3-cyclopentèn-1,1-dicarboxylate de diéthyle 27



$C_{24}H_{32}O_8$
M = 448,21 g.mol^{-1}

16 mg de dimère **27** (16%) sont isolés, sous la forme d'une huile jaune, comme sous-produit de la cyclisation précédente.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

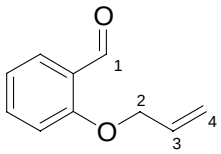
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 12H, $4CH_2C\mathbf{H}_3$), 3,06 (s, 4H, H-2 et H-2'), 3,10 (s, 2H, H-5), 3,12 (s, 2H, H-5'), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 8H, $4C\mathbf{H}_2CH_3$), 5,61 (s large, 2H, H-4 et H-4'), 6,25 (s, 2H, H-6 et H-6').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 14,4 ($4CH_2\mathbf{C}H_3$), 39,8 (C-2, C-2' ou C-5, C-5'), 41,3 (C-2, C-2' ou C-5, C-5'), 59,3 (C-1 et C-1'), 62,0 ($4\mathbf{C}H_2CH_3$), 126,1 (C-6 et C-6'), 127,8 (C-4 et C-4'), 140,1 (C-3 et C-3'), 172,4 (2C=O).

IR 3094, 3057, 2986, 2910, 2878, 1734, 1647, 1596, 1388, 1055 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 450, 402, 374, 308, 276, 189, 155, 122, 104.

_O_-Allylsalicylaldéhyde 28



$C_{10}H_{10}O_2$
M = 162,07 g.mol^{-1}

A 5 g de salicylaldéhyde (41,0 mmol, 1 éq.) en solution dans 100 mL d'acétone sous atmosphère inerte sont additionnés 8,48 g de K_2CO_3 (61,5 mmol, 1,5 éq.) puis 5,32 mL de bromure d'allyle (61,5 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite puis évaporé en présence de toluène pour éliminer le bromure d'allyle en excès. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éther / éther de pétrole 20 : 80), l'*O*-allylsalicylaldéhyde **28** (3,85 g, 58%) est obtenu sous la forme d'une huile jaunâtre.

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

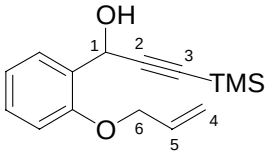
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H-2), 5,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,48 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H, H-4*trans*), 6,06-6,18 (m, 1H, H-3), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-ar.), 7,02-7,14 (m, 1H, H-ar.), 7,51-7,62 (m, 1H, H-ar.), 7,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-ar.), 10,56 (s, 1H, C**H**O).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 69,7 (C-2), 113,2 (C-ar.), 118,4 (C-4), 121,3 (C-ar.), 125,4 (C_q-ar.), 128,8 (C-ar.), 132,8 (C-3), 136,5 (C-ar.), 161,3 (C_q-ar.), 190,3 (C-1).

IR 3078, 2864, 2762, 1736, 1600, 1484, 1458, 1396, 1286, 1190, 1042 cm^{-1}.

MS (ICP, NH_3) *m/z* 163 (M + H$^+$), 135, 121.

1-*ortho*-Allyloxy-2-(3-triméthylsilyl-1-hydroxyprop-2-yne) benzène 29



$C_{15}H_{20}O_2Si$
M = 260,41 g.mol^{-1}

523 µL de triméthylsilylacétylène (3,7 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 10 mL de THF. Le milieu est refroidi à –78°C, puis 2,3 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 3,7 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante 30 minutes puis est à nouveau refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 500 mg de *O*-allylsalicyladéhyde **28** (3,1 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est laissé lentement revenir à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est alors hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit **29** (747 mg, 93%) est isolé sans purification supplémentaire sous la forme d'une huile rousse.

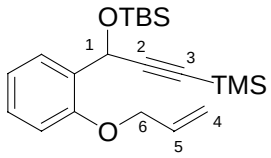
Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 3,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, OH), 4,61-4,64 (m, 2H, H-6), 5,31 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,45 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-1), 6,04-6,08 (ddt, *J* = 17,2 ; 10,6 ; 5,1 Hz, 1H, H-5), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-ar.), 6,97-7,01 (m, 1H, H-ar.), 7,26-7,30 (m, 1H, H-ar.), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,3 ($Si(CH_3)_3$), 62,3 (C-1), 69,4 (C-6), 72,3 (C-3), 91,2 (C-2), 112,5 (C-ar.), 118,1 (C-4), 121,5 (C-ar.), 128,5 (C-ar.), 129,3 (C_q-ar.), 130,0 (C-ar.), 133,1 (C-5), 156,3 (C_q-ar.).

MS (ICP, NH_3) *m/z* 260 (M^+), 243, 163.

1-(1-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-3-triméthylsilylprop-2-yne)-2-allyloxybenzène 30



$C_{21}H_{34}O_2Si_2$
M = 374,66 g.mol^{-1}

A 300 mg d'alcool **29** (1,15 mmol) en solution dans 3 mL de DMF sont ajoutés 235 mg d'imidazole (3,45 mmol, 3 éq.) puis 261 mg de TBSCl (1,73 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. 2 mL de méthanol sont alors ajoutés. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (5 x 2 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther / éther de pétrole 2 : 98), l'alcool protégé **30** (267 mg, 67%) est isolé sous la forme d'une huile incolore.

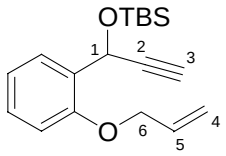
Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 20%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,13 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0,14 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,19 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 4,59-4,61 (m, 2H, H-6), 5,27 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,47 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,84 (s, 1H, H-1), 5,95-6,11 (m, 1H, H-5), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-ar.), 6,99-7,00 (m, 1H, H-ar.), 7,22-7,28 (m, 1H, H-ar.), 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,4 ($SiCH_3$), -4,2 ($SiCH_3$), 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 18,7 $SiC(CH_3)_3$), 26,3 ($SiC(CH_3)_3$), 60,2 (C-1), 69,2 (C-6), 88,9 (C-3), 107,1 (C-2), 112,1 (C-ar.), 117,5 (C-4), 121,2 (C-ar.), 127,9 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 130,7 (C_q-ar.), 133,7 (C-5), 155,3 (C_q-ar.).

MS (ICP, NH_3) *m/z* 393 ($M + NH_4^+$), 281, 242, 163.

1-Allyloxy-2-(1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-prop-2-yne)-benzène 31



$C_{18}H_{26}O_2Si$
M = 302,48 g.mol^{-1}

464 mg d'alcool **31** (1,24 mmol) sont mis en solution dans 5 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 2%), l'ényne **32** (258 mg, 69%) est isolé sous la forme d'une huile incolore.

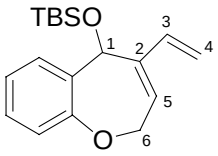
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,12 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,19 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-3), 4,57-4,66 (m, 2H, H-6), 5,30 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,47 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H-1), 6,09 (ddt, *J* = 17,3 ; 10,6 ; 5,0 Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-ar.), 7,00-7,06 (m, 1H, H- ar.), 7,24-7,28 (m, 1H, H- ar.), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H- ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,6 ($SiCH_3$), -4,3 ($SiCH_3$), 18,7 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 59,3 (C-1), 69,3 (C-6), 72,3 (C-3), 85,5 (C-2), 112,1 (C-ar.), 117,4 (C-4), 121,3 (C-ar.), 127,7 (C-ar.), 129,2 (C-ar.), 130,6 (C_q-ar.), 133,6 (C-5), 154,9 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 303 ($M + H^+$), 251, 228, 211, 189, 172.

tert-Butyldiméthyl-(4-vinyl-2,5-dihydro-benzo[b]oxepin-5-yloxy)-silane 32



$C_{18}H_{26}O_2Si$
$M = 302,48\ g.mol^{-1}$

150 mg d'ényne **31** (0,50 mmol) sont mis en solution dans un tube de Schlenk dans 5 mL de dichlorométhane sous atmosphère inerte. Le milieu est dégazé deux fois sous argon puis 21 mg de catalyseur de Grubbs II (0,025 mmol, 5%,) sont additionnés. Le mélange est agité 18 heures à 40°C. Le solvant est ensuite évaporé et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5%) pour donner 131,6 mg (88%) du composé **32** attendu.

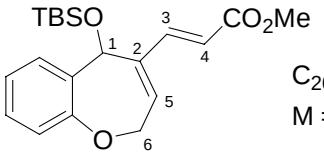
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,12 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 4,67 (dd, *J* = 15,7 ; 4,8 Hz, 1H, H-6), 5,07 (dd, *J* = 15,7 ; 4,8 Hz, 1H, H-6), 5,12 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,40 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,65 (s, 1H, H-1), 5,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-5), 6,47 (dd, *J* = 17,5 ; 10,9 Hz, 1H, H-3), 7,00-7,06 (m, 2H, H-ar.), 7,25-7,30 (m, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,3 ($Si(CH_3)_2$), 18,6 (Si**C**$(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 68,6 (C-6), 70,5 (C-1), 113,5 (C-4), 121,3 (C-ar.), 122,9 (C-ar.), 125,2 (C-5), 128,9 (C-ar.), 129,6 (C-ar.), 134,4 (C_q-ar.), 137,3 (C-3), 143,7 (C-2), 157,2 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 302 (M^+), 266, 245, 211, 189, 172.

3-[5-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-2,5-dihydroxybenzo[b]oxepin-4-yl]acrylate de méthyle 33



$C_{20}H_{28}O_4Si$
M = 361,19 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir procédure générale) entre l'ényne **31** (50 mg, 0,17 mmol) et l'acrylate de méthyle (3 éq., 0,51 mmol, 46 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 41,3 mg du diène attendu **33** avec un rendement de 67% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,5 (éther/E.P. 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 3,81 (s, 3H, CO_2CH_3), 4,74 (dd, *J* = 17,7 ; 4,0 Hz, 1H, H-6), 4,94 (dd, *J* = 17,7 ; 4,0 Hz, 1H, H-6), 5,73 (s, 1H, H-1), 5,94 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5), 6,11 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-4), 7,00-7,10 (m, 2H, H-ar.), 7,24-7,30 (m, 2H, H-ar.), 7,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3).

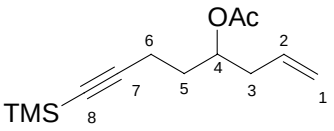
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,5 ($SiCH_3$), -4,4 ($SiCH_3$), 18,6 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,1 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 52,0 ($CO_2\mathbf{C}H_3$), 69,2 (C-6), 70,4 (C-1), 117,6 (C-4), 121,9 (2C-ar.), 127,9 (C-2), 129,7 (2C-ar.), 136,0 (C_q-ar.), 141,1 (C-5), 145,3 (C-3), 157,2 (C_q-ar.), 166,9 (C=O).

IR 2996, 2954, 2928, 1727, 1258, 1078, 1019 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 361 (M^+), 229.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{20}H_{28}O_4Si$ Calculé : 361,1835. Trouvé : 361,1855.

Acétate de 1-allyl-5-triméthylsilylpent-4-ynyle 34



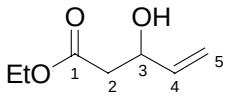
$C_{13}H_{22}O_2Si$
M = 238,14 g.mol^{-1}

40 mg d'alcool **23** (0,2 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 3 mL de pyridine. 287 µL d'anhydride acétique (3,0 mmol, 15 éq.) sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité ainsi pendant 12 heures à température ambiante. Le milieu est alors hydrolysé par addition d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont alors lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 5%), 37,1 mg de composé **34** sont isolés avec un rendement de 78%.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,14 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,78-1,84 (m, 1H, H-5), 2,01-2,07 (m, 1H, H-5), 2,04 (s, 3H, $COCH_3$), 2,23-2,28 (m, 2H, H-3), 2,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-6), 4,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,07-5,14 (m, 1H, H-4), 5,12 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,70-5,77 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 17,4 (C-6), 21,2 (CH_3CO), 35,0 (C-5), 39,3 (C-3), 75,5 (C-4), 85,0 (C-8), 107,0 (C-7), 119,9 (C-1), 132,1 (C-2), 170,0 (C=O).

3-Hydroxypent-4-énoate d'éthyle <u>35</u>



$C_7H_{12}O_3$
M = 144,08 g.mol^{-1}

A une solution de 4,23 mL de diisopropylamine (30,3 mmol, 1,1 éq.) dans 20 mL de THF sont ajoutés, à –78°C, 4,2 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 30,3 mmol, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à –78°C, puis 30 minutes d'agitation à 0°C, 2,7 mL d'acétate d'éthyle (27,5 mmol, 1 éq.) sont ajoutés à –78°C. L'agitation est poursuivie 1 heure à –78°C puis 1,9 mL d'acroléine (27,5 mmol, 1 éq.) sont introduits dans le milieu. Le mélange est agité 30 minutes avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous pression réduite. 3,1 g d'ester **<u>35</u>** sont obtenus avec un rendement de 78% et sont utilisés sans purification dans la suite de la synthèse.

Rf = 0,4 (Et_2O / E.P. 90%)

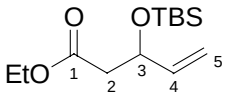
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 2,52-2,59 (m, 2H, H-2), 4,19 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 4,42-4,55 (m, 1H, H-3), 5,17 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,33 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H-5*trans*), 5,89 (ddd, *J* = 16,2 ; 10,8 ; 5,8 Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 14,1 (CH_3), 42,6 (C-2), 61,3 (CH_2), 70,2 (C-3), 116,4 (C-5), 136,1 (C-4), 173,1 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 162 ($M + NH_4^+$), 145 ($M + H^+$).

IR 3441, 2984, 1718, 1373, 1177, 1026 cm^{-1}.

3-*tert*-Butyldiméthylsilyloxypent-4-énoate d'éthyle 35'



$C_{13}H_{26}O_3Si$
M = 258,17 g.mol^{-1}

A 3,1 g de 3-hydroxypent-4-énoate d'éthyle **35** (21,5 mmol, 1 éq.) en solution dans 50 mL de DMF sont dissous successivement 4,4 g d'imidazole (64,5 mmol, 3 éq.) et 4,9 de TBSCl (32,3 mmol, 1,5 éq.). Le mélange réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis 20 mL de méthanol sont additionnés. Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, le milieu est dilué à l'éther. La phase organique est décantée et lavée plusieurs fois par de petites portions d'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. 5,43 g de produit **35'** (98%) sont obtenus et utilisés sans purification dans la suite de la synthèse.

Rf = 0,7 (Et_2O / E.P. 90%)

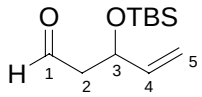
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,85 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH_3), 2,32-2,57 (m, 2H, H-2), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,44-4,56 (m, 1H, H-3), 5,07 (dd, *J* = 10,5 ; 1,3 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,21 (d, *J* = 16,6 ; 1,3 Hz, 1H, H-5*trans*), 5,84 (ddd, *J* = 16,7 ; 10,5 ; 6,5 Hz, 1H, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -5,2 ($SiCH_3$), -4,4 ($SiCH_3$), 14,2 (CH_3), 18,1 (Si**C**$(CH_3)_3$), 25,7 (Si**C**$(CH_3)_3$), 43,6 (C-2), 60,4 (CH_2), 70,9 (C-3), 115,6 (C-5), 140,3 (C-4), 171,1 (C=O).

IR 2958, 2931, 2896, 2858, 1740, 1256 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 287 (M + NH_4^+), 259 (M + H^+), 128 (M - OTBS + H^+) .

3-*tert*-Butyldiméthylsilyloxypent-4-énal 36



$C_{11}H_{22}O_3Si$
M = 214,14 g.mol^{-1}

36

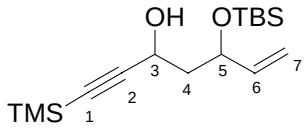
A 5,43 g d'ester **35'** (21,0 mmol, 1 éq.) en solution dans 70 mL de dichlorométhane sont additionnés très lentement, à –90°C, 23,1 mL de DIBAl-H (1M dans le toluène, 23,1 mmol, 1,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité 90 minutes en maintenant la température à -90°C. Le milieu est alors hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de sel de Seignette et le mélange est ainsi agité pendant 12 heures. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 2,56 g d'aldéhyde **36** (57%) sont obtenus et utilisés sans purification dans la suite de la synthèse.

Rf = 0,8 (Et_2O / E.P. 80%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,85 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,62-2,71 (m, 2H, H-2), 4,69-4,81 (m, 1H, H-3), 5,30 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,48 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H, H-5*trans*), 6,02 (ddd, *J* = 16,5 ; 10,1 ; 5,8 Hz, 1H, H-4), 9,93 (s, 1H, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -5,2 ($SiCH_3$), -4,4 ($SiCH_3$), 18,5 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 25,7 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 51,8 (C-2), 79,4 (C-3), 116,6 (C-5), 136,7 (C-4), 202,1 (C=O).

6-Triméthylsilyl-5-*tert*-butyldiméthylsilyloxy-3-hydroxyhept-1-èn-6-yne 37



$C_{16}H_{32}O_2Si_2$
M = 312,19 g.mol^{-1}

A 2 mL de triméthylsilylacétylène (14,4 mmol, 1,2 éq.) en solution dans 35 mL de THF sont additionnés très lentement, à –78°C, 9 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 30,2 mmol, 1,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante puis à nouveau refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 2,56 g d'aldéhyde **36** (12,0 mmol, 1 éq.) en solution dans 10 mL de THF. Le milieu est laissé revenir très lentement à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. La purification sur colonne de silice (éluant : éther / éther de pétrole 98 : 2) permet la séparation des deux diastéréoisomères. 329 mg du diastéréoisomère A et 1,03 mg du diastéréoisomère B sont isolés avec un rendement global de 22%.

Diastéréoisomère *anti* A

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 80%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,05 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,09 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,17 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0,89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,81 (ddd, *J* = 13,7 ; 6,1 ; 4,3 Hz, 1H, H-4), 2,00 (ddd, *J* = 13,7 ; 7,5 ; 6,1 Hz, 1H, H-4), 4,21-4,34 (m, 1H, H-5), 4,56 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H-3), 5,08 (dd, *J* = 10,3 ; 1,2 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,19 (dd, *J* = 17,1 ; 1,2 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,85 (ddd, *J* = 17,1 ; 10,3 ; 6,8 Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,4 ($SiCH_3$), -3,6 ($SiCH_3$), 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 18,5 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 45,7 (C-4), 61,7 (C-3), 73,3 (C-5), 90,0 (C-1), 106,6 (C-2), 115,2 (C-7), 141,4 (C-6).

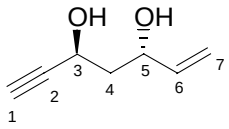
Diastéréoisomère *syn* B

Rf = 0,6 (Et_2O / E.P. 80%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,05 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,09 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,19 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0,91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,93 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, H-4), 4,59-4,63 (m, 2H, H-3 et H-5), 5,14 (dd, *J* = 10,4 ; 1,3 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,19 (dd, *J* = 17,2 ; 1,3 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,85 (ddd, *J* = 17,2 ; 10,4 ; 6,4 Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,5 ($SiCH_3$), -3,8 ($SiCH_3$), 0,3 ($Si(CH_3)_3$), 18,4 (Si**C**$(CH_3)_3$), 26,3 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 43,9 (C-4), 60,9 (C-3), 72,8 (C-5), 89,4 (C-1), 106,8 (C-2), 115,5 (C-7), 140,4 (C-6).

Hept-1-èn-6-yn-3,5-diol 38



$C_7H_{10}O_2$
M = 126,07 g.mol^{-1}

A 1,02 g du composé **37** (3,3 mmol, 1 éq.) sous forme *anti* (diastéréoisomère A) en solution dans 15 mL de THF sont additionnés 26,4 mg de TBAF monohydraté (9,9 mmol, 3 éq.). Le mélange réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 244,5 mg de diol **38** (59%) sont obtenus avec une pureté suffisante pour s'affranchir d'une étape de purification.

Rf = 0,7 (Et_2O / E.P. 90%)

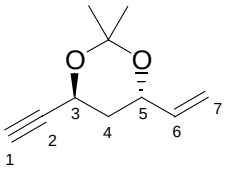
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,84-1,91 (m, 2H, H-4), 2,51 (s, 1H, H-1), 4,19-4,32 (m, 1H, H-5), 4,81 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H-3), 5,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,26 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,89 (ddd, *J* = 16,9 ; 10,4 ; 5,8 Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 44,2 (C-4), 61,4 (C-3), 71,9 (C-5), 73,3 (C-1), 84,2 (C-2), 115,2 (C-7), 140,5 (C-6).

IR 3370, 2923, 2116, 1434 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 144 ($M + NH_4^+$), 127 ($M + H^+$).

4-Ethynyl-2,2-diméthyl-6-vinyl-1,3-dioxane 39



$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166,10 g.mol^{-1}

A 244 mg de diol *trans* **38** (1,94 mmol, 1 éq.) en solution dans 10 mL de dichlorométhane sont additionnés successivement 36,3 mg d'APTS (0,19 mmol, 0,1 éq.) et 2,4 mL de 2,2-diméthoxypropane (19,4 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 90 : 10), 141,0 mg d'acétal *trans* **39** sont isolés avec un rendement de 44%.

Rf = 0,7 (Et_2O / E.P. 90%)

Point de fusion : 41-43 °C

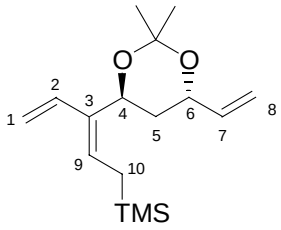
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,46 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,49 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,77-1,81 (m, 2H, H-4), 2,47 (s, 1H, H-1), 4,20-4,35 (m, 1H, H-5), 4,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-3), 5,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,26 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,79 (ddd, *J* = 16,9 ; 10,8 ; 6,1 Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 29,3 (CH_3-acétonide), 30,0 (CH_3-acétonide), 36,7 (C-4), 59,9 (C-3), 69,5 (C-5), 72,8 (C-1), 82,2 (C-2), 99,3 (C_q-acétal), 116,6 (C-7), 137,2 (C-6).

IR 3311, 2993, 2940, 2865, 1379, 1362, 1259, 1199 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 167 ($M + H^+$), 108 ($M - H_2O + H^+$).

[3-(2,2-Diméthyl-6-vinyl-[1,3]dioxan-4-yl)-penta-2,4-diényl]-triméthylsilane 40



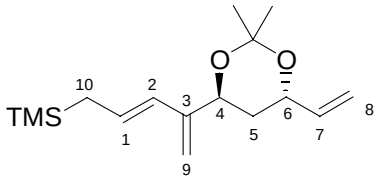
$C_{16}H_{28}O_2Si$
M = 280,19 g.mol^{-1}

A 70 mg de d'acétonide **39** (0,42 mmol, 1 éq.) en solution dans 1 mL de dichlorométhane sont ajoutés 70 µL d'allyltriméthylsilane (0,42 mmol, 1 éq.). Le mélange est dégazé sous argon, puis 13 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,0042 mmol, 1%) sont additionnés. Le mélange est agité à 30°C pendant 2 jours puis concentré sous pression réduite. Le composé **40** est obtenu comme produit majoritaire de la réaction. Après séparation sur colonne de silice, 36,5 mg de composé **40** sont isolés avec un rendement de 31%.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,7 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-10), 1,41 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,56-1,80 (m, 2H, H-5), 4,31-4,45 (m, 1H, H-6), 4,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-4), 5,02 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,16 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,23 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-8*cis*), 5,24 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H-8*trans*), 5,84 (ddd, *J* = 16,2 ; 10,8 ; 6,1 Hz, 1H, H-7), 5,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-9), 6,25 (dd, *J* = 15,9 ; 11,1 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -1,7 ($Si(CH_3)_3$), 24,3 (C-10), 27,1 (CH_3-acétonide), 27,9 (CH_3-acétonide), 36,9 (C-5), 69,3 (C-4), 70,8 (C-6), 99,4 (C_q-acétonide), 112,4 (C-1), 115,8 (C-8), 126,3 (C-9), 136,3 (C-7), 138,3 (C-2), 144,2 (C-3).

[4-(2,2-Diméthyl-6-vinyl-[1,3]dioxan-4-yl)-penta-2,4-diényl]-triméthylsilane <u>41</u>



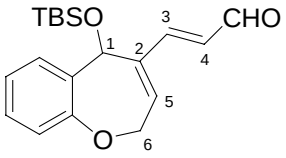
$C_{16}H_{28}O_2Si$
M = 280,19 g.mol^{-1}

Le composé **<u>41</u>** (12,4 mg) est isolé comme produit minoritaire de la réaction précédente avec un rendement de 11%.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,4 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-10), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,49 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,55-1,80 (m, 2H, H-5), 4,31-4,48 (m, 1H, H-6), 4,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-4), 5,03 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-9), 5,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-9), 5,23 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H-8*cis*), 5,24 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-8*trans*), 5,71 (dt, *J* = 16,0 ; 7,1 Hz, 1H, H-1), 5,89 (ddd, *J* = 16,0 ; 10,9 ; 6,1 Hz, 1H, H-7), 6,03 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -1,1 ($Si(CH_3)_3$), 20,5 (C-10), 27,1 (CH_3-acétonide), 27,9 (CH_3-acétonide), 36,8 (C-5), 73,7 (C-6), 75,3 (C-4), 99,4 (C_q-acétonide), 109,8 (C-9), 115,8 (C-8), 125,7 (C-1), 133,3 (C-7), 134,7 (C-2), 147,1 (C-3).

3-[5-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-2,5-dihydroxybenzo[b]oxepin-4-yl]propénal 42



$C_{19}H_{26}O_3Si$
M = 331,17 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir procédure générale) entre l'ényne **31** (50 mg, 0,17 mmol) et l'acroléine (3 éq., 0,51 mmol, 34 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mg, 10%) donne 35,5 de diène attendu **42** avec un rendement de 53% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,03 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,13 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 4,82 (dd, *J* = 17,9 ; 3,8 Hz, 1H, H-6), 4,90 (dd, *J* = 17,9 ; 3,8 Hz, 1H, H-6), 5,84 (s, 1H, H-1), 6,04 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H, H-5), 6,42 (dd, *J* = 15,6 ; 7,8 Hz, 1H, H-4), 7,08-7,16 (m, 2H, H-ar.), 7,29-7,33 (m, 2H, H-ar.), 7,36 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H-3), 9,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, CHO).

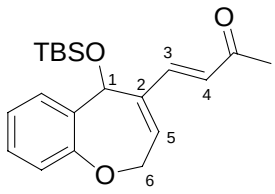
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,5 ($SiCH_3$), -4,4 ($SiCH_3$), 18,7 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,1 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 70,0 (C-1), 70,3 (C-6), 121,7 (C-ar.), 124,3 (C-ar.), 127,3 (C-ar.), 128,6 (C-4), 129,8 (C-ar.), 133,5 (C_q-ar.), 136,7 (C-5), 140,4 (C-2), 153,1 (C-3), 156,5 (C_q-ar.), 194,3 (CHO).

IR 3044, 2954, 2928,1680, 1605, 1252, 1128, 1078 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 331 (M^+), 199.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{19}H_{26}O_3Si$ Calculée : 331,1729. Trouvée : 331,1738.

4-[5-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-2,5-dihydroxybenzo[b]oxepin-4-yl]but-3-én-2-one 43



$C_{20}H_{28}O_3Si$
M = 345,19 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir procédure générale) entre l'ényne **31** (50 mg, 0,17 mmol) et la méthylvinylcétone (3 éq., 0,51 mmol, 42 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 36,4 mg de diène attendu **43** avec un rendement de 62% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,07 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,87 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,31 (s, 3H, $COCH_3$), 4,74 (dd, *J* = 17,9 ; 4,0 Hz, 1H, H-6), 4,85 (dd, *J* = 17,9 ; 4,0 Hz, 1H, H-6), 5,77 (s, 1H, H-1), 5,91 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5), 6,32 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-4), 7,02-7,10 (m, 2H, H-ar.), 7,23-7,29 (m, 2H, H-ar.), 7,32 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3).

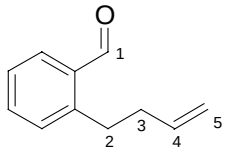
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,5 ($SiCH_3$), -4,4 ($SiCH_3$), 18,6 ($SiC(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(CH_3)_3$), 27,6 ($COCH_3$), 70,1 (C-1 et C-6), 121,6 (C-ar.), 124,0 (C-ar.), 127,4 (C-ar et C-4), 129,7 (C-ar.), 131,6 (C-5), 136,5 (C_q-ar.), 140,7 (C-2), 143,9 (C-3), 156,6 (C_q-ar.), 199,0 (C=O).

IR 3073, 2954, 2929, 2886, 1709, 1671, 1601, 1485, 1360, 1251, 1080 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 345 (M^+), 283, 245, 229, 213.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{20}H_{28}O_3Si$ Calculée : 345,1885. Trouvée : 345,1872.

2-But-3-ényl-benzaldéhyde 44



$C_{11}H_{12}O$
M = 160,21 g.mol^{-1}

A 581 µL de *N,N,N'*-triméthyléthylènediamine (4,58 mmol, 1,1 éq.) en solution dans 10 mL de THF à –20°C sont ajoutés, goutte-à-goutte, 2,74 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 4,38 mmol, 1,05 éq.). Après 15 minutes d'agitation, 500 mg d'*o*-tolualdéhyde (4,17 mmol, 1 éq.) sont additionnés. Après 15 minutes d'agitation supplémentaire, 8,34 mL de *tert*-butyllithium (1,5M dans le pentane, 12,5 mmol, 3 éq.) sont ajoutés avec précaution. Le mélange est ainsi agité 1,5 heures puis refroidi à –78°C afin de permettre l'addition de 2,18 mL de bromure d'allyle (25,0 mmol, 6 éq.). Le bain froid est ensuite retiré, le milieu est agité 30 minutes à température ambiante puis hydrolysé par 20 mL d'une solution glacée de HCl à 10%. La phase aqueuse est extraite l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5 : 95), le produit **44** (308 mg, 47%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

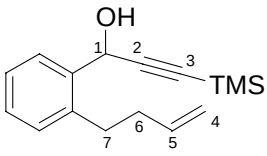
Rf = 0,8 (Et_2O/E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,39 (td, *J* = 7,6 ; 6,7 Hz, 2H, H-3), 3,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-2), 5,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,08 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-5*trans*), 5,85-5,93 (m, 1H, H-4), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-ar.), 7,38-7,42 (m, 1H, H-ar.), 7,51-7,56 (m, 1H, H-ar.), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-ar.), 10,29 (s, 1H, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 32,4 (C-2), 36,4 (C-3), 115,9 (C-5), 127,0 (C_q-ar.), 131,5 (C-ar.), 132,2 (C-ar.), 132,4 (C-ar.), 134,1 (C-ar.), 137,8 (C-4), 144,9 (C_q-ar.), 192,8 (C=O).

MS (EI) *m/z* 161 (M + H$^+$), 142, 129.

1-(2-But-3-ényl-phényl)-triméthylsilyl-prop-2-yn-1-ol <u>45</u>



$C_{16}H_{22}OSi$
M = 258,43 g.mol^{-1}

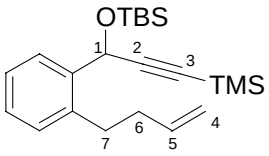
318 µL de triméthylsilylacétylène (2,25 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 6 mL de THF. Le milieu est refroidi à –78°C , puis 1,40 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 2,25 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante 30 minutes puis est à nouveau refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 300 mg de l'aldéhyde **<u>44</u>** (1,88 mmol, 1 éq.). Le milieu réactionnel est laissé lentement revenir à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est alors hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit **<u>45</u>** (441 mg, 91%) est isolé sans purification supplémentaire sous la forme d'une huile rousse.

Rf = 0,8 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,23 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,42-2,45 (m, 2H, H-6), 2,85-2,88 (m, 2H, H-7), 5,04 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,09 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,67 (s large, 1H, H-1), 5,84-5,99 (m, 1H, H-5), 7,22-7,30 (m, 3H, H-ar.), 7,71 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,0 ($Si(CH_3)_3$), 32,0 (C-7), 35,7 (C-6), 62,8 (C-1), 91,9 (C-3), 105,6 (C-2), 115,7 (C-4), 126,9 (C-ar.), 127,5 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 130,2 (C-ar.), 138,3 (C_q-ar.), 138,4 (C-5), 140,1 (C_q-ar.).

1-But-3-ényl-2-[1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3-triméthylsilyl-prop-2-ynyl]-benzène 46



$C_{22}H_{36}OSi_2$
M = 372,69 g.mol^{-1}

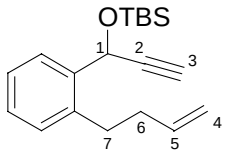
A 441 mg d'alcool **45** (1,71 mmol, 1 éq.) en solution dans 6 mL de DMF sont ajoutés 349 mg d'imidazole (5,13 mmol, 3 éq.) puis 386 mg de TBSCl (2,56 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. 2 mL de méthanol sont alors ajoutés. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (5 x 2 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. L'alcool protégé **46** (636 mg) est obtenu avec un rendement brut quantitatif.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,11 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,15 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0,17 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,29-2,48 (m, 2H, H-6), 2,85-2,90 (m, 2H, H-7), 5,03 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,12 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,60 (s, 1H, H-1), 5,81-5,97 (m, 1H, H-5), 7,19-7,28 (m, 3H, H-ar.), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,4 ($SiCH_3$), -3,9 ($SiCH_3$), 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 18,7 (Si**C**$(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 31,7 (C-7), 35,3 (C-6), 62,8 (C-1), 97,4 (C-3), 105,6 (C-2), 115,5 (C-4), 126,8 (C-ar.), 127,5 (C-ar.), 128,9 (C-ar.), 130,1 (C-ar.), 134,2 (C_q-ar.), 138,4 (C-5), 140,1 (C_q-ar.).

1-But-3-ényl-2-[1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-prop-2-ynyl]-benzène 47



$C_{19}H_{28}OSi$
$M = 300,51\ g.mol^{-1}$

636 mg du dérivé **46** (1,21 mmol) sont mis en solution dans 7,5 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5%), l'ényne **47** (150 mg, 29%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

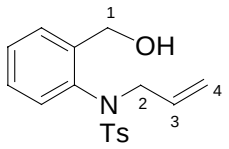
Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 20 : 80)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,14 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,21 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,96 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,42-2,46 (m, 2H, H-6), 2,55 (s, 1H, H-3), 2,86-2,89 (m, 2H, H-7), 5,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,14 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,63 (s, 1H, H-1), 5,88-5,97 (m, 1H, H-5), 7,21-7,30 (m, 3H, H-ar.), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,5 ($SiCH_3$), -4,1 ($SiCH_3$), 18,6 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 31,8 (C-7), 35,4 (C-6), 62,8 (C-1), 73,8 (C-3), 85,2 (C-2), 115,4 (C-4), 126,7 (C-ar.), 127,0 (C-ar.), 128,3 (C-ar.), 129,8 (C-ar.), 138,5 (C-5), 138,9 (C_q-ar.), 139,5 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 317 ($M + NH_3$), 300 (M^+), 243, 205, 186, 169.

_N_-allyl-_N_-(2-hydroxyméthylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide <u>48</u>



$C_{17}H_{19}NO_3S$
M = 317,11 g.mol^{-1}

A 500 mg d'alcool dérivé de l'acide anthranilique (1,72 mmol) en solution dans 3 mL d'acétone sont successivement additionnés 328 µL de bromure d'allyle (3,78 mmol, 2,2 éq.) et 1,66 g de K_2CO_3 (12,0 mmol, 7 éq.). Le mélange réactionnel est agité 60 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 20%), 295,2 mg de produit _N_-allylé **<u>48</u>** sont isolés avec un rendement de 56%.

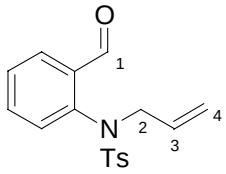
Rf = 0,2 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,46 (s, 3H, CH_3), 3,21 (s large, 1H, OH), 3,69-3,78 (m, 1H, H-2), 4,49-4,54 (m, 2H, H-2 et H-1), 4,93-5,04 (m, 3H, H-1, H-4*cis* et H-4*trans*), 5,67-5,75 (m, 1H, H-3), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-ar.), 7,12-7,17 (m, 1H, H-ar.), 7,27-7,37 (m, 3H, H-ar.), 7,53-7,58 (m, 2H, H-ar.), 7,58-7,61 (m, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,0 (CH_3), 55,5 (C-2), 61,5 (C-1), 120,4 (C-4), 127,9 (C-ar.), 128,5 (C-ar.), 128,6 (C-ar.), 129,4 (C-ar.), 129,5 (C-ar.), 129,9 (C-ar.), 130,0 (C-ar.), 131,4 (C-ar.), 132,2 (C-3), 134,9 (C_q-ar.), 137,4 (C_q-ar.), 142,7 (C_q-ar.), 144,5 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 335 ($M + NH_4^+$), 318 ($M + H^+$), 300.

_N_-allyl-_N_-(2-formylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide 49[218]



$C_{17}H_{17}NO_3S$
M = 315,09 g.mol^{-1}

A 294,2 mg de PCC (1,37 mmol, 1,5 éq.) en suspension dans 3 mL de dichlorométhane sont additionnés 290 mg d'alcool **48** (0,91 mmol, 1 éq.) en solution dans 1 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante avant d'être dilué à l'éther. Le surnageant est décanté et le résidu est lavé plusieurs fois à l'éther. La phase organique est alors filtrée sur célite avant d'être concentrée sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 40% puis 60%), 184,8 mg d'aldéhyde **49** sont isolés avec un rendement de 64%.

Rf = 0,4 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,46 (s, 3H, CH_3), 3,86 (s large, 1H, H-2), 4,58 (s large, 1H, H-2), 5,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,06 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,71-5,79 (m, 1H, H-3), 6,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-ar.), 7,25-7,31 (m, 2H, H-ar.), 7,44-7,49 (m, 4H, H-ar.), 8,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-ar.), 10,40 (s, 1H, CHO).

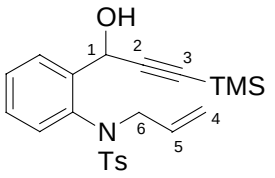
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,0 (CH_3), 54,8 (C-2), 121,0 (C-4), 128,3 (2C-ar.), 128,8 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 130,1 (2C-ar.), 132,0 (C-3), 132,4 (C-ar.), 134,4 (C-ar.), 134,8 (C_q-ar.), 136,4 (C_q-ar.), 141,6 (C_q-ar.), 141,7 (C_q-ar.), 190,6 (CHO).

IR 3080, 3034, 2925, 1688, 1482, 1166 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 333 (M + NH_4^+), 316 (M + H^+), 300.

[218] Lovely, C. J. ; Mahmud, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2079-2082.

_N_-allyl-_N_-[2-(1-hydroxy-3-triméthylsilylprop-2-ynyl)-phényl]-4-méthylbenzènesulfonamide 50



$C_{22}H_{27}NO_3SSi$
M = 413,15 g.mol^{-1}

97 µL de triméthylsilylacétylène (0,69 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 2 mL de THF. Le mélange est refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 431 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,69 mmol, 1,2 éq.). Le milieu est ainsi agité à température ambiante pendant 30 minutes puis est à nouveau refroidi à –78°C. 180 mg d'aldéhyde **49** (0,57 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF sont alors ajoutés et le milieu est laissé lentement revenir à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 20%), 134,5 mg d'alcool **50** sont isolés avec un rendement de 56%.

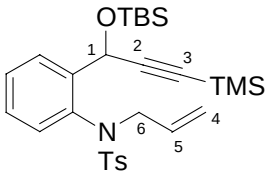
Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,23 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,49 (s, 3H, CH_3), 3,74-3,80 (m, 1H, H-6), 4,48-4,52 (m, 1H, H-6), 5,02 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,08 (d, *J* = 10,0, 1H, H-4*cis*), 5,69-5,82 (m, 1H, H-5), 6,05 (s, 1H, H-1), 6,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-ar.), 7,18-7,20 (m, 1H, H-ar.), 7,32-7,35 (m, 2H, H-ar.), 7,41-7,45 (m, 1H, H-ar.), 7,54-7, 59 (m, 2H, H-ar.), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,3 ($Si(CH_3)_3$), 22,1 (CH_3), 55,5 (C-6), 62,1 (C-1), 91,1 (C-3), 105,0 (C-2), 120,7 (C-4), 122,2 (C_q-ar.), 127,7 (C-ar.), 128,3 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 129,5 (C-ar.), 130,0 (C-ar.), 130,3 (C-ar.), 131,9 (C-ar.), 133,1 (C-ar.), 134,6 (C-5), 136,3 (C_q-ar.), 143,2 (C_q-ar.), 144,7 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 431 ($M + NH_4^+$), 414 ($M + H^+$), 398, 352.

_N_-allyl-_N_-{2-[1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-3-triméthylsilylprop-2-ynyl]-phényl}-4-méthylbenzènesulfonamide 50'

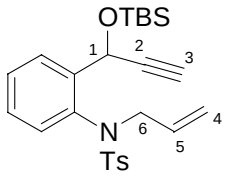


$C_{28}H_{41}NO_3SSi_2$
M = 527,23 g.mol^{-1}

A 124 mg d'alcool **50** (0,29 mmol) en solution dans 2 mL de DMF sont ajoutés 59,2 mg d'imidazole (0,87 mmol, 3 éq.) puis 66,6 mg de TBSCl (0,44 mmol, 1,5 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 6 heures. 2 mL de méthanol sont alors ajoutés. Après 30 minutes d'agitation, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (5 x 2 mL) puis séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 158,7 mg d'un mélange d'alcool protégé attendu **50'** et de son analogue **51** dont la triple liaison est désilylée sont obtenus et engagés ainsi dans la suite de la synthèse.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

_N_-allyl-_N_-{2-[1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-prop-2-ynyl]-phényl}-4-méthylbenzènesulfonamide <u>51</u>



$C_{25}H_{33}NO_3SSi$
M = 455,20 g.mol^{-1}

158 mg du mélange des composés **<u>50</u>** et **<u>51</u>** obtenu précédemment sont mis en solution dans 5 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 10%), l'ényne **<u>51</u>** (106,9 mg) est isolé avec un rendement de 70% sur deux étapes.

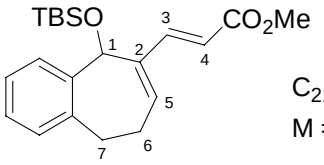
Rf = 0,8 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,13 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,19 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,95 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,60 (s, 1H, H-3), 2,48 (s, 3H, CH_3), 4,06-4,09 (m, 1H, H-6), 4,28-4,34 (m, 1H, H-6), 5,00 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,04 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,88-5,90 (m, 1H, H-5), 6,22 (s, 1H, H-1), 6,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-ar.), 7,11-7,13 (m, 1H, H-ar.), 7,28-7,32 (m, 2H, H-ar.), 7,37-7,40 (m, 1H, H-ar.), 7,57-7,62 (m, 2H, H-ar.), 7,81-7,85 (m, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,1 ($Si(CH_3)_2$), 18,1 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 21,1 (CH_3), 23,9 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 52,3 (C-6), 57,8 (C-1), 77,3 (C-3), 82,5 (C-2), 121,7 (C_q-ar.), 122,7 (C-4), 124,0 (C-ar.), 124,4 (C-ar.), 124,7 (C-ar.), 128,0 (C-ar.), 129,3 (2C-ar.), 129,7 (2C-ar.), 131,3 (C-5), 136,5 (C_q-ar.), 139,0 (C_q-ar.), 143,1 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 456 ($M + H^+$), 395, 338, 322.

3-[5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-8,9-dihydro-5*H*-benzocyclohepten-6-yl] acrylate de méthyle 52



$C_{21}H_{30}O_3Si$
M = 359,20 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre l'ényne **47** (50 mg, 0,17 mmol) et l'acrylate de méthyle (3 éq., 0,51 mmol, 46 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 53,7 mg de diène attendu **52** avec un rendement de 88% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ -0,26 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,81 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,34-2,47 (m, 1H, H-6), 2,55-2,78 (m, 2H, H-6 et H-7), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,78-3,80 (m, 1H, H-7), 5,30 (s, 1H, H-1), 6,02 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-4), 6,09 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H, H-5), 7,14-7,23 (m, 4H, H-ar.), 7,34 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-3).

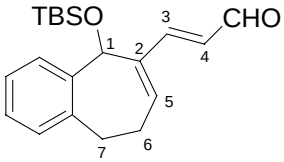
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,4 ($Si(CH_3)_2$), 18,4 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 30,7 (C-6), 31,2 (C-7), 52,0 ($CO_2\mathbf{C}H_3$), 72,9 (C-1), 114,4 (C-4), 126,3 (C-ar.), 126,7 (C-ar.), 128,2 (C-ar.), 128,7 (C-5), 129,6 (C-ar.), 136,1 (C_q-ar.), 138,2 (C-2), 141,6 (C-3), 149,8 (C_q-ar.), 168,4 (C=O).

IR 3023, 2952, 2930, 2856, 1720, 1671, 1622, 1251, 1151, 1054, 1040 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 359 (M^+), 301, 227.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{21}H_{30}O_3Si$ Calculée : 359,2041. Trouvée : 359,2046.

3-[5-*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-8,9-dihydro-*5H*-benzocyclohepten-6-yl]propénal 53



$C_{20}H_{28}O_2Si$
M = 329,19 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre l'ényne **47** (50 mg, 0,17 mmol) et l'acroléine (3 éq., 0,51 mmol, 34 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 34,1 mg de diène attendu **53** avec un rendement de 61% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ -0,26 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,10 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,80 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,40-2,81 (m, 3H, 2H-6 et H-7), 3,82 (s, 1H, H-7), 5,28 (s, 1H, H-1), 6,23 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5), 6,33 (dd, *J* = 15,9 ; 7,7 Hz, 1H, H-4), 7,10-7,27 (m, 5H, H-ar. et H-3), 9,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, CHO).

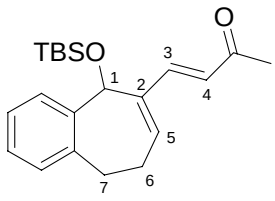
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,4 ($SiCH_3$), -4,3 ($SiCH_3$), 18,4 ($SiC(CH_3)_3$), 26,0 ($SiC(CH_3)_3$), 30,5 (C-6), 31,5 (C-7), 72,8 (C-1), 126,1 (C-4), 126,5 (C-ar.), 127,1 (C-ar.), 128,1 (C-5), 129,7 (2C-ar.), 133,0 (C_q-ar.), 138,8 (C-2), 141,2 (C-3), 158,1 (C_q-ar.), 194,6 (C=O).

IR 3022, 2953, 2927, 2893, 2856, 1676, 1621, 1471, 1251, 1127, 1039 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 329 (M^+), 197.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{20}H_{28}O_2Si$ Calculée : 329,1937. Trouvée : 329,1938.

4-[5-(*tert*-Butyldiméthylsiloxy)-8,9-dihydro-5*H*-benzocyclohepten-6-yl]but-3-én-2-one 54



$C_{21}H_{30}O_2Si$
M = 343,21 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir procédure générale) entre l'ényne **47** (50 mg, 0,17 mmol) et la méthylvinylcétone (3 éq., 0,51 mmol, 42 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 42,6 mg de diène attendu **54** avec un rendement de 73% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ -0,24 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,12 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,82 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,33 (s, 3H, $COCH_3$), 2,41-2,91 (m, 3H, 2H-6 et H-7), 3,82 (s, 1H, H-7), 5,32 (s, 1H, H-1), 6,14 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H, H-5), 6,32 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, H-4), 7,13-7,27 (m, 5H, 4H-ar. et H-3).

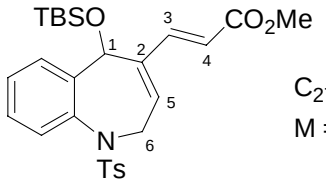
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,3 ($Si(CH_3)_2$), 18,6 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 26,1 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 27,8 ($CO\mathbf{C}H_3$), 30,7 (C-6), 31,4 (C-7), 72,8 (C-1), 124,5 (C-4), 127,4 (2C-ar.),128,1 (C-5), 128,8 (2C-ar.), 132,0 (C_q-ar.), 138,4 (C-2), 141,5 (C-3), 141,5 (C_q-ar.), 199,1 (C=O).

IR 3052, 2954, 2929, 2857, 1728, 1667, 1622, 1592, 1360, 1253, 1055, 1040 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 343 (M^+), 211.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{21}H_{30}O_2Si$ Calculée : 343,2093. Trouvée : 343,2101.

3-[5-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-1-toluène-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-yl] acrylate de méthyle 55



$C_{27}H_{35}NO_5SSi$
M = 513,20 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre l'ényne **51** (100 mg, 0,22 mmol) et l'acrylate de méthyle (3 éq., 0,66 mmol, 59 µL) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,017 mmol, 10%) donne 72,3 mg de diène attendu **55** avec un rendement de 64% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ -0,13 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,00 (s, 3H, $SiCH_3$), 0,89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 2,46 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-6), 4,99 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, H-6), 5,72 (s large, 1H, H-5), 5,90 (s, 1H, H-1), 6,99 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H-4), 7,19-7,21 (m, 2H, H-ar.), 7,24-7,30 (m, 2H, H-ar.), 7,46-7,49 (m, 2H, H-ar.), 7,59 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H-3), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-ar.).

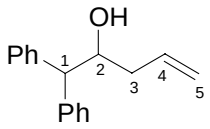
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,8 ($SiCH_3$), -4,6 ($SiCH_3$), 18,7 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 22,0 (CH_3), 26,2 ($SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 49,7 (C-6), 51,9 (OCH_3), 69,0 (C-1), 118,5 (C-4), 125,6 (C-5), 127,5 (C-ar.), 127,8 (C-ar.), 128,0 (C-ar.), 128,4 (C-ar.), 128,7 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 129,7 (C-ar.), 130,4 (C-ar.), 135,9 (C_q-ar.), 138,7 (C-2), 139,8 (C_q-ar.), 144,2 (C_q-ar.), 144,5 (C-3), 145,2 (C_q-ar.), 167,5 (C=O).

IR 3025, 2949, 1724, 1689, 1631, 1264, 1152, 1054, 1041 cm^{-1}.

MS (CI, CH_4) *m/z* 514 (M + H$^+$), 443, 417.

MS HR (CI, CH_4) pour $C_{21}H_{30}O_3Si$ Calculée : 513,7220. Trouvée : 513,7217.

1,1-Diphénylpent-4-èn-2-ol <u>56</u>



$C_{17}H_{18}O$
M = 238,14 g.mol^{-1}

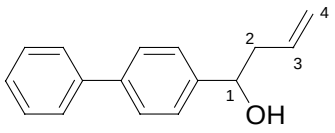
A 500 mg de diphénylacétaldéhyde (2,54 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF sont successivement additionnés 199,4 mg de zinc (3,05 mmol, 1,2 éq.), 266 µL de bromure d'allyle (3,05 mmol, 1,2 éq.) puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Le mélange réactionnel est agité par sonication pendant 2 heures puis laissé sous agitation vigoureuse à température ambiante pendant 12 heures. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 149,7 mg d'alcool **<u>56</u>** (98%) sont obtenus avec une pureté suffisante pour ne pas nécessiter d'étape de purification.

Rf = 0,4 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,30-2,37 (m, 2H, H-3), 3,77 (s large, 1H, OH), 3,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-1), 4,42-4,49 (m, 1H, H-2), 5,09 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-5*trans*), 5,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,89-5,93 (m, 1H, H-4), 7,20-7,63 (m, 10H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 39,9 (C-3), 58,4 (C-1), 73,2 (C-2), 118,4 (C-5), 127,0 (2C-ar.), 127,3 (2C-ar.), 128,7 (2C-ar.), 129,1 (2C-ar.), 129,2 (2C-ar.), 135,2 (C-4), 141,7 (C_q-ar.), 142,6 (C_q-ar.).

1-Biphényl-4-yl-but-3-èn-1-ol <u>57</u>



$C_{16}H_{16}O$
M = 238,14 g.mol^{-1}

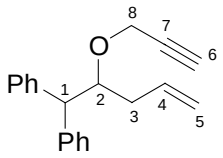
A 500 mg de 4-biphénylcarboxaldéhyde (2,75 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF sont successivement additionnés 215,6 mg de zinc (3,30 mmol, 1,2 éq.), 287 µL de bromure d'allyle (3,30 mmol, 1,2 éq.) puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Le mélange réactionnel est soniqué pendant 2 heures puis laissé sous agitation vigoureuse à température ambiante pendant 12 heures. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 348,1 mg d'alcool **<u>57</u>** (57%) sont obtenus avec une pureté suffisante pour ne pas nécessiter d'étape de purification.

Rf = 0,5 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,83 (s, 1H, OH), 2,53-2,61 (m, 2H, H-2), 4,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-1), 5,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,22 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, H-4*trans*), 7,35-7,38 (m, 2H, H-ar. et H-3), 7,43-7,48 (m, 4H, H-ar.), 7,59-7,63 (m, 4H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 44,2 (C-2), 73,4 (C-1), 118,9 (C-4), 126,6 (2C-ar.), 127,4 (2C-ar.), 127,5 (2C-ar.), 129,1 (2C-ar.), 134,7 (C-3), 141,2 (C_q-ar.), 143,3 (C_q-ar.).

_O_-Propargyl-1,1-diphénylpent-4-èn-2-ol 58



$C_{20}H_{20}O$
M = 276,15 g.mol^{-1}

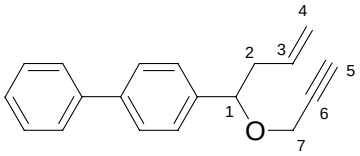
300 mg d'alcool **56** (1,26 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 4 mL de DMF. Le mélange est refroidi à 0°C et 150 µL de bromure de propargyle (1,51 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés. 55,6 mg de NaH (1,39 mmol, 1,1 éq.) sont alors ajoutés par petites portions. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est alors hydrolysé par addition d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 10 : 90), 118,8 mg d'ényne **58** sont isolés avec un rendement de 34%.

Rf = 0,7 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,09-2,16 (m, 2H, H-3), 2,31 (s, 1H, H-6), 3,88 (s, 2H, H-8), 4,26-4,30 (m, 1H, H-2), 4,44 (s, 1H, H-1), 5,08 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, H-5*trans*), 5,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H-5*cis*), 5,80-5,95 (m, 1H, H-4), 7,21-7,58 (m, 10H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 39,6 (C-3), 57,7 (C-1), 60,6 (C-8), 77,6 (C-7), 77,8 (C-6), 83,1 (C-2), 117,0 (C-5), 125,4 (2C-ar.), 127,4 (2C-ar.), 128,2 (2C-ar.), 128,4 (2C-ar.), 133,0 (C-4), 143,7 (C_q-ar.), 145,7 (C_q-ar.).

4-(1-prop-2-ynyloxy-but-3-ényl)-biphényl 59



$C_{19}H_{18}O$
M = 262,14 g.mol^{-1}

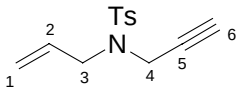
200 mg d'alcool **57** (0,89 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 3 mL de DMF. Le mélange est refroidi à 0°C et 106 µL de bromure de propargyle (1,07 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés. 39,3 mg de NaH (0,98 mmol, 1,1 éq.) sont alors ajoutés par petites portions. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est alors hydrolysé par addition d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 10 : 90), 122,9 mg d'ényne **59** sont isolés avec un rendement de 53%.

Rf = 0,9 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,40 (s, 1H, H-5), 2,45-2,48 (m, 1H, H-2), 2,51-2,56 (m, 1H, H-2), 3,95 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H-7), 4,19 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H-7), 4,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-1), 5,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,14 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,89-5,97 (m, 1H, H-3), 7,38-7,44 (m, 2H, H-ar.), 7,46-7,50 (m, 2H, H-ar.), 7,62-7,65 (m, 5H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 40,1 (C-2), 60,9 (C-7), 77,4 (C-6), 77,8 (C-5), 82,0 (C-1), 117,8 (C-4), 126,8 (2C-ar.), 127,2 (C-ar.), 128,0 (2C-ar.), 128,4 (2C-ar.), 129,2 (C-ar.), 131,2 (C-ar.), 134,1 (C-3), 139,1 (C_q-ar.), 141,0 (C_q-ar.), 148,1 (C_q-ar.).

***N*-Allyl-4-méthyl-*N*-prop-2-ynyl-benzène sulfonamide 60**



$C_{13}H_{15}NO_2S$
M = 249,08 g.mol^{-1}

422 mg de *N*-allyl-*N*-tosylamine (2 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 7 mL de DMF. Le mélange est refroidi à 0°C et 238 µL de bromure de propargyle (2,4 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés, puis, par petites portions, 88 mg de NaH (2,2 mmol, 1,1 éq.). Le mélange est agité à température ambiante 24 heures et le milieu est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée

sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit **60** (463 mg) est isolé avec un rendement brut de 93%.

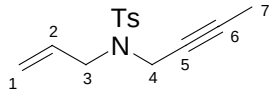
Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,01 (s, 1H, H-6), 2,43 (s, 3H, $ArCH_3$), 3,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-3), 4,11 (s, 2H, H-4), 5,24 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,83 (m, 1H, H-2), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-ar.), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,0 ($ArCH_3$), 36,1 (C-4), 49,4 (C-3), 74,1 (C-6), 84,5 (C-5), 120,5 (C-1), 128,2 (2C-ar.), 129,9 (2C-ar.), 132,2 (C-2), 137,6 (C_q-ar.), 145,2 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) : 250 ($M + H^+$), 224, 219.

_N_-Allyl-_N_-but-2-ynyl-4-méthylbenzène sulfonamide <u>61</u>[217]



$C_{14}H_{17}NO_2S$
M = 263,10 g.mol^{-1}

A 200 mg de *N*-allyl-*N*-tosylamine (0,80 mmol, 1 éq.) en solution dans 3 mL de THF à –78°C sont additionnés 550 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,88 mmol, 1,1 éq.). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange est à nouveau refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 500 µL de iodure de méthyle (8,00 mmol, 10 éq.). Le milieu est laissé revenir lentement à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 20 : 80), 111,3 mg d'ényne méthylé **<u>61</u>** sont isolés avec un rendement de 42%.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,60 (s, 3H, H-7), 2,44 (s, 3H, $ArCH_3$), 3,81 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-3), 4,04 (s, 2H, H-4), 5,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,29 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H-*trans*), 5,69-5,79 (m, 1H, H-2), 7,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-ar.), 7,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-ar.).

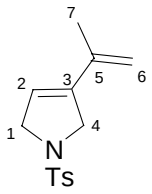
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 3,7 (C-7), 21,9 ($ArCH_3$), 36,7 (C-4), 49,4 (C-3), 72,0 (C-5), 81,9 (C-6), 120,0 (C-1), 128,2 (C-ar.), 128,3 (C-ar.), 129,6 (C-ar.), 132,6 (C-2), 136,5 (C_q-ar.), 143,6 (C_q-ar.).

IR 2120, 1654, 1348, 1160 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 263 (M^+), 222, 155, 91.

MS HR (EI) *m/z* Calculée pour $C_{14}H_{17}NO_2S$ (M^+) 263,0980. Trouvée 263,0974.

3-Isopropényl-1-tosyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole 62



$C_{14}H_{17}NO_2S$
M = 263,10 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre l'ényne **61** (50 mg, 0,19 mmol) et l'acrylate de méthyle (3 éq., 0,57 mmol, 51 µL) en présence de 11,9 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,019 mmol, 10%) donne 35,5 mg du diène **62** issu de la simple cyclisation ényne avec un rendement de 71% après purification par chromatographie sur plaque préparative.

Rf = 0,8 (Et_2O / E.P. 40 : 60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,88 (s, 3H, H-7), 2,46 (s, 3H, $ArCH_3$), 4,22-4,29 (m, 4H, H-1 et H-4), 4,80 (s, 1H, H-6), 5,02 (s, 1H, H-6), 5,62 (s large, 1H, H-2), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-ar.), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-ar.).

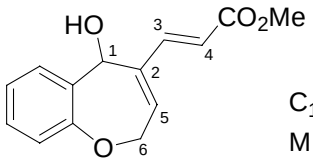
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 21,9 ($ArCH_3$), 22,5 (C-7), 54,7 (C-1 ou C-4), 55,9 (C-1 ou C-4), 110,9 (C-6), 120,8 (C-2), 128,6 (2C-ar.), 129,9 (2C-ar.), 134,4 (C_q-ar.), 136,9 (C-5), 139,6 (C-3), 143,9 (C_q-ar.).

IR 1650, 1594, 1334, 1158 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 263 (M^+), 222, 155, 108, 91.

MS HR (EI) *m/z* Calculé pour $C_{14}H_{17}NO_2S$ (M^+) 263,0981. Trouvé 263,0974.

3-(5-Hydroxy-2,5-dihydroxy-benzo[b]oxepin-4-yl)-acrylate de méthyle 63



$C_{14}H_{14}O_4$
M = 246,09 g.mol^{-1}

50 mg du composé **33** (0,14 mmol) en solution dans 1 mL de THF sont agités pendant 24 heures en présence de 100 µL d'une solution aqueuse d'HCl à 1M. Le milieu est ensuite neutralisé par ajout d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 10 : 90 puis 50 : 50), le dérivé désilylé **63** (22,5 mg, 60%) est isolé.

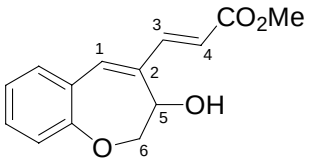
Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,05 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H , OH), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,55 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H, H-6), 4,99 (dd, *J* = 19,1 ; 4,1 Hz, 1H, H-6), 5,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-1), 5,96-5,99 (m, 1H, H-5), 6,25 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-4), 7,11-7,16 (m, 2H, H-ar.), 7,22-7,27 (m, 1H, H-ar.), 7,35 (d, *J* =15,9 Hz, 1H, H-3), 7,32-7,36 (m, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 52,2 (CO_2**C**H_3), 71,0 (C-1), 71,6 (C-6), 117,3 (C-4), 121,8 (C-ar.), 125,5 (C-ar.), 129,1 (C-ar.), 130,6 (C-ar.), 136,6 (C_q-ar.), 137,9 (C-5), 138,8 (C-2), 146,6 (C-3), 157,5 (C_q-ar.), 167,9 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 246 (M^+), 231, 229.

3-(3-Hydroxy-2,3-dihydroxybenzo[b]oxepin-4-yl)-acrylate de méthyle <u>66</u>



$C_{14}H_{14}O_4$
M = 246,09 g.mol^{-1}

L'alcool **<u>66</u>** est obtenu comme coproduit de la réaction précédente. Après purification, 7,5 mg de l'alcool **<u>66</u>** sont isolés avec un rendement de 20% après purification.

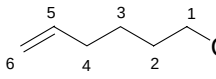
Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,31 (dd, *J* = 12,9 ; 1,0 Hz, 1H, H-6), 4,69 (dd, *J* = 12,9 ; 3,6 Hz, 1H, H-6), 5,04 (dd, *J* = 3,6 ; 1,0 Hz, 1H, H-5), 6,20 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-4), 6,81 (s, 1H, H-1), 7,08-7,13 (m, 2H, H-ar.), 7,31-7,36 (m, 2H, H-ar.), 7,42 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 52,2 (CO_2**C**H_3), 56,7 (C-5), 72,3 (C-6), 118,6 (C-4), 120,7 (C-ar.), 123,7 (C-ar.), 124,4 (C_q-ar.), 131,8 (C-ar.), 135,4 (C-ar.), 135,7 (C-2), 140,2 (C-1), 146,2 (C-3), 159,8 (C_q-ar.), 167,7 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 246 (M^+), 229, 169, 122.

1-(Hex-5-énylоxyméthyl)-4-méthoxybenzène 68



$C_{14}H_{20}O_2$

M = 220,31 g.mol^{-1}

A 5 g d'alcool *p*-méthoxybenzylique (36,2 mmol) en solution dans 50 mL d'éther dans une ampoule à décanter sont ajoutés 5 mL d'acide bromohydrique (1,5 éq., 54,3 mmol). L'ampoule est agitée vigoureusement pendant dix minutes en prenant soin de dégazer très régulièrement. Le milieu est saturé en NaBr et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est alors extraite à l'éther (2 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (10 mL) puis par une solution aqueuse saturée de NaBr (2 x 10 mL) avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. 6,8 g de PMBBr (1-bromométhyl-4-méthoxybenzène**)** sont obtenus soit un rendement brut de 93%.

A une solution de 1,2 g de hex-5-én-1-ol (11,9 mmol) dans 10 mL de DMF sont ajoutés 4,8 g de bromure *p*-méthoxybenzylique obtenu précédemment (23,7 mmol, 2 éq.) en solution dans 5 mL de DMF. Le milieu est refroidi à 0°C pour permettre l'addition, par petites portions, de 487 mg de NaH (20,3 mmol, 1,7 éq.). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est versé dans 50 mL d'eau et dilué par 50 mL d'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5%) pour donner 2,30 g (87%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

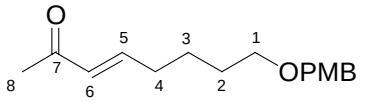
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,44-1,55 (m, 2H, H-3), 1,59-1,70 (m, 2H, H-2), 2,02-2,12 (m, 2H, H-4), 3,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-1), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,46 (s, 2H, OCH_2), 4,97 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-6*cis*), 5,03 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-6*trans*), 5,78-5,89 (m, 1H, H-5), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,9 (C-3), 29,5 (C-2), 34,0 (C-4), 55,7 (OCH_3), 70,3 (C-1), 72,9 (OCH_2), 114,1 (2C-ar.), 114,9 (C-6), 130,1 (2C-ar.), 134,1 (C_q-ar.), 139,2 (C-5), 159,5 (C_q-ar.).

IR 1612, 1457, 1301, 1171, 1097 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 220 (M^+), 139, 122.

8-(4-Méthoxybenzyloxy)-oct-3-èn-2-one 69



$C_{16}H_{22}O_3$

M = 262,34 g.mol^{-1}

Dans un tube de Schlenck, 1 g d'alcène **68** (4,6 mmol) et 1,14 mL de méthylvinylcétone (13,6 mmol, 3 éq.) sont mis en solution dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu est dégazé deux fois et 28 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,046 mmol, 1%) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 40°C pendant 14 heures puis concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient d'éluant : éther/éther de pétrole de 10 : 90 à 60 : 40). 857 mg d'énone pure **69** sont ainsi isolés sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 72% sous la forme du seul diastéréoisomère *E*.

Rf = 0,3 (éther/éther de pétrole 40%)

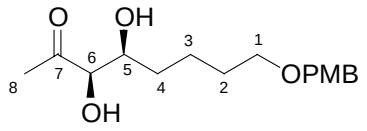
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,55-1,66 (m, 4H, H-2 et H-3), 2,22-2,27 (m, 2H, H-4), 2,24 (s, 3H, H-8), 3,46 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H-1), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,44 (s, 2H, OCH_2), 6,07 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H-6), 6,83 (dt, *J* = 15,8 ; 6,8 Hz, 1H, H-5), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,2 (C-3), 27,3 (C-8), 29,7 (C-2), 32,6 (C-4), 55,7 (OCH_3), 69,9 (C-1), 73,0 (OCH_2), 114,1 (C-ar.), 114,9 (C-ar.), 129,7 (C-6), 131,0 (C_q-ar.), 131,8 (2C-ar.), 148,6 (C-5), 159,5 (C_q-ar.), 199,1 (C-7).

IR 1672, 1612, 1511, 1360, 1172, 1096 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 280 (M + NH_4^+), 263 (M + H^+), 122.

3,4-Dihydroxy-8-(4-méthoxybenzyloxy)-octan-2-one 70



$C_{16}H_{24}O_5$
M = 296,36 g.mol^{-1}

A une solution de 850 mg d'énone **69** (3,24 mmol) dans 25 mL d'un mélange *tert*-butanol/eau (1 : 1) sont ajoutés, à 0°C, 4,54 g d'AD-mix α (1,4 g par mmol de produit) et 308 mg de méthanesulfonamide (3,24 mmol, 1 éq.). Le milieu est agité à température ambiante et la réaction est suivie par CCM. Après 4 jours d'agitation, 2 g de sulfite de sodium sont additionnés puis le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. 697 mg de produit brut sont obtenus sous forme d'une huile jaune (73%).

Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,62-1,70 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4), 2,29 (s, 3H, H-8), 3,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H-1), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,99-4,01 (m, 1H, H-5), 4,08 (s large, 1H, H-6), 4,46 (s, 2H, OCH_2), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

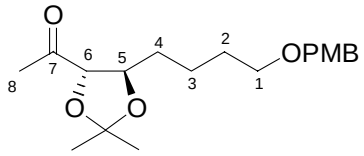
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 23,1 (C-3), 25,6 (C-8), 29,9 (C-2), 34,4 (C-4), 55,7 (OCH_3), 70,2 (C-1), 72,2 (C-5), 73,0 (OCH_2), 79,6 (C-6), 114,1 (2C-ar.), 129,7 (2C-ar.), 130,9 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.), 207,3 (C-7).

IR 1728, 1522, 1134 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 314 (M + NH_4^+), 297 (M + H^+), 122.

MS HR (EI) *m/z* théorique pour $C_{16}H_{24}O_5Na$: 319,1521. Trouvé : 319, 1533 $[M + Na]^+$.

1-{5-[4-(4-Méthoxybenzyloxy)butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]-dioxolan-4-yl}éthanone 71



$C_{19}H_{28}O_5$
M = 336,42 g.mol^{-1}

690 mg de diol **70** (2,33 mmol) sont mis en solution dans 10 mL d'acétone en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Après 3 h d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis dilué à l'éther. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis la phase organique est lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant éther/éther de pétrole 25 : 75) pour donner 483 mg de produit acétalisé pur **71** attendu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 61%.

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,46 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,48 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,60-1,76 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4), 2,28 (s, 3H, H-8), 3,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, H-1), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,93-3,96 (m, 2H, H-5 et H-6), 4,44 (s, 2H, OCH_2), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

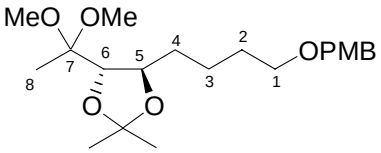
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 23,0 (C-3), 26,6 ($2CH_3$-acétonide), 27,6 (C-8), 30,0 (C-2), 34,4 (C-4), 55,7 (OCH_3), 70,2 (C-1), 73,0 (OCH_2), 78,3 (C-5), 85,8 (C-6), 110,6 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 129,6 (2C-ar.), 131,1 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.), 209,2 (C-7).

IR 1713, 1522 cm^{-1}.

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 334, 241, 229, 122.

MS HR (EI) *m/z* théorique pour $C_{21}H_{34}O_6Na$: 405,2253. Trouvé : 405,2239 $[M + Na]^+$.

4-(1,1-Diméthoxyéthyl)-5-[4-(4-méthoxybenzyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]-dioxolane 72



$C_{21}H_{34}O_6$
M = 382,24 g.mol^{-1}

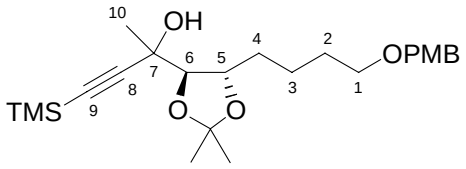
Le diacétal **72** est obtenu (367 mg, 41%), en rapport 1 : 3 avec l'acétal **71**, comme co-produit de la réaction d'acétalisation lorsque cette dernière est réalisée dans le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'APTS.

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,42 (s, 3H, H-8), 1,52 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,53 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,52-1,69 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4), 3,23 (s, 3H, OCH_3-acétal), 3,28 (s, 3H, OCH_3-acétal), 3,44-3,50 (m, 2H, H-1), 3,82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 3,83-3,88 (m, 2H, H-5 et H-6), 4,45 (s, 2H, OCH_2Ar), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 17,6 (C-8), 23,5 (C-3), 27,4 (CH_3-acétonide), 27,9 (CH_3-acétonide), 30,2 (C-2), 34,4 (C-4), 48,5 (OCH_3-acétal), 48,8 (OCH_3-acétal), 55,7 ($ArOCH_3$), 70,5 (C-1), 73,0 (OCH_2Ar), 78,7 (C-5), 80,2 (C-6), 101,6 (C-7), 109,1 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 126,7 (2C-ar.), 131,0 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.).

1-{5-[4-(4-Méthoxybenzyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-3-triméthylsilanylprop-2-yn-1-ol 73



$C_{24}H_{38}O_5Si$
M = 434,61 g.mol^{-1}

148 µL de triméthylsilylacétylène (1,05 mmol, 1,2 éq.) sont mis en solution dans 5 mL de THF. Le mélange est refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 656 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 1,05 mmol, 1,2 éq.). Le milieu est ainsi agité à température ambiante pendant 30 minutes puis est à nouveau refroidi à –78°C. 294 mg de méthylcétone **71** (0,87 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF sont alors ajoutés et le milieu est laissé lentement revenir à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. Le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (gradient d'éluant Et_2O / E.P. 5 : 95 puis 10 : 90 puis 50 : 50), 193 mg d'alcool **73** sont obtenus avec un rendement de 55% sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (A/B 1 :1).

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

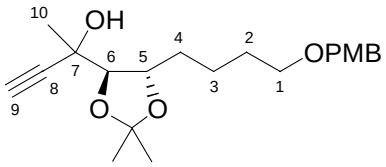
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,15 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,40 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,42 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,46 (s, 3H, H-10$_A$), 1,50 (s, 3H, H-10$_B$), 1,57-1,60 (m, 2 x 4H, H-2 et H-3), 1,61-1,65 (m, 2 x 2H, H-4), 3,43-3,47 (m, 2 x 2H, H-1), 3,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-6$_A$), 3,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-6$_B$), 3,80 (s, 2 x 3H, OCH_3), 3,99-4,02 (m, 1H, H-5$_A$), 4,02-4,05 (m, 1H, H-5$_B$), 4,43 (s, 2 x 2H, OCH_2Ar), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 x 2H, H-ar.), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 x 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,2 ($Si(CH_3)_3$), 23,5 (C-3), 26,6 (C-10), 27,5 (CH_3-acétonide$_A$), 28,0 (CH_3-acétonide$_B$), 28,1 (CH_3-acétonide$_A$), 28,2 (CH_3-acétonide$_B$), 30,2 (C-2), 35,2 (C-4), 55,7 ($ArOCH_3$), 68,4 (C-7$_A$), 69,1 (C-7$_B$), 70,5 (C-1), 73,0 (OCH_2Ar), 78,2 (C-5$_A$), 78,6 (C-5$_B$), 86,0 (C-6$_A$), 86,4 (C-6$_B$), 89,8 (C-9$_A$), 90,4 (C-9$_B$), 106,1 (C-8), 109,3 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 129,7 (2C-ar.), 131,1 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 435 ($M + H^+$), 401, 356.

Anal. pour $C_{24}H_{38}O_5Si$: calculé : C : 66,32 ; H : 8,82. Trouvé : C : 66,29 ; H : 8,86.

1-{5-[4-(4-Méthoxybenzyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-prop-2-yn-1-ol 74



$C_{21}H_{30}O_5$
M = 362,46 g.mol^{-1}

614 mg d'alcool **73** (1,41 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 30 : 70), 336 mg d'alcool **74** sont obtenus avec un rendement de 67% sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (A/B 1 :1).

Rf = 0,2 (éther/éther de pétrole 40%)

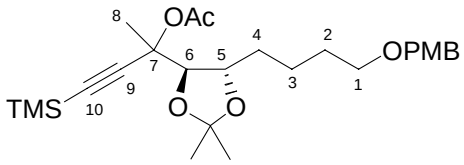
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,43 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,44 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,46 (s, 3H, H-10_A), 1,50 (s, 3H, H-10_B), 1,60-1,69 (m, 2 x 6H, H-2, H-3 et H-4), 2,48 (s, 1H, H-9_A), 2,51 (s, 1H, H-9_B), 2,58 (s, 1H, OH_A), 2,68 (s, 1H, OH_B), 3,45-3,49 (m, 2 x 2H, H-1), 3,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6_A), 3,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6_B), 3,82 (s, 2 x 3H, OCH_3), 4,01-4,18 (m, 2 x 1H, H-5), 4,45 (s, 2 x 2H, OCH_2Ar), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 x 2H, H-ar.), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 x 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 23,4 (C-3), 26,2 (C-10_A), 27,4 (C-10_B), 27,5 (CH_3-acétonide), 28,0 (CH_3-acétonide), 30,1 (C-2), 35,3 (C-4), 55,7 ($ArOCH_3$), 68,2 (C-7_A), 68,4 (C-7_B), 70,4 (C-1), 72,9 ($ArOCH_2$), 73,9 (C-9), 77,8 (C-5_A), 78,2 (C-5_B), 84,8 (C-8), 86,2 (C-6_A), 86,5 (C-6_B), 109,5 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 129,2 (2C-ar.), 131,0 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 365, 322 ; 297.

Anal. pour $C_{21}H_{30}O_5$: calculé : C : 69,59 ; H : 8,34. Trouvé : C : 66,65 ; H : 8,32.

Acétate de 1-{5-[4-(4-méthoxy-benzyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-1-méthyl-3-triméthylsilyl-prop-2-ynyle 75



$C_{26}H_{40}O_6Si$
M = 476,68 g.mol^{-1}

A une solution de 380 µL de triméthylsilylacétylène (2,68 mmol, 1,2 éq.) dans 5 mL de THF sont ajoutés, à –78°C, 1,67 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 2,68 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est alors agité 30 minutes à température ambiante puis refroidi à nouveau à –78°C pour permettre l'addition de 750 mg de la cétone **71** (2,23 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF. Le milieu est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit et 630 µL d'anhydride acétique (6,69 mmol, 3 éq.) sont ensuite ajoutés. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5 : 95) pour donner 420 mg (35%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 2 : 1).

Diastéréoisomère A majoritaire :

Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,43 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,60-1,75 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4), 1,76 (s, 3H, H-8), 2,07 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,48 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, H-1), 3,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,17-4,20 (m, 1H, H-5), 4,45 (s, 2H, OCH_2), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,16 ($Si(CH_3)_3$), 22,4 (CH_3-acétate), 23,6 (C-3), 24,0 (C-8), 27,3 (CH_3-acétonide), 28,5 (CH_3-acétonide), 30,3 (C-2), 35,9 (C-4), 55,7 (OCH_3), 70,5 (C-1), 73,0 (OCH_2), 74,4 (C-7), 77,8 (C-5), 86,4 (C-6), 92,4 (C-10), 102,8 (C-9), 109,7 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 129,7 (2C-ar.), 131,1 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.), 169,3 (C=O).

IR 1753, 1512 cm^{-1}.

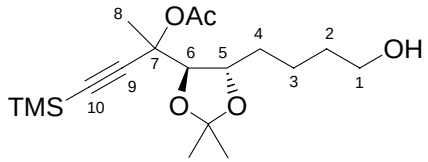
MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 495 (M + NH_4^+), 418, 358, 196, 122.

Diastéréoisomère B minoritaire : pics caractéristiques

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,14-4,16 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 27,5 (CH_3-acétonide), 28,3 (CH_3-acétonide), 35,4 (C-4), 79,3 (C-7), 84,3 (C-5).

Acétate de 1-[5-(4-hydroxy-butyl)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-méthyl-3-trimethylsilyl-prop-2-ynyle 76



$C_{18}H_{32}O_5Si$
M = 356,53 g.mol^{-1}

A une solution de 400 mg de l'alcool *p*-méthoxybenzylé **75** (0,87 mmol) dans 3 mL d'un mélange CH_2Cl_2/H_2O (10 : 1) sont ajoutés 237 mg de DDQ (1,04 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. La purification du produit brut par chromatographie flash sur silice avec un gradient d'éther dans l'éther de pétrole (25%, 40%, 60%, 90%) donne 250 mg (80%) du produit débenzylé **76**, sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (2 : 1).

Diastéréoisomère A :

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,43 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,60-1,68 (m, 6H, H-2, H-3 et H-4), 1,76 (s, 3H, H-8), 2,08 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, H-1), 3,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,19-4,22 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,15 ($Si(CH_3)_3$), 22,4 (CH_3-acétate), 22,8 (C-3), 24,0 (C-8), 27,3 (CH_3-acétonide), 28,5 (CH_3-acétonide), 35,1 (C-2), 35,7 (C-4), 63,2 (C-1), 74,3 (C-7), 77,7 (C-5), 86,4 (C-6), 92,5 (C-10), 102,7 (C-9), 109,8 (C_q-acétonide), 169,2 (C=O).

IR 1743 cm^{-1}.

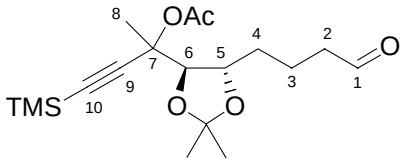
MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 373 ($M + NH_4^+ - H^+$), 297, 239, 196.

Diastéréoisomère B minoritaire : pics caractéristiques

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,08 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,05 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,15-4,18 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 1,42 ($Si(CH_3)_3$), 27,5 (CH_3-acétonide), 28,2 (CH_3-acétonide), 35,3 (C-4), 79,3 (C-5), 84,2 (C-6).

Acétate de 1-[2,2-diméthyl-5-(4-oxo-butyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-1-méthyl-3-triméthylsilanyl-prop-2-ynyle 77



$C_{18}H_{30}O_5Si$
M = 354,51 g.mol^{-1}

A une solution de 60 µL de chlorure d'oxalyle (0,67 mmol, 1,2 éq.) dans 2,5 mL de dichlorométhane sont ajoutés 80 µL de DMSO (1,12 mmol, 2 éq.) à –55°C. Le milieu est agité 10 minutes puis une solution de 200 mg d'alcool **76** (0,56 mmol, 1 éq.) dans 1,5 mL de dichlorométhane est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité 25 minutes à –55°C puis 290 µL de triéthylamine (2,80 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation, le milieu est laissé revenir à température ambiante puis 5 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. 170 mg (84%) d'aldéhyde **77** brut, une huile jaune, sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères (2 : 1) inséparables.

Diastéréoisomère A majoritaire :

Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,43 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,44-1,75 (m, 2H, H-3), 1,78 (s, 3H, H-8), 1,77-1,91 (m, 2H, H-4), 2,08 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,10-3,12 (m, 2H, H-2), 3,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-6), 4,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-5), 9,80 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H, H-1).

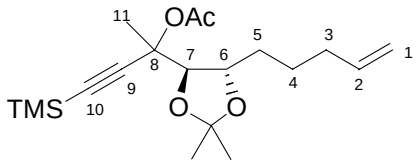
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,13 ($Si(CH_3)_3$), 19,3 (C-3), 22,4 (CH_3-acétate), 24,0 (C-8), 27,2 (CH_3-acétonide), 28,4 (CH_3-acétonide), 35,2 (C-4), 44,1 (C-2), 74,2 (C-7), 77,4 (C-5), 86,3 (C-6), 92,5 (C-10), 102,6 (C-9), 109,8 (C_q-acétonide), 169,2 (**C**OCH_3), 202,7 (CHO).

Diastéréoisomère B minoritaire : pics caractéristiques

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,08 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,05 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,90 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-6), 4,16-4,19 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 1,42 ($Si(CH_3)_3$), 27,5 (CH_3-acétonide), 28,2 (CH_3-acétonide), 35,1 (C-4), 79,3 (C-5), 84,2 (C-6).

Acétate de 1-(2,2-diméthyl-5-pent-4-énil-[1,3]dioxolan-4-yl)-1-méthyl-3-triméthylsilanyl-prop-2-ynyle 78



$C_{19}H_{32}O_4Si$
M = 352,54 g.mol^{-1}

200 mg de bromure de méthyltriphénylphosphonium (0,55 mmol, 1,30 éq.) sont séchés à 110°C sous vide pendant une nuit avant d'être mis en solution dans 1 mL de THF. 320 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,51 mmol, 1,2 éq.) sont ajoutés à 0°C. Après 10 minutes d'agitation, 150 mg de l'aldéhyde **77** (0,42 mmol, 1 éq.) en solution dans 1 mL de THF sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient d'éluant : éther/éther de pétrole 2,5% à 10%) pour donner 60 mg (39%) d'alcène **78** attendu sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (2 : 1).

Diastéréoisomère A :

Rf = 0,4 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,41 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,44 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,44-1,75 (m, 6H, H-3, H-4 et H-5), 1,74 (s, 3H, H-11), 2,11 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-7), 4,08-4,13 (m, 1H, H-6), 4,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,03 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,82 (m, 1H, H-2).

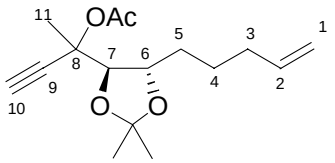
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,16 ($Si(CH_3)_3$), 23,1 (CH_3-acétate), 23,9 (C-11), 25,8 (C-4), 26,5 (CH_3-acétonide), 27,3 (CH_3-acétonide), 29,8 (C-3), 34,8 (C-5), 68,4 (C-8), 78,1 (C-6), 86,3 (C-7), 92,6 (C-10), 102,6 (C-9), 109,3 (C_q-acétonide), 115,1 (C-1), 139,0 (C-2), 169,2 (C=O).

Diastéréoisomère B minoritaire : pics caractéristiques

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,07 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,09 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-7), 4,05-4,07 (m, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 1,43 ($Si(CH_3)_3$), 26,4 (CH_3-acétonide), 27,2 (CH_3-acétonide), 78,5 (C-6), 86,0 (C-7).

Acétate de 1-(2,2-diméthyl-5-pent-4-énil-[1,3]dioxolan-4-yl)-1-méthyl-prop-2-ynyle 79



$C_{16}H_{24}O_4$
M = 280,17 g.mol^{-1}

A une solution de 70 mg de **78** (0,19 mmol) dans 2 mL de THF sont ajoutés 190 µL de TBAF (1M dans le THF, 0,19 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant deux heures puis est hydrolysé par addition de 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5%) pour donner 40 mg (73%) d'ényne **79** sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (2 : 1).

Diastéréoisomère majoritaire A :

Rf 0,4 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,42 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,44 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,44-1,65 (m, 6H, H-3, H-4 et H-5), 1,77 (s, 3H, H-11), 2,07 (s, 3H, CH_3-acétate), 2,61 (s, 1H, H-10), 3,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-7), 4,12-4,19 (m, 1H, H-6), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,80 (ddt, *J* = 17,0 ; 9,0 ; 7,1 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,3 (CH_3-acétate), 23,4 (C-11), 25,6 (C-4), 27,3 (CH_3-acétonide), 28,5 (CH_3-acétonide), 34,0 (C-3), 35,4 (C-5), 74,1 (C-8), 75,7 (C-10), 77,7 (C-6), 81,9 (C-9), 86,0 (C-7), 110,0 (C_q-acétonide), 115,1 (C-1), 138,9 (C-2), 169,5 (C=O).

IR 3022, 2865, 1745, 1560, 1410.

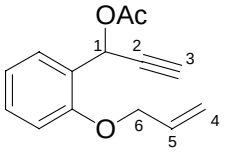
MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 281 ($M + H^+$), 177.

Diastéréoisomère B minoritaire : pics caractéristiques

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,04 (s, 3H, CH_3-acétate), 3,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-7).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 27,4 (CH_3-acétonide), 28,3 (CH_3-acétonide), 79,0 (C-6), 84,6 (C-7).

Acétate de 1-(2-allyloxy)-prop-2-ynyle 80



$C_{14}H_{14}O_3$
M = 230,09 g.mol^{-1}

797 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 1,27 mmol, 1,1 éq.) sont additionnés goutte-à-goutte à 300 mg d'alcool **29** (1,15 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF à – 78°C. Après 1 heure d'agitation, 164 µL d'anhydride acétique (1,73 mmol, 1,5 éq.) sont ajoutés et le milieu réactionnel est laissé lentement revenir à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est alors hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase aqueuse est extraite à l'éther et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

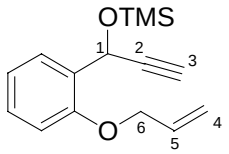
L'alcyne silylé intermédiaire obtenu (251 mg, 72%) est mis en solution dans 3 mL de THF en présence de 216 mg de TBAF monohydraté (0,83 mmol, 1 éq.). Le mélange est agité 12 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl saturée. Le milieu est dilué à l'éther et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 5 : 95), l'ényne **80** (127 mg, 63%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,09 (s, 3H, COC**H**$_3$), 2,61 (s, 1H, H-3), 4,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H, H-6), 5,26 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,40 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,95-6,05 (m, 1H, H-5), 6,84 (s, 1H, H-1), 6,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-ar.), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.), 7,30-7,35 (m, 1H, H-ar.), 7,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 21,4 (CO**C**H$_3$), 60,8 (C-1), 69,3 (C-6), 70,3 (C-3), 75,2 (C-2), 112,4 (C-ar.), 117,7 (C-4), 121,2 (C-ar.), 129,3 (C-ar.), 130,9 (C-ar.), 133,2 (C-5), 140,2 (C_q-ar.), 156,2 (C_q-ar.), 170,0 (C=O).

[1-(2-Allyloxyphényl)-prop-2-ynyloxy]-triméthylsilane 82



$C_{15}H_{20}O_2Si$
$M = 260,12\ g.mol^{-1}$

A 200 mg de l'alcool **83** (1,06 mmol) sont ajoutés 112 µL de HMDS (0,53 mmol, 0,5 éq.) et une quantité catalytique de TMSCl. Le mélange est agité 15 heures à température ambiante avant d'être concentré sous vide. Après filtration sur fritté, 143 mg (52%) d'ényne **82** pur sont isolés.

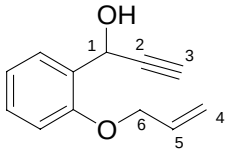
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,14 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 2,49 (s, 1H, H-3), 4,60 (s large, 2H, H-6), 5,29 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,43 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,88 (s, 1H, H-1), 6,02-6,11 (m, 1H, H-5), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-ar.), 6,98-7,02 (m, 1H, H-ar.), 7,24-7,29 (m, 1H, H-ar.), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,5 ($Si(CH_3)_3$), 59,0 (C-1), 69,4 (C-6), 72,9 (C-3), 85,2 (C-2), 112,2 (C-ar.), 117,8 (C-4), 121,4 (C-ar.), 128,2 (C-ar.), 129,5 (C-ar.), 130,1 (C_q-ar.), 133,6 (C-5), 155,1 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) : 260 (M^+), 211, 188, 171.

1-*ortho*-Allyl-2-(1-hydroxyprop-2-yne)-benzène 83



$C_{12}H_{12}O_2$
M = 188,22 g.mol^{-1}

500 mg d'alcool **29** (1,92 mmol) sont mis en solution dans 7,5 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante. Le milieu est ensuite hydrolysé par ajout de 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et dilué à l'éther. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 20%), l'alcool **83** (198 mg, 55%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

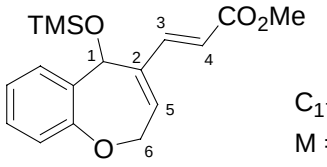
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H-3), 3,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, OH), 4,67 (s large, 2H, H-6), 5,35 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-4*cis*), 5,47 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-4*trans*), 5,74 (dd, *J* = 6,1 ; 2,0 Hz, 1H, H-1), 6,10 (ddt, *J* = 17,2 ; 10,6 ; 5,1 Hz, 1H, H-5), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-ar.), 7,00-7,03 (m, 1H, H-ar.), 7,28-7,32 (m, 1H, H-ar.), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 61,7 (C-1), 69,4 (C-6), 74,5 (C-3), 83,5 (C-2), 112,5 (C-ar.), 118,3 (C-4), 121,5 (C-ar.), 128,4 (C-ar.), 128,9 (C_q-ar.), 130,2 (C-ar.), 133,1 (C-5), 156,2 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 188 (M^+), 171.

3-(5-Triméthylsilyloxy-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxepin-4-yl) acrylate de méthyle <u>84</u>



$C_{17}H_{22}O_4Si$
M = 318,13 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir procédure générale) entre 100 mg d'ényne **<u>82</u>** (0,38 mmol, 1 éq.) et 103 µL d'acrylate de méthyle (1,15 mmol, 3 éq.) en présence de 24 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,038 mmol, 10%) dans 5 mL de dichlorométhane conduit au produit attendu **<u>84</u>** (31,9 mg) avec un rendement de 11% après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice (éluant Et_2O / E.P. 10 : 90).

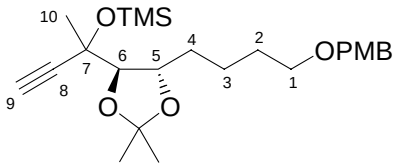
Rf = 0,7 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,05 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 4,66 (dd, *J* = 17,7 ; 3,3 Hz, 1H, H-6), 4,95 (dd, *J* = 17,7 ; 4,6 Hz, 1H, H-6), 5,53 (s, 1H, H-1), 5,96 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-5), 6,10 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H-4), 7,03-7,10 (m, 2H, H-ar.), 7,22-7,28 (m, 2H, H-ar.), 7,40 (d, *J* =15,9 Hz, 1H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 0,6 ($Si(CH_3)_3$), 52,1 (OCH_3), 70,1 (C-6), 70,9 (C-1), 117,4 (C-4), 121,9 (C-ar.), 124,1 (C-ar.), 128,8 (C-ar.), 130,2 (C-ar.), 134,7 (C-5), 135,3 (C_q-ar.), 139,6 (C-2), 146,2 (C-3), 157,4 (C_q-ar.), 167,9 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 318 (M^+), 246, 229.

(1-{5-[4-Méthoxybenzyloxy)-butyl]-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl}-prop-2-ynyloxy)-triéthylsilane 86



$C_{24}H_{38}O_5Si$
M = 434,23 g.mol^{-1}

A 530 mg d'alcool **74** (1,46 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de DMF sont successivement additionnés, à 0°C, 305 µL de triéthylamine (2,19 mmol, 1,5 éq.), 222 µL de TMSCl fraîchement distillé (1,75 mmol, 1,2 éq.) et 17,8 mg de DMAP (0,15 mmol, 10%). Le mélange est ainsi agité pendant 60 heures à température ambiante puis l'excès de TMSCl est éliminé par addition de 1 mL de méthanol. Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, le milieu est dilué à l'éther et hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice (éluant Et_2O / E.P. 5 : 95), 536 mg du composé **86** attendu sont isolés avec un rendement de 84% sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

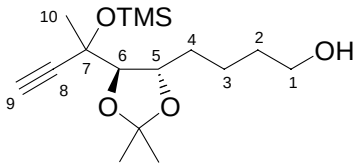
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,21 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,41 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,43 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,53 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,56 (s, 3H, H-10$_A$), 1,59 (s, 3H, H-10$_B$), 1,60-1,99 (m, 2 x 6H, H-2, H-3 et H-4), 2,51 (s, 2 x 1H, H-9), 3,45-3,49 (m, 2 x 2H, H-1), 3,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-6$_A$), 3,50 (d, *J* = 7,0 Hz, H-6$_B$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,04-4,09 (m, 1H, H-5$_A$), 4,09-4,13 (m, 1H, H-5$_B$), 4,45 (s, 2 x 2H, OCH_2Ar), 6,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 x 2H, H-ar.), 7,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 x 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 2,2 ($Si(CH_3)_3$), 23,3 (C-3), 27,6 (CH_3-acétonide$_A$), 27,7 (CH_3-acétonide$_B$), 28,3 (CH_3-acétonide$_A$), 28,4 (CH_3-acétonide$_B$), 29,8 (C-10$_A$), 30,2 (C-10$_B$), 30,3 (C-2), 35,6 (C-4), 55,7 (OCH_3), 69,3 (C-9), 70,5 (C-1), 71,5 (C-7), 73,0 (OCH_2Ar), 74,5 (C-8$_A$), 74,8 (C-8$_B$), 77,7 (C-5$_A$), 79,7 (C-5$_B$), 86,7 (C-6$_A$), 87,1 (C-6$_B$), 109,4 (C_q-acétonide), 114,1 (2C-ar.), 129,7 (2C-ar.), 131,1 (C_q-ar.), 159,5 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 452 ($M + NH_4^+$), 435 ($M + H^+$), 419, 285.

Anal. pour $C_{24}H_{38}O_5Si$: calculé : C : 66,32 ; H : 8,81. Trouvé : C : 66,39 ; H : 8,87.

4-[2,2-Diméthyl-5-(1-méthyl-1-triméthylsilyloxyprop-2-ynyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-butan-1-ol 87



$C_{16}H_{30}O_4Si$
M = 314,19 g.mol^{-1}

A une solution de 500 mg de l'alcool *p*-méthoxybenzylé **86** (1,15 mmol) dans 4 mL d'un mélange CH_2Cl_2/H_2O (10 : 1) sont ajoutés 313 mg de DDQ (1,38 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité 1 heure à température ambiante puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. La purification du produit brut par chromatographie flash sur silice avec un gradient d'éther dans l'éther de pétrole (30%, 50%, 80%) donne 304 mg (84%) du produit débenzylé **87**, sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

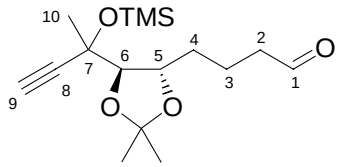
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,20 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,24-1,28 (m, 2 x 2H, H-3), 1,40 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,41 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,42 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,43 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,53 (s, 3H, H-10$_A$), 1,56 (s, 3H, H-10$_B$), 1,56-1,64 (m, 2 x 2H, H-2), 1,71-1,78 (m, 2 x 2H, H-4), 2,52 (s, 1H, H-9$_A$), 2,53 (s, 1H, H-9$_B$), 3,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6$_A$), 3,65-3,70 (m, 1H + 2 x 1H, H-6$_B$ et H-1), 4,08-4,11 (m, 1H, H-5$_A$), 4,11-4,14 (m, 1H, H-5$_B$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 2,2 ($Si(CH_3)_3$), 23,0 (C-3), 27,3 (CH_3-acétonide$_A$), 27,5 (CH_3-acétonide$_B$), 27,6 (CH_3-acétonide$_A$), 28,3 (CH_3-acétonide$_B$), 28,4 (C-10$_A$), 29,8 (C-10$_B$), 33,2 (C-2), 35,4 (C-4), 63,3 (C-1), 69,3 (C-9), 71,5 (C-7), 74,5 (C-8$_A$), 74,8 (C-8$_B$), 77,6 (C-5$_A$), 79,7 (C-5$_B$), 86,6 (C-6$_A$), 87,0 (C-6$_B$), 109,4 (C_q-acétonide).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 330, 313, 255, 237, 224, 214.

Anal. pour $C_{16}H_{30}O_4Si$: calculé : C : 61,11 ; H : 9,61. Trouvé : C : 61,17 ; H : 9,64.

4-[2,2-Diméthyl-5-(1-méthyl-1-triméthylsilyloxyprop-2-ynyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-butyraldéhyde 87'



$C_{16}H_{28}O_4Si$
M = 312,18 g.mol^{-1}

A une solution de 111 µL de chlorure d'oxalyle (1,27 mmol, 1,2 éq.) dans 3 mL de dichlorométhane sont ajoutés 150 µL de DMSO (2,12 mmol, 2 éq.) à –55°C. Le milieu est agité 10 minutes à –55°C puis une solution de 334 mg d'alcool **87** (1,06 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de dichlorométhane est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité 25 minutes à –55°C puis 739 µL de triéthylamine (5,30 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation, le milieu est laissé revenir à température ambiante puis 5 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Le produit brut est repris dans l'éther à froid et filtré sur coton. 284 mg d'aldéhyde **87'** brut, une huile jaune, sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1) inséparables.

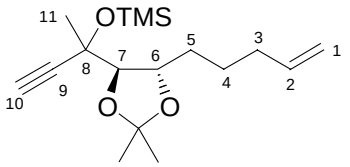
Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,22 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,09-1,13 (m, 2 x 2H, H-3), 1,42 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,45 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,46 (s, 3H, CH_3-acétonide$_A$), 1,47 (s, 3H, CH_3-acétonide$_B$), 1,55 (s, 3H, H-10$_A$), 1,58 (s, 3H, H-10$_B$), 1,55-1,60 (m, 2 x 2H, H-2), 1,84-1,90 (m, 2 x 2H, H-4), 2,53 (s, 1H, H-9$_A$), 2,55 (s, 1H, H-9$_B$), 3,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-6$_A$), 3,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-6$_B$), 4,12-4,15 (m, 1H, H-5$_A$), 4,15-4,20 (m, 1H, H-5$_B$), 9,81 (s, 2 x 1H, CHO).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 2,2 ($Si(CH_3)_3$), 19,4 (C-3), 27,3 (CH_3-acétonide), 27,6 (CH_3-acétonide), 28,4 (C-10$_A$), 29,8 (C-10$_B$), 35,0 (C-2), 44,0 (C-4), 69,2 (C-9), 72,0 (C-7), 74,6 (C-8), 77,6 (C-5$_A$), 79,4 (C-5$_B$), 86,6 (C-6$_A$), 87,0 (C-6$_B$), 109,6 (C_q-acétonide), 202,9 (CHO).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 330 ($M + NH_4^+$), 313 ($M + H^+$), 296, 258, 223, 215.

[1-(2,2-Diméthyl-5-pent-4-énil-[1,3]dioxolan-4-yl)-1-méthyl-prop-ynyloxy]-triméthylsilane 88



$C_{17}H_{30}O_3Si$
$M = 310{,}20\ g.mol^{-1}$

1,2 g de bromure de méthyltriphénylphosphonium (3,27 mmol, 3,6 éq.) sont séchés à 110°C sous vide pendant une nuit avant d'être mis en solution dans 5 mL de THF. 1,99 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 3,19 mmol, 3,5 éq.) sont ajoutés à 0°C. Après 10 minutes d'agitation à 0°C, 284 mg de l'aldéhyde **87'** (0,91 mmol, 1 éq.) en solution dans 2 mL de THF sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 2 : 98) pour donner 144,5 mg (51% sur deux étapes à partir de l'alcool **87**) d'alcène **88** attendu sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

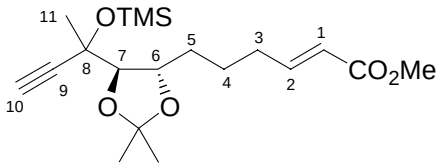
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,19 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,40 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,43 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,52 (s, 3H, H-11_A), 1,54 (s, 3H, H-11_B), 1,54-1,57 (m, 2 x 2H, H-4), 1,58-1,63 (m, 2 x 2H, H-5), 2,06-2,12 (m, 2 x 2H, H-3), 2,50 (s, 1H, H-10_A), 2,52 (s, 1H, H-10_B), 3,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-7_A), 3,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-7_B), 4,09-4,11 (m, 1H, H-6_A), 4,11-4,13 (m, 1H, H-6_B), 4,95 (d, *J* = 10,2 Hz, 2 x 1H, H-1*cis*), 5,04 (d, *J* = 17,4 Hz, 2 x 1H, H-1*trans*), 5,77-5,84 (m, 2 x 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 2,2 ($Si(CH_3)_3$), 25,8 (C-4), 27,3 (CH_3-acétonide), 28,4 (CH_3-acétonide), 28,4 (C-11_A), 29,8 (C-11_B), 34,2 (C-5), 35,3 (C-3), 69,3 (C-10), 71,5 (C-8), 74,5 (C-9_A), 74,8 (C-9_B), 77,6 (C-6_A), 79,8 (C-6_B), 86,7 (C-7_A), 87,1 (C-7_B), 109,4 (C_q-acétonide), 114,9 (C-1), 139,1 (C-2).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 338 ($M + NH_4^+$), 311 ($M + H^+$), 279.

6-[2,2-Diméthyl-5-(1-méthyl-1-triméthylsilyloxy-prop-2-ynyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-hex-2-énoate de méthyle <u>89</u>



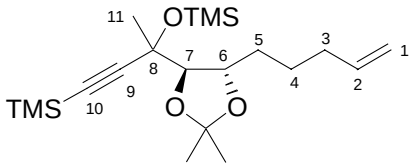
$C_{19}H_{32}O_5Si$
M = 368,20 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre 75 mg d'ényne **<u>88</u>** (0,24 mmol, 1 éq.) et 65 µL d'acrylate de méthyle (0,72 mmol, 3 éq.) en présence de 15 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,024 mmol, 10%) dans 5 mL de dichlorométhane conduit au produit de métathèse croisée alcène-alcène **<u>89</u>** (21,7 mg) avec un rendement de 25% après purification sur colonne de silice (gradient d'éluant Et_2O / E.P. 2 : 98 à 30 : 70) sous la forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,19 (s, 2 x 9H, $Si(CH_3)_3$), 1,42 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,44 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,72 (s, 3H, H-11_A), 1,76 (s, 3H, H-11_B), 1,75-1,86 (m, 2 x 4H, H-4 et H-5), 2,24-2,29 (m, 2 x 2H, H-3), 2,53 (s, 1H, H-10_A), 2,55 (s, 1H, H-10_B), 3,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-7_A), 3,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-7_B), 3,74 (s, 2 x 3H, OCH_3), 4,08-4,16 (2m, 2 x 1H, H-6), 5,85 (d, J = 15,5 Hz, 2 x 1H, H-1), 6,94-7,03 (m, 2 x 1H, H-2).

2,2-Diméthyl-4-(1-méthyl-3-triméthylsilanyl-1-triméthylsiloxy-prop-2-ynyl)-5-pent-4-ényl-[1,3]dioxolane 90



$C_{20}H_{38}O_3Si_2$
M = 382,24 g.mol^{-1}

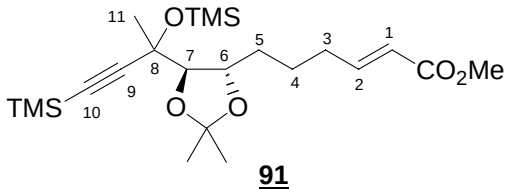
A 90 mg d'ényne **88** (0,29 mmol, 1 éq.) en solution dans 3 mL de THF sont additionnés, à –78°C, 200 µL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 0,32 mmol, 1,1 éq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes puis à nouveau refroidi à 0°C pour permettre l'addition de 41 µL de TMSCl fraîchement distillé (0,32 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est alors agité pendant 12 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 2 : 98) pour donner 52,1 mg d'ényne silylé **90** attendu sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,17 (s, 2 x 9H, $CSi(CH_3)_3$), 0,21 (s, 2 x 9H, $OSi(CH_3)_3$), 1,39 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,41 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,43 (s, 3H, H-11_A), 1,45 (s, 3H, H-11_B), 1,44-1,53 (m, 2 x 4H, H-4 et H-5), 2,08-2,12 (m, 2 x 2H, H-3), 3,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-7_A), 3,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-7_B), 4,09-4,13 (m, 2 x 1H, H-6), 4,95 (d, *J* = 10,2 Hz, 2 x 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 15,9 Hz, 2 x 1H, H-1*trans*), 5,78-5,85 (m, 2 x 1H, H-2).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 383 ($M + H^+$), 327.

6-[2,2-Diméthyl-5-(1-méthyl-1-triméthylsilyloxy-1-triméthylsiloxy-prop-2-ynyl)-[1,3]dioxolan-4-yl]-hex-2-énoate de méthyle <u>91</u>



<u>91</u>

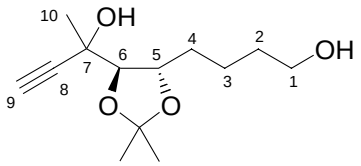
$C_{22}H_{40}O_5Si_2$
M = 440,24 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre 50 mg d'ényne **<u>90</u>** (0,13 mmol, 1 éq.) et 35 µL d'acrylate de méthyle (0,39 mmol, 3 éq.) en présence de 8 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,013 mmol, 10%) dans 4 mL de dichlorométhane conduit au produit de métathèse croisée alcène-alcène **<u>91</u>** (10,1 mg) avec un rendement de 21% après purification sur colonne de silice (gradient d'éluant Et_2O / E.P. 2 : 98 à 20 : 80) sous forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,17 (s, 2 x 9H, $CSi(CH_3)_3$), 0,21 (s, 2 x 9H, $OSi(CH_3)_3$), 1,27 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,28 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,40 (s, 3H, H-11_A), 1,41 (s, 3H, H-11_B), 1,40-1,82 (m, 2 x 6H, H-3, H-4 et H-5), 3,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-7_A), 3,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-7_B), 3,74 (s, 2 x 3H, OCH_3), 4,06-4,21 (2m, 2 x 1H, H-6), 5,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 2 x 1H, H-1), 6,91-7,02 (m, 2 x 1H, H-2).

2-[5-(4-Hydroxybutyl)-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-3-yn-2-ol <u>92</u>



$C_{13}H_{22}O_4$
M = 242,15 g.mol^{-1}

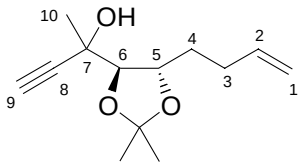
A une solution de 500 mg de l'alcool *p*-méthoxybenzylé **<u>74</u>** (1,4 mmol) dans 5 mL d'un mélange CH_2Cl_2/H_2O (10 : 1) sont ajoutés 383 mg de DDQ (1,69 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité 1 heure à température ambiante puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. La purification du produit brut par chromatographie flash sur silice avec un gradient d'éther dans l'éther de pétrole (40% à 98%) donne 236 mg (70%) du produit débenzylé **<u>92</u>**, sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,46 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,49 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,58 (s, 3H, H-10), 1,45-1,78 (m, 4H, H-2 et H-3), 1,78-1,95 (m, 2H, H-4), 2,54 (s, 1H, H-9), 2,61 (s large, 1H, OH), 2,69 (s large, 1H, OH), 3,66-3,73 (m, 3H, H-1 et H-6), 4,10-4,16 (m, 1H, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,9 (C-3), 27,5 (CH_3-acétonide), 27,6 (C-10), 28,0 (CH_3-acétonide), 32,9 (C-2), 35,1 (C-4), 63,2 (C-1), 68,3 (C-9), 72,9 (C-7), 74,0 (C-8), 78,1 (C-5), 86,4 (C-6), 109,5 (C_q-acétonide).

2-(5-But-3-ényl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-but-3-yn-2-ol <u>93</u>



$C_{13}H_{20}O_3$
M = 224,14 g.mol^{-1}

A une solution de 83 mg de l'alcool **<u>92</u>** (0,34 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de THF en présence de 114 mg de séléniocyanate de 2-nitrophényle (0,41 mmol, 1,2 éq.) sont ajoutés 83 mg de tributylphosphine (0,41 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est agité 12 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le dichlorométhane. La solution obtenue est lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. La purification du produit brut par chromatographie flash sur silice (éther / éther de pétrole 40%) donne 60 mg (41%) du dérivé sélénié attendu sous la forme d'un solide jaune.

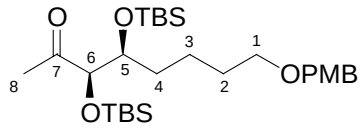
Les 60 mg de dérivé sélénié obtenus (0,14 mmol) sont mis en solution dans 2 mL de THF. 30 mg de periodate de sodium (0,28 mmol, 2 éq.) en solution dans 1 mL d'un mélange méthanol / eau (7 : 3) sont additionnés. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante avant d'être hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse d'HCl à 1M, puis avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et enfin avec une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous pression réduite. La purification du produit brut par chromatographie sur plaque préparative (éluant Et_2O / E.P. 40%) permet d'obtenir 13 mg d'alcène **<u>93</u>** avec un rendement de 44% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (A/B 1 :1).

Rf = 0,1 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,43 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,50 (s, 3H, H-10_A), 1,53 (s, 3H, H-10_B), 1,67-1,71 (m, 2H, H-4_A), 1,72-1,82 (m, 2H, H-4_B), 2,16-2,24 (m, 2H, H-3_A), 2,25-2,32 (m, 2H, H-3_B), 2,51 (s, 1H, H-9_A), 2,54 (s, 1H, H-9_B), 3,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6_A), 3,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6_B), 4,02-4,21 (2m, 2 x 1H, H-5), 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 2 x 1H, H-1*cis*), 5,06 (d, *J* = 17,2 Hz, 2 x 1H, H-1*trans*), 5,79-5,88 (m, 2 x 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 26,0 (C-10_A), 27,5 (CH_3-acétonide), 28,0 (C-10_B), 28,1 (CH_3-acétonide), 30,7 (C-3), 34,7 (C-4), 68,3 (C-9), 72,9 (C-7), 74,0 (C-8), 77,2 (C-5_A), 77,7 (C-5_B), 86,1 (C-6_A), 86,4 (C-6_B), 109,6 (C_q-acétonide), 115,4 (C-1), 138,4 (C-2).

3,4-Bis-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-8-(4-méthoxybenzyloxy)-octan-2-one 94



$C_{28}H_{52}O_5Si_2$
M = 524,34 g.mol^{-1}

A 520 mg de diol **70** (1,76 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de DMF sont ajoutés successivement 718 mg d'imidazole (10,54 mmol, 3 éq.) et 794 mg de TBSCl (5,27 mmol, 1,5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. L'excès de TBSCl est alors détruit par addition de méthanol. Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, le mélange est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 10%), 657 mg de produit disilylé **94** sont obtenus sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 71%.

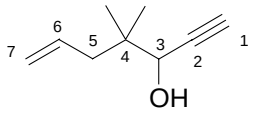
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,05 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,07 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$), 0,91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0,95 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1,26-1,29 (m, 2H, H-3), 1,52-1,54 (m, 2H, H-2), 1,63-1,66 (m, 2H, H-4), 2,20 (s, 3H, H-8), 3,44 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-1), 3,77-3,81 (m, 1H, H-5), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, H-6), 4,44 (s, 2H, OCH_2Ar), 6,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, H-ar.), 7,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ -4,3 ($2SiCH_3$), -4,0 ($2SiCH_3$), 18,4 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 18,6 ($Si\mathbf{C}(CH_3)_3$), 23,0 (C-3), 26,2 ($2SiC(\mathbf{C}H_3)_3$), 28,8 (C-8), 30,1 (C-2), 33,0 (C-4), 55,7 (OCH_3), 70,3 (C-1), 73,0 (OCH_2Ar), 75,5 (C-5), 80,9 (C-6), 114,1 (2C-ar.), 129,6 (2C-ar.), 130,8 (C_q-ar.), 159,3 (C_q-ar.), 210,3 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) *m/z* 542 ($M + NH_4^+$), 385, 240.

4,4-Diméthylhept-6-èn-1-yn-3-ol 97



$C_9H_{14}O$
M = 138,10 g.mol^{-1}

A une solution de 450 µL d'HMDS (2,14 mmol, 1,2 éq.) dans 10 mL de THF sont ajoutés, à –78°C, 1,28 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 2,14 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est alors agité 30 minutes à 0°C puis refroidi à nouveau à –78°C pour permettre l'addition de 300 µL de triméthylsilylacétylène (2,14 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est laissé revenir 1 heure à température ambiante puis refroidi à nouveau à –78°C. 200 mg de 2,2-diméthylpenténal (1,78 mmol, 1 éq.) en solution dans 6 mL de THF sont alors ajoutés goutte-à-goutte puis le mélange est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

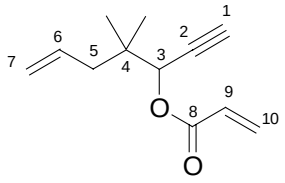
Le produit brut est mis en solution dans 6 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est alors dilué à l'éther et hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E .P. 10 : 90), 170 mg de l'ényne **97** sont isolés avec un rendement de 69%.

Rf = 0,7 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,02 (s, 6H, 2 x CH_3), 1,85 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, OH), 2,12-2,17 (m, 1H, H-5), 2,20-2,26 (m, 1H, H-5), 2,51 (s, 1H, H-1), 4,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, H-3), 5,09-5,17 (m, 2H, H-7), 5,84-5,93 (m, 1H, H-6).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,8 (CH_3), 23,0 (CH_3), 38,9 (C-4), 43,0 (C-5), 70,4 (C-3), 74,6 (C-1), 83,6 (C-2), 118,3 (C-7), 135,2 (C-6).

Acrylate de 1-éthynyl-2,2-diméthylpent-4-ényle 98



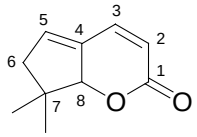
$C_{12}H_{16}O_2$
M = 192,12 g.mol^{-1}

A une solution de 170 mg d'alcool **97** (1,23 mmol, 1 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane en présence de 860 µL de triéthylamine (6,15 mmol, 5 éq.) sont ajoutés, à 0°C, 400 µL de chlorure d'acryloyle (4,92 mmol, 4 éq.). Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. La réaction ne semblant pas avancer, 5 équivalents de triéthylamine et 4 équivalents de chlorure d'acryloyle sont ajoutés à nouveau. Après 24 heures d'agitation supplémentaire, le milieu est dilué par du dichlorométhane. La phase organique est décantée puis successivement lavée avec une solution aqueuse de HCl à 10%, une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ et enfin une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est alors séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée sous pression réduite. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E .P. 5 : 95), 11 mg du diényne **98** sont isolés avec un rendement de 6%.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (s, 6H, $2CH_3$), 2,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-5), 2,44 (s, 1H, H-1), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,18 (s, 1H, H-3), 5,73-5,79 (m, 1H, H-6), 5,86 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-10*cis*), 6,09-6,18 (m, 1H, H-9), 6,43 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H-10*trans*).

7,7-Diméthyl-7,7a-dihydro-6*H*-cyclopenta[*b*]pyran-2-one 99



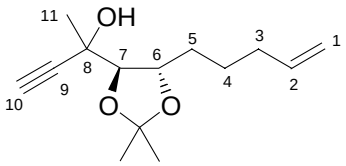
$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164,08 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse (voir la procédure générale) est réalisée à partir de 11 mg du diényne **98** (0,06 mmol, 1 éq.) en présence de 2 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,003 mmol, 5%) dans 1 mL de dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation à 40°C, le solvant est évaporé et le bicycle **99** attendu est observé par RMN comme produit largement majoritaire.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,04 (s, 3H, CH_3), 1,31 (s, 3H, CH_3), 2,31-2,42 (m, 2H, H-6), 5,07 (s, 1H, H-8), 5,81 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-2), 6,05 (s large, 1H, H-5), 7,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,6 (CH_3), 28,9 (CH_3), 45,1 (C-7), 47,3 (C-6), 90,2 (C-8), 119,6 (C-2), 132,9 (C-5), 133,8 (C-4), 139,4 (C-3), 166,4 (C=O).

2-(2,2-Diméthyl-5-pent-4-énYl-[1,3]dioxolan-4-yl)-but-3-yn-2-ol <u>100</u>



$C_{14}H_{22}O_3$
M = 238,16 g.mol^{-1}

A une solution de 102 µL de chlorure d'oxalyle (1,17 mmol, 1,2 éq.) dans 4 mL de dichlorométhane sont ajoutés 139 µL de DMSO (1,96 mmol, 2 éq.) à –55°C. Le milieu est agité 10 minutes puis une solution de 236 mg d'alcool **<u>92</u>** (0,98 mmol, 1 éq.) dans 2 mL de dichlorométhane est additionnée goutte-à-goutte. Le milieu est agité 25 minutes à –55°C puis 683 µL de triéthylamine (4,90 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. Après 5 minutes d'agitation, le milieu est laissé revenir à température ambiante puis 5 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Le produit brut est repris dans l'éther froid et filtré sur coton. 262 mg d'aldéhyde brut, une huile jaune, sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères (1 : 1).

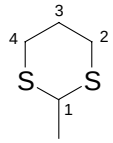
1,74 g de bromure de méthyltriphénylphosphonium (4,9 mmol, 5 éq.) sont séchés à 110°C sous vide pendant une nuit avant d'être mis en solution dans 10 mL de THF. 3,06 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 4,9 mmol, 5 éq.) sont ajoutés à 0°C. Après 10 minutes d'agitation à 0°C, 235 mg de l'aldéhyde obtenu précédemment (0,98 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure puis 5 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (gradient d'éluant : éther/éther de pétrole 2% à 20%) pour donner 62,5 mg (27%) d'alcène **<u>100</u>** attendu sous forme d'une huile jaune contenant un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 1 : 1).

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,42 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,45 (s, 2 x 3H, CH_3-acétonide), 1,50 (s, 3H, H-11$_A$), 1,53 (s, 3H, H-11$_B$), 1,42-1,65 (m, 2 x 4H, H-4 et H-5), 2,09-2,13 (m, 2 x 2H, H-3), 2,50 (s, 1H, H-10$_A$), 2,51 (s, 1H, H-1$_B$), 2,62 (s, 1H, OH$_A$), 2,72 (s, 1H, OH$_B$), 3,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7$_A$), 3,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-7$_B$), 4,06-4,14 (m, 2 x 1H, H-6), 4,97 (d, *J* = 10,2 Hz, 2 x 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 x 1H, H-1*trans*), 5,77-5,86 (m, 2 x 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,8 (CH_3-acétonide), 26,1 (C-4), 27,4 (CH_3-acétonide), 27,5 (C-11_A), 28,0 (C-3), 28,1 (C-11_B), 34,9 (C-5), 68,4 (C-10), 72,9 (C-8), 73,9 (C-6), 84,8 (C-9), 86,2 (C-7), 109,6 (C_q-acétonide), 115,1 (C-1), 138,9 (C-2).

2-Méthyl-1,3-dithiane <u>102</u>[219]



$C_5H_{10}S_2$
M = 134,02 g.mol^{-1}

A une solution à 0°C de 3 mL d'acétaldéhyde (53,7 mmol, 1,2 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane sont ajoutés un mélange contenant 4,5 mL de propanedithiol (44,8 mmol, 1 éq.) et 6,8 mL de BF_3-Et_2O (53,7 mmol, 1,2 éq.) en solution dans 8 mL de dichlorométhane. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est chauffé à reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, le milieu est versé sur de la glace. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec une solution aqueuse de NaOH à 2,5M puis à l'eau et enfin avec une solution aqueuse saturée de NaCl, avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Le produit brut est purifié par distillation, ainsi, 2,09 g de méthyldithiane **<u>102</u>** attendu sont isolés sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 35%.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 40%)

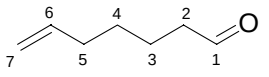
Pt d'ébullition : 76°C (23 mm Hg).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH_3), 1,77-1,86 (m, 1H, H-3), 2,07-2,18 (m, 1H, H-3), 2,77-2,85 (m, 2H, H-2 et H-4), 2,88-2,97 (m, 2H, H-2 et H-4), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 21,7 (CH_3), 25,6 (C-3), 31,1 (C-2 ou C-4), 31,4 (C-4 ou C-2), 42,5 (C-1).

[219] Corey, E. J. ; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.

Hept-6-énal <u>103</u>

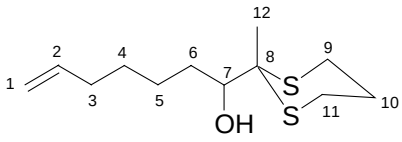


$C_7H_{12}O$
M = 112,09 g.mol^{-1}

A 2 g d'heptènoate d'éthyle (12,8 mmol, 1 éq.) en solution dans 40 mL de dichlorométhane sont ajoutés, goutte-à-goutte à –90°C, 14 mL de DIBAl-H (14,1 mmol, 1,1 éq.). Le milieu est agité à –90°C pendant 2 heures. L'excès de DIBAl-H est « *quenché* » par ajout de 5 mL d'acétate d'éthyle puis le milieu est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de sel de Seignette. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. 1,4 g d'hept-6-énal **<u>103</u>** attendu sont ainsi obtenus (rendement quasi-quantitatif). Du fait de l'instabilité de l'aldéhyde obtenu et de sa volatilité, le produit n'est pas purifié et utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26-1,32 (m , 2H, H-4), 1,43-1,49 (m, 2H, H-3), 2,08-2,12 (m, 2H, H-5), 2,48 (td, *J* = 7,3 ; 1,8 Hz, 2H, H-2), 4,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-7*cis*), 5,04 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-7*trans*), 5,81-5,84 (m, 1H, H-6), 9,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, CHO).

1-(2-Méthyl-[1,3]dithian-2-yl)-hept-6-èn-1-ol <u>104</u>



$C_{12}H_{22}OS_2$
M = 246,11 g.mol^{-1}

<u>104</u>

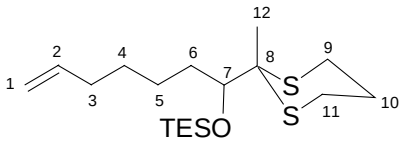
8 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 12,8 mmol, 1,1 éq.) sont additionnés, goutte-à-goutte à –20°C, à une solution de 1,39 mL de méthyldithiane (11,6 mol, 1 éq.) dans 40 mL de THF. Après 1 heure d'agitation à –20°C, le mélange est refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 1,46 g d'hept-6-ènal **<u>103</u>** (12,8 mmol, 1,1 éq.) en solution dans 5 mL de THF. Le milieu est lentement laissé revenir à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 10 : 90), 1,82 g du composé **<u>104</u>** attendu sont isolés avec un rendement de 62%.

Rf = 0,4 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,40 (s, 3H, H-12), 1,41-1,49 (m, 4H, 2H-4, H-5 et H-6), 1,62-1,66 (m, 1H, H-5), 1,78-1,91 (m, 1H, H-10), 1,93-1,99 (m, 1H, H-6), 2,07-2,15 (m, 3H, 2H-3 et H-10), 2,59-2,67 (m, 2H, H-9 et H-11), 2,78 (s, 1H, OH), 2,98-3,03 (m, 2H, H-9 et H-10), 3,96 (d, *J* = 9,6 Hz, H, H-7), 4,97 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,03 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,80-5,89 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 22,0 (C-12), 24,8 (C-10), 25,9 (C-9 ou C-11), 26,5 (C-11 ou C-11), 27,7 (C-4), 29,3 (C-5), 30,2 (C-6), 34,2 (C-3), 54,4 (C-8), 71,5 (C-7), 114,8 (C-1), 139,4 (C-2).

Triéthyl-[1-(2-méthyl-[1,3]dithian-2-yl)-hept-6-ènyloxy]-silane 105



$C_{18}H_{36}OS_2Si$
M = 360,20 g.mol^{-1}

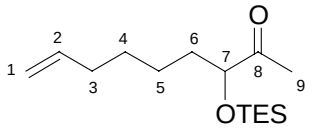
975 mg de NaH à 60% en masse (24,4 mmol, 6 éq.) sont mis en solution dans 7 mL de THF. 1 g d'alcool **104** (4,1 mmol, 1 éq.) en solution dans 7 mL de THF sont additionnés, goutte-à-goutte à 0°C, puis 2,55 mL de TESOTf (8,1 mmol, 2 éq.) sont ajoutés goutte-à-goutte également. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. L'excès de TESOTf est « *quenché* » par addition de 2 mL de méthanol. Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 2 : 98), 1,38 g du dérivé silylé **105** attendu sont isolés avec un rendement de 94%.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 10%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,60-0,64 (m, 6H, $Si(C\mathbf{H}_2CH_3)_3$), 0,95-1,03 (m, 9H, $Si(CH_2C\mathbf{H}_3)_3$), 1,28-1,57 (m, 5H, 2H-4, 2H-5 et H-6), 1,61 (s, 3H, H-12), 1,92-1,98 (m, 2H, H-6 et H-10), 1,98-2,02 (m, 1H, H-10), 2,03-2,10 (m, 2H, H-3), 2,80-2,86 (m, 4H, H-9 et H-11), 3,90 (dd, *J* = 6,0 ; 2,2 Hz, 1H, H-7), 4,96 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,87 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 6,0 ($Si(\mathbf{C}H_2CH_3)_3$), 7,6 ($Si(CH_2\mathbf{C}H_3)_3$), 22,9 (C-12), 25,6 (C-10), 26,6 (C-9 ou C-11), 26,8 (C-9 ou C-11), 27,3 (C-4), 29,5 (C-5), 33,5 (C-6), 34,1 (C-3), 55,6 (C-8), 78,1 (C-7), 114,8 (C-1), 139,3 (C-2).

3-Triéthylsilyloxynon-8-èn-2-one <u>106</u>



$C_{15}H_{30}O_2Si$
M = 270,20 g.mol^{-1}

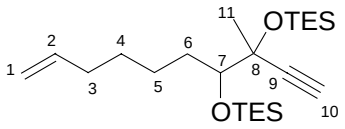
A 1,38 g de dithiane **<u>105</u>** (3,83 mmol, 1 éq.) en solution dans 250 mL d'un mélange acétone / eau (4 : 1) sont successivement additionnés 11,5 g de carbonate de calcium (114 mmol, 30 éq.) et 24 mL d'iodure de méthyle (383 mmol, 100 éq.). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 16 heures. Le milieu est concentré sous vide et le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 1 : 99), 500 mg de la méthylcétone **<u>106</u>** sont isolés avec un rendement de 72%.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 10%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,59-0,67 (m, 6H, Si(C**H**$_2$CH$_3$)$_3$), 0,94-1,00 (m, 9H, Si(CH$_2$C**H**$_3$)$_3$), 1,33-1,44 (m, 4H, H-4 et H-5), 1,57-1,65 (m, 2H, H-6), 2,03-2,10 (m, 2H, H-3), 2,19 (s, 3H, H-9), 4,01 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-7), 4,96 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,76-5,86 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 5,1 (Si(**C**H$_2$CH$_3$)$_3$), 7,2 (Si(CH$_2$**C**H$_3$)$_3$), 24,7 (C-5), 25,5 (C-9), 29,1 (C-4), 34,0 (C-3), 35,1 (C-6), 79,2 (C-7), 114,9 (C-1), 139,1 (C-2), 213,1 (C=O).

8-Méthyl-7,8-bis-triéthylsilyloxy-dec-1-èn-9-yne <u>109</u>



$C_{23}H_{46}O_2Si_2$
M = 410,30 g.mol^{-1}

A une solution de 370 µL d'hexaméthyldisilazane (1,73 mmol, 1,2 éq.) dans 8 mL de THF sont ajoutés, à –78°C, 1,08 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 1,73 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est alors agité 30 minutes à 0°C puis refroidi à nouveau à –78°C pour permettre l'addition de 245 µL de triméthylsilylacétylène (1,73 mmol, 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est laissé revenir 30 minutes à température ambiante puis refroidi à nouveau à -78°C. 390 mg de méthylcétone **<u>106</u>** (1,44 mmol, 1 éq.) en solution dans 4 mL de THF sont alors ajoutés goutte-à-goutte puis le mélange est laissé revenir à température ambiante pendant la nuit avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

Le produit brut obtenu est mis en solution dans 6 mL de méthanol en présence d'une quantité catalytique de K_2CO_3. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est alors dilué à l'éther et hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

437 mg d'ényne brut obtenu (1,48 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 4 mL de DMF. 301 mg d'imidazole (4,42 mmol, 3 éq.) et 370 µL de TESCl (2,21 mmol, 1,5 éq.) sont additionnés successivement. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. L'excès de TESCl est « *quenché* » par addition de 1 mL de méthanol. Après 20 minutes d'agitation supplémentaire, le milieu est hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant E.P. 100%), 235 mg du composé disilylé **<u>109</u>** attendu sont obtenus sous la forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (3 : 1) avec un rendement global de 40% sur trois étapes.

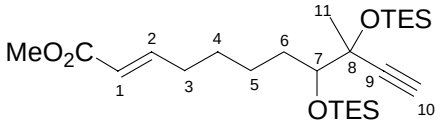
Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 10%)

Diastéréoisomère majoritaire :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,62-0,75 (m, 2 x 6H, 2 x $Si(C\mathbf{H}_2CH_3)_3$), 0,94-1,02 (m, 2 x 9H, 2 x $Si(CH_2C\mathbf{H}_3)_3$), 0,18-0,61 (m, 5H, 2H-4, 2H-5 et H-6), 1,39 (s, 3H, H-11), 1,41-1,46 (m, 1H, H-6), 2,04-2,10 (m, 2H, H-3), 2,39 (s, 1H, H-10), 3,61 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-7), 4,95 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,79-5,88 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 6,0 ($Si(\mathbf{C}H_2CH_3)_3$), 6,5 ($Si(\mathbf{C}H_2CH_3)_3$), 7,4 ($Si(CH_2\mathbf{C}H_3)_3$), 7,5 ($Si(CH_2\mathbf{C}H_3)_3$), 24,8 (C-11), 26,9 (C-5), 29,6 (C-4), 31,8 (C-6), 34,2 (C-3), 73,3 (C-8), 74,1 (C-10), 79,4 (C-7), 89,4 (C-9), 114,6 (C-1), 139,5 (C-2).

9-Méthyl-8,9-bis-triéthylsilyloxy-undec-2-èn-10-ynoate de méthyle <u>110</u>



$C_{25}H_{48}O_4Si_2$
M = 468,31 g.mol^{-1}

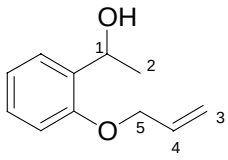
La réaction de métathèse tandem (voir la procédure générale) entre 75 mg d'ényne **<u>109</u>** (0,18 mmol, 1 éq.) et 49 µL d'acrylate de méthyle (0,55 mmol, 3 éq.) en présence de 11 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,018 mmol, 10%) dans 4 mL de dichlorométhane conduit au produit de métathèse croisée alcène-alcène **<u>110</u>** identifié comme produit largement majoritaire par analyse RMN.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,60-0,71 (m, 2 x 6H, 2 x Si(C**H**$_2$CH$_3$)$_3$), 0,93-0,99 (m, 2 x 9H, 2 x Si(CH$_2$C**H**$_3$)$_3$), 1,20-1,78 (m, 6H, H-4, H-5 et H-6), 1,47 (s, 3H, H-11), 2,18-2,23 (m, 2H, H-3), 2,37 (s, 1H, H-10), 3,55-3,60 (m, 1H, H-7), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 5,82 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H, H-1), 6,94-7,00 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 6,0 (Si(**C**H$_2$CH$_3$)$_3$), 6,5 (Si(**C**H$_2$CH$_3$)$_3$), 7,4 (Si(CH$_2$**C**H$_3$)$_3$), 7,5 (Si(CH$_2$**C**H$_3$)$_3$), 24,8 (C-11), 26,9 (C-5), 29,6 (C-4), 31,8 (C-6), 32,6 (C-3), 51,8 (OCH_3), 72,9 (C-10), 73,2 (C-8), 79,2 (C-7), 89,4 (C-9), 121,3 (C-1), 150,1 (C-2), 167,6 (C=O).

1-(2-Allyloxyphényl)-éthanol <u>111</u>



$C_{11}H_{14}O_2$
M = 178,10 g.mol^{-1}

A 750 mg de *O*-allylsalicylaldéhyde (4,46 mmol, 1 éq.) en solution dans 15 mL THF sont ajoutés, goutte-à-goutte à –78°C, 5,35 mL de méthyllithium (1M dans le THF, 5,35 mmol, 1,2 éq.). Le milieu est laissé revenir à température ambiante sur 12 heures puis hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Après dilution à l'éther, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 10 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 20%), le produit **<u>111</u>** (608 mg, 77%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

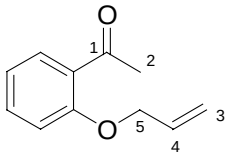
Rf = 0,5 (éther/éther de pétrole 20%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,54 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H-2), 2,71 (s large, 1H, OH), 4,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, H-5), 5,15 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-1), 5,33 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H-3*cis*), 5,45 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H, H-3*trans*), 6,04-6,15 (m, 1H, H-4), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-ar.), 6,99-7,02 (m, 1H, H-ar.), 7,24-7,28 (m, 1H, H-ar.), 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 23,2 (C-2), 67,0 (C-1), 69,1 (C-5), 111,9 (C-ar.), 118,0 (C-3), 121,4 (C-ar.), 126,5 (C-ar.), 128,6 (C-ar.), 133,3 (C-4), 134,0 (C_q- ar.), 155,8 (C_q-ar.).

MS (ID, ICP, NH_3) : 179 ($M + H^+$), 178, 161.

1-(2-Allyloxyphényl)-éthanone 112



$C_{11}H_{12}O_2$
M = 176,08 g.mol^{-1}

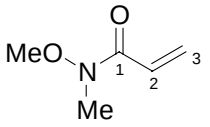
A 1,09 g de PCC (5,06 mmol, 1,5 éq.) en suspension dans le dichlorométhane sont additionnés 600 mg de l'alcool **111** (3,37 mmol, 1 éq.) en solution dans le dichlorométhane. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis 10 mL d'éther sont ajoutés. Le surnageant est décanté et le résidu insoluble est lavé avec 3 x 5 mL d'éther. La phase organique est filtrée sur célite puis évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 25%), la méthylcétone **112** (264 mg, 45%) est isolée sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,6 (éther/éther de pétrole 20%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,67 (s, 3H, H-2), 4,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, H-5), 5,35 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-3*cis*), 5,46 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-3*trans*), 6,00-6,18 (m, 1H, H-4), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-ar.), 6,98-7,05 (m, 1H, H-ar.), 7,44-7,47 (m, 1H, H-ar.), 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 32,4 (C-2), 69,8 (C-5), 113,2 (C-ar.), 118,6 (C-3), 121,2 (C-ar.), 129,0 (C-ar.), 130,8 (C-ar.), 133,0 (C-ar.), 133,9 (C_q-ar.), 158,3 (C_q-ar.), 200,4 (C-1).

_N_-méthoxy-_N_-méthylacrylamide <u>115</u>[220]



$C_5H_9NO_2$
M = 115,13 g.mol^{-1}

5 g de chlorure d'acryloyle (55 mmol, 1 éq.) et 5,9 g d'amine de Weinreb (60,5 mmol, 1,1 éq.) sont mis en solution dans 190 mL de chloroforme préalablement lavé à l'eau et distillé sur chlorure de magnésium afin d'être exempt de toute trace d'éthanol. 9,8 mL de pyridine (121 mmol, 2,2 éq.) sont ajoutés, goutte-à-goutte, à 0°C. A la fin de l'addition, le mélange est agité 30 minutes à température ambiante avant d'être concentré précautionneusement (produit très volatil) sous pression réduite. Le résidu est repris dans 170 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl et extrait par un mélange Et_2O / CH_2Cl_2 (1 : 1). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée puis évaporée. Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther/éther de pétrole 60%), l'amide de Weinreb **<u>115</u>** (2,52 g, 40%) est isolé sous la forme d'une huile jaune.

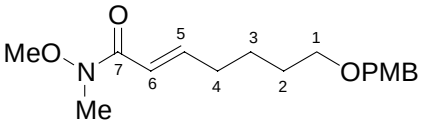
Rf = 0,2 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,28 (s, 3H, NCH_3), 3,72 (s, 3H, $NOCH_3$), 5,76 (dd, *J* = 10,4 ; 1,9 Hz, 1H, H-3*cis*), 6,44 (dd, *J* = 17,1 ; 1,9 Hz, 1H, H-3*trans*), 6,74 (dd, *J* = 10,4 ; 17,1 Hz, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 31,9 (NCH_3), 61,9 ($NOCH_3$), 125,1 (C-2), 129,7 (C-3), 165,9 (C=O).

[220] Corminboeuf, O. ; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735-1738.

_N_-méthoxy-_N_-méthyl-7-(4-méthoxybenzyloxy)-hept-2-ènamide <u>116</u>



$C_{17}H_{24}NO_4$
M = 307,18 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse croisée (voir procédure générale) entre 1,25 g d'alcène **<u>68</u>** (5,68 mmol, 1 éq.) et 1,48 g d'amide de Weinreb **<u>115</u>** (17,04 mmol, 3 éq.) en solution dans 30 mL de dichlorométhane en présence de 36 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,057 mmol, 1%) conduit, après 15 jours d'agitation à 40°C, au produit de couplage **<u>116</u>** attendu. Après purification sur colonne de silice avec un gradient d'éther dans l'éther de pétrole (10%, 25% puis 60%), 592 mg d'alcène **<u>116</u>** sont isolés avec un rendement de 40%.

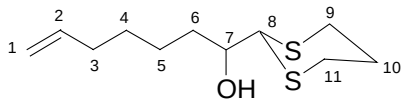
Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,55-1,63 (m, 2H, H-3), 1,54-1,70 (m, 2H, H-2), 2,23-2,30 (m, 2H, H-4), 3,26 (s, 3H, NCH_3), 3,47 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, H-1), 3,71 (s, 3H, $NOCH_3$), 3,82 (s, 3H, $ArOCH_3$), 4,45 (s, 2H, OCH_2Ar), 6,41 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-6), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-ar.), 6,94-7,03 (m, 1H, H-5), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H-ar.).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,4 (C-3), 29,7 (C-2), 32,7 (C-4), 32,8 (NCH_3), 55,7 ($ArOCH_3$), 62,0 ($NOCH_3$), 70,1 (C-1), 73,0 (OCH_2Ar), 114,2 (2C-ar.), 119,2 (C-6), 129,6 (2C-ar.), 131,0 (C_q-ar.), 147,9 (C-5), 159,5 (C_q-ar.), 167,4 (C=O).

MS (ID, ICP, NH_3) : 325 ($M + NH_4^+$), 308 ($M + H^+$), 241, 122.

1-[1,3]Dithian-2-yl-hept-6-èn-1-ol <u>117</u>



$C_{11}H_{20}OS_2$
M = 232,10 g.mol^{-1}

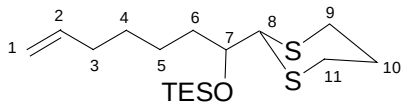
8 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 12,8 mmol, 1,1 éq.) sont additionnés, goutte-à-goutte à –20°C, à une solution de 1,4 g de 1,3-dithiane (11,6 mol, 1 éq.) dans 40 mL de THF. Après 1 heure d'agitation à –20°C, le mélange est refroidi à –78°C pour permettre l'addition de 1,43 g d'hept-6-ènal **<u>103</u>** (12,8 mmol, 1,1 éq.) en solution dans 5 mL de THF. Le milieu est lentement laissé revenir à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures avant d'être hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 30 : 70), 1,33 g du composé **<u>104</u>** attendu sont isolés avec un rendement de 49%.

Rf = 0,4 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26-1,62 (m, 5H, 2H-4, 2H-5 et H-6), 1,82-1,90 (m, 1H, H-6), 1,90-2,03 (m, 1H, H-10), 2,03-2,12 (m, 3H, H-10 et 2H-3), 2,39 (s, 1H, OH), 2,74-2,78 (m, 2H, H-9 et H-11), 2,78-2,81 (m, 2H, H-9 et H-11), 3,88-3,94 (m, 2H, H-7 et H-8), 4,96 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,03 (d, J = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,87 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,7 (C-5), 26,1 (C-10), 28,3 (C-9 ou C-11), 28,8 (C-11 ou C-11), 29,2 (C-4), 34,1 (C-3 ou C-6), 34,3 (C-3 ou C-6), 52,8 (C-8), 72,5 (C-7), 114,9 (C-1), 139,3 (C-2).

1-[1,3]Dithian-2-yl-hept-6-èn-1-ol silylé <u>118</u>



$C_{17}H_{34}OS_2Si$
M = 346,18 g.mol^{-1}

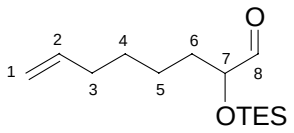
1,38 g de NaH à 60% en masse (34,4 mmol, 6 éq.) sont mis en solution dans 10 mL de THF. 1,33 g d'alcool **<u>117</u>** (5,4 mmol, 1 éq.) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés, goutte-à-goutte à 0°C, puis 3,4 mL de TESOTf (10,7 mmol, 2 éq.) sont ajoutés goutte-à-goutte également. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C puis 3 heures à température ambiante. L'excès de TESOTf est « *quenché* » par addition de 2 mL de méthanol. Après 30 minutes d'agitation supplémentaire, le mélange est hydrolysé par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. Après purification sur colonne de silice (éluant Et_2O / E.P. 2 : 98), 1,26 g du dérivé silylé **<u>118</u>** attendu sont isolés avec un rendement de 68%.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 10%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 6H, Si(C**H**$_2$CH$_3$)$_3$), 0,97-1,03 (m, 9H, Si(CH$_2$C**H**$_3$)$_3$), 1,08-1,31 (m, 4H, H-4 et H-5), 1,61-1,69 (s, 2H, H-6), 1,77-1,92 (m, 1H, H-10), 2,02-2,08 (m, 3H, 2H-3 et H-10), 2,85-2,91 (m, 4H, H-9 et H-11), 3,84-3,88 (m, 1H, H-7), 4,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H-8), 4,96 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,78-5,86 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 5,5 (Si(**C**H$_2$CH$_3$)$_3$), 7,3 (Si(CH$_2$**C**H$_3$)$_3$), 26,8 (C-5), 28,1 (C-10), 29,5 (C-4), 30,1 (C-11 ou C-9), 31,1 (C-11 ou C-9), 34,1 (C-3), 34,8 (C-6), 55,1 (C-8), 75,2 (C-7), 114,8 (C-1), 139,3 (C-2).

3-Triéthylsilyloxyoct-7-ènal <u>119</u>



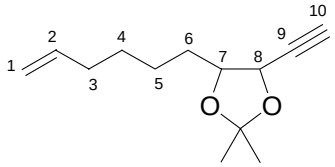
$C_{14}H_{28}O_2Si$
M = 256,19 g.mol^{-1}

A 500 mg de dithiane **<u>118</u>** (1,45 mmol, 1 éq.) en solution dans 100 mL d'un mélange acétone / eau (4 : 1) sont successivement additionnés 4,35 g de carbonate de calcium (43,5 mmol, 30 éq.) et 8,9 mL d'iodure de méthyle (145 mmol, 100 éq.). Le mélange réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 16 heures. Le milieu est concentré sous vide et le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl avant d'être séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées. 300 mg d'aldéhyde **<u>119</u>** (81% brut) sont obtenus et utilisés sans purification dans la suite de la synthèse du fait de l'instabilité du produit formé.

Rf = 0,8 (éther/éther de pétrole 10%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,56-0,72 (m, 6H, Si(C**H**$_2$CH$_3$)$_3$), 0,94-1,01 (m, 9H, Si(CH$_2$C**H**$_3$)$_3$), 1,27-1,31 (m, 2H, H-4), 1,39-1,46 (m, 2H, H-5), 1,61-1,67 (m, 2H, H-6), 2,05-2,09 (m, 2H, H-3), 3,98 (td, *J* = 6,5 ; 1,6 Hz, 1H, H-7), 4,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,76-5,85 (m, 1H, H-2), 9,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, CHO).

4-Ethynyl-5-hex-5-ényl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolane <u>121</u>



$C_{13}H_{20}O_2$
M =208,15 g.mol^{-1}

A une solution de 223 µL de triméthylsilylacétylène (1,58 mmol, 1,2 éq.) dans 5 mL de THF sont ajoutés, à –78°C, 1 mL de *n*-butyllithium (1,6M dans l'hexane, 1,58 mmol, 1,2 éq.). Le mélange est alors agité 30 minutes à température ambiante puis refroidi à nouveau à -78°C pour permettre l'addition, goutte-à-goutte, de 336 mg d'aldéhyde **<u>119</u>** (1,31 mmol, 1 éq.) en solution dans 5 mL de THF. Le mélange est alors laissé revenir à température ambiante pendant la nuit avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

Le produit brut est mis en solution dans 6 mL de THF en présence de 685 mg de TBAF monohydraté (2,62 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange est alors dilué à l'éther et hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée.

50 mg de diol brut obtenu (0,29 mmol, 1 éq.) sont mis en solution dans 2 mL de 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. Le milieu est alors dilué à l'éther puis hydrolysé par ajout d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase organique est alors lavée à l'eau avant d'être séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Après purification sur colonne de silice (éluant : Et_2O / E.P. 20 : 80), 31 mg de l'acétal **<u>121</u>** attendu sont isolés (rendement de 51% sur cette dernière étape) sous la forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères (A/B 4 : 1).

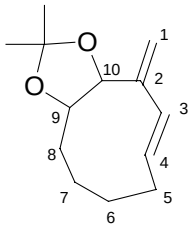
Rf = 0,4 (éther/éther de pétrole 10%)

Diastéréoisomère majoritaire A

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,31 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,32-1,50 (m, 4H, H-4 et H-5), 1,52 (s, 3H, CH_3-acétonide), 1,70-1,88 (m, 2H, H-6), 1,98-2,03 (m, 2H, H-3), 2,52 (s, 1H, H-10), 4,02-4,05 (m, 1H, H-7), 4,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H-8), 4,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-1*cis*), 5,02 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, H-1*trans*), 5,75-5,85 (m, 1H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100,6 MHz) δ 25,8 (C-5), 26,5 (CH_3-acétonide), 28,2 (CH_3-acétonide), 29,3 (C-4), 30,9 (C-6), 34,0 (C-3), 69,5 (C-8), 75,9 (C-10), 78,3 (C-7), 80,5 (C-9), 110,1 (C_q-acétonide), 114,9 (C-1), 139,1 (C-2).

2,2-Diméthyl-10-méthylène-4,5,6,9,10,10a-hexahydro-3a*H*-cyclonona[1,3]-dioxolane <u>122</u>



$C_{13}H_{20}O_2$
M = 208,15 g.mol^{-1}

La réaction de métathèse ényne (voir la procédure générale) de 31 mg d'ényne **<u>121</u>** (0,15 mmol, 1 éq.) en présence de 10 mg de catalyseur d'Hoveyda (0,015 mmol, 10%) dans 2 mL de dichlorométhane conduit au cycle à 9 chaînons **<u>122</u>** identifié comme produit largement majoritaire par analyse RMN.

Rf = 0,9 (éther/éther de pétrole 40%)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,50-2,0 (m, 14H, 2CH_3-acétonide, H-5, H-6, H-7 et H-8), 4,12-4,18 (m, 1H, H-9), 4,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, H-10), 5,08 (s, 1H, H-1), 5,32 (s, 1H, H-1), 5,43-5,52 (m, 1H, H-4), 6,04 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H-3).