



Vers la synthèse totale de la paulitine. Etude de nouvelles réactions de métathèse.

Emeline Vedrenne

► To cite this version:

Emeline Vedrenne. Vers la synthèse totale de la paulitine. Etude de nouvelles réactions de métathèse.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT : . pastel-00001926

HAL Id: pastel-00001926

<https://pastel.hal.science/pastel-00001926>

Submitted on 26 Apr 2007

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

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



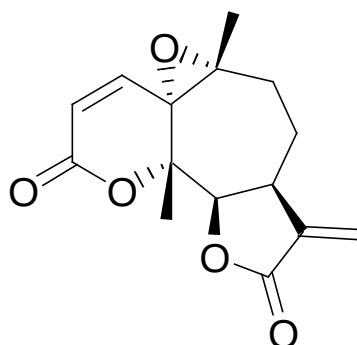
Thèse de Doctorat

Spécialité : Chimie organique

Présentée par
Emeline VEDRENNE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

**Vers la synthèse totale de la paulitine
Etude de nouvelles réactions de métathèse**



Soutenance le 13 juillet 2006 devant le jury composé de :

Prof.	Janine COSSY	Président
	Cyrille KOUKLOVSKY	Rapporteur
	Olivier PIVA	Rapporteur
Dr	Laurent EL KAIM	Examineur
	Laurence GRIMAUD	Examineur

*Thèse préparée au laboratoire UCP
Ecole Nationale Supérieure de Techniques Avancées
32, boulevard Victor, 75015 PARIS*

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 Elkaïm. Je voudrais ici lui exprimer tous mes remerciements pour m'avoir accueillie dans son équipe. Son « goût pour les goûters » m'a donné l'occasion de prendre quelques kilos, qu'il s'est empressé de me faire perdre lors de nos sorties roller... Merci d'avoir tenté (je dis bien tenté) de me rattraper dans la rue du Charolais !

Toute ma reconnaissance revient au docteur Laurence Grimaud pour m'avoir encadrée au cours de toutes ces années. Je la remercie pour son soutien, ses encouragements, sa patience et la confiance qu'elle m'a toujours accordés.

Je tiens également à remercier Mme le professeur Janine Cossy, en qualité de président du jury, ainsi que les professeurs Cyrille Kouklovsky et Olivier Piva (merci pour le plant d'ambrosie !) qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en tant que rapporteurs.

Un grand merci à Jean-Pierre Pulicani qui m'a été d'une grande aide avec la HPLC chirale. Allez courage, plus que deux pompes à brancher !

Merci aussi à tous ceux qui font ou ont fait partie de l'équipe. Je pense particulièrement à Simon qui a dû perdre un peu de son oreille absolue à cause de moi, mais sûrement pas la foi (Ophélie n'a rien à voir avec ça !)... à Sabrina qui aura été ma première et inoubliable stagiaire (Ophélie a pourtant essayé !)... à Emilie, Julie, Marie, Hervé, Thomas, Laurent en leur temps... merci pour tous ces souvenirs partagés autour des distill', des rotas, de la RMN... Merci à Elise qui fait presque partie du labo d'orga ! Merci aussi au laboratoire de Génie de Procédés pour avoir supporté sans (presque) broncher les odeurs de dithiane...

Un grand merci à Léli pour nos fous rires intoxiqués lors d'inventaires de cave, les rafistolages de matos (pour la chasse d'eau, elle vous conseillera un élastique et du film étirable... enfin elle se comprend...), mais aussi en dehors du labo : paellas, imitations (arrête, je peux plus rire !), schotchages sur fond d'écran (hé, t'as vu ça change de couleur !), tai-chiman (mentalement, tu es là !) et karaté (tu sais où il faut viser)... et j'en oublie ! Merci ma louloute !

Je tiens aussi à remercier tous mes amis, toujours présents à l'appel et sans qui ses dernières années n'auraient pas été pareilles ! Je pense à Aurélie : trois ans de thèse, trois ans de colloc', voilà c'est fini... pas besoin d'un quai de gare pour écraser une petite larme... merci pour ta patience (si ! si !), ton recul... merci pour les tartelettes (surtout à la rhubarbe !), l'atelier « découpe ton légume en tous petits dés », le crouch-crouch, les soirées tarama-pain « écouennées » sur le canapé ! Merci à Laurent (bonne chance, je te file le bébé !), à Lisl pour nos discussions de thésardes et nos échanges beaucoup moins intellectuels à la piscine (t'as lu le dernier Glamour ?), à Sly pour son soutien DVDesque et son gnagnagna, à Marion, à Sév' (alors c'est comment le mariage ?), à Céline (tu lances plus loin le javelot à Toulouse ?), à Vinh (toujours pas... essaie encore !), à Binôme et son marché de Noël !

Je remercie aussi toute ma famille : mes parents (oui, on dit bien un ester et une ényne), Titia et son perfect english, Arlette et les îlots : merci pour votre soutien indéfectible !

Finalement, un grand merci à ma doudou, à la mer, au chien lecteur MP3, à Jack, à Mme Mayonove, à la sculpture (merci Elise ! merci Barbara !)... sans eux ça n'aurait pas été pareil... c'est pas faux...

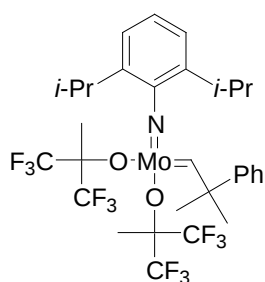
Liste des abréviations

Ac	acétate
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
All	allyl
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
ar	aromatique
binol	binaphtol
Bn	benzyl
Bz	benzoate
ca.	<i>circa</i>
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.	catalyseur
CCM	chromatographie sur couche mince
CM	métathèse croisée (cross metathesis)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
<i>e. e.</i>	excès énantiomérique
éq.	équivalent
E. P.	éther de pétrole
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane
imid.	imidazole
I. R.	infra-rouge
LDA	diisopropylamidure de lithium
PCC	chlorochromate de pyridinium
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PG	groupe protecteur (protecting group)
RCEYM	métathèse ène-yne cyclisante (ring closing enyne metathesis)
RCM	métathèse cyclisante (ring closing metathesis)
<i>r. d.</i>	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
Rf	facteur de rétention
Rfx	reflux
RMN	résonance magnétique nucléaire

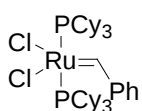
sat.	saturé(e)
TA	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TEA	triéthylamine
TES	triéthylsilyl
Tf	triflate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N'</i> -triméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyl
Tos	tosyl
U. V.	ultra-violet

Liste des catalyseurs de métathèse utilisés

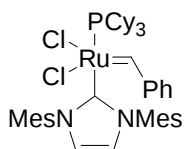
Les principaux catalyseurs de métathèse cités, dans ce manuscrit, sont les suivants :



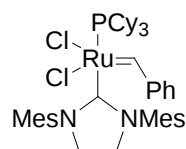
Schrock



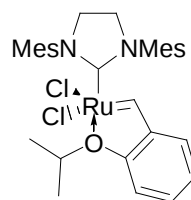
Grubbs I



Nolan



Grubbs II



**Hoveyda-Blechert
(noté HB)**

Par abus de langage mais dans un soucis de clarté, ils seront désignés par le nom des chercheurs qui les ont développés.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
I. DECOUVERTE DE LA PAULITINE	7
II. LES LACTONES SESQUITERPENIQUES	8
III. ACTIVITE BIOLOGIQUE DE LA PAULITINE	9
IV. PLAN DE LA PRESENTATION	10
BIBLIOGRAPHIE : LA METATHESE	11
I. PRINCIPE DE LA METATHESE	13
II. LES CATALYSEURS CARBENIQUES	13
1. CATALYSEURS A BASE DE TUNGSTENE ET DE MOLYBDENE	13
2. CATALYSEURS A BASE DE RUTHENIUM	15
III. MECANISME	19
BIBLIOGRAPHIE : LA METATHESE ENE-YNE	23
I. HISTORIQUE	25
II. DEVELOPPEMENT DE LA METATHESE ENE-YNE	26
1. METATHESES ENE-YNE CATALYSEES PAR DES SELS METALLIQUES	26
2. METATHESES ENE-YNE CATALYSEES PAR DES COMPLEXES CARBENIQUES	29
SYNTHESE DU BICYCLE A-B DE LA PAULITINE	47
I. TRAVAUX PRELIMINAIRES	49
II. PREMIERE VOIE DE SYNTHESE	52
1. ANALYSE RETROSYNTHETIQUE	52
2. VOIE DE SYNTHESE UTILISANT UNE METATHESE TANDEM RCM-CM	53
3. VOIE DE SYNTHESE UTILISANT UNE METATHESE TANDEM RCM	56
III. ETUDE MECANISTIQUE DE LA METATHESE ENE-YNE	57
IV. DEUXIEME VOIE DE SYNTHESE	66
1. FORMATION D'UN CYCLE A 7 CHAINONS	66
2. SYNTHESE D'UN BICYCLE [6,7]	70

V. SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE	71
1. ANALYSE RETROSYNTHETIQUE ET OBJECTIFS	71
2. SYNTHÈSE DE CYANHYDRINES ENANTIOMERIQUEMENT PURES	72
VI. CONCLUSION	78

VERS LA SYNTHÈSE DU CYCLE C DE LA PAULITINE

I. INTRODUCTION : LES α-METHYLENE-γBUTYROLACTONES	81
II. FORMATION DE α-METHYLENE-γBUTYROLACTONES GRACE A LA RCM	83
1. RETROSYNTHÈSE	83
2. SYNTHÈSE D'ENYNS PRECURSEURS	84
3. FORMATION DES ESTERS ACRYLIQUES FONCTIONNALISES PAR RCM	87
4. LACTONISATION DES ESTERS ACRYLIQUES	90
5. REDUCTION DES ESTERS ACRYLIQUES	92
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	93

BIBLIOGRAPHIE : LA METATHÈSE DE COMPOSES AZOTES

I. METATHÈSES DE COMPOSES AZOTES	98
1. RCM DE COMPOSES AZOTES	98
2. METATHÈSES CROISEES DE COMPOSES AZOTES	101
II. UTILISATION D'ADDITIFS	103
1. METATHÈSES EN PRESENCE DE $Ti(O-iPr)_4$	103
2. METATHÈSE DE COMPOSES AZOTES EN MILIEU ACIDE	104
III. CAS RESTANT PROBLEMATIQUES	105
1. LE CAS PARTICULIER DES AMINES ALLYLIQUES	105
2. LE CAS PARTICULIER DES ISOMERISATIONS	107

ETUDE METHODOLOGIQUE DE LA METATHÈSE CROISEE DE COMPOSES AZOTES

I. PREMIERS ESSAIS DE METATHÈSE D'UREES	113
1. SYNTHÈSE DU PRECURSEUR	113
2. PREMIERS ESSAIS D'HOMOCOUPAGE	113
II. HOMOCOUPAGE DE CARBAMATES	114
1. PREMIERES TENTATIVES D'HOMOCOUPAGE DE CARBAMATES	114
2. HOMOCOUPAGE D'UN COMPOSE AZOTE PRESENTANT UNE PLUS GRANDE DISTANCE OLEFINE-AZOTE	

3.	HOMOCOUPPLAGE DE COMPOSES AZOTES ENCOMBRES	115
4.	HOMOCOUPPLAGE EN PRESENCE DE $Ti(O-iPr)_4$	117
5.	HOMOCOUPPLAGE EN PRESENCE D'AUTRES ACIDES DE LEWIS	118
III.	METATHESE CROISEE DE COMPOSES AZOTES	120
1.	PREMIERS ESSAIS	120
2.	CHOIX DE LA QUANTITE DE BORANE	121
3.	CHOIX DU SOLVANT ET DE LA TEMPERATURE DE REACTION	122
4.	INFLUENCE DE LA QUANTITE DE CATALYSEUR UTILISEE	123
5.	QUANTITE DE PARTENAIRE DE METATHESE UTILISEE	123
6.	GENERALISATION A LA PREPARATION DE COMPOSES PLUS FONCTIONNALISES	124
7.	UTILISATION DU CATALYSEUR DE GRUBBS DE DEUXIEME GENERATION	127
8.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	128

CONCLUSION	133
-------------------	------------

PARTIE EXPERIMENTALE	139
-----------------------------	------------

Introduction

I. Découverte de la paulitine

La paulitine est un produit naturel de la famille des lactones sesquiterpéniques. Cette molécule a été isolée et identifiée en 1979 à partir de l'*Ambrosia dumosa*.¹ Sa présence a ensuite été mise en évidence dans l'*Ambrosia cumanensis*² puis plus récemment, dans les feuilles de l'*Ambrosia artemisaefolia* L.³ « L'ambrosie à feuilles d'armoise », ou *Ambrosia artemisaefolia* L. (Photo 1), est une plante universelle qui provoque des allergies par ses pollens. Elle a été importée en Europe vers 1865. Venue du continent américain, elle est depuis longtemps utilisée dans la médecine traditionnelle brésilienne contre les maux d'estomac.



Photo 1 : détails de l' *Ambrosia artemisaefolia* L.

13,9 mg de paulitine et 18,6 mg d'isopaulitine peuvent être isolés après l'extraction continue de 4,5 kg de feuilles d'*Ambrosia artemisaefolia* L. par du méthanol, à température ambiante. La structure de ces deux lactones sesquiterpéniques a été déterminée par analyses RMN, spectrométrie de masse et comparaison avec les données existantes (Schéma 1).

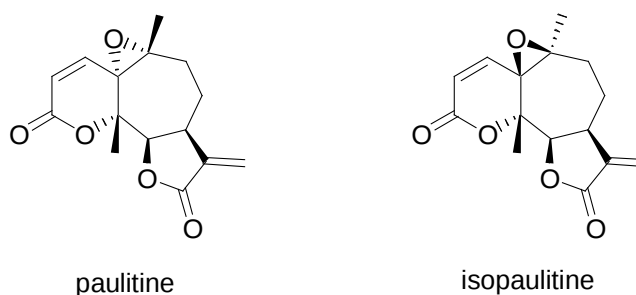


Schéma 1 : structure de la paulitine et de l'isopaulitine

¹ Seaman, F. C. ; Mabry, T. J. *Rev. Latinoam Quim.* **1979**, *10*, 85-86. La paulitine y est 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. *Boletín de la Sociedad Química del Perú* **1979**, *45*, 53-57. Dans cette publication, 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. Dans cette publication, la paulitine est décrite, par erreur, sous la forme d'un tricycle [6,8,5].

II. Les lactones sesquiterpéniques

La famille des lactones sesquiterpéniques est très représentée dans la nature. Depuis les années 70, le nombre de structures élucidées n'a cessé d'augmenter pour dépasser, de nos jours, les 2500 molécules.⁴ La plupart de ces sesquiterpènes présente un motif de type α -méthylène- γ -butyrolactone.⁵

La biosynthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones sesquiterpéniques serait la suivante : ces composés proviendraient de la cyclisation du *trans,trans*-farsényl-pyrophosphate. Une série de fonctionnalisations du cyclodécadiène obtenu permettrait ensuite de former une grande diversité de sesquiterpènes (Schéma 2).

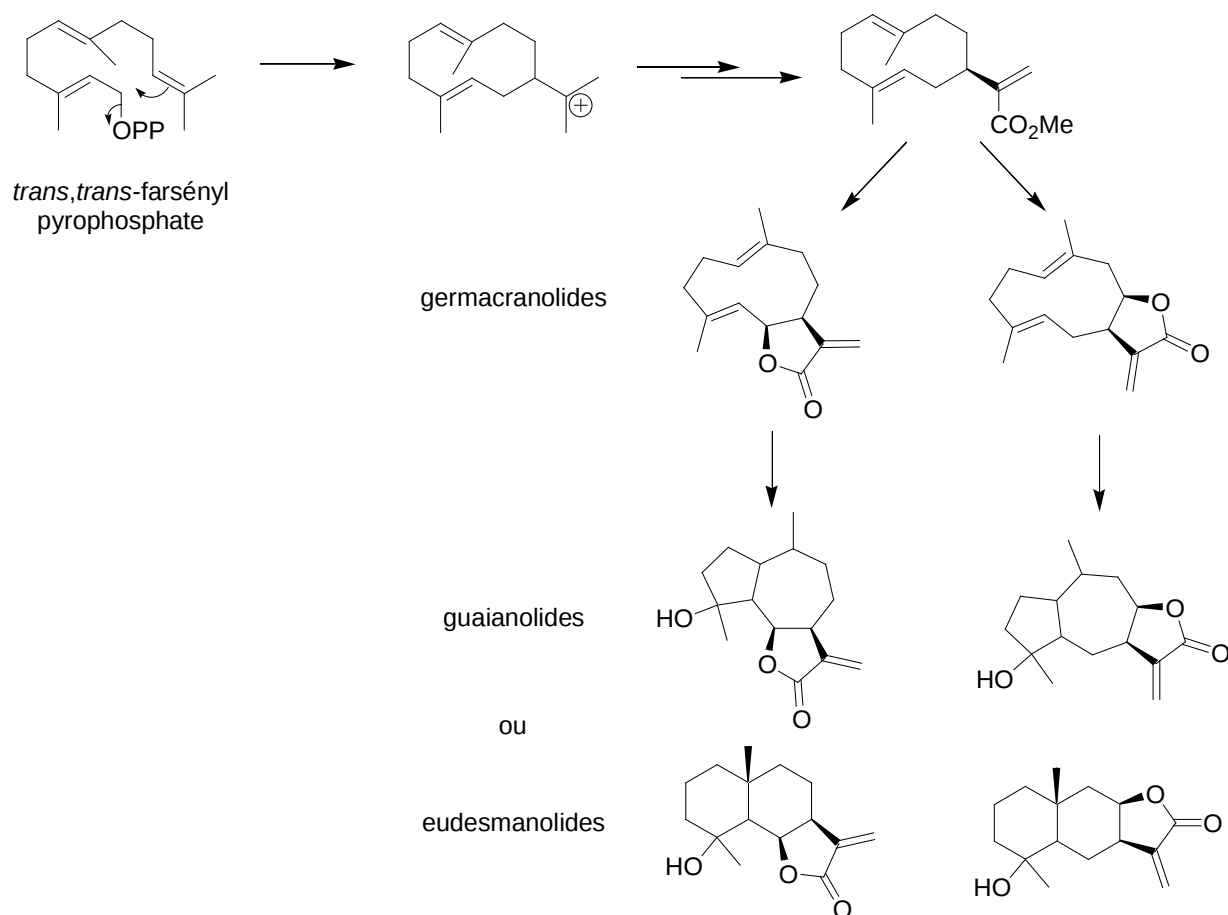


Schéma 2 : biosynthèse de α -méthylène- γ -butyrolactones sesquiterpéniques

Ces composés sont incolores, lipophiles, de goût amer. Ils présentent souvent des propriétés cytotoxiques, antitumorales ou bactéricides.

Plusieurs études ont tenté d'identifier le lien entre l'activité biologique et la structure de ces sesquiterpènes.⁶ Celles-ci ont démontré que les α -méthylène- γ -butyrolactones alkyleraient, par réaction de

⁴ Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 483-504.

⁵ Pour des revues concernant ce motif, voir : (a) Grieco, P. A. *Synthesis* **1975**, 67-82 ; (b) Gammill, R. B. ; Wilson, C. A. ; Bryson, T. A. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 245-254 ; (c) Newaz, S. S. *Aldrichimica Acta* **1977**, *10*, 64-68 ; (d) Knight, D. W. *Gen. Synth. Methods* **1978**, *1*, 124-136 ; (e) Kano, S. ; Shibuya, S. ; Ebata, T. *Heterocycles* **1980**, *14*, 661-678.

⁶ (a) Iiono, Y. ; Tanaka, A. ; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 2505-2508 ; (b) Gross, D. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2105-2112 ; (c) Rodriguez, E. ; Towers, G. H. N. ; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1578 ; (d) Fujita, E. ; Nagao, Y. *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 287-299 ; (e) Cassady, J. M. ; Byrn, S. R. ; Stamos, I. K. ; Evans, S. M. ; McKenzie, A. J. *Med. Chem.* **1978**, *21*, 815-819 ; (f) Schlewer, G. ; Stampf, J. L. ; Benzra, C. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1031-1038.

Michael, des nucléophiles biologiques tels que la *L*-cystéine ou des enzymes contenant des thiols (Schéma 3).

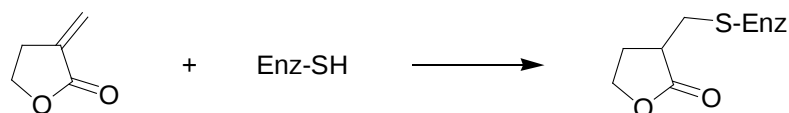


Schéma 3 : mode d'action supposé des α -méthylène- γ -butyrolactones

Un grand nombre de lactones sesquiterpéniques, dont la vernolépine, l'aromaticine, et l'éléphantopine, peuvent inhiber la prolifération des tumeurs. Elles présentent toutes une lactone α,β -insaturée dont la double liaison conjuguée est exocyclique (Schéma 4).

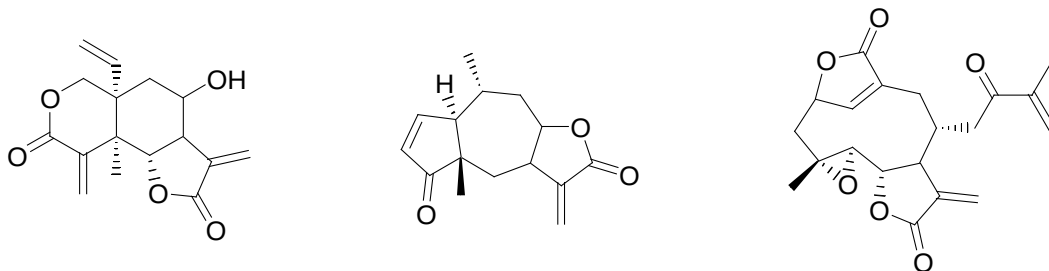


Schéma 4 : de gauche à droite : la vernolépine, l'aromaticine et l'éléphantopine

En général, les lactones sesquiterpéniques possèdent des propriétés d'inhibition de la Farnésyl Protéine Transférase (FPTase).

La protéine Ras⁷ joue un rôle important puisqu'elle régule le cycle de vie des cellules. Une altération de cette protéine entraîne une prolifération excessive de cellules, formant des tumeurs. Ce phénomène a été identifié dans plus de 30% des cancers humains.

La FTPase permet la farnésylation des protéines Ras. Cette étape est indispensable avant leur ancrage dans la membrane plasmique. La FTPase est donc nécessaire à l'expression de la protéine Ras : inhiber la FTPase des cellules cancéreuses revient à annihiler le développement de tumeurs.

Les agents inhibiteurs de FTPase, tels que les lactones sesquiterpéniques, sont donc des agents thérapeutiques pour le traitement des cancers.

III. Activité biologique de la paulitine

L'activité cytotoxique de la paulitine a été évaluée en présence de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines, en utilisant les protocoles établis.⁸ Il a alors été mis en évidence que son activité antitumorale était intéressante, notamment dans le cas des cancers du poumon ($IC_{50} = 5.8 \mu g.L^{-1}$) et du colon ($IC_{50} = 2.9 \mu g.L^{-1}$).

Par ailleurs, la paulitine présente une activité antimalariale : elle 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.

⁷ Wittinghofer, A. ; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4192-4214.

⁸ Likhitwitayawuld, K. ; Angerhofer, C. K. ; Cordell, G. A. ; Pezzuto, J. M. ; Ruangrunsi, N. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 30-38.

A contrario, l'isopaulitine ne présente aucune activité intéressante, démontrant ainsi que les propriétés biologiques de la paulitine ne sont pas uniquement dues à la présence du motif α -méthylène- γ -butyrolactone.

IV. Plan de la présentation

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à la synthèse du bicyclic A-B [6,7] de la paulitine. La rétrosynthèse envisagée s'appuie sur une métathèse tandem RCM-CM, réaction récemment mise au point dans notre laboratoire (Schéma 5).

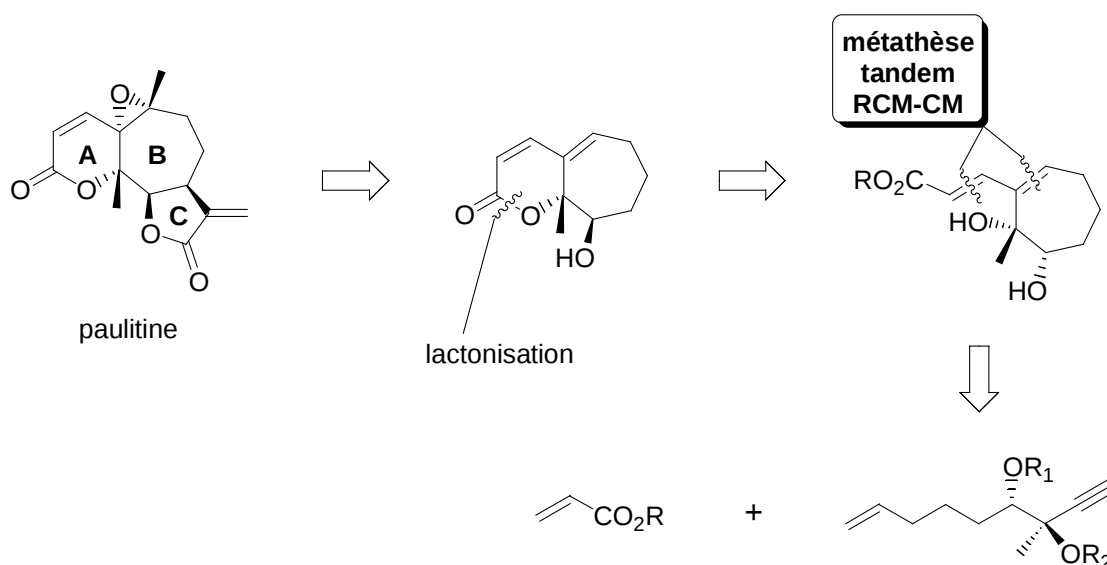


Schéma 5 : rétrosynthèse du bicyclic A-B de la paulitine

Ces travaux nous ont amenés à étudier de plus près le mécanisme de la métathèse ène-yne puis à développer une approche énantiosélective du bicyclic A-B.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la formation de α -méthylène- γ -butyrolactones, grâce à la RCM d'énynes convenablement fonctionnalisées (Schéma 6).

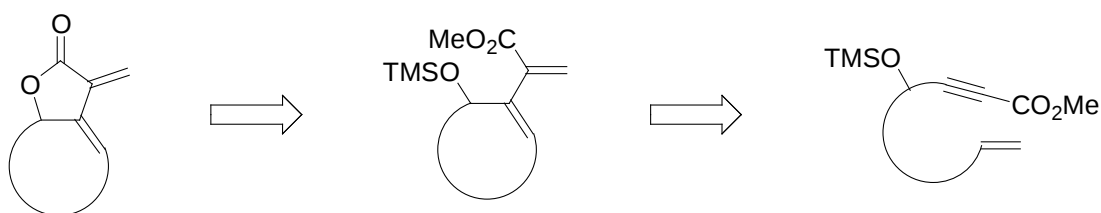


Schéma 6 : rétrosynthèse envisagée

Parallèlement à ce travail de synthèse et dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire de chimie des matériaux, nous avons été amenés à développer une étude méthodologique concernant la métathèse croisée de composés azotés.

La ligne directrice de ces travaux étant la métathèse, nous allons tout d'abord faire un rapide rappel bibliographique concernant cette réaction.

Chapitre I

Bibliographie : la métathèse

I. Principe de la métathèse

La métathèse des oléfines est une réaction d'échange statistique de fragments vinyliques entre différents alcènes, catalysée par des carbènes de métaux de transition. Elle a été utilisée pour la première fois en 1955 par Anderson et Merckling : leurs travaux décrivent la polymérisation du norbornène catalysée par du titane(II).⁹ Malgré l'utilisation de ce procédé dans l'industrie pour produire différents oléfines et polymères, ce n'est qu'au début des années 90 que le recours à la métathèse en chimie organique s'est développé.¹⁰ Cette généralisation est principalement due à l'évolution des catalyseurs utilisés.

La réaction de métathèse peut être un processus intermoléculaire et permettre le couplage de deux oléfines. On parle alors de métathèse croisée ou CM : « Cross Metathesis » (Schéma 7).

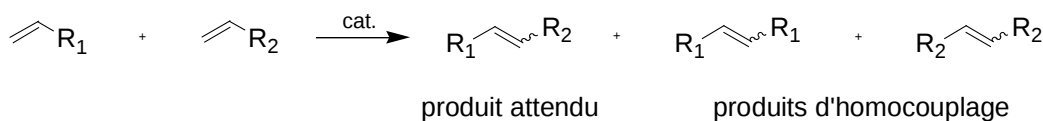


Schéma 7 : métathèse croisée

Le processus peut aussi être intramoléculaire : la métathèse cyclisante ou « Ring Closing Metathesis » (RCM) permet d'accéder à des cycles hautement fonctionnalisés à partir de composés diéniques.

II. Les catalyseurs carbéniques

Une quinzaine d'années après les travaux d'Anderson et Merckling, Chauvin et son équipe ont été les premiers à proposer un mécanisme pour la réaction de métathèse.¹¹ Celui-ci repose sur une série de cycloadditions-cycloréversions du composé insaturé sur un carbène ; il sera détaillé plus loin dans cet exposé. Dans les années 90, les travaux de Grubbs et Schrock concernant les catalyseurs à base de carbènes métalliques ont permis à la métathèse de devenir un outil puissant. Chauvin, Grubbs, et Schrock ont été récompensés pour leurs travaux par le prix Nobel de chimie en 2005.

1. Catalyseurs à base de tungstène et de molybdène

En 1964, Fisher et Maasböl¹² ont décrit la première synthèse d'un carbène métallique. A partir de tungstène hexacarbonyle, ils ont isolé le complexe suivant : $[(\text{CO})_5\text{W}=\text{CPh}(\text{OMe})]$. La synthèse de ce complexe a ouvert la voie à celle de nombreux carbènes métalliques, principalement dérivés du tantale, du chrome, du tungstène et du molybdène.

⁹ (a) Anderson, A. W. ; Merckling, N. G. Brevet n°US 2721189. CAN 50:14596, **1955** ; (b) Anderson, A. W. ; Merckling, N. G. *Chem. Abstr.* **1956**, 50, 3008i.

¹⁰ Pour une revue récente concernant les réactions de métathèse, voir : Nicolaou, K. C. ; Bulger, P. G. ; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527.

¹¹ (a) Hérisson, J.-L. ; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161-176 ; (b) 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.

¹² Fischer, E. O. ; Maasböl, A. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645-648.

Les premiers carbènes métalliques actifs en métathèse ont été obtenus par Osborn (carbène **1**, Schéma 8)¹³ et Schrock (carbène **2**)¹⁴ dans les années 80. De nombreux catalyseurs de métathèse à base de molybdène et tungstène, chiraux (carbène **3**) ou non (carbène **4**, appelé catalyseur de Schrock) ont ensuite été développés.¹⁵

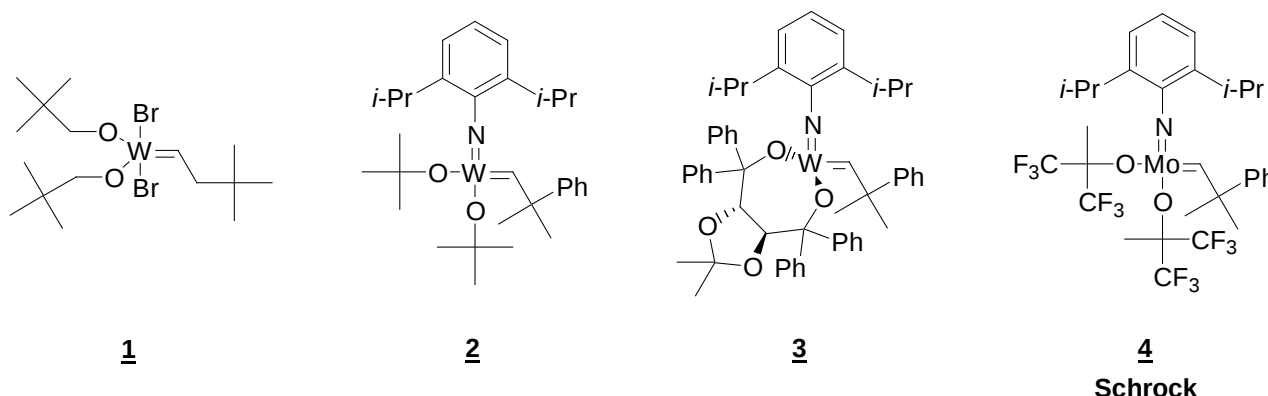


Schéma 8 : catalyseurs à base de tungstène et de molybdène

Le catalyseur de Schrock est très utile pour la métathèse de substrats comprenant des atomes de soufre ou de phosphore peu compatibles avec les catalyseurs à base de ruthénium (Schéma 9).¹⁶

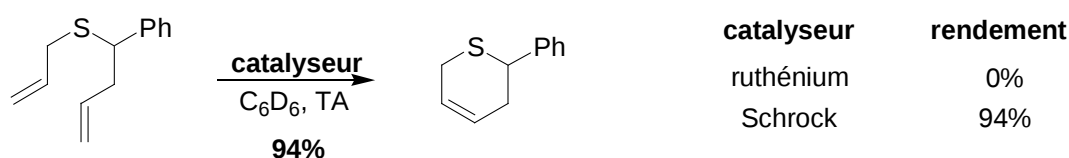


Schéma 9 : métathèse d'un composé soufré catalysée par le catalyseur de Schrock

Il est cependant très réactif vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels (alcools, acides, aldéhydes, cétones) et très sensible à l'humidité et à l'oxydation, obligeant l'utilisateur à le manipuler sous atmosphère inerte en boîte à gants.

Les catalyseurs à base de molybdène permettent aussi de réaliser des métathèses alcyne-alcyne de façon chimiosélective (Schéma 10) :¹⁷

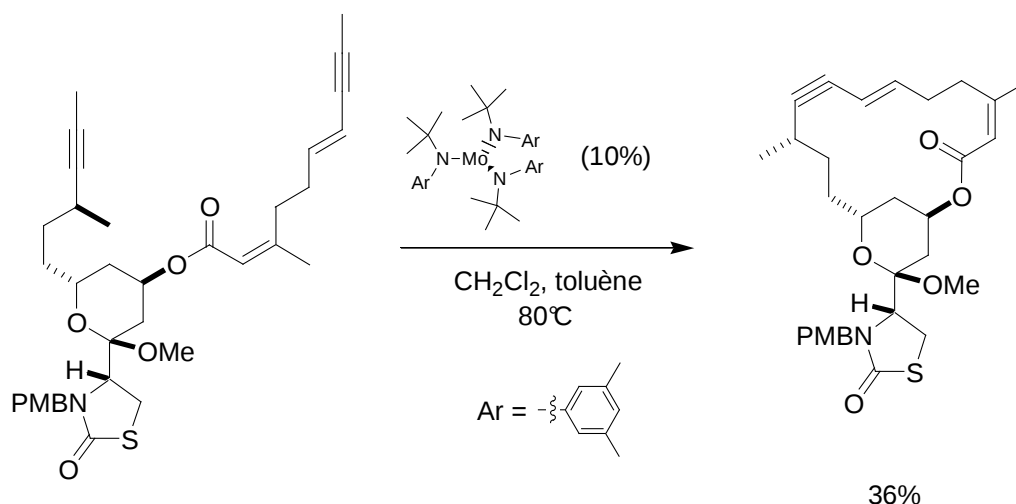
¹³ Kress, J. R. M. ; Russell, M. J. M. ; Wesolek, J. A. ; Osborn, J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 431-432.

¹⁴ Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 342-348.

¹⁵ (a) Schrock, R. R. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 1-16 ; (b) Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141-8153 ; (c) Schrock, R. R. ; Murdzek, J. S. ; Bazan, G. C. ; Robbins, J. ; DiMare, M. ; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886 ; (d) Bazan, G. C. ; Khosravi, E. ; Schrock, R. R. ; Feast, W. J. ; Gibson, V. C. ; O'Regan, M. B. ; Thomas, J. K. ; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8378-8387 ; (e) Bazan, G. C. ; Oskam, J. H. ; Cho, H.-N. ; Park, L. Y. ; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899-6907. Pour une revue récente sur les catalyseurs de Schrock, voir : Schrock, R. R. ; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633.

¹⁶ Cette différence de tolérance peut être expliquée par un effet « mismatch » entre le centre métallique au Mo(IV) « 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., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. Contrairement aux catalyseurs à base de ruthénium, les dérivés du molybdène présentent aussi l'avantage de pouvoir engager efficacement l'acrylonitrile dans des réactions de métathèses croisées, voir : (a) Crowe, W. E. ; Goldberg, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5162-5163 ; (b) Crowe, W. E. ; Goldberg, D. R. ; Zhang, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117-2120 ; (c) Brümmer, O. ; Rückert, A. ; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441-444.

¹⁷ Fürstner, A. ; Turet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3462-3466. Dans ce cas, l'espèce active est générée par réaction du catalyseur avec le dichlorométhane.



2. Catalyseurs à base de ruthénium

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

En s'inspirant des méthodes développées pour la synthèse des alkylidènes de tungstène, le groupe de Grubbs a ainsi synthétisé, en 1992, le premier carbène de ruthénium actif en métathèse (carbène **5**, Schéma 11), à partir de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.¹⁸ Le remplacement de la triphénylphosphine par la tricyclohexylphosphine a permis d'améliorer notablement l'activité du catalyseur (carbène **6**). Ces complexes sont communément appelés catalyseurs de Grubbs de première génération.¹⁹ Le carbène **6** sera noté **Grubbs I** dans la suite de cet exposé.

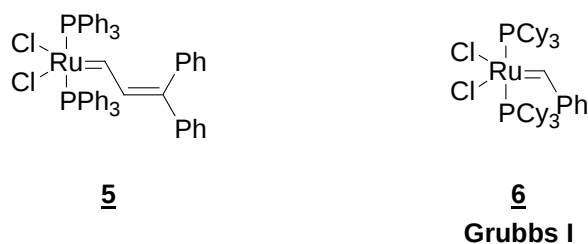


Schéma 11 : catalyseurs de Grubbs de première génération

La substitution d'une phosphine par un ligand carbénique *N*-hétérocyclique, dit carbène d'Arduengo,²⁰ a permis de développer les catalyseurs de Grubbs de deuxième génération. Ces catalyseurs, stables à l'air et à haute température, se sont avérés plus efficaces. Leur encombrement important permet d'éviter les processus de dimérisation. De plus, leur caractère α -donneur et très peu π -accepteur ne confèrent pas au complexe le caractère électrophile des carbènes de Fischer. Nolan fut le premier à utiliser

¹⁸ Nguyen, S. T. ; Johnson, L. K. ; Grubbs, R. H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

¹⁹ (a) Schwab, P. ; France, M. B. ; Ziller, J. W. ; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041 ; (b) Schwab, P. ; Grubbs, R. H. ; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.

²⁰ Arduengo III, A. J. ; Harlow, R. L. ; Kline, M. J. *Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4180-4182.

ce type de ligand, remplaçant une tricyclohexylphosphine par le *bis*-mésitylimidazol-2-ylidène (IMes, carbène **7**, Schéma 12).²¹

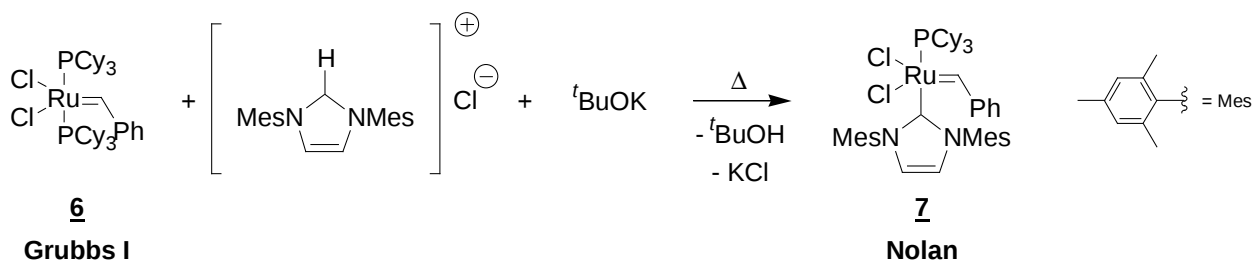


Schéma 12 : préparation du catalyseur de Nolan

Grubbs développa peu après un catalyseur similaire, noté **Grubbs II**, dans lequel l'hétérocycle est saturé.²² Ce catalyseur est très actif, même si un peu moins stable que celui de Nolan.

Plus récemment, Hoveyda²³ et Blechert²⁴ ont développé simultanément un nouveau catalyseur dépourvu de ligand phosphino (Schéma 13). Celui-ci est encore plus stable que les autres complexes.²⁵ Il sera noté **HB** dans la suite de cet exposé.

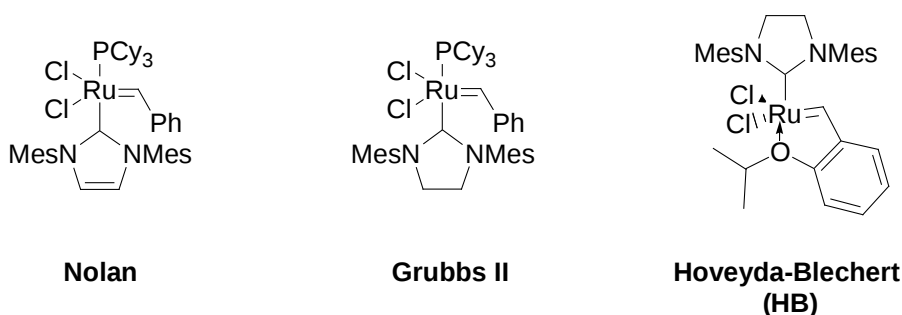


Schéma 13 : catalyseurs de deuxième génération

Les catalyseurs de deuxième génération sont très faciles à manipuler 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.²⁶ Ils sont aussi actifs que les catalyseurs de Schrock, voire plus. Ils permettent en particulier la formation de doubles liaisons tétrasubstituées, inaccessibles avec les catalyseurs de première génération.²⁷

Des catalyseurs chiraux ont aussi été développés dans le but de faire des métathèses énantiosélectives. En 2002, Hoveyda et son groupe ont ainsi pu désymétriser le triène **8** grâce au catalyseur

²¹ Janarpour, L. ; Nolan, S. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 2055-2057.

²² Scholl, M. ; Ding, S. ; Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

²³ (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.

²⁴ Gessler, S. ; Randl, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

²⁵ D'après l'équipe d'Hoveyda, le catalyseur présenterait la particularité d'être stable sur silice et donc de pouvoir être récupéré après chromatographie sur colonne.

²⁶ Chao, W. ; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2505-2507.

²⁷ Pour une revue récente sur les catalyseurs de deuxième génération, 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.

chiral **10**. Le diène **9** est alors obtenu avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma 14).

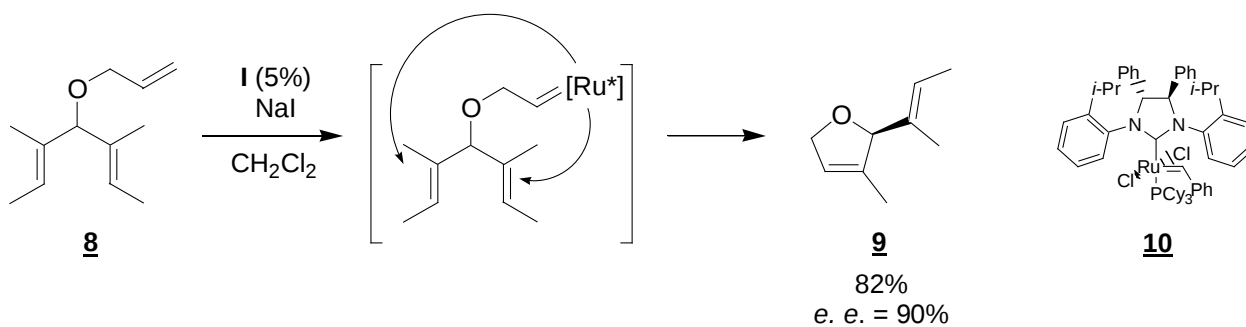


Schéma 14 : désymétrisation de **8** avec un catalyseur chiral

La stabilité des catalyseurs développés ces dernières années a, de plus, permis d'envisager leur utilisation dans des réactions sur support solide. Lors de l'étape d'initiation de la réaction, le catalyseur est libéré dans le milieu. Après réaction avec le substrat, il est récupéré sous forme de précatalyseur immobilisé (Schéma 15).²⁸

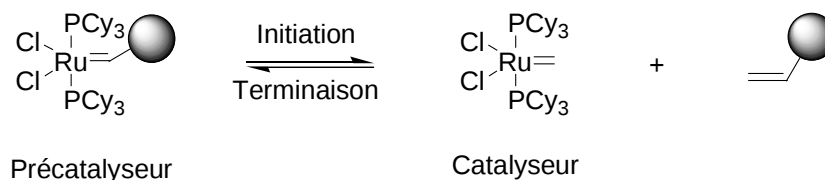


Schéma 15 : catalyseur supporté

Le réactif peut également être immobilisé sur support solide. A l'issue de la métathèse, le produit est libéré dans le milieu (Schéma 16).²⁹ Grâce à cette méthode, seul le produit voulu se retrouve dans le milieu, le catalyseur résiduel est immobilisé sur le support.

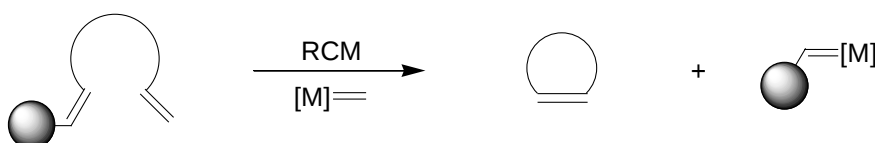


Schéma 16 : métathèse d'un diène fixé sur support solide

Le développement de nouveaux catalyseurs, dits de troisième génération, suscite, encore l'intérêt de nombreux groupes : changer les propriétés de complexation des ligands sur le ruthénium pourrait permettre d'augmenter les rendements des réactions, voire de rendre certaines possibles.

En 2003, seule l'utilisation d'un catalyseur de troisième génération, possédant deux ligands de type pyridine³⁰ a, par exemple, permis à Chang d'isoler le produit de métathèse croisée entre une ényne conjuguée et une oléfine (Schéma 17) :³¹

²⁸ Ahmed, M. ; Barrett, A. G. M. ; Braddock, C. D. ; Cramp, S. M. ; Procopiou, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657-8662.

²⁹ Pour un exemple d'application, voir : Nicolaou, K. C. ; Vourloumis, T. ; Li, T. ; Pastor, J. ; Winssinger, N. ; He, Y. ; Ninkovic, S. ; Sarabia, F. ; Vallberg, H. ; Roschangar, F. ; King, N. P. ; Finlay, M. R. V. ; Giannakakou, P. ; Verdier-Pinard, P. ; Hamel, E. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187.

³⁰ Love, J. A. ; Morgan, J. P. ; Trnka, T. M. ; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035-4037.

³¹ Kang, B. ; Kim, D.-H. ; Do, Y. ; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041-3043.

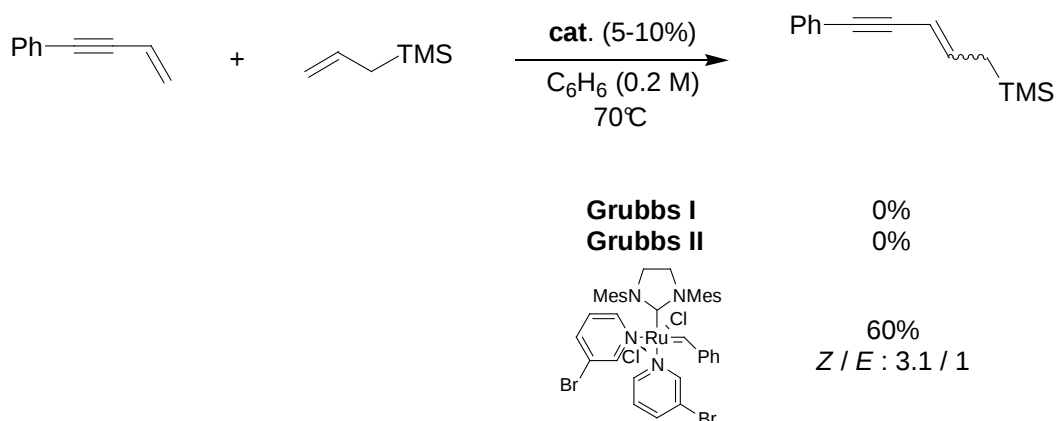


Schéma 17 : utilisation d'un catalyseur de troisième génération

Les groupes de Grela et Blechert se sont, quant à eux, intéressés aux effets stériques et électroniques de substituants introduits sur le styrène du catalyseur **HB** (Schéma 18).

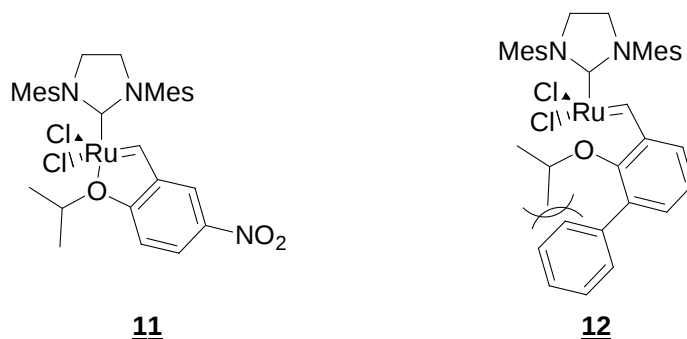
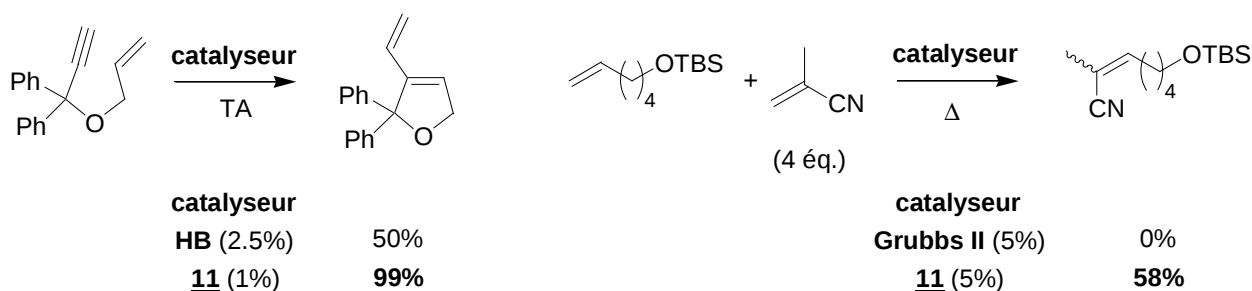


Schéma 18 : catalyseurs de troisième génération

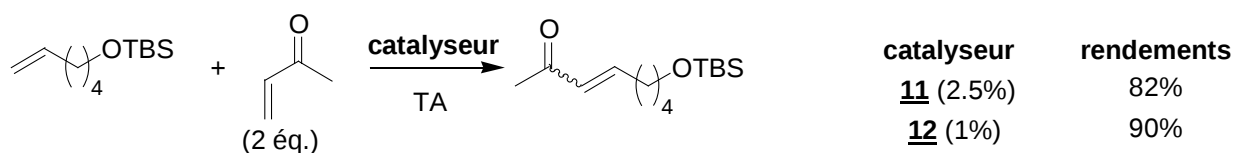
Selon Grela, l'introduction d'un groupement électro-attracteur, tel qu'un nitro, en *para* de l'isopropoxy diminuerait la densité électronique de l'atome d'oxygène et faciliterait ainsi sa décomplexation du ruthénium. L'espèce catalytique active serait donc plus facilement formée,³² expliquant l'activité supérieure de **11** par rapport aux catalyseurs de deuxième génération (Schéma 19).

Schéma 19 : utilisation du catalyseur **11**

Dans le cas du catalyseur **12**, développé par Blechert, l'introduction d'un groupement phényle en *ortho* de l'isopropoxy générerait une gêne stérique entre ces deux groupements, semblant aussi favoriser la décomplexation de l'oxygène du ruthénium (Schéma 20).³³

³² Grela, K. ; Harutyunyan, S. ; Michrowska, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4038-4040.

³³ Wakamatsu, H. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2403-2405.

Schéma 20 : utilisation du catalyseur **12**

A ce jour, l'influence des différents substituants pouvant être introduits sur le styrène du catalyseur n'est pas complètement élucidée.³⁴

III. Mécanisme

Chauvin et son groupe ont été les premiers à proposer un mécanisme pour les réactions de métathèse.¹¹ Celui-ci est aujourd'hui communément accepté et repose sur un enchaînement de cycloadditions/cycloréversions [2+2] impliquant des espèces métallacyclobutanes.

Le Schéma 21 montre le cycle catalytique supposé dans le cas de la RCM :

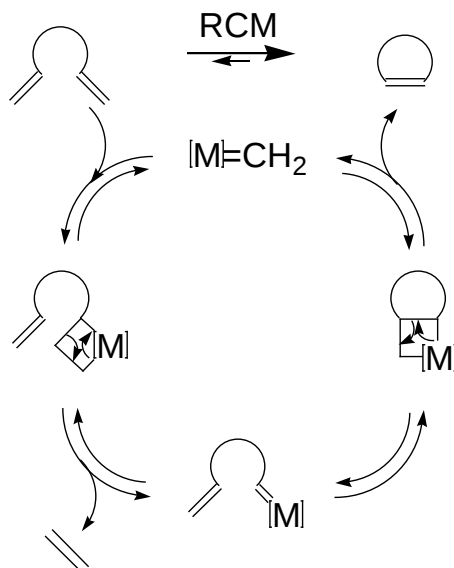


Schéma 21 : mécanisme de Chauvin pour la métathèse des oléfines

L'ensemble de ces réactions peut être déplacé dans le sens de la formation des produits en jouant, par exemple, sur des facteurs entropiques comme le dégagement d'éthylène, ou enthalpiques comme l'obtention de produits conjugués stables.

Malgré le nombre important de travaux publiés, peu d'études comparatives expliquent aujourd'hui la différence de réactivité entre les catalyseurs de première et de deuxième génération.

En 2001, Grubbs et son groupe ont développé une étude cinétique qui a mis en évidence que l'étape de dissociation de la phosphine est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction de métathèse, catalysée par le **Grubbs I** (Schéma 22).³⁵ Ils ont alors suggéré que la grande activité du catalyseur **Grubbs II** et de ses analogues pourrait être due à une meilleure capacité de ses ligands *N*-hétérocycliques à

³⁴ Zaja, M. ; Connon, S. J. ; Dunne, A. M. ; Rivard, M. ; Buschmann, N. ; Jiricek, J. ; Blechert, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6545-6558.

³⁵ Sanford, M. S. ; Ulman, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 749-750.

promouvoir cette étape critique, comparée à celle des ligands phosphino. L'intermédiaire à 14 électrons, obtenu après le départ de la phosphine, pourrait être piégé à nouveau par la phosphine avec la constante de vitesse k_{-1} et régénérer l'alkylidène de départ ou complexer l'oléfine, afin de permettre la réaction de métathèse avec la constante de vitesse k_2 .

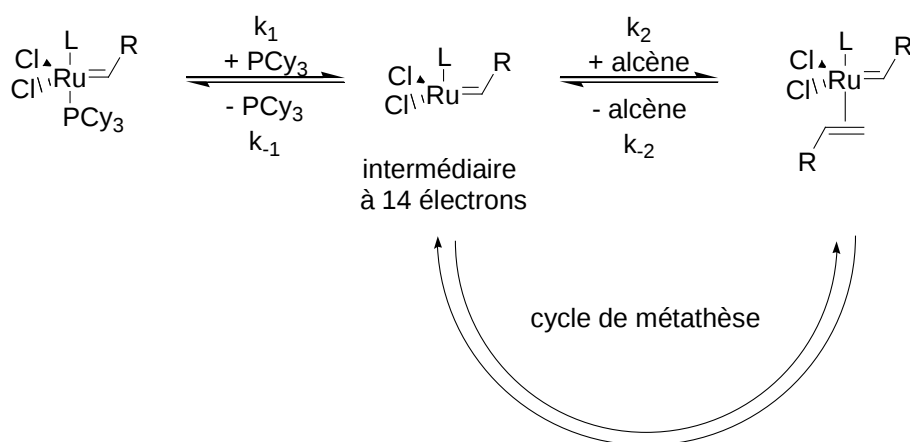


Schéma 22 : évolution de l'intermédiaire à 14 électrons

Les valeurs de k_1 obtenues pour les catalyseurs **Grubbs I** et **Grubbs II** sont respectivement 0.26 et 0.0031 s⁻¹. Ceci signifie que le catalyseur de Grubbs de deuxième génération perd moins vite une phosphine que le **Grubbs I**. *A contrario*, les auteurs ont respectivement obtenu 15300 et 1,25 pour les rapports k_{-1} / k_2 pour les catalyseurs **Grubbs I** et **II**. Ces résultats impliqueraient, qu'à nombre de cycles productifs de métathèse égal, il faut une quantité beaucoup plus grande de **Grubbs I**, par rapport au **Grubbs II**, puisque le catalyseur de première génération a plus d'affinités pour la phosphine que pour les réactifs mis en jeu.

Plus récemment, Staub a démontré qu'il existe quatre types de complexes alcène-carbène dont un seul est actif et permet un réarrangement immédiat, donnant un métallacyclobutane (Schéma 23).³⁶

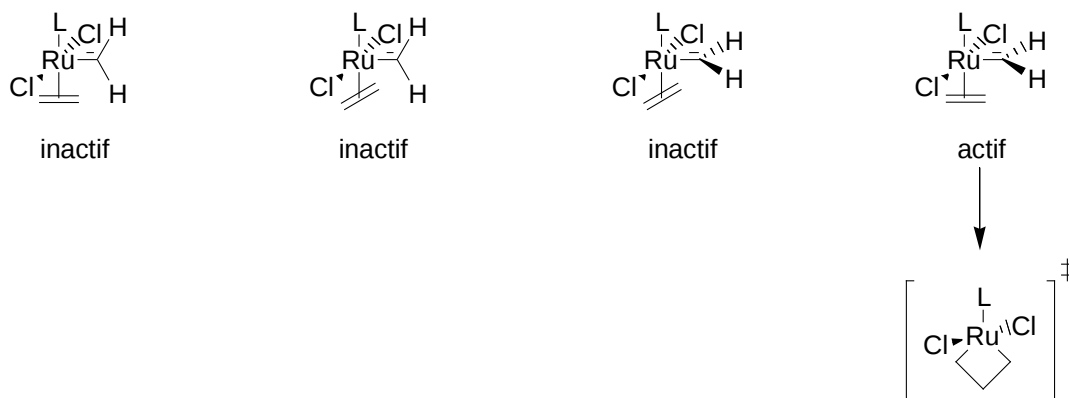


Schéma 23 : conformères possibles pour les complexes alcène-carbène

Il a également montré que les ligands *N*-hétérocycliques stabilisent par des effets électroniques et stériques la conformation active du complexe alcène-carbène et l'état de transition correspondant. Ceci pourrait aussi expliquer l'activité exceptionnelle des catalyseurs de seconde génération.

³⁶ Staub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974-5978.

La synthèse de la paulitine s'appuyant sur une métathèse particulière, la métathèse ène-yne, nous allons maintenant nous intéresser à cette réaction.

Chapitre II

Bibliographie : la métathèse ène-yne

La première métathèse entre un alcène et un alcyne a été rapportée par Katz en 1980.³⁷ Dans cette réaction, la partie alkylidène de l'alcène migre vers l'alcyne, ce qui permet d'obtenir des dérivés butadiènes (Schéma 24).

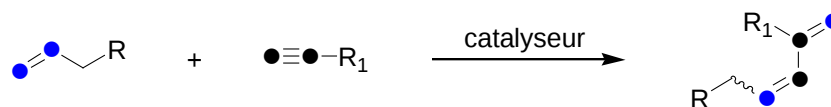


Schéma 24 : métathèse ène-yne intermoléculaire

Comme la métathèse des oléfines, la métathèse ène-yne peut être un processus intramoléculaire : on parle alors de RCEYM (Schéma 25).

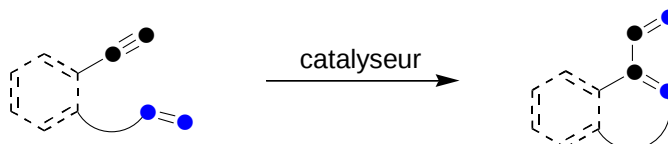


Schéma 25 : métathèse ène-yne intramoléculaire

Les butadiènes obtenus sont très utiles en synthèse car ils peuvent, par exemple, intervenir ultérieurement dans des réactions de Diels-Alder ou autres cyclo-additions.³⁸

Les métathèses ène-yne sont dites « économiques » en atomes, c'est-à-dire que tous les atomes des réactifs se retrouvent dans les produits.³⁹ La réaction est, de plus, favorisée par le gain d'enthalpie dû à la formation de 1,3-diènes conjugués.

I. Historique

Comme pour la métathèse des oléfines, la métathèse ène-yne doit sa découverte à la chimie des polymères. En effet, c'est en étudiant l'influence de la présence de phénylacétylène, lors de la polymérisation d'alcènes cycliques, que Katz et ses collaborateurs³⁷ ont mis en évidence l'interaction entre l'alcyne et le carbène à base de tungstène (Schéma 26). Ils ont alors démontré que le phénylacétylène est nécessaire à la réaction ; ce dernier semble même l'initier.

³⁷ (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.

³⁸ Pour une revue récente sur la métathèse ène-yne, 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) Poulsen, C. S. ; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18.

³⁹ Ce concept a été défini par Trost dans : (a) Trost, B. M. The Atom Economy – A Search Efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477 ; (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281 ; (c) Sheldon, R. A. Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903-906 ; (d) Sheldon, R. A. Catalysis and Pollution Prevention. *Chem. Ind. (London)* **1997**, 12-15.

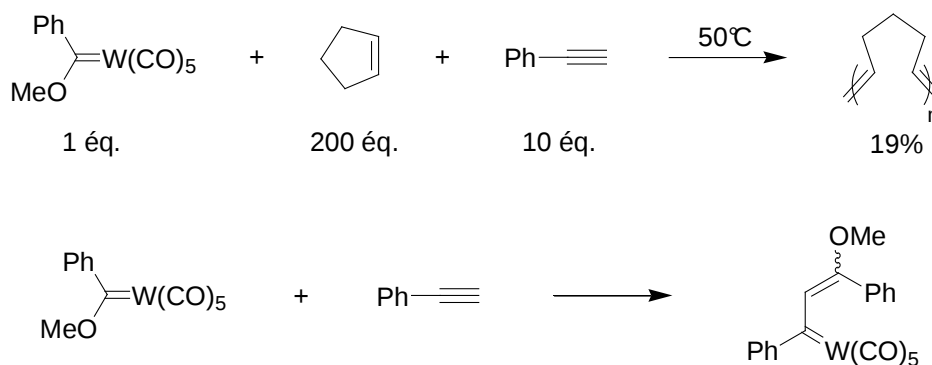


Schéma 26 : travaux de Katz

Par la suite, Katz et Sivavec⁴⁰ ont décrit les premiers exemples de métathèses ène-yne catalysées par un carbène de tungstène de type Fischer (Schéma 27). La formation d'un système conjugué stabilise le produit et rend la réaction irréversible.

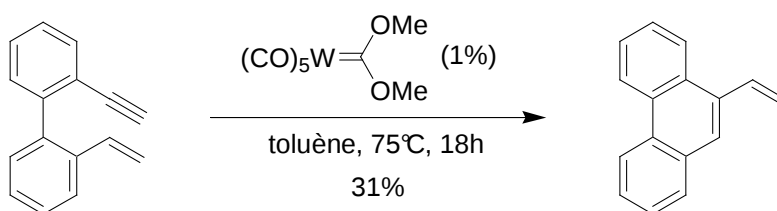


Schéma 27 : première métathèse ène-yne

Peu de temps après, Hoye et Mori ont développé des réactions similaires avec des complexes carbéniques de molybdène et de chrome.⁴¹ Malheureusement, ces carbènes de Fischer présentent une faible activité et doivent souvent être employés en quantité stœchiométrique.

II. Développement de la métathèse ène-yne

1. Métathèses ène-yne catalysées par des sels métalliques

Quelques années après les premiers travaux de Katz, Trost et son groupe ont développé des réactions de cycloisomérisation d'énynes utilisant des sels de palladium(II) et de platine(II).⁴² Dans le mécanisme envisagé, la première étape consisterait en une coordination bidentate de l'énynne au métal, suivie d'une cyclométallation oxydante donnant l'intermédiaire **13** (Schéma 28). Une élimination réductrice produirait ensuite **14**, qui pourrait s'ouvrir par un processus électrocyclique afin de diminuer la tension de cycle. Des intermédiaires de type **14** ont d'ailleurs été isolés permettant de confirmer ce mécanisme.

⁴⁰ Katz, T. J. ; Sivavec, T. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737-738.

⁴¹ (a) Korkowski, P. F. ; Hoye, T. R. ; Rydberg, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2676-2678 ; (b) Hoye, T. R. ; Suriano, J. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 2044-2050 ; (c) Watanuki, S. ; Ochifuji, N. ; Mori, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5062-5067.

⁴² (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*, 3647-3650 ; (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.* **1993**, *32*, 1085-1137.

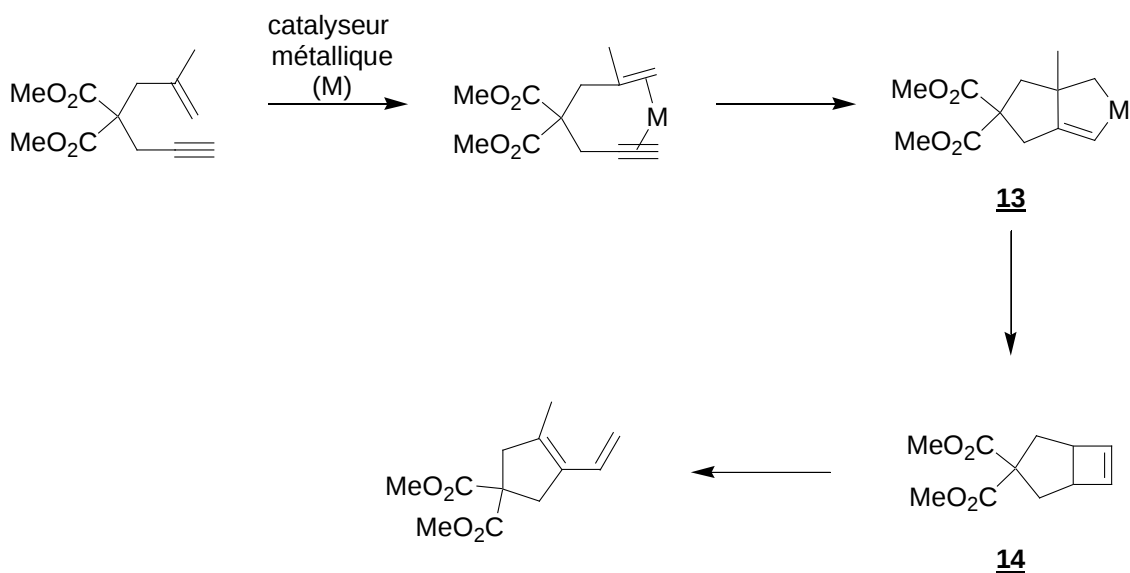


Schéma 28 : mécanisme de la métathèse ène-yne catalysée par des sels métalliques

La formation de dérivés de type cyclopropane a été constatée lors de certaines métathèses ène-yne (Schéma 29) :

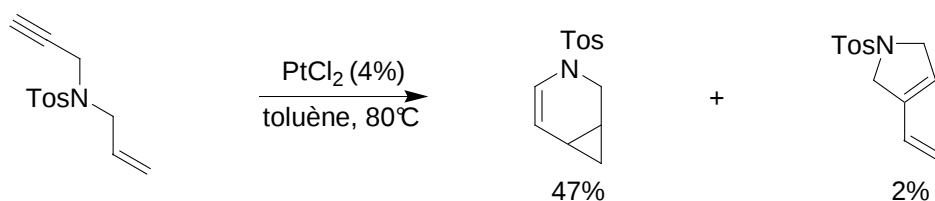


Schéma 29 : produits de métathèses ène-yne

Fürstner et son groupe ont démontré qu'un autre mécanisme pouvait être envisagé pour expliquer leur formation. Ce nouveau mécanisme serait de type cationique et mettrait en jeu une π -complexation du métal sur l'alcyne.⁴³ Le complexe- π **15** (en équilibre avec le métal vinylique **16**, Schéma 30) permettrait d'obtenir un cation délocalisé. Le poids des différentes formes mésomères **17**, **18** et **19** dépendrait de la présence d'un hétéroatome ou d'un cycle à proximité de la charge positive.

⁴³ (a) Fürstner, A. ; Stelzer, F. ; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863-11869 ; (b) Oi, S. ; Tsukamoto, I. ; Miyano, S. ; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, 20, 3704-3709.

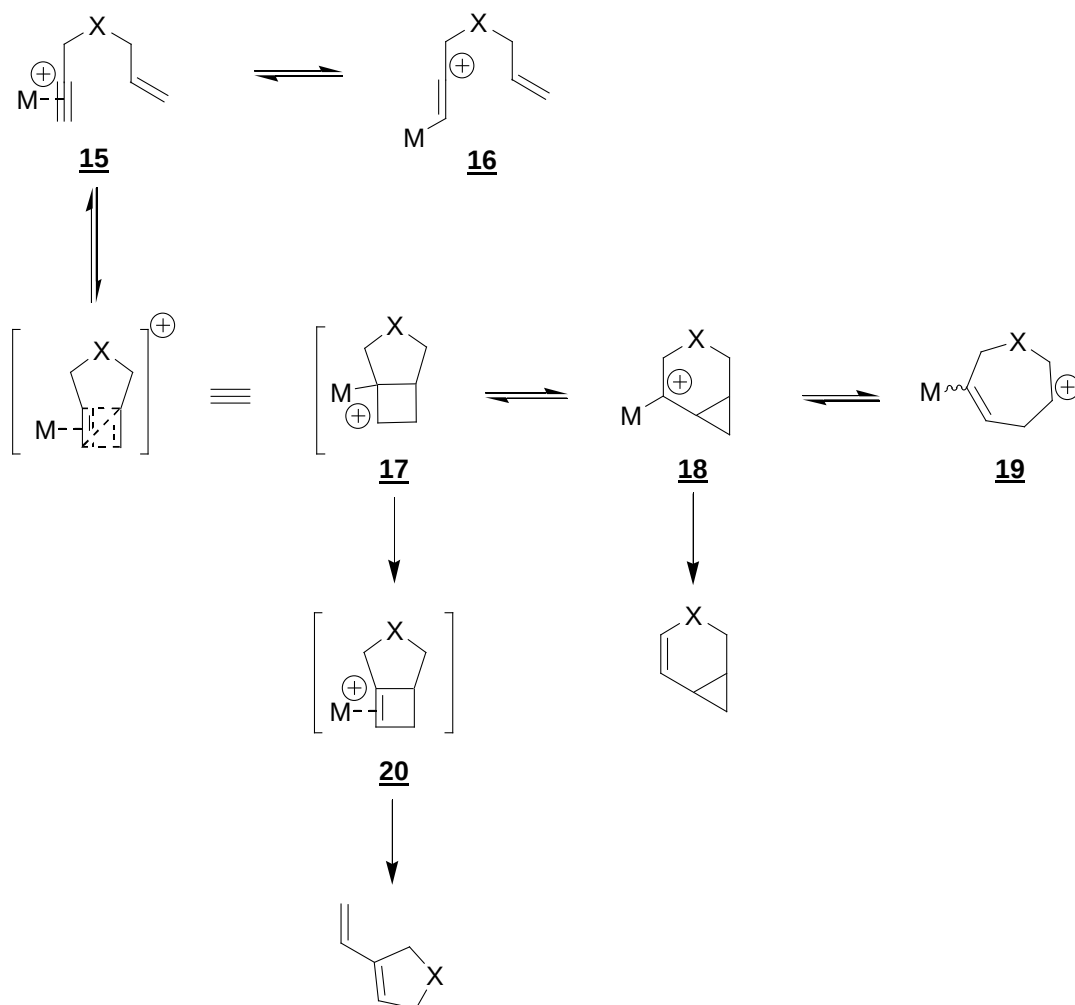


Schéma 30 : mécanisme cationique de la métathèse ène-yne

Parmi tous les sels métalliques, le chlorure de platine(II) reste le plus simple et le plus efficace. Il a été employé dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels.⁴⁴ Trost et ses collaborateurs ont pu, par exemple, synthétiser le bicyclic A-B de la roséophiline avec un très bon rendement (Schéma 31) :⁴⁵

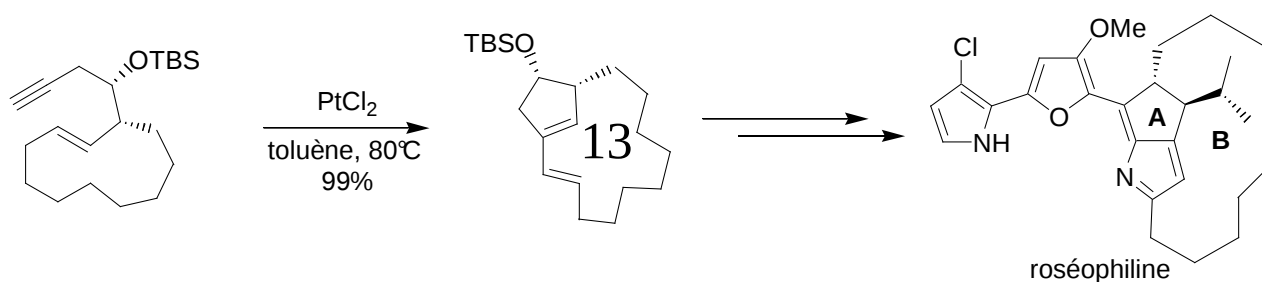


Schéma 31 : synthèse de la roséophiline

Parallèlement, la métathèse ène-yne s'est considérablement développée grâce aux catalyseurs carbéniques.

⁴⁴ Pour des revues concernant la métathèse ène-yne catalysée par des sels métalliques, voir : (a) Fürstner, A. ; Stelzer, F. ; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863-11869 ; (b) Aubert, C. ; Buisine, O. ; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813-834.

⁴⁵ Trost, B. M. ; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3801-3810.

2. Métathèses ène-yne catalysées par des complexes carbéniques

a) Premiers travaux

En 1994, Mori et ses collaborateurs sont les premiers à avoir utilisé les complexes carbéniques à base de ruthénium pour les métathèses ène-yne. Ils ont démontré qu'ils pouvaient ainsi obtenir des hétérocycles à 5, 6 et 7 chaînons avec d'excellents rendements (Schéma 32).⁴⁶

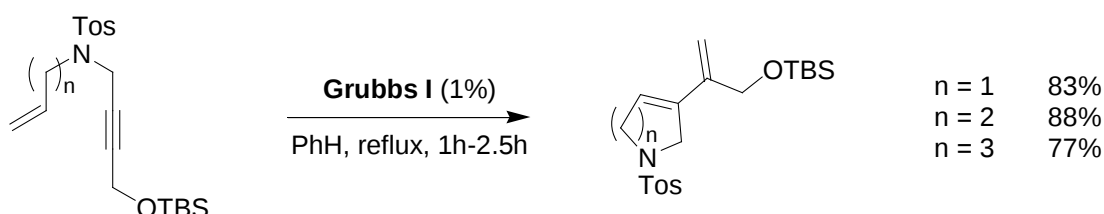


Schéma 32 : premiers exemples de métathèses ène-yne de Mori

Peu de temps après, le même groupe publia la première application de la métathèse ène-yne à la synthèse d'un alcaloïde tricyclique, le (-)-stémoamide (Schéma 33).⁴⁷

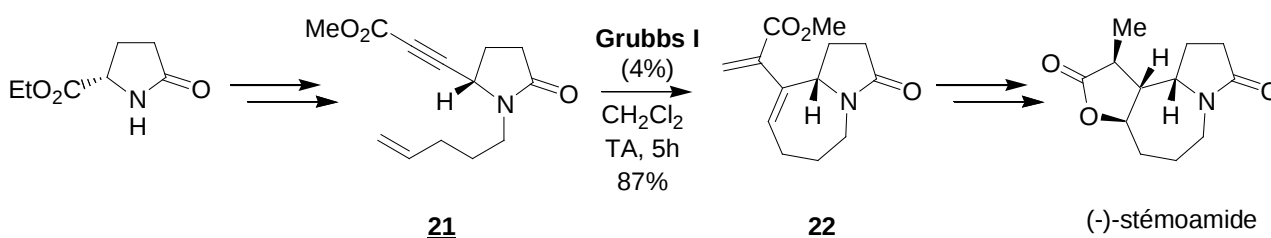


Schéma 33 : synthèse du (-)-stémoamide

Le traitement de l'ényne **21** par 4% de catalyseur de Grubbs de première génération a permis d'isoler l'azabicyclo [5,7] **22** avec un rendement de 87%. Les auteurs ont été surpris d'obtenir un si bon rendement ; en effet, lors d'une étude préliminaire, ils avaient démontré que la métathèse d'énynes dont l'alcyne est substitué par un ester, donnait de faibles rendements, le produit se décomposant lors de la purification.

Parallèlement, Grubbs et son groupe ont synthétisé en 1998 une structure de type stéroïde grâce à une cascade de métathèses ène-yne (Schéma 34).⁴⁸

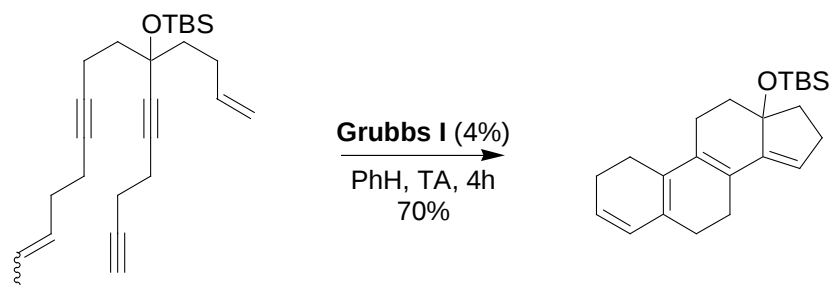


Schéma 34 : métathèses ène-yne en cascade

⁴⁶ Kinoshita, A. ; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1021.

⁴⁷ Kinoshita, A. ; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356-8357.

⁴⁸ Zuercher, W. J. ; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4291-4298.

Contrairement à la version intramoléculaire, le développement des métathèses ène-yne croisées est limité à cause de processus compétitifs tels que la CM ène-ène ou la polymérisation. La variante intramoléculaire a été, quant à elle, plus étudiée.

b) Etude mécanistique de la RCM ène-yne

Si le mécanisme de la métathèse des oléfines est maintenant bien connu, celui de la RCM ène-yne n'est toujours pas bien élucidé.

Les analyses mécanistiques sont, en effet, compliquées par plusieurs aspects. L'espèce catalytique active, $[Ru]=CH_2$, générée lors du premier cycle catalytique, réagit avec l'ényne selon un enchaînement de cycloadditions et rétrocycloadditions [2+2]. Cependant, le carbène peut attaquer deux sites : l'alcène ou l'alcyne (Schéma 35).

Si la réaction initiale a lieu en premier sur la partie alcène de l'ényne, celle-ci conduit à la formation du 1,3-diène cyclique selon la **voie A**.

A contrario, si la réaction initiale a lieu sur l'alcyne, la régiosélectivité de la cycloaddition amène à la formation de deux métallacyclobutènes qui, à terme, conduisent à l'obtention de deux 1,3-diènes différents (**voie B** et **B'**). Le 1,3-diène issu de la **voie B'** présente un méthylène *exo* et un chaînon de plus par rapport à celui obtenu par les **voies A** ou **B**.

Comme nous le verrons plus loin, la formation de certains produits ne peut s'expliquer que par la **voie B'**.

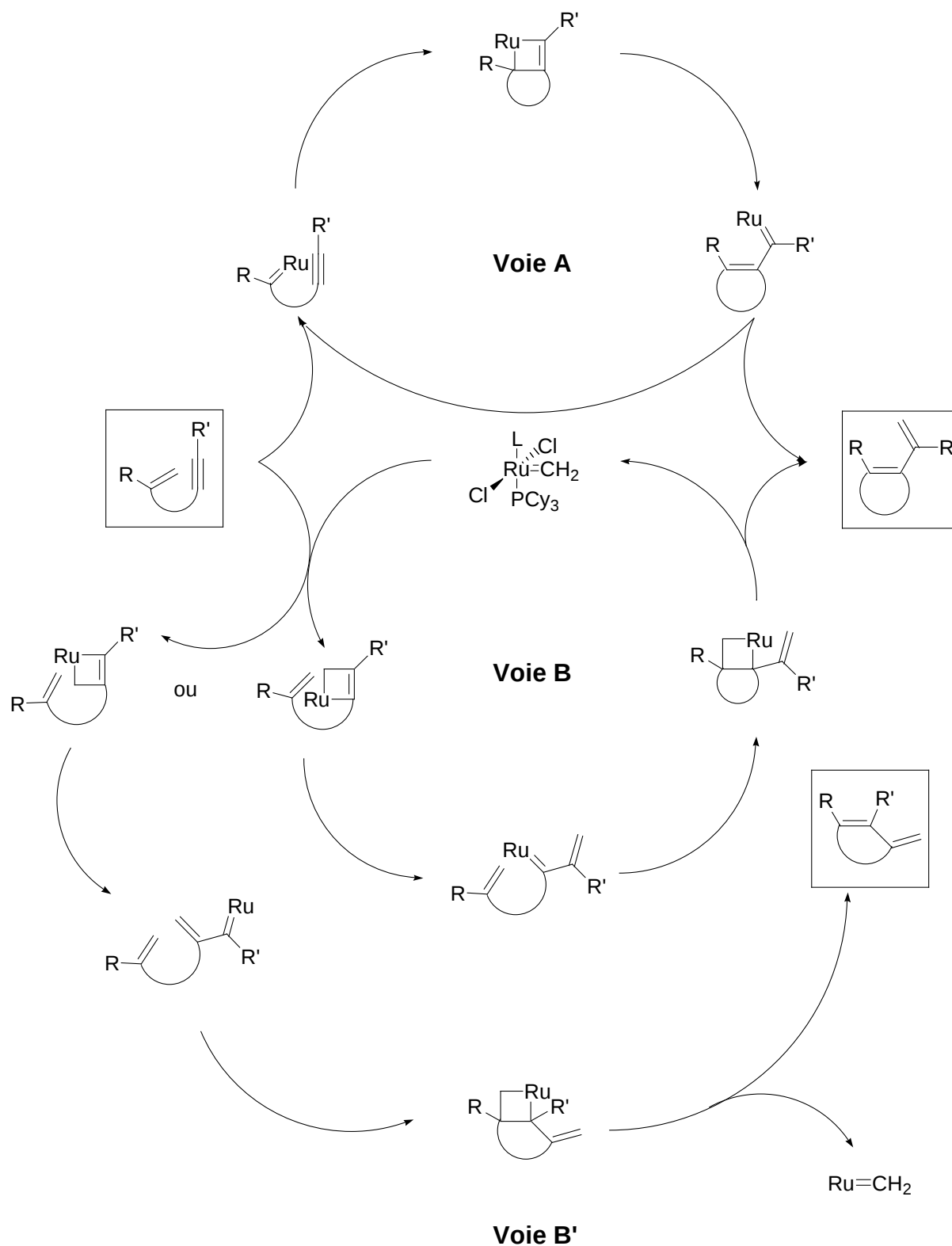


Schéma 35 : mécanisme de la métathèse ène-yne

Ce mécanisme a suscité l'intérêt de plusieurs groupes et il fait actuellement l'objet de nombreuses publications.

Ainsi, certaines équipes montrent que le carbène du ruthénium interagit d'abord avec l'alcène.

En 1994, Grubbs s'est intéressé à la distribution des produits de RCM de diénynes de type **23** (Schéma 36).⁴⁹ Lorsque les deux oléfines sont terminales (R = H), il obtient alors un mélange statistique de bicycles [6,6] et [7,5].

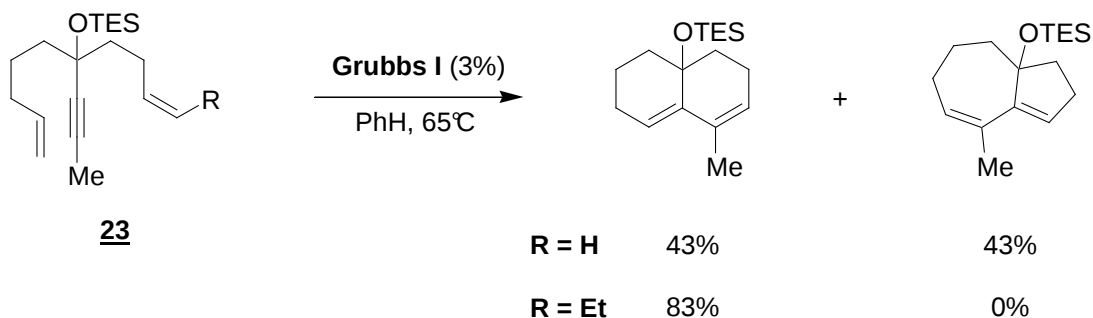


Schéma 36 : métathèses ène-yne d'une diényne

Dans le cas où un éthyle est placé en position terminale sur une des deux oléfines (R = Et), seul le bicyclo [6,6] est isolé avec un rendement de 83%. Une attaque initiale du carbène sur l'alcyne devrait, conduire à un mélange des deux bicycles. Selon les auteurs, la RCM de cette diényne commencerait donc par une attaque du catalyseur sur l'alcène.

En 1999, Hoyer et son groupe ont suivi par RMN ¹H la RCM d'une ényne de type propiolate (Schéma 37).⁵⁰

⁴⁹ (a) Kim, S.-H. ; Bowden, N. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802 ; (b) Kim, S.-H. ; Zuercher, W. J. ; Bowden, N. B. ; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073-1081.

⁵⁰ Hoyer, T. R. ; Donaldson, S. M. ; Vos, T. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279.

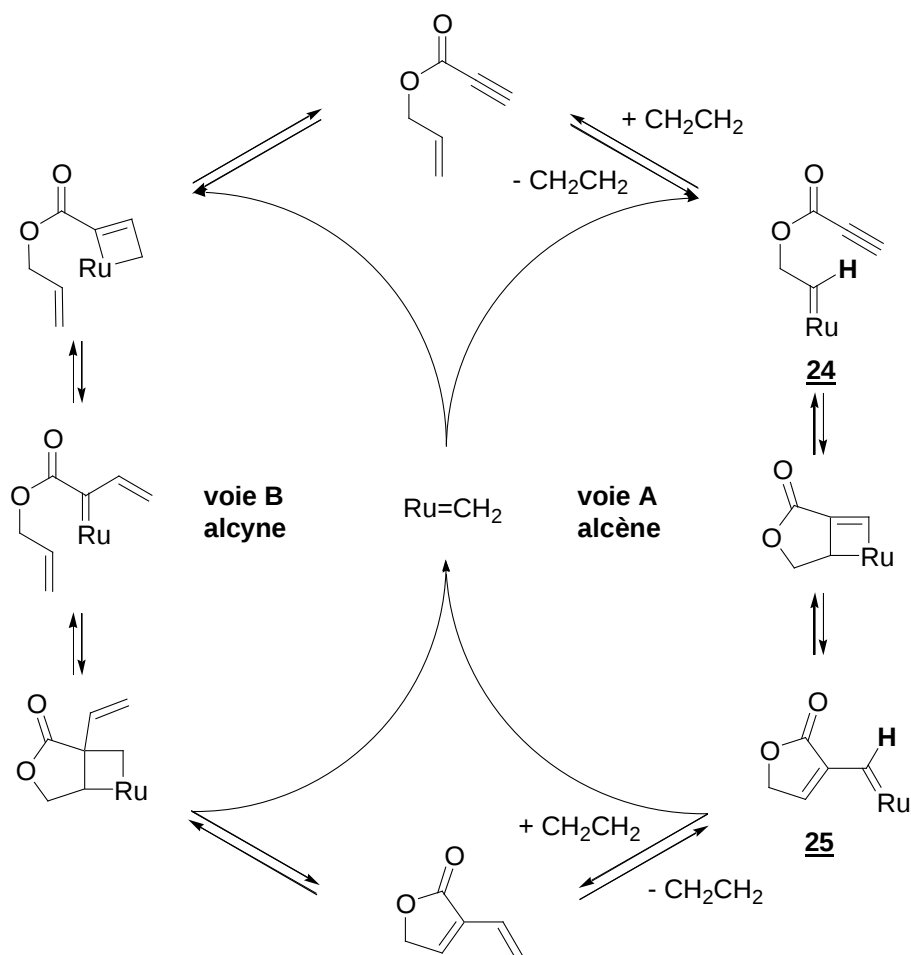


Schéma 37 : suivi RMN d'une métathèse d'une ényne de type propiolate

Au cours de la réaction, deux nouveaux pics sont apparus sur le spectre RMN ^1H : un triplet ($J = 4 \text{ Hz}$) à 18.91 ppm et un singulet à 20.24 ppm. Ces deux signaux semblent correspondre respectivement aux protons des intermédiaires carbéniques **24** et **25**. Ces observations corroborent le mécanisme commençant par une attaque du catalyseur sur l'alcène (**voie A**). Cependant, les intermédiaires de la **voie B** ne possèdent pas de protons carbéniques. Cette voie ne pouvant être suivie par RMN, la coexistence des deux mécanismes ne peut être écartée.

Straub et coll. ont récemment développé une étude DFT de la RCM ène-yne.⁵¹ Ils ont alors calculé la différence relative d'enthalpie libre entre les produits de départ et l'état de transition correspondant à la complexation du catalyseur sur l'hept-1-èn-6-yne (Schéma 38).

⁵¹ Lippstreu, J. J. ; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444-7457.

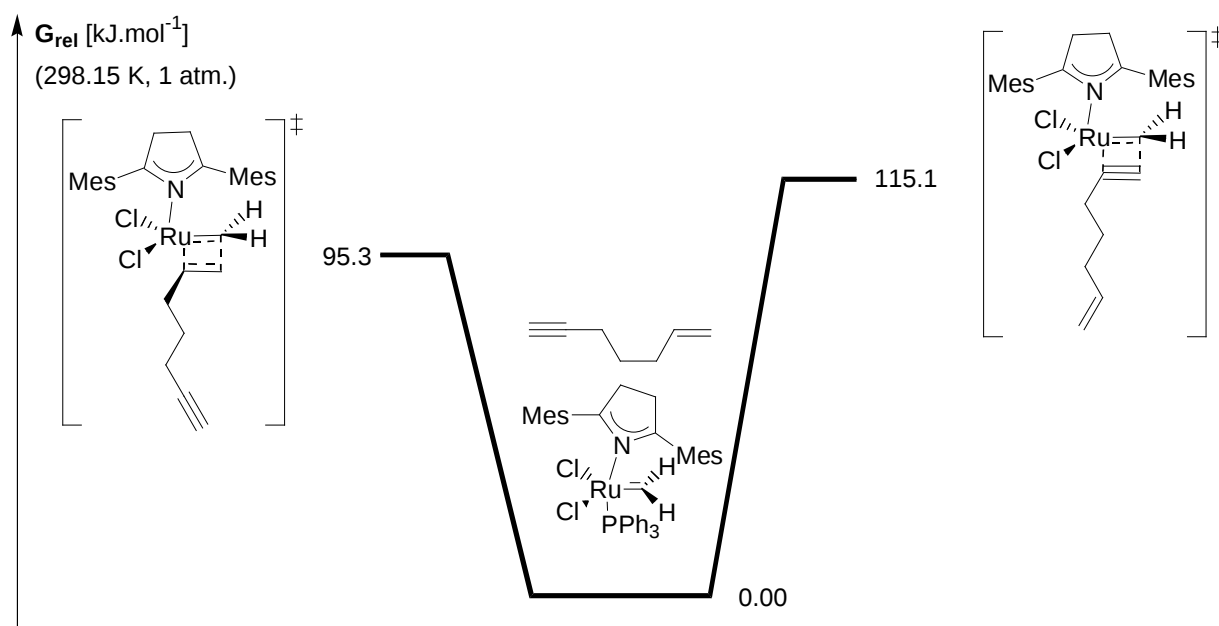


Schéma 38 : étude DFT développée par Straub et coll.

D'après leurs calculs, le saut d'énergie est plus grand dans le cas d'une attaque du carbène sur l'alcyne, tendant à prouver que, dans ce cas, le ruthénium se fixe en premier sur l'alcène. Cependant, les substrats étudiés restent simples (acétylène, éthylène ou hept-1-èn-6-yne) et leur modèle ne tient pas compte des effets stériques ni des substituants sur les produits de départ.

Récemment, le groupe de Tae s'est intéressé à la formation de macrocycles grâce à une réaction tandem CM-RCM (Schéma 39).⁵² Lorsque les composés **26** et **27**, qui ne peuvent pas cycliser, sont mis en présence de 20% de **Grubbs II**, seul le produit de CM-RCM du diène **26** a été isolé :

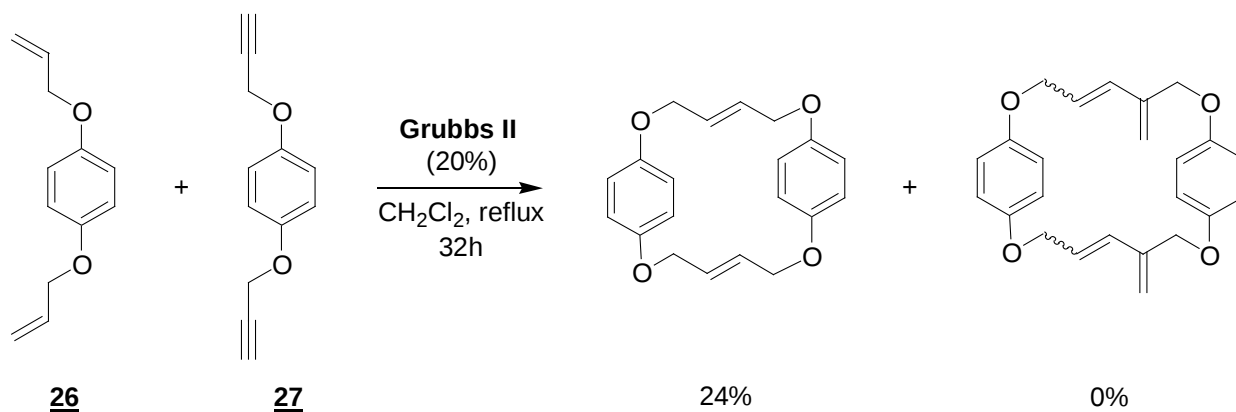


Schéma 39 : synthèse de macrocycles par Tae

La séquence CM-RCM alcène-alcène semble donc plus rapide que la séquence CM-RCM alcène-alkyne. Selon les auteurs, ceci n'implique pas forcément que le catalyseur ne réagit pas sur l'alkyne, mais qu'il le fait vraisemblablement moins rapidement que sur l'alcène.

Contrairement aux études précédentes, d'autres équipes ont rapporté des résultats tendant à prouver que le carbène attaquerait l'alkyne en premier.

⁵² Hahn, D.-W. ; Byun, D.-M. ; Tae, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 63-67.

Lors de la RCM du composé **28**, Mori et coll. ont ainsi obtenu quatre fois plus de produit de RCM ène-yne que de produit de RCM ène-ène. Ils ont alors conclu que l'attaque du carbène sur l'alcyne était plus favorisée que l'attaque sur l'alcène (Schéma 40).⁴⁶

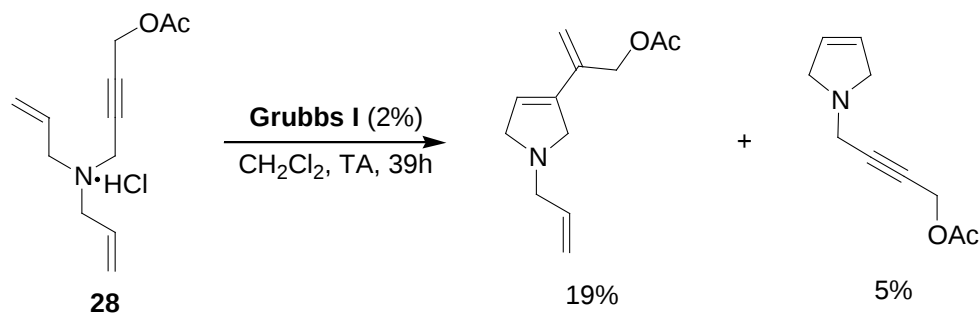


Schéma 40 : métathèse ène-yne commençant par l'alcyne

En 2003, Chang et son groupe ont rencontré des problèmes lors de la métathèse croisée d'une ényne conjuguée et d'une oléfine (Schéma 41).⁵³ En présence de catalyseur de Grubbs de première ou de deuxième génération, aucune réaction n'est observée. Seule l'utilisation d'un ruthénium *bis*-pyridine, plus encombré, a permis d'obtenir le produit de couplage voulu avec un rendement de 60%.

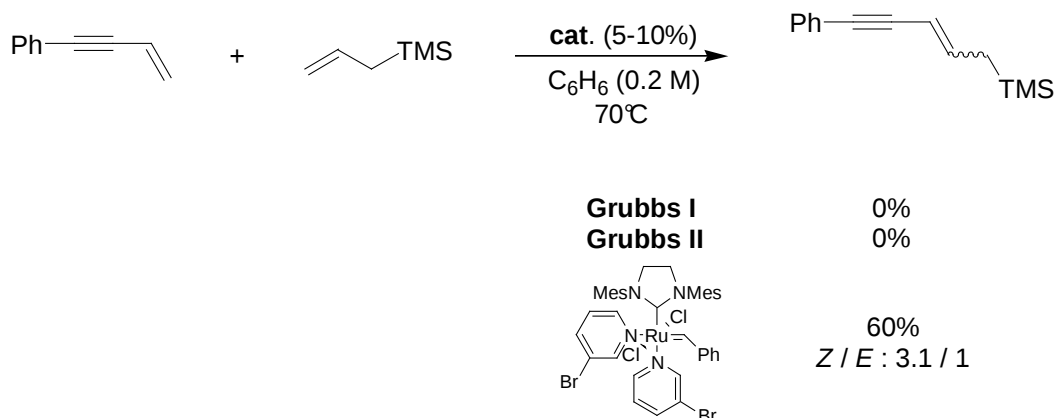


Schéma 41 : travaux de Chang

Lors de l'utilisation des catalyseurs de Grubbs de première génération et de deuxième génération, les auteurs ont alors constaté qu'aucun nouveau carbène n'était formé. Ils ont alors émis l'hypothèse que le ruthénium était peut être complexé par la triple liaison, ce qui empêcherait le cycle catalytique de fonctionner. Ceci a été confirmé par spectroscopie infra-rouge : la bande d'élongation de la triple liaison de l'ényne se déplace progressivement de 2217 cm^{-1} à 2151 cm^{-1} au fur et à mesure de l'addition de catalyseur, correspondant bien à un affaiblissement de la triple liaison dû à une complexation par le métal. L'addition d'un demi-équivalent de catalyseur entraîne finalement la disparition de la bande initiale de la triple liaison.⁵⁴ Cette complexation est confirmée par RMN ^1H : le pic du carbène initial ($\delta = 18,99$ ppm) disparaît progressivement au profit de l'apparition d'un nouveau pic ($\delta = 18,29$ ppm) correspondant à l'apparition d'un nouveau complexe.

⁵³ Kang, B. ; Kim, D.-H. ; Do, Y. ; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3041-3043.

⁵⁴ Ceci suggère que deux alcynes se complexent sur le ruthénium.

Actuellement, le mécanisme de la métathèse ène-yne reste très controversé. Les résultats obtenus tendent cependant à démontrer que les différentes voies (alcène ou alcyne) sont en compétition lors de la RCM, selon le substrat étudié.

c) Influence de l'éthylène

Lors de leurs travaux précurseurs, Mori et Kinoshita ont constaté que les alcynes terminaux conduisaient à de faibles taux de conversion, lors de RCM ène-yne (Schéma 42).⁴⁶

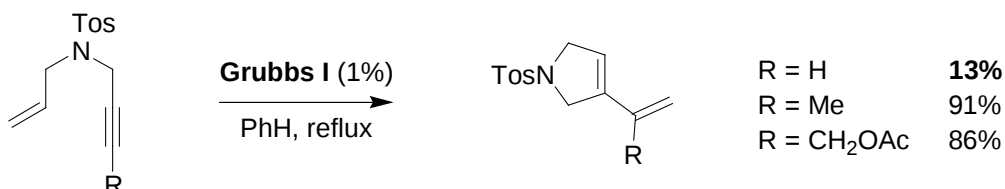


Schéma 42 : influence de la substitution de l'alcyne

Les auteurs ont alors suggéré que le ruthénium du carbène intermédiaire serait complexé par la double liaison endocyclique, formant ainsi un composé stable qui empêcherait la réaction de se propager (Schéma 43).

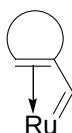


Schéma 43 : complexation du carbène vinylique par la double liaison endocyclique

En 1998, la même équipe a démontré que l'éthylène gazeux permettait d'améliorer les rendements de produits issus de RCM ène-yne impliquant des alcynes terminaux (Schéma 44).⁵⁵

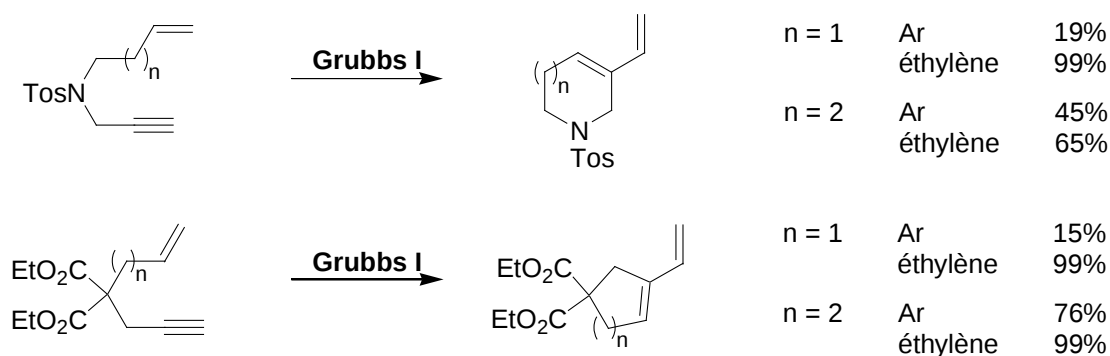


Schéma 44 : influence de l'éthylène sur les rendements de RCM ène-yne

Dans ces réactions intramoléculaires, l'éthylène n'est pas incorporé dans les produits formés. Mori suggère que celui-ci permettrait la régénération du carbène méthylénique et la libération du produit attendu (Schéma 45).

⁵⁵ Mori, M. ; Sakakibara, N. ; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082-6083.

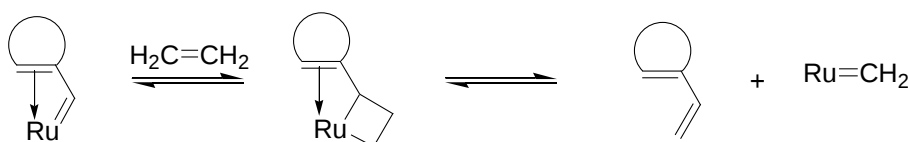


Schéma 45 : régénération du catalyseur sous atmosphère d'éthylène

Quelques années après, Grubbs et son équipe⁵⁶ ont réussi à démontrer l'existence d'un carbène coordonné inefficace en métathèse et ont montré que la manipulation sous atmosphère d'éthylène permettait de régénérer les espèces catalytiques actives, confirmant ainsi l'hypothèse de Mori (Schéma 46).

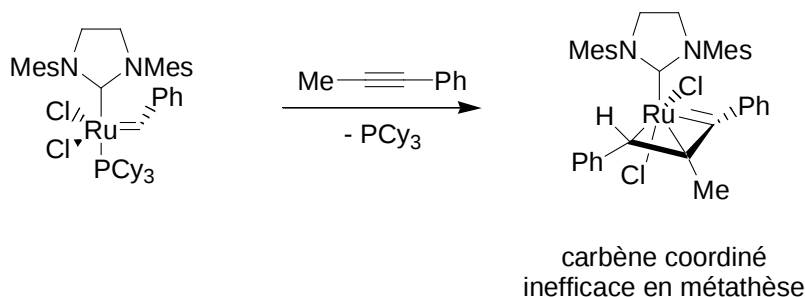


Schéma 46 : formation d'un carbène coordonné

Si le rôle de l'éthylène lors des métathèses ène-yne n'est pas totalement élucidé, il n'en reste pas moins un additif précieux qui permet souvent d'améliorer les rendements des RCM.

d) Formation de cycles moyens

La paulitine comportant un cycle à 7 chaînons, nous nous intéresserons ici principalement à la formation de cycles moyens.

Les cycles à 5 ou 6 chaînons peuvent être obtenus par RCM de manière efficace. Par contre, les cycles à 7 et 8 sont plus difficiles à former : les réactions sont souvent plus longues et les rendements plus faibles.^{46,55} Dans ces cas défavorables, certaines contraintes conformationnelles peuvent rapprocher l'alcène et l'alcyne, diminuant ainsi l'entropie d'activation de la réaction.

En 2000, Mori s'est intéressée à la synthèse de cycles à 8 chaînons. L'introduction d'hétéroatomes et d'un cycle accolé a permis d'obtenir le cycle attendu avec un rendement de 97%, contre 11% lorsque les libertés conformationnelles du produit de départ ne sont pas restreintes (Schéma 47).⁵⁷

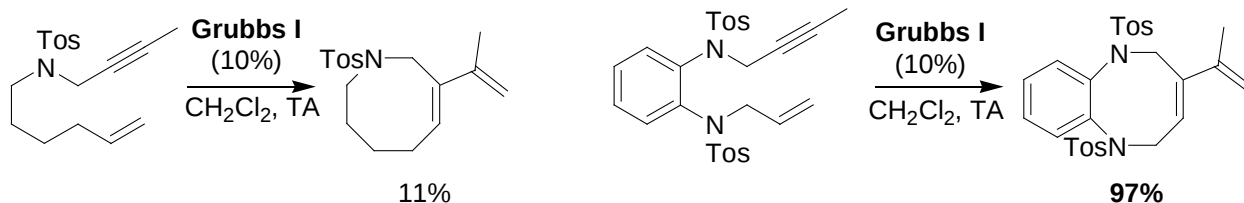


Schéma 47 : synthèse de cycles à 8 chaînons par RCM

De même, la présence de groupements encombrés sur la chaîne alkyle permet de favoriser la RCM, par effet Thorpe-Ingold. Mori a ainsi décrit la synthèse d'un cycle carboné à 8 chaînons comportant deux

⁵⁶ Trnka, T. M. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2001**, 20, 3845-3847.

⁵⁷ Mori, M. ; Kitamura, T. ; Satakebara, N. ; Sato, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 543-545.

centres quaternaires (Schéma 48).⁵⁸ Le cycle attendu est obtenu avec un rendement de 50%, après 36h de réaction au reflux du dichlorométhane en présence de 10% de **Grubbs I**.

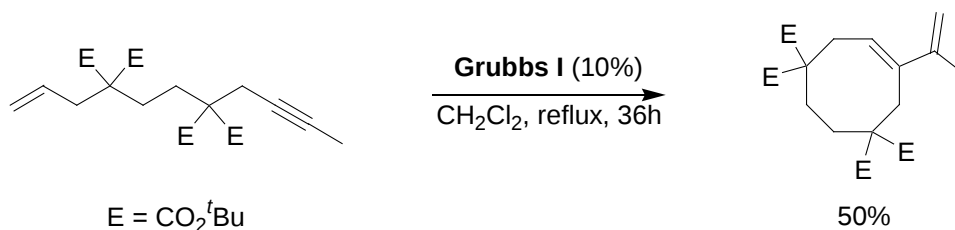


Schéma 48 : influence de l'effet Thorpe-Ingold sur la RCM de cycles moyens

L'environnement de l'alcène et de l'alcyne peut aussi orienter la RCM d'une ényne, permettant de changer la distribution des produits obtenus.

e) Etude de l'influence de l'environnement de l'oléfine

Les travaux de différentes équipes ont démontré que la métathèse ène-yne est fortement influencée par les substituants de l'alcène. Ainsi, en 2001, Fürstner a décrit la synthèse du diène **30** par métathèse de l'ényne **29**, dont l'alcène est terminal (Schéma 49).⁵⁹

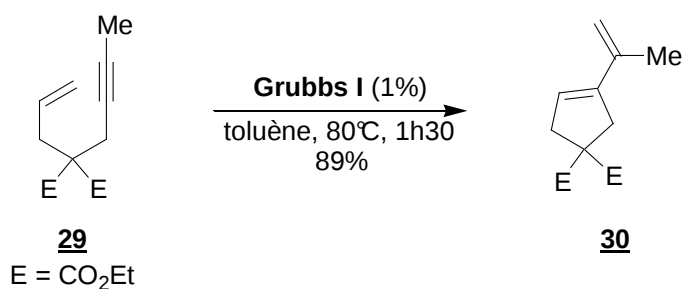


Schéma 49 : obtention du diène **30**

Par la suite, Mori et son équipe ont démontré qu'en utilisant l'alcène *gem*-disubstitué, deux autres produits se formaient (Schéma 50).⁶⁰

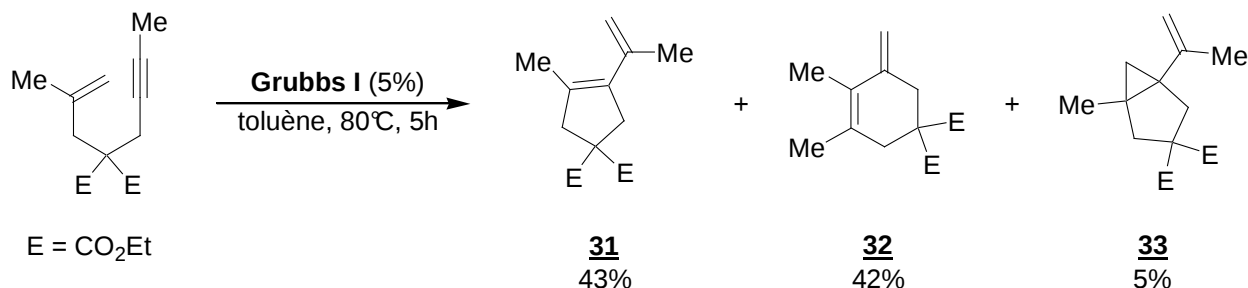


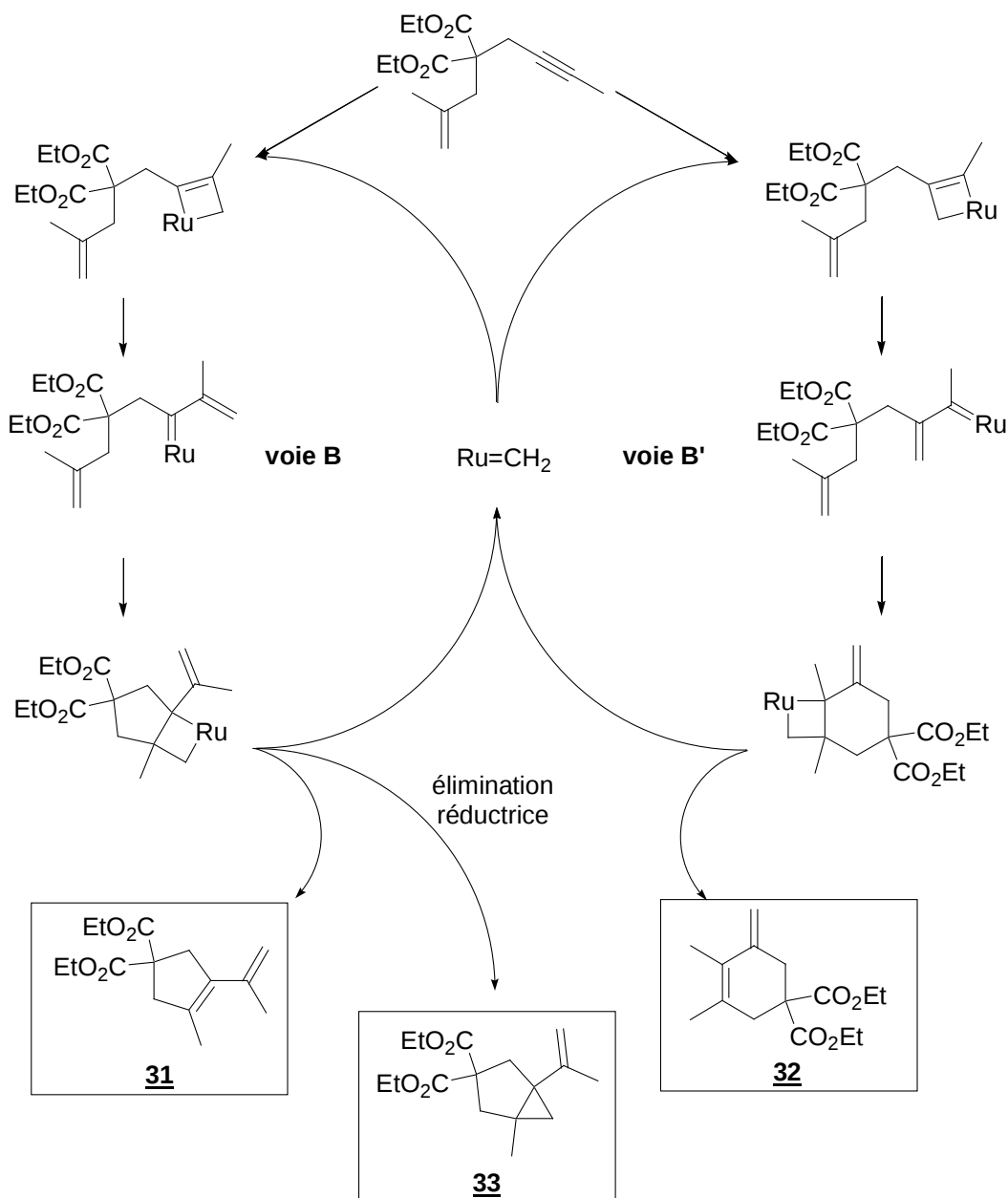
Schéma 50 : influence de la substitution de l'alcène

Les produits **31** et **32** sont obtenus dans les mêmes proportions et peuvent être respectivement attribués à un mécanisme suivant la **voie B** et la **voie B'** (Schéma 51) :

⁵⁸ Mori, M. ; Kitamura, T. ; Sato, Y. *Synthesis* **2001**, 654-664.

⁵⁹ Fürstner, A. ; Ackermann, L. ; Gabor, B. ; Goddard, R. ; Lehmann, C. W. ; Mynott, R. ; Stelzer, F. ; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3236-3253.

⁶⁰ Kitamura, T. ; Sato, Y. ; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678-693.

Schéma 51 : mécanisme expliquant la formation de **31**, **32** et **33**

D'après les auteurs, l'alcène disubstitué étant moins réactif que l'alcyne vis-à-vis du catalyseur, le ruthénium se fixe soit sur le carbone interne à la triple liaison (ce qui conduit au cycle à 5) soit sur le carbone terminal (ce qui conduit au cycle à 6). Le cyclopropane **33** pourrait être, quant à lui, obtenu par élimination réductrice de l'intermédiaire métallacyclobutane issu de la **voie B** (Schéma 52).

Ce remarquable changement dans la distribution des produits a été observé dans de nombreux exemples, pour lesquels les substituants de l'alcène diffèrent.⁶¹

⁶¹ Pour différents exemples mettant en valeur l'importance de la substitution de l'alcène lors de métathèses de diénynes, voir : (a) Codesido, E. M. ; Castedo, L. ; Grania, J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483-1486 ; (b) Huang, J. ; Xiong, H. ; Hsung, R. P. ; Rameshkumar, C. ; Mulder, J. A. Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417-2420.

Il est également envisageable de modifier la distribution des produits de cyclisation d'une diényne, en jouant sur les substituants en position allylique : plus une oléfine est encombrée dans cette position, moins elle réagira rapidement.⁶² Ainsi, Hanna synthétise sélectivement le bicyclic [6,8] avec un excellent rendement (Schéma 52).⁶³

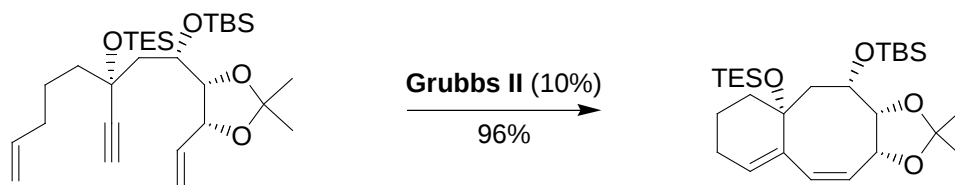


Schéma 52 : métathèse d'une diényne encombrée en position allylique

De même, les deux oléfines d'une diényne peuvent être différenciées grâce à leur environnement électronique : Grubbs et coll. ont démontré que les carbènes dérivés de composés carbonylés α,β -insaturés sont moins stables et se forment donc moins facilement que les autres carbènes.⁶⁴ C'est pour cette raison que la diényne **34**, présentant deux alcènes avec des environnements électroniques différents, permet d'obtenir exclusivement le bicyclic [5,6] désiré (Schéma 53). La sélectivité observée est le résultat de la formation exclusive de l'alkylidène **35** plus stable que **36**.⁶⁵

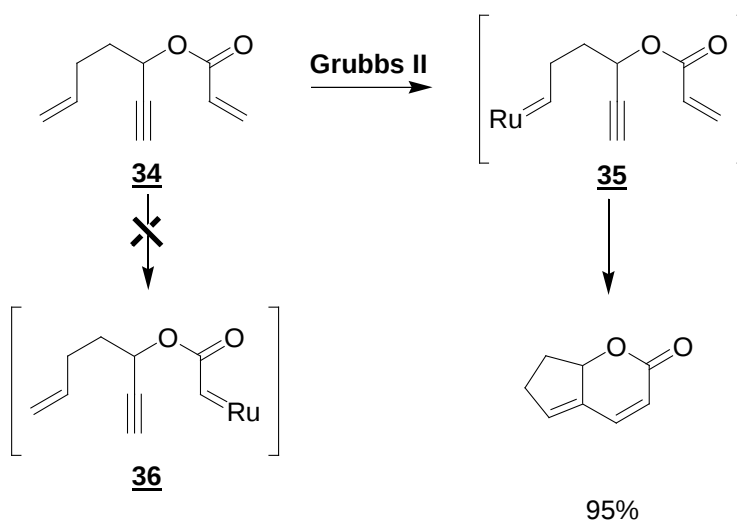


Schéma 53 : RCM de la diényne **34**

L'environnement de la partie alcène de l'ényne permet donc d'orienter la réaction de métathèse. D'autres travaux ont pu démontrer qu'il en est de même pour la partie alcyne.

f) Influence de l'environnement de l'alcyne

Comme nous l'avons vu précédemment, la substitution de l'alcyne est un facteur important qui influence le taux de conversion des réactions.⁴⁶ Mori et ses collaborateurs ont ainsi montré que la cyclisation d'une ényne s'effectue avec de bons rendements, si l'alcyne porte un groupement alkyle (Schéma 54). Les

⁶² Pour une revue récente sur les différents facteurs orientant la RCM de diénynes, voir : Maifeld, S. V. ; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6118-6126.

⁶³ Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

⁶⁴ Chatterjee, A. K. ; Morgan, J. P. ; Scholl, M. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

⁶⁵ Choi, T.-L. ; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 2648-2649.

esters d'acides boroniques⁶⁶ et les éthers silylés⁶⁷ donnent également de bons résultats. *A contrario*, un groupe électro-attracteur entraîne, en général, une forte baisse de rendement. Les groupements silylés donnent des résultats variables.

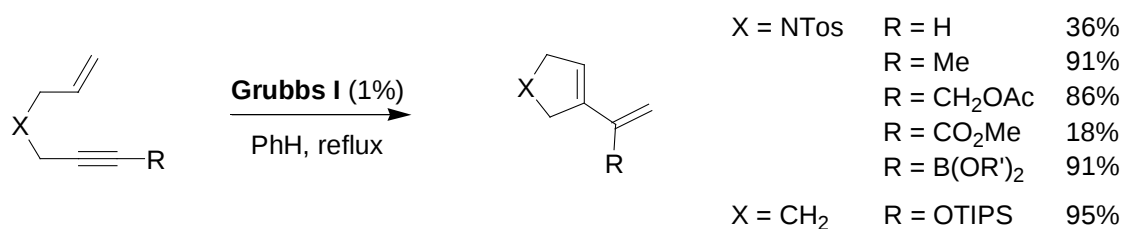


Schéma 54 : influence de la substitution de l'alcyne

Récemment, Diver et *al.*⁶⁸ ont développé une méthode leur permettant d'étudier la cinétique de la CM entre l'hex-1-ène et un alcyne mono ou disubstitué en position propargylique (Schéma 55). Les réactions étudiées se sont révélées d'ordre zéro par rapport à l'alcyne, semblant indiquer que la complexation de la triple liaison sur le ruthénium n'était pas une étape cinétiquement déterminante. Ils ont aussi constaté que plus l'encombrement en position propargylique augmente grand, plus la vitesse de la réaction croît :

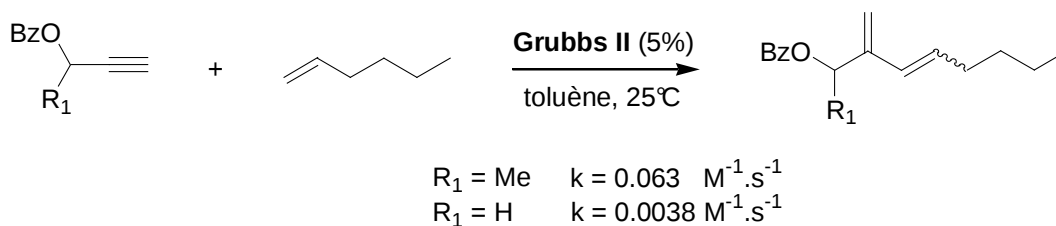


Schéma 55 : influence de l'encombrement en position propargylique

Selon eux, l'encombrement généré par une substitution en position propargylique faciliterait la dissociation de la phosphine : l'équilibre entre les formes **37** et **38** serait déplacé en faveur de **37** (Schéma 56). De même, la rétrocycloaddition produisant le 1,3-diène serait plus rapide : la réaction serait donc globalement accélérée.

⁶⁶ Renaud, J. ; Graf, C.-D. ; Oberer, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3101-3104.

⁶⁷ Schramm, M. P. ; Reddy, D. S. ; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4274-4277.

⁶⁸ Galan, B. R. ; Giessert, A. J. ; Keister, J. B. ; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5762-5763.

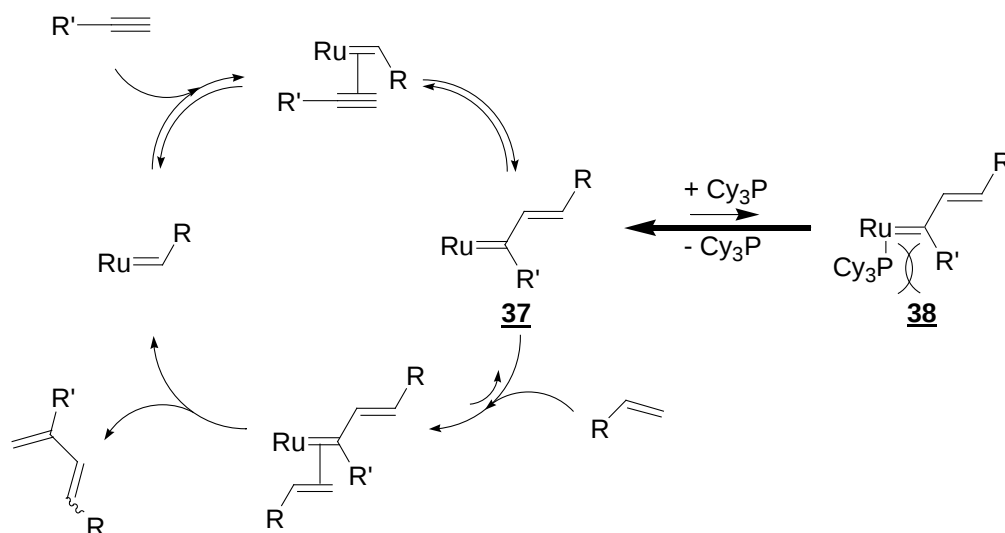


Schéma 56 : accélération du cycle catalytique

A ce jour, beaucoup de travaux ont été rapportés dans la littérature. Les différents résultats expérimentaux obtenus permettent de conclure, qu'en général, la nature des produits isolés est très dépendante des substrats engagés dans la réaction.

g) Application de la RCM ène-yne à la synthèse de produits naturels

L'utilisation en synthèse de la réaction de métathèse ène-yne s'est fortement développée au cours des dernières années. La paulitine comportant un cycle à 7 chaînons, nous nous limiterons, dans cette étude, à la synthèse de produits naturels présentant des cycles de taille moyenne.

A ce jour, de nombreuses études ont fait état de l'engagement d'ényne dans des processus tandem, dont la première étape est une RCEYM. Les plus couramment décrits sont les enchaînements de type métathèse-Diels Alder.⁶⁹

Ainsi, Hoye et son équipe synthétisent le (±)-différolide, grâce à une séquence métathèse ène-yne-Diels Alder (Schéma 57). Dans ce cas, le diène formé lors de la RCM dimérise pour conduire au produit désiré avec un excellent rendement.⁵⁰

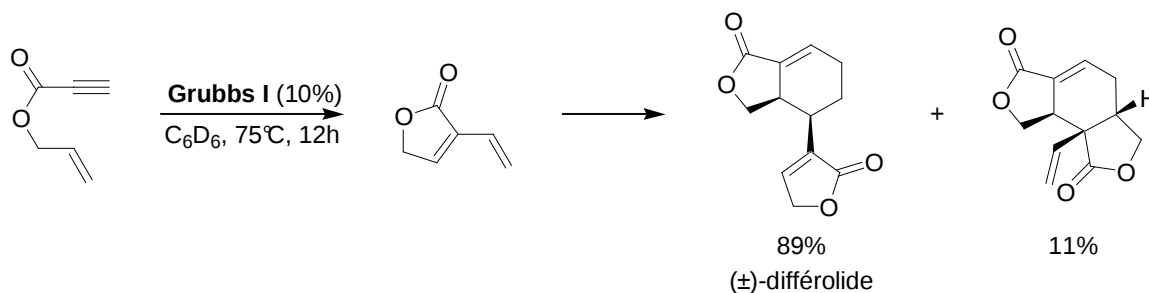


Schéma 57 : synthèse du (±)-différolide par Hoye et coll.

⁶⁹ (a) Lee, H.-Y. ; Kim, H. Y. ; Tae, H. ; Kim, B. G. ; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3439-3442 ; (b) Banti, D. ; North, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1561-1564 ; (c) Guo, H. ; Madhushaw, R. J. ; Shen, F.-M. ; Liu, R.-S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5627-5637 ; (d) Rodriguez, J. R. ; Castedo, L. ; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2923-2930 ; (e) Moreno-Manas, M. ; Pleixats, R. ; Santamaria, A. *Synlett* **2001**, 1784-1787 ; (f) Bentz, D. ; Laschat, S. *Synthesis* **2000**, 12, 1766-1773 ; (g) Schurer, S. C. ; Bleichert, S. *Chem. Commun.* **1999**, 1203-1204.

Hanna a utilisé, quant à lui, la RCM d'une diényne pour former le tricycle [5,7,6], précurseur du (±)-guanacastépène (Schéma 58).⁶³ Les deux épimères (1:1) du cyclopentène **39** réagissent avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération pour donner sélectivement **40**, sous la forme d'un mélange équimolaire d'épimères, avec un rendement de 82%.

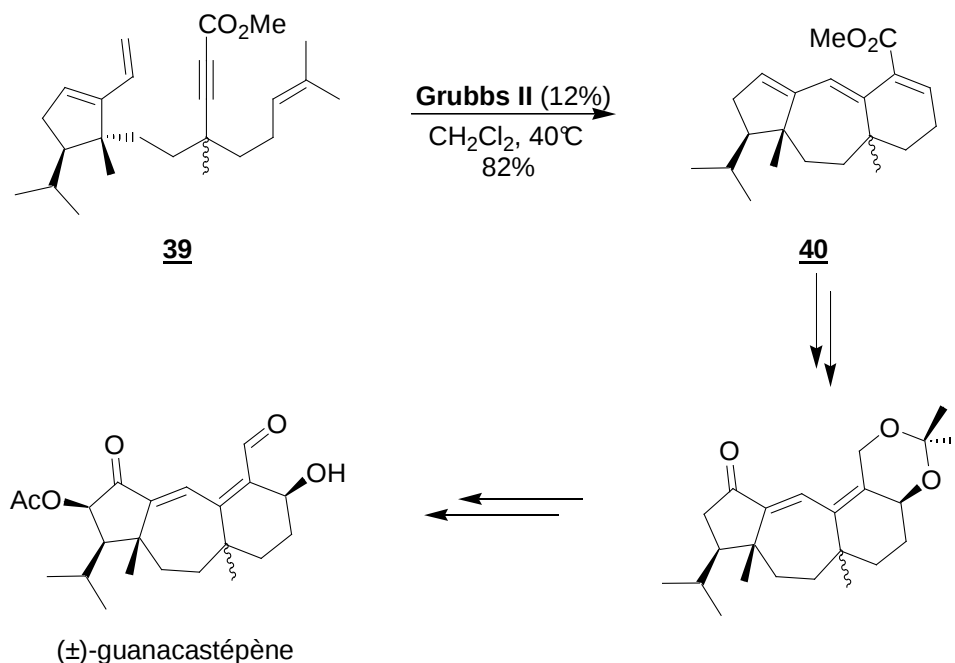


Schéma 58 : synthèse du (±)-guanacastépène

Récemment, d'autres produits naturels ont été synthétisés en utilisant des métathèses tandem RCM-CM. Lors de la synthèse de l'erogorgiaène,⁷⁰ Hoveyda isole ainsi le diène **41** (Schéma 59), grâce à un enchaînement RCM-CM, avec un rendement de 64% sur deux étapes. L'isomère *E* est formé de façon sélective. Cependant, si les deux métathèses sont effectuées dans le même ballon, moins de 20% de **41** sont isolés.

⁷⁰ Cesati III, R. R. ; de Armas, J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 96-101.

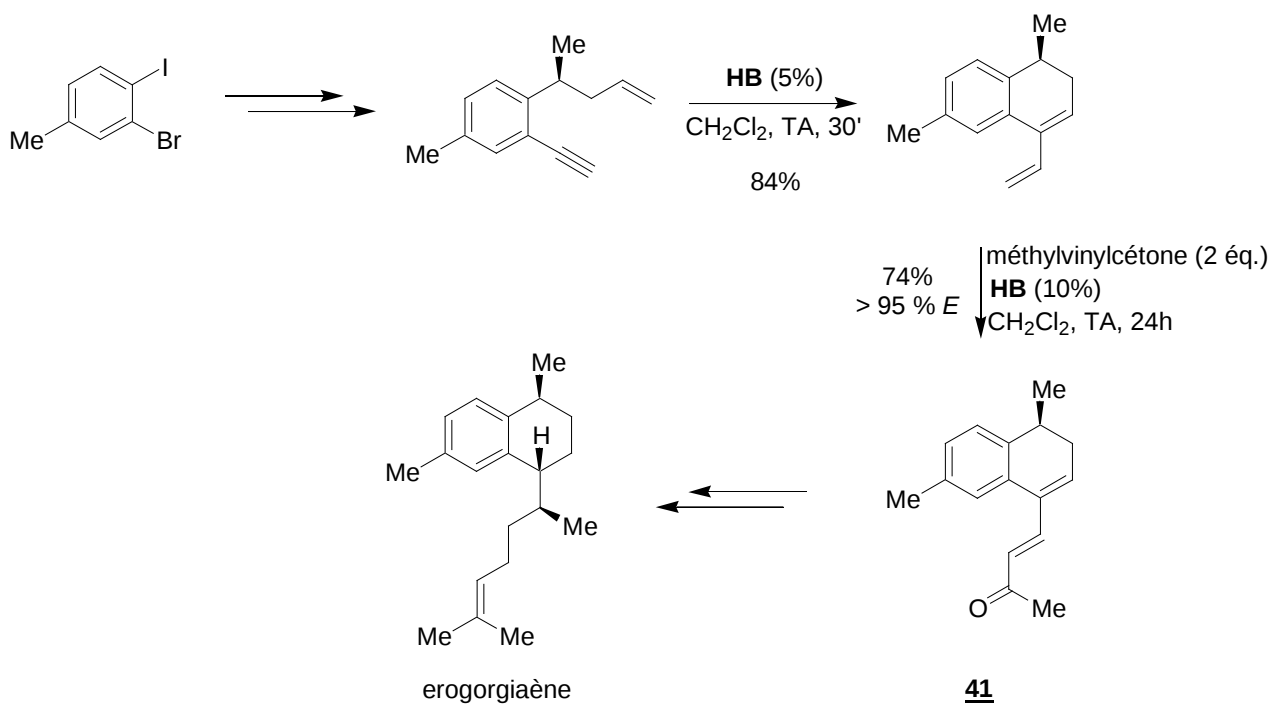
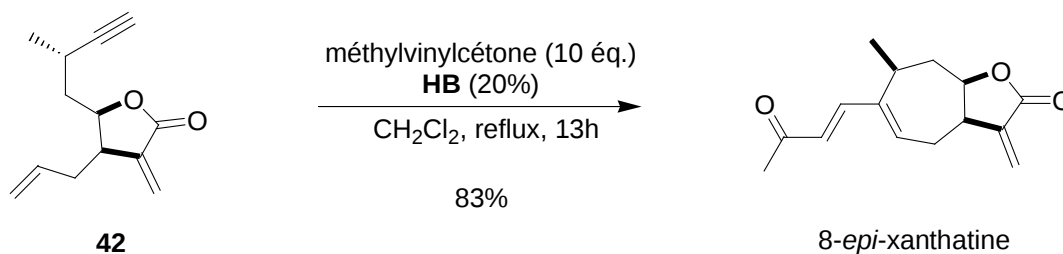


Schéma 59 : synthèse de l'erogorgiaène

En 2005, Martin et *al.* ont décrit la synthèse de la 8-*epi*-xanthatine, sesquiterpène de structure proche de la paulitine, en s'appuyant sur une stratégie similaire (Schéma 60).⁷¹ L'ényne **42**, mis en présence de dix équivalents de méthylvinylcétone et 20% de **HB** réagit selon une séquence RCM-CM, pour donner le sesquiterpène attendu avec un rendement de 83%. Le méthylène *exo* de la lactone s'est révélé inerte vis-à-vis de la réaction de métathèse.

Schéma 60 : synthèse de la 8-*epi*-xanthatine

Très récemment, Chen et Yang ont synthétisé le tricycle ABC [5,5,7] de la micrandilactone A grâce à une réaction de métathèse ène-yne (Schéma 61).⁷²

⁷¹ Kummer, D. A. ; Brennehan, J. B. ; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4621-4623.

⁷² Zhang, Y.-D. ; Tang, Y.-F. ; Luo, T.-P. ; Shen, J. ; Chen, J.-H. ; Yang, Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 107-110.

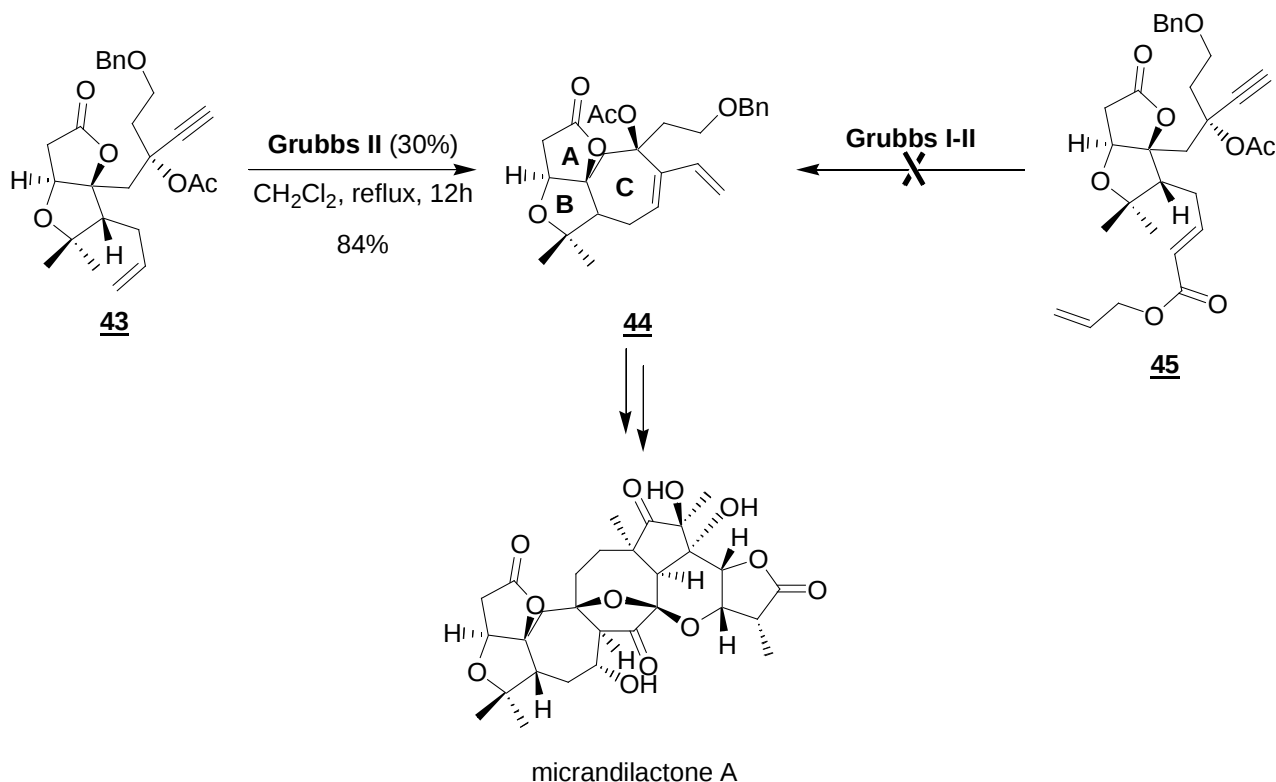


Schéma 61 : synthèse de la micrandilactone A par Chen

La RCM de l'ényne terminale **43** permet de former le tricyclic **44** avec un rendement de 84%, en présence de 30% de **Grubbs II**. Par contre, l'ényne **45**, en présence de **Grubbs I** comme de **Grubbs II**, ne conduit à aucun produit de cyclisation (stratégie de métathèse relais).⁷³

La RCM ène-yne est donc une réaction très intéressante. Elle permet d'obtenir des 1,3-diènes qui peuvent ensuite être utilisés dans de nombreuses réactions. Depuis une quinzaine d'années, le développement des catalyseurs carbéniques à base de ruthénium a rendu son utilisation plus facile pour la synthèse de produits naturels. Cependant, le mécanisme de cette réaction n'est toujours pas connu précisément. Plusieurs voies semblent coexister. La RCM ène-yne reste sensible à l'environnement électronique et stérique de l'alcyne et de l'alcène. Les conditions réactionnelles (temps de réaction, température, catalyseur, atmosphère d'éthylène...) doivent souvent être ajustées afin d'obtenir le produit voulu.

⁷³ Le métathèse relais a été développée en 2004 par l'équipe de Hoye : Hoye, T. R. ; Jeffrey, C. S. ; Tennakoon, M. A. ; Wang, J. ; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10210-10211.

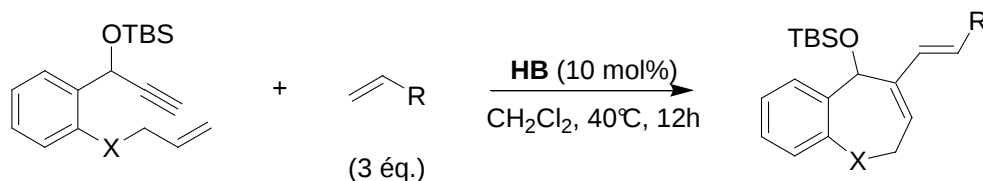
Chapitre III

Synthèse du bicycle A-B de la paulitine

I. Travaux préliminaires

L'étude de la synthèse de la paulitine s'inscrit dans la continuité de travaux réalisés par le Docteur Frédérique Royer lors de sa thèse. Plusieurs voies de synthèse avaient alors été explorées.

Parmi ces travaux, la synthèse la plus prometteuse s'appuyait sur une réaction récemment mise au point au sein du laboratoire : une métathèse tandem RCM-CM.⁷⁴ Cette réaction « one-pot » implique une RCM alcène-alcyne suivie d'une métathèse croisée entre le diène cyclique précédemment obtenu et un alcène pauvre en électrons (Schéma 62).

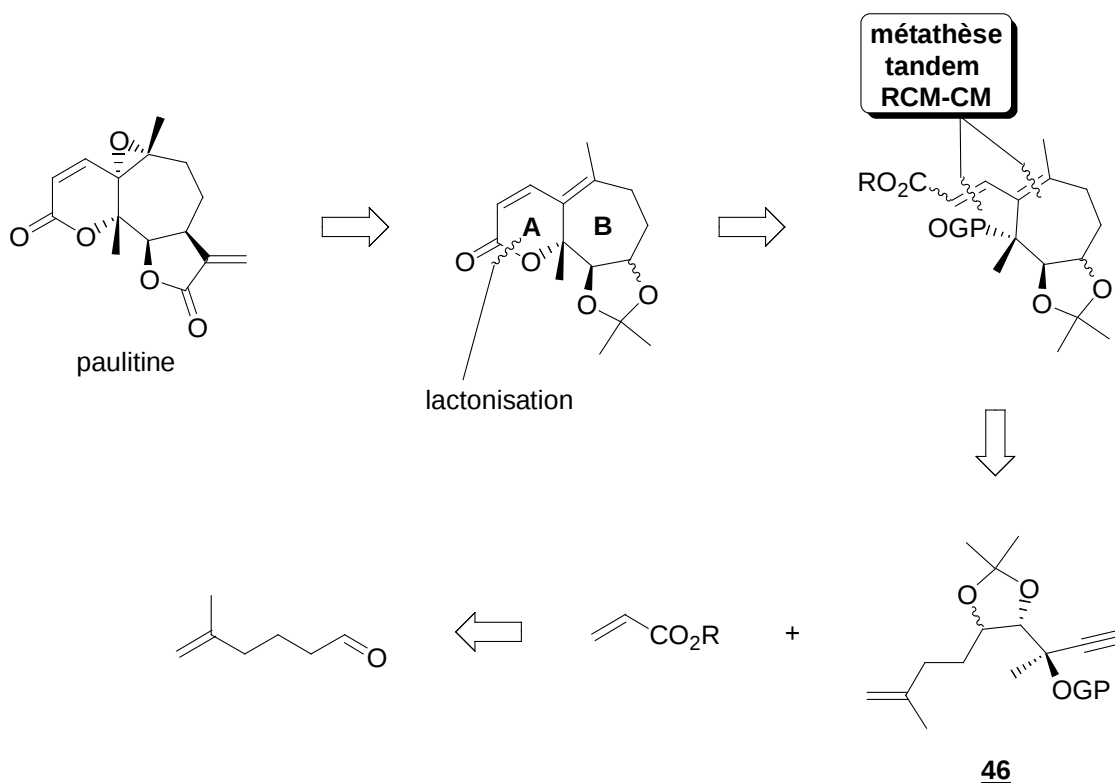


X	R	rendements
CH ₂	CO ₂ Me	88%
	COMe	73%
	CHO	61%
O	CO ₂ Me	67%
	COMe	68%
	CHO	65%
NTos	CO ₂ Me	64%

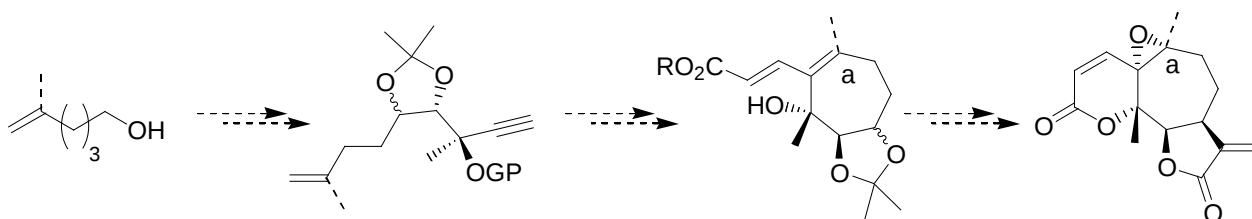
Schéma 62 : métathèse tandem RCM-CM

La rétrosynthèse envisageait alors la formation du bicyclic A-B de la paulitine par lactonisation d'un 1,3-diène cyclique conjugué (Schéma 63). Celui-ci serait obtenu grâce à la métathèse tandem RCM-CM d'une ényne telle que **46** avec l'acrylate de méthyle.

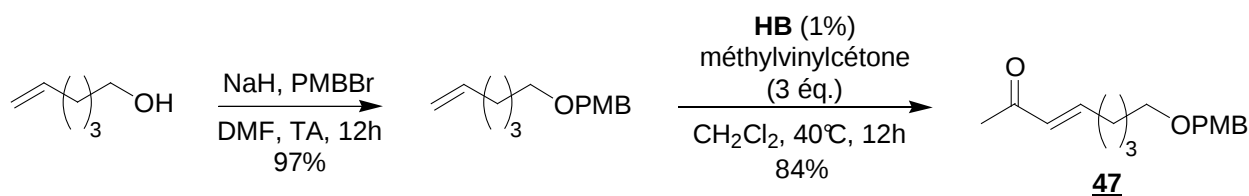
⁷⁴ Royer, F. ; Vilain, C. ; El Kaïm, L. ; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2007-2009.



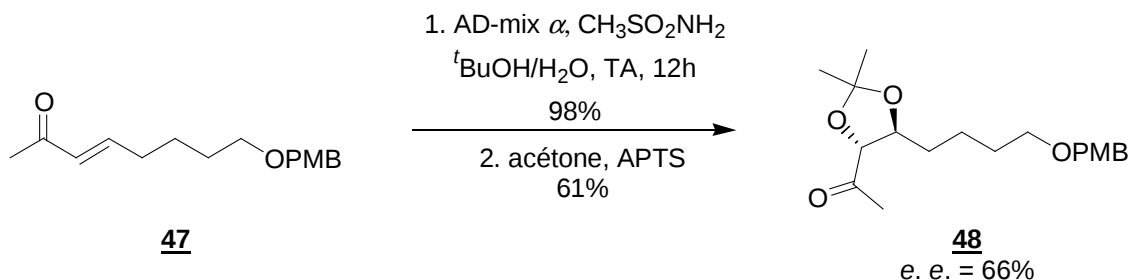
Afin de tester la validité de cette rétrosynthèse, un équivalent *desméthyle* de l'ényne **46** a alors été synthétisé à partir de l'hex-5-én-1-ol. Une fois la voie de synthèse mise au point, celle-ci pourrait être réalisée à partir du 2-méthylhex-5-énal, permettant ainsi de mettre en place le méthyle sur le carbone a (Schéma 64).



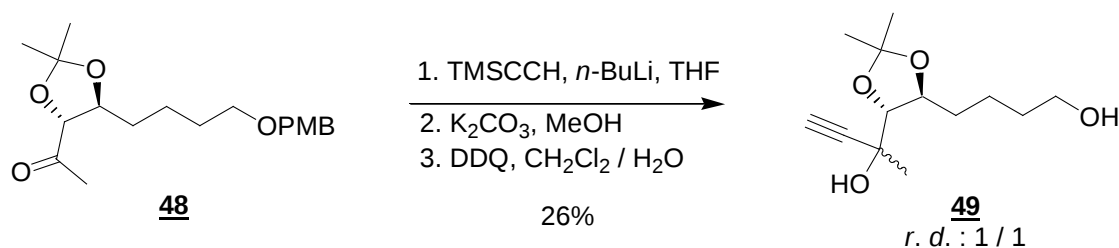
Dans ce cadre, l'hex-5-én-1-ol a été protégé sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle avec un rendement de 97%. Une réaction de métathèse croisée avec la méthylvinylcétone a ensuite permis d'obtenir l'énone **47** avec un rendement de 84% (Schéma 65).



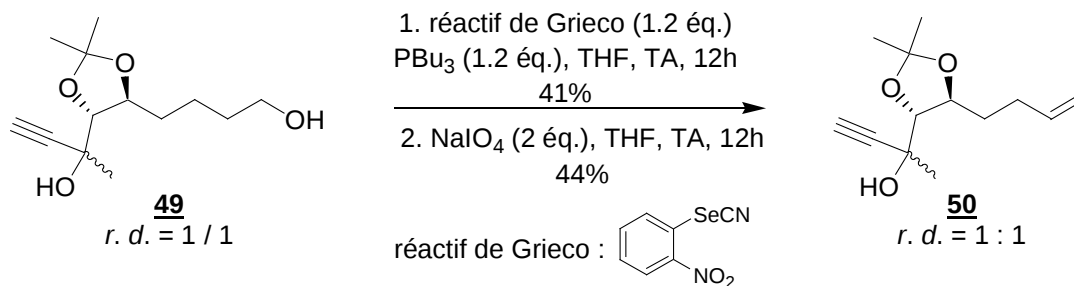
Cette énone, traitée par de l'AD-mix α , en présence de méthanesulfonamide,⁷⁵ a conduit au diol correspondant avec un rendement de 98%. Ce dernier a ensuite été protégé sous forme d'acétal avec un rendement de 61% (Schéma 66).

Schéma 66 : formation de l'acétonide **48**

L'addition de triméthylsilylacétylure de lithium sur la méthylcétone **48**, suivie de la déprotection de l'alcyne et de l'alcool primaire a permis d'isoler le composé **49**, sous forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères dans un rapport de 1 / 1, avec un rendement de 26% sur 3 étapes (Schéma 67).

Schéma 67 : synthèse du composé **49**

La déshydratation de **49**, selon les conditions de Grieco,⁷⁶ a conduit à l'oléfine terminale **50** souhaitée avec un rendement de 18% sur 2 étapes (Schéma 68).

Schéma 68 : formation de l'ényne **50**

L'ényne **50**, mise en réaction avec trois équivalents d'acrylate de méthyle, en présence de 10% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert, au reflux du dichlorométhane, n'a conduit à aucun nouveau produit (Schéma 69).

⁷⁵ Sharpless, K. B. ; Amberg, W. ; Bennani, Y. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.

⁷⁶ Grieco, P. A. ; Gilman, S. ; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485-1486.

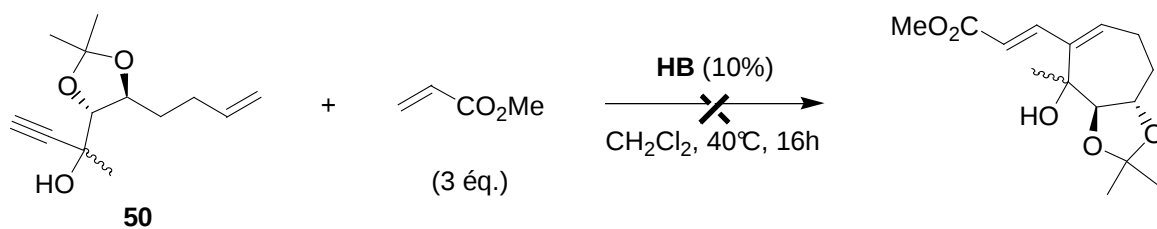


Schéma 69 : échec de la métathèse tandem RCM-CM

L'échec de cette cyclisation peut être attribué à la présence d'une fonction hydroxyle non protégée.⁷⁷ Toutefois, de nombreux exemples laissent à penser que cette dernière ne devait pas être un obstacle.⁷⁸ Nous avons pensé que l'absence de cyclisation pouvait provenir de contraintes géométriques trop fortes, dues, notamment, au groupement protecteur acétonide.⁷⁹

II. Première voie de synthèse

1. Analyse rétrosynthétique

Etant donné les difficultés rencontrées par le Docteur Frédérique Royer pour cycliser l'ényn **50**, nous avons alors envisagé une nouvelle rétrosynthèse, éliminant la contrainte due à l'acétonide (Schéma 70) :

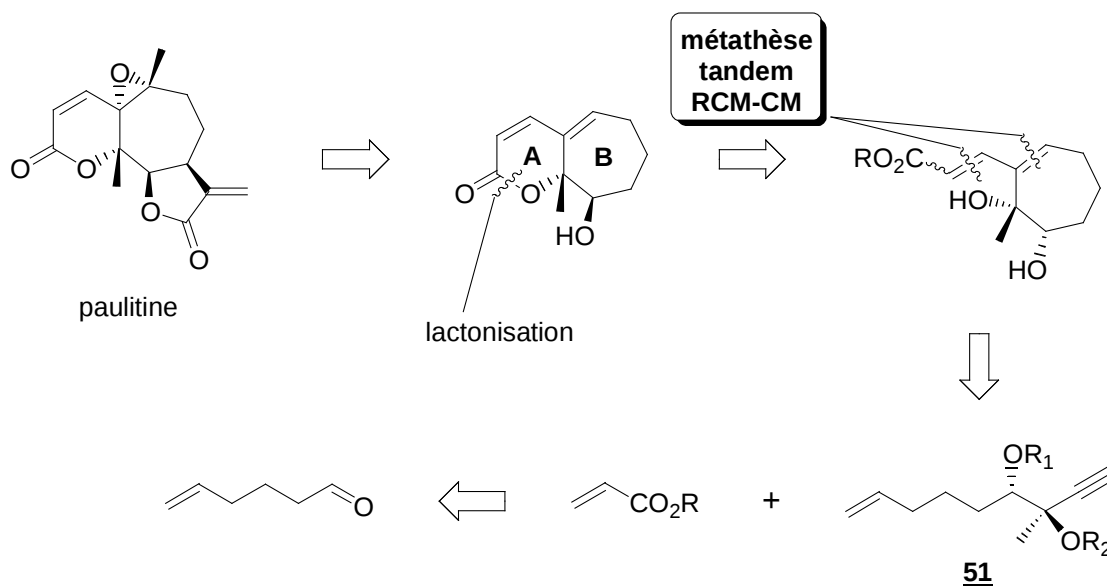


Schéma 70 : rétrosynthèse s'appuyant sur une métathèse tandem RCM-CM

⁷⁷ Malheureusement, étant données les faibles quantités de produit obtenu, la réaction n'a pu être tentée avec une fonction alcool tertiaire protégée.

⁷⁸ (a) Hoyer, T. R. ; Zhao ; H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123-1125 ; (b) Smulik, J. A. ; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2271-2274 ; (c) Marco-Contelles, J. ; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3705-3717.

⁷⁹ Ce dernier avait pourtant été choisi à partir des travaux de Hanna concernant la synthèse de cyclooctènes. Voir : Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3095-3098.

Cette rétrosynthèse repose sur la métathèse tandem RCM-CM entre une ényne **51**, présentant un groupe hydroxyle de moins que l'ényne **50** et l'acrylate de méthyle. L'ényne **51** précurseur serait formée à partir de l'hex-5-énal.

2. Voie de synthèse utilisant une métathèse tandem RCM-CM

a) Synthèse du précurseur

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une ényne **51** racémique, afin de tester la validité de la voie de synthèse reposant sur la métathèse tandem RCM-CM.

Le 2-méthyl-1,3-dithiane, déprotoné à -20°C par du *n*-butyllithium, est additionné sur l'hex-5-énal, lui-même obtenu par oxydation de Swern de l'hex-5-én-1-ol. Le dithiane **52** est alors isolé avec un rendement de 52% à partir de l'hex-5-én-1-ol (Schéma 71).

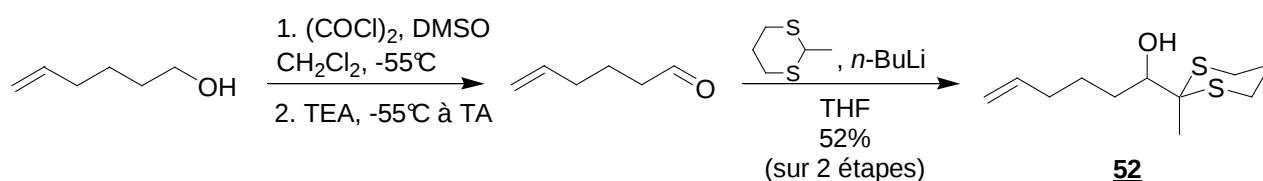


Schéma 71 : préparation de l'alcool **52**

Le composé **52** est ensuite être protégé avant hydrolyse du dithiane. Lors de la formation d'éthers silylés à partir d'alcools similaires, nous avons constaté que les conditions classiques de silylation (TBSCl, TEA, DMAP, CH₂Cl₂ ou TBSCl, imidazole, DMF)⁸⁰ n'aboutissaient pas à la formation de l'éther silylé désiré (Schéma 72).

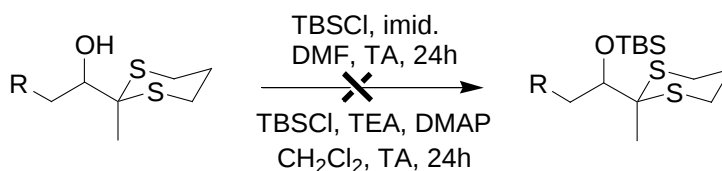


Schéma 72 : échec de la protection de l'alcool

La protection de l'alcool **52** a alors été réalisée en générant un alcoolate, plus nucléophile que les fonctions thioéthers, en présence d'hydrure de sodium et de triflate de triéthylsilyle.⁸¹ L'éther silylé **53** est ainsi obtenu avec un rendement de 57% (Schéma 73).

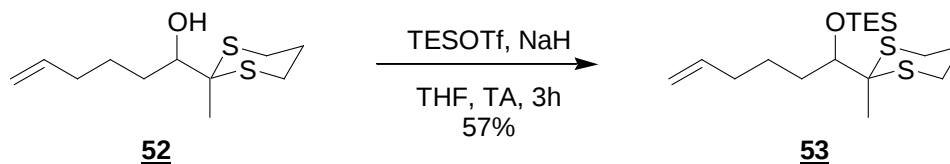


Schéma 73 : protection de l'alcool **52**

⁸⁰ Nagano, H. ; Ohkouchi, H. ; Yajima, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3649-3663.

⁸¹ 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 **53**, traité par cent équivalents d'iodure de méthyle en présence de dix équivalents de carbonate de calcium dans un mélange acétone / eau (4 / 1), donne, après douze heures de reflux, la méthylcétone **54** avec un rendement de 34% (Schéma 74).⁸²

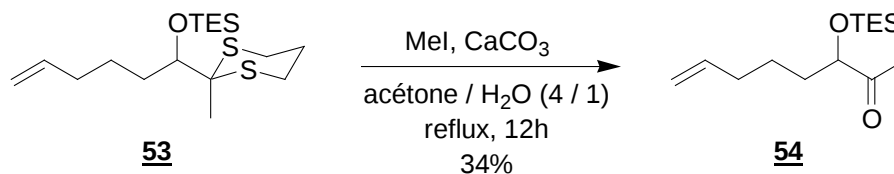
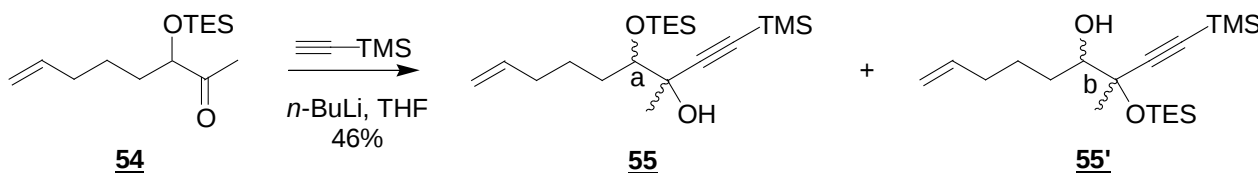


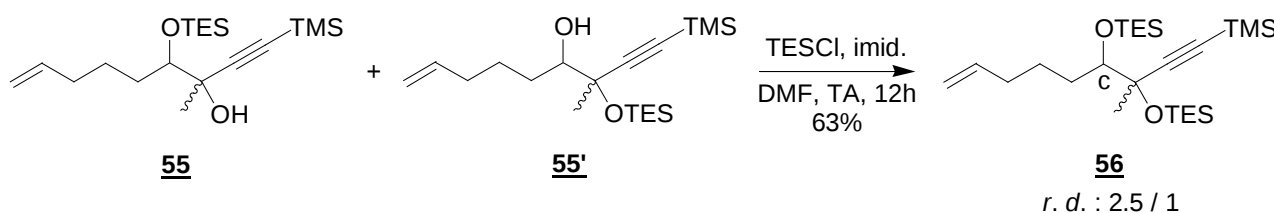
Schéma 74 : hydrolyse du dithiane

L'addition du triméthylsilylacétylure de lithium sur la méthylcétone **54** conduit à la formation d'un mélange inséparable de diastéréo et de régioisomères **55** et **55'** (Schéma 75) avec un rendement de 46%. Les isomères **55'** résultent de la migration partielle du groupement silylé vers l'alcool tertiaire formé.⁸³

Schéma 75 : addition de l'alcynure sur **54**

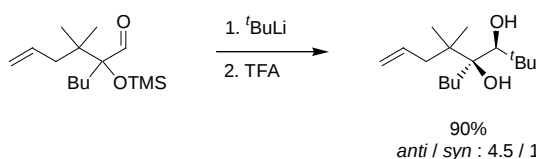
Les hydrogènes H_a et H_b de ces isomères sont caractérisés par quatre signaux différents sur le spectre RMN 1H : trois doublets de doublets à 3.71 ($J = 7.6, 3.0$ Hz), 3.54 ($J = 6.8, 3.8$ Hz) et 3.34 ppm ($J = 8.8, 5.1$ Hz) et un multiplet de 3.45 à 3.51 ppm. Cependant, ces signaux se sont révélés difficiles à attribuer aux différents isomères.

Les alcools **55** et **55'** en mélange sont ensuite protégés par un groupement triéthylsilyle : **56** est alors obtenu, sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport 2.5 / 1, déterminé par analyse du spectre RMN 1H , grâce à l'hydrogène H_c (Schéma 76). Ce dernier présente un déplacement chimique de 3.63 ppm dans le cas du diastéréoisomère majoritaire et de 3.55 ppm dans le cas du diastéréoisomère minoritaire.

Schéma 76 : préparation de l'ényne **56**

⁸² Han, C.-H. ; DiTullio, D. ; Wang, Y.-F. ; Sih, C. J. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1253-1258.

⁸³ Une migration comparable a également été observée par Prunet et Pancrazi lors de la synthèse du cycle B du taxol. Celle-ci avait alors permis d'obtenir un bon contrôle de la diastéréosélectivité lors de l'addition d'un lithien sur un aldéhyde α -alcoxylé. Voir : Bourgeois, D. ; Maiti, G. ; Pancrazi, A. ; Prunet, J. *Synlett* **2000**, 323-326.



Pour d'autres exemples, voir : (a) Boger, D. L. ; Ichikawa, S. ; Zhong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4161-4167 ; (b) Chavan, S. P. ; Praveen, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1939-1941.

La déprotection de l'alcyne terminal s'est avérée délicate : lorsque le mélange des deux diastéréoisomères est traité par du carbonate de potassium dans le méthanol pendant plusieurs heures, seul le produit de départ est récupéré (Schéma 77).

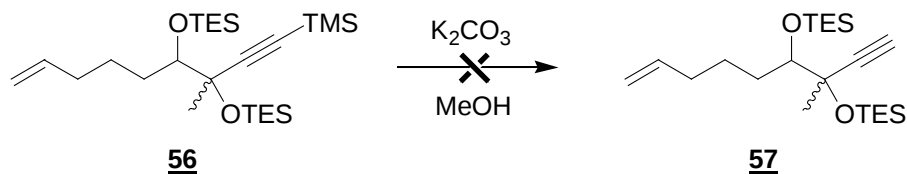


Schéma 77 : problème de déprotection de **56**

L'utilisation d'un équivalent de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF à 0°C permet d'obtenir l'ényne **57** et ce, en un temps très court afin d'éviter la déprotection des fonctions éthers silylés (Schéma 78).

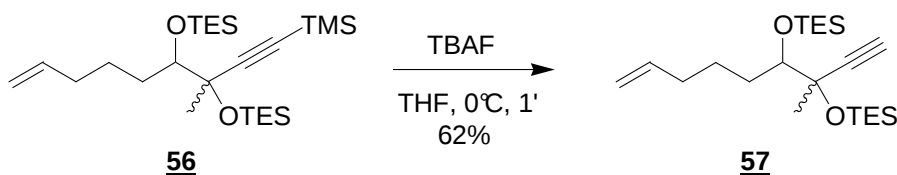


Schéma 78 : synthèse de **57**

L'ényne **57** peut aussi être formée par une séquence déprotection de l'alcyne / protection de l'alcool : les alcynes vrais sont obtenus avec un rendement de 63% et protégés quantitativement pour donner **57** (Schéma 79).

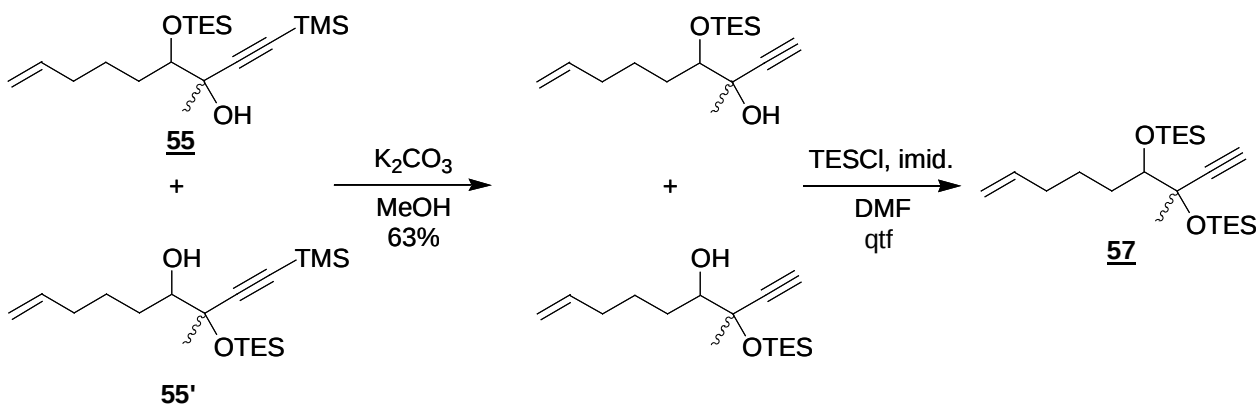
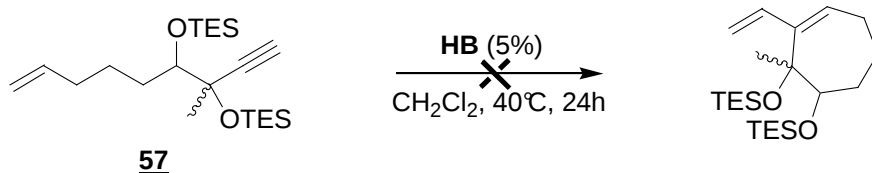


Schéma 79 : deuxième voie de synthèse de **57**

b) Etape-clé : métathèse du précurseur

Avant de tester l'étape-clé de cette voie de synthèse sur l'ényne **57**, nous avons d'abord tenté d'obtenir un cycle à 7 chaînons par simple RCM. L'ényne **57** est mise en réaction avec 5% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert (Schéma 80). Après 24h d'agitation à 40°C dans le dichlorométhane, seul le produit de départ est récupéré. Aucun produit de cyclisation, ni aucun produit d'homocouplage alcène-alcène n'est observé.

Schéma 80 : métathèse de l'ényne **57**

Devant l'échec de cette métathèse, nous avons alors décidé de changer de stratégie en utilisant une RCM tandem d'une diényne. Cette méthode a, en effet, déjà été décrite plusieurs fois dans la littérature et a permis de synthétiser des bicyclics de différentes tailles,⁸⁴ notamment par Hanna lors de la synthèse du (±)-guanacastépène.⁸⁵ La nouvelle rétrosynthèse envisagée (Schéma 81) s'appuie sur la RCM tandem d'une diényne telle que **58**.

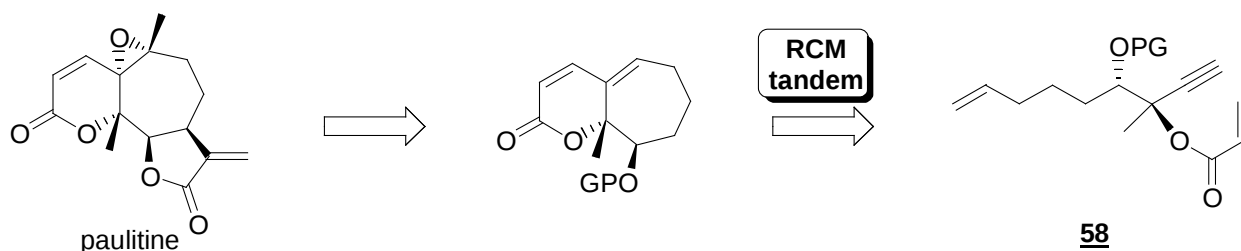
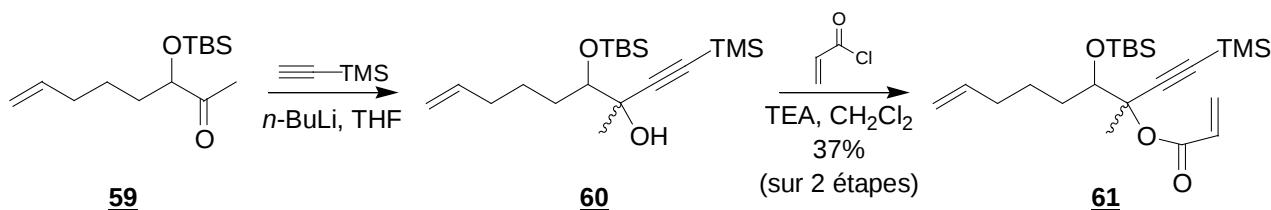


Schéma 81 : rétrosynthèse s'appuyant sur une RCM tandem

3. Voie de synthèse utilisant une métathèse tandem RCM

a) Synthèse du précurseur

Le précurseur de cette voie de synthèse est obtenu à partir de la méthylcétone **59**. L'addition du triméthylsilylacétylure de lithium sur **59** permet d'obtenir l'ényne **60** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (Schéma 82). L'addition de chlorure d'acryloyle sur l'alcool tertiaire conduit au composé **61** avec un rendement de 37% sur deux étapes.⁸⁶

Schéma 82 : formation de la diényne **61**

Lorsque la diényne **61** est traitée par du carbonate de potassium dans le méthanol, seuls des produits de dégradation sont obtenus. Par contre, **62** a pu être isolé avec un rendement de 58%, après

⁸⁴ Maifeld, S. V. ; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6118-6126.

⁸⁵ Boyer, F.-D. ; Hanna, I. ; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

⁸⁶ Pour des problèmes similaires d'introduction d'un groupement d'acryloyle sur un alcool encombré, voir : Bassetti, M. ; D'Annibale, A. ; Fanfoni, A. ; Minissi, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805-1808.

réaction de **61** avec un équivalent de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF à 0°C pendant une minute (Schéma 83).

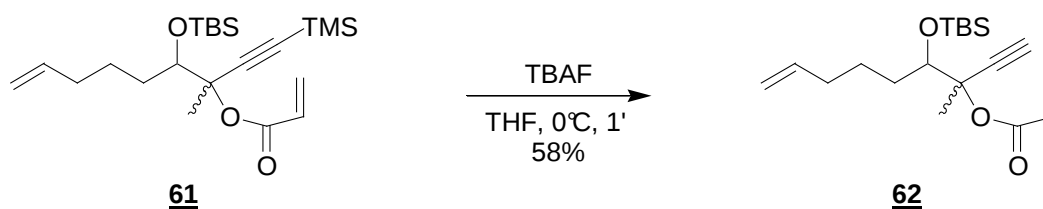


Schéma 83 : préparation de la diényne **62**

b) Etape-clé : métathèse du précurseur

Traitée par du catalyseur d'Hoveyda-Blechert, la diényne **62** ne conduit à aucun produit de métathèse alcène-alcène ou alcyne-alcène (Schéma 84). Le composé **62** est récupéré intact après 24h de réaction au reflux du dichlorométhane.

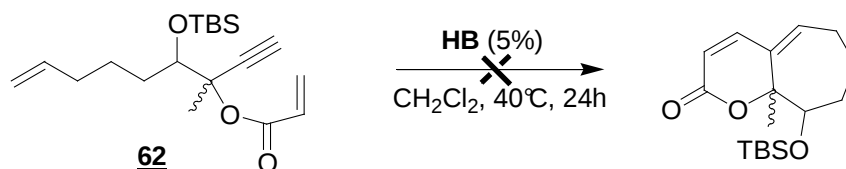


Schéma 84 : métathèse de **62**

Aucune réaction n'a donc été constatée lorsque les énynes **57** et **62** ont été mises en condition de cyclisation. De façon surprenante, dans les deux cas, aucune dimérisation de type CM ène-ène n'a été observée. On aurait pu également s'attendre à obtenir le produit de RCM alcène-alcène de **62** mais ce ne fut pas le cas. Seuls les produits de départ sont récupérés, démontrant ainsi que le catalyseur ne remplit pas ses fonctions.

Ces constatations nous ont alors amenés à nous intéresser de plus près au mécanisme de la réaction de métathèse ène-yne.

III. Etude mécanistique de la métathèse ène-yne

Afin d'essayer de comprendre l'absence de réaction dans les exemples précédents, nous avons tenté de mieux cerner les différents paramètres qui régissent la métathèse ène-yne.

Lors d'expériences précédemment réalisées au sein du laboratoire, une ényne, dont l'alcyne est substitué par un groupement triméthylsilyle, avait été placée en présence d'acrylate de méthyle et de catalyseur de métathèse, afin de réaliser la métathèse croisée entre les deux oléfines (Schéma 85).

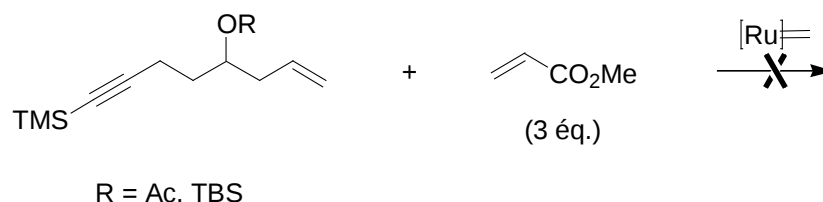


Schéma 85 : échec de CM

De façon surprenante, aucun produit de métathèse n'avait été obtenu. Quel que soit le groupe protecteur sur la fonction alcoxy, seul le produit de départ avait été récupéré.⁸⁷

Cette observation peut être rapprochée de celle rapportée par Chang et son équipe. En effet, ils ont constaté qu'aucun produit de métathèse ne se forme lorsqu'ils mélangent une ényne conjuguée et l'allyltriméthylsilane en présence de catalyseur de Grubbs de première ou de deuxième génération (Schéma 86).⁸⁸

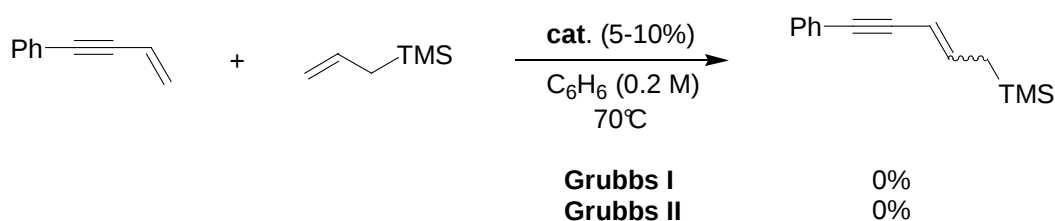


Schéma 86 : travaux de Chang et coll.

Grâce à des expériences de spectroscopie infra-rouge, ils ont alors mis en évidence l'existence d'une complexation du ruthénium sur l'alcyne :⁸⁹ un demi-équivalent de catalyseur suffit à faire disparaître la bande d'élongation de la triple liaison, suggérant que deux alcynes se complexent sur le ruthénium.⁹⁰ Cette complexation n'aboutit à aucun cycle catalytique.

Dans ces deux cas, il semblerait que l'alcyne interagisse avec le catalyseur, inhibant ainsi l'action de ce dernier. Deux types de structures peuvent alors être facilement envisagées (Schéma 87) : la première serait une simple complexation du catalyseur sur l'alcyne ; la seconde serait un carbène vinylique formé par réaction du catalyseur sur l'alcyne.



Schéma 87 : interactions possibles entre le catalyseur et l'alcyne

Dans tous les cas, les structures formées seraient suffisamment stables dans les conditions réactionnelles pour piéger le catalyseur et inhiber le cycle catalytique. Il nous semblait donc que l'alcyne et le catalyseur

⁸⁷ Lors de sa thèse, Aurélie Vincent a pu démontrer que la complexation de l'alcyne par de l'octacarbonyldicobalt permet d'obtenir le produit de métathèse croisée alcène-alcène désiré. En 2003, Danishefsky a utilisé une stratégie similaire pour obtenir la RCM alcène-alcène d'une diényne lors de la synthèse du cycloproparadicol. Voir : Yang, Z.-Q. ; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9602-9603. Pour un exemple dans lequel la présence d'une triple liaison semble gêner une RCM ène-ène, voir : Smith, III A. B. ; Mesaros, E. F. ; Meyer, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292-5299.

⁸⁸ Kang, B. ; Kim, D.-H. ; Do, Y. ; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041-3043.

⁸⁹ Pour une explication plus détaillée, se reporter à l'étude bibliographique de la métathèse ène-yne.

⁹⁰ Cette complexation n'est pas sans rappeler l'interaction entre un alcyne et un atome de cobalt. Cependant, dans ce cas, la stœchiométrie est inversée : un alcyne se complexe sur deux atomes de cobalt.

présentaient une forte affinité l'un pour l'autre. Nous avons voulu vérifier cela en mélangeant deux alcènes et un alcyne en présence de catalyseur de métathèse. Si nos hypothèses étaient exactes, le produit de CM alcène-alcyne devait se former majoritairement par rapport au produit de CM alcène-alcène.

Ainsi, le phénylacétylène, a été mis en présence d'un équivalent d'allyltriméthylsilane et de trois équivalents d'acrylate de méthyle dans les conditions classiques de métathèse (Schéma 88).

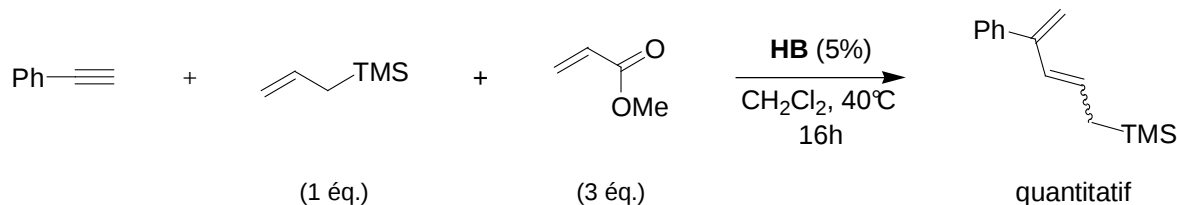


Schéma 88 : CM entre deux oléfines et un alcyne vrai

Dans ce cas, le produit de couplage de l'alcyne avec l'allyltriméthylsilane a été isolé quantitativement au bout de 16h de chauffage dans du dichlorométhane. Ce résultat est d'autant plus surprenant qu'il y avait un excès notable d'oléfines. On aurait pu s'attendre à isoler au moins partiellement un peu de produit de métathèse croisée entre l'allyltriméthylsilane et l'acrylate de méthyle. Ce ne fut pas le cas.

Lorsque le phénylacétylène est remplacé par un alcyne disubstitué, le produit de CM alcène-alcène est obtenu de façon quantitative (Schéma 89).

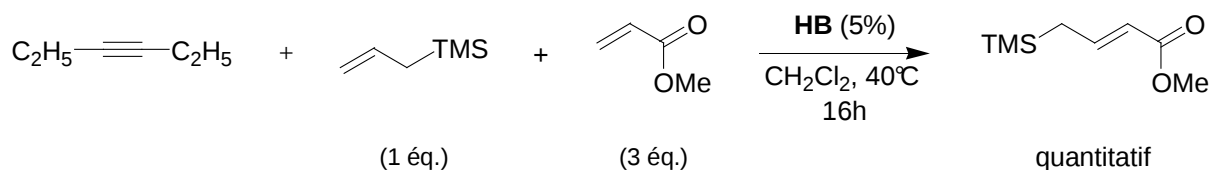
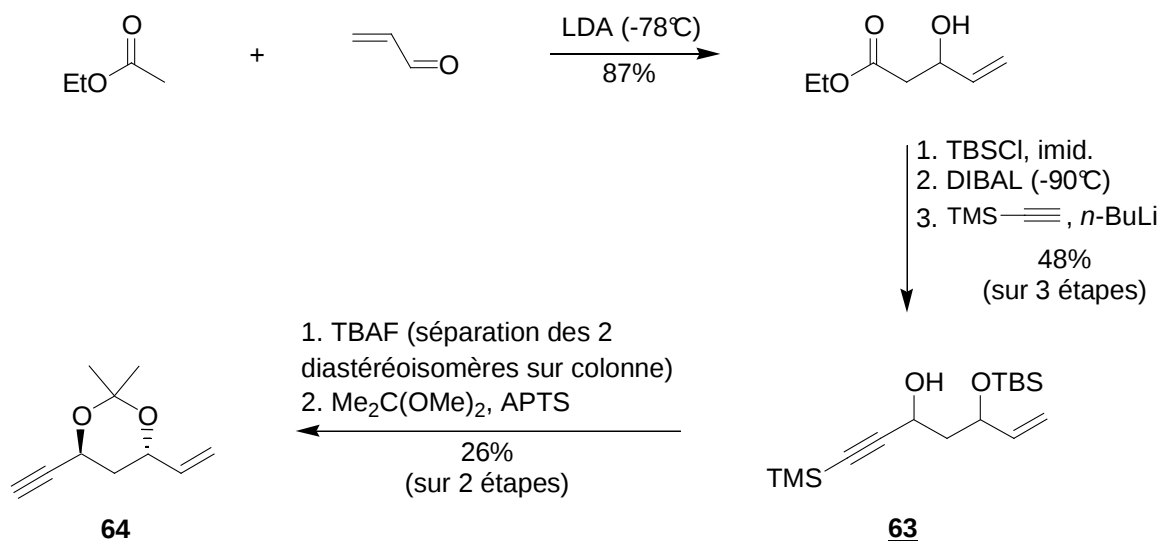


Schéma 89 : CM entre deux oléfines et un alcyne disubstitué

Au vu de ces résultats, il semble donc que l'attaque du catalyseur est plus rapide sur un alcyne vrai que sur un alcène, ce qui n'est pas le cas avec un alcyne disubstitué. Alors, comment expliquer que les composés **57** et **62**, tous deux possédant un alcyne vrai, ne réagissent pas dans les conditions de métathèse ? Serait-ce la présence d'un oxygène en position propargylique qui pose problème ?

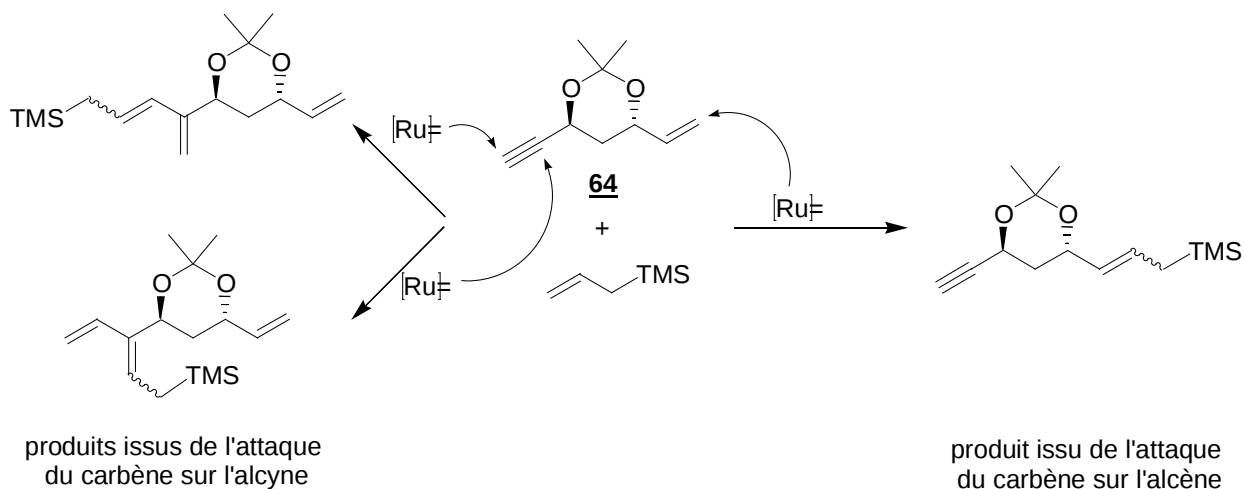
Nous avons donc synthétisé une ényne comportant à la fois un oxygène en position propargylique et un oxygène en position allylique et étudié son comportement en présence d'une oléfine dans les conditions de métathèse. Ainsi, le composé **64** (Schéma 90) a été choisi, car il ne peut cycliser par RCEYM, à cause de l'acétonide qui rend la structure trop rigide.⁹¹ Dans ce composé modèle, l'alcyne et l'alcène ont des environnements électroniques et stériques tout à fait semblables.

⁹¹ Prunet, J. ; Funel, J.-A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4555-4558.

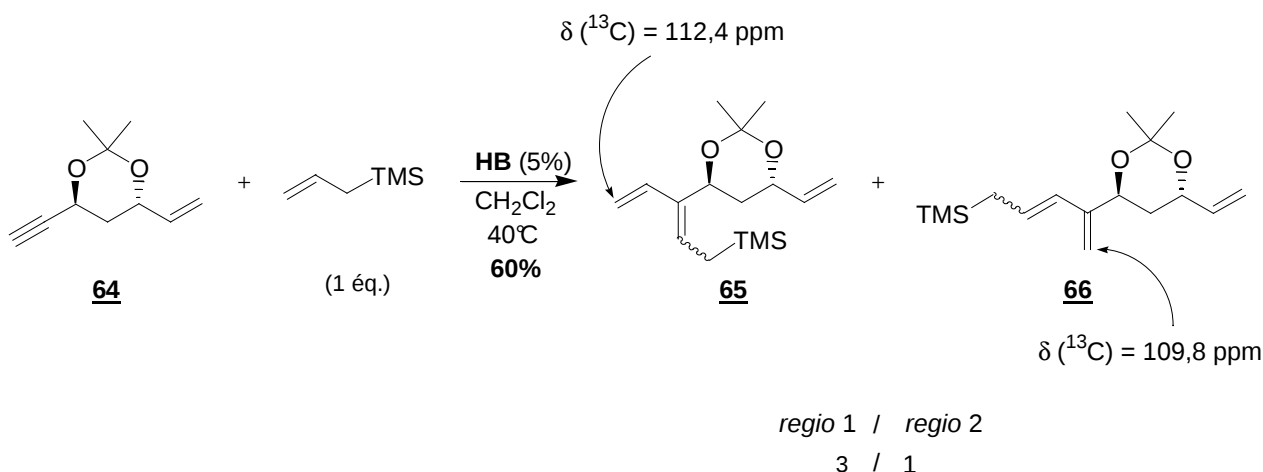
Schéma 90 : préparation de l'ényne **64**

L'alcool **63** est obtenu, après quatre étapes, sous forme de deux diastéréoisomères, séparables par chromatographie, dans un rapport 3 / 1 en faveur de l'isomère *anti*. L'acétone **64** est obtenu avec un rendement global de 12%.

L'ényne **64**, mise en présence d'un équivalent d'allyltriméthylsilane et de catalyseur de métathèse, pourrait théoriquement donner trois produits différents, selon que l'attaque initiale du carbène se ferait sur l'alcène ou sur l'alcyne (Schéma 91).

Schéma 91 : produits possibles de la métathèse de **64** avec l'allyltriméthylsilane

La réaction est d'abord réalisée en tube RMN et suivie régulièrement par des expériences ¹H, DEPT et ¹³C (Schéma 92). Les spectres RMN ¹H montrent une diminution du signal du proton de l'alcyne. Les expériences DEPT et ¹³C, quant à elles, indiquent que le CH₂ éthylénique de l'alcène terminal (δ = 116,6 ppm) reste intact alors que deux nouveaux pics (δ = 112,4 et 109,8 ppm) apparaissent. Ces deux nouveaux systèmes ont, par la suite, été attribués aux systèmes éthyléniques terminaux des diènes **65** et **66**, résultant du couplage entre l'allyltriméthylsilane et la partie alcyne de l'ényne **64**.

Schéma 92 : produits obtenus par CM entre **64** et l'allyltriméthylsilane

La réaction, réalisée sur plus grande échelle, conduit au bout d'une heure à la formation des deux seuls produits de CM éne-yne **65** et **66**. Aucun produit de métathèse éne-ène n'a pu être isolé. Par ailleurs, les régioisomères **65** et **66** sont obtenus dans un rapport 3 / 1, ce qui correspond aux calculs menés par Grubbs suggérant que le ruthénium préfère se fixer sur le carbone interne de la triple liaison.⁹²

Au vu de ces résultats, il semble donc que la présence d'un oxygène en position propargylique n'inhibe pas la métathèse. Par ailleurs, le couplage alcyne-alcène paraît favorisé par rapport au couplage alcène-alcène, confirmant ainsi que l'attaque du catalyseur est plus rapide sur l'alcyne vrai que sur l'alcène.

Pour quelle raison l'attaque du catalyseur sur l'alcyne serait-elle donc défavorisée dans le cas des composés **57** et **62**, empêchant ainsi la RCEYM ? Serait-ce l'encombrement stérique généré par le carbone quaternaire en position propargylique qui empêche la cyclisation de **57** et **62** ?

Nous avons donc synthétisé des énynes comportant un carbone quaternaire en position propargylique et comparé leur comportement à celui de leur équivalent stériquement moins contraint dans les conditions de métathèse.

Les alcools **67**⁹³ et **68**⁹⁴ sont respectivement obtenus à partir du 2,2-diméthylpent-4-éнал et de l'hex-5-éнал, par addition de triméthylsilylacétylure de lithium puis déprotection de l'alcyne, avec des rendements de 70% et 30% sur deux étapes. La protection des alcools secondaires par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle permet d'obtenir les énynes **69**⁹⁵ et **70**⁹⁶ (Schéma 93).

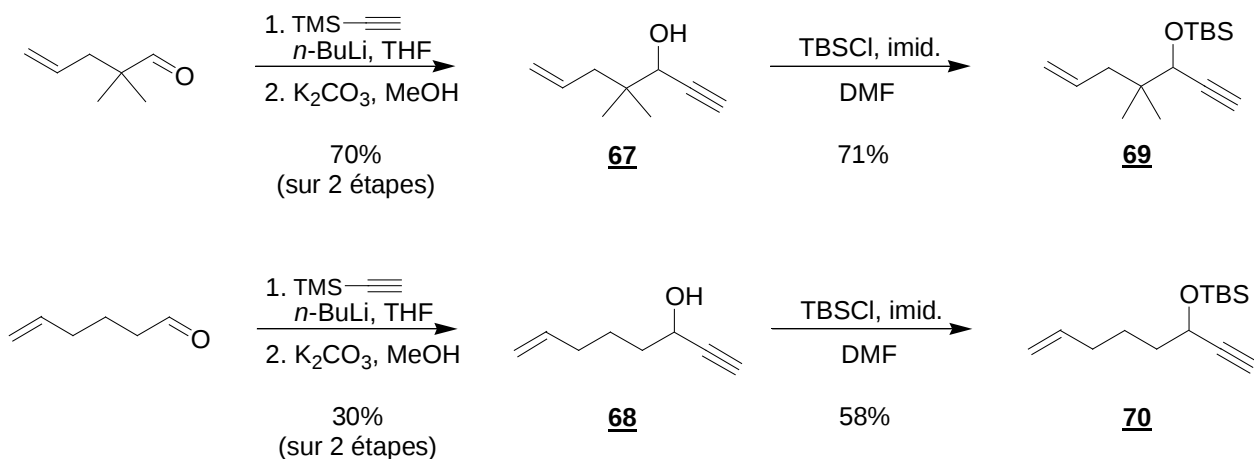
⁹² Ulman, M. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, 17, 2484-2489.

⁹³ Trost, B. M. ; Tanoury, G. J. ; Lautens, M. ; Chan, C. ; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4255-4267.

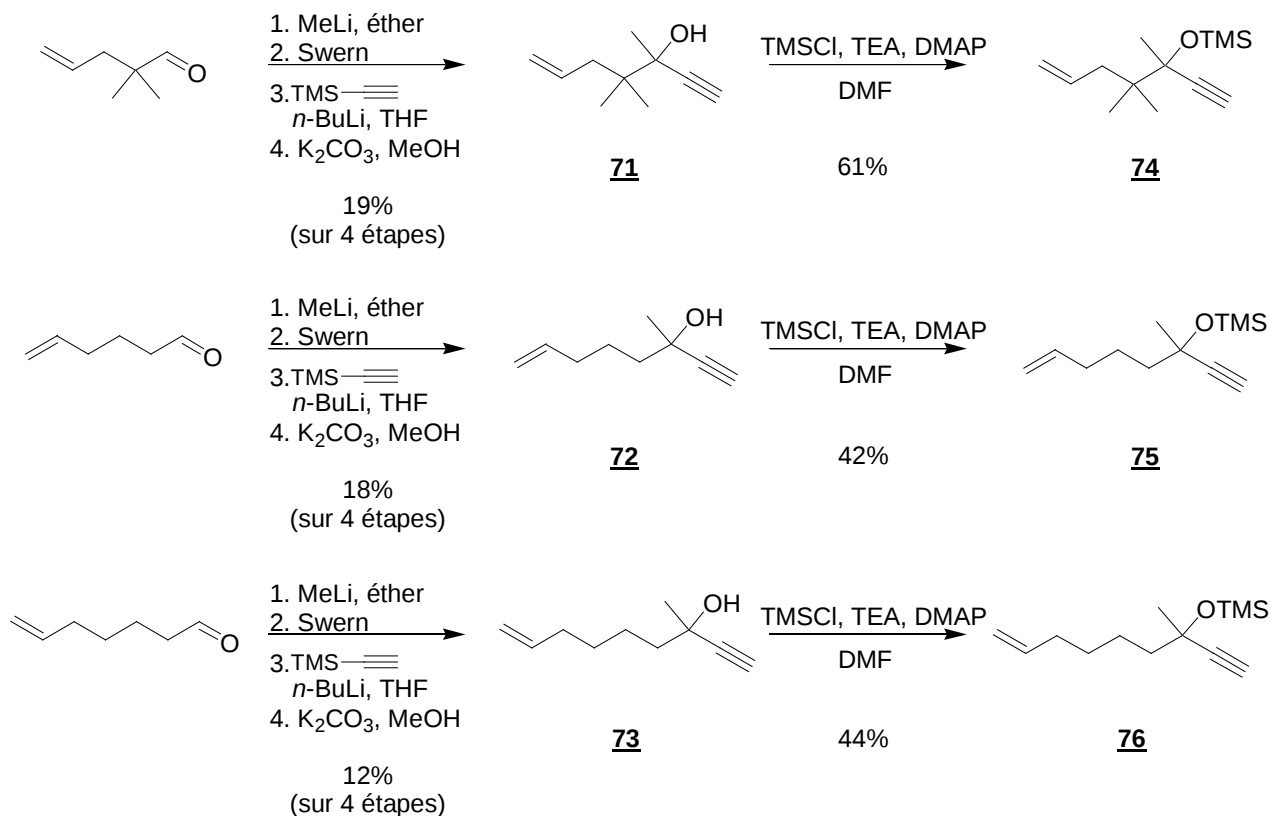
⁹⁴ Young, D. G. J. ; Burlison, J. A. ; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3494-3497.

⁹⁵ Krafft, M. E. ; Boñaga, L. V. R. ; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3004-3020.

⁹⁶ Mukai, C. ; Kozaka, T. ; Suzuki, Y. ; Kim, I. J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2497-2507.

Schéma 93 : synthèse des énynes **69** et **70**

L'addition de méthyllithium sur le 2,2-diméthylpent-4-énal, le l'hex-5-énal et l'hept-6-énal, suivie de l'oxydation des alcools formés permet d'obtenir les méthylcétones correspondantes (Schéma 94). Une séquence addition de triméthylsilylacétylure de lithium / déprotection de l'alcyne permet ensuite d'isoler **71**, **72** et **73**. Les énynes **74**, **75**, **76** sont finalement obtenues après protection des hydroxyles sous forme d'éther de triméthylsilyle, avec des rendements respectifs de 12%, 8% et 5% sur 5 étapes.

Schéma 94 : synthèse des énynes **74**, **75** et **76**

Ces énynes sont ensuite placées en condition de métathèse cyclisante et les rendements sont comparés après 12h au reflux du dichlorométhane, en présence de 5% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert (Schéma 95).

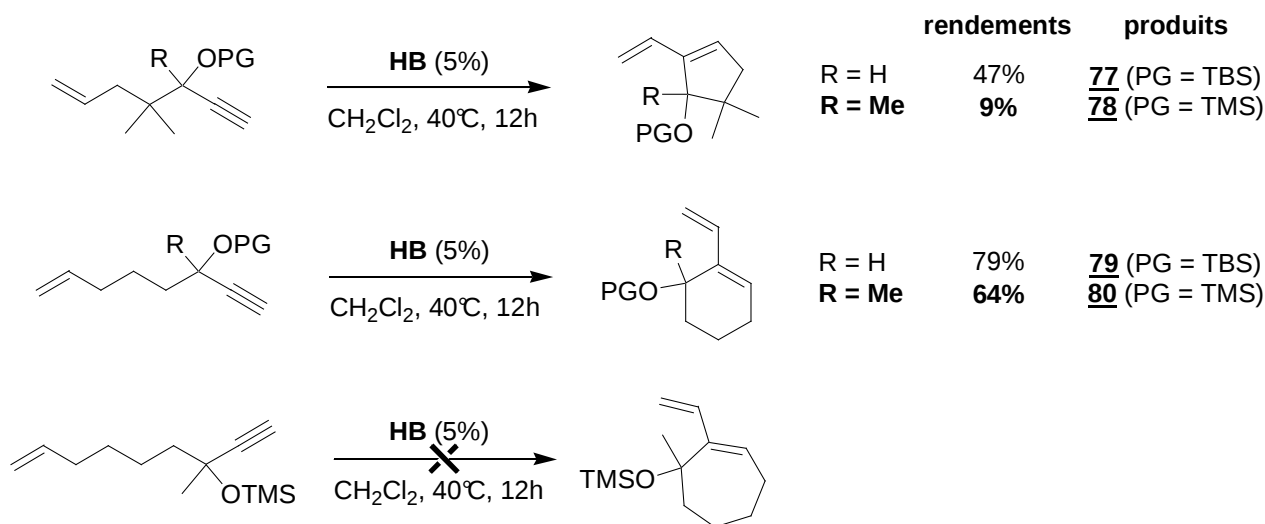


Schéma 95 : RCM des différentes énynes

La cyclisation semble plus efficace lorsque l'encombrement en position propargylique diminue. Cet effet est particulièrement remarquable dans le cas du cycle à 5, présentant deux centres quaternaires sur des carbones adjacents : le rendement passe de 47% à 9% en ajoutant le méthyle en position α de l'alcyne. Le rendement diminue aussi un peu dans le cas du cycle à 6. Quant à l'ényne **76**, sa cyclisation s'avère impossible : aucun cycle à 7 n'est formé.

Au vu de ces différentes expériences, nous pensons que l'encombrement stérique en position propargylique influence notablement la métathèse ène-yne, probablement en ralentissant l'attaque du carbène sur l'alcyne. La formation de cycles à 7 chaînons s'avérerait même impossible, ce qui pourrait expliquer l'échec de la cyclisation des composés **57** et **62**.⁹⁷

Ces constatations sont à mettre en parallèle avec les travaux récemment publiés par Lloyd-Jones et al.⁹⁸ Ces derniers ont synthétisé des énynes comparables à celles utilisées lors de nos travaux : encombrées en position propargylique et présentant un atome d'oxygène en α de la triple liaison (Schéma 96). Elles comportent également un atome de deutérium sur le carbone terminal de l'oléfine. Ils ont étudié la RCM de ces différents composés, en comparant les résultats obtenus selon la stéréochimie de la double liaison.

⁹⁷ Vedrenne, E. ; Royer, F. ; Oble, J. ; Elkaïm, L. ; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 2379-2381.

⁹⁸ Lloyd-Jones, G. C. ; Margue, R. G. ; de Vries, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7442-7447.

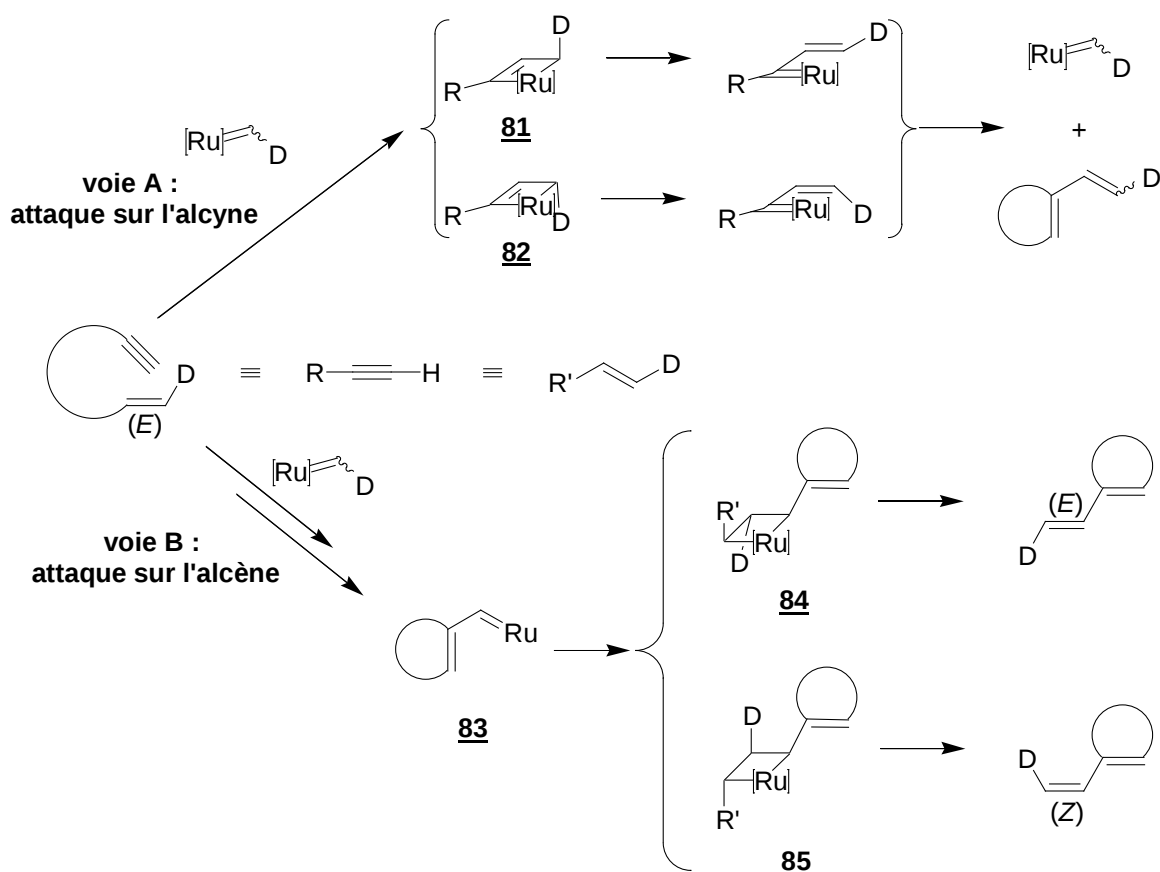


Schéma 96 : mécanisme proposé par Lloyd-Jones

Si le carbène deutéré attaque l'alcyne en premier (**voie A**), cette attaque pourrait se faire sans distinction selon les deux faces de l'alcyne, et donner un mélange équimolaire des intermédiaires **81** et **82**. Ceux-ci aboutiraient à la formation d'un mélange statistique *Z* / *E* du diène attendu.

A contrario, si l'attaque a lieu en premier sur l'alcène (**voie B**), le carbène **83** serait alors formé. Celui-ci réagirait ensuite avec l'alcyne d'une autre ényne pour former les carbènes **84** et **85**. Si le carbène **85** se forme plus facilement que **84**, le diène *Z* sera obtenu majoritairement à partir de l'ényne *E*. En partant de l'ényne de configuration *Z*, une sélectivité semblable devrait être observée mais en faveur, cette fois-ci, du diène *E*.

La RCM de l'ényne (*E*)-**86** a conduit à la formation du diène voulu avec un rapport de 2.2 / 1 en faveur de l'isomère *Z* (Schéma 97). En partant de l'isomère *Z*, le diène est formé dans un rapport de 2.1 / 1 en faveur de l'isomère *E*.

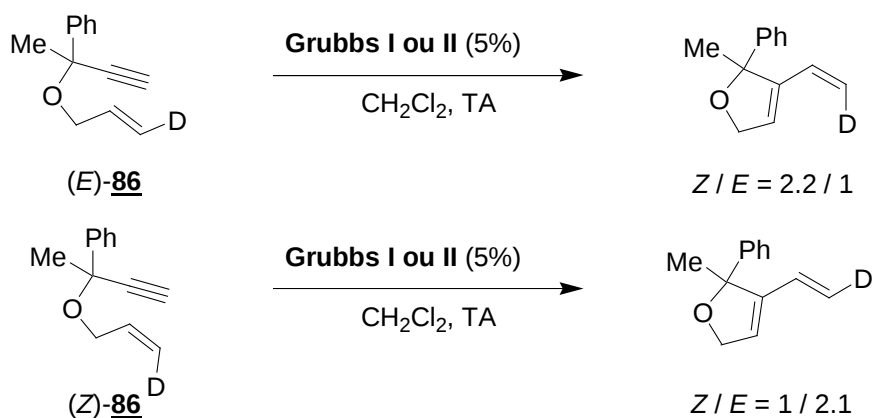


Schéma 97 : RCM de composés deutérés

Ces résultats tendraient donc à prouver que, dans ce cas, la métathèse commencerait par une attaque du carbène sur l'alcène (**voie B**). Un mécanisme ne faisant intervenir que la **voie A** ne pourrait expliquer les résultats obtenus. Cependant, les auteurs n'excluent pas la coexistence des deux voies.

Ces constatations vont plutôt dans le sens de nos conclusions. En effet, les énynes modèles de Lloyd-Jones présentent un fort encombrement en position propargylique, donc l'attaque du carbène sur l'alcyne devrait être moins rapide que celle sur l'alcène.

Récemment, Diver a publié des travaux concernant la CM entre l'hex-1-ène et un alcyne mono ou disubstitué en position propargylique (Schéma 98).⁹⁹ Il constate que plus l'encombrement en α de l'alcyne est grand, plus la réaction est rapide.

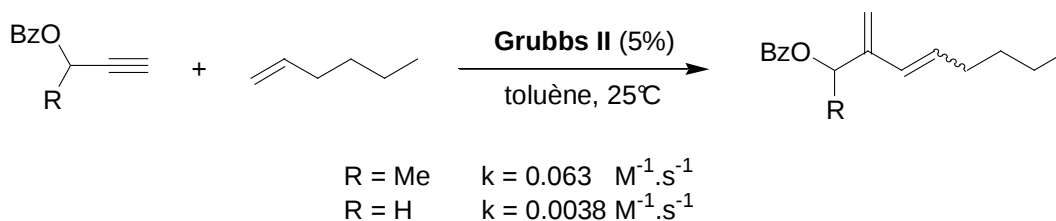


Schéma 98 : travaux de Diver et coll.

Cependant, cette étude s'est limitée au cas des alcools propargyliques primaires et secondaires et ne concerne pas les alcools tertiaires.

Tous ces exemples démontrent une fois de plus que le mécanisme de la métathèse ène-yne semble être très fortement dépendant du substrat. Ceci explique vraisemblablement pourquoi le problème de la chimiosélectivité de l'attaque du carbène n'est toujours pas résolu à l'heure actuelle.

Nous avons cependant pu montrer que, dans le cas particulier des énynes présentant un oxygène en position propargylique, l'attaque du carbène semble avoir lieu en premier sur l'alcyne. Nous avons également constaté qu'il est difficile d'obtenir un cycle à 7 chaînons grâce à la RCM d'énynes encombrées en α de l'alcyne. Ceci nous a alors poussé à modifier la structure de l'ényne précurseur du bicycle A-B de la paulitine.

⁹⁹ Galan, B. R. ; Giessert, A. J. ; Keister, J. B. ; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5762-5763.

IV. Deuxième voie de synthèse

1. Formation d'un cycle à 7 chaînons

a) Rétrosynthèse envisagée

Afin de tester la validité de notre voie de synthèse, nous avons donc décidé de diminuer l'encombrement stérique en préparant un précurseur de la paulitine non méthylé en position C-9a (Schéma 97).

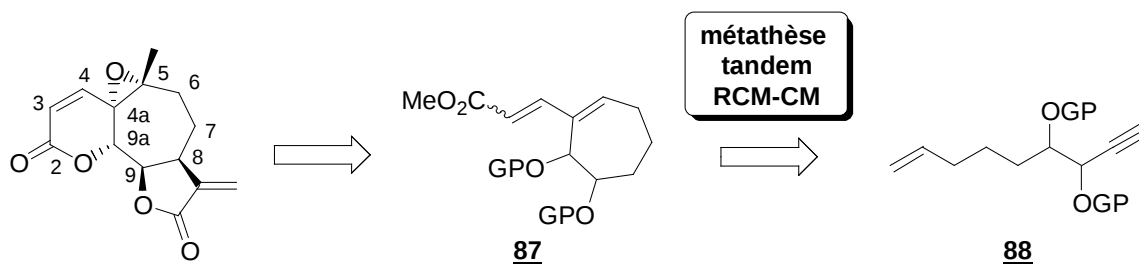


Schéma 99 : rétrosynthèse envisagée

Le diène conjugué **87** serait alors obtenu par métathèse tandem RCM-CM de l'ényne **88** avec l'acrylate de méthyle.

b) Synthèse du précurseur

L'ényne précurseur, équivalent desméthyle de **57**, est synthétisée selon la même voie que ce dernier. Le 1,3-dithiane, déprotonné à -20°C par le *n*-butyllithium, est additionné sur l'hex-5-énal. L'alcool **89** est alors isolé avec un rendement de 79% sur deux étapes (Schéma 100).

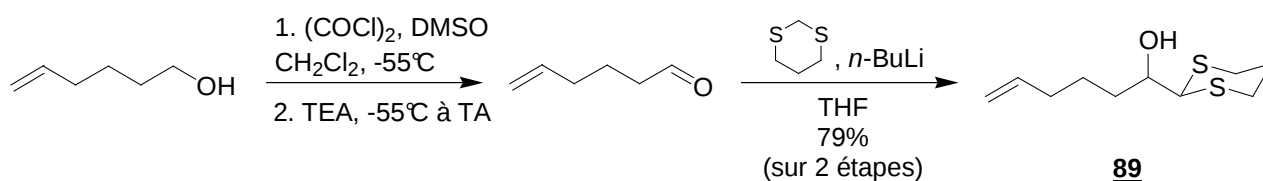


Schéma 100 : préparation de l'alcool **89**

Contrairement à l'équivalent méthylé **52**, la protection de **89** ne pose pas de problème particulier. En présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et d'imidazole dans le DMF, l'éther silylé **90** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 101).

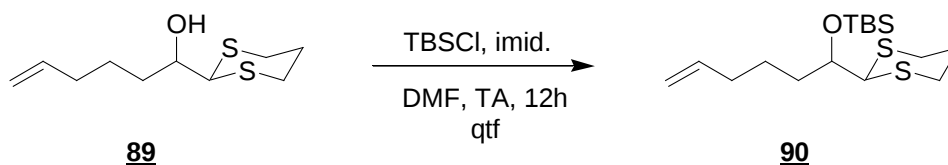
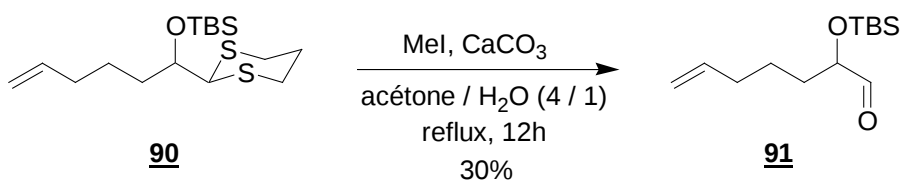
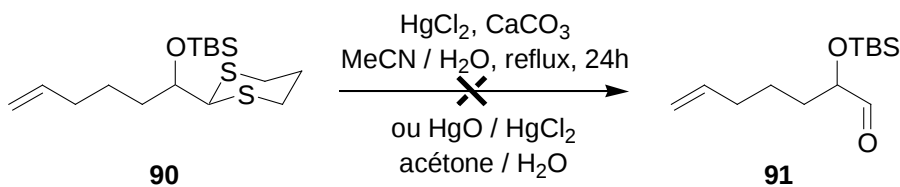


Schéma 101 : protection de l'alcool **89**

Le dithiane **90** est ensuite hydrolysé selon la méthode déjà utilisée. Elle permet d'obtenir l'aldéhyde **91** avec un rendement modeste de 30%. Cet aldéhyde peut être utilisé dans la suite de la synthèse sans purification (Schéma 102).

Schéma 102 : hydrolyse de **90** en présence d'iodure de méthyle

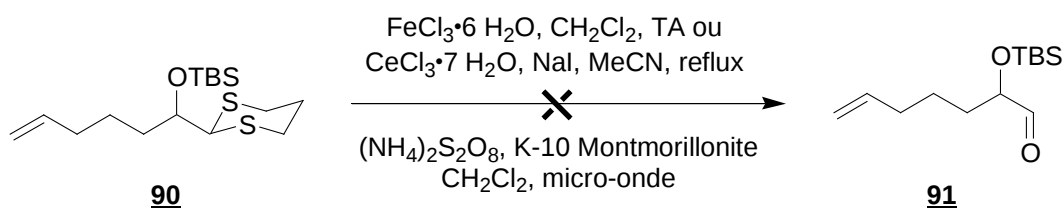
Cette hydrolyse donnant lieu à une perte de masse non négligeable, d'autres méthodes d'hydrolyse ont alors été testées. Les différents protocoles¹⁰⁰ à base de sels de mercure se sont révélés inefficaces (Schéma 103).

Schéma 103 : hydrolyse de **90**

L'oxydation de **90** par l'IBX dans un mélange DMSO / H_2O n'a pas non plus permis de former l'aldéhyde **91** (Schéma 104).¹⁰¹

Schéma 104 : tentative d'hydrolyse de **90** grâce à l'IBX

Les méthodes utilisant des sels hydratés de FeCl_3 ,¹⁰² CeCl_3 ¹⁰³ ou des sels d'ammonium¹⁰⁴ se sont également révélées inefficaces (Schéma 105).

Schéma 105 : tentative d'hydrolyse de **90**

Le protocole de Morimoto a finalement été retenu :¹⁰⁵ l'utilisation de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ hydraté en présence de K-10 Montmorillonite dans le cyclohexane a permis d'obtenir **91** après trente minutes à 50°C, avec un rendement de 70% après purification (Schéma 106).

¹⁰⁰ (a) Clive, D. L. J. ; Huang, X. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10243-10250 ; (b) Jia, Y. X. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1697-1708.

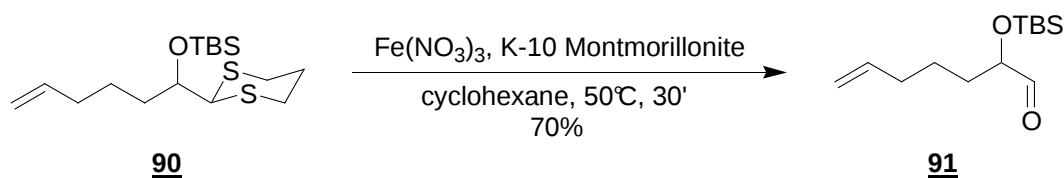
¹⁰¹ Nicolaou, K. C. ; Mathison, C. J. N. ; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5192-5201.

¹⁰² Kamal, A. ; Laxman, E. ; Reddy, P. S. M. M. *Synlett* **2000**, 1476-1478.

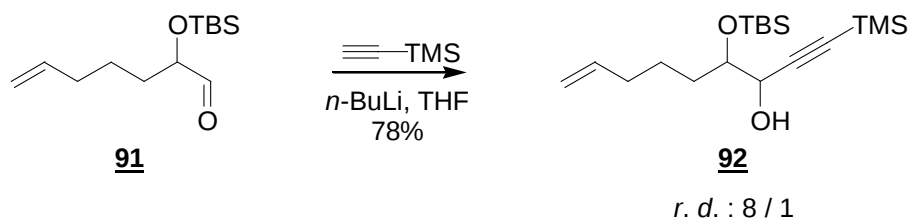
¹⁰³ Yadav, J. S. ; Reddy, B. S. V. ; Raghavendra, S. ; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4679-4681.

¹⁰⁴ Ganguly, N. C. ; Datta, M. *Synlett* **2004**, 659-662.

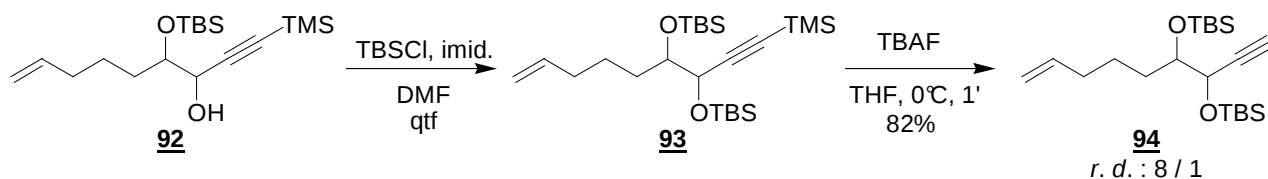
¹⁰⁵ Hirano, M. ; Ukawa, K. ; Yakabe, S. ; Clark, J. H. ; Morimoto, T. *Synthesis* **1997**, 858-859.

Schéma 106 : hydrolyse de **90** selon la méthode de Morimoto

L'addition de triméthylsilylacétylure de lithium sur l'aldéhyde **91** conduit ensuite à la formation de l'alcool **92** avec un rendement de 78% sous forme de deux diastéréoisomères, dans un rapport 8 / 1 (Schéma 107).¹⁰⁶

Schéma 107 : préparation de l'alcool **92**

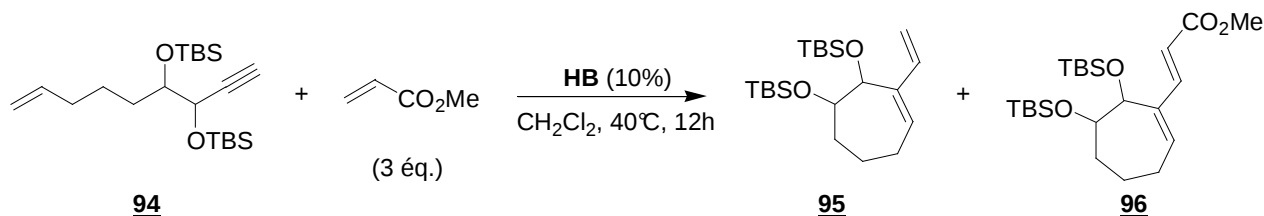
L'alcool **92** est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle, ce qui permet d'obtenir **93** avec un rendement quantitatif (Schéma 108). Comme pour l'équivalent méthylé **56**, le traitement de **93** par du carbonate de potassium dans du méthanol ne permet pas d'obtenir **94**. L'alcyne est alors déprotégé sélectivement avec du TBAF, en n'utilisant qu'un seul équivalent à 0°C et ce, pendant une minute.

Schéma 108 : préparation de l'alcyne **94**

L'ényne **94** est alors obtenue avec un rendement de 82% sur la dernière étape et avec un rendement global de 36% sur 7 étapes.

c) Cyclisation du précurseur

L'ényne **94** est agitée en présence de trois équivalents d'acrylate de méthyle et de 10% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert, au reflux du dichlorométhane, pendant douze heures (Schéma 109).

Schéma 109 : métathèse tandem RCM-CM de **94**

Un mélange du diène conjugué **96** et du diène issu d'une simple cyclisation **95** est alors obtenu. Dans ces conditions, le composé **96** n'a jamais pu être isolé avec un bon rendement.

¹⁰⁶ Le diastéréoisomère majoritaire a été déterminé plus loin.

Des problèmes similaires ont récemment été rencontrés par Hoveyda lors de la métathèse tandem RCM-CM d'un précurseur de l'erogorgiaène (Schéma 110) :¹⁰⁷ le rendement est meilleur en formant le diène conjugué en deux étapes plutôt qu'en réalisant la métathèse « one-pot ».

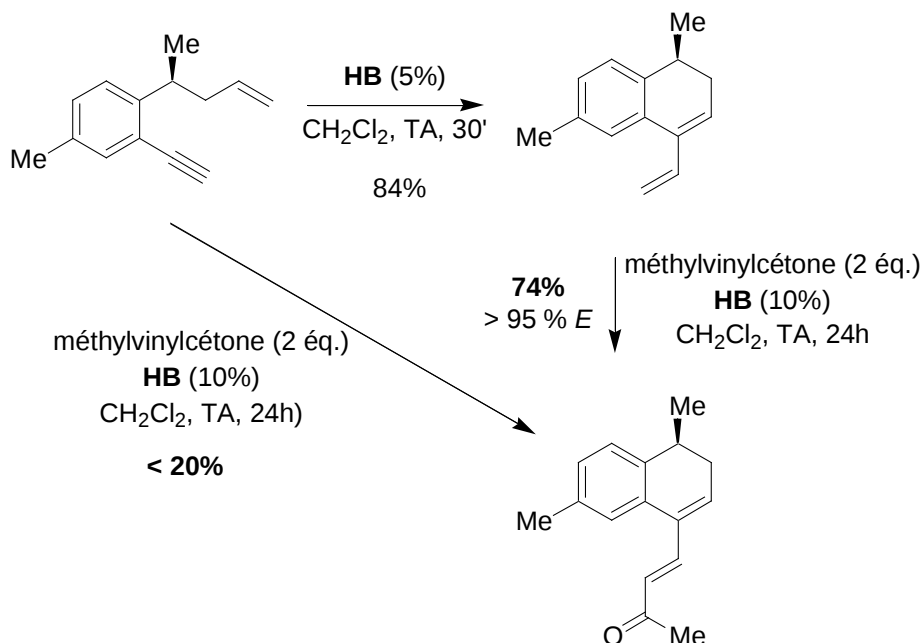


Schéma 110 : problèmes rencontrés par Hoveyda

Adoptant la même stratégie, le diène **95** est d'abord formé avec un rendement de 68% (Schéma 111). Il est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère et est ensuite couplé avec l'acrylate de méthyle. Le diène **96** est alors isolé avec un rendement de 40%, sous la forme du seul isomère *E*.¹⁰⁸

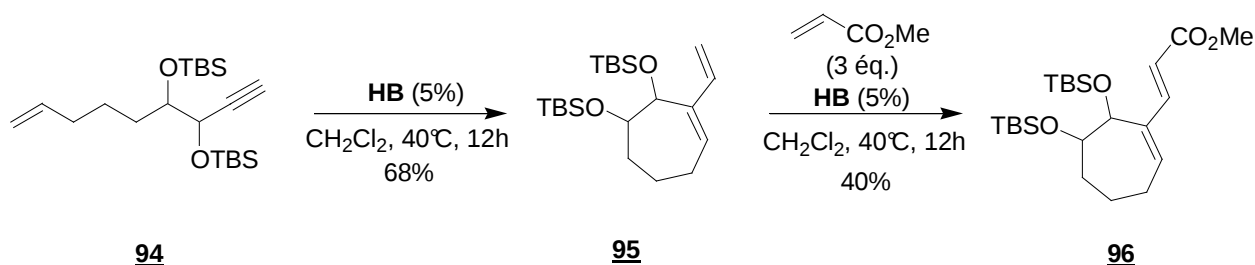


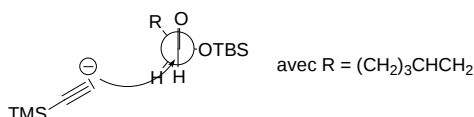
Schéma 111 : préparation du diène **96**

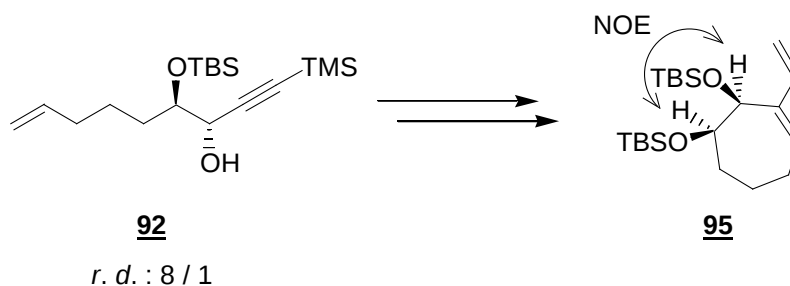
Une expérience NOE, réalisée sur le cycle **95**, a permis de mettre en évidence que les deux groupements hydroxyles se trouvent en position *syn* (Schéma 112). Le composé linéaire précurseur **92** présenterait donc une stéréochimie *anti*.¹⁰⁹

¹⁰⁷ Cesati III, R. R. ; de Armas, J. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 96-101.

¹⁰⁸ Diver a récemment prouvé qu'en présence d'un excès d'oléfine, le produit de configuration *Z*, résultat d'une CM entre un diène et un alcène, s'isomérisait *in situ* pour donner le diène *E*. Voir : Giessert, A. J. ; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1046-1049.

¹⁰⁹ La réaction de l'alcynure de lithium avec l'aldéhyde **91** se serait donc faite avec une très bonne diastéréosélectivité *anti*, suivant une addition de type Felkin-Ahn.



Schéma 112 : stéréochimie de **92**

Ces derniers résultats montrent ainsi qu'un cycle à 7 chaînons peut être obtenu à partir de l'ényne **94**, alors que l'équivalent méthylé **57** reste inerte vis-à-vis de la métathèse. Ceci confirme donc bien l'hypothèse selon laquelle le problème de cyclisation de **57** proviendrait de l'encombrement stérique généré par le centre quaternaire en position propargylique.

2. Synthèse d'un bicyclic [6,7]

a) Rétrosynthèse envisagée

Un bicyclic tel que **97**, pourrait également être obtenu grâce à la RCM tandem d'une diényne **98** non encombrée en position propargylique (Schéma 113), équivalent desméthyle de **62**.

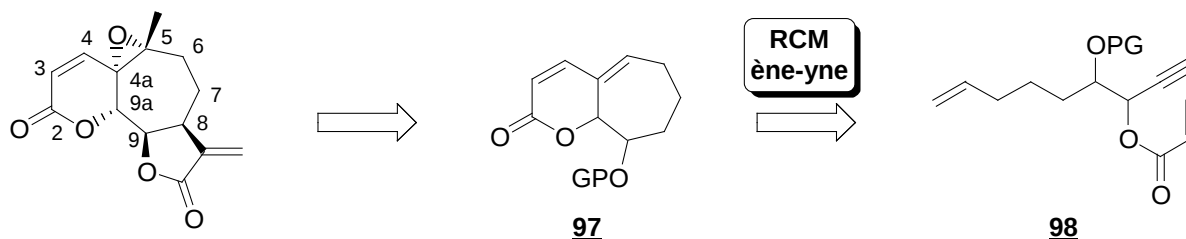
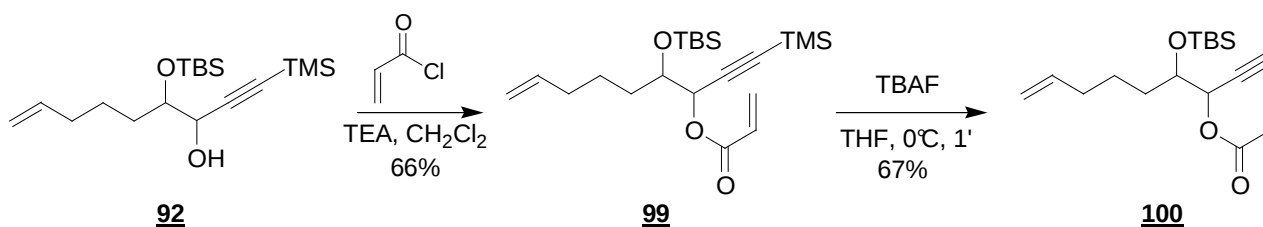


Schéma 113 : rétrosynthèse envisagée

b) Synthèse du précurseur

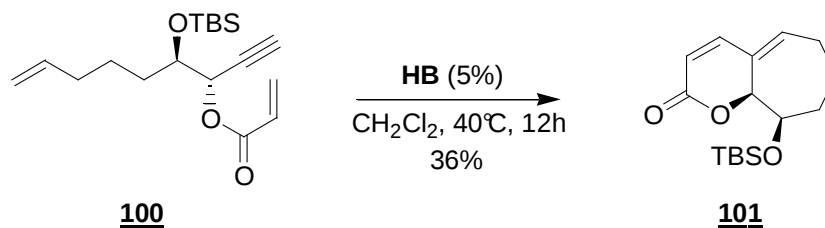
L'introduction du groupement acryloyle sur l'alcool **92**, suivie de la déprotection de l'alcyne permet d'isoler l'ényne **100** avec un rendement de 44% sur deux étapes (Schéma 114).

Schéma 114 : préparation de l'ényne **100**

Cette ényne a ainsi été synthétisée avec un rendement global de 20% sur 7 étapes.

c) Cyclisation du précurseur

L'ényne **100** est ensuite mise en présence de 5% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert, au reflux du dichlorométhane (Schéma 115). Au bout de 12h, il ne reste plus de produit de départ et le bicycle **101** est alors isolé avec un rendement de 36%.

Schéma 115 : métathèse RCM de la diényne **100**

L'ényne **100**, contrairement à l'équivalent méthylé **62**, permet donc d'obtenir le produit de cyclisation attendu. L'encombrement en position propargylique, seule différence entre les deux substrats, est donc bien un facteur déterminant dans la cyclisation de l'ényne **62**, confirmant ainsi le mécanisme selon lequel le carbène attaquerait l'alcyne en premier.

La voie de synthèse présentée ci-dessus nous a donc permis d'obtenir un bicycle précurseur de la paulitine. Les faibles quantités de produits obtenus en fin de synthèse ne nous ont, malheureusement, pas permis d'étudier de plus près la fonctionnalisation du composé obtenu. A ce stade, nous avons jugé intéressant de tenter une première approche de la synthèse d'un composé bicyclique énantiomériquement pur.

V. Synthèse énantiosélective

1. Analyse rétrosynthétique et objectifs

Nous nous sommes intéressés à l'étude d'une voie énantiosélective, en nous focalisant sur la stéréochimie du carbone b du composé bicyclique **102** (Schéma 116).

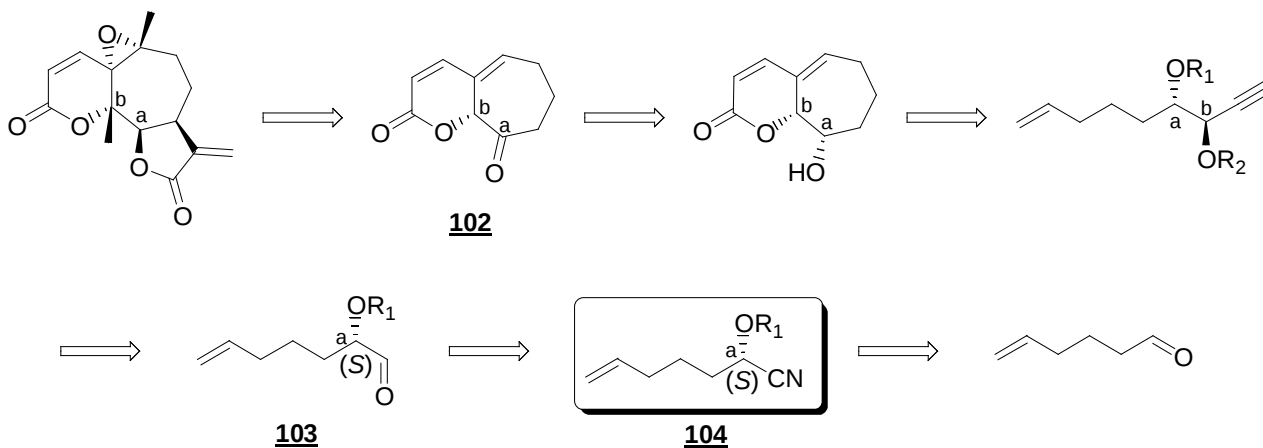


Schéma 116 : rétrosynthèse envisagée

La stéréochimie du carbone b étant guidée par celle de a, lors de l'addition de l'alcynure sur l'aldéhyde, le problème revenait donc à synthétiser un (S)- α -hydroxyaldéhyde de type **103**. Celui-ci pourrait être obtenu à partir d'une cyanhydrine chirale telle que **104**.

Dans un premier temps, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse d'une cyanhydrine optiquement pure à partir d'un aldéhyde aliphatique, tel que l'hex-5-éanal.

2. Synthèse de cyanhydrines énantiomériquement pures

a) Introduction

La synthèse de cyanhydrines optiquement actives a fait l'objet de nombreuses études.¹¹⁰

Des méthodes, reposant sur l'addition de cyanure d'hydrogène sur des aldéhydes en présence d'enzymes (telles que l'oxynitrilase) ou d'une quantité catalytique de peptides (tels que la *cyclo*-[(S)-His-(S)-Phe]),¹¹¹ permettent la formation de cyanhydrines chirales de manière efficace.

Toutefois, la plupart des méthodes utilise le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN) pour former les cyanhydrines optiquement actives en présence d'un acide de Lewis.¹¹² Différents métaux peuvent être utilisés tels que des dérivés organométalliques du bore,¹¹³ du titane,¹¹⁴ du vanadium,¹¹⁵ de l'étain,¹¹⁶ du magnésium,¹¹⁷ de l'aluminium,¹¹⁸ de l'yttrium,¹¹⁹ de lanthanides...¹²⁰

¹¹⁰ Pour des revues récentes, voir : (a) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3649-3682 ; (b) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 147-176.

¹¹¹ Pour des revues détaillant la synthèse de cyanhydrines chirales grâce à des enzymes ou des peptides, voir : (a) Effenberger, F. *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1609-1619 ; (b) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1555-1564 ; (c) North, M. *Synlett* **1993**, 807-820.

¹¹² Il existe des méthodes utilisant d'autres sources de cyanure, voir : Brunel, J.-M. ; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2752-2778.

¹¹³ Reetz, M. T. ; Kunisch, F. ; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721-4724.

¹¹⁴ (a) Narasaka, K. ; Yamada, T. ; Minamikawa, H. *Chem. Lett.* **1987**, 2073-2076 ; (b) Zhou, X.-G. ; Huang, J.-S. ; Ko, P.-H. ; Cheung, K.-K. ; Che, C.-M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3303-3309 ; (c) You, J.-S. ; Gau, H.-M. ; Choi, M. C. K. *Chem. Commun.* **2000**, 1963-1964 ; (d) Hwang, C.-D. ; Hwang, D.-R. ; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6762-6763 ; (e) Bolm, C. ; Müller, P. ; Harms, K. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 305-315 ; (f) Brunel, J.-M. ; Legrand, O. ; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1979-1984.

¹¹⁵ (a) Belokon, Y. N. ; North, M. ; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1617-1619 ; (b) Belokon, Y. N. ; Green, B. ; Ikonnikov, N. S. ; North, M. ; Parsons, T. ; Tararov, V. I. *Tetrahedron* **2001**, 57, 771-779.

¹¹⁶ Kobayashi, S. ; Tsuchiya, Y. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 541-544.

¹¹⁷ Corey, E. J. ; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4001-4004.

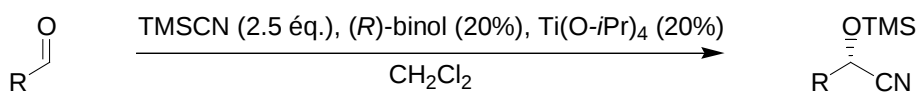
¹¹⁸ (a) Iovel, I. ; Popelis, Y. ; Fleisher, M. ; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1279-1285 ; (b) Hamashima, Y. ; Sawada, D. ; Nogami, H. ; Kanai, M. ; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 805-814 ; (c) Casas, J. ; Nájera, C. ; Sansano, J. M. ; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2589-2592.

¹¹⁹ (a) Abiko, A. ; Wang, G.-Q. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11405-11420 ; (b) Tian, J. ; Yamagiwa, N. ; Matsunaga, S. ; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3636-3638.

¹²⁰ (a) Qian, C. ; Zhu, C. ; Huang, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2131-2132 ; (b) Aspinall, H. C. ; Greeves, N. ; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1763-1766 ; (c) Yang, W.-B. ; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1356-1359.

b) Premiers essais de formation de cyanhydrines énantiomériquement pures

Peu de méthodes de synthèse de cyanhydrines donnent de bons excès énantiomériques, à partir d'aldéhydes aliphatiques. Parmi ces dernières, celle développée par Nakai utilise du $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ et du binol en tant qu'inducteur asymétrique (Schéma 117).¹²¹



aldéhyde	rendement	e. e.
$t\text{BuCHO}$	> 90%	75%
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$	> 90%	72%

Schéma 117 : protocole mis au point par Nakai et ses collaborateurs

Nous avons appliqué ce protocole à un aldéhyde aliphatique modèle : l'hydrocinnamaldéhyde **105**. Dans ces conditions, 64% de cyanhydrine **106** sont isolés (Schéma 118). Cependant, aucun excès énantiomérique n'est observé.¹²² La diminution de la température de réaction, la variation du nombre d'équivalents de catalyseur ($\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ et (*R*)-binol) ou l'ajout de tamis moléculaire, ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats.

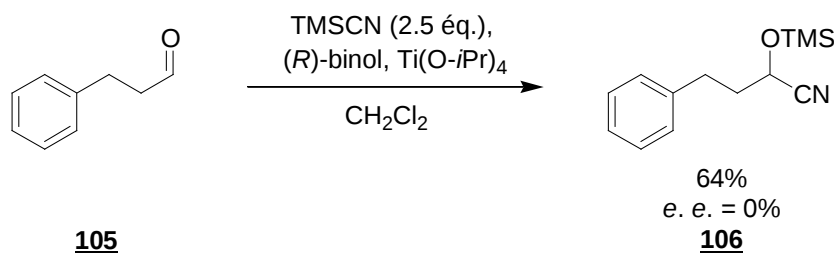


Schéma 118 : premiers essais de formation de la cyanhydrine **106**

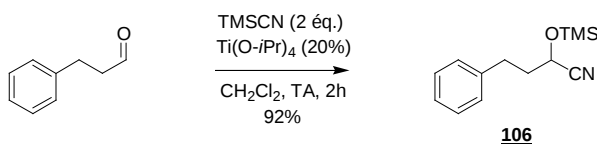
La méthode de Nakai s'étant révélée inefficace dans le cas de l'hydrocinnamaldéhyde, nous nous sommes alors intéressés aux travaux de Belokon et North.

c) Utilisation de la méthode développée par Belokon et North

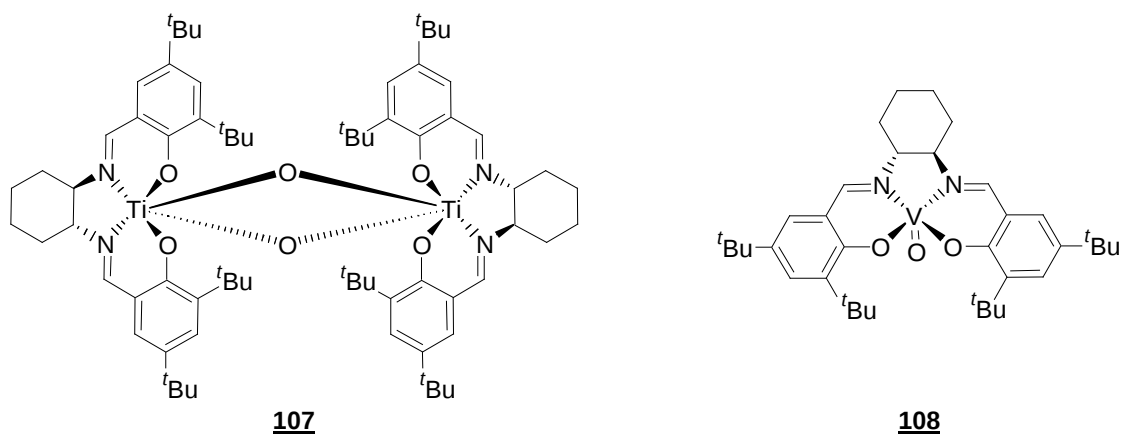
Belokon et North utilisent des ligands de symétrie C_2 , donnant des catalyseurs tels que les composés **107**¹²³ et **108**,¹¹⁵ afin de synthétiser des cyanhydrines optiquement actives (Schéma 119).

¹²¹ Mori, M. ; Imma, H. ; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1625-1628.

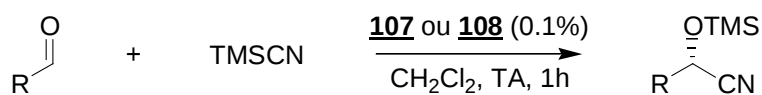
¹²² Les énantiomères sont séparés sur colonne chirale (CHIRALCEL® OD-H, isopropanol / heptane = 2 / 98, 0.5 mL / min). Le mélange racémique, servant de référence, est obtenu par addition de TMSCN sur l'hydrocinnamaldéhyde en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$:



¹²³ Belokon, Y. ; Caveda-Cepas, S. ; Green, B. ; Ikonnikov, N. S. ; Khrustalev, V. N. ; Larichev, V. S. ; Moscalenko, M. ; North, M. ; Orizu, C. ; Tararov, V. I. ; Tasinazzo, M. ; Timofeeva, G. I. ; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3968-3973 et références citées.

Schéma 119 : complexes **107** et **108**

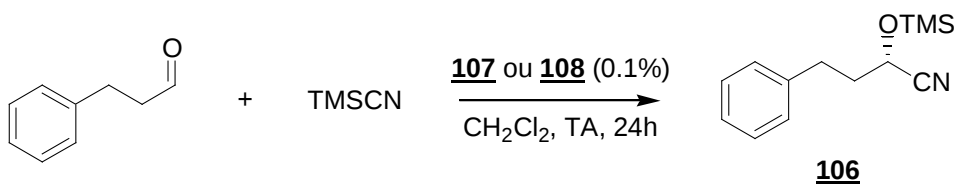
A température ambiante et en présence de 0.1% de **107** ou de **108**, les réactions sont rapides et les excès énantiomériques obtenus dans le cas des aldéhydes aliphatiques sont tout à fait intéressants (Schéma 120).



aldéhyde	e. e.	
	<u>107</u>	<u>108</u>
propanal	52%	77%
pivalaldéhyde	66%	68%

Schéma 120 : travaux de Belokon et North

Lorsque nous avons soumis l'hydrocinnamaldéhyde au protocole décrit par Belokon, la cyanhydrine **106** a été obtenue avec un faible excès énantiomérique en utilisant le catalyseur **107** (Schéma 121). L'excès énantiomérique atteint 50% avec le complexe **108**.¹²⁴



catalyseur	équivalent de TMSCN	rendement	e. e.
<u>107</u>	1.1 éq.	54%	20%
<u>108</u>	2.2 éq.	52%	50%

Schéma 121 : synthèse énantiosélective de **106**

Le TMSCN a ensuite été remplacé par du TBSCN afin d'obtenir la cyanhydrine **109**.¹²⁵ Avec le complexe **108**, une très petite quantité de la cyanhydrine attendue (1%) a pu être isolée ; celle-ci présente

¹²⁴ La comparaison du pouvoir rotatoire obtenu, avec les données de la littérature a montré que l'énantiomère majoritaire est bien l'énantiomère attendu (S).

¹²⁵ L'utilisation d'un groupement protecteur TBS est en effet préférable lors de la synthèse du bicycle A-B.

un bon excès énantiomérique de 66% (Schéma 122).¹²⁶ La formation du produit **110**, dérivant de l'oxydation de l'aldéhyde de départ, parasite la réaction.

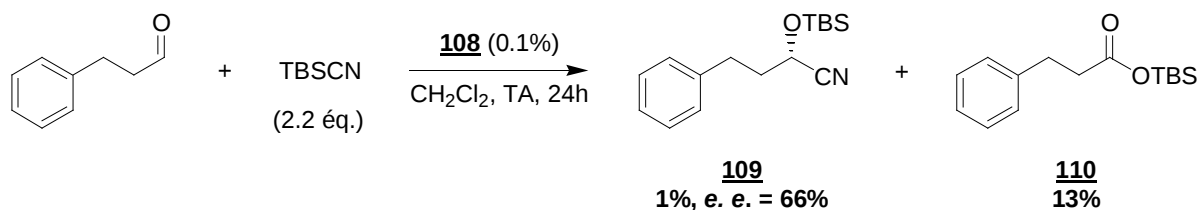


Schéma 122 : utilisation du catalyseur **108** avec le TBSCN

L'encombrement stérique autour du titane ou du vanadium pourrait expliquer le faible taux de conversion observé dans le cas de l'utilisation du TBSCN.

La cyanhydrine **109** peut cependant être obtenue, avec de meilleurs rendements, à partir de **106** : ce dernier est traité par de l'acide chlorhydrique (1N) pendant une demi-heure afin d'obtenir l'alcool libre (Schéma 123). Celui-ci est ensuite protégé, sans purification intermédiaire. Aucune racémisation n'est alors constatée.¹²⁷

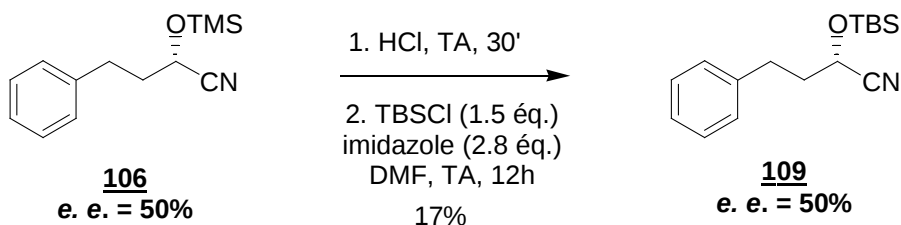
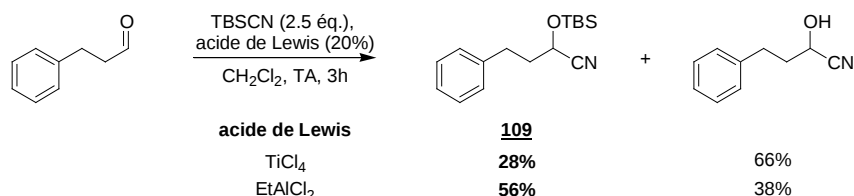


Schéma 123 : changement de groupe protecteur

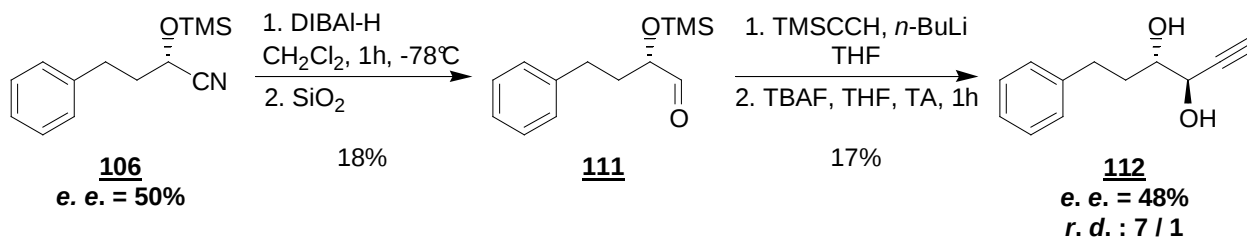
Nous avons ensuite souhaité vérifier si cet excès énantiomérique était conservé après l'addition de l'alcynure sur l'aldéhyde dérivant de la cyanhydrine **106**. Ce dernier est obtenu grâce à l'addition de deux équivalents de DIBAL-H, à -78°C pendant une heure (Schéma 124). Alors que cette réaction est couramment décrite dans la littérature, l'étape d'hydrolyse de l'imine intermédiaire s'est révélée délicate. Parmi les méthodes décrites,¹²⁸ celle qui fut la plus efficace est l'hydrolyse sur gel de silice. L'aldéhyde **111** est alors isolé avec un rendement modeste de 18%.

¹²⁶ Les énantiomères sont séparés sur colonne chirale (CHIRALCEL® OD-H, isopropanol / heptane = 2 / 98, 0.5 mL / min). Le mélange racémique, servant de référence, est obtenu par addition de TBSCN sur l'hydrocinnamaldéhyde en présence d'un acide de Lewis :



¹²⁷ Van den Nieuwendijk, A. M. C. H. ; Kriek, N. M. A. J. ; Brussee, J. ; Van Boom, J. H. ; Van der Gen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3683-3691.

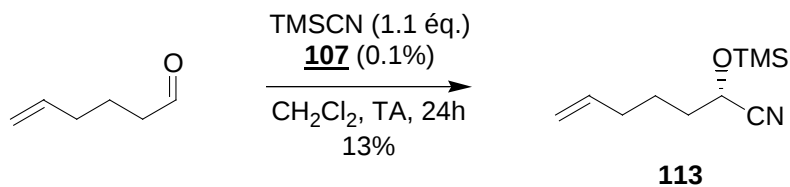
¹²⁸ Pour des exemples d'hydrolyses utilisant de l'acide sulfurique, voir : (a) Hayashi, M. ; Yoshiga, T. ; Nakatani, K. ; Ono, K. ; Oguni, N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2821-2830 ; (b) Enders, D. ; Bartsch, M. ; Runsink, J. *Synthesis* **1999**, 243-248 ; (c) Marcus, J. ; van Meurs, J. ; van den Nieuwendijk, A. M. C. H. ; Porchet, M. ; Brussee, J. ; van der Gen, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2491-2495. Pour un exemple d'hydrolyse utilisant une solution tampon d'acide tartrique, voir : Adjé, N. ; Vogeleisen, F. ; Uguen D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5893-5896. Pour des exemples d'hydrolyses utilisant de l'alumine ou de la silice, voir : (a) Dankwardt, S. M. ; Dankwardt, J. W. ; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4971-4974 ; (b) Wang, Y. ; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5100-5110.

Schéma 124 : formation des composés **111** et **112**

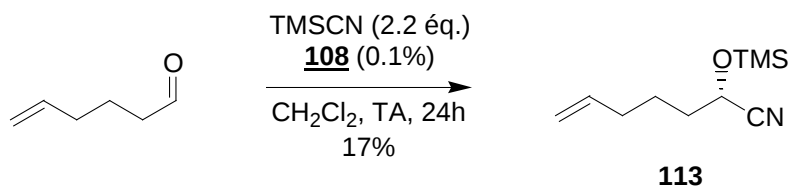
Après addition de triméthylsilylacétylure de lithium sur **111** et clivage des groupements silylés, le diol **112** est obtenu avec un rendement de 17%, sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 7 / 1. Aucune racémisation n'est constatée lors de l'addition de l'alcynure sur l'aldéhyde.¹²⁹

Cette méthode nous permet donc de synthétiser un diol propargylique avec un excès énantiomérique encourageant, à partir de l'hydrocinnamaldéhyde. Nous avons alors appliqué ce protocole à l'hex-5-énal, aldéhyde précurseur du bicyclic de la paulitine.

La cyanhydrine **113** est synthétisée à partir de l'hex-5-énal (Schéma 125). Le complexe **107** permet d'isoler **113** avec un rendement modeste de 13%.

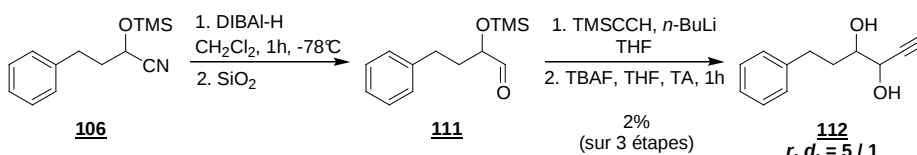
Schéma 125 : formation de la cyanhydrine **113** en utilisant le complexe **107**

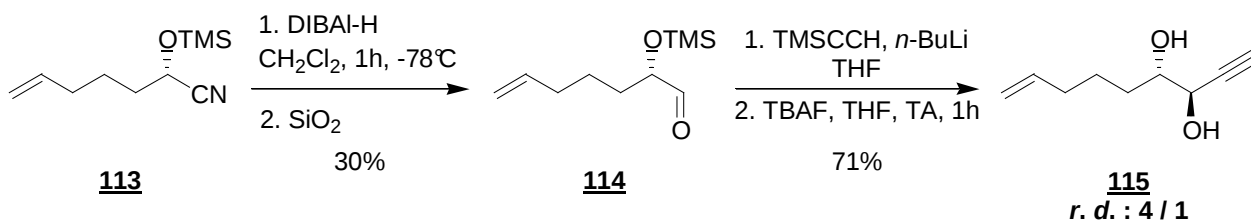
Le rendement obtenu, en utilisant le complexe **108**, s'est aussi révélé faible puisque seulement 17% de cyanhydrine **113** ont pu être formés (Schéma 126).

Schéma 126 : formation de la cyanhydrine **113** en utilisant le complexe **108**

L'aldéhyde **114** est ensuite isolé avec un rendement de 30%, par action du DIBAL-H et hydrolyse de l'imine formée sur gel de silice (Schéma 127). L'addition de triméthylsilylacétylure de lithium sur celui-ci, suivie du clivage des groupements silylés permet d'isoler le diol **115** avec un rendement de 71%, sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport de 4 / 1.

¹²⁹ Les différents isomères sont séparés sur colonne chirale (CHIRALCEL® OD-H, isopropanol / heptane = 20 / 80, 0.5 mL / min). Le mélange racémique, servant de référence, est obtenu par addition de triméthylsilylacétylure de lithium sur l'aldéhyde racémique puis clivage des groupements silylés :



Schéma 127 : formation des composés **114** et **115**

Etant donné la faible absorption des composés **113** et **115** dans le domaine des U. V., les différents énantiomères n'ont malheureusement pas pu être séparés sur colonne chirale. L'excès énantiomérique de **115** n'a pas, non plus, pu être déterminé grâce à l'utilisation de sels chiraux d'euporium.¹³⁰

L'excès énantiomérique obtenu à partir du composé modèle restant modeste, d'autres systèmes catalytiques devront vraisemblablement être étudiés, afin d'améliorer la synthèse de la cyanhydrine optiquement active.

De plus, lorsque nous avons voulu réaliser ces réactions à plus grande échelle, nous avons alors constaté que l'hydrolyse de l'imine était quasiment impossible.¹³¹ L'utilisation de cyanhydrines chirales n'est donc peut être pas le choix le plus judicieux dans le cadre de la synthèse énantiosélective du bicyclic A-B de la paulitine.

D'autres rétro synthèses pourraient être envisagées. Kaliappan a, par exemple, récemment réussi à obtenir un diol propargylique chiral, à partir du lactol **116** énantiomériquement pur, dérivant de l'érythronolactone (Schéma 128).¹³² La fonctionnalisation de ce diol a finalement permis de synthétiser un composé proche du bicyclic A-B du taxol.

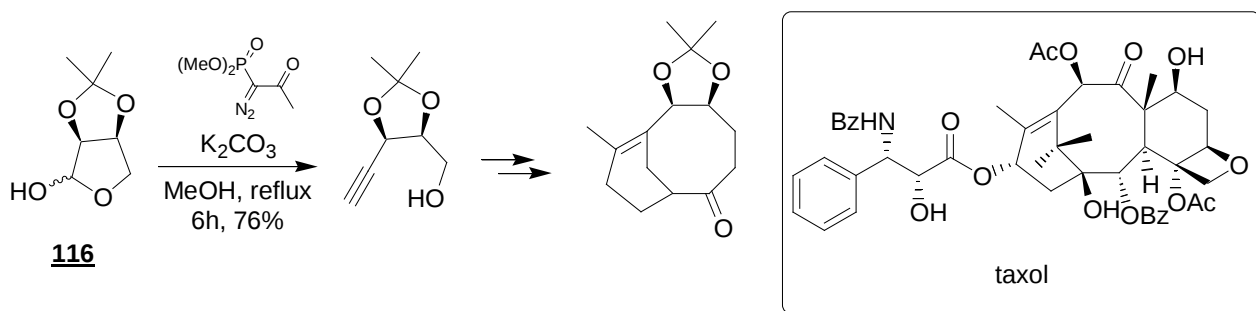
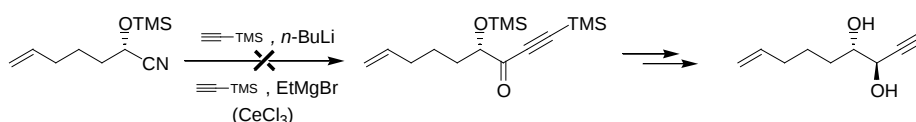


Schéma 128 : travaux de Kaliappan

¹³⁰ Les quantités de produits obtenues à ce stade ont été trop faibles pour essayer de déterminer l'excès énantiomérique grâce à l'utilisation du réactif de Mosher. Nous envisageons de déterminer l'e. e. du diol **115** grâce à des agents de dérivatisation chiraux tels que des acides boroniques, des dichlorophosphines ou des dichlorophosphates. Voir respectivement : (a) Resnick, S. M. ; Torok, D. S. ; Gibson, D. T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3546-3549 ; (b) Brunel, J. M. ; Faure, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2353-2356 ; (c) Garner, C. M. ; McWhorter, C. ; Goerke, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7717-7720.

¹³¹ Nous avons tenté de valoriser les cyanhydrines obtenues en additionnant le magnésien ou le dérivé lithié du triméthylsilylacétylène. Cependant, malgré les différentes conditions utilisées, nous n'avons jamais pu obtenir l'énone désirée, après hydrolyse du milieu réactionnel.



¹³² Kaliappan, K. P. ; Ravikumar, V. ; Pujari, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 981-984.

En s'inspirant de ces travaux, le composé **117** pourrait également être obtenu à partir du lactol **116**, en utilisant le même type d'enchaînement réactionnel (Schéma 129).

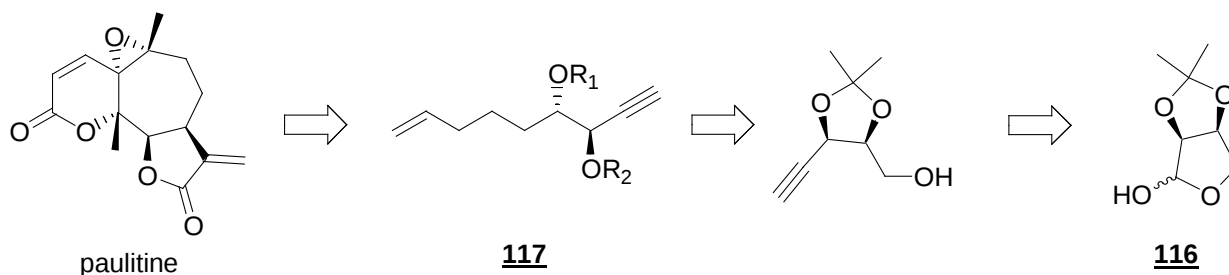


Schéma 129 : rétrosynthèse proposée

VI. Conclusion

Les échecs des premiers essais de cyclisation d'énynes nous ont amenés à nous intéresser au mécanisme de la RCEYM. Nous avons alors démontré que, lors de cette métathèse, l'attaque du carbène a lieu en premier sur l'alcyne (vrai et comportant un oxygène en position propargylique) et que cette réaction est fortement influencée par l'encombrement stérique en position propargylique. Forts de ces constatations, de nouveaux précurseurs ont été préparés et ceux-ci nous permis d'accéder à un bicyclic proche du bicyclic A-B de la paulitine.

Nous nous sommes aussi intéressés à une approche énantiosélective de la formation de ce bicyclic, en nous appuyant sur la formation d'une cyanhydrine chirale.

Ces voies de synthèse devront cependant être retravaillées, afin d'introduire les méthyles manquants en C-5 et C-9a. Le cycle C, de type α -méthylène- γ -butyrolactone, devra aussi être mis en place (Schéma 130).

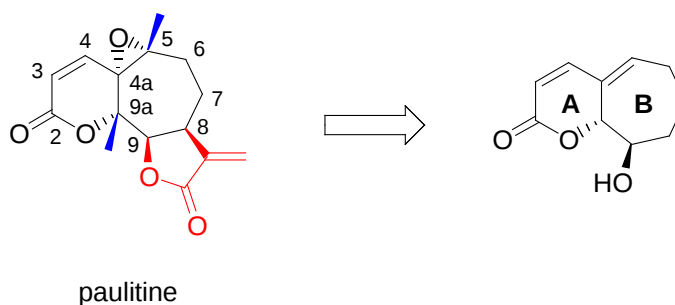


Schéma 130 : vers la paulitine

Chapitre IV

**Vers la synthèse du cycle C de la
paulitine**

I. Introduction : les α -méthylène- γ butyrolactones

Le cycle C de la paulitine est un motif de type α -méthylène- γ butyrolactone (Schéma 131) :

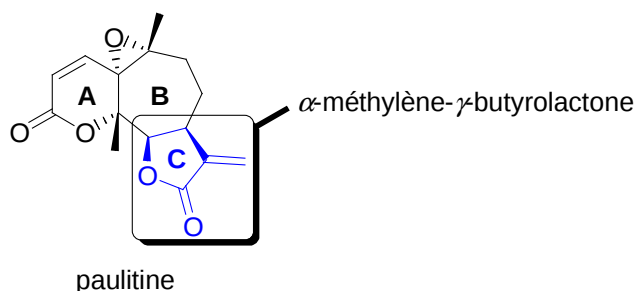


Schéma 131 : cycle C de la paulitine

Ces lactones ont fait l'objet de beaucoup d'études,¹³³ puisqu'elles sont présentes dans de nombreuses molécules biologiquement actives.¹³⁴ Elles confèrent généralement à ces dernières des activités antitumorales, cytotoxiques ou allergisantes : isolée en 1969, l'éléphantopine est, par exemple, un sesquiterpène qui présente une activité cytotoxique (Schéma 132).¹³⁵ La parthénine, que l'on trouve dans les pollens de *Parthenium hysterophorus*, a causé de sérieux problèmes de dermatites allergiques en Inde dans les années 80.¹³⁶ Même la plus simple des α -méthylène- γ butyrolactones, la tulapaline A présente une forte activité fongicide.^{137,138}

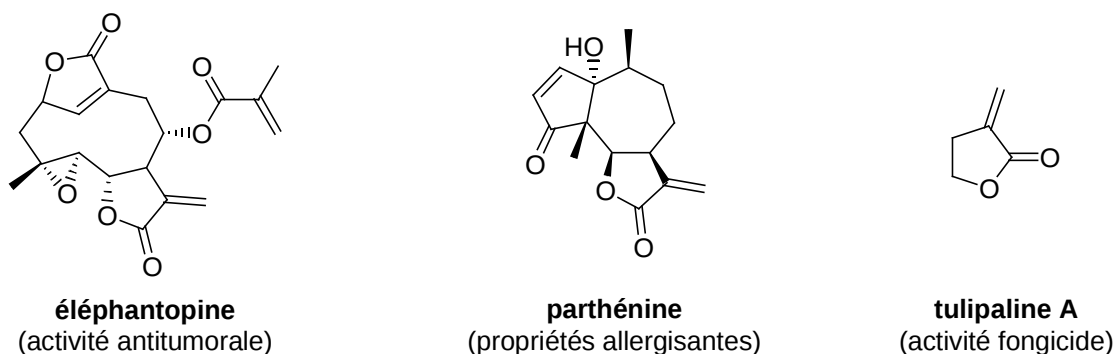


Schéma 132 : α -méthylène- γ butyrolactones présentant des activités différentes

D'un point de vue synthétique, les α -méthylène- γ butyrolactones peuvent être obtenues de différentes façons. Les méthodes les plus couramment utilisées sont résumées dans le schéma suivant (Schéma 133) :

¹³³ Pour des revues sur les α -méthylène- γ butyrolactones, voir : (a) Grieco, P. A. *Synthesis* **1975**, 67-82 ; (b) Hoffmann, H. M. R. ; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94-110.

¹³⁴ En 1979, Franck a estimé que 10% des molécules biologiquement actives présentaient des motifs de type α -méthylène- γ butyrolactones. Voir : Franck, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 429-439.

¹³⁵ Kupchan, S. M. ; Aynehchi, Y. ; Cassady, J. M. ; Schnoes, H. K. ; Burlingame, A. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3867-3875.

¹³⁶ Picman, A. K. ; Balza, F. ; Towers, G. H. N. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1801-1802.

¹³⁷ (a) Tschesche, R. ; Kämmerer, F. J. ; Wulff, G. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2057-2059 ; (b) Bergman, B. H. H. ; Beijersbergen, J. C. M. ; Overeem, J. C. ; Kaars Sijpesteijn, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 709-714.

¹³⁸ Pour une étude plus détaillée concernant l'action biologique des α -méthylène- γ butyrolactones, se reporter à l'introduction de ce manuscrit.

cyclisation d'acides 4-hydroxy-2-méthylènebutanoïques (**voie A**)¹³⁹ ou d'acides 2-méthylène-4-penténoïques (**voie B**),¹⁴⁰ couplage d'un aldéhyde et d'une cétone catalysé par un métal (**voie C**),¹⁴¹ insertion d'un groupement carbonyle dans un alcool homoallylique fonctionnalisé (**voie D**),¹⁴² mise en place d'un groupement méthylène en α d'un 2-oxotétrahydrofurane (**voie E**),¹⁴³ oxydation de Baeyer-Villiger (**voie F**)¹⁴⁴ ou oxydation de composés de type 3-méthylénététrahydrofurane (**voie G**).¹⁴⁵ De nouvelles méthodes ont encore récemment été publiées.¹⁴⁶

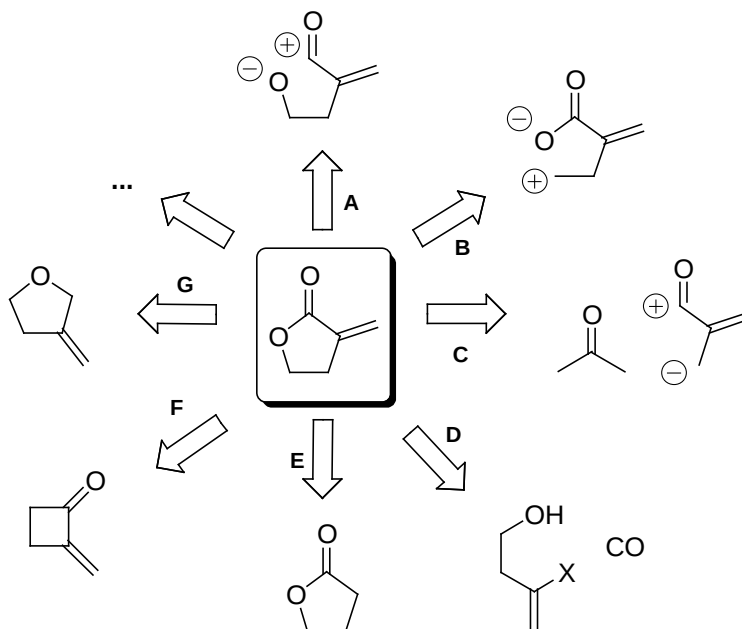


Schéma 133 : formation de α -méthylène- γ -butyrolactones

Dans le cas des **voies A, B et C**, les substrats de départ sont des dérivés fonctionnalisés d'esters acryliques. Ces composés sont difficiles à synthétiser. En effet, les esters acryliques polymérisent facilement. Les réactions parasites peuvent généralement être évitées en formant temporairement l'orthoester à partir de l'ester (**voie H**) ou en masquant le méthylène par addition en α (**voie I**) ou en β (**voie J**) d'un groupement, qui peut facilement s'éliminer par la suite (Schéma 134).

¹³⁹ Brocksom, T. J. ; Coelho, F. ; Deprés, J.-P. ; Greene, A. E. ; Freire de Lima, M. E. ; Hamelin, O. ; Hartmann, B. ; Kanazawa, A. M. ; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15313-15325.

¹⁴⁰ Leroy, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7563-7566.

¹⁴¹ González, A. G. ; Hernández Silva, M. H. ; Padrón, J. I. ; León, F. ; Reyes, E. ; Álvarez-Mon, M. ; Pivel, J. P. ; Quintana, J. ; Estévez, F. ; Bermejo, J. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2358-2361.

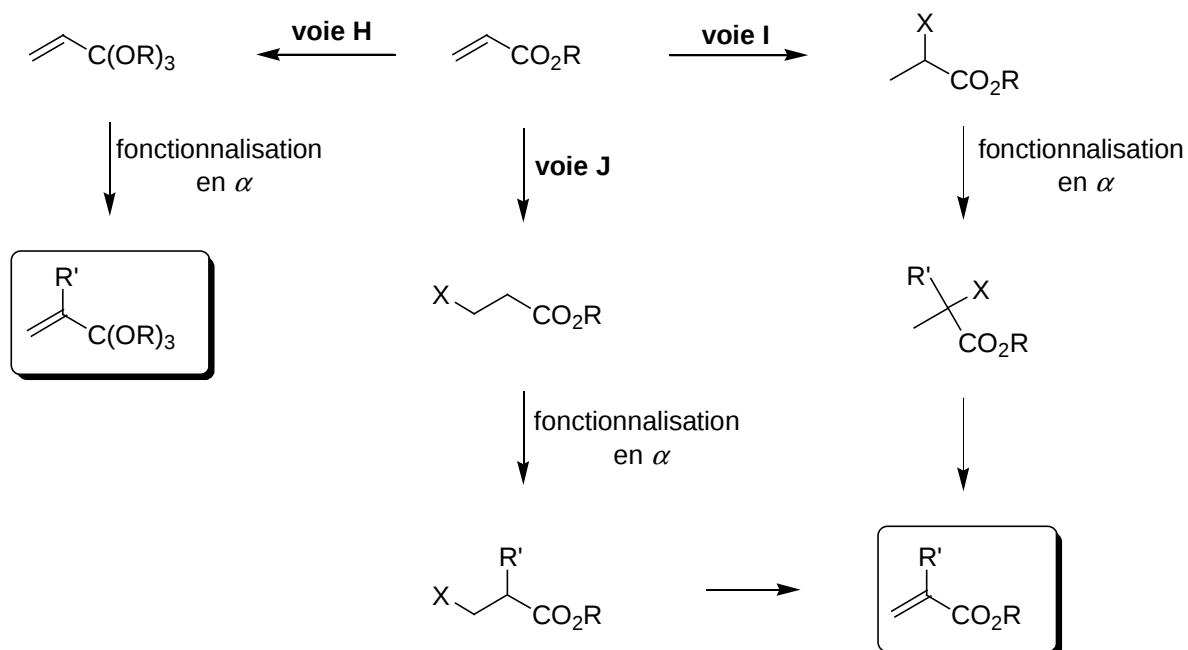
¹⁴² Consorti, C. S. ; Ebeling, G. ; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 753-755.

¹⁴³ Komatsu, Y. ; Sasaki, F. ; Takei, S. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8058-8061.

¹⁴⁴ Hassner, A. ; Pinnick, H. W. ; Ansell, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1774-1776.

¹⁴⁵ Aggarwal, V. K. ; Davies, P. W. ; Schmidt, A. T. *Chem. Commun.* **2004**, 1232-1233.

¹⁴⁶ (a) Ramachandran, P. V. ; Pratihari, D. ; Biswas, D. ; Srivastava, A. ; Ram Reddy, M. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 481-484 ; (b) Radha Krishna, P. ; Kannan, V. ; Sharma, G. V. M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6467-6469.

Schéma 134 : fonctionnalisation en α d'un ester acrylique

Toutefois, ces séquences restent délicates et entraînent parfois des pertes de rendements non négligeables.

Forts de l'étude précédemment développées, visant à obtenir le bicycle A-B de la paulitine grâce à une RCEYM, nous avons alors pensé synthétiser des diènes acryliques, par métathèse cyclisante d'énynes dont l'alcyne est substitué par une fonction ester (Schéma 135).

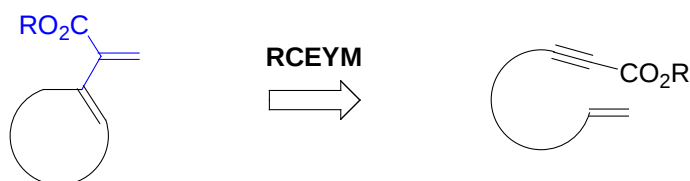


Schéma 135 : formation d'un dérivé acrylique par RCEYM

II. Formation de α -méthylène- γ butyrolactones grâce à la RCM

1. Rétrosynthèse

Une α -méthylène- γ butyrolactone de type **118** pourrait être obtenue par lactonisation d'un ester acrylique fonctionnalisé **119** (Schéma 136). Celui-ci serait le produit de RCEYM du composé bifonctionnel **120**.

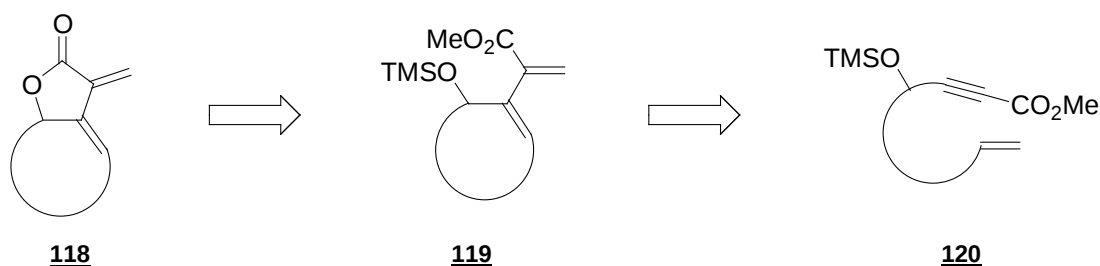
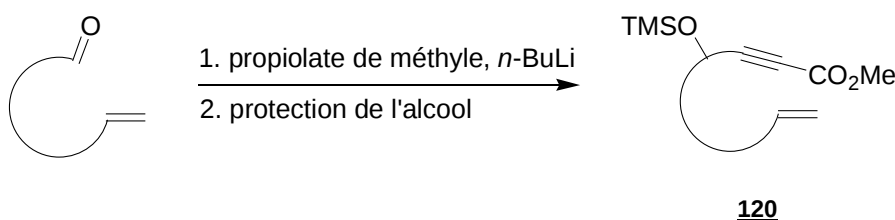


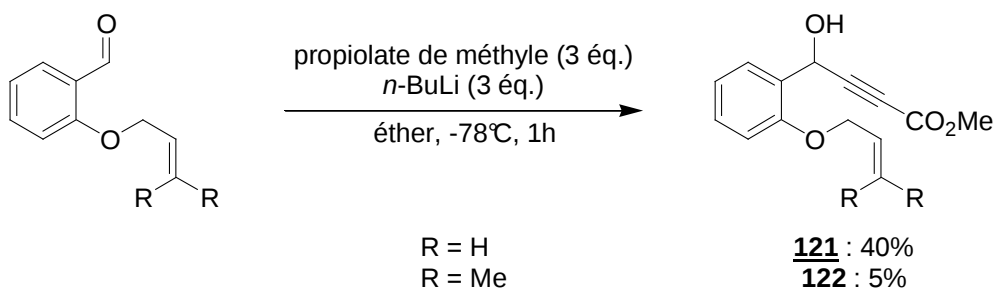
Schéma 136 : rétrosynthèse envisagée

2. Synthèse d'énynes précurseurs

Des énynes telles que **120** pourraient être obtenues par addition de l'alcynure dérivant du propiolate de méthyle sur un dérivé carbonylé, suivie de la protection de l'alcool formé (Schéma 137).¹⁴⁷

Schéma 137 : synthèse de l'ényne **120**

Toutefois, la formation de l'alcool propargylique s'est révélée délicate. Même avec un excès de propiolate de méthyle et de *n*-butyllithium (1.6M dans hexanes)¹⁴⁸ et en contrôlant rigoureusement la température, les rendements obtenus sont faibles ($\leq 40\%$) et les résultats peu reproductibles (Schéma 138).

Schéma 138 : synthèse des alcools **121** et **122**

Ces résultats sont surprenants au vu des exemples décrits dans la littérature.^{147,149} En effet, cette réaction ne semble généralement pas poser de problème particulier. Peu de méthodes alternatives ont donc été développées. Parmi celles-ci, on peut citer la formation d'alcools propargyliques grâce à l'addition de l'alcynure silylé **123** sur des dérivés carbonylés en présence de DABCO.¹⁵⁰ Nous avons donc souhaité voir si

¹⁴⁷ Midland, M. M. ; Tramontano, A. ; Cable, J. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 28-29.

¹⁴⁸ Il semblerait qu'en utilisant une solution plus concentrée de *n*-BuLi (2.5M dans hexanes), les alcools propargyliques soient obtenus plus proprement.

¹⁴⁹ (a) Brickwood, A. C. ; Drew, M. G. B. ; Harwood, L. W. ; Ishikawa, T. ; Marais, P. ; Morisson, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 913-921 ; (b) Corlay, H. ; Lewis, R. T. ; Motherwell, W. B. ; Shipman, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3303-3318.

¹⁵⁰ Matsuya, Y. ; Hayashi, K. ; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 646-647. Récemment, l'équipe de Koide a proposé une nouvelle méthode reposant sur l'addition d'un alcynure d'argent sur différents aldéhydes, en présence de Cp_2ZrCl_2 et permettant

de meilleurs résultats pouvaient être obtenus en utilisant cette méthode. L'alcyne **123** est alors synthétisé avec 30% de rendement, par traitement du propiolate de méthyle avec du *n*-butyllithium, suivi de l'addition de chlorure de triméthylsilyle dans l'éther à -78°C (Schéma 139).

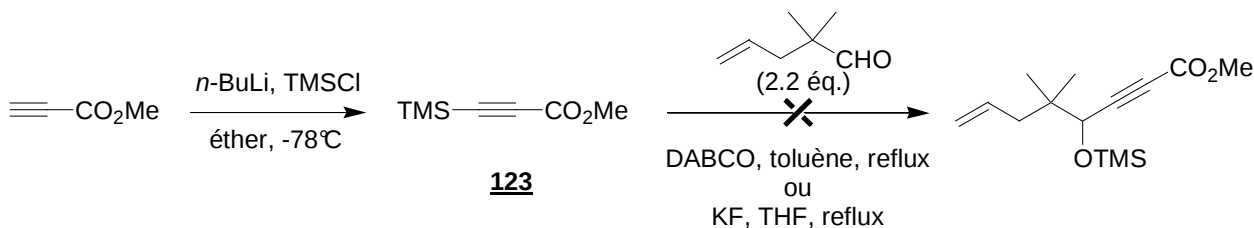


Schéma 139 : utilisation de la méthode de Nemoto

L'alcyne **123** est ensuite traité par du DABCO en présence de 2,2-diméthylpent-4-éanal au reflux du toluène. Aucun produit de couplage n'a pu être isolé. De même, les essais effectués en présence de fluorure de potassium sur ce même aldéhyde n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu.

Devant cet échec, nous avons décidé de revenir au premier protocole testé, mais en changeant de base. En remplaçant, le *n*-butyllithium par une base moins nucléophile, telle que le diisopropylamidure de lithium (LDA),¹⁵¹ une fois de plus, les rendements obtenus sont faibles et les résultats peu reproductibles. L'utilisation de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS),¹⁵² formé *in situ* par réaction du *n*-butyllithium sur l'hexaméthyldisilazane (HMDS), a alors été testée (Schéma 140). La réaction, réalisée sur le 2-allyloxybenzaldéhyde, conduit à la formation de 9% d'alcool attendu **121** et à 58% de produit d'addition silylé **124**.

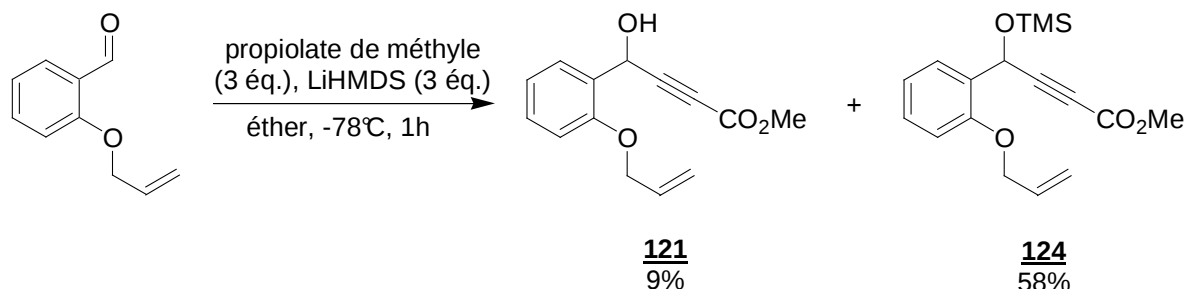
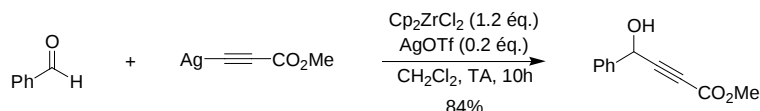


Schéma 140 : formation des énynes **121** et **124**

d'obtenir, dans des conditions relativement douces, les alcools propargyliques correspondants avec d'excellents rendements. Toutefois, lorsque nous avons commencé cette étude, leurs travaux n'avaient pas encore été publiés. Voir : Shahi, P. S. ; Koide, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2525-2527.



¹⁵¹ (a) Jabubowski, A. A. ; Guziec, Jr. F. S. ; Sugiura, M. ; Chan Tam, C. ; Tishler, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1221-1228 ; (b) Wender, P. A. ; Badham, N. F. ; Conway, S. P. ; Floreancig, P. E. ; Glass, T. E. ; Gränicher, C. ; Houze, J. B. ; Jänichen, J. ; Lee, D. ; Marquess, D. G. ; McGrane, P. L. ; Meng, W. ; Mucciario, T. P. ; Mühlebach, M. ; Natchus, M. G. ; Paulsen, H. ; Rawlins, D. B. ; Satkofsky, J. ; Shuker, A. J. ; Sutton, J. C. ; Taylor, R. E. ; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755-2756 ; (c) Oka, T. ; Fujiwara, K. ; Murai, A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 21-24 ; (d) Molander, G. A. ; St. Jean, Jr. D. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3861-3865 ; (e) Soucy, P. ; L'Heureux, A. ; Toró, A. ; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9983-9987.

¹⁵² En 1993, Crimmins et son équipe ont rapporté que de meilleurs rendements étaient obtenus en utilisant du LiHMDS à la place du LDA. Voir : Crimmins, M. T. ; Nantermet, P. G. ; Trotter, B. W. ; Vallin, I. M. ; Watson, P. S. ; McKerlie, L. ; Reinhold, T. L. ; Wai-Hing Cheung, A. ; Stetson, K. A. ; Dedopoulou, D. ; Gray, J. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1038-1047.

Le suivi de la réaction par plaque CCM montre l'apparition progressive d'un produit polaire, vraisemblablement l'alcool propargylique. Aucun éther silylé ne semble s'être formé à ce stade. La silylation pourrait donc avoir lieu lors du traitement acide de la réaction, en présence de l'excès de HMDS.¹⁵³

Différentes énynes sont ainsi synthétisées et les produits de couplage silylés sont isolés avec des rendements allant de 36 à 81%, en fonction du substrat (tableau 1). Dans les cas où la protection de l'alcool propargylique n'est pas totale, l'ajout en fin de réaction, d'un équivalent de TMSCl non distillé, permet d'obtenir uniquement l'éther silylé désiré.

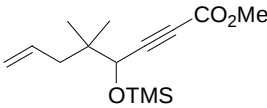
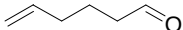
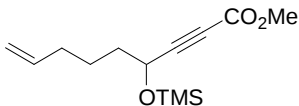
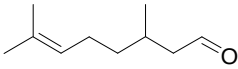
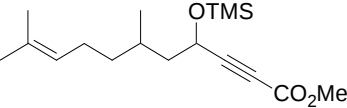
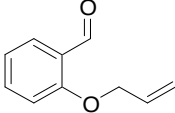
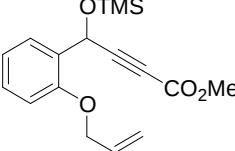
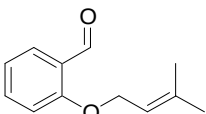
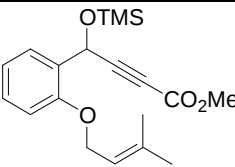
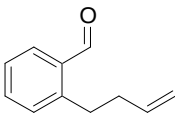
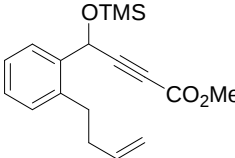
entrée	substrats de départ	énynes obtenues	rendements
1			81%
2			36%
3			75%
4			58%
5			80%
6			44%

Tableau 1 : rendements des réactions de couplage

Seuls le 2-(*N,N*-allyltosylamino)-benzaldéhyde (tableau 2, entrée 1) et la 2-allylcyclohexanone (tableau 2, entrée 2) conduisent aux alcools propargyliques **125** et **126**, malgré l'ajout de TMSCl.

¹⁵³ L'équipe de Cossy a rapporté l'utilisation d'HMDS en présence de TMSCl afin de protéger des alcools, des amines ou des acides. Voir : Cossy, J. ; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6039-6040.

entrée	substrats de départ	énynes obtenues	rendements
1			48%
2			70%

Tableau 2 : formation des énynes **125** et **126**

L'utilisation de LiHMDS permet donc d'obtenir proprement les produits de couplage attendus et ce, de manière reproductible avec de bons rendements. Contrairement à la plupart des résultats publiés dans la littérature,¹⁵² l'utilisation de cette base conduit dans ce cas aux produits silylés, ce qui permet de réaliser deux étapes en une et d'obtenir directement les précurseurs de métathèse.

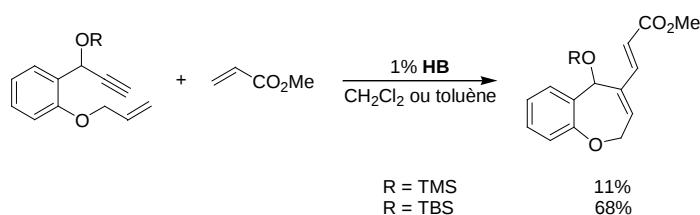
3. Formation des esters acryliques fonctionnalisés par RCM

Les différents substrats sont ensuite chauffés au reflux du CH₂Cl₂ en présence de 1% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert pendant 12h.

Dans le cas des énynes dont l'alcène est terminal, les 1,3-diènes attendus sont obtenus très proprement, avec de bons rendements (tableau 3).

Par contre, dans le cas d'énynes dont l'alcène est disubstitué (tableau 3, entrées 3 et 5), aucune cyclisation n'est observée. Le faible taux de conversion de l'ényne **124** (tableau 3, entrée 4) est difficilement explicable.¹⁵⁴

¹⁵⁴ Lors d'études précédemment réalisées au sein du laboratoire, le produit de métathèse tandem RCM-CM entre un composé de structure proche de **124** et l'acrylate de méthyle, avait aussi été isolé avec un faible rendement (11%), lorsque l'ényne de départ était protégé sous d'un éther de triméthylsilyle. Dans le cas de l'éther de *tert*-butyldiméthylsilyle, le produit de couplage avait été obtenu avec un bien meilleur rendement (68%).



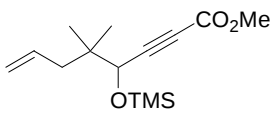
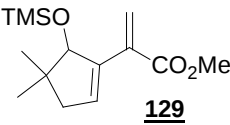
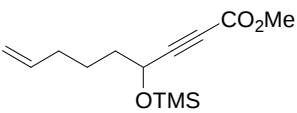
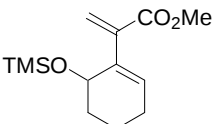
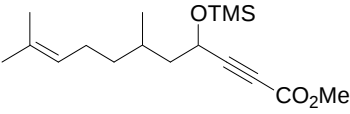
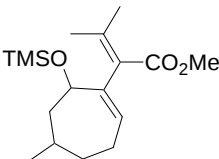
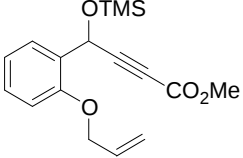
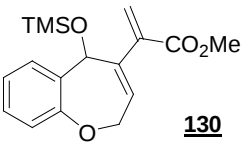
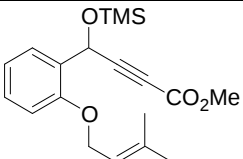
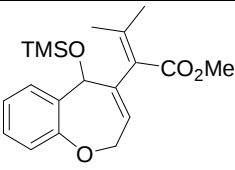
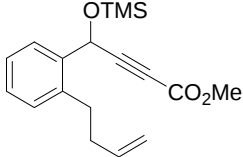
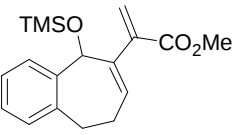
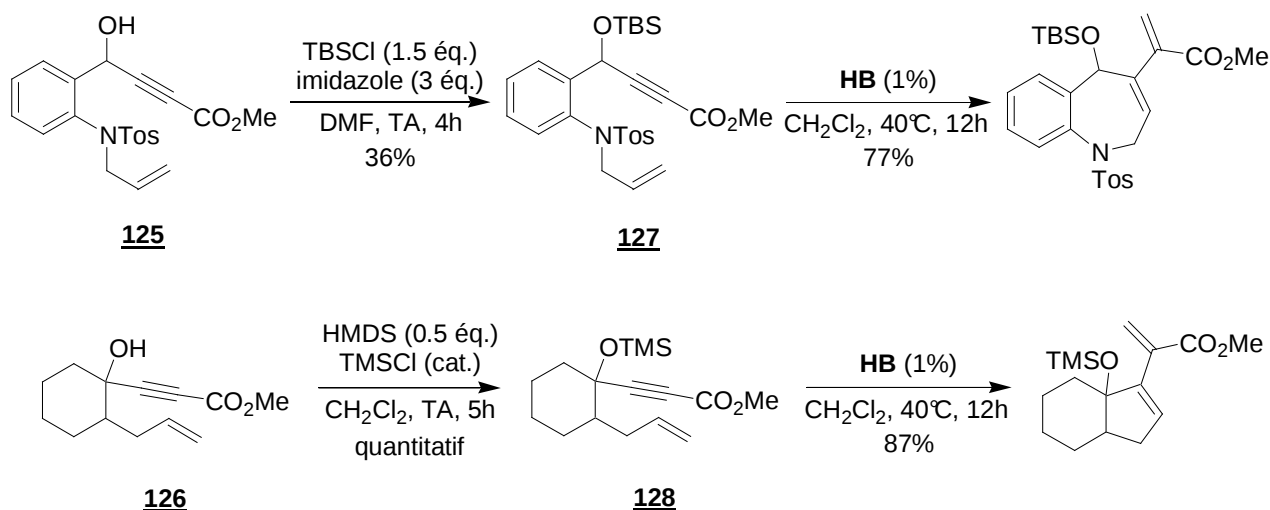
entrée	énynes de départ	diènes obtenus	rendements
1		 129	quantitatif
2			84%
3			0%
4		 130	17%
5			0%
6			quantitatif

Tableau 3 : RCM des énynes

La RCM s'est également révélée inefficace dans le cas d'alcools propargyliques libres. Les composés **125** et **126** sont alors protégés avec un rendement de 36% dans le cas du composé **127** et quantitatif dans le cas de **128** (Schéma 141). Les produits de RCM correspondants sont alors obtenus avec des rendements supérieurs à 77%.

Schéma 141 : protection des alcools propargyliques **125** et **126**

Ces résultats sont à rapprocher de ceux rapportés par Mori et son équipe lors de la synthèse du (-)-stémoamide (Schéma 142).¹⁵⁵ Ils avaient alors obtenus, grâce à la RCM de l'ényne **21**, le diène attendu avec un rendement de 87%.

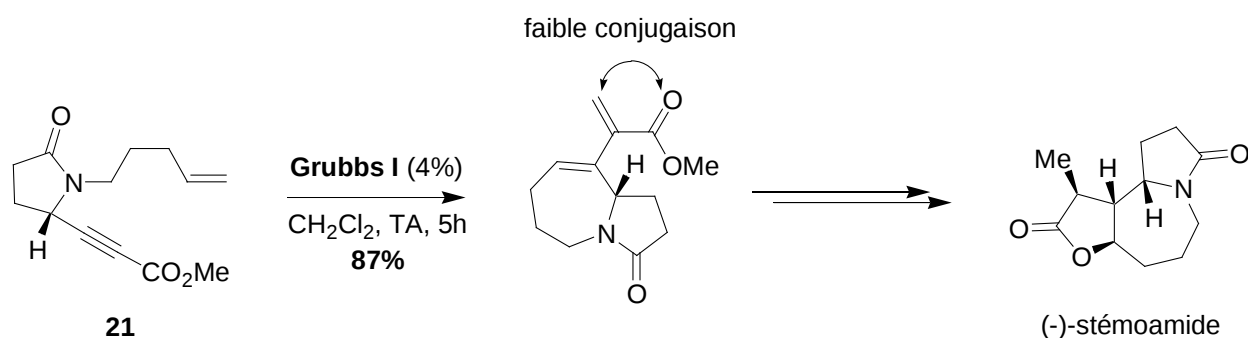


Schéma 142 : synthèse du (-)-stémoamide par l'équipe de Mori

Les auteurs ont alors été surpris d'obtenir un aussi bon rendement. En effet, peu avant,¹⁵⁶ ils avaient démontré que les produits de RCM d'énynes, dont l'alcyne est substitué par une fonction ester, étaient instables dans les conditions réactionnelles et conduisaient à des rendements médiocres. Dans le cas de l'ényne **21**, les auteurs ont alors supposé que, pour des raisons stériques, le méthylène exo serait faiblement conjugué avec l'ester, ce qui entraînerait une plus grande stabilité du produit formé.¹⁵⁷

Dans le cas présent, il est possible que l'encombrement stérique généré par le groupement silylé diminue la conjugaison entre le méthylène et l'ester, expliquant ainsi la stabilité des diènes formés. Les

¹⁵⁵ Kinoshita, A. ; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356-8357.

¹⁵⁶ Kinoshita, A. ; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1021.

¹⁵⁷ Une modélisation moléculaire a alors été réalisée sur le composé **129** (les calculs de modélisation moléculaire ont été effectués à partir du logiciel Hyper Chem. avec un champ de force MM3). Celle-ci démontre que la valeur de l'angle dièdre entre le méthylène exo et l'ester est de 135.75° : le système n'est donc pas tout à fait plan. Ce résultat tendrait à prouver que, comme dans le cas du précurseur du (-)-stémoamide de Mori, le méthylène n'est pas parfaitement conjugué avec l'ester.

faibles déplacements chimiques des protons méthyléniques (~ 6 ppm) observés en RMN ^1H confirmeraient cette hypothèse.¹⁵⁸

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étape de lactonisation afin d'obtenir le motif α -méthylène- γ -butyrolactone désiré.

4. Lactonisation des esters acryliques

La déprotection des éthers silylés suivie d'un traitement acide ou basique de l'alcool formé pourrait permettre la formation des lactones attendues (Schéma 143).

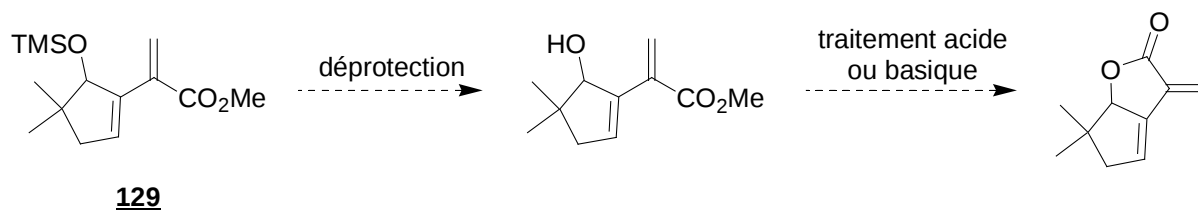


Schéma 143 : formation envisagée d'une α -méthylène- γ -butyrolactone

L'éther silylé **129**, traité par du TBAF hydraté dans du THF ou de l'acétonitrile,¹⁵⁹ conduit seulement à la formation de produits de dégradation (Schéma 144).

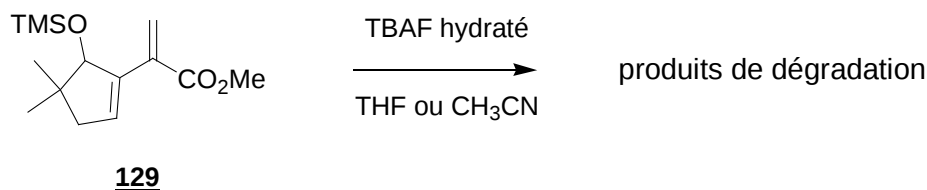


Schéma 144 : essais de déprotection de **129** en utilisant du TBAF

De même, l'éther silylé **129**, mis en présence de KF dans l'éther, avec ou sans 18-O-6, de NH_4F dans le méthanol¹⁶⁰ ou d'un mélange HF / pyridine,¹³⁹ ne permet pas d'obtenir l'alcool souhaité (Schéma 145).

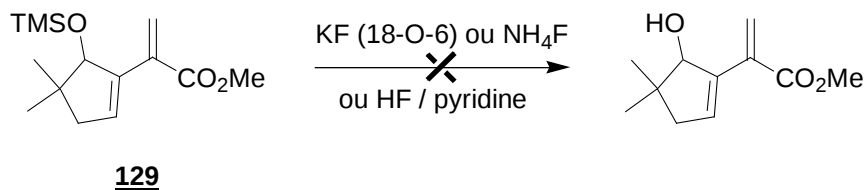


Schéma 145 : essais de déprotection de **129** en utilisant d'autres sources de fluorures

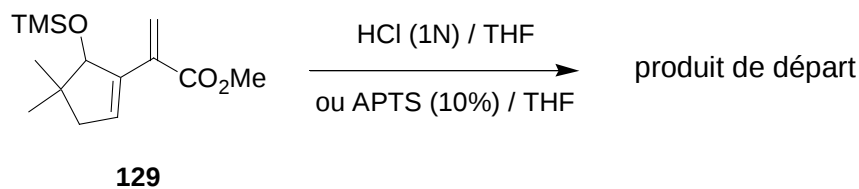
Différents essais de déprotection en milieu acide ont alors été effectués. Agité en présence d'HCl ou d'APTS hydraté,¹⁴⁰ le substrat de départ est entièrement récupéré (Schéma 146).¹⁶¹

¹⁵⁸ Dans la suite de cette étude, nous avons constaté qu'il était impossible de protéger intermédiairement la double liaison exocyclique par addition conjuguée de thiophénol. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que la double liaison et l'ester seraient faiblement conjugués.

¹⁵⁹ Gao, X. ; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5517-5527.

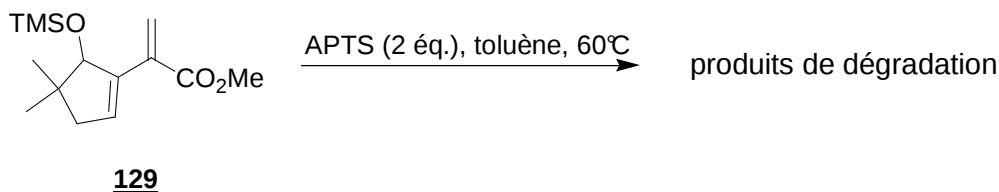
¹⁶⁰ BouzBouz, S. ; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 901-904.

¹⁶¹ Pour un exemple de séquence déprotection-lactonisation en milieu faiblement acide, voir : Olpp, T. ; Brückner, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1553-1557.

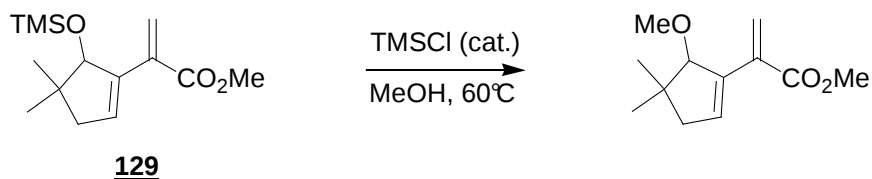
Schéma 146 : essais de déprotection de **129** en milieu acide

Par contre, l'utilisation de 2 équivalents d'APTS,^{146a} dans du toluène à 60°C, entraîne la dégradation du produit (Schéma 147).

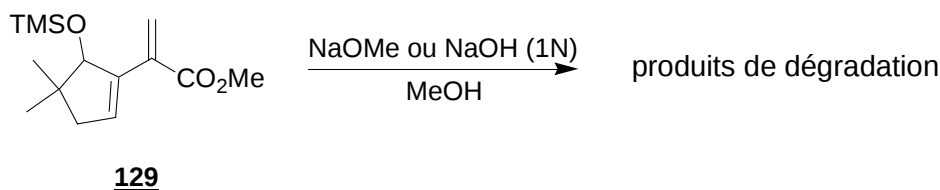
L'emploi d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle¹⁶² dans le THF conduit à la formation d'un produit, dont la structure n'a pu être élucidée.

Schéma 147 : essais de déprotection de **129**

Le composé **129**, traité par une quantité catalytique de TMSCl dans du méthanol à 60°C, conduit uniquement à l'éther méthylique correspondant (Schéma 148).

Schéma 148 : essais de déprotection de **129** en milieu acide anhydre

Nous avons ensuite pensé utiliser des conditions basiques afin de saponifier l'ester (Schéma 149). Agité dans du méthanol à température ambiante en présence d'ions méthanolate ou d'hydroxyde (1N), le composé **129** se dégrade après quelques heures.

Schéma 149 : essais de déprotection de **129** en milieu basique

Aucune des conditions testées n'a donc permis d'obtenir les α -méthylène- γ -butyrolactones souhaitées. Nous avons donc souhaité vérifier si les esters utilisés n'étaient pas trop fortement contraints et pouvaient conduire aux lactones attendues. Pour cela, nous avons adopté une stratégie reposant sur la réduction de l'ester.

¹⁶² (a) Hon, Y.-S. ; Liu, Y.-W. ; Hsieh, C.-H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4837-4860 ; (b) Hon, Y.-S. ; Hsieh, C.-H. ; Liu, Y.-W. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2713-2723.

5. Réduction des esters acryliques

L'ester acrylique **130** est réduit par du DIBAL-H à température ambiante pendant 1h (Schéma 150). Le traitement du produit brut par du TBAF permet d'isoler le diol **131** avec un rendement de 76% sur 2 étapes.

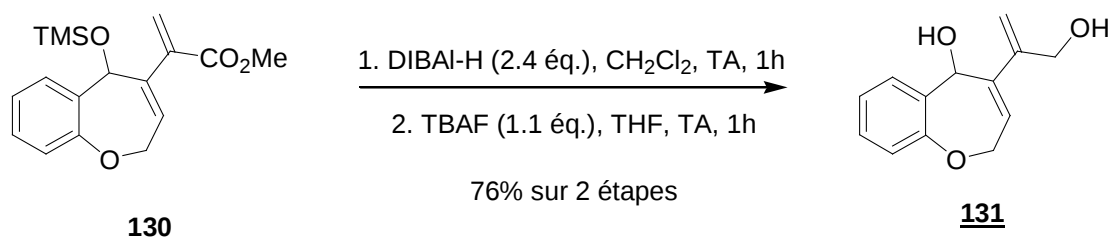


Schéma 150 : synthèse du diol **131**

La formation « one-pot » de α -méthylène- γ -butyrolactones à partir de diols allyliques a fait l'objet de nombreuses publications.¹⁶³ Dans la plupart des cas, l'oxydant utilisé est le dioxyde de manganèse. Un large excès est alors nécessaire à la formation de la lactone. Lorsque le diol **131** est mis en présence de trente équivalents de dioxyde de manganèse fraîchement préparé et activé,¹⁶⁴ seul le produit de départ est récupéré (Schéma 151).

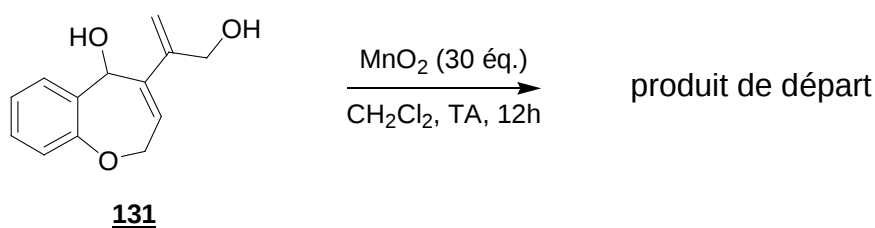


Schéma 151 : échec de l'oxydation de **131**

De même, l'utilisation d'un excès d'IBX ne conduit pas à la lactone désirée, mais au composé **132**, issu de l'oxydation des alcools primaires et secondaires en aldéhyde et en cétone (Schéma 152).

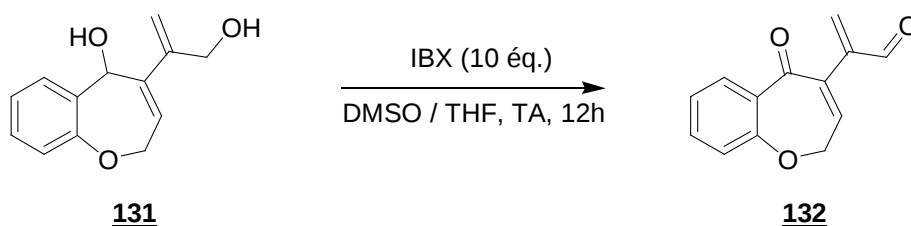


Schéma 152 : formation du composé **132**

Ce résultat semblerait confirmer que la cyclisation sous forme de α -méthylène- γ -butyrolactone n'est pas un processus favorisé dans le cas des composés étudiés.

¹⁶³ (a) Marshall, J. A. ; Cohen, N. J. *Org. Chem.* **1965**, 30, 3475-3480 ; (b) Carlson, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 111-114 ; (c) Marshall, J. A. ; Ellison, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4312-4313 ; (d) Nishiyama, H. ; Yokoyama, H. ; Narimatsu, S. ; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1267-1270 ; (e) Leclercq, C. ; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7229-7233 ; (f) Saito, N. ; Masuda, M. ; Saiton, H. ; Takenouchi, K. ; Ishizuka, S. ; Namekawa, J.-I. ; Takimoto-Kamimura, M. ; Kittaka, A. *Synlett* **2005**, 2533-2543.

¹⁶⁴ (a) Fatiada, A. J. *Synthesis* **1976**, 65-104 ; (b) Fatiada, A. J. *Synthesis* **1976**, 133-167.

6. Conclusion et perspectives

La formation de α -méthylène- γ -butyrolactone s'est révélée impossible par un processus RCEYM-lactonisation.

En ce qui concerne le cycle C de la paulitine, la α -méthylène- γ -butyrolactone pourrait, par exemple, être obtenue à partir de l'alcool **133**, grâce à un couplage radicalaire¹⁶⁵ ou organométallique,¹⁶⁶ après fonctionnalisation de l'hydroxyle (Schéma 153). Ces différentes voies sont actuellement en cours d'élaboration au laboratoire.

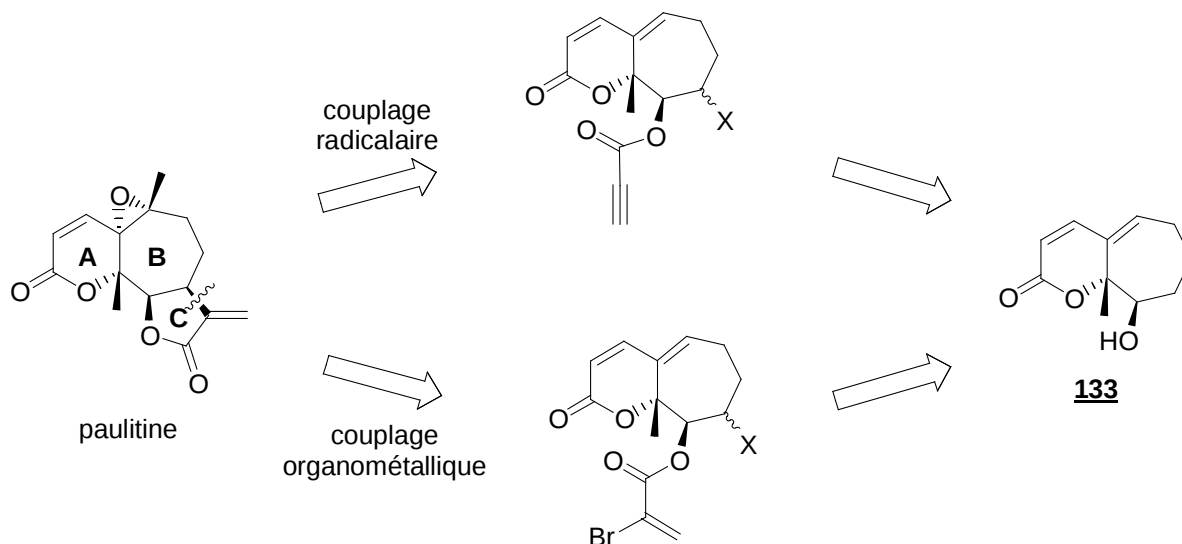


Schéma 153 : rétrosynthèses envisagées

¹⁶⁵ Mawson, S. D. ; Weavers, R. T. *Tetrahedron* **1995**, 51, 11257-11270.

¹⁶⁶ Marvel, C. S. ; Dec, J. ; Cooke, Jr. H. G. ; Cowan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 3495-3498.

Chapitre V

Bibliographie : la métathèse de composés azotés

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de chimie des matériaux d'Angers, nous nous sommes intéressés à la synthèse de macrouées cycliques. Ce type de composés fait actuellement l'objet de nombreuses études, puisqu'il présente la particularité de cristalliser en formant des nanotubes par empilement,¹⁶⁷ et ce, grâce à la création de liaisons hydrogènes intermoléculaires (Schéma 154).

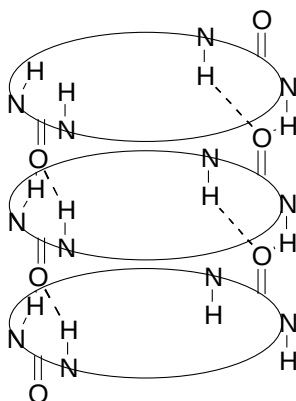


Schéma 154 : empilement sous forme de nanotube

La rétrosynthèse envisagée pour former l'urée symétrique **134** s'appuie sur la métathèse cyclisante du diène **135**, lui-même obtenu après fonctionnalisation de l'alcène **136** (Schéma 155). Ce dernier proviendrait d'une réaction d'homocouplage par métathèse de l'allylurée **137**.

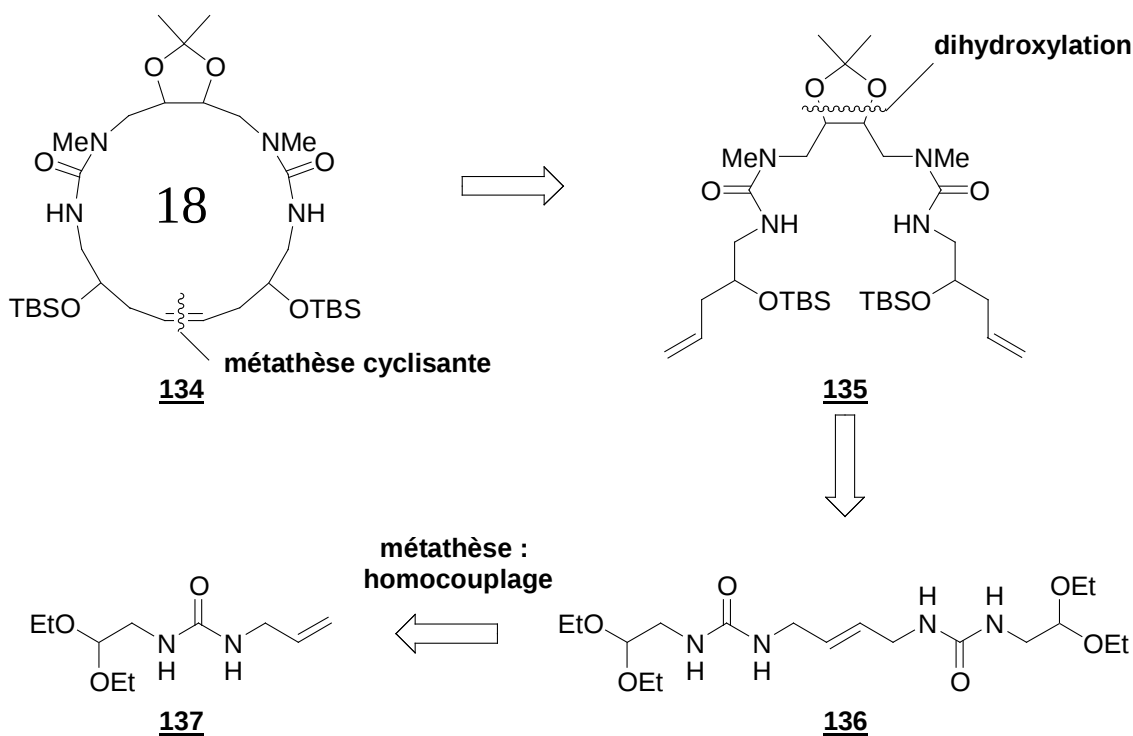


Schéma 155 : rétrosynthèse envisagée

¹⁶⁷ (a) Shimizu, L. S. ; Hughes, A. D. ; Smith, M. D. ; Davis, M. J. ; Zhand, B. P. ; Zur Loye, H.-C. ; Shimizu, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14972-14973 ; (b) Horne, W. S. ; Stout, C. D. ; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9372-9376.

Au commencement de nos travaux en 2003, aucune réaction d'homocouplage d'allylurées n'avait été décrite dans la littérature. Cependant, de nombreux exemples illustraient l'utilisation de composés azotés allyliques dans des réactions de métathèse.¹⁶⁸

I. Métathèses de composés azotés

1. RCM de composés azotés

C'est en 1992 que Grubbs et Fu ont décrit pour la première fois l'utilisation de la RCM pour la synthèse d'hétérocycles (Schéma 156).¹⁶⁹ Ils ont alors obtenu des molécules à 5, 6 et 7 chaînons contenant un atome d'azote, grâce au catalyseur de Schrock.

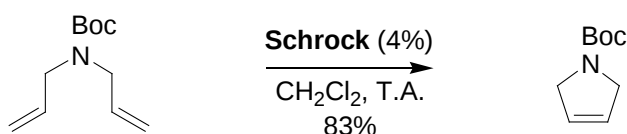


Schéma 156 : RCM d'un composé azoté

Peu après, de nombreuses applications de la RCM en synthèse de produits naturels hétérocycliques ont ainsi été rapportées.^{168,170}

Par exemple, l'amine cyclique **138** a pu être obtenue par Davies et son groupe, grâce au catalyseur de Grubbs de première génération (Schéma 157).¹⁷¹

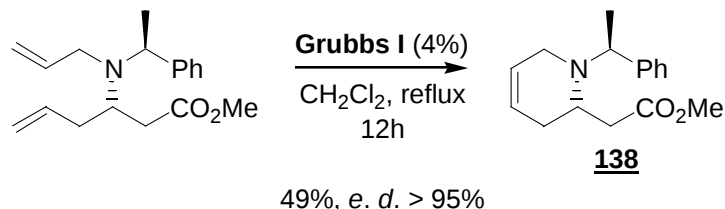


Schéma 157 : cyclisation d'une amine tertiaire

Toutefois, les exemples d'oléfines azotées engagées dans des réactions de métathèse montrent, qu'en général, les amines doivent être converties en amides,¹⁷² carbamates,¹⁷³ sulfonamides.¹⁷⁴ Ces composés moins basiques permettent alors d'obtenir de meilleurs rendements.

¹⁶⁸ Pour des revues concernant la métathèse de composés azotés, voir : (a) Phillips, A. J. ; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75-90 ; (b) Vernall, A. J. ; Abell, A. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 93-105.

¹⁶⁹ (a) Fu, G. C. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426-5427 ; (b) Fu, G. C. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324-7325.

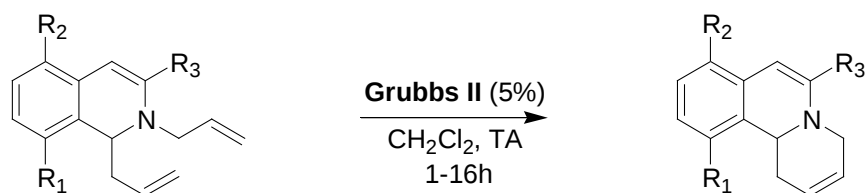
¹⁷⁰ Deiters, A. ; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199-2238.

¹⁷¹ Chippindale, A. M. ; Davies, S. G. ; Iwamoto, K. ; Parkin, R. M. ; Smethurst, C. A. P. ; Smith, A. D. ; Rodriguez-Solla, H. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3253-3265.

¹⁷² Pour un exemple d'oléfine azotée convertie en amide, voir : Brass, S. ; Gerber, H.-D. ; Dörr, S. ; Diederich, W. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1777-1786.

¹⁷³ Pour un exemple d'oléfine azotée convertie en carbamate, voir : Fu, G. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856-9857.

Le lien entre basicité de l'azote et efficacité de la métathèse a, en effet, été démontré par Grigg et *al.* lors de l'étude de la RCM d'amines allyliques (Schéma 158).¹⁷⁵



R ₁	R ₂	R ₃	pK _a	rendements
H	H	H	6.57	80%
H	Br	H	5.10	89%
H	H	CO ₂ Me	4.56	98%
Br	Br	H	4.37	97%

Schéma 158 : influence du pK_a sur la RCEYM

Une étude systématique du pK_a des substrats a permis de montrer très précisément que les rendements augmentent quand la basicité diminue.

Lors de la synthèse de quinolones fonctionnalisées par Joseph et coll.,¹⁷⁶ la protection de l'amine secondaire sous forme d'amide s'est révélée indispensable à la cyclisation du substrat (Schéma 159). L'acétamide cyclique est alors obtenu avec un excellent rendement.

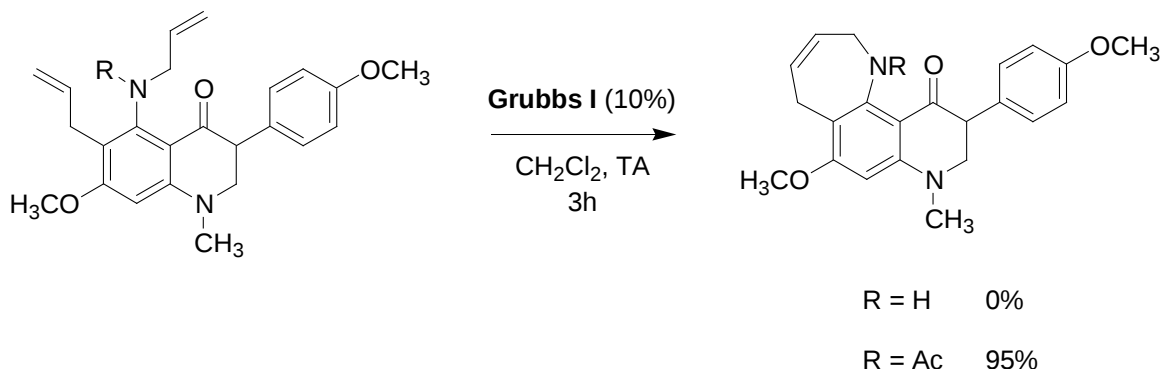


Schéma 159 : cyclisation d'une amine secondaire protégée

La RCEYM permet également d'accéder à des cycles comportant des fonctions azotées, et par exemple à des lactames. Hsung et son groupe ont ainsi isolé, avec un très bon rendement, le lactame bicyclique **140** à partir de l'ényne **139** (Schéma 160).¹⁷⁷

¹⁷⁴ Pour un exemple d'oléfine azotée convertie en sulfonamide, voir : Grigg, R. ; Sridharan, V. ; York, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4139-4142.

¹⁷⁵ Evans, P. ; Grigg, R. ; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3967-3970.

¹⁷⁶ Pain, C. ; Célanire, S. ; Guillaumet, G. ; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 2089-2091.

¹⁷⁷ Huang, J. ; Xiong, H. ; Hsung, R. P. ; Rameshkumar, C. ; Mulder, J. A. ; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417-2420.

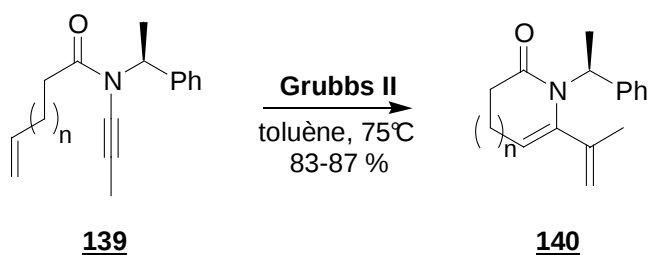


Schéma 160 : formation d'un lactame par RCM

De même, Lubell et *al.* ont réussi à obtenir un lactame à 9 chaînons par cyclisation d'un dipeptide (Schéma 161).¹⁷⁸ Les auteurs alors ont constaté que la protection de l'amide secondaire avec un groupement benzyle était nécessaire pour former le composé cyclique attendu.

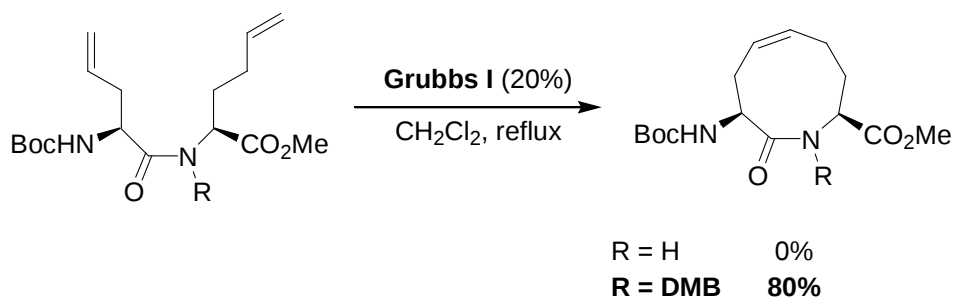


Schéma 161 : cyclisation d'un dipeptide

L'obtention de cycles carbonés présentant une fonction amine exocyclique est également possible par RCM. La littérature présente de nombreux exemples de ce type de cyclisation avec des substrats, dérivant la plupart du temps d'acides aminés, pour lesquels l'amine allylique ou homoallylique doit nécessairement être protégée. Le rendement de ces réactions dépend alors fortement du groupement protecteur employé, comme l'a décrit Davies (Schéma 162).¹⁷⁹

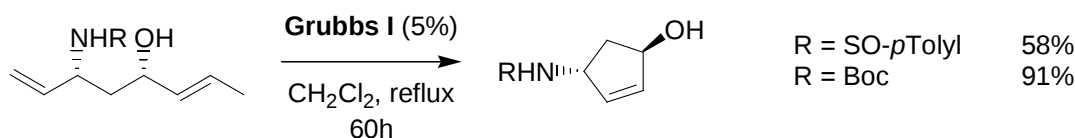


Schéma 162 : obtention de carbocycle possédant une amine primaire exo

La cyclisation d'hydrazines protégées a été décrite récemment, par les équipes de Tae et Lee (Schéma 163).¹⁸⁰ Là encore, les cyclisations ne sont efficaces que si les deux azotes sont protégés sous forme de carbamates.

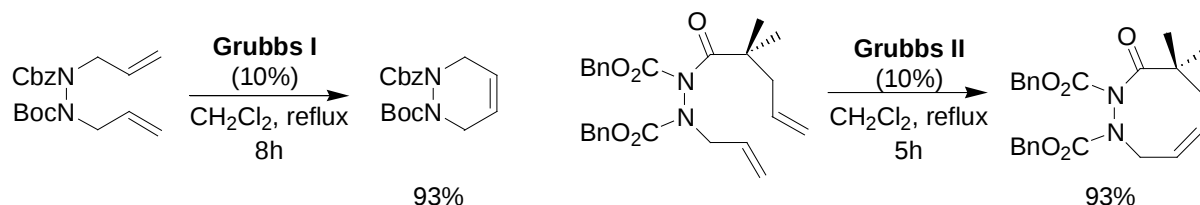


Schéma 163 : RCM d'hydrazines

¹⁷⁸ Kaul, R. ; Surprenant, S. ; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838-3844.

¹⁷⁹ Davies, F. A. ; Wu, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1269-1272.

¹⁸⁰ (a) Tae, J. ; Hahn, D.-W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3757-3760 ; (b) Kim, Y. J. ; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4351-4353.

2. Métathèses croisées de composés azotés

De même, la métathèse croisée d'oléfines comportant des substituants azotés a été beaucoup étudiée.^{168b} Là encore, les composés azotés doivent être protégés par des groupements électro-attracteurs.

En 1998, Gibson et coll. ont couplé des dérivés insaturés de la glycine avec une oléfine terminale (Schéma 164) :¹⁸¹

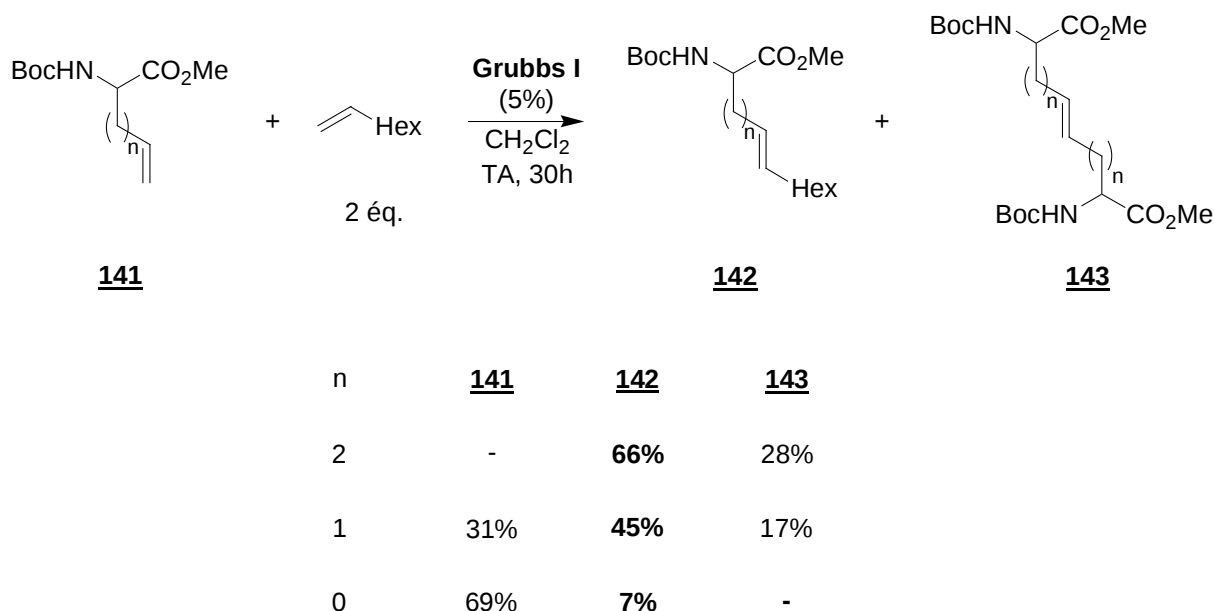


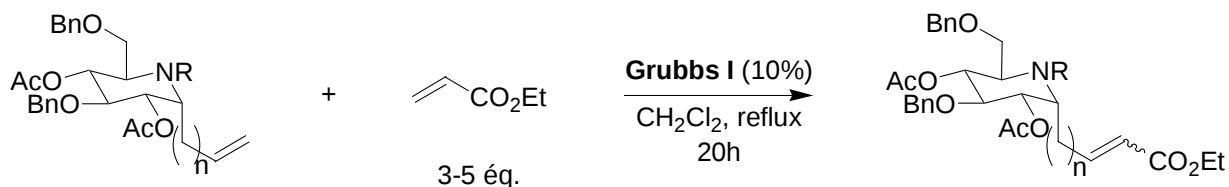
Schéma 164 : couplage de dérivés insaturés de la glycine

Cette étude montre que plus la distance azote-oléfine est grande, meilleurs sont les rendements en produit de couplage **142**. Par ailleurs, le taux de produit d'homocouplage parasite **143** reste relativement important quand n est différent de 0.

Plus récemment, lors de la synthèse d'aminosucres, Martin et Compain¹⁸² ont constaté que la présence d'une amine endocyclique libre inhibe la CM entre un sucre et une autre oléfine (Schéma 165). Ils ont alors protégé l'amine par un groupement électro-attracteur et ont constaté que le couplage était efficace uniquement dans le cas du dérivé 1-C-allylique. Les dérivés vinyliques ne réagissent pas. Les auteurs ont émis l'hypothèse que cet échec serait dû à une complexation du ruthénium ou à l'encombrement stérique généré par le sucre.

¹⁸¹ Biagini, S. C. G. ; Gibson, S. E. ; Keen, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2485-2499.

¹⁸² Godin, G. ; Compain, P. ; Martin, O. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3269-3272.



n	R	rendement
1	H	0%
1	CHO	96%
1	Troc	92%
0	CHO	0%
0	Troc	0%

Schéma 165 : couplage de dérivés de sucres

Seuls de rares exemples décrivent un couplage efficace entre une oléfine et une amine allylique.

En 1999, Castedo et coll. ont décrit les résultats obtenus lors d'une CM entre une amine allylique protégée par un groupement électro-attracteur et l'allylbenzène (Schéma 166). Dans ce cas, seuls 49% de produit attendu ont pu être isolés, en utilisant 5% de catalyseur de première génération.¹⁸³

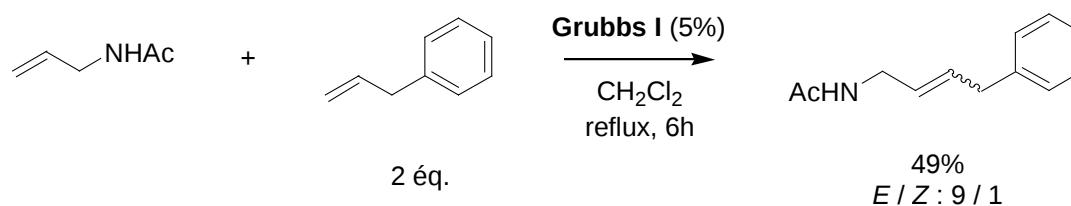


Schéma 166 : CM d'une amine allylique par Castedo

Peu après, Roy rapporte qu'il est nécessaire d'utiliser 50% de **Grubbs I** pour obtenir le produit de couplage entre un dérivé de sucre et une amine allylique protégée sous forme de carbamate (Schéma 167).¹⁸⁴ Les rendements restent, de toute façon, inférieurs à 60% et des produits d'homocouplage parasites ont également été isolés.

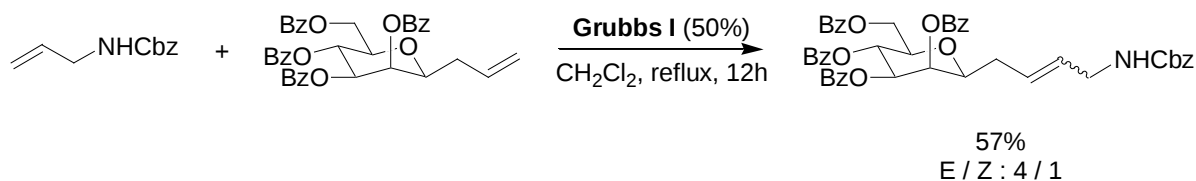


Schéma 167 : CM d'une amine allylique par Roy

La protection des amines sous forme de composés moins basiques ne permet pas toujours de résoudre les problèmes rencontrés au cours de réactions de métathèse, et ce, notamment dans le cas des allylamines.

¹⁸³ Blanco, O. M. ; Castedo, L. *Synlett* **1999**, 557-558.

¹⁸⁴ Dominique, R. ; Liu, B. ; Das, S. K. ; Roy, R. *Synthesis* **2000**, 862-868.

II. Utilisation d'additifs

1. Métathèses en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

Certains de ces problèmes sont imputables à la présence d'un groupe protecteur polaire (amide, carbamate, sulfonate...) qui peut se complexer au ruthénium.¹⁶⁸ L'ajout de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, utilisé avec succès par Fürstner pour la synthèse de lactones,¹⁸⁵ permet dans certains cas d'obtenir de bons rendements. Ainsi, en 2002, Marco a pu isoler un lactame avec 90% de rendement, grâce à l'utilisation de 4% de catalyseur de première génération et de 5% de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (Schéma 168).¹⁸⁶

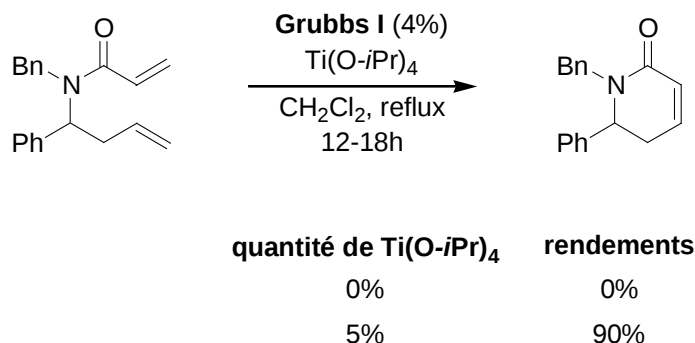


Schéma 168 : formation de lactames en présence d'acide de Lewis

Cette méthode a également été utilisée avec succès pour la synthèse de pipéridines, dont l'azote est protégé sous forme de carbamate (Schéma 169). Dans ce cas, l'hétérocycle a pu être obtenu avec un rendement de 70%.

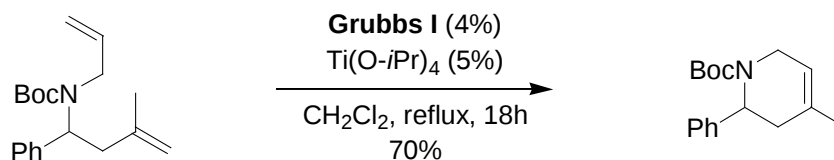


Schéma 169 : cyclisation d'une amine en présence d'acide de Lewis

L'utilisation de catalyseurs de deuxième génération permet, en général, d'éviter ce genre de problèmes. En effet, les chélates formés avec ces catalyseurs seraient moins stables.¹⁸⁷

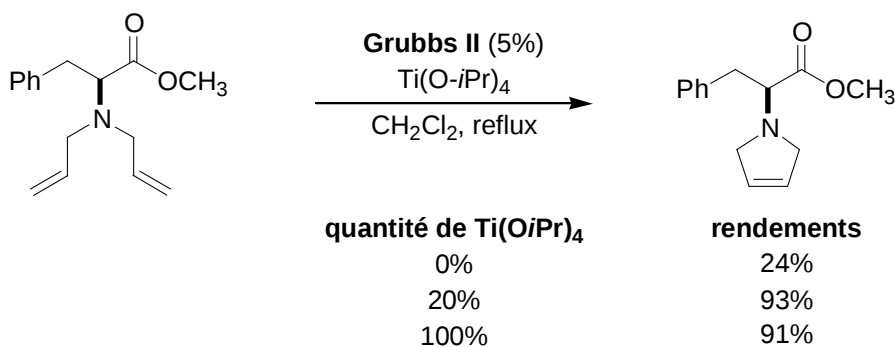
Yu et son groupe ont cependant constaté une nette amélioration des rendements lors d'une RCM réalisée en présence de catalyseur de deuxième génération et de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (Schéma 170). Ils ont alors obtenu un dérivé de type 2,5-dihydropyrrole avec un rendement de 93%, en utilisant 20% d'acide de Lewis.¹⁸⁸

¹⁸⁵ Fürstner, A. ; Langemann, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130-9136.

¹⁸⁶ Rodriguez, S. ; Castillo, E. ; Carda, M. ; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1185-1192.

¹⁸⁷ Fürstner, A. ; Thiel, O. R. ; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, 21, 331-335.

¹⁸⁸ Yang, Q. ; Xiao, W.-J. ; Yu, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 871-874.

Schéma 170 : cyclisation d'une amine tertiaire en présence de Ti(O-*i*Pr)₄

2. Métathèse de composés azotés en milieu acide

Les carbènes de ruthénium étant stables en milieu acide,¹⁸⁹ il est également possible de diminuer la basicité des amines en les protonant. Wright et son groupe ont pu ainsi obtenir un composé aza[6,5]-bicyclique en ajoutant un équivalent d'acide *p*-toluène sulfonique au milieu réactionnel (Schéma 171).¹⁹⁰

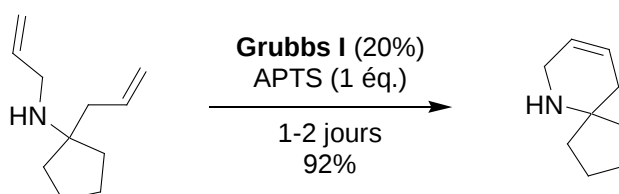


Schéma 171 : cyclisation d'une amine secondaire en milieu d'acide

Le catalyseur a cependant dû être ajouté en plusieurs portions afin d'atteindre un rendement optimum.

Plus récemment, Ramachandran¹⁹¹ a obtenu le produit de cyclisation attendu avec un rendement de 72%, lorsque la réaction est effectuée sur l'ammonium quaternaire, alors qu'aucun produit n'avait pu être isolé à partir de l'amine secondaire (Schéma 172) :

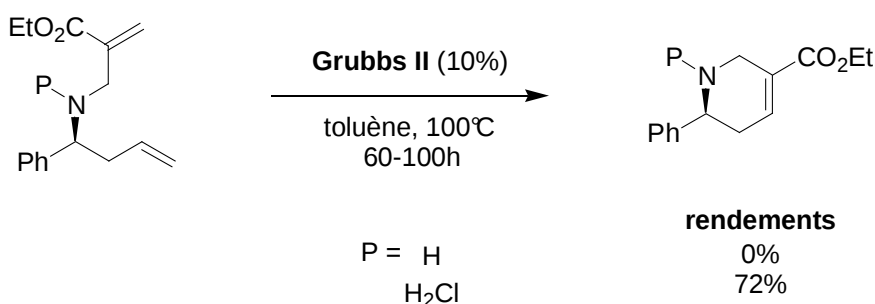


Schéma 172 : cyclisation d'une amine secondaire en milieu acide

¹⁸⁹ Fu, G. ; Nguyen, S. T. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.

¹⁹⁰ Wright, D. L. ; Schulte II, J. P. ; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847-1850. Voir aussi : Pearson, W. H. ; Aponick, A. ; Dietz, A. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3533-3539.

¹⁹¹ Ramachandran, P. V. ; Burghardt, T. E. ; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911-7918.

De même, Hou et son groupe ont dû ajouter une solution aqueuse d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel afin de préparer un précurseur de l'oncinotine (Schéma 173).¹⁹² Dans ces conditions, le produit désiré présentant deux fonctions amines tertiaires est obtenu avec un rendement de 50%.

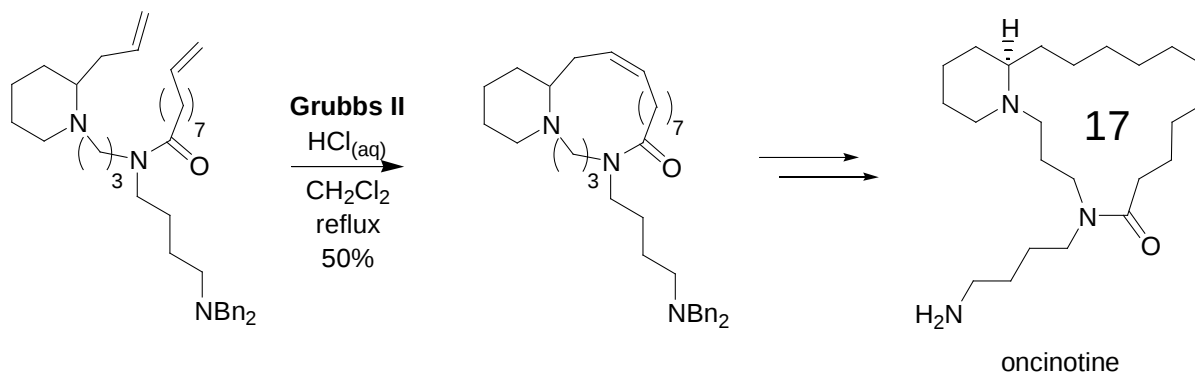


Schéma 173 : cyclisation d'une amine tertiaire en milieu acide

Des problèmes similaires ont été rapportés lors de cyclisations d'énynes contenant des amines tertiaires. L'ajout d'acide dans le milieu réactionnel a ainsi permis à Mori d'obtenir, avec un rendement quantitatif, le 1,3-diène précurseur de l'érythrocarine (Schéma 174).¹⁹³

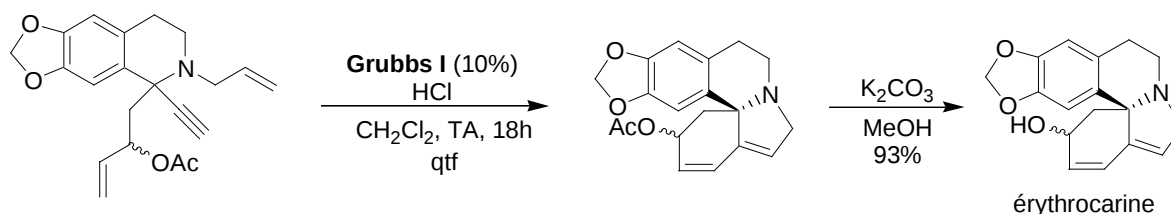


Schéma 174 : RCM ényne en milieu acide

Malgré l'utilisation de ces additifs ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, acide), certains cas restent problématiques.

III. Cas restant problématiques

1. Le cas particulier des amines allyliques

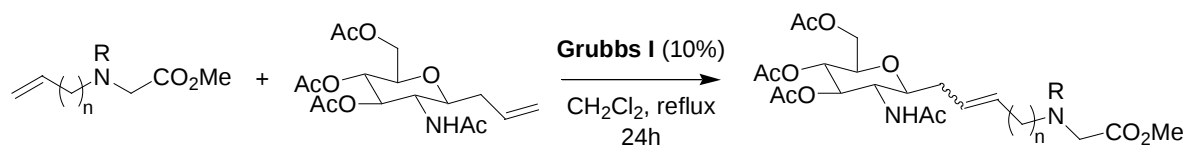
En 1998, Benner et son groupe¹⁹⁴ ont constaté que l'allylamine, l'allylimidazole, la 4-vinylpyridine, le *N*-vinylphthalimide, la 2-(3-pentényl)-pyridine et le *N*-allyltrifluoroacétamide empoisonnent le catalyseur de Grubbs de première génération. De même, Roy¹⁹⁵ n'a jamais réussi à coupler des amines allyliques à des sucres, malgré la protection des amines sous forme de carbamates (Schéma 175).

¹⁹² Hou, D.-H. ; Cheng, H. Y. ; Wang, E. C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6094-6099.

¹⁹³ Shimizu, K. ; Takimoto, M. ; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2323-2325.

¹⁹⁴ Giger, T. ; Wigger, M. ; Audétat, S. ; Benner, S. A. *Synlett* **1998**, 688-692.

¹⁹⁵ Hu, Y.-J. ; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3305-3308.

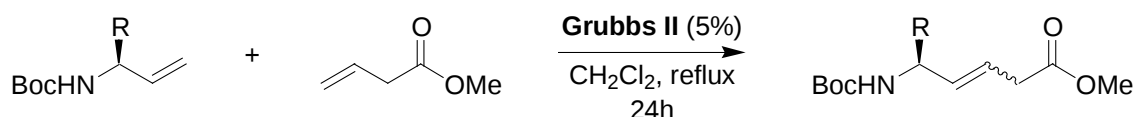


n	R	rendement
2	Fmoc	30%
2	H	0%
1	Fmoc	0%
1	H	0%

Schéma 175 : couplage de dérivés d'allyl- et d'homoallylamine

La CM des amines homoallyliques ($n = 2$) s'est aussi révélée peu efficace, puisque seuls 30% de produit désiré ont pu être isolés. Les rendements des couplages se sont ensuite améliorés avec $n \geq 3$ mais sont restés, de toute façon, inférieurs à 50%.

Miller et son groupe ont également montré que le couplage d'amines allyliques α -substituées protégées est plus efficace qu'en l'absence de substituants ($R = H$, Schéma 176).¹⁹⁶



R	équivalents d'amine	rendement (E / Z)
CH(CH ₃) ₂	3	60% (>10:1)
CH ₂ Ph	3	67% (>10:1)
H	2	31% (>10:1)

Schéma 176 : couplage d'amines allyliques α -substituées

Plus récemment, Spilling et son équipe ont rencontré des problèmes similaires. Seuls 10% de conversion sont observés lors du couplage entre une amine allylique et un dérivé phosphoré (Schéma 177).¹⁹⁷

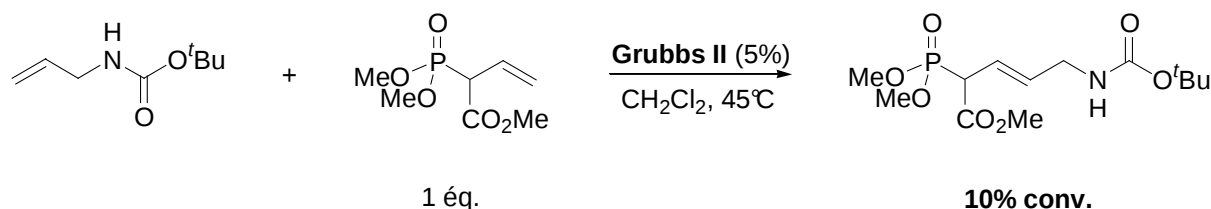


Schéma 177 : CM d'une amine allylique par Spilling

¹⁹⁶ Vasbinder, M. M. ; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6240-6242.

¹⁹⁷ He, A. ; Yan, B. ; Thanavaro, A. ; Spilling, C. D. ; Rath, N. P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8643-8651.

En 2004, Vaquero a synthétisé des aza-bicycles de différentes tailles avec de bons rendements, exceptés dans le cas $n = 0$ (amine allylique, Schéma 178).¹⁹⁸

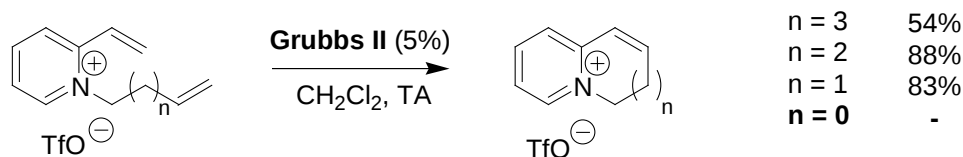


Schéma 178 : RCM de systèmes hétérocycliques cationiques

Les amines allyliques restent donc des composés dont le couplage par CM et la RCM sont peu efficaces. Dans ce cas, les réactions de métathèse semblent parasitées, notamment par des processus d'isomérisation.

2. Le cas particulier des isomérisations

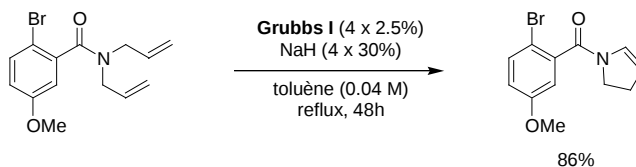
De nombreux groupes ont constaté qu'une isomérisation de la double liaison pouvait entrer en compétition avec la réaction de métathèse. Bien que le mécanisme d'isomérisation ne soit pas encore connu, de récents travaux tendent à prouver que l'intervention d'un hydrure de ruthénium, produit de dégradation du catalyseur, serait la plus probable.^{199,200}

Ainsi, par exemple, lorsque que le composé diénique **144** est mis en présence de **Grubbs I**, le produit d'isomérisation **145** est obtenu majoritairement.²⁰¹ C'est seulement en utilisant le catalyseur de deuxième génération que le produit cyclisé **146** est isolé avec un rendement de 66% (Schéma 179).

¹⁹⁸ Nuñez, A. ; Cuadro, A. M. ; Alvarez-Builla, J. ; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4125-4127.

¹⁹⁹ Les catalyseurs à base de ruthénium ne présentent pas qu'une activité « métathétique ». Pour des exemples de réactions catalysées par le ruthénium, voir par exemple : (a) Naota, T. ; Takaya, H. ; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599-2660 ; (b) Beligny, S. ; Eibauer, S. ; Maechling, S. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1900-1903 ; (c) Edlin, C. D. ; Faulkner, J. ; Quayle, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1145-1151. Pour une discussion sur l'intervention d'hydrures de ruthénium, voir : (a) Neugnot, B. ; Cintrat, J. C. ; Rousseau, B. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3575-3579 ; (b) Hong, S. H. ; Day, M. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7414-7415. Pour une discussion mécanistique, voir : (a) McGrath, D. V. ; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1994**, 13, 224-235 ; (b) Edlin, C. D. ; Faulkner, J. ; Fengas, D. ; Knight, C. K. ; Parker, J. Preece, I. ; Quayle, P. ; Richards, S. N. *Synlett* **2005**, 572-576.

²⁰⁰ S'appuyant sur les propriétés d'isomérisation des carbènes du ruthénium, des méthodes de déprotection d'amines allyliques ont été développées. Voir : (a) Cadot, C. ; Dalko, P. I. ; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1839-1841 ; (b) Alcaide, B. ; Almendros, P. ; Alonso, J. M. ; Luna, A. *Synthesis* **2005**, 668-672 ; (c) Alcaide, B. ; Almendros, P. ; Alonso, J. M. ; Aly, M. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3781-3784. Piva et Schmidt ont récemment décrit une séquence métathèse-isomérisation en présence d'une source d'hydrure, voir : (a) Schmidt, B. *Chem. Commun.* **2004**, 742-743 ; (b) Bressy, C. ; Menant, C. ; Piva, O. *Synlett* **2005**, 577-582 :



²⁰¹ Chang, M. Y. ; Hsu, R.-T. ; Tseng, T.-W. ; Sun, P.-P. ; Chang, N.-C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5545-5550.

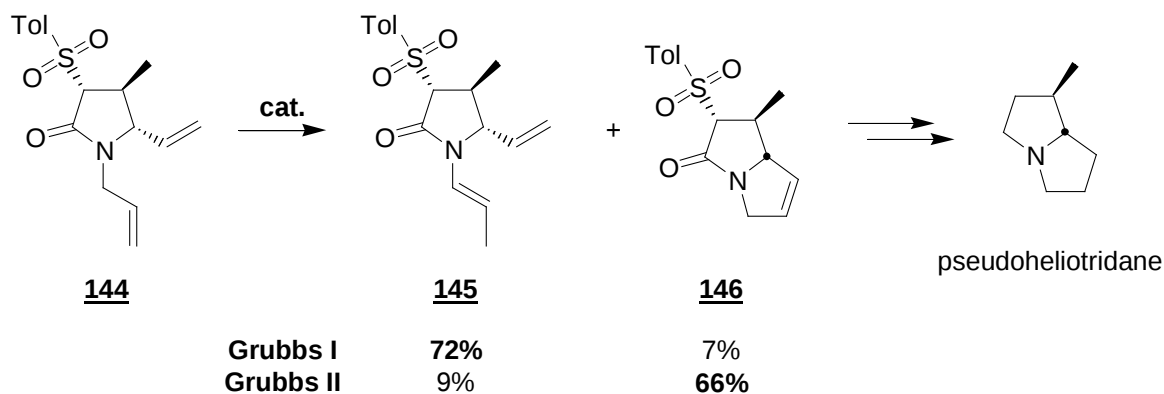


Schéma 179 : synthèse du pseudoheliotridane

De même, Brown et *al.* n'ont pas obtenu la pyrrolidine souhaitée lors de la RCM de composés fluorés de type **147** et ce, malgré la présence d'acide dans le milieu réactionnel (Schéma 180).²⁰² L'isomérisation préférentielle de cette amine allylique en présence de **Grubbs II**, suivie de l'hydrolyse *in situ* de l'énamine obtenue, explique la formation de l'amine **148**.

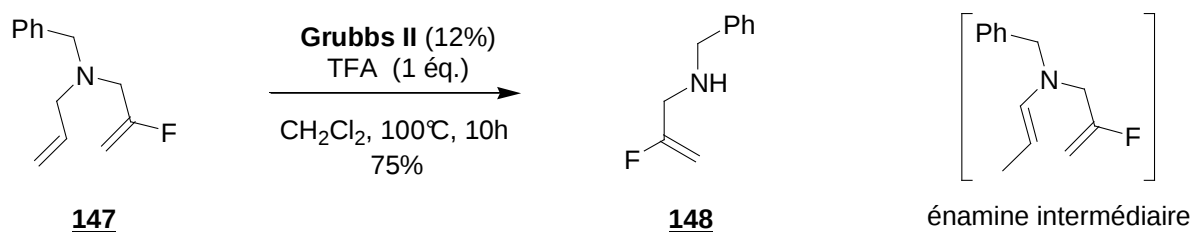


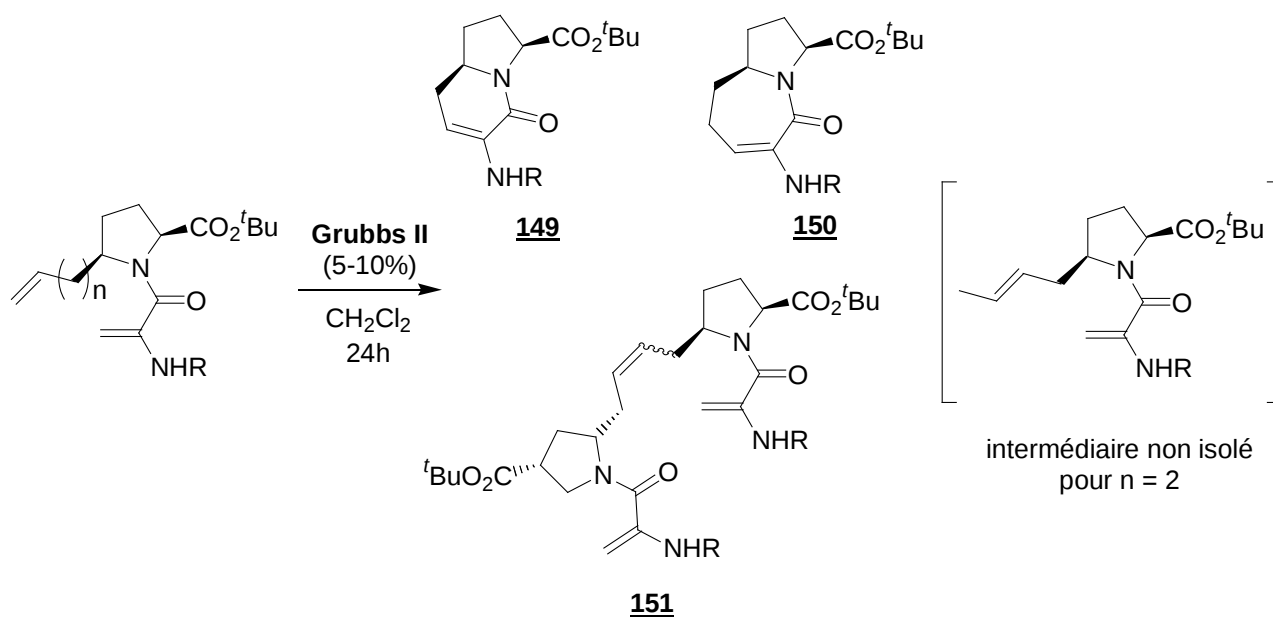
Schéma 180 : isomérisation d'amine allylique

L'isomérisation d'une double liaison peut également entraîner la formation d'un cycle de taille inattendue. Manzoni et coll. ont ainsi observé la formation d'un cycle à 6 (produit **149**, Schéma 181), issu de la cyclisation d'un intermédiaire isomérisé non isolé.²⁰³ Une fois de plus, les facteurs stériques et électroniques ont une très grande influence : substituer le groupement acétate par un groupement carboxybenzyle change la nature du produit obtenu ($n = 1$).²⁰⁴

²⁰² Salim, S. S. ; Bellingham, R. K. ; Satcharoen, V. ; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3403-3406.

²⁰³ Manzoni, L. ; Colombo, M. ; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2623-2625.

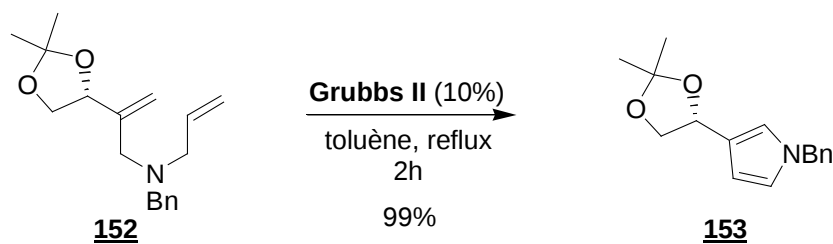
²⁰⁴ Pour un exemple similaire, voir : Yamanaka, T. ; Ohkubo, M. ; Kato, M. ; Kawamura, Y. ; Nishi, A. ; Hosokawa, T. *Synlett* **2005**, 631-634.



n	R	température	produits obtenus	rendements
1	Ac	40°C	149	4%
2	Ac	100°C	149 + 150	14% + 53 %
1	Cbz	40°C	151	81%

Schéma 181 : cyclisation d'une énamine

Plus récemment, la réaction d'isomérisation a été mise à profit par Thomas pour synthétiser des pyrroles *N*-substitués (Schéma 182).²⁰⁵ L'amine allylique **152** conduit, par exemple, au pyrrole **153**, suite à un enchaînement RCM-isomérisation-oxydation, avec un excellent rendement. Les auteurs ont alors supposé que le **Grubbs II** était responsable de la déshydrogénéation du produit final et que la basicité de l'azote jouait un rôle non négligeable dans ce processus. Ils ont aussi souligné qu'une cyclisation simple a pu être obtenue, en substituant le substituant benzyle par un groupe Boc.²⁰⁶

Schéma 182 : synthèse d'un pyrrole *N*-substitué

En résumé, la métathèse de composés azotés pose souvent des problèmes. Globalement, il ressort qu'une oléfine présentant une fonction amine basique ne peut être couplée avec un autre alcène que si la

²⁰⁵ Cren, S. ; Wilson, C. ; Thomas, N. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3521-3523.

²⁰⁶ Pour d'autres exemples de formation de composés aromatiques, voir : Donohoe, T. J. ; Orr, A. J. ; Bingham, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2664-2670.

fonction azotée est plutôt éloignée de la double liaison (amines allyliques peu favorables), ou si des groupes encombrants sont judicieusement placés entre l'azote et l'oléfine (amines allyliques α -substituées). De façon générale, il est nécessaire de rendre l'amine moins basique en la protégeant par un groupement électro-attracteur ou en la protonant. Même dans ces conditions, les rendements des métathèses croisées d'amines allyliques restent parfois relativement faibles.

Chapitre VI

Etude méthodologique de la métathèse croisée de composés azotés

I. Premiers essais de métathèse d'urées

1. Synthèse du précurseur

Dans le cadre de la synthèse du macrocycle cible, l'allylurée **154** est préparée avec un rendement global de 46%, par réaction du chloroformiate de méthyle sur la 2,2-diéthoxyéthylamine, suivie de l'addition d'allylméthylamine en présence de triméthylaluminium (Schéma 183).²⁰⁷

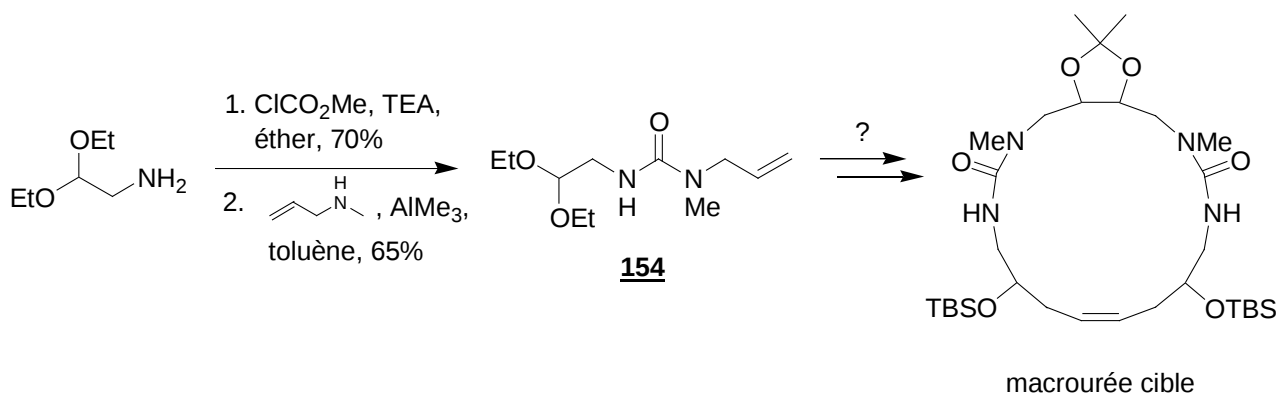


Schéma 183 : préparation de l'urée **154**

2. Premiers essais d'homocouplage

L'urée **154** est ensuite mise en réaction, en présence de catalyseur de métathèse de seconde génération, au reflux du dichlorométhane (Schéma 184). Cependant, aucun produit d'homocouplage n'est observé.

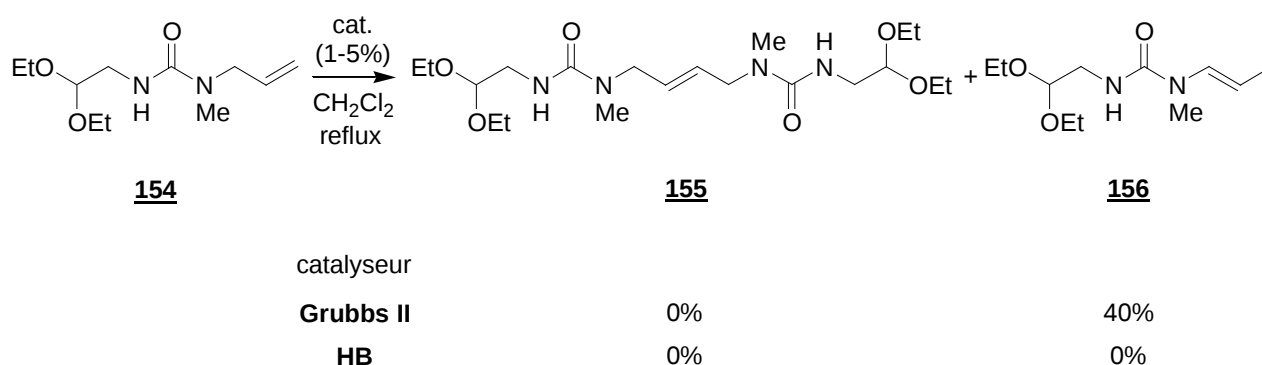


Schéma 184 : homocouplage de l'allylurée **154**

Le catalyseur de Grubbs de deuxième génération conduit préférentiellement à la formation du produit d'isomérisation **156**. Le catalyseur d'Hoveyda-Blechert, noté **HB**, ne donne, quant à lui, ni le produit de couplage attendu ni le produit d'isomérisation.²⁰⁸

²⁰⁷ El Kaïm, L. ; Grimaud, L. ; Lee, A. ; Perroux, Y. ; Tirla, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 381-383.

Nous nous sommes alors intéressés à l'homocouplage de carbamates, qui sont des substrats de métathèse plus classiques.

II. Homocouplage de carbamates

1. Premières tentatives d'homocouplage de carbamates

Dans un premier temps, nous avons envisagé de réaliser l'homocouplage de l'allylcarbamate **157**²⁰⁹ (Schéma 185) :

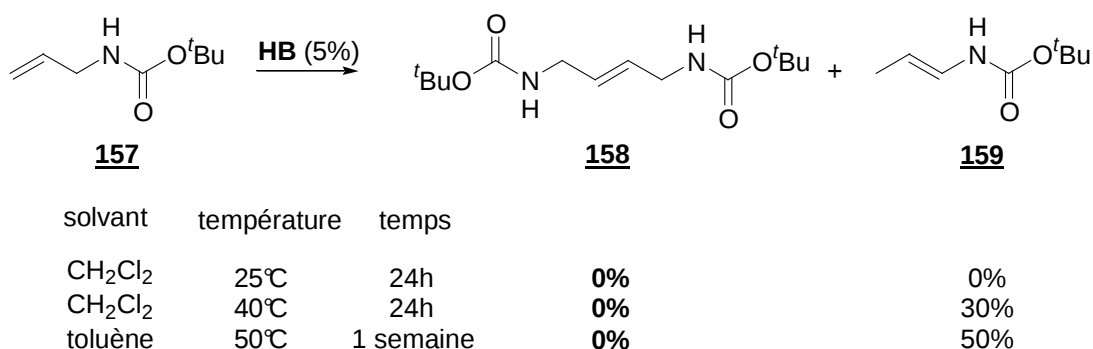
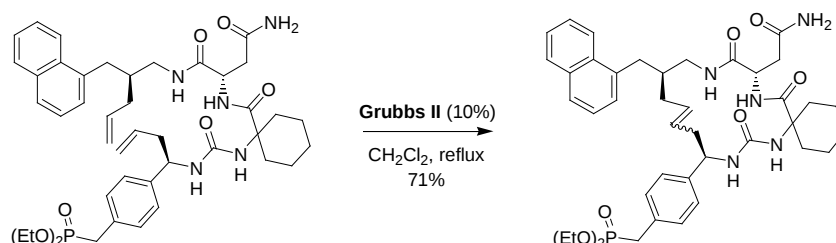


Schéma 185 : homocouplage du carbamate **157**

Cependant, aucun produit d'homocouplage n'a jamais été obtenu et ce, malgré les différentes conditions réactionnelles testées (solvant, température, temps de réaction). Seul le produit d'isomérisation **159**²¹⁰ a pu être isolé. Ce composé, thermodynamiquement plus stable, ne peut plus subir de réaction de couplage comme l'ont décrit récemment Davis et son groupe.²¹¹

En 2005, Miller et *al.* ont également constaté qu'il était impossible d'isoler le dimère de l'allylamine **160** (Schéma 186).²¹² Seuls des produits d'isomérisation du produit de départ (composé **161**) ou du dimère (composé **163**) ont pu être isolés.

²⁰⁸ Ce n'est un an après le début de ces travaux, que Burke a rapporté la première cyclisation d'une urée homoallylique α -substituée, utilisant 10% de catalyseur de Grubbs de deuxième génération. Le composé cyclique a alors été isolé avec un rendement de 71%. Voir : Wang, X. Z. ; Burke Jr, T. R. *Synlett* **2004**, 469-472.

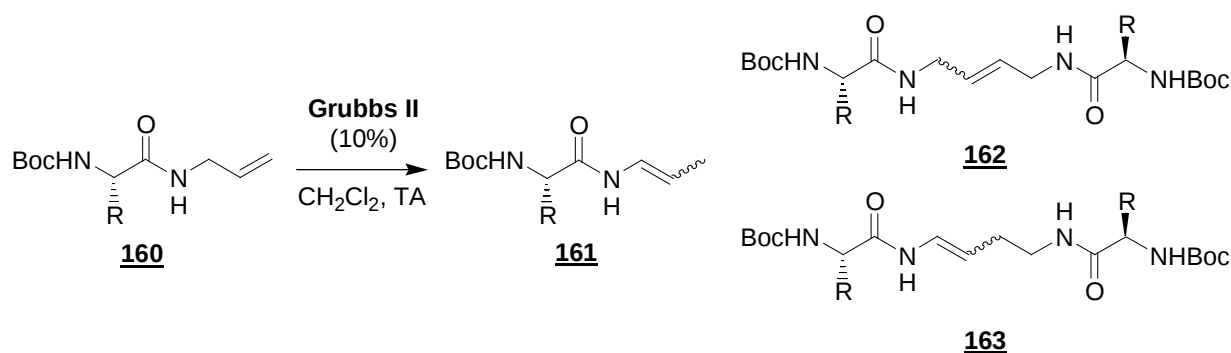


²⁰⁹ Blaszykowski, C. ; Dhimane, A.-L. ; Fensterbank, L. ; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, 8, 1341-1344.

²¹⁰ Pansare, S. V. ; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2311-2316.

²¹¹ Davis, F. A. ; Wu, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1269-1272.

²¹² McNaughton, B. R. ; Bucholtz, K. M. ; Camaaño-Moure, A. ; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 733-736.



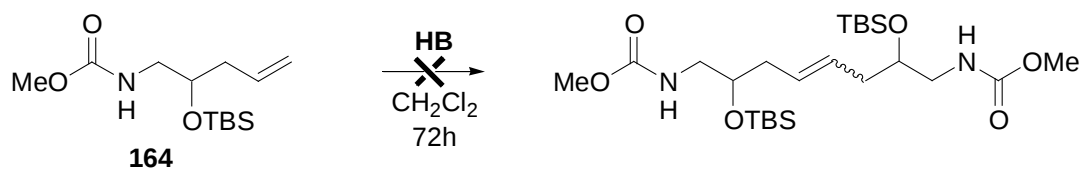
R	(E) 161	(Z) 161	162	(E) 163	(Z) 163
H	28%	20%	0%	9%	5%
CH ₂ Ph	20%	30%	0%	4%	22%
	22%	28%	0%	25%	15%
	32%	24%	0%	25%	15%

Schéma 186 : problème lors de l'homocouplage du composé **160**

2. Homocouplage d'un composé azoté présentant une plus grande distance oléfine-azote

Devant l'échec de la dimérisation de l'allyl-*tert*-butylcarbamate **157**, nous avons envisagé de réaliser cette réaction sur un composé **164**, dans lequel la double liaison serait plus éloignée de l'azote.²¹³

Celui-ci est agité dans du dichlorométhane pendant 72h, en présence d'une quantité catalytique de catalyseur d'Hoveyda-Blechert (Schéma 187).

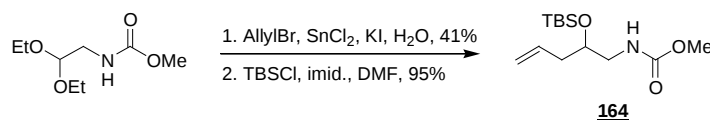
Schéma 187 : homocouplage du carbamate **164**

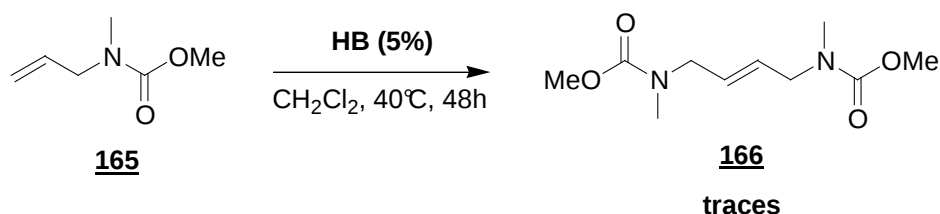
Cependant, aucun produit de couplage n'est formé et ce, quelle que soit la température de réaction. La distance azote-oléfine semble donc ne pas être le seul problème dans ce cas.

3. Homocouplage de composés azotés encombrés

Le carbamate **165**,²¹⁴ plus encombré sur l'azote est chauffé au reflux du dichlorométhane, en présence de catalyseur de métathèse (Schéma 188).

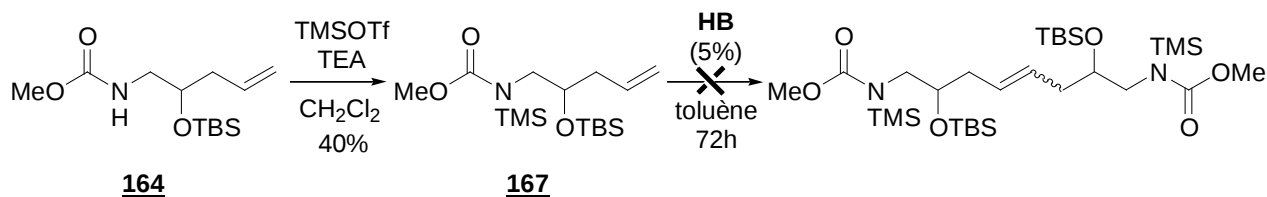
²¹³ Le carbamate **69** est préparé avec un rendement global de 39%, par allylation d'un acétal en présence de chlorure d'étain et d'iodure de potassium, suivie de la protection de l'alcool obtenu :



Schéma 188 : homocouplage du carbamate **165**

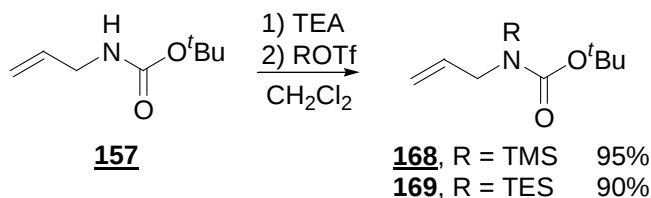
Après 48h, quelques traces du dimère attendu sont observées.

Devant ces premiers résultats encourageants, nous avons pensé qu'il était nécessaire d'encombrer plus encore la fonction carbamate. C'est pourquoi nous avons décidé de silyler l'azote : le composé **167** est formé par réaction du triflate de triméthylsilyl sur le carbamate **164** en présence de triéthylamine (Schéma 189).

Schéma 189 : homocouplage du composé **167**

Malheureusement, les essais menés dans le toluène, à différentes températures, ne conduisent pas au dimère attendu.

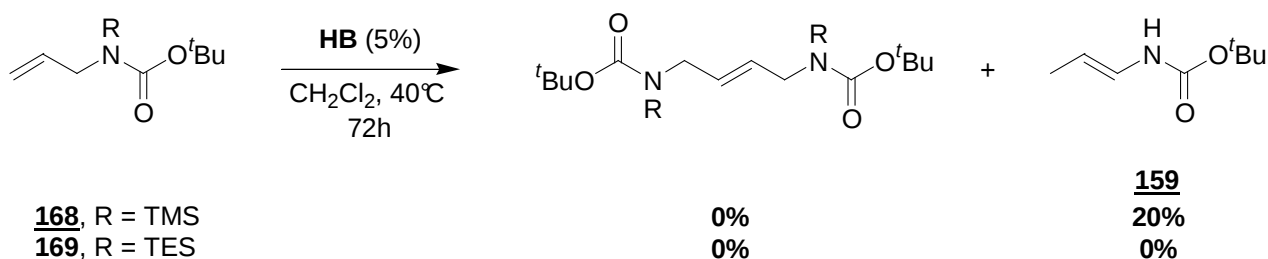
De la même façon, les carbamates silylés **168**²⁰⁹ et **169** sont synthétisés à partir du composé **157** (Schéma 190).²¹⁵

Schéma 190 : préparation des composés **168** et **169**

Ils sont ensuite agités pendant 72h au reflux du dichlorométhane, en présence du catalyseur de métathèse **HB** (Schéma 191). Dans les deux cas, aucun dimère n'est formé. Le produit isomérisé **159** est isolé à partir de **168**, témoignant de la labilité du groupement triméthylsilyl. Dans le cas de **169**, seul le produit de départ est récupéré après 3 jours.

²¹⁴ Baruah, B. J. ; Samuelson, A. G. *Tetrahedron* **1991**, 9449-9454.

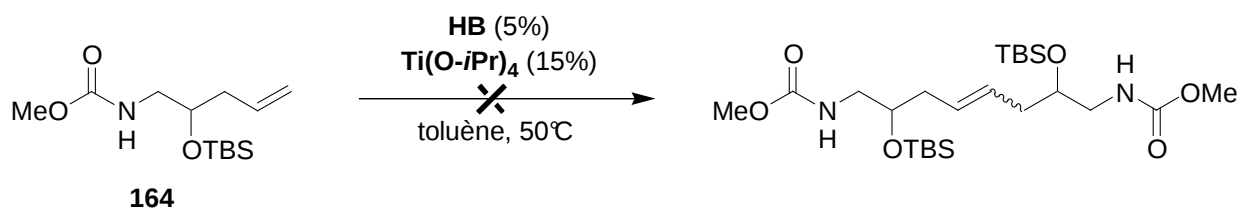
²¹⁵ Roby, J. ; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 191-194.

Schéma 191 : homocouplage des composés **168** et **169**

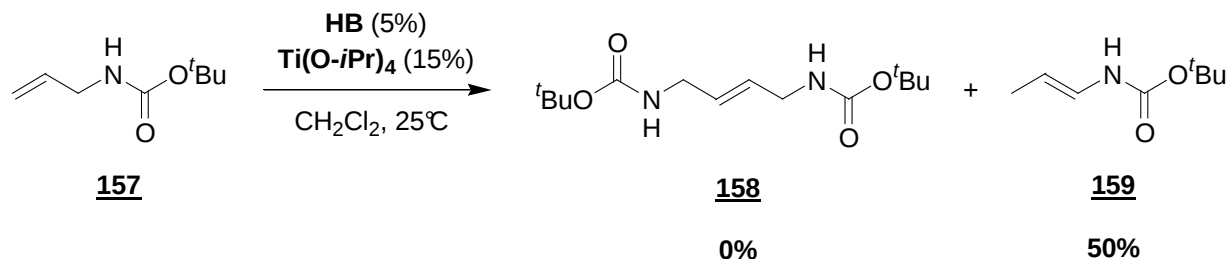
Ni l'encombrement de la fonction polaire, ni son éloignement par rapport à l'oléfine ne permettant la réaction d'homocouplage, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'additifs.

4. Homocouplage en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

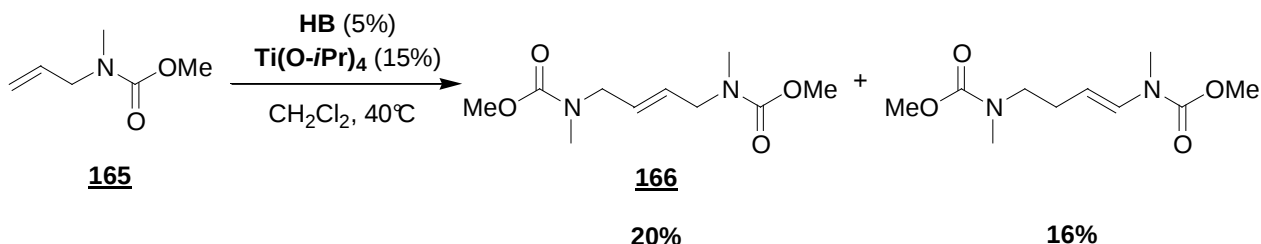
Dans un premier temps, le carbamate **164** est agité dans du toluène à 50°C en présence d'une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ et de catalyseur de métathèse **HB** (Schéma 192) :

Schéma 192 : homocouplage de **164** en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

Malheureusement, aucun produit de métathèse n'est isolé. Dans ces conditions, seul le produit d'isomérisation **159** est obtenu à partir de l'allyl-*tert*-butylcarbamate **157** (Schéma 193).

Schéma 193 : homocouplage de **157** en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

Appliquées au composé **165**, ces conditions aboutissent à la formation d'un mélange du dimère **166** à hauteur de 20% et du produit issu de l'isomérisation de ce dimère à hauteur de 16% (Schéma 194) :

Schéma 194 : homocouplage de **165** en présence de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$

Ces dernières conditions sont intéressantes puisqu'elles permettent la formation d'une faible quantité de produit attendu. Nous avons alors étudié l'utilisation d'autres acides de Lewis.

5. Homocouplage en présence d'autres acides de Lewis

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux dérivés de l'aluminium. En effet, l'addition d'une quantité stœchiométrique de trialkylalane pourrait permettre de masquer temporairement la fonction azotée, grâce à une réaction acido-basique conduisant à l'intermédiaire **170**. Lorsque cet additif est ajouté à une solution de carbamate dans du dichlorométhane, un dégagement gazeux se produit, laissant supposer que l'intermédiaire **170** a bien été formé.

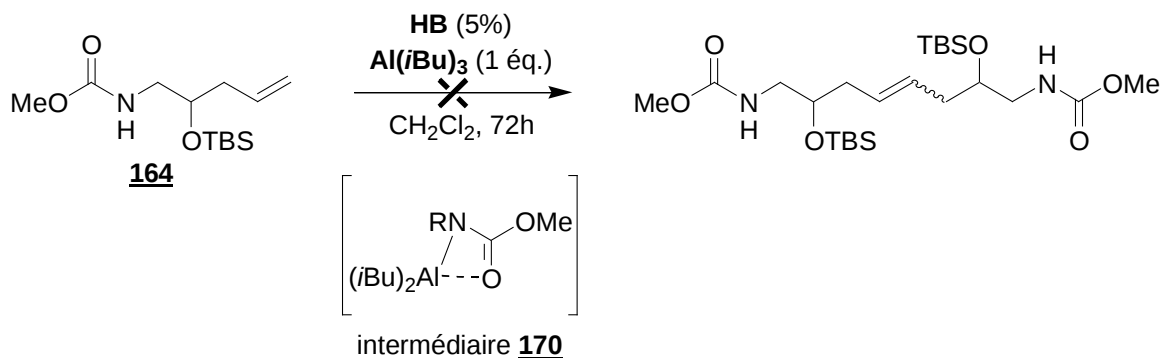
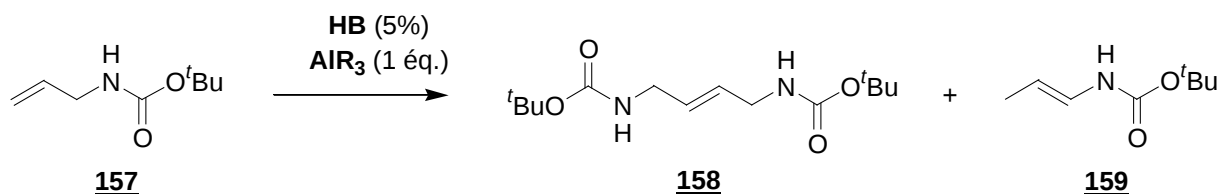


Schéma 195 : homocouplage de **164** en présence d' $\text{Al}(\text{iBu})_3$

Cependant, aucun dimère du carbamate **164** n'est obtenu, après l'ajout de catalyseur d'Hoveyda-Blechert suivi de 72h de réaction au reflux du dichlorométhane. Ces conditions sont également testées sur le composé **157** (Schéma 196) :



solvant	température	temps	R		
CH_2Cl_2	25°C	72h	Me	0%	50%
CH_2Cl_2	40°C	72h	<i>i</i> Bu	0%	30%
toluène	50 puis 80°C	48 puis 48h	<i>i</i> Bu	0%	0%

Schéma 196 : homocouplage de **157** en présence de trialkylalane

Une nouvelle fois, aucun produit d'homocouplage n'est obtenu malgré les différentes conditions de réactions et les différents trialkylalanes. Seul l'isomérisation de la double liaison sur le réactif est observée.

Les acides de Lewis dérivant du titane ou de l'aluminium ne semblent donc pas être efficaces pour éviter une éventuelle inhibition du catalyseur par les fonctions polaires.

Nous nous sommes alors tournés vers les acides de Lewis dérivés du bore. En effet, cet élément présente une forte affinité pour l'azote.²¹⁶ Il est également fortement oxophile.

En 2000, Laschat et son équipe ont démontré la compatibilité des catalyseurs de métathèse avec un acide de Lewis boré, lors d'une séquence RCM-Diels Alder (Schéma 197).²¹⁷ Agitée en présence de **Grubbs II**, de trichloroborane et d'acrylate d'éthyle, l'ényne étudiée conduit au bicyclic attendu en 9h avec un rendement de 60%. Le temps de réaction est alors inférieur à celui des deux réactions réalisées successivement et le rendement est multiplié par deux.

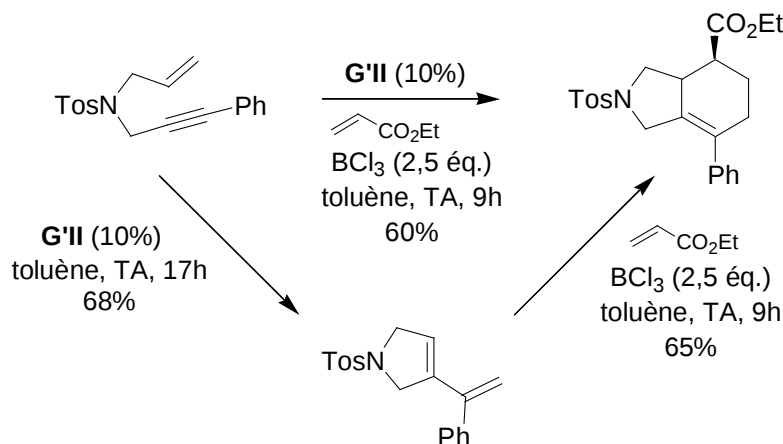


Schéma 197 : séquence RCM-Diels Alder par Laschat et son équipe

Dans un premier temps, nous avons testé l'acide de Lewis boré que nous avons à notre disposition : le chlorocatécholborane. En nous inspirant des conditions décrites par Fürstner, le carbamate **157** a alors été agité en présence de 10% de borane et de 5% de catalyseur de métathèse, au reflux du dichlorométhane. Le dimère **158**²¹⁸ a alors été isolé pour la première fois avec un rendement de 40% (Schéma 198) :

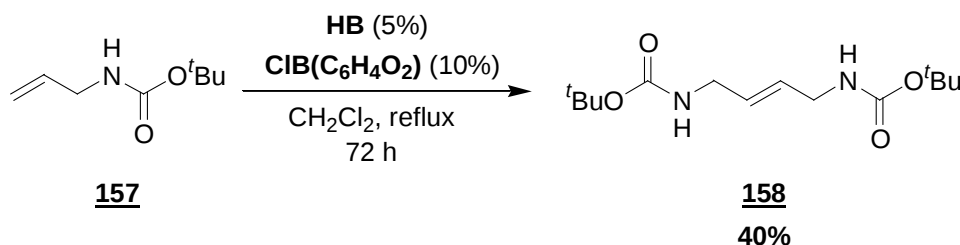


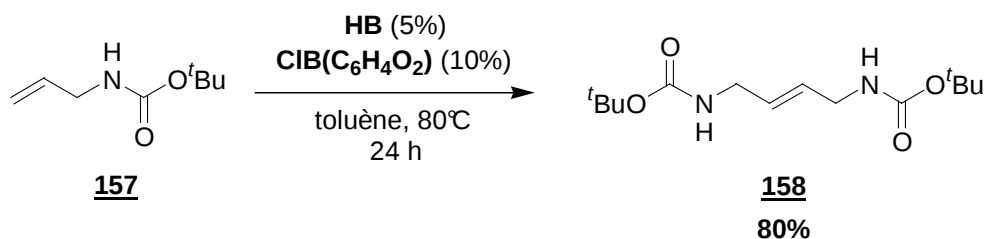
Schéma 198 : homocouplage du composé **157** en présence de borane

Conduite à 80°C dans du toluène pendant 24h, la réaction permet de synthétiser le dimère attendu avec un très bon rendement de 80% (Schéma 199). Afin d'éliminer les résidus de bore éventuellement fixés sur le dimère, du méthanol est ajouté en fin de réaction avant concentration du milieu. Dans ces conditions, aucun produit d'isomérisation n'est isolé et le dimère est obtenu très proprement avec un excellent rendement.

²¹⁶ La force de liaison N-B est d'environ 430 kJ/mol, à comparer avec la force de liaison C-C de 345 kJ / mol. Pour des exemples récents d'application utilisant cette affinité, voir (a) Sudmeier, J. L. ; Zhou, Y. ; Lai, J. H. ; Maw, H. H. ; Wu, W. ; Bachovchin, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8112-8119 ; (b) Kang, H. S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 4621-4628.

²¹⁷ Bentz, D. ; Laschat, S. *Synthesis* **2000**, 1766-1773.

²¹⁸ O'Leary, D. J. ; Blackwell, H. E. ; Washenfelder, R. A. ; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7427-7430.

Schéma 199 : homocouplage du carbamate **157** dans des conditions optimisées

Ces résultats nous ont amené à penser que le borane pouvait activer le catalyseur, en conduisant par exemple à une nouvelle espèce carbénique. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons suivi par RMN l'évolution d'une solution contenant une quantité équimolaire de catalyseur d'Hoveyda-Blechert et de chlorocatécholborane. Aucune évolution du pic carbénique du catalyseur n'a cependant été observée, nous n'avons donc pas pu conclure quant à la formation d'un nouveau carbène.

La formation du produit d'homocouplage optimisée, nous avons souhaité savoir si cette méthode était plus générale et pouvait s'appliquer aux exemples peu concluants de CM entre des composés azotés allyliques et d'autres oléfines.

III. Métathèse croisée de composés azotés

1. Premiers essais

Ainsi, les premiers essais sont réalisés avec l'allyl-*tert*-butylcarbamate **157**, qui est généralement un partenaire de métathèse croisée peu efficace, comme nous l'avons vu précédemment.

En présence de 5% d'Hoveyda-Blechert, dans le toluène, la réaction du carbamate **157** sur l'acrylate de méthyle conduit après 12h à 80°C au produit de couplage **171** avec 28% de rendement (Schéma 200). En ajoutant 10% de chlorocatécholborane au milieu réactionnel, le produit de métathèse croisée **171** est alors obtenu avec un rendement de 50%.

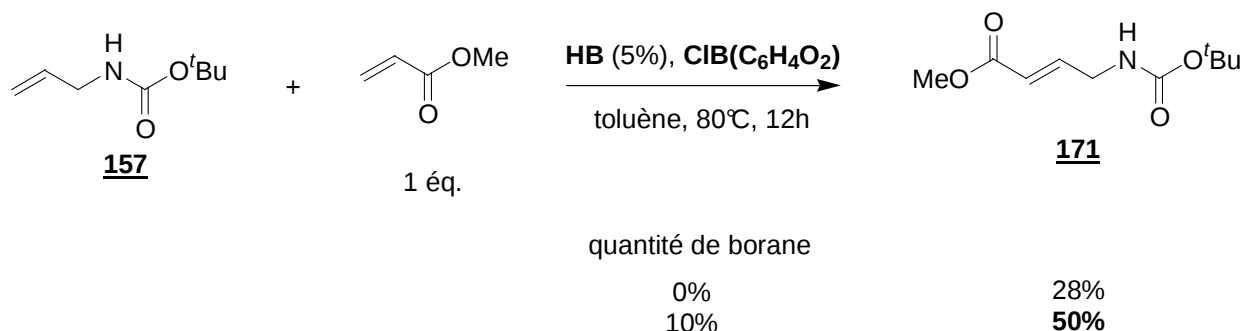
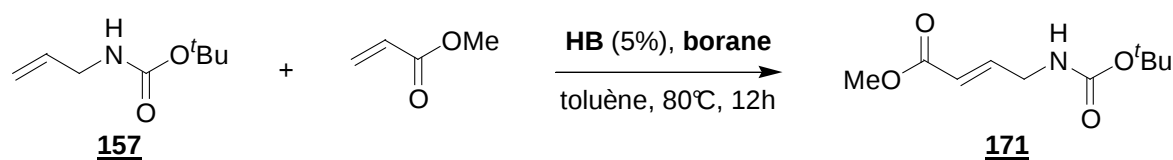


Schéma 200 : premiers essais de métathèse croisée

Afin de voir s'il était possible d'améliorer plus encore le rendement de cette réaction, un échantillonnage de différents acides de Lewis borés commerciaux est alors testé dans les mêmes conditions (Schéma 201) :



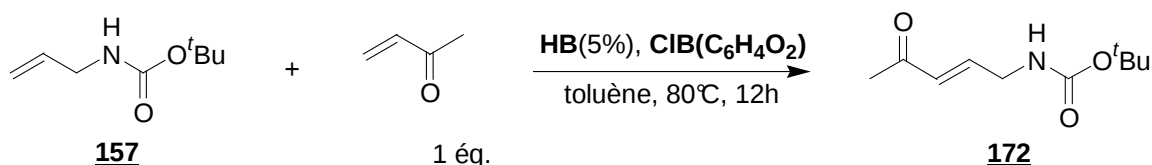
borane	quantité de borane	
-	0%	28%
BEt ₃	10%	24%
Cy₂BCl	10%	84%
ClB(C ₆ H ₄ O ₂)	10%	50%
PhBCl ₂	10%	55%
BCl ₃	10%	0%

Schéma 201 : choix du borane

L'ajout d'un trialkylborane, tel que le triéthylborane, ne permet pas d'augmenter le rendement de la réaction. Par contre, dès qu'un dérivé boré plus acide, tel qu'un dialkylhalogénoborane ou un alkyldihalogénoborane, est utilisé, les rendements sont nettement améliorés, notamment dans le cas du chlorodicyclohexylborane. L'alcène **171** est alors isolé avec un rendement de 84% et ce, en n'utilisant qu'un seul équivalent de partenaire de métathèse. L'ajout d'un acide de Lewis plus puissant, tel que le trichloroborane, ne conduit, par contre, qu'à des produits de dégradation, même en utilisant une solution fortement diluée.

2. Choix de la quantité de borane

C'est en nous inspirant du protocole décrit par Fürstner que nous avons choisi d'utiliser 10% de borane lors de nos premiers essais. Afin d'optimiser les réactions de métathèse, nous avons fait varier la quantité d'acide de Lewis ajoutée (Schéma 202).



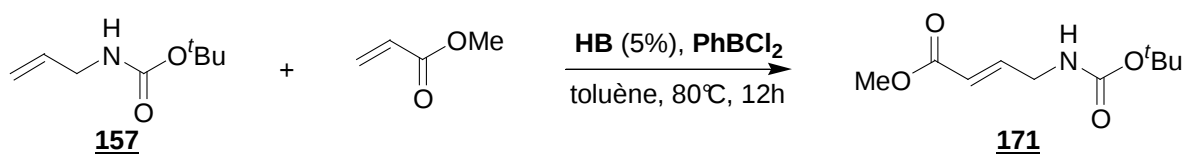
quantité de borane	
0%	27%
10%	86%
40%	16%
1 éq.	0%

Schéma 202 : influence de la quantité d'acide de Lewis utilisée

Par chance, c'est avec 10% de chlorocatécholborane que l'on obtient le meilleur résultat lors du couplage du composé **157** avec la méthylvinylcétone : le composé **172** est alors obtenu avec un rendement de 86%, alors que seuls 27% ont été isolés sans acide de Lewis.

Une étude similaire a démontré que l'ajout de 10 à 20% de chlorodicyclohexylborane ou de dichlorophénylborane permet d'obtenir les meilleurs rendements. Le produit de métathèse croisée **171** est

ainsi isolé avec un rendement de 77% en utilisant 20% de dichlorophénylborane (Schéma 203), contre 28% sans additif.



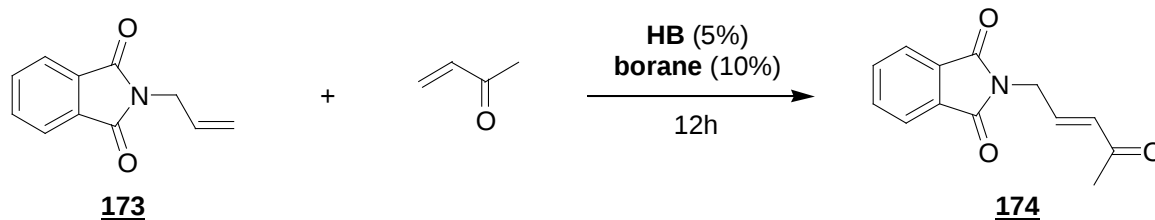
quantité de borane

0%	28%
10%	50%
20%	77%

Schéma 203 : formation de **171** en utilisant 20% de dichlorophénylborane

3. Choix du solvant et de la température de réaction

Etant donné que la réaction d'homocouplage donnait les meilleurs résultats dans le toluène, la plupart des essais suivants ont été réalisés dans ce solvant. Toutefois, nous avons montré sur un exemple que la réaction effectuée au reflux du dichlorométhane est tout aussi efficace. Ainsi l'allylphtalimide **173** est couplé avec la méthylvinylcétone, de façon quantitative lorsque la réaction est menée pendant 12h au reflux du toluène ou du dichlorométhane en présence de 10% de chlorodicyclohexylborane (Schéma 204). Sans acide de Lewis, le produit de couplage **174**²¹⁹ n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 40%.



borane	solvant	température	rendements
-	toluène	80°C	40%
Cy₂BCl	toluène	80°C	quantitatif
Cy₂BCl	CH₂Cl₂	40°C	quantitatif

Schéma 204 : influence de la température

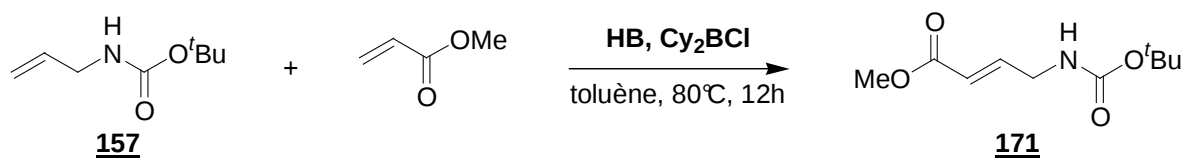
La réaction peut donc être menée dans le toluène ou le dichlorométhane, à 80 ou 40°C sans diminution de rendement, avec des temps de réaction comparables.²²⁰

²¹⁹ Trost, B. M. ; Dake, G. R. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 5670-5671.

²²⁰ Vedrenne, E. ; Dupont, H. ; Oualef, S. ; Elkaïm, L. ; Grimaud, L. *Synlett* **2005**, 670-672.

4. Influence de la quantité de catalyseur utilisée

Afin de tester l'efficacité de ce nouveau système, nous avons diminué les quantités de catalyseur de métathèse. Ainsi, la réaction de couplage de l'oléfine **157** avec l'acrylate de méthyle est testée en utilisant seulement 1% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert (Schéma 205).



quantité de catalyseur	quantité de borane	
5%	0%	28%
5%	10%	84%
1%	10%	55%

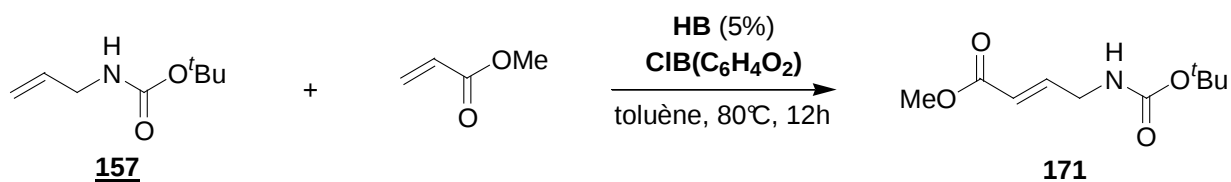
Schéma 205 : influence de la quantité de catalyseur utilisée

Le composé **171** est alors isolé avec un rendement de 55%, en conservant un temps de réaction de 12h. La diminution de la quantité de catalyseur de métathèse permet donc de conserver des rendements tout à fait acceptables, et surtout bien supérieurs à ceux observés lorsque la réaction est menée sans acide de Lewis.

Le fait d'effectuer la réaction avec un large excès de borane (10%, 10 équivalents) par rapport au catalyseur de métathèse (1%) ne semble donc pas affecter outre mesure l'efficacité du système catalytique : le borane ne doit donc pas interagir directement avec le carbène de ruthénium lors de la réaction.

5. Quantité de partenaire de métathèse utilisée

Généralement, lors d'une métathèse croisée, un des partenaires est introduit en excès afin de favoriser la formation du produit attendu. Au cours de cette étude, nous avons utilisé des quantités stœchiométriques d'oléfines. Nous avons donc voulu voir quelle était l'influence du *ratio* entre les deux partenaires. Ainsi, en ajoutant 3 équivalents d'acrylate de méthyle au milieu, le rendement de produit de couplage entre **157** et l'acrylate de méthyle passe de 50 à 59% (Schéma 206).



équivalents de partenaire de métathèse	quantité de borane	
1 éq.	0%	28%
1 éq.	10%	50%
3 éq.	10%	59%

Schéma 206 : quantité de partenaire de métathèse utilisée

L'ajout d'une quantité supérieure d'un des partenaires permet donc d'augmenter légèrement le rendement. Toutefois, dans la suite, nous n'avons utilisé qu'un seul équivalent d'oléfine partenaire dans les différents essais effectués (sauf mention contraire).

6. Généralisation à la préparation de composés plus fonctionnalisés

Différents essais de métathèse ont été réalisés avec l'allyl-*tert*-butylcarbamate **157**. Nous avons vu que le couplage avec une oléfine pauvre en électrons était amélioré de façon significative en présence de borane. De même, ces conditions permettent d'obtenir le produit de métathèse croisée entre **157** et la pent-3-èn-2-one avec un excellent rendement. En effet, en présence de 10% de chlorodicyclohexylborane, 77% du composé **172** sont isolés, alors que sans acide de Lewis, aucun produit de couplage n'est formé (Schéma 207).

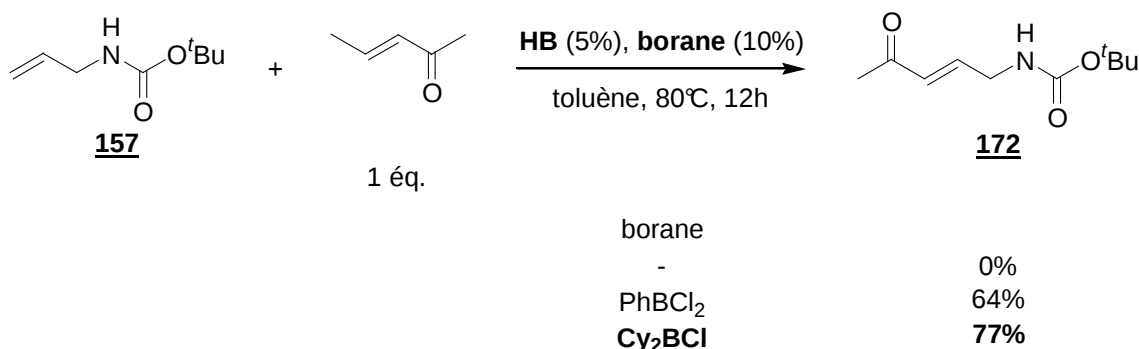


Schéma 207 : couplage du carbamate **157** avec un alcène non terminal

Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage entre **157** et des oléfines riches en électrons. Ainsi, alors que le couplage entre le styrène et le carbamate **157** est inefficace à 80°C dans le toluène avec 5% d'**HB**, l'ajout de 10% de chlorodicyclohexylborane permet d'obtenir le produit désiré²²¹ avec 53% de rendement (Schéma 208).

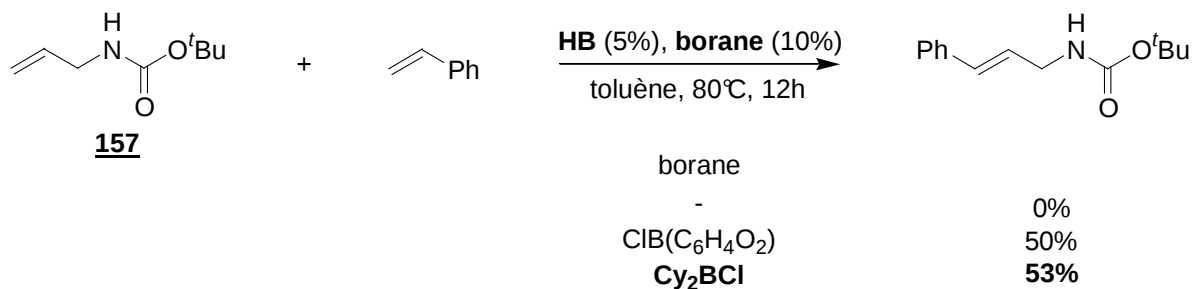
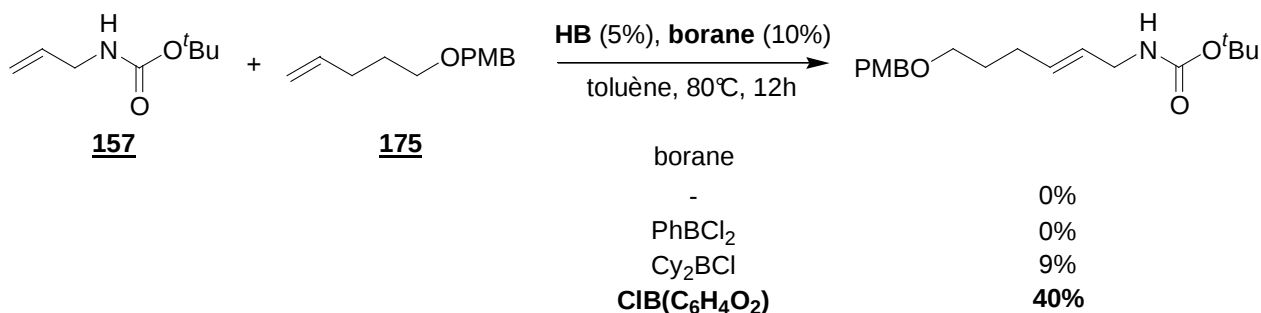


Schéma 208 : couplage du carbamate **157** avec le styrène

Dans le cas du couplage entre **157** et le pent-4-én-1-ol protégé **175**, le produit attendu n'est pas formé, lorsque la réaction est réalisée sans acide de Lewis ou en présence de dichlorophénylborane. Seuls 9% sont isolés avec le chlorodicyclohexylborane alors qu'un rendement de 40% a pu être obtenu grâce au chlorocatécholborane (Schéma 209).

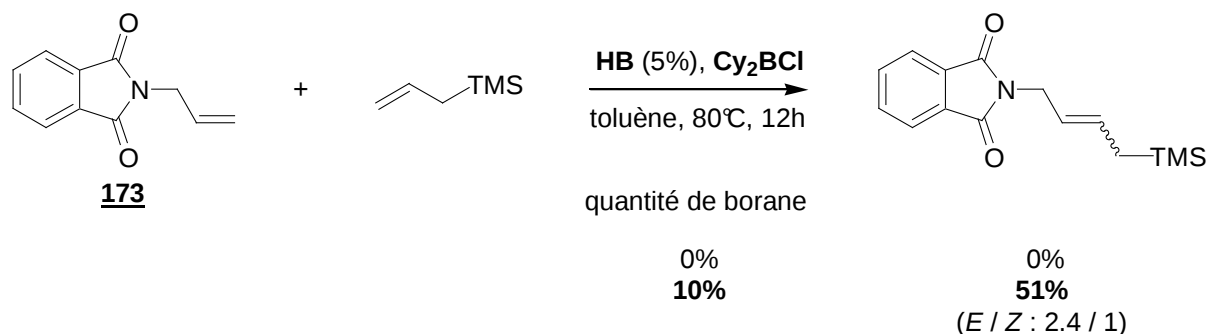
²²¹ Serino, C. ; Stehle, N. ; Park, Y. S. ; Florio, S. ; Beak, P. J. *Org. Chem.* **1999**, 64, 1160-1165.

Schéma 209 : couplage du carbamate **157** avec l'alcène **175**

Ces derniers exemples démontrent donc que, pour chaque exemple de couplage, il convient d'essayer les différents acides de Lewis borés car les résultats sont largement dépendants du choix de ce dernier.

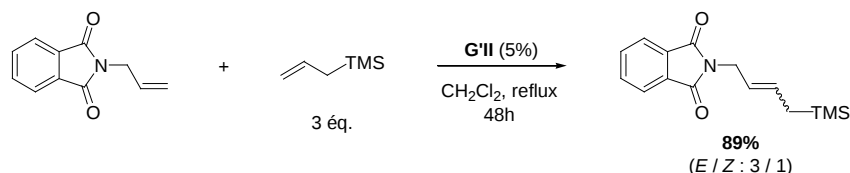
Nous nous sommes ensuite intéressés au cas des amides allyliques, et notamment au couplage entre l'allylphtalimide **173** et des oléfines riches.

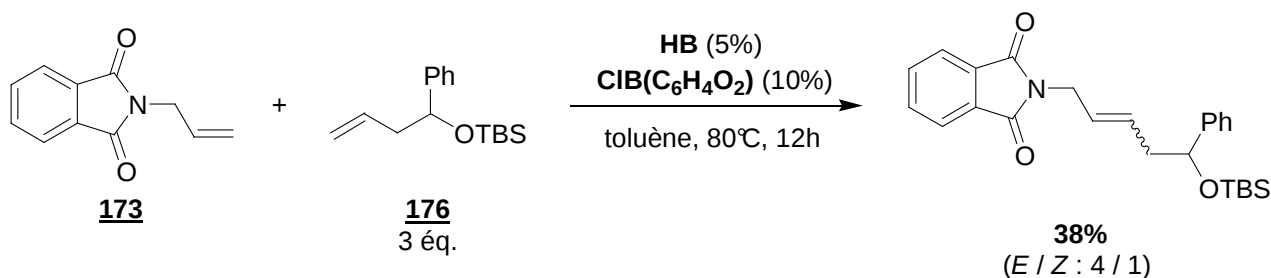
L'ajout de borane permet, par exemple, d'obtenir le produit de métathèse entre l'oléfine **173** et l'allyltriméthylsilane à hauteur de 51%, alors qu'en l'absence d'additif, nous n'avons pas pu isoler le produit désiré (Schéma 210). Ce dernier est obtenu sous forme d'un mélange d'isomère *E* / *Z* dans un rapport 2.4 / 1.²²²

Schéma 210 : couplage de l'allylphtalimide **173** avec l'allyltriméthylsilane

Dans le cas de l'oléfine **176**, trois équivalents sont nécessaires pour obtenir le produit de couplage avec **173**, avec un rendement de 38% (Schéma 211). Le produit de CM est alors isolé sous forme d'un mélange d'isomères *E* / *Z* dans un rapport de 4 / 1.

²²² Gouverneur et son équipe ont aussi obtenu ce produit par CM avec un rendement de 89%. Ils ont, pour cela, utilisé 3 équivalents d'allyltriméthylsilane. Voir : Thibaudeau, S. ; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4891-4893.



Schéma 211 : couplage de l'allylphtalimide **173** avec l'alcène **176**

Nous nous sommes alors tournés vers les acrylamides, et notamment vers l'acrylamide de Weinreb. En effet, celui-ci donne généralement des rendements de couplage assez modestes sans additif : dans le cas de la réaction de ce dernier avec le styrène, le produit attendu est isolé avec un rendement de 30%. Le rendement a pu être amélioré grâce à l'ajout de dichlorophénylborane : 49% du composé **177** sont alors isolés (Schéma 212) :

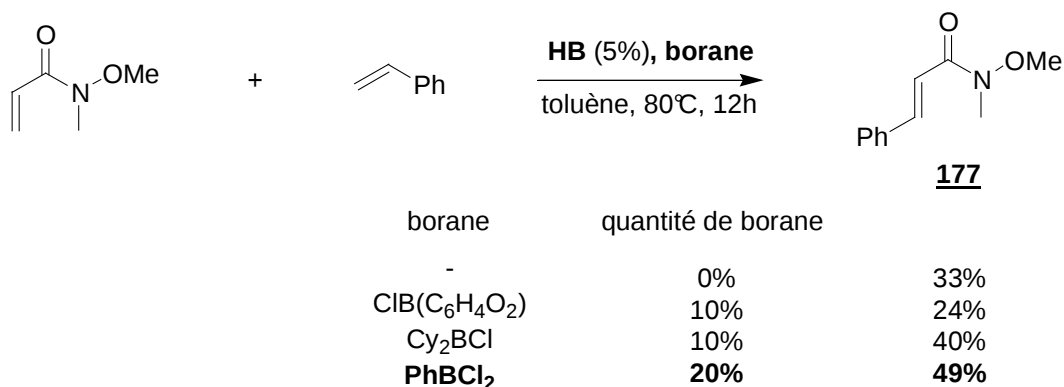
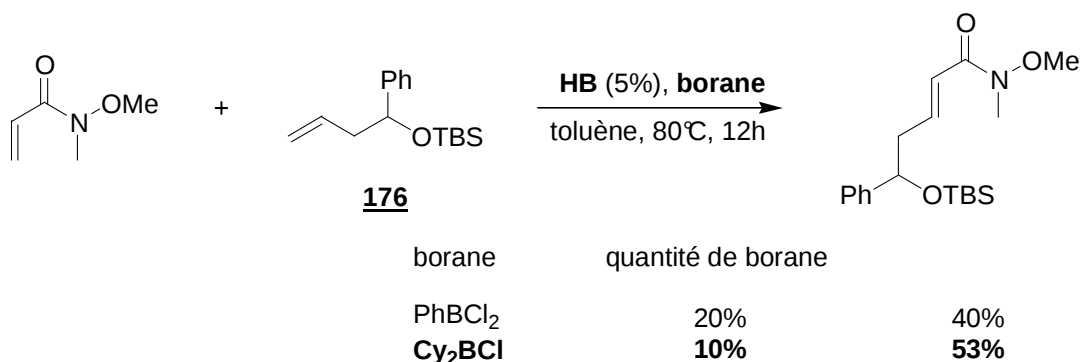


Schéma 212 : couplage de l'acrylamide de Weinreb

Dans le cas du couplage entre l'acrylamide de Weinreb et l'oléfine **176**, c'est le chlorodicyclohexylborane qui permet d'obtenir le meilleur rendement (Schéma 213) : le produit attendu est alors obtenu avec un rendement de 53%.

Schéma 213 : couplage de l'amide de Weinreb avec l'alcène **176**

Ces nouvelles conditions permettent donc d'augmenter les rendements obtenus lors des couplages entre l'acrylamide de Weinreb et des oléfines riches, même si cette amélioration n'est pas aussi nette que dans le cas des carbamates ou amides allyliques.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'acrylamide **178**, lui aussi, susceptible de donner de mauvais rendements de couplage par métathèse. Malgré les différentes conditions réactionnelles testées, aucun produit de CM n'a jamais pu être formé (Schéma 214).

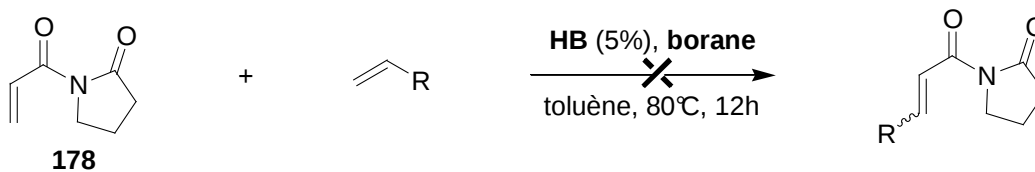


Schéma 214 : tentative de couplage de l'acrylamide **178**

De même, les amines allyliques secondaires, connues pour être de mauvais partenaires de métathèse,²²³ n'ont pas donné les produits de couplage attendus et ce, malgré l'emploi de différents boranes et partenaires de métathèse que nous avons testés (Schéma 215).

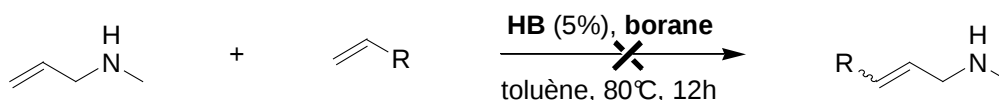


Schéma 215 : tentative de couplage d'une allylamine secondaire

7. Utilisation du catalyseur de Grubbs de deuxième génération

Plus récemment, nous avons constaté qu'en remplaçant le catalyseur d'Hoveyda-Blechert par le catalyseur de Grubbs de deuxième génération, certaines CM peuvent être plus efficaces. Ainsi, lors du couplage du composé **157** avec l'oléfine **176**, le rendement est amélioré de façon significative, passant de 31 à 56% (Schéma 216) :

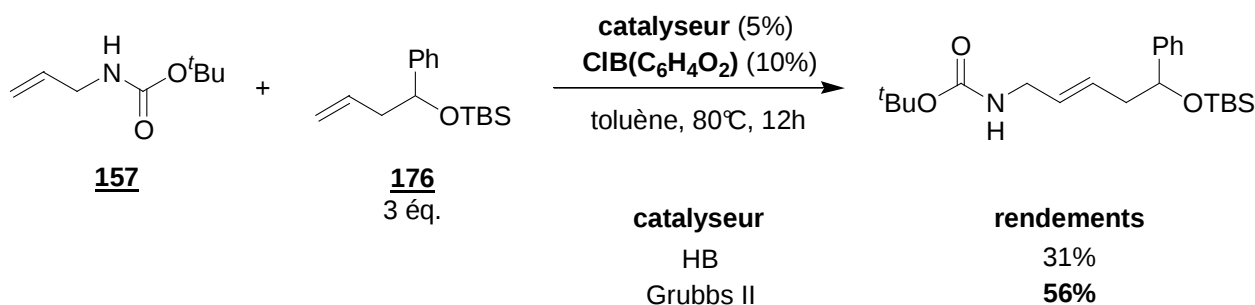
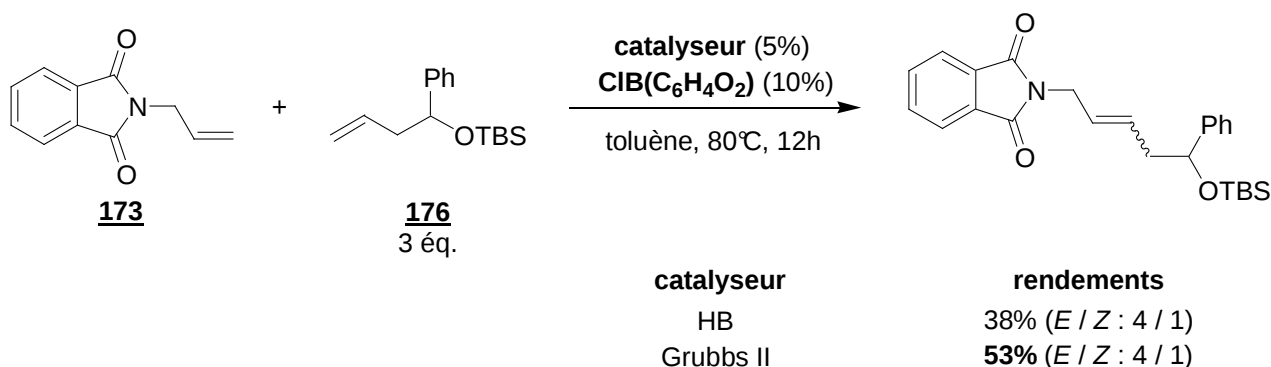


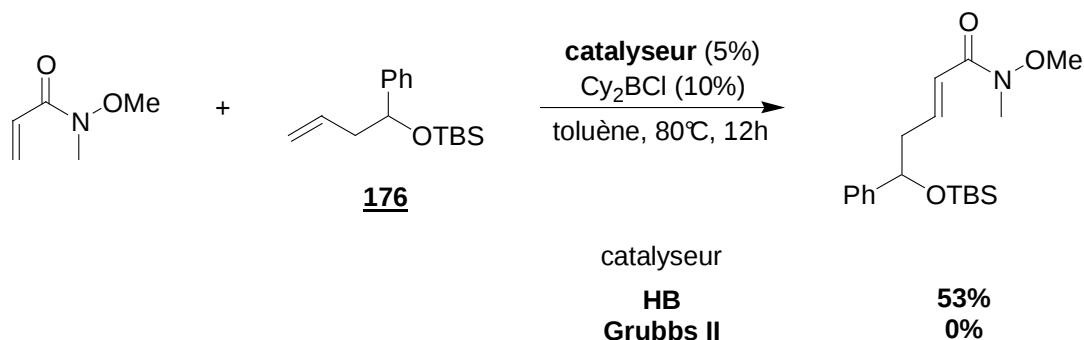
Schéma 216 : couplage des oléfines **157** et **176** avec le **Grubbs II**

De même, le produit de CM entre les oléfines **173** et **176** est obtenu avec un rendement de 53% avec le **Grubbs II**, à comparer avec les 38% isolés avec le catalyseur d'Hoveyda-Blechert. Le rapport entre les deux isomères reste inchangé (Schéma 217).

²²³ Pour des exemples démontrant que les amines allyliques secondaires sont de mauvais partenaires de métathèse, se rapporter au chapitre précédent.

Schéma 217 : couplage des oléfines **173** et **176** avec le **Grubbs II**

Toutefois, l'amélioration des résultats obtenus n'est pas générale et dans certains cas, une baisse des rendements est même constatée. Aucun produit de couplage n'a, par exemple, été isolé lors de la réaction entre l'acrylamide de Weinreb et l'oléfine **176** en présence de **Grubbs II** alors que le catalyseur d'Hoveyda-Blechert permet d'obtenir le produit voulu avec un rendement de 53% (Schéma 218).

Schéma 218 : couplage entre l'acrylamide de Weinreb et **176** avec le **Grubbs II**

Nous n'avons actuellement aucune explication, quant à la différence de réactivité entre ces deux catalyseurs.

8. Conclusion et perspectives

L'utilisation d'une quantité catalytique de chloroboranes, en tant qu'acide de Lewis, offre de nouvelles conditions pour les métathèses croisées de composés azotés délicates. Ces conditions se sont révélées particulièrement efficaces dans le cas des carbamates et des amides allyliques : elles permettent alors d'obtenir les produits désirés très proprement et avec d'excellents rendements. Toutefois, le choix de l'acide de Lewis dépend fortement des substrats employés et seul l'essai systématique des différentes possibilités permet actuellement de trouver les conditions idéales.

La CM de certains composés, comme les amines allyliques secondaires ou certains acrylamides, ne semble pas améliorée dans ces conditions.

Cependant, nous pensons que la compréhension du rôle des chloroboranes dans ces réactions nous permettrait d'adapter ces conditions à une gamme plus étendue de substrats. Nous n'avons, à ce jour, aucune explication quant au rôle de l'acide de Lewis ou quant à ce qui inhibe le catalyseur dans ces réactions difficiles.

Peu après la publication de ces travaux, d'autres équipes ont publié des résultats similaires concernant les métathèses de composés azotés allyliques. Elles ont alors proposé l'utilisation d'autres additifs afin d'améliorer les rendements des réactions étudiées. Ainsi, Grubbs et ses collaborateurs ont constaté que, sans additif, le produit **180** était majoritairement obtenu lors de la RCM de la diallylamine **179**.²²⁴ Celui-ci est issu de l'isomérisation de la double liaison du produit de RCM **181** (Schéma 219).

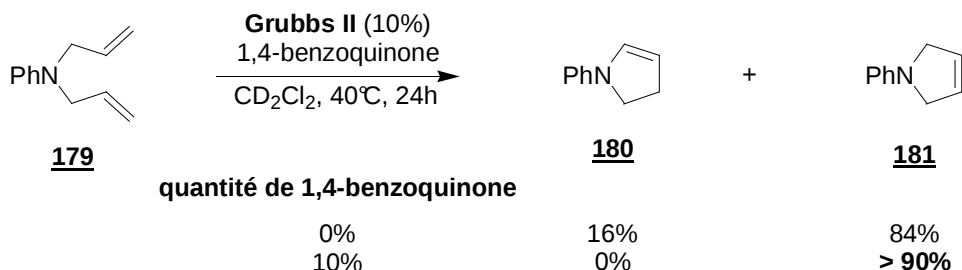


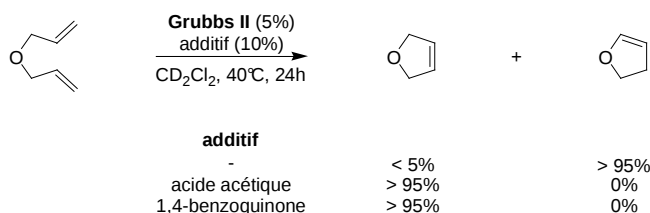
Schéma 219 : nouvelle méthode développée par Grubbs

En ajoutant une quantité catalytique de 1,4-benzoquinone,²²⁵ le produit attendu **181** est isolé avec un rendement de 90%. Selon les auteurs, cet additif (et ses dérivés halogénés), en réagissant rapidement avec les complexes d'hydruure du ruthénium formés par décomposition du catalyseur, éviterait l'isomérisation de la double liaison formée. Cette méthode, comme la nôtre, s'est par contre révélée inefficace dans le cas des *N,N*-dialkylamines.²²⁶

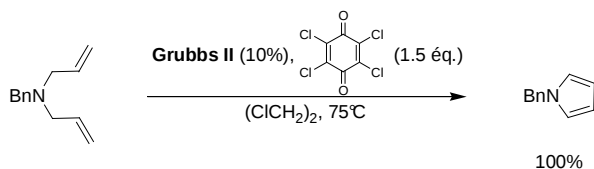
Nous avons testé l'homocouplage de l'allylcarbamate **157** dans ces conditions. Le produit d'isomérisation **159** est alors obtenu, avec un rendement de 28%. Seuls 5% du dimère **158** sont isolés (Schéma 220).

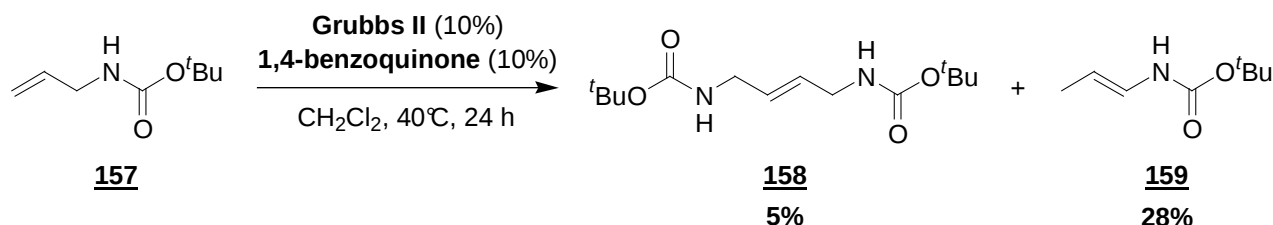
²²⁴ Hong, S. H. ; Sanders, D. P. ; Lee, C. W. ; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

²²⁵ Cette étude a d'abord été menée avec le 3-allyloxypropène. Dans ce cas, l'ajout d'une quantité d'acide acétique permet aussi d'éviter la formation du produit d'isomérisation.



²²⁶ Stevens a également utilisé un dérivé de la 1,4-benzoquinone, lors de la RCM de diallylamine. Dans leur cas et contrairement aux constatations faites par Grubbs, cet additif leur permet d'isomériser la double liaison du produit de RCM puis d'oxyder le composé obtenu pour former un pyrrole avec un rendement quantitatif. Voir : Dieltiens, N. ; Stevens, C. V. ; Allaert, B. ; Verpoort, F. *Arkivoc* **2005**, 92-97.



Schéma 220 : homocouplage de **157** en présence de 1,4-benzoquinone

La méthode développée par Grubbs ne semble donc pas fonctionner dans ce cas.

Parallèlement, Vilar et son équipe ont décrit une méthode permettant d'obtenir des produits d'homocouplage d'allylurées et d'allylamides en présence de dérivés phosphorés (Schéma 221).²²⁷

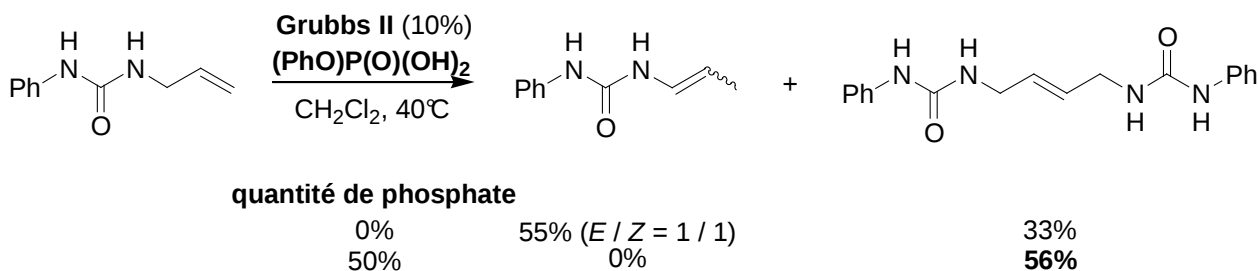
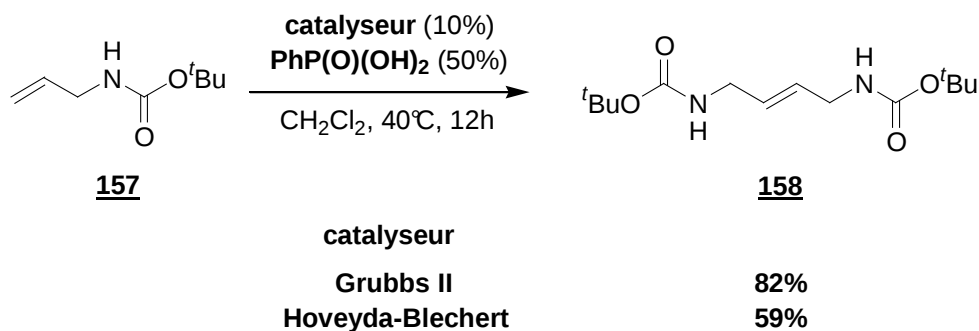


Schéma 221 : nouvelle méthode développée par Vilar

Le phosphate $(\text{PhO})\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ permet d'isoler le dimère attendu avec un rendement de 56% et ce, sans isomérisation. Les auteurs ont émis l'hypothèse que le dérivé phosphoré pourrait interagir avec la fonction urée. Une autre possibilité, selon eux, serait que ce phosphate réagisse avec les complexes d'hydruure de ruthénium éventuellement formés lors de la réaction.

Nous avons réalisé l'homocouplage du carbamate **157** en présence de l'acide phosphonique correspondant, composé de structure proche que nous avons à notre disposition. Dans ces conditions, 82% du dimère **158** ont été isolés en présence de **Grubbs II** et 59% en présence d'**HB** (Schéma 222).

Schéma 222 : homocouplage de **157** en présence de $\text{PhP}(\text{O})(\text{OH})_2$

Cette méthode donne donc des résultats identiques à ceux observés lors de l'homocouplage de **157** réalisé en présence de 10% de chlorocatécholborane.

Serait-ce la présence des deux protons acides des dérivés phosphorés qui pourraient expliquer ces résultats ? Dans le cas des couplages réalisés en présence de borane, on pourrait alors imaginer que la présence de traces d'eau dans le milieu conduirait à la formation d'acide boronique, équivalent boré de ces

²²⁷ Formentin, P. ; Gimeno, N. ; Steinke, J. H. G. ; Vilar, R. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 8235-8238.

additifs phosphorés. (Schéma 223). Afin de vérifier cette hypothèse, l'homocouplage de **157** a alors été mené en présence de catéchol et de PhB(OH)_2 .

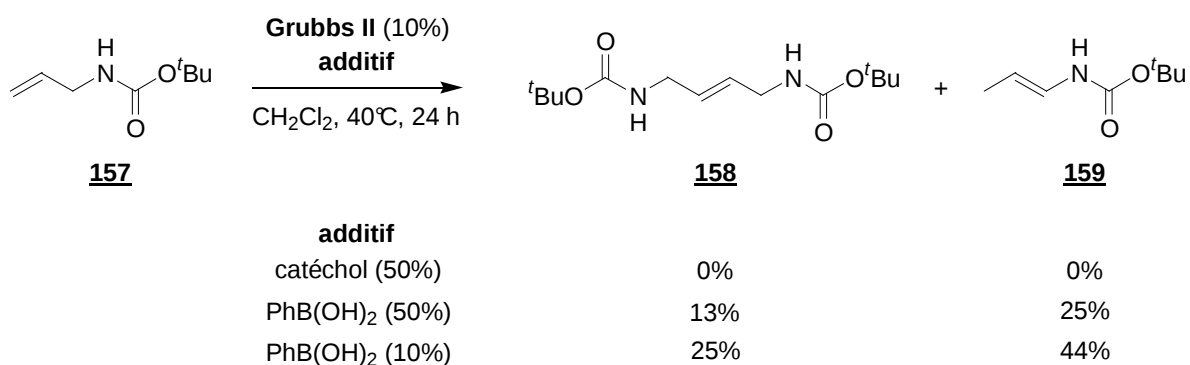


Schéma 223 : homocouplage de **157** en présence d'autres additifs

Dans le premier cas, seul le produit de départ est récupéré. L'acide boronique ne permet, quant à lui, d'obtenir que 13% de dimère attendu et 25% de produit d'isomérisation quand 50% de PhB(OH)_2 sont ajoutés. Lorsque 10% de PhB(OH)_2 sont utilisés, les rendements sont respectivement de 25 et 44%. Ceci laisse donc supposer que l'acidité de dérivés phosphorés PhOP(O)(OH)_2 et PhP(O)(OH)_2 ne serait pas seule responsable des bons rendements obtenus pour les métathèses de composés azotés.

Les méthodes exposées par les groupes de Grubbs et Vilar paraissent ainsi complémentaires à celle que nous avons développée. Elles n'apportent pas non plus de réponses claires, quant aux raisons qui rendent certaines métathèses difficiles. Nous pensons que la compréhension du rôle de ces additifs pourrait permettre de développer, à terme, des conditions efficaces pour la métathèse d'un large panel de composés azotés.

Conclusion

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de la paulitine. La rétrosynthèse envisagée s'appuie sur la formation du système bicyclique [6,7], grâce à une métathèse tandem RCM ène-yne / CM diène-acrylate de méthyle ou à la RCM tandem d'une diényne.

Les premières tentatives de cyclisation (simple RCM dans le cas de l'ényne et RCM tandem dans le cas de la diényne) se sont, malheureusement, avérées infructueuses (Schéma 224).

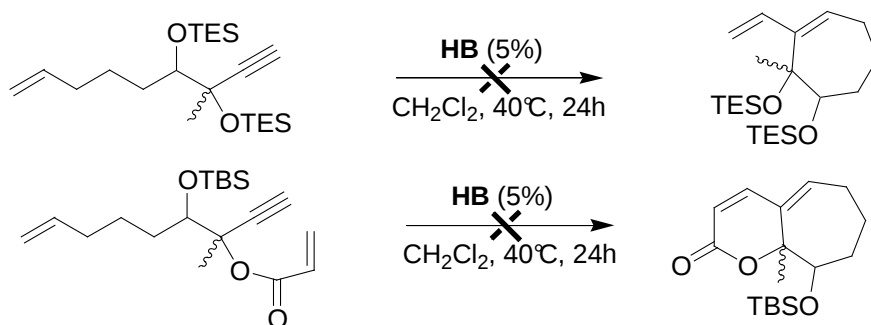


Schéma 224 : premières tentatives de cyclisation

Une étude mécanistique de la métathèse ène-yne a alors permis de mettre en évidence que, lors de la RCM d'énynes comportant un alcyne vrai et un atome d'oxygène en α de la triple liaison, le carbène du ruthénium attaque l'alcyne en premier (Schéma 225). L'encombrement stérique en position propargylique semble fortement influencer le rendement de la métathèse : la cyclisation est plus efficace lorsque celui-ci diminue.

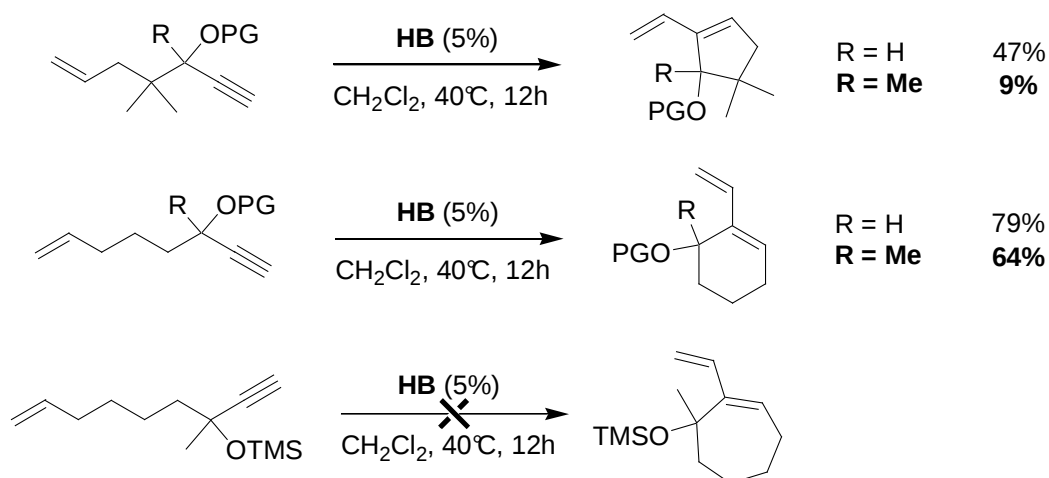


Schéma 225 : influence de l'encombrement en position propargylique

Devant l'impossibilité de former un cycle à 7 chaînons à partir de ce type d'énynes, des précurseurs non méthylés en position propargylique ont été synthétisés. Ceux-ci ont alors permis d'obtenir les produits de cyclisation attendus, et notamment un bicycle [6,7] avec un rendement de 7% sur 8 étapes (Schéma 226).

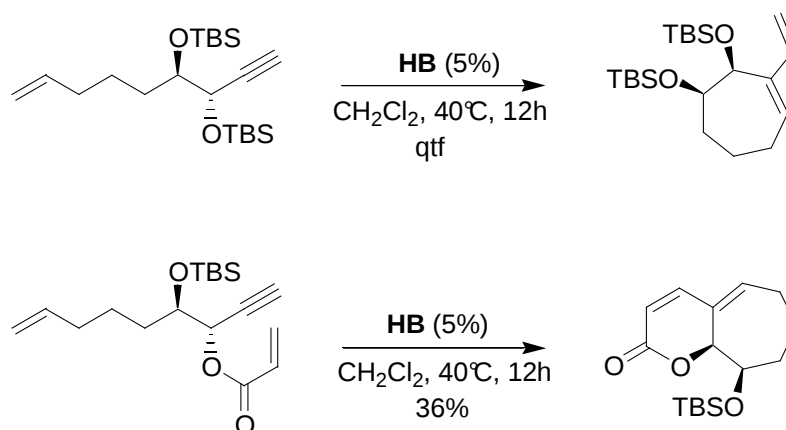


Schéma 226 : formation des cycles

Une synthèse asymétrique du bicyclic a également été envisagée : la formation d'une cyanhydrine chirale a permis d'obtenir un diol propargylique modèle avec un excès énantiomérique encourageant. Nous devons encore vérifier si cette méthode est généralisable au précurseur du bicyclic A-B.

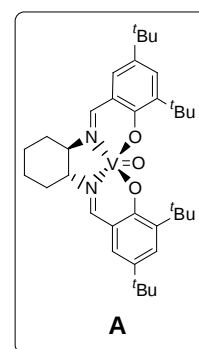
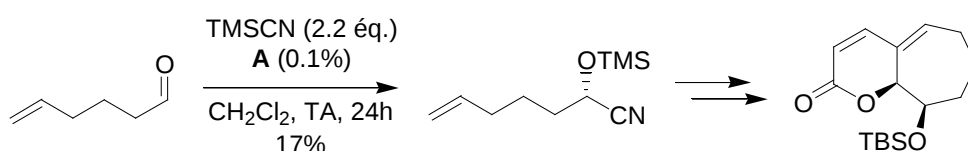


Schéma 227 : premier essai de synthèse asymétrique

La voie de synthèse du bicyclic devra, cependant, être modifiée. En effet, elle ne permet pas, actuellement, d'introduire les méthyles manquants en C-5 et C-9a (Schéma 228). Il reste, par ailleurs, à mettre au point une synthèse de la α -méthylène- γ -butyrolactone du cycle C.

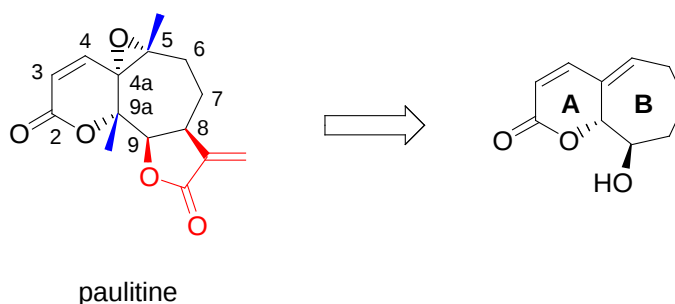
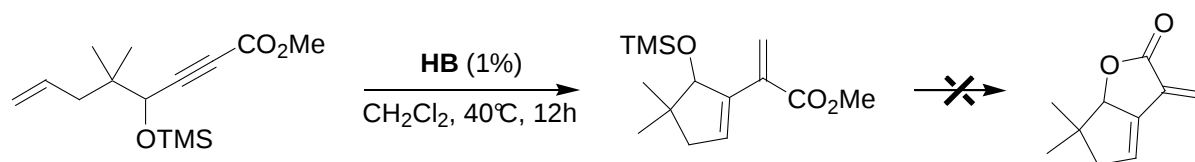


Schéma 228 : vers la paulitine

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse de α -méthylène- γ -butyrolactones, motif présent dans la paulitine, grâce à la RCM d'énynes dont l'alcyne est substitué par une fonction ester. Les esters acryliques ont été obtenus, en général, avec de très bons rendements. Cependant, malgré les diverses conditions réactionnelles testées, ils n'ont pas conduit à la lactone désirée (Schéma 229).

Schéma 229 : échec de la formation d'une α -méthylène- γ -butyrolactone

Parallèlement à ce travail de synthèse, nous nous sommes intéressés à la métathèse de composés azotés. Nous avons pu démontrer que l'utilisation de boranes, en tant qu'acide de Lewis, offre de nouvelles conditions, permettant d'obtenir proprement des produits de métathèse, habituellement délicates (Schéma 230).

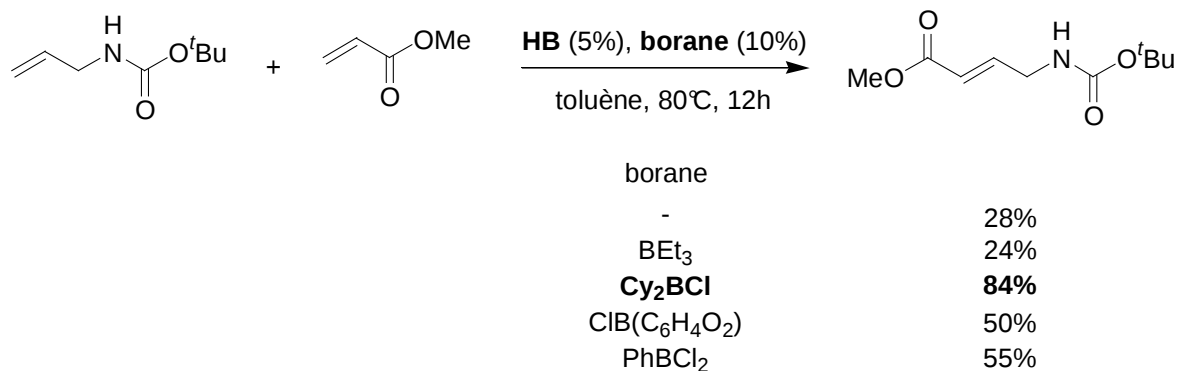


Schéma 230 : nouvelles conditions pour la métathèse de composés azotés

Cette nouvelle méthode donne accès à des oléfines fonctionnalisées par un groupe azoté avec de bons rendements, lorsque la réaction est effectuée au reflux du toluène, pendant 12h, en présence de 5% de catalyseur d'Hoveyda-Blechert et d'un seul équivalent de partenaire de métathèse (Schéma 231) :

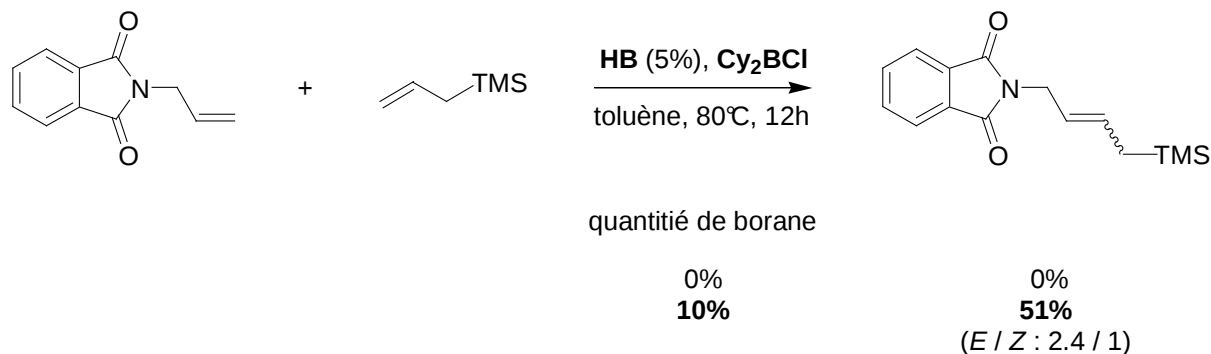


Schéma 231 : exemple de CM

Le choix du système catalytique dépend fortement des substrats employés et la CM de certains composés (amines allyliques secondaires, certains acrylamides) reste encore inefficace. La compréhension du rôle du bore dans ces réactions pourrait permettre de généraliser cette méthode à un plus grand nombre de substrats.

Partie expérimentale

GENERAL METHODS

Physical data and spectroscopic measurements

¹H NMR spectra were recorded on a Brücker Avance 400 MHz instrument. The solvent and the instrument are given for each product. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ (chemical shift), multiplicity (recorded as br, broad ; s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; quint., quintuplet ; hex., hexuplet ; hept., heptuplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hz, Hertz), integration and assignment (ar, aromatic).

H,H-COSY and H,H-NOESY experiments were routinely carried out to ascertain H-H connectivities and configuration assignments, respectively.

¹³C NMR spectra were recorded on the same instrument at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77 ppm).

Infrared spectra (**IR**) were obtained on a Brücker IFS 66 instrument using solutions of crude products in dichloromethane. They are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}).

Mass spectra (**MS**) were obtained on a Hewlett-Packard HP 5929B spectrometer via either direct introduction or GC / MS coupling with a Hewlett-Packard HP 5890 chromatograph. Ionisation was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3). Mass spectral data are reported as m/z .

High resolution mass spectra (**HRMS**) were obtained on a Jeol GCmate spectrometer via direct introduction.

Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241 instrument operating at the D line of Na and are reported as follows: $[\alpha]_D$, concentration (g / 100 mL, solvent).

Chiral GC were carried out on a Waters LC Module 1 Plus instrument (Merck D-2500 integrator), using CHIRALCEL® OD-H column (150 mm x 4.6 mm).

Chromatography

All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck Ref. 5549 or 5554 silica gel 60F 254 plates. Visualisation was accomplished with UV light then ceric ammonium molybdate solution followed by heating was used as developing agents.

Ceric ammonium molybdate solution was prepared in water (900 mL) with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 g), MoNH_4 (100 g) and concentrated H_2SO_4 (100 mL).

Flash chromatography was performed on Merck silica gel Si 60 (35-70 μm). The solvents used were not distilled.

Solvents distillation

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2), amines and dimethylformamide (DMF) were distilled from calcium hydride. Toluene was distilled from sodium.

Usual procedures

All air and / or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula-septa techniques.

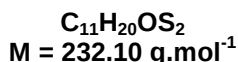
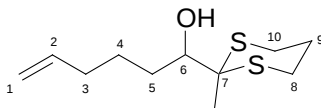
The procedure of Watson and Eastham was used for titration of organometallic bases.²²⁸ The solution to be titrated was added dropwise via a syringe, at 0°C , in a well-dried 25 mL round-bottomed flask containing a well stirred solution of 2,2'-bisquinoline (ca. 5 mg) and benzyl alcohol (0.5 mL, 4.8 mmol) in ether. The addition was stopped after the colorless mixture turned to dark-red.

²²⁸ Watson, S. C. ; Eastham, J. F. *Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165-168.

CHAPITRE III :

SYNTHESE DU BICYCLE A-B DE LA PAULITINE

52 1-(2-Methyl-[1,3]dithian-2-yl)-hex-5-en-1-ol



To a solution of 2.6 mL (22.0 mmol, 1.1 equiv) of 2-methyl-1,3-dithiane in 50 mL of THF at -20°C was added 13.8 mL (22.0 mmol, 1.1 equiv) of a 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at -20°C for 1 h. A solution of 2.0 g (20.0 mmol, 1.0 equiv) of crude hex-5-enal (obtained *via* a Swern oxidation, 96%) in 10 mL of THF was then added *via* cannula at -78°C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature for 12 h. It was then quenched with 30 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x30 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 20:80) to give 2.5 g (54%) of alcohol **52** as a yellow oil.

R_f 0.1 (ether / petroleum ether: 10:90)

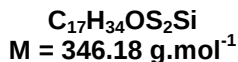
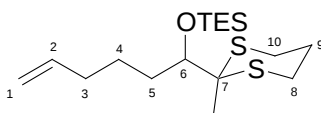
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-1), 3.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, OH), 3.78-3.75 (m, 1H, H-6), 3.02 (t, *J* = 14.9 Hz, 2H, H-8/10), 2.60-2.66 (m, 2H, H-8/10), 2.18-2.08 (m, 3H, H-3, H-9), 2.04-1.97 (m, 1H, H-5), 1.90-1.85 (m, 1H, H-9), 1.82-1.74 (m, 1H, H-4), 1.57-1.48 (m, 1H, H-4), 1.40 (s, 3H, CH₃-7), 1.36-1.27 (m, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.2 (C-2), 115.0 (C-1), 71.5 (C-6), 54.4 (C-7), 34.2 (C-3), 29.9 (C-5), 27.4 (C-4), 26.6, 26.0 (C-8, C-10), 24.8 (C-9), 22.0 (CH₃-7).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 250 (M+NH₄⁺), 233 (M+H⁺), 215, 133.

HRMS Calcd for C₁₁H₂₀OS₂: 232.0956. Found: 232.0960.

53
6-Triethyl-silyloxy-6-[1,3]dithian-2-yl-hept-1-ene



To a solution of 1.6 g (40.8 mmol, 6.0 equiv) of NaH (60%) in 10 mL of DMF was added a solution of 1.6 g (6.8 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **52** in 15 mL of DMF and then 4.3 mL (13.6 mmol, 2.0 equiv) of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and then 5 mL of MeOH and 30 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. It was washed several times with water and then with brine. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2:98) to give 1.3 g (57%) of TES-ether **53** as a colorless oil.

R_f 0.6 (ether / petroleum ether: 10:90)

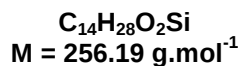
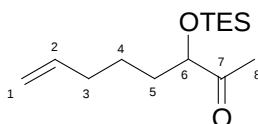
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.04 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 3.93 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.88-2.80 (m, 4H, H-8, H-10), 2.16-1.89 (m, 5H, H-3, H-5, H-9), 1.62 (s, 3H, CH₃-7), 1.60-1.70 (m, 1H, H-4), 1.55-1.41 (m, 2H, H-4, H-5), 1.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.71 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.1 (C-2), 115.0 (C-1), 78.0 (C-6), 55.6 (C-7), 34.3 (C-3), 33.2 (C-5), 27.1 (C-4), 26.8, 26.7 (C-8, C-10), 25.6 (C-9), 23.0 (CH₃-7), 7.6 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.0 (Si(CH₂CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 347 (M+H⁺), 215, 133.

Anal. Calcd for C₁₇H₃₄OS₂Si: C, 58.90; H, 9.89. Found: C, 58.92; H, 10.25.

54
3-Triethylsilyloxy-oct-7-en-2-one



To a solution of 320 mg (0.9 mmol, 1.0 equiv) of dithiane **53** in 50 mL of acetone and 12.5 mL of water were added 2.8 g (27.6 mmol, 30.0 equiv) of CaCO₃ et 5.7 mL (92.0 mmol, 100.0 equiv) of methyl iodide. The resulting mixture was stirred at 65°C for 12 h. It was then filtered. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 1:99) to give 80 mg (34%) of methyl ketone **54** as a colorless oil.

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 10:90)

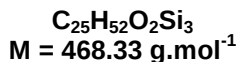
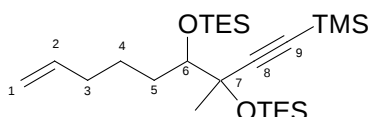
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.77 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.00 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-1), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.16 (s, 3H, H-8), 2.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3), 1.68-1.53 (m, 2H, H-4), 1.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5), 0.96 (t, *J* = 8.1 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.61 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 212.7 (C-7), 138.6 (C-2), 115.2 (C-1), 79.1 (C-6), 34.6 (C-5), 33.9 (C-3), 25.4 (C-8), 24.4 (C-4), 7.1 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.1 (Si(CH₂CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 274 (M+NH₄⁺), 257 (M+H⁺), 229, 133.

HRMS Calcd for C₁₄H₂₈O₂Si: 256.1859. Found: 256.1849.

56
6,7-Bis-(triethylsilyloxy)-7-methyl-9-trimethylsilanyl-non-1-en-8-yne



To a solution of 250 μ L (1.8 mmol, 1.5 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 5 mL of THF at -78°C was added 700 μ L (1.8 mmol, 1.5 equiv) of a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 300 mg (1.2 mmol, 1.0 equiv) of methyl ketone **54** in 4 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and allowed to warm to room temperature for 1 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 155 mg of crude alcohols.

To a solution of 155 mg (0.4 mmol, 1.0 equiv) of crude alcohols **55** and **55'** in 2 mL of DMF was added 90 mg (1.2 mmol, 3.0 equiv) of imidazole at room temperature. When the imidazole was dissolved, 110 μ L (0.6 mmol, 1.5 equiv) of triethylsilyl chloride was added at 0°C . The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and then 2 mL of MeOH and 10 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed several times with water and then with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 1:99) to give 160 mg (29% over 2 steps) of two unseparable diastereomers a / b in a 2.5:1 *ratio* of the desired TES-ether **56** as a colorless oil.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 0:100)

Major diastereomer a:

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.89-5.78 (m, 1H, H-2), 5.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H-1), 4.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-1), 3.63 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H-6), 2.10-2.03 (m, 2H, H-3), 1.88-1.74 (m, 1H, H-5), 1.65-1.54 (m, 2H, H-4), 1.44-1.25 (m, 1H, H-5), 1.36 (s, 3H, CH_3 -7), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 18H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.69 (q, J = 7.3 Hz, 12H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 139.4 (C-2), 114.7 (C-1), 111.5 (C-8), 88.4 (C-9), 79.1 (C-6), 72.8 (C-7), 34.4 (C-3), 31.4 (C-5), 26.8 (C-4), 24.5 (CH_3 -7), 7.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 7.4 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 6.5 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.8 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

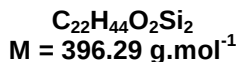
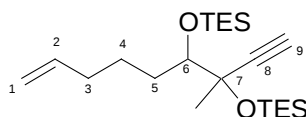
MS (ID, ICP NH_3) m/z 469 ($\text{M}+\text{H}^+$), 351, 335, 204.

HRMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{O}_2\text{Si}_3$: 468.3275. Found: 468.3274.

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.55 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H-6), 1.37 (s, 3H, CH_3 -7), 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

57
6,7-Bis-(triethylsilyloxy)-7-methyl-non-1-en-8-yne



To a solution of 112 mg (0.2 mmol, 1.0 equiv) of enyne **56** in 1 mL of THF was added 63 mg (0.2 mmol, 1.0 equiv) of tetrabutylammonium fluoride hydrate at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 min. It was then quenched with 3 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 3 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 1:99) to give 49 mg (62%) of two unseparable diastereomers a / b in a 2.5:1 *ratio* of the desired enyne **57** as a colorless oil.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 5:95)

Major diastereomer a:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H-1), 4.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 3.64 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H, H-6), 2.39 (s, 1H, H-9), 2.11-2.04 (m, 2H, H-3), 1.66-1.58 (m, 1H, H-4), 1.43-1.23 (m, 3H, H-4, H-5), 1.46 (s, 3H, CH₃-7), 0.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 18H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.69 (q, *J* = 5.3 Hz, 12H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.3 (C-2), 114.8 (C-1), 89.4 (C-8), 80.3 (C-7), 79.3 (C-6), 72.6 (C-9), 34.5 (C-3), 31.6 (C-5), 26.7 (C-4), 24.8 (CH₃-7), 7.5 (Si(CH₂CH₃)₃), 5.8 (Si(CH₂CH₃)₃).

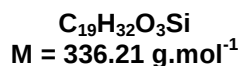
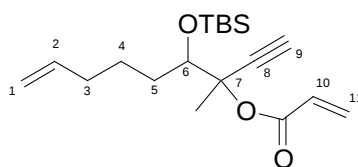
MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 396 (M), 367, 328, 265, 234, 133.

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.53 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H, H-6), 2.44 (s, 1H, H-9), 1.43 (s, 3H, CH₃-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 86.8 (C-8), 79.6 (C-6), 72.8 (C-9).

62
2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-ethynyl-1-methyl-hept-6-enyl acrylate



To 1.0 g (4.1 mmol, 1.0 equiv) of aldehyde **91** in 10 mL of ether at -78°C was added 3.3 mL (5.0 mmol, 1.2 equiv) of a 1.5 M solution of MeLi in ether. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 10 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 1.1 g of crude alcohol.

To a solution of 420 μL (4.9 mmol, 1.2 equiv) of oxalyl chloride in 15 mL of CH_2Cl_2 at -55°C was added 580 μL (8.2 mmol, 2.0 equiv) of DMSO. After 2 min, was added *via* cannula a solution of 1.1 g (4.1 mmol, 1.0 equiv) of crude alcohol in 15 mL of CH_2Cl_2 . The resulting slurry solution was stirred at -55°C for 25 min. At this point, 2.8 mL (20.6 mmol, 5.0 equiv) of triethylamine were added. The solution was warmed to room temperature 5 min later. It was diluted with 20 mL of CH_2Cl_2 and quenched with 30 mL of water. The aqueous phase was extracted twice with 30 mL of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 340 mg of crude methyl ketone **59**.

To a solution of 210 μL (1.4 mmol, 1.1 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 5 mL of THF at -78°C was added 580 μL (1.4 mmol, 1.1 equiv) of a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 340 mg (1.3 mmol, 1.0 equiv) of crude methyl ketone **59** in 5 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and allowed to warm to room temperature for 1 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 320 mg of crude alcohol **60**.

To a solution of 320 mg (0.9 mmol, 1.0 equiv) of crude alcohol **60** in 10 mL of CH_2Cl_2 were added 760 μL (5.4 mmol, 6.0 equiv) of triethylamine and 220 μL (2.7 mmol, 3.0 equiv) of acryloyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. It was then quenched with 10 mL of water and diluted with 10 mL of CH_2Cl_2 . The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 45 mg of crude enyne **61**.

To a solution of 45 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) of enyne **61** in 1 mL of THF was added 29 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) of tetrabutylammonium fluoride hydrate at 0°C . The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 min. It was then quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 3 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 1:99) to give 10 mg (1% over 5 steps) of two unseparable diastereomers a / b in a 4:1 ratio of enyne **62** as a colorless oil.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 10:90)

Major diastereomer a:

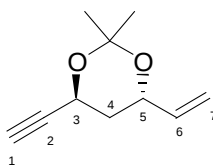
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H-11), 6.10 (dd, J = 17.2, 10.5 Hz, 1H, H-10), 5.87-5.76 (m, 2H, H-2, H-11), 5.02 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-1), 4.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-1), 4.02 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H, H-6), 2.55 (s, 1H, H-9), 2.10-2.03 (m, 2H, H-3), 1.68 (s, 3H, CH_3 -7), 1.66-1.56 (m, 3H, H-4, H-5), 1.49-1.42 (m, 1H, H-4), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 164.8 (C=O), 138.9 (C-2), 131.3 (C-11), 129.5 (C-10), 115.1 (C-1), 83.6 (C-8), 78.6 (C-9), 76.8 (C-6), 74.8 (C-7), 34.2 (C-3), 32.2 (C-5), 26.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (C-4), 22.4 (CH_3 -7), 18.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -3.4, -3.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-11), 6.11 (dd, *J* = 16.9, 10.4 Hz, 1H, H 10), 4.11 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H, H-6).

64
(4S,6S)-4-Ethynyl-2,2-dimethyl-6-vinyl-[1,3]dioxane



C₁₀H₁₄O₂
M=166,10 g.mol⁻¹

To a solution of 245 mg (1.9 mmol, 1.0 equiv) of *anti* diol¹²²⁹ in 10 mL of CH₂Cl₂ were added 36 mg (0.2 mmol, 0.1 equiv) of APTS and 2.4 mL (19.4 mmol, 10.0 equiv) of 2,2-dimethoxypropane. The resulting mixture was stirred for 12 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NaHCO₃ solution and diluted with 10 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x15 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 90:10) to give 141 mg (45%) of enyne **64**.

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 50:50)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.79 (ddd, *J* = 16.9, 10.8, 6.1 Hz, 1H, H-6), 5.26 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H-7), 5.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-7), 4.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-3), 4.35-4.20 (m, 1H, H-5), 2.47 (s, 1H, H-1), 1.81-1.77 (m, 2H, H-4), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)), 1.46 (s, 3H, C(CH₃)).

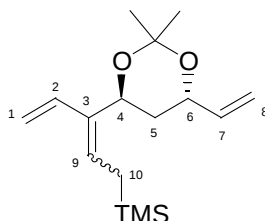
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 137.6 (C-6), 116.6 (C-7), 99.3 (C(CH₃)₂), 82.2 (C-2), 72.8 (C-1), 69.5 (C-5), 59.9 (C-3), 36.7 (C-4), 30.0, 19.3 (C(CH₃)₂).

IR 3311, 2993, 2940, 2865, 1379, 1362, 1259, 1199 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 167 (M+H⁺), 108.

MP 41-43°C.

²²⁹ Prunet, J. ; Funel, J.-A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4555-4558.

65**(4S,6S)-3-(2,2-Dimethyl-6-vinyl-[1,3]dioxan-4-yl)-1-trimethylsilyl-penta-2,4-diene**

C₁₆H₂₈O₂Si
M = 280,19 g.mol⁻¹

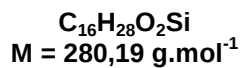
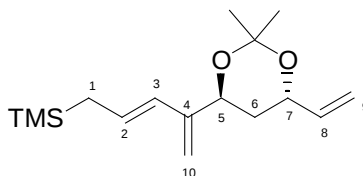
To a solution of 70 mg (0.4 mmol, 1.0 equiv) of enyne **64** and 70 μ L (0.4 mmol, 1 equiv) of allyltrimethylsilane in 1 mL of CH₂Cl₂ degassed three times under Ar, was added 13 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to give 50 mg (45%) of diene **65**.

R_f 0.8 (ether / petroleum ether: 10:90)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.25 (dd, *J* = 15.9, 11.1 Hz, 1H, H-2), 5.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-9), 5.84 (ddd, *J* = 16.2, 10.8, 6.1 Hz, 1H, H-7), 5.24 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-8), 5.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-8), 5.16 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-1), 5.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-1), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4), 4.45-4.31 (m, 1H, H-6), 1.80-1.56 (m, 2H, H-5), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-10), 0.70 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 144.2 (C-3), 138.3 (C-2), 136.3 (C-7), 126.3 (C-9), 115.8 (C-8), 112.4 (C-1), 99.4 (C(CH₃)₂), 70.8 (C-6), 69.3 (C-4), 36.9 (C-5), 27.9, 27.1 (C(CH₃)₂), 24.3 (C-10), -1.7 (Si(CH₃)₃).

66
(4S,6S)-4-(2,2-Dimethyl-6-vinyl-[1,3]dioxan-4-yl)-1-trimethylsilyl-penta-2,4-diene



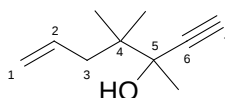
17 mg (15%) of the diene **66** are obtained as a co-product of the previous reaction.

R_f 0.8 (ether / petroleum ether: 10:90)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 5.89 (ddd, *J* = 16.1, 10.9, 6.1 Hz, 1H, H-8), 5.71 (dt, *J* = 16.0, 7.1 Hz, 1H, H-2), 5.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H-9), 5.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-9), 5.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-10), 5.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-10), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-5), 4.48-4.31 (m, 1H, H-7), 1.80-1.55 (m, 2H, H-6), 1.49 (s, 3H, C(CH₃)), 1.45 (s, 3H, C(CH₃)), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1), 0.4 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 147.1 (C-4), 134.7 (C-3), 133.3 (C-8), 125.7 (C-2), 115.8 (C-9), 109.8 (C-10), 99.4 (C(CH₃)₂), 75.3 (C-5), 73.7 (C-7), 36.8 (C-6), 27.9, 27.1 (C(CH₃)₂), 20.5 (C-1), -1.1 (Si(CH₃)₃).

71
3,4,4-Trimethyl-hept-6-en-1-yn-3-ol



$$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$$

$$M = 152.12 \text{ g.mol}^{-1}$$

To 1.0 g (8.9 mmol, 1.0 equiv) of the 2,2-dimethylpent-5-enal in 30 mL of ether at -78°C was added 6.7 mL (10.7 mmol, 1.2 equiv) of a 1.6 M solution of MeLi in ether. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 h. It was then quenched with 20 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 20 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x20 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 40:60) to give 1.1 g (94%) of alcohol as a colorless oil.

To a solution of 860 μL (10.1 mmol, 1.2 equiv) of oxalyl chloride in 10 mL of CH_2Cl_2 at -55°C was added 1.2 mL (16.8 mmol, 2.0 equiv) of DMSO. After 2 min, was added *via* cannula a solution of 1.1 g (8.4 mmol, 1.0 equiv) of crude alcohol in 10 mL of CH_2Cl_2 . The resulting slurry solution was stirred at -55°C for 25 min. At this point, 5.9 mL (42.0 mmol, 5.0 equiv) of triethylamine were added. The solution was warmed to room temperature 5 min later. It was diluted with 10 mL of CH_2Cl_2 and quenched with 20 mL of water. The aqueous phase was extracted twice with 20 mL of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 531 mg of crude ketone.

To a solution of 700 μL (5.0 mmol, 1.2 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 10 mL of THF at -78°C was added 2.0 mL (5.0 mmol, 1.2 equiv) of a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 531 mg (4.2 mmol, 1.0 equiv) of crude ketone in 10 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature for 1 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 941 mg of crude enyne.

To a solution of 941 mg (4.2 mmol, 1.0 equiv) of crude enyne in 10 mL of MeOH was added a catalytic amount of K_2CO_3 . The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 20 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 30:70) to give 110 mg (17% over 3 steps) of enyne **71**.

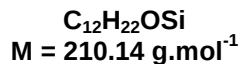
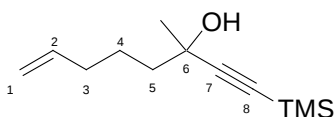
R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 50:50)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.93 (ddt, $J = 17.0, 10.4, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 5.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-1), 5.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 2.49 (s, 1H, H-7), 2.33 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 2.22 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 2.06 (s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH_3 -5), 1.03 (s, 3H, CH_3 -4), 1.02 (s, 3H, CH_3 -4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 136.4 (C-2), 118.0 (C-1), 87.7 (C-6), 74.8 (C-5), 72.9 (C-7), 42.2 (C-3), 41.3 (C-4), 25.2 (CH_3 -5), 22.6 (CH_3 -4), 21.5 (CH_3 -4).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 152 (M), 105, 84.

HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$: 152.1201. Found: 152.1207.

3-Methyl-1-trimethylsilyl-oct-7-en-1-yn-3-ol

To a solution of 600 μL (4.2 mmol, 1.5 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 10 mL of THF at -78°C was added 2.6 mL (4.2 mmol, 1.5 equiv) of a 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 315 mg (2.8 mmol, 1.0 equiv) of crude hept-6-en-2-one in 5 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature for 1 h. It was quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 587 mg of crude alcohol.

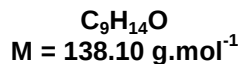
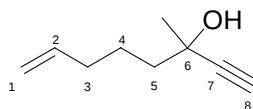
R_f 0.8 (ether / petroleum ether: 50:50)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.84 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.4$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-1), 2.12 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-3), 2.01 (br s, 1H, OH), 1.68-1.58 (m, 4H, H-4, H-5), 1.49 (s, 3H, CH_3 -6), 0.18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 139.0 (C-2), 115.1 (C-1), 109.9 (C-7), 87.8 (C-8), 68.7 (C-6), 43.3 (C-5), 34.0 (C-3), 30.2 (CH_3 -6), 24.3 (C-4), 0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 210 (M), 201, 193.

72
3-Methyl-oct-7-en-1-yn-3-ol



To a solution of 587 mg (2.8 mmol, 1.0 equiv) of the previous alcohol in 10 mL of methyl alcohol was added a catalytic amount of K₂CO₃. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 20 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 30:70) to give 174 mg (45% over 3 steps) of enyne **72**.

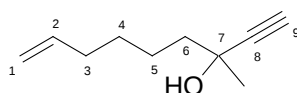
R_f 0.6 (ether / petroleum ether: 50:50)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-1), 2.46 (s, 1H, H-8), 2.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3), 2.01 (br s, 1H, OH), 1.72-1.59 (m, 4H, H-4, H-5), 1.52 (s, 3H, CH₃-6).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 138.8 (C-2), 115.2 (C-1), 88.0 (C-7), 71.8 (C-8), 68.4 (C-6), 43.3 (C-5), 34.0 (C-3), 30.2 (CH₃-6), 24.2 (C-4).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 138 (M), 132, 121, 102.

73
3-Methyl-non-8-en-1-yn-3-ol



$$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$$

$$M = 152.12 \text{ g.mol}^{-1}$$

To a solution of 550 μL (3.9 mmol, 1.5 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 10 mL of THF at -78°C was added 2.9 mL (3.9 mmol, 1.5 equiv) of a 1.3 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 330 mg (2.6 mmol, 1.0 equiv) of oct-7-en-2-one in 5 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature for 1 h. It was quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 580 mg of crude enyne.

To a solution of 580 mg (2.6 mmol, 1.0 equiv) of crude enyne in 10 mL of MeOH was added a catalytic amount of K_2CO_3 . The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 20 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 30:70) to give 232 mg (59% over 2 steps) of enyne **73**.

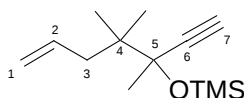
R_f 0.4 (ether / petroleum ether: 50:50)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.82 (ddt, $J = 16.9, 9.4, 6.3$ Hz, 1H, H-2), 5.01 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-1), 4.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-1), 2.44 (s, 1H, H-9), 2.12-2.04 (m, 2H, H-3), 1.70-1.64 (m, 2H, H-6), 1.58-1.42 (m, 4H, H-4, H-5), 1.50 (s, 3H, CH_3 -7).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 139.2 (C-2), 114.9 (C-1), 88.1 (C-8), 71.7 (C-9), 68.5 (C-7), 43.7 (C-6), 34.0 (C-3), 30.1 (CH_3 -7), 29.4, 24.5 (C-4, C-5).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 170 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 153 ($\text{M}+\text{H}^+$).

74
3,4,4-Trimethyl-3-trimethylsilyloxy-hept-6-en-1-yne



$$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OSi}$$
$$M = 224.16 \text{ g.mol}^{-1}$$

To a solution of 110 mg (0.7 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **71** in 3 mL of DMF were added 150 μL (1.1 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine, 110 μL (0.8 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled trimethylsilyl chloride and 9 mg (0.1 mmol, 0.1 equiv) of DMAP. The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h and then 5 mL of MeOH and 5 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed several times with water and then with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 70 mg (43%) of enyne **74**.

R_f 0.8 (petroleum ether)

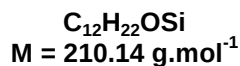
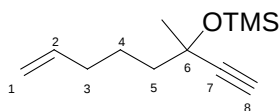
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.88 (ddt, $J = 16.3, 10.6, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 5.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-1), 5.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-1), 2.47 (s, 1H, H-7), 2.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 1.45 (s, 3H, CH_3 -5), 0.96 (s, 3H, CH_3 -4), 0.95 (s, 3H, CH_3 -4), 0.21 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 136.8 (C-2), 117.2 (C-1), 87.9 (C-6), 75.6 (C-5), 73.9 (C-7), 42.0 (C-4), 41.4 (C-3), 26.2 (CH_3 -5), 21.8 (CH_3 -4), 21.6 (CH_3 -4), 2.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 225 ($\text{M}+\text{H}^+$), 205.

HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{OSi}$: 224.1596. Found: 224.1604.

75
3-Methyl-3-trimethylsilyloxy oct-7-en-1-yne



To a solution of 174 mg (1.3 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **72** in 4 mL of DMF were added 260 μ L (2.0 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine, 190 μ L (1.6 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled trimethylsilyl chloride and 15 mg (0.1 mmol, 0.1 equiv) of DMAP. The resulting mixture was stirred at room temperature for 60 h and then 5 mL of MeOH and 5 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed several times with water and then with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 110 mg (42%) of enyne **75**.

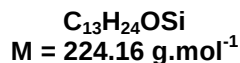
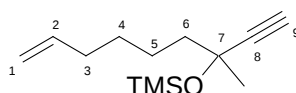
R_f 0.9 (petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.85 (ddt, J = 17.2, 10.1, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.04 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H-1), 2.45 (s, 1H, H-8), 2.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H, H-3), 1.69-1.59 (m, 4H, H-4, H-5), 1.48 (s, 3H, CH₃-6), 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.3 (C-2), 114.9 (C-1), 88.0 (C-7), 72.6 (C-8), 69.6 (C-6), 44.9 (C-5), 34.1 (C-3), 31.5 (CH₃-6), 24.3 (C-4), 2.3 (Si(CH₃)₃).

HRMS Calcd for C₁₂H₂₂OSi: 210.1440. Found: 210.1434.

76
3-Methyl-3-trimethylsilyloxy-non-8-en-1-yne



To a solution of 232 mg (1.5 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **73** in 3 mL of DMF were added 320 μ L (2.3 mmol, 1.5 equiv) of triethylamine, 230 μ L (1.8 mmol, 1.2 equiv) of freshly distilled trimethylsilyl chloride and 18 mg (0.2 mmol, 0.1 equiv) of DMAP. The resulting mixture was stirred at room temperature for 60 h and then 5 mL of MeOH and 5 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed several times with water and then with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 150 mg (44%) of enyne **76**.

R_f 0.8 (petroleum ether)

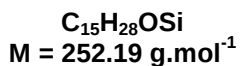
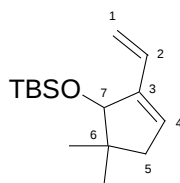
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 2.45 (s, 1H, H-9), 2.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3), 1.68-1.61 (m, 2H, H-6), 1.54-1.40 (m, 4H, H-4, H-5), 1.47 (s, 3H, CH₃-7), 0.20 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.4 (C-2), 114.7 (C-1), 88.6 (C-8), 72.6 (C-9), 69.7 (C-7), 45.3 (C-6), 34.2 (C-3), 31.5 (CH₃-7), 29.4, 24.5 (C-4, C-5), 2.3 (Si(CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 225 (M+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₃H₂₄OSi: 224.1596. Found: 224.1604.

77
1-*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy-5,5-dimethyl-2-vinyl-cyclopent-2-ene



To a solution of 59 mg (0.2 mmol, 1.0 equiv) of the enyne **69** in 2 mL of CH₂Cl₂ degassed once under Ar was added 7 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 28 mg (47%) of diene **77**.

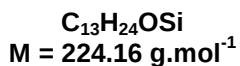
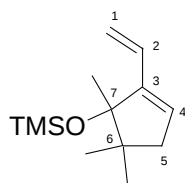
R_f 0.8 (petroleum ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.34 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, H-2), 5.86-5.84 (m, 1H, H-4), 5.36 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H-1), 5.09 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-1), 4.29 (s, 1H, H-7), 2.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H-5), 2.04 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H-5), 1.05 (s, 3H, CH₃-6), 1.04 (s, 3H, CH₃-6), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)).

All other spectral data was in accordance with what is described in the literature.²³⁰

²³⁰ Chatani, N. ; Inoue, H. ; Morimoto, T. ; Muto, T. ; Mura, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4433-4436.

78
1,5,5-trimethyl-1-trimethylsilyloxy-2-vinyl-cyclopent-2-ene



To a solution of 60 mg (0.3 mmol, 1.0 equiv) of enyne **74** in 3 mL of CH₂Cl₂ degassed once under Ar was added 8 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 6 mg (9%) of diene **78**.

R_f 0.8 (petroleum ether)

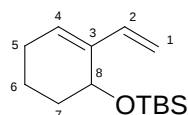
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (dd, *J* = 17.5, 11.2 Hz, 1H, H-2), 5.82 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 5.55 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H-1), 5.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-1), 2.20 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-5), 2.02 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-5), 1.29 (s, 3H CH₃-7), 1.00 (s, 3H, CH₃-6), 0.99 (s, 3H, CH₃-6), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 147.3 (C-3), 131.7 (C-2), 127.2 (C-4), 114.7 (C-1), 87.8 (C-7), 45.3 (C-6), 45.4 (C-5), 29.8 (CH₃-6), 24.5 (CH₃-7), 22.8 (CH₃-6), 3.1 (Si(CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 224 (M), 203, 167.

HRMS Calcd for C₁₃H₂₄OSi: 224.1596. Found: 224.1591.

79
1-tert-Butyl-dimethyl-silyloxy-2-vinyl-cyclohex-2-ene



$$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OSi}$$

$$M = 238.18 \text{ g.mol}^{-1}$$

To a solution of 20 mg (0.08 mmol, 1.0 equiv) of enyne **70** in 3 mL of CH_2Cl_2 degassed once under Ar was added 3 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 16 mg (79%) of diene **79**.

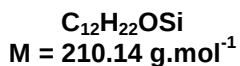
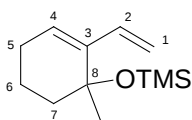
R_f 0.9 (petroleum ether)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.27 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-2), 5.87 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-4), 5.26 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-1), 4.48-4.45 (m, 1H, H-8), 2.22-2.04 (m, 2H, H-5), 1.95-1.77 (m, 2H, H-6, H-7), 1.64-1.53 (m, 2H, H-6, H-7), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

All other spectral data was in accordance with what is described in the literature.²³¹

²³¹ Butenschön, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1695-1697.

80
1-methyl-1-trimethylsilyloxy-2-vinyl-cyclohex-2-ene



To a solution of 55 mg (0.26 mmol, 1.0 equiv) of enyne **75** in 1 mL of CH₂Cl₂ degassed once under Ar was added 8 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 1/99) to give 35 mg (64%) of diene **80**.

R_f 0.9 (petroleum ether)

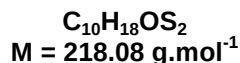
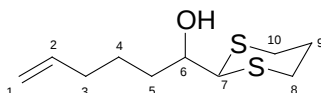
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.34 (dd, *J* = 17.6, 11.3 Hz, 1H, H-2), 5.84-5.79 (m, 1H, H-4), 5.47 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H-1), 5.02 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-1), 2.20-2.03 (m, 2H, H-5), 1.92-1.76 (m, 2H, H-6, H-7), 1.65-1.55 (m, 2H, H-6, H-7), 1.42 (s, 3H, CH₃-8), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.0 (C-3), 138.5 (C-2), 128.2 (C-4), 113.8 (C-1), 74.2 (C-8), 40.4 (C-7), 29.5 (CH₃-8), 26.2 (C-5), 20.9 (C-6), 2.8 (Si(CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 227 (M+NH₃), 201.

HRMS Calcd for C₁₂H₂₂OSi: 210.1440. Found: 210.1440.

89
1-[1,3]Dithian-2-yl-hex-5-en-1-ol



To a solution of 2.2 g (20.1 mmol, 1.1 equiv) of 1,3-dithiane in 50 mL of THF at -20°C was added 12.6 mL (20.1 mmol, 1.1 equiv) of a 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at -20°C for 1 h. A solution of 2.0 g (18.3 mmol, 1.0 equiv) of crude hex-5-enal (obtained *via* a Swern oxidation, 96%) in 10 mL of THF was then added *via* cannula at -78°C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature for 12 h. It was then quenched with 30 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x30 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 25:75) to give 3.3 g (82%) of alcohol **89** as a yellow oil.

R_f 0.1 (ether / petroleum ether: 10:90)

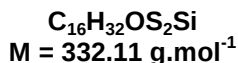
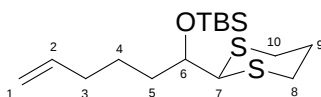
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.04 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 3.92-3.88 (m, 2H, H-6, H-7), 3.00-2.92 (m, 2H, H-8/10), 2.83-2.73 (m, 2H, H-8/10), 2.16-2.07 (m, 3H, H-9, H-3), 2.04-1.94 (m, 1H, H-9), 1.90-1.84 (m, 1H, H-5), 1.70-1.46 (m, 3H, H-4, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.0 (C-2), 115.2 (C-1), 72.4 (C-6), 52.3 (C-7), 34.0 (C-3), 33.9 (C-5), 28.8, 28.3 (C-8, C-10), 26.1 (C-9), 25.4 (C-4).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 236 (M+NH₄⁺), 219 (M+H⁺), 201.

HRMS Calcd for C₁₀H₁₈OS₂: 218.0799. Found: 218.0798.

90
6-*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy-6-[1,3]Dithian-2-yl-hex-1-ene



To a solution of 290 mg (1.3 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **89** in 3 mL of DMF was added 406 mg (5.9 mmol, 4.5 equiv) of imidazole at room temperature. When the imidazole was dissolved, 398 mg (2.6 mmol, 2.0 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and then 1 mL of MeOH and 10 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was washed twice with 5 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2:98) to give 437 mg (quantitative) of TBS-ether **90** as a yellow oil.

R_f 0.6 (ether / petroleum ether: 10:90)

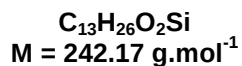
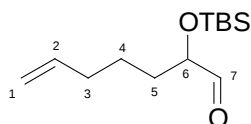
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.83 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.03 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 4.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-7), 3.86 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.91-2.84 (m, 4H, H-8, H-10), 2.15-2.05 (m, 3H, H-3, H-9), 1.93-1.83 (m, 1H, H-9), 1.72-1.66 (m, 2H, H-5), 1.63-1.40 (m, 2H, H-4), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.1 (C-2), 115.0 (C-1), 74.9 (C-6), 55.1 (C-7), 34.3 (C-5), 34.1 (C-3), 31.1, 31.0 (C-8, C-10), 26.8 (C-9), 26.3 (SiC(CH₃)₃), 24.7 (C-4), 18.6 (SiC(CH₃)₃), -4.0 (Si(CH₃)₂).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 350 (M+NH₄⁺), 201.

Anal. Calcd for C₁₆H₃₂OS₂Si: C, 57.77; H, 9.70. Found: C, 57.47; H, 9.94.

91
2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-hept-6-enal



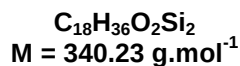
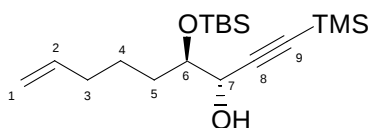
To a solution of 3.6 g of K10-Montmorillonite and 1.5 g (3.6 mmol, 1.0 equiv) of Fe(NO₃)₃·9H₂O in 20 mL of cyclohexane was added *via* cannula a solution of 1.2 g (3.6 mmol, 1.0 equiv) of dithiane **90** in 15 mL of cyclohexane. The resulting mixture was stirred at 50°C for 30 min. It was then filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2:98) to give 626 mg (72%) of aldehyde **91** as a colorless oil.

R_f 0.7 (ether / petroleum ether: 10:90)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.62 (s, 1H, H-7), 5.79 (ddt, *J* = 17.3, 11.2, 7.0 Hz, 1H, H-2), 5.02 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-1), 4.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-1), 3.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-6), 2.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-3), 1.67-1.61 (m, 2H, H-5), 1.52 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H, H-4), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 204.7 (C-7), 138.6 (C-2), 115.4 (C-1), 77.7 (C-6), 33.9 (C-3), 32.4 (C-5), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 24.3 (C-4), 18.6 (SiC(CH₃)₃), -4.2, -4.5 (Si(CH₃)₂).

92
(3*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-trimethylsilanyl-non-8-en-1-yn-3-ol



To a solution of 560 μ L (4.0 mmol, 1.5 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 10 mL of THF at -78°C was added 1.6 mL (4.0 mmol, 1.5 equiv) of a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 643 mg (2.7 mmol, 1.0 equiv) of aldehyde **91** in 5 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and then allowed to warm to room temperature over 1 h. It was quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 40:60) to give 700 mg (78%) of two unseparable diastereomers a / b (**92 anti** / **92 syn**) in a 8:1 ratio of the desired enyne as a colorless oil.

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 5:95)

Major diastereomer a:

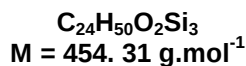
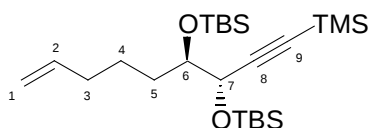
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.79 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 5.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-1), 4.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-1), 4.32 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H, H-7), 3.77-3.73 (m, 1H, H-6), 2.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH), 2.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 1.36-1.73 (m, 4H, H-4, H-5), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 138.9 (C-2), 115.1 (C-1), 103.9 (C-8), 91.6 (C-9), 75.1 (C-6), 66.9 (C-7), 34.1 (C-3), 32.0 (C-5), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (C-4), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -3.9, -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 358 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 341 ($\text{M}+\text{H}^+$), 323.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 63.47; H, 10.65. Found: C, 63.45; H, 10.86.

93
(6R,7S)-6,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-9-trimethylsilyl-non-1-en-8-yne



To a solution of 160 mg (0.5 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **92** in 2 mL of DMF was added 144 mg (2.2 mmol, 4.5 equiv) of imidazole at room temperature. When the imidazole was dissolved, 142 mg (1.0 mmol, 2.0 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and then 1 mL of MeOH and 10 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was then washed twice with 5 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 225 mg (quantitative) of two unseparable diastereomers a / b (**93 anti** / **93 syn**) in a 8:1 ratio of the desired enyne as a colorless oil.

R_f 0.9 (petroleum ether)

Major diastereomer a:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.81 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 6.9 Hz, 1H, H-2), 5.00 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-1), 4.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 4.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 3.70 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-6), 2.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 1.66-1.54 (m, 2H, H-5), 1.51-1.41 (m, 2H, H-4), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.3 (C-2), 114.8 (C-1), 107.4 (C-8), 89.5 (C-9), 75.7 (C-6), 67.5 (C-7), 34.6 (C-3), 32.9 (C-5), 26.4 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 24.4 (C-4), 18.6 (SiC(CH₃)₃), 0.17 (Si(CH₃)₃), -3.7 (Si(CH₃)), -3.9 (Si(CH₃)), -4.0 (Si(CH₃)), -4.7 (Si(CH₃)).

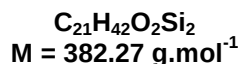
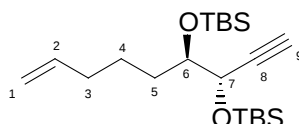
MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 455 (M+H⁺), 338, 321.

HRMS Calcd for C₂₄H₅₀O₂Si₃: 454.3119. Found: 454.3119.

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.30 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-7), 3.60-3.56 (m, 1H, H-6).

94
(6*R*,7*S*)-6,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-non-1-en-8-yne



To a solution of 30 mg (0.07 mmol, 1.0 equiv) of enyne **93** in 1 mL of THF was added 17 mg (0.07 mmol, 1.0 equiv) of tetrabutylammonium fluoride hydrate at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 min. It was then quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 3 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 21 mg (82%) of two unseparable diastereomers a / b (**94 anti** / **94 syn**) in a 8:1 *ratio* of the desired enyne as a colorless oil

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 5:95)

Major diastereomer a:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H, H-2), 5.01 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-1), 4.21 (dd, *J* = 5.3, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.71 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-6), 2.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-9), 2.05 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3), 1.68-1.57 (m, 2H, H-5), 1.53-1.45 (m, 2H, H-4), 0.93 (s, 18H, SiC(CH₃)₃), 0.18 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)).

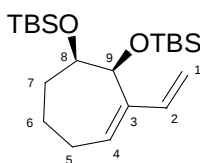
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.2 (C-2), 114.8 (C-1), 84.7 (C-8), 76.0 (C-6), 73.6 (C-9), 67.2 (C-7), 34.3 (C-3), 32.8 (C-5), 26.4 (SiC(CH₃)₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 24.4 (C-4), 18.6 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -3.7 (Si(CH₃)), -3.9 (Si(CH₃)), -4.1 (Si(CH₃)), -4.7 (Si(CH₃)).

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.36 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 1H, H-7), 3.63-3.59 (m, 1H, H-6), 2.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-9).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 139.4 (C-2), 114.7 (C-1), 73.5 (C-9), 67.3 (C-7), 34.2 (C-3).

95
(6*R*,7*S*)-6,7-Bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-vinyl-cycloheptene



$$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$$

$$M = 382.27 \text{ g.mol}^{-1}$$

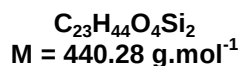
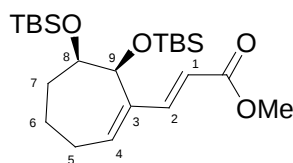
To a solution of 518 mg (1.36 mmol, 1.0 equiv) of enyne **94** in 10 mL of CH_2Cl_2 degassed once under Ar, was added 40 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 350 mg (68%) of diene **95**.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 5:95)

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.22 (dd, $J = 17.8, 11.2$ Hz, 1H, H-2), 5.95 (dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz, 1H, H-4), 5.10 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, H-1), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (s, 1H, H-9), 3.58 (dd, $J = 10.9, 3.5$ Hz, 1H, H-8), 2.55 (dt, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H, H-5), 2.36-2.25 (m, 1H, H-7), 1.95 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H, H-5), 1.72-1.60 (m, 2H, H-6, H-7), 1.41-1.33 (m, 1H, H-6), 0.89 (s, 18H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 141.3 (C-3), 140.0 (C-2), 137.1 (C-4), 110.0 (C-1), 74.1 (C-9), 73.8 (C-8), 34.6 (C-7), 30.1 (C-5), 26.9 (C-6), 26.4 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 382 (M), 268, 251, 223.

96**(6*R*,7*S*)-3-Methyl 6,7-bis-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclohept-1-enyl-acrylate**

To a solution of 330 mg (0.9 mmol, 1.0 equiv) of diene **95** and 230 μL (2.7 mmol, 3.0 equiv) of methyl acrylate in 4 mL of CH_2Cl_2 degassed once under Ar, was added 27 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2:98) to give 150 mg (40%) of the desired diene **96**.

R_f 0.9 (petroleum ether)

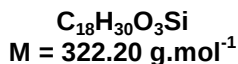
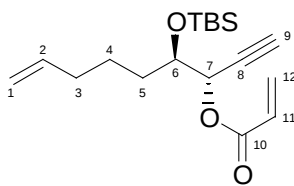
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.22 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 6.39 (dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 5.81 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-1), 4.47 (s, 1H, H-9), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (dd, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 1H, H-8), 2.61 (dt, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 1H, H-5), 2.29 (q, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-7), 2.07 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 1H, H-5), 1.77-1.63 (m, 2H, H-6, H-7), 1.44-1.39 (m, 1H, H-6), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 168.0 (C=O), 148.1 (C-2), 146.1 (C-4), 139.8 (C-3), 114.1 (C-1), 74.2 (C-9), 73.3 (C-8), 51.5 (OCH_3), 34.3 (C-7), 27.1 (C-5), 26.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 (C-6), 18.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 440 (M), 226, 158.

HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}_2$: 440.2778. Found: 440.2776.

100
(1S,2R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-ethynyl-hept-6-enyl acrylate



To a solution of 810 mg (2.4 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **92** in 20 mL of CH₂Cl₂ were added 2.0 mL (14.4 mmol, 6.0 equiv) of triethylamine and 580 µL (7.2 mmol, 3.0 equiv) of acryloyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. It was then quenched with 20 mL of water and diluted with 20 mL of CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted with 3x20 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 620 mg (66%) of crude enyne **99** as a colorless oil.

To a solution of 620 mg (1.6 mmol, 1.0 equiv) of enyne **99** in 10 mL of THF was added 497 mg (1.6 mmol, 1.0 equiv) of tetrabutylammonium fluoride hydrate at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 min. It was then quenched with 10 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 10 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2:98) to give 337 mg (42% over 2 steps) of dienyne **100** as a colorless oil.

R_f 0.8 (petroleum ether)

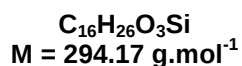
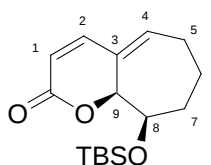
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-12), 6.15 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, H-11), 5.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-12), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.7 Hz, 1H, H-2), 5.46-5.44 (m, 1H, H-7), 5.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-1), 4.96 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-1), 3.89-3.85 (m, 1H, H-6), 2.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-9), 2.08 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3), 1.68-1.63 (m, 2H, H-5), 1.59-1.50 (m, 1H, H-4), 1.47-1.38 (m, 1H, H-4), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 165.4 (C-10), 138.9 (C-2), 132.2 (C-12), 128.3 (C-11), 115.2 (C-1), 79.4 (C-8), 75.3 (C-9), 73.4 (C-6), 68.0 (C-7), 34.0 (C-3), 32.9 (C-5), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 25.1 (C-4), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.1 (Si(CH₃)₂).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 323 (M+H⁺), 251, 191.

HRMS Calcd for C₁₈H₃₀O₃Si: 332.1964. Found: 332.1971.

101
9-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-7,8,9a-tetrahydro-6H-cyclohepta[b]pyran-2-one



To a solution of 337 mg (1.1 mmol, 1.0 equiv) of diyne **100** in 10 mL of CH₂Cl₂ degassed once under Ar was added 33 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 12 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 40/60) to give 110 mg (36%) of diene **101**.

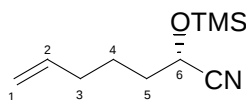
R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-2), 6.23 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H, H-4), 5.68 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-1), 5.44 (s, 1H, H-9), 4.21-4.18 (m, 1H, H-8), 2.46-2.38 (m, 1H, H-5), 2.14-2.01 (m, 2H, H-5, H-7), 1.87-1.67 (m, 2H, H-6, H-7), 1.57-1.50 (m, 1H, H-6), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 163.4 (C=O), 146.0 (C-2), 139.2 (C-3), 136.8 (C-4), 114.3 (C-1), 84.2 (C-9), 71.7 (C-8), 36.6 (C-7), 28.8 (C-5), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 19.4 (C-6), 18.3 (SiC(CH₃)₃), -4.1, -4.6 (Si(CH₃)₂).

HRMS Calcd for C₁₆H₂₆O₃Si: 294.1651. Found: 294.1658.

113
2-(trimethyl-silyloxy)-hept-6-enitrile



$$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOSi}$$

$$M = 197.12 \text{ g.mol}^{-1}$$

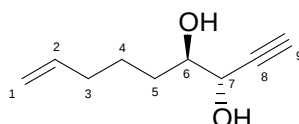
To a solution of 60 mg (0.6 mmol, 1.0 equiv) of hex-5-enal were added dropwise 170 μL (1.3 mmol, 2.2 equiv) of trimethylsilyl cyanide and 0.4 mg (6.10^{-4} mmol, 0.1 mol%) of catalyst **108**. The mixture was then stirred at room temperature for 12 h. Solvent was then removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 2/98) to give 23 mg (17%) of cyanohydrin silyl ether **113**.

R_f 0.8 (ether / petroleum ether: 20:80)

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.6, 6.4$ Hz, 1H, H-2), 5.06 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, H-1), 5.02 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-1), 4.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 1.85-1.80 (m, 2H, H-5), 1.63-1.55 (m, 2H, H-4), 0.23 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 138.1 (C-2), 120.4 (CN), 115.8 (C-1), 61.7 (C-6), 35.6 (C-3), 33.3 (C-5), 24.1 (C-4), 0.02 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

115
(3S,4R)-Non-8-en-1-yne-3,4-diol



$$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$$

$$M = 154.10 \text{ g.mol}^{-1}$$

To a solution of 62 mg (0.3 mmol, 1.0 equiv) of cyanohydrin silyl ether **113** in 1 mL of CH_2Cl_2 was added 530 μL (0.5 mmol, 1.7 equiv) of a 1.0 M solution of DIBAL-H in toluene at -78°C . The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 10:90) to give 19 mg (30%) of the aldehyde **114**.

To a solution of 30 μL (0.2 mmol, 2.0 equiv) of trimethylsilyl acetylene in 1 mL of THF at -78°C was added 120 μL (0.2 mmol, 2.0 equiv) of a 1.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. A solution of 19 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) of aldehyde **114** in 1 mL of THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and allowed to warm to room temperature for 1 h. It was then quenched with 2 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 27 mg of crude enyne.

To a solution of 27 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) of the previous enyne in 1 mL of THF was added 60 mg (0.2 mmol, 2.0 equiv) of tetrabutylammonium fluoride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. It was then quenched with 1 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with 3 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 80:20) to give 11 mg (71% over 2 steps) of two unseparable diastereomers a / b in a 4:1 ratio of enyne **115** as a colorless oil.

R_f 0.3 (ether)

Major diastereomer a:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.83 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.05 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.99 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-1), 4.37-4.34 (m, 1H, H-7), 3.76-3.71 (m, 1H, H-6), 2.88 (br s, 1H, OH-7), 2.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-9), 2.23 (br s, 1H, OH-6), 2.13-2.10 (m, 2H, H-3), 1.64-1.58 (m, 3H, H-4, H-5), 1.51-1.45 (m, 1H, H-4).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 138.8 (C-2), 115.3 (C-1), 81.6 (C-8), 75.5 (C-9), 74.3 (C-6), 66.6 (C-7), 33.9 (C-3), 32.5 (C-5), 25.2 (C-4).

HRMS Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: 154.0994. Found: 154.0998.

Minor diastereomer b (characteristic peaks):

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.21-4.16 (m, 1H, H-7), 3.70-3.65 (m, 1H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 82.7 (C-8), 75.0 (C-6), 66.4 (C-7), 32.2 (C-5).

CHAPITRE IV :

VERS LA SYNTHÈSE DU CYCLE C DE LA PAULITINE

Method A: General procedure for formation of propargylic alcohol from aldehyde or ketone

To a solution of methyl propiolate (1.0 equiv) in THF (0.30 M) at -78°C was added a solution of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 1.1 equiv). The resulting mixture was stirred at -78°C for 30 min. A solution of aldehyde (1.1 equiv) in THF was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h and allowed to warm to room temperature for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Method B: General procedure for formation of silyl ether from aldehyde or ketone

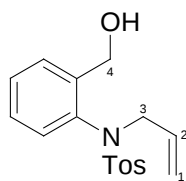
To a solution of HMDS (3.0 equiv) in ether (0.30 M) at -78°C was added a solution of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. Methyl propiolate (3.0 equiv) was then added at -78°C . After 30 min, a solution of aldehyde or ketone (1.0 equiv) in ether was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Method C: General procedure for formation of silyl ether from aldehyde or ketone using trimethylsilyl chloride

To a solution of HMDS (3.0 equiv) in ether (0.30 M) at -78°C was added a solution of *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. Methyl propiolate (3.0 equiv) was then added at -78°C . After 30 min, a solution of aldehyde or ketone (1.0 equiv) in ether was then added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h. After the addition of trimethylsilyl chloride (1.0 equiv), it was allowed to warm to room temperature for 30 min. It was then quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure for RCM reactions

The reaction was performed in a 25 mL Schlenk equipped with a condenser. The enyne in 2 mL of CH_2Cl_2 was degassed once. Hoveyda-Blechert's catalyst (1 mol%) was added and the mixture was heated at 40°C for 12 hours. Solvent was removed *in vacuo*.

***N*-Allyl-*N*-(2-hydroxymethyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide**

$$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$$

$$M = 317.11 \text{ g.mol}^{-1}$$

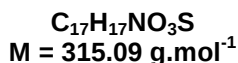
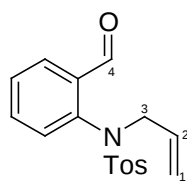
To a solution of 500 mg (1.7 mmol, 1.0 equiv) of *N*-(2-hydroxymethyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide in 3 mL of acetone were added 1.7 g (11.9 mmol, 7.0 equiv) of K_2CO_3 and 330 μL (3.7 mmol, 2.2 equiv) of allylbromide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 60 h and then quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 20:80) to give 295 mg (56%) of the desired alcohol.

R_f 0.2 (ether / petroleum ether: 40:60)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.61-7.58 (m, 1H, H-ar), 7.58-7.53 (m, 2H, H-ar), 7.37-7.27 (m, 3H, H-ar), 7.17-7.12 (m, 1H, H-ar), 6.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-ar), 5.75-5.67 (m, 1H, H-2), 5.04-4.93 (m, 3H, H-1, H-4), 4.54-4.49 (m, 2H, H-3, H-4), 3.78-3.69 (m, 1H, H-3), 3.21 (br s, 1H, OH), 2.46 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 144.5, 142.7, 137.4, 134.9 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 132.2 (C-2), 131.4, 130.0, 129.9, 129.5, 129.4, 128.6, 128.5, 127.9 (C-ar), 120.4 (C-1), 61.5 (C-4), 55.5 (C-3), 22.0 (CH_3).

MS (ID, ICP NH_3) m/z 335 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 318 ($\text{M}+\text{H}^+$), 300.

N-Allyl-N-(2-formyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide

To a solution of 950 mg (3.0 mmol, 1.0 equiv) of the previous alcohol in 10 mL of CH₂Cl₂ was added 970 mg (4.5 mmol, 1.5 equiv) of pyridinium chlorochromate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The sluggish mixture was then extracted with 3x20 mL of ether. The combined organic layers were concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 40:60) to give 765 mg (81%) of the desired aldehyde.

R_f 0.4 (ether / petroleum ether: 40:60)

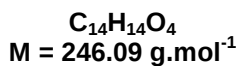
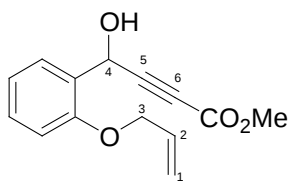
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.42 (s, 1H, H-4), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 7.49-7.44 (m, 4H, H-ar), 7.31-7.28 (m, 2H, H-ar), 6.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-ar), 5.70 (ddt, *J* = 16.5, 9.0, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-1), 5.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-1), 4.60 (br s, 1H, H-3), 3.84 (br s, 1H, H-3), 2.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 190.6 (C-4), 144.6, 142.0, 136.4, 134.8 (C_q-ar), 134.4 (C-ar), 132.0 (C-2), 130.1, 129.0, 128.8 (C-ar), 121.0 (C-1), 54.8 (C-3), 22.0 (CH₃).

IR 3080, 3034, 1688, 1482, 1166 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 333 (M+NH₄⁺), 316 (M+H⁺), 300.

121
Methyl 4-(2-allyloxy-phenyl)-4-hydroxy-but-2-ynoate



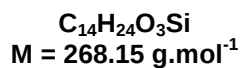
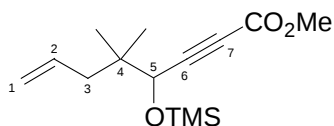
Alcohol **121** (627 mg, 2.6 mmol) was obtained from the corresponding aldehyde (1.4 g, 7.0 mmol) in 40% yield, using **method A**.

R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45-7.42 (m, 1H, H-ar), 7.34-7.32 (m, 1H, H-ar), 7.01-6.99 (m, 1H, H-ar), 6.94-6.92 (m, 1H, H-ar), 6.10 (ddt, *J* = 17.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H, H-2), 5.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4), 5.46 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, H-1), 5.33 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 156.2 (C=O), 154.3 (C_q-ar), 132.9 (C-2), 130.6, 128.6 (C-ar), 127.5 (C_q-ar), 121.7 (C-ar), 118.6 (C-1), 112.7 (C-ar), 87.1 (C-5), 77.7 (C-6), 69.6 (C-3), 62.1 (C-4), 53.3 (OCH₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 227, 196.

Methyl 5,5-dimethyl-4-trimethylsilyloxy-oct-7-en-2-ynoate

The desired silyl ether (890 mg, 3.4 mmol) was obtained from 2,2-dimethylpent-4-enal (500 mg, 4.5 mmol) in 75% yield, using **method C**.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

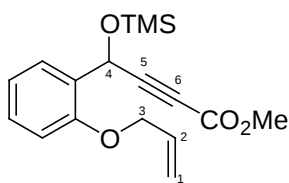
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.0, 11.0, 7.2 Hz, 1H, H-2), 5.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-1), 5.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-1), 4.13 (s, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.14 (dd, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 1H, H-3), 2.08 (dd, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 1H, H-3), 0.94 (s, 6H, CH₃-4), 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.3 (C=O), 134.9 (C-2), 118.3 (C-1), 88.3 (C-6), 77.6 (C-7), 70.4 (C-5), 53.1 (OCH₃), 42.8 (C-3), 39.6 (C-4), 23.0, 22.8 (CH₃-4), 0.4 (Si(CH₃)₃).

IR 1715, 1453, 1269, 1239 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 227, 210, 192, 176, 125.

124
Methyl 4-(2-allyloxy-phenyl)-4-trimethylsilyloxy-but-2-ynoate



$$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$$

$$M = 318.13 \text{ g.mol}^{-1}$$

Silyl ether **124** (226 mg, 0.7 mmol) from the corresponding aldehyde (200 mg, 1.2 mmol) in 58% yield, using **method B**.

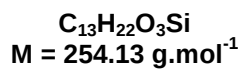
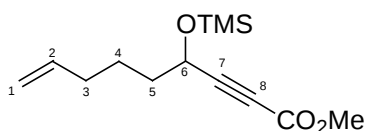
R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.64-7.62 (m, 1H, H-ar), 7.29-7.26 (m, 1H, H-ar), 7.03-6.99 (m, 1H, H-ar), 6.88-6.86 (m, 1H, H-ar), 6.08 (ddt, $J = 16.5, 10.4, 5.0$ Hz, 1H, H-2), 5.72 (s, 1H, H-4), 5.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-1), 5.31 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1), 4.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 155.1 (C=O), 154.4 (C_q -ar), 133.4 (C-2), 129.9 (C-ar), 128.5 (C_q -ar), 128.3, 121.4 (C-ar), 118.0 (C-1), 112.2 (C-ar), 88.6 (C-5), 76.0 (C-6), 69.4 (C-3), 59.0 (C-4), 53.1 (OCH_3), 0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR 1714, 1599, 1489 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 336 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 319 ($\text{M}+\text{H}^+$), 303, 246, 229.

Methyl 4-trimethylsilyloxy-non-8-en-2-ynoate

The desired silyl ether (400 mg, 1.6 mmol) was obtained from the corresponding aldehyde (436 mg, 4.4 mmol) in 36% yield, using **method B**.

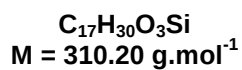
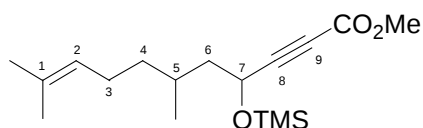
R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 60:40)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.79 (ddt, J = 17.0, 10.4, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.01 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-1), 4.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-1), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.07 (q, J = 6.8 Hz, 2H, H-3), 1.75-1.70 (m, 2H, H-5), 1.55-1.48 (m, 2H, H-4), 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.3 (C=O), 138.6 (C-2), 115.4 (C-1), 89.2 (C-7), 76.2 (C-8), 62.5 (C-6), 53.1 (OCH₃), 37.4 (C-5), 33.6 (C-3), 24.6 (C-4), 0.4 (Si(CH₃)₃).

IR 1715, 1701, 1434, 1245 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) m/z 231, 201.

Methyl 6,10-Dimethyl-4-trimethylsilyloxy-undec-9-en-2-ynoate

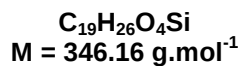
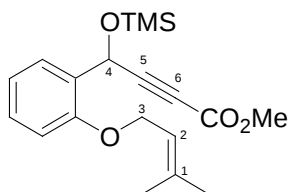
The desired silyl ether (580 mg, 1.9 mmol) was obtained from the corresponding aldehyde (385 mg, 2.5 mmol) in 75% yield, using **method C**.

R_f 0.7 (ether / petroleum ether: 80:20)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.23-5.11 (m, 1H, H-2), 4.66-4.52 (m, 1H, H-7), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.98-1.81 (m, 2H, H-3), 1.66 (s, 3H, CH₃-1), 1.61 (s, 3H, CH₃-1), 1.69-1.56 (m, 1H, H-5), 1.53-1.41 (m, 2H, H-6), 1.33-1.21 (m, 2H, H-4), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃-5), 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.3 (C=O), 131.8 (C-1), 124.9 (C-2), 89.7 (C-8), 79.3 (C-9), 60.9 (C-7), 53.1 (OCH₃), 45.2 (C-6), 37.5 (C-4), 31.4 (CH₃-5), 29.8 (C-5), 26.1 (CH₃-1), 25.6 (C-3), 19.4 (CH₃-1), 0.2 (Si(CH₃)₃).

Methyl 4-[2-(3-methyl-but-2-enyloxy)-phenyl]-4-trimethylsilyloxy-but-2-ynoate



The desired silyl ether (783 mg, 2.3 mmol) from the corresponding aldehyde (540 mg, 2.8 mmol) in 80% yield, using **method B**.

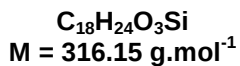
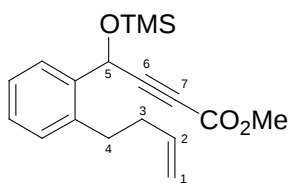
R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61-7.24 (m, 3H, H-ar), 6.99-6.82 (m, 1H, H-ar), 5.94 (s, 1H, H-4), 5.49-5.45 (m, 1H, H-2), 4.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3), 4.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃-1), 1.73 (s, 3H, CH₃-1), 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 155.5 (C=O), 154.4 (C_q-ar), 138.2 (C-1), 130.0 (C-ar), 128.7 (C_q-ar), 128.5, 121.1 (C-ar), 120.1 (C-2), 112.2 (C-ar), 88.5 (C-5), 76.0 (C-6), 65.6 (C-3), 59.0 (C-4), 53.1 (OCH₃), 26.2, 18.4 (CH₃-1), 0.4 (Si(CH₃)₃).

IR 1712, 1454, 1269, 1240 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 364 (M+NH₄⁺), 292, 274, 257, 229.

Methyl 4-(2-but-3-enyl-phenyl)-4-trimethylsilyloxy-but-2-ynoate

The desired silyl ether (167 mg, 0.5 mmol) was obtained from the corresponding aldehyde (194 mg, 1.2 mmol) in 44% yield, using **method B**.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

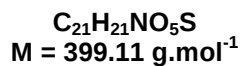
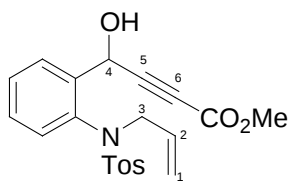
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.68-7.65 (m, 1H, H-ar), 7.35-7.22 (m, 3H, H-ar), 5.89 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, H-2), 5.72 (s, 1H, H-5), 5.10 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H-1), 5.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.82 (m, 2H, H-4), 2.45-2.40 (m, 2H, H-3), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.1 (C=O), 140.0 (C_q-ar), 138.3 (C-2), 137.6 (C_q-ar), 130.5, 129.7, 127.6, 127.2 (C-ar), 115.2 (C-1), 87.9 (C-6), 78.4 (C-7), 59.8 (C-5), 53.1 (OCH₃), 35.6 (C-3), 32.2 (C-4), 0.6 (Si(CH₃)₃).

IR 1715, 1269, 1246 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) m/z 317 (M+H⁺), 301, 244, 227.

125
Methyl 4-{2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-phenyl}-4-hydroxy-but-2-ynoate

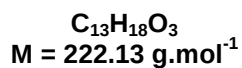
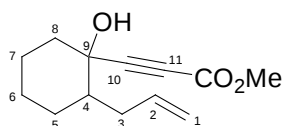


Alcohol **125** (164 mg, 0.41 mmol) was obtained from the corresponding aldehyde (270 mg, 0.85 mmol) in 48% yield, using **method C**.

R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92-7.90 (m, 1H, H-ar), 7.98-7.92 (m, 2H, H-ar), 7.54-7.52 (m, 1H, H-ar), 7.45-7.28 (m, 1H, H-ar), 7.22-7.19 (m, 2H, H-ar), 6.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-ar), 6.17 (s, 1H, H-4), 5.77-5.67 (m, 1H, H-2), 5.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1), 5.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-1), 4.58 (dd, *J* = 14.1, 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H, H-3), 2.49 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.2 (C=O), 144.9, 141.5, 136.4, 134.1 (C_q-ar), 131.5 (C-2), 130.4, 130.1, 129.9, 129.3, 128.6, 127.6 (C-ar), 121.3 (C-1), 86.8 (C-6), 77.7 (C-5), 60.0 (C-4), 55.5 (C-3), 53.2 (OCH₃), 22.1 (CH₃).

126**Methyl (2-allyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-propynoate**

Alcohol **126** (452 mg, 2.0 mmol) was obtained from the corresponding ketone (400 mg, 2.9 mmol) in 70% yield, using **method C**.

R_f 0.4 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87-5.77 (m, 1H, H-2), 5.10 (d, J = 19.7 Hz, 1H, H-1), 5.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H, H-1), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H-3), 2.14-1.99 (m, 2H, H-3, H-8), 1.77-1.54 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.39-1.20 (m, 2H, H-5, H-6).

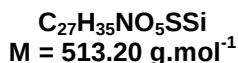
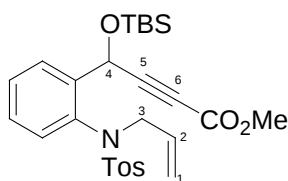
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.4 (C=O), 137.4 (C-2), 117.2 (C-1), 91.8 (C-10), 75.7 (C-11), 66.3 (C-9), 53.2 (OCH₃), 45.3 (C-4), 39.3 (C-8), 35.8 (C-3), 25.8, 25.1 (C-5, C-6), 21.1 (C-7).

IR 1715, 1434, 1269, 1242 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) m/z 240 (M+NH₄⁺), 222 (M), 205.

127

Methyl 4-{2-[allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-phenyl}-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-but-2-ynoate



To a solution of 85 mg (0.2 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **125** in 1 mL of DMF was added 42 mg (0.6 mmol, 3.0 equiv) of imidazole at room temperature. When the imidazole was dissolved, 46 mg (0.3 mmol, 1.5 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h and then 1 mL of MeOH and 10 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was washed twice with 5 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 20:80) to give 40 mg (36%) of enyne **127**.

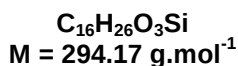
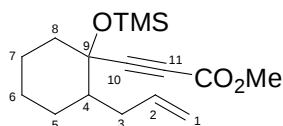
R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80-7.78 (m, 1H, H-ar), 7.57-7.54 (m, 2H, H-ar), 7.31-7.27 (m, 4H, H-ar), 6.43 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-ar), 6.38 (s, 1H, H-4), 5.90-5.81 (m, 1H, H-2), 5.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-1), 5.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-1), 4.36 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H, H-3), 2.46 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 6H, SiC(CH₃)₂), 0.88 (s, 3H, SiC(CH₃)), 0.30 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.18 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 154.3 (C=O), 142.1, 141.5, 136.4, 135.2 (C_q-ar), 132.8 (C-2), 130.4, 130.0, 129.5, 129.2, 128.8, 128.3, 128.0 (C-ar), 120.0 (C-1), 89.0 (C-5), 76.8 (C-6), 60.7 (C-4), 55.5 (C-3), 53.1 (OCH₃), 26.1 (SiC(CH₃)₃), 22.0 (CH₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

IR 1716, 1489, 1440, 1352 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 515, 457, 397, 380.

128**Methyl (2-allyl-1-trimethylsilyloxy-cyclohexyl)-propynoate**

To a solution of 26 mg (0.1 mmol, 1.0 equiv) of alcohol **126** in 1 mL of DMF were added 1 mg (11.10^{-3} mmol, 0.1 equiv) of DMAP, 20 μL (0.2 mmol, 2.0 equiv) of triethylamine and 16 μL (0.2 mmol, 2.0 equiv) of freshly distilled trimethylsilyl chloride. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. It was then added 1 mL of MeOH and 2 mL of ether and the solution was stirred for 30 min. The mixture was then quenched with 3 mL of a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether) to give 30 mg (quantitative) of silyl ether **128**.

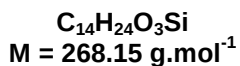
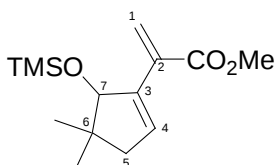
R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.81-5.71 (m, 1H, H-2), 5.04 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, H-1), 5.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-1), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-3), 2.10-1.78 (m, 2H, H-3, H-8), 1.68-1.45 (m, 6H, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8), 1.26-1.11 (m, 2H, H-5, H-6), 0.22 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 154.3 (C=O), 138.0 (C-2), 116.3 (C-1), 89.6 (C-10), 79.6 (C-11), 74.3 (C-9), 53.1 (OCH_3), 49.2 (C-4), 41.9 (C-8), 35.3 (C-3), 28.6, 25.5 (C-5, C-6), 24.3 (C-7), 2.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR 1718, 1584, 1491, 1438 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 312 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 295 ($\text{M}+\text{H}^+$), 240, 222, 205, 124.

129**Methyl 2-(4,4-dimethyl-5-trimethylsilyloxy-cyclopent-1-enyl)-acrylate**

Diene **129** (887 mg, 3.3 mmol) was obtained from the corresponding enyne (890 mg, 3.3 mmol) in quantitative yield.

R_f 0.7 (ether / petroleum ether: 80:20)

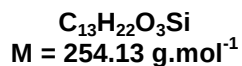
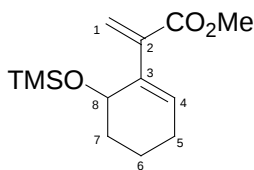
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 6.07 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4), 5.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1), 4.49 (s, 1H, H-7), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.33 (dd, $J = 17.3, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 2.11 (dd, $J = 17.3, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 1.07 (s, 3H, CH_3 -6), 1.04 (s, 3H, CH_3 -6), 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 167.5 (C=O), 141.7 (C-2), 136.8 (C-3), 133.3 (C-4), 126.0 (C-1), 85.5 (C-7), 52.3 (OCH_3), 46.1 (C-5), 42.7 (C-6), 28.5, 23.7 (CH_3 -6), 0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR 2927, 1716, 1632, 1434 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 269 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$: 268.1495. Found: 268.1504.

Methyl 2-(6-trimethylsilyloxy-cyclohex-1-enyl)-acrylate

The desired diene (189 mg, 0.7 mmol) was obtained for the corresponding enyne (225 mg, 0.9 mmol) in 84% yield.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

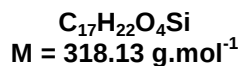
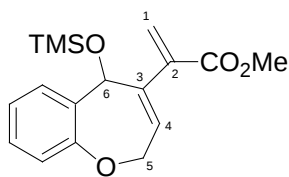
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.87 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4), 5.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.60-4.56 (m, 1H, H-8), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.12-2.07 (m, 2H, H-5), 1.88-1.74 (m, 2H, H-6, H-7), 1.70-1.58 (m, 2H, H-6, H-7), 0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.9 (C=O), 145.7 (C-2), 144.3 (C-3), 130.5 (C-4), 125.6 (C-1), 67.1 (C-8), 52.2 (OCH₃), 32.7 (C-7), 26.0 (C-5), 18.9 (C-6), 0.7 (Si(CH₃)₃).

IR 1711, 1586, 1482, 1434 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 272 (M+NH₄⁺), 255 (M+H⁺), 165.

HRMS Calcd for C₁₃H₂₂O₃Si: 254.1338. Found: 254.1345.

130**Methyl 2-(5-trimethylsilyloxy-2,5-dihydro-benzo[b]oxepin-4-yl)-acrylate**

Diene **130** (50 mg, 0.2 mmol) was obtained from the corresponding enyne (300 mg, 0.9 mmol) in 17% yield, after purification by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 5:95).

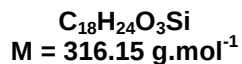
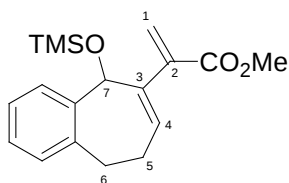
R_f 0.70 (ether / petroleum ether: 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43-7.36 (m, 4H, H-ar), 6.14-6.11 (m, 1H, H-6), 5.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1), 5.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1), 5.37-5.35 (m, 1H, H-4), 4.84 (dd, $J = 17.0, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 4.47 (dd, $J = 17.0, 2.5$ Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 0.25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 168.1 (C=O), 155.5 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 143.5 (C-2), 142.8 (C-3), 140.5 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 128.6 (C-ar), 124.8 (C-1), 124.7 (C-4), 124.6, 124.4, 121.2 (C-ar), 71.1 (C-5), 69.2 (C-6), 52.1 (OCH_3), 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR 1766, 1485, 1291 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$: 318.1287. Found: 318.1279.

Methyl 2-(5-trimethylsilyloxy-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-acrylate

The desired diene (160 mg, 0.5 mmol) was obtained from the corresponding enyne (160 mg, 0.5 mmol) in quantitative yield.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 60:40)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29-7.14 (m, 4H, H-ar), 5.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 5.70 (s, 1H, H-7), 5.54-5.52 (m, 2H, H-1, H-4), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.17-2.99 (m, 2H, H-6), 2.55-2.33 (m, 2H, H-5), 0.37 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

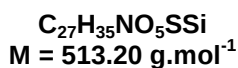
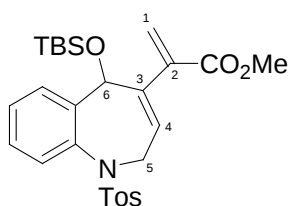
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.4 (C=O), 144.7 (C-2), 144.5 (C_q-ar), 142.5 (C-3), 139.2 (C_q-ar), 129.3 (C-4), 128.8, 127.5, 126.2, 125.0 (C-ar), 124.7 (C-1), 72.0 (C-7), 52.1 (OCH₃), 31.2 (C-6), 30.0 (C-5), 0.6 (Si(CH₃)₃).

IR 1765, 1587, 1484, 1450 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) m/z 316 (M), 301, 227.

HRMS Calcd for C₁₈H₂₄O₃Si: 316.1495. Found: 316.1489.

Methyl 2-[5-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(toluene-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-yl]-acrylate



The desired diene (40 mg, 0.08 mmol) was obtained from enyne **127** (52 mg, 0.1 mmol) in 77% yield.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

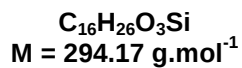
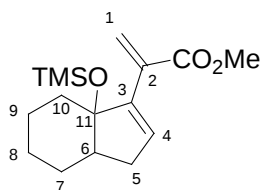
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78-7.76 (m, 2H, H-ar), 7.45-7.43 (m, 1H, H-ar), 7.35-7.33 (m, 2H, H-ar), 7.22-7.20 (m, 1H, H-ar), 7.15-7.12 (m, 2H, H-ar), 6.09 (s, 1H, H-6), 6.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.31 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-4), 5.00 (dd, *J* = 18.7, 3.3 Hz, 1H, H-5), 4.34 (dd, *J* = 18.7, 3.3 Hz, 1H, H-5), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 6H, SiC(CH₃)₂), 0.90 (s, 3H, SiC(CH₃)₃), -0.06 (s, 3H, Si(CH₃)), -0.15 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.6 (C=O), 144.9 (C-2), 144.5 (C-3), 143.4, 142.6, 138.9, 135.7 (C_q-ar), 130.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6 (C-ar), 125.6 (C-1), 124.8 (C-ar), 123.1 (C-4), 69.2 (C-6), 52.0 (OCH₃), 49.2 (C-5), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 22.0 (CH₃), 18.7 (SiC(CH₃)₃), -4.6, -5.2 (Si(CH₃)₂).

IR 2927, 1726, 1586, 1474 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 532 (M+H⁺+NH₄⁺), 380.

HRMS Calcd for C₂₇H₃₅NO₅Si: 513.2005. Found: 513.2012.

Methyl 2-(7a-trimethylsilyloxy-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-inden-1-yl)-acrylate

The desired diene (130 mg, 0.4 mmol) was obtained from enyne **128** (150 mg, 0.5 mmol) in 87% yield.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

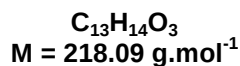
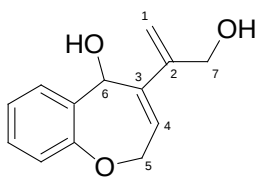
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.21-6.19 (m, 2H, H-1, H-4), 6.01 (s, 1H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.30-2.10 (m, 5H, H-5, H-6, H-10), 1.74-1.27 (m, 6H, H-7, H-8, H-9), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 168.3 (C=O), 145.2 (C-2), 138.5 (C-3), 131.3 (C-4), 123.4 (C-1), 85.9 (C-11), 52.4 (OCH₃), 46.5 (C-6), 36.3 (C-10), 33.5 (C-5), 25.3, 22.1, 20.9 (C-7, C-8, C-9), 2.2 (Si(CH₃)₃).

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 295 (M+H⁺), 222, 205.

HRMS Calcd for C₁₆H₂₆O₃Si: 294.1651. Found: 294.1653.

131
4-(1-Hydroxymethyl-vinyl)-2,5-dihydro-benzo[b]oxepin-5-ol



To a solution of 555 mg (1.8 mmol, 1.0 equiv) of crude diene **130** in 6 mL of CH₂Cl₂ was added 4.2 mL (4.3 mmol, 2.4 equiv) of a 1.0 M solution of DIBAL-H in CH₂Cl₂. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous Rochelle salt solution for 2 h. The aqueous phase was extracted with 3x50 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 508 mg of crude alcohol as a colorless oil.

To a solution of 508 mg (1.8 mmol, 1.0 equiv) of crude alcohol in 6 mL of THF was added 607 mg (2.0 mmol, 1.1 equiv) of tetrabutylammonium fluoride hydrate. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. It was then quenched with 5 mL of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with 5 mL of ether. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (60:40 to 100:0) to give 49 mg (13% from enyne **124**) of diol **131** as a colorless oil.

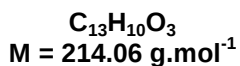
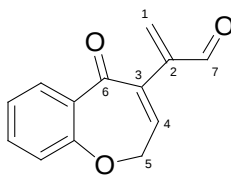
R_f 0.3 (ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.34 (m, 3H, H-ar), 7.15-7.11 (m, 1H, H-ar), 5.75-5.73 (m, 1H, H-4), 5.28 (s, 1H, H-1), 5.21 (s, 1H, H-1), 5.09 (s, 1H, H-6), 4.95 (dd, *J* = 17.9, 4.0 Hz, 1H, H-5), 4.52 (dd, *J* = 17.9, 2.0 Hz, 1H, H-5), 4.47 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-7), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 157.5 (C_q-ar), 149.1 (C-3), 140.8 (C-2), 136.8 (C_q-ar), 130.3, 128.8 (C-ar), 127.6 (C-4), 125.2, 122.0 (C-ar), 113.0 (C-1), 73.2 (C-6), 71.3 (C-5), 65.3 (C-7).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₄O₃: 218.0943. Found: 218.0935.

132
2-(5-Oxo-2,5-dihydro-benzo[b]oxepin-4-yl)-propenal



To a solution of 480 mg (1.7 mmol, 10.0 equiv) of IBX in 5 mL of DMSO (dissolved over 20 min) was added a solution of 37 mg (0.2 mmol, 1.0 equiv) of diol **131** in 1 mL of THF. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. It was then diluted with 6 mL of water and the white precipitate was filtered (rinsed several times with ether). The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 60:40) to give 5 mg (14%) of aldehyde **132** as a colorless oil.

R_f 0.4 (ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.62 (s, 1H, H-7), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-ar), 7.52-7.48 (m, 1H, H-ar), 7.18-7.16 (m, 1H, H-ar), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-ar), 6.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-4), 6.55 (s, 1H, H-1), 6.27 (s, 1H, H-1), 4.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-5).

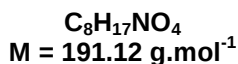
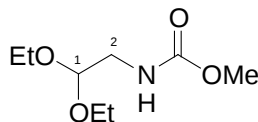
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 192.1 (C-7), 190.8 (C-6), 159.9 (C_q-ar), 147.3 (C-3), 142.5 (C-2), 136.6 (C-4), 136.5 (C-1), 135.5, 132.0 (C-ar), 128.5 (C_q-ar), 123.5, 121.17 (C-ar), 67.8 (C-5).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₀O₃: 214.0630. Found: 214.0637.

CHAPITRE VI :

METATHESE CROISEE DE COMPOSES AZOTES

Methyl (2,2-diethoxy-ethyl)-carbamate



To a solution of 730 μL (5.0 mmol, 1.0 equiv) of 2,2-diethoxyethylamine in 15 mL of ether was added 2.8 mL (20.0 mmol, 4.0 equiv) of triethylamine. After 5 min, was added 360 μL (5.0 mmol, 1.0 equiv) of acetyl chloride in 5 mL of ether. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 h. It was then filtered, washed with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with 3x20 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to give 670 mg (70%) of the desired carbamate as a colorless oil.

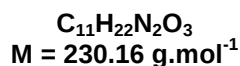
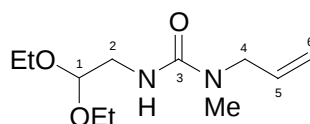
R_f 0.6 (ether / petroleum ether: 80:20)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.95 (br s, 1H, N-H), 4.50 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-1), 3.76 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3.56 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3.34-3.28 (m, 2H, H-2), 1.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 158.1 (C=O), 102.1 (C-1), 63.0 (OCH_2CH_3), 62.9 (OCH_2CH_3), 52.4 (OCH_3), 42.6 (C-2), 15.5 (OCH_2CH_3).

IR 1707, 1534, 1125 cm^{-1} .

154
1-Allyl-3-(2,2-diethoxy-ethyl)-1-methyl-urea



To a solution of 270 μ L (0.5 mmol, 1.0 equiv) of AlMe₃ in 1 mL of toluene was added a solution of 100 μ L (1.2 mmol, 2.4 equiv) of *N*-methylallylamine in 1 mL of toluene at 0°C. After 45 min, was added a solution of 105 mg (0.5 mmol, 1.0 equiv) of methyl carbamate in 1 mL of toluene. The resulting mixture was stirred at 40°C for 36 h. It was then quenched with a saturated aqueous Rochelle salt solution. The aqueous phase was extracted with 3x5 mL of ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (70:30, 100:0) to give 79 mg (65%) of urea **154** as a colorless oil.

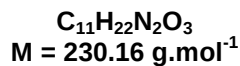
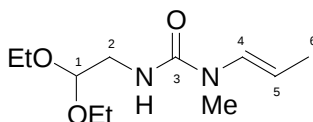
R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 80:20)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.86-5.76 (m, 1H, H-5), 5.19-5.13 (m, 2H, H-6), 4.75 (br s, 1H, N-H), 4.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-1), 3.93-3.87 (m, 2H, H-4), 3.76 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.74 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.58 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.56 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.39-3.35 (m, 2H, H-2), 2.88 (s, 3H, NCH₃), 1.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 158.1 (C-3), 133.9 (C-5), 117.1 (C-6), 102.1 (C-1), 63.0 (OCH₂CH₃), 62.9 (OCH₂CH₃), 51.6 (C-4), 42.6 (C-2), 34.6 (NCH₃), 15.5 (OCH₂CH₃).

IR 2950, 1680, 1540, 1130 cm⁻¹.

156
3-(2,2-Diethoxy-ethyl)-1-methyl-1-propenyl-urea



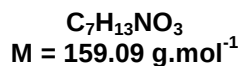
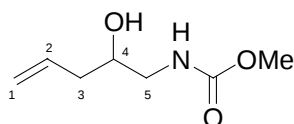
To a solution of 72 mg (0.3 mmol, 1.0 equiv) of urea **154** in 1 mL of CH₂Cl₂ degassed three times under Ar, was added 3 mg (1 mol%) of **Grubbs II**. The resulting mixture was heated at 40°C for 48 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 70:30) to give 28 mg (40%) of urea **156**.

R_f 0.2 (ether / petroleum ether: 80:20)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.04-6.00 (m, 1H, H-4), 5.49-5.45 (m, 1H, H-5), 4.53 (br s, 1H, N-H), 4.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.72 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.57 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.39-3.36 (m, 2H, H-2), 2.88 (s, 3H, NCH₃), 1.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 158.1 (C-3), 123.7 (C-4), 105.3 (C-5), 102.1 (C-1), 63.0 (OCH₂CH₃), 62.9 (OCH₂CH₃), 42.6 (C-2), 34.6 (NCH₃), 17.2 (C-6), 15.5 (OCH₂CH₃).

IR 2952, 1685, 1535, 1132 cm⁻¹.

Methyl (2-hydroxy-pent-4-enyl)-carbamate

To a solution of 870 mg (3.9 mmol, 3.0 equiv) of SnCl₂, 340 μ L (3.9 mmol, 3.0 equiv) of allylbromide and 1.3 g (7.8 mmol, 6.0 equiv) of KI in 12 mL of water was added a solution of 250 mg (1.3 mmol, 1.0 equiv) of methyl (2,2-diethoxy-ethyl)-carbamate in 4 mL of water at 35°C. The resulting mixture was stirred at 30°C for 45 min. The aqueous phase was extracted with 5x12 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 80:20) to give 85 mg (41%) of alcohol as a colorless oil.

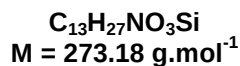
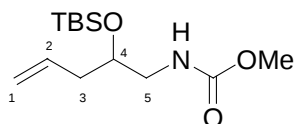
R_f 0.2 (ether / petroleum ether: 50:50)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84-5.74 (m, 1H, H-2), 5.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-1), 5.09 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H-1), 4.88 (br s, 1H, N-H), 3.84-3.76 (m, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (ddd, J = 13.6, 5.8, 4.1 Hz, 1H, H-5), 3.18 (dt, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H, H-5), 2.32-2.18 (m, 2H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 156.5 (C=O), 134.2 (C-2), 119.1 (C-1), 70.2 (C-4), 52.7 (OCH₃), 46.7 (C-5), 39.7 (C-3).

IR 3450, 2922, 1675, 1270 cm⁻¹.

164
Methyl [2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-pent-4-enyl]-carbamate



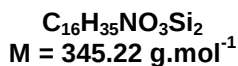
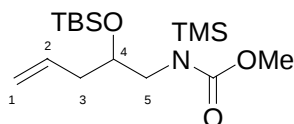
To a solution of 590 mg (3.7 mmol, 1.0 equiv) of the previous alcohol in 13 mL of DMF was added 1.0 g (14.8 mmol, 4.0 equiv) of imidazole at room temperature. When the imidazole was dissolved, 1.1 g (7.4 mmol, 2.0 equiv) of *tert*-butyldimethylsilyl chloride was added at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h and then 1 mL of MeOH and 10 mL of ether were added. The solution was stirred for 30 min. The mixture was washed twice with 2 mL of water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give 960 mg (95%) of crude TBS-ether **164** as a colorless oil.

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 20:80)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.85-5.73 (m, 1H, H-2), 5.09 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H-1), 5.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-1), 4.91 (br s, 1H, N-H), 3.87-3.76 (m, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (ddd, *J* = 13.6, 5.8, 4.1 Hz, 1H, H-5), 3.17 (dt, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H, H-5), 2.32-2.18 (m, 2H, H-3), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 156.5 (C=O), 134.4 (C-2), 118.1 (C-1), 70.5 (C-4), 52.5 (OCH₃), 46.5 (C-5), 40.1 (C-3), 26.4 (SiC(CH₃)₃), 18.4 (SiC(CH₃)₃), -4.1, -4.4 (Si(CH₃)₂).

IR 2988, 1680, 1463, 1275, 1262 cm⁻¹.

167**Methyl [2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-*N*-trimethylsilyl-pent-4-enyl]-carbamate**

To a solution of 500 mg (1.8 mmol, 1.0 equiv) of carbamate **164** and 590 μL (3.6 mmol, 2.0 equiv) of triethylamine in 6 mL of CH_2Cl_2 was added 500 μL (2.5 mmol, 1.4 equiv) of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate at 0°C . The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous CaCO_3 solution. The aqueous phase was extracted with $3 \times 10 \text{ mL}$ of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (ether / petroleum ether: 20:80) to give 250 mg (40%) of carbamate **167** as a colorless oil.

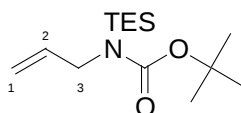
R_f 0.8 (ether / petroleum ether: 20:80)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.91-5.79 (m, 1H, H-2), 5.08 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.07 (d, $J = 16.9 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 3.84-3.73 (m, 1H, H-4), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.26 (ddd, $J = 13.6, 5.8, 4.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 3.16 (dt, $J = 13.6, 6.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 2.27-2.18 (m, 2H, H-3), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.26 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 156.5 (C=O), 134.4 (C-2), 118.1 (C-1), 70.5 (C-4), 52.5 (OCH_3), 46.5 (C-5), 40.1 (C-3), 26.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.1, -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR 2920, 1650, 1238, 1027 cm^{-1} .

169
tert-Butyl allyl-N-triethylsilyl-carbamate



$$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$$

$$M = 271.10 \text{ g.mol}^{-1}$$

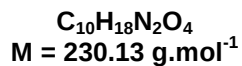
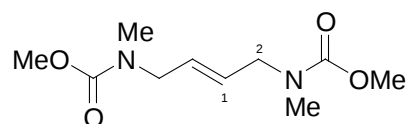
To a solution of 180 mg (1.1 mmol, 1.0 equiv) of carbamate **157** and 320 μL (2.2 mmol, 2.0 equiv) of triethylamine in 4 mL of CH_2Cl_2 was added 390 μL (1.7 mmol, 1.5 equiv) of triethylsilyl trifluoromethanesulfonate at 0°C . The resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and at room temperature for 1 h. It was then quenched with a saturated aqueous CaCO_3 solution. The aqueous phase was extracted with 3x10 mL of CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give 275 mg (90%) of carbamate **169** as a yellow oil.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 20:80)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.93-5.77 (m, 1H, H-2), 5.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-1), 5.08 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-1), 3.80-3.70 (m, 2H, H-3), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 156.2 (C=O), 135.3 (C-2), 116.1 (C-1), 79.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.5 (C-3), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.0 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

IR 3005, 1702, 1275, 1261 cm^{-1} .

166**Methyl [4-(methoxycarbonyl-methyl-amino)-but-2-enyl]-methyl-carbamate**

To a solution of 50 mg (0.4 mmol, 1.0 equiv) of carbamate **165** and 20 μL (10 mol%) of $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ in 1 mL of CH_2Cl_2 degassed three times under Ar, was added 13 mg (5 mol%) of Hoveyda-Blechert's catalyst. The resulting mixture was heated at 40°C for 72 h. Solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (10:90 to 90:10) to give 9 mg (20%) of carbamate **166**.

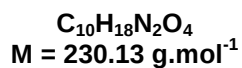
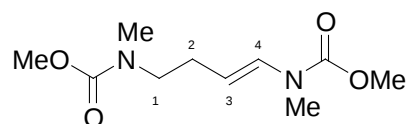
R_f 0.2 (ether / petroleum ether: 50:50)

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.54-5.52 (m, 2H, H-1), 3.93-3.87 (m, 2H, H-2), 3.85-3.80 (m, 2H, H-2), 3.70 (s, 6H, OCH_3), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 2.83 (s, 3H, NCH_3).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 157.3 (C=O), 128.4 (C-1), 53.1 (OCH_3), 50.6 (C-2), 34.4 (NCH_3), 33.7 (NCH_3).

IR 3005, 1697, 1275, 1261 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 248 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 231 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Methyl [4-(methoxycarbonyl-methyl-amino)-but-3-enyl]-methyl-carbamate

7 mg (16%) of this carbamate were obtained as a co-product of the previous reaction.

R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 50:50)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.08-6.84 (m, 1H, H-4), 4.76-4.74 (m, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.33-3.28 (m, 2H, H-2), 3.01 (s, 3H, NCH₃), 2.88 (s, 3H, NCH₃), 2.33-2.30 (m, 2H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 157.4 (C=O), 131.0 (C-4), 105.0 (C-3), 52.9 (OCH₃), 35.4 (NCH₃), 31.3 (C-2), 30.7 (C-1).

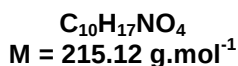
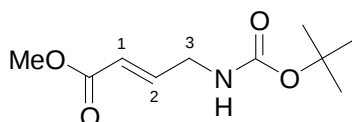
IR 3005, 1697, 1275, 1261 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 248 (M+NH₄⁺), 231 (M+H⁺).

General procedure for cross metathesis reactions

The reaction was performed in a 25 mL Schlenk equipped with a condenser. The alkenes and the boron-based Lewis acid in 2 mL of CH₂Cl₂ or toluene were degassed once. Hoveyda-Blechert's catalyst (5 mol%) was added and the mixture was heated at 40°C or 80°C for 12 hours. 2 mL of MeOH were then added and the resulted mixture was stirred for 15 min. Solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

171
Methyl 4-*tert*-butyloxy-carbonylamino-but-2-enoate



Reaction between compound **157** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) and methyl acrylate (34 μ L, 0.4 mmol, 1.0 equiv) with Cy₂BCl (10 mol%) gives alkene **171** in 84% yield (68 mg, 0.3 mmol).

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 60:40)

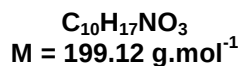
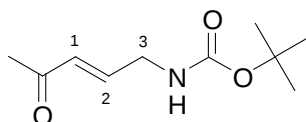
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.94 (dt, *J* = 15.7, 4.8 Hz, 1H, H-2), 5.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-1), 4.75 (br s, 1H, N-H), 3.97-3.91 (m, 2H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.0 (C=O_{ester}), 156.0 (C=O_{carbamate}), 145.5 (C-2), 121.2 (C-1), 80.4 (C(CH₃)₃), 52.1 (OCH₃), 41.7 (C-3), 28.8 (C(CH₃)₃).

IR 1696, 1517, 1366 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 233 (M+NH₄⁺), 216 (M+H⁺).

172
tert-Butyl (4-oxopent-2-enyl)-carbamate



Reaction between compound **157** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) and methyl vinyl ketone (30 μ L, 0.4 mmol, 1.0 equiv) with Cy₂BCl (10 mol%) gives alkene **172** in quantitative yield (75 mg, 0.4 mmol).

R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 60:40)

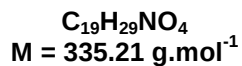
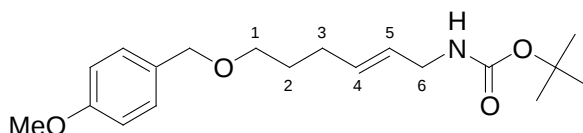
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.75 (dt, J = 16.3, 4.6 Hz, 1H, H-2), 6.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H, H-1), 4.80 (br s, 1H, N-H), 3.98-3.94 (m, 2H, H-3), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 198.6 (C=O_{ketone}), 156.1 (C=O_{carbamate}), 144.3 (C-2), 129.2 (C-1), 80.4 (C(CH₃)₃), 41.8 (C-3), 28.7 (C(CH₃)₃), 27.5 (CH₃).

IR 1677, 1517, 1366 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) m/z 217 (M+NH₄⁺), 200 (M+H⁺), 161, 144, 100.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₇NO₃: C, 60.28; H, 8.60. Found: C, 60.17; H, 8.60.

tert-Butyl [6-(4-methoxy-benzyloxy)-hex-2-enyl]-carbamate

Reaction between compound **157** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) and olefin **175** (94 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) with ArO_2BCl (10 mol%) gives the desired alkene in 40% yield (51 mg, 0.2 mmol).

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 40:60)

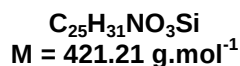
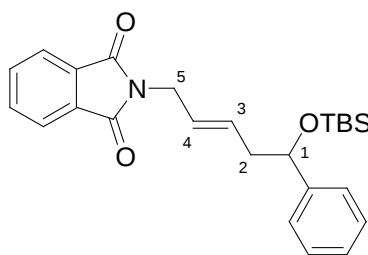
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-ar), 5.63-5.56 (m, 1H, H-4), 5.50-5.42 (m, 1H, H-5), 4.56 (br s, 1H, N-H), 4.44 (s, 2H, OCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.71-3.65 (m, 2H, H-6), 3.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-1), 2.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3), 1.68 (quint., $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 159.5 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 156.1 (C=O), 132.7 (C-4), 130.9 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 129.6 (C-ar), 127.2 (C-5), 114.1 (C-ar), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 72.9 (OCH_2), 69.7 (C-1), 55.7 (OCH_3), 42.9 (C-6), 30.1 (C-2), 29.6 (C-3), 28.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR 1715, 1611, 1511 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$), 312, 263, 241.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 68.03; H, 8.71. Found: C, 67.97; H, 8.83.

2-[5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-phenyl-pent-2-enyl]-isoindole-1,3-dione

Reaction between compound **173** (62 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) and olefin **176** (260 mg, 0.9 mmol, 3.0 equiv) with ArO_2BCl (10 mol%) gives the desired alkene in 38% yield (53 mg, 0.1 mmol) as an unseparable mixture of *E* / *Z* diastereomers in a 4:1 *ratio*.

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 60:40)

Major diastereomer (*E*):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.89-7.85 (m, 2H, H-ar), 7.76-7.72 (m, 2H, H-ar), 7.30-7.25 (m, 5H, H-ar), 5.76-5.64 (m, 1H, H-4), 5.58-5.51 (m, 1H, H-3), 4.65 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H, H-1), 4.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-5), 2.46-2.30 (m, 2H, H-2), 0.84 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.00 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

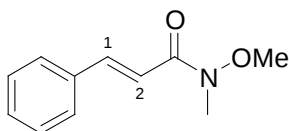
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 168.3 (C=O), 145.3 (C_q -ar), 134.3 (C-ar), 132.6 (C_q -ar), 131.4 (C-4), 128.3, 127.3, 126.2 (C-ar), 126.1 (C-3), 123.6 (C-ar), 75.2 (C-1), 44.2 (C-2), 39.7 (C-5), 26.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.3, -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR 2927, 2368, 1713, 1390 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 439 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 422 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 71.22; H, 7.41. Found: C, 70.93; H, 7.52.

177
***N*-Methoxy-*N*-methyl-3-phenyl-acrylamide**



C₁₁H₁₃NO₂
M = 191.09 g.mol⁻¹

Reaction between *N*-methoxy-*N*-methyl-acrylamide (38 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) and styrene (38 μ L, 0.3 mmol, 1.0 equiv) with PhBCl₂ (20 mol%) gives alkene **177** in 49% yield (31 mg, 0.2 mmol).

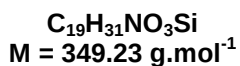
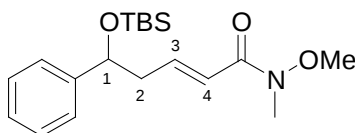
R_f 0.3 (ether / petroleum ether: 60:40)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-1), 7.60-7.57 (m, 2H, H-ar), 7.47-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.06 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.0 (C=O), 143.9 (C-1), 136.2 (C_q-ar), 130.3, 129.2, 128.5 (C-ar), 116.2 (C-2), 62.3 (OCH₃), 32.9 (NCH₃).

IR 2659, 2624, 1738, 1655, 1376 cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₃NO₂: C, 69.09; H, 6.85. Found: C, 69.11; H, 7.09.

***N*-Methoxy *N*-methyl 5-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-phenylpent-2-enamide**

Reaction between *N*-methoxy-*N*-methyl-acrylamide (38 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) and alkene **176** (88 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) with Cy₂BCl (10 mol%) gives the desired alkene in 53% yield (61 mg, 0.2 mmol).

R_f 0.5 (ether / petroleum ether: 60:40)

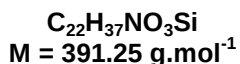
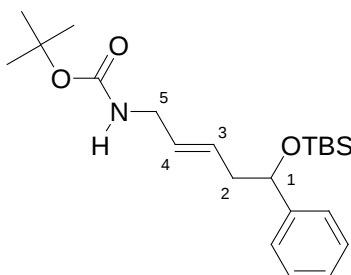
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32-7.24 (m, 5H, H-ar), 6.96 (dt, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 1H, H-3), 6.35 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H-4), 4.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, NCH₃), 2.64-2.58 (m, 2H, H-2), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂), -0.12 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.1 (C=O), 144.9 (C_q-ar), 144.4 (C-3), 128.5, 127.6, 126.2 (C-ar), 121.4 (C-4), 74.5 (C-1), 62.1 (OCH₃), 44.5 (C-2), 32.7 (NCH₃), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 18.5 (SiC(CH₃)₃), -4.3, -4.5 (Si(CH₃)₂).

IR 1738, 1664, 1372, 1269, 1216 cm⁻¹.

MS (ID, ICP NH₃) *m/z* 366 (M+NH₃), 350 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₁₉H₃₁NO₃Si: C, 65.29; H, 8.94. Found: C, 65.01; H, 8.91.

***tert*-Butyl [5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-phenyl-pent-2-enyl]-carbamate**

Reaction between compound **157** (53 mg, 0.3 mmol, 1.0 equiv) and olefin **176** (260 mg, 0.9 mmol, 3.0 equiv) with ArO_2BCl (10 mol%) gives the desired alkene in 31% yield (40 mg, 0.1 mmol).

R_f 0.9 (ether / petroleum ether: 40:60)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34-7.24 (m, 5H, H-ar), 5.63-5.56 (m, 1H, H-4), 5.48-5.42 (m, 1H, H-3), 4.67 (dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 1H, H-1), 3.72-3.64 (m, 2H, H-5), 2.46-2.32 (m, 2H, H-2), 1.45 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 156.1 (C=O), 145.4 ($\text{C}_q\text{-ar}$), 129.6 (C-3), 129.3 (C-4), 128.4, 127.4, 126.2, (C-ar), 77.4 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 74.9 (C-1), 44.2 (C-2), 42.9 (C-5), 28.8 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.2, -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR 2928, 2359, 2342, 1701, 1499, 1368 cm^{-1} .

MS (ID, ICP NH_3) m/z 391(M), 336, 260, 221, 204.

HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$: 391.2543. Found: 391.2546.